

An emptying quiver: antimicrobial drugs and resistance

De implicaties van een tijdperk zonder bruikbare antibiotica tengevolge van de toename van de resistenties werden al in 1992 door Cohen in overweging genomen (1). Een tiental jaren later is de toestand er niet echt op verbeterd. Het gezaghebbende tijdschrift uitgegeven door het CDC in Atlanta, *Emerging Infectious Diseases* (gratis beschikbaar via het web), wijdde er deze maand nagenoeg een volledig nummer aan (7). Het laboratorium van het MCH was samen met vijf andere Belgische huisartsenlaboratoria betrokken bij een bijdrage in dit nummer over resistenties bij *Streptococcus pyogenes* dankzij het artikel van de groep van Prof. Herman Goossens van de UIA (4, gratis beschikbaar via het web).

De resistentie aan antibiotica is niet langer een probleem, dat beperkt blijft tot ziekenhuiskiemen. Ook in de gemeenschap doen zich ernstige resistentieproblemen voor: de resistenties bij *Streptococcus pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Staphylococcus aureus* (MRSA in de rusthuizen, community acquired MRSA), *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium falciparum*, het HIV-virus en anderen. Het aantal resistentieproblemen wordt alsmaar groter. De fluoroquinoloneresistentie bij *Neisseria gonorrhoeae* is een nieuw en ernstig therapeutisch probleem (5). In vele gevallen is men opnieuw verplicht om beroep te doen op parenterale antibiotica (ceftriaxone en spectinomycine) voor de behandeling van gonorrhoe (6). Ook in België komen er al fluoroquinolone-resistente gonokken voor.

In Europa vertoont de resistentieproblematiek een Noord-Zuid gradiënt met de hoogste resistentieprevalenties in Zuid-Europa en de laagste prevalenties in de Scandinavische landen en Nederland. België vertoont resistentiepatronen die vergelijkbaar zijn met dezen in Zuid-Europa. Goossens *et al.* toonden overduidelijk aan dat de resistentieprevalenties bij diverse kiemen (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Escherichia coli* e.a.) in de verschillende landen gecorreleerd zijn met het verbruik van antibiotica in de gemeenschap (3).

In schril contrast met de wereldwijde toename van de resistentie moeten we vaststellen dat het aantal nieuwe antibiotica (behorend tot bekende klassen; zie figuur 1) maar ook tot eventuele nieuwe klassen van antibiotica (de laatste jaren is er slechts één klasse bijgekomen, de oxazolidinones) zeer beperkt is (6). In België zijn de oxazolidinones (Zyvoxid[®]) gereserveerd voor de behandeling van zeer specifieke en gedocumenteerde infecties in het ziekenhuis (met glycopeptide-resistente stafylokokken of enterokokken of bij ernstige glycopeptide-intolerantie). Er komen veel minder nieuwe moleculen op de markt dan enkele jaren geleden en de vooruitzichten voor de komende jaren zijn zeer beperkt. Om diverse redenen heeft de farmaceutische industrie wereldwijd beslist om de research op het gebied van antibiotica fors terug te schroeven. De belangrijkste reden is het feit dat de te verwachten financiële return van nieuwe antibiotica wegens de enorme ontwikkelingskosten onvoldoende blijkt te zijn. De IDSA (*Infectious Disease Society of America*) pleit terzake om de patenten voor anti-infectieuze middelen te verlengen op voorwaarde dat de return geïnvesteerd wordt in R&D voor nieuwe antibiotica.

In de Middeleeuwen verplaatste de pestbacil zich langzaam via handels- en andere karavanen en schepen, die zeer afhankelijk waren van de weersomstandigheden. In deze tijd van mondialisering is het snelle verkeer echter een onmiskenbare factor bij de vlugge verspreiding van (resistente) micro-organismen.

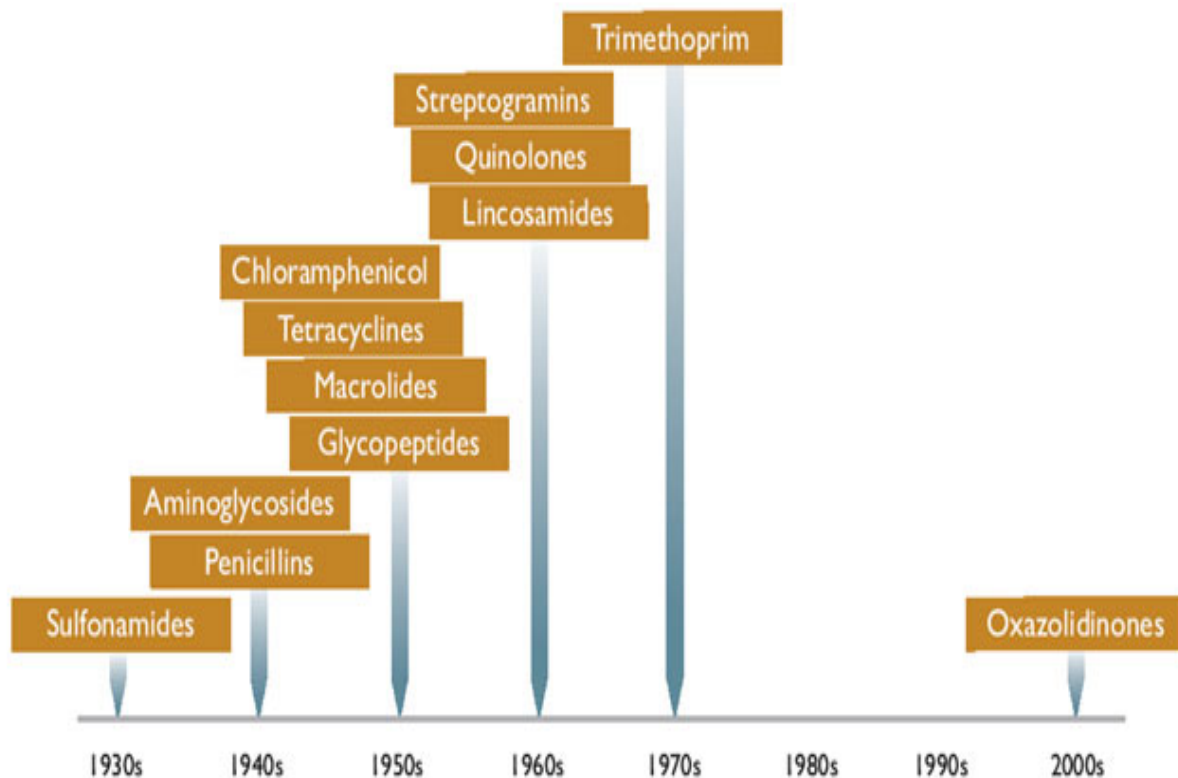
Reeds in 1945 benadrukte Fleming het belang van een correcte posologie om resistenties te vermijden (6). De actuele PK/PD benadering van antibiotica bevestigt overduidelijk deze stellingname. Er zijn heel wat aanwijzingen dat onderdoseringen en marginaal actieve moleculen (met slechts borderline PK/PD eigenschappen) resistenties in de hand kunnen werken. Producten met een lang halfleven (wat mogelijke suboptimale dosissen gedurende een lange periode kan voor gevolg hebben) hebben een groter risico om resistenties te selecteren. Een gekend voorbeeld hiervan is de chloroquineresistentie bij *P. falciparum*.

Hoewel het overduidelijk is dat de resistentieproblematiek een grensoverschrijdend probleem is en dat er vele factoren zijn die hierbij een rol spelen stelt men toch vast dat goed gerichte initiatieven een belangrijke bijdrage kunnen leveren tot de inperking van deze resistenties (3). De regelgeving rond de beperking van de antibioticaprofylaxe in de Belgische Ziekenhuizen was aldus ongetwijfeld een nuttige maatregel (1). Het gebruik van antibiotica bij dieren dient eveneens zeer zorgvuldig te geschieden. De beslissing van de Europese Gemeenschap om antibiotica te verbieden als additief bij veevoerders is ongetwijfeld een stap in de goede richting.

Het goede gebruik van antibiotica steunt op twee peilers: restrictief maar gericht gebruik en het respecteren van de aangepaste posologiën (6).

Referenties

1. Cohen ML. 1992. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 257:1050–1055.
2. Goossens H, Peetermans W, Sion JP, Bossens M. 2001. Evidence-based perioperative antibiotic prophylaxis policy in Belgian hospitals after a change in the reimbursement system. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 145:1773–1777.
3. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet* 365:579-587.
4. Malhotra-Kumar S., Lammens C., Chapelle S., Wijdooghe M., Piessens J., Van Herck K., Goossens H. 2005. Macrolide- and Telithromycin-resistant *Streptococcus pyogenes*, Belgium, 1999–2003. *Emerging Infectious Diseases* 11:939-942. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no06/04-1247.htm>
5. Newman LM, Wang SA, Ohye RG, O'Connor N, Lee MV, Weinstock HS. 2004. The epidemiology of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Hawaii, 2001. *Clinical Infectious Diseases* 38:649–654.
6. Weber JT, Courvalin P. 2005. An emptying quiver: antimicrobial drugs and resistance. *Emerging Infectious Diseases* 11:791–793. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no06/05-0471.htm>
7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/index.htm>



Source: Monnet DL, 2004

Figuur 1: Nieuwe klassen antibiotica.