

Hoe relevant is bacteriële resistentie voor de huisarts?

Samenvatting

Verheij ThJM, Bonten MJM. Hoe relevant is bacteriële resistentie voor de huisarts? *Huisarts Wet* 2013;56(2):66-8.

Bij urineweginfecties en huidinfecties moeten huisartsen rekening houden met de mogelijkheid van bacteriële resistentie tegen antibiotica, bij luchtweginfecties speelt bacteriële resistentie nog nauwelijks een rol. Toch blijft waakzaamheid geboden, want in het buitenland is gebleken dat ook bij luchtwegpathogenen de hoeveelheid voorgeschreven antibiotica duidelijk verband houdt met bacteriële resistentie. Een terughoudend beleid ten aanzien van antibiotica blijft buitengewoon belangrijk.

MRSA en ESBL-producerende bacteriën zijn in de Nederlandse huisartsenpraktijk zeldzaam. Het risico van besmetting na een verblijf in (buitenlandse) ziekenhuizen is laag, maar de hoge prevalentie van resistente stammen in de intensieve veehouderij noopt tot waakzaamheid.

Sir Alexander Fleming, de ontdekker van penicilline, waarschuwde er al voor in zijn toespraak ter gelegenheid van de Nobelprijs, die hij kreeg in 1945: bacteriën kunnen vrij gemakkelijk een resistentie tegen antibiotica ontwikkelen waardoor de werkzaamheid van het middel vermindert. De betekenis van dit verschijnsel voor de klinische praktijk, dat bij alle typen antibiotica kan optreden, kreeg in de beginjaren van de antibiotica (jaren vijftig en zestig) slechts weinig aandacht, maar tegenwoordig beschouwt men resistentie als een belangrijke bedreiging voor de volksgezondheid. Met name in ziekenhuizen worden clinici geconfronteerd met ernstige infecties door zowel grampositieve als gramnegatieve bacteriën die niet of slecht reageren op de standaardbehandelingen. Dat doet angstbeelden herleven uit de tijd van vóór Flemings ontdekking, toen patiënten die een bacteriële infectie opliepen moesten vertrouwen op hun natuurlijke weerstand en niet zelden overleden aan gewone infecties zoals pneumonie. In 2011 leidde de aanwezigheid van een resistente *Klebsiella*-stam in een Rotterdams ziekenhuis tot grote onrust en een heftige openbare discussie.¹ Of resistentie ook werkelijk leidt tot een verhoogde morbiditeit en mortaliteit lijkt waarschijnlijk, maar is nog niet duidelijk aangetoond. De analyse van gegevens wordt bemoeilijkt door het feit dat het in de betreffende onderzoeken vaak gaat om ernstig zieke patiënten, van wie de mortaliteit door een complex van factoren wordt beïnvloed.²⁻⁴

De vraag is nu hoe relevant antimicrobiële resistentie is voor de huisarts. Heeft het verschijnsel gevolgen voor de interpretatie van kweekuitslagen en de behandeling van infectie-

ziekten in de eerste lijn? In deze beschouwing bespreken wij achtereenvolgens de omvang van het probleem van resistentie in de eerste lijn, de interpretatie van resistentiegegevens en de gevolgen voor de behandeling bij respectievelijk luchtweginfecties, urineweginfecties en huidinfecties. Daarna volgen enkele opmerkingen over de betekenis van multiresistente stammen, die de afgelopen tijd veel in het nieuws zijn geweest, voor de dagelijkse praktijk van de huisarts. We maken dankbaar gebruik van de jaarlijkse verslaglegging over bacteriële resistentie door de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). Deze werkgroep verzamelt en rubriceert de resultaten van streeklaboratoria in een jaarlijks rapport, genaamd *Nethmap* (in te zien via www.swab.nl). Voor resistentie van *Escherichia coli*, de meest voorkomende verwekker van urineweginfecties, werden ook kweekresultaten van patiënten uit de huisartsenpraktijk gebruikt.

LUCHTWEGINFECTIES

Omvang van het probleem

Bij de in streeklaboratoria gekweekte pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) was de resistentie tegen amoxicilline, doxycycline en erytromycine respectievelijk 2%, 10% en 9%. Voor *Haemophilus influenzae* waren de percentages 15%, 2% en 3%.

Interpretatie van gegevens en gevolgen voor de behandeling

In hoeverre de gegevens uit streeklaboratoria representatief zijn voor de resistentiecijfers van eerstelijnspatiënten is onduidelijk. Het overgrote deel van de sputum- en bloedmonsters waaruit *Streptococci pneumoniae* (pneumokokken) en *Haemophilus influenzae* werden gekweekt, waren uiteraard niet afkomstig uit de eerste lijn en geven daarom waarschijnlijk een overschatting van de resistentiecijfers waarmee de huisarts rekening dient te houden. Er lopen momenteel in Europees verband onderzoeken naar de resistentie van luchtwegpathogenen zoals pneumokokken en *Haemophilus influenzae* in de huisartsenpraktijk (zie www.grace-lrti.com en www.nivel.eu/apres).

Tot die tijd wordt er bij het opstellen van richtlijnen nog wel rekening gehouden met de in streeklaboratoria gemeten

De kern

- De gerapporteerde resistentiepercentages voor pneumokokken en *Haemophilus influenzae* zijn gebaseerd op gegevens uit streeklaboratoria en schatten daarom de resistentie in de eerste lijn waarschijnlijk te hoog in.
- Bacteriële resistentie is relevant bij urineweginfecties en huidinfecties, met consequenties voor de behandeling, maar bij luchtweginfecties eigenlijk niet. Gezien de lage resistentie tegen penicillines zou men in Nederland vaker smalspectrumpenicillines moeten gebruiken bij ongecompliceerde luchtweginfecties.

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht: prof.dr. Th.J.M. Verheij, hoogleraar Huisartsgeneeskunde, Afdeling voor Medische Microbiologie; prof.dr. M.J.M. Bonten, hoogleraar Moleculaire epidemiologie van infectieziekten • Correspondentie: t.j.m.verheij@umcutrecht.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

resistentie. Zo bevat de nieuwe versie van de NHG-Standaard Acuut hoesten op basis van recente resistentiegegevens uit streeklaboratoria de stelling dat amoxicilline tenminste gelijkwaardig is aan doxycycline in verband met de meest recente resistentiegegevens van de pneumokok, veruit de belangrijkste bacteriële verwekker van lagereluchtweginfecties.⁵ Overigens is het, gezien de lage resistentie tegen amoxicilline en dus tegen penicillines, vreemd dat in Nederland geen smalspectrumpenicillines worden gebruikt bij infecties die waarschijnlijk voornamelijk door streptokokken (waartoe ook de pneumokok behoort) worden veroorzaakt. In de Scandinavische landen is een smalspectrumpenicilline het middel van eerste keus bij zowel bovenste- als lagereluchtweginfecties, inclusief otitis media, en daar treden niet meer recidieven of complicaties op dan hier.⁶ Er zijn geen relevante farmacologische verschillen tussen amoxicilline en smalspectrumpenicillines, en vanwege de bijwerkingen verdienen de smalspectrumpenicillines (fenoxymethylpenicilline, feneticilline) eigenlijk de voorkeur.

URINEWEGINFECTIES

Omvang van het probleem

In de eerste lijn was in 2012 ongeveer 40% van de *Escherichia coli*-stammen resistent tegen amoxicilline, 15% tegen amoxicilline met clavulaanzuur, 28% tegen trimethoprim en 1% tegen nitrofurantoïne.

Interpretatie van gegevens en gevolgen voor de behandeling

Bij het interpreteren van de resistentie-uitslagen van *Escherichia coli* dient men zich te realiseren dat resistentie een belangrijk maar in sommige gevallen ook een relatief begrip is. Resistentie wordt uitgedrukt in de zogenoemde *minimal inhibitory concentration* (MIC). De Europese afkappunten voor resistentie zijn geformuleerd in de EUCAST-richtlijnen, die uitgaan van de bloedspiegels van bijvoorbeeld amoxicilline bij gangbare doseringen (zie www.eucast.org). De urinespiegels van amoxicilline zijn echter veel hoger. Dit wil zeggen dat men er bij intermediaire resistentie, zoals bij amoxicilline met clavulaanzuur nogal eens wordt gezien, van mag uitgaan dat het antibioticum voldoende werkzaam is mits het adequaat gedoseerd is en mits er geen systemische verschijnselen zoals koorts aanwezig zijn. In dat laatste geval zijn hoge urinespiegels waarschijnlijk niet voldoende en moet het middel, om voldoende werkzaam te zijn in de weefsels, ook hoge bloedspiegels hebben. Bij systemische symptomen is intermediaire resistentie dus wél een reden om voor een ander middel dan amoxicilline met clavulaanzuur te kiezen.

HUIDINFECTIES

Omvang van het probleem

Naast resistentie bij de pneumokok, *Haemophilus influenzae* en *Escherichia coli* is uiteraard ook het resistentiepatroon bij *Staphylococcus aureus* van belang. Deze bacterie is met name van belang bij huidinfecties zoals impetigo. Zoals bekend zijn de meeste stammen resistent tegen penicilline, maar vrijwel al-

tijd gevoelig voor penicillinaseon gevoelige penicillines zoals flucloxacilline en amoxicilline met clavulaanzuur. De resistentiecijfers voor andere antibiotica waren in 2012: 9% tegen claritromycine, 4% tegen doxycycline, 3% tegen cotrimoxazol en 7% tegen fusidinezuur. Opvallend is dat Rijnders et al., naar aanleiding van hun onderzoek in huisartsenpraktijken in het zuiden van ons land, voor stafylokokken onlangs resistentiepercentages tegen fusidinezuur rapporteerden van 23% (uit neuswatten) tot 35% (uit wondkweken).⁷ Wat de oorzaak is van deze opvallende discrepantie tussen gegevens uit de streeklaboratoria en dit onderzoek in de huisartsenpraktijk is onbekend. Mogelijk spelen regionale verschillen een rol.

Interpretatie van gegevens en gevolgen voor de behandeling

Of fusidinezuur nog steeds een goede keuze is voor lokale behandeling van impetigo is dus onzeker. Herhaling van het onderzoek van Rijnders in andere regio's is aangewezen. Voor systemische behandeling is het middel van eerste keuze flucloxacilline. Laatstgenoemd middel heeft vanwege het smalere spectrum en lagere kans op bijwerkingen de voorkeur boven amoxicilline met clavulaanzuur dat middel van tweede keuze is.

MULTIRESISTENTE BACTERIËN IN DE EERSTE LIJN

Tot slot iets over multiresistente bacteriën zoals MRSA (meticillineresistente *Staphylococcus aureus*) en de bacteriën die extended spectrum bètalactamase (ESBL) produceren. MRSA is in de Nederlandse huisartsenpraktijk op dit moment zeldzaam. In 2010 was slechts een kleine 2% van alle gekweekte stafylokokken methicillineresistent en deze kweken waren voornamelijk afkomstig uit de tweede en derde lijn.⁸ Bij patiënten die uit buitenlandse ziekenhuizen komen en bij wie MRSA-dragerschap niet bekend is, is de prevalentie van MRSA 1,9%.⁹ Het risico van een verblijf in een buitenlands ziekenhuis is dus gemiddeld genomen laag en ook de transmissie van MRSA binnen ziekenhuizen lijkt laag te zijn.

Resistentie bij pluimvee, varkens en kalveren

Wat hier wel moet worden vermeld is de aanwezigheid van bepaalde MRSA-stammen bij varkens en kalveren, met per-

Abstract

Verheij ThJM, Bonten MJM. How important is antibiotic resistance in general practice? *Huisarts Wet* 2013;56(2):66-8.

General practitioners should bear the possible antibiotic resistance of bacteria in mind when treating urinary tract or skin infections, whereas this is hardly a problem with respiratory infections. Even so, doctors should remain alert, because in other countries resistance among airway pathogens is also associated with the amount of antibiotics prescribed. A conservative approach to the prescribing of antibiotics remains important. Multiple-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and extended spectrum beta lactamase (ESBL)-producing bacteria are rare in Dutch general practice. While the risk of infection is low after hospitalization in the Netherlands and abroad, the high prevalence of resistant bacteria in intensive livestock farming is cause for vigilance.

Tabel Resistentiepercentages per micro-organisme

	Penicilline/ amoxicilline	Amoxicilline met clavulaanzuur	Doxycycline	Macroliden (erytromycine, claritromycine, azitromycine)	Cotrimoxazol	Trimethoprim	Chinolonen (ciprofloxacine)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2%	2%	10%	9%	7%	–	3%*
<i>Haemophilus influenzae</i>	15%	4%	2%	3%	21%	–	0%
<i>Escherichia coli</i>	40%	15%	–	–	26%	28%	9%
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	1%	4%	9%	3%	–	9%

Bron: NethMap 2012. We zijn dr. Han de Neeling zeer erkentelijk voor het verstrekken van de gegevens.

– = Geen gegevens.

* Moxifloxacine, overige ciprofloxacine

centages die in 2005 respectievelijk 69% en 88% waren. Van de veehouders op deze fokkerijen bleek ongeveer 30% drager. De duur van het dragerschap is echter kort, en de veegerelateerde MRSA-stammen verspreiden zich minder goed dan de typische ziekenhuisgerelateerde MRSA.¹⁰

Ook ESBL-producerende bacteriën, voornamelijk *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae*, komen in de eerste lijn in Nederland vrijwel niet voor. NethMap maakte in 2010 melding van ESBL in minder dan 1% van alle *E. coli*-stammen die afkomstig waren uit de huisartsenpraktijk. Enkele bevindingen in de intensieve veehouderij nopen echter wel tot waakzaamheid. In 2008 vonden Dierikx et al dat ongeveer 15% van alle pluimvee in Nederland ESBL-bacteriën droeg.¹¹ Leverstein-van Hall et al. lieten zien dat ESBL-bacteriën afkomstig van kippen, van kippenvlees in supermarkten en van invasieve infecties bij de mens genetisch niet van elkaar te onderscheiden waren.¹² Inmiddels gaat het RIVM ervan uit dat het merendeel van het in Nederland verkrijgbare kippenvlees en een deel van het varkens- en rundvlees ESBL-positief is. Met het oog op deze resistentie in de intensieve veehouderij en de daaraan gerelateerde risico's voor consumenten worden zoals bekend sinds enige jaren in Nederland pogingen ondernomen om het antibioticumgebruik door dierenartsen en veehouders terug te dringen.

CONCLUSIE

Samengevat is bacteriële resistentie dus bij urineweginfecties en huidinfecties een relevant probleem voor de huisarts, met consequenties voor de behandeling, maar bij luchtweginfecties eigenlijk niet. Dat laatste is een goede zaak, al blijft waakzaamheid geboden. Voorbeelden uit het buitenland hebben aangetoond dat er ook bij luchtwegpathogenen een duidelijke relatie bestaat tussen de hoeveelheid antibiotica die worden voorgeschreven en bacteriële resistentie.¹³ Daarom is het belangrijk om in de huisartsenpraktijk het terughoudende beleid ten aanzien van antibiotica en middelen van eerste keuze zoals dat is aangegeven in de betreffende NHG-richtlijnen, te

behouden en te versterken. Een van de mogelijkheden is het antibioticabeleid, en indien nodig verbeterplannen op dit terrein, tot een vast onderdeel van de praktijkaccreditatie te maken. ■

LITERATUUR

- Bonten MJM. Antibioticaresistente bacteriën: Lessen uit het Maasstad Ziekenhuis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3992.
- Broens EM, Graat EA, Van der Wolf PJ, Van de Giessen AW, De Jong MC. Prevalence and risk factor analysis of livestock associated MRSA-positive pig herds in The Netherlands. *Prev Vet Med* 2011;102:41-9.
- De Kraker ME, Davey PG, Grundmann H; BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 2011;8:e1001104.
- Lambert ML, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: A cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:30-8.
- Verheij ThJM, Hopstaken RM, Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP, et al. NHG-Standaard Acuut hoesten (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2011;54:68-92.
- Van Zuijlen DA, Schilder AG, Van Balen FA, Hoes AW. National differences in incidence of acute mastoiditis: Relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:140-4.
- Rijnders MI, Wolffs PF, Hopstaken RM, Den Heyer M, Bruggeman CA, Stobberingh EE. Spread of the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone (EEFIC) in general practice patients in the south of The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1176-80.
- Wassenberg MW, Kluytmans JA, Box AT, Bosboom RW, Buiting AC, Van Elzakker EP, et al. Rapid screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using PCR and chromogenic agar: A prospective study to evaluate costs and effects. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1754-61.
- Kaiser AM, Schultsz C, Kruihof GJ, Debets-Ossenkopp Y, Vandenbroucke-Grauls C. Carriage of resistant microorganisms in repatriates from foreign hospitals to The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:972-9.
- 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* 2011;17:316-9.
- Dierikx C, Van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Smith H, Mevius D. Increased detection of extended spectrum beta-lactamase producing *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from poultry. *Vet Microbiol* 2010; 145(3-4):273-8.
- Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, Van den Munckhof MP, Van Essen-Zandbergen A, et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:873-80.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.