

Bachelorscriptie Biomedische Wetenschappen

*Het Klinische belang van
Extended Spectrum β -Lactamases*

T.J.A. Nijland

Begeleid door prof. dr. J.E. Degener

Datum: 2 juni 2010

Inhoudsopgave

Samenvatting	<i>Pagina 2</i>
Inleiding	<i>Pagina 3</i>
Antibiotica gebruik & antibiotica resistentie	<i>Pagina 4</i>
Risicofactoren en verspreiding	<i>Pagina 4</i>
Toename ESBL prevalentie Europa en Verenigde Staten	<i>Pagina 5</i>
Geografisch verschil in ESBL prevalentie	<i>Pagina 6</i>
ESBL prevalentie in Nederland	<i>Pagina 7</i>
Verhoogd sterftecijfer en langere ziekenhuisopnames	<i>Pagina 7</i>
Verhoogde ESBL-diversiteit en verspreidingsmechanismen	<i>Pagina 8</i>
Opties voor behandeling	<i>Pagina 9</i>
Dieren en ESBLs	<i>Pagina 10</i>
Discussie	<i>Pagina 11</i>
Dankwoord	<i>Pagina 12</i>

Samenvatting

In de afgelopen jaren is in verschillende ziekenhuizen wereldwijd de aanwezigheid van extended spectrum β -lactamase (ESBL) producerende bacteriën aangetoond. Deze ESBL-producerende bacteriën zijn resistent voor β -lactam antibiotica, antibiotica die veelvuldig gebruikt worden in geval van een bacteriële infectie. Antibiotica resistentie is een groeiend probleem en is een groot gevaar voor de volksgezondheid. *Klebsiella pneumoniae* en *Escherichia coli* zijn de belangrijkste dragers van het ESBL-gen en onder deze bacteriën is de afgelopen jaren een stijging waargenomen in ESBL-productie. Er is echter wel een verschil in de mate en snelheid van deze stijging van ESBL-producerende isolaten. Deze ontwikkeling van stijgende β -lactam antibiotica resistentie heeft als gevolg dat er weinig opties overblijven voor behandeling van een infectie met een ESBL-producerend pathogeen. Het is gebleken dat carbapenems de meest gunstige werking hebben tegen een infectie met een ESBL gen-dragende bacterie. Echter, veelvuldig gebruik van carbapenems werkt selectiedruk voor resistentie in de hand. Het gebruik van carbapenems brengt daarom gevaren met zich mee. Ook in verschillende dieren is de aanwezigheid van ESBL-producerende bacteriën aangetoond, onder andere bij vee, gevogelte en huisdieren. Er zijn indicaties van mogelijke kruisbesmetting tussen mens en dier. Deze zorgelijke ontwikkelingen duiden op een toekomstig gevaar voor de volksgezondheid. Om dit gevaar te minimaliseren zullen, als respons op deze verontrustende ontwikkelingen, richtlijnen en regels opgesteld moeten worden omtrent het gebruik van antibiotica, zowel bij mens als dier.

Inleiding

De laatste jaren zijn in verschillende ziekenhuizen over de hele wereld bacteriën gesignaleerd die extended spectrum β -lactamases (ESBLs) produceren. [1] In Gram-negatieve bacteriële pathogenen zijn ESBLs een erg belangrijke factor bijdragend aan β -lactam antibiotica resistentie. [1] ESBLs zijn een speciale groep β -lactamases. Deze β -lactamases zijn bacteriële enzymen. ESBLs kunnen β -lactam antibiotica, bijvoorbeeld cefalosporinen en penicillinen inactiveren door middel van hydrolyse.

β -lactam antibiotica zijn belangrijke therapeutische middelen om een microbiële infectie te behandelen en worden veelvuldig gebruikt in ziekenhuizen. Deze antibiotica kunnen bacteriën doden doordat ze de productie van celwand componenten remmen of stoppen. De belangrijkste ESBL producerende bacteriën zijn *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) en *Escherichia coli* (*E. coli*), daarnaast zijn de enzymen ook geïdentificeerd in een aantal andere tot de enterobacteriaceae familie behorende bacteriën. [2]

In de afgelopen jaren is er een aannemelijke stijging van antibiotica resistentie onder bacteriën waarneembaar. De risicofactoren die antibiotica resistentie kunnen doen stijgen zijn bijvoorbeeld toename van antibiotica gebruik en verminderde weerstand van patiënten. [3]

De snelle groei van antimicrobiële resistentie van pathogene bacteriën is een groot probleem voor de volksgezondheid. Infecties die worden veroorzaakt door multi-drug resistente ESBL-producerende bacteriën en hiermee resistent zijn voor β -lactam antibiotica, zijn moeilijk behandelbaar. Door de resistentie voor een groot aantal β -lactams blijven er weinig therapeutische opties over voor behandeling van een microbiële infectie. Daarbij komt dat een infectie met een ESBL-producerende bacterie mogelijk gepaard gaat met een hoger sterftcijfer en langere ziekenhuisopnames, omdat patiënten met een dergelijke infectie over het algemeen zieker zijn en meer antibiotica toegediend hebben gekregen dan patiënten zonder infectie met een ESBL-producerende bacterie.

Er zijn weinig voorspellende studies die specifiek ontworpen zijn om klinische uitkomsten onder statistisch bruikbaar aantal patiënten te evalueren. Deze studies zijn wel essentieel om richtlijnen voor ziekenhuizen te creëren. Bijvoorbeeld richtlijnen met betrekking tot de behandeling van een geïnfecteerde patiënt, of maatregelen die moeten worden getroffen om verspreiding van ESBL-producerende pathogene bacteriën onder patiënten te kunnen voorkomen of beperken.

In deze studie wordt het klinische belang van antibiotica resistentie van Gram-negatieve ESBLs bekeken. Het klinische belang wordt bepaald aan de hand van cijfers die bekend zijn over het gebruik van antibiotica, antibiotica resistentie en bekende gevallen van ESBL-infecties die zich de afgelopen jaren hebben voorgedaan in Amerika en Europa.

Antibiotica gebruik en antibiotica resistentie

Een infectie met een resistente stam wordt geassocieerd met hoge sterftcijfers. Een voorbeeld hiervan is een studie in New York Hospital Medical Center. Hier overleden 23 van de 43 patiënten die geïnfecteerd waren met ceftazidime resistente *K pneumoniae* [4]

Optreden van antibiotica resistentie wordt vaak gerelateerd aan het gebruik van antibiotica. Verschillende studies hebben een effect van antibiotica gebruik op antibiotica resistentie aangetoond. Een sterke correlatie tussen bijvoorbeeld het gebruik van derde generatie cephalosporines zoals ceftazidime en antibiotica resistentie in *K. pneumoniae* is herhaaldelijk gedemonstreerd. Zo is er bijvoorbeeld onderzoek gedaan naar de correlatie tussen antibiotica gebruik en antibiotica resistentie door Rice en collega's. Zij laten zien dat het gebruik van ceftazidime een risicofactor was voor verhoogde prevalentie van ceftazidime resistentie bij *K. pneumoniae* in het Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Centre tussen januari en december 1994. [5] Er was een sterke associatie tussen de hoeveelheid ceftazidime die gebruikt werd op een bepaalde afdeling en de prevalentie van ceftazidime resistentie bij *K. pneumoniae*. Ook werd er hier een vermindering van ESBL productie in *K pneumoniae* geconstateerd bij een shift naar therapie met andere klassen van antibiotica.[6]

Een Europese studie uit 2005 met patiënten van Intensive Care afdelingen gaf een ander resultaat met betrekking tot antibiotica resistentie. Hier werd geen duidelijke correlatie tussen gebruik van antibiotica en de resistentie ervan gevonden. Dit is mogelijk te wijten aan verschillen in prevalentie van patiënten die werden gekoloniseerd met resistente pathogenen en aan de verschillende methoden die op verschillende Intensive Care afdelingen worden gehanteerd om kruisbesmetting van de bacteriën te voorkomen. [7]

Hoewel het gebruik van antibiotica niet altijd gecorreleerd kan worden aan antibiotica resistentie wordt er toch door heel veel studies aandacht besteedt aan antibiotica gebruik in relatie tot het optreden van resistentie.

In hoeverre deze gevallen van cefalosporine resistentie te relateren zijn aan ESBLs is niet duidelijk, maar enigszins aannemelijk is dat onder andere ESBLs een rol spelen in voorkomen van resistentie van deze aard.

Risicofactoren en verspreiding

Bacteriële kolonisatie is vaak de eerste stap in de pathogenese van ziekenhuisinfecties. [8] Er zijn verschillende mechanismen die tot kolonisatie van resistente stammen in ziekenhuispatiënten kunnen leiden. [9,10] Allereerst is het mogelijk dat pathogene stammen het ziekenhuis binnenkomen door de opname van patiënten die al resistente stammen bij zich dragen. Een andere manier die kan leiden tot kolonisatie van een resistente stam is dat tijdens een ziekenhuisopname van een patiënt vatbare bacteriën resistentie ontwikkelen door genetische mutaties, of door de opname van resistente genen in het bacteriële genoom. Ook is het optreden van resistentie mogelijk door de inductie van genen die al aanwezig zijn in bacteriële subpopulaties. [8]

De risicofactoren van kolonisatie en infecties met ESBL producerende organismen zijn onder andere: verblijf op een Intensive Care afdeling, recente operatie, langdurige opname in een

ziekenhuis, katheters, blaaskatheterisatie, gebrek aan hygiëne en veelvuldig gebruik van breed-spectrumantibiotica. [3,11,12]

Infecties met ESBL-producerende bacteriële stammen komen het meest voor op afdelingen waar zich patiënten bevinden die zijn blootgesteld aan meerdere van de genoemde risicofactoren. De Intensive care afdeling, operatiekamers, de afdeling voor kindergeneeskunde, oncologie afdelingen en de afdeling voor chronische-zorg faciliteiten zijn de afdelingen die hieronder vallen. [13]

Wanneer een ESBL-variant eenmaal in een ziekenhuis gelokaliseerd is, kan deze zich verspreiden door middel van verschillende mechanismen. Er kan sprake zijn van klonale expansie van de ESBL-producerende stam, of er kan horizontale transmissie van het ESBL gen-dragende plasmide onder niet gerelateerde stammen optreden. [14,15,16]

Toename ESBL prevalentie in Europa en de Verenigde Staten

Er is een duidelijke stijging van ESBL prevalentie en antibiotica resistentie merkbaar in de wereld, maar er bestaat een significant verschil in prevalentie van de verschillende soorten ESBLs van patiënt tot patiënt, van ziekenhuis tot ziekenhuis, van stad tot stad en van land tot land. [13] De aanwezigheid van ESBLs op plasmiden maakt een snelle verspreiding onder pathogene bacteriën mogelijk. Dit is geconstateerd in veel gevallen wereldwijd. De rol van antibioticagebruik met betrekking tot deze epidemieën is niet altijd duidelijk. In verschillende observationele studies zijn data verzameld over de ESBL prevalentie in Europa en Amerika. Deze resultaten laten zien dat er in Europa en Amerika een verhoogde prevalentie en verspreiding van ESBL-producerende isolaten voorkomt. Een samenvatting van de resultaten van verschillende studies en rapporten geeft een duidelijk overzicht van ESBL prevalentie in verschillende delen van de wereld.

Het bestaan van ESBLs werd voor het eerst aangetoond in Duitsland, ongeveer 25 jaar geleden. [17] Daarna duurde het niet lang voordat ESBLs ook in andere landen werden achterhaald en in toenemende mate voorkwamen. In de Verenigde Staten stegen de resistentiewaarden tegen ceftazidime (een β -lactam antibioticum) in *K. pneumoniae* van 4% in 1990 tot 14% in 1993. [18]

Ook andere studies lieten stijging van antibiotica resistentie zien. In 1996-1997 werd door Fridkin et al een studie gedaan in de Verenigde Staten onder patiënten gelegen op Intensive Care afdelingen. 3,7% van de geïsoleerde *K. pneumoniae* waren resistent tegen derde generatie cefalosporines waaronder β -lactam antibiotica vallen. [19] Later, in 1997-1999 werd er door NNIS/ICARE en SENTRY een hogere resistentiewaarde van *K. pneumoniae* onder Intensive Care Unit patiënten gevonden. 10% van de *K. pneumoniae* bleek resistent tegen derde generatie cefalosporines. [19,20]

De stijging van ESBL prevalentie in *K. pneumoniae* werd ook aangetoond in een studie van SENTRY Antimicrobieel observatie programma. In 1994 werd door SENTRY onderzoek verricht naar ESBL-producerende *K. pneumoniae*. Dit onderzoek dekte 35 Intensive Care afdelingen in tien verschillende West- en Zuid-Europese landen. In 22,8% van de isolaten werden ESBLs geïdentificeerd. [21] Een vervolgstudie uit 1997-1998 die verricht werd onder dezelfde omstandigheden, gaf een ESBL-incidentie van 25,4% onder *K. pneumoniae* isolaten weer. [22]

Het MYSTIC observatie programma (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) liet eveneens een stijging zien van de ESBL-producerende *K. pneumoniae* in Europa. In deze studie steeg de ESBL prevalentie onder *K. pneumoniae* van 9,0% in 1997 tot 13,6% in 2004. [23]

Ook in *E. coli* stammen werd een verhoogde prevalentie van ESBLs waargenomen. Deze resultaten zijn zichtbaar vanaf 1997. In 1997 was 2,1% van de *E. coli* isolaten een ESBL-producerende variant, die waarde steeg tot 2004 waar een percentage van 10,8% ESBL producerende *E. coli* isolaten werd gevonden. [24]

Het rapport van EARSS daterend uit 2006, dat 800 laboratoria in 31 verschillende landen dekt, liet een continue stijging van derde generatie cephalosporine resistente *E. coli* en *K. pneumoniae* isolaten zien, met prevalenties hoger dan 10 % voor de helft van de betreffende landen. Deze trend is te zien vanaf 2000. Doordat EARSS data alleen invasieve isolaten betreft, geeft dit een getrouw beeld van de ernstige infecties met resistente stammen.[25]

In het BSAC resistentie project wordt gekeken naar bacteriologische data. Deze data zijn afkomstig van patiënten met ESBL-producerende pathogenen in hun bloed (bacteremie), en patiënten met respiratoire infecties. Het BSAC dekt met hun programma de Verenigde Staten en Ierland. Het BSAC observatie project heeft kunnen constateren dat ook in de Verenigde Staten de prevalentie van ESBL productie in *E. coli* steeg. In 2001 was er in de Verenigde Staten nog geen aanwezigheid van ESBLs in *E. coli* isolaten. In 2006 was dit wel het geval, 12% van de *E. coli* isolaten produceerde ESBLs. Ook de prevalentie van ESBLs in *K. pneumoniae* steeg in Amerika vanaf het jaar 2000. [26]

Geografisch verschil in ESBL prevalentie

Publicaties van het MYSTIC observatie programma lieten niet alleen de stijgende prevalentie van ESBL-producerende isolaten zien, maar toonden ook dat het verschil van distributie van ESBL-producerende Enterobacteriaceae isolaten in Europa verschilt van land tot land. De hoogste waarden werden in Rusland en Polen gevonden, waar respectievelijk bijna 50% en 40% van de enterobacteriaceae ESBLs produceert . [24]

Resultaten van TEST (Tigecycline Evaluation en Surveillance Trial) en SMART (Study for monitoring Antimicrobial Resistance Trends) ondersteunen deze bevindingen en laten eveneens een groot geografisch verschil zien van ESBL distributie. TEST en SMART constateren dat ESBL-producerende bacteriën veel minder voorkomen in Europa dan in Latijns-Amerika en Azië. Wanneer de ESBL prevalentie van Europa echter vergeleken wordt met Noord-Amerika blijken ESBLs in grotere mate aanwezig in Europa. [27]. Er zijn erg duidelijke verschillen in geografische verspreiding van ESBL's.

Het eerder genoemde SENTRY Antimicrobieel observatie programma, deed tussen 1997 en 1999 ook onderzoek aan *K. pneumoniae*, *E. coli*, en andere bacteriën. Isolaten die gebruikt werden voor dit onderzoek waren afkomstig uit verschillende delen van de wereld. Resultaten van het SENTRY onderzoek stemden overeen met de resultaten van TEST en SMART en lieten ook duidelijk geografische verschillen in verspreiding van ESBLs zien. De percentages van ESBL-producerende *K. pneumoniae* isolaten bedroegen 45% in Latijns-Amerika , 25% in Azië, in 23% in Europa en 8% in de Verenigde Staten. [28]

Rapporten van EARSS lieten ook verschillen zien in de verspreiding van ESBL-producerende Isolaten. Voor *K. pneumoniae* verschilden de prevalentiewaarden van 0% in IJsland tot 91% in Roemenië. Voor *E. coli* verschilden de prevalentiewaarden van 1% in Estland tot 41% in Roemenië. [25]

Uit verschillende studies is gebleken dat wanneer er enkel naar Europa wordt gekeken, de prevalentie van ESBL isolaten in Noord-Europa erg laag is vergeleken met het zuidelijke en oostelijke deel van Europa. [7]

Deze resultaten van de verschillende studies laten een duidelijke stijging zien in ESBL prevalentie in *K. pneumoniae* en *E. coli* in de afgelopen jaren. De prevalentie verschilt op institutioneel en geografisch niveau.

ESBL prevalentie in Nederland

Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat antibiotica resistentie in het algemeen steeds vaker voorkomt. In Nederland publiceert SWAB (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid/Dutch working party on antibiotic policy) samen met het RIVM jaarlijks een rapport met betrekking tot antibioticagebruik en antibiotica resistentie, genaamd NethMap. De eerste publicatie in 2003 liet een stijging zien van resistentie tegen fluorochiolen bij Gram-negatieve bacteriën in Nederland. [29]

In 2009 kwam tot heden het laatste rapport uit, waarin een stabiel totaalgebruik van antibiotica bij klinische activiteiten vast werd gesteld. Wel werden bepaalde antibiotica meer gebruikt dan andere. De meest gebruikelijke antibiotica waren cefalosporines, carbapenems en glycopeptiden. Deze antibiotica worden gebruikt in ernstige situaties. Ook was er op de Intensive Care afdeling een langzame toename van ceftazidime resistente *K. pneumoniae* te zien. Er lopen nog studies die proberen vast te stellen in hoeverre deze resistentie te relateren is aan ESBL-producerende bacteriële stammen. [30]

Verhoogd sterftecijfer en langere ziekenhuisopname

Er zijn verschillende studies die de klinische uitkomsten van multiresistentie hebben onderzocht. Uitkomsten van deze studies zijn niet altijd overeenkomstig. Er zijn enkele studies die geen significante associatie van een infectie met een ESBL-producerende stam en sterftecijfers of duur van ziekenhuisopname vinden. Toch wordt in veel gevallen antibiotica resistentie gerelateerd aan hogere sterftecijfers en langere ziekenhuisopnames. Ook in het specifieke geval van ESBL-gerelateerde resistentie is deze associatie gevonden.

In het New York Hospital Medical Center werd een hoog overlijdenspercentage van patiënten geïnfecteerd met een resistente *K. pneumoniae* geconstateerd. 23 van de 43 geïnfecteerde patiënten kwamen te overlijden. [30]

Een patient-controle-onderzoek waarbij 21 patiënten geïnfecteerd waren met een ESBL-producerende *E. coli* of *Klebsiella spp.* en waar het geen urineweg infectie betrof, werden vergeleken met 21 patiënten die geen ESBL-gerelateerde infectie hadden. [32] De twee groepen werden goed op elkaar afgestemd op basis van demografisch en klinische kenmerken. De enige vlakken waarop de groepen van elkaar verschilden waren de duur van

ziekenhuisverblijf en blootstelling aan antibiotica. Patiënten met ESBL-positieve stammen lagen vaak al langer in het ziekenhuis (24 versus 11 dagen) en hadden vaak recenter antibiotica toegediend gekregen. Uit dit onderzoek bleek dat de ziekenhuiskosten voor patiënten geïnfecteerd met een ESBL-producerende stam significant hoger waren dan kosten van patiënten zonder ESBL-producerende stam. Deze hogere kosten zijn voornamelijk toe te schrijven aan de langere ziekenhuisopname. Patiënten geïnfecteerd met een ESBL-producerende stam verbleven ongeveer 9,7 dagen langer in het ziekenhuis. De extra kosten in verband met het langere ziekenhuisverblijf bedragen voor 55% kosten voor het gebruik van een ziekenhuisbed.

Hetzelfde resultaat werd gevonden in een eerdere studie waarbij 33 patiënten geïnfecteerd waren met ESBL-producerende *E. coli* of *K. pneumoniae*. Deze werden vergeleken met 66 controle patiënten. Ook hier waren de kosten voor patiënten met een infectie van een ESBL-producerende bacterie significant hoger. [33]

Een grotere studie vergeleek 99 bacteriëmie patiënten geïnfecteerd met een ESBL-producerende stam van *E. coli*, *Klebsiella spp.* of *Proteus spp.* met 99 controle patiënten met bacteriëmie veroorzaakt door stammen die geen ESBLs produceerden. Voor patiënten met een ESBL-positieve infectie waren de ziekenhuiskosten wederom hoger, werd er een langere ziekenhuisopname waargenomen en lag ook het sterftecijfer binnen het ziekenhuis hoger, vergeleken met de controlepersonen. [34]

De impact van ESBL-productie op sterfte door bacteriëmie veroorzaakt door enterobacteriaceae is ook bestudeerd door Schwaber en Carmeli, er werd een significant verhoogd sterftecijfer gevonden in de ESBL groep. [35]

De studies laten zien dat infecties door ESBL-producerende Enterobacteriaceae worden veroorzaakt, langere ziekenhuis opnames en hogere ziekenhuiskosten als gevolg hebben. De langere ziekenhuisopname wordt gedeeltelijk veroorzaakt doordat er langer gezocht wordt naar een geschikt antibioticum, waardoor therapie langzaam op gang komt.

Verhoogde ESBL-diversiteit en verspreidingsmechanismen

Er bestaan verschillende ESBLs. Recente studies hebben het bestaan van TEM en SHV ESBLs en de stijging van CTX-M producenten onder enterobacteriaceae bevestigd. De eerste ESBL variant werd in Duitsland gevonden. Deze isolaten hadden een variant van het SHV-1 gen met één aminozuur verandering. De nieuwe naam voor het gen werd SHV-2. Daarna werd in Frankrijk in 1984 bij *K. pneumoniae* een variant breed spectrum TEM-2 β -lactamase geïdentificeerd. Deze variant had twee aminozuur veranderingen. Deze werd TEM-3 genoemd. Steeds meer nieuwe ESBL-varianten werden ontdekt. De TEM- en SHV-ESBL-enzymen hebben zich nu verspreid over de hele wereld. In 1989 werd er nog een nieuwe familie ontdekt, de CTX-M variant. Deze werd zo genoemd omdat de meeste enzymen van deze familie resistent zijn voor cefotaxime en ceftazidime. Het aantal ESBL-varianten is in de loop der jaren enorm gegroeid.

Door het samenvoegen van resultaten van verschillende studies lijkt het erop dat een aantal isolaten specifieke enzymen tot expressie brengen, die beter aangepast zijn aan een specifiek milieu en aan specifieke geografische gebieden.

Zo komen in bijvoorbeeld in Denemarken CTX-M en SHV enzymen veelvuldig voor. [36] In Noorwegen zijn het CTX-M-15 en CTX-M-9 enzym geproduceerd door de *E. coli* en het SHV-5 en SHV-2 enzym geproduceerd door de *K. pneumoniae* dominant. [37] In Spanje en Portugal is wederom het CTX-M enzym het dominerende enzym [38], hoewel in Italië TEM enzymen, geproduceerd door de *E. coli* het meest voorkomend zijn. [39] In de Verenigde Staten is er een dramatische stijging van ESBLs waarneembaar die voornamelijk veroorzaakt wordt door het CTX-M-15 enzym.

De CTX-M-variant is een snel groeiende groep. De opkomst en grootschalige verspreiding van het CTX-M-15 enzym is in de meeste Europese landen - zelfs in landen met voorheen een lage prevalentie van ESBLs - één van de meest relevante bevindingen in relatie tot de ESBL epidemiologie in Europa. [40]

De verspreiding van deze ESBL-varianten vindt op verschillende manieren plaats. Zo kan er sprake zijn van klonale expansie van de ESBL-producerende stam, of er kan horizontale transmissie van het ESBL gen-dragende plasmide onder niet gerelateerde stammen optreden. [14,15,16,41]

Klonale expansie

Één van de hoofdfactoren betrokken bij de huidige prevalentie van ESBL producerende bacteriën is klonale spreiding. Een voorbeeld hiervan is de snelle globale verspreiding van een hoog virulente ciprofloxacine resistente kloon B2-E.coli 025:H4-ST131 die urineweg infecties veroorzaakt en geassocieerd wordt met de CTX-M-15 pandemie. Deze kloon is gedetecteerd in een groot gedeelte van Europa, onder andere Frankrijk, Griekenland, Italië, Noorwegen, Portugal, Spanje, Zwitserland en Turkije. Ook komt deze kloon voor in de Verenigde Staten. [40]

Plasmide transfer

De hoge prevalentie van alle blaESBL genen in verschillende Europese regio's is veroorzaakt door horizontale overdracht van plasmiden onder ongerelateerde klonen en ook onder lokale of internationale epidemiologische klonen. De uitbraak van epidemische stammen die simultaan verschillende plasmiden bij zich dragen voor aparte ESBLs is een grote zorg.

Opties voor behandeling

Wanneer een ESBL-producerend organisme eenmaal een ziekenhuis is binnengetroten, is het erg moeilijk om deze weer kwijt te raken. ESBL-producerende bacteriën zijn multidrug resistent en dit compliceert een behandeling. Antibiotica die regulier gebruikt worden voor een bacteriële infectie, zoals de derde generatie cephalosporines zijn in veel gevallen niet effectief. Hierdoor blijven er weinig behandelingsmethoden over om de bacteriële infectie te onderdrukken. [42] Wanneer deze belangrijke beperkingen bij het kiezen van een adequaat antibioticum in acht worden genomen, blijken carbapenems het meest geschikte middel te zijn in geval van een ESBL-producerende bacteriële infectie. Onder carbapenems vallen imipenem, meropenem en ertapenem. Deze middelen zijn onder andere stabiel tegen hydrolyse van ESBLs, en worden in het lichaam verdeeld in hoge concentraties.

Deze carbapenems lijken een ideale oplossing voor het resistentie probleem met betrekking tot ESBLs, maar enkele nadelen moeten aan deze positieve effecten worden toegevoegd. Carbapenems zijn erg duur en moeten intraveneus toegediend worden. Daarbij is gevonden dat een verhoging van imipenem gebruik een significante stijging in imipenem resistentie van

Acinetobacter tot gevolg had. De *Acinetobacter* is eveneens een Gram-negatieve bacterie die infecties kan veroorzaken zoals longontsteking, hersenvliesontsteking en bacteremie. *Acinetobacters* worden hedendaags ook erkend als significante ziekenhuis pathogenen. [43] Veelvuldig gebruik en het gebruik van eenzelfde antibioticum leidt tot potentiële selectie van carbapenem-resistente varianten. [42] De ontwikkeling van grootschalige carbapenem resistentie onder *entereobacteriaceae* zou een serieus probleem kunnen worden. Deze grootschalige resistentie is nog niet opgetreden, maar een klein aantal resistente isolaten zijn al geïdentificeerd tijdens observationele studies. Deze gevallen zijn voornamelijk uit Griekenland afkomstig volgens rapporten van EARSS. [25] Dit laat de potentie van de organismen zien om zulke resistentiemechanismen bij zich te dragen. Recente studies hebben de noodzaak van alternatieve opties onderzocht, maar adequate klinische data hierover zijn schaars.

Een andere mogelijke optie voor behandeling van een ESBL-producerende bacteriële infectie is colistine. Colistine behoort tot de polymyxines, een oude klasse van antibiotica. Er zijn verschillende soorten polymyxines; polymyxine A,B,C,D en E. Alleen de varianten B en E worden gebruikt. Polymyxine E is ook bekend als colistine. Colistine werkt in vitro tegen ESBL-resistente en carbapenem-resistente bacteriën. Echter, dit middel heeft als nadeel dat het bij hoge dosering kan zorgen voor nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit. De incidentie van neurotoxiciteit bij colistine lag in eerdere studies rond de 7%. [44] Recente experimenten met betrekking tot nefrotoxiciteit lieten een incidentie zien van 20,2%. [45] Door deze toxiciteit en de lagere intrinsieke activiteit dan een carbapenem is colistine minder geschikt dan carbapenems.

Dieren en ESBLs

Multidrug resistente ESBL-producerende bacteriën zijn niet alleen gevonden in mensen. Ook zijn er in verschillende Europese landen onder vee, gevogelte (kippen), huisdieren, en dierlijk voedsel ESBL-producerende stammen aangetoond. [46,47] Er bestaat echter wel een verschil in data van voorkomen van ESBLs en de proportie van ESBL producenten onder dieren. De oorzaak van dit verschil lijkt te liggen in het verschil in de mate van cephalosporine gebruik tussen Europese landen en het verschil van ESBL detectie methoden per land. Ook de invoer van resistente stammen door reizigers of handel kan een oorzaak zijn van verschil in data van voorkomen en proportie van ESBLs. [46] Gebaseerd op de observaties in enkele studies kunnen de resistente bacteriën en/of hun resistente genen overgebracht worden van dier naar mens. Dit kan direct, bijvoorbeeld door contact met dieren onder andere bij boeren en slagers, of indirect, via de voedselketen. Er is bijvoorbeeld recent een plasmide gemedieerde horizontale overdracht van bla CTX-M-2 en bla CTX-M-9 genen aangetoond tussen gevogelte en mensen.[48] Hoewel de transmissie van ESBL-producerende stammen door de voedselketen of direct contact tussen mens en dier niet vaak duidelijk kan worden bewezen, moeten dieren toch worden opgevat als belangrijk reservoir van ESBL-stammen en makkelijk overdraagbare plasmiden.

Discussie

Verschillende studies en rapporten laten zien dat de prevalentie van ESBL-producerende organismen toeneemt. Antibiotica resistentie in de mens stijgt snel. De snelle toename van antibiotica resistentie vormt een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid. Door resistentie voor een groot aantal antibiotica blijven er weinig behandelingsopties voor een microbiële infectie over. De meest gunstige optie voor behandeling van een infectie met een ESBL producerend pathogeen is een carbapenem, maar ook aan het gebruik van een carbapenem zitten nadelen verbonden. Carbapenems zijn erg duur en het geneesmiddel moet via de bloedbaan worden toegediend (via infuus). Daarbij komt dat veelvuldig gebruik van carbapenem ook resistent in pathogene bacteriën kan promoten. In Griekenland is er al sprake van een ruime verspreiding van carbapenem resistente stammen, voornamelijk *Klebsiella* sp. De mate en snelheid van stijging in ESBL prevalentie verschilt van land tot land. Dit heeft mogelijk te maken met het verschil in blootstelling aan risicofactoren zoals antibiotica gebruik, hygiëne, en het aantal ziekenhuisopnames.

Veel studies hebben uitgewezen dat infecties met ESBL-producerende ook klinische associaties hebben. Een aantal studies hebben een hoger sterftecijfer, langere ziekenhuisopnames geconstateerd bij patiënten met infecties met ESBL-producerende stammen. Deze constatering is ongewenst. Een verhoogd sterftecijfer is een negatieve ontwikkeling en de langere ziekenhuisopnames gaan vaak gepaard met hogere kosten. Deze hoge ziekenhuiskosten zijn niet wenselijk en zouden kunnen worden teruggedrongen als ook de ESBL prevalentie ingedamd zou kunnen worden of als er sneller een geschikte therapie wordt ingezet voor een patiënt geïnfecteerd met een ESBL-producerende stam.

Antibioticagebruik is een belangrijke factor die bijdraagt aan het veelvuldig voorkomen van antibioticaresistentie en daarmee ook ESBLs. Er is een duidelijke associatie waarneembaar in het gebruik van antibiotica en antibiotica resistentie. Of het antibiotica gebruik daadwerkelijk de oorzaak is van de resistentie is lastig aantoonbaar. Ook wordt antibiotica resistentie geassocieerd met hygiëne en is het van belang dat ziekenhuizen schoon en steriel zijn. Dit helpt verspreiding van bacteriën zoveel mogelijk te voorkomen.

Ook gebruik van antibiotica bij dieren speelt mogelijk een gevaarlijke rol in antibiotica resistentie bij mensen. ESBLs zijn aangetoond in vee, gevogelte, en voedsel en zijn hiermee een mogelijke verspreider van β -lactam antibiotica resistentie. ESBLs zijn ook geconstateerd bij pluimvee. Een onderzoeksgroep van het Centrum Infectieziektebestrijding in het RIVM, van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Centraal Veterinair Instituut vermoedt dat ESBL-genen van kippenbacteriën dezelfde structuur hebben als menselijke ESBL-positieve bacteriestammen. In sommige Europese landen, met name in Nederland, krijgen kippen zelfs antibiotica toegediend door het drinkwater. Deze antibiotica zijn van hetzelfde soort als antibiotica voor menselijk gebruik. Als dit werkelijk zo is wordt steeds waarschijnlijker dat ESBLs door van kippenvlees kunnen worden overgedragen op mensen in geval van contact met besmet vlees en besmet keukenmateriaal. Hoewel de correlatie tussen antibiotica gebruik bij dieren en antibiotica resistentie bij mensen nog niet duidelijk is aangetoond moet er wel rekening mee gehouden worden. Wat namelijk een opvallend verschijnsel is, is dat in Noord-Europa het minst antibiotica gebruik voorkomt bij vee. Ook is uit een studie gebleken dat hier het minst antibiotica resistentie voorkomt in vergelijking tot de rest van Europa. Hoewel dit niet wetenschappelijk verklaard wordt is het aannemelijk dat ook dierlijk antibiotica gebruik hier een rol in speelt. Maar dit geldt niet voor Nederland!

In het geval van ESBL overdracht door het eten van kippenvlees zou de ESBL verspreiding nog sneller gaan. Voor de gezonde populatie is dit geen groot probleem, maar wanneer iemand met een ESBL producerende bacteriële infectie in het ziekenhuis belandt, heeft dit wel grote gevolgen.

Het gebruik van β -lactam antibiotica in mens en dier zal dus heel erg gelimiteerd moeten worden en andere behandelingsalternatieven moeten gezocht worden. Deze antibiotica moeten enkel en alleen ingezet worden in gevallen waar geen andere therapeutische opties mogelijk zijn. Ook bij dieren zal het antibiotica gebruik drastisch moeten worden gereduceerd. Reductie van het gebruik van antibiotica zal de selectie en aanwezigheid van predominante ESBL klonen terugdringen. Dit is in een studie van Meyer waargenomen. De studie beschreef een daling van 60 % in prevalentie van ceftazidime-resistente *Klebsiella* in hun ziekenhuis na de implementatie van rigoureuze antibiotica restrictie gecombineerd met quarantaine voorzorgsmaatregelen.[4]

Om deze reductie in gang te zetten zullen er nieuwe richtlijnen en regelgeving moeten komen in verband met het gebruik van antibiotica. Nieuwe richtlijnen en regels zullen mogelijk de volksgezondheid verbeteren.

Wanneer we dit probleem niet serieus nemen is het mogelijk dat de volksgezondheid hierdoor in ernstige problemen komt. Gehele resistentie zal therapeutische mogelijkheden nog verder beperken dan wel onmogelijk maken. Om de groei van dit probleem te voorkomen zullen we nu actie moeten ondernemen en nieuwe manieren moeten zoeken om de toename van ESBL-producerende organismen te controleren

Dankwoord

Speciale dank gaat uit naar prof. dr. J.E. Degener voor de begeleiding bij deze literatuurstudie en dr. A. Huckride en dr. B.L. Waarts, coördinatoren van de researchcursus Immunologie en Infectieziekten waaraan deze onderzoeksstudie gerelateerd is.

Referenties

1. Quinn JP. Clinical significance of Extended spectrum β -lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect. Dis. 1994; 39-42.
2. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new β -lactamases. N Engl J Med 2005; 352:380-91
3. Lucet JC. Et al. 32nd ICAAC, anaheim, 1992; abstract no 637.
4. Meyer KS et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. Annals of internal Medicine 1993; 119: 353-58.
5. Rice LB et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infect Dis 1996; 23:118-24.
6. Rahal JJ et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998; 280:1233-37.
7. Hanberger H et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. Intensive Care Med. 2008.

8. Bonten MJ, Weinstein RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1996; 17:193-200.
9. Austin DJ, Anderson RM. studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci* 1999; 354:721-738.
10. Lipsitch M, Levin BR. The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41:363-373.
11. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-686.
12. Sirot D. Extended-spectrum plasmid-mediated β -lactamases. *J Antimicrob Chemther* 1995; 36 (supplA):19-34.
13. Gnialdkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:597-608.
14. French GL et al. Hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to broad-spectrum cephalosporins and β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5 β -lactamase. *J Clin Microbiol* 1996; 34:358-63.
15. Rice LB et al. outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum β -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemmother* 1990; 34:2193-9.
16. Kitzis MD et al. Dissemination of the novel plasmid-mediated β -lactamase CTX-1, which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins and its inhibition by β -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:9-14.
17. Knothe H et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *serratiamarcenscens*. *Infection* 1983; 11:315-17.
18. Itokazu GS et al. Antimicrobial resistance rates among Gram-negative bacilli recovered from patients in Intensive Care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 1996; 23:779-84.
19. Fridkin SK et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals. Project ICARE: Phase 2. *Clin Infect Dis* 1999; 29:245-52.
20. Mathai D et al. Three-year analysis of pathogen occurrence and antimicrobial resistance in 315 Intensive Care units within 71 participating medical centers (32 nations). Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-1999). Abstract Poster 1027.
21. Livermore DM et al. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum β -lactamases amongst *Klebsiella spp.* From Intensive Care units in Europe. *J Antimicrob chemother* 1996; 38:409-24.
22. Babini et al. Prevalence of ESBLs and other potent β -lactamases among *Klebsiella spp.* in European ICUs in 1994 and 1997/8 [abstract C2-1484]. In: Program and abstracts of the 39th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Fransisco, CA. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999:168.
23. Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum β -lactamase- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 5: 257-64.
24. Goossens H. MYSTIC Study group (Europe). MYSTIC program: summary of European data from 1997 to 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 183-89.

25. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS annual report 2006.
26. Livermore DM et al. Non-susceptible trends among Enterobacteriaceae from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001 to 2006. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:ii41-ii54.
27. Bochicchio GB et al. In vitro susceptibilities of *E.coli* isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide in 2002-2004: results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7:537-45.
28. Winokur P et al. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32(suppl 2):S94-103.
29. SWAB. NethMap 2003. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands.
30. SWAB. Nethmap 2009. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands.
31. Lee SY, et al. Impact of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1226-32.
32. Lautenbach E et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1162-71.
33. Schwaber MJ, et al. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1257-62.
34. Schwaber MJ, et al. Mortality and delay in effective therapy associated with extended spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:913-20.
35. Giske CG, et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 813-21.
36. Kjerulf A et al. The prevalence of ESBL-producing *E. Coli* and *Klebsiella* strains in the Copenhagen area of Denmark. *APMIS* 2008;116:118-24.
37. Tofteland S et al. Effects of phenotype and genotype on methods for detection of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Norway. *J Clin microbiol*. 2007;45:199-205.
38. Oteo J et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:2359-66.
39. Luzzaro F et al. Trends in production of extended-spectrum- β -lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:1659-64.
40. Nicolas-Chanoine MH et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST 131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61:273-81.
41. Rice LB et al. Ceftazidime resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996; 23:118-24.
42. del Mar TM et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:540-46.
43. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009; 73:355-63

44. Falagas ME et al. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BML Infect Dis* 2005; 5:1-8.
45. Koch-Weser J et al. Adverse effects of sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 1970; 72: 857-68.
46. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum β -lactamase producers. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 Suppl 1:117-23.
47. Warren RE et al. Imported chicken meat as a potential source. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(3): 504-8.
48. Bertrand S et al. Clonal emergence of extended-spectrum β -lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (200 to 2003). *J Clin Microbiol.* 2006; 44:2897-90.