

EEN EIND AAN DE ANTIBIOTICA?

De opmars van resistente TB en andere plagen

Internationale Samenwerking april/mei 1998 11.8-10

Tuberculose (TB) is bezig met een wereldwijde comeback. En wat erger is, de ziekte is steeds moeilijker te genezen. In steeds meer landen zijn er 'hete plekken', waar de TB-bacillen niet meer reageren op de beschikbare medicijnen. Dat maakte de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) eind vorig jaar bekend. De oorzaak van de opmars van resistente TB, die een bedreiging voor de hele wereld kan vormen, is een verkeerd gebruik van medicijnen. En TB is lang niet de enige ziekte waarvan de veroorzakers resistent worden tegen medicijnen. Er komen er zelfs steeds meer.



“Jaarlijks overlijden zeventien miljoen mensen aan infectieziekten, onder wie negen miljoen kinderen”, zegt prof. dr P. Speelman, hoofd van de afdeling Infectieziekten, Tropische geneeskunde en Aids van het Academisch Medisch Centrum. “Van die zeventien miljoen mensen overlijden maar liefst vier miljoen patiënten door luchtweginfecties, drie miljoen - voornamelijk kinderen - door diarree en drie miljoen mensen aan tuberculose. Malaria vergt twee miljoen doden, hepatitis-B en aids nog eens een miljoen doden elk.”

In de nabije toekomst zou dat aantal doden fors toe kunnen nemen door toenemende resistentie tegen antibiotica. De laatste tien jaar zijn ziektekiemen steeds meer in staat om antibiotica-kuren te overleven. Ziek-

ten als luchtweg-infecties, meningitis (hersenvliesontsteking), diarree, dysenterie, gonorroe, malaria en TB zijn daardoor steeds moeilijker te genezen. Nieuwe, nog krachtiger antibiotica zijn voorlopig niet te verwachten. Daarnaast zijn er volgens de Wereldgezondheidsorganisatie de laatste twintig jaar maar liefst 29 nieuwe infectieziekten ontdekt. Bijvoorbeeld de ziekte van Lyme en de Legionairsziekte, HIV en het Ebola-virus. Tegelijkertijd treden 'oude' ziekten die bijna overwonnen leken, met hernieuwde heftigheid op. Het aantal TB-patiënten zal de komende vier jaar met twee miljoen toenemen tot meer dan tien miljoen.

“Epidemieën zijn steeds moeilijker te bestrijden, vanwege de toenemende resistentie tegen antibiotica”, zegt prof. dr B.R. Bloom. Hij is hoogleraar

microbiologie en immunologie aan het Albert Einstein College of Medicine in New York en voorzitter van de tuberculose-commissie van de WHO. “De resistentie is een gevolg van verkeerd vancomycine-gebruik”, meent hij. Vancomycine is een antibioticum, dat alleen zou moeten worden ingezet wanneer alle andere antibiotica falen. “Maar”, weet Bloom “deze medicatie wordt in ontwikkelingslanden massaal voorgeschreven.” Hij verwacht dat binnen enkele jaren sommige bacteriën ook tegen vancomycine resistent zullen zijn.

Dure pillen

“Veel kinderen in ontwikkelingslanden sterven aan bacillaire dysenterie”, vertelt Speelman. “Die wordt veroorzaakt door de resistente *salmonella* en *shigella* bacteriën, die al-

VEEL PATIËNTEN
STOPPEN MET EEN
KUUR, ZODRA ZE ZICH
BETER VOELEN.
DAT SPAART DURE
PILLEN UIT
(FOTO'S:
ROEL BURGIER)

leen nog met dure antibiotica zijn te behandelen. De gevoeligheid van die 'beestjes' is overigens alleen in laboratoria te bepalen. Ook bij TB vormt de resistentie een groot probleem. Patiënten slikken hun medicatie vaak niet lang genoeg. Zij stoppen ermee, zodra zij zich beter voelen. Want dat spaart dure pillen uit. Daardoor is de remming van de ziektekiemen onvoldoende en krijgen de bacillen de kans om resistentie op te bouwen. Zo ontstaan er nog gevaarlijker vormen van TB. Om patiënten hun medicatie op een juiste manier te laten slikken is een nieuwe, succesvolle aanpak door de Wereldgezondheidsorganisatie opgezet. Daarbij wordt gebruik gemaakt van vaste begeleiders van TB-patiënten." In gebieden waar deze therapie van begeleid slikken (bekend onder de naam 'DOTS') wordt gebruikt, komt volgens de WHO geen of nauwelijks resistente TB voor.

Daarnaast bestaat er een misplaatst vertrouwen in de 'helende werking' van antibiotica zegt de WHO. Artsen voelen zich onder druk gezet door patiënten om die medicijnen voor te schrijven, ook als daarvoor de noodzaak ontbreekt. In ontwikkelingslanden kopen consumenten deze pillen zelfs zonder voorschrift. Weinig geschoold personeel in apotheken doet daar niet moeilijk over. Veel mensen slikken antibiotica als zelf-medicatie of zelfs 'uit voorzorg'. En dan zijn er bijvoorbeeld in India ook nog antibiotica van geringe kwaliteit te koop, door onvoldoende toezicht op de productie of omdat de uiterste verkoopdatum is verstreken.

"Het aantal patiënten met infectieziekten neemt ook toe door grote demografische veranderingen", voegt Bloom eraan toe. "Tientallen miljoen

nemen mensen zijn gevlucht voor armoede, oorlogen en natuurgeweld. Zeer velen trekken van het platteland naar de grote steden, waar zij onderdak vinden in de uitgebreide volkswijken. Het ontbreekt deze mensen aan veilig en schoon drinkwater, waardoor ze allerlei infectierisico's lopen. In westerse landen veroorzaakt het welvaartsverschijnsel 'fastfood' epidemieën van de *Escherichia coli* bacterie. Voedsel wordt vaak onvoldoende verhit, waardoor niet alle ziektekiemen worden gedood. Ook het aantal ziekenhuisinfecties (patiënten die in het ziekenhuis een besmetting oplopen) stijgt nog steeds."

Hospitelen

In de Ugandese steden Kampala en Entebbe reageert 75 procent van de ziekenhuispatiënten niet meer op antibiotica. Een duidelijk gevolg van het onnodig en massaal voorschrijven van deze medicatie. In deze steden zou maar liefst zeventig procent van alle patiënten onnodig antibiotica slikken. Vanwege het grootschalig 'misbruik' ervan, roepen Ugandese artsen apothekers op om geen antibiotica meer te leveren, zolang er een nationaal onderzoek loopt naar het misbruik ervan. "In veel landen is zestig procent van alle ziekenhuisinfecties een gevolg van resistente bacteriën", schrijft de Wereldgezondheidsorganisatie. De microben kunnen zich bijzonder snel vermenigvuldigen en springen gemakkelijk over van de ene patiënt op de andere. Dat geldt bijvoorbeeld voor de ziektekiemen van longziekten, cholera, diarree, malaria, tyfus of gonorrée. Patiënten met dergelijke ziekten worden vaak in ziekenhuizen opgenomen. En juist daar kunnen bacteriën zich makkelijk vermenigvuldigen, op andere patiënten overspringen en resistentie ontwikkelen.

"Patiënten die in zulke 'gevaarlijke gebieden' iets oplopen en vervolgens in Nederlandse ziekenhuizen terechtkomen, staat dan ook geïsoleerde opname te wachten", zegt Spielman van het AMC. Eerst moet vaststaan of patiënten geen resistente ziektekiemen hebben 'geïmporteerd'. Wij verrichten eerst allerlei testen, voor we patiënten tot de 'gewone' afdelingen

TERUG NAAR AF?

Alexander Fleming (1881 - 1955) ontving de Nobelprijs voor zijn ontdekking in 1928, dat de schimmel *Penicillium notatum* de stof penicilline afscheidt. Die vondst leidde tot de ontwikkeling van een 'miraculeuze pil', die afrekende met vele infectieziekten. De pil kwam overigens pas na 1940 beschikbaar. Inmiddels bestaat er een groot aantal antibacteriële medicijnen. De werking van die medicijnen blijkt echter van beperkte duur. Ziekteverwekkende bacteriën worden resistent tegen antibiotica door veranderingen in de erfelijke eigenschappen van generatie op generatie. Als zulke minder gevoelige micro-organismen in contact komen met een antibioticum, bestaat er een kans dat zij overleven. Ook 'gewone' bacteriën bouwen resistentie op, omdat zij onderling informatie uitwisselen. Door onnodig een antibioticum voor te schrijven of te slikken, daalt de effectiviteit van antibiotica.

Zo is de *Staphylococcus aureus* - een huis-tuin-en-keuken-bacterie - inmiddels op beperkte schaal resistent tegen vancomycine. In Japan en de Verenigde Staten zijn dergelijke bacteriën het afgelopen jaar gevonden. Dat is uiterst zorgelijk. Vancomycine wordt normaal gesproken ingezet als laatste 'redmiddel', wanneer andere medicijnen niet meer helpen. Daarna bestaat er géén enkel ander medicijn dat dergelijke bacteriën onschadelijk kan maken. Als die situatie verergert, dan betekent dat een terugkeer naar het pre-antibiotica tijdperk, waarin de sterfte op chirurgische afdelingen zeer groot was.

Bron: Geneesmiddelen Bulletin, 'Reservemiddelen bij antibioticum-resistentie in het ziekenhuis', jrg. 32, februari 1998, nr. 2, p. 15 - 21.

IN GEBIEDEN WAAR
'DOTS' WORDT GE-
BRUIKT, KOMT GEEN
RESISTENTIE VOOR





**APOTHEEK IN
BOLIVIA.
IN SOMMIGE LANDEN
ZIJN ANTIBIOTICA
ZONDER RECEPT
VERKRIJGBAAR
(FOTO: LINEAIR)**

co's, maar is vooral ook gevaarlijk voor patiënten zelf. Niet of slecht behandelde infecties kunnen fataal zijn. Onvoldoende behandelingen leiden tot grotere resistentie. En wanneer de 'gewone' antibiotica niet meer werken, dient een kostbaarder 'tweede-lijns antibioticum' te worden gegeven. Deze nieuwe en krachtiger pillen zijn zeer kostbaar en leggen een grote claim op de toch al geringe budgetten voor volksgezondheidszorg van ontwikkelingslanden.

Oplossingen

Het bepalen van de mate waarin resistente micro-organismen onder verschillende bevolkingsgroepen voorkomen, is volgens de Wereldgezondheidsorganisatie een van de mogelijke oplossingen. Dit uiteraard naast het bevorderen van een nationaal geneesmiddelenbeleid en toetsing van het succes van tot nu genomen maatregelen. Verder wil de who meer voorlichting geven om het onnodige en onjuiste gebruik te verminderen. Ook moeten er wereldwijd voldoende en kwalitatief goede antibiotica beschikbaar komen. De who wil onethische vormen van geneesmiddelenreclame tegengaan en een onderzoek instellen naar de kosten van de resistentie. Tevens dienen laboratoria wereldwijd gegevens van behandelingen aan elkaar te koppelen. Tenslotte wil de Wereldgezondheidsorganisatie het ontwikkelen van nieuwe medicijnen met een ander werkingsmechanisme bevorderen.

Dat lijkt een omvangrijk pakket maatregelen. Maar hoe gevaarlijk is resis-

tentie nu eigenlijk? "Het zijn vooral de armen die door hun geringere fysieke weerstand een grotere kans lopen om te sterven als gevolg van resistente bacteriën", meent Bloom. "Dat geldt bijvoorbeeld ook voor de 35 miljoen onverzekerde, arme Amerikanen. Tb is voor hen weer een volksziekte. En patiënten die aan een resistente vorm van tb lijden zijn medisch nauwelijks te helpen. Het is mede een gevolg van de zware bezuinigen op de openbare gezondheidszorg door president Reagan. Daardoor is de gehele infrastructuur verdwenen."

Bloom vervolgt: "Bovendien zijn bacteriën ongelooflijk slim. Er zijn wel zo'n tien verschillende mechanismen voor het ontstaan van resistentie bekend. Het is dan ook alleen maar een kwestie van tijd tot de resistentie tegen bijvoorbeeld vancomycine overspringt naar de stafylokok, een algemeen voorkomende huidbacterie. Als die resistentie erger wordt, ontstaat er een rampzalige situatie. Vrijwel elke patiënt die een operatie ondergaat, loopt een infectie met deze huidbacterie op. Intussen is al tachtig procent van de stafylokokken resistent tegen penicilline en het aanverwante meticilline. Als de bacteriën straks ook nog resistent worden tegen vancomycine, kunnen wij het opereren voortaan wel vergeten." Dat zou een ware mondiale ramp betekenen, veroorzaakt door microscopisch kleine organismen.

Lucas van der Hoeven

RESISTENTIE NETWERKEN

Om de meest bedreigende microben te inventariseren, werken 72 landen samen om bacteriën te rapporteren, die tegen alle medicatie resistent zijn. De komende maanden zullen zo'n honderd andere landen zich aansluiten. De 'samples' zullen worden verzameld op de universiteiten van Iowa en Utrecht. Microbioloog prof. dr Jan Verhoef verwacht het komende jaar zo'n dertigduizend bacteriën te testen. De medische faculteit in Iowa trof het afgelopen jaar al resistentie aan in de circa tien-duizend proefmonsters die bij patiënten met luchtweg- of bloedbaan-infecties waren opgenomen in ziekenhuizen in Canada, Zuid-Amerika en de Verenigde Staten. Het onderzoeksprogramma wordt gefinancierd door Bristol-Myers Squibb, een geneesmiddelenfabrikant die hoopt effectievere antibiotica te kunnen ontwikkelen.

Ook de Wereldgezondheidsorganisatie heeft een mondiaal netwerk (WHONET) opgebouwd. Ook dat omvat laboratoria voor het testen van bacteriën op antibiotica-resistentie. Deze centra moeten op uniforme en betrouwbare wijze rapporteren over resistentie. Zij dienen te adviseren over de juiste medicatie van patiënten en te waarschuwen voor het ontstaan van nieuwe of meervoudige resistente stammen. Verder dienen deze onderzoeksinstellingen te helpen bij het opstellen van een nationaal antibiotica-beleid.

Informatie: dr David Heymann, division of Emerging and Other Communicable Diseases Surveillance and Control, who, Genève, Zwitserland. Internet: who home page: <http://www.who.ch/>

EEN BACTERIE IS GEEN VIRUS

Bacteriën zijn eencellige 'dierjes', die vrijwel overal aanwezig zijn. Zij circuleren in het menselijk lichaam in de bloedstroom of bevinden zich alleen op bepaalde plaatsen, zoals bijvoorbeeld in de darmen of maag. Zij kunnen zich hooguit aan andere cellen hechten en kunnen daarin niet binnendringen. Daardoor kunnen zij relatief gemakkelijk met antibiotica worden bestreden.

Bacteriën zijn meestal onschuldig of vervullen zelfs nuttige taken in het menselijk lichaam, zoals het aanmaken van vitamines. Als verkeerde bacteriën door de natuurlijke afweer breken, ontstaan er infecties. Als die bacteriën vervolgens giftige stoffen afscheiden, waardoor organen worden aangetast, ontstaan er ziekten. Omdat de natuurlijke afweer tekortschiet wordt antibacteriële medicatie gegeven, die de indringers doodt of de groei afremt. Virussen zijn ziekteverwekkers, die kleiner zijn dan bacteriën. Zij bestaan uit een eiwitmantel met daarin erfelijk materiaal. Om te overleven dienen virussen zich in de cellen van organismen te nestelen. Daardoor zijn deze micro-organismen niet met antibiotica te bestrijden. Denk aan ziekten als leukemie, hiv, griep en verkoudheid. Er bestaat maar een beperkt aantal medicijnen tegen virusinfecties.