



Laatstelijnsantibiotica schieten tekort: opties voor het aanpakken van deze aanhoudende bedreiging voor patiënten en gezondheidszorgsystemen

Samenvatting

De opkomst en verspreiding van multiresistente bacteriën, met name bacteriën die resistent zijn tegen 'laatstelijns' antibiotica, zoals carbapenems en colistine, is een ernstig volksgezondheidsprobleem en een bedreiging voor de veiligheid van patiënten en economieën in Europa en de rest van de wereld. Wanneer laatstelijnsantibiotica niet langer werkzaam zijn, betekent dit dat er geen antibioticum over is waarmee een patiënt kan worden behandeld, waardoor dergelijke infecties bij kinderen en volwassenen mogelijk fataal worden. Resistentie tegen laatstelijnsantibiotica brengt ook de werkzaamheid van levensreddende medische interventies zoals kankerbehandelingen en orgaantransplantatie in gevaar. Daarom is het noodzakelijk dat we de verspreiding van deze multiresistente bacteriën nu indammen, vooral omdat de antibioticapijpijn leeg is voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica en de komende jaren waarschijnlijk ook leeg zal blijven.

Patiënten die geïnfecteerd zijn met bacteriën die resistent zijn tegen antibiotica hebben meer kans op het ontwikkelen van complicaties en lopen tot drie keer zoveel risico om aan de infectie te overlijden [1]. Naar schatting kan de wereldwijde sterftelast in 2050 10 miljoen per jaar bedragen als er geen actie wordt ondernomen¹ [2]. Dit vormt een ernstige uitdaging voor het functioneren van gezondheidszorgsystemen en levert hoge economische kosten op voor de samenleving.

Deze briefing is erop gericht de aandacht van beleidsmakers te vestigen op voorbeelden van maatregelen die kunnen worden getroffen op nationaal en lokaal niveau om de verspreiding van deze multiresistente bacteriën een halt toe te roepen. Casestudy's ter illustratie van de succesvolle implementatie van dergelijke

maatregelen, met positieve resultaten, zullen eveneens onder de aandacht worden gebracht.

Het probleem

De opkomst en snelle wereldwijde verspreiding van multiresistente bacteriën, met name bacteriën die resistent zijn tegen laatstelijnsantibiotica, is een aanzienlijke bedreiging voor patiënten, gezondheidszorgsystemen en de economie. Antibiotica zoals carbapenems en colistine worden beschouwd als 'laatstelijns' omdat ze de enige antibiotica zijn die nog werken bij de behandeling van infecties met bacteriën die resistent zijn tegen andere antibiotica.

De verspreiding van deze multiresistente bacteriën bevindt zich in Europese landen in zeer uiteenlopende stadia (figuur 1 en 2), en uitbraken van carbapenemresistente bacteriën zijn door diverse EU-lidstaten gemeld [3,4]. Colistine is het voorkeursantibioticum wanneer carbapenems niet meer werken en de menselijke consumptie van colistine in Europa verdubbelde bijna tussen 2010 en 2014; met name in landen die een hoge mate van carbapenemresistentie melden [6]. De resistentie tegen colistine verspreidt zich nu ook.

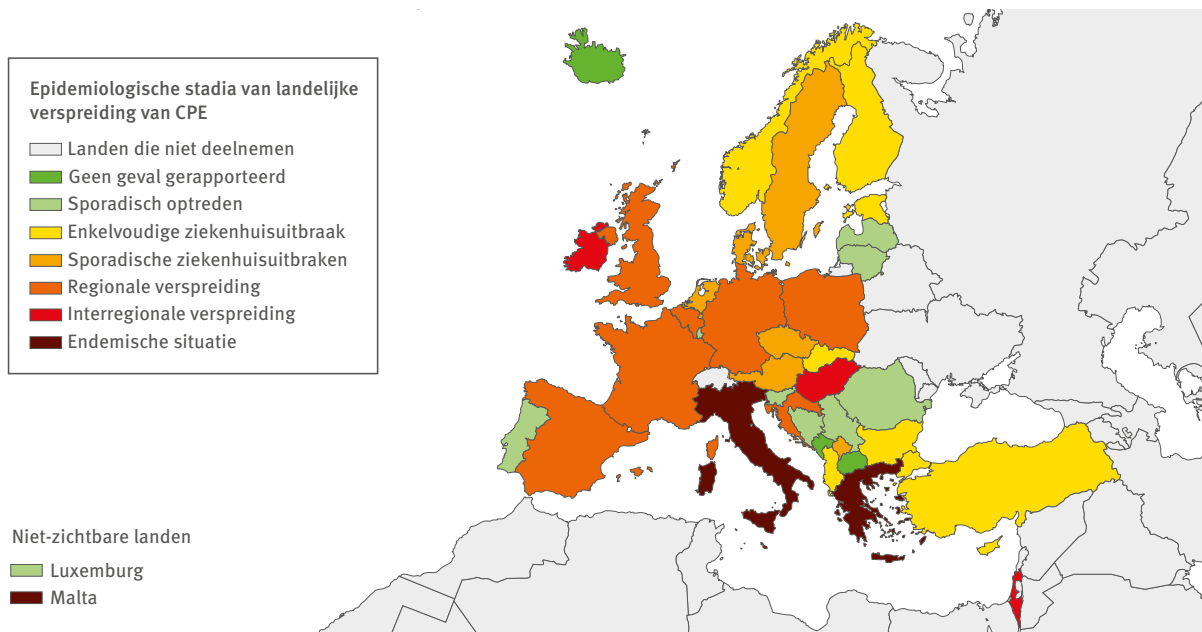
Alleen eensgezinde wereldwijde maatregelen, waaronder verbeterde infectiepreventie en -controle in ziekenhuizen en andere gezondheidszorginstellingen, evenals verstandiger gebruik van antibiotica, kunnen op de lange termijn een oplossing bieden.

Gevolgen van niets doen

Infecties die worden veroorzaakt door multiresistente bacteriën gaan gepaard met slechte resultaten voor patiënten, hogere morbiditeit en sterfte, en hogere kosten en langer verblijf in het ziekenhuis. Deze bacteriën vormen daardoor een bedreiging voor de patiëntveiligheid [5]. Hoge sterftepercentages, variërend van

¹ De morbiditeits- en sterfteschattingen van de impact van resistentie zijn gebaseerd op toekomstverwachtingen voor alle antimicrobiële middelen en niet alleen antibiotica.

Figuur 1. Optreden van carbapenemaseproducerende Enterobacteriaceae² in 38 Europese landen, aan de hand van een epidemiologische schaal die de mate van landelijke verspreiding aangeeft, 2013



26% tot 44% [6,7], houden rechtstreeks verband met een infectie met deze multiresistente bacteriën. In een onderzoek uit Israël hadden patiënten die met deze bacteriën geïnfecteerd waren vier keer zoveel kans om aan de infectie te overlijden dan patiënten die geïnfecteerd waren met bacteriën die niet resistent waren [8].

Ziekenhuizen in Europa en Noord-Amerika geven gemiddeld EUR 10 000 tot 40 000 extra uit aan elke behandeling van een patiënt die geïnfecteerd is met resistente bacteriën. Door de impact van de derving van economische productie als gevolg van verminderde arbeidsproductiviteit, langdurige ziekte en overlijden wordt dit cijfer waarschijnlijk nog twee keer zo hoog [1].

Wereldwijd zijn naar schatting zo'n 700 000 sterfgevallen per jaar³ toe te schrijven aan resistente infecties, waaronder niet alleen stammen van veel voorkomende bacteriële infecties, maar ook hiv, tuberculose en malaria [9]. Er is op gewezen dat, als de huidige infectie- en resistentietrends niet worden gekeerd, de wereldwijde sterftelast in 2050 10 miljoen per jaar kan bedragen [2]. Dit zou ook de Europese economie schaden en kunnen leiden tot een afname van het Europese bnp in 2050 met tussen 1% en 4,5% [10].

Wat kunnen we doen?

Een strategie op meerdere niveaus is van belang om de opkomst en verspreiding van deze multiresistente bacteriën in ziekenhuizen in te tomen. Dit wordt geschetst in de Aanbeveling van de Raad van de Europese Unie (EU) betreffende patiëntveiligheid, met inbegrip van de preventie en bestrijding van zorginfecties [5]. Voorbeelden van maatregelen om de verspreiding van multiresistente bacteriën te voorkomen zijn:

1. Het oprichten van een nationale multidisciplinaire taskforce die bestaat uit experts op dit gebied met politieke steun is essentieel. Deze taskforce zal beleid creëren, gegevens verzamelen en indien

nodig ingrijpen op nationaal en ziekenhuisniveau.

2. Ervoor zorgen dat ziekenhuizen een adequate verhouding hebben van goed opgeleide infection control practitioners (ICP's) tot bedden. Een verhouding van 1 ICP per 250 bedden [11] is de norm geweest; recenter bewijs kan pleiten voor een verhouding van 1 ICP per 100 bedden [12,13]. Er is tussen ziekenhuizen in Europa een brede variatie van de verhouding van ICP's tot bedden [14].

3. Actieve screening van 'risico'-patiënten bij opname in een ziekenhuis is een effectieve methode om na te gaan of patiënten drager zijn van multiresistente bacteriën. Dit is cruciaal voor de preventie van verspreiding in ziekenhuizen [15], want als een patiënt drager van multiresistente bacteriën blijkt te zijn, kunnen onmiddellijk infectiepreventiemaatregelen worden geïmplementeerd [16,17]. Dit kan alleen worden gedaan in combinatie met tijdige melding van positieve resultaten door het microbiologisch laboratorium. Deze maatregel is bijzonder relevant voor lidstaten van de EU omdat er sprake is van toegenomen mobiliteit van patiënten tussen landen voor het ontvangen van gezondheidszorg [18].

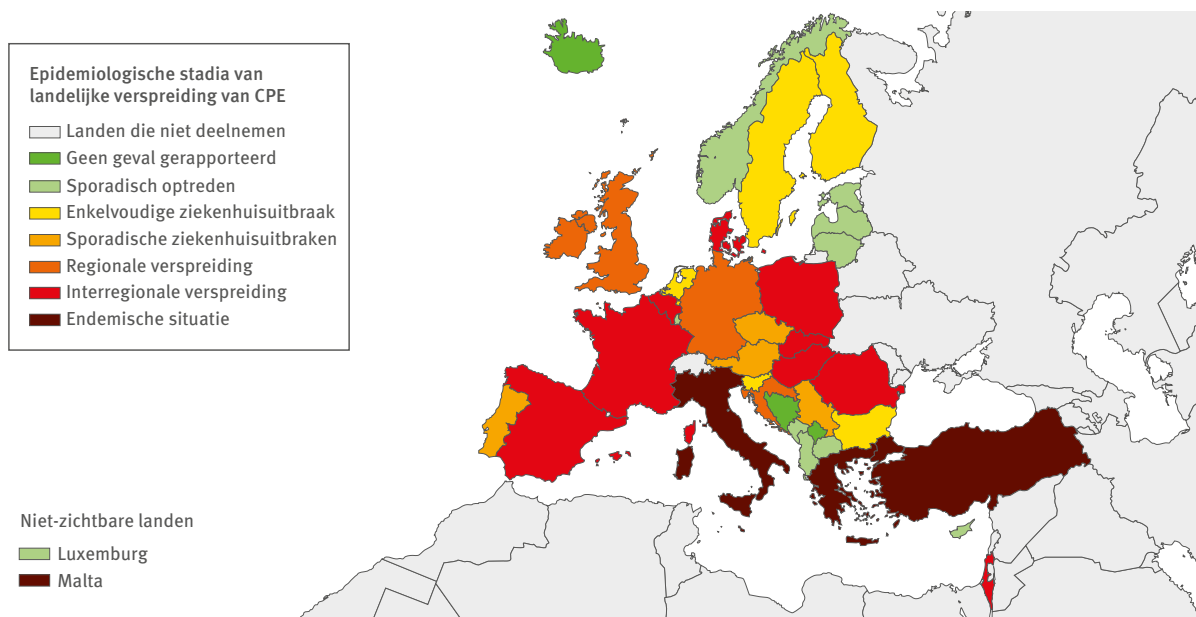
"Actieve screening moet worden uitgevoerd bij alle patiënten die risico lopen drager te zijn van deze multiresistente bacteriën. Het intomen van antibioticaresistentie dient zich te richten op de implementatie van zowel infectiepreventie als verstandig gebruik van antibiotica in ziekenhuizen en in langetermijnzorginstellingen," aldus Andreas Voss (MD,PhD), hoogleraar infectiepreventie, Radboud UMC, Nijmegen.

4. Isolatie van patiënten die drager zijn van multiresistente bacteriën, idealiter in eenpersoonskamers of anders in aparte ruimtes zoals 'cohortzalen', is een belangrijke maatregel om de verspreiding van deze bacteriën in te dammen [14,16]. In 2012 was het mediane percentage

² Carbapenemaseproducerende Enterobacteriaceae zijn multiresistente bacteriën die resistent zijn tegen carbapenems als gevolg van de productie van een enzym – carbapenemase.

³ De morbiditeits- en sterfteschattingen van de impact van resistentie zijn gebaseerd op toekomstverwachtingen voor alle antimicrobiële middelen en niet alleen antibiotica.

Figuur 2. Optreden van carbapenemaseproducerende Enterobacteriaceae in 38 Europese landen, aan de hand van een epidemiologische schaal die de mate van landelijke verspreiding aangeeft, 2015



ziekenhuisbedden in eenpersoonskamers gemiddeld slechts 9,9% voor Europa en minder dan 5% in acht EU/EER-landen [6].

5. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie is handhygiëne de 'allerbelangrijkste maatregel' om overdracht van bacteriën in ziekenhuizen te voorkomen [19,20]. De kosten van het stimuleren van handhygiëne zijn minder dan 1% van de kosten van het zorgen voor patiënten met zorginfecties [19]. Er is een brede variatie in de consumptie van handzeep op alcoholbasis voor handhygiëne in ziekenhuizen over heel Europa [14]. De naleving van juist uitgevoerde handhygiëne moet voortdurend worden gemonitord en gehandhaafd door middel van voorlichting en controle.

In de Aanbeveling van de EU-Raad betreffende het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen in de menselijke geneeskunde [21] werd benadrukt dat antibioticaresistentie alleen kan worden bedwongen door een combinatie van infectiepreventie en beheersmaatregelen, evenals verstandig gebruik van antibiotica. Een 'One Health'-aanpak is van belang om te zorgen voor een nauwe samenwerking tussen menselijke en diergeneeskunde ter vermindering van het gebruik van laatstelijnsantibiotica bij voedselproducerende dieren [22] [23].

Nuttige hulpmiddelen van het ECDC:

Snelle beoordeling van de risico's: Carbapenemresistente Enterobacteriaceae [4]

Snelle beoordeling van de risico's: Plasmidegedeeldeerde colistineresistentie in Enterobacteriaceae [23]

Systematisch overzicht van de werkzaamheid van infectiebestrijdingsmaatregelen ter preventie van de overdracht van CPE door grensoverschrijdende verplaatsing van patiënten. Stockholm: ECDC; 2014

Casestudy's

1. Actieve screening ter beheersing van een grote ziekenhuisuitbraak in Nederland [24]

In een ziekenhuis in Nederland gaf een grote uitbraak van multiresistente bacteriën, die twee jaar lang onvoldoende onder controle was, aanleiding tot een ziekenhuisbrede uitbraakbeheersingsstrategie, die het volgende omvatte:

- definitie van categorieën patiënten die risico liepen drager van multiresistente bacteriën te zijn
- actieve screening van risicopatiënten
- preventieve isolatie van risicopatiënten bij opname
- directe hulp bij uitbraken van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu en de afdeling medische microbiologie van het ziekenhuis.

De implementatie van actieve screening van risicopatiënten op multiresistente bacteriën in dit ziekenhuis was een maatregel die van fundamenteel belang was voor de succesvolle beheersing van deze uitbraak. Bovendien werden andere gezondheidszorginstellingen in de regio op de hoogte gesteld en geadviseerd om op dragerschap van multiresistente bacteriën te screenen wanneer patiënten in het getroffen ziekenhuis waren opgenomen tijdens de uitbraakperiode.

2. Maatregelen die werden genomen om een lokale uitbraak op een ziekenhuisafdeling in Griekenland te bedwingen [25]

Op een afdeling in een Grieks ziekenhuis werd over een periode van drie jaar een veelzijdige infectiebestrijdingsinterventie geïmplementeerd om de verspreiding van multiresistente bacteriën tegen te gaan.

Dit programma bestond uit:

- actieve screening van alle patiënten op deze multiresistente bacteriën bij opname op de afdeling

- wekelijkse screening van alle patiënten die negatief waren bij opname
- plaatsing van alle patiënten die drager waren in eenpersoonskamers of cohortzalen
- speciaal verplegend personeel
- gebruik van voorzorgsmaatregelen voor contact
- controle van naleving van handhygiëne.

Deze interventie leidde tot een aanzienlijke afname van infecties veroorzaakt door multiresistente bacteriën. Achttien maanden na implementatie van de interventie was de prevalentie van patiënten die drager waren van deze bacteriën van 12,3% gedaald tot 0%. Het succes van deze interventie op lokaal niveau toont aan dat er zelfs resultaten kunnen worden geboekt in een land met een hoge mate van resistentie.

3. Een strategie ter beheersing van een landelijke uitbraak in Israël [26]

In Israël introduceerde het ministerie van Volksgezondheid een veelzijdige interventie op nationaal niveau ter beheersing van de verspreiding van multiresistente bacteriën die zich voordeed in ziekenhuizen over het hele land.

Deze landelijke interventie bestond uit drie onderdelen:

- Verplichte melding van alle patiënten die drager waren van multiresistente bacteriën aan de volksgezondheidsautoriteiten
- Verplichte isolatie van in het ziekenhuis opgenomen dragers in eenpersoonskamers of een cohortzaal
- Oprichting van een multidisciplinaire professionele taskforce die rechtstreeks rapporteert aan het ministerie van Volksgezondheid. Deze taskforce had de wettelijke bevoegdheid om rechtstreeks gegevens van ziekenhuizen te verzamelen en in te grijpen om uitbraken onder controle te houden. In dit kader waren alle microbiologische laboratoria verplicht zich te houden aan richtlijnen voor uniforme normen van detectie en melding.

In ziekenhuizen voor acute zorg in Israël nam de maandelijkse incidentie van infecties met multiresistente bacteriën binnen een jaar af van 55,5 tot 11,7 gevallen per 100 000 patiëntdagen. Bovendien voorkwam naleving van deze interventie dat zich nieuwe gevallen voordeden.

Betrokkenheid op het hoogste politieke niveau maakte, samen met de toewijding en samenwerking van beleidsmakers en professionele zorgverleners, deze interventie tot een succes.

Bronnen

Deze publicatie is gebaseerd op de volgende rapporten, artikelen en literatuur:

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. Paris: OECD; 2015.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance; 2016.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
5. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Union (OJ C 151,

- 3.7.2009, p. 1).
6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1170-5.
7. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Oct;30(10):972-6.
8. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):1028-33.
9. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: The Review of Antimicrobial Resistance; 2014.
10. KPMG LLP. The global economic impact of anti-microbial resistance. London: KPMG; 2014. Available from: <https://www.kpmg.com/UK/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/PDF/Issues%20and%20Insights/amr-report-final.pdf>
11. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol. 1985 Feb;121(2):182-205.
12. O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ. Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. Am J Infect Control. 2002 Oct;30(6):321-33.
13. Zingg W, Holmes A, Dettlenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):212-24.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
15. Lerner A, Romano J, Chmelnitsky I, Navon-Venezia S, Edgar R, Carmeli Y. Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1474-9.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
17. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP. Efficacy of admission screening for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. PLoS ONE. 2013;8(4).
18. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. Official Journal of the European Union (OJ L 88, 4.4.2011, p. 45-65).
19. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014. Available from: http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf
20. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva: WHO; 2009. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/am/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf
21. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities. 2002 (45):13-6.
22. European Medicines Agency. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London: EMA; 2016.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016.
24. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(9).
25. Spyridopoulou K, Psychogiou M, Sypsa V, Goukos D, Miriagou V, Markogiannakis A, et al. Successful control of carbapenemase-producing producing Klebsiella pneumoniae (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance. 25th ECCMID: Copenhagen, Denmark; 2015.
26. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smolan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011 Apr 1;52(7):848-55.

Beleidsbriefings van het ECDC zijn korte publicaties die een specifiek medisch probleem aan de orde stellen en op feitenmateriaal gebaseerde ideeën aandragen over wat kan worden gedaan om dit aan te pakken, ter attentie van beleidsmakers en invloedsrijke krachten op Europees, nationaal en regionaal niveau.

Samen met de pdf worden de ontwerpbestanden gepubliceerd zodat het document kan worden aangepast voor gebruik op nationaal niveau, bijvoorbeeld door de tekst te vertalen naar andere talen.

Aanbevolen bronvermelding: Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding Laatstelingsantibiotica schieten tekort: opties voor het aanpakken van deze aanhoudende bedreiging voor patiënten en gezondheidszorgsystemen Stockholm: ECDC; 2016.

Catalogusnummer: TQ-06-16-176-NL-N

ISBN: 978-92-9498-005-2

DOI: 10.2900/146129

Afbeelding schutblad: Eric Bridiers, Permanente Vertegenwoordiging van de Verenigde Staten bij de Verenigde Naties, Genève. Creative Commons (CC BY 2.0)

© Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding, 2016. Overname met bronvermelding is toegestaan.