

## De noodzaak tot surveillance van extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs)

*Dr. Maurine A. Leverstein –van Hall, arts-microbioloog*

*Afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht & Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)*

Enterobacteriaceae zijn een groep van (Gram-negatieve) bacteriën waarvan de *E. coli* en *Klebsiella* spp. de meest voorkomende zijn. Deze bacteriën zijn de voornaamste verwekkers van urineweginfecties, en eveneens verantwoordelijk voor een belangrijk deel van de bacteriële infecties in ziekenhuizen en verpleeghuizen. Wereldwijd is onder deze bacteriën de afgelopen jaren een alarmerende toename van resistentie opgemerkt tegen vele van de beschikbare antibiotica. De snelle toename in resistentie tegen penicillines en cephalosporines blijkt voor een belangrijk deel te berusten op de productie van Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs). Dit enzymen die in staat zijn penicillines en cephalosporines, de meest voorgeschreven antibiotica voor invasieve infecties met Enterobacteriaceae, te hydrolyseren en daardoor onwerkzaam te maken. Ook in Nederland neemt de ESBL prevalentie de laatste jaren snel toe. De prevalentie van *E. coli* bloedkweekisolaten (intermediair) resistent tegen derde generatie cephalosporines, zoals ceftriaxon en ceftazidime, is in ons land van <1% in 2001 gestegen tot 5% in 2008 en voor *K. pneumoniae* bloedkweek isolaten was dit percentage in 2008 bijna 8% (ISIS-AR database; EARSS) .

Er zijn verschillende ESBL genen, die worden gecategoriseerd in verschillende groepen, waarvan SHV, TEM en CTX-M de meest prevalente zijn. Tot einde jaren waren 90 SHV en TEM ESBLs veruit het meest voorkomend en deze waren sterk geassocieerd met zorginstellingen. Sinds het begin van deze eeuw is blijken CTX-M genen echter een enorme vlucht te hebben genomen. Studies in het buitenland naar de distributie van ESBL genen in klinische isolaten tonen dat het percentage van ESBL positieve isolaten met een CTX-M gen gestegen is van <1% rond de eeuwwisseling naar >70% in 2008. Opvallend is dat deze genen niet alleen gedetecteerd worden in relatie met zorginstellingen maar ook in de huisartsenpraktijk en in de darmflora van de gewone bevolking.

Onzorgvuldig en overmatig antibiotica gebruik wordt vaak als belangrijkste reden genoemd voor de toename van antimicrobiële resistentie. Het is echter opvallend dat ondanks het relatief lage antibiotica gebruik in de humane geneeskunde in Nederland de ESBL prevalentie in overeenstemming is met die in de ons omringende landen. De oorzaak van deze snelle toename is waarschijnlijk multifactorieel. Een mogelijke reden is de introductie van CTX-M genen in Nederland analoog de situatie in andere Europese landen. CTX-M genen lijken zich makkelijker te verspreiden dan TEM- en SHV-genen. Daarnaast vormt de voedselketen een waarschijnlijke bron van CTX-M genen. Recent is bijvoorbeeld bekend geworden dat de CTX-M genen in hoge percentages worden aangetroffen in *E. coli* isolaten afkomstig van Nederlandse vleeskuikens. De aanwezigheid van ESBL positieve stammen in voedsel kan

leiden tot kolonisatie van de darmflora en de belangrijkste bron voor de gram-negatieve verwekkers van urineweginfecties en ziekenhuisinfecties is de eigen darm flora. Een andere factor kan een toename zijn in het aantal overplaatsingen uit buitenlandse ziekenhuizen waar tot voor kort hogere ESBL prevalenties werden aangetroffen dan in Nederland. Het hoge antibiotica gebruik in de Nederlandse dierhouderij, inadequate detectie van ESBLs in het laboratorium, falende (ziekenhuis)hygienische maatregelen en een veranderd voorschrijf gedrag (met name het toegenomen quinolon gebruik) zijn mogelijk ook factoren van invloed. De genen die coderen voor de ESBLs zijn gelegen op plasmides. Plasmides zijn vrije stukjes DNA die los in de bacterie liggen en gemakkelijk overdraagbaar zijn tussen verschillende soorten bacteriën. Op plasmides met ESBLs zijn altijd ook andere genen aanwezig die coderen voor resistentie tegen andere klassen van antibiotica. In 60% van de gevallen is er sprake van co-resistentie tegen aminoglycosiden, cotrimoxazole en quinolonen. Het gevolg is dat een infectie die wordt veroorzaakt door een ESBL positieve bacterie door de empirisch ingestelde therapie vaak niet adequaat wordt behandeld. Bovendien als het antibiogram bekend wordt blijft er maar een beperkt arsenaal antibiotica over om deze adequaat te behandelen. Met name het toenemend percentage ESBL positieve isolaten in de huisartsen praktijk dat resistent is tegen alle beschikbare orale antibiotica is verontrustend. Infecties door ESBL producerende bacteriën zijn dan ook geassocieerd met een hogere morbiditeit, mortaliteit, duur van opname en kosten dan infecties door bacteriën zonder ESBL. Daarnaast zijn ESBL producerende stammen sterk geassocieerd met het optreden van epidemieën binnen zorginstellingen.

Er zijn dan ook meerdere redenen om surveillance te verrichten op ESBLs. Surveillance van antimicrobiele resistentie geeft inzicht in de grootte van het probleem, maakt trends zichtbaar, en geeft de mogelijkheid interventies te evalueren.

Het niveau waarop de data worden verzameld bepaalt waarvoor ze kunnen worden gebruikt.

Locaal verzamelde surveillance data kunnen worden gebruikt om:

- trends in de resistentie te monitoren ten behoeve van de patiëntenzorg
- lokale richtlijnen antimicrobiele therapie te actualiseren
- feedback te geven aan voorschrijvers van antimicrobiele therapie
- richting te geven aan infectie preventie maatregelen
- kosten effectiviteit van interventies te evalueren

Nationaal verzamelde surveillance data kunnen worden gebruikt om:

- professionele richtlijnen voor de directe patiëntenzorg te ontwikkelen/actualiseren
- nationale formularia of lijsten van of essentiële therapeutica te actualiseren
- multi-institutionele of regionale verheffingen van pathogenen en/of resistentiepatronen tijdig te detecteren
- nieuwe resistentie problematiek te detecteren en actief te reageren

- richting te geven aan politieke beslissingen
- informatie over resistentie bij ziekteverwekkers aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) te verschaffen
- het publiek te informeren

De toename van de ESBLs prevalentie was dan ook een van de redenen voor het Cib om medio 2007 in nauwe samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie NVMM een nationaal surveillance systeem op te zetten voor antimicrobiele resistentie: Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem - Antimicrobiële Resistentie (ISIS-AR). De gegevens in de ISIS-AR database bestaan uit in de routine diagnostiek verzamelde microbiologische data betreffende identificatie, gevoeligheidsbepalingen en de epidemiologische data beschikbaar in het Laboratory Information Management System van deelnemende laboratoria. De surveillance is geconcentreerd op *S. aureus* en de bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) zoals gedefinieerd in de WIP-richtlijn 'Maatregelen tegen overdracht van bijzonder-resistente micro-organismen' (BRMO) waarbij bijzondere aandacht is besteed aan de ESBL-producerende Enterobacteriaceae. Toegevoegd zijn pathogenen die nodig zijn voor EARSS en de Nethmap-rapportages, om zo de continuïteit te kunnen waarborgen.

Inmiddels zijn 18 laboratoria aangesloten en het is de verwachting, dat er medio 2010 tenminste 24 zijn waaronder de laboratoria van 4 academische centra.

Eind 2009 zullen deelnemende laboratoria via een besloten website hun eigen data kunnen opvragen voor lokaal gebruik, dan wel om hun data te kunnen vergelijken met omringende of vergelijkbare laboratoria ten behoeve van kwaliteitsverbetering of om inzicht te krijgen in de epidemiologie van ziekteverwekkers en resistentiepatronen. Daarbij is de ISIS-AR database vrij beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek ten dienste van de volksgezondheid. Op dit moment wordt met mede op basis van de data aanwezig in ISIS-AR een onderzoek uitgevoerd om inzicht te verkrijgen in de epidemiologie van ESBL's in Nederland. Binnen deze studie zijn ook stammen verzameld om clonaliteit aan te tonen, ESBL genen en plasmides te karakteriseren en onder meer te vergelijken met genen uit de pluimveehouderij. Binnen de studie wordt ook de NVMM richtlijn voor screening en confirmatie van ESBL's in *Enterobacteriaceae* geevalueerd.

Voor meer informatie over ISIS-AR en de voorwaarden waaronder data worden verstrekt kunt u terecht op <http://www.rivm.nl/cib/themas/isis-ar/>.

---

Dit artikel is geschreven voor [www.infectieziekten-platform.nl](http://www.infectieziekten-platform.nl) en is daar integraal terug te vinden (na aanmelding op deze website).