

Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Ministerie van VWS
Afdeling Publieke Gezondheid
T.a.v. dhr. P.H. Huijts
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl
KvK Utrecht 30276683
T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Ons kenmerk
182/2011 LCI RV/AvdB/IvO

Behandeld door
Akke van der Bij
Arts-epidemioloog RIVM
T (030) 274 7000
F (030) 274 4455
lci@rivm.nl

Bijlagen
Deelnemerslijst
deskundigenberaad

Datum 12 juli 2011

Onderwerp Adviesbrief n.a.v. deskundigenberaad *Pseudomonas aeruginosa*

Geachte heer Huijts,

Zoals aangekondigd heb ik op 28 juni 2011 een deskundigenberaad belegd over recente ontwikkelingen met betrekking tot de verspreiding van metallo- β -lactamase (MBL) producerende *Pseudomonas aeruginosa* binnen ziekenhuizen in Nederland. Tijdens dit beraad is door deskundigen van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en door medisch specialisten op het gebied van medische microbiologie, infectieziektebestrijding, infectiepreventie en intensive care-geneeskunde de huidige stand van zaken op het gebied van de verspreiding van MBL-producerende *P. aeruginosa* en de potentiële risico's voor de volksgezondheid besproken. Hieronder volgt een samenvatting van dit beraad en de adviezen van de deskundigen.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa is een opportunistische bacterie die zelden infecties veroorzaakt in gezonde individuen. Een infectie met *P. aeruginosa* treedt vooral op bij beschadigingen of onderbrekingen van de normale fysieke barrière of bij een verminderde afweer. Met name patiënten die beademd worden, patiënten met een urinekatheter, patiënten met (brand)wonden, patiënten met een verminderde afweer en patiënten met taaislijmziekte hebben een verhoogd risico op infecties met *P. aeruginosa*. *P. aeruginosa* is de op één na belangrijkste verwekker van een in het ziekenhuis verkregen longontsteking en de op twee na belangrijkste verwekker van in het ziekenhuis opgelopen bloedbaaninfecties en infecties op intensive care-afdelingen.

Niet alle patiënten die een *P. aeruginosa* bij zich dragen hebben daadwerkelijk een infectie met deze bacterie. Het merendeel van de patiënten draagt deze bacterie bij zich zonder daar ziek van te zijn. Dit wordt kolonisatie genoemd. Kolonisatie met *P. aeruginosa* kan voorkomen in de luchtwegen, het maagdarmsstelsel en op vochtige locaties zoals de oksel, perineum, oor, neus en keel. Kolonisatie komt vaker voor in de luchtwegen van patiënten die mechanisch beademd worden, in het maagdarmsstelsel van patiënten die chemotherapie krijgen en op de huid bij patiënten met brandwonden.

P. aeruginosa kan ook in artificiële vochtige omgevingen voorkomen zoals gootstenen en dweilen. Bij uitbraken in ziekenhuizen zijn reservoirs met desinfectantia en reservoirs in dialyse- en beademingsapparatuur als omgevingsbron beschreven.

Datum
12 juli 2011

Ons kenmerk
182/2011 LCI RV/AvdB/IvO

Metallo- β -lactames (MBL's)

P. aeruginosa-bacteriën zijn van nature resistent voor veel van de gangbare antibiotica. Hierdoor is het aantal beschikbare antibiotica waarmee infecties met *P. aeruginosa* behandeld kunnen worden beperkt tot slechts enkele penicillines en cefalosporines, carbapenems, aminoglycosides en fluoroquinolonen. MBL-enzymen zijn echter in staat om alle penicillines, cefalosporines en carbapenems, onwerkzaam te maken. Daarnaast zijn MBL-producerende *P. aeruginosa* meestal resistent tegen alle gangbare antibiotica (panresistent), omdat het gen dat codeert voor MBL-productie vaak naast genen ligt die coderen voor resistentie tegen andere soorten antibiotica, zoals de aminoglycosides. Een *P. aeruginosa* die een MBL-gen bezit is om deze reden vaak alleen nog maar gevoelig voor het relatief toxische antibioticum colistine. Dit betekent in de praktijk dat de gangbare en veilige antibiotica die in Nederland beschikbaar zijn, niet voor behandeling gebruikt kunnen worden en er slechts behandeld kan worden met middelen waarmee tot dusverre slechts beperkte klinische ervaring is opgedaan.

MBL's en andere enzymen die alle penicillines, cefalosporines en carbapenems (carbapenemases) onwerkzaam maken, kunnen ook voorkomen bij andere bacteriën dan *P. aeruginosa*, zoals *Escherichia coli* (*E. coli*) en *Klebsiella pneumoniae*. De Oxa-48 producerende *Klebsiella pneumoniae* die in het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam is verspreid is hier een actueel voorbeeld van. Ook bij deze bacteriën kan panresistentie optreden, waardoor ook infecties met deze bacteriën slechts behandeld kunnen worden met zeer beperkte middelen.

Patiënten met bacteriën die zeer resistent zijn (bijzonder resistente micro-organismen (BRMO), zoals MBL-producerende *P. aeruginosa*, komen vooral voor op intensive care-afdelingen. Een aanzienlijk deel van de patiënten op de intensive care-afdeling krijgt selectieve darm decontaminatie (SDD). Dit houdt in dat er preventief antibiotica worden gegeven bij patiënten die beademd worden, waardoor kolonisatie van hun luchtwegen en darmen met ziekteverwekkende micro-organismen afneemt en er een lager risico is op het overlijden aan een ziekenhuisinfectie. De SDD bestaat meestal uit een combinatie van per infuus en lokaal in de darm toegediende antibiotica, waaronder colistine. Omdat colistine in de meeste gevallen het enige middel is waarmee infecties met MBL-producerende bacteriën behandeld kunnen worden, zou het mogelijk kunnen zijn dat door het veelvuldig gebruik van dit middel op de intensive care resistentie tegen colistine ontstaat, waardoor behandeling niet meer mogelijk is bij ernstig zieke patiënten. Colistine is ook een van de weinige overgebleven therapeutische mogelijkheden bij andere carbapenemase producerende bacteriën.

Er zijn aanwijzingen dat infecties met MBL-producerende *P. aeruginosa* geassocieerd zijn met een verhoogde ziektelast en sterfte met name bij mensen met ernstig onderliggend lijden. Om deze vraagstelling goed te kunnen beantwoorden en risicofactoren voor een MBL-producerende *P. aeruginosa* in kaart te brengen zijn grote patiënt-controle studies noodzakelijk die hier specifiek naar kijken. Deze studies zijn arbeidsintensief en binnen de routine van een enkel ziekenhuis niet haalbaar. Indien deze vraagstelling beantwoordt dient te worden, zal dat moeten gebeuren in het kader van een onderzoeksproject uitgevoerd in meerdere medische centra.

Datum
12 juli 2011

Ons kenmerk
182/2011 LCI RV/AvdB/IvO

Onderzoek in Nederland

Ongeveer 4% van de *P. aeruginosa* in Nederland is verminderd gevoelig voor carbapenems. Er is tot nu toe beperkt onderzoek in Nederland verricht naar MBL-producerende *P. aeruginosa*. Een recente studie in een Universitair Medisch Centrum liet zien dat er sinds 2008 sprake is van verspreiding van een MBL-producerende *P. aeruginosa*, met name onder patiënten op de intensive care-afdeling, bij patiënten na een niertransplantatie en/of bij patiënten met een drain of urinekatheter. Ondanks diepgaand onderzoek en uitgebreide maatregelen ten aanzien van infectiepreventie is de verspreiding van MBL-producerende *P. aeruginosa* nog niet geheel tot staan gebracht. De voorlopige resultaten van een landelijke surveillancestudie waaraan 19 centra in Nederland hebben deelgenomen, laten zien dat dezelfde resistente *P. aeruginosa* stam ook in andere ziekenhuizen voorkomt, waaronder twee Universitaire Medische Centra. MBL-producerende *P. aeruginosa* komen ook in deze ziekenhuizen met name voor bij patiënten die opgenomen zijn op de intensive care-afdeling. Er lijkt derhalve sprake te zijn van klonale verspreiding van één dominante *P. aeruginosa*-stam in Nederland.

Uit het buitenland zijn studies verschenen die aantonen dat MBL-producerende *P. aeruginosa* zich in het ziekenhuis kunnen verspreiden en infecties kunnen veroorzaken met name bij patiënten opgenomen op de intensive care-afdeling en bij patiënten met bloedkanker. In landen waar MBL-producerende *P. aeruginosa* veel voorkomen zoals Italië en Griekenland, is klonale verspreiding aangetoond tussen ziekenhuizen, maar ook buiten ziekenhuizen bij patiënten in de gemeenschap.

Gevolgen voor de volksgezondheid

Gezien de geschetste situatie en de kans dat het probleem binnen ziekenhuizen en met name op intensive care-afdelingen verder toeneemt, heeft het deskundigenberaad de huidige kennis over MBL's bij *P. aeruginosa* in kaart gebracht, lacunes hierin benoemd en gediscussieerd over de consequenties van MBL-producerende *P. aeruginosa* voor therapie en infectiepreventie, waarbij benadrukt wordt dat onderstaande vragen, conclusies en advies toepasbaar zijn op bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) in het algemeen, waarbij MBL-producerende *P. aeruginosa* kan worden beschouwd als een voorbeeld van de toenemende resistentieproblematiek in combinatie met een toename in het gebruik van antibiotica.

Vraag 1

Wat zijn de gevolgen voor het diagnostiekbeleid?

De werkgroep Bijzonder Resistente Micro-Organismen (BRMO) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) heeft een richtlijn voor de diagnostiek naar MBLs en andere carbapenemases opgesteld. Deze richtlijn zal tijdens de najaarsvergadering 2011 van de NVMM onder de beroepsgroep verspreid en geïmplementeerd worden. In de richtlijn zal ook benoemd worden hoe MBL- en andere carbapenemaseproductie bevestigd kan worden in laboratoria waar niet alle beschikbare diagnostische methoden voorhanden zijn. Er is op dit moment geen landelijk dekkende surveillance in Nederland om het vóórkomen en de verspreiding van MBL-producerende *P. aeruginosa* te monitoren. Door het CIB zal samen met de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) een plan worden opgesteld om de surveillance van

Datum
12 juli 2011

Ons kenmerk
182/2011 LCI RV/AvdB/IvO

MBL-producerende *P. aeruginosa* vorm te geven, waarbij gebruik gemaakt zal worden van de beschikbare surveillancesystemen in Nederland, zoals ISIS-AR en TypeNed. Een dergelijke surveillance opzet kan worden gebruikt om ook andere BRMO waarvan bekend is dat zij kunnen leiden tot zorggerelateerde uitbraken in kaart te brengen en om te detecteren of er verheffingen zijn in meerdere centra tegelijkertijd. Voor het instellen van isolatiemaatregelen in individuele ziekenhuizen is landelijke surveillance niet geschikt omdat een patiënt zo snel mogelijk na de diagnose geïsoleerd dient te worden om verdere verspreiding te voorkomen. De Nederlandse medisch microbiologische laboratoria zijn goed in staat micro-organismen, waarvoor een isolatie-indicatie bestaat te detecteren in de routinediagnostiek.

Vraag 2

Wat zijn de gevolgen voor het infectiepreventiebeleid?

De Werkgroep Infectie Preventie (WIP) heeft algemene richtlijnen voor ziekenhuizen waarin vermeld staat hoe om te gaan met patiënten die gekoloniseerd of geïnfecteerd zijn met bijzonder resistente micro-organismen (BRMO); deze richtlijn is bekend bij de beroepsgroep. Momenteel wordt de richtlijn door de WIP herzien en zal dit najaar aan de beroepsgroep worden voorgelegd. Een ad hoc aanpassing van het infectiepreventiebeleid is op dit moment dan ook niet nodig.

Vraag 3

Wat zijn de gevolgen voor het behandelbeleid?

Op dit gebied zijn er meerdere vragen te beantwoorden, namelijk:

- Is antibioticagebruik, waaronder SDD, een belangrijke risicofactor voor verspreiding van BRMO zoals MBL-producerende *P. aeruginosa* en zo ja, is het nodig om het antibioticum-beleid in Nederland aan te passen?
- Is het noodzakelijk om bepaalde antibiotica, zoals colistine en tigecycline als reservemiddelen te bewaren om een infectie met een MBL-producerende *P. aeruginosa* of andere carbapenemase producerende bacteriën te kunnen behandelen?
- Hoe kunnen patiënten met een infectie met MBL- of andere carbapenemase producerende bacteriën het beste behandeld worden ten aanzien van soort, dosering en combinatie van middelen?

Op populatieniveau zijn verscheidene studies verschenen die laten zien dat toename van resistentie geassocieerd is met een toename in antibioticagebruik. Daarnaast zijn er verscheidene studies verricht naar het effect van SDD op het voorkomen van resistentie. Deze studies laten zien dat tijdens het gebruik van SDD het aantal ziekenhuisinfecties en de mortaliteit substantieel afneemt, waarbij de resistentie tegen antibiotica tijdens SDD aanzienlijk minder was dan tijdens behandeling zonder SDD. Deze studies zijn echter verricht in ziekenhuizen met een lage prevalentie van BRMO. Het is onbekend of er toename van resistentie is in een ziekenhuis waar BRMO prevalent zijn. Er is momenteel een aantal studies gaande die het effect van SDD op het ontstaan van resistentie onderzoeken. De voorlopige resultaten van deze studies worden op korte termijn verwacht.

Binnen de SWAB zal een richtlijn commissie worden ingesteld ten aanzien van de behandeling van specifieke multiresistente micro-organismen waaronder MBL- en andere carbapenemase producerende bacteriën.

Datum

12 juli 2011

Ons kenmerk

182/2011 LCI RV/AvdB/IvO

Vraag 4

Wat zijn de gevolgen voor de volksgezondheid?

Wij raden u aan om de Gezondheidsraad te vragen advies uit te brengen over het beperken van het antibioticagebruik in het algemeen, de rol van antibioticagebruik, waaronder SDD, bij de verspreiding van resistentie en de noodzaak om bepaalde antibiotica, zoals colistine en tigecycline als reservemiddelen te bewaren om een infectie met een MBL-producerende *P. aeruginosa* of andere carbapenemase producerende bacteriën te kunnen behandelen.

Naar het oordeel van de deskundigen heeft het geen zin een meldingsplicht voor *P. aeruginosa* in te stellen, omdat verspreiding zich momenteel lijkt te beperken tot bepaalde afdelingen in ziekenhuizen, en geen bedreiging vormt voor de open bevolking. Een meldingsplicht heeft dan geen toegevoegde waarde.

Wel dient in de vernieuwde WIP richtlijn te worden opgenomen dat bij overplaatsing van een patiënt met een BRMO dit door de behandelaar bij overdracht expliciet gemeld wordt aan de ontvangende partij zodat ontvangende zorginstellingen conform hun protocollen patiënten kunnen isoleren en screenen.

Conclusies

MBL-producerende *P. aeruginosa* komen voor in meerdere ziekenhuizen in Nederland, met name bij patiënten die opgenomen zijn op intensive care-afdelingen en lijken zich klonaal te verspreiden door middel van kruistransmissie van patiënt naar patiënt. Om een overzicht te krijgen van MBL-producerende *P. aeruginosa* in Nederland en de transmissieroutes is een landelijke surveillance noodzakelijk.

Bij reeds ernstig zieke patiënten kunnen infecties met MBL-producerende *P. aeruginosa* leiden tot een verhoogde mortaliteit indien zij inadequaat worden behandeld. Omdat de behandelingsmogelijkheden van infecties met MBL-producerende *P. aeruginosa* en andere carbapenemase producerende micro-organismen beperkt zijn en er weinig kennis beschikbaar is over de optimale behandeling van infecties met deze micro-organismen, achten de deskundigen het noodzakelijk dat er een behandeladvies verschijnt en dat de Gezondheidsraad om advies wordt gevraagd ten aanzien van het beperken van het antibioticagebruik in het algemeen, de rol van antibioticagebruik, waaronder SDD, bij de verspreiding van resistentie en de noodzaak om bepaalde antibiotica, zoals colistine en tigecycline als reservemiddelen te bewaren om een infectie met een MBL-producerende *P. aeruginosa* of andere carbapenemase producerende bacteriën te kunnen behandelen.

Het deskundigenberaad is van mening dat er een aantal lacunes zijn betreffende kennis over risicofactoren van MBL-producerende *P. aeruginosa* en het effect van een MBL-gen op het ziekmakend vermogen en de verspreiding van *P. aeruginosa*. Diagnostiek- en infectiepreventie-richtlijnen worden op dit moment aangepast.

Advies

Het deskundigenberaad adviseert om een surveillance op te zetten naar MBL-producerende *P. aeruginosa*, waarbij gebruik wordt gemaakt van bestaande surveillancenetwerken om verspreiding in zorginstellingen en eventuele verspreiding in de gemeenschap te monitoren.

Datum
12 juli 2011

Ons kenmerk
182/2011 LCI RV/AvdB/IvO

Het deskundigenberaad adviseert om de resultaten van studies die het effect van SDD op het voorkomen van resistentie onderzoeken zo spoedig mogelijk beschikbaar te stellen aan de beroepsgroep.

Het deskundigenberaad adviseert de gezondheidsraad de volgende vraag voor te leggen: "of in de huidige, veranderende omstandigheden waarbij multi-resistente (m.n. gramnegatieve) micro-organismen veelvuldig worden geïntroduceerd het noodzakelijk is om het huidige antibioticabeleid, waaronder selectieve darm decontaminatie (SDD), aan te passen of te beperken, en of bepaalde antibiotica, zoals colistine en tigecycline, als reservemiddelen moeten dienen om een infectie met een MBL-producerende *P. aeruginosa* of andere carbapenemase producerende bacteriën te kunnen behandelen".

Het deskundigenberaad adviseert het opstellen van een behandeladvies van infecties met carbapenemase producerende micro-organismen, waaronder MBL-producerende *P. aeruginosa*, door de SWAB.

Tot een nadere mondelinge toelichting ben ik altijd bereid.

Hoogachtend,



Prof. dr. R.A. Coutinho
Directeur Centrum Infectieziektebestrijding

Bijlage 1.

Ledenlijst deskundigenberaad 28 juni 2011 'Nosocomiale verspreiding van metallo-beta-lactamase (MBL)-producerende *Pseudomonas aeruginosa*'

Voorzitter

Prof. dr. R.A. Coutinho (voorzitter)

Directeur Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM

Leden

Mw. dr. A.T. Bernardts

Arts-microbioloog, LUMC

Mw. dr. A.K. van der Bij

Arts-epidemioloog, RIVM, CIb

Prof. dr. M.J.M. Bonten

Arts-microbioloog, UMCU

Dr. J.W.T. Cohen Stuart

Arts-microbioloog, UMCU

Prof.dr. J.T. van Dissel

Internist-infectioloog, LUMC

Prof. dr. E. de Jonge

Intensivist, LUMC

J.H.T.C. van den Kerkhof

Arts M&G Infectieziektebestrijding, RIVM, CIb

Dr. J.W. Mouton

Arts-microbioloog, secretaris SWAB, UMC St. Radboud

Dr. D.W. Notermans

Arts-microbioloog, RIVM, CIb

Mw. dr. N. van de Sande

Epidemioloog, RIVM, CIb

Mw. I. Spijkerman

Arts-microbioloog, voorzitter WIP, VUMC

Mw. dr. K.E. Veldkamp

Arts-microbioloog, LUMC

Mw. dr. M.C. Vos

Arts-microbioloog, Erasmus MC

Mw. dr. M. van Westreenen

Arts-microbioloog, Erasmus MC

Agendalid

Dr. J.J. Maas

Bedrijfsarts-epidemioloog, AMC, Coronel Instituut, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten

Notulist

Mw. I.M.S. van Ouwerkerk (notulist)

Beleidsmedewerker, RIVM, CIb