

BERICHT

Veelgestelde vragen over ESBL's

Er is dit jaar veel (media)aandacht geweest voor de toenemende antibioticaresistentie van verschillende ESBL-producerende bacteriën. Dit bericht geeft een antwoord op de belangrijkste vragen over ESBL's. Het is van belang dat behandelend artsen alert zijn op mogelijk ESBL-dragerschap om de behandeling hierop te kunnen aanpassen en verspreiding te voorkomen.

Wat zijn ESBL's ?

ESBL staat voor Extended Spectrum Beta Lactamases. ESBL's zijn enzymen die penicillines en cephalosporines onwerkzaam maken door ze te hydrolyseren. ESBL-producerende (positieve) bacteriën zijn hierdoor resistent tegen deze antibiotica. Hoewel de term ESBL strikt genomen staat voor de enzymen die de antibiotica afbreken, wordt zij in de praktijk gebruikt om de bacteriën zelf aan te duiden. Er zijn duizenden verschillende ESBL-enzymen, maar de meest voorkomende behoren tot de CTX-M-, SHV- en TEM-families; deze families zijn op basis van DNA-sequenties weer onder te verdelen in verschillende subtypes. De genen die coderen voor de ESBL's zijn gelegen op plasmides: vrije stukjes DNA die los in de bacterie liggen en gemakkelijk overdraagbaar zijn tussen verschillende soorten bacteriën. Op plasmides met ESBL's zijn vaak ook genen aanwezig die coderen voor resistentie tegen andere klassen van antibiotica. Een analyse op de Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem - Antibiotica Resistentie (ISIS-AR) database (<http://www.rivm.nl/cib/themas/isis-ar/>) laat bijvoorbeeld zien dat van 105 ESBL-positieve *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae* bloedkweekisolaten geïsoleerd in 2008 en 2009 in 14 laboratoria, er bij 30% co-resistentie bestond tegen aminoglycosiden (bijvoorbeeld gentamicine), bij 65% tegen cotrimoxazol en in 50% tegen quinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine). ESBL's worden voornamelijk aangetroffen in *enterobacteriaceae*, een groep van (Gram-negatieve) bacteriën die behoren tot de normale darmflora van mens en dier en waarvan de *E. coli* en *Klebsiella* spp. de meest voorkomende zijn. *Enterobacteriaceae* zijn de meest voorkomende verwekkers van urineweginfecties en zijn verantwoordelijk voor een belangrijk deel van de bacteriële infecties in ziekenhuizen en verpleeghuizen.

Waarom vormen ESBL's een bedreiging?

ESBL's vormen een bedreiging omdat zij de meeste empirisch voorgeschreven antibiotica onwerkzaam maken. Dit

kan betekenen dat patiënten met ESBL-infecties in eerste instantie – totdat er kweekresultaten bekend zijn – niet goed worden behandeld; dit kan leiden tot therapiefalen met mogelijk verhoogde morbiditeit en zelfs mortaliteit als gevolg. (1,2) Bovendien blijft er, wanneer de kweekresultaten bekend zijn en er gericht kan worden behandeld, doorgaans slechts een beperkt arsenaal aan antibiotica over om de infectie adequaat te behandelen. ESBL's zijn immers vaak ook resistent tegen andere klassen van antibiotica. De antibiotica waarvoor de ESBL's doorgaans nog wel gevoelig zijn, zijn minder effectief of zijn niet beschikbaar in orale vorm. Voor invasieve infecties met ESBL's zijn de intraveneus toe te dienen carbapenems de eerste keuze van behandeling. Dit zijn echter 'laatste-redmiddel' antibiotica die bij voorkeur zo min mogelijk dienen te worden voorgeschreven, omdat veelvuldig gebruik onvermijdelijk zal leiden tot een toename van resistentie voor ook deze middelen. De eerste carbapenemresistente *Klebsiella*-isolaten zijn in Nederland al geïsoleerd. Elders in Europa en de Verenigde Staten hebben zij inmiddels tot grote epidemieën aanleiding gegeven en zijn zij nu endemisch aanwezig. Een extra zorg is dat er de komende jaren geen nieuwe antibiotica voor Gram-negatieve bacteriën op de markt zullen komen. (3)

Welke patiënten lopen het meeste risico op een infectie met een ESBL?

Patiënten die gekoloniseerd zijn met ESBL's lopen het hoogste risico geïnfecteerd te raken met een ESBL. Bekende risicofactoren voor intestinaal dragerschap zijn een eerdere infectie met ESBL, antibioticagebruik en opnames in verpleeghuizen en ziekenhuizen (met name op intensive-care-afdelingen). (4,5)

Waarschijnlijk is het eten van met ESBL's gecontamineerd voedsel eveneens een risicofactor op dragerschap. Recente studies hebben laten zien dat vakantieverblijf in een land met een hoog endemisch niveau van ESBL-dragerschap in de bevolking, geassocieerd is met intestinaal dragerschap bij

terugkomst in eigen land. (5,6) Gezien het feit dat een zeer hoog percentage (88%) van het kippenvlees dat verkocht wordt in Nederland besmet is met ESBL-positieve *E. coli*, is het niet hygiënisch bereiden van dit vlees mogelijk ook een risicofactor voor kolonisatie. (7) Uit resultaten van onderzoek dat in een samenwerkingsverband tussen het Universitair Medisch Centrum Utrecht, het RIVM-Centrum Infectieziektebestrijding en het Centraal Veterinair Instituut naar ESBL-plasmides wordt uitgevoerd, blijkt dat ongeveer een-vijfde van de ESBL-plasmides die bij mensen zijn gevonden niet te onderscheiden zijn van die bij kippen zijn aangetroffen.

Welke infecties zijn geassocieerd met ESBL's?

Buiten het ziekenhuis zijn dit voornamelijk urineweginfecties. Binnen het ziekenhuis zijn dit infecties secundair aan pathologie van en ingrepen aan de tractus intestinalis en urogenitalis. Op de intensive- careafdelingen kunnen ESBL's elk soort infectie veroorzaken, variërend van luchtweginfecties en wondinfecties tot sepsis.

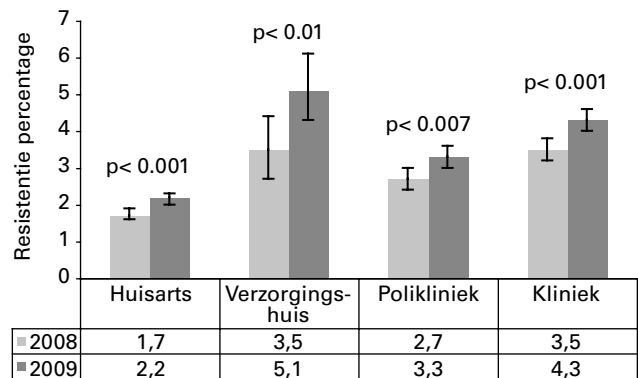
Is er een toename van ESBL's in Nederland?

Net als in de rest van de wereld neemt de ESBL-prevalentie in Nederland de laatste jaren sterk toe. De prevalentie van *E. coli* bloedkweekisolaten (intermediair) resistent tegen derde generatie cephalosporines, zoals ceftriaxon en ceftazidime, is in ons land gestegen van <1% in 2001 tot 5.6% in de eerste helft van 2010. Voor *K. pneumoniae*-bloedkweekisolaten was dit percentage in de eerste helft van 2010 zelfs 9.9%.

Een analyse op de ISIS-AR-database laat zien dat er van 2008 op 2009 een significante toename is geweest in van het aantal patiënten met een infectie met een micro-organisme resistent tegen derdegeneratie cephalosporinen. (Figuur 1) Buiten het ziekenhuis ging het voornamelijk om urineweginfecties. De hoge percentages in verpleeghuizen zijn deels te verklaren door een selectiever kweekgedrag. In de regel zal de behandelend arts daar pas een kweek afnemen indien een patiënt niet reageert op empirisch ingestelde antibiotica.

Waarom is het belangrijk een ESBL-positieve patiënt snel te identificeren?

In de eerste plaats kan, wanneer ESBL-dragerschap is aangetoond, de behandelend arts er rekening mee houden dat ESBL de verwekker van een eventuele infectie is en hier de antibioticakeuze op aanpassen. De tweede reden is dat zo snel mogelijk adequate maatregelen kunnen worden genomen om verspreiding van de ESBL naar de omgeving en/of medepatiënten c.q. medebewoners te voorkomen. In de richtlijn van de Stichting Werkgroep Infectie Preventie (WIP) voor de bestrijding van bijzonder resistente micro-



Figuur 1: Percentage resistentie tegen 3e generatie cephalosporinen* aantallen zijn afkomstig uit 14 laboratoria verspreid door Nederland: huisartsen 2008: 26.428 en 2009 28.976; verzorgingshuizen 2008: 1.849 en 2009: 2.372; polikliniek 2008: 12.441 en 2009: 13.186; kliniek 2008: 17.552 en 2009: 17.777.

Bron: Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem - Antibiotica Resistentie (ISIS-AR) database (<http://www.rivm.nl/cib/themas/isis-ar/>)

organismen (BRMO) worden adviezen gegeven welke patiënten dienen te worden gescreend en over de te nemen maatregelen in een ziekenhuis (www.wip.nl). Op dit moment ligt er een verzoek bij de WIP om ook een richtlijn te schrijven voor verpleeghuizen.

Op welke wijze screent men voor ESBL?

Screening op ESBL-dragerschap kan in principe binnen 24 tot 48 uur een uitslag geven. Hiertoe wordt een fecesmonster of een rectumswab naar het microbiologisch laboratorium gestuurd, met de specifieke vraag 'ESBL?' op het aanvraagformulier, waar het materiaal dan wordt geënt op een selectief medium. Wanneer de volgende dag verdachte kolonies groeien op deze plaat wordt aansluitend een confirmatietest verricht. Afhankelijk van de methode die wordt gebruikt is de uitslag er op dezelfde dag (moleculaire technieken) of de volgende dag (fenotypische methodes).

Hoe stelt men vast of er overdracht van ESBL's heeft plaatsgevonden tussen patiënten?

Het vaststellen of 2 patiënten dezelfde ESBL bij zich dragen en of er sprake is van transmissie, is zeer gecompliceerd. Dat komt doordat ESBL-genen kunnen 'overspringen' van het ene plasmide op het andere plasmide en dat deze plasmides ook nog eens kunnen 'overspringen' van de ene bacterie op de andere. Om uit te sluiten dat er overdracht van ESBL's heeft plaatsgevonden tussen patiënten zou het noodzakelijk zijn de stammen op 3 niveau's te onderzoeken: stam, gen en plasmide. Daar staat tegenover dat zelfs een identiek patroon

op alle 3 niveau's overdracht tussen 2 patiënten niet bewijst: het zou kunnen dat de patiënten zijn blootgesteld aan dezelfde externe bron. Aangezien patiënten zeer langdurig drager kunnen zijn van ESBL's kan besmetting met ESBL in een ver verleden hebben plaatsgevonden. Bovendien is onderzoek op alle 3 niveau's in de praktijk niet mogelijk. Plasmide-analyse is een zeer kostbaar en arbeidsintensief onderzoek dat geen deel uitmaakt van de reguliere diagnostiek in microbiologische laboratoria. Genkarakterisatie is in een aantal laboratoria wel mogelijk; dit wordt verricht door PCR en sequencing of door middel van een DNA-array. (8) Beide technieken zijn arbeidsintensief en kostbaar. Ook kunnen in de meeste laboratoria de bacteriestammen getypeerd worden met DNA-technieken als pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) of repetitive sequence-based polymerase chain reaction (rep-PCR). De moeilijkheden in het aantonen van ESBL-verspreiding maken het raadzaam om al in een vroeg stadium een multidisciplinair team te

Met dank aan M. Ekkelenkamp, arts-microbioloog (afdeling medische microbiologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht) voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

vormen wanneer er aanwijzingen zijn voor verspreiding van ESBL's in een zorginstelling. In een dergelijk team horen in ieder geval de medische staf, de verpleegkundige staf, de infectiepreventie en de medische microbiologie vertegenwoordigd te zijn.

M.A. Leverstein – van Hall, medisch microbioloog, RIVM-Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven en Universitair Medisch Centrum, Utrecht
E-mail: M.LeversteinvHall@umcutrecht.nl

Literatuur

1. M.J. Schwaber, S. Navon-Venezia, K.S. Kaye, R. Ben-Ami, D. Schwartz and Y. Carmeli, Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, *Antimicrob Agents Chemother* 50 (2006), pp. 1257–1262.
2. M. Tumbarello, M. Sanguinetti, E. Montuori, E.M. Trecarichi, B. Posteraro and B. Fiori et al., Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment, *Antimicrob Agents Chemother* 51 (2007), pp. 1987–1994 [Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3469].
3. ECDC/EMA joint technical report: The bacterial challenge- time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents (http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
4. D.L. Paterson and R.A. Bonomo, Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update, *Clin Microbiol Rev* 18 (2005), pp. 657–686.
5. Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care university hospital in Switzerland. Kuster SP, Hasse B, Huebner V, Bansal V, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R. *Infection*. 2010 Feb;38(1):33-40.
6. Foreign Travel is a Major Risk Factor for Colonization with *Escherichia coli* Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamases of the CTX-M Type: a Prospective Study on Swedish Volunteers. Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun 14.
7. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in retail meat I.T.M.A. Overdeest, J. Kluytmans. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2010, Vienna, Austria, 10-13 April (p1316)
8. Rapid detection of TEM, SHV and CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae using ligation-mediated amplification with microarray analysis. Cohen Stuart J, Dierikx C, Al Naiemi N, Karczmarek A, Van Hoek AH, Vos P, Fluit AC, Scharringa J, Duim B, Mevius D, Leverstein-Van Hall MA. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jul;65(7):1377-81.