

CARBAPENEMASE PRODUCERENDE ENTEROBACTERIACEAE (CPE)

Definities

Carbapenems (doripenem, imipenem en meropenem in België) vormen een aparte groep β -lactam antibiotica. Ze bezitten een zeer breed-spectrum, inclusief activiteit op vele anaëroben en dit hoofdzakelijk wegens hun zeer grote stabiliteit in aanwezigheid van zeer diverse β -lactamasen, waaronder de meeste ESBLs (extended-spectrum β -lactamasen). Resistentie tegen carbapenems wordt hoofdzakelijk bepaald door vier mechanismen: de productie van een β -lactamase dat carbapenems hydrolyseert; een verminderde permeabiliteit, ondermeer door de afwezigheid (verlies of wijzigingen) van verschillende porines bij Gramnegatieve bacteriën; efflux van carbapenems door de buitenste membraan in Gramnegatieve bacteriën; en de productie van een gewijzigd penicillinebindend eiwit (PBP) met lage affiniteit (1). Resistentie tegen carbapenems betekent dat geen enkel β -lactam-antibioticum nog bruikbaar is.

Epidemiologie en klinisch belang

In Europa en meer bepaald in de landen rond de Middellandse zee (Italië, Griekenland), begon de verspreiding van carbapenemasen eind jaren '90. Deze carbapenemasen werden eerst voornamelijk bij *Pseudomonas aeruginosa* vastgesteld. Vanaf 2004 werd Griekenland getroffen door een ernstige epidemie, die veroorzaakt werd door meerdere klonen van *Klebsiella pneumoniae* die een metallo- β -lactamase (VIM-1) produceerden. Er volgde een tweede epidemie vanaf 2006 die veroorzaakt werd door een *K. pneumoniae* die een carbapenemase van het type KPC produceerde. Dit carbapenemase is momenteel het meest verspreide onder de Enterobacteriaceae in Europa. In Griekenland en Italië waren respectievelijk 68% en 26% van de invasieve isolaten van *K. pneumoniae* (stammen geïsoleerd uit hemoculturen) intermediair gevoelig of resistent tegen de carbapenems (2). In de meeste andere Europese landen werden zowel sporadische gevallen als epidemieën gerapporteerd, maar de prevalentie blijft laag (< 1%). Onder de andere oprukkende carbapenemasen vermelden we het New-Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1), dat zeer prevalent aanwezig is in Indië, Pakistan en het Midden-Oosten (3). De carbapenemasen van het type OXA-48 die voor het eerst gerapporteerd werden in Turkije in 2004, en vervolgens wijdverspreid teruggevonden werden in Noord-Afrika (Marokko, Tunesië, Libië) en het Midden-Oosten (Egypte, Libanon,...) zijn dezen die zich het snelst verspreiden. Er werden meerdere epidemieën met OXA-48 gerapporteerd in het merendeel van de Europese landen sinds 2010 (4, 5). In België, waar het surveillance-programma gezamenlijk opgestart werd door het WIV (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, 1050 Brussel) en het Nationaal Referentiecentrum (NRC) (6, 7, 8), stelt men een toename vast van het aantal Enterobacteriaceae die carbapenemasen produceren. In België zijn de carbapenemasen in meerderheid OXA-48, gevolgd door KPC en NDM. Loco-regionale epidemieën werden gerapporteerd in verschillende provincies, vooral veroorzaakt door het species *K. pneumoniae*. De verspreiding van OXA-48 is te wijten aan verschillende klonen alsmede aan de overdracht zowel binnen als tussen de species van een zeer stabiel conjugatief plasmide van het type IncL/M. Anderzijds lijkt de verspreiding van KPC vooral door één succesvolle klone (ST 258) te geschieden zoals dit ook het geval is in de meeste andere landen.

Een studie, uitgevoerd door het NRC in 2012 in 24 Belgische ziekenhuizen schatte de prevalentie van Enterobacteriaceae die niet gevoelig zijn aan carbapenems (I of R) bij gehospitaliseerde patiënten op ongeveer 3%. Ongeveer 10% van deze stammen (of een prevalentie van 0.3%) zijn carbapenemase-producers (voornamelijk *K. pneumoniae* met een OXA-48) (9). Tevens valt op te merken dat sinds 2012 *E. coli* stammen die het carbapenemase OXA-48 produceren meer en meer teruggevonden worden in de commensale flora en in de urine van niet-gehospitaliseerde patiënten.

Behandeling en management

De Hoge Gezondheidsraad publiceerde verschillende documenten over de aanpak en problematiek van carbapenemase producerende bacteriën (10). Het behandelen van carbapenemase producerende Enterobacteriaceae (CPE) is moeilijk omdat het therapeutisch arsenaal zeer beperkt is. Risicofactoren voor een CPE zijn een hospitalisatie in het buitenland (o.a. Middellandse Zeegebied, Midden en Verre Oosten), een langdurig verblijf in een verzorgingsinstelling, de aanwezigheid van kiemen met een ESBL en het voorafgaand gebruik van chinolonen. Het is raadzaam enkel infecties en geen kolonisatie met CPE te behandelen. Een restrictief antibioticagebruik zowel ambulans als in het ziekenhuis is zeker aangewezen. Bij een infectie met een CPE is het aangewezen te starten met combinatietherapie: een carbapenem met colistine en/of tigecycline. Colistine is een oud antibioticum dat sinds een tiental jaren meer en meer wordt aangewend voor de behandeling van infecties met multi-resistente Gramnegatieve bacteriën, voornamelijk als er geen andere opties meer overblijven. Het spectrum van colistine beperkt zich tot Gramnegatieve bacteriën, Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. Sommige Gramnegatieven zijn resistent tegen colistine, ondermeer *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp. en *Burkholderia* spp. Verworven resistentie tegen colistine is zeldzaam, maar wordt wel meer en meer gerapporteerd. Een uitgebreid antibiogram met MIC-bepalingen is nuttig bij CPE. Zolang de MIC voor meropenem $\leq 8/(16)$ mg/L is, blijft men best een carbapenem in hoge dosis en in combinatie gebruiken. Falagas *et al.* (11) vergeleken in 2013 22 niet-gerandomiseerde studies met betrekking tot de behandeling van infecties met CPE bij 692 patiënten. Bij patiënten die met monotherapie werden behandeld, kon de mortaliteit oplopen tot 80 % (voor tigecycline) in vergelijking met 67 % voor combinatietherapie (carbapenem met colistine). Combinatietherapie lijkt zeker aangewezen bij ernstig zieke patiënten. Verdere studies zijn echter onontbeerlijk, heden is er immers geen enkele evidence-based ondersteuning voor de verschillende combinatietherapiën bij CPE (12).

Het oude antibioticum, colistine, wordt heel belangrijk bij CPE omdat er weinig alternatieven zijn. De laatste twintig jaren werden er nagenoeg geen nieuwe antibiotica ontwikkeld. De meeste grote farmabedrijven hebben hun antibiotica research fors teruggeschoefd wegens de onzekere financiële return (ondermeer wegens de te korte looptijd van de patenten). Vele experts zijn dan ook zeer ongerust over deze evolutie (13).

Literatuur

1. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo1 RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 4943–4960.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012.

3. Bogaerts P, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R *et al.* Emergence of NDM-1 producing Enterobacteriaceae in Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 3036–3038.
4. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1597–1606.
5. Bonten MJ. Antibioticaresistente bacteriën: lessen uit het Maasstad Ziekenhuis. *Ned Tijdschrift Geneeskd.* 2011; 155: A3992.
6. Bogaerts P, Rezende de Castro R, de Mendonça R. *et al.* Validation of carbapenemase and extended-spectrum β -lactamase multiplex endpoint PCR assays according to ISO 15189. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1576–1582.
7. Jans B, Catry B, Glupczynski Y. Microbiologische en epidemiologische surveillance van carbapenemase producerende Enterobacteriaceae in België, januari 2012 - december 2013. http://www.nsih.be/download/MDR/CPE_SURV/rapport_CPE_2013/CPE_2012_2013_epidsurv_V7_NL.pdf
8. http://www.nsih.be/surv_carba/carbapenemase_nl.asp
9. Huang TD, Berhin C, Bogaerts P, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae isolates from 24 hospitals in Belgium. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1832–1837.
10. <http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/?fodnlang=nl>
11. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI *et al.* Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Sep 30. [Epub ahead of print]
12. Mical P, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW *et al.* Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 2305–2309.
13. McCarthy M. Number of agents being developed to combat drug resistant bacteria is “alarmingly low”, warns report. *BMJ* 2013; 346: f2548.

Van Meensel B, Castryck H, Lontie M