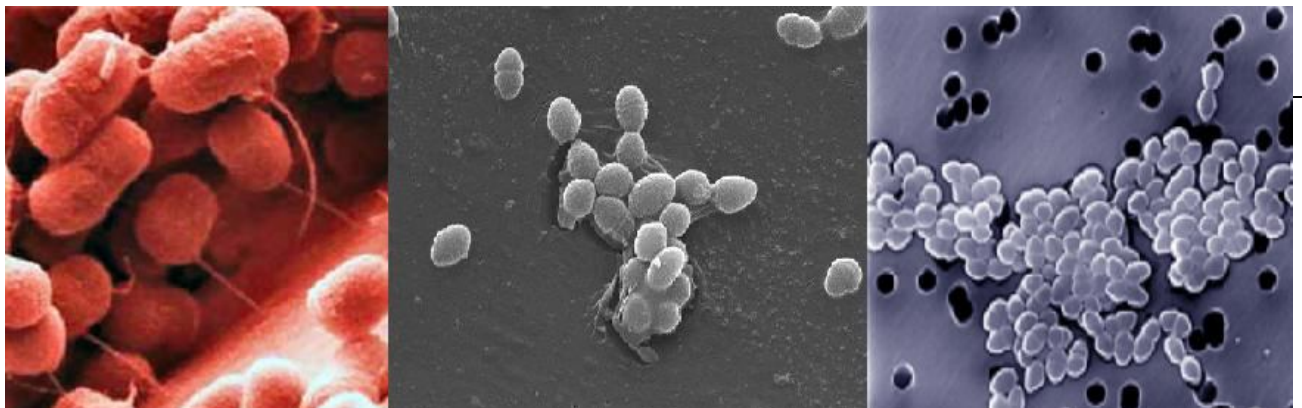




rijksuniversiteit
groningen

***Acinetobacter baumannii* en Vancomycine Resistente Enterokokken (VRE) zijn onderschatte globale gezondheidsrisico's voor de mens**

Door: Daan S. Pouwels



Gemaakt: 03/04 – 2009
Begeleider: H.M.J. Harmsen

Inhoudsopgave

Abstract.....	3
Introductie.....	3
Vraagstelling.....	4
<i>Acinetobacter baumannii</i>.....	4
Infecties.....	5
Antibiotica en antibioticumresistentie.....	6
Voorkomen en verspreiding.....	8
Behandeling.....	10
<i>Enterococcus faecium en Enterococcus faecalis</i>.....	11
Vancomycine-Resistente Enterokokken (VRE).....	12
Infecties.....	12
Antibioticumresistentie.....	12
Voorkomen en verspreiding.....	14
Behandeling.....	15
Discussie.....	15
Referenties.....	17

***Acinetobacter baumannii* en Vancomycine Resistente Enterokokken (VRE) zijn onderschatte globale gezondheidsrisico's voor de mens**

Door: S.D. Pouwels

Abstract

Ziekenhuizen hebben in toenemende mate last van ziekenhuisbacteriën zoals *Acinetobacter baumannii* en Vancomycine Resistente Enterokokken (VRE). Deze bacteriën zorgen bij gezonde mensen niet voor infecties maar wel in mensen die ernstig verzwakt zijn en in mensen met een onderdrukt immuunsysteem. Ze kunnen daar voor levensbedreigende infecties zorgen onder andere aan de huid, de zachte weefsels en de urinewegen. Deze bacteriën komen steeds meer voor in ziekenhuizen omdat ze steeds meer resistent worden tegen alle huidige antibiotica en omdat ze goed bestand zijn tegen schoonmaakmiddelen en droogte, waardoor ze goed kunnen overleven op medische apparatuur en andere in het ziekenhuis aanwezige spullen. In deze scriptie is onderzocht welke moleculaire mechanismen deze bacteriën hebben tegen antibiotica en waar deze bacteriën voorkomen en hoe ze zich verspreiden. De voornaamste methode van verspreiding is via de handen van het medisch personeel en via de in het ziekenhuis aanwezige apparatuur. Beide bacteriesoorten hebben meerdere geneilanden op het genoom of op plasmiden die zorgen voor antibioticumresistentie. Deze genetische eilanden kunnen zeer gemakkelijk doorgegeven worden aan andere bacteriën en zelfs aan andere bacteriesoorten. Dit leidt tot grote gevaren van snelle verspreiding van antibioticumresistentie. Steeds meer bacteriestammen en soorten zullen resistent worden tegen steeds meer antibiotica totdat ze zo goed als niet meer te bestrijden zijn met antibiotica. Het grootste verschil tussen VRE's en *A. baumannii* is dat VRE's in de darm leven van de mens en dus van nature al voorkomen in de mens en *A. baumannii* niet. Er zijn strengere regels nodig omtrent het omgaan met antibiotica en een betere voorlichting voor medisch personeel betreffende de hygiëneregels is noodzakelijk om dit probleem op een efficiënte manier te bestrijden.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, Vancomycine Resistente Enterokokken(VRE), antibioticumresistentie, verspreiding

Introductie

De laatste jaren zie je steeds vaker uitbraken van ziekenhuisbacteriën. Dat zijn uitbraken van bacteriën die zeer moeilijk te bestrijden zijn. Dit zijn bacteriën die normaal gesproken niet voor infecties of problemen zorgen maar in het ziekenhuis zijn ze zo dominant aanwezig dat ze in zeer sterk verzwakte mensen infecties kunnen veroorzaken. Infecties die in het ziekenhuis verworven zijn heten nosocomiale infecties. Ziekenhuisbacteriën zijn berucht om het veroorzaken van deze nosocomiale infecties. Een voorbeeld van een ziekenhuis bacterie is *Acinetobacter baumannii*, een normaal gesproken ongevaarlijke bacterie die in ziekenhuizen voor zeer veel problemen kan

zorgen als hij resistent is tegen meerdere antibiotica. Dit probleem van resistentie tegen steeds meer antibiotica is een steeds groter wordend probleem sinds de jaren '70 [1]. Vooral op de Intensive Care (IC) van een ziekenhuis liggen kwetsbare patiënten. Deze patiënten zijn vaak erg ziek waardoor ze verzwakt zijn en deze patiënten hebben tevens vaak grote wonden van een trauma of een operatie, wat een perfecte plek is voor ziekenhuisbacteriën om te koloniseren. In januari 2008 heeft *A. baumannii* voor grote problemen gezorgd in het Twente ziekenhuis in Enschede. Een Multi-Drug Resistente *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) is vanuit Turkije via een patiënt meegereisd naar Nederland en is vervolgens terechtgekomen in

het Ziekenhuis Medisch Spectrum Twente (MST). Omdat de bacterie moeilijk te bestrijden is met de gebruikelijke schoonmaak- en desinfectiemiddelen heeft de bacterie een dominante plek kunnen innemen in het ziekenhuis. Nadat deze bacterie bij drie mensen was geïsoleerd is er aan de noodbel getrokken en moest er een nood-IC worden gebouwd op het parkeerterrein. De 14 patiënten die al op de IC lagen werden samen met de drie besmette patiënten in quarantaine geplaatst en alle nieuwe patiënten werden in de nood-IC behandeld. Na vaak en grondig desinfecteren en steriliseren van de besmette ruimtes in het ziekenhuis konden de ruimtes weer gebruikt worden. Het spreekt voor zich dat een uitbraak als deze zeer onwenselijk is en grote financiële schade met zich meebrengt. Verder liepen de patiënten risico's op nosocomiale infecties met deze bacterie. Door het snel en grondig optreden van het Twente ziekenhuis kon deze uitbraak tijdig beëindigd worden zonder fatale slachtoffers te maken.

Een andere groep van zeer gevaarlijke ziekenhuisbacteriën zijn de 'Vancomycine Resistente Enterokokken' (VRE's). De belangrijkste leden van deze groep zijn de *Enterococcus faecium* en de *Enterococcus faecalis*. Deze bacteriën zijn van nature resistent tegen heel veel antibiotica en ze verwerven zeer makkelijk resistentie tegen nieuwe antibiotica. Wat dit bij uitstek een zeer gevaarlijke groep bacteriën maakt. Sinds 1988 zijn van deze bacteriën ook stammen geïsoleerd die resistent zijn tegen vancomycine, dit gebeurde voor het eerst in Engeland [2]. Dit antibioticum is één van de laatste antibiotica waar enterokokken tot die tijd nog niet resistent tegen waren. Daarom is sindsdien veel onderzoek verricht om dit probleem te stoppen. In 2004 bleek na een grote studie in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC-U) dat 27,5% van de patiënten in risicovolle afdelingen ampicilline resistente enterokokken te hebben [3]. Dit is een groot risico omdat deze enterokokken zeer gemakkelijk via horizontale genoverdracht

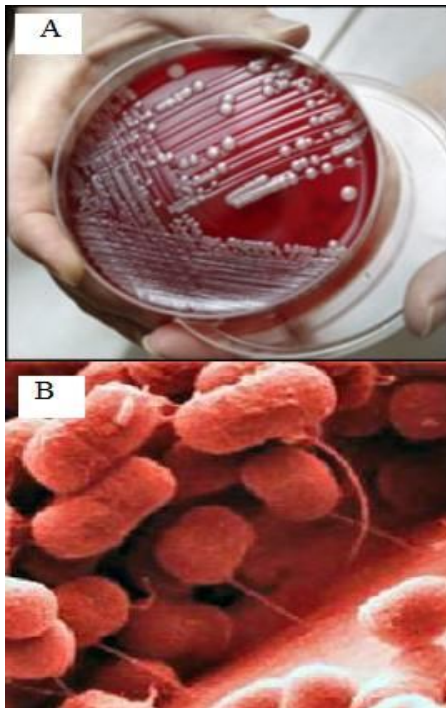
vancomycine-resistentie ontvangen. Dat is overdracht van genetisch materiaal, niet aan het nageslacht zoals bij verticale genoverdracht maar aan andere bacteriën of zelfs aan andere bacterie soorten. Dit was het geval in 1999 toen de eerste VRE in Nederland werd geïsoleerd in Amsterdam en in 2000 was er een uitbraak in het Eemland Ziekenhuis te Amersfoort waarbij 12 mensen besmet waren met VRE's, waarna verschillende afdelingen gedurende 12 dagen gesloten moesten blijven [4]. Dit heeft ertoe geleid dat er in ziekenhuizen in Nederland een nieuw beleid is ter bestrijding en voorkoming van VRE-uitbraken. Er wordt beter gelet op de hygiëne, met als prioriteit de handhygiëne omdat verondersteld wordt dat dit de voornaamste methode van overdracht is [5]. Besmetting met VRE's is niet gevaarlijk in gezonde mensen, maar in mensen met een verzwakt immuun systeem kan het leiden tot nosocomiale infecties die dodelijk kunnen zijn. Maar het grootste gevaar zit in het feit dat VRE's hun vancomycine-resistentie makkelijk horizontaal kunnen overdragen aan andere bacteriën zoals Methicilline Resistente *Staphylococcus aureus*, oftewel MRSA's, welke nog wel gevoelig zijn voor vancomycine. Maar waarneer horizontale gen overdracht plaatsvindt en MRSA's hierbij vancomycine-resistentie verwerven zijn ze bijna niet meer te bestrijden en ontstaat er een groot gezondheidsrisico. Na studie blijkt dat 9,5 tot 19% van de mensen die VRE's bij zich dragen ook MRSA bij zich dragen [6]. De kans op een uitbraak van vancomycin-resistente *Staphylococcus aureus* is dus heel groot.

Vraagstelling

In deze scriptie wordt beschreven wat de moleculaire mechanismen zijn van de antibiotica resistentie van *A. baumannii* en van *E. faecium* en *E. faecalis* en hoe deze van elkaar verschillen. Tevens zal er gekeken worden naar het voorkomen van deze bacteriën en hun verspreiding, in het ziekenhuis en daarbuiten.

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter baumannii is een bacterie uit de genus *Acinetobacter*. In de jaren '80 werd bekend dat *Acinetobacter* bacteriën voor nosocomiale infecties konden zorgen en sindsdien werd er veel onderzoek naar gedaan. Er zijn daardoor veel soorten geïdentificeerd in de genus *Acinetobacter*. Er zijn ondertussen 17 soorten bekend en 15 genetische soorten die nog geen juiste naam hebben gekregen, deze zijn ontdekt met DNA-DNA hybridisatie [1]. *A. baumannii* is een niet fermentatieve, oxidase-negatieve, katalase-negatieve, aerobe, gram-negatieve bacil. *Acinetobacter* betekent in het Grieks "bewegingloze bacterie," die naam hebben ze gekregen omdat *Acinetobacter*-bacteriën geen flagel hebben en daarom dus ook niet uit zichzelf kunnen bewegen. *A. baumannii* zijn kleine staafvormige bacteriën van 1 tot 1,5 µm in doorsnede en ze zijn ongeveer 1,5 tot 2,5 µm lang. Maar in de stationaire fase wordt *A. baumannii* steeds meer kok-vormig. Wanneer *A. baumannii* uitgeplaat wordt zal hij kleine grijs-witte kolonies vormen (zie figuur 1) [7].

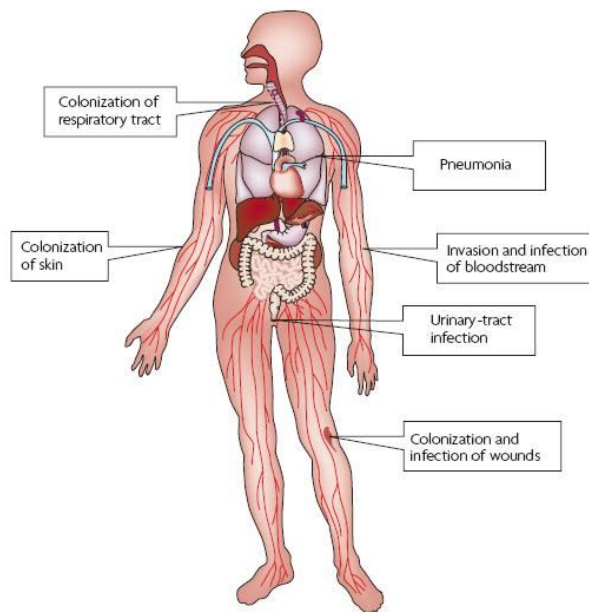


Figuur 1: A: kolonies van *A. baumannii* op een bloed-agarplaat, B: SEM plaatje van *A. baumannii*

Infecties

A. baumannii is normaal gesproken een opportunistische bacterie en zal bij gezonde mensen geen infecties veroorzaken maar wanneer de patiënt ernstig verzwakt is bijvoorbeeld door een trauma, operatie of als het immuunsysteem niet goed werkt dan kan *A. baumannii* infecties veroorzaken. Door de infectie kan de patiënt last krijgen van pneumonie, huid- en weefselinfecties, wondinfecties, urineweginfecties, secundaire meningitis en bloedvergiftiging oftewel sepsis (zie figuur 2). Deze infecties leiden in 7,8 tot 23% tot de dood. Dat deze getallen zo ver uit elkaar liggen heeft te maken met het feit dat het vaak zeer moeilijk is vast te stellen of de sterfte kwam door de *A. baumannii*-infectie of door het andere ziektebeeld waarvoor de patiënten in het ziekenhuis waren. De secundaire meningitis komt het meest voor bij patiënten die net een hersenoperatie hebben gehad. Deze patiënten hebben een slechte levensverwachting. De wondinfecties komen het meest voor bij mensen die een ernstig trauma hebben opgelopen. Een bekend voorbeeld hiervan zijn de uitbraken van *A. baumannii* bij soldaten die gewond zijn geraakt in de Irak-oorlog. Urineweginfecties zie je vaak bij patiënten die een katheter gekregen hebben. Sinds kort komen er ook steeds meer gevallen bij van *A. baumannii*-infecties die buiten het ziekenhuis zijn verkregen. Bijna al deze gevallen komen voor in gebieden met een tropisch klimaat. Het gaat dan vaak om pneumonie die kan leiden tot bloedvergiftiging. In de meeste gevallen gaat het om individuen die vatbaar zijn voor pneumonie om verschillende redenen zoals, alcoholisme, roken, COPD of diabetes mellitus [7]. Van deze patiënten heeft 40 tot 64% deze infectie niet overleefd. Andere vormen van *A. baumannii*-infecties die niet in het ziekenhuis zijn verkregen zijn zeer zeldzaam [1, 7]. Er zijn momenteel 16 genomische eilandjes bekend die ervoor zorgen dat *A. baumannii* virulent is. Zo zitten in sommige eilandjes genen die coderen voor cel-envelop-

biosynthese, autoinducer productie, pilus-biogenese en het lipide-metabolisme. Hoe al deze mechanismen samen voor een virulente bacterie kunnen zorgen is nog niet geheel bekend [8]. Risicofactoren voor het verkrijgen van een infectie met *A. baumannii* zijn: het lang in het ziekenhuis verblijven, blootstelling aan een Intensive Care Unit (ICU), gebruik van mechanische ventilatiesystemen, gebruik van antibiotica, recente operaties, het oplopen van oorlogswonden en een onderliggende ziekte die het immuunsysteem verzwakt.



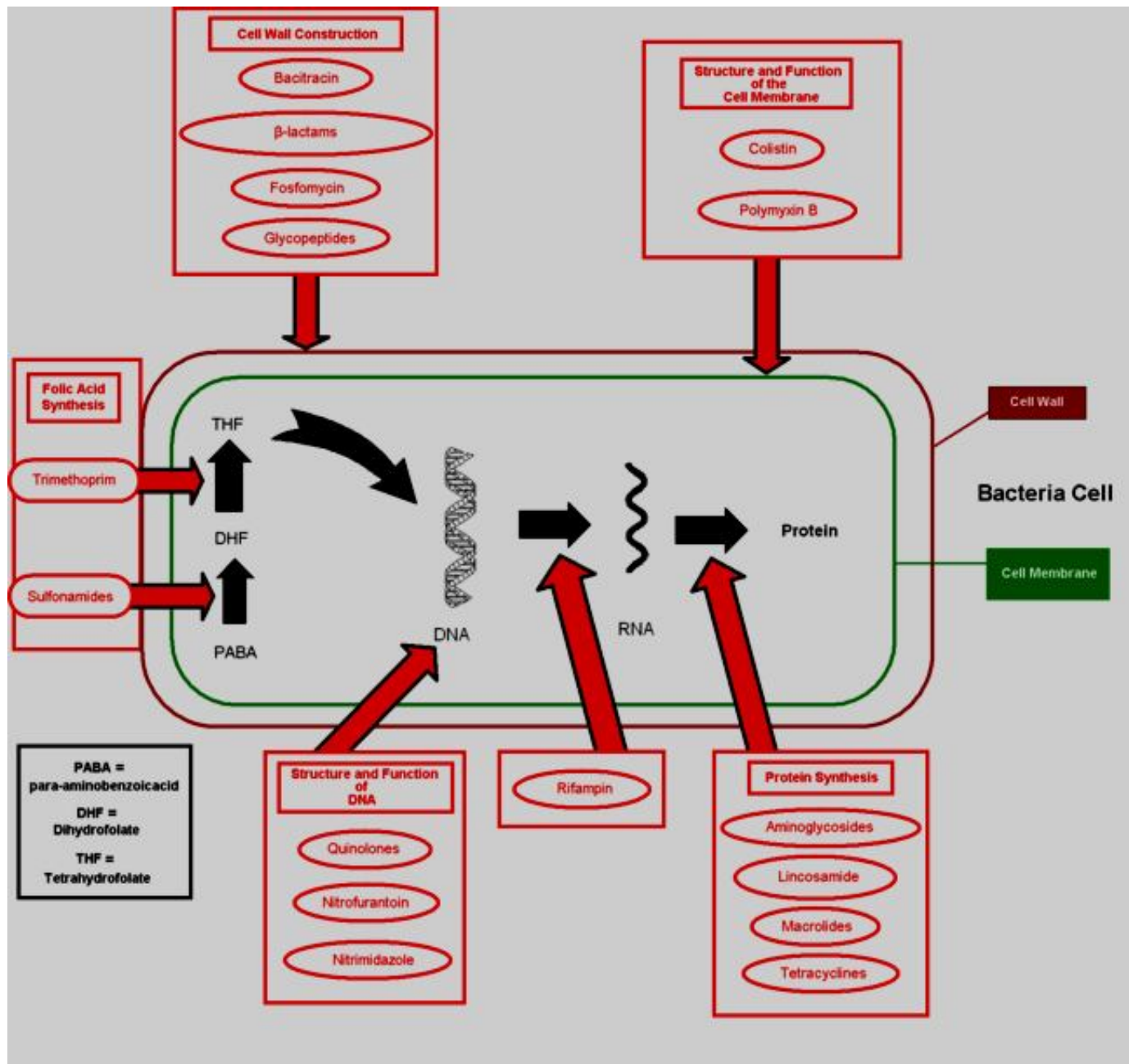
Figuur 2: De plekken in het lichaam die het meest door *A. baumannii* gekoloniseerd worden en de meest voorkomende infecties veroorzaakt door *A. baumannii*. Dijkshoorn, L. et al, 2007.

Antibiotica en antibioticumresistentie

Antibiotica zijn natuurlijk of synthetische stoffen ter bestrijding van bacteriën. Het eerste antibioticum was penicilline, een stof die door een schimmel gebruikt wordt om bacteriën te doden. Deze stof is vervolgens het meest gebruikte antibioticum geworden. Penicilline is een β -lactam dat is een groep van antibiotica die een β -lactamgroep bevat. Dat is een ring van drie koolstofatomen en een stikstofatoom met daaraan een dubbel gebonden zuurstof atoom. De β -lactamgroep bindt aan 'Penicillin Binding Proteins' in de celwand van bacteriën

en zorgt ervoor dat er geen kruisverbindingen kunnen ontstaan in de peptidoglycanlaag wat leidt tot de dood van de bacterie (zie figuur 3). β -Lactam antibiotica werkten oorspronkelijk alleen bij gram-positieve bacteriën omdat die een dikkere peptidoglycan laag hadden. Maar met de komst van breed-spectrum β -lactam-antibiotica werken ze ook tegen gram-negatieve bacteriën. Deze groep van antibiotica bestaat uit de penicillines, cephalosporines, monobactams, carbapenems en β -lactamase inhibitors. Niet alle antibiotica verstoren de synthese van de celwand. Polymyxines bijvoorbeeld maken het celmembran kapot en sulfonamides stoppen de productie van enzymen die essentieel zijn voor de bacterie. Ook zijn er antibiotica die de eiwitproductie van bacteriën verstoren, voorbeelden hiervan zijn aminoglycosides en tetracyclines. Tegenwoordig worden er veel nieuwe synthetische antibiotica gemaakt. Deze hebben werking op allerlei voor de bacterie belangrijke processen. Voorbeelden van deze nieuwe antibiotica zijn; daptomycine, tigecycline en linezolid. In figuur 3 staat op welke plaats in de bacterie de verschillende antibiotica aangrijpen.

De voornaamste reden waarom *A. baumannii* en andere ziekenhuisbacteriën kunnen overleven in bacterie-onvriendelijke klimaten zoals in het ziekenhuis is omdat ze zeer goed bestand zijn tegen antibiotica. *A. baumannii* heeft van nature al vele systemen tegen antibiotica, maar we zien de laatste 10 jaar een zeer sterke toename van het aantal antibioticum-resistente *A. baumannii*-stammen [9]. Behalve dat *A. baumannii* in zijn natuurlijk omgeving veel antibioticum-resistente genen tegenkomt en die ook zeer gemakkelijk via horizontale transmissie overneemt, heeft *A. baumannii* ook een zeer impermeabele celwand waardoor het voor antibiotica zeer moeilijk is om hun werking uit te voeren [10]. Sommige *A. baumannii*-stammen zijn alleen nog maar gevoelig voor polymyxines en er zijn zelfs al gevallen beschreven van stammen die resistent zijn tegen alle bekende antibiotica.



Figuur 3: Plaatsen en systemen in de bacterie waar de verschillende groepen van antibiotica op aangrijpen.

Er zijn in *A. baumannii* drie methodes bekend waarop antibioticumresistentie verkregen wordt. Namelijk: (1) Antibiotica-inactiverende enzymen, (2) Verminderde toegankelijkheid van antibiotica-targets, (3) Mutaties die de antibiotica-targets of cellulaire functies veranderen [11]. In de eerste groep heeft *A. baumannii* de beschikking over veel β -lactamases die resistentie bieden tegen penicillines, cephalosporines en carbapenems. Dit doen β -lactamases door de β -lactam-ring van de antibiotica open te breken en zodoende

de antimicrobiële activiteit weg te nemen. Zo bezitten bijna alle stammen van *A. baumannii* ampC cephalosporinases die op het chromosoom zitten en dus niet op een plasmide. Dit enzym zorgt voor resistentie tegen zeer veel cephalosporines [10]. Sommige stammen brengen klasse B metallo- β -lactamases (MBL's) zoals VIM en IMP tot expressie. Deze enzymen hydrolyseren vele antibiotica zoals onder andere carbapenems. Deze MBL's zijn gevaarlijk omdat ze op mobiele genetische eilandjes zitten die

makkelijk overgedragen kunnen worden naar andere bacteriën. VIM en IMP zijn ondertussen ook al bij andere bacteriën geïsoleerd zoals *S. aureus* [12]. Recentelijk zijn er D-OXA enzymen geïdentificeerd in *A. baumannii*-stammen die resistentie bieden tegen carbapenems [13].

Het is voor een antibioticum belangrijk dat hij de cel in kan gaan en zijn werking kan uitoefenen op de celwand van de bacterie. Daardoor werken antibiotica tegen specifieke targets op of in de celwand. *A. baumannii* heeft meerdere mechanismes om de influx in de cel of de binding aan targets op de celwand te verminderen. Porines en andere celwand-eiwitten zijn belangrijke eiwitten voor antibiotica om bij de targets te komen. De resistentie tegen carbapenem-antibiotica komt onder andere tot stand doordat *A. baumannii*-stammen steeds minder influx porine kanalen tot expressie brengen in het celmembraan. Dit proces vormt samen met de β -lactamases die tot expressie worden gebracht mogelijk de bescherming tegen β -lactam antibiotica. Verder bezitten veel *A. baumannii* stammen ook nog efflux pompen die veel antibiotica er weer actief uitpompen als ze al binnen zijn gekomen [10].

De derde groep van antibioticumresistentiemechanismen zijn mutaties die leiden tot veranderingen in de targets van de antibiotica of in de cellulaire functies. Zo kan een mutatie zorgen voor een verminderde affiniteit van het antibioticum voor de cellulaire target zonder dat de functie van het target-eiwit verloren gaat. Een andere voorkomende mutatie is de up-regulatie van efflux pompen waardoor de antibiotica sneller uitgescheiden kunnen worden, nog voordat ze hun werking hebben kunnen uitoefenen. Zo komt resistentie tegen polymyxine bijvoorbeeld door een verandering in de bacteriële celmembraan die er voor zorgt dat polymyxine niet meer kan binden aan de target in de bacterie [14]. Dit type mechanisme zorgt ook voor de resistentie tegen quinolonen. Dit gebeurt door mutaties in de targets van

quinolonen, namelijk de *gyrA* en *parC* topoisomerase enzymen [10].

Een reden waarom *A. baumannii* zo goed resistent is tegen zo veel antibiotica is omdat ze gemakkelijk genetische informatie ontvangen van andere bacteriën. Fournier heeft in 2006 een grote studie uitgevoerd waarin het genoom van een multiresistente *A. baumannii* werd vergeleken met de genomen van andere bacteriën. Ze ontdekten dat *A. baumannii* een groot genomisch eiland heeft met daarop 45 genen die betrokken zijn bij de resistentie tegen vele antibiotica. Hij blijkt dat deze genen verkregen zijn van bacteriën uit de genera: *Pseudomonas*, *Salmonella* en *Escherichia* [15]. Deze methode van horizontale transmissie te samen met mutaties die de resistentie bevorderen en het feit dat stammen die resistent zijn tegen meerdere antibiotica een positieve selectiedruk hebben ten opzichte van de stammen die niet resistent zijn leidt ertoe dat er steeds meer resistente stammen van *A. baumannii* geïsoleerd worden en dat deze stammen ook tegen steeds meer soorten antibiotica bestand zijn. Wat er voor zorgt dat deze bacteriën steeds moeilijker te bestrijden zijn. Het voorkomen van multiresistente stammen van *A. baumannii* wordt veroorzaakt door het gebruik van vele antibiotica waardoor er een selectiedruk ontstaat waardoor de resistente stammen dominant kunnen worden [16].

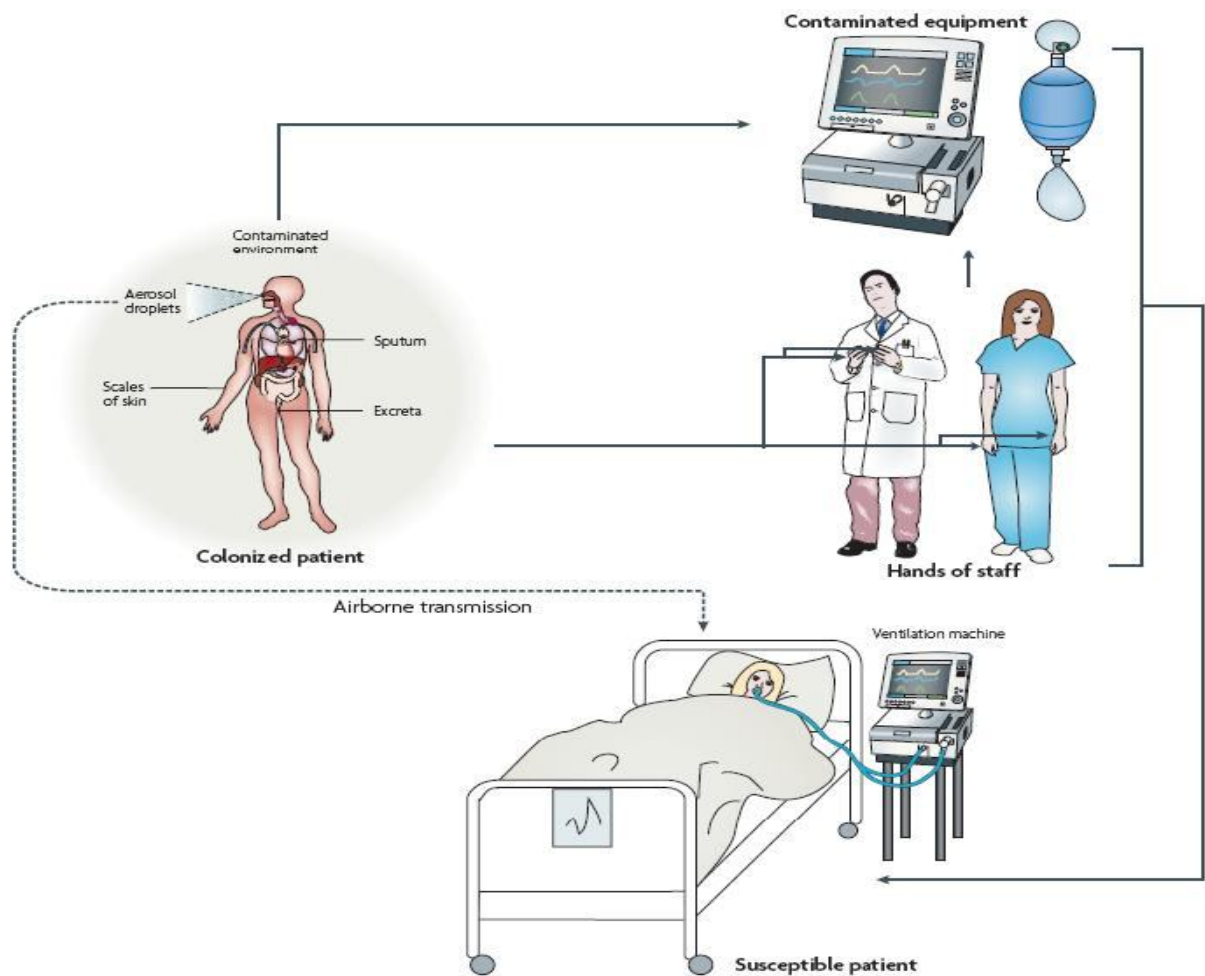
Voorkomen en verspreiding

Om te weten of *A. baumannii* een gevaar is en om te weten waarom ze zo lang overleven in het ziekenhuis is het belangrijk om te weten waar *A. baumannii* voorkomt en hoe ze zich verspreiden. Er is nog maar weinig onderzoek gedaan naar de natuurlijke reservoirs van *A. baumannii*. Er werd altijd aangenomen dat *A. baumannii* een bodembacterie was. Maar dit was alleen gebaseerd op onderzoek naar *Acinetobacter*-bacteriën in het algemeen. Er werd daarna geconcludeerd dat alle *Acinetobacter*-bacteriën voor zouden komen in de bodem maar dit is voor *A. baumannii* nog

nooit aangetoond. Als alle huidige informatie gecombineerd wordt kun de conclusie worden getrokken dat *A. baumannii* in de natuur waarschijnlijk heel weinig voorkomt en dat ze onder normale omstandigheden weinig voorkomen [1]. Maar onder omstandigheden waar vele antibiotica veelvuldig worden gebruikt wordt *A. baumannii* dominant door de positieve selectiedruk. *A. baumannii* is wel gevonden op de huid van gezonde personen, de prevalentie was hier variërend van 0,5 tot 3% [17]. In Azië is dezelfde studie ook uitgevoerd en daar kwamen ze tot een heel ander resultaat. Er werd daar bij wel 32% van de gezonde individuen *A. baumannii* aangetroffen [18]. Er is ook een studie gedaan naar het voorkomen van *A. baumannii* in de feces van gezonde mensen in Nederland en Engeland. Er werd bij 0,9% van de mensen *A. baumannii* in de feces aangetroffen [19]. In een ander onderzoek is *A. baumannii* aangetroffen in de luizen van de huid van dakloze mensen. Het werd verwacht dat *A. baumannii* in deze personen voor allerlei infecties zorgde vanwege de zwakke gezondheid van deze personen [20]. Verder is *A. baumannii* geïsoleerd bij dieren op een dierenkliniek, groente, vis, vlees en in het water bij vis en garnalenkwekers [1]. Maar het is onduidelijk in hoeverre deze bevindingen bijdragen aan onze kennis betreffende het natuurlijke reservoir van *A. baumannii*. Het is goed mogelijk dat grote reservoirs nog niet ontdekt zijn omdat niet alle plekken zijn onderzocht. Het is belangrijk dat we deze reservoirs ontdekken omdat het belangrijk is te weten waar en hoe mensen gekoloniseerd kunnen worden met deze bacterie.

De best onderzochte plek van het voorkomen van *A. baumannii* is het ziekenhuis omdat hier zich ook de meeste problemen voordoen met de bacterie. Maar het meeste onderzoek naar het voorkomen van *A. baumannii* in ziekenhuizen gebeurt vlak na of tijdens een uitbraak van de bacterie. De uitkomsten kunnen daardoor ietwat vertekend zijn en verder onderzoek over het algemene voorkomen van *A. baumannii* in ziekenhuizen

is dan ook noodzakelijk. Het is al meerdere keren aangetoond dat bij een uitbraak het ziekenhuis hevig besmet was met *A. baumannii*, zo is er tijdens een uitbraak aangetoond dat de gordijnen, de laryngoscoop, het patiënt-optiel-systeem, deurknoppen, schoonmaakdoekjes en keyboards van computers besmet waren met *A. baumannii* [21]. Er is ook al aangetoond dat uitbraken zijn veroorzaakt door besmettingen met verzorgingsproducten van de wond en van het ademhalingsstelsel, ook het ventilatiesysteem is een bron gebleken waardoor een uitbraak was ontstaan [21]. *A. baumannii* komt het ziekenhuis vrijwel altijd binnen via een gekoloniseerde patiënt. Deze gekoloniseerde patiënt kan de omgeving vervuilen door objecten aan te raken, door aerosolen te produceren doormiddel van niezen, hoesten of gewoonweg ademen, door het uitscheiden van feces of door huidcellen te verliezen. Nadat de kamer van de gekoloniseerde patiënt besmet is heeft *A. baumannii* in tegenstelling tot andere bacteriën helemaal geen moeite om zich te handhaven in dit bacterie-onvriendelijke klimaat. *A. baumannii* heeft op enkele van de virulentie-gen-eilandjes genen zitten die er voor zorgen dat ze lang kunnen overleven bij droogte [22]. Mogelijk heeft *A. baumannii* mechanismen om zich aan te passen aan het droge klimaat, door bijvoorbeeld de celwand te verdikken, of door touw-vormige filamenten te vormen. Dit is aangetoond voor soortgelijke bacteriën maar nog niet voor *A. baumannii*, en meer onderzoek naar dit onderwerp is dus ook gewenst [23]. Verdere verspreiding van de bacterie gaat vervolgens meestal via hand-op-hand of hand-op-voorwerp overdracht. Zo kunnen doktoren en verplegers makkelijk de bacterie van de ene op de andere patiënt overdragen door besmet materiaal aan te raken en vervolgens de handen niet grondig te reinigen. Zodra vervolgens een patiënt met een verzwakt immuunsysteem besmet raakt zal deze patiënt mogelijkerwijs een infectie ontwikkelen en dan is de uitbraak een feit (zie figuur 4).



Figuur 4: Methoden waarop *A. baumannii* zich kan verspreiden. Verspreiding gaat via aerosolen, huidschilfers, slijm of speeksel of via uitwerpselen van de gekoloniseerde patiënt. Vervolgens kan alles wat de patiënt aanraakt besmet raken. Ook kunnen de handen van medisch personeel besmet raken als ze de patiënt aanraken. Zij kunnen vervolgens weer andere mensen of dingen besmetten wat weer kan leiden tot kolonisatie van patiënten. Dijkshoorn, L. et al, 2007.

Behandeling

A. baumannii is resistent tegen vele antibiotica waaronder penicillines, eerste en tweede generatie cephalosporines, chloramfenicol, β -lactam-antibiotica, aminoglycosides, fluorquinolonen, carbapenems en tetracyclines. Er zijn nog maar weinig antibiotica die te gebruiken zijn bij een infectie met *A. baumannii*. Maar niet alle stammen van *A. baumannii* zijn resistent tegen al deze antibiotica. Er zijn ook vele stammen die goed bestrijdbaar zijn met één of meer van de gebruikelijke antibiotica. De echte problemen doen zich voor met de stammen die resistent zijn tegen al deze antibiotica. Daar is dan ook het meeste onderzoek naar gedaan. Een feit

wat grote zorgen baart is dat *A. baumannii* stammen in de loop van de tijd tegen steeds meer antibiotica resistent worden. Enkele decennia geleden waren *A. baumannii*-infecties nog goed bestrijdbaar met carbapenems [24]. Tegenwoordig zijn er al vele stammen geïsoleerd die resistent zijn tegen carbapenems. Op sommige plekken is al meer dan 25% van de voorkomende stammen resistent tegen carbapenems [25]. En momenteel zijn er zelfs al stammen ontdekt die resistent zijn tegen polymyxines en tigecycline. En daarmee zijn ze resistent tegen het hele huidige arsenaal van antibiotica [1]. Wat kunnen we dan nog wel doen tegen *A. baumannii* infecties? In het begin leek de

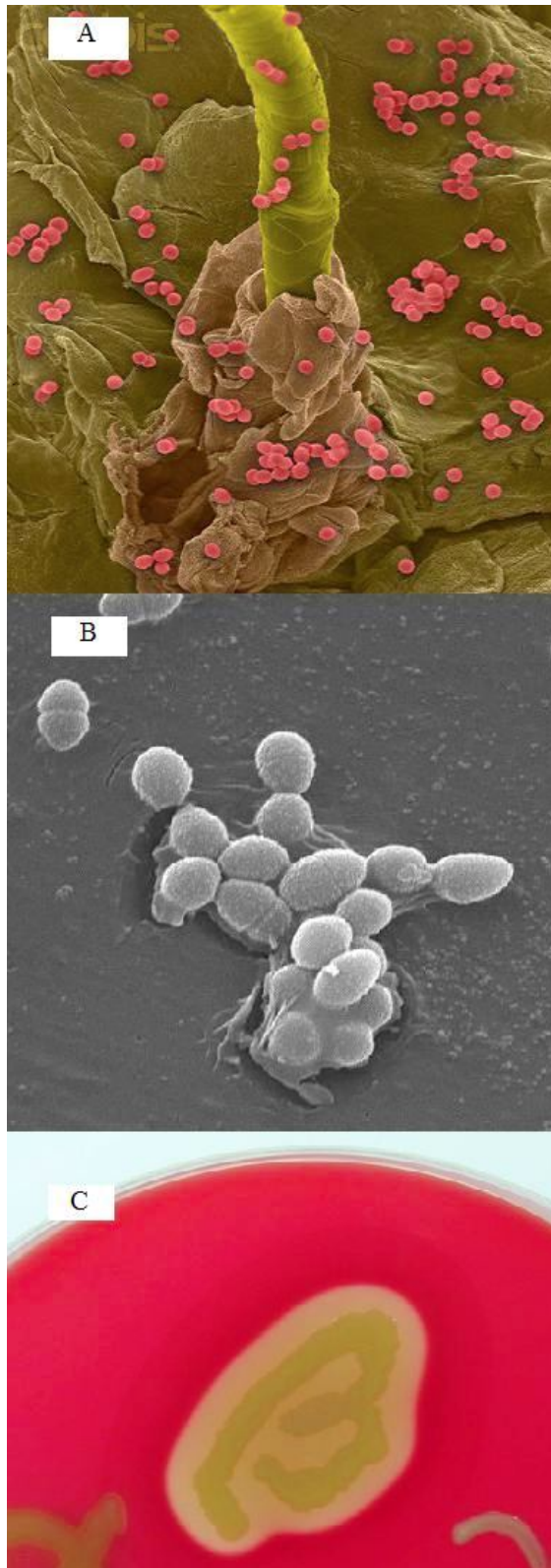
combinatie van tobramycine met amikacine en de combinatie van sulbactam, een β -lactamase-inhibitor, met ampicilline goed te werken. Maar tegenwoordig worden deze combinaties niet meer gebruikt omdat de meeste *A. baumannii*-stammen resistentie hebben verworven tegen deze antibiotica en de behandeling zelden meer effect heeft. Tegenwoordig wordt vaak gebruik gemaakt van intraveneus toegediende polymyxines. Niet veel *A. baumannii*-stammen zijn resistent tegen dit antibioticum en het is effectief bij 60% van de infecties [26]. Mocht dit niet effectief zijn dan zijn er nog enkele combinaties van antibiotica beschikbaar die goed werken tegen infecties met *A. baumannii*. De meest gebruikte combinaties zijn imipenem met amikacine, collestine met rifampine en imipenem met rifampine en colistine. Maar zelfs de werkzaamheid van deze combinaties neemt af. Het wordt steeds moeilijker om *A. baumannii* infecties te bestrijden. En doordat er de eerste 10 jaar geen nieuwe effectieve antibiotica verwacht worden tegen *A. baumannii* zal dit een groot probleem worden welke vele slachtoffers zal maken.

Enterococcus faecium* en *Enterococcus faecalis

Oorspronkelijk werden de enterokokken geclassificeerd als gram-positieve kokken en later werden ze als het genus *Streptococcus* geclassificeerd. In de jaren '30 werden de enterokokken geclassificeerd als groep D streptokokken. Ze werden in die groep ingedeeld volgens biochemische kenmerken. Om in de groep van de *Enterococcus* terecht te komen moesten de bacteriën aan verschillende criteria voldoen. Zo moesten ze groeien bij zowel 10 als 45 °C, bij een pH van 9,6 in een 6,5% NaCl oplossing, en moesten ze 30 minuten overleven bij 60 °C. In de jaren '80 werden de groep D streptokokken ingedeeld als een aparte genus, het *Enterococcus* genus. Er zijn sindsdien 12 soorten enterokokken bekend waarvan er twee verantwoordelijk zijn voor de meeste infecties bij de mens. Dit zijn

de meest voorkomende soorten in dit genus. Zo is 80 tot 90% van alle geïsoleerde enterokokken van de species *E. faecalis*. En 5 tot 10% van alle geïsoleerde enterokokken is *E. faecium*. Vanaf de jaren '70 zijn deze enterokokken bekend komen te staan als veroorzakers van nosocomiale infecties. Dat komt waarschijnlijk door het vele gebruik in ziekenhuizen van cephalosporines waar enterokokken van nature resistent tegen zijn. Enterokokken zijn van nature resistent tegen vele antibiotica en ze nemen zeer makkelijk resistentiegenen over van elkaar of van andere bacteriesoorten. Sinds enkele decennia wordt er in ziekenhuizen gebruik gemaakt van vancomycine en in Europa ook van teicoplanine vanwege de goede werking tegen moeilijk bestrijdbare bacteriën zoals MRSA's. Het kon ook niet uitblijven dat in 1988 de eerste vancomycine en teicoplanine resistente enterokokken werden geïsoleerd [2]. Sindsdien is het probleem steeds groter geworden en komen er steeds meer vancomycine-resistente enterokokken (VRE's) voor, en zijn ze steeds moeilijker te bestrijden.

Enterokokken zijn gram-positieve kokken die vaak voorkomen in tweetallen als diplokokken. Daarom zijn ze morfologisch vaak moeilijk te onderscheiden van streptokokken. Ze zijn wel uit elkaar te houden door genetische identificatiemethodes. Enterokokken zijn facultatief aeroob. Dat houdt in dat ze geen zuurstof nodig hebben voor hun metabolisme maar dat ze wel kunnen overleven in een zuurstofrijke omgeving. Verder vertonen enterokokken β -haemolyse op een bloed-agar-plaat (zie figuur 5). Ze breken de rode bloedcellen af waardoor er ontkleuring van de bloed-agar plaat optreedt in de directe omgeving van de bacteriekolonie. Verder kunnen ze niet bewegen door het gebrek van een flagellum, en zijn ze katalase-negatief. Maar ze zijn wel fermentatief. Ze kunnen glucose omzetten zonder de productie van gas [2].



Figuur 5: A: SEM plaatje van *E. faecium* op de menselijke huid. B: SEM plaatje van *E. faecalis*. C: Enterokokken uitgeplaat op een bloed-agarplaat. De β -haemolyse is hier goed te zien.

Vancomycine-Resistente Enterokokken (VRE's)

Infecties

Enterokokken zijn darmcommensalen die normaal gesproken in de darmen van mensen leven. Ze zullen in gezonde mensen dan ook geen infecties veroorzaken. Maar in ernstig verzwakte mensen en mensen met een onderdrukt immuunsysteem kunnen er infecties optreden. Desalniettemin komen infecties alleen voor in patiënten die al gekoloniseerd zijn. Ze kunnen dan zorgen voor infecties aan de huid, het zachte weefsel en de urinewegen. Verder kunnen ze zorgen voor endocarditis en sepsis. Infecties in de hersenen en de luchtwegen zijn zeldzaam. Na een levertransplantatie komt relatief vaak een infectie met VRE voor in de galwegen omdat VRE's van nature goed kunnen overleven in een omgeving met veel galzouten [27]. Een infectie met VRE's zorgt voor een 17% hogere kans om te sterven. Maar dit getal blijft moeilijk te bepalen omdat de mensen die de infecties krijgen vaak al ernstig verzwakt en ziek zijn. Verder wordt het verblijf in het ziekenhuis met gemiddeld 27 dagen verlengd [28].

Antibioticumresistentie

De reden waarom VRE's zo een groot probleem zijn is dat ze resistent zijn tegen bijna alle huidige antibiotica. Dit is ook de reden waarom ze tegenwoordig zo dominant kunnen worden in ziekenhuizen. Er wordt daar vaak gebruik gemaakt van antibiotica als schoonmaak- of desinfecteermiddel. Daardoor gaan alle bacteriën dood behalve degenen die resistent zijn tegen antibiotica zoals *A. baumannii* en VRE's. Op deze manier is er bijna geen competitie om voedsel, vocht en ruimte met andere bacteriën en kunnen ze uitgroeien tot een dominant aanwezige soort. We kunnen de resistentie van VRE's indelen in drie groepen: β -lactam-resistentiemechanismen, aminoglycoside-resistentie-

mechanismen en vancomycine-resistentiemechanismen.

In de meeste enterokokken is resistentie tegen β -lactam-antibiotica aangetoond. Maar *E. faecalis* is 10 tot 100 keer zo resistent tegen penicilline dan gewone streptokokken en *E. faecium* is weer 4 tot 16 keer zo resistent tegen penicilline als *E. faecalis* [29]. *E. faecalis*-infecties kunnen vaak geremd worden door 1 tot 8 μg penicilline of ampicilline, dit zijn concentraties die in een patiënt makkelijk gehaald kunnen worden. *E. faecium* daarentegen kan pas geremd worden met 16 tot 64 μg penicilline of ampicilline. Deze concentraties zijn zeer moeilijk te bereiken in een patiënt en voor een *E. faecium*-infectie worden deze antibiotica dan ook niet gebruikt [30]. De meeste VRE-stammen zijn vrij goed resistent tegen β -lactams. Dit komt door de productie van het 'Penicillin Binding Protein 5' oftewel PBP5. Dit eiwit heeft een zeer lage affiniteit voor penicilline. Hoe meer er van dit eiwit wordt gemaakt des te resistenter de bacterie is tegen β -lactam antibiotica. Zo is in een studie aangetoond dat een zeer resistente VRE-stam zeer vatbaar voor β -lactam antibiotica gemaakt kon worden door een stam te creëren die geen PBP5 kon maken [31]. Verder produceren sommige VRE-stammen ook nog β -lactamases [2].

Aminoglycoside-resistentie komt op twee niveaus voor. Lichte resistentie komt voor in alle VRE-stammen. Dit verschijnsel is toe te schrijven aan de lage permeabiliteit voor aminoglycosiden. Deze resistentie kan opgeheven worden door penicilline te geven wat de permeabiliteit vergroot. Het andere niveau van resistentie is hoge resistentie. Deze vorm van resistentie komt niet in alle stammen voor. Het wordt veroorzaakt door twee mechanismen. De resistentie tegen gentamicine, tobramycine, netilmycine, amikacine en kanamycine wordt veroorzaakt door de productie van het inactiverende enzym 2'-phosphotransferase-6'-acetyltransferase. De resistentie tegen streptomycine wordt

veroorzaakt door de productie van het enzym streptomycine-adenyltransferase. De resistentie tegen streptomycine staat los van de resistentie tegen de andere aminoglycosiden. Tevens kan penicilline deze enzymatische manier van resistentie niet tegenhouden [32].

Veruit het grootste probleem vormt de resistentie tegen vancomycine. Normaal gesproken worden er in enterokokken twee moleculen D-alanine aan elkaar gekoppeld met behulp van een ligase tot D-Ala-D-Ala. Dat wordt dan gekoppeld aan een UDP-N-acetylmuramyl-tripeptide wat dan een UDP-N-acetylmuramyl-pentapeptide wordt. Dat wordt in de peptidoglycanlaag ingevoegd wat daar voor kruisverbindingen kan zorgen waardoor de peptidoglycanlaag sterker wordt. Vancomycine bindt met hoge affiniteit aan de uiteinden van D-Ala-D-Ala en zorgt ervoor dat de kruisverbindingen niet kunnen plaatsvinden. Daarmee blokkeren ze de groei van een sterke peptidoglycanlaag waardoor de bacterie dood gaat [33]. Er zijn zes genetische eilanden bekend die tot vancomycine-resistentie kunnen leiden. Waarvan VanA en VanB de belangrijkste zijn voor *E. faecalis* en *E. faecium*. Het VanA-geneiland zorgt voor hoge resistentie tegen zowel vancomycine als teicoplamine. Teicoplamine wordt alleen in Europa gebruikt en niet in de VS. Het VanB-geneiland zorgt alleen voor resistentie tegen vancomycine. Het VanA-gen cluster zit op een transposon ofwel een jumping-element. Wat wil zeggen dat het makkelijk op een andere plaats in het genoom terecht kan komen en tevens makkelijk terecht kan komen op een plasmide welke via horizontale overdracht makkelijk bij andere stammen of zelfs op geheel andere bacteriesoorten terecht kan komen en zo de vancomycine-resistentie verspreiden. Het VanB-geneiland zit ook op een groot mobiel element dat van de ene stam doorgegeven kan worden naar een andere stam [34].

Het VanA-resistentie-eiland zit op het transposon Tn1546 dat vaak op plasmiden zit.

Expressie van dit geneiland zorgt voor een abnormale peptidoglycansynthese waarbij de D-Ala-D-Ala-moleculen vervangen worden door D-Ala-D-lactaat. Vancomycine bindt met een veel lagere affiniteit aan D-Ala-D-Lac dan aan D-Ala-D-Ala waardoor het veel minder werking heeft. Het VanA-eiwit is een ligase die D-Ala-D-Lac maakt. Een ander gen van het VanA-geneiland dat codeert voor het VanH eiwit, is een D-hydroxyzuur-dehydrogenase welke zorgt voor een grote pool van D-lactaat wat nodig is voor de reactie die VanA regelt. Verder zit er op het VanA-geneiland ook nog het *VanX* gen welke codeert voor het VanX eiwit wat een D,D-Dipeptidase is. Dit eiwit zorgt ervoor dat er minder D-Ala-D-Ala beschikbaar is, en er dus minder competitie is tussen D-Ala-D-Ala en D-Ala-D-Lac [35]. Verder zitten er nog de genen *VanR* en *VanS* op het VanA-geneiland, welke coderen voor eiwitten die noodzakelijk zijn voor de transcriptie van *VanA/H/X*. Tenslotte zitten er nog de genen *VanY* en *VanZ* op het geneiland welke kunnen bijdragen aan, maar niet noodzakelijk zijn voor, de resistentie. Het mechanisme van de eiwitten waar deze genen voor coderen is nog niet bekend [33]. Zowel vancomycine als teicopleine zorgen ervoor dat de expressie van dit geneiland tot stand komt, en induceren daarmee de resistentie [35]. Het VanB-geneiland lijkt veel op het VanA-geneiland, zo vertoont het VanB-ligase zeer veel overeenkomsten met het VanA-ligase. Ook het VanB-ligase zorgt voor de productie van D-Ala-D-Lac. Alleen komt het VanB-gen veel meer voor op het gastheer-chromosoom in plaats van op de plasmiden. Daardoor zal het ook minder snel overdragen naar andere organismen. Desalniettemin komt het geneiland soms ook voor op plasmiden en is het dus wel overdraagbaar. Verder zorgt het VanB-geneiland niet voor resistentie tegen teicoplamine maar alleen voor resistentie tegen vancomycine. Het VanC-eiland komt niet voor bij *E. faecium* en *E. faecalis* maar bij andere enterokokken en zal daarom niet besproken worden in deze scriptie. De VanD/E/F-geneilanden vertonen veel overeenkomst met

VanB alleen komen ze minder vaak voor en zijn ze nog niet goed onderzocht. Er zijn tegenwoordig zelfs stammen bekend die niet alleen resistent zijn tegen vancomycine maar zelfs afhankelijk zijn van vancomycine. Ze kunnen alleen overleven op een voedingsbodem met vancomycine [33].

Voorkomen en verspreiding

Er is nog maar weinig onderzoek verricht naar het voorkomen van VRE's buiten het ziekenhuis. In Amerika zijn wel een aantal studies geweest waar geprobeerd is VRE's te isoleren buiten het ziekenhuis maar geen van die studies heeft succes gehad en ze hebben geen VRE's kunnen aantonen buiten het ziekenhuis [33]. In Europa is de situatie heel anders daar is de bacterie al geïsoleerd uit rioolslib en aangetoond in verschillende dieren. Tevens zijn VRE-stammen geïsoleerd uit bevroren kip- en varkensvlees en kwamen VRE's voor bij 12 van de 100 gezonde vrijwilligers die het laatste half jaar niet in een ziekenhuis waren geweest [36]. Verder zijn VRE-stammen aangetoond in vele dieren waaronder in pluimvee. Dit is waarschijnlijk te danken aan het jarenlange gebruik van het glycopeptide-antibioticum avoparcine, dit antibioticum werd in Europa 15 jaar lang preventief aan de diervoeding toegevoegd en in de VS niet. Waarschijnlijk komt hierdoor de bacterie haast niet voor buiten ziekenhuizen in Amerika en veel meer in Europa. Overigens hoeft het voorkomen van VRE-stammen in de gemeenschap geen direct gevaar op te leveren. In een studie waarbij gezonde mensen werden onderzocht op het voorkomen van VRE's in de feces bleek dat 28% van de gezonde vrijwilligers VRE-stammen in de feces had, maar geen van de vrijwilligers ontwikkelde een infectie. Dit komt omdat de vrijwilligers gezond waren en dus geen verzwakt immuunsysteem hadden waardoor de bacteriën geen kans hadden om een infectie te ontwikkelen [37].

Het meeste onderzoek is gedaan naar het voorkomen van VRE-stammen in het

ziekenhuis. Men verwacht dat gekoloniseerde mensen een groot reservoir zijn van VRE-stammen. Zo werd in een onderzoek in Chicago vastgesteld dat 47% van de patiënten in een lokaal ziekenhuis gekoloniseerd waren met VRE-stammen. Ook werd gevonden dat één op de drie kamers in het ziekenhuis besmet was met VRE's [38]. In een andere studie werd gevonden dat 26 tot 41% van het ziekenhuis-personeel VRE-stammen op de handen met zich mee droeg [39]. De voornaamste route van verspreiding van VRE-stammen is via de handen van ziekenhuispersoneel. Maar verspreiding gebeurt ook via medische apparatuur en kleding van ziekenhuis-personeel. Transmissie via de lucht is nog niet aangetoond. Een extra methode van verspreiding die in Europa wel is aangetoond is via het eten van besmette dieren zoals varkensvlees en kippenvlees [40].

Behandeling

VRE-stammen zijn vaak niet alleen resistent tegen vancomycine maar ook tegen vele andere antibiotica. Infecties met VRE's zijn daarom zeer moeilijk te behandelen. Doxycycline is werkzaam bij 60% van de infecties met *E. faecium* maar in 40% van de gevallen heeft Doxycycline geen effect. Chlooramfenicol is een beter werkend antibioticum. Bijna alle stammen van *E. faecium* zijn gevoelig voor dit antibioticum. Maar naarmate dit antibioticum meer gebruikt wordt neemt ook de resistentie ertegen toe. Linezolid is waarschijnlijk het meest gebruikte antibioticum tegen VRE-infecties vandaag de dag. Het is werkzaam bij 67 tot 81% van de gevallen [41]. Maar zoals bij de meeste antibiotica ontstaat er na verloop van tijd resistentie tegen linezolid. Na zes maanden gebruik te maken van dit antibioticum is de werkzaamheid gedaald met 17% [42]. Daptomycine en tigecycline zijn veelbelovende nieuwe antibiotica tegen infecties met VRE's. Ondanks dat deze antibiotica nog verder getest moeten worden zijn de vooruitzichten veelbelovend. Maar de kans dat VRE's ook resistentie verkrijgen

tegen deze antibiotica is zeer groot en daarom zijn VRE's ook een steeds groter wordend probleem. Ze verkrijgen resistentie tegen steeds meer antibiotica. Men verwacht niet dat er de eerste decennia een nieuw goed werkzaam antibioticum op de markt komt tegen alle VRE-infecties[27].

Discussie

Zowel VRE's als *A. baumannii* zorgen wereldwijd, in toenemende mate voor problemen in ziekenhuizen. Er zijn dan ook vele overeenkomsten te noemen tussen deze bacteriën. Zo zijn ze allebei al van nature resistent tegen vele antibiotica en hebben ze het vermogen om zeer gemakkelijk resistentie te verwerven tegen nieuwe antibiotica. Ook zijn ze beide goed bestand tegen schoonmaakmiddelen en droogte. Het is geen toeval dat ze deze eigenschappen gemeenschappelijk hebben. Deze eigenschappen zijn er voor verantwoordelijk dat ze voor grote problemen zorgen in ziekenhuizen. Want op deze manier zijn ze zeer moeilijk te bestrijden zodat ze dominant kunnen worden en zelfs levensgevaarlijke infecties kunnen veroorzaken. Ondanks dat deze bacteriën heel erg op elkaar lijken zijn er ook verschillen. Zo is *A. baumannii* een gram-negatieve bacil en VRE's zijn gram-positieve kokken. Wat behalve een morfologisch verschil ook nog een wezenlijk verschil is omdat *A. baumannii* hierdoor van nature al niet vatbaar is voor vancomycine. Omdat vancomycine aangrijpt op de peptidoglycanlaag in de bacterie zal vancomycine niet werken bij *A. baumannii*. Want *A. baumannii* is een gram-negatieve bacterie en gram-negatieve bacteriën hebben slechts een hele dunne peptidoglycanlaag waar vancomycine minder goed op aan kan grijpen, hierdoor is *A. baumannii* minder gevoelig voor vancomycine dan bijvoorbeeld VRE's. Ook zorgen VRE's en *A. baumannii* voor iets andere infecties. Zo zorgt *A. baumannii* voor infecties aan de luchtwegen en dat komt haast niet voor bij VRE's. Dit verschil is te danken aan de manier

waarop de verschillende bacteriën het lichaam kunnen binnendringen. *A. baumannii* kan het lichaam binnen komen via de luchtwegen, vaak veroorzaakt door besmette ventilatiesystemen in ziekenhuizen. VRE's komen als commensalen voor in de darm van de mens. Daar zorgen VRE's voor infecties net als op andere voor VRE's goed bereikbare plekken zoals bijvoorbeeld op de huid of in de urinewegen. Daaruit blijkt meteen een ander groot verschil, het natuurlijke reservoir van de bacteriën. *A. baumannii* is een van nature zeldzame bacterie die zich alleen bij veelvuldig antibioticagebruik door positieve selectie druk kan ontwikkelen tot een dominante soort in bijvoorbeeld kweekbakken voor vissen en garnalen. VRE's zijn van nature darmbacteriën en komen dus van nature al voor in de mens. Ondanks dat er kleine verschillen te ontdekken zijn tussen deze bacteriën zijn het voornamelijk de gelijkenissen die opvallen. Het feit dat beide bacteriën voor zoveel problemen zorgen in ziekenhuizen en daar ook zo veelvuldig voorkomen is een groot probleem waar in de nabije toekomst veel onderzoek naar verricht zal moeten worden.

Een groot deel van de problemen met ziekenhuisbacteriën is toe te schrijven aan verkeerd beleid wat gevoerd is in het verleden. Er is te slordig om gegaan met antibiotica. Ze werden te snel gegeven aan patiënten, vaak nog voordat het vast stond dat de klacht door een bacteriële infectie kwam. En ook is het te veel gebruikt als schoonmaakmiddel of desinfectans. Een andere gemaakte bestuurlijke fout is het jarenlang toestaan dat antibiotica preventief gebruikt werden in dierenvoeding. Dit heeft waarschijnlijk voor een groot deel bijgedragen aan de mate van antibiotica-resistentie van de VRE's. Om te voorkomen dat de huidige bacteriën nog meer resistent worden tegen nog meer antibiotica en om te voorkomen dat meerdere soorten bacteriën resistent worden tegen vele antibiotica moet het antibioticagebruik nog veel verder worden ingeperkt. Het preventief gebruiken van

antibiotica moet verboden worden en het moet alleen bij noodzaak gebruikt worden ter behandeling van een bacteriële infectie.

Een andere maatregel die genomen moet worden om grote uitbraken met VRE's en *A. baumannii* te voorkomen is de educatie van het personeel in ziekenhuizen en verzorgingstehuizen. Het personeel is de voornaamste bron van verspreiding ondanks dat het personeel zich dat vaak niet realiseert. Wanneer deze mensen weten hoe vaak, hoe en wanneer ze hun handen moeten wassen kunnen ze helpen om een uitbraak te voorkomen of te stoppen. Ook moeten ze leren over andere hygiëne regels die van kracht zouden moeten zijn bij patiënten die gekoloniseerd zijn met VRE's of *A. baumannii*. Zo zou er goed op gelet moeten worden dat verzorgend personeel geen bacteriën meeneemt op kleding of via het haar. Een mogelijke oplossing hiervoor is het gebruik van haarmutsjes en wegwerpkleding. Tevens zouden toiletten gedurende lange tijd grondig gereinigd moeten worden na gebruik ervan door een met VRE gekoloniseerde patiënt. Ten slotte moet er meer onderzoek verricht worden naar nieuwe antibiotica en andere manieren om multiresistente bacteriën te bestrijden.

Ten slotte kan ik concluderen dat ziekenhuisbacteriën zoals VRE's en *A. baumannii* een groot wereldwijd probleem zijn en een steeds groter probleem aan het worden is. Zo bleek onlangs in het Nederlandse televisie programma Zembla dat ziekenhuizen onvoldoende schoonmaken waardoor er veel grotere risico's op bacterie-infecties ontstaan en ziekenhuisbacteriën zich nog makkelijker kunnen handhaven. Het feit dat ze zo veel in ziekenhuizen voorkomen is voor een groot deel te wijten aan het feit dat VRE's en *A. baumannii* steeds meer resistent worden tegen de huidige antibiotica. En alleen door de juiste educatie en door het gebruik van antibiotica drastisch te beperken kunnen we zorgen dat dit probleem niet groter wordt en daarmee vele mensenlevens besparen.

Referenties

1. Dijkshoorn, L. et al, An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Nature Reviews: Microbiology*, 5:939 – 951, 2007
2. Uttley, A. H. C. et al, Vancomycin-Resistant Enterococci, *Lancet* i, 57 – 58, 1988
3. Top, J et al, Toename van ampicillineresistente *Enterococcus faecium* (ARE) in het UMC-U in de periode 1994-2004, *Infectieziekten Bulletin*. 4:139 – 141, 2005
4. Vandembroucke-Grauls, C. M. J. E. et al, Succesvolle bestrijding van een epidemie met vancomycineresistente *Enterococcus faecium* op een hematologische afdeling. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*, 8:14 - 28, 2000
5. Van der Steen, L. F. et al, Uitbraak van vancomycineresistente *Enterococcus faecium* op een afdeling nefrologie. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*, 144:2568-72, 2000
6. Franchi, D. et al, Seeking Vancomycin-Resistant *Staphylococcus Aureus* among patients with Vancomycine-Resistant Enterococci. *Clin. Infect. Dis.* 29:1566 – 68, 1999
7. Bergogne-Bérézin, E. et al, *Acinetobacter* spp. As Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological features. *Clinical Microbiological Reviews*, 9:148-165, 1996
8. Smith M.G. et al, New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. *Genes Dev.* 21:601 – 604, 2007
9. Lockhart S.R. et al, Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli as causes of infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol*, 45:3352-9, 2007
10. Bonomo, R.A. et al, Mechanisms of multi-drug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, 43:49 – 56, 2006
11. Rice, L.B. et al, Challenges in indentifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin infect Dis*, 43:100 – 105, 2006
12. Thomson, J.M. et al, The treat of antibiotic resistance in gram-negative pathogenic bacteria: Beta-lactams in Peril. *Curr Opin Microbiol*, 7:518 – 524, 2005
13. Brown, S. et al, Beta-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrob Chemother*, 57:1 – 3, 2006
14. Li, J. et al, Evaluation of colestin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*, 25:11 – 25, 2005
15. Fournier, P.E. et al, Comperative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet*, 2:7 - 13, 2006
16. Maragakis, L.L. et al, *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial resistance, and treatment options. *Antimicrobial Resistance*, 46:1254 – 63, 2008
17. Berlau, J. et al, Distribution of *Acinetobacter* species on skin of healthy humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 18-179 – 183, 1999
18. Chu, Y. W. et al, Skin carriage of *Acinetobacters* in Hong-Kong. *J Clin Microbiol*, 22:2962 – 67, 1999
19. Dijkshoorn, L. et al, Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. In faecal samples from non-hospitalized individuals. *Clin Microbiol Infect*, 11:329 – 332, 2005
20. La Scola, B. et al, *Acinetobacter baumannii* in human body louse. *Emerg Infect Dis*, 10:1671 – 73, 2004
21. Bernards, A.T. et al, Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25:1002 – 1004, 2004
22. Wendt, C. et al, Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*, 35:1394 – 97, 1997
23. De Goffau, M.C. et al, Bacterial Pleomorphism and Competition in a Relative Humidity Gradient. *Environmental Microbiology*, 11:809-822, 2008
24. Seifert, H. et al, Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 37:750 – 753, 1993
25. Turner, P.J. et al, The activity of Meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997 – 2000. *Clin Microbiol Infect*, 9:563 – 567, 2003

26. Li, J. et al, Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 50:2946 – 50, 2006
27. Mazuski, J. E. et al, Vancomycin-resistant *Enterococcus*: Risk factors, Surveillance, Infections and Treatment. *Surgical Infections*, 9:567 – 571, 2008
28. Salgado, C.D. et al, Outcomes Associated with Vancomycin-Resistant *Enterococci*: A meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24:690 – 698, 2003
29. Murray, B.E. et al, The Life and Times of *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev*, 3:45 – 65, 1990
30. Murray, B.E. et al, Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Am J Med*, 101:284 – 293, 1997
31. Fontana, R. et al, Transition from resistance to hypersusceptibility to β -lactam antibiotics associated with loss of a lower-affinity penicillin-binding protein in a *Streptococcus faecium* mutant highly resistant to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother*, 28:678 – 683, 1985
32. Herman, D.J. et al, Screening and treatment of infections caused by resistant *enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother*, 35:215 – 219, 1991
33. Cetinkaya, Y. et al, Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Clin Microbiol Rev*, 13:686 – 707, 2000
34. Quintiliani, R. et al, Conjugal transfer of vancomycin resistance determinant *vanB* between *Enterococci* involves the movement of large genetic elements from chromosome to chromosome. *FEMS microbiol letters Lett*, 119:359 – 364, 1994
35. Reynolds, P. et al, Glycopeptide resistance mediated by enterococcal transposon Tn1546 requires production of *VanX* for hydrolysis of D-alanyl-D-alanine. *Mol Microbiol*, 13:1065 – 1070, 1994
36. Klare, I. et al, *Enterococcus faecium* strains with *vanA*-mediated high level glycopeptides resistance isolated from food-stuffs and fecal samples of humans in the community. *Microb Drug Resist*, 1:265 – 272, 1995
37. Van der Auwera, P. et al. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptides-resistant *enterococci*. *J Infect Dis*, 173:1229 – 36, 1996
38. Elizaga, M.L, D Beezholt, M.K. Hayden, et al, Abstract, *Clin Infect Dis*, 23:925, 1996
39. Bonilla, H.F. et al. Colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: comparison of a long-term-care unit with an acute hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 18:333 – 339, 1998
40. Witte, W. et al. Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outside the hospitals: a commentary. *Microb Drug Resist*, 1:259 – 263, 1995
41. Linden, P.K. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs*, 62:425 – 441, 2002
42. Raad, I.I. et al, Clinical-use-associated decrease in susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* to linezolid: a comparison with quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother*, 48:3583 – 85, 2006