

Factsheet voor deskundigen

Nosocomiale infecties en antimicrobiële resistentie zijn twee speciale gezondheidsvraagstukken die vermeld staan in Bijlage 1 van Beschikking nr. 2000/96/EG van de Commissie van 22 december 1999 betreffende de overdraagbare ziekten die geleidelijk door het communautaire netwerk zullen worden bestreken overeenkomstig Beschikking nr. 2119/98/EG van het Europees Parlement en de Raad.

Nosocomiale of “hospital-acquired” infecties zijn ziekenhuisinfecties. Tegenwoordig heeft de benaming “healthcare-associated infections” of “zorggerelateerde infecties” de voorkeur, omdat deze infecties niet uitsluitend in ziekenhuizen voorkomen, maar ook in andere zorginstellingen, zoals revalidatieklinieken, verpleeghuizen en thuiszorg.

Micro-organismen – ook wel microben genoemd – zijn onder andere bacteriën, virussen, schimmels en parasieten.

Antimicrobiële middelen zijn medicijnen die levende micro-organismen doden of hun groei remmen. Voorbeelden hiervan zijn:

- antibacteriële middelen (zijn actief tegen bacteriële infecties en worden vaak antibiotica genoemd);
- antimycobacteriële middelen (antibacteriële middelen die specifiek werkzaam zijn tegen tuberculose en andere mycobacteriële infecties);
- antivirale middelen (werkzaam tegen virusinfecties als griep, hiv en herpes);
- antimycotica (ofwel antifungale middelen; bestrijden schimmelinfecties);
- antiprotozoïca (bestrijden malaria en andere parasitaire infecties).

Antimicrobiële resistentie, de situatie waarin bacteriën ongevoelig zijn voor één of meerdere therapeutisch of profylactisch gebruikte antimicrobiële middelen, is geen ziekte maar een eigenschap die in beginsel kan voorkomen bij alle micro-organismen die verantwoordelijk zijn voor de in Beschikking nr. 2000/96/EG van de Commissie genoemde overdraagbare ziekten en voor nosocomiale en andere zorginfecties.

Micro-organismen die resistent zijn voor één of meerdere antimicrobiële middelen veroorzaken vaak zorginfecties, maar zijn ook verantwoordelijk voor het optreden van infecties buiten zorginstellingen. Ze zijn aanwezig in de normale bacteriële flora van gezonde individuen, in huisdieren en in de leefomgeving. Daarnaast kunnen ze ook via een andere weg infecties veroorzaken: ze komen voor in dieren uit de voedselketen en een enkele keer in voedsel.

Daar staat tegenover dat een groot aantal zorginfecties wordt veroorzaakt door micro-organismen die niet resistent zijn voor antimicrobiële middelen. Het zijn dus eigenlijk twee heel verschillende concepten, maar ze worden om historische en professionele redenen vaak samen besproken.

Antimicrobiële resistentie

Antimicrobiële resistentie is het vermogen van een micro-organisme (bijvoorbeeld een bacterie, een virus of een parasiet, zoals de malariaparasiet) de werking van een antimicrobiëel middel te weerstaan.

- Het is een aanpassing van het micro-organisme aan zijn omgeving.
- Gebruik van om het even welk antimicrobieel middel dwingt micro-organismen zich aan te passen of te sterven.
- De micro-organismen die mensen en dieren koloniseren en soms infecteren, worden resistent voor antimicrobiële middelen, niet de mensen of dieren zelf. Mensen en dieren kunnen niet resistent worden voor behandelingen met antimicrobiële middelen, maar bacteriën en andere micro-organismen wel.
- Antimicrobiële resistentie heeft tot gevolg dat een antimicrobiëel middel minder of in het geheel niet effectief is bij het genezen of voorkómen van infecties die door het resistente micro-organisme worden veroorzaakt.

In het geval van bacteriën spreken we van antibioticaresistentie: het vermogen van bacteriën om de werking van een antibioticum te weerstaan.

- Bacteriën zijn resistent, of ongevoelig, wanneer specifieke antibiotica niet langer in staat zijn de bacteriën te doden of hun groei af te remmen.
- Sommige bacteriën zijn van nature ongevoelig voor bepaalde antibiotica; dit wordt *intrinsieke resistentie* genoemd.
- Meer zorgwekkend is de *verworven resistentie*: bepaalde bacteriën, die in het verleden gevoelig waren voor antibiotica, passen zich aan door middel van genetische verandering en worden zo resistent.
- In het menselijk lichaam kunnen de genen die voor antibioticaresistentie coderen in één bacteriële species zich bovendien eenvoudig verplaatsen naar een andere species door middel van uitwisseling van genetisch materiaal.
- In de constante strijd om de “ecologische ruimte” worden alle resistente bacteriën geselecteerd, terwijl het antibioticum de nog gevoelige bacteriën eromheen doodt.
- Alle resistente bacteriën overleven de behandeling met een antibioticum en blijven dus groeien en zich vermenigvuldigen, wat de ziekteduur verlengt en zelfs tot de dood kan leiden.
- Infecties met antibioticaresistente bacteriën zijn vaak moeilijk te behandelen: ze vereisen intensievere zorg en andere, duurdere antibiotica, die ook ernstigere bijwerkingen kunnen hebben. Bij de behandeling van antibioticaresistente bacteriën kan het noodzakelijk zijn intraveneuze antibiotica toe te dienen in het ziekenhuis, in plaats van orale antibiotica die patiënten thuis kunnen innemen.
- Als antibioticaresistente bacteriën eenmaal in een individu aanwezig zijn, kunnen ze zich naar andere mensen verspreiden. Een hoog antibioticagebruik binnen een bepaalde populatie (ziekenhuis of open bevolking) bevordert de verspreiding aanzienlijk.

Multiresistentie is een vorm van resistentie waarbij een micro-organisme ongevoelig is voor meerdere antimicrobiële middelen.

- Multiresistentie komt voor bij alle soorten micro-organismen, met inbegrip van de bacteriën die zorginfecties veroorzaken, de micro-organismen die

verantwoordelijk zijn voor voedsel of water gerelateerde infecties en tuberculose, en de micro-organismen die seksueel overdraagbare aandoeningen als gonorrhoe en hiv veroorzaken.

- Multiresistentie stelt ons voor het probleem dat er nog slechts een zeer beperkt aantal behandelopties overblijft (of helemaal geen) voor patiënten die zijn geïnfecteerd met multiresistente micro-organismen.

Enkele voorbeelden van bacteriën die multiresistentie hebben ontwikkeld:

- meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA);
- vancomycineresistente enterokokken (VRE);
- extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producerende *Enterobacteriaceae* (voorbeelden van gangbare *Enterobacteriaceae* zijn *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae*);
- multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Clostridium difficile*.

De twee voornaamste oorzaken van antimicrobiële resistentie zijn:

- het gebruik van antimicrobiële middelen, dat een ecologische druk uitoefent op micro-organismen en bijdraagt aan de opkomst en selectie van resistente micro-organismen binnen populaties;
- de verspreiding en kruistransmissie (exogene kolonisatie) van resistente micro-organismen tussen mensen onderling, tussen dieren onderling en tussen mensen en dieren en de leefomgeving.

De twee belangrijke componenten van de beheersing, bestrijding en preventie van antimicrobiële resistentie zijn:

- verstandig gebruik van antimicrobiële middelen (d.w.z. uitsluitend wanneer nodig, in de juiste hoeveelheid, volgens het juiste innameschema en met de juiste tijdsduur);
- hygiënemaatregelen om kruistransmissie van resistente micro-organismen te bestrijden (infectiebestrijding), waaronder handhygiëne, screening en isolatie van patiënten, enz.

Binnen de EU ligt de oorzaak van antimicrobiële resistentie ook deels bij de antimicrobiële middelen die worden gebruikt voor dieren uit de voedselketen.

- Antibiotica die ter behandeling en preventie van infecties bij dieren worden gebruikt, behoren tot dezelfde chemische groepen als de middelen die in de menselijke geneeskunde worden toegepast. Dieren kunnen dan ook drager zijn van bacteriën die resistent zijn voor antibiotica waarmee ook infecties bij mensen worden behandeld.
- Bepaalde bacteriën, zoals *Salmonella* en *Campylobacter*, worden in verband gebracht met de consumptie van besmet voedsel en veroorzaken diarree .
- Dieren die blootgesteld zijn aan antibiotica, kunnen drager zijn van resistente *Salmonella*- en *Campylobacter*-bacteriën die vervolgens via voedsel op de mens worden overgedragen.

- Mensen kunnen ook worden besmet met antibioticaresistente bacteriën als gevolg van direct contact met dieren. Dit is het geval bij bepaalde MRSA-stammen die soms worden aangetroffen bij vee, met name bij varkens.

De voornaamste oorzaak van antimicrobiële resistentie bij de mens blijft echter het gebruik van antimicrobiële middelen in de menselijke geneeskunde, zowel in de open bevolking als in ziekenhuizen en andere zorginstellingen.

Op individueel/patiëntniveau:

- Het gebruik van antibiotica brengt altijd veranderingen teweeg in de normale bacteriële flora van de mens. Die veranderingen leiden vaak tot bijwerkingen, zoals diarree, en daarnaast tot de opkomst en/of selectie van antibioticaresistente bacteriën.
- Deze resistente bacteriën kunnen gedurende een maand of zes, soms zelfs langer, aanwezig blijven en veroorzaken doorgaans geen infectie (kolonisatie).
- Patiënten die gekoloniseerd zijn door of drager zijn van resistente bacteriën hebben over het algemeen meer kans geïnfecteerd te raken met de resistente bacteriën dan met de nog gevoelige varianten van dezelfde bacterie.
- Antibiotica mogen niet worden gebruikt wanneer ze niet nodig zijn, bijvoorbeeld ter behandeling van virusinfecties zoals verkoudheid of griep.
- Wanneer antibiotica nodig zijn (dit wordt bepaald door een arts, die vervolgens een recept uitschrijft), dienen ze op gepaste wijze te worden gebruikt: in de juiste hoeveelheid, volgens het juiste innameschema en gedurende de voorgeschreven tijdsduur. Op die manier is de effectiviteit van het antibioticum optimaal om de infectie te genezen en is de kans op het ontstaan van resistentie minimaal.
- Zelfs wanneer antibiotica op verstandige wijze worden gebruikt, ontwikkelen bacteriën soms toch resistentie tegen antibiotica, ten gevolge van een natuurlijke aanpassingsreactie. Overal waar antibioticaresistente bacteriën opkomen en zich ontwikkelen, zijn maatregelen voor infectiebestrijding onmisbaar om de verspreiding van dragers of geïnfecteerde patiënten naar andere patiënten of gezonde mensen te voorkomen.

Op populatieniveau:

- Er bestaan grote verschillen tussen landen onderling in percentages resistente bacteriën. Die verschillen, vaak tussen noord en zuid, gaan op voor de meeste resistente bacteriën die in het kader van het Europees systeem voor de surveillance van antimicrobiële resistentie (EARSS) worden onderzocht.
- Daarnaast bestaan er grote verschillen in antibioticagebruik tussen de EU-lidstaten, zoals blijkt uit gegevens van het project European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC).
- Na correctie voor de omvang van de populatie bleken Griekenland en Cyprus de lidstaten te zijn met het hoogste antibioticagebruik bij ambulante patiënten, ongeveer drie keer zo veel per inwoner en per jaar als Nederland, de lidstaat met het laagste antibioticagebruik.

- Het niveau van antibioticagebruik hangt consequent samen met het niveau van antibioticaresistentie. Dus hoe meer antibiotica er worden gebruikt binnen een populatie, hoe meer antibioticaresistentie er zal ontstaan bij bacteriën die bij deze populatie infecties veroorzaken.
- Op basis van Richtlijn 2001/83/EG en nationale wetgeving in de lidstaten mogen apotheken antimicrobiële middelen voor systemische (niet-lokale) toepassing uitsluitend op vertoning van een recept verstrekken. Desondanks verstrekken apotheken in diverse lidstaten nog altijd antimicrobiële middelen zonder recept.
- Sinds oktober 2008 kunnen patiënten in het Verenigd Koninkrijk die een gediagnosticeerde maar niet-symptomatische *Chlamydia*-infectie hebben, zonder recept een enkele dosis (vergelijkbaar met een volledige behandeling) van het antibioticum azithromycine halen bij de apotheek. Dit is de enige uitzondering op de regel dat systemische antibiotica uitsluitend op recept mogen worden verstrekt.

In een paar landen zijn dalende trends te zien wat betreft het antibioticagebruik bij ambulante patiënten en de antibioticaresistentie bij bacteriën die veelal infecties bij ambulante patiënten veroorzaken.

- Zes lidstaten, te weten Frankrijk, België, Slowakije, Tsjechië, Slovenië en Zweden, hebben onlangs dalende trends gemeld in het antibioticagebruik bij ambulante patiënten.
- In Frankrijk en België werd de daling toegeschreven aan nationale activiteiten, waaronder een jaarlijkse, landelijke publiekscampagne over verstandig gebruik van antibiotica.
- Zowel het EARSS-jaarverslag over 2007 als nationale gegevens hebben een dalende trend laten zien in de resistentie van *Streptococcus pneumoniae*, een bacterie die vaak verantwoordelijk is voor infecties bij ambulante patiënten en bij kinderen in het bijzonder.
- Deze positieve ervaringen in een aantal EU-lidstaten vormen het kader voor de Europese Antibioticadag, een campagne die is bedoeld om het onnodige gebruik van antibiotica, bijvoorbeeld in geval van virusinfecties zoals verkoudheid of griep, terug te dringen.

In een paar landen is ook een daling zichtbaar in de resistentie van MRSA, een micro-organisme dat zorginfecties veroorzaakt.

- Volgens het EARSS-jaarverslag over 2007 zijn in zeven lidstaten aanzienlijke dalingen geconstateerd in het percentage MRSA-bacteriën dat betrokken is bij bloedbaaninfecties ten opzichte van het aantal niet-resistente *Staphylococcus aureus*-bacteriën.
- Dit is waarschijnlijk het gevolg van verscherpte maatregelen op het gebied van infectiepreventie, handhygiëne en antibioticabeleid in de ziekenhuizen in de betrokken landen, zoals blijkt uit nationale gegevens uit onder andere Slovenië, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk.

Ondanks deze bemoedigende resultaten is antimicrobiële resistentie in de meeste lidstaten nog steeds een veel voorkomend en soms zelfs toenemend verschijnsel, met name waar het gaat om gangbare bacteriën als *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* en *Pseudomonas aeruginosa* betreft.

Bovendien doen zich in de EU momenteel gevallen voor van infecties met bacteriën die volledig of bijna volledig resistent zijn voor antibiotica. Voorbeelden van dergelijke bacteriën zijn carbapenemase (KPC)-producerende *Enterobacteriaceae* (vaak *Klebsiella pneumoniae*) en multiresistente *Acinetobacter*. Voor patiënten met zo'n infectie is er geen effectieve en veilige antibioticatherapie meer beschikbaar. Artsen moeten voor de behandeling dan ook noodgedwongen uitwijken naar oude en toxische antibiotica als colistine.

Dit is een zorgwekkende nieuwe trend, omdat er momenteel maar heel weinig nieuwe verbindingen worden onderzocht en ontwikkeld die werkzaam zouden kunnen zijn tegen deze bacteriën en binnen 5-10 jaar op de markt kunnen zijn.

De moderne geneeskunde berust op de beschikbaarheid van effectieve antibiotica om infectieuze complicaties te kunnen bestrijden of voorkomen. Zonder effectieve antibiotica zouden intensivecarebehandeling, orgaantransplantatie, chemotherapie, zorg voor prematuren en zelfs gangbare chirurgische ingrepen als heup- of knie vervangingen niet mogelijk zijn.

Omdat infecties door micro-organismen die resistent zijn voor antimicrobiële middelen niet reageren op de behandeling, gaan deze gepaard met een langer ziekteproces, een langere ziekenhuisopname en een hoger overlijdensrisico. De totale last van antimicrobiële resistentie voor alle overdraagbare ziekten (inclusief nosocomiale infecties) die vermeld staan in Beschikking nr. 2000/96/EG van de Commissie is op dit moment niet bekend. Volgens voorlopige schattingen bedraagt het aantal sterfgevallen dat rechtstreeks toe te schrijven is aan zorginfecties die zijn veroorzaakt door de meest voorkomende multiresistente bacteriën 1/3 tot 1/2 van het totale aantal zorginfecties (zie hieronder) (ECDC, voorlopige cijfers).

Antimicrobiële resistentie is een wereldwijd probleem.

- Hoewel er nog steeds mensen sterven in ontwikkelingslanden omdat ze geen toegang hebben tot het juiste antimicrobiële middel, geeft antibioticaresistentie als gevolg van onverstandig gebruik in alle werelddelen reden tot bezorgdheid.
- De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft een mondiale strategie en richtlijnen uitgevaardigd om landen te helpen bij het opzetten van monitoringsystemen voor antimicrobiële resistentie en bij de invoering van gerichte maatregelen, bijvoorbeeld ervoor zorgen dat antibiotica uitsluitend op doktersrecept worden verstrekt.

Reizigers die medische zorg in een ziekenhuis nodig hebben tijdens hun verblijf in een land dat een hoge prevalentie van antimicrobiële resistentie heeft, binnen of buiten Europa, en die vervolgens worden gerepatriëerd naar hun thuisland, kunnen bij terugkomst gekoloniseerd of zelfs geïnfecteerd zijn door multiresistente bacteriën. Mensen die reizen in een land met een hoge prevalentie van antimicrobiële

resistentie, kunnen ook zonder contact met de plaatselijke gezondheidszorg drager zijn geworden van multiresistente bacteriën.