



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

Advies
Preventie en bestrijding van
carbapenemresistentie in Nederland

Centrum infectieziektebestrijding
26 juni 2014

Contactpersoon: Prof. dr. J.T. van Dissel

Inhoudsopgave

1	Aanleiding en verantwoording	7
2	Probleemstelling: de dreiging van carbapenemresistentie	8
3	Achtergrond	9
3.1	Inleiding	9
3.2	Algemeen: wat is antimicrobiële resistentie?	9
3.3	Wat is carbapenemresistentie precies?	10
4	Bestaande monitoring van carbapenemresistentie in Nederland	12
4.1	Inleiding	12
4.2	Surveillance in de humane gezondheidszorg	12
4.3	Surveillance in dieren	13
4.4	Carbapenemresistentie in het milieu	14
4.5	Carbapenemresistentie in dierlijke producten	15
4.6	Conclusies en aanbevelingen	15
5	Potentiële introducties, bronnen en transmissieroutes	16
5.1	Inleiding	16
5.2	Introductie in de humane gezondheidszorg	16
5.3	Introductie in de veehouderij en gezelschapsdieren	16
5.4	Introductie in dierlijke voedsel(keten)	17
5.5	Introductie en transmissie in het milieu	17
5.6	Conclusies en aanbevelingen	18
6	Handelingsperspectieven	19
6.1	Inleiding	19
6.2	Reizigers en medisch toerisme	19
6.3	Betere monitoring van carbapenemresistentie	19
6.4	Te nemen acties bij dieren na eventuele introductie	20
6.5	Kennishiaten voor wat betreft het milieu	21
6.6	Voedsel	21
6.7	Conclusies en aanbevelingen	22
7	Conclusies en aanbevelingen	23
8	Referenties	24

Samenvatting

In april 2014 geeft de WHO een duidelijk signaal voor de urgentie van resistentieproblematiek af door voor het eerst met een mondiale visie op antimicrobiële resistentie (AMR) te komen. Eén van de belangrijkste dreigingen op het gebied van AMR is carbapenemresistentie. Carbapenemresistente bacteriën zijn bacteriën die niet of in mindere mate gevoelig zijn voor een bepaalde groep antibiotica; de carbapenems. Carbapenems zijn 'reserve' antimicrobiële middelen; ze worden gebruikt als laatste redmiddel bij infecties die veroorzaakt worden door bijzonder resistente micro-organismen. Infecties met carbapenemresistente bacteriën zijn zeer moeilijk te behandelen. De behandeling slaat dan nog maar bij een deel van de patiënten aan.

In het najaar van 2013 wordt Nederland geconfronteerd met een uitbraak van een carbapenemresistente bacterie in een verpleeghuis. In dit geval gaat het om een *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). Mensen kunnen deze carbapenemresistente bacteriën onopgemerkt bij zich dragen. Daarom is alertheid geboden. Hoe meer mensen op deze wijze 'drager' zijn, des te groter de kans dat de bacterie een infectie kan veroorzaken. Zeker als dit bij kwetsbare mensen gebeurt. Een zo ontstane urineweginfectie is dan moeilijk of niet te behandelen. Mensen die drager zijn van of geïnfecteerd met deze bacterie moeten in de betreffende zorginstelling langdurig geïsoleerd worden. Dit is belangrijk om verdere verspreiding te voorkomen maar heeft ethische, organisatorische en financiële consequenties. Dit was voor wetenschappers aanleiding om hun zorg te uiten over verdere verspreiding.

De ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en Economische Zaken (EZ) hebben het Centrum infectieziektebestrijding (CIb) daarom gevraagd om over verdere versterking van het beleid voor preventie en bestrijding van carbapenemresistentie te adviseren. In dit beleidsadvies worden een aantal aanbevelingen gedaan. Het is belangrijk om deze te blijven toetsen aan nieuwe innovatieve ontwikkelingen en maatregelen tegen andere resistente bacteriën. Het grootste risico voor de volksgezondheid is dat steeds meer kwetsbare mensen blootgesteld worden aan carbapenemresistente bacteriën, waardoor meer mensen moeilijk of helemaal niet meer te behandelen zijn. Experts zijn het er daarom over eens dat de potentiële dreiging zo groot is dat introductie en verspreiding van carbapenemresistentie zoveel mogelijk beperkt moet worden. Aandacht voor adequaat en beperkt, dus verantwoord, antibioticagebruik en optimale infectiepreventie zijn hierbij het belangrijkste. Het te voeren beleid ten aanzien van carbapenemresistentie en andere bijzonder resistente micro-organismen (BRMO's) kan worden samengevat als 'search en control'-beleid'. De onderstaande aanbevelingen dragen hieraan bij.

1. Huidige monitoring in de humane gezondheidszorg

De bestaande monitoring van gebruik en resistentie in de humane gezondheidszorg geeft een goed inzicht in landelijke trends van resistentie bij klinisch relevante micro-organismen. De gegevens worden jaarlijks samengebracht en beschreven in de Nethmap/Maran-rapportage waarin ook resistentiecijfers van landbouwhuisdieren zijn opgenomen. Ziekenhuizen zijn zelf verantwoordelijk voor de monitoring van resistentie en het voorkomen van verdere verspreiding bij incidentele introductie. Ziekenhuizen hebben toegezegd dat zij uitbraken en clusters van resistente micro-organismen tijdig en adequaat melden in het signaleringsoverleg zorggerelateerde infecties/antimicrobiële resistentie.

Het is niet altijd goed in beeld wie er in andere zorginstellingen dan ziekenhuizen (zoals verpleeghuizen en revalidatiecentra) drager zijn van carbapenemresistente bacteriën. De communicatie over bestrijding en dragerschap tussen zorginstellingen onderling en tussen ziekenhuizen, GGDen en andere zorginstellingen kan daarom verbeterd worden. Hiervoor worden in

diverse regio's al structuren opgericht. Zolang carbapenem resistentie beperkt voorkomt in Nederland, wordt het huidige "search and control" beleid in ziekenhuizen als voldoende beschouwd. In verpleeghuizen en de algemene bevolking wordt het voorkomen van carbapenem resistentie op dit moment nog onderzocht. Zo wordt op dit moment nagegaan of verpleeghuizen ook kunnen aansluiten bij het signaleringsoverleg zorggerelateerde infecties/antimicrobiële resistentie.

2. Eisen voor toekomstige monitoring in mensen

Introductie van carbapenemresistente bacteriën in de humane gezondheidszorg kan zonder adequate maatregelen leiden tot uitbraken en uiteindelijk tot brede verspreiding, als de eerste infecties onopgemerkt zouden blijven. Als het dragerschap (kolonisatie zonder infectie) in mensen en dieren toeneemt en het ook vaker voorkomt in het milieu en het voedsel om ons heen dan neemt de kans op infecties met carbapenemresistente bacteriën in de Nederlandse bevolking ook toe. Er zullen dan hogere eisen gesteld worden aan het opsporen van dragerschap (screening), (lokale) hygiëne en infectiepreventie maatregelen. Er zullen meer mensen geïsoleerd moeten worden en dit zal ook ethische vragen oproepen en organisatorische en sociale consequenties hebben. Hoe eerder en vollediger transmissie in kaart gebracht wordt, des te effectiever carbapenem resistentie bestreden kan worden. Geadviseerd wordt daarom om te onderzoeken hoe verspreiding binnen en tussen zorginstellingen sneller opgemerkt kan worden (search) zodat bestrijding (control) gericht ingezet kan worden. Het gaat hier om verschillende aandachtspunten:

- Het koppelen van epidemiologische, microbiologische en klinische gegevens om een completer beeld te krijgen van de gekoloniseerde en/of geïnfecteerde patiënten. Zo is er een sneller beeld van transmissieroutes en kan de bron sneller opgespoord worden. Hierbij is de verbinding met de eerstelijnsgezondheidszorg belangrijk.
- Het versnellen van de gegevensverwerking. Hierbij is implementatie van een gemeenschappelijke elektronische taal tussen laboratoria essentieel. Ook dit draagt bij aan het opsporen van bronnen.
- Het uitvoeren van aanvullende microbiologische analyses (typeren) om meer inzicht te krijgen in bronnen en transmissie. Om uniform interpreteerbare gegevens te kunnen vergelijken, moet dit geregisseerd plaatsvinden.
- Het afstemmen en uitwisselen van "landelijke" bevindingen met regionale initiatieven en structuren. De verbinding tussen bijvoorbeeld GGD'en en zorgprofessionals in instellingen is niet optimaal geregeld. Om dit beter te faciliteren zijn enkele regionale netwerken opgericht. Deze netwerken kunnen een integraal onderdeel worden van bestrijding. Gezien de grootte van de dreiging moeten nu wèl stappen gemaakt worden om een koppeling van data te realiseren. Het CIb kan hierin een coördinerende rol spelen. De winst is een beter inzicht in het vóórkomen, bronnen, risicofactoren, transmissieroutes, en ziektelast, niet alleen op het gebied van carbapenemresistentie maar ook op het gebied van andere resistentieproblematiek en uitbraken van infectieziekten. Proportionaliteit van infectiepreventie maatregelen zoals bijvoorbeeld isolatie en intensieve zorghygiëne moeten zorgvuldig bepaald worden.

3. Carbapenemresistentie in dieren

Ook dieren kunnen gekoloniseerd raken met carbapenemresistente bacteriën en zo voor verspreiding zorgen. Het is daarom belangrijk om ook de veehouderij te betrekken in het beleid voor preventie en bestrijding van carbapenemresistentie. Transmissie van carbapenemresistentie naar veehouderij is ongewenst omdat vermeerdering en verspreiding van carbapenemresistente bacteriën in Nederland

dan snel zou kunnen gaan. Het vóórkomen van carbapenemresistentie bij voedselproducerende dieren en gezelschapsdieren wordt daarom gemonitord. Hoe groot de kans is op introductie en grootschalige verspreiding in de veehouderij en gezelschapsdieren is moeilijk te kwantificeren en hangt onder meer af van de mate waarin carbapenemresistente bacteriën zullen circuleren en welke handelsstromen met dieren plaatsvinden.

Carbapenemresistente bacteriën zijn tot op heden niet in Nederlandse dieren/dierproducten aangetroffen. Wanneer carbapenemresistente bacteriën wel aangetroffen worden, dienen maatregelen overwogen te worden om verdere verspreiding tegen te gaan. Een veterinaire meldplicht zou kunnen helpen om deze maatregelen sneller in te voeren. Antibiotica behorende tot de carbapenems zijn niet geregistreerd voor gebruik in dieren. De geraadpleegde experts schatten dat de kans dat consumptie van vlees of andere levensmiddelen op dit moment leidt tot een besmetting met carbapenemresistente bacteriën, klein is. Daarom worden er geen aanvullende maatregelen ter controle van voedingsmiddelen geadviseerd.

4. Kennislacunes in kaart brengen

Antimicrobiële resistentie is een complex probleem en de velerlei factoren die bijdragen aan het ontstaan, de selectie en verspreiding zijn niet altijd duidelijk. In het geval van carbapenemresistentie zijn er twee belangrijke kennishiaten geïdentificeerd. 1) Het is onduidelijk hoe lang mensen drager blijven. Onderzoek hiernaar kan mogelijk opgepakt worden in bestaande of geplande programma's. 2) Het is momenteel onduidelijk welke rol het milieu kan spelen in de transmissie tussen bijvoorbeeld menselijke en dierlijke reservoirs. Om deze laatste vraag te beantwoorden, wordt op dit moment een wetenschappelijke literatuurstudie in opdracht van ZonMW uitgevoerd. Deze literatuurstudie gaat niet specifiek over carbapenemresistentie maar over verspreiding van vaker voorkomende resistente bacteriën. De resultaten zijn ook gedeeltelijk bruikbaar voor analyses op het gebied van carbapenemresistentie. De conclusies worden najaar 2014 verwacht. Deze kennis kan gebruikt worden om te bepalen of ook in het milieu monitoring moet plaatsvinden.

5. Conclusies en aanbevelingen

Op dit moment komt carbapenemresistentie in Nederland sporadisch voor. De gevolgen zijn tot nu toe beperkt gebleven en alleen in de humane gezondheidszorg zichtbaar geweest. De consequenties van carbapenemresistentie op de langere termijn zijn nog niet precies in te schatten en het is daarom van belang om de ontwikkelingen goed te volgen. De consequenties van eventuele verspreiding, de 'dreiging', zijn dusdanig serieus dat geadviseerd wordt om het humane monitorsysteem toekomstbestendiger te maken. Een goede discussie tussen experts en beleidsmakers over urgentie, proportionaliteit en uitvoerbaarheid van "search and control" maatregelen is essentieel.

Voor de veehouderij en voedsel worden momenteel geen aanvullende maatregelen geadviseerd. Mocht carbapenem resistentie in de veehouderij worden aangetroffen, dan zullen verschillende maatregelen moeten worden overwogen. Door intensief in te zetten op monitoring en infectiepreventie zullen de gevolgen zo beperkt mogelijk blijven.

De aanpak van carbapenemresistentie kan niet los worden gezien van andere resistentieproblematiek. Ontwikkeling van nieuwe antibiotica en verantwoord gebruik van antibiotica spelen ook hier een belangrijke rol. Innovatieve ontwikkelingen moeten goed bewaakt worden.

1 Aanleiding en verantwoording

Dit advies is opgesteld op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en het ministerie van Economische Zaken. Gedurende het afgelopen jaar was er regelmatig aandacht voor carbapenemresistentie. Een uitbraak in een verpleeghuis leidde tot zorg dat carbapenemresistente bacteriën zich verder zouden verspreiden. De ministeries hebben daarom vragen gesteld over de actuele situatie, mogelijke bronnen en verspreiding, en de grootste dreigingen.

In dit beleidsadvies wordt beschreven om welke bacteriën het gaat, in welke mate deze vóórkomen, en in hoeverre de bestaande monitoring adequaat is. Waar mogelijk wordt geschetst welke bronnen en transmissieroutes zijn beschreven of het meest waarschijnlijk zijn en welke het grootste risico voor de volksgezondheid vormen.

In een brief aan de Tweede Kamer (juli 2013) heeft de minister van VWS haar algemene beleid ten aanzien van antibioticaresistentie uiteengezet. Er zijn naar aanleiding van deze brief veel activiteiten in gang gezet. In dit advies wordt specifiek en aanvullend over carbapenemresistentie geadviseerd. Deze maatregelen hebben ook een gunstig effect op de bestrijding van andere bijzonder resistente micro-organismen. Het is belangrijk om ook oog te houden op nieuwe ontwikkelingen.

Het voorliggende advies is mede gebaseerd op de conclusies van een bijeenkomst in december 2013 waar experts de problematiek rond carbapenemresistentie in relatie tot landbouw en voedsel hebben besproken. Voor overige onderwerpen heeft het CIb experts uit het veterinaire, humane en milieu domein geconsulteerd. Deels zijn deze experts werkzaam op het RIVM. Het veterinaire gedeelte is geschreven door experts van het Centraal Veterinair Instituut en de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht. Aan het humane gedeelte hebben verschillende artsen-microbioog meegewerkt.

2 Probleemstelling: de dreiging van carbapenemresistentie

Carbapenems zijn antibiotica met een breed werkingsspectrum. Carbapenems worden ingezet tegen micro-organismen die resistent zijn tegen eerste- en tweedelijns antibiotica en vormen daarmee een klasse van 'reserve' antimicrobiële middelen; ze worden gebruikt als laatste redmiddel bij infecties die veroorzaakt worden door bijzonder resistente micro-organismen (BRMO's).

Carbapenemresistente bacteriën zijn veelal darmbacteriën. Infecties met dergelijke bacteriën zijn zeer moeilijk te behandelen en komen vooral voor bij kwetsbare mensen waarbij de infectie dan vaak ernstig verloopt. In zorginstellingen waar relatief veel antibiotica gebruikt worden én kwetsbare mensen verblijven, is de dreiging het grootst.

Op dit moment komen carbapenemresistente bacteriën in Nederland sporadisch voor. Daarom is het inperken van verdere verspreiding bij de incidentele (kleine) clusters patiënten in Nederland nog mogelijk. Het grootste risico voor de volksgezondheid is dat verspreiding van carbapenemresistente bacteriën ertoe leidt dat steeds meer kwetsbare mensen blootgesteld worden en het aantal moeilijk of niet te behandelen infecties toeneemt. Dit kan uiteindelijk leiden tot meer sterfte. Experts vinden daarom dat verspreiding voorkomen moet worden. Daarom wordt voor de humane gezondheidszorg, veehouderij en gezelschapsdieren, milieu en voedsel gekeken of de monitoring en bestrijding adequaat is. Dit gebeurt nadat de problematiek van carbapenemresistentie geschetst is. Daarnaast is bepaald welke acties nu overwogen kunnen worden om de monitoring en bestrijding toekomstbestendiger te maken.

3 Achtergrond

3.1 Inleiding

Antibioticaresistentie kent vele verschijningsvormen. Soms is resistentie gericht tegen één type antibioticum, en soms tegen meerdere soorten. In het laatste geval zijn er situaties dat er bijna geen behandelingsopties meer over zijn. Verschillende soorten bacteriën kunnen resistent zijn. Hoe snel en op welke manier de bacterie zich kan verspreiden en hoe snel mensen geïnfecteerd raken, is afhankelijk van de soort bacterie en het gebruik van antibiotica. Resistentie kan ook overgedragen worden tussen bacteriën. Resistentie kan bijvoorbeeld uitgewisseld worden tussen onschadelijke milieu-bacteriën en bacteriën die infecties bij mensen kunnen veroorzaken. Mensen kunnen ongemerkt drager zijn of daadwerkelijk ernstig ziek worden door infecties.

3.2 Algemeen: wat is antimicrobiële resistentie?

Micro-organismen noemen we resistent tegen antibiotica wanneer zij zich, in aanwezigheid van antimicrobiële middelen, nog kunnen handhaven of vermenigvuldigen. Bacteriën kunnen op verschillende manieren resistent worden tegen antibiotica. Bijvoorbeeld door enzymen (speciale eiwitten) te produceren die antibiotica afbreken of inactiveren. Ook kan bacteriële celwand ondoordringbaar zijn voor antibiotica. Antibioticumresistentie is vastgelegd in de genetische informatie van bacteriën, de zogenaamde resistentiegenen. Het zorgvuldig in kaart brengen van resistentiemechanismen is belangrijk om kennis te verwerven over de verspreiding ervan en om verdere verspreiding te voorkómen maar is ingewikkeld.

Resistente bacteriën zijn niet altijd eenvoudig te herkennen en er ontstaan regelmatig nieuwe varianten van resistente bacteriën. In het kader van behandeling van de patiënt en het voorkómen van verspreiding, is het belangrijk om te weten tegen welke antibiotica de resistent gericht is, hoe klinisch relevant de resistentie van de bacteriën is, en wat de bron van de resistente bacteriën is. Om dit in kaart te brengen, is vaak een combinatie van klassieke en moleculaire diagnostische methodes noodzakelijk die gecombineerd worden met klinische en epidemiologische data. Bij klassieke diagnostische methodes worden ziekmakende bacteriën in bijvoorbeeld bloed of feces in het laboratorium door middel van "kweken" vermenigvuldigd en getest of de groei geremd wordt door antibiotica. Door bacteriën ook te kweken in aanwezigheid van verschillende antibiotica, kan bepaald worden welke antibiotica werkzaam zijn. Gevoelige bacteriën worden gedood of zullen stoppen met uitgroeien in aanwezigheid van antibiotica. Resistente bacteriën daarentegen zullen bij antibiotica blijven uitgroeien.

Bacteriën kunnen in patiëntmateriaal ook aangetoond worden door moleculaire methoden waarbij het genetische materiaal, het DNA van de bacteriën, specifiek wordt vermenigvuldigd. Door analyse van het DNA kan ook vastgesteld worden of er resistentiegenen aanwezig zijn. De keuze welke genen geanalyseerd worden, is belangrijk. Wat niet getest wordt, wordt niet gezien. Genetische analyses geven meestal geen uitsluitsel over de precieze werkzaamheid van antibiotica.

Middels DNA-analyse kunnen bacteriën getypeerd worden, dat wil zeggen: er kan vastgesteld worden of twee bacteriën mogelijk van dezelfde bron afkomstig zijn en wat de identiteit van bepaalde resistentiegenen is. Dit noemt men het typeren van bacteriën en resistentiegenen.

De genen die coderen voor antibioticumresistentie, kunnen gelegen zijn op het DNA van het chromosoom van de bacterie of op de kleinere en meer mobiele

plasmiden (circulair DNA). Als resistentiegenen op mobiele stukjes DNA zitten, zal uitwisseling vaak gemakkelijker plaatsvinden. Op plaatsen waar antibioticum-gevoelige en resistente bacteriën naast elkaar leven, zoals bijvoorbeeld in de darm of het riool, kan overdracht van resistentiegenen plaatsvinden. Zo kunnen resistentiegenen van bacteriën die meestal geen infecties bij mensen veroorzaken, overgedragen worden op bacteriën die wel vaak infecties veroorzaken.

Mensen en dieren dragen veel bacteriën met zich mee. De meeste van deze bacteriën zijn altijd aanwezig op of in ons lichaam en zijn essentieel omdat zij bijvoorbeeld een rol spelen bij het verteren van voedsel of bescherming bieden tegen vreemde indringers. Dit zijn commensale bacteriën. Bij gezonde mensen veroorzaken dergelijke commensale bacteriën geen infecties maar in een situatie waarin de afweer verminderd is, bijvoorbeeld door medicijngebruik, oudere leeftijd of operatiewonden, kunnen commensale bacteriën wel een infectie en ziekte veroorzaken. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren na een operatie of andere invasieve ingrepen. Deze infecties kunnen, als het om resistente bacteriën gaat, moeilijk te behandelen zijn. Hoe ernstig een dergelijke commensale infectie verloopt, hangt af van gastheerfactoren als leeftijd, weerstand en gezondheidstoestand.

In een omgeving waar veel antibiotica worden gebruikt, zoals in zorginstellingen, is er sprake van selectiedruk: bacteriën die van nature resistent zijn, of resistentiegenen hebben verkregen, kunnen zich vermenigvuldigen terwijl gevoelige bacteriën gedood worden of zich in ieder geval niet meer kunnen vermenigvuldigen. De resistente bacteriën hebben minder concurrentie om bijvoorbeeld voedingsstoffen en kunnen uitgroeien. Verkeerd en overmatig antibioticagebruik leidt tot een toename van resistente bacteriën. Dit geldt vooral bij de inzet van overmatig breed-spectrum antibiotica. Deze antibiotica worden vaak gebruikt omdat ze werkzaam zijn tegen veel verschillende bacteriën.

In welke mate en in welk tempo de resistente bacteriën zich door een zorginstelling of open populatie verspreiden, hangt af van hoe makkelijk de bacterie van mens op mens overgedragen wordt en nieuwe gastheren besmet en koloniseert. Daarnaast is het van belang of er al dan niet adequate hygiëne maatregelen worden toegepast: een zorgvuldige hygiëne verhindert de overdracht van mens op mens.

Veel bacteriesoorten kunnen zich ook in andere (zoog)dieren dan de mens vermenigvuldigen. In dat geval kunnen dieren reservoirs vormen waardoor de blootstelling van mensen verder kan toenemen.

Mensen en dieren kunnen een infectie hebben of drager van een bepaalde bacterie zijn. In het eerste geval wordt de infectie opgemerkt omdat er ziektesymptomen optreden en wordt er actie ondernomen om de infectie te behandelen. Bij dragerschap of bij een asymptomatische infectie blijft de bacterie, als er niet actief naar gezocht wordt, onopgemerkt. De bacterie kan zich dan ongemerkt verspreiden, zeker indien de meeste dragers niet tot een risicogroep behoren en minder kans hebben om ziek te worden en als gekoloniseerd herkend te worden.

3.3 Wat is carbapenemresistentie precies?

Carbapenemresistente bacteriën zijn bacteriën die niet of in mindere mate gevoelig zijn voor een bepaalde groep antibiotica, de carbapenems. Voor het testen en interpreteren van de mate van gevoeligheid gelden internationale standaarden. Veel carbapenemresistente bacteriën behoren tot de zogenaamde *Enterobacteriaceae* (groep van veel voorkomende darmbacteriën). Carbapenemresistente bacteriën worden gerekend tot de groep BRMO. BRMO's zijn bacteriën die resistent zijn tegen de meeste antibiotica van eerste keus of

tegen een combinatie van therapeutisch belangrijke antibiotica. Voor het omgaan met BRMO's in de gezondheidszorg zijn richtlijnen opgesteld. Deze richtlijnen worden landelijk vastgesteld door de Stichting Werkgroep Infectiepreventie (WIP).

De behandeling van infecties door carbapenemresistente bacteriën is moeilijk omdat deze resistentie vaak samengaat met resistentie tegen verschillende andere antimicrobiële middelen. Hierdoor is het aantal antibiotica dat nog ingezet kan worden klein, soms zelfs beperkt tot slechts één antibioticum of helemaal geen. Niet zelden is dit laatste antibioticum een toxisch middel (zoals colistine) met kans op ongewenste bijwerkingen.

Carbapenemresistentie is vaak het gevolg van de productie van enzymen, carbapenemases, die carbapenems en een aantal andere antibiotica afbreken. Er zijn verschillende soorten carbapenemases bekend. Ook deze resistentiegenen kunnen zich verspreiden van de ene bacterie naar de andere. Naast de productie van carbapenemases kunnen carbapenemresistente bacteriën ook andere resistentiemechanismen in zetten tegen carbapenems. Dit betreft meestal veranderingen in chromosomale genen die ervoor zorgen dat het antibioticum niet goed in de bacterie kan doordringen.

Enterobacteriaceae zijn een familie van veelvoorkomende bacteriesoorten die relatief gemakkelijk stukjes mobiel DNA met daarop resistentiegenen met elkaar kunnen uitwisselen. De mate waarin dit gebeurt, varieert per gen en per bacteriesoort. Verspreiding kan snel en mondiaal plaatsvinden. *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) is voor het eerst gevonden in het oosten van de Verenigde Staten. KPC is vandaar via patiënten verspreid naar Israël, Griekenland, Colombia en komt daar nu veel voor.

Carbapenems zijn 'reserve' antimicrobiële middelen en zijn een laatste redmiddel bij infecties veroorzaakt door BRMO's. De carbapenems die in Nederland zijn geregistreerd zijn meropenem, ertapenem, doripenem en imipenem/cilastatine. Ze kunnen alleen intraveneus worden toegediend. Meropenem wordt in Nederland het vaakst toegepast. De afgelopen tien jaar is er een gestage toename van het gebruik van meropenem zichtbaar van 0.5 DDD/100 patiënt-dagen in 2003 tot 1.5 DDD/100 patiënt-dagen in 2012 (DDD=standaarddagdoseringen). Universitaire ziekenhuizen gebruiken het meeste meropenem (2.7 DDD/100 patiënt-dagen) vergeleken met 1.00 en 0.8 DDD/100 patiënt-dagen in grote opleidingsziekenhuizen en algemene ziekenhuizen.

Carbapenems zijn niet geregistreerd voor dieren en mogen in dieren dus niet worden gebruikt. Er zijn geen maximale residulimieten vastgesteld, wat betekent dat het gebruik bij voedselproducerende dieren verboden is. Een uitzondering daarop is de cascade regeling die beschrijft dat ingeval van diergeneeskundige noodzaak waarbij is aangetoond dat er geen alternatieven beschikbaar zijn (andere middelen voor zelfde diersoort, andere middelen in het buitenland), een dierenarts in exceptionele gevallen een humaan middel mag voorschrijven. Deze regeling geldt alleen voor gezelschapsdieren. Gebruik bij dieren is zeer incidenteel.

4 Bestaande monitoring van carbapenemresistentie in Nederland

4.1 Inleiding

In de humane gezondheidszorg wordt carbapenemresistentie om verschillende redenen gemonitord: patiëntdiagnostiek is noodzakelijk om een goede behandeling in te kunnen zetten, beperken van verspreiding zorgt voor minder blootstelling van kwetsbare mensen en landelijke trends geven inzicht in de omvang van de dreiging voor de volksgezondheid. Er wordt ook in de veehouderij gemonitord, omdat resistente bacteriën zich in dieren kunnen vermenigvuldigen en er op deze manier een reservoir gevormd kan worden. Vanuit deze reservoirs kan dan verdere verspreiding optreden. Het milieu kan een rol spelen in de transmissie tussen verschillende reservoirs.

4.2 Surveillance in de humane gezondheidszorg

Casusdefinitie in de humane gezondheidszorg

De Werkgroep Infectiepreventie (WIP) en CIB benoemen in richtlijnen carbapenemresistente bacteriën tot bacteriën die relevant zijn voor patiëntenzorg en de maatregelen die noodzakelijk geacht worden om verspreiding tegen te gaan. Iedere zorginstelling is ervoor verantwoordelijk dat de infectiepreventie lokaal op orde is en dat betreffende richtlijnen geïmplementeerd en nageleefd worden. De IGZ houdt toezicht op implementatie en naleving.

Surveillance van carbapenemresistentie in zorginstellingen

Het CIB brengt het vóórkomen van BRMO's, waaronder carbapenemresistentie op verschillende manieren in kaart.

- a. Monitoring van resistentie met behulp van het monitoringssysteem ISIS-AR. In dit surveillanceprogramma worden systematisch routinematig verkregen resistentiedata verzameld.
- b. Het signaleringsoverleg-ZI/AMR. In dit platform worden meldingen van uitbraken en bestrijdingsvragen besproken. Inmiddels is deelname aan het SO-ZI/AMR tot veldnorm verheven en is deelname niet vrijblijvend.
- c. Een surveillanceprogramma in verpleeghuizen

ad a. ISIS-AR en microbiologische analyses

ISIS-AR is een monitoringssysteem waarmee landelijke trends in resistentie inzichtelijk gemaakt kunnen worden, die vervolgens kunnen dienen als basis voor beleid. Daarnaast gebruiken veel ziekenhuizen ISIS-AR om het vóórkomen van resistentie in hun eigen instelling te vergelijken met het landelijke beeld. Ongeveer de helft van de Nederlandse medisch microbiologische laboratoria is op dit moment aangesloten op ISIS-AR. Uit ISIS-AR blijkt dat het vóórkomen van carbapenemresistentie in Nederland zeldzaam is. Voor verschillende soorten Enterobacteriaceae zoals *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, en *E. cloacae* geldt dat tussen de 0,14% en 0,20% van de stammen resistent is (gemeten tussen 2010 en 2014). Vergeleken met andere Europese landen is dit erg laag. De gegevens die voor ISIS-AR gebruikt worden, zijn afkomstig van routine microbiologische diagnostiek die bij zieke mensen verricht wordt. Veel gegevens zijn afkomstig van opgenomen patiënten.

ad b. Signaleringsoverleg zorginfecties/antimicrobiële resistentie (SO-ZI/AMR)

Een aantal recente uitbraken van resistente micro-organismen is voor professionals in samenwerking met het RIVM aanleiding geweest een

signaleringsoverleg in te richten voor uitbraken van infecties binnen zorginstellingen. Doel is om uitbraken tijdig te signaleren zodat op tijd maatregelen genomen kunnen worden. Het SO-ZI/AMR is gestart in april 2012. Meldingen kunnen plaatsvinden via een (besloten) website. Een belangrijk criterium voor melding is wanneer de continuïteit van zorg in gevaar komt. Dit kan een (dreigende) sluiting van een (deel van een) afdeling zijn. Signalen komen in eerste instantie van ziekenhuizen maar ook andere zorginstellingen worden gestimuleerd te melden. Tijdens het overleg worden signalen besproken en worden de mogelijke consequenties voor (andere) zorginstellingen, professionals en risicogroepen in de bevolking beoordeeld. Het overleg beoordeelt niet de kwaliteit van de zorghygiëne en infectiepreventiemaatregelen binnen de instelling. Sinds 1 maart 2014 wordt actief nagevraagd bij het melden van een uitbraak of het eerste geval afkomstig is uit een buitenlands ziekenhuis om het belang van introductie door reizigers te bepalen.

ad c. Resistentie in verpleeghuizen

Het CIb bepaalt ook het vóórkomen van resistentie in verpleeghuizen. Omdat hier normaal gesproken niet of nauwelijks routinematig diagnostiek wordt gedaan, moet verzameling en analyse binnen een apart monitoringsprogramma, dus buiten reguliere zorg om, uitgevoerd worden. In dit programma is in een dwarsdoorsnede-onderzoek bij meer dan 4000 verpleeghuisbewoners wonend op 50 locaties van 15 zorggroepen bekeken of zij drager zijn van carbapenemresistente en andere BRMO bacteriën. In maart 2014 werden de laatste huizen geïnccludeerd. Derde kwartaal 2014 worden de eerste resultaten verwacht. Naar aanleiding van deze resultaten kan vervolgonderzoek en/of monitoring ingesteld worden met als doel om verder inzicht te krijgen in de resistentieproblematiek in Nederlandse verpleeghuizen en welke problematiek speelt.

4.3 Surveillance in dieren

Casusdefinitie in dieren

Bij de veehouderij is het tijdig opsporen van resistentie het belangrijkste doel om verdere verspreiding te kunnen voorkomen. Er is gekozen om de genen die coderen voor carbapenemresistentie op te sporen omdat dat de meest gevoelige methode is. Onder andere fecesmonsters worden verzameld en genetisch geanalyseerd. Pas bij de detectie van bepaalde resistentiegenen wordt bekeken in welke bacteriën deze genen vóórkomen, of deze bacteriën infecties kunnen veroorzaken of voor verspreiding van resistente bacteriën in de veestapel kunnen zorgen.

Het gaat in het geval van carbapenemresistentie vooral over de introductie van overdraagbare carbapenemase-genen in Enterobacteriaceae. Daarnaast zal chromosomaal-gecodeerde carbapenemase-resistentie (dus niet gelegen op een stukje mobiel DNA) overdraagbaar pathogeen (zoals *Salmonella enterica*) reden kunnen zijn tot maatregelen.

Surveillance van carbapenemresistentie bij landbouwhuisdieren

In Nederland is tot op heden geen carbapenemresistentie aangetoond in de veehouderij.

In Duitsland is al wel carbapenemresistentie gevonden in varkens en kippen. Dit betrof een VIM-1 gen in combinatie met een ACC-1 AmpC-type beta-lactamase. Ook is in Duitsland in 2013 OXA-48 gevonden in een gezelschapsdierenkliniek in Hessen. Dit betrof een langdurige besmetting met typische "ziekenhuis"-infecties door *E. coli* en *Klebsiella*. Deze stammen waren carbapenem- en ESBL-positief. In een roofvogel in Duitsland is een NDM-1 producerende *Salmonella corvallis* aangetroffen. In China is het voorkomen van NDM-1 in *Acinetobacter* spp. in voedselproducerende dieren beschreven.

Omdat er veel handel in levende dieren tussen Duitsland en Nederland plaatsvindt, is in 2012 gestart met een initiële screening op het vóórkomen van carbapenemases in landbouwhuisdieren. Dit is gefaseerd aangepakt. In 2012 is er gescreend op carbapenemases in *E. coli* van vleeskuikens, kalkoenen, vleesvarkens, vleeskalveren en melkvee. Daarnaast werden vanaf 2012 alle ESBL-verdachte isolaten (*E. coli* en *Salmonella*) die in het resistentie monitoringprogramma (MARAN) zijn gevonden, gescreend op carbapenemases. De keuze voor de ESBL-producerende bacteriën was gebaseerd op de literatuur waaruit blijkt dat carbapenemase-producenten meestal ook ESBL-positief zijn. Er werd geen resistentie tegen carbapenems gevonden. Het in 2013 gepubliceerde uitvoeringsbesluit over AMR-monitoring bij zoönotische en commensale bacteriën is de wettelijke basis voor de uitgevoerde surveillance, al is bijvoorbeeld de analyse mest een aanvullende activiteit.

In 2013 is een nieuwe methode ingezet die gevoeliger is voor het vinden van carbapenemases. Fecesmonsters die in het kader van reguliere antimicrobiële resistentie monitoring van vleeskuikens, vleesvarkens, vleeskalveren en melkvee, op slachthuizen en deels bedrijven (melkvee) door de NVWA verzameld worden, worden ook onderzocht op carbapenemase producerende bacteriën. Positieve uitslagen van de testen zijn aanleiding voor aanvullend onderzoek en zouden uiteindelijk aanleiding kunnen zijn tot ingrijpen. Incidenteel werden carbapenemases gedetecteerd in milieu-organismen welke geen bron zijn voor verspreiding tussen dieren of naar de mens en niet voldoen aan de casusdefinitie.

In 2014 wordt de hierboven beschreven surveillance voortgezet. Dit betreft zowel het onderzoek naar carbapenemases in bacteriën die uit vlees en mest van dieren worden geïsoleerd, onderzoek in ESBL producerende dieren en het detectie van genen in mestmonsters van landbouwhuisdieren. Dit sluit aan bij het eind 2013 gepubliceerde wetenschappelijke rapport van European Food Safety Authority (EFSA) over carbapenemases in het ecosysteem van voedselproducerende dieren. Hierin wordt geadviseerd om een actief surveillanceprogramma naar carbapenemases in dieren uit te voeren en acties ter inperking te ondernemen indien deze ook gevonden worden. Deze adviezen zijn enerzijds gericht op het voorkómen van het gebruik van carbapenems in landbouwhuisdieren en het restrictieve gebruik van andere antibiotica. EFSA geeft bovendien opties voor inperkende maatregelen voor zowel de dieren, het betrokken personeel en de dierlijke producten indien carbapenemases in Enterobacteriaceae worden gevonden. Bovendien adviseert EFSA een gedetailleerde genotypische typering uit te voeren, om de bronnen op te sporen en het effect van de inperkende maatregelen goed te controleren.

Surveillance van carbapenemresistentie bij gezelschapsdieren

Er wordt in 2014 door de Faculteit Diergeneeskunde een monitoringsprogramma gestart bij dieren in gezelschapsdierenklinieken die langdurig behandeld worden met antibiotica. Voor honden betreft dit dieren met een huidontsteking die weken tot maanden met antibiotica worden behandeld. Voor katten zullen monsters uit de routinediagnostiek gebruikt worden waarvan in ieder geval een deel (langdurig) met antibiotica behandeld is. Daarnaast worden multiresistente bacteriën die in de kliniek worden gevonden, op carbapenemases onderzocht.

Het doel van monitoring van carbapenemresistentie bij gezelschapsdieren is het signaleren van het vóórkomen ervan in een populatie dieren die in zeer nauw contact samenleeft met de mens.

4.4 Carbapenemresistentie in het milieu

Casusdefinitie in milieu

In het milieu, net als bij mensen en dieren, komen veel bacteriën voor, ook resistente. Niet elke resistente bacterie die voorkomt in het milieu, vormt een bedreiging voor de mens. Dit is pas het geval als de resistentiegenen vóórkomen in bacteriën waaraan de mens wordt blootgesteld en wordt besmet. De gevonden bacteriën moeten daarnaast ook nog mensen kunnen besmetten, koloniseren en infecties veroorzaken. Soms zijn uitgebreide genetische analyses nodig om vast te stellen om welk resistentiegen en om welke bacterie het precies gaat. Dit is nodig om te kunnen bepalen of het om een van nature voorkomende niet-schadelijke bacterie gaat of om een dreiging voor de volksgezondheid.

Surveillance in het milieu

Op dit moment wordt de aanwezigheid van carbapenem resistente Enterobacteriaceae in oppervlaktewater, rioolwater, bodem en lucht niet gemonitord.

4.5 Carbapenemresistentie in dierlijke producten

Omdat carbapenemresistentie sporadisch voorkomt in de humane populatie en nog niet gesignaleerd is in de veehouderij in Nederland, hebben veterinaire en humane experts tijdens een bijeenkomst op 16 december 2013 geconcludeerd dat de surveillance in dieren op dit moment voldoende is.

4.6 Conclusies en aanbevelingen

Bij zowel mensen als dieren is nu duidelijk wanneer detectie van carbapenemresistentie aanleiding is om maatregelen te nemen (humane gezondheidszorg) of te overwegen (veehouderij). Het beleid - noodzakelijkerwijs slechts een momentopname - zal regelmatig beoordeeld en heroverwogen moeten worden.

Carbapenemresistentie wordt zowel in mensen als dieren gemonitord. In de humane gezondheidszorg komt carbapenemresistentie vooralsnog zeer beperkt voor. Er zijn geen aanwijzingen dat carbapenemresistente bacteriën voorkomen in de Nederlandse veehouderij.

Er is op dit moment geen aanleiding om de surveillance in voedsel te intensiveren.

Het is niet duidelijk hoelang mensen drager blijven van carbapenemresistente bacteriën. Ook is niet duidelijk of carbapenemresistentie in het milieu vóórkomt en welke rol het milieu in eventuele verspreiding kan spelen. Het CIB adviseert om hier naar te kijken.

Het is niet duidelijk op welke termijn en in welke mate het vóórkomen van carbapenemresistentie in mensen en dieren zal toenemen. Toch zijn experts het erover eens dat er niet afgewacht moet worden. Daarom wordt aanbevolen om goed te monitoren in mensen en dieren en bij introductie verdere verspreiding te vóórkomen. In ziekenhuizen werkt deze aanpak tot nu toe succesvol.

5 Potentiële introducties, bronnen en transmissieroutes

5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt besproken welke introducties, bronnen en transmissieroutes potentieel bijdragen aan permanente vestiging van carbapenemresistentie in Nederland. Als carbapenemresistentie ongemerkt geïntroduceerd wordt in Nederland, kunnen de resistente bacteriën zich vermeerderen in mensen en dieren en zich via verschillende transmissieroutes verspreiden. In het volgende hoofdstuk wordt beschreven welke maatregelen genomen kunnen worden die leiden tot een beter inzicht en/of het voorkomen van introductie en/of het terugdringen van eventuele verspreiding.

5.2 Introductie in de humane gezondheidszorg

Omdat carbapenemresistentie in verschillende landen veel voorkomt, bestaat de kans dat mensen in het buitenland besmet worden. Of dit gebeurt, hangt af van onder meer: de mate waarin de resistente bacteriën voorkomen in het betreffende land en of de reiziger/medisch toerist met de gezondheidszorg in aanraking is gekomen in het desbetreffende land. Het vóórkomen van resistente bacteriën in Noord-Afrika, India en Azië, maar ook in Griekenland en Italië, is aanzienlijk. Mensen kunnen in gebieden waar carbapenemresistentie veel voorkomt, een infectie oplopen met een resistente bacterie of drager worden van een resistente bacterie. De kans op beiden is het grootst in een buitenlands ziekenhuis. Mocht een patiënt opgenomen zijn geweest in een buitenlands ziekenhuis en vlak daarna zorg nodig hebben in een Nederlandse zorginstelling, dan kan de bacterie in een Nederlandse zorginstelling geïntroduceerd worden. Als deze onopgemerkt blijft, kan de bacterie zich verder verspreiden. Mensen die niet met gezondheidszorg in het buitenland in aanraking zijn geweest, kunnen ook drager worden. Deze mensen blijven in Nederland, zolang ze geen infectie ontwikkelen, zeker onopgemerkt. Hoe lang mensen drager kunnen blijven, is niet bekend.

5.3 Introductie in de veehouderij en gezelschapsdieren

Bronnen voor introductie in zowel landbouwhuisdieren als gezelschapsdieren kunnen bijvoorbeeld mensen zijn die carbapenemresistente bacteriën bij zich dragen en in contact met dieren komen. Dit kan in Nederland gebeuren maar ook in het buitenland waarna de resistentie via handelsstromen in levende dieren kan worden geïntroduceerd. Dit risico op introductie in de veehouderij en gezelschapsdieren is niet kwantificeerbaar. Mogelijk kan het milieu een rol spelen in de transmissie van resistente bacteriën die elders vandaan komen maar dit is nog niet goed bekend. Na introductie in de veehouderij, kunnen resistente bacteriën zich vermeerderen waardoor de veehouderij als reservoir kan gaan fungeren. Het is van zowel de bacterie als de gastheer als andere factoren (zoals antibioticumgebruik) afhankelijk of en hoe snel vermeerdering na introductie zal plaatsvinden en hoe moeilijk de bestrijding zal zijn. In de veehouderij worden geen carbapenems gebruikt maar wel andere soorten antibiotica zoals ampicilline. Daarom vindt er geen specifieke selectie van bacteriën plaats die carbapenemases produceren maar het gebruik van bijvoorbeeld ampicilline kan ook tot selectie leiden. Dit komt omdat de carbapenemresistente bacteriën vrijwel altijd resistent zijn tegen verschillende antibiotica. Het is vooralsnog niet voorspelbaar in welke mate vermeerdering en verspreiding van geïntroduceerde bacteriën zal plaatsvinden.

Daarnaast zijn er specifieke risicogroepen die mogelijk tot introductie kunnen leiden. Dit betreft dieren of voedsel van dierlijke oorsprong uit gebieden waar

veel carbapenemases voorkomen. Deze worden door de NVWA steekproefsgewijs onderzocht.

Recentelijk zijn in het buitenland (Duitsland, China) in voedselproducerende dieren en in een wilde roofvogel carbapenemresistente Enterobacteriaceae aangetoond. Daarbij zijn er geen aanwijzingen dat verdere verspreiding in dieren heeft plaatsgevonden. Indien productiedieren drager zouden worden van carbapenemresistente bacteriën, is er een risico dat voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong besmet worden.

5.4 Introductie in dierlijke voedsel(keten)

De kans dat carbapenemresistente bacteriën zich in vlees van Nederlandse herkomst bevinden, wordt klein geacht omdat carbapenemresistente bacteriën voorsnog niet in de veehouderij zijn gesignaleerd. Hoe groot de kans is dat geïmporteerd voedsel besmet is met resistente bacteriën en deze gunstige situatie zal veranderen, is niet bekend. Ook de kans op kolonisatie en eventueel infectie na het eten van besmet voedsel is onbekend.

5.5 Introductie en transmissie in het milieu

Op dit moment is er nog weinig bekend over het vóórkomen van carbapenem resistente bacteriën in het milieu. Er is wel genoeg bekend over het gedrag van darmbacteriën in het milieu om iets te kunnen zeggen over de potentiële introductie en verspreiding.

Potentiële introductie in het milieu

Antibioticum-resistente darmbacteriën komen in het milieu terecht door de verspreiding van feces. Dit kan met dierlijke feces gebeuren door bijvoorbeeld het uitrijden van mest en afspoeling van erf of landbouwgronden. Bacteriën uit humane feces komen met (gedeeltelijk) gezuiverd of ongezuiverd rioolwater in het milieu terecht. Een deel van het rioolwater is afkomstig van bijvoorbeeld zorginstellingen waar vaak veel resistente bacteriën voorkomen.

Rioolwater wordt gezuiverd bij rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZIs), waarbij vaak zuiveringsmethoden worden gehanteerd die niet specifiek bedoeld zijn om micro-organismen te verwijderen. In deze gevallen wordt er nog steeds een deel van de micro-organismen uit rioolwater verwijderd en worden er zeer grote aantallen fecale micro-organismen met het 'gezuiverde' water op het oppervlaktewater geloosd. Een aanzienlijk deel van deze bacteriën is antibioticumresistent. Daarbij kan zuivering van rioolwater ertoe leiden dat juist resistente micro-organismen relatief in aantal toenemen doordat bepaalde niet-resistente organismen makkelijker gezuiverd worden. Bij hevige regenval komt een deel van het rioolwater middels zogenaamde riool-overstorten geheel ongezuiverd in het oppervlaktewater terecht, met als gevolg een tijdelijk verhoging van de fecale verontreiniging ('piekcontaminatie') in het oppervlaktewater.

Resistente darmbacteriën afkomstig uit dieren komen vanuit mest of via stof of lucht uit stallen in het buitenmilieu (bodem, water, lucht) terecht. Met het uitrijden van mest maar ook door het morsen van mest bij uitladen of schoonmaakactiviteiten, kunnen enterobacteriën in de ontvangende bodem en vanuit daar in grond- en oppervlaktewater terecht komen.

Potentiële blootstelling aan en transmissie van carbapenemresistente bacteriën

Mensen en dieren kunnen via diverse routes aan resistente bacteriën in het milieu worden blootgesteld: bijvoorbeeld door het drinken van of recreëren in gecontamineerd oppervlaktewater, of door het consumeren van gewassen die geteeld zijn in gecontamineerde bodem of beregend met gecontamineerd water.

Stedelijk water gebruikt voor sier- en speelfonteinen en wateroverlast bij hevige regen kunnen ook leiden tot blootstelling van mensen aan resistente bacteriën.

Wanneer de veehouderij en zorginstellingen een belangrijke bron van carbapenemresistente Enterobacteriaceae (gaan) vormen, dan zouden verschillende reservoirs in het milieu een potentiële bron van verspreiding kunnen worden. Momenteel zijn er geen data die veehouderij als carbapenemresistentie-bron duiden, en het vóórkomen in zorginstellingen is momenteel laag. Er is geen literatuur beschikbaar over het vóórkomen van carbapenemresistente darmbacteriën in het milieu in Nederland. Er is wel literatuur beschikbaar over het vóórkomen van andere resistente darmbacteriën in het milieu. Inzicht in de mogelijke rol die het milieu in de verspreiding van deze bacteriën speelt, kan bijdragen in inzicht over hoe in de toekomst carbapenemresistente bacteriën zich kunnen gaan verspreiden.

5.6 Conclusies en aanbevelingen

In de humane gezondheidszorg vindt introductie op het moment sporadisch plaats. Met de huidige monitoringsmethodes in ziekenhuizen is het op dit moment niet waarschijnlijk dat er grootschalige verspreiding zal optreden.

De kans op introductie in de veehouderij en gezelschapsdieren is met de huidige stand van kennis niet betrouwbaar te kwantificeren. Dit zal mede worden bepaald door contacten met mensen die drager zijn of met humane fecaliën, handelsstromen in dieren en reisgedrag.

Carbapenem-antibiotica zijn in Nederland voor dieren niet geregistreerd en er zijn ook geen aanwijzingen voor hun gebruik in de Nederlandse veehouderij. Indirecte selectie na introductie kan plaatsvinden door het gebruik van andere antibiotica.

Voedsel van dierlijke oorsprong wordt op dit moment in Nederland niet als bron van besmetting voor de mens gezien.

Gezien de mogelijke impact van introductie en verspreiding van carbapenemaseproducerende bacteriën in de voedselketen en via direct diercontact heeft het actief monitoren van voedselproducerende dieren en gezelschapsdieren prioriteit.

6 Handelingsperspectieven

6.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt beschreven welke specifieke maatregelen tegen verspreiding van carbapenemresistentie genomen kunnen worden. Veel maatregelen zijn gericht op het opsporen (search). In het geval van kennishiaten, zal kort aangegeven worden wat het belang van onderzoek voor het bepalen van handelingsopties zijn. Soms is beter inzicht noodzakelijk om de juiste maatregelen te kunnen kiezen.

6.2 Reizigers en medisch toerisme

Mensen die in het buitenland besmet zijn met carbapenemresistente bacteriën, vormen een potentieel risico voor anderen. Bijvoorbeeld patiënten die in het buitenland zijn opgenomen en na thuiskomst in Nederland zorg nodig hebben. Daarom worden mensen die in contact geweest zijn met gezondheidszorginstellingen in een hoog-risicogebied, gescreend op bijzonder resistente micro-organismen als zij zich in Nederland melden bij een ziekenhuis. Daarna worden extra hygiënemaatregelen toegepast om verdere verspreiding te voorkomen. Het screeningsbeleid kan mogelijk aangescherpt worden als beter bekend is waar de besmettingskans het hoogst is. Ook kan het nut van een intensief screeningsbeleid beter bepaald worden als bekend is hoe vaak mensen besmet raken, hoe lang mensen drager zijn en hoe groot de kans is dat de bacteriën zich vervolgens verspreiden in een Nederlandse zorginstelling en daarbuiten. Het wordt daarom aanbevolen om resultaten van studies onder reizigers nauwlettend te volgen en jaarlijks te bepalen of nieuwe resultaten aanleiding zijn tot wijziging van het screeningsbeleid.

6.3 Betere monitoring van carbapenemresistentie

De dataverzameling voor de surveillance van carbapenemresistentie is op dit moment relatief langzaam, gedeeltelijk versnipperd en niet toekomstbestendig. Nationale trends kunnen goed in beeld gebracht worden maar verspreiding van carbapenemresistente bacteriën tussen meerdere zorginstellingen kan onopgemerkt blijven. Andere zorginstellingen dan ziekenhuizen, zoals verpleeghuizen en revalidatiecentra, verdienen aandacht, omdat hier vaak geen geïntegreerde surveillance en slechts beperkt zorghygiëne en infectiepreventie plaatsvindt. Bestrijding is complex omdat zowel infecties als dragerschap niet of nauwelijks behandeld kunnen worden. Identificatie is complex omdat zowel het type resistentie en soort bacterie een rol speelt. Zo kan voor sommige soorten bacteriën niet altijd onderscheid gemaakt worden tussen resistente bacteriën die nu eenmaal bij zieke mensen voorkomen en bacteriën die gerelateerd zijn aan uitbraken. Dit geldt bijvoorbeeld voor *Pseudomonas*. De toekomstbestendigheid van surveillance vraagt om deze redenen aandacht. Onder regie van het CIb zal met verschillende veldpartijen de volgende discussies gevoerd moeten worden:

- Is carbapenemresistentie zo ernstig dat een centraal gestuurde discussie over aanvullende surveillance gerechtvaardigd is? En zo ja:
- Welke laboratoriumanalyses en epidemiologische gegevens (bv. reishistorie) kunnen een rol spelen in de tijdige detectie van transmissie en bronnen?
- Hoe kan specifieke kennis en bijbehorende expertise, zeker als dit in het belang is voor de publieke gezondheid, beter gedeeld worden?
- Op welke manier kunnen analyses die nu lokaal in ziekenhuizen uitgevoerd worden, leiden tot een beter landelijk inzicht? Kunnen zo multi-institutionele verheffingen beter in kaart gebracht worden? De verpleeghuizen vragen hierbij aandacht. Om dit moment worden duizenden analyses uitgevoerd om hier zicht op te krijgen.

- Hoe kunnen bovenstaande signaleringsfuncties bijdragen aan een betere bestrijding?
- Hoe kan navolging van dragerschap in de eerste-, tweede- en derdelijns gezondheidszorg beter belegd worden? Door de versnipperde organisatie is samenwerking tussen bijvoorbeeld GGD, zorgprofessionals tussen instellingen nog niet optimaal.
- Kan implementatie van elektronische communicatie tussen verschillende laboratoria (e-lab) de surveillance en bestrijding versterken?
- Op welke manier kunnen veterinaire partijen op surveillance worden aangesloten? En is bijv. surveillance van oppervlaktewater nuttig?

Hoe eerder verspreiding gedetecteerd wordt, des te beter de bestrijding zal verlopen. Maar dit vergt ook steeds meer aandacht van zorgprofessionals. Om te bepalen of dit proportioneel is, kan overwogen worden om de dreiging van carbapenem resistentie beter te duiden door deze met bijvoorbeeld modellering of scenario studies te kwantificeren. De organisatorische en sociale consequenties van maatregelen zoals langdurige isolatie, intensief screeningsbeleid en infectiepreventie in bijvoorbeeld de thuiszorg, kunnen dan beter overwogen worden. Een goede discussie tussen experts en beleidsmakers over urgentie, proportionaliteit en uitvoerbaarheid van maatregelen op het gebied van "search and control" kan daarbij helpen, zeker als deze systematisch en met verschillende stakeholders gevoerd wordt.

6.4 Te nemen acties bij dieren na eventuele introductie

Op dit moment zijn er nog geen carbapenemresistente bacteriën aangetroffen in landbouwhuisdieren of gezelschapsdieren. Zodra dit gebeurt, kunnen acties overwogen worden om verdere verspreiding te voorkomen.

Belangrijke interventies kunnen natuurlijk het antibioticagebruik betreffen. In het geval van carbapenemresistentie geldt dit niet voor carbapenems, omdat deze niet voor dieren worden gebruikt. Wel worden andere beta-lactams die een positieve selectie kunnen geven op carbapenemaseproducerende bacteriën in de veterinaire geneeskunde toegepast. Een verantwoord gebruik van antibiotica houdt ook in dat middelen die soms nog toegepast kunnen worden bij verregaande resistentie, zoals colistine, moeten worden gespaard. In dit verband wordt een beleid gericht op restrictief gebruik van colistine, zoals aanbevolen door de gezondheidsraad, geïmplementeerd in de veterinaire formularia en zal in de toekomst moeten gaan leiden tot restrictief gebruik.

Daarnaast zijn er een aantal praktische handelingsopties die na introductie carbapenemresistente bacteriën overwogen kunnen worden:

- Dit kan een verbod zijn om landbouwhuisdieren vanuit besmette bedrijven naar andere bedrijven te verplaatsen.
- Zodra carbapenemases zijn aangetroffen die wijzen op introductie en dus een gevaar voor verdere verspreiding vormen, kan onderzoek gedaan worden naar de herkomst. De omvang van het probleem kan in kaart gebracht worden door andere diersoorten en mensen te onderzoeken, in de productielijn proberen te bepalen waar de besmetting heeft plaatsgevonden en te bepalen hoeveel dieren besmet zijn. Op deze manier ontstaat een beeld welke transmissie-routes de resistente bacteriën hebben afgelegd (dier-op-dier, tussen zowel dierkoppels als tussen bedrijven) en kan de omvang van het probleem worden bepaald.
- Het verminderen van overdracht naar de mens kan worden bewerkstelligd door zowel maatregelen gericht op het bedrijf/de kliniek zelf als op de producten. Leegstand, reiniging en desinfectie tot vrijverklaring kunnen eventueel worden opgelegd. Met gekanaliseerd slachten kan worden vermeden dat resistente bacteriën in het voedsel terecht komen. De resistente bacteriën kunnen onschadelijk gemaakt worden tijdens verwerking door hitte behandeling. Een alternatief is om

producten van besmette dieren niet voor consumptie in aanmerking te laten komen.

- Bij gezelschapsdieren is onbekend of dieren drager blijven (en hoe lang). De eigenaren zullen strikte hygiëne in acht moeten nemen, ontlasting zal opgeruimd moeten worden en er zullen geen bezoeken afgelegd mogen worden aan plaatsen waar dieren samenkomen (zoals in ieder geval de dierenartspraktijk). Antibioticumbehandeling zal waar mogelijk gestaakt moeten worden en vervangen door alternatieve benaderingen. De dieren en hun eigenaren zullen geregeld gescreend moeten worden om te bepalen in hoeverre ze nog drager zijn.
- Als geïnfecteerde gezelschapsdieren worden gevonden, zal de bron van de mogelijke introductie naar het dier geïdentificeerd moeten worden (eigenaar contact met gezondheidszorg of bezoek aan risicoland) alsmede de ernst van het probleem (bijvoorbeeld een besmetting in een dierenkliniek).
- Om acties sneller te kunnen implementeren kan overwogen worden om carbapenemresistente bacteriën die voldoen aan de casus-definitie, veterinair meldingsplichtig te maken.

6.5 Kennishiaten voor wat betreft het milieu

Surveillance van oppervlaktewater wordt belangrijk als deze bacteriën vaker in mens en dier gaan voorkomen. Monitoring van rioolwater kan een belangrijke tool zijn in het tijdig signaleren van een toename van dragerschap van carbapenemresistente bacteriën zowel in de algemene bevolking als onder bewoners van zorginstellingen.

Als carbapenemresistente bacteriën (vallend onder de casusdefinitie) vaker aangetoond worden in de humane en dierpopulaties, is het ook van belang de aanwezigheid van deze bacteriën in het milieu te monitoren omdat deze bacteriën zich via het milieu weer verder kunnen verspreiden naar mens en dier. Maatregelen die de verspreiding van carbapenemresistente bacteriën vanuit mens (zowel patiënten als dragers) en dier naar het milieu voorkómen, zoals bijvoorbeeld behandeling van mest en zuiveren van afvalwater, zijn mogelijk noodzakelijk om de verdere verspreiding onder mensen en dieren te verhinderen. Het gaat hierbij dan met name om risicovol afvalwater (bijvoorbeeld afkomstig van een ziekenhuis).

Op dit moment is het vóórkomen van carbapenemresistente Enterobacteriaceae in het milieu nog niet onderzocht. Naar aanleiding van de kennissynthese die in opdracht van ZonMW wordt uitgevoerd, zal bepaald worden of onderzoek en extra maatregelen nodig zijn om de verspreiding van resistente bacteriën naar het milieu te voorkomen. Voorbeelden zijn het zuiveren van afvalwater van zorginstellingen, het toevoegen desinfectiestappen bij rioolwaterzuiveringsinstallaties, of het behandelen van mest. Onderdeel van de kennissynthese is een wetenschappelijke literatuurstudie over resistente micro-organismen in het milieu. Omdat carbapenem resistentie in het milieu nog niet gedaan is, zullen de gevonden resultaten in aanbevelingen geëxtrapoleerd moeten worden.

6.6 Voedsel

Het is belangrijk dat voor voedsel de monitoring voldoet aan de Europese richtlijnen en dat nieuwe aanbevelingen zoals genoemd in het recent verschenen EFSA rapport (Carbapenems resistance in food animal ecosystems, EFSA Journal 2013; 11(12):3501) in overweging genomen worden.

Uiteraard worden signalen vanuit de monitoring in Nederland en het buitenland nauwlettend in de gaten gehouden en zodra er reden is tot zorg, zal specifieke monitoring gestart of geïntensiveerd worden. Ook hier kan tracing plaatsvinden om te achterhalen waar de introductie heeft plaatsgevonden en hoe groot de verspreiding is. Ook vergen veranderende situaties in het buitenland

oplettendheid: mogelijk is intensivering van monitoring wel gewenst als het vóórkomen in bepaalde risicogebieden toeneemt.

6.7 Conclusies en aanbevelingen

Omdat het niet duidelijk is hoe lang mensen drager blijven van carbapenemresistentie, en dit mogelijk de toename van carbapenemresistentie in de bevolking zal bepalen, wordt aanbevolen om hier verder onderzoek naar te doen.

Mocht er introductie van carbapenemresistentie plaatsvinden in dieren, dan kunnen verschillende maatregelen overwogen worden. Voorbeelden hiervan zijn onderzoek naar de herkomst en ernst van aangetroffen bacteriën en leegstand, reiniging van besmette bedrijven.

Op dit moment vindt er op het gebied van milieu een kennissynthese plaats. Deze wordt in het najaar van 2014 opgeleverd en mogelijk komen hier onderzoeksvragen uit naar voren.

Voor voedsel kunnen nieuwe aanbevelingen uit het EFSA rapport (Carbapenems resistance in food animal ecosystems, EFSA Journal 2015; 11(12):3501) in overweging genomen worden.

Voor zowel de humane gezondheidszorg, veehouderij, gezelschapsdieren, milieu en voedsel geldt dat veranderende situaties oplettendheid vergen: mogelijk is intensivering van monitoring of overwegen van maatregelen wel gewenst als het voorkomen toeneemt.

Het bepalen van de proportionaliteit van soms ingrijpende maatregelen in de humane gezondheidszorg is ingewikkeld. Daarom wordt in overweging gegeven om deze discussie over proportionaliteit van maatregelen nauwkeurig te borgen en met zorg te voeren.

7 Conclusies en aanbevelingen

Voor zover bekend komen carbapenemresistente bacteriën op dit moment in Nederland alleen sporadisch bij mensen voor en beperken de consequenties zich tot kwetsbare patiënten in zorginstellingen. "Search and control"-beleid in de humane gezondheidszorg is daarom belangrijk.

Er zijn geen aanwijzingen dat carbapenemresistentie in de veehouderij voorkomt. Als dit in de toekomst wel mocht gebeuren, kunnen verschillende maatregelen overwogen worden. Voor milieu loopt er op dit moment een wetenschappelijke literatuurstudie. Mogelijk volgen hier nieuwe onderzoeksvragen uit. Er is op dit moment geen aanleiding om de monitoring in voedsel te intensiveren.

In welke mate carbapenemresistentie in de toekomst zal toenemen in mensen en/of dieren, is onduidelijk en op dit moment niet te kwantificeren. Mathematische modellen en scenario-analyses kunnen hierbij helpen. Wèl zijn experts het erover eens dat de dreiging zodanig ernstig is, dat een goede voorbereiding essentieel is. De landelijke surveillance van carbapenemresistentie is op dit moment relatief langzaam en gedeeltelijk versnipperd. Nationale trends worden in beeld gebracht en bestrijding in de Nederlandse ziekenhuizen is goed geregeld. Maar verspreiding van carbapenemresistente bacteriën tussen meerdere zorginstellingen kan onopgemerkt blijven. Verbinding tussen de eerstelijns en tweedelijns gezondheidszorg is minder goed geregeld. Dit betekent dat de surveillance niet voldoende toekomstbestendig is. Dit geldt voor: verspreiding vanuit een bron naar een ziekenhuis, het tijdig koppelen van essentiële informatie over microbiologie, epidemiologie en klinische symptomen, de verbinding met monitoring in de veterinaire sector en inrichting van een elektronisch communicatiesysteem tussen laboratoria. Aanbevolen wordt om de duur van dragerschap in mensen te bepalen en het vóórkomen in de tijd goed te blijven volgen. Afhankelijk van de noodzakelijk geachte interventies zal meer discussie en/of onderzoek van zowel beleid, experts als professionals nodig zijn om de urgentie, uitvoerbaarheid en proportionaliteit van deze maatregelen te bepalen. Dit is belangrijk omdat sommige maatregelen zowel sociale als organisatorische consequenties hebben. Het wordt aanbevolen om deze discussie goed te borgen en met zorg te voeren. De aanpak van carbapenemresistentie kan niet los worden gezien van andere resistentieproblematiek. Ontwikkeling van nieuwe antibiotica, verantwoord gebruik van antibiotica spelen ook hier een belangrijke rol en nieuwe ontwikkelingen moeten nauwlettend gevolgd worden.

8 Referenties

- EFSA-BIOHAZ-Panel, Scientific Opinion on carbapenem resistance in food animal ecosystems, *EFSA Journal* 2013;11(12):3501
- Fischer, J., Schmoger, S., Jahn, S., Helmuth, R., Guerra, B 2013d. NDM-1 carbapenemase producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Corvallis* isolated from a wildlife bird in Germany. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68, 2954-2956
- Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Jul; 67(7):1793-5
- Grundmann H1, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, Vatopoulos A, Gniadkowski M, Toth A, Pfeifer Y, Jarlier V, Carmeli Y; CNSE Working Group. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 2010 Nov 18;15(46) : 19711
- Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Vet Microbiol.* 2014 Jul 16;171(3-4):290-7.
- Kluytmans J, Price L, Grayson L, Gottlieb T, Mehtar S, Andremont A, Wegener HC, Johnson J. Enterobacteria: Ban resistant strains from food chain. *Nature.* 2013 Sep 19;501(7467):316
- Le Hello S, Harrois D, Bouchrif B, Sontag L, Elhani D, Guibert V, Zerouali K, Weill FX.
- Highly drug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198-X1: a microbiological study. *Lancet Infect Dis.* 2013 Aug;13(8):672-9.
- Nethmap 2013.www.swab.nl
- Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med.* 2012 May;18(5):263-72.
- Nordmann P1, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct;17(10):1791-8
- Smet A, Boyen F, Pasmans F, Butaye P, Martens A, Nemec A, Deschaght P, Vanechoutte M, Haesebrouck F. OXA-23-producing *Acinetobacter* species from horses: a public health hazard? *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec;67(12):3009-10.
- Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, Scheufen S, Hassdenteufel E, Guenther S, Bethe A, Pfeifer Y, Ewers C. Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Dec;68(12):2802-8.
- WHO Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1
- Woodford N, Wareham DW, Guerra B, Teale C. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? *J Antimicrob Chemother.* 2014 Feb;69(2):287-91.
- Zhang WJ, Lu Z, Schwarz S, Zhang RM, Wang XM, Si W, Yu S, Chen L, Liu S. Complete sequence of the bla(NDM-1)-carrying plasmid pNDM-AB from *Acinetobacter baumannii* of food animal origin. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jul;68(7):1681-2.

Wang Y, Wu C, Zhang Q, Qi J, Liu H, Wang Y, He T, Ma L, Lai J, Shen Z, Liu Y, Shen J.
Identification of New Delhi metallo- β -lactamase 1 in *Acinetobacter lwoffii* of food animal origin. PLoS One. 2012;7(5):e37152. doi: 10.1371/journal.pone.0037152.

Zurfluh K, Hächler H, Nüesch-Inderbilen M, Stephan R. Characteristics of extended-spectrum β -lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolates from rivers and lakes in Switzerland. Appl Environ Microbiol. 2013 May;79(9):3021-6.