

‘Slordig omspringen met antibiotica kunnen we niet gebruiken’

# De ongehinderde opmars van ESBL

Heleen Croonen

De antibiotica tegen de buikpijn van de kip, zorgen voor een groeiende resistentie van bacteriën bij mensen. Het laatste redmiddel, carbapenem, wordt steeds vaker ingezet.

**‘E**SBL: superbacterie of onrustzaaier’ kopte microbioloog Han de Neeling van het RIVM in 2002 nog in een opinie in het *Infectieziektebulletin* naar aanleiding van een uitbraak in een Schots ziekenhuis. De krantenkoppen leken destijds onnodig onrust te zaaien, want de algemene bevolking had nauwelijks ESBL-producerende bacteriën onder de leden, lieten de registraties van ISIS en het project Resistentiepeiling in de Streek-

laboratoria voor Volksgezondheid zien. Ook de jaren daarna bleven de prevalentiecijfers laag, met minder dan 1 procent in de Volksgezondheid Toekomst Verkenning uit 2006 en een 0,5 procent in het Prezies-onderzoek uit 2007 naar ziekenhuisinfecties.

Vandaag de dag is dat wel anders. De schatting van het aantal dragers van ESBL-vormende bacteriën bij ziekenhuisopname is opgelopen tot 4 procent, zo bleek uit het deskundigenoverleg

Een belangrijk deel van de ESBL's bij mensen is verwant aan die op de kip.

beeld: Getty Images



## Wat is ESBL?

De afkorting ESBL staat voor Extended Spectrum Bèta-Lactamase. Dit is een enzym waarmee bacteriën resistent worden tegen antibiotica met een bètalactamring in het molecuul zoals cefalosporines en penicillines. Bacteriën wisselen onderling stukjes DNA uit, waarmee ze de ESBL-enzymen kunnen maken. Met name resistente darmbacteriën zoals *Klebsiella* en *Escherichia coli* kunnen gevaarlijk zijn voor de verzwakte mens. Ze zijn de grootste verwekkers van urineweginfecties. Mensen kunnen maanden drager blijven van de ESBL-positieve bacterie, zo blijkt uit onderzoek van arts-microbioloog Maurine Leverstein-van Hall en epidemioloog Jan Muilwijk, beiden van het RIVM.

De microbiologische detectie van een ESBL is veel moeilijker dan bijvoorbeeld een MRSA. Er zijn namelijk meerdere genen die leiden tot de ESBL-enzymen en ze kunnen zowel op een losse plasmide liggen, als op het eigen bacterie-DNA. Regelmatig worden nog nieuwe enzymen ontdekt. De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie heeft een protocol voor detectie van ESBL, te vinden op hun website.



van 30 maart 2010. Bij ernstige infecties is de ESBL-resistentie in 2008 bijna 5 procent bij *E. coli*-bacteriën en bijna 8 procent voor *K. pneumoniae*, volgens de ISIS-databank die zich sinds 2007 samen met de vereniging van microbiologen NVMM speciaal richt op de antimicrobiële resistentie in de ISIS-AR.

Het toenemend aantal dragers is niet het enige waarover deskundigen zich druk maken.

In 2002 schreef De Neeling nog dat er geen verschil is in klinisch beloop tussen patiënten die met antibioticagevoelige of -resistente bacteriën zijn besmet. In beide groepen is de mortaliteit hoog met 40 procent. Het gaat hier om ernstige infecties bij heel jonge of oude mensen met een gestoord immuunsysteem. Het deskundigenoverleg van 30 maart jongstleden meldt in haar advies aan de ministers van Volksgezondheid en Landbouw: 'Er zijn

aanwijzingen dat de mortaliteit en mortaliteit wel degelijk hoger kunnen zijn met deze ernstige infecties met ESBL-producerende darmbacteriën.'

Goed, de frequentie van het aandeel resistente bac-

teriën is dan toegenomen, in grote lijnen is dat stuk uit 2002 nog steeds waar, zegt De Neeling in een reactie. De prognose van een gramnegatieve urosepsis is nog steeds slecht met 30 tot 40 procent van de mensen die het niet haalt, resistent of niet, dat maakt klinisch niet veel verschil. En het effect van de antibiotica wordt vaak overschat. De Neeling: 'De endotoxinen van de bacteriën worden er niet mee weggenomen, dat zullen mensen toch op eigen kracht moeten doen. Gewone adviezen kunnen ook

veel betekenen bij de strijd tegen een urosepsis: goed drinken, geen katheter inbrengen als het niet echt nodig is en voorkomen dat er urine stil blijft staan in de blaas.'

## Microbioloog in de supermarkt

Hoe komt het dat de ESBL-bevattende bacteriën vaker voorkomen en, volgens de adviseurs, zieker maken, dan in 2002? Voorheen kwamen ze via de buitenlandse patiënt naar onze ziekenhuizen, maar televisieprogramma's als TROS Radar en Zembla brachten de publieke aandacht op een nieuwe ingang: de intensieve veehouderij. Ook de deskundigen komen tot deze conclusie en willen dat de Gezondheidsraad de volksgezondheidsrisico's van de toenemende antibioticaresistentie in die sector gaat uitpluizen. Het was al bekend dat resistente ESBL-producerende bacteriën worden gevonden in darmen van vleeskuikens, maar niet hoeveel ze in het vlees in het koelvak zaten. Totdat Jan Kluytmans uit Breda naar de supermarkt ging om vlees te kopen. Van de kip die deze arts-microbioloog kocht bleek 87 procent ESBL-positief. Het werd landelijk nieuws.

De volgende vraag is: kun je met deze resistente bacterie gekoloniseerd raken door het eten van deze kip? Dat is nog niet bekend. Op dit moment vindt een nationale studie plaats naar het voorkomen van ESBL-producerende bacteriën bij patiënten in de eerstelijnsgezondheidszorg en in de ziekenhuizen. De meeste ESBL's bij mensen zijn anders dan die op de kip worden gevonden. Maar een belangrijk deel van de ESBL's bij mensen bleek wel degelijk verwant aan die op de kip. Alle aanwijzingen ten spijt, is het nauwelijks te bewijzen dat grotere veebedrijven inderdaad zorgen voor meer besmettin-

**Het is nauwelijks te bewijzen dat grote veebedrijven voor meer besmettingen zorgen**

## Wat slikt een kip?

In 2005 mochten antibiotica niet meer in diervoeding als groeibevorderaar, en in de jaren daarna zijn dierenartsen het vaker gaan voorschrijven. Maar waarom deden de dierenartsen dat? Volgens de pluimveesector zijn er twee redenen. Het bleek dat de dieren vaker ziek werden, toen de groeibevorderaars niet meer in de voeding zaten. In dezelfde periode is het diermeel uit de kippenvoeding gehaald, vanwege het risico van BSE die het syndroom van Creutzfeldt-Jakob bij mensen kan veroorzaken. Dat had ook een negatief effect op de dierengezondheid. De oplossing voor beide problemen was meer antibiotica. Meestal was de indicatie 'digestie', oftewel darmproblemen bij de kuikens. Wat slikt een kuikenstal daartegen? Meestal amoxicilline, gevolgd door het veterinair tylosine en op de derde plaats doxycycline, volgens de cijfers van de sector uit 2007. Ook andere 'mensenantibiotica', zoals cotrimoxazol en ampicilline, gaan er bij de kuikens in. Het rapport van Berenschot, waar ook de uitzending van Radar zich op baseerde, gaat uit van een andere top 3; daar staat cotrimoxazol op de tweede plaats. De kippen krijgen ook derde generaties cefalosporines, zoals het veterinair Ceftiofur, volgens het *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* waarschijnlijk de oorzaak van de toename aan ESBL's. In maart dit jaar heeft de vereniging van dierenartsen, de KNMvD een verbod afgekondigd op gebruik van cefalosporines bij kippen. Het masterplan van de vleeskuikensector pleit voor verplichte registratie van het antibioticagebruik, meer overleg met de dierenarts over de gezondheid van de dieren en naleven van een formulier. Het adviesrapport van Berenschot pleit juist voor ontkoppelen van het voorschrijven en verhandelen van antibiotica door dierenartsen.

Het vraagstuk van de antibiotica staat ook op de agenda van de veehouderij, die heeft te kampen met veel te scherpe consumentenprijzen voor vlees, waardoor investeringen in alternatieven voor antibiotica niet mogelijk zijn. De samenwerking tussen een aantal grote instituten 'Kennisketen infectieziekten dier' werkt nu aan een oplossing, maar signaleert dat veel onderzoek nodig is, waarvan we pas over een paar jaar de vruchten zullen plukken.

beeld: Shutterstock



gen door zoönosen bij mensen. Dat geldt niet alleen voor antibioticumresistentie zoals met ESBL, maar ook voor influenza, salmonella en toxoplasma, zag het RIVM al in 2008.

### Resistentie via de achterdeur

Dat de ESBL-resistentie toenam, signaleerde arts-microbioloog Jan Kaan al in 2006, in het MC-artikel 'Verpleeghuizen worstelen met ESBL', dat hij schreef met andere artsen-microbiologen en een specialist ouderengeneeskunde (MC 49/2006: 1988). Voor verpleeghuizen was isolatie praktisch lastiger uitvoerbaar dan voor ziekenhuizen, zeker omdat een WIP-richtlijn (Werkgroep Infectie Preventie) voor contact-isolatie in verpleeghuizen ontbrak. Een aantal directies van verpleeghuizen hield de deur al

dicht voor MRSA-besmette patiënten; de ESBL-besmette patiënten wachtte steeds meer hetzelfde lot. De microbiologen riepen op tot een praktisch uitvoerbare richtlijn voor infectiepreventie in verpleeghuizen, zeker gezien de omvangrijke uitwisseling van patiënten tussen ziekenhuizen en verpleeghuizen. Daar wachten ze nog steeds op, want een WIP-richtlijn voor verpleeghuizen is er nog steeds niet. Er is zelfs een casus bekend van een ESBL-postieve patiënt die 270 dagen op een 'verkeerd bed' heeft gelegen, à 1000 euro per dag.

### Opmars carbapenem

In Nederland zijn de protocollen WIP en de SWAB (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid) voor antibioticumkeus steeds keurig opge-

## SAMENVATTING

- ESB�-vormende bacteriën komen vaker voor en maken mensen zieker dan voorheen.
- Het grootschalige antibioticagebruik in de intensieve veehouderij heeft voor hoge resistentiecijfers gezorgd, ook op het vlees in de supermarkt.
- Vermoed wordt dat ook de mens hierdoor kan worden gekoloniseerd, maar dat is nog onderwerp van onderzoek.
- Het nog beschikbare antibiotica-arsenaal dunt uit. Terughoudendheid voor zowel arts als dierenarts blijft het devies.

volgd, waardoor de resistentie hier altijd laag is geweest. Kaan ergert zich aan het feit dat de dokters de protocollen netjes volgen, terwijl de dierenartsen kwistig zijn met antibiotica. 'Wij kunnen niet gebruiken dat er buiten de ziekenhuizen zo slordig wordt omgesprongen met antibiotica. Bij kippen wordt de hele stal behandeld, als er dieren ziek zijn. Groepsbehandeling gebeurt niet in een ziekenhuis, terwijl het in de kippenhouderij geregeld plaatsvindt', constateert Kaan.

In 2002 stond in het *Infectieziektenbulletin* dat een ESB�-dragende bacterie nog gevoelig was voor veel antibiotica, zoals trimethoprim, cotrimoxazol, de chinolonen, de carbapenems en de aminoglycosiden. Inmiddels laten cijfers uit het NethMap-onderzoek van de SWAB uit 2009 verontrustende cijfers zien. *E. coli* is meer resistent tegen amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur en eerste- en tweedegeneratiecefalosporines. Ook het clavulaanzuur, dat in het veelgebruikte Augmentin ESB� onklaar moet maken, wordt dus soms omzeild. Deskundigen verschillen hierover van mening, volgens De Neeling, maar in de kliniek is al jaren een omslag zichtbaar van amoxicilline naar Augmentin.

*Klebsiella pneumoniae* verweert zich steeds beter tegen de cefalosporines op intensive cares. Op dit moment wordt onderzocht in hoeverre ESB� daarbij een rol speelt. Het is dan ook niet vreemd dat carbapenem steeds vaker wordt ingezet. Het Earss-rapport in 2008, een doorlopend Europees onderzoek naar resistentie, komt ook tot de conclusie dat er snelle verspreiding van ESB�-resistentie heeft plaatsgevonden tegen de derdegeneratiecefalosporines, ook in de Noord-Europese landen. De deskundigen die 30 maart bijeenkwamen vrezden dat het laatstelijnantibioticum carbapenem vaker zal worden geadviseerd. Door het brede spectrum

zal het de resistentie van de bacteriën verder aanjagen.


## Te breed, te vroeg

Het is niet vreemd dat carbapenem vaker zal worden ingezet. Kaan: 'In afwachting van het definitieve resultaat van de bloedkweek weet je eerst alleen dat het gaat om gramnegatieve stammen. De dag daarna is de naam van de bacterie bekend, en dat het mogelijk gaat om een ESB�-vormer. Al die tijd zijn antibiotica aangewezen waarvan je aanneemt dat ze effectief zijn.

Bij het vermoeden van een ESB�-vormende gramnegatieve staaf, moet je meteen naar een carbapenem.'

De volgende stap is dat er carbapenemase-vormende bacteriën ontstaan, die carbapenem onklaar maken. De artsen staan dan met lege handen. 'Behandelaars vinden het een klap in het gezicht als we het empirische antibioticumgebruik moeten opschalen', aldus Kaan.

Vooral in de urologie wordt vaak empirisch met antibiotica gewerkt; een kweek wordt relatief weinig ingestuurd. Een heet hangijzer, volgens Kaan. De NethMap-reportages laten al jaren stijgende *E. coli*-resistentie zien. Ook de huisartsen laten weinig urinekweken doen. Wanneer zij wegens gebrek aan succes toch laten kweken, gaat het meestal om een zeer resistente verwekker die niet heeft gereageerd op soms een aantal kuren.

De enige oplossing voor de ESB� is een nieuw antibioticum, dat zo duur is dat de dierenarts het niet zal gebruiken en de dokter terughoudend zal maken, bepleit professor Christina Vandenbroucke van het VUMC in een NOS-interview. Nu is er weinig financiële prikkel om een nieuw antibioticum te ontwikkelen, er zit dan ook niets in de pijplijn, constateert Kluytmans in hetzelfde interview. Alleen een langere patentperiode zou kunnen helpen. 



Eerdere MC-artikelen en links naar tv-uitzendingen en websites met aanvullende informatie over dit onderwerp vindt u bij dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl).

# praktijkperikel

## Leuke dingen doen

Voor mij zit een groepsleidster die zowel van haar huisarts als van haar therapeut het advies heeft gekregen even helemaal te stoppen met werken om aan zichzelf te kunnen werken en tijd te hebben om 'leuke dingen te gaan doen'.

Ik vraag haar of ze al weet welke leuke dingen ze nu gaat doen.

Ze lacht wat ongemakkelijk en vertelt dat ze op dit moment niet meer zo goed weet wat echt leuk is.

Ze vraagt aan mij als bedrijfsarts of ze door mag werken, maar dan wel wat minder en met enkele andere aanpassingen. Want ze heeft geen hekel aan haar werk.

Ik zeg dat dit kan en bekijk samen met haar wat verstandig is.

Als je soms even niet meer weet wat echt leuk is, kan werk uitkomst bieden.

Bronnen:

Pleidooi van AJ de Neeling, microbioloog RIVM, uit 2002:

<http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1307/esbl.html>

PREZIES-onderzoek naar ziekenhuisinfecties:

[http://www.rivm.nl/cib/publicaties/bulletin/jaargang\\_19/bull1902/ziekenhuisinfecties.jsp](http://www.rivm.nl/cib/publicaties/bulletin/jaargang_19/bull1902/ziekenhuisinfecties.jsp)

Veel gestelde vragen over ESBL:

<http://www.rivm.nl/cib/ESBL/Veelgestelde-vragen-ESBL.jsp>

Het advies van Deskundigen, waarmee Verburg en Klink hun beleid hebben opgesteld:

[http://www.minInv.nl/portal/page?\\_pageid=116,1640333&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL&p\\_news\\_item\\_id=2002660](http://www.minInv.nl/portal/page?_pageid=116,1640333&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_news_item_id=2002660)

Rapport van het RIVM uit 2008 over gevaren van grote veehouderijen:

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/215011002.pdf>

Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006 van het RIVM:

[http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o5462n30050.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o5462n30050.html)

RIVM onderzoek naar MRSA in de veehouderij:

<http://www.rivm.nl/cib/themas/veehouderij/>

Het EARSS rapport:

[http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008\\_final\\_tcm61-65020.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf)

Registratie van zoönose:

<http://www.medvetnet.org/cms/>

NethMap onderzoek:

[http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/1D61A8F6E60555F3C125763900414B7B/\\$FILE/nethmap2009\\_21-9-2009.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/1D61A8F6E60555F3C125763900414B7B/$FILE/nethmap2009_21-9-2009.pdf)

Richtlijn van de NVMM bij EBSL:

<http://www.nvmm.nl/richtlijnen/esbl-screening-en-confirmatie>

MC artikel 'Verpleeghuizen worstelen met ESBL':

<http://medischcontact.artsennet.nl/blad/Tijdschriftartikel/Verpleeghuizen-worstelen-met-ESBL.htm>

Uitzending TROS Radar 22 maart 2010:

<http://www.trosradar.nl/uitzending/>

Uitzending Zembla:

<http://zembla.vara.nl/Antibiotica-alarm.6784.0.html#c24433>

NOS interview met Kluytmans over MRSA:

<http://nos.nl/video/40184-artsmicrobioloog-kluytmans-over-mrsa.html>

Onderzoek waaruit blijkt dat mensen lang drager zijn:

<http://medischcontact.artsennet.nl/blad/Tijdschriftartikel/maanden-besmet-met-esbl.htm>

Maurine Leverstein-van Hall over surveillance van ESBL in de ISI-databank:

[http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3C138EBDC3C0F10CC125767200316543/\\$FILE/Artikel%20ESBL&surveillance%20Leverstein-van%20Hall.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3C138EBDC3C0F10CC125767200316543/$FILE/Artikel%20ESBL&surveillance%20Leverstein-van%20Hall.pdf)

Q&A van de pluimveesector:

<http://www.pve.nl/pve?waxtrapp=rklxDsHsuOpbPREcBdBWZ&context=nfMsHsuOpbPREC>

Rapportage over gebruik antibiotica bij kuikens 2007:

[http://www.pve.nl/wdocs/dbedrijfsnet/up1/ZyeniufIM\\_Meting\\_antibiotica\\_2008-1.docx-20100331164808.pdf](http://www.pve.nl/wdocs/dbedrijfsnet/up1/ZyeniufIM_Meting_antibiotica_2008-1.docx-20100331164808.pdf)

Het Berenschot onderzoek:

<http://www.trosradar.nl/fileadmin/uploads/tf/MRSA-RapportBerenschot.pdf>