

Ministerie van LNV
Mevrouw ir A.M. Burger, Directeur-Generaal
Ministerie van VWS
De heer drs P.H.A.M. Huijts, Directeur-Generaal

Onderwerp

Advies met betrekking tot ESBL's in Nederland

Datum

8 april 2010

Ons kenmerk

094-10 CIb/RC/MM/mvIb

Blad

1/7

Tel (030) 274 2744

Fax (030) 274 4486

Bijlagen

Deelnemerslijst

deskundigenberaad

Kopie aan

dr D. Ruwaard, Min VWS

Leden deskundigenberaad

Geachte mevrouw Burger, geachte heer Huijts,

Zoals aangekondigd heb ik op 31 maart 2010 een deskundigenberaad belegd met betrekking tot de toename van ESBL's in Nederland. Tijdens dit beraad is door deskundigen van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), het Centraal Veterinair Instituut (CVI), de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA), het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) evenals medisch specialisten op het gebied van medische microbiologie en infectieziekten uit verschillende Nederlandse academische ziekenhuizen de huidige stand van zaken op het gebied van de ESBL-verspreiding en de potentiële risico's voor de volksgezondheid besproken. Hieronder volgt een samenvatting van dit beraad en de adviezen van de deskundigen.

ESBL-producerende bacteriën bij de mens

Enterobacteriaceae zijn een groep van (Gram-negatieve) bacteriën waarvan *E. coli* en *Klebsiella* spp. de meest voorkomende ziekmakende soorten voor de mens zijn. Deze bacteriën maken deel uit van de normale bacteriële flora van de menselijke darm en van de darm van dieren, waaronder ook kippen. Tevens zijn deze bacteriesoorten de voornaamste verwekkers (ruim driekwart) van urineweginfecties in de eerste en tweede lijn en zijn zij verantwoordelijk voor een belangrijk deel van de bacteriële infecties in ziekenhuizen en verpleeghuizen (één derde van de verwekkers van bloedbaaninfecties). Wereldwijd en ook in Nederland is onder deze bacteriën de afgelopen jaren een alarmerende toename van resistentie opgemerkt tegen vele van de beschikbare antibiotica, met name penicillines en cefalosporines, maar ook fluorochinolonen. Deze snelle toename blijkt voor een deel te berusten op de productie van Extended-Spectrum β Lactamases (ESBL's) door de bacteriën. ESBL's zijn enzymen die in staat zijn penicillines en cefalosporines onwerkzaam te maken. Resistentie door ESBL-productie betekent in de praktijk dat de meest gangbare en veilige antibiotica die in Nederland beschikbaar zijn niet meer voor de behandeling gebruikt kunnen worden. Deze vorm van resistentie is overdraagbaar van de ene bacterie op de andere binnen dezelfde soort, maar ook naar een andere soort, omdat de resistentie genen op plasmiden liggen. Plasmiden zijn losse stukjes DNA in de cel. Op deze plasmiden bevinden zich naast de ESBL genen vaak ook andere resistentie genen, waardoor bacteriën die deze plasmiden bij zich dragen niet alleen resistent zijn tegen penicillines en cefalosporines, maar ook tegen verschillende andere klassen van antibiotica. Behandeling van patiënten met dergelijke resistente bacteriën is moeilijk, omdat er slechts nog een zeer beperkt aantal

Datum

8 april 2010

Ons kenmerk

094-10 CIb/RC/MM/mv1b

Blad

2/7

middelen ter beschikking staan. Er zijn aanwijzingen dat ernstige infecties met ESBL-producerende Enterobacteriaceae worden geassocieerd met een hogere morbiditeit, mortaliteit en de opnameduur langer is dan bij infecties veroorzaakt door gevoelige Enterobacteriaceae. Binnen de klasse van β -lactam antibiotica zijn carbapenems de antibiotica van keus voor de behandeling van infecties veroorzaakt door ESBL-producerende bacteriën. Voor de behandeling van ernstige infecties is deze groep de enige betrouwbare empirische (blinde) keuze. Daarnaast zijn er nog een aantal andere antibiotica die werkzaam zijn, maar daarmee is veel minder klinische ervaring opgedaan.

Als carbapenem antibiotica veelvuldig moeten worden ingezet is resistentie tegen deze groep de volgende stap. Carbapenem resistentie komt reeds wereldwijd voor, onder andere in ziekenhuizen en andere zorginstellingen. Dit is nu met name een probleem in landen rondom de Middellandse Zee (Griekenland, Israel), in India en in het Verre Oosten. In Nederland zijn ook enkele gevallen waargenomen. Artsen worden nu geconfronteerd met patiënten die infecties hebben met ESBL-producerende bacteriën die tevens carbapenem resistent zijn en die als gevolg moeilijk behandelbaar zijn, met middelen die risico's hebben voor de patiënt.

Verschillende studies laten sinds enkele jaren een toename zien van ESBL-producerende bacteriën als veroorzaker van infecties, niet alleen bij patiënten in ziekenhuizen, maar ook in de huisartsenpraktijk. Deze trend – in 2009 was ruim 4% van patiënten bij ziekenhuisopname drager van deze bacterie – is niet alleen zichtbaar in Nederland, maar in heel Europa en ook wereldwijd. Hoe en in welke mate gebruik van antibiotica bij mens en dier tot deze toename leidt is niet goed bekend.

ESBL-producerende bacteriën bij dieren en in het milieu

Naast de toename van ESBL-producerende bacteriën in de darmflora van de mens, zien we de afgelopen jaren ook een sterke toename van ESBL-producerende bacteriën bij voedsel producerende dieren, vooral bij vleeskuikens. Het antibioticagebruik in de Nederlandse veehouderij heeft hier waarschijnlijk een belangrijke rol bij gespeeld. De toename in ESBL-producerende bacteriën vindt onder andere plaats in de darmen van vleeskuikens. Resistentie door ESBL-productie werd gevonden bij bacteriën van alle 26 in Nederland onderzochte vleeskuikenbedrijven. Binnen die bedrijven was het merendeel van de dieren drager in het darmkanaal. Bij 85% van de bedrijven was de prevalentie op het bedrijf meer dan 80%. Dit kan uiteindelijk ertoe leiden dat deze ESBL-producerende bacteriën ook op vleesproducten van kippen voorkomen. Recent onderzoek van eind 2009 door het Amphia-ziekenhuis te Breda toonde aan dat een aanzienlijk deel van de vleesproducten (vooral kipproducten) in de supermarkt besmet was met ESBL-producerende bacteriën (in totaal 262 vleesproducten getest waarvan 43% ESBL positief, en daarvan waren 89 kipproducten waarvan 87% ESBL positief waren). Dit is eerder al in andere landen aangetoond. Ook bij personen werkzaam op vleeskuikenbedrijven kunnen vaak deze resistente bacteriën aangetoond worden. ESBL-producerende bacteriën worden ook in het milieu (oppervlaktewater) gevonden. Er zijn aanwijzingen dat door irrigatie ook groente besmet zou kunnen worden.

Onderzoek in Nederland

In verband met de zorg om de toename in ESBL-producerende bacteriën in de gezondheidszorg, wordt momenteel door het CIb, UMCU, VUmc en CVI in samenwerking met de Nederlandse medisch microbiologische laboratoria een nationale studie uitgevoerd naar het voorkomen van ESBL-producerende bacteriën bij patiënten in de eerstelijns gezondheidszorg en in de ziekenhuizen. De voorlopige resultaten van deze studie laten zien dat de meerderheid van de bij mensen gevonden ESBL's niet overeenkomen met de typen die in vleeskuikens voorkomen. Echter, een belangrijk deel van de ESBL's vertonen wel overeenkomsten met die uit vleeskuikens, waarbij voor

Datum

8 april 2010

Ons kenmerk

094-10 CIb/RC/MM/mv1b

Blad

3/7

een beperkt aantal isolaten de genetische verwantschap is aangetoond van genen en plasmiden in isolaten afkomstig van mensen en kippen uit Nederland.

In het buitenland is overdracht binnen zorginstellingen een van de belangrijkste verspreidingsroutes van ESBL-producerende bacteriën. In Nederland is de frequentie van deze vorm van verspreiding waarschijnlijk minder, maar zeker niet uitgesloten. Nieuwe data suggereren dat patiënten vaak al bij opname ESBL-producerende bacteriën bij zich dragen en dat hierbij een dierlijk reservoir een rol kan spelen. Overdracht vanuit dit dierlijk reservoir kan plaatsvinden via direct contact met besmette dieren, maar ook door werken met en consumeren van vlees(-producten) die van die dieren afkomstig zijn en mogelijk indirect via het milieu.

Gevolgen voor de volksgezondheid

Gezien de geschetste situatie en de verwachting dat het probleem in de gezondheidszorg de komende jaren zal toenemen, heeft het deskundigenberaad gediscussieerd over de consequenties voor het beleid van de toename van ESBL's bij de mens - waarvoor sterke aanwijzingen zijn dat deze deels afkomstig zijn uit de veterinaire sector - alsmede de mogelijke risico's voor de volksgezondheid.

Vraag 1

Wat zijn de gevolgen voor het diagnostiekbeleid?

Er bestaat een diagnostiek richtlijn voor het opsporen en aantonen van ESBL-producerende bacteriën, opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), die bekend is bij de beroepsgroep. De surveillance is op voldoende hoog niveau om de situatie in Nederland te overzien, waardoor er vooralsnog geen aanvullende acties nodig zijn.

Vraag 2

Wat zijn de gevolgen voor het infectiepreventiebeleid?

De Werkgroep Infectie Preventie (WIP) heeft algemene richtlijnen voor ziekenhuizen over hoe om te gaan met patiënten die gekoloniseerd of geïnfecteerd zijn met bijzonder resistente micro-organismen. Momenteel wordt deze richtlijn herzien. Er is geen richtlijn voor het infectiepreventiebeleid in verpleeghuizen, terwijl daar wel duidelijk behoefte aan is. Dit zal door de WIP worden opgepakt.

Aangezien patiënten met ESBL-producerende bacteriën in ziekenhuizen geïsoleerd verpleegd moeten worden, zal de last voor ziekenhuizen navenant toenemen als er meer mensen gekoloniseerd raken. De deskundigen zijn het erover eens dat screening van patiënten met een beroepsmatig risico werkzaam in pluimveehouderij of dierproducten bij opname momenteel niet zinvol is. Hoewel er aanwijzingen zijn voor een verhoogd dragerschap bij medewerkers op pluimveehouderijen, is eerst nader onderzoek aangewezen om dit in de Nederlandse setting verder in kaart te brengen. Ten aanzien van deze medewerkers wordt (vooralsnog) geen aanvullend arbobeleid geadviseerd. Indien er een medische noodzaak is voor antibioticagebruik bij een dergelijke medewerker is het wel belangrijk dat de behandelaar op de hoogte is van de aard van de werkzaamheden zodat daar bij de behandeling rekening mee kan worden gehouden.

Vraag 3

Wat zijn de gevolgen voor het behandelbeleid?

Een verdere toename van ESBL-producerende bacteriën in de ziekenhuizen zal consequenties hebben voor het behandelbeleid. De empirisch (blind) ingestelde therapie bij een infectie wordt gebaseerd op de bacteriën waarvan men verwacht dat ze de

Datum

8 april 2010

Ons kenmerk

094-10 CIb/RC/MM/mv1b

Blad

4/7

infectie veroorzaken en de antibiotica waarvoor zij gevoelig zijn. In het algemeen wordt aangehouden dat bij ernstige infecties een middel wordt geadviseerd waarvoor tenminste 95% van de verwekkers gevoelig is; voor minder ernstige infecties hanteert men een arbitraire grens van 85-90%. Op dit moment is in het ziekenhuis het middel van eerste keus voor veel ernstige infecties een tweede of derde generatie cefalosporine eventueel in combinatie met een aminoglycoside.

Het percentage ESBL resistentie dat bij ernstige infecties wordt gevonden was in 2008 bijna 5% voor *E. coli* en bijna 8% voor *K. pneumoniae*. Op basis van deze nationale resistentie gegevens die worden verzameld door de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) en via ISIS-AR, een gezamenlijke inspanning van het CIb en de NVMM, stelt de SWAB landelijke richtlijnen op voor de behandeling van infecties in het ziekenhuis. Op dit moment wordt de richtlijn gericht op de behandeling van ernstige infecties herzien. De SWAB zal bij deze herziening rekening houden met de meest recente resistentie data. Bij verder stijgende resistentiepercentages zal empirisch een carbapenem geadviseerd moeten worden. Dit is onwenselijk, aangezien dit middel een zeer breed spectrum heeft, wat resistentieontwikkeling verder zal aanjagen. Zoals boven gesteld vormen carbapenems één van de laatste overgebleven middelen en zullen er maar weinig tot geen andere middelen meer beschikbaar zijn als carbapenem resistentie zal gaan toenemen. In de huisartsenpraktijk is momenteel ca. 1-2% van de *E. coli* bacteriën ESBL-producerend. Een toename van deze bacteriën zal ook daar consequenties hebben voor de behandeling van infecties met deze bacteriën die dan niet altijd meer met de gangbare, oraal in te nemen antibiotica kunnen worden behandeld. Het gevolg hiervan is dat patiënten zullen moeten worden opgenomen in het ziekenhuis voor intraveneuze behandeling van zelfs eenvoudige infecties, zoals urineweginfecties.

Vraag 4

Wat zijn de gevolgen voor de volksgezondheid?

De toename van ESBL-producerende bacteriën is een serieus probleem voor de volksgezondheid om de volgende redenen:

- 1) Er zijn aanwijzingen dat ernstige infecties door ESBL-producerende Enterobacteriaceae gepaard gaan met een hogere morbiditeit, mortaliteit en langere opnameduur dan infecties veroorzaakt door gevoelige Enterobacteriaceae;
- 2) er dreigt slechts één klasse antibiotica, de carbapenems, over te blijven voor de empirische therapie van ernstige infecties; carbapenems zijn alleen intraveneus toe te dienen;
- 3) een toename in carbapenem gebruik leidt onherroepelijk tot de opkomst en verspreiding van carbapenem resistente Enterobacteriaceae. Dergelijke ESBL positieve en carbapenem resistente bacteriën zijn reeds, zij het tot nu toe zeer sporadisch, in Nederland aangetroffen, en zijn vrijwel niet behandelbaar;
- 4) de toename van het aantal patiënten met ESBL-producerende bacteriën betekent een navenante toename in het aantal patiënten waarvoor extra hygiëne maatregelen, zoals contactisolatie, moeten worden getroffen in zorginstellingen.

Conclusies

- 1) ESBL's zijn een ernstig probleem in opkomst. Er zijn sterke aanwijzingen dat de toename van ESBL-producerende bacteriën in de humane gezondheidszorg niet alleen door humaan antibioticagebruik veroorzaakt wordt, maar voor een deel te wijten is aan resistentieontwikkeling in de veterinaire sector. Daarbij dient te worden opgemerkt dat dit niet uitsluitend een Nederlands probleem is. Ook in het buitenland, zowel binnen als buiten de EU, wordt de toename van ESBL-producerende bacteriën bij mensen, dieren en op vlees van dieren gesignaleerd. Dezelfde stammen worden ook daar bij mensen en vleesproducten gevonden. Het vlees in de Nederlandse winkels heeft voor een deel een buitenlandse herkomst.

Datum

8 april 2010

Ons kenmerk

094-10 CIb/RC/MM/mvlb

Blad

5/7

- 2) Er zijn verschillende routes die bijdragen aan de verspreiding van ESBL-producerende bacteriën bij de mens. De bijdrage van elk van deze routes is nog niet duidelijk. Een belangrijke factor voor het optreden van resistentie van bacteriën is het antibioticumgebruik bij mens en dier. De deskundigen zijn het er over eens dat een verantwoord en zeer restrictief antibioticagebruik een belangrijke voorwaarde is om de resistentie prevalentie terug te dringen.

Advies

1. In vergelijking tot de ons omringende landen worden antibiotica op veel grotere schaal ingezet in de veterinaire sector. Daarom wordt dringend aangeraden het antibioticumgebruik in de veterinaire sector drastisch en op korte termijn terug te brengen. Daarbij zij aangetekend dat de toename van ESBL-producerende bacteriën niet alleen een Nederlands probleem is, maar ook een internationaal probleem. Nederland zou daarom initiatieven moeten nemen om deze problematiek op internationaal (m.n. Europees) niveau (WHO, OIE, EFSA, ECDC) aan de orde te stellen. De toename van ESBL-producerende bacteriën kan alleen dan een halt worden toegeeroepen, wanneer het antibioticum gebruik ook in andere landen in de dierhouderij substantieel wordt gereduceerd.
2. Het deskundigenberaad adviseert om zo spoedig mogelijk een gezondheidsraadcommissie in te stellen met humane, veterinaire en milieu experts met als doel de risico's van antibioticum gebruik in de veterinaire sector voor de volksgezondheid in kaart te brengen. Gezien het grote belang zou ernaar gestreefd moeten worden dit advies voor eind 2010 gereed te hebben.
3. Omdat er momenteel te weinig gegevens voorhanden zijn over de gevolgen van de ESBL-problematiek voor de behandeling van humane infecties en het voorkomen en de verspreiding van ESBL-producerende bacteriën van en naar de mens zal een werkgroep van enkele deskundigen uit het beraad opgericht worden, die de kennislacunes in kaart gaat brengen en op basis daarvan onderzoeksprioriteiten gaat formuleren. Over het resultaat daarvan zal ik u op een later tijdstip berichten.
4. Ten aanzien van de communicatie naar het algemene publiek zijn de deskundigen het erover eens dat het op dit moment geen zin heeft het eten van kippenvlees te ontraden. Uiteraard blijven de adviezen ten aanzien van de hygiënische bereiding van vlees en vleesproducten onverminderd van kracht. Echter, het probleem is veel breder van aard en behelst de gezondheidszorg, de gehele voedselketen en het milieu. In hoeverre de verschillende routes bijdragen aan het probleem zou aan de in te stellen gezondheidsraad commissie moeten worden voorgelegd.

Hoogachtend,



Prof. dr. R.A. Coutinho

Directeur Centrum Infectieziektebestrijding

Datum

8 april 2010

Ons kenmerk

094-10 CIb/RC/MM/mvlb

Blad

6/7

Ledenlijst deskundigenberaad “ESBL’s in ons eten”, dd 31 maart 2010

Naam: **prof.dr. R.A. Coutinho (voorzitter)**
Functie: directeur Centrum Infectieziektebestrijding
Organisatie: RIVM, CIb en AMC

Naam : **prof.dr. J.A.J.W. Kluytmans**
Functie: arts-microbioloog, voorzitter WIP
Organisatie: Amphia Ziekenhuis en VUmc

Naam: **prof.dr. H.J. Grundmann**
Functie: hoofd bacteriologie
Organisatie: RIVM, CIb, LIS en UMCG

Naam: **dr.ir. M.N. Mulders**
Functie: projectleider antimicrobiële resistentie
Organisatie: RIVM, CIb, EPI

Naam: **drs. A. Timen**
Functie: projectleider respons, plv. hoofd LCI
Organisatie: RIVM, CIb, LCI

Naam: **prof.dr. P.J. van den Broek**
Functie: internist-infectioloog
Organisatie: Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

Naam: **dr.ir. P.L. Geenen (notulist)**
Functie: postdoc
Organisatie: RIVM, CIb, LZO

Naam: **drs. N.N. Veltman (notulist)**
Functie: arts
Organisatie: RIVM, CIb, LCI

Naam: **prof.dr. M.J.M. Bonten**
Functie: hoofd afdeling medische microbiologie
Organisatie: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Naam: **prof.dr. J.M. Prins**
Functie: internist-infectioloog, voorzitter SWAB
Organisatie: Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam

Naam: **dr. M.A. Leverstein-van Hall**
Functie: arts-microbioloog
Organisatie: RIVM, CIb, EPI en Universitair Medisch Centrum Utrecht

Naam: **dr. C.H.E. Boel**
Functie: arts-microbioloog, voorzitter NVMM
Organisatie: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Naam: **prof.dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls**
Functie: hoofd afdeling medische microbiologie
Organisatie: VU medisch centrum

Naam: **prof. dr. D.J. Mevius**
Functie: hoofd laboratorium antibioticum resistentie
Organisatie: Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR

Datum

8 april 2010

Ons kenmerk

094-10 CIb/RC/MM/mvlb

Blad

7/7

Naam: **dr. R.A.A. van Oosterom**
Functie: deskundige veterinaire volksgezondheid
Organisatie: Voedsel en Waren Autoriteit

Naam: **dr. N. van de Sande**
Functie: epidemioloog
Organisatie: RIVM, CIb, EPI

Naam: **dr. B.H. ter Kuile**
Functie: deskundige microbiologie
Organisatie: Voedsel en Waren Autoriteit

Naam: **ir. E. de Boer**
Functie: levensmiddelenmicrobioloog
Organisatie: Voedsel en Waren Autoriteit

Naam: **dr. J.J. Maas**
Functie: bedrijfsarts
Organisatie: Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Kennissysteem Infectieziekten & Arbeid (KIZA) en RIVM, CIb

Naam: **dr. H.J.M. Aarts**
Functie: levensmiddelenmicrobioloog
Organisatie: RIVM, CIb, LZO