



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Rational use of antibiotics

Dijkmans, A.C.

Citation

Dijkmans, A. C. (2020, June 2). *Rational use of antibiotics*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/92364>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/92364>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/92364> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Dijkmans, A.C.

Title: Rational use of antibiotics

Issue Date: 2020-06-02



**NEDERLANDSE
SAMENVATTING**

INLEIDING

Besmettelijke ziekten zijn van alle tijden. Sinds het ontstaan van de mensheid is zij ontvankelijk voor infectieziekten met ziekte en dood tot gevolg. Pas in de tweede helft van de negentiende eeuw werd duidelijk dat infectieziekten worden veroorzaakt door de aanwezigheid van micro-organismen, zoals bijvoorbeeld bacteriën. Bacteriën kunnen worden bestreden met antibiotica. Sir Alexander Fleming legde in 1928 de basis voor het oudste antibioticum, penicilline. Terwijl hij bacteriën aan het bestuderen was, bleek zijn kweek verontreinigd te zijn met een schimmel (*Penicillium fungus*). In de buurt van de schimmel groeiden geen bacteriën. De schimmel bleek bacteriën te kunnen doden. Dit was de basis voor het eerste antibioticum: penicilline. Antibiotica behoren sinds de afgelopen zeventig jaar tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen.

Blootstelling aan antibiotica kan ertoe leiden dat bacteriën zich aanpassen en ongevoelig worden. Dit wordt (secundaire) resistentie genoemd. Inmiddels is deze resistentie een wereldwijd probleem geworden. Voor sommige infecties zijn geen werkzame antibiotica meer beschikbaar. In landen waarbij antibiotica zonder recept verkrijgbaar zijn, zijn de resistentiecijfers hoger dan in landen met een strenger beleid, zoals Nederland. Om antibiotica succesvol te kunnen blijven inzetten, is het noodzakelijk om resistentievorming te voorkomen en verstandig om te gaan met bestaande antibiotica.

Bestrijden van resistentie tegen micro-organismen

Hoekstenen van een effectieve strategie tegen antibioticaresistentie zijn:

- 1 Verfijnen van het *antibiotic stewardship* van bestaande antibiotica
- 2 Opnieuw inzetten van oude antibiotica binnen het raamwerk van *antibiotic stewardship*
- 3 Ontwikkelen van nieuwe middelen

1 VERFIJNEN VAN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP

De belangrijkste maatregel om resistentievorming tegen te gaan is het verantwoord omgaan met antibiotica. Een risico op resistentievorming wordt vooral veroorzaakt door onjuiste indicatiestelling, een (te) lage dosering of een onvoldoende lange behandelduur. Hierbij bestaat de kans dat bacteriën te beperkt blootgesteld worden aan het antibioticum, wat kan leiden tot resistentievorming. Het geheel van maatregelen om beter met antibiotische behandeling om te gaan wordt ook wel *antimicrobial stewardship* genoemd. Hiermee wordt bedoeld dat patiënten met bacteriële infecties zo krachtig en zo kort mogelijk behandeld moeten worden en dat oneigenlijk gebruik van antibiotica moet worden tegen gegaan. Bij dit soort maatregelen moet men denken aan een juiste indicatiestelling, een adequate dosering, en een verantwoorde duur van de behandeling. De regels van *antimicrobial stewardship* gelden voor alle huidige antibacteriële middelen, maar gelden natuurlijk ook voor nieuwe en herontdekte antibiotica.

2 HERONTDEKKING VAN OUDE ANTIBIOTICA

Een andere optie om resistente bacteriën te bestrijden, is het inzetten van ‘vergeten’ antibiotica. Omdat bacteriën nog niet recent zijn blootgesteld aan deze vergeten antibiotica, is daar weinig resistentie tegen. Voorbeelden van ‘vergeten’ antibiotica zijn colistine en fosfomycine. Beide middelen zijn ontwikkeld in de jaren zestig van de vorige eeuw, maar zijn vanwege ongewenste bijwerkingen en/of door de ontwikkeling van andere werkzaamere middelen in de jaren zeventig ‘op de plank’ beland (colistine) of hebben zelfs de markt niet goed bereikt (fosfomycine). Door de toename in bacteriële resistentie, zijn deze twee middelen in de afgelopen tien jaar in hernieuwde belangstelling gekomen.

3 ONTWIKKELING VAN NIEUWE ANTIBACTERIËLE MIDDELEN

Een manier om resistente bacteriën te lijf te gaan is het inzetten van nieuwe antibacteriële middelen. Helaas zijn er gedurende de afgelopen tientallen jaren zowel door de farmaceutische industrie als door academische onderzoeksgroepen weinig nieuwe antibacteriële middelen ontdekt, laat staan ontwikkeld. De oorzaken hiervan lijken voornamelijk financieel, het is lucratiever geneesmiddelen te ontwikkelen voor chronisch gebruik, zoals bijvoorbeeld geneesmiddelen tegen reumatische aandoeningen en hart- en vaatziekten. Beleidsmakers zijn de laatste jaren farmaceutische bedrijven tegemoet gekomen door de toegang tot de markt enigszins te versoepelen. Dit heeft ertoe geleid dat er een klein aantal nieuwe antibiotica ontwikkeld is, waaronder plazocin.

DOEL VAN DIT PROEFSCHRIFT

Het doel van dit proefschrift is om rationaal en effectief gebruik van antibiotica te stimuleren middels:

- 1 Verfijnen van het antibiotic stewardship van bestaande antibiotica
- 2 Opnieuw inzetten van antibiotica binnen het raamwerk van antibiotic stewardship.

1 VERFIJNEN VAN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP

In dit proefschrift wordt beschreven wordt hoe antibiotica beter ingezet kunnen worden. In hoofdstuk 2 en 3 beschrijven we hoe de zogeheten flucloxacilline absorptietest verbeterd is en zinvol ingezet kan worden. Bij behandeling van patiënten met ernstige infecties met methicilline gevoelige *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) wordt gestart met het intraveneus toedienen van flucloxacilline, meestal in doseringen van zes tot twaalf gram per 24 uur. Flucloxacilline is een smalspectrum antibioticum, wat betekent dat het slechts een beperkt aantal typen bacteriën doodt. Een smalspectrum antibioticum is gunstiger dan een antibioticum dat meerdere soorten bacteriën aanvalt, omdat dat over het algemeen zorgt

voor minder resistentievorming. De behandeling van een ernstige infectie met flucloxacilline is veelal langdurig (weken tot maanden). Daarbij is initieel intraveneuze toediening noodzakelijk. Intraveneuze toedieningen vinden doorgaans in het ziekenhuis plaats en zijn veelal belastend voor patiënt en ziekenhuispersoneel en brengt ook risico's met zich mee, zoals een verhoogde kans op bijkomende infecties. De duur van de intraveneuze toediening wordt zo kort mogelijk gehouden; er wordt zo snel mogelijk overgestapt op orale toediening. Daarbij is het noodzakelijk te bepalen of oraal flucloxacilline voldoende wordt opgenomen via de darm en in het bloed komt om effectief te kunnen zijn. Om te onderzoeken of flucloxacilline na orale toediening voldoende in het bloed wordt opgenomen, werd in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) gebruik gemaakt van een relatief gecompliceerde test. Bij deze test werd het infuus met intraveneus flucloxacilline stopgezet en moest de patiënt gedurende enkele uren vasten. Daarnaast werd vóór én op 1 en 2 uur na inname van de orale dosis flucloxacilline bloed afgenomen om serumconcentraties van flucloxacilline te bepalen. Omdat er nog weleens fouten gemaakt werden bij het stopzetten en opnieuw aanzetten van het infuus, ontwikkelden wij een eenvoudigere absorptietest. Bij deze test hoeft het infuus niet te worden stopgezet. We onderzochten of deze vereenvoudigde test gelijkwaardig is aan de bestaande test. Het onderzoek werd eerst bij 43 patiënten (**hoofdstuk 2**) uitgevoerd. Vervolgens werd de test officieel ingevoerd en werd het onderzoek herhaald bij 196 patiënten (**hoofdstuk 3**). In beide hoofdstukken werden de 'oude' en de 'nieuwe' (vereenvoudigde) test met elkaar vergeleken.

Het belangrijkste resultaat is dat ongeveer negentig procent van de patiënten voldoende hoge serumconcentraties flucloxacilline na een orale gift had en tien procent onvoldoende hoge concentraties, dus slechte absorbeerders waren. De uitslagen van de vereenvoudigde test waren vergelijkbaar met die van oorspronkelijke test. Dit resultaat betekende dat de gecompliceerde test goed vervangen kon worden door de vereenvoudigde test. Dit betekent een minder grote belasting voor zowel de patiënt als het ziekenhuispersoneel, geen dalende flucloxacillinespiegel na stopzetten infuus en minder kans op fouten omdat er geen infuus stopgezet en weer aangezet hoeft te worden. Het uitvoeren van deze absorptietest kan dus een nuttige bijdrage leveren aan antimicrobial stewardship.

In **hoofdstuk 4** wordt een andere orale absorptietest, nu die van een oraal penicilline (in ons ziekenhuis, het LUMC, is dat pheneticilline) onder de loep genomen. Pheneticilline is één van de orale preparaten, die afgeleid is van penicilline. Penicilline is een bactericide antibioticum en heeft een zeer smal spectrum en wordt in de praktijk ingezet tegen infecties met streptokokken. Van penicillines is bekend dat er tussen personen grote variatie is in serumconcentraties die worden bereikt na orale toediening. Bij de behandeling van bijvoorbeeld ernstige streptokokkeninfecties wordt gestart met eerst intraveneus penicilline. Indien de patiënt over kan op orale behandeling is een orale resorptietest beschikbaar. We onderzochten deze orale absorptie test voor pheneticilline om patiënten met onvoldoende absorptie van dit antibioticum te identificeren. Dit onderzoek werd

verricht bij 88 patiënten; bij 36% van de patiënten bleek de serumconcentraties na orale toediening onvoldoende hoog om werkzaamheid van het dit orale penicilline-preparaat te verwachten. Alleen bij de patiënten waarbij voldoende absorptie is aangetoond, kan worden overgestapt op oraal pheneticilline. In andere gevallen moet worden gegrepen naar een middel met een breder spectrum om de infectie te bestrijden, wat minder wenselijk is in het kader van antimicrobial stewardship.

Hoofdstuk 5 beschrijft het onderzoek waarbij serumconcentraties na inname van rifampicine gemeten worden bij patiënten. Rifampicine heeft een bijzondere positie in de strijd tegen infectieziekten. Het is een krachtig antibioticum met een zeer breed spectrum en kan dus tegen verschillende bacteriële infecties worden ingezet. Wereldwijd heeft het een soevereine positie bij de preventie en de vaak langdurige behandeling van tuberculose, waar miljoenen mensen aan lijden en sterven. Een groot probleem bij het gebruik van dit antibioticum is de beruchte gevoeligheid voor resistentievorming, onder andere als gevolg van te lage spiegels in het serum. Te lage spiegels worden in de hand gewerkt door te lage dosering en/of beperkte therapietrouw bij langdurig gebruik, zoals bij tuberculosebehandeling noodzakelijk is. Te lage spiegels zijn geassocieerd met een falende behandeling van tuberculose. Om bovengenoemde redenen is het gebruik van rifampicine bij uitstek een kandidaat voor antimicrobial stewardship. Retrospectief onderzochten wij rifampicinespiegels bij patiënten om te onderzoeken of adequate concentraties werden bereikt. Vlak vóór en 3 en 6 uur na orale inname werden serumconcentraties bepaald. De belangrijkste conclusie van het onderzoek is dat een enkele meting op 3 uur na inname liet zien dat 66% dan wel 76% van de patiënten, afhankelijk van het gekozen criterium, een adequate serumconcentratie had. Er is kennelijk maar een enkelvoudige bloedafname nodig om te zien is of er sprake is van een adequate absorptie. Zo'n enkelvoudige bloedafname is makkelijk te implementeren in de klinische praktijk en kan als waardevolle toevoeging worden gezien van het antimicrobial stewardship.

2 HERONTDEKKING VAN OUDE ANTIBIOTICA

In de eerste hoofdstukken van dit proefschrift werd beschreven hoe sommige antibiotica beter ingezet kunnen worden. Om antibioticaresistentie te overwinnen, kunnen ook oude antibiotica ingezet worden die niet of nauwelijks meer gebruikt worden in de klinische praktijk. Colistine en fosfomycine zijn hier voorbeelden van.

Hoofdstuk 6 beschrijft een overzicht van colistine. In de jaren zeventig van de vorige eeuw zijn bijwerkingen van dit antibioticum, zoals nefrotoxiciteit en neurologische afwijkingen gerapporteerd. Samen met de opkomst van andere middelen met minder bijwerkingen is de toepassing van colistine in onbruik geraakt. In dit hoofdstuk is, naast de geschiedenis, de huidige positie van het middel beschreven. Colistine is op dit moment gereserveerd als laatste intraveneus redmiddel bij zeer ernstig zieke patiënten als gevolg van een infectie met een multiresistent

micro-organisme. Daarvoor komen in Nederland met name patiënten met taaislijmziekte in aanmerking, die lijden aan een infectie met een multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* die behandeld moeten worden met langdurige intraveneuze therapie. Dat gebeurt meestal in het ziekenhuis.

Hoofdstuk 7 beschrijft een onderzoek naar de houdbaarheid van een specifieke colistine-infusieoplossing; het colistine methanesulfaat. Dit onderzoek werd uitgevoerd omdat een voldoende lang houdbare oplossing de thuisbehandeling van patiënten mogelijk zou maken. We vonden dat de colistine-oplossing een houdbaarheid heeft van 7 dagen op koelkasttemperatuur en dat het vervolgens nog een dag houdbaar is op kamertemperatuur. Dit betekent dat colistine thuis in de koelkast bewaard kan worden. Dit is een belangrijke bevinding om thuisbehandeling met colistine van patiënten met taaislijmziekte verder te onderzoeken. Indien succesvol zou dat voor deze patiëntengroep, waarvan velen al eerder langdurig zijn opgenomen in een ziekenhuis, aanzienlijke winst in kwaliteit van leven kunnen opleveren.

Hoofdstuk 8 is een overzichtsartikel van een ander oud antibioticum: fosfomycine. Fosfomycine werd ontdekt in 1969 en is werkzaam tegen een groot aantal gram-positieve en -negatieve bacteriën. Het werkingsmechanisme, de farmacokinetiek, -dynamiek, resistentie en mogelijk synergistische combinaties worden beschreven. Oraal fosfomycine wordt toegepast als eenmalige behandeling bij een ongecompliceerde urineweginfectie. Was het geneesmiddel in Nederland alleen de orale vorm verkrijgbaar, sinds een jaar is ook de intraveneus te gebruiken formulering beschikbaar. Er blijkt, zoals in **hoofdstuk 8** beschreven, nog weinig bekend te zijn over de farmacokinetiek van dit middel.

Om meer over de farmacokinetiek te weten te komen is in **hoofdstuk 9** een farmacokinetisch model ontwikkeld. In dit model zijn verschillende doseringsschema's bij patiënten gesimuleerd. Hieruit blijkt dat een doseringsschema van 6-12 gr oraal per dag verdeeld over 3 doses, werkzame spiegels zou kunnen opleveren. Deze bevinding geeft een richting aan het onderzoek dat in de klinische praktijk moet worden uitgevoerd. Om dit model te toetsen werd het onderzoek zoals beschreven in het volgende hoofdstuk opgezet.

In **hoofdstuk 10** is de farmacokinetiek van fosfomycine bij patiënten met fosfomycine als onderhoudstherapie voor recidiverende urineweginfecties in kaart gebracht. Deze patiëntengroep gebruikt een orale dosering van 3 gram per 72 uur vanwege recidiverende urineweginfectie, met een veelvoorkomende veroorzaker van urineweginfecties, namelijk *E.coli*. Het doel van deze studie was om de serum- en urinespiegels van fosfomycine te bepalen. Het blijkt dat bij alle twaalf de patiënten de spiegels in de urine gedurende drie dagen op voldoende peil bleven. Daarnaast ervaren alle patiënten een verbetering van de kwaliteit van hun leven sinds ze begonnen zijn met deze therapie.

CONCLUSIE

Op basis van de resultaten beschreven in dit proefschrift, kunnen de volgende aanbevelingen worden gedaan:

- De regels van *antibiotic stewardship* zijn essentieel en moeten geïmplementeerd worden in alle disciplines van de geneeskunde.
- Voor succesvolle *therapeutic drug monitoring* (TDM) zijn meer snelle en goede toegankelijke testen nodig.
- TDM wordt uitgevoerd in plasma of serum, maar, -indien mogelijk- zou TDM op de plaats van infectie van toegevoegde waarde zijn.
- Assays moeten de ongebonden fractie van het antibioticum meten.
- Een optimale patiëntgerichte behandeling moet worden nagestreefd, gebaseerd op de resultaten van TDM, uitkomsten van het klinisch chemisch laboratorium en de resultaten van het medisch microbiologisch laboratorium (micro-organisme en MIC).
- Het A-team moet deze data standaard verzamelen en integreren tot een behandeladvies op maat. De infrastructuur bestaat hier al voor.
- Prospectieve clinical trials waar antibioticaspiegels en klinische uitkomst gemeten worden, zijn essentieel, net als het goed definiëren van PK/PD targets.

Verder moedigen we het gebruik van de flucloxacilline, pheneticilline en rifampicine absorptietest aan in de klinische praktijk. Voor wat betreft het opnieuw inzetten van oude antibiotica gelden ook de regels van *antibiotic stewardship*. Daarnaast zullen zowel PK studies als PK/PD modellerende studies moeten worden geïnitieerd om het opnieuw inzetten van middelen te verbeteren. Populatie PK modellering wordt aanbevolen om de dosering te optimaliseren, zoals gedaan in de studie naar fosfomycine.

De derde hoeksteen van het reduceren van antibiotica resistentie is het ontwikkelen van nieuwe antibiotica. Momenteel is er behoudens plazomycine weinig in de pijplijn.

Op basis van dit proefschrift kan geconcludeerd worden dat *therapeutic drug monitoring* een belangrijke bijdrage zou kunnen leveren aan de strategie om antibiotica resistentie tegen te gaan. De combinatie van adequaat doseren, samen met een rationeel *antibiotic stewardship* voor alle antibiotica in alle disciplines van de geneeskunde, moet goed worden geïmplementeerd en moet hoog op de wetenschappelijke agenda staan.