

NOTITIE

Volksgezondheidsbelang ESBL

Introductie

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 zijn enzymen die in staat zijn penicillines en cephalosporines, de meest voorgeschreven antibiotica voor invasieve infecties met Enterobacteriaceae, te hydrolyseren en daardoor onwerkzaam te maken. Er zijn verschillende ESBL genen, o.a. CTX-M genen. Sinds het begin van deze eeuw is blijken CTX-M genen een enorme vlucht te hebben genomen. Studies in het buitenland naar 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 huisartsenpraktijk en in de darmflora van de gewone bevolking

Situatie in Nederland

Ook in Nederland neemt de ESBL prevalentie de laatste jaren snel toe.

1. 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 2009 bijna 8% (ISIS-AR database; EARSS).
2. Een analyse op de ISIS-AR database laat zien dat er van 2008 op 2009 een significante toename is geweest in van het aantal patiënten met een infectie met een micro-organisme resistent tegen 3^e generatie cephalosporinen (figuur 1). Deze patiënten werden gediagnosticeerd in ziekenhuizen, verpleeghuizen, op poliklinieken en in huisartspraktijken.

Figuur 1 Percentage resistentie tegen 3^e generatie cephalosporinen bij patiënten uit ziekenhuizen, verpleeghuizen, op poliklinieken en in huisartspraktijken (aantallen afkomstig uit 14 laboratoria verspreid door Nederland: huisartsen 2008: 26.428 en 2009: 28.976; verzorgingshuizen 2008: 1.849 en 2009: 2.372; polikliniek 2008: 12.441 en 2009: 13.186; kliniek 2008: 17.552 en 2009: 17.777).

3. Momenteel worden de epidemiologische data en genetische karakteristieken geanalyseerd van ruim 1400 stammen verdacht voor ESBL stammen die in het kader van een nationale ESBL surveillance studie (UMCU/Cib/WUR) in 2009 gedurende 3 maanden in 29 microbiologische laboratoria verspreid door het land zijn verzameld. Uit de voorlopige analyses blijkt dat ook in Nederland de prevalentie van CTX-M genen >70% is.

Relevantie voor de volksgezondheid

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 huisartsenpraktijk dat resistent is tegen alle beschikbaar 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.

Redenen van explosieve toename in ESBL prevalentie

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:

- Na introductie van CTX-M genen in Nederland, analoog de situatie in andere Europese landen, lijken CTX-M genen zich makkelijker te verspreiden dan andere genen.
- Daarnaast vormt de voedselketen een waarschijnlijke bron van CTX-M genen. 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. Recent is bekend geworden dat de CTX-M genen in hoge percentages worden aangetroffen in *E.coli* isolaten afkomstig van Nederlandse vleeskuikens. In 2006 en 2007 bleek dat 15% van de *E.coli*-bacteriën vleeskuikenbedrijven een ESBLs is, wat een aanwijzing was dat deze ESBLs op veel bedrijven voorkomen.
- Een recent buitenlandse studie liet zien dat 67% (8/12) kippen in de winkels in Sevilla en 85% (17/20) in Pittsburgh gecontamineerd waren met ESBL-producerend bacteriën.
- 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 antibioticagebruik in de Nederlandse dierhouderij, inadequate detectie van ESBLs in het laboratorium, falende (ziekhuis) hygiënische maatregelen en een veranderd voorschrijf gedrag (met name het toegenomen quinolon gebruik) zijn mogelijk ook factoren van invloed.

Deskundigenberaad en overleg CIB- VWS

De resultaten van de nationale ESBL studie (UMCU/CIB/WUR) zullen worden gepresenteerd op het RIVM op 31 maart a.s. tijdens het deskundigenberaad over ESBL's i.r.t. voedsel. Dan wordt in kaart gebracht wat bekend is over de mate van overdracht van ESBL's van voedsel naar de mens, alsmede wat de potentiële risico's zijn voor de volksgezondheid. Bij dit overleg, waarbij de gevolgen voor de volksgezondheid en het volksgezondheidsbeleid, alsmede adviezen zullen worden geformuleerd, zullen deskundigen aanwezig zijn van RIVM, een aantal academische ziekenhuizen, het CVI en de VWA. Na het deskundigenberaad is snel overleg tussen CIB en VWS gewenst. N.a.v. het beraad zal het CIB een brief aan VWS sturen.

VERTROUWELIJK:

Is pluimvee een bron van de ESBLs bij mensen?

Hoewel de hoge mate van darmkolonisatie van pluimvee met ESBLs positieve bacteriën en de het hoge percentage besmet vlees suggestief is voor een causale relatie tussen het pluimvee en de mens is dit geen bewijs.

Om deze associatie verder te onderzoeken worden de ESBLs en plasmides van stammen die verzameld zijn binnen de nationale studie op genetisch niveau getypeerd en vergeleken met stammen afkomstig van Nederlands pluimvee. 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. De voorlopige resultaten op een klein aantal isolaten (N=38) uit de nationale ESBL studie laten zien dat:

1. 69% van de ESBLs tot de CTX-M-1 familie behoort en dat meer dan de helft hiervan een CTX-M-1 gen betreft hetgeen ook het meest voorkomende ESBL gen bij kippen is. Daarbij ligt de meerderheid op eenzelfde soort plasmide als de plasmide die bij het pluimvee worden gevonden. Of het werkelijk om hetzelfde plasmide gaat wordt nu uitgezocht.
2. 83% van de TEM-ESBLs eveneens tot een TEM-ESBL type (TEM-52) dat het meest het meest voorkomende TEM-ESBL gen bij kippen is en ligt op een plasmide dat bij pluimvee voorkomt. Ook deze plasmides worden nu nader onderzocht.

Bilthoven, 5 maart 2010

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