

# Verleden, heden en toekomst van antimicrobiële middelen

- 2.1 Verleden antimicrobiële middelen – 12
- 2.2 Heden en toekomst van antimicrobiële middelen – 13
- 2.3 De brug tussen heden en toekomst – 14
- 2.4 Kosten en baten – 15
- 2.5 Lijnen tandheekkundige antimicrobiële behandeling – 15
- 2.6 Samenvattend – 17
- Literatuur – 17

## 2.1 Verleden antimicrobiële middelen

In 1928 ontdekte *Alexander Fleming* bij toeval, doordat er een schimmel (toentertijd geïdentificeerd als *penicillium notatum*) in een petrischaaltje met stafylokokken terechtgekomen was, dat rondom de schimmel geen bacteriën groeiden. Hij concludeerde dat de schimmel een bacteriedodende stof afscheidde en gaf de onbekende stof de naam *penicilline*. Op basis van zijn experimenten verwachtte Fleming dat de schimmel een belangrijk geneesmiddel zou kunnen worden, maar een groot probleem bleek het isoleren van de schimmel. Het onderzoek van Fleming werd voortgezet door *Howard Florey* en *Ernst Chain*. Hun lukte het penicilline zuiver te krijgen. Overigens verschenen de eerste publicaties jaren later, namelijk in 1941. De toepassing op mensen stond centraal. De ontdekking van penicilline was een doorbraak in de bestrijding van ziekteverwekkende bacteriën. Er werd over gesproken als een ‘wondermiddel’ dat een grote effectiviteit paarde aan geringe bijwerkingen.

Al in 1928 echter waarschuwde Fleming met een vooruitziende blik voor de huidige realiteit: ‘The greatest possibility of evil in self-medication is the use of too small doses so that instead of clearing up infections the microbes are educated to resist penicillin and a penicillin-fast organisms is bred out which can be passed to another individuals and from them to others until they reach someone who gets a septicaemia or a pneumonia which penicillin cannot save <sup>[1]</sup>’. In 1945 kregen Fleming, Chain en Florey gezamenlijk de Nobelprijs voor Geneeskunde ‘voor de ontdekking van penicilline en haar helende werking bij diverse infectieziekten’. Later kwamen daar nog streptomycine en afgeleide middelen bij. Al in 1947 werd de waarschuwing van Fleming bewaarheid door de eerste gedetecteerde infectie met een penicillineresistente *S.aureus*, slechts 7 jaar na de eerste behandelde patiënt <sup>[2, 3]</sup>.

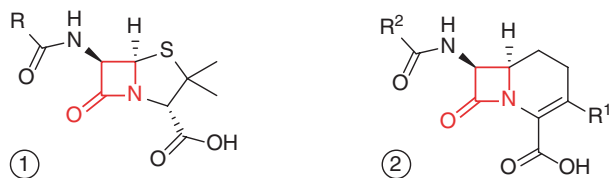
Terwijl penicilline wereldwijd werd toegepast, bleek al snel dat er behoefte was aan andere middelen. De ontwikkeling van *chemotherapeutica* en *antibiotica* begon in de jaren veertig van de vorige eeuw. Dit werd behalve door het optreden van penicillineresistentie ook gestimuleerd door het vóórkomen van nieuwe typen infecties, zoals gramnegatieve ziekenhuisinfecties. Dit resulteerde wereldwijd in de ontwikkeling van zo’n zesduizend verschillende antibiotica en chemotherapeutica, waarvan er momenteel in Nederland circa negentig zijn geregistreerd. Het verschil tussen beide is dat een antibioticum geproduceerd wordt door een levend micro-organisme en in een lage concentratie groeiremmend of dodend werkt op andere micro-organismen. De naam chemotherapeuticum zegt het al: deze producten zijn chemisch bereid. Door deze ontwikkeling was het onjuist de hele groep ‘antibiotica’ te noemen en werd de term antimicrobiële middelen ingevoerd om zodoende onderscheid te maken, en daarmee verwarring te voorkomen, met de chemotherapeutica, de anti-kankermiddelen. Bewust gebruik ik in deze uitgave dan ook ‘antimicrobiële middelen’ en niet ‘antibiotica’, zoals ook wordt gesproken over micro-organismen en niet over bacteriën. Immers, als alleen over antibiotica zou worden gesproken (zoals reeds gemeld veelal gekoppeld aan bacteriën), dan zouden virussen en schimmels buiten dit kader vallen. Wel gelden alle negatieve kanttekeningen bij antibiotica ook vaak voor de chemotherapeutica en ook voor de synthetische derivaten van antibiotica. De toekomst zal leren hoe dit zich ontwikkelt bij chemische bestrijdingsmiddelen en bij genetisch gemanipuleerde middelen. Telkens blijkt na de introductie van nieuwe groepen geneesmiddelen dat de ontwikkeling van nieuwe resistentiemechanismen bij de verwekkers tot een vraag naar weer nieuwere geneesmiddelen leidt.

## 2.2 Heden en toekomst van antimicrobiële middelen

De toename van het aantal beschikbare antimicrobiële middelen heeft geleid tot meer doeltreffende behandelingen, maar begint nu grenzen te bereiken. Het ideale antimicrobiële middel laat daarbij voorlopig op zich wachten. Dat we er nog niet zijn, mag blijken uit het feit dat patiënten nog steeds aan infecties sterven ondanks behandeling met antimicrobiële middelen. De sterfte is nog te hoog voor infecties als de *Pseudomonas*-pneumonie (50 %), de pneumokokkenmeningitis (30 %), de meningokokken en *S.aureus*-sepsis (25–50 %). Dat een micro-organisme in een laboratorium gevoelig blijkt voor een bepaald antimicrobieel middel, wil niet zeggen dat dit middel ook bij een patiënt het gewenste effect heeft. Kennelijk is er een verschil tussen de werking in vitro en in vivo. Dit verschil is lang niet onderkend.

Drie knelpunten ontstonden in de loop van de jaren bij de ontwikkeling van antimicrobiële medicatie. Het in toenemende mate optreden van allergische reacties, maar vooral het optreden van resistentie tegen de bestaande middelen, en het feit dat geen nieuwe producten beschikbaar kwamen. Dit laatste komt mede doordat de research van de farmaceutische industrie zich in de afgelopen decennia gericht heeft op het ontwikkelen van antivirale middelen en op de vaccinproductie. Deze stroomversnelling is ontstaan na de ontdekking van het hiv-virus. Tot dat ogenblik was de ontwikkeling van antivirale middelen een onontgonnen gebied, ver achtergebleven bij de middelen tegen bacteriële infecties. Door de investering in antivirale middelen is stagnatie opgetreden in de ontwikkeling van nieuwe antibacteriële producten. Van de vijftien industrieën die nieuwe geneesmiddelen ontwikkelen, houden zich nog vijf bezig met de ontwikkeling van antimicrobiële middelen. Goed voor 1,6 % van de oorspronkelijke inzet! Onderzoeksgroepen en daarmee onderzoeksprogramma's zowel in Europa als in de Verenigde Staten zijn of werden stilgelegd (Bayer, Roche, Merck, Bristol-Myers Squibb, Abbott, et cetera). De subsidiekraan richting de ontwikkeling van antibacteriële middelen werd in 1980 in de VS zelfs met de steun van het Congres door de overheid dichtgedraaid. Bovendien overschrijden de kosten verbonden aan de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële middelen soms de winst, wat met middelen tegen andere kwalen vaak niet het geval is <sup>[4]</sup>. De gevolgen zijn niet uitgebleven. Sinds 1962 is er slechts een enkel nieuw antimicrobieel middel met een nieuw werkingsmechanisme op de markt gekomen. Alle andere zogenaamde nieuwe middelen van de laatste jaren zijn voornamelijk 'me too'-preparaten. Producten met een iets gewijzigde chemische samenstelling maar niet met een essentieel andere werking (■ fig. 2.1). Het zoeken is veelal gericht op het ontwikkelen en het gebruiken van chemisch vergelijkbare middelen maar met een steeds breder antimicrobieel werkingsspectrum. De carbapenems en de nieuwe generaties fluoroquinolonen en cefalosporinen zijn daar voorbeelden van. Twee nieuwere middelen zijn linezolid en daptomycine.

Volgens de *British Medical Journal* (BMJ) zitten er nu nog maar een of twee echt nieuwe middelen in de pijplijn <sup>[5]</sup>. Maar het zoeken naar nieuwe wegen is pas de laatste jaren begonnen. Er loopt een aantal Europese initiatieven om de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële middelen te stimuleren. Het *Innovative Medicines Initiative*, een initiatief van de private sector en de Europese Commissie, heeft de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële middelen hoog op de agenda staan. Begin 2012 zijn de eerste twee projecten in dit kader gestart. Een volgende oproep tot deelname is in december 2012 gedaan. Ook het *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance* heeft de ontwikkeling van nieuwe middelen in zijn strategische onderzoeksagenda opgenomen. In de Raadsconclusies van 1 december 2009 onder Zweeds voorzitterschap is door de Europese Commissie toegezegd dit onderzoek te stimuleren en de ontwikkeling aantrekkelijk te maken door bijvoorbeeld patentverlenging. Er zijn al enkele activiteiten die vruchten lijken af te werpen. Veel aandacht is er voor de wijze waarop de overdracht van resis-



**Figuur 2.1** De zogenaamde nieuwe middelen van de laatste jaren zijn voornamelijk 'me too'-preparaten: producten met een iets gewijzigde chemische samenstelling maar niet met een essentieel andere werking. De basisstructuur van penicilline (1) en van cefalosporinen (2) met een rode bètalactam.

tentiefactoren plaatsvindt. Men denkt dan aangrijpingspunten te kunnen vinden om resistentie tegen resistentie te ontwikkelen zodat pathogene organismen weer gevoelig gemaakt kunnen worden. Een dergelijk middel zou dan tegelijk met een antimicrobieel middel gegeven moeten worden. Veel bacteriën zijn echter vanaf het begin al resistent tegen een antibioticum, de zogenaamde *persisters*. Deze persisters komen vaak voor in biofilms (oraal) en worden gevonden bij chronische en terugkerende infecties. In 2011 werd aangetoond dat specifieke metabole stimuli (vooral suikers, zoals glucose, fructose en mannitol) gebruikt kunnen worden om persisters weer gevoelig te maken voor aminoglycosides [6].

Een andere invalshoek is om aan de hand van genomische informatie nieuwe routes voor de biosynthese te vinden en deze te activeren. Een van de innovaties is het gebruik van het eigen afweersysteem, met name kleine afweermoleculen (*host-defence peptides*, *HDP's*). Deze HDP's zijn een onderdeel van ons aangeboren immuunsysteem. Zij vallen bacteriën op verschillende manieren aan, waardoor resistentie minder snel kan optreden. Onder andere aan de universiteit van Utrecht wordt hieraan gewerkt. Het zal echter waarschijnlijk nog 10 jaar duren voordat hier de vruchten van geplukt kunnen worden.

De synthetische biologie, waarbij nieuwe enzymatische routes worden benut, wordt steeds belangrijker. Ook de gastheer kan aangepast worden om een zo hoog mogelijke productie van een gewenste stof mogelijk te maken [7, 8].

Zolang echter geen fundamenteel nieuwe middelen zijn ontwikkeld, vormen resistente bacteriestammen een serieuze bedreiging. Naar schatting van het *Europees Centrum van Infectieziekten (ECDC)* overlijden jaarlijks in de Europese Unie circa 25.000 personen als gevolg van resistentieproblemen.

## 2.3 De brug tussen heden en toekomst

De enige optie die thans binnen bereik ligt, is het gebruik van antimicrobiële middelen te verbeteren om de periode van relatieve tekorten te overbruggen. Gedacht wordt aan het verbeteren van bestaande laboratoriumtechnieken en daarmee ook aan verbetering van de diagnostiek, zodat met meer nauwkeurigheid antimicrobiële middelen voorgeschreven kunnen worden. Zo zijn nieuwe methoden nodig voor in-vitro-gevoeligheidsbepalingen waarvan de resultaten beter correleren met het klinische resultaat van een antimicrobiële behandeling [9, 10]. Ook zijn middelen gewenst met gunstiger farmacokinetische eigenschappen (penetratie, halfwaardetijd) en gunstiger farmacodynamische eigenschappen [11]. In de directe relatie tussen infectie en bestrijding valt winst te behalen (zie ► H. 4).

## 2.4 Kosten en baten

Het kosten-batenaspect is vanuit het gezichtspunt van de industrie al genoemd. Onder medici is dit aspect niet populair, omdat het voorbijgaat of kan gaan aan de belangen van de individuele patiënt. Vooral de profylaxe ligt onder vuur. Felle voor- en tegenstanders verliezen in de discussies de realiteit soms uit het oog. Profylaxe is duur. Daarbij blijkt het niet voor honderd procent afdoende en zijn er gezien de kansen op allergische reacties en resistentie negatieve bijwerkingen. Daarbij komt dat de kosten voor acuut medisch ingrijpen, chronische behandeling en de kosten op het sociale vlak bij invaliditeit (hulpmiddelen, aanpassingen, uitkeringen) bij een beperkte groep slachtoffers/geïnfecteerden lager uitvallen dan de kosten bij een algemene preventieve maatregel. Mede gezien de dominantie van het verzekeringswezen in Nederland is het duidelijk in welke richting de balans in de nabije toekomst dreigt uit te zullen slaan.

Zonder de individuele patiënt te kort te doen, valt echter in de medische wereld, en zeker in de tandheelkunde, winst te behalen. In de eerste plaats door het beperken van antibioticagebruik door een meer adequate toepassing – hoewel dat niet de grootste kostenpost vormt. Van groter financieel belang blijkt het beperken van het aantal ligdagen in het ziekenhuis. De meerkosten van de behandeling van patiënten zonder resistente bacteriën in vergelijking met de behandeling van patiënten met resistente bacteriën, bedraagt ongeveer 1,5 miljard euro per jaar [12, 13]. Daarnaast worden te lang en te veel intraveneus antimicrobiële middelen gegeven. De kosten van deze toediening zijn aanzienlijk, zowel wat betreft de materialen, de verpleegkundige hulp, als de complicaties voor de patiënt. Deze complicaties worden mede veroorzaakt door de intraveneuze route op zich: door de langere ziekenhuisopname met meer kans op herhaalde besmettingen. Onderzoek in Nederland heeft uitgewezen dat een vroegtijdige omzetting van intraveneuze naar orale toediening van antimicrobiële middelen bij een pneumonie statistisch geen hogere sterfte gaf en zelfs, mogelijk samenhangend met een kortere opnameduur, een iets snellere genezing [14]. Het beschikbaar komen van middelen met een lange halfwaardetijd (ceftriaxon, teicoplanine) maakt de ambulante poliklinische behandeling mogelijk van infecties die vroeger een opname vergden. Om sociale en economische redenen hebben in de VS veel ziekenhuizen met succes voorzieningen in het leven geroepen voor dergelijke ‘poliklinische’ behandelingen [15].

Ten slotte vormen de consulten op eerstehulpdiensten door bijwerkingen van antibiotica een kostenpost. In de VS wordt 19,3 % van de eerstehulpconsulten toegeschreven aan antibioticagebruik [16].

## 2.5 Lijnen tandheelkundige antimicrobiële behandeling

Publicaties over het insufficiënt voorschrijven door tandartsen van antimicrobiële middelen verschijnen met regelmaat. De discussie rond het voorschrijfgedrag bij tandartsen betreft zowel de indicaties, het type antibioticum, als de duur en de dosering. Hoewel in sommige landen tandartsen slechts 7 % van de antibioticacconsumptie voor hun rekening nemen, lijkt men zich, gezien de toename van veelal ongerichte voorschrijfgedrag, in de tandheelkunde weinig bewust van de gevaren [17–20].

De *Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK)* publiceerde in 2008 een overzicht van het medicatiegebruik door tandartsen, kaakchirurgen en orthodontisten. Er werd 1.100.000-maal medicatie aan de beroepsgroep geleverd, waarvan 900.000-maal aan tandartsen (■ tab. 2.1) [21].

Amoxicilline wordt het meest voorgeschreven. In 7 % werd aan de amoxicilline clavulaanzuur toegevoegd in verband met resistentie tegen amoxicilline alleen.

■ Tabel 2.1 Top 10-medicatie van de tandheelkundige professies <sup>[21]</sup>.

geneesmiddel	aantal afleveringen
amoxicilline (met of zonder clavulaanzuur)	335.000
ibuprofen	208.000
natriumfluoride (lokaal)	108.000
chloorhexidine	44.000
metronidazol	34.000
feneticilline	18.000
paracetamol	17.500
naproxen	13.500
clindamycine	12.500
waterstofperoxide (lokaal)	11.000

■ Tabel 2.2 Het gebruik in de tandheelkundige praktijk voor vermeende indicaties <sup>[22]</sup>.

diagnose	% antibiotica	
periapicaal abces	51,9 <sup>[27]</sup>	voor incisie 69,0 <sup>[25]</sup> na incisie 23,0
paradontaal abces	14,2	
gingivitis marginalis		3,3
parodontitis	7,3	
pulpitis	4,4	12,5
pericoronitis	7,6	
alveolaire ostitis	4,0	
cellulitis	2,4	
rest	8,2	op verzoek patiënt 30,3 geen diagnose 47,3 uitstel van behandeling 72,5

Voor de toepassing van antimicrobiële middelen in de tandheelkunde zijn maar een beperkt aantal indicaties. Daarover is iedereen het eens. Een Belgisch onderzoek toont aan dat antimicrobiële middelen irrationeel worden voorgeschreven en bij herhaling ook op onjuiste gronden (■ tab. 2.2). Zo worden antimicrobiële middelen voorgeschreven ter geruststelling van de patiënt, om toch maar iets te doen, of op basis van onkunde <sup>[22]</sup>.

De tandheelkunde heeft zich lang gedistantieerd van de ‘antibioticaproblematiek’. De *American Dental Association Counsel on Scientific Affairs* kwam in 2004 met adviezen getiteld ‘Combating antibiotic resistance’. Alom, ook in Nederland, wordt in tandheelkundige kringen aangedrongen op een meer doordacht voorschrijven van antimicrobiële middelen, te beginnen in de opleiding <sup>[23–27]</sup>. Een richtlijn kan het nationale elektronische antibioticaboekje vormen.

## 2.6 Samenvattend

De vrees voor resistentie, door Fleming al geuit bij het op de markt brengen van penicilline, heeft in de eenentwintigste eeuw geleid tot een impasse in de infectiebestrijding. Door een conglomeraat van oorzaken: gewijzigde micro-organismen, de kortzichtigheid van overheden dankbaar aangegrepen door de farmaceutische industrie, versterkt door overmatig, onjuist gebruik, met scheefgroei in kosten en baten.

Het roer moet om, zodat infecties weer bestreden kunnen worden. Nu is daar de kans voor. Want in deze periode, waarin de financiën voor de gezondheidszorg wereldwijd onder druk staan, wijzen alle indicatoren in één richting: 'beperking'. Deze conclusie wordt overal aanvaard. Maar men vergeet de kostbare research die daarvoor nodig is.

### Literatuur

1. Goossens H. Infectieziekten in de toekomst een dubbeltje op zijn kant. Inaugurele rede. 15 april 2005 Universiteit van Leiden.
2. Fanoy E. Antibioticaresistentie in vogelvlucht. Infectieziekten. Bulletin april 2012 GGD Midden-Nederland, Centrum Infectiebestrijding, RIVM. Bilthoven.
3. Marie S de, Verbrugh HA. Farmacotherapie Antibiotica; ontwikkeling en plaatsbepaling. NTvG. 1992;136:673–8.
4. Do AD, Ruiz-Espaza Q, Gupta N. 3Rs for innovating novel antibiotics: sharing resources, risk, and rewards. BMJ. 2012;27(4):33–6.
5. Editorial Medisch Contact. Resistentiealarm in Groot Brittannië en VS. Medisch Contact. 2013;68(12):590.
6. Allison KR, Brynildsen MP, Collins JJ. Heterogeneous bacterial persisters and engineering approaches to eliminate them. Curr Opin Microbiol. 2011;14(5):593–8.
7. Heel AJ van, Montalban-Lopez M, Kuipers OP. Evaluating the feasibility of antibiotics as an alternative therapy against bacterial infections in humans. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011;7(6):675–80.
8. Kuiper O. Antibiotica en antibiotica resistentie: synthetische biologie biedt oplossingen. Blog op de website van de Groene Amsterdammer. 2011. ► <http://blogs.groene.nl/betawetenschappers/antibiotica-en-antibioticaresistentie-synthetische-biologie-als-oplossing-kuipers/>.
9. National Institute of Health. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1990;323:1500–4.
10. Isenberg HD. Antimicrobial susceptibility testing: a critical evaluation. J Antimicrob Chemother. 1988;22(Suppl A):73–86.
11. Tumaanen E. Phenotypic tolerance: the search for  $\beta$ -lactam antibiotics that kill nongrowing bacteria. Rev Infect Dis. 1986;8(Suppl 3):279–91.
12. Kuijper EJ, Dissel JT van. Opmars van resistente gramnegatieve bacteriën. NTvG. 2010;154(45):2005–99.
13. Bouten MJM. Antibiotica doen meer dan resistentie veroorzaken. NTvG. 2011;155(4):2096–8.
14. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers JWJ, Hustinx WNM, Kramer MHH, Prins JM, Slee PhThJ, Kaasjager K, Hoepelman IM. Vroege omschakeling van intraveneuze naar orale antibiotica even effectief als standard intraveneuze therapie bij ernstige, buiten the ziekenhuis opgelopen pneumonie. NTvG. 2008;152(5):269–74.
15. Balinsky W, Nesbitt S. Cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotics: a review of the literature. Am J Med. 1989;87:301–5.
16. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. Clin Infect Dis. 2008;47(6):735–43.
17. Anderson R, Calder L, Thomas DW. Antibiotic prescribing for dental conditions: general medical practitioners and dentists compared. Br Dent J. 2000;188(7):398–400.
18. Roy KM, Bagg J. Antibiotic prescribing by general dental practitioners in the Greater Glasgow Health Board, Scotland. Br Dent J. 2000;188:674–6.
19. Cleen M de. Geneesmiddelen vaak ten onrechte voorgeschreven. Antibiotica en endodontische pijnklachten. TP. 2005;11:18–20.
20. Hall DL. Antibiotic prescribing by general dental practitioners in the Greater Glasgow Health Board, Scotland. Spec Care Dent. 2003;23(3):100–7.

21. Geneesmiddelenbulletin. Geneesmiddelen bij aandoeningen in de Tandheelkunde. 2012;46(10):109–20.
22. Dinsbach NA. Antibiotics in dentistry: bacteremia, antibiotic prophylaxis, and antibiotic misuse. *Gen Dent*. 2012;60(3):200–7.
23. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Combating antibiotic resistance. *J Am Dent Assoc*. 2004;135(4):484–7 (Erratum in *J Am Dent Assoc*. 2004;135(6):727).
24. Winkelhoff AJ van. Problemen in de pocket: paropathogenen. *Congres De Doelen, 'De tand in al zijn facetten'*. Rotterdam; 2009.
25. Palmer NAO, Peeling R, Ireland RS, Martin MV. A study of therapeutic antibiotic prescribing in National Health Service general dental practice in England. *Br Dent J*. 2000;188:554–8.
26. Vonderen MGA van, Gyssens IC, Hartwig NG, Kullberg BJ, Leverstein-van Hal MA, Natsch S, Prins JM. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. XI. Het nationale elektronische antibioticaboekje SWAB-ID voor ziekenhuizen. *NTvG*. 2006;150(46):2560–5.
27. Mainjot A, D'Hoore W, Vanheusden A, Van Nieuwenhuysen JP. Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. *Int Endod J*. 2009;42:1112–7.



Antibiotica en infecties

Antibiotica in de tandheelkundige praktijk

Abraham-Inpijn, L.

2016, VII, 132 p. 15 illus., Softcover

ISBN: 978-90-368-0541-4