

Problemen en oplossingen in de behandeling van infectieziekten anno 2022: focus op resistentie-ontwikkeling

prof dr Rob Aarnoutse
ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog
Radboudumc, Nijmegen

Radboudumc

Rob Aarnoutse



- ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog, hoogleraar
- Opgeleid in het Albert Schweitzerziekenhuis te Dordrecht
- Promotie 2003: anti-HIV-geneesmiddelen
- Werkt in het Radboudumc te Nijmegen
- Aandachtsgebieden infectieziekten, TDM en toxicologie, opleider ziekenhuisfarmacie, opleider klinische farmacologie, onderzoek met name op het gebied van tuberculose (TB) in Nederland, Indonesië, Tanzania en Zuid Afrika

Radboudumc

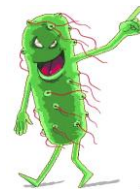
Indeling presentatie

- Inleiding: problemen in de behandeling van infectieziekten
- Ontstaan en oorzaken van resistentie
- Mate van resistentie-problematiek
- Gevolgen van resistentie
- Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau
- Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen
- Conclusies

Radboudumc

Inleiding – infectieziekten door de tijd heen

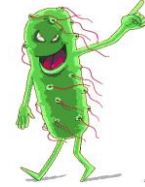
- Oudheid: tuberculose door *Mycobacterium tuberculosis*
- Middeleeuwen: de pest door *Yersinia pestis*
- 19^e eeuw: cholera door *Vibrio cholerae*
- 20^e eeuw: AIDS door HIV



Radboudumc

Inleiding – infectieziekten door de tijd heen

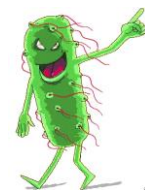
- Oudheid: tuberculose door *Mycobacterium tuberculosis*
- Middeleeuwen: de pest door *Yersinia pestis*
- 19^e eeuw: cholera door *Vibrio cholerae*
- 20^e eeuw: AIDS door HIV
- Vanaf het einde van de 19^e eeuw: daling in voorkomen infectieziekten
 - betere voeding en meer weerstand
 - verbeterde leefomstandigheden: leidingwater, riolering
 - **vaccins en geneesmiddelen bij infectieziekten**



Radboudumc

Inleiding – infectieziekten door de tijd heen

- Oudheid: tuberculose door *Mycobacterium tuberculosis*
- Middeleeuwen: de pest door *Yersinia pestis*
- 19^e eeuw: cholera door *Vibrio cholerae*
- 20^e eeuw: AIDS door HIV
- Vanaf het einde van de 19^e eeuw: daling in voorkomen infectieziekten
 - betere voeding en meer weerstand
 - verbeterde leefomstandigheden: leidingwater, riolering
 - **vaccins en geneesmiddelen bij infectieziekten**



- **Presentatie over huidige problemen, met name resistentie**

Radboudumc

Inleiding – peilers in de infectieziektenbestrijding

1. Surveillance: bewaking en opsporing

Verzamelen, analyseren en interpreteren van gegevens
m.b.t. infecties, geneesmiddelen en resistentie

Radboudumc

Inleiding – peilers in de infectieziektenbestrijding

1. Surveillance: bewaking en opsporing

Verzamelen, analyseren en interpreteren van gegevens
m.b.t. infecties, geneesmiddelen en resistentie

2. Bestrijden op 3 niveau's:

- Mens: algemene weerstand verbeteren (bijv voedingstoestand)
opvoeren immuniteit m.b.v. vaccinaties
profylactische behandeling (bijv bij malaria, operaties)
- Overdracht: hygiëne (handen wassen, witte jas)
keten van overdracht doorbreken (bijv seksueel gedrag bij HIV)
isolatie en quarantaine
- 'Beest' elimineren in niet zieke 'dragers' (bijv bij TB)
inzet antibiotica: beperkt, kortdurend, juiste dosis, in combinatie

Radboudumc

Inleiding – peilers in de infectieziektenbestrijding: problemen

1. Surveillance: bewaking en opsporing **Gebeurt te weinig !**

Verzamelen, analyseren en interpreteren van gegevens
m.b.t. infecties, geneesmiddelen en resistentie

2. Bestrijden op 3 niveau's:

- Mens: algemene weerstand verbeteren (bijv **voedingstoestand**)
opvoeren immuniteit m.b.v. vaccinaties **Lage vaccinatiegraad !**
profylactische behandeling (bijv bij malaria, operaties)
- Overdracht: hygiëne (handen wassen, witte jas)
keten van overdracht doorbreken (bijv seksueel gedrag bij HIV)
isolatie en quarantaine **Probleem !**
- 'Beest' elimineren in niet zieke 'dragers' (bijv bij TB) **Gebeurt te weinig !**
inzet antibiotica: beperkt, kortdurend, juiste dosis, in combinatie

Probleem: beschikbaarheid antibiotica en resistentie !

Radboudumc

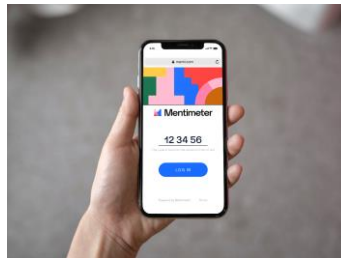
Indeling presentatie

- Inleiding: problemen in de behandeling van infectieziekten
- **Ontstaan en oorzaken van resistentie**
- Mate van resistentie-problematiek
- Gevolgen van resistentie
- Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau
- Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen
- Conclusies

Radboudumc

Vraag aan de zaal

- www.menti.com
- Code: 2902 6840



17-5-2022

Radboudumc

Quizvraag – resistentie en evolutie

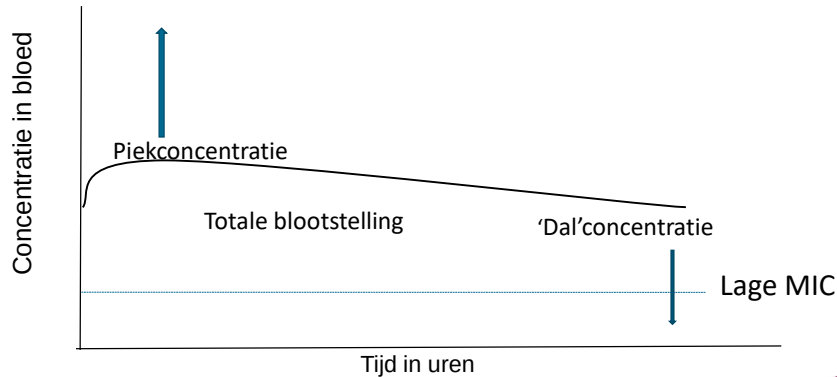
Stelling: Resistentie-ontwikkeling is eenvoudig te verklaren uit de evolutietheorie

- A. Nee, evolutie gaat langzaam en heeft betrekking op ontwikkeling van soorten over miljoenen jaren
- B. Nee toch, vindt evolutie zo dichtbij in ons eigen ziekenhuis plaats ?
- C. Ja, Charles Darwin zou zich hierin kunnen vinden

Radboudumc

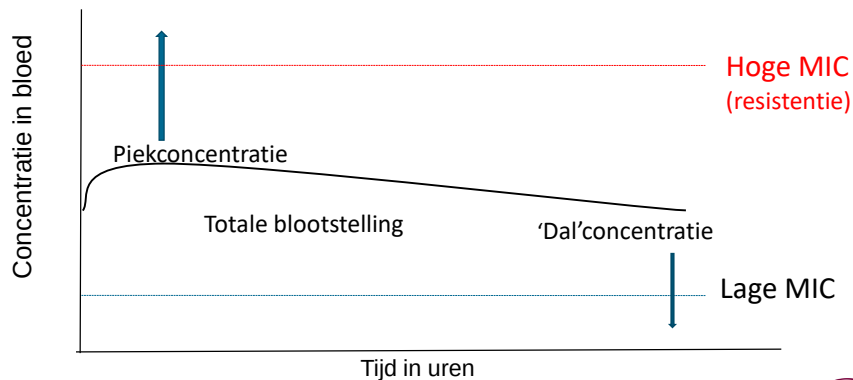
Ontwikkeling van resistentie

- **‘Gevoeligheid’**: er kan een concentratie van het antibioticum in het bloed/weefsel worden bereikt die effectief is tegen de bacterie maar niet te toxisch op menselijke cellen



Ontwikkeling van resistentie

- **‘Gevoeligheid’**: er kan een concentratie van het antibioticum in het bloed/weefsel worden bereikt die effectief is tegen de bacterie maar niet te toxisch op menselijke cellen



Ontwikkeling van resistentie

Stap 1 in resistentie-ontwikkeling: ontstaan resistentie

- Afbraak geneesmiddel door een eiwit (enzym) van de bacterie
- Vermindering opname van het geneesmiddel in de bacterie
- Verandering aangrijpingspunt van geneesmiddel in de bacterie

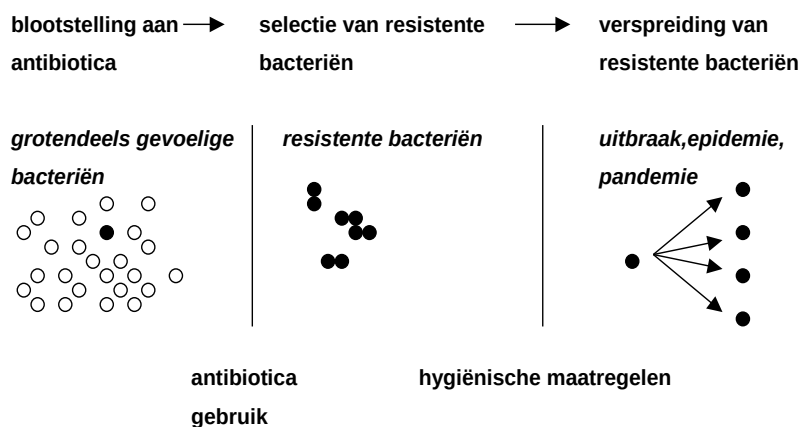
Vaak door een verandering in erfelijk materiaal van de bacterie: toevallig (= mutatie) of door overdracht van resistentie-genen

Stap 2 in resistentie-ontwikkeling:

selectie en verspreiding van resistente bacteriën

Radboudumc

Ontwikkeling van resistentie = evolutie

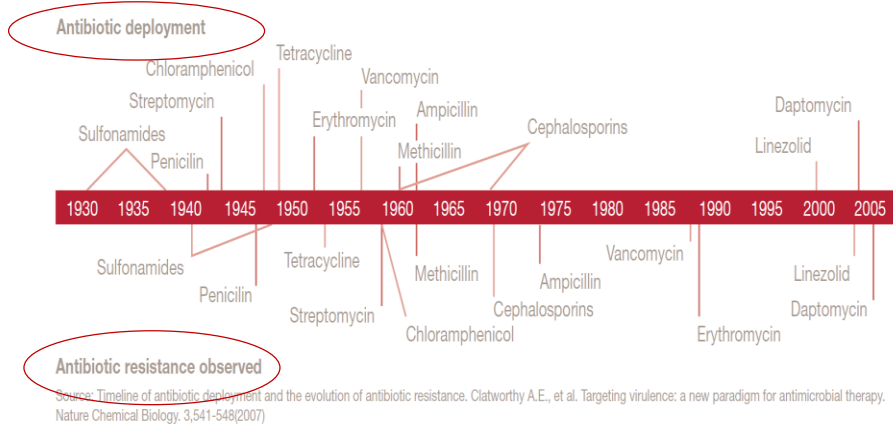


Filius et al. Pharm Weekbl 2001

umc

Ontwikkeling van resistentie: snel na introductie middel

Figure 1: Timeline of antibiotic deployment and the evolution of antibiotic resistance.



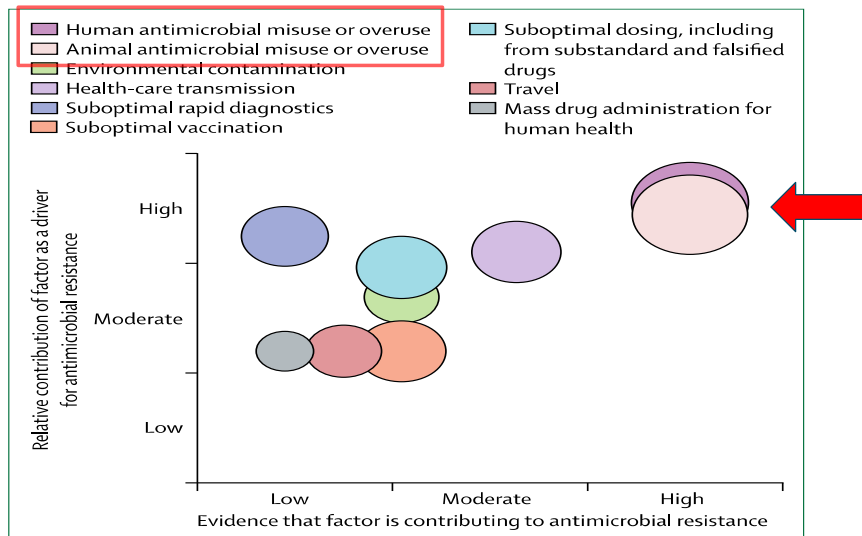
Radboudumc

Oorzaken resistentie: 1. overgebruik / misbruik antibiotica



Radboudumc

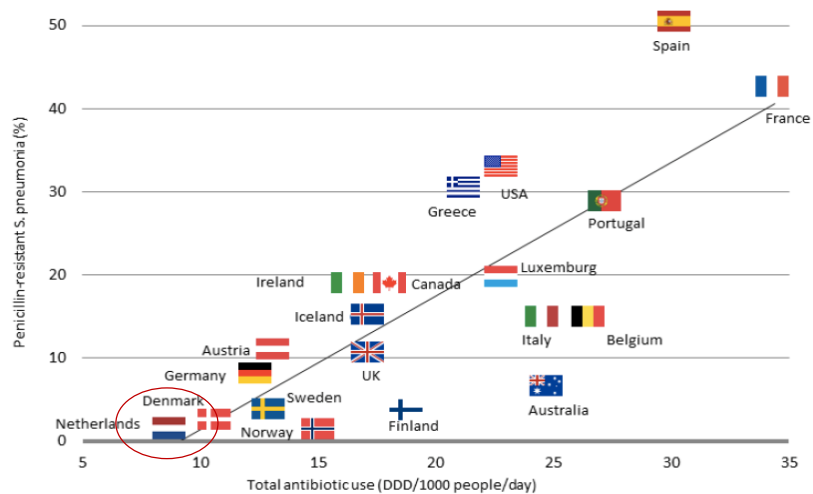
Oorzaken resistentie: 1. overgebruik / misbruik antibiotica



Holmes A et al. Lancet 2016

Radboudumc

Oorzaken resistentie: 1. overgebruik / misbruik antibiotica



lumc

Oorzaken resistentie: 1. overgebruik / misbruik antibiotica

J Antimicrob Chemother 2010; **65**: 145–147
doi:10.1093/jac/dkp413 Advance publication 8 November 2009

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Sale of fluoroquinolones in northern Tanzania: a potential threat for fluoroquinolone use in tuberculosis treatment

Josy van den Boogaard^{1,2*}, Hadija H. Semvua², Martin J. Boeree^{1,3}, Rob E. Aarnoutse¹ and Gibson S. Kibiki²

In Moshi, Tanzania:

14 apotheken

105 drogisterijen (geen receptgeneesmiddelen)



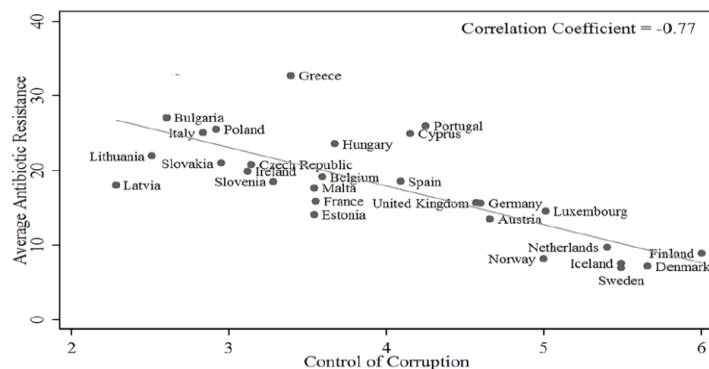
Fluorochinolonen (ciprofloxacin) bij alle drogisterijen te verkrijgen, zonder recept!

Radboudumc

Oorzaken resistentie: 1. overgebruik / misbruik antibiotica

'... Infrastructuur en toezicht op zorg (corruptie), sanitair (water !),
behuizing, overbevolking, budget gezondheidszorg,
private versus openbare zorgvan belang voor resistentie'

-> **verspreiding resistentie net zo belangrijk als ontstaan !**



Collignon et al, Antibiotics 2019

Radboudumc

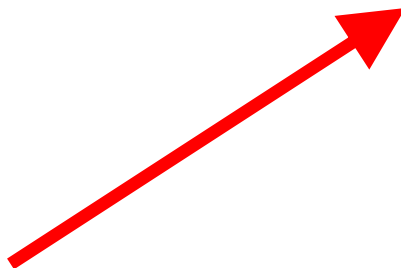
Indeling presentatie

- Inleiding: problemen in de behandeling van infectieziekten
- Ontstaan en oorzaken van resistentie
- **Mate van resistentie-problematiek**
- Gevolgen van resistentie
- Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau
- Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen
- Conclusies

Radboudumc

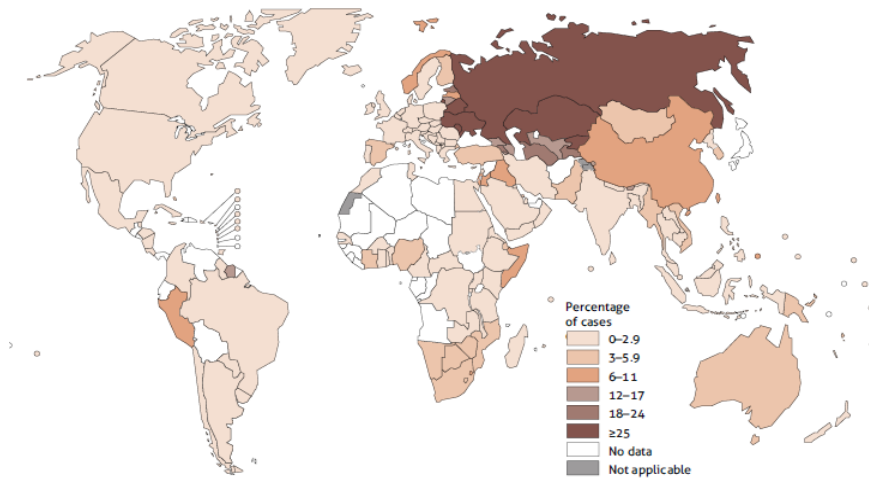
Mate van resistentieproblematiek

Wereldwijde resistentie-ontwikkeling in één dia



Radboudumc

Mate van resistentieproblematiek: tuberculose



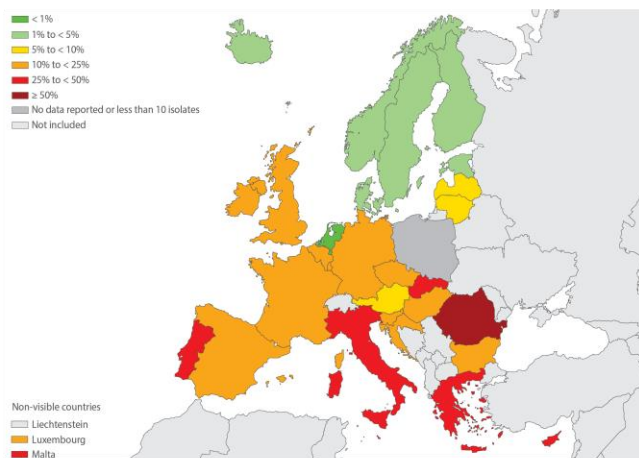
Percentage nieuwe TB-gevallen met resistente TB

WHO Global TB report, 2019

Radboudumc

Mate van resistentieproblematiek: Europa

Staphylococcus aureus. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2014



Source: European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Stockholm: ECDC, 2015.
© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015

www.ecdc.europa.eu

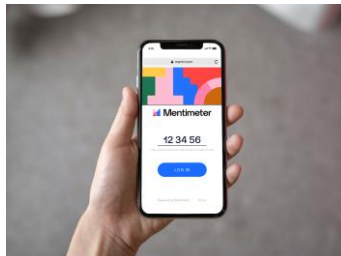
Indeling presentatie

- Inleiding: problemen in de behandeling van infectieziekten
- Ontstaan en oorzaken van resistentie
- Mate van resistentie-problematiek
- **Gevolgen van resistentie**
- Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau
- Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen
- Conclusies

Radboudumc

Vraag aan de zaal

- www.menti.com
- Code: 2902 6840



Quizvraag – gevolgen van resistentie

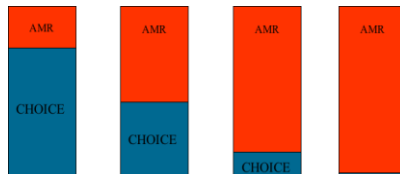
Stelling: Resistente micro-organismen vormen in 2050 doodsoorzaak nummer één.

- A. Ja, Highlights 2022 gaat niet voor niets over Infectieziekten
- B. Nee, ziekten als kanker en diabetes zullen een hogere tol eisen
- C. Nee, we zullen op tijd nieuwe antibiotica gaan ontwikkelen

Radboudumc

Gevolgen resistentie-ontwikkeling

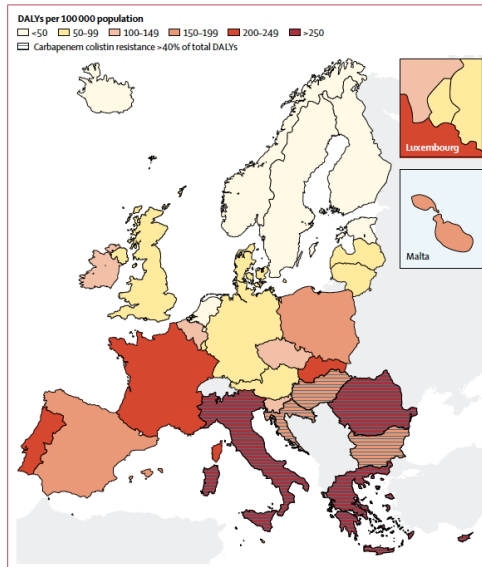
- Infectieziekten niet goed behandeld, inclusief de grote 'infectious disease killers', TB, HIV/AIDS, malaria:



- Grotere operaties (bijv orgaantransplantaties) en anti-kankerchemotherapie (aantasting afweer, infectiegevaar !) worden **hoog risico** behandelingen
- Kosten stijgen: langere ziekteduur, meer IC-opnames, duurdere geneesmiddelen

Radboudumc

Gevolgen resistentie-ontwikkeling



- 671 689 infecties met resistente bacteriën / jaar
- 63.5% zorg nodig
- 33 110 doden / jaar
- 874 541 DALYs / jaar

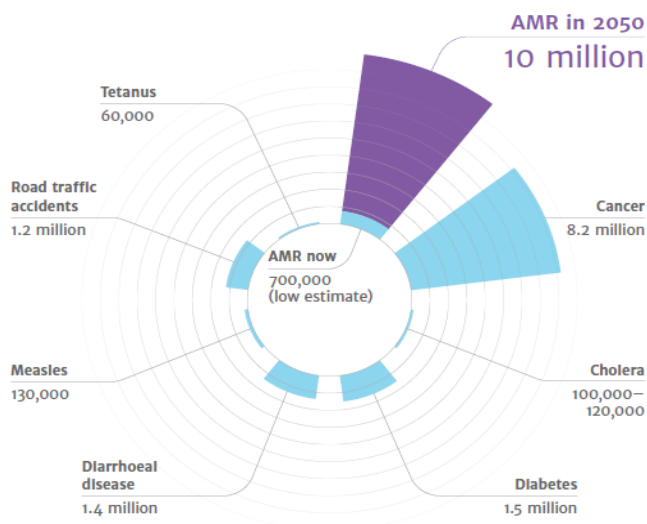
DALY
= disability adjusted life years
= aantal verloren levensjaren

A Cassini. Lancet ID 2019

Figure 4: Model estimates of the burden of infections with selected antibiotic-resistant bacteria of public health importance in DALYs per 100 000 population, EU and European Economic Area, 2015

Radboudumc

Gevolgen resistentie-ontwikkeling



Sombere toekomst-voorspellingen:
aantal doden / jaar wereldwijd in 2050

Bron: Review on Antimicrobial Resistance, 2016

Radboudumc

Indeling presentatie

- Inleiding: problemen in de behandeling van infectieziekten
- Ontstaan en oorzaken van resistentie
- Mate van resistentie-problematiek
- Gevolgen van resistentie
- **Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau**
- Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen
- Conclusies

Radboudumc

Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau



Radboudumc

Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau



Radboudumc

Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau

Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR)
met aanbevelingen:

1. verbeteren van bewustzijn en begrip van AMR
2. versterken kennis AMR door surveillance en onderzoek
3. verminderen optreden infecties door sanitaire voorzieningen, hygiëne en infectiepreventie
4. *optimaliseren van gebruik antibiotica in mens en dier*
5. Ontwikkeling van economische redenen om te investeren in nieuwe geneesmiddelen, vaccins en diagnostische tools

Radboudumc

Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau

Ad 4. optimaliseren van gebruik antibiotica in mens en dier

- registratie alleen voor geneesmiddelen die effectief, veilig en kwalitatief goed zijn
- regulering van farmaceutische industrie
- voorschrijven, distributie en uitzetten door professionals
- opstellen documenten, oa behandelrichtlijnen en vergoedingslijsten
- microbiologische laboratorium-capaciteit uitbreiden
- ontwikkelen van 'stewardship programma's'
- ontmantelen van economische aanleiding voor slecht gebruik antibiotica
- regulering gebruik antibiotica in dieren en in de landbouw

Radboudumc

Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau

Ad 4. optimaliseren van gebruik antibiotica in mens en dier

- registratie alleen voor geneesmiddelen die effectief, veilig en kwalitatief goed zijn
- regulering van farmaceutische industrie
- voorschrijven, distributie en uitzetten door professionals
- opstellen documenten, oa behandelrichtlijnen en vergoedingslijsten
- microbiologische laboratorium-capaciteit uitbreiden
- ontwikkelen van 'stewardship programma's'
- ontmantelen van economische aanleiding voor slecht gebruik antibiotica
- regulering gebruik antibiotica in dieren en in de landbouw

Veel is voor ons vanzelfsprekend, elders niet !

Radboudumc

Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau

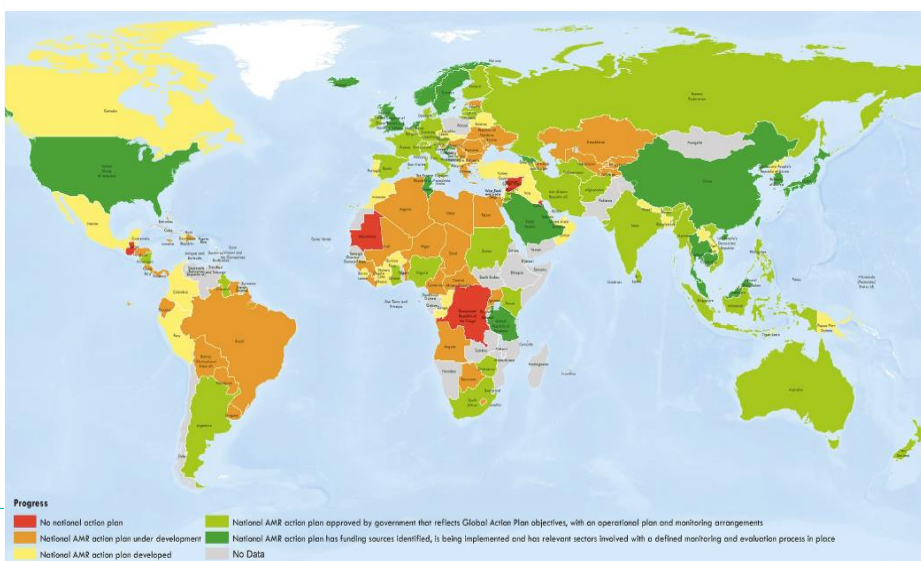
Verder:

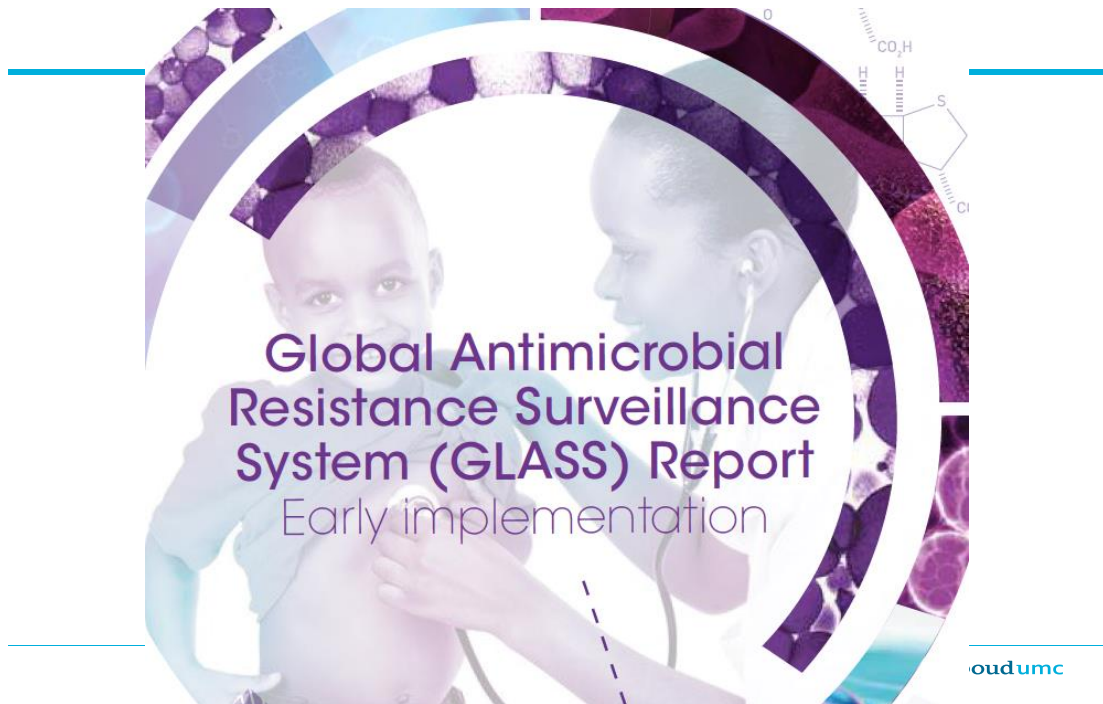
- WHO assisteert bij opstellen van **nationaal actieplannen**; en bij verbeteren van gezondheidszorg en surveillance
- **GLASS**: gestandaardiseerde aanpak voor het verzamelen, analyseren en delen van gegevens over antibioticagebruik en resistentie (**surveillance**)
- alles conform de '**One Health**' benadering: voorkomen van resistentie bij zowel mens als dier



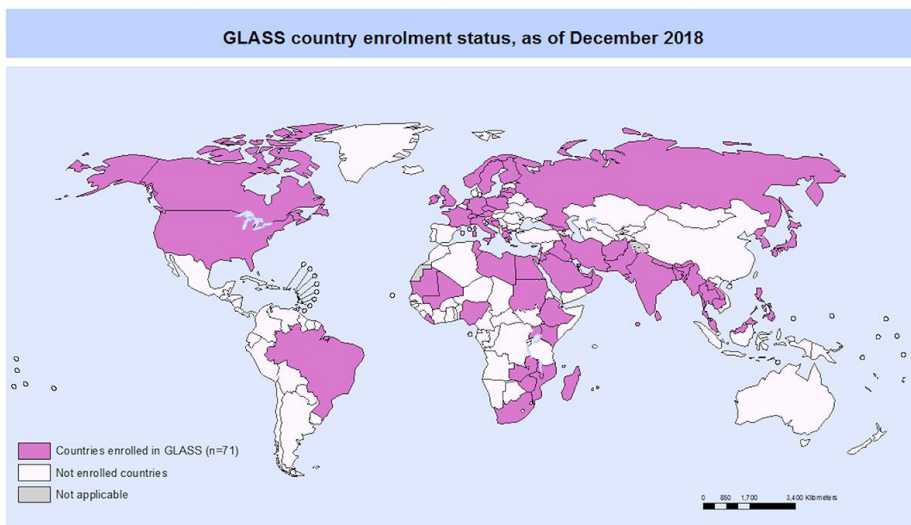
Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau

Voortgang met opstellen nationaal actieplan AMR (mei 2018)





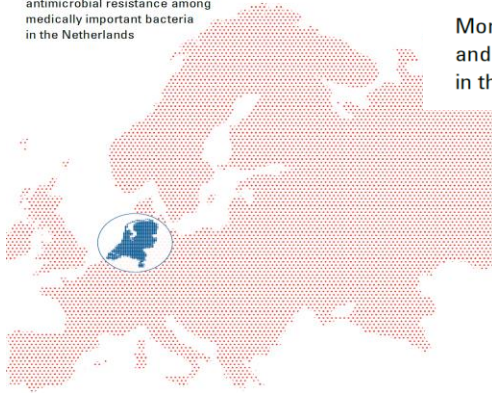
Deelname landen aan wereldwijde surveillance (december 2018)



Monitoren van resistentie op landelijk niveau

NethMap 2020

Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport



MARAN 2020

Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2019



Radboudumc

Aanpakken van resistentie op lokaal niveau

Zie presentaties over

Antimicrobial Stewardship (A-team) en

Infuuszorg antibiotica thuis (OPAT)

Radboudumc

Indeling presentatie

- Inleiding: problemen in de behandeling van infectieziekten
- Ontstaan en oorzaken van resistentie
- Mate van resistentie-problematiek
- Gevolgen van resistentie
- Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau
- **Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen**
- Conclusies

Radboudumc

Maar dan ontwikkelen we toch nieuwe antibiotica ?



Radboudumc

Maar dan ontwikkelen we toch nieuwe antibiotica ?



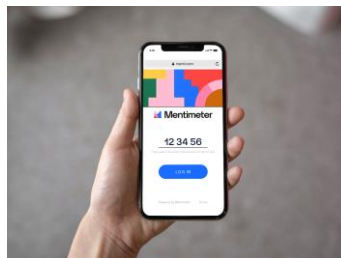
Of anders andere
nieuwe manieren om
micro-organismen aan
te pakken ?

Pagina 47

Radboudumc

Vraag aan de zaal

- www.menti.com
- Code: 2902 6840



17-5-2022

Radboudumc

Quizvraag – ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen

Stelling: De farmaceutische industrie zal ons uit de brand helpen en nieuwe antibiotica gaan ontwikkelen

- A. Jazeker, er worden elk jaar veel nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld en dit is een lucratieve business
- B. Nee, de farmaceutische industrie richt zich liever op ziekten die in ontwikkelde landen veel voorkomen
- C. Nee, universiteiten zullen deze middelen moeten ontwikkelen

Radboudumc

Barrières bij ontwikkeling nieuwe antibiotica

Er worden helaas weinig nieuwe antibiotica ontwikkeld !

Where have all the antibiotic patents gone?

Martin L Katz, Lisa V Mueller, Mark Polyakov & Steven F Weinstock

Patent and regulatory hurdles combined with low returns on investment are stifling antibiotic R&D in the pharmaceutical industry.

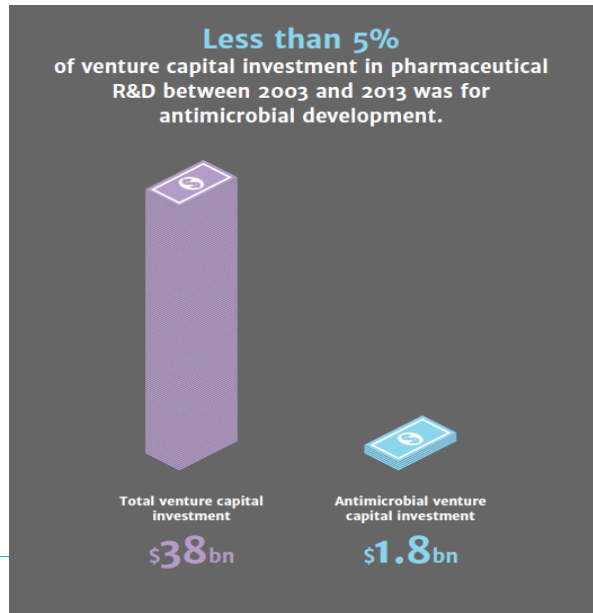


Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery?

Steven J Projan

Radboudumc

Barrières bij ontwikkeling nieuwe antibiotica



Er wordt relatief weinig in ontwikkeling van antibiotica geïnvesteerd

Pagina 51

Radboudumc

Barrières bij ontwikkeling nieuwe antibiotica

Voorbeeld TB-middelen:

- Aanneمة dat er geen nieuwe TB-middelen nodig zijn
- Onvoldoende 'return of investment'
 - Ontwikkeling geneesmiddel is duur !
 - De markt is te klein – armoedegerelateerde ziekte
 - Huidige therapie is te goedkoop
 - Antimicrobial stewardship: nieuwe middelen worden 'reserve' !
- Moeilijk om nieuwe, actieve middelen te identificeren
- Klinische trials duren lang, geen surrogaatmarkers voor respons

Radboudumc

Barrières bij ontwikkeling nieuwe antibiotica

Toch 3 nieuwe geneesmiddelen voor multidrug-resistente TB:

- Bedaquiline (2012) – farmaceutische industrie
- Delamanid (2014) – farmaceutische industrie
- Pretomanid (2020) – TB Alliance



Radboudumc

Barrières bij ontwikkeling nieuwe antibiotica

Toch 3 nieuwe geneesmiddelen voor multidrug-resistente TB:

- Bedaquiline (2012) – farmaceutische industrie
- Delamanid (2014) – farmaceutische industrie
- Pretomanid (2020) – TB Alliance



Maar resistentie tegen bedaquiline ontwikkelt zich al in Zuid-Afrika

Radboudumc

Barrières bij ontwikkeling nieuwe antibiotica

Toch 3 nieuwe geneesmiddelen voor multidrug-resistente TB:

- Bedaquiline (2012) – farmaceutische industrie
- Delamanid (2014) – farmaceutische industrie
- Pretomanid (2020) – TB Alliance



Maar resistentie tegen bedaquiline ontwikkelt zich al in Zuid-Afrika

Correcte dosis, correcte inname (met voedsel), geven in combinatietherapie, therapietrouw afdwingen, resistentie monitoren !

Radboudumc

Aanpakken resistente TB in Bandung, Indonesië

‘Klein beginnen en dan voortbouwen’

- In kaart brengen cascade van zorg (zelfmedicatie – huisarts – ziekenhuis – privésector) voor resistente TB
- Patiënten registreren in een database
- Therapietrouw, concentraties in bloed, bijwerkingen, effectiviteit behandeling vastleggen
- Resistentiebepalingen microbiologisch lab verbeteren
- Multidisciplinair, internationale samenwerking, uitwisseling: artsen, verpleegkundigen, apothekers, apothekersassistenten (‘pharmacy technicians’), analisten



umc

Indeling presentatie

- Inleiding: problemen in de behandeling van infectieziekten
- Ontstaan en oorzaken van resistentie
- Mate van resistentie-problematiek
- Gevolgen van resistentie
- Aanpakken van resistentie op wereldwijd niveau
- Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen
- **Conclusies**

Radboudumc

Conclusies

- Resistentie: gevolg van blootstelling micro-organismen aan antibiotica (evolutie)
- Ontwikkelt zich door overgebruik antibiotica (ontstaan) en slechte infrastructuur / organisatie (verspreiding)
- Resistentie-ontwikkeling bedreigt bestrijding van infectieziekten; en de behandeling van kanker en uitvoering van operaties
- Resistentie-problematiek is (wereldwijd) immens groot !

Radboudumc

Conclusies

- Resistentie: gevolg van blootstelling micro-organismen aan antibiotica (evolutie)
- Ontwikkelt zich door overgebruik antibiotica (ontstaan) en slechte infrastructuur / organisatie (verspreiding)
- Resistentie-ontwikkeling bedreigt bestrijding van infectieziekten; en de behandeling van kanker en uitvoering van operaties
- Resistentie-problematiek is (wereldwijd) immens groot !
- Wereldwijde plannen van aanpak, veelomvattend en complex: kloof tussen praten en actie !
- Lokaal prioriteren en pragmatisch zijn; start klein en bouw dan verder
- Ontwikkelen van nieuwe antibiotica dient van overheidswege en wereldwijd te worden gestimuleerd en vergemakkelijkt