

# Nieuwe en niet-gangbare antibiotica tegen gramnegatieven in Nederland - een survey

Doris Zollinger, Mireille van Westreenen, Erlangga Yusuf

## Introductie

In de afgelopen decennia is een aantal antibiotica op de markt gebracht dat actief is tegen extended-spectrum betalactamase (ESBL)-micro-organismen en carbapenemase-producerende Enterobacterales (CPE) [1]. Door de toestroom van vluchtelingen uit de oorlog in Oekraïne heeft Nederland sneller dan verwacht veel blootstelling aan infecties die door CPE's zijn veroorzaakt. In het Erasmus MC zijn al diverse oorlogsslachtoffers uit Oekraïne met infecties door CPE's behandeld met deze 'nieuwe' antibiotica.

Aangezien deze middelen nog sporadisch worden gebruikt in Nederland, is het belangrijk om te inventariseren hoe en wanneer ze zijn ingezet en wat de mening is van de experts op dit gebied. Daarom hebben we (de auteurs van dit artikel, red.) een korte vragenlijst opgesteld en artsen-microbioloog en internisten-infectioloog van alle universitair medische centra (UMC's) van Nederland aangeschreven. Patiënten met gecompliceerde infecties die mogelijk in aanmerking komen voor de nieuwe antibiotica zijn namelijk vaak opgenomen in een UMC.

## Methode

Voor elk UMC in Nederland werd een arts-microbioloog en een internist-infectioloog gecontacteerd, van wie (bij de auteurs) bekend is dat ze betrokken zijn bij het antibioticumbeleid in hun UMC. De vragenlijst werd in februari 2022 opgestuurd. Meerdere aspecten van het gebruik van de 'nieuwe' antibiotica kwamen aan bod. Daarnaast werd de mening gevraagd over de plaatsbepaling van deze antibiotica in Nederland aan de hand van drie korte casussen en zes stellingen (zie *figuur 1, pagina 89*).

## Resultaten

Alle UMC-respondenten, zeven internisten-infectio-

loog en zeven artsen-microbioloog, hebben de vragenlijst ingevuld.

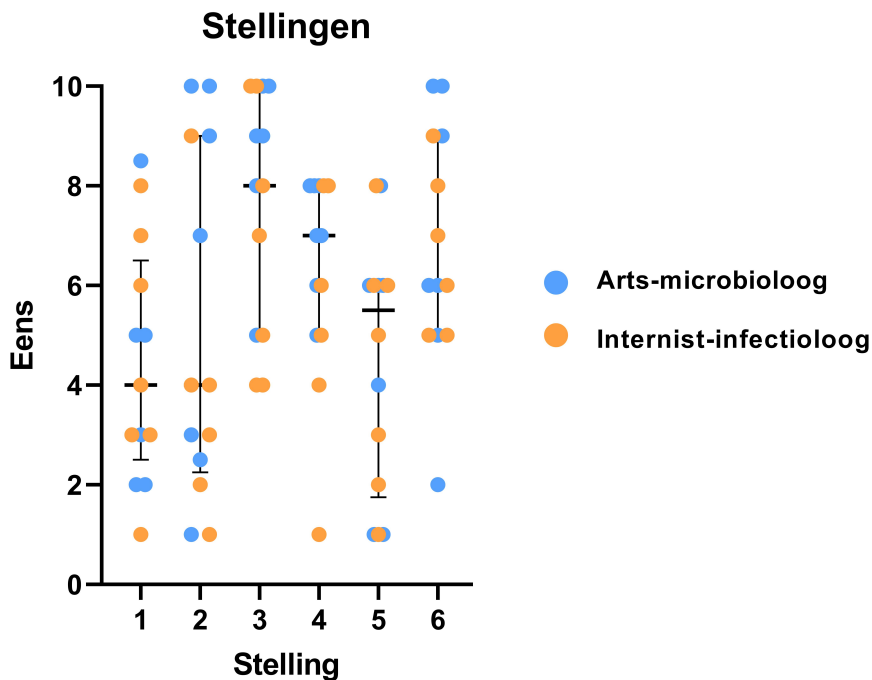
### *Inzet van 'nieuw of niet gangbare' antibiotica in Nederland*

In de vragenlijst werd een lijst genoemd van oude antibiotica die niet beschikbaar zijn in Nederland (temocilline, cefepime, en aztreonam) en antibiotica die recent op de markt zijn gebracht (cefiderocol, eravacycline, plazomicine, ceftazidime-avibactam, ceftolozan-tazobactam, meropenem-vaborbactam, en imipenem-relebactam). In alle UMC's bestaat ervaring met een of meer van deze antibiotica (zie *tabel 1, pagina 90*). Van de voorgestelde lijst werd ceftazidime-avibactam door alle UMC's eens ingezet in de behandeling. In de afgelopen vijf jaar werden de nieuwe antibiotica per UMC bij vijf tot 25 patiënten ingezet. Ze werden alleen ingezet als de gebruikelijke antibiotica die in Nederland voorhanden zijn, niet werkzaam waren. In alle gevallen ging het om BRMO. Eén UMC heeft een nieuw antibioticum ingezet vanwege allergie op een gebruikelijker middel.

Om deze antibiotica in te zetten werd de betrokkenheid van de combinatie apotheker en internist-infectioloog het meest genoemd (10 van 14 respondenten, 71,4 procent), gevolgd door die van de arts-microbioloog (9/14, 64,3 procent). De betrokkenheid van de fabrikant werd eenmaal genoemd. De administratie om deze buitengewone antibiotica voor te schrijven werd meestal gedaan door de hoofdbehandelaar of behan-

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, D.M.P. Zollinger, student geneeskunde, dr. M. van Westreenen, arts-microbioloog, dr. E. Yusuf, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. E. Yusuf (e.yusuf@erasmusmc.nl).

**Figuur 1.** De meningen van de artsen-microbioloog en internisten-infectioloog over een aantal stellingen. Horizontale as geeft het nummer van de stelling weer. Verticale as geeft in een cijfer aan hoeverre een respondent het eens is met de stelling, waarbij 1 = helemaal oneens en 10 = helemaal eens. De dikke horizontale lijn geeft de mediaan voor de desbetreffende stelling aan, met daaromheen in zwart de interkwartielafstand. Blauw = arts-microbioloog, oranje = internist-infectioloog.



**Stelling 1:** Nieuwe antibiotica zijn duur. Maar als ik meropenem kan sparen door bijvoorbeeld ceftazidim - avibactam voor te schrijven aan een patiënt, zijn de kosten naar mijn mening van minder belang.

**Stelling 2:** Ik ben van mening dat deze nieuwe antibiotica als empirische therapie kunnen worden ingezet (bijvoorbeeld gezien eerdere kweken, of bij patiënten die worden overgenomen uit Zuidoepese landen) omdat we de resistentieontwikkeling op deze nieuwe antibiotica toch niet kunnen tegenhouden.

**Stelling 3:** In de omringende landen zijn er bètalactam- of cefalosporine antibiotica beschikbaar die actief zijn tegen ESBL, zoals temocilline die nog niet in Nederland zijn beschikbaar. Ik denk dat ze ook in Nederland standaard beschikbaar moeten zijn.

**Stelling 4:** Ik vind het belangrijk dat er een centraal punt komt voor deze nieuwe antibiotica in Nederland.

**Stelling 5:** Ik vind het belangrijk dat er een centraal punt komt voor de gevoeligheidsbepaling van deze nieuwe antibiotica in Nederland.

**Stelling 6:** Bij chronische longaandoeningen (bijvoorbeeld bij cystische fibrose) komen exacerbatie voor. Gekweekte sputummaterialen van deze patiënten zijn vaak positief met multiresistente micro-organisme. Ik denk dat we deze nieuwe antibiotica kunnen inzetten om deze exacerbatie te behandelen.

**Tabel 1.** ‘Nieuwe’ antibiotica die ooit ingezet zijn door de Nederlandse UMC’s.

| Antibiotica                                                   | N UMC's van totaal<br>7 UMC's in Nederland |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Ceftazidime-avibactam                                         | 7                                          |
| Ceftolozaan-tazobactam                                        | 6                                          |
| Aztreonam (eventueel in combinatie met ceftazidime-avibactam) | 4                                          |
| Cefiderocol                                                   | 3                                          |
| Temocilline                                                   | 2                                          |
| Imipenem-relabactam                                           | 1                                          |
| Cefepime                                                      | 1                                          |
| Eravacycline                                                  | 0                                          |
| Meropenem-vaborbactam                                         | 0                                          |

delend arts (9/14) of door de internist-infectioloog (7/14). Sporadisch werden hierbij ook artsen-microbioloog (n = 3) of apothekers (n = 3) betrokken. De gevoeligheidstesten voor ceftazidime-avibactam waren beschikbaar in alle UMC's. De meeste centra konden ook voor de gevoeligheid van ceftolozaan-tazobactam (n = 6 UMC's), aztreonam (n = 6) en cefepime (n = 5) testen. Enkele UMC's hadden de gevoeligheidsmeting van imipenem-relebactam (n = 3), cefiderocol (n = 3), temocilline (n = 2), eravacycline (n = 2) en meropenem-vaborbactam (n = 2). De combinatiegevoeligheid ceftazidime-avibactam met aztreonam werd in drie UMC's getest.

Casussen

Drie casussen werden voorgelegd ter plaatsbepaling van een aantal nog niet beschikbare antibiotica in Nederland. De eerste casus ging over behandeling van een ESBL-infectie, waarbij de kans op verdere resistentie-ontwikkeling bestaat door ongedraineerde collecties in de lever. Hierbij werd unaniem voor meropenem gekozen. Eén arts-microbioloog wilde meropenem hoog doseren. Eén internist-infectioloog suggereerde ceftazidime-avibactam of ceftolozaan-tazobactam ter voorkoming van resistentie-ontwikkeling. De tweede casus ging over een 75-jarige vrouw met pyelonefritis die veroorzaakt was door *E. coli* OXA-48 (zonder ESBL of ampC-genen). Ter behandeling kozen zes artsen-microbioloog en zes internisten-infectioloog van zes centra voor ceftazidime-avibactam.

Alternatieven die eenmalig werden genoemd door artsen-microbioloog zijn: ceftriaxon ('omdat het niet om een ESBL of AmpC gaat'), ceftazidime, meropenem in hoge dosering, ciprofloxacine en aztreonam. Internisten-infectioloog gaven ook opties als amikacine, cefiderocol en aztreonam. Elk was genoemd door één internist-infectioloog. De derde casus beschreef pneumosepsis door *P. aeruginosa* bij een beademde patiënt. Het isolaat was resistent voor meropenem (MIC 8 mg/l). Hier waren de meningen duidelijk verdeeld. De artsen-microbioloog kozen voor ceftolozaan-tazobactam (n = 3), ceftazidime-avibactam (n = 2), combinatietherapieën zoals ceftazidime met tobramycine (n = 2) of colistin (n = 1) en meropenem met aminoglycosiden (n = 1). De internisten-infectioloog kozen, behalve voor ceftolozaan-tazobactam (n = 2) en ceftazidime-avibactam (n = 2), voor combinatietherapieën zoals cefiderocol met colistin (n = 1) of aminoglycosiden (n = 1) en colistin-meropenem (n = 2).

Stellingen

Bijna alle artsen-microbioloog en internisten-infectioloog zijn van mening dat bètalactam of cefalosporinen die actief zijn tegen ESBL en in buurlanden beschikbaar zijn, ook in Nederland beschikbaar moeten komen (stelling 3, mediaan score 8 (interkwartielafstand 5-10)). Ook pleitte men hierbij voor een centraal uitgiftepunt (stelling 4, mediaan 7 (5-8)). Voor alle andere stellingen waren de meningen meer verdeeld (zie *figuur 1*), zoals de wens voor een centrale gevoeligheidsbepaling voor nieuwere middelen (stelling 5, mediaan 5 (2-6)) en het off-labelgebruik van deze middelen bij chronische longaandoeningen (stelling 6, mediaan 6 (5-9)). Ook de stelling dat de kosten minder belangrijk zijn dan het sparen van meropenem door gebruik van nieuwe antibiotica (stelling 1), gaf wisselende meningen (mediaan 4 (3-7)). Bij de stelling dat ze empirisch kunnen worden ingezet omdat resistentieontwikkeling toch niet is te voorkomen (stelling 2), leken de artsen-microbioloog van een andere mening toegedaan dan de internisten-infectioloog.

Discussie

De resultaten van deze vragenlijst laten een aantal interessante observaties zien. Conform de verwachting hebben de 'nieuwe' antibiotica (met name ceftazidime-avibactam) hun weg al gevonden in

Nederland. Sommige antibiotica die in de omringende landen veel gebruikt worden, bijvoorbeeld temocilline en cefepime, worden echter slechts sporadisch ingezet. De beslissing om een nieuw antibioticum in te zetten wordt vaak genomen in een multidisciplinair team, met betrokkenheid van internisten-infectioloog, artsen-microbioloog en ziekenhuisapothekers. De administratie en toediening van deze medicatie ligt vooral bij de behandelend arts en internist-infectioloog. Verder positioneert men nieuwe antibiotica als 'last resort' in plaats van 'meropenem-sparend' bij infecties veroorzaakt door ESBL. Mogelijk liggen de ervaring met een bekend antibioticum, de kosten en de goede beschikbaarheid hieraan ten grondslag. Er is vanuit de literatuur weinig bekend over de vergelijking tussen de nieuwe antibiotica en meropenem bij een infecties met ESBL. In het REPROVE-onderzoek werd ceftazidime-avibactam met meropenem vergeleken bij ventilator associated pneumonia veroorzaakt door gram-negatieve staven en niet specifiek voor ESBL [2]. Als een dergelijk onderzoek wordt verricht, moet naast klinisch succes ook naar voorkoming van resistentie worden gekeken. De drempel voor dit onderzoek ligt hoog, aangezien daarvoor een groot aantal patiënten nodig is. Het ontbreken van goede studies ligt mogelijk ook ten grondslag aan verdeelde meningen over de behandeling van pneumosepsis door *P. aeruginosa* die niet gevoelig is voor meropenem.

Er is behoefte aan een centraal uitgiftepunt voor de nieuwe antibiotica in Nederland, maar het animo voor een centraal meetpunt voor de gevoeligheidstesten is klein. Mogelijk komt dit door de wens om de behandeling snel te kunnen starten. Veel centra kunnen inderdaad de gevoeligheidsmetingen voor de nieuwe middelen verrichten.

Onze vragenlijst biedt een eerste overzicht van het gebruik van nieuwe antibiotica in Nederland, gebaseerd op de kennis van een beperkt aantal experts uit het veld. We roepen collega's op om hun ervaringen en meningen met ons te delen. Voor zover we weten, is er nog geen gebruik gemaakt van centrale data over het daadwerkelijke gebruik van de antibiotica. De waarde van het verzamelen van deze data biedt in een vroeg stadium inzicht in de indicatie en de klinische uitkomsten van het gebruik ervan. Met deze gegevens kan worden geanticipeerd op het verbruik in de toekomst.

Ook de kennis over gevoeligheidstesten evolueert snel. Zo heeft EUCAST een waarschuwing laten horen

dat MIC-bepaling van cefiderocol problemen zou kunnen geven [3]. Ook is bekend dat de inzet van *broth microdilution* hier tot verkeerde resultaten kan leiden [3]. Kennisuitwisseling omtrent deze nieuwe antibiotica, casuïstisch of door gezamenlijke retrospectieve studies, kan formeel en informeel plaatsvinden. Zo kan men tot een gezamenlijk beleid in Nederland komen.

Met deze vragenlijst is een voorlopig beeld geschetst van het gebruik van deze nieuwe antibiotica door de artsen-microbioloog en internisten-infectioloog in Nederland.

## Dankwoord

We willen de collega's die de vragenlijst ingevuld hebben, hartelijk bedanken. Dat zijn de internist-infectioloog prof. dr. Joost Wiersinga (Amsterdam-UMC), dr. Hannelore Bax (Erasmus MC), dr. Merel Lambregts (LUMC Leiden), dr. Marlies van Wolfswinkel (Maastricht UMC), dr. Jaap ten Oever (Radboudumc), dr. Marjan Wouthuyzen-Bakker (UMC Groningen), en dr. Jan Oosterheert (UMC Utrecht); en de artsen-microbioloog dr. Karin van Dijk (Amsterdam UMC), drs. Peter Croughs (Erasmus MC), dr. Linda Wammes (LUMC Leiden), dr. Helke van Dessel (Maastricht UMC), drs. Ianthe Maat (Radboudumc), dr. Robert Huis in 't Veld (UMC Groningen) en dr. Miquel Ekkelenkamp (UMC Utrecht).

## Referenties

1. Dix LML, van Westreenen M, Bax HI, Verkaik NJ, Yusuf E. Nieuwe antibiotica werkzaam tegen multiresistente gramnegatieve bacteriën. *Tijdschr Infect.* 2021;16(5):160-71.
2. Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):285-95.
3. EUCAST. Cefiderocol susceptibility testing website.[bezocht voor het laatst op 26 april 2023].