

# Opkomst en dreiging van infectieziekten

FUTURISTISCH PERSPECTIEF

NTVG 18-12-2019

W. Joost Wiersinga, Marion P.G. Koopmans en Jaap T. van Dissel

## De komende 10 jaar

Wij noemen hier een aantal onderwerpen waarvan het te verwachten is dat ze mede de infectieziekten agenda zullen beheersen in de komende jaren.

### Uitbraken van infectieziekten

De dreiging van uitbraken van infectieziekten is door de WHO uitgeroepen als 'het nieuwe normaal'. Het is essentieel om een robuuste volksgezondheidsstructuur te onderhouden die hierop voorbereid is, tijdig signalen oppikt en adequaat reageert. Door de grote complexiteit van de achterliggende en met elkaar interacterende, sturende factoren ('drivers') is de onverbidelijke realiteit dat infectieziekte-uitbraken in hoge mate onvoorspelbaar zijn. Snel toenemende bevolkingsgroei, ontwikkeling van megasteden in delen van Afrika en Azië, de bijbehorende voedselproductie, ontbossing en de wereldwijde handel in goederen dragen alle bij aan de kans op verspreiding van infectieziekten.

De WHO heeft de term 'disease X' gelanceerd, met de oproep om de kans op onverwachte uitbraken van infectieziekten serieus te nemen en mee te nemen in het inrichten van bewakingssystemen. Zelfs als uitbraken relatief klein blijven, kunnen ze ontwrichtend werken, ook buiten regio's waar een uitbraak gaande is, als de mortaliteit hoog is. Zo werden de kosten van de voorbereiding op een mogelijk geval van ebola in Nederland tijdens de epidemie in West-Afrika geschat op maar liefst 12,5 miljoen euro.<sup>8</sup> Hoewel duidelijk is dat een goede voorbereiding effect kan hebben op de impact van een uitbraak, is het een uitdaging om een 'verre dreiging' als onderwerp onder de aandacht te brengen en te houden bij zowel professionals als burgers. Hier is een steeds grotere rol weggelegd voor specialisten in publiekscommunicatie en gedragsbeïnvloeding.

Dat de eliminatie van polio en mazelen onder druk staat, verdient directe aandacht. Politieke instabiliteit in delen van de wereld waar het poliovirus circuleert, hindert de bestrijding hiervan ernstig. Teams van gezondheidswerkers zijn zelfs aangevallen en gedood. De eliminatie van mazelen ondervindt wereldwijd grote problemen door vaccinatieweigeraars. 'Vaccine hesitancy' is door de WHO als één van de top 10-dreigingen voor de gezondheid bestempeld.<sup>7</sup>

### Voedselinfecties

Zoals figuur 1 laat zien geven voedselinfecties een aanzienlijke ziektelast. Ook op dit terrein kunnen we nieuwe problemen verwachten. Een van die problemen is de toename van extreme buienactiviteit door klimaatverandering, met gevolgen voor de productie van voedsel en een risico op verontreiniging door rioolwater. Ook de snel

veranderende productiemarkt levert risico's op. Momenteel is er sprake van een grote uitbraak van Afrikaanse varkenspest in China en omliggende landen, waarbij een tekort aan varkensvlees dreigt en een nog verdere toename van de pluimveevleesproductie wordt voorzien. In de Chinese pluimveesector is het sinds de opmars van H5N1-vogelgriepvirussen vanaf 1995 vrijwel onmogelijk gebleken om deze infecties onder controle te houden, wat bij verdere uitbreiding van de pluimveesector nog moeilijker zal zijn, door weerstand tegen de ophokplicht en maatschappelijke onrust over dit beleid. Voorbereiding op een influenzapandemie vanuit een van de nu circulerende vogelgriepvirussen wordt nog steeds gezien als hoogste prioriteit in wereldwijde 'preparedness'-programma's.<sup>7</sup>

### **Antibioticaresistentie**

De toename van antibioticaresistentie in veel delen van de wereld, door voormalig WHO-directeur Margaret Chan wel omschreven als een 'tsunami in slow motion', is het gevolg van een perfecte storm waarin drie – elk op zich te voorkómen – aspecten van infectieziektebestrijding samenkomen: vermijdbare infecties door onvoldoende preventie, selectie van resistente pathogenen door overmatig antibioticagebruik, en onvoldoende hygiëne om verdere verspreiding te voorkomen.

'Antibiotic stewardship'-programma's in ziekenhuizen en daarbuiten zullen essentieel blijken om de gevolgen van antimicrobiële resistentie te beperken, maar blijvende investering in preventie en hygiëne zijn eveneens essentieel. De forse toename van gelden voor de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële middelen is hoopgevend,<sup>9</sup> al moeten we voorkómen dat we de eerder genoemde aspecten dan weer verwaarlozen.

### **Nieuwe antibiotica**

Nieuwe glycopeptiden (oritavancine en dalbavancine) en een oxazolidinon (tedizolid) zijn recent geregistreerd voor de behandeling van acute huid- en wekedeleninfecties. In het Gram-negatieve spectrum worden cefalosporinen gecombineerd met bètalactamaseremmers, waardoor zij beschermd worden tegen verschillende bètalactamases en ook werkzaam zijn tegen 'extended spectrum'-bètalactamase-producerende bacteriën.<sup>9</sup> Voorbeelden zijn ceftolozaan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, meropenem-vaborbactam en imipenem-relebactam.<sup>9</sup>

Nieuwe antibiotica kunnen inmiddels versneld beoordeeld worden door toetsingsorganen. Een voorbeeld hiervan is lefamuline, een semisynthetisch antibioticum uit een nieuwe klasse, dat ingrijpt op het bacteriële ribosoom en zo de bacteriële eiwitsynthese remt. De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft dit middel goedgekeurd voor 'community-acquired' pneumonie.<sup>10</sup>

Verder worden compleet nieuwe antibacteriële middelen ontworpen; voorbeelden hiervan zijn de ontwikkeling van antistoffen tegen specifieke virulentiefactoren, zoals het lipopolysaccharide van *Pseudomonas aeruginosa* en de A- en B-toxines van *Clostridium difficile*.<sup>11</sup>

### **Microbioom**

Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek en behandeling van hiv, malaria en tuberculose zijn eerder besproken in het NTvG.<sup>6,12,13</sup> De verwachting is dat er de

komende tijd veel aandacht uitgaat naar nieuwe, deels preklinische, onderzoeken ter preventie van hiv, onder meer door de evaluatie van nieuwe vaccins, en mogelijk worden ook stappen gezet in de richting van de genezing van hiv.<sup>14</sup>

De beschrijving van het microbioom is misschien wel de grootste recente doorbraak binnen de infectieziekten. Micro-organismen zijn aanwezig op alle met de buitenwereld in open verbinding staande ruimten, zoals keelholte, darmen en huid. Er is op dit moment welhaast geen enkele ziekte waarbij de rol van het microbiota niet onderzocht wordt.<sup>15</sup> De nabije toekomst moet uitwijzen in hoeverre zo'n rol ook oorzakelijk of bijdragend is, en of al deze recent verworven kennis toegepast kan worden voor de ontwikkeling van nieuwe preventieve, diagnostische en therapeutische strategieën.<sup>15</sup>

De recente ontdekking dat commensalen als *Blautia producta* en *Clostridium scindens* kolonisatieresistentie kunnen induceren tegen respectievelijk vancomycine-resistente enterokokken en *C. difficile*,<sup>16,17</sup> onderstrepen de huidige ontwikkeling van meer op maat gemaakte microbiomtherapie. Bij sommige patiënten zou toediening van specifiek door het microbioom uitgescheiden producten en metabolieten – ook wel postbiotica genoemd – de moeilijkheden kunnen omzeilen waar toediening van levende micro-organismen mee gepaard gaat.<sup>18</sup>

## **Kunstmatige intelligentie**

Tot slot zullen data-gedreven diagnostiek en behandeling met toepassing van kunstmatige intelligentie ook in het domein van de infectieziekten hun intrede doen. Bij patiënten met sepsis worden nieuwe, zelflerende algoritmes ontwikkeld die de optimale behandeling voor elke individuele patiënt beter kunnen voorspellen dan de arts aan het bed; hopelijk leidt de toepassing van deze algoritmes tot betere resultaten.<sup>19</sup>

Slim gebruik van 'big data' kan ook nuttig zijn om antibiotica optimaal voor te schrijven. In Israël werd bij patiënten met urineweginfecties recent aangetoond dat op 'machine-learning' gebaseerde algoritmes beter dan de voorschrijvende arts konden voorspellen welk antibioticum de kleinste kans op een 'mismatch' door resistentie gaf en dus het beste voorgeschreven kon worden.<sup>20</sup>

## **'Onze hersenen tegen hun genen'**

Bij de bestrijding van infectieziekten nemen we het op tegen zich immer aanpassende en veranderende micro-organismen, die vaak binnen een uur meerdere generaties kunnen voortbrengen en zo nieuwe varianten op ons kunnen uitproberen. Wat kunnen we hier tegenover stellen?

We noemden al een gedegen voorbereiding op nieuwe uitbraken door tijdige infectieziektesignalering, een proactieve beoordeling van infectieziekteterisico's door veranderingen in ons leefmilieu, up-to-date en betrokken laboratoriumdiagnostiek, en een robuuste infrastructuur voor infectieziektebestrijding die is gestoeld op de laatste stand van de wetenschap (zie het infokader). Maar natuurlijk moeten we ook investeren in wetenschappelijke kennis, nieuwe vaccins –vooral methoden om ze snel aan te kunnen maken – en antimicrobiële middelen.

We begonnen onze beschouwing met de nogal onbezonnen opmerking van William H. Stewart en willen afsluiten met die van de Amerikaanse Nobelprijswinnaar (1958) en microbioloog Joshua Lederberg,<sup>21</sup> die de onzekere uitkomst van de voortdurende strijd tussen micro-organismen en mens treffend verwoordde met zijn uitspraak dat het in de infectieziektebestrijding gaat om 'our wits against their genes'.

## Literatuur

1. De Gier B, Schimmer B, Mooij SH, CFH Raven CFH, Leenstra T, Hahné SJM. [Staat van infectieziekten in Nederland, 2018](#). Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2019.
2. The Lancet Gastroenterology Hepatology. The challenge of antimicrobial resistance. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:173. [doi:10.1016/S2468-1253\(16\)30121-2](#). [Medline](#)
3. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med*. 2012;366:454-61. [doi:10.1056/NEJMra1108296](#). [Medline](#)
4. Thorn GW, Adams RD, Braunwald E. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. (8e ed). New York: McGraw-Hill; 1978.
5. Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30:250-2. [Medline](#)
6. Brinkman K, Boender TS, van der Valk M, van Sighem A, Reiss P, Kroon FP. [20 jaar hiv-combinatietherapie in Nederland](#). *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2017;161:D1123 [Medline](#).
7. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. [www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019](#), geraadpleegd op 19 november 2019.
8. Suijkerbuijk AWM, Swaan CM, Mangen MJ, Polder JJ, Timen A, Ruijs WLM. Ebola in the Netherlands, 2014-2015: costs of preparedness and response. *Eur J Health Econ*. 2018;19:935-43. [doi:10.1007/s10198-017-0940-4](#). [Medline](#)
9. Lemkes BA, Richel O, Bonten MJ, van der Linden PD, Wiersinga WJ. [Nieuwe antibiotica: een overzicht](#). *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2019;D3107:163.
10. Alexander E, Goldberg L, Das AF, et al. Oral lefamulin vs moxifloxacin for early clinical response among adults with community-acquired bacterial pneumonia: The LEAP 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 27 september 2019 (epub). [doi:10.1001/jama.2019.15468](#). [Medline](#)
11. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305-17. [doi:10.1056/NEJMoa1602615](#). [Medline](#)
12. Visser BJ, Bierhoff M, van Gool T, van Hattem JM, Grobusch MP, van Vugt M. [De behandeling van malaria](#). *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2019;D3321:163.

13. Wertheim HF, Schultsz C. [Antibioticaresistentie in lage- en middeninkomenslanden](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A8049 [Medline](#).
14. June CH. Emerging use of CRISPR technology - chasing the elusive HIV cure. N Engl J Med. 2019;381:1281-3. [doi:10.1056/NEJMe1910754](#). [Medline](#)
15. Lankelma JM, Nieuwdorp M, de Vos WM, Wiersinga WJ. [De darmmicrobiota in gezondheid en ziekte](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;157:A5901 [Medline](#).
16. Kim SG, Becattini S, Moody TU, et al. Microbiota-derived lantibiotic restores resistance against vancomycin-resistant Enterococcus. Nature. 2019;572:665-9. [doi:10.1038/s41586-019-1501-z](#). [Medline](#)
17. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to Clostridium difficile. Nature. 2015;517:205-8. [doi:10.1038/nature13828](#). [Medline](#)
18. Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. Nat Med. 2019;25:1096-103. [doi:10.1038/s41591-019-0495-2](#). [Medline](#)
19. Komorowski M, Celi LA, Badawi O, Gordon AC, Faisal AA. The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. Nat Med. 2018;24:1716-20. [doi:10.1038/s41591-018-0213-5](#). [Medline](#)
20. Yelin I, Snitser O, Novich G, et al. Personal clinical history predicts antibiotic resistance of urinary tract infections. Nat Med. 2019;25:1143-52. [doi:10.1038/s41591-019-0503-6](#). [Medline](#)
21. Lederberg J. Infectious history. Science. 2000;288:287-93. [doi:10.1126/science.288.5464.287](#).