



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport

Staat van Infectie- ziekten in

Staat van Infectieziekten in Nederland 2009

Staat van Infectieziekten in Nederland 2009

P. Bijkerk, B.M. Roede, E.A. van Lier, M.E.E. Kretzschmar

Foto omslag:

Apotheker maakt de bestellingen gereed (Fotograaf: Phovoir)

Redactie Staat van Infectieziekten: P. Bijkerk¹, B.M. Roede¹, E.A. van Lier¹, M.E.E. Kretzschmar^{1,5}.

Contact: paul.bijkerk@rivm.nl

Hoofdstuk 1: Inleiding

P. Bijkerk¹

Hoofdstuk 2: Veranderingen in de epidemiologie

P. Bijkerk¹

Hoofdstuk 3: Nieuwe meldingsplichtige ziekten

P. Bijkerk¹, S.M. van der Plas¹, N. Bienen¹, A.W.M. Suijkerbuijk¹

Hoofdstuk 4: Antimicrobiële resistentie

B.M. Roede¹, E.A. van Lier¹, P. Bijkerk¹, A.J. de Neeling², J.W. Mouton^{3,4}, M.E.E. Kretzschmar^{1,5}

Paragraaf 4.4.4 Influenza: A. Meijer² en M.P.G. Koopmans²

Paragraaf 4.4.4 Hepatitis B en C: G.J. Boland⁶ en H.J. Boot²

Paragraaf 4.4.4 Hiv: E.A. van Lier¹ en E.L.M. op de Coul¹

1. Epidemiologie en Surveillance, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.
2. Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.
3. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), Amsterdam.
4. UMC St. Radboud, Nijmegen.
5. Julius Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht.
6. Nationaal Hepatitis Centrum, Amersfoort.

RIVM-rapport 210211006/2010

ISSN: 1875-0885

© RIVM 2010

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Staat van Infectieziekten in Nederland, 2009

In 2009 waren de meest in het oog springende infectieziekten in Nederland de uitbraken van Q-koorts en de nieuwe influenza A/H1N1. Dit blijkt uit de *Staat van Infectieziekten 2009*, die inzicht geeft in ontwikkelingen van infectieziekten bij de Nederlandse bevolking. Het rapport beschrijft ook de ontwikkelingen in het buitenland die voor Nederland relevant zijn. Met deze jaarlijkse uitgave informeert het RIVM beleidsmakers van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

Elk jaar komt een thema aan bod, dit jaar is dat antimicrobiële resistentie. Een van de belangrijkste conclusies is dat resistente bacteriële ziekteverwekkers in toenemende mate in Nederland worden waargenomen, vooral in ziekenhuizen. Toenemende resistentie vormt een potentieel gevaar voor de volksgezondheid, omdat het steeds moeilijker wordt om infecties te bestrijden. In Nederland is het gebruik van antimicrobiële middelen laag in de gezondheidszorg voor mensen, maar hoog in de veterinaire sector. Dit hoge antibioticagebruik brengt mogelijk risico's met zich mee voor de mens, als resistente bacteriën van dier naar mens worden overgedragen.

Daarnaast vormt de opkomst van bacteriën die ESBL produceren en Enterobacteriën die resistent zijn tegen meerdere groepen antibiotica een belangrijke bedreiging voor de patiëntenzorg. Tegelijkertijd zal het gebruik van antibiotica toenemen als gevolg van de vergrijzing en daarmee resistentievorming in de hand werken. Het is daarom van belang om het gebruik van antimicrobiële middelen ook in de toekomst zo laag mogelijk te houden. Surveillance is een essentieel instrument om resistentie te signaleren en daar adequaat op te kunnen reageren.

Trefwoorden:

Staat van Infectieziekten, antimicrobiële resistentie, antibioticaresistentie, infectieziekten, meldingsplichtige ziekten

Abstract

State of Infectious Diseases in the Netherlands, 2009

In 2009 the outbreak of Q-fever and new influenza A/H1N1 were the most striking events concerning infectious diseases in the Netherlands. This is concluded in the *State of Infectious Diseases* in 2009. The purpose of the report is to provide insight into developments of infectious diseases in the Dutch population. This report also describes current international developments abroad that are relevant to the Netherlands. The information contained in this yearly publication is compiled for policymakers at the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS).

One particular topic is highlighted each year. This time the focus is on antimicrobial resistance. One of the main conclusions is that resistant bacterial pathogens are increasingly observed in the Netherlands, particularly in hospitals. Antibiotic resistance poses a potentially growing threat to public health because it is more difficult to treat infections with resistant pathogens. In the Netherlands, the use of antimicrobials is low in human health care, but high in the veterinary sector. This high level of antibiotic use may bring risks to humans, as resistant bacteria can spread from animals to humans.

In addition, the emergence of ESBL producing bacteria and Enterobacteria resistant to multiple classes of antibiotics is a major threat to patient health care. It is anticipated that the use of antibiotics will increase in the future due to aging of the population, which will contribute to further increasing of resistance pathogens. It is therefore important to keep the use of antimicrobials as low as possible in the future. Surveillance is an essential tool for identifying and monitoring the occurrence of resistant pathogens in order to respond adequately.

Key words:

State of Infectious Diseases, antimicrobial resistance, antibiotic resistance, infectious diseases, notifiable diseases

Inhoud

1 Inleiding	
1.1 Opbouw	7
1.2 Verantwoording	8
2 Veranderingen in de epidemiologie	9
2.1 Inleiding	9
2.2 Ontwikkelingen in de meldingsplichtige infectieziekten	9
2.3 Groep A-ziekten	9
2.4 Groep B1-ziekten	11
2.5 Groep B2-ziekten	12
2.6 Groep C-ziekten	12
2.7 Overige relevante gebeurtenissen	13
2.8 Literatuur	14
3 Nieuwe meldingsplichtige ziekten	17
3.1 Inleiding	17
3.2 Groep B1-ziekten	18
3.3 Groep B2-ziekten	18
3.4 Groep C-ziekten	18
3.5 Conclusies	21
3.6 Literatuur	23
4 Antimicrobiële resistentie	25
4.1 Inleiding	25
4.2 Hoe ontstaat resistentie?	26
4.2.1 Antibioticaresistentie	26
4.2.2 Antivirale resistentie	27
4.3 Wanneer is sprake van resistentie?	27
4.4 Hoe vaak komt resistentie voor?	29
4.4.1 Surveillance van antibioticaresistentie	29
4.4.2 Epidemiologie en trends in Nederland	30
4.4.3 Antibioticaresistentie en de ziektelast in Europa	34
4.4.4 Surveillance van antivirale resistentie	35
4.4.5 Antivirale resistentie en de ziektelast in Europa	36
4.4.6 Schimmels	37
4.5 Welke factoren vormen een risico voor het ontstaan van resistentie?	38
4.5.1 Humaan antibioticagebruik en het gebruik van antivirale middelen	38
4.5.2 Antibioticagebruik in de veehouderij	40
4.5.3 Overige factoren	40
4.6 Wat zijn de mogelijkheden om resistentie terug te dringen?	41
4.7 Conclusies	42
4.8 Literatuur	43
Bijlage Lijst van gebruikte afkortingen in hoofdstuk 4 antimicrobiële resistentie	47

1

Inleiding

Dit is de vijfde maal dat de Staat van Infectieziekten verschijnt, met ook dit jaar weer een overzicht van belangrijke ontwikkelingen en gebeurtenissen op het gebied van (de epidemiologie van) infectieziekten. Het themahoofdstuk gaat dit jaar over antimicrobiële resistentie. De jaarlijkse uitgave van de Staat van Infectieziekten informeert beleidsmakers bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en bij het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM. De onderwerpkeuze is in samenspraak met hen tot stand gekomen. Omdat de inhoud ook relevant is voor andere betrokkenen in de infectieziektebestrijding, hebben we er net als vorige jaren voor gekozen om de Staat van Infectieziekten mee te sturen met het Infectieziekten Bulletin. De inhoud valt echter buiten de verantwoordelijkheid van de redactie van het Infectieziekten Bulletin.

1.1 Opbouw

Deze Staat van Infectieziekten begint in hoofdstuk 2 met de opmerkelijkste gebeurtenissen uit 2009 en de eerste helft van 2010. De uitbraak van Q-koorts in Noord-Brabant en de influenzapandemie waren de meest in het oog springende gebeurtenissen. Ook is er aandacht voor de belangrijkste internationale gebeurtenissen, die van belang zijn voor Nederland, zoals de gevallen van aviaire influenza en polio. De diverse uitbraken van mazelen in de landen om ons heen maken duidelijk dat waakzaamheid

voor een mazelenuitbraak geboden is. In dit hoofdstuk is tevens het jaaroverzicht van de meldingsplichtige ziekten opgenomen. In hoofdstuk 3 wordt een analyse gegeven van de meldingen van 10 nieuwe meldingsplichtige infectieziekten volgens de Wet publieke gezondheid. Hoofdstuk 4 gaat uitgebreid in op het thema 'antimicrobiële resistentie'. Een van de belangrijkste conclusies is dat resistente bacteriële ziekteverwekkers in toenemende mate in Nederland worden waargenomen, vooral in ziekenhuizen. Toenemende resistentie vormt een potentieel gevaar voor de volksgezondheid, omdat het steeds moeilijker wordt om infecties te bestrijden. In Nederland is het gebruik van antimicrobiële middelen laag in de gezondheidszorg voor mensen, maar hoog in de veterinaire sector. Dit hoge antibioticagebruik in de veehouderij brengt mogelijk risico's met zich mee voor de mens, als resistente bacteriën van dier naar mens worden overgedragen.

Daarnaast vormt de opkomst van bacteriën die ESBL produceren en Enterobacteriën die resistent zijn tegen meerdere groepen antibiotica een belangrijke bedreiging voor de patiëntenzorg. Tegelijkertijd zal het gebruik van antibiotica toenemen als gevolg van de vergrijzing en daarmee resistentievorming in de hand werken. Het is daarom van belang om het gebruik van antimicrobiële middelen ook in de toekomst zo laag mogelijk te houden. Surveillance is een essentieel instrument om resistentie te signaleren en daar adequaat op te kunnen reageren.

1.2 Verantwoording

Het overzicht van relevante gebeurtenissen in 2009 (hoofdstuk 2) is gebaseerd op het signaleringsoverleg en het bestuderen van vier tijdschriften (New England Journal of Medicine, The Lancet, The Lancet Infectious Diseases en Current Opinions in Infectious Diseases). Dit hoofdstuk is geschreven door Paul Bijkerk in samenwerking met Alies van Lier. Het overzicht van meldingsplichtige ziekten is gemaakt door Jelle Sijtsma en Paul Bijkerk. Delen van de tekst zijn voorgelegd aan de volgende deskundigen: Wim van der Hoek, Frederika Dijkstra, Harrie van der Avoort, Susan Hahné, Ingrid Friesema, Simone van der Plas, Ton Oomen, Femke Koedijk, Chantal Reuskens, Marieta Braks, Maaïke van Veen (allen RIVM) en Gerard de Vries (KNCV Tuberculosefonds). Frederika Dijkstra leverde Figuur 2.2 aan. Gerard de Vries leverde Figuur 2.6 aan. Het hoofdstuk met de analyse van meldingen van de tien nieuwe meldingsplichtige infectieziekten in de Wet publieke gezondheid (hoofdstuk 3) werd geschreven door Paul Bijkerk, Simone van der Plas, Nicole Brien en Anita Suijkerbuijk (allen RIVM). Delen van de tekst zijn voorgelegd aan de volgende deskundigen: Daan Notermans, Susan Hahné, Sabine de Greeff, Barbara Schimmer, Ingrid Friesema en Anja Haenen. Hans van Vliet gaf commentaar op het gehele hoofdstuk. George Haringhuizen gaf commentaar op de conclusies van het hoofdstuk. Anneke

Steens leverde Figuur 3.2 aan (allen RIVM).

Het themahoofdstuk (hoofdstuk 4) werd geschreven door Ineke Roede, Paul Bijkerk, Alies van Lier, Han de Neeling (allen RIVM), Johan Mouton (SWAB en UMC St. Radboud) en Mirjam Kretzschmar (RIVM en UMCU). Adam Meijer en Marion Koopmans (beiden RIVM) schreven de paragraaf over influenza, Greet Boland (Nationaal Hepatitis Centrum) en Hein Boot (RIVM) schreven de paragraaf over hepatitis B en C en Eline op de Coul (RIVM) droeg bij aan de paragraaf over hiv. Jan Kluytmans (Amphia Ziekenhuis), Jan Prins (SWAB en AMC), Bart-Jan Kulberg (SWAB en UMC St. Radboud), Nienke van de Sande (RIVM) en Marc Bonten (UMCU) becommentarieerden de tekst van het hoofdstuk in zijn geheel.

De gehele tekst van dit rapport werd becommentarieerd door Roel Coutinho, Marianne van der Sande (beiden RIVM) en Philip van Dalen (VWS). Tot slot bedanken we Frans van den Berg en Martin Middelburg (beiden RIVM) voor de lay-out en vormgeving.

2

Veranderingen in de epidemiologie

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de relevante gebeurtenissen ten aanzien van (de epidemiologie) van infectieziekten in 2009 beschreven, zowel in Nederland als daarbuiten. Het is van belang om alert te zijn op deze ontwikkelingen om preventie en bestrijding adequaat uit te kunnen voeren.

2.2 Ontwikkelingen in de meldingsplichtige infectieziekten

Op 1 december 2008 trad de Wet publieke gezondheid in werking. Het jaar 2009 is het eerste volledige jaar waarin meldingsgegevens werden verzameld voor de volgende tien nieuwe meldingsplichtige infectieziekten: humane infectie met een aviaire influenzavirus, bof, hantavirusinfectie, invasieve groep A-streptokokkeninfectie, invasieve pneumokokkenziekte, listeriose, MRSA-infectie, tetanus, en West-Nijlvirusinfectie.¹ Deze infectieziekten worden apart besproken in hoofdstuk 3. Voor het jaaroverzicht van alle meldingsplichtige ziekten zie Tabel 2.1.

2.3 Groep A-ziekten

Nieuwe influenza A(H1N1)

De eerste humane infecties met het nieuwe influenzavirus A(H1N1) werden in april 2009 gediagnosticeerd in de Verenigde Staten en Mexico.²⁻⁵ Kort na de eerste Europese meldingen uit Spanje en het Verenigd Koninkrijk, werd op 30 april het eerste Nederlandse geval gemeld.⁶⁻⁸ Op 11 juni 2009 verklaarde de Wereldgezondheidsorganisatie WHO de uitbraak van nieuwe influenza A(H1N1) tot een pandemie.⁹ Vanaf 25 april 2009 gold voor de nieuwe influenza A(H1N1) een meldingsplicht (direct melden bij verdenking) (<http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/wetsvoorstellen/2010/03/31/regeling-mexicaanse-griep.asp>) in Nederland. Aanvankelijk was het beleid om verspreiding in Nederland te voorkomen, maar toen verspreiding van het virus in Nederland plaatsvond werd het beleid aangepast naar het beperken van complicaties en sterfte door snelle behandeling van kwetsbare patiënten. Op 7 augustus 2009 werd deze beleidsverandering doorgevoerd en op 15 augustus werd de meldingsplicht in Nederland beperkt tot het melden van patiënten die wegens een bevestigde infectie met het nieuwe influenzavirus A(H1N1) in het ziekenhuis worden opgenomen en patiënten die aan deze nieuwe influenza overlijden.

Epidemiologie

Van 30 april tot 15 augustus 2009 werden er 1622 patiënten met een laboratoriumbevestigde nieuwe influenza

Tabel 2.1 Aantallen meldingsplichtige ziekten 2002-2009.

Groep	Infectieziekten	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Groep A	Pokken	b	b	0	0	0	0	0	0
	Polio	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe acute respiratory syndrome (SARS)	b	b	0	0	0	0	0	0
Groep B1	Nieuwe Influenza A (H1N1)	b	b	b	b	b	b	b	3415
	Humane infectie met aviaire influenzavirus	b	b	b	b	b	b	0	0
	Difterie	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pest	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rabiës	0	0	0	0	0	0	1	0
Groep B2	Tuberculose*	1415	1315	1324	1146	1028	1000	997	1160
	Virale hemorrhagische koorts	0	0	0	0	0	0	1	0
	Buiktyfus (thyphoid fever)	24	38	32	34	23	22	29	20
	Cholera	1	1	1	4	3	3	5	3
	Hepatitis A	430	371	443	222	258	168	183	176
	Hepatitis B (acuut)	266	281	309	282	267	223	225	202
	Hepatitis C	15	12	35	28	30	44	45	52
	Kinkhoest	5877	2652	8928	6759	4163	7374	8707	6503
	Mazelen	3	3	12	3	1	4	109	11
	Paratyfus A	11	17	20	10	20	10	10	12
	Paratyfus B	7	13	17	9	15	21	26	14
	Paratyfus C	0	6	0	2	0	2	1	3
	Rubella	3	1	34	362	13	4	2	7
	STEC/Enterohemorragische E.coli-infectie	43	57	43	61	45	96	141	264
	Shigellose	249	256	348	415	268	384	356	465
	Invasieve groep A-streptokokkeninfectie	b	b	b	b	b	b	2	252
	Voedselinfectie**	130	140	87	92	91	100	84	36
Groep C	Antrax (miltvuur)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bof	b	b	b	b	b	b	7	78
	Botulisme	1	1	0	0	1	1	7	0
	Brucellose	5	4	8	5	6	5	8	4
	Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - klassiek	7	11	14	20	14	18	18	7
	Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - variant	0	0	0	1	0	1	0	1
	Gele Koorts	0	0	0	0	0	0	0	0
	Invasieve <i>Haemophilus influenzae</i> type b-infectie	b	b	b	b	b	b	0	15
	Hantavirusinfectie	b	b	b	b	b	b	0	8
	Legionellose	288	195	241	280	452	325	341	240
	Leptospirose	30	19	28	29	22	37	37	25
	Listeriose	b	b	b	b	b	b	3	47
	Malaria	393	348	302	310	251	210	225	243
	Meningokokkenziekte	655	356	305	260	168	195	162	153
	MRSA-infectie (clusters buiten ziekenhuis)	b	b	b	b	b	b	0	10
	Invasieve pneumokokkenziekte (bij kinderen t/m 5 jaar)	b	b	b	b	b	b	0	35
	Psittacose	17	24	34	48	76	52	85	72
	Q-koorts	14	10	19	5	10	132	1013	2317
	Tetanus	b	b	b	b	b	b	0	1
	Trichinose	0	3	0	0	0	0	1	1
	West-Nijlvirusinfectie	b	b	b	b	b	b	0	0

Deze tabel is gebaseerd op definitieve meldingen (geaccordeerd door het RIVM) volgens de Wet publieke gezondheid.

* aantallen afkomstig van KNCV Tuberculosefonds

** vanaf 2001 worden explosies als geheel gemeld achter 1 indexpatiënt (daarvoor alle individuele ziektegevallen in een explosie)

^b niet meldingsplichtig in het betreffende jaar

A(H1N1)-infectie in Nederland gemeld. Uit analyse van informatie over deze patiënten bleek dat het ziektebeeld mild van karakter was en er tot die tijd geen sprake was van grootschalige verspreiding in Nederland.¹⁰

Van 16 augustus tot en met 31 december 2009 werden in totaal 2181 patiënten opgenomen in het ziekenhuis en zijn 53 patiënten overleden. Van de patiënten die werden opgenomen in het ziekenhuis werden 219 patiënten opgenomen op een intensivacareafdeling (10%). Van deze patiënten had 70% onderliggend lijden. Bij 56% van de opgenomen patiënten en bij 90% van de overleden patiënten was sprake van onderliggende medische problematiek.¹¹

Uit de leeftijdsverdeling van de patiënten die opgenomen werden met een laboratoriumbevestigde infectie met nieuwe influenza A(H1N1) blijkt dat 92% jonger was dan 65 jaar en 50% jonger was dan 20 jaar. De meeste opnames betroffen kinderen in de leeftijdsgroep 0 tot 4 jaar (27%). Het aantal patiënten met griepachtige klachten dat zich bij de huisarts meldde was op het hoogtepunt van de epidemie 18,7 per 10.000 inwoners.

Vaccinatiebeleid

De Gezondheidsraad gaf meerdere adviezen (10 augustus, 17 september en 9 november 2009) over de indicaties tot vaccineren. De uiteindelijke doelgroepen waren personen met een medisch risico conform de indicatie voor de jaarlijkse seizoensgriepvaccinatie, zwangere vrouwen (in het tweede en derde trimester van de zwangerschap), gezondheidszorgpersoneel met mogelijk direct contact met patiënten uit de eerder gedefinieerde medische risicogroepen, gezinsleden en mantelzorgers van mensen met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep, kinderen van een half jaar tot 5 jaar oud en huisgenoten van kinderen in de leeftijd van 0 tot 6 maanden. De Gezondheidsraad adviseerde om alle genoemde groepen 2 maal te vaccineren om een optimale bescherming te bereiken. Deze grootschalige vaccinatiecampagne werd vanaf oktober gehouden via de huisarts (bekende risicogroepen en zwangeren) en via de GGD's (kinderen half jaar tot 5 jaar en huisgenoten van kinderen van 0 tot 6 maanden).¹²⁻¹⁴

Het opkomstpercentage lag bij de eerste prik op 76% (risicogroepen via huisarts) en 72% (kinderen 6 maanden - 5 jaar via GGD). Bij de tweede prik lag het percentage op respectievelijk 72% en 59% (GGD) (http://www.rivm.nl/vtv/object_map/03241n21941.html en http://www.rivm.nl/vtv/object_map/03260n21941.html). Voorlopige uitkomsten uit een onderzoek onder zwangere vrouwen laten zien dat ongeveer 58% zich twee keer heeft laten vaccineren en 5% één keer. Omdat de respons niet zo hoog was (21%), moet nog worden uitgezocht in hoeverre de groep deelnemers representatief is voor de totale groep zwangere vrouwen.

Polio

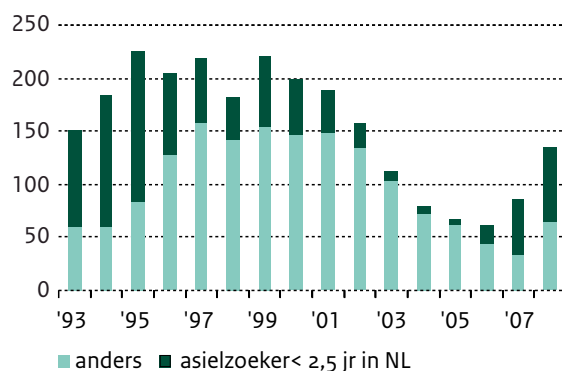
Wereldwijd werden 1604 patiënten met poliomyelitis gerapporteerd door de WHO. Hiervan werden 1256 gevallen gemeld in de laatste 4 endemische landen Nigeria, India, Pakistan en Afghanistan en 348 gevallen verspreid over 20 andere landen in Afrika en Azië. In al deze landen, is er sprake van circulatie korter dan 6 maanden na rechtstreekse import vanuit naburige endemische landen. Polio kwam daarmee in 2009 wereldwijd evenveel voor als in 2008 (www.polioeradication.org). De laatste polio-epidemie in Nederland was in 1992-1993.

2.4 Groep B1-ziekten

Tuberculose

In 2009 werden 1160 tuberculosepatiënten gemeld. Dit is een aanzienlijke toename ten opzichte van de voorgaande jaren. In 2006, 2007 en 2008 werden 1028, 1000 en 997 patiënten gemeld (zie Tabel 2.1). Deze onverwachte stijging van het aantal tuberculosepatiënten is toe te schrijven aan een toename van het aantal Somaliërs met tuberculose. De helft (51%) van de Somalische patiënten betreft recente asielzoekers (zie Figuur 2.1), van wie de helft (34/70) werd geïdentificeerd door het tuberculose-screeningsprogramma voor asielzoekers. Cijfers over het eerste half jaar van 2010 laten zien dat de gevonden toename in 2009 in 2010 niet doorzet. Het aantal tuberculosepatiënten met een multiresistente tuberculose (MDR-tbc) was in 2009 (20) veel hoger dan in vorige jaren. Zestien patiënten hadden een pulmonale vorm en 4 hadden extrapulmonale tuberculose. De patiënten waren afkomstig uit sub-Sahara Afrika, de voormalige Sovjet-Unie, Azië, Nederland en elders. Drie van de 5 patiënten uit sub-Sahara Afrika waren afkomstig uit Somalië. Epidemiologische en moleculaire data lieten zien dat vrijwel alle patiënten in het buitenland werden geïnfecteerd.

Figuur 2.1 Aantal Somaliërs met tuberculose in Nederland 1993-2008.



Bij drie patiënten werd een extensief resistente tuberculose (XDR-tbc) vastgesteld. Bij deze vorm is de resistentie nog uitgebreider dan bij MDR-tbc. De vier eerdere gevallen in Nederland van extensief resistente tuberculose deden zich voor in 1995, 2003 en 2008.

2.5 Groep B2-ziekten

Mazelen

In Nederland werd in 2009 een klein aantal mazelengevallen gemeld (zie Tabel 2.1), dit betrof alleen importgevallen. De meest recente, grote epidemie onder bevolking gereformeerden dateert van 1999-2000. In 2008 waren er in ons land wel enkele kleine mazelenepidemieën onder kritische prikkers en antroposofen.¹⁵ Gezien de grote groep ongevaccineerden in Nederland en de uitbraken in landen om ons heen, is er een aanzienlijke kans op een mazelen-epidemie onder bevolking gereformeerden. In verschillende Europese landen zijn in het afgelopen jaar uitbraken van mazelen geweest: in Bulgarije, Zwitserland, Oostenrijk, Wales, Ierland en Denemarken.¹⁶⁻²⁰ Ook buiten Europa zijn uitbraken van mazelen gemeld, zoals in Zuid-Afrika.

STEC/Enterohemorragische E.coli-infectie

Het aantal meldingen van STEC/Enterohemorragische E. coli-infecties neemt de laatste jaren toe, maar dit is volledig toe te schrijven aan gewijzigde meldingscriteria, waarbij ook non-STEC wordt gemeld. STEC O157 is al jaren stabiel. In 2009 was er, evenals in 2005 en 2007, sprake van een landelijke uitbraak van STEC O157.

2.6 Groep C-ziekten

Ziekte van Creutzfeldt-Jakob

Begin 2009 werd bekend dat voor de derde keer in vier jaar in Nederland een patiënt positief is gebleken voor variant Creutzfeldt-Jakob. Het gaat om een 49-jarige patiënt, die begin januari 2009 is overleden. De diagnose is bevestigd na postmortaal onderzoek op de hersenen. Omdat de patiënt geen bloed- of weefseldonor was, is er geen kans op besmetting van anderen. De meest waarschijnlijke risicofactor is de consumptie van besmet rundvlees in het verleden (http://www.rivm.nl/persberichten/2009/variant_creutzfeldt_jakob_2009.jsp).

Malaria

Na een jarenlange trendmatige afname van malariameldingen is er sinds 2008 weer een lichte toename in de meldingen te zien. In het najaar werd voor het eerst een patiënt beschreven met een geïmporteerde infectie van *Plasmodium knowlesi*.²¹ De Maleisische man was werkzaam in de Rotterdamse haven. In de periode voordat hij daar werkzaam was had hij in het oerwoud van Borneo in

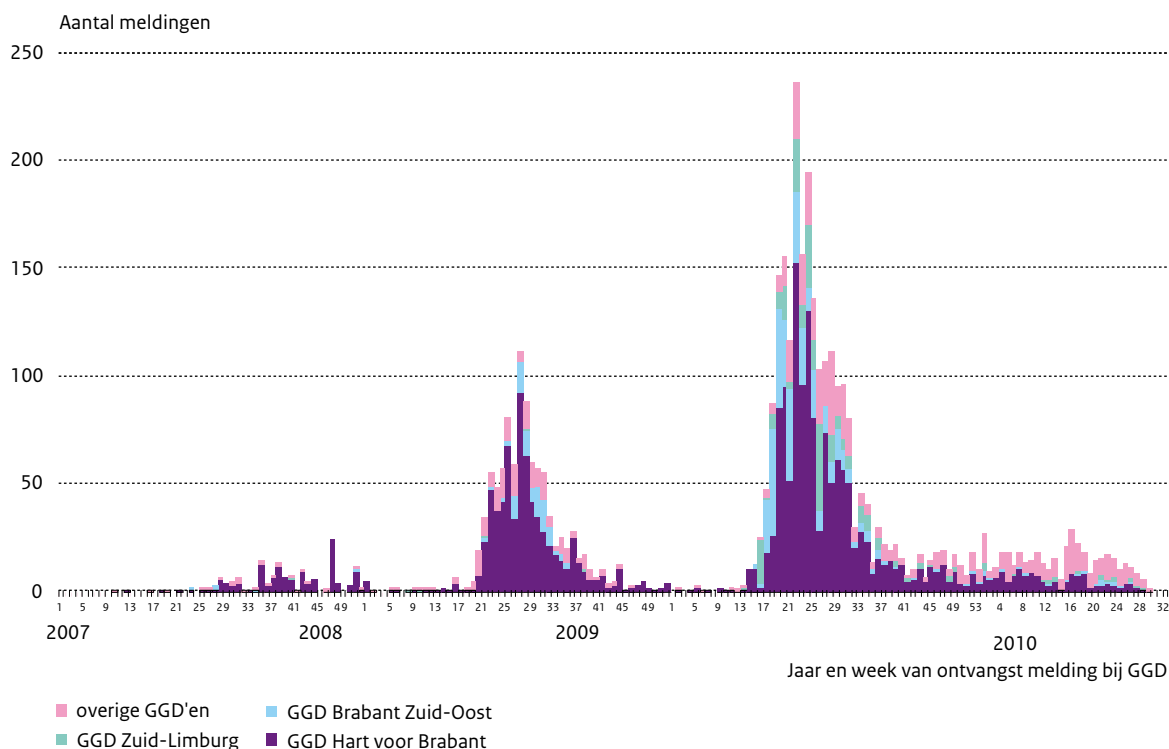
Maleisië op dieren gejaagd. *P. knowlesi* is hoofdzakelijk een infectie onder makaken en wordt daarom ook wel 'apenmalaria' genoemd. Humane infecties zijn tot nu toe beschreven in Sabah, het Maleisisch schiereiland, de Filipijnen, Thailand en Myanmar. Kennis over verloop van de ziekte komt uit een prospectieve studie onder 107 patiënten uit Sarawak met een *P. knowlesi*-infectie.²² De meeste patiënten hadden een ongecompliceerd verloop van de ziekte; zij reageerden goed op de malariabehandeling. In ongeveer 10% van alle cases was er een ernstig beloop met mogelijk fatale complicaties. Import van deze infecties is zeldzaam en is tot nu toe alleen gerapporteerd in de Verenigde Staten, Zweden en Finland. Voor reizigers naar gebieden waar *P. knowlesi* voorkomt, zijn geen extra maatregelen nodig: *P. knowlesi* komt uitsluitend voor in gebieden waar ook andere soorten malaria voorkomen en de huidige geadviseerde profylactische middelen werken ook tegen infecties met *P. knowlesi*.

Q-koorts

In 2007 trad de eerste uitbraak in Nederland van Q-koorts op geconcentreerd rondom het dorp Herpen in de provincie Noord-Brabant. In totaal werden er in dat jaar 132 ziektegevallen gemeld. In 2008 was het uitbraak gebied groter en werden er 1014 patiënten met Q-koorts gemeld. In 2009 was de epidemie nog groter en werden voornamelijk uit de zuidelijke provincies 2357 ziektegevallen van Q-koorts gemeld (zie Figuur 2.2).²³ In februari 2008 besloot de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) om in delen van Noord-Brabant, Limburg en Gelderland melkgeiten vrijwillig te laten vaccineren. Op 21 april 2009 startte in Brabant en in delen van Gelderland en Limburg een door de overheid verplicht gestelde vaccinatie van groepen dieren tegen Q-koorts. Vaccinatie werd verplicht gesteld voor melkgeiten en melkschapen op bedrijven met meer dan 50 dieren en op bedrijven met een publieksfunctie, zoals kinder- en zorgboerderijen. Vaccinatie is ook verplicht voor bedrijven die sinds 2005 te maken hebben gehad met een uitbraak van Q-koorts.

Tegelijkertijd werd een hygiënebeleid afgekondigd voor alle melkgeiten- en melkschapenbedrijven in het land, gericht op het terugdringen van *Coxiella*-bevattend stof. Door de in 2009 fors toegenomen aantallen ziektegevallen en de uitbreiding van het uitbraakgebied is besloten tot het monitoren van tankmelk. Uiteindelijk werden 93 bedrijven positief getest. Op 21 december 2009 werd besloten om alle drachtige en niet-drachtige dieren op positieve melkgeiten- en melkschapenbedrijven te ruimen. Deze ingrijpende maatregel lijkt effectief te zijn geweest, nu het aantal gemelde Q-koorts ziektegevallen in 2010 aanmerkelijk lager is dan in 2008 en 2009 en er zich geen piek in de meldingen voordeed na het lammerseizoen.

Figuur 2.2 Aantal gemelde patiënten met Q-koorts naar week van ontvangst melding bij de GGD, periode 1 januari 2007 tot en met 15 augustus 2010.



2.7 Overige relevante gebeurtenissen

Meer gonorroe-infecties in Nederland

De jaarlijkse rapportage van het RIVM over het voorkomen van soa en hiv in Nederland laat zien dat het aantal mensen dat zich vorig jaar liet testen op een soa bij een van de soa-centra met 6% toenam ten opzichte van 2008 tot ruim 93.000.²⁴ Het percentage bezoekers gediagnosticeerd met een of meer soa's (chlamydia, gonorroe, infectieuze syfilis, hepatitis B of hiv) bleef onveranderd hoog: 13%. Bij 20% van de mannen die seks hebben met mannen (MSM) en bij 12% van de heteroseksuele populatie werden een of meer soa's gediagnosticeerd en bij 34% van de bekende hiv-positieve bezoekers werd een of meer soa's gevonden. Het aantal positieve gonorroe-testen op de soa-centra is in 2009 gestegen met 24% ten opzicht van 2008 tot 2422 gevallen. Meer dan de helft van gonorroe-infecties komt voor bij MSM. Vooral het aantal opgespoorde orale gonorroe-infecties bij MSM is in 2009 bijna verdubbeld (van 353 in 2008 tot 651 in 2009). Dit kan samenhangen met een actiever testbeleid en met de komst van sensitievere testen (Polymerase kettingreactie (PCR) in plaats van kweek), waardoor meer infecties worden gevonden, en/of met een verandering in het risicogedrag. Daarnaast is het zorgwekkend dat steeds meer gonorroestammen verminderd gevoelig zijn voor antibiotica.

Ochlerotatus atropalpus-muggen ontdekt bij autobandenbedrijven

Eind augustus 2009 werd bij routinematig surveillanceonderzoek naar de *Aedes albopictus*-mug bij bedrijven die gebruikte banden importeren, de *Ochlerotatus atropalpus*-mug aangetroffen.²⁵ Tijdens het eerste bezoek werden zeven muggen gevangen die moleculair getypeerd werden als *Oc. atropalpus*. Nadat intensieve surveillance was ingesteld werden eitjes, larven en volwassen muggen bij het bedrijf aangetroffen. *Ae. albopictus* werd niet gevonden. Begin september werd de mug ook bij twee andere bedrijven aangetroffen, die gebruikte banden uit Europa en Noord-Amerika importeren. De muggensoort is endemisch in Noord-Amerika en is in het verleden alleen sporadisch in Frankrijk en Italië aangetroffen. In deze landen is de mug met succes bestreden. Onder laboratoriumcondities kan de mug als vector fungeren voor ondermeer het West-Nijlvirus en het Japanse encefalitisvirus.

Hiv-geïnfekteerden vaak niet op de hoogte van besmetting

Het aantal personen met hiv in Nederland per januari 2008 is geschat op ongeveer 21.500 (http://www.rivm.nl/Images/24_Epidemiology_HIV%20estimate%20NL_tcm4-64705.pdf). Dit is een toename van ongeveer 10% ten opzichte van 2005.²⁶ In juni 2009 waren er slechts 12.405

personen met hiv onder behandeling bij een van de hiv-behandelcentra in Nederland.²⁷ Naar schatting weet 40% van de hiv-geïnfecteerden niet dat zij besmet zijn. Deze ongediagnosticeerde en onbehandelde dragers van het virus zijn zorgelijk, omdat het van groot belang is om geïnfecteerden tijdig te behandelen en verdere verspreiding van hiv tegen te gaan. Daarom is het belangrijk het actieve hiv-testbeleid dat in Nederland gevoerd wordt te continueren en verder te intensiveren. Ook intensievere partnerwaarschuwing kan bijdragen aan het vergroten van kennis over de hiv-status en voorkomen van transmissie.

Start HPV-vaccinatiecampagne

In maart 2009 startte een inhaalcampagne bestemd voor alle meisjes die geboren zijn in de periode 1993-1996. Binnen deze groep heeft 47% alle 3 de prikken gehaald, 8,4% haalde 2 prikken en 2,3% liet het bij 1 prik. De inhaalcampagne leverde veel onrust en media-aandacht op. Meisjes die zijn geboren op of na 1 januari 1997 wordt vanaf 2010 een HPV-vaccinatie tegen baarmoederhalskanker aangeboden. Uit de eerste landelijke opkomstcijfers (tot 30 juni 2010) blijkt dat 53% van de 12-jarige meisjes de eerste twee prikken uit de serie van drie heeft gehaald; 4,5% liet zich éénmaal vaccineren (bron: http://www.rivm.nl/cib/binaries/10%20HPV%20nieuws%20interactief%2010_tcm92-69173.pdf).

Aantal patiënten met dengue hoger dan in voorgaande jaren

Op Curaçao en St. Maarten werd in de winter van 2008-2009 de grootste uitbraak van dengue in de afgelopen vijftien jaar gerapporteerd. De epidemie begon in oktober 2008. Dengue is endemisch op de Nederlandse Antillen en neemt doorgaans toe in de regentijd van oktober tot februari. Ook in Nederland was een stijging van dengue in de Virologische Weekstaten te zien. Uit navraag bij de betrokken laboratoria bleek dat een derde van de patiënten de infectie had opgelopen op de Nederlandse Antillen. De overige patiënten hebben de infectie in een ander deel van de wereld opgelopen of het is onbekend waar ze geweest zijn. Dengue is endemisch in meer dan honderd landen in Afrika, Midden- en Zuid-Amerika, Zuidoost-Azië en eilanden in de Stille Oceaan. Wereldwijd neemt de incidentie van dengue toe.

2.8 Literatuur

1. Bijkerk P, Haringhuizen G, Van der Plas S, Siebbeles M, Timen A, Van't Veen A, et al. Melden van infectieziekten conform de Wet publieke gezondheid. Rapportnr. 215072001. Bilthoven: RIVM; 2008.
2. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 8;58(17):467-70.
3. Update: swine influenza A (H1N1) infections--California and Texas, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 1;58(16):435-7.
4. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus--United States and other countries, April 28, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 1;58(16):431-3.
5. Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Apr 24;58(15):400-2.
6. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April-May 2009. Euro Surveill. 2009 May 14;14(19).
7. Epidemiology of new influenza A (H1N1) virus infection, United Kingdom, April-June 2009. Euro Surveill. 2009 Jun 4;14(22).
8. New influenza A(H1N1) virus infections in France, April - May 2009. Euro Surveill. 2009 May 28;14(21).
9. Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Geneve: World Health Organization (WHO). 2009 11 juni 2009.
10. Vriend HJ, Hahné SHM, Donker T, Meijer A, Timen A, Osterhaus A, et al. De nieuwe influenza A(H1N1)-epidemie in Nederland: epidemiologische gegevens over de periode 30 april-14 augustus 2009. Ned Tijdschr Geneesk 2009;53:A969.
11. Van 't Klooster TM, Wielders CC, Donker T, Isken L, Meijer A, Van den Wijngaard CC, et al. Surveillance of Hospitalisations for 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June - 31 December 2009. Euro Surveill. 2010;15(2).
12. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009.
13. Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2009.
14. Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (3). Den Haag: Gezondheidsraad, 2009.
15. Hahne S, Te Wierik MJ, Mollema L, Van Velzen E, De Coster E, Swaan C, et al. Measles outbreak, the Netherlands, 2008. Emerg Infect Dis. 2010 Mar;16(3):567-9.
16. Richard JL, Masserey Spicher V. Large measles epidemic in Switzerland from 2006 to 2009: consequences for the elimination of measles in Europe. Euro Surveill. 2009;14(50).
17. Marinova L, Muscat M, Mihneva Z, Kojouharova M. An update on an ongoing measles outbreak in Bulgaria, April-November 2009. Euro Surveill. 2009;14(50).
18. Marinova L, Kojouharova M, Mihneva Z. An ongoing measles outbreak in Bulgaria, 2009. Euro Surveill. 2009 Jul 2;14(26).
19. Kasper S, Holzmann H, Aberle SW, Wassermann-Neuhold M, Gschiel H, Feenstra O, et al. Measles

- outbreak in Styria, Austria, March-May 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(40).
20. Groth C, Bottiger B, Plesner A, Christiansen A, Glismann S, Høgh B. Nosocomial measles cluster in Denmark following an imported case, December 2008-January 2009. *Euro Surveill.* 2009 Feb 26;14(8).
 21. Van Hellemond JJ, Rutten M, Koelewijn R, Zeeman AM, Verweij JJ, Wismans PJ, et al. Human *Plasmodium knowlesi* infection detected by rapid diagnostic tests for malaria. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep;15(9):1478-80.
 22. Daneshvar C, Davis TM, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, Zakaria SK, Divis PC, et al. Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep 15;49(6):852-60.
 23. Van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, Schneeberger PM, Vellema P, Wijkman C, et al. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill.* 2010;15(12).
 24. Vriend HJ. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2009. Rapportnr. 210261007. Bilthoven: RIVM; 2010.
 25. Scholte EJ, Den Hartog W, Braks M, Reusken C, Dik M, Hessels A. First report of a North American invasive mosquito species *Ochlerotatus atropalpus* (Coquillett) in the Netherlands, 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(45).
 26. Op de Coul E, Van Sighem A, Van de Laar M. Schatting van het aantal volwassenen met HIV/aids in Nederland in 2005. *Infectieziekten Bulletin.* 2006;17(11):398-403.
 27. Gras L, Van Sighem A, Smit C, Zaheri S, Schuitemaker H, De Wolf F. Monitoring of human immunodeficiency virus (hiv) infection in the Netherlands. Stichting HIV Monitoring. 2009.

3

Nieuwe meldingsplichtige ziekten

3.1 Inleiding

Op 1 december 2008 trad de Wet publieke gezondheid in werking. Het jaar 2009 was het eerste volledige jaar waarin meldingsgegevens werden verzameld voor 10 nieuwe meldingsplichtige infectieziekten, te weten humane infectie met aviaire influenzavirus, invasieve groep A-streptokokkeninfectie, bof, invasieve *Haemophilus influenzae* type b-infecties, hantavirusinfectie, listeriose, clusters van infectie met meticillineresistente *Staphylococcus aureus* opgelopen buiten het ziekenhuis, invasieve pneumokokkenziekte bij kinderen tot en met 5 jaar, tetanus en West-Nijlvirusinfectie.

In dit hoofdstuk analyseren we de meldingen van GGD'en in Osiris van bovengenoemde ziekten die tot en met 31 december 2009 aan de meldingscriteria voldeden. Tabel 3.1 geeft een overzicht van deze meldingen. Daarnaast worden relevante internationale ontwikkelingen geschetst bij humane infectie met een aviaire influenzavirus en West-Nijlvirusinfectie, vanwege de internationale consequenties bij een melding van deze ziekten in Nederland.

Voor een uitgebreidere toelichting op de veranderingen in de lijst van meldingsplichtige infectieziekten verwijzen we naar hoofdstuk 4 van de Staat van Infectieziekten 2007.¹

Tabel 3.1 Aantallen nieuwe meldingsplichtige ziekten 1 december 2008 t/m 31 december 2009.

Groep	Infectieziekten	2008	2009
Groep B1	Humane infectie met aviaire influenzavirus	0	0
Groep B2	Invasieve groep A-streptokokkeninfectie	2	252
Groep C	Bof	7	78
	Invasieve <i>Haemophilus influenzae</i> type b-infectie	0	15
	Hantavirusinfectie	0	8
	Listeriose	3	47
	MRSA-infectie (clusters buiten ziekenhuis)	0	10
	Invasieve pneumokokkenziekte (bij kinderen t/m 5 jaar)	0	35
	Tetanus	0	1
	West-Nijlvirusinfectie	0	0

Deze tabel is gebaseerd op definitieve meldingen (geaccordeerd door het RIVM) volgens de Wet publieke gezondheid.

3.2 Groep B1-ziekten

Humane infectie met aviaire influenzavirus

De meldingsplicht voor humane infectie met aviaire influenzavirus is ingesteld om maatregelen bij dieren en mensen te kunnen nemen, zoals individuele bescherming, al dan niet gedwongen isolatie, profylaxe en vaccinatie. Zo hoopt men nieuwe ziektegevallen en recombinatie met humaan influenzavirus voorkomen. Daarnaast dienen gevallen gemeld te worden aan de Wereldgezondheidsorganisatie WHO. In 2009 werden geen humane gevallen van aviaire influenza gemeld in Nederland.

Wereldwijd komen al jaren sporadisch infecties met aviaire influenzavirus A(H5N1) voor. Ondanks wijdverbreide blootstelling aan geïnfecteerd pluimvee wordt humane infectie niet vaak aangetoond (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html). Het aantal bevestigde humane infecties is vanaf 2003 tot en met 5 juli 2010 500 patiënten; hiervan zijn 296 personen overleden. In 2009 werden in totaal 73 gevallen gemeld (1 geval in Cambodja, 7 gevallen in China, 39 in Egypte, 21 in Indonesië en 5 in Vietnam), waarvan er 32 overleden. In Nederland was er in 2003 een grootschalige epidemie onder pluimvee door een ander aviaire influenzavirus A(H7N7); daarbij raakten ook 89 mensen geïnfecteerd, 1 persoon overleed.²

3.3 Groep B2-ziekten

Invasieve groep A-streptokokkeninfectie

Invasieve groep A-streptokokkeninfectie (GAS) werd meldingsplichtig om opsporing van clusters en bronnen en preventieve behandeling van contacten mogelijk te maken. Op deze manier kan verspreiding van deze verwekker worden beperkt.³⁻⁶

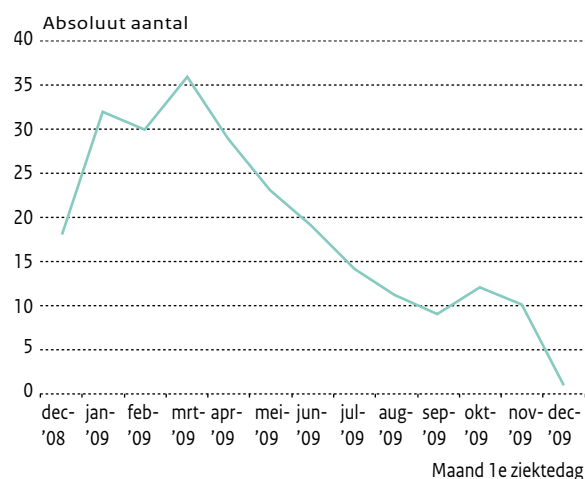
Een infectie met groep A-streptokokken kan veel verschillende ziektebeelden veroorzaken. Over het algemeen is de infectie van korte duur en mild van aard, maar soms verloopt deze fulminant en levensbedreigend. In Osiris worden alleen deze invasieve ziektebeelden geregistreerd. Uit de meldingen van 2009 blijkt dat bijna de helft (45%) van de 248 patiënten een toxische of septische shock had. Een vijfde (19%) vertoonde necrotische fasciitis. Bij de overige meldingen was sprake van een ander ziektebeeld, zoals ernstige longklachten of erysipelas. In totaal overleden 41 (17%) patiënten als gevolg van de infectie. Bij 5% van de meldingen vond de GGD gerelateerde gevallen. Meestal waren dit besmettingen binnen het gezin. Uit de vragenlijst voor de meldingsplicht blijkt niet hoe vaak een GGD naar aanleiding van een geval profylaxe heeft verstrekt of contacten heeft behandeld.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten is 51 jaar (range 0-93 jaar, mediaan 58 jaar).

Dit komt overeen met de resultaten uit de surveillance in

de jaren 1993-2004. Ook toen kwam meer dan de helft van de invasieve infecties voor bij mensen van 56 jaar en ouder. Echter, het huidige percentage mensen onder de 21 jaar met een infectie is hoger, namelijk 15%. In de periode 1994-2004 was dit percentage gedaald tot 8%, al is onduidelijk of de cijfers uit de surveillance te vergelijken zijn met de huidige meldingsplicht. De seizoenstrend van GAS-infecties (zie Figuur 3.1) lijkt niet af te wijken van de trend zoals die werd gevonden tijdens de surveillance van 1994-2003.⁷

Figuur 3.1 Aantal meldingen per maand van invasieve groep A-streptokokkeninfecties gemeld in Osiris en akkoord bevonden door het RIVM in de periode van 1 december 2008 tot en met 31 december 2009.



3.4 Groep C-ziekten

Bof

Bof is meldingsplichtig om de effectiviteit van het vaccinatieprogramma te monitoren. Er waren in 2009 78 gevallen van bof gemeld. Van 72 van deze meldingen was de vaccinatiestatus bekend: 41 (56%) personen waren ongevaccineerd, merendeels (66%) mensen die vanwege geloofsovertuiging of een andere reden een kritische houding ten opzichte van vaccinaties hadden. Bij 14 bofmeldingen (18%) werd een complicatie gemeld (8 gevallen van orchitis en 6 met andere complicaties). Zeven personen werden opgenomen in het ziekenhuis. Vijftien personen kregen bof ondanks dat zij volledig gevaccineerd waren. Zij hadden een leeftijd van 9 tot 26 jaar. Bij slechts 2 van hen werden epidemiologische gerelateerde gevallen gemeld. De genotypen van 26 bij het RIVM bevestigde bofgevallen waren D6 (10) en G5 (16). Het D6-genotype was verantwoordelijk voor de 2007-2009-uitbraak van bof in met name de lage vaccinatiegraadregio's. Het laatste geval met dit genotype werd in mei 2009 gevonden.

Sinds begin december 2009 is er een bofuitbraak gaande onder studenten in Delft en Leiden. Er zijn ook bofgevallen gemeld bij studenten uit Den Haag, Utrecht, Rotterdam en Groningen, die voornamelijk epidemiologisch gerelateerd zijn aan Delft.⁸ De vaccinatiegraad van de gemelde studenten met bof is erg hoog (meer dan 80% was tenminste eenmaal gevaccineerd, ongeveer tweederde was compleet gevaccineerd (2 doses)).

De bofepidemie onder studenten is naar alle waarschijnlijkheid het gevolg van een afname van de door het vaccin verkregen immuniteit in combinatie met intensief contact. Daarnaast zou het huidige circulerende wildtype bofvirus (genotype G) hierbij een rol kunnen spelen. Dit genotype bofvirus is ook in het buitenland (Verenigde Staten en Verenigd Koninkrijk) verantwoordelijk geweest voor vergelijkbare uitbraken.

Invasieve *Haemophilus influenzae* type b (Hib)-infectie

De meldingsplicht voor invasieve *Haemophilus influenzae* type b-infectie is van belang om vaccinfalen op te sporen en te monitoren.⁹ Tot 1993 was in Nederland invasieve *Haemophilus influenzae* type b (Hib)-infectie een belangrijke oorzaak van invasieve infecties bij kinderen jonger dan 6 jaar. De invoering van het vaccin tegen Hib in het Rijksvaccinatieprogramma medio 1993 heeft ervoor gezorgd dat deze infecties veel minder voorkomen. Het vaccin wordt op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden toegediend; bescherming ontstaat nadat er minstens 3 vaccinaties zijn gegeven.¹⁰

In 2009 werden er 15 patiënten met invasieve *Haemophilus influenzae* type b-infectie gemeld, waarvan 7 kinderen onder 5 jaar. Een van de kinderen was ongevaccineerd; de overige 6 kinderen ontvingen ieder tenminste 3 doses. Bij deze kinderen lijkt dus sprake van vaccinfalen.

De meldingen deden zich verspreid over het hele jaar voor; van de 15 gemelde invasieve Hib-infecties werden 14 personen opgenomen in het ziekenhuis en zijn 2 personen overleden (beide mannen ouder dan 60 jaar).

Opmerkelijk is dat er in 2009 bij het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRBM) 31 patiënten met Hib-infectie zijn gemeld die voldoen aan de wettelijke meldcriteria. Dit aantal komt niet overeen met de 15 gemelde patiënten in Osiris en wijst erop dat (nog) niet alle invasieve *Haemophilus influenzae* type b-infecties in Osiris gemeld worden.

Daarnaast zijn er 5 meldingen in Osiris die niet teruggevonden kunnen worden in de NRBM-registratie. Mogelijk gaat het in deze gevallen niet om een type b *Haemophilus influenzae*-infectie en vallen deze meldingen niet onder de meldingsplicht. Op basis van de gegevens in Osiris is hierover echter niet meer duidelijkheid te verkrijgen.

Hantavirusinfecties

Hantavirusinfectie is een zoönose. Hantavirussen circuleren in specifieke knaagdieren die het virus gedu-

rende enkele maanden uitscheiden via de feces, urine en speeksel. Incidenteel wordt de mens geïnfecteerd, hoofdzakelijk door inhalatie van aerosolen van feces en urine. In Europa circuleren meerdere typen hantavirussen die bij de mens een ziektebeeld variërend van milde tot ernstige hemorragische koorts met nierinsufficiëntie kunnen veroorzaken. Hantavirusinfectie is in de Wet publieke gezondheid opgenomen om gerichte bestrijdingsmaatregelen tegen deze infectie mogelijk te maken. In 2009 zijn, verspreid door het jaar, 8 patiënten met een hantavirusinfectie gemeld in Osiris: 5 patiënten uit Twente, 1 uit Friesland, 1 uit Drenthe en 1 uit GGD-regio Gelderland-Midden. Het ging om 6 mannen en 2 vrouwen, variërend in de leeftijd van 24 tot en met 53 jaar. Zeven patiënten zijn in het ziekenhuis opgenomen. De symptomen waren divers: koorts, lichtgevoeligheid, braken, hoesten, spier- en gewrichtspijn en nierinsufficiëntie (1 patiënt). Vier patiënten hadden als mogelijke bron contact met muizen of muizenkeutels, 2 patiënten kwamen voor werk of voor recreatie vaak in het bos, van 2 gevallen blijft de bron onbekend.

Listeriose

Listeriose is een bacteriële infectie die asymptomatisch kan verlopen maar zich ook kan uiten in een gastro-enteritis, meningitis of sepsis. Omdat voedsel meestal de bron van besmetting is en bronopsporing vooral bij clusters aangewezen is, is listeriose in de nieuwe wet opgenomen. Vanaf 2005, voordat listeriose in de wet was opgenomen, werden infecties gemeld via de geïntensiveerde surveillance van *Listeria monocytogenes*. In 2007 waren er 66 patiënten met listeriose gemeld, in 2008 52 patiënten.¹¹ In 2009 werden er 47 meldingen van listeriose in Osiris geregistreerd. De meldingen kwamen uit alle delen van het land, met uitzondering van Zeeland en Noord-Limburg. Vijf GGD'en hadden meer dan 2 meldingen; er waren geen clusters in de meldingen. De 47 patiënten betroffen 21 mannen en 26 vrouwen, de leeftijd liep uiteen van 19 tot 86 jaar, met een gemiddelde van 68 jaar en een mediaan van 71. Van 3 patiënten is bekend dat ze zijn overleden; van 3 patiënten is dit onbekend.

Aan de laboratoria wordt gevraagd om van listeriosepatiënten met meningitis of sepsis een isolaat naar het NRBM te sturen. In 2009 is dat voor 59 patiënten gedaan. Opmerkelijk is dat 23 van deze patiënten niet in Osiris gemeld zijn.

Meningitis en sepsis werden het vaakst als klinisch beeld gerapporteerd (beide 14 keer), een maagdarminfectie kwam 9 keer voor, een longontsteking 5 keer, 14 keer werd een ander ziektebeeld zoals een abces in de buik, urine-weginfectie of dyspnoe genoemd. 83% van alle patiënten had een onderliggend lijden zoals diabetes, chronische lever- en longziekten of kanker. Van 16 patiënten (34%) was bekend dat ze immuungecompromiteerd waren. Twee vrouwen met listeriose waren zwanger. Bij 1 vrouw is

het kindje levend geboren, van de tweede persoon is dit niet bekend. Verschillende voedselproducten werden gerapporteerd als mogelijke bron van infectie: bij 30 patiënten was een vleesproduct verdacht, bij 35 patiënten een visproduct, bij 15 patiënten was kaas de mogelijke bron van infectie.

MRSA-infectie (clusters buiten het ziekenhuis)

Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-infectie kan verschillende klinische ziektebeelden veroorzaken, zoals huidinfecties en invasieve infecties. Clusters van MRSA-infectie buiten het ziekenhuis of een zorginstelling zijn zeldzaam, maar komen wel degelijk voor.^{12, 13}

Het is noodzakelijk om bron en contacten te behandelen om uitbraken van deze infecties te stoppen. We spreken van een cluster als 2 of meer personen een MRSA-infectie hebben en er aanwijzingen zijn dat ze door dezelfde bron of door elkaar zijn besmet. MRSA-infecties die ontstaan zijn in het ziekenhuis en MRSA-kolonisatie zijn niet meldingsplichtig.

In 2009 werden 10 clusters gemeld, waarbij in totaal 33 personen besmet werden. Dit waren veelal kleine familieclusters. Een drietal clusters had opvallende bronnen. Een cluster betrof een gezinscluster waarbij de bron mogelijk in een kinderdagverblijf lag, waar 2 kinderen van het gezin naar toe gingen.

Een ander cluster betrof 3 personen, die de MRSA-besmetting mogelijk opliepen via een huisartsenpraktijk. Hier werd echter geen bron gevonden. Tot slot was er een

cluster van 2 personen, die in Spanje op een camping verbleven en daar beide een tatoeage lieten plaatsen.

Bij de overige clusters was de bron onbekend.

Naast de 10 clusters zoals hierboven beschreven werden 2 clusters gemeld welke niet bleken te voldoen aan de meldingscriteria. Hierbij was niet duidelijk of de infectie binnen of buiten het ziekenhuis was opgelopen. Deze staan niet in Tabel 3.1, omdat deze niet meldingsplichtig zijn.

Invasieve pneumokokkeninfectie (bij kinderen tot en met 5 jaar)

Invasieve pneumokokkenziekte is een ernstige infectieziekte die kan leiden tot levensbedreigende ziektebeelden zoals meningitis en sepsis. In 2006 is pneumokokkenvaccinatie opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma.¹⁴ Het huidige gebruikte vaccin beschermt tegen 7 van de 90 voorkomende typen (type 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F). Om mogelijk vaccinfalen te kunnen opsporen en een eventuele verschuiving van typen te monitoren, is invasieve pneumokokkeninfectie bij kinderen tot en met 5 jaar meldingsplichtig geworden.

Van de 35 patiënten die in 2009 in Osiris gemeld zijn, waren er 28 in de leeftijdsgroep 0 - 2 jaar en 7 in de leeftijdsgroep 3 - 5 jaar (zie Tabel 3.2). Het ging om 16 jongens en 19 meisjes. In alle gevallen was ziekenhuisopname noodzakelijk en 2 patiënten (0 - 2 jarigen; beide volledig gevaccineerd) zijn overleden. Serotypering van de bacteriën liet een divers beeld van serotypen zien. In Tabel

Tabel 3.2. Verdeling gemelde invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen t/m 5 jaar in 2009 naar serotype en aantal ontvangen vaccinaties (Osiris).

Serotype		Aantal ontvangen vaccinaties						Totaal
		geen	1 maal	2 maal	3 maal	> 3 maal	onbekend	
Vaccin-serotype	18 c	3	-	-	-	-	-	3
	19 f	1	-	-	-	-	-	1
Serotype niet opgenomen in huidige vaccin	1	1	-	-	-	-	-	1
	7f	1	1	-	3	1	-	6
	8	-	-	-	1	-	-	1
	10a	1	-	1	1	1	-	4
	15b	-	-	-	1	-	-	1
	17f	-	-	-	1	-	-	1
	19a	-	-	-	1	-	-	1
	22f	-	-	-	1	2	-	3
	23a	1	-	-	1	-	-	2
	24f	-	-	-	-	1	-	1
	27	1	-	-	-	-	-	1
	33	-	-	-	1	-	-	1
	35 f	-	-	1	-	-	-	1
Serotype onbekend		3	1	-	2	-	1	7
totaal		12	2	2	13	5	1	35

3.2 is een overzicht te zien van de verschillende serotypen en het aantal vaccinaties dat de patiënten hadden ontvangen.

Voor pneumokokken geldt (net als bij invasieve Hib-infectie) dat het opmerkelijk is dat er in 2009 bij het NRBM meer patiënten met invasieve pneumokokkeninfectie zijn gemeld dan er in Osiris geregistreerd staan (70 versus 35). Bij de patiënten die in Osiris bekend zijn en van wie het serotype bekend is, lijkt in geen van de gevallen sprake te zijn van vaccinfalen. De meeste pneumokokkeninfecties werden veroorzaakt door serotypen die niet opgenomen zijn in het huidige toegepaste vaccin en de kinderen die wel een infectie met een vaccinserotype opliepen waren ongevaccineerd.

Tetanus

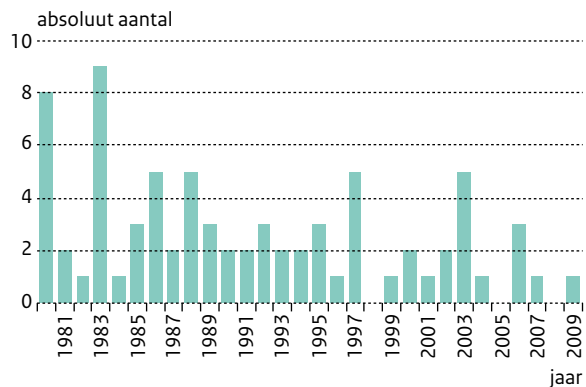
Tetanus is een ernstige infectieziekte die zonder behandeling dodelijk kan zijn. De ziekte veroorzaakt spierkrampen en kan leiden tot ernstige ademhalingsproblemen. Sinds 1957 wordt tegen tetanus gevaccineerd via het Rijksvaccinatieprogramma. In 1999 is de wettelijke meldingsplicht van tetanus afgeschaft. Echter, om een goed beeld van de werkzaamheid van het vaccinatieprogramma te verkrijgen is tetanus nu opnieuw meldingsplichtig.¹⁵

In de periode van 1 januari tot en met 31 december 2009 werd 1 geval van tetanus gemeld in Osiris. Het betreft een melding in maart 2009 van een man uit 1948 die onvolledig gevaccineerd zou zijn met DTP-vaccinatie (2 keer). De patiënt werd opgenomen in een ziekenhuis, maar is niet overleden. Belangrijke risicofactor bij deze patiënt was dat hij beroepsmatig veel met zijn handen in de grond werkt en daarbij ook regelmatig wondjes aan zijn handen had. Voordat in Nederland tegen tetanus werd ingeënt waren er ongeveer 100 tetanusgevallen per jaar en stierven ongeveer 50 mensen aan deze ziekte. Tegenwoordig komt de ziekte in Nederland vrijwel niet meer voor. In Figuur 3.2 wordt het (geschatte) aantal tetanusgevallen in de periode van 1980 tot 2009 weergegeven. Door ontbreken van de meldingsplicht tussen 1999 en 2008 zijn hiervoor diverse RIVM-jaarrapportages samengevoegd.

West-Nijlvirusinfectie

West-Nijlvirus kan encefalitis en meningitis veroorzaken. In de Verenigde Staten veroorzaakte het West-Nijlvirus reeds duizenden ziektegevallen en honderden sterfgevallen. In Nederland komen ongeveer 10 muggensoorten voor die in potentie het West-Nijlvirus over kunnen dragen. Bij elke melding moet de GGD uitsluiten dat de ziekte in Nederland is opgelopen.¹⁶ In 2009 werden geen West-Nijlvirusinfecties gemeld. In Europa werden in 2009 incidenteel patiënten gemeld, zoals in het noorden van Italië. De patiënten waren afkomstig uit de provincies Emilia Romagna, Lombardia en Veneto. Volgens het European Centre for Disease Prevention and Control

Figuur 3.2. Geschat aantal (absolute) tetanusgevallen in de periode 1980 - 2009; gebruikte bronnen: RIVM-jaarrapportages, Osiris.



(ECDC) zijn er aanwijzingen dat de infecties zich westwaarts uitbreiden; voor het eerst werden patiënten gerapporteerd in Bologna en Modena (Figuur 3.3).^{17, 18} Ook in Frankrijk en Hongarije werden incidentele West-Nijlvirusinfecties vastgesteld.

3.5 Conclusies

De Wet publieke gezondheid is sinds 1 december 2008 van kracht. Een belangrijke verandering ten opzichte van de Infectieziektenwet is de invoering van de meldingsplicht bij tien nieuwe infectieziekten. Het Centrum Infectieziektebestrijding bracht hierover in 2006 een advies uit aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.¹⁹ In dit advies werd tevens een schatting gemaakt van het aantal meldingen bij deze tien nieuwe infectieziekten. Deze schatting is weergegeven in Tabel 3.3. Uit onze analyse blijkt dat de gemelde aantallen redelijk overeenkomen met de verwachte aantallen uit het advies. Er zijn ook enkele (gedetailleerde) kanttekeningen na een volledig jaar meldingsplicht. Voor invasieve pneumokokkenziekte, listeriose en invasieve Hib-infectie geldt dat het opmerkelijk is dat er in 2009 bij het Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis meer patiënten zijn gemeld dan er in Osiris geregistreerd staan. Het is niet duidelijk waardoor dit komt en of dit te maken heeft met de meldingsroutine.

Ook blijkt dat in de praktijk dat de meldingsplicht van clusters van MRSA-infecties buiten het ziekenhuis in sommige situaties onduidelijk is. In 2009 werden 2 clusters gemeld die waren terug te voeren op blootstelling in een ziekenhuis. Deze staan uiteraard niet in het overzicht, omdat deze niet meldingsplichtig zijn.

Bij invasieve groep-A-streptokokkeninfectie is onbekend in hoeveel gevallen profylaxe werd voorgeschreven aan gezinscontacten van de patiënt. Aangezien preventieve behandeling de reden was om de meldingsplicht voor GAS

Figuur 3.3 Laboratoriumbevestigde West-Nijlvirusinfecties bij mensen en paarden in Noord-Italië in 2009 (tot en met 30 augustus 2009 (bron: ECDC).



Tabel 3.3 Verwachte aantallen meldingen van tien nieuwe meldingsplichtige ziekten.

Groep	Infectieziekten	Verwachte aantallen meldingen
Groep B1	Humane infectie met aviaire influenzavirus	Bij epidemie van aviaire influenza A(H7N7) in 2003 waren er 89 bevestigde gevallen
Groep B2	Invasieve groep A-streptokokken-infectie	Naar schatting ruim 300 per jaar
Groep C	Bof	De jaren voor afschaffing van de meldingsplicht (tot 1999) ongeveer 40 per jaar
	Invasieve <i>Haemophilus influenzae</i> type b-infectie	Volgens NRBM-surveillance ongeveer 100 per jaar, waarvan circa 50 type b
	Hantavirusinfectie	Op basis van gegevens uit de Virologische Weekstaten ongeveer 4 per jaar
	Listeriose	Volgens de intensieve surveillance ongeveer 65 per jaar
	MRSA-infectie (clusters buiten ziekenhuis)	Clusters van infecties zijn zeldzaam. Van de 1300 isolaten per jaar is onbekend welk deel infectie en welk deel kolonisatie betreft
	Invasieve pneumokokkenziekte (bij kinderen t/m 5 jaar)	Ongeveer 200 per jaar. Dit aantal zal halveren na invoering van vaccinatie
	Tetanus	Naar schatting 2 gevallen per jaar
	West-Nijlvirusinfectie	Tot op heden enkele importgevallen

Deze tabel is gebaseerd op het Clb-advies Meldingsplicht Infectieziekten in de Wet publieke gezondheid.¹⁹

in te voeren, zou het zinvol zijn om dit landelijk te monitoren en te evalueren.

Een belangrijke gebeurtenis in 2009 was de pandemie van het nieuwe influenzavirus A(H1N1), waar ook Nederland mee te maken kreeg. De pandemie laat zien dat de Wet publieke gezondheid goed werkt bij dergelijke gebeurtenissen: voor het eerst heeft de centrale bevoegdheid om een nationaal bestrijdingsbeleid te voeren zijn toepassing gevonden. In hoofdstuk 2 worden de ontwikkelingen van de pandemie beschreven.

Het eerste jaar meldingsplicht voor de tien nieuwe infectieziekten heeft waardevolle epidemiologische informatie over de betreffende ziekten opgeleverd. Voor de ziekten waartegen wordt gevaccineerd in het Rijksvaccinatieprogramma, zoals de bof is de meldingsplicht nuttig voor het in kaart brengen van de vaccineffectiviteit en om waar nodig aanvullende maatregelen te kunnen nemen. Voor invasieve pneumokokkenziekte, listeriose en invasieve Hib-infectie zal de meldingsplicht nog moeten verbeteren.

3.6 Literatuur

1. Rahamat-Langendoen JC, Van Vliet JA, Van Lier EA. Staat van Infectieziekten in Nederland, 2007. Rapportnr. 21021104. Bilthoven: RIVM, 2008.
2. Kemink SA, Fouchier RA, Rozendaal FW, Broekman JM, Koopmans M, Osterhaus AD, et al. Een fatale infectie door aviaire influenza-A(H7N7)-virus en aanpassing van het preventiebeleid. Ned Tijdschr Geneesk. 2004 Oct 30;148(44):2190-4.
3. Vlaminckx BJ, Mascini EM, Schellekens JF. Invasieve infecties met streptokokken uit lancefield-groep A in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk. 2007 Jul 28;151(30):1669-73.
4. Kaan JA, Van Dijk Y, Mascini EM, Van Kessel RP, Schellekens JF. Een verloskundige betrokken bij patiënten met kraamvrouwenkoorts in drie verschillende ziekenhuizen. Ned Tijdschr Geneesk. 2008 Oct 11;152(41):2245-8.
5. Koene R. Fatale invasieve GAS vraagt om meldingsplicht. Infectieziekten Bulletin. 2002;13:266-7.
6. Mandell GL, Dolin R, Bennett JE. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Seventh Edition: Elsevier; 2010.
7. Vlaminckx BJ, Van Pelt W, Schouls LM, Van Silfhout A, Mascini EM, Elzenaar CP, et al. Long-term surveillance of invasive group A streptococcal disease in The Netherlands, 1994-2003. Clin Microbiol Infect. 2005 Mar;11(3):226-31.
8. Whelan J, Van Binnendijk R, Greenland K, Fanoy E, Khargi M, Yap K, et al. Ongoing mumps outbreak in a student population with high vaccination coverage, Netherlands, 2010. Eurosurveillance. 2010;15(17).
9. Spanjaard L, Van den Hof S, De Melker HE, Vermeer-de Bondt PE, Van der Ende A, Rijkers GT. Toename van het aantal invasieve infecties door Haemophilus influenzae type b. Ned Tijdschr Geneesk. 2005 Dec 3;149(49):2738-42.
10. Conyn-van Spaendonck MA, Veldhuijzen IK, Suijkerbuijk AW, Hirasings RA. Sterke daling van het aantal invasieve infecties door Haemophilus influenzae in de eerste 4 jaar na de introductie van de vaccinatie van kinderen tegen H. influenzae type b. Ned Tijdschr Geneesk. 2000 May 27;144(22):1069-73.
11. Friesema IHM, Doorduyn Y, De Jager CM, Van der Zwaluw WK, Notermans DW, Van Heerwaarden CAM, et al. Intensieve surveillance van Listeria monocytogenes in Nederland 2008. Infectieziekten Bulletin. 2010;21:57-62.
12. Van Lier A. Uit het voetbalveld: Een cluster van PVL-positieve community acquired MRSA. Infectieziekten Bulletin. 2006;17:109-11.
13. Morroy G, Renders NHM, Timen A. Een cluster van PVL-positieve community associated-MRSA rond een schoonheidsspecialiste. Infectieziekten Bulletin. 2007;18:132-3.
14. Van Oosten M, De Greeff SC, Spanjaard L, Schouls LM. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine into the Dutch national immunisation programme. Euro Surveill. 2006;11(6):Eo60608 2.
15. Dolman KM, Plotz FB, Wolfs TF, Beunders JH, Van Vught AJ. Tetanus bij een jong ongevaccineerd meisje na een val op straat. Ned Tijdschr Geneesk. 2002 Apr 6;146(14):668-71.
16. Prick JJ, Kuipers S, Kuipers HD, Vliegen JH, Van Doornum GJ. Opnieuw West-Nijl-virus in Nederland: een man met encefalitis na een reis in Canada. Ned Tijdschr Geneesk. 2003 May 17;147(20):978-80.
17. Rizzo C, Vescio F, Declich S, Finarelli AC, Macini P, Mattivi A, et al. West Nile virus transmission with human cases in Italy, August - September 2009. Euro Surveill. 2009;14(40).
18. Barzon L, Franchin E, Squarzon L, Lavezzo E, Toppo S, Martello T, et al. Genome sequence analysis of the first human West Nile virus isolated in Italy in 2009. Euro Surveill. 2009;14(44).
19. Van Vliet JA, Timen A, Haringhuizen GB. Meldingsplicht Infectieziekten in Wet publieke gezondheid - Clb-advies aan ministerie van VWS. 2006.

4

Antimicrobiële resistentie

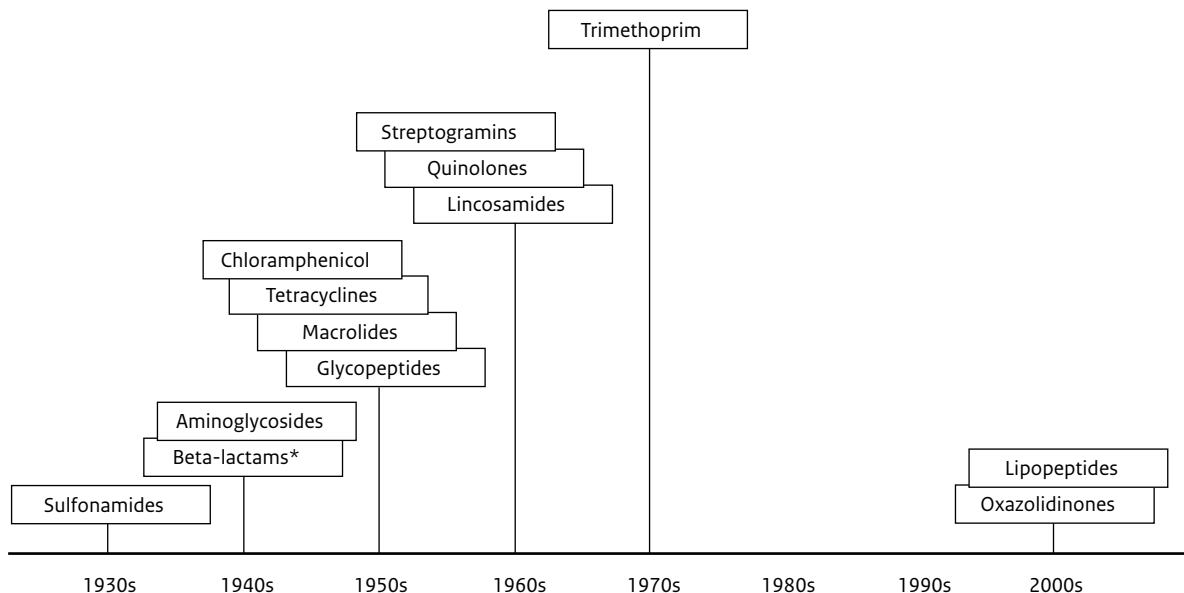
4.1 Inleiding

Nog niet zo lang geleden waren infecties de belangrijkste oorzaak van ziekte en sterfte in Nederland. Dit kwam vooral door bacteriële infecties, en in mindere mate door infecties die veroorzaakt werden door virussen, parasieten en schimmels. Door de beschikbaarheid van antibiotica leek het er lange tijd op dat het gevaar van bacteriële infecties voor altijd was uitgebannen. Weliswaar trad vrij snel na het gebruik op grotere schaal van penicilline resistentie op (bij *Staphylococcus aureus* voor het eerst in 1947), maar in de daaropvolgende jaren werden veel nieuwe antibiotica ontwikkeld (Figuur 4.1). Het is daarom ontvullend dat wij nu, 82 jaar na ontdekking van de penicilline, met een situatie te maken hebben waarbij bacteriële infecties voorkomen die steeds moeilijker met de huidige antibiotica te behandelen zijn. Dit is tot nu toe vooral buiten Nederland het geval, waar antibiotica op veel grotere schaal gebruikt worden. Echter, steeds vaker treden ook in ons land infecties op met resistente bacteriën en de vraag is in hoeverre deze bacteriën zich op den duur in de Nederlandse bevolking kunnen verspreiden. Door het wereldwijd toenemende antibioticagebruik zullen ook in de toekomst nieuwe (multi)resistente stammen van pathogenen ontstaan. Parallel aan deze trend is de afname in de ontwikkeling van nieuwe antibiotica.¹

Bij resistentie hebben we te maken met een evolutionaire race, waarbij elk nieuw antibioticum een selectiedruk uitoefent op de verwekkers die hiermee worden bestreden (Figuur 4.2). Evenzo selecteren antivirale, antiparasitaire en antimycotische middelen respectievelijk virussen, parasieten en schimmels die resistent zijn tegen die middelen. Demografische veranderingen, zoals de vergrijzing, een veranderende leefstijl door bijvoorbeeld toegenomen reisgedrag en migratie en het hoge antibioticagebruik in de veterinaire sector dragen bij aan de ontwikkeling en verspreiding van resistente stammen.

Toenemende resistentie tegen antibiotica of antivirale middelen is een volksgezondheidsprobleem omdat de behandeling van geïnfecteerde personen moeilijker is en daardoor hogere kosten met zich meebrengt. Door resistentie kan de ziektelast toenemen van pathogenen die voorheen goed te behandelen waren. Door de verlenging van de duur van een ziekte en de behandeling, door een complexere behandeling, en door verlies van arbeidsproductiviteit leidt resistentie tot hogere kosten voor de gezondheidszorg en voor de samenleving als geheel.² Hoewel resistentie in Nederland internationaal gezien tot nu toe een relatief beperkt probleem is, vraagt de wereldwijde toename van resistentie een grote alertheid.³ Zo bleek recent dat Europeanen die naar India en Pakistan reisden daar geïnfecteerd konden worden met een zeer resistente enterobacterie. Bij verdere verspreiding van deze hoogresistente pathogenen kan dit in de

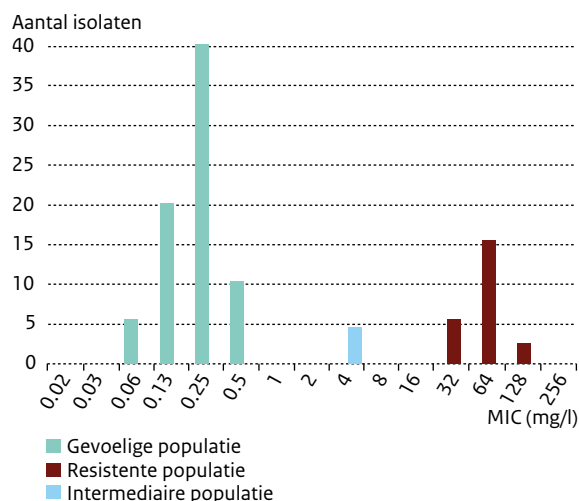
Figuur 4.1 Ontdekking van nieuwe klassen van antibiotica in de tijd.¹



* Penicillins were the first beta-lactams. Other frequently used agents of the beta-lactam class include cephalosporins and carbapenems, developed in the 1960s and 1980s, respectively.

toekomst ook de Nederlandse volksgezondheid bedreigen.⁴ Nederland loopt door de hoge bevolkingsdichtheid, de vergrijzing en de intensieve veehouderij met een hoog antibioticagebruik mogelijk een groter risico voor de verspreiding van resistente stammen. Het is daarom belangrijk om te blijven investeren in het behoud van de huidige situatie met als doel de resistentie in de toekomst zo laag mogelijk te houden.⁵

Figuur 4.2 Klassieke distributie van gevoelige (sensitive), intermediaire (intermediate) en resistente (resistant) subpopulaties van een bepaalde bacterie.



4.2 Hoe ontstaat resistentie?

Resistentie is de weerstand van micro-organismen tegen de werking van antibiotica of antivirale middelen.⁶ Bacteriën zijn voorzien van een aantal mechanismen om genetisch materiaal uit te wisselen en te propageren. Bacteriën hebben door de grootte van het genoom veel mogelijkheden voor genetische variatie en recombinatie. Virussen hebben een kleiner genoom, maar er treden vaker mutaties op omdat er minder mogelijkheden zijn om fouten in de replicatie te herstellen. Resistentiemechanismen bij schimmels en parasieten zijn vergelijkbaar met bacteriële resistentiemechanismen hoewel de mogelijkheden voor genuitwisseling bij deze organismen beperkter zijn.⁷⁻⁹

4.2.1 Antibioticaresistentie

Resistentiemechanismen bij bacteriën berusten onder andere op:

- Verandering van eiwitten in de celwand van het micro-organisme waaraan antibiotica kunnen hechten;
- Afbreken van antibiotica door gespecialiseerde enzymen;
- Uitpomp van antibiotica uit een cel;
- Het dichtmaken van de celwand zodat antibiotica niet binnen kunnen dringen.

Bacteriën hebben verschillende mechanismen om genetisch materiaal uit te wisselen door horizontale genoverdracht. Het gaat daarbij om overdracht van

(stukken) chromosomaal DNA of plasmiden (kleine stukken DNA die buiten de chromosomen liggen en vaak in meer kopieën per cel voorkomen). Zowel het chromosoom als de plasmiden kunnen genen bevatten die voor resistentiemechanismen coderen. Verschillende resistentiegenen liggen vaak dicht bij elkaar op een chromosoom of plasmide zodat ze gemakkelijk tegelijkertijd kunnen worden doorgegeven. Door de overdracht van zulke gencassettes kan snel resistentie tegen meerdere (klassen) van antibiotica ontstaan. Plasmiden kunnen tussen verschillende species worden uitgewisseld waardoor ook resistentiemechanismen tussen species kunnen worden uitgewisseld.¹⁰ Deze laatste vorm van resistentie ontwikkeling is al langer bekend, maar krijgt de laatste tijd veel aandacht door de nieuwe vormen van resistentie. Antibioticaconsumptie – en dan vooral suboptimaal, langdurig of herhaald antibioticagebruik – is de belangrijkste factor die leidt tot groei en verspreiding van resistente bacteriestammen.

4.2.2 Antivirale resistentie

Antivirale middelen remmen doorgaans de vermeerdering van het erfelijk materiaal (virusreplicatie) door de remming van specifieke virale enzymen wat resulteert in verstoring van de virale nucleïnezuursynthese.¹¹ Voor de behandeling van een hiv-infectie zijn antivirale middelen ontwikkeld die aangrijpen op verschillende stappen in de reproductiecyclus van het virus, zoals bij het binnendringen van het virus in de cel, reproductie van het virale RNA, integratie van het virus-RNA in het DNA van de gastheercel, en bij de productie van nieuwe virusdeeltjes.¹² Mutaties in het virale genoom zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van antivirale resistentie. Resistentie treedt het meest frequent op bij snelle vermenigvuldiging van virusdeeltjes, zoals bij hepatitis C en hiv, bij immunogecompromitteerde patiënten en bij een langdurige blootstelling aan antivirale middelen. Virusvarianten die door specifieke genmutaties verminderd gevoelig zijn voor een antiviraal middel kunnen ontsnappen aan de selectiedruk. Selectie van resistente virussen treedt vooral op bij onvolledige onderdrukking van de virusreplicatie ten gevolge van subtherapeutische medicijnspiegels, bijvoorbeeld door onvolledige therapietrouw, en bij het gebruik van suboptimale medicijncombinaties.^{11, 13} Men spreekt van primaire resistentie wanneer overdracht plaatsvindt van een resistent virus naar een nieuw geïnfecteerde persoon die nog niet behandeld is en van secundaire resistentie wanneer resistente virussen ontstaan tijdens de antivirale therapie.¹³

4.3 Wanneer is er sprake van resistentie?

Resistentie betekent dat een micro-organisme een resistentiemechanisme bezit en/of fenotypisch tot expressie brengt. Hierdoor kan het micro-organisme zich ook in aanwezigheid van een antimicrobieel middel reproduceren. De mate van resistentie van een bacterie of schimmel wordt bepaald door de populatiegroei in vitro bij verschillende concentraties van een antibioticum of antischimmelmiddel te meten. De minimale concentratie waarbij de bacterie- of schimmelgroei onder gestandaardiseerde omstandigheden in vitro wordt geremd, noemt men de minimale remmende concentratie (MRC) (ook wel 'minimal inhibitory concentration' (MIC)).* Op klinisch niveau is men geïnteresseerd in de werking van een antibioticum op een populatie van micro-organismen in de geïnfecteerde gastheer. Resistentie betekent in deze context dat een infectie niet reageert op een bepaald antibioticum of antischimmelmiddel, gegeven de klinisch aanbevolen dosering. Vaak kan de infectie met een hogere dosering nog wel met succes worden behandeld. Daarom onderscheidt men gevoelige, intermediaire, en resistente stammen afhankelijk van de MRC-waarde. Intermediair wordt ook "susceptible dose-dependent" genoemd, om aan te geven dat er bij deze MRC-waarden een hogere dan de aanbevolen dosering van een middel gegeven moet worden om wel een klinisch effect te bereiken. Het kweken van virussen en macroparasieten in vitro is vaak moeilijk of onmogelijk. Wel kunnen resistentiemechanismen voor sommige van deze organismen in vitro worden onderzocht.^{7, 14}

Voor het vertalen van MRC naar het klinische effect is van belang hoe snel het antibioticum/antimycoticum in het lichaam wordt opgenomen en weer wordt uitgescheiden. Het oordeel over wat gevoelig is en wat resistent, hangt af van de bereikte concentraties in de verschillende lichaamscompartimenten en van de immuunrespons van de gastheer. Bij veel antibiotica is de concentratie in urine veel hoger dan in bloed. De bereikte concentraties hangen ook af van de wijze van toediening: meestal worden hogere concentraties bereikt bij intraveneuze toediening dan bij orale toediening. Resistentie in vitro is daarom niet alleen bepalend voor het effect van een antibioticum in vivo. Indien van resistentie in klinische zin wordt gesproken, moet altijd het breekpunt worden vermeld waarbij de resistentie is bepaald. Een stam met een MRC boven het breekpunt wordt resistent genoemd. Een MRC beneden

* De ISO 20776-1:2006 norm beschrijft een referentiemethode, de broth microdilutie, voor het bepalen van MRC (http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=41630).

het breekpunt is geen garantie voor effectiviteit van een behandeling, omdat het micro-organisme in lichaamscompartimenten kan groeien, die door het antimicrobiële middel niet bereikt worden. Dit bemoeilijkt een goede definitie van breekpunten. Ook zijn de breekpunten afhankelijk van de patiëntenpopulatie, waarin zij worden gemeten.

Om resistentiepercentages van verschillende laboratoria en verschillende landen met elkaar te kunnen vergelijken, is het nodig de breekpunten te standaardiseren. Welke breekpunten worden gebruikt is veranderlijk in de tijd en is daarnaast geografisch verschillend per land/regio. Veel gebruikt zijn de breekpunten die worden vastgesteld door de CLSI (voorheen NCCLS), het Clinical Laboratory Standards Institute in de Verenigde Staten. In veel Europese landen worden ook nationale richtlijnen gebruikt. In Nederland werden voorheen de CRG-breekpunten (Commissie Richtlijnen Gevoeligsbepalingen) veel gebruikt. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), ontstaan op initiatief van ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) en de Europese nationale breekpuntcomités, heeft breekpunten ontwikkeld voor Europa. Voor nieuwe antibiotica stelt de EUCAST ook breekpunten vast voor de European Medicines Agency (EMA) en maakt onderdeel uit van de productregistratie. De EUCAST-breekpunten zullen geleidelijk de andere in Europa gebruikte breekpunten vervangen. Op dit moment bevindt Europa zich in een overgangssituatie, waardoor - bij gelijke gevoeligheid - toch verschillen in gerapporteerde resistentiepercentages kunnen voorkomen. De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) heeft besloten om de EUCAST-criteria te gaan gebruiken en naar verwachting zullen in 2011 de meeste Nederlandse laboratoria deze toepassen.

De impact van resistentie op de volksgezondheid wordt bepaald door :

- de prevalentie van specifieke micro-organismen in de bevolking;
- het ziekmakende vermogen van resistente micro-organismen;
- de plaats in het lichaam waar deze bacteriën worden aangetroffen;
- de beschikbare effectieve behandelingen.

Als een bacterie veel vóórkomt en veel ziekte veroorzaakt vormt resistentie een grotere bedreiging, en dat geldt in sterkere mate als deze bacterie invasieve infecties kan veroorzaken. Tabel 4.1 geeft een overzicht van de meest voorkomende bacteriën in klinische bemonsteringen bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten geordend naar het lichaamsmateriaal waarin deze bacteriën werden geïsoleerd. Het materiaal zegt echter niets over het type patiënt of de infectie, en of deze is opgelopen buiten of in het ziekenhuis.

Escherichia coli, die tot de normale darmflora behoort, is de meest voorkomende bacterie in alle klinische materialen samen. Dit illustreert de belangrijke rol die de darmflora speelt bij infecties in andere delen van het lichaam. *Staphylococcus aureus* wordt in bloed aangetroffen en in wonden en vertegenwoordigt de huidflora als bron van besmetting. In monsters uit de luchtwegen domineren enkele soorten die voorkomen op de slijmvliezen: *Haemophilus influenzae* en *Streptococcus pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa* is betrokken bij chronische infecties van de luchtwegen, maar ook bij diverse infecties op intensivereafdelingen. De dominante soorten in urinemonsters zijn vooral darmbewoners (*E. coli*, enterokokken, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*-soorten).

Tabel 4.1 Meest voorkomende isolaten van klinische patiënten in het ziekenhuis#, gebaseerd op het eerste isolaat per patiënt.

Species	Bloed	LLW	Urine	Wond [†]	Totaal
<i>Escherichia coli</i>	1.330	1.124	9.364	2.184	14.002
<i>Staphylococcus aureus</i>	622	1.491	610	2.986	5.709
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	137	1.185	1.102	831	3.255
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	270	576	1.378	407	2.631
<i>Proteus mirabilis</i>	98	298	1.756	478	2.630
<i>Haemophilus influenzae</i>	36	2.199*	2	93	2.330
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	398	1.083	6	84	1.571

Bron: ISIS-AR 2009. #exclusief polikliniek; LLW: lage luchtwegen; †inclusief de categorie 'pus'; *bovenste en onderste luchtwegen.

Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem – Antibiotica Resistentie (ISIS-AR) wordt gecoördineerd door het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). ISIS-AR verzamelt gegevens over antibioticaresistentie, aangevuld met demografische data met een sterke focus op de kwaliteit van de data. De kwaliteit van de data wordt gewaarborgd door standaardisatie, structurele kwaliteitscontrole en confirmatie van gerapporteerde ongebruikelijke resistentie. Er wordt onderscheid gemaakt tussen klinische (diagnostische) en screenings-monsters (inventarisatie).

In 2010 rapporteerden 22 laboratoria resultaten aan ISIS-AR, 3 laboratoria in academische ziekenhuizen en 18 laboratoria die niet-academische ziekenhuizen en public health-instellingen bedienden en één huisartsen-lab. De dekking was ongeveer een derde van de Nederlandse ziekenhuispopulatie. In 2011 zullen naar

verwachting 40 laboratoria zijn aangesloten op ISIS-AR met een dekking van 60%.

De doelstellingen van ISIS-AR zijn:

- Het verzamelen en analyseren van resistentie gegevens van klinisch relevante pathogenen;
- Het “online” monitoren (via website www.isis-web.nl) van resistentie trends ten behoeve van directe patiëntenzorg;
- Het tijdig kunnen detecteren van multi-institutionele verheffingen (endemisch en epidemisch) van pathogenen en/of resistentiepatronen;
- Het actief kunnen reageren op nieuwe resistentieproblematiek;
- Het produceren van spiegelgegevens ten behoeve van tijdige kwaliteitsverbetering van de medisch microbiologische laboratoria en actuele ziekenhuishygiënische vragen;
- Het faciliteren van epidemiologisch onderzoek.

4.4 Hoe vaak komt resistentie voor?

4.4.1 Surveillance van antibioticaresistentie

Eind jaren tachtig van de vorige eeuw werden de eerste initiatieven genomen om landelijke gegevens over de gevoeligheid van verschillende bacteriën te verzamelen. In 1989 startte het RIVM met het peilen van de resistentie in de Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid.¹⁵ In 1996 startte de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) (zie kadertekst) met surveillance-activiteiten, en coördineren die voor Nederland sinds 2003. Sinds 2007 verzamelt het RIVM gegevens over antibioticaresistentie via ISIS-AR (Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem - Antibiotica Resistentie) (zie kadertekst). Gebaseerd op data uit ISIS-AR geeft de website ‘isis-web’ door interactieve rapportages inzicht in cijfers en trends van antimicrobiële resistentie (www.isis-web.nl).

In Europees verband werd in 1998 door het RIVM EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) opgericht om te komen tot een vergelijkbare monitoring van bacteriële resistentie in de landen van de Europese Gemeenschap. Anno 2010 is EARSS uitgegroeid tot een antibioticaresistentie-surveillancestelsel met gegevens van 7 indicatorpathogenen. De gegevens zijn afkomstig uit 33 landen met een dekking van ten minste 20% van de Europese populatie. EARSS-resultaten zijn beschikbaar via een jaarrapport en een (interactieve) website. Sinds 2010 is EARSS niet langer ondergebracht bij het RIVM, maar bij het ECDC in Stockholm onder de naam EARS-Net

(<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>).

De SWAB publiceert in samenwerking met het RIVM jaarlijks het rapport NethMap, dat een overzicht geeft van de antimicrobiële consumptie en resistentie in Nederland. Hierin zijn ook de resultaten van andere surveillanceprojecten opgenomen. Onder SWAB ressorteren twee surveillanceprogramma’s voor antimicrobiële resistentie: Surveillance van extramurale resistentie (SERIN) en Surveillance van intramurale resistentie (SIRIN). SERIN verzamelt onderzoeksgegevens van huisartspraktijken en van verpleeghuizen. In de huisartspraktijken wordt onderzocht wat de prevalentie en de antibioticaresistentie is van: *S. pneumoniae* bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met klachten van lage luchtweginfectie, *E. coli* bij patiënten met urineweginfecties en van groep A-streptokokken bij kinderen (start 2011). SERIN werkt hierbij samen met het NIVEL, het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg. Daarnaast doet SERIN onderzoek in verpleeghuizen naar *S. aureus* in de nasofarynx en naar *E. coli* bij bewoners met urineweginfecties (start 2011). In SIRIN wordt van klinisch materiaal van intensievecare-units, urologie- en longafdelingen van 13 ziekenhuizen de gevoeligheid van indicatorstammen bepaald.

GRAS, Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance, voert landelijke resistentiesurveillance uit door het gestandaardiseerd testen op vier antibiotica van alle gekweekte gonokokken van bezoekers van poliklinie-

Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB)

De SWAB is in 1996 opgericht op initiatief van de Vereniging voor Infectieziekten, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers. De SWAB beoogt de kwaliteit van het antibioticagebruik in Nederland te optimaliseren om een bijdrage te leveren aan de beheersing van resistentieontwikkeling en aan beperking van de kosten van antibioticagebruik.

De SWAB ontwikkelt landelijke richtlijnen voor antibioticagebruik. De SWAB publiceert in samenwerking met het RIVM jaarlijks Nethmap, een overzicht van antibioticagebruik en resistentie van medisch belangrijke bacteriën in Nederland.

Verder ontwikkelt de SWAB nascholing voor medisch specialisten, stimuleert en ondersteunt onderzoek op het gebied van antibiotica en organiseert eenmaal per jaar een symposium.

ken voor geslachtsziekten. Het doel is om inzicht te krijgen in het voorkomen en de verspreiding van gonokokkenresistentie in Nederland, waardoor behandeladviezen zonodig kunnen worden bijgesteld. GRAS richt zich daarom op het monitoren van trends in prevalentie en risicofactoren in resistentie en verminderde gevoeligheid.¹⁶ Verder zijn er nog andere surveillance systemen gericht op het opsporen van resistentie van specifieke pathogenen, zoals meningokokken en tbc.

Bij de surveillance van antimicrobiële resistentie wordt gebruik gemaakt van genotypering om inzicht te krijgen in transmissieroutes en geografische clustering van stammen. Voor *S. aureus* is in een Europese studie aangetoond dat MRSA in regionaal begrensde clusters optreedt en vooral tussen ziekenhuizen verspreidt.¹⁷ Dit geeft aan dat het onderbreken van transmissie tussen ziekenhuizen door screening bij opname en isolatie een effectieve strategie is om MRSA te bestrijden. Ook voor andere pathogenen, waaronder virussen, leveren moleculair epidemiologische studies belangrijke informatie over geografische verspreiding van resistentie.¹⁸

4.4.2 Epidemiologie en trends in Nederland

Voor veel pathogenen geldt dat er een stijging is te zien van de proportie isolaten dat resistent is voor verschillende antibiotica.¹⁹ Infecties met resistente micro-organismen treden vaak op in ziekenhuizen, vooral bij mensen met een slecht functionerend immuunsysteem en onderliggend lijden. Hoewel er weinig bekend is over het voorkomen van resistente (bacteriële) pathogenen in verpleeghuizen, zijn er aanwijzingen dat ook in verpleeghuizen resistentie en zorggerelateerde infecties een rol spelen. Door het patiëntenverkeer tussen verpleeghuizen en ziekenhuizen zouden verpleeghuizen ook weer een bron kunnen vormen voor zorggerelateerde infecties in ziekenhuizen. In onderstaande voorbeelden worden trends in resistentie besproken geldend in algemene ziekenhuizen. Figuur 4.3 laat resistentiepercentages zien in de tijd van een aantal pathogenen voor de meest gebrui-

kelijke antibiotica. De data zijn afkomstig van ISIS-AR (zie kadertekst). In de eerste lijn is de resistentie over het algemeen lager dan in de ziekenhuizen, terwijl op gespecialiseerde afdelingen, zoals intensive-careunits, de resistentie hoger is.

Grampositieve en Gramnegatieve bacteriën

Bacteriën kunnen worden ingedeeld in Grampositieve en Gramnegatieve bacteriën. De Gramkleuring is ontwikkeld door Hans-Christian Gram, een Deense bacterioloog (1853-1938). Het verschil tussen Gramnegatieve en Grampositieve bacteriën wordt veroorzaakt door een verschil in de structuur van de celwand. Grampositieve bacteriën hebben een celwand met een groot aantal lagen mucopeptide met peptidewarsverbindingen. Gramnegatieve bacteriën hebben een celwand met weinig mucopeptide. De celwand van Gramnegatieve bacteriën is veel dunner dan die van Grampositieve bacteriën. Bacteriën die Grampositief zijn, worden donkerpaars gekleurd door Gramkleuring.

Resistentie van Grampositieve bacteriën

Staphylococcus aureus

Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) is ongevoelig voor alle huidige geregistreerde bètalactamantibiotica zoals penicillines, cefalosporines en carbapenems. Daarnaast is er een wisselende gevoeligheid voor andere groepen antibiotica. MRSA is vooral een probleem in gezondheidszorginstellingen, omdat hier mensen verblijven die vaak met antibiotica worden behandeld. Dit bevordert de kolonisatie en verspreiding van MRSA. Daarnaast hebben mensen in zorginstellingen vaak wonden en infusen waardoor MRSA tot ziekte kan leiden. Infecties met MRSA zijn moeilijk te behandelen, omdat er slechts een beperkt aantal effectieve antibiotica is. Daarbij gaan MRSA-infecties gepaard met een toename van de

morbiditeit en de sterfte.²⁰⁻²²

Nederland heeft nog steeds een bijzonder lage prevalentie van MRSA, rond 1,5% (Figuur 4.3). Voor vancomycine, het middel van keuze bij MRSA-infecties, wordt in Nederland slechts zeer sporadisch resistentie gerapporteerd (ISIS-AR). Om de prevalentie van MRSA-infecties laag te houden wordt in Nederland een 'search and destroy'-beleid gevoerd. Patiënten die gekoloniseerd zijn met MRSA moeten in strikte isolatie verpleegd worden en voor hen gelden uitgebreide maatregelen bij bezoek aan gezondheidszorginstellingen.

In de afgelopen jaren zijn in Nederland sporadisch patiënten gemeld met een community acquired (CA)-MRSA-infectie.^{23, 24} Sommige CA-MRSA-isolaten hebben een gemeenschappelijke virulentiefactor: Panton-Valentine leucocidine (PVL). PVL veroorzaakt weefselnecrose, en zou bij kunnen dragen aan het klinisch beeld van CA-MRSA-infecties (furunculose, ernstige necrotiserende pneumonie).²⁵ In sommige landen is in de laatste jaren een explosieve toename gezien van CA-MRSA.²⁶ Uit recent onderzoek in Nederland naar de bron van infecties bij ziekenhuispatiënten bleek dat bij 22% van de patiënten en gezondheidszorgmedewerkers geen bron kon worden geïdentificeerd.²⁷ Dit zou kunnen wijzen op transmissie buiten de door de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) gedefinieerde risicogroepen. Op dit moment wordt onderzoek gedaan om onbekende bronnen van MRSA infectie en dragerschap in kaart te brengen.

In 2005 is bij patiënten die contact hadden met Nederlandse varkens MRSA aangetoond.²⁸ Uit onderzoek, dat sindsdien is uitgevoerd, bleek dat veegerelateerde MRSA wijdverspreid voorkomt in de Nederlandse intensieve veehouderij en dat Nederland hierin niet uniek is.²⁹ De MRSA-kloon die op dit moment het meest voorkomt is ST398, een type dat zich goed verspreidt in dierpopulaties. Een verhoogd risico van MRSA-dragerschap is vastgesteld bij personen die werken met varkens of vleeskalveren. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat deze stam zich zelfstandig kan verspreiden in het ziekenhuis.³⁰ Ook andere landbouw- en gezelschapdieren kunnen drager zijn van resistente *S. aureus*-stammen.³¹ MRSA-stammen die geassocieerd zijn met contact met vee (varkens, mestkalveren) vormden in 2009 42% van de isolaten (n=2970) die naar het RIVM werden gestuurd voor typering. Dit hoge percentage is gedeeltelijk te verklaren doordat sinds 2007 alle patiënten die contact hebben met varkens worden gescreend op MRSA. Op dit moment staat ter discussie in hoeverre de zogenoemde varkens-MRSA gerelateerd is aan infecties in het ziekenhuis.³²

Enterokokken

Enterokokken (*E. faecalis* en *E. faecium*) behoren tot de normale darmflora van de mens en veroorzaken doorgaans alleen infecties bij immuungecompromiteerde patiënten. Vancomycineresistente enterokokken (VRE) kunnen in de darmflora worden aangetroffen. Het gevaar van VRE zit in de overdracht van de vancomycineresistentiegenen naar bijvoorbeeld *S. aureus*. In geval van overdracht naar MRSA wordt een infectie dan nog moeilijker te behandelen. VRE is in Nederland echter nog maar zelden voorgekomen.³

Een mogelijk groter probleem is de recente snelle toename van ampicillineresistente enterokokken (ARE) in bijna alle Nederlandse ziekenhuizen.³³ Door de toename van ARE-infecties moet steeds vaker vancomycine voorgeschreven worden voor infecties die voorheen met amoxicilline behandeld konden worden. Tot nu toe is dit probleem beperkt tot de meest zieke patiënten in ziekenhuizen.

Streptococcus pneumoniae

In de ziekenhuizen zijn gegevens verzameld van *S. pneumoniae*. Deze bacteriën zijn voor het overgrote deel community-acquired en hun resistentieprofielen vormen daarom ook een afspiegeling van stammen buiten het ziekenhuis. Bij pneumokokken ligt de macrolideresistentie rond 10% en dit is ongeveer gelijk aan de resistentie tegen tetracyclines. Ongevoeligheid voor penicilline, het belangrijkste middel tegen ernstige pneumokokkeninfecties, blijft in Nederland op een uniek laag niveau van 3,6% (Figuren 4.3 en 4.4).

Resistentie van Gramnegatieve bacteriën

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae* en *Pseudomonas aeruginosa*

Bij *E. coli*, de belangrijkste verwekker van urineweginfecties, is de voortdurende stijging van ciprofloxacineresistentie in ziekenhuizen opmerkelijk (van 2% in 2000 tot 12% in 2009). Ook is er een stijging van de resistentie tegen vrijwel alle andere klassen van antibiotica gevonden (Figuur 4.3). Vergelijkbare trends worden gezien bij de ziekenhuisbacterie *K. pneumoniae*, die zich gemakkelijk kan verspreiden en daardoor tot nosocomiale uitbraken kan leiden. *Klebsiella* komt het meest voor in urine en in de luchtwegen en wordt vooral gezien bij patiënten met een verminderde weerstand. *P. aeruginosa*, een bacterie die ernstige invasieve, meest ziekenhuisgerelateerde infecties bij mensen met immunstoornissen kan veroorzaken, is vooral voor ciprofloxacine en ceftazidime toenemend resistent (7% en 4% respectievelijk in 2009) (Figuur 4.3). Multiresistentie, waarbij een isolaat resistent is tegen meerdere klassen van antibiotica, vormt een toenemend probleem, zowel bij *E. coli*, *K. pneumoniae* en *P. aeruginosa*.

Haemophilus influenzae

H. influenzae is ook voor een groot deel community-acquired en de resistentieprofielen vormen daarom ook, zoals bij *S. pneumoniae*, een afspiegeling van stammen buiten het ziekenhuis. Opmerkelijk is de toename van resistentie van *Haemophilus* voor zowel amoxicilline (15%) en in mindere mate voor amoxicilline met clavulaanzuur (3%). Doxycycline is nog een alternatief bij dit type resistente *H. influenzae*-infecties. Resistentie voor derde generatie cefalosporinen is zeldzaam (<1%).

ESBL

Extended spectrum bètalactamase (ESBL)-producerende stammen vormen sinds 2000 een nieuwe bedreiging. ESBL's zijn bacteriële enzymen die een grote groep bètalactamantibiotica kunnen hydrolyseren, waardoor deze antibiotica onwerkzaam worden. Deze vorm van resistentie is overdraagbaar tussen bacteriën, omdat de genen die coderen voor deze enzymen op plasmiden liggen.³⁴ Op deze plasmiden liggen vaak ook resistentiegenen tegen andere antibioticaklassen. In de praktijk betekent dit dat bij een infectie met een ESBL-dragende bacterie de meeste gangbare antibiotica niet meer voor de behandeling gebruikt kunnen worden. ESBL wordt vooral gevonden in Gramnegatieve bacteriën, met name Enterobacteriaceae (*E. coli*, *K. pneumoniae*).³⁵

Er zijn ESBL-producerende stammen die fenotypisch weinig resistentie tot expressie brengen, maar wel resistentiegenen bij zich dragen. Deze kunnen als “stille resistentie” in een populatie aanwezig zijn en bij een hogere evolutionaire druk tot expressie komen. Met andere woorden, er kan verspreiding van resistentiegenen plaatsvinden, die door standaard detectiemethoden niet kan worden aangetoond.¹⁰

In een studie in Amsterdam zijn 360 Enterobacteriaceae en non-fermenterende Gramnegatieve bacteriën, geïsoleerd in een week in vijf ziekenhuizen in Amsterdam, onderzocht op het voorkomen van ESBL. De prevalentie van ESBL-producerende micro-organismen was bij *E. coli* 5,6%, bij *Klebsiella* 2,1% en bij overige Enterobacteriaceae 15%.³⁶ In 2009 was van alle aan ISIS-AR gerapporteerde klinische isolaten van *E. coli* en *K. pneumoniae* 3-4% ESBL-positief (<http://www.isis-web.nl/>).

Een recente surveillance in 4 Nederlandse ziekenhuizen liet zien dat 6% van de patiënten rectaal gekoloniseerd was met ESBL-producerende Enterobacteriaceae, waarbij de auteurs aannamen dat dit al bij opname het geval was.³⁷ Dit geeft aan, dat ESBL ook buiten het ziekenhuis voorkomt. Verschillende studies naar het voorkomen van ESBL in Nederland zijn gaande.

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producerende organismen

Carbapenemase is een enzym dat voor het eerst werd gevonden in *Klebsiella pneumoniae*-isolaten, maar het kan ook door andere organismen worden geproduceerd zoals *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, en *Salmonella enterica*. Door dit enzym is het organisme zeer resistent voor alle bètalactamantibiotica (penicillines, cephalosporines en carbapenems). Ook is er vaak resistentie tegen andere antibioticaklassen. Hierdoor is behandeling van patiënten met deze infecties erg moeilijk en zijn alleen Colistine en Tigecycline een mogelijk alternatief. Echter, noch de werking van Colistine, noch de werking van Tigecycline is voldoende bewezen. Bij een infectie met KPC zijn maatregelen nodig om verspreiding van de infectie te voorkomen zoals isolatie van de patiënt en screening van andere patiënten en personeel. Ook voor carbapenem-resistentie geldt dat zij via horizontale genoverdracht tussen species kan worden overgedragen.³⁸ Recent zijn enkele gevallen van carbapenemaseresistente enterobacteriën vanuit India en Pakistan naar Europa geïmporteerd. Deze dragen een nieuw resistentiegen, het New Delhi metallo-bètalactamase 1 (NDM-1), net als ESBL via horizontale genoverdracht doorgegeven kan worden.³⁹

De snelle opkomst en verspreiding van Enterobacteriaceae die resistent zijn tegen carbapenems vormen een belangrijke bedreiging voor de klinische patiëntenzorg en de openbare gezondheidszorg. In Europa was in 2008 het aantal carbapenem-resistente *K. pneumoniae* in de meeste landen nog beperkt, onder de 5%, maar in Griekenland (37%) en Israël (19%) vormt KPC een groot probleem (EARS-net: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>).

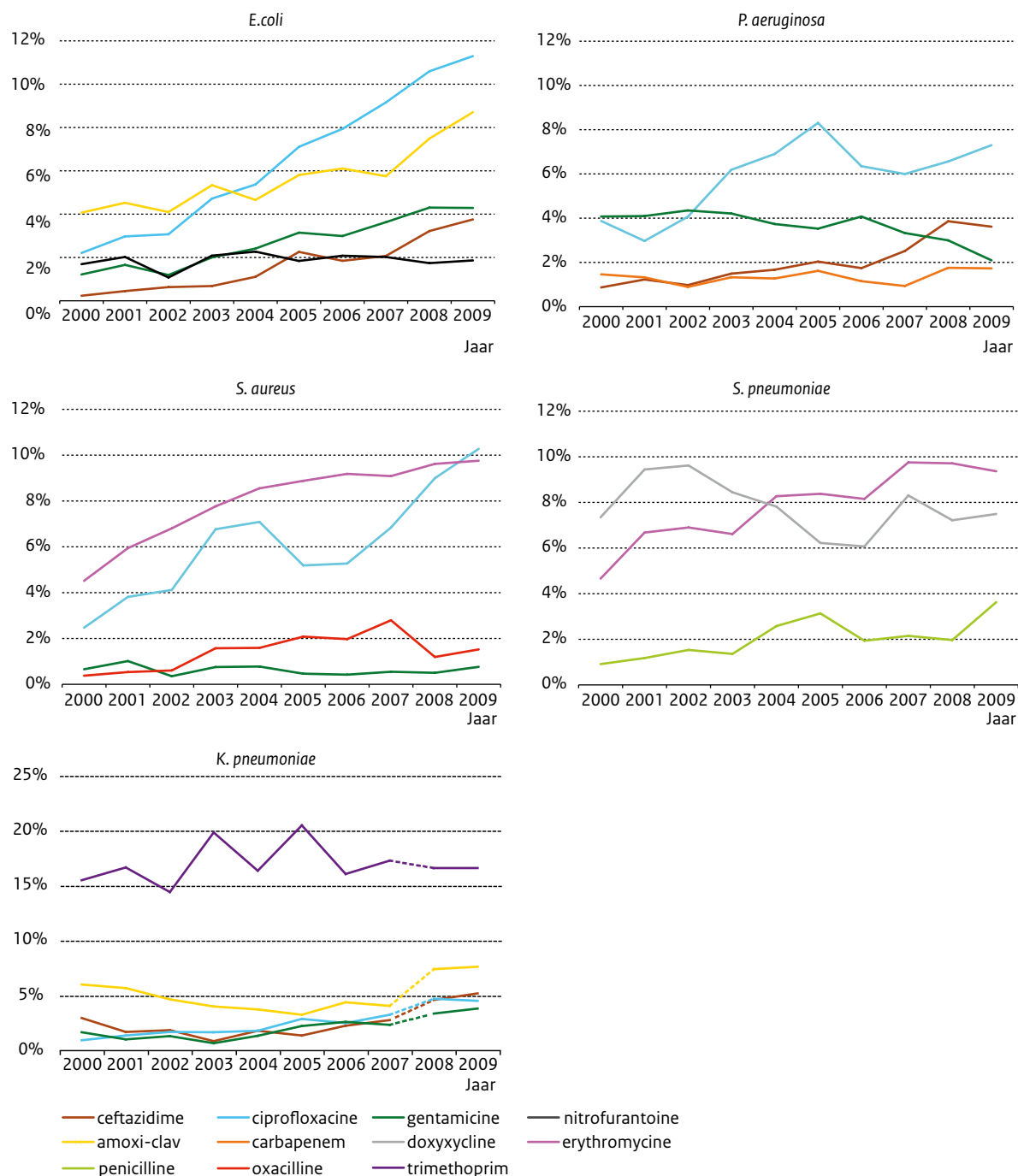
Ook in Nederland zijn recent de eerste gevallen van infectie met carbapenemresistente *K. pneumoniae* beschreven.⁴ Adequate diagnostiek, continue monitoring (ISIS-AR) en passende maatregelen wanneer deze stammen worden gesignaleerd zijn van groot belang.

Overige

Neisseria gonorrhoeae

N. gonorrhoeae is vanaf eind jaren tachtig toenemend resistent geworden tegen penicilline, tetracycline en vanaf begin 2000 ook tegen fluorochinolonen. Resistentie van gonokokken tegen fluorochinolonen werd in 2000 vooral gevonden bij heteroseksuelen en Westerse etnische groepen. In de jaren erna nam de resistentie van gonorroe voor fluorochinolonen toe naar 9,5% in 2003.⁴⁰ Deze ontwikkelingen hebben geleid tot een aanpassing van het therapeutische beleid. Cefalosporinen vervangen nu fluorochinolonen als middelen van eerste keus voor de behandeling van gonorroe. In tegenstelling tot de situatie voor 2000 treedt resistentie, net als infectie, nu vooral op

Figuur 4.3 Resistentiepercentages in ziekenhuizen van *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* en *Klebsiella pneumoniae*, 2000-2009, ISIS-AR.



bij mannen die seks hebben met mannen (MSM).¹⁶ Van juli 2006 tot en met december 2009 is van 3.117 isolaten van gonorroepatiënten het resistentiepatroon bepaald. Resistentie tegen ciprofloxacin steeg van 35% in 2006 tot 49% in 2009. Het aandeel isolaten met verminderde gevoeligheid tegen cefotaxim nam toe van 1,2% in 2006 tot 7,5% in 2009. Deze toename was vooral te wijten aan de toename bij MSM.¹⁶

Multiresistente tuberculose

Wanneer resistentie ontstaat tegen de combinatie van INH en rifampicine, spreekt men van multiresistente tuberculose (MDR-TB). Inmiddels is ook resistentie beschreven tegen tweedelijsmedicijnen (ingezet bij de behandeling van MDR-TB). Men spreekt dan over extensivly resistant tuberculose (XDR-TB).⁴¹ Het vóórkomen van MDR-TB en XDR-TB is een toenemend probleem in landen in Oost-

Europa en in de voormalige Sovjet-Unie.^{41, 42} In Nederland is MDR-TB een beperkt probleem; tot 2004 werd jaarlijks bij 5 tot 10 mensen multiresistente tuberculose gevonden. Multiresistentie werd in 2009 slechts in 1,2% van de door het RIVM getypeerde isolaten gevonden. In vrijwel alle gevallen betrof het mensen die uit het buitenland afkomstig waren. In 2004 had een eerste uitbraak van multiresistente tuberculose in Nederland plaats: een Oost-Europese tuberculosepatiënt infecteerde 6 Nederlanders, waarvan er 2 longtuberculose ontwikkelden.⁴³ Tot nu toe zijn er in Nederland 5 patiënten met XDR-TB.

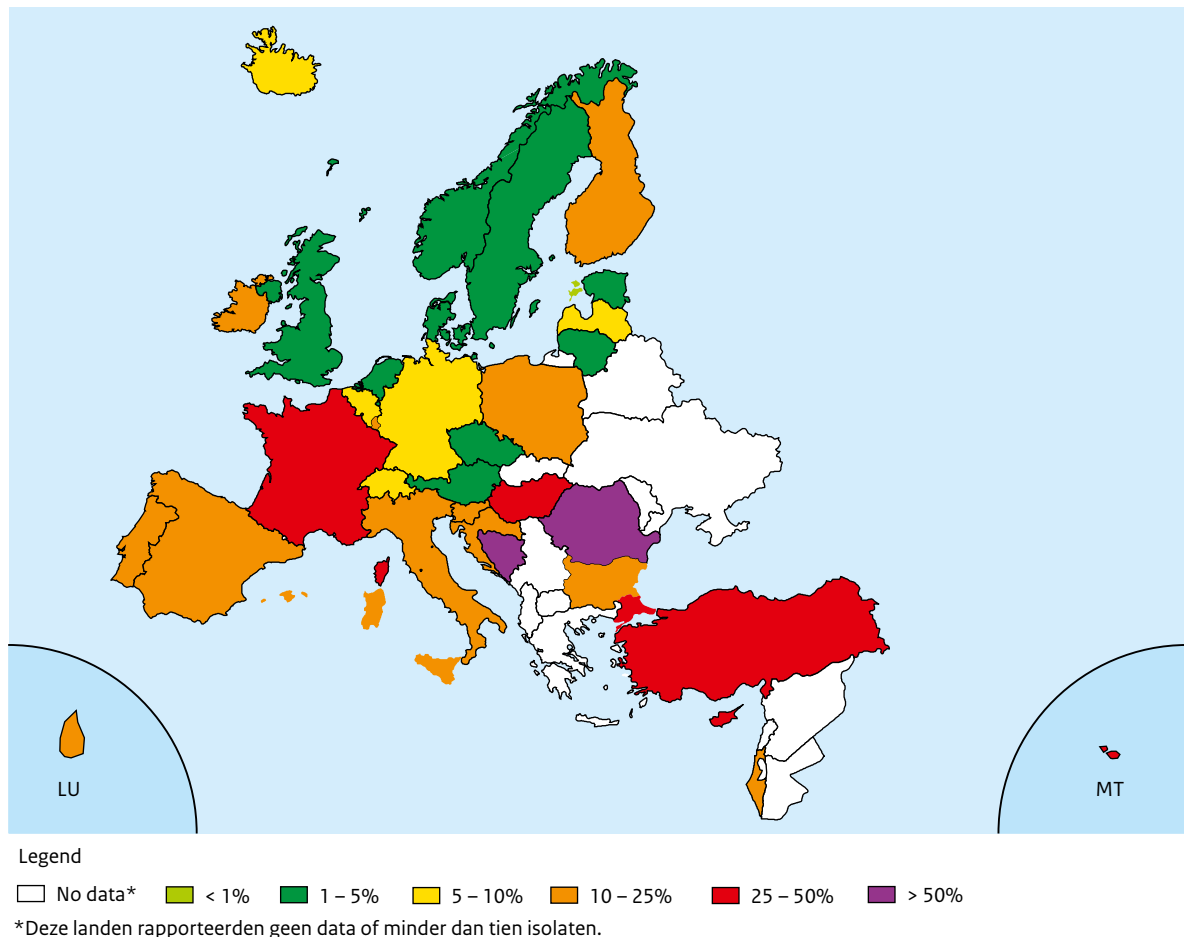
4.4.3 Antibioticaresistentie en de ziektelast in Europa

Het European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) geeft een overzicht van antimicrobiële resistentie van invasieve isolaten in Europese landen. Nederland heeft voor bijna alle pathogenen lage resistentiecijfers ten opzichte van andere Europese landen. Voor de meeste pathogenen geldt dat de resistentie toeneemt

van noord naar zuid, waarbij in landen rond de Middellandse Zee en Oost-Europese landen de hoogste resistentie wordt gezien (Figuur 4.4). In een aantal mediterrane landen is het percentage invasieve isolaten, dat resistent is tegen meticilline (MRSA) hoger dan 50%, terwijl dit in Nederland rond de 1-2% ligt. Het gemiddelde percentage MRSA in Europa ligt op 20-25%. Overigens is in een aantal Europese landen, zoals Frankrijk en Groot-Brittannië, een daling te zien van het aantal MRSA-isolaten als gevolg van intensieve overheids campagnes die gericht waren op het terugdringen van antibioticagebruik en het verbeteren van infectiepreventie. Bij *Escherichia coli* is een sterke toename te zien in resistentie tegen de verschillende antibioticaklassen. Vooral de resistentie tegen fluorochinolonen neemt snel toe. In Europa was in 2008 20% van de *E. coli*-isolaten resistent tegen fluorochinolonen, terwijl in een derde van de landen de resistentie boven de 25% lag. In Nederland bedroeg dit 14%.

Bij het bepalen van de ziektelast van resistentie is men geïnteresseerd in de morbiditeit en mortaliteit van infecties met resistente stammen ten opzichte van

Figuur 4.4 *S. pneumoniae*: proportie invasieve isolaten, dat ongevoelig is voor penicilline in 2008 in Europese landen (Bron: EARSS)



infecties met gevoelige stammen. Hierbij moet in gedachten worden gehouden dat resistente stammen vooral voorkomen in patiëntenpopulaties met ernstiger onderliggend lijden. In een recent rapport publiceerde ECDC schattingen over de ziektelast ('burden') van resistentie voor de gezondheidszorg.¹ Gebaseerd op schattingen voor de toe te schrijven mortaliteit en de toename van de ligduur bij infecties met resistente bacteriën, schatten zij de additionele ziektelast in Europa op meer dan 25.000 extra sterfgevallen en meer dan 2,5 miljoen extra ziekenhuisligdagen per jaar. Deze schattingen zijn mogelijk te hoog, omdat er geen rekening wordt gehouden met onderliggend lijden van de patiëntenpopulaties waarin morbiditeit en mortaliteit wordt gemeten. Het project "Burden of resistance and disease in European nations" (BURDEN-project: <http://www.eu-burden.info/>) verzamelt informatie over de gezondheids- en economische impact van resistente micro-organismen in Europa.² Eerste resultaten laten zien dat, binnen Europese ziekenhuizen, *E. coli*-bacteriën met resistentie voor derde generatie cefalosporines de mortaliteit en morbiditeit significant verhogen in patiënten met een bacteremie veroorzaakt door dit pathogeen (De Kraker M, et al. JAC, in druk). Andere studies tonen aan dat de mortaliteit door MRSA lager is dan tot nu toe gedacht²⁰ en dat ook het toe te schrijven extra aantal ligdagen laag is.⁴⁴ Het is aannemelijk dat dit laatste ook voor andere verwekkers geldt, omdat de schattingen van extra morbiditeit en mortaliteit op dezelfde manier zijn vastgesteld als voor MRSA, waarbij *S. aureus* meer virulent is dan alle andere ziekenhuispathogenen, die bij uitstek opportunisten zijn. Toch zal de totale ziektelast veroorzaakt door resistente pathogenen in de toekomst vermoedelijk stijgen. Een extra factor van invloed hierop is de toenemende vergrijzing van de Nederlandse bevolking.⁴⁵

4.4.4 Surveillance van antivirale resistentie

In de afgelopen decennia zijn belangrijke vorderingen gemaakt in de ontwikkeling van antivirale middelen. Momenteel bestaan er onder andere werkzame middelen ter preventie of bestrijding van infecties door herpes simplexvirus (HSV), varicella-zostervirus (VZV), cytomegalovirus (CMV), influenzavirus, humaan immunodeficiëntievirus (hiv), respiratoir syncytiaalvirus (RSV) en hepatitis B- en C-virus en deze lijst zal in de toekomst naar verwachting toenemen. De surveillance van antivirale resistentie is (met uitzondering van hiv) nog niet zo ver ontwikkeld als de surveillance van antibioticaresistentie. Over het voorkomen van antivirale resistentie is daarom slechts beperkt informatie beschikbaar.

Epidemiologie en trends in Nederland

In de toekomst zal antivirale resistentie waarschijnlijk toenemen omdat ook antivirale middelen in toenemende

mate beschikbaar zullen komen.¹¹ Voor influenza, hepatitis B/C en hiv-infectie, speelt antivirale resistentie in Nederland een toenemende rol bij het vaststellen van behandelbeleid. Voor deze drie infectieziekten wordt het optreden van antivirale resistentie daarom in meer detail besproken.

Influenza

Er zijn twee klassen geregistreerde antivirale middelen die werkzaam zijn tegen influenzavirussen. De adamantane M2-ionkanaalblokkers (M2B) amantadine en rimantadine zijn alleen werkzaam tegen type A-influenzavirussen en de neuraminidaseremmers (NAR) oseltamivir en zanamivir zijn werkzaam tegen zowel type A- als type B-influenzavirussen.^{46, 47} Resistentie tegen M2B levert volledige kruisresistentie op, resistentie tegen NAR vaak niet. Resistentie tegen beide klassen ontstaat meestal onder druk van antivirale behandeling. Ontstaan door drift van het virus is echter niet uitgesloten. Resistentie tegen M2B kan ontstaan binnen enkele dagen na starten van de therapie en daarom worden deze middelen nog slechts in uitzonderlijke gevallen voor profylaxe of multidrugtherapie gebruikt. Resistentie tegen NAR ontstaat niet snel omdat virussen met een resistentiemutatie ook vaak minder fit zijn dan goed replicerende wildtype virussen of door het immuunsysteem al geklaard zijn voordat een substantieel deel van de virussen resistent is geworden.⁴⁷ Daarom wordt resistentievorming tegen NAR dan ook meestal gevonden bij jonge kinderen en personen met een gecompromitteerd immuunsysteem, omdat bij deze personen de virusreproductie dagen tot weken langer aanhoudt.^{48, 49} Bij jonge kinderen die behandeld worden met oseltamivir is tot 18% resistentievorming gevonden in Japan, mogelijk als gevolg van onderdosering. Van de huidige circulerende influenzavirussen wereldwijd, en dus ook in Nederland, zijn de A(H3N2)-virussen en de A(H1N1)-2009 pandemische virussen resistent tegen M2B maar gevoelig voor de NAR.^{14, 49, 50} Seizoens-A(H1N1)-virussen hebben in 2007-2008 spontaan resistentie ontwikkeld tegen oseltamivir, zonder noemenswaardig fitnessverlies of verandering in pathogeniciteit. Deze stammen bleven wel gevoelig voor zanamivir en de M2B.^{14, 48, 49} Influenza B-virussen zijn gevoelig voor de NAR.^{14, 49} Tijdens de A(H1N1)-2009-pandemie waren Japan en de Verenigde Staten grootverbruikers van oseltamivir.⁴⁹ Echter, dit leidde niet tot massale resistentievorming in die landen. Ook tijdens de 2009-pandemie is extensief oseltamivir gebruikt en dit leidde slechts tot sporadisch optreden van resistentie; vaak bij mensen met een gecompromitteerd immuunsysteem.⁵¹ De mogelijkheid dat influenzavirussen spontaan resistentie tegen NAR kunnen ontwikkelen, heeft geleid tot meer onderzoek naar alternatieve antivirale middelen.^{50, 52} Enkele daarvan worden nu in klinische trials onderzocht.

Hepatitis B en C

Voor behandeling van chronische hepatitis B-virusinfecties zijn er naast het gebruik van PEG-interferon alfa verschillende klassen van antivirale middelen beschikbaar. Bij langdurig gebruik van het oudste nucleosideanalogon wat geregistreerd is voor therapie bij chronische hepatitis B (lamivudine) ontstaan mutaties in het polymerasegen van HBV bij het merendeel van de patiënten. De nieuwere antivirale middelen (zoals adefovir, entecavir en tenofovir) leiden veel minder snel tot resistentie. Bij resistentieontwikkeling wordt overgegaan naar een ander middel of additief een tweede middel gegeven. Omdat een mutant voor meerdere middelen resistent kan zijn, geeft analyse van de resistentie een indicatie naar welk ander middel over te stappen. Monitoren van de HBV DNA-load en het tijdig detecteren van mutanten wordt daarom steeds belangrijker. Het is inmiddels bekend dat therapietrouw een rol speelt bij het ontstaan van resistentie, maar ook andere factoren zoals het HBV-genotype en het aanwezig zijn van HBV-varianten spelen waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van resistentie.

De gangbare therapie bij hepatitis C is PEG-interferon alfa in combinatie met ribavirine. Bij een deel van de patiënten leidt deze therapie niet tot het onaantoonbaar worden van het hepatitis C-virus. Hier kunnen we echter niet van resistentie spreken in de strikte zin van het woord. Deze ongevoeligheid is vooralsnog niet duidelijk geassocieerd met het ontstaan van mutanten, hoewel het ontstaan van zogenaamde quasispecies mogelijk wel een rol speelt. Anders is het met de nieuw ontwikkelde middelen tegen hepatitis C: telaprevir en boceprevir, die momenteel nog niet beschikbaar zijn. Beide zijn proteaseremmers. Monotherapie met deze middelen leidt tot snelle ontwikkeling van resistente mutanten en quasispecies. Risicofactoren voor het ontstaan van resistentie bij therapie met boceprevir of telaprevir zijn nog niet (voldoende) onderzocht. Combinatietherapie van deze middelen met PEG-interferon en ribavirine laat wel goede behandelresultaten zien. Er zijn veel antivirale middelen in ontwikkeling voor hepatitis C. Van deze middelen is nog weinig bekend over resistentieontwikkeling. Omdat in Nederland geen antivirale monitoring en registratie bestaat kan er geen goede inschatting gemaakt worden over het voorkomen van resistentie bij behandeling van hepatitis B en C.

Hiv

Sinds 2003 wordt in de behandelingsrichtlijnen aanbevolen om bij een nieuwe hiv-diagnose ook een genotypische sequentie te bepalen om te beoordelen of de patiënt besmet is met een resistente virusstam. De aanwezigheid van resistentie kan toekomstige therapiemogelijkheden beperken en leiden tot een verslechterde prognose. Daarnaast kunnen resistente hiv-stammen overgedragen worden op ongeïnfecteerde personen, waardoor het aantal

mogelijke therapieën reeds vanaf het begin wordt beperkt.⁵³ Het percentage patiënten dat eerder behandeld was met niet-combinatietherapie en faalde tijdens behandeling met combinatie antiretrovirale therapie (cART), daalde van 49% in 1997 naar 11% in 2008. In diezelfde periode faalden 6-8% van de patiënten die zonder eerdere antiretrovirale therapie op cART gezet werden. De mate en aard van resistentie verschilt tussen voorbehandelde en therapie-naïeve patiënten (Figuur 4.5).⁵³

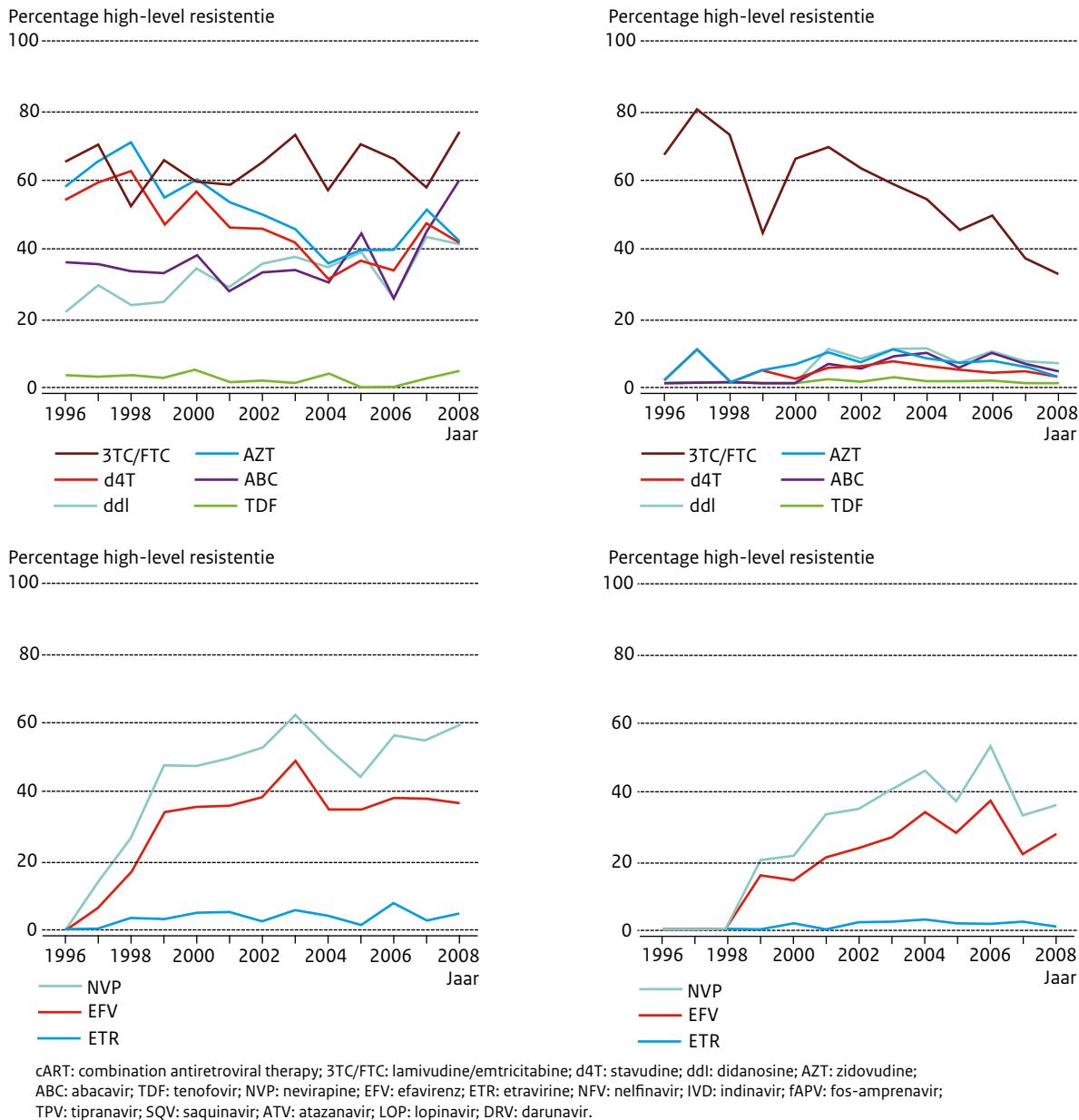
Per 1 juni 2009 werden 12.258 hiv-1-geïnfecteerde volwassenen actief gevolgd. In 11,3% van deze patiënten werd tenminste 1 sequentie met resistentiegeassocieerde mutaties aangetroffen. In 8,8% betrof het hoge resistentie tegen tenminste een antiretroviraal middel, waarvan 12,2% tegen alle drie de klassen medicijnen. Slechts 20-30% van de patiënten waarbij de behandeling faalt, wordt getest op resistentie. Het is niet duidelijk in hoeverre dit representatief is voor alle patiënten.⁵³

Van 2.238 patiënten die nieuw werden gediagnosticeerd tussen 2003 en 2008 (35% van alle gediagnosticeerde patiënten in die periode) was een sequentie beschikbaar. Bij de 671 recent geïnfecteerde patiënten werd bij 7,9% resistentie werd aangetroffen; bij 3,6% ging het om intermediair of hoge resistentie. Bij de overige patiënten met een nieuwe diagnose waren deze percentages vergelijkbaar.⁵³ In 2009 werd bij 10% van de 126 nieuwe diagnoses resistentie aangetoond.⁵⁴ Het aandeel patiënten in Nederland waarbij er sprake is van transmissie met een resistente virusstam, is vergelijkbaar met andere Europese landen. Concluderend kan worden gesteld dat, in tegenstelling tot de verwachtingen, de transmissie van resistente hiv mee lijkt te vallen. Het relatief lage percentage kan een resultaat zijn van een beperkt reservoir van infectieuze patiënten waarin resistentie tijdens de behandeling ontstaat. Aan de andere kant zou transmissie van resistente stammen ook laag kunnen zijn indien hiv-infecties hoofdzakelijk worden verspreid door geïnfecteerde personen die niet behandeld worden of nog niet weten dat zij geïnfecteerd zijn op het moment van verspreiding. Dit laatste scenario is waarschijnlijk voor de groep homoseksuele mannen in Nederland.⁵³

4.4.5 Antivirale resistentie en de ziektelast in Europa

De aanwezigheid van resistente virusvarianten kan leiden tot aanzienlijke beperking van de therapeutische opties voor de patiënt en tot een slechtere prognose.¹³ Op dit moment is onduidelijk hoe groot de omvang en de toe te schrijven extra ziektelast is van antivirale resistentie in Europa mede omdat er geen Europees systeem bestaat voor de surveillance van antivirale resistentie zoals dat wel bestaat voor bacteriën (EARS-net).

Figuur 4.5 De mate en aard van resistentie tussen patiënten voorbehandeld met non-cART-combinaties (linkerpanel) en voorheen therapienaïeve patiënten (rechterpanel).⁵³



4.4.6 Schimmels

Het aantal mensen met een stoornis in het immuunsysteem is de afgelopen jaren toegenomen door veranderingen in medische technologie en behandelstrategieën. Nieuwe en meer agressieve behandelmethoden leiden tot een sterkere en langer durende immuunsuppressie. Invasieve infecties veroorzaakt door schimmels worden dan ook vooral gezien op chirurgische, oncologische en intensievecare-afdelingen. Het groeiende aantal risicopatiënten heeft geleid tot een toename van deze invasieve schimmelinfecties.⁵⁵ Van de filamenteuze schimmels is de meest voorkomende verwekker *Aspergillus fumigatus*,

waarvoor in Nederland een snelle stijging van resistentie voor azolen wordt gemeld. De selectiedruk door azolgebruik speelt hierbij waarschijnlijk een belangrijke rol. Mogelijk is er een oorzakelijk verband met azolgebruik in de landbouw.⁵⁶ Het is niet onaannemelijk dat deze trend zich voortzet, waardoor de behandelopties voor dit type levensbedreigende infecties aanzienlijk zullen worden beperkt.¹⁹

4.5 Welke factoren vormen een risico voor het ontstaan van resistentie?

Overmatig en onjuist (verkeerde indicatie, verkeerde dosering) antibioticagebruik is de belangrijkste risicofactor voor de ontwikkeling van antibioticaresistentie.⁵⁷ De relatie tussen antibioticagebruik en -resistentie is aangetoond op populatieniveau,⁵⁸⁻⁶⁰ in ziekenhuizen en ook op individueel niveau.^{61, 62} Voor antivirale middelen is dit minder duidelijk.⁴⁸

4.5.1. Humaan antibioticagebruik en het gebruik van antivirale middelen

In vergelijking met andere Europese landen ligt het antibioticagebruik in Nederland buiten het ziekenhuis van oudsher op een laag niveau.⁵⁸ In Nederland geldt een restrictief voorschrijfbeleid voor antibiotica.

Bij huisartspatiënten bleef het antibioticagebruik voor systemisch (niet lokaal) gebruik in de periode 1999-2004 met 10 standaarddoseringen (DDD's, zie kadertekst) per 1.000 inwonerdagen redelijk constant. Sinds 2005 vertoont het gebruik van door de openbare apothekers verstrekte antibiotica een lichte toename en lag in 2009 op 11,2 DDD's per 1.000 inwonerdagen. Het antibioticagebruik is sterk leeftijdsafhankelijk met een hoger gebruik in oudere leeftijdsklassen (Figuur 4.6).

In het ziekenhuis lag het antibioticagebruik voor systemisch (niet-lokaal) gebruik in 2008 op 58,1 DDD's per 100

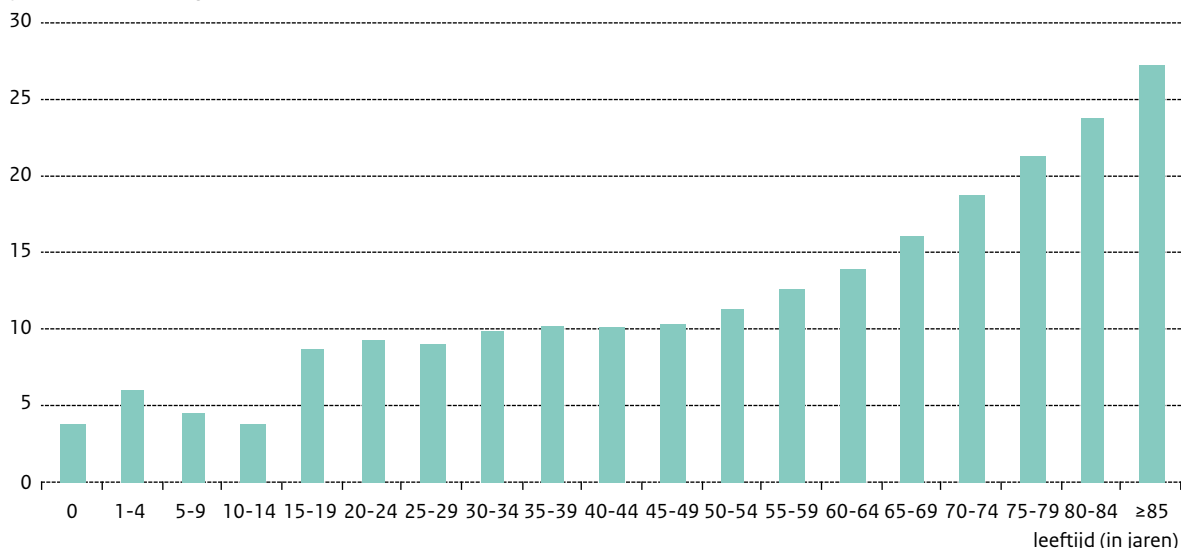
patiëntdagen of 300 DDD's per 100 ziekenhuisopnames. Het gebruik van antivirale middelen lag in 2008 op 1,6 DDD's per 100 patiëntdagen. Van 2003 tot 2007 nam het antibioticagebruik per 100 patiëntdagen toe met 17%, ondermeer veroorzaakt door een afname van het aantal ligdagen per patiënt. Sinds 2007 zien we een lichte daling voor alle groepen antibiotica, behalve voor fluorochinolonen en aminoglycosiden. De toename van het gebruik van fluorochinolonen tussen 2007 en 2008 is exclusief toe te schrijven aan de sterke toename van het gebruik van ciprofloxacine. Het gebruik van macroliden bleef constant over de afgelopen jaren.¹⁹ De verdeling van antibiotica per klasse verschilt tussen de primaire gezondheidszorg en de ziekenhuizen (Figuur 4.7).¹⁹ Een verklaring hiervoor is dat de huisarts in het algemeen oraal in te nemen antibiotica voorschrijft, terwijl patiënten in het ziekenhuis hun antibiotica vaak via een infuus krijgen toegediend.

Defined Daily Dose (DDD)

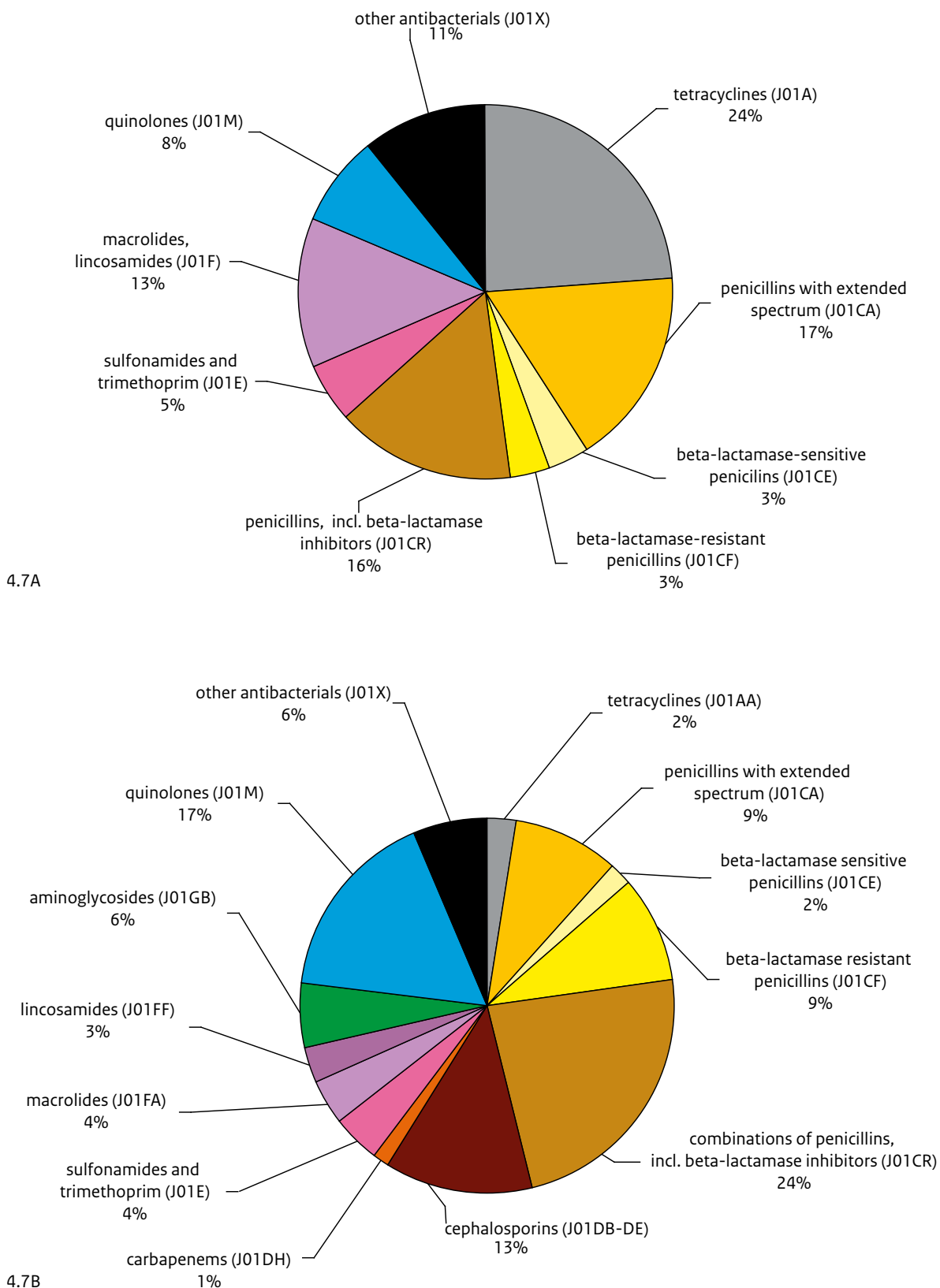
De Defined Daily Dose of standaarddagdosering is de hoeveelheid van een werkzame stof die een volwassene per dag krijgt voor de behandeling van een ziekte of aandoening. De standaarddagdosering wordt jaarlijks vastgesteld door het Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology van de WHO.

Figuur 4.6. Antibioticagebruik in 2008 binnen de eerstelijnsgezondheidszorg naar leeftijd (bron: SFK).

aantal standaarddoseringen (DDD's)
per 1.000 inwonerdagen



Figuur 4.7 Verdeling van verstrekte antibiotica voor systemisch gebruik per klasse, in de eerste lijn in 2009 (4.7A) en in ziekenhuizen in 2008 (4.7B).¹⁹



4.5.2 Antibioticagebruik in de veehouderij

Het gebruik van antibiotica in de veehouderij kan bij dierpathogenen tot resistentie tegen deze middelen leiden. De mens kan daardoor worden blootgesteld aan resistente bacteriën afkomstig van landbouwhuisdieren. Deze blootstelling kan door direct contact met dieren, door consumptie van dierlijk voedsel of door contact met de omgeving plaatsvinden. Het is echter nog niet bekend wat de relatieve bijdrage is van het reservoir aan resistentiegenen bij dieren aan de prevalentie van resistente micro-organismen bij de mens.⁶³

Per 1 juni 1999 werd het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar verboden. Het totale therapeutisch veterinaire antibioticagebruik is in Nederland sinds 1999 met 83% toegenomen. In Nederland ligt het veterinaire gebruik van antibiotica hoog in vergelijking met andere Europese landen (Figuur 4.8).⁶⁴ Het therapeutisch antibioticagebruik per kg levend gewicht is verdubbeld ten opzichte van 1999. Als wordt gekeken naar specifieke diersoorten, dan blijkt dat bij vleesvarkens en vooral bij vleeskuikens een duidelijke stijgende lijn te zien is (Figuur 4.9).⁶⁵ Ook in monsters van bodembacteriën wordt een toename gezien in het voorkomen van resistentiegenen over de laatste 50 jaren, mogelijk veroorzaakt door landbouwafval en rioolwater.⁶⁶ Het ministerie van LNV kondigde aan dat het antibioticagebruik in de intensieve veehouderij in 2013 moet zijn gehalveerd. Aan de Taskforce 'Antibioticaresistentie dierhouderij' is gevraagd om met voorstellen te komen die leiden tot een afname van het

antibioticagebruik in 2011 met tenminste 20% ten opzichte van 2009.

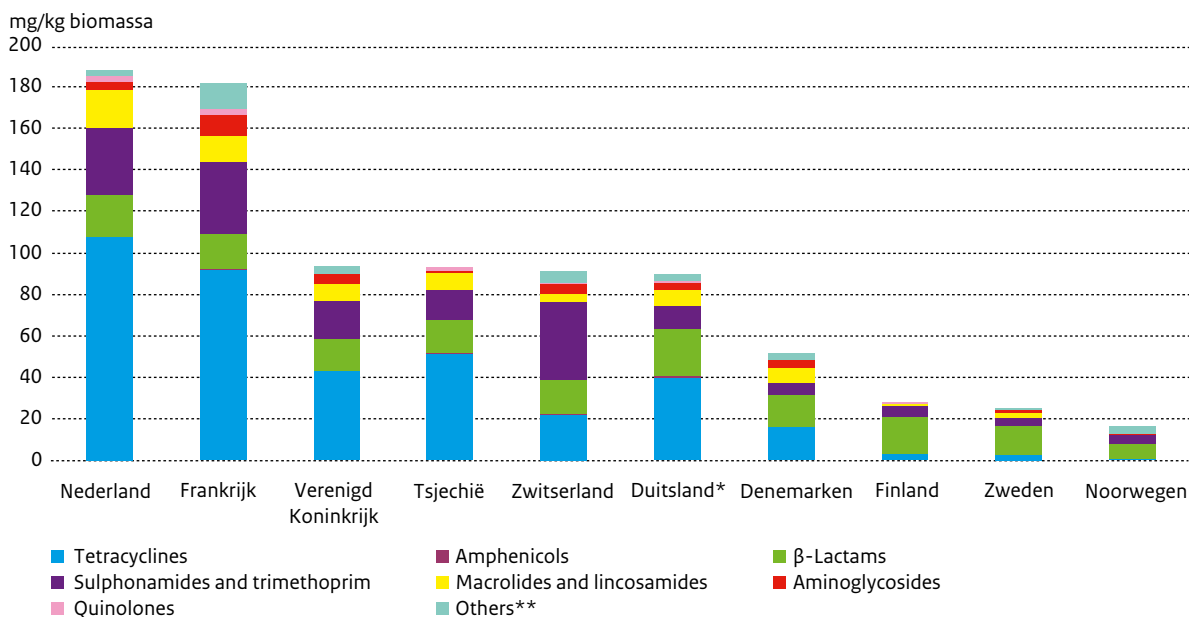
4.5.3 Overige factoren

Niet alleen de hoeveelheid gebruikte antibiotica bepaalt de resistentie-ontwikkeling, maar ook de manier waarop antibiotica gebruikt worden. Onzorgvuldig gebruik van antibiotica, onjuiste doseringen en het gebruik van breedspectrum antibiotica in een situatie waar een smalspectrum middel voldoende zou zijn, en onvoldoende hygiëne kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van resistentie.

Andere factoren zijn veranderingen in leefstijl zoals een toenemende frequentie van reizen naar landen waar veel resistente pathogenen circuleren. Infecties kunnen worden opgelopen door medische behandeling in het buitenland, maar ook door contaminatie van voedingsmiddelen.^{4, 39} Resistente stammen worden bij een infectie meegebracht naar Nederland en kunnen hier verspreiden.

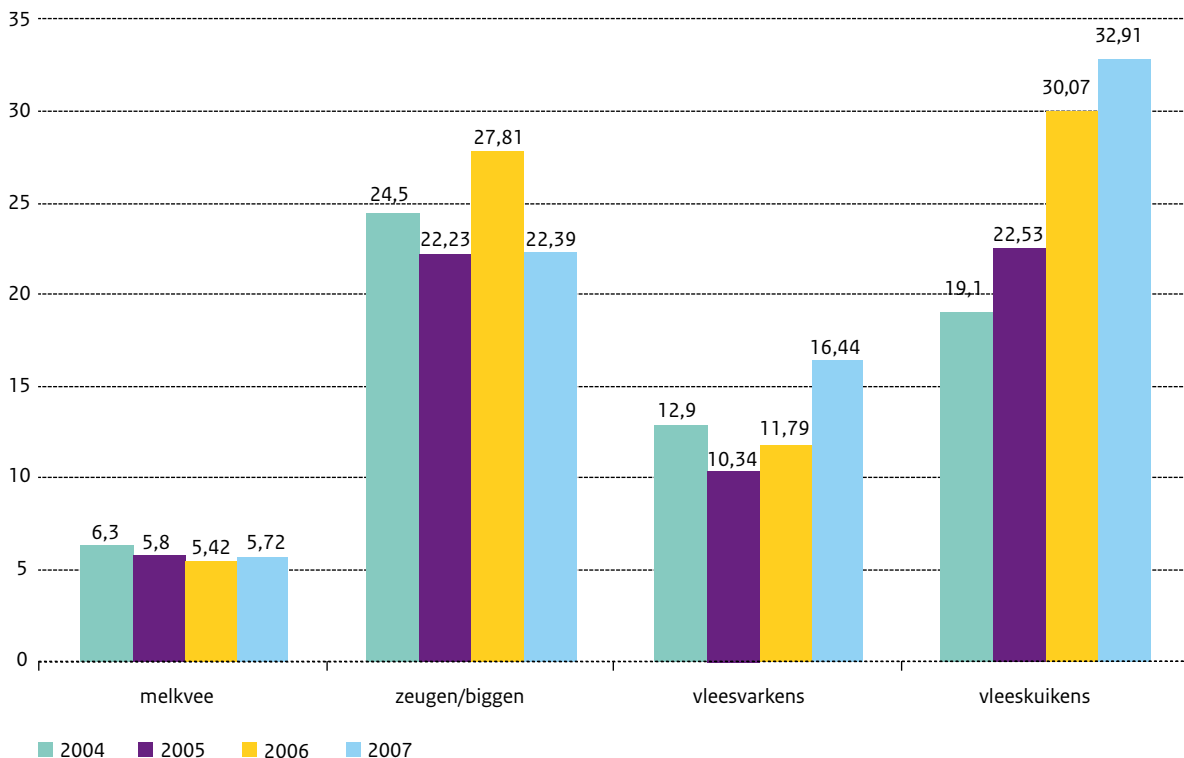
De Nederlandse bevolking zal in de komende decennia vergrijzen. Volgens prognoses van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) zal in 2050 25% van de Nederlandse bevolking 65 jaar of ouder zijn. Bij ouderen komen vaker luchtweginfecties, urineweginfecties en sepsis voor, waarvoor antibiotische behandeling noodzakelijk is. Het absolute aantal van deze infecties en daardoor de hoeveelheid gebruikte antibiotica zal toenemen en zo de resistentieontwikkeling versterken.⁴⁵

Figuur 4.8. Hoeveelheid, in mg, veterinaire antibacteriële middelen verkocht in 2007 per kg biomassa geproduceerd varkensvlees, gevogelte en rundvlees plus het geschatte levend gewicht van melkvee.⁶⁵



*data uit 2005. **De geïncludeerde substanties variëren per land.

Figuur 4.9 Trend in antibioticagebruik 2004-2007, uitgedrukt als het aantal dagelijkse doses per dierjaar.⁶⁵



Tenslotte neemt ook het aantal personen met een gecompromitteerd immuunsysteem, bijvoorbeeld door chronische infectie, chemotherapie of transplantatie toe. Deze patiënten moeten vaak langdurig met antibiotica behandeld worden waardoor resistentie zich kan ontwikkelen.

Kengetallen het gebruik van antibiotica in kaart. In 2008 is een overheids campagne voor het publiek gestart: 'Antibiotica, gebruik ze goed en alleen als 't moet!' ([http:// toolkits.loketgezondleven.nl/ preventie_ziekte_en_zorg/?page_id=68/](http://toolkits.loketgezondleven.nl/preventie_ziekte_en_zorg/?page_id=68/)).

4.6 Wat zijn de mogelijkheden om resistentie terug te dringen?

Om de resistentie onder bacteriën zo laag mogelijk te houden, zijn voor professionals richtlijnen opgesteld voor verantwoord antibioticagebruik en ziekenhuishygiëne. De Werkgroep Infectiepreventie (WIP) (zie kadertekst) en de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) ontwikkelen landelijke richtlijnen voor ziekenhuishygiëne en verantwoord antibioticagebruik.⁶⁷ Het Nederlands Huisartsengenootschap maakt standaarden voor behandeling van aandoeningen, waarin vaak richtlijnen voor het gebruik van antibiotica in de huisartsenpraktijk worden gegeven. Het Centraal Begeleidingsorgaan/ Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) heeft richtlijnen gemaakt, onder andere voor infectieziekten en voor respiratoire aandoeningen, waarin adviezen worden gegeven over antibiotische behandeling. Tot slot brengen de Werkgroep Antibiotica-surveillance van de SWAB, in samenwerking met de Stichting Farmaceutische

Stichting Werkgroep Infectiepreventie (WIP)

De WIP is een samenwerkingsverband van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Vereniging voor Infectieziekten en de Vereniging voor Hygiëne en Infectiepreventie in de Gezondheidszorg. Het doel van WIP is het maken van richtlijnen op het gebied van infectiepreventie voor de gezondheidszorg, om hiermee een bijdrage te leveren aan het infectiepreventiebeleid in Nederland. De Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ) beschouwt de richtlijnen van de Werkgroep als professionele standaarden. De WIP heeft ook maatregelen tegen overdracht van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) opgesteld (http://www.wip.nl/free_content/Richtlijnen/11111BRMO.pdf).

Het 'search and destroy'-beleid om verspreiding van MRSA te voorkomen is succesvol gebleken in het laag houden van de MRSA-prevalentie in Nederland, maar is duur in de uitvoering.

In de kliniek, maar ook daarbuiten, is de belangrijkste maatregel in het beheersbaar houden van antimicrobiële resistentie het rationeel en terughoudend gebruik van de beschikbare antibiotica. Als er toch antibiotica moeten worden voorgeschreven, dan is het van belang dat de bestaande richtlijnen betreffende antibioticavoorschriften worden nageleefd. Indien geïndiceerd zou men met smalspectrumantibiotica moeten behandelen (beperkte dekking, alleen specifieke verwekkers). De initiële therapie zou moeten worden aangepast als na twee weken blijkt dat een smalspectrummiddel volstaat terwijl een breed middel is ingezet. Daarnaast heeft onderzoek aangetoond dat bij bepaalde aandoeningen klassieke lange antibiotische kuren van 10 tot 14 dagen veilig kunnen worden vervangen door kortere kuren, bijvoorbeeld een 3-daagse kuur bij pneumonie.⁶⁸ Reservemiddelen zoals carbapenems dienen zolang mogelijk achter de hand te worden gehouden en alleen dan gebruikt te worden als andere middelen niet meer werkzaam zijn. Als tegen deze reservemiddelen resistentie ontstaat, zijn bijna alle opties voor behandeling uitgeput.

Onderzoekresultaten zijn al gedeeltelijk vertaald in de bestaande richtlijnen, maar vaak duurt het enige tijd voordat richtlijnen worden aangepast aan nieuwe ontwikkelingen in resistentie. Daarnaast worden de richtlijnen helaas niet altijd gevolgd.^{16, 69} Recente cijfers (2008) laten een gebruikspercentage tussen 66% en 89% zien als het gaat over toepassing van richtlijnen bij chronische aandoeningen, diabetes, cardiovasculair risicomanagement, COPD en astma.⁶⁹ Veelgenoemde barrières die huisartsen ervaren bij de implementatie van kernaanbevelingen uit standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG-standaarden) zijn: 'oneens zijn met de aanbeveling door een gebrek aan toepasbaarheid of gebrek aan bewijs' (68% van de kernaanbevelingen), 'omgevingsfactoren zoals organisatorische belemmeringen' (52%), 'gebrek aan kennis met betrekking tot de kernaanbevelingen' (46%) en 'richtlijnfactoren zoals onduidelijke of vaag geformuleerde aanbevelingen' (43%).⁷⁰

Via surveillance en monitoring worden resistentiegegevens en antibioticagebruik in ziekenhuizen bijgehouden. Dankzij het ISIS-AR-project is er beter en sneller inzicht in resistentiepatronen en in de ontwikkeling van resistentie op landelijk niveau. Dit biedt mogelijkheden op het gebied van vroege signalering, snelle interventies en adequate aanpassing van bestaande richtlijnen. De bestaande surveillance kan in de toekomst nog verder worden uitgebreid door het gebruik van nieuwe methoden op het gebied van genotypering en diagnostiek, maar ook geavanceerde statistische methoden zoals geografische informatiesystemen en clusteranalyse. Het is ook wenselijk dat surveillance van antivirale resistentie verder wordt ontwikkeld. Ten aanzien van antibioticagebruik, zou het wenselijk zijn om het gebruik van antibiotica te kunnen

koppelen aan resistentiegegevens op een gedetailleerder niveau dan nu mogelijk is.

4.7 Conclusies

De situatie in Nederland wordt gekarakteriseerd door een laag antibioticagebruik bij mensen en een zeer hoog antibioticagebruik in de veterinaire sector. Ondanks een laag antibioticagebruik bij mensen is er sprake van een toenemende trend in de prevalentie van resistentie bij de meeste bacteriën, met name in ziekenhuizen. Ook bij virussen wordt door een toename van resistente stammen gezien. Een van de redenen en van toename van antibiotica-resistentie in ziekenhuizen is de veranderende patiëntenpopulatie met een kortere gemiddelde ligduur en een grotere populatie van mensen met een gecompromitteerde immuunrespons. Daardoor is het gebruik van antibiotica in ziekenhuizen toegenomen. Overal in Europa wordt een sterke toename van resistente bacteriën gezien. Wel is het hoopgevend dat in landen die hun antibioticabeleid en infectiepreventiemaatregelen hebben aangescherpt met behulp van grote nationale campagnes, de prevalentie van MRSA is afgenomen.⁷¹

Resistentie in de algemene bevolking blijft in Nederland tot nog toe beperkt. De snelle toename van 'community acquired'-MRSA zoals die bijvoorbeeld in de Verenigde Staten is gezien, is tot nu toe in Nederland niet opgetreden. Er zijn geen aanwijzingen dat dit in de nabije toekomst gaat veranderen, maar alertheid is belangrijk. Een belangrijk verschil tussen ziekenhuis- en 'community acquired'-stammen is dat ziekenhuisstammen zich alleen kunnen handhaven in een beperkte risicopopulatie van mensen die vaker in het ziekenhuis worden opgenomen, vaker immuungecompromiteerd zijn en vaak met antibiotica worden behandeld. 'Community acquired'-stammen daarentegen zijn in staat om zich in een gezonde, algemene populatie te verspreiden en in deze populatie de competitie aan te gaan met niet-resistente stammen. Ze hebben daardoor een groter verspreidingspotentieel dan ziekenhuisgerelateerde stammen en zijn mede daardoor moeilijker te controleren. Meer inzicht in de prevalentie van (resistente) pathogenen in de verpleeghuisomgeving is noodzakelijk.

Steeds vaker worden pathogenen resistent tegen meerdere antibiotica tegelijkertijd, soms tegen alle beschikbare antibiotica. Een infectie met een dergelijke multiresistente stam is dan moeilijk of niet meer te behandelen.

Door hoog antibioticagebruik in de veterinaire sector is de prevalentie van ESBL-producerende bacteriën bij vee in de laatste jaren sterk toegenomen, vooral bij kippen. Als deze bacteriën door contact met dieren of consumptie van dierlijk voedsel op de mens worden overgedragen zou dit een bedreiging voor de mens kunnen vormen. Er zijn tot nu toe alleen indirecte aanwijzingen dat een dergelijke

overdracht van dier naar mens zich heeft voorgedaan. Extended spectrum bètalactamase (ESBL)-producerende stammen worden gezien als een bijzondere dreiging omdat i) zij een grote groep bètalactamantibiotica kunnen hydrolyseren, waardoor deze antibiotica onwerkzaam worden, ii) zij door het uitwisselen van genetisch materiaal tussen verschillende stammen en zelfs tussen species kunnen verspreiden. ESBL-bacteriën dragen vaak meerdere resistentiegenen bij zich met multiresistentie als gevolg, en iii) ESBL's kunnen zich ook buiten het ziekenhuis verspreiden en daar tot een toename van resistentie leiden. Het is zorgelijk dat in Nederland het antibiotica gebruik in de veterinaire sector hoger is dan in de meeste andere Europese landen. Een deskundigenberaad heeft dan ook geadviseerd het antibioticagebruik in de veeteelt drastisch te verminderen.

De snelle opkomst en verspreiding van Enterobacteriaceae die resistent zijn tegen carbapenems vormen een belangrijke bedreiging voor de klinische patiëntenzorg en de openbare gezondheidszorg. Tot nu toe komen deze bacteriën nog maar sporadisch voor in Nederland, maar in sommige Europese landen zijn al grote problemen ontstaan door hoge prevalentie van deze bacteriën. Interventie tegen verspreiding van ESBL's en carbapenem-resistente (Gramnegatieve) stammen moet snel worden ingezet voordat deze zich in grotere mate hebben verspreid in de genetische pool van veel ziekteverwekkers. Als deze zich eenmaal hebben verspreid, zal terugdringen erg moeilijk zijn.

Het is aannemelijk dat resistente stammen door een langere ziekteduur, meer complicaties en een hogere mortaliteit bijdragen aan een hogere ziektelast en daardoor hogere kosten voor de gezondheidszorg. De ziektelast van resistentie zou in de toekomst door de vergrijzing in de bevolking nog verder kunnen toenemen. Het verdient aanbeveling om meer onderzoek te doen om de extra ziektelast en de kosten van resistentie in kaart te brengen.

Ook in de toekomst moeten we in Nederland alles in het werk stellen om het gebruik van antibiotica zo laag mogelijk te houden. Dit geldt voor de humane sector (eerstelijnsgezondheidszorg, ziekenhuizen en verpleeghuizen), maar ook voor de veterinaire sector. Om het gebruik van antibiotica zo laag en efficiënt mogelijk te houden, zijn goede richtlijnen essentieel. Deze moeten regelmatig worden aangepast om op resistentieontwikkelingen te kunnen anticiperen. Het naleven van de richtlijnen zou mogelijk verder verbeterd kunnen worden.

Tijdige surveillance is essentieel om ontwikkelingen bij resistentie te signaleren en adequaat te kunnen anticiperen. Nieuwe methoden in de surveillance op het gebied van elektronische surveillance en analyse van surveillance-data, maar ook in de diagnostiek en genotypering van pathogenen, dienen verder ontwikkeld te worden om

optimaal geïnformeerd te zijn over verspreiding en tijdtrends in resistentiepatronen.

Bestrijding van antimicrobiële resistentie kan alleen plaatsvinden in internationaal verband en in nauwe samenwerking met Europese partners. Dit geldt met name voor nieuwe resistentievormen, zoals ESBL en KPC. Een actieve rol van Nederland binnen Europa is daarbij noodzakelijk.

4.8 Literatuur

1. ECDC/EMEA. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Centre for Disease Control 2009.
2. Kaier K, Wilson C, Chalkley M, Davey PG, Suetens C, Grundmann H, et al. Health and economic impacts of antibiotic resistance in European hospitals - outlook on the BURDEN project. *Infection*. 2008 Oct;36(5):492-4.
3. Kluytmans J, Vandenbroucke-Grauls C, Van der Meer JWM. Antibiotica-resistentie: maatregelen hoognodig. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A2261.
4. Leverstein-van Hall MA, Stuart JC, Voets GM, Versteeg D, Roelofs E, Fluit AC. Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* na verblijf in het buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A2013.
5. De Kruijff B, Van der Meer JWM, Noor LHW. The bleak future of antibiotics. Amsterdam: Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences; 2005.
6. Davison HC, Low JC, Woolhouse ME. What is antibiotic resistance and how can we measure it? *Trends Microbiol*. 2000 Dec;8(12):554-9.
7. Borst P, Ouellette M. New mechanisms of drug resistance in parasitic protozoa. *Annu Rev Microbiol*. 1995;49:427-60.
8. Ouellette M. Biochemical and molecular mechanisms of drug resistance in parasites. *Trop Med Int Health*. 2001 Nov;6(11):874-82.
9. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet*. 2002 Mar 30;359(9312):1135-44.
10. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill*. 2008 Nov 20;13(47).
11. Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral resistance: mechanisms, clinical significance, and future implications. *J Antimicrob Chemother*. 1996 Mar;37(3):403-21.
12. Menendez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus drug resistance: an update. *Antiviral Res*. 2010 Jan;85(1):210-31.
13. Hamers RL, Schuurman R, Van Vugt M, Derdelinckx I, Rinke de Wit TF. Aidsbehandeling in Afrika: het risico van antiretrovirale resistentie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007 Dec 1;151(48):2666-71.
14. Jonges M, Van der Lubben IM, Dijkstra F, Verhoef L,

- Koopmans M, Meijer A. Dynamics of antiviral-resistant influenza viruses in the Netherlands, 2005-2008. *Antiviral Res.* 2009 Sep;83(3):290-7.
15. De Neeling AJ, Van Klingeren B, Hemmes JH. Opbouw van een netwerk van resistentie-surveillance met de Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid als peilstations. Berichten uit het RIVM. 1989.
 16. Koedijk FD, Van Veen MG, De Neeling AJ, Linde GB, Van der Sande MA. Increasing trend in gonococcal resistance to ciprofloxacin in The Netherlands, 2006-8. *Sex Transm Infect.* 2010 Feb;86(1):41-5.
 17. Grundmann H, Aanensen DM, Van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med.* 2010;7(1):e1000215.
 18. Vercauteren J, Wensing AM, Van de Vijver DA, Albert J, Balotta C, Hamouda O, et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis.* 2009 Nov 15;200(10):1503-8.
 19. SWAB. NethMap 2010 - Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands.
 20. Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, Brun-Buisson C, Torres A, Antonelli M, et al. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in 9 Western European countries. *Clin Infect Dis.* 2009 Oct 1;49(7):997-1005.
 21. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003 Jan 1;36(1):53-9.
 22. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis.* 2004 Sep;10(9):1627-34.
 23. Wannet WJ, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Tiemersma E, Willems RJ, et al. Emergence of virulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying Panton-Valentine leucocidin genes in The Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2005 Jul;43(7):3341-5.
 24. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis.* 2005 May;5(5):275-86.
 25. Van der Flier M, Van Dijk NB, Fluit AC, Fleer A, Wolfs TF, Van Gestel JP. Fatale pneumonie bij een adolescent door thuis opgelopen methicillineresistente *Staphylococcus aureus* positief voor Panton-Valentine-leukocidine. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003 May 31;147(22):1076-9.
 26. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 7;144(5):309-17.
 27. Van Rijen MM, Bosch T, Heck ME, Kluytmans JA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemiology and transmission in a Dutch hospital. *J Hosp Infect.* 2009 Aug;72(4):299-306.
 28. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis.* 2005 Dec;11(12):1965-6.
 29. Wagenaar JA, Van der Giessen AW. Veegerelateerde MRSA: epidemiologie in dierlijke productieketens, transmissie naar de mens en karakterisatie van de kloon. Report No.: 330224001. Bilthoven: RIVM 2009.
 30. Wassenberg MW, Bootsma MC, Troelstra A, Kluytmans JA, Bonten MJ. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST398) in Dutch hospitals. *Clin Microbiol Infect.* May 3.
 31. Catry B, Van Duikeren E, Pomba MC, Greko C, Moreno MA, Pyorala S, et al. Reflection paper on MRSA in food-producing and companion animals: epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiol Infect.* 2010 May;138(5):626-44.
 32. Van de Sande N, Leverstein M, Muilwijk J, Janssen M, De Neeling H, Leenders A, et al. Should pig-MRSA be part of the Dutch search and destroy policy for MRSA? (abstract K-1983, ICAAC 2010, Boston).
 33. Top J, Willems R, Blok H, De Regt M, Jalink K, Troelstra A, et al. Ecological replacement of *Enterococcus faecalis* by multiresistant clonal complex 17 *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Mar;13(3):316-9.
 34. Naiemi NA, Duim B, Savelkoul PH, Spanjaard L, De Jonge E, Bart A, et al. Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit: implications for hospital epidemiology. *J Clin Microbiol.* 2005 Sep;43(9):4862-4.
 35. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect.* 2003 Nov;47(4):273-95.
 36. Al Naiemi N, Bart A, De Jong MD, Vandenbroucke-Grauls CM, Rietra PJ, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Widely distributed and predominant CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2006 Aug;44(8):3012-4.
 37. Overdevest I, Willemsen I, J. K. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* rectal carriage in hospitalized patients in The Netherlands. *Ned Tijdschr voor Med Microbiol.* 2010;18:S111.
 38. Bonten MJM, Kluytmans J, Kulberg BJ. Carbapenemase-resistentie van gramnegatieve bacteriën. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1947.
 39. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new

- antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):597-602.
40. Van de Laar MJW, Op de Coul ELM. HIV and Sexually Transmitted Infections in the Netherlands in 2003. Report No.: 441100020. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2004.
 41. Migliori GB, D'Arcy Richardson M, Sotgiu G, Lange C. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West. Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control. *Clin Chest Med*. 2009 Dec;30(4):637-65, vii.
 42. Falzon D, Desenclos JC. World TB day: European countries report over 400,000 tuberculosis cases in 2004. *Euro Surveill*. 2006;11(3):Eo60323 3.
 43. De Vries G, Van Altena R, Van Soolingen D, Broekmans JF, Van Hest NA. Een uitbraak van multiresistente tuberculose uit Oost-Europa in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005 Aug 27;149(35):1921-4.
 44. Barnett AG, Batra R, Graves N, Edgeworth J, Robotham J, Cooper B. Using a longitudinal model to estimate the effect of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection on length of stay in an intensive care unit. *Am J Epidemiol*. 2009 Nov 1;170(9):1186-94.
 45. Bijkerk P, Van Lier EA, Van Vliet JA, Kretzschmar MEE. Effecten van vergrijzing op infectieziekten. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A1613.
 46. Fleming DM. Managing influenza: amantadine, rimantadine and beyond. *Int J Clin Pract*. 2001 Apr;55(3):189-95.
 47. Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis*. 2006 Nov 1;194 Suppl 2:S119-26.
 48. Meijer A, Jonges M. Resistance to influenza antiviral drugs. In: SWAB NethMap 2009 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. Bilthoven: RIVM; 2009. p. 60-4.
 49. Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, Van der Werf S, Schweiger B, et al. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis*. 2009 Apr;15(4):552-60.
 50. Jonges M, Liu WM, Van der Vries E, Jacobi R, Pronk I, Boog C, et al. Influenza virus inactivation for studies of antigenicity and phenotypic neuraminidase inhibitor resistance profiling. *J Clin Microbiol*. 2010 Mar;48(3):928-40.
 51. World Health Organisation. Weekly update on oseltamivir resistance to pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses. [23 juni 2010]; Available from: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/oseltamivirresistant20100618.pdf>.
 52. Bloom JD, Gong LI, Baltimore D. Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance. *Science*. 2010 Jun 4;328(5983):1272-5.
 53. Gras L, Van Sighem A, Smit C, Zaheri S, Stolte I, Schuitemaker H, et al. Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands: report 2009. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2009.
 54. Stichting HIV Monitoring. Jaarverslag 2009. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2010.
 55. Warris A, Weemaes CM, Verweij PE. Multidrug resistance in *Aspergillus fumigatus*. *N Engl J Med*. 2002 Dec 26;347(26):2173-4.
 56. Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? *Lancet Infect Dis*. 2009 Dec;9(12):789-95.
 57. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2002 Mar;8(3):278-82.
 58. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005 Feb 12-18;365(9459):579-87.
 59. Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008 Nov;14(11):1722-30.
 60. Bruinsma N, Kristinsson KG, Bronzwaer S, Schrijnemakers P, Degener J, Tiemersma E, et al. Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Dec;54(6):1045-50.
 61. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1462-8.
 62. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
 63. Gezondheidsraad: Commissie Antimicrobiële groeibevorderaars. Antimicrobiële groeibevorderaars (publicatie nr 1998/15). Rijswijk: Gezondheidsraad; 1998.
 64. Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Sep;65(9):2037-40.
 65. Mevius DJ, Wit B, Van Pelt W. MARAN-2007: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in The Netherlands in 2006/2007: Veterinary Antibiotic Usage and Resistance Surveillance Working Group (VANTURES) 2007.
 66. Knapp CW, Dolfig J, Ehlert PA, Graham DW. Evidence

- of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. *Environ Sci Technol*. 2010 Jan 15;44(2):580-7.
67. Van Kasteren ME, Wijnands WJ, Stobberingh EE, Janknegt R, Verbrugh HA, Van der Meer JW. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. I. De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998 Apr 25;142(17):949-51.
 68. El Moussaoui R, De Borgie CA, Van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, Van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *Bmj*. 2006 Jun 10;332(7554):1355.
 69. Grol R. Has guideline development gone astray? Yes. *Bmj*. 2010;340:c306.
 70. Lugtenberg M, Burgers JS, Zegers-van Schaick JM, Westert GP. Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow: perceived barriers and suggested interventions. *BMC Fam Pract*. 2010;11(1):51.
 71. EARSS. EARSS Annual Report 2008: on-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Bilthoven: RIVM; 2009.

Bijlage

Lijst van gebruikte afkortingen in hoofdstuk 4 antimicrobiële resistentie

ARE	Ampicillineresistente enterokokken
CA-MRSA	Community acquired MRSA
cART	Combinatie antiretrovirale therapie
Cib	Centrum Infectieziektebestrijding
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
DDD	Defined Daily Dose - dagdosis
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
EARS-net	The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESBL	Extended Spectrum Bèta-Lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GRAS	Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ISIS-AR	Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem – Antibiotica Resistentie
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
MRC	Minimaal remmende concentratie
MRSA	Meticillineresistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MSM	Mannen die seks hebben met mannen
NethMap	Mapping antibiotic use and resistance in the Netherlands
NVMM	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
PVL	Panton-Valentine leucocidine
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SWAB	Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid
VRE	Vancomycineresistente enterokokken
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WIP	Werkgroep Infectiepreventie

.....

P. Bijkerk | B.M. Roede | E.A. van Lier | M.E.E. Kretzschmar

.....

Rapport 210211006/2010

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

november 2010

