

Kennisagenda Antimicrobiële Resistentie (AMR)



Kennisagenda AMR

30 oktober 2015



Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie
Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma Priority Medicines Antimicrobiële Resistentie (AMR) kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail: amr@zonmw.nl.

Deze kennisagenda is opgesteld door THJ beleidsonderzoek en projectmanagement in opdracht van ZonMw.

ZonMw
Laan van Nieuw Oost-Indië 334
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Tel. 070 349 51 11
Fax 070 349 53 58
www.zonmw.nl
 info@zonmw.nl

Inhoud

1	Inleiding.....	9
2	Aanpak	11
	2.1 Documentstudie.....	11
	2.2 Survey.....	11
	2.3 Interviews.....	11
	2.4 Expertmeetings.....	11
3	Resultaten.....	12
	3.1 Documentstudie.....	12
	3.2 Survey.....	13
	3.3 Interviews.....	14
	3.4 Expertmeeting.....	16
4	Conclusies	19
5	Aanbevelingen voor onderzoeksvormen	21
6	Samenvatting	23
7	Bijlagen	25
	7.1 Geraadpleegde documenten	25
	7.2 Respondenten survey.....	26
	7.3 Geïnterviewde personen.....	27
	7.4 Vragenlijst interview.....	28
	7.5 Deelnemers expertmeeting 1	29
	7.5 Deelnemers expertmeeting 2	30

1 Inleiding

De World Health Organisation heeft antimicrobiële resistentie benoemd als één van de grootste gezondheidsuitdagingen van deze eeuw. Met de ontdekking van penicilline leefde enige tijd de indruk dat bacteriële infectieziekten een probleem van het verleden waren geworden. Maar ontdekker Alexander Fleming waarschuwde al voor de ontwikkeling van resistentie tegen deze middelen. Het natuurlijk vermogen van bacteriën om zich snel aan te passen aan veranderende omstandigheden maakte dat zij resistent werden tegen antibiotica. Dit gebeurde op grote schaal.

In de vorige eeuw is dit vraagstuk opgelost door met enige regelmaat nieuwe typen antibiotica te ontwikkelen waar bacteriën zich nog niet tegen gewapend hadden. Deze pijn van nieuwe middelen droogde echter aan het eind van de 20^e eeuw snel op. Nieuwe technieken gebaseerd op genoomonderzoek bleken geen nieuwe middelen op te leveren. Farmaceutische bedrijven investeerden niet langer in het ontwikkelen van middelen die enerzijds terughoudend ingezet worden om resistentie-ontwikkeling te voorkomen en anderzijds slechts kort gebruikt worden door de patiënt. Het ontbreken van een verdienmodel legde de ontwikkeling van middelen vrijwel stil.

De bacteriële resistentieontwikkeling ging echter door. In ziekenhuizen in Nederland bestond reeds een succesvol 'search and destroy' beleid voor de aanpak van MRSA en was het antibioticabeleid terughoudend. Vooral buiten Nederland werden in ziekenhuizen na de eeuwwisseling steeds vaker bacteriën aangetroffen die ook resistent zijn tegen beta-lactam antibiotica en zelfs carbapenems. Het isoleren van patiënten en zelfs het tijdelijk sluiten van volledige ziekenhuisafdelingen was steeds vaker nodig om verspreiding van dit soort resistente bacteriën te stoppen.

Inmiddels is steeds duidelijker geworden dat het resistentieprobleem niet beperkt is tot het ziekenhuis en dat minder antibiotica voorschrijven in het ziekenhuis het probleem niet oplost. De meerderheid van de antibioticakuren voor mensen wordt voorgeschreven door huisartsen. Daarnaast is het veterinaire antibioticagebruik in Nederland vele malen groter dan het gebruik van antibiotica bij mensen. Complicerend daarbij is dat resistente kiemen en genen waarop de eigenschap voor resistentie is vastgelegd zich door populaties heen bewegen. De ontdekking dat het overgrote deel van de onbewerkte vleesproducten die consumenten in de winkel kopen ESBL producerende bacteriën bevat roept de vraag op in hoeverre deze besmette producten een risico op dragerschap in de open bevolking vormen. Hetzelfde geldt voor resistente bacteriën die ook in oppervlakte water en op groenten zijn aangetroffen.

Met de opeenstapeling van vragen is ook de behoefte aan kennis over antimicrobiële resistentie (AMR) gegroeid. In 2009 is ZonMw in opdracht van het ministerie van VWS daarom gestart met het programma 'Priority Medicines AMR'. Het programma stimuleert samenwerking op zowel nationaal als internationaal niveau, tussen publieke en private partners, tussen onderzoek, beleid en praktijk en binnen de zorgketen.

In dit programma is geïnvesteerd in onderzoek dat varieert van fundamenteel tot toegepast. Er is onderzoek gefinancierd binnen de humane zorg maar ook binnen de veterinaire sector, onderzoek is uitgevoerd binnen Nederland en, in samenwerking met WOTRO, ook in ontwikkelingslanden. Hiermee heeft het programma een bijdrage geleverd aan de aandachtsgebieden die in 2009 zijn geïdentificeerd:

- Antibioticagebruik en het ontstaan van resistentie en transmissie
- Mechanismen en targets voor nieuwe geneesmiddelen
- Nieuwe technologische ontwikkelingen, met name sneldiagnostiek
- Optimalisering van antibioticatherapie: dosering en gebruik
- Innovatieve benaderingen om resistentie te voorkomen
- Ontwikkeling van nieuwe antibiotica.

In 2014 is het laatste geld van dit programma ingezet om kansrijke projecten te financieren.

Het ministerie van VWS verlengt dit programma, als onderdeel van de aanpak van antibacteriële resistentie. Hiertoe stelt ZonMw in het najaar van 2015 een nieuwe programmatekst op. De kennisagenda AMR vormt de basis voor deze programmatekst.

De kennisagenda beoogt in beeld te brengen

- welke thema's bij de aanpak van antimicrobiële resistentie een rol spelen,
- hoe onderzoek naar en de aanpak van AMR in Nederland is gepositioneerd ten opzichte van het internationale speelveld,
- welke elementen binnen het AMR onderzoeksdomein onderbelicht zijn,
- wat onderzoeksmogelijkheden zijn naast het meerjarig onderzoek.

Met de kennisagenda in de hand is het mogelijk keuzes te maken voor de inrichting van het vervolgprogramma. Op deze manier wil ZonMw bijdragen aan de optimale aanpak van antimicrobiële resistentie.

2 Aanpak

De informatie voor de kennisagenda AMR komt uit de volgende bronnen:

- Documentstudie en deskresearch
- Survey onder de projectleiders die financiering (hebben) ontvangen uit het huidige programma
- Interviews met deskundigen en belanghebbenden

2.1 Documentstudie

Voor de documentstudie is gebruik gemaakt van beleidsdocumenten van de WHO, Horizon 2020 en het JPI AMR om een beeld te krijgen van de relevante thema's op mondiaal en Europees niveau. Daarnaast zijn beleidsdocumenten en inspectierapporten uit Nederland geraadpleegd. Van deze documenten is thematisch vastgelegd welke (beleids)vraagstukken en oplossingsrichtingen met betrekking tot de aanpak van antimicrobiële resistentie zij beschrijven.

2.2 Survey

De projectleiders uit het huidige programma hebben een schriftelijke survey ontvangen. De thema's uit het huidige programma zijn op deze wijze geëvalueerd. Ook is gevraagd welke onderzoeksthema's ontbreken.

2.3 Interviews

Voor het raadplegen van deskundigen en belanghebbenden is gebruik gemaakt van semigestructureerde interviews. Op basis van een mindmap van relevante partijen die is opgesteld door betrokkenen van ZonMw, een keuze welke partijen via een interview of via één van de andere routes inbreng leveren en de bereidheid tot medewerking van deze partijen is een selectie gemaakt van te interviewen personen. Hierbij is een brede insteek gekozen: zowel onderzoekers als beleidsmakers en inbreng vanuit zowel humane, veterinaire als omgevingspartijen.

De interviewinformatie is geanalyseerd door in het verslag de informatie te ordenen aan de hand van de opgestelde vragen. De geïnterviewden hebben deze weergave, al dan niet na een correctie, goedgekeurd. De informatie is gelabeld met thema's. Deze thema's zijn verwerkt in een exceloverzicht waarin verbanden zichtbaar zijn gemaakt en is aangegeven bij welke gesprekspartners het thema in de interviews aan de orde is geweest.

2.4 Expertmeetings

De verzamelde informatie is, na ordening in thema's, voorgelegd aan een gezelschap van tien experts. De achtergrond van deze experts was divers. Naast inhoudelijk deskundigen op het gebied van (medische) microbiologie is ook deskundigheid op het gebied van gedragswetenschappen, big data en de het veterinaire en milieudomein aangetrokken.

In de expertmeeting is gediscussieerd over relevante onderzoeksthema's in relatie tot het AMR vraagstuk aan de hand van de rode lijnen die uit de documentstudie, survey en interviews zijn gestedilleerd.

Na deze eerste expertmeeting is de eerste versie van de kennisagenda opgesteld. In de tweede expertmeeting is de inhoud gedeeld met x belanghebbenden en deskundigen. Zij hebben een reactie gegeven op de weergegeven thema's en een advies uitgebracht welke thema's en vraagstukken volgens hen een plek verdienen in het vervolgprogramma van ZonMw. De deelnemers hebben ook hun advies uitgebracht over alternatieve manieren van projectfinanciering, naast meerjarig onderzoek.

3 Resultaten

3.1 Documentstudie

De hoofdlijnen van de WHO¹, het JPI AMR² en de invulling van het huidige ZonMw programma 'Priority medicines AMR'^{3,4} komen sterk overeen. De aandacht gaat uit naar het begrijpen van antimicrobiële resistentie (mechanismen, ontstaan en transmissie), infectiepreventie en het ontwikkelen van nieuwe antibiotica.

Overheden en beleidsmakers zijn in het bijzonder geïnteresseerd in meer kennis over ontstaan en transmissie. Dit spreekt voor zich omdat deze kennis gerichte interventies mogelijk maakt. Vanuit de Nederlandse situatie is veel belangstelling voor transmissie vanuit dieren naar mensen en vice versa. Door de grote mens- en dierdichtheid in Nederland en het economisch belang van de Nederlandse agrarische sector is dit een kennisgebied waarin we nationaal investeren. Meer kennis hierover is nog steeds gewenst.^{5,6} De overheid ondersteunt dit type onderzoek veelal vanuit agro & food perspectief, onder andere een groot onderzoek naar ESBL attributie. Onderzoek heeft de laatste jaren al de nodige inzichten gegeven in het ontstaan en de transmissie van AMR. Veelal op bacterieniveau: hoe werkt het mechanisme van resistentie? Transmissie dier/mens staat in Nederland in het bijzonder in de belangstelling. Op dit gebied bestaan nog steeds veel vraagtekens. De rol van het milieu in de transmissie is een onderwerp dat in de belangstelling staat.^{2,5} Hierover is nog weinig bekend.

Infectiepreventie is een thema dat hoog op de agenda staat. Wereldwijd is hierin nog veel te verbeteren⁷, Nederland neemt op dit thema een leidende positie in wat niet wegneemt dat er nog veel ruimte voor verbetering is. In deze kennisagenda is ervoor gekozen om ook de ontwikkeling van diagnostiek en antibiotic stewardship, of wel optimaal voorschrijfgedrag en gebruik van antibiotica, onder deze noemer te scharen. Deze ontwikkelingen komen ten goede aan het voorkomen van onnodig gebruik van antibiotica en daarmee aan het voorkomen van het ontstaan van resistentie tegen deze middelen. Infectiepreventie is een belangrijk onderwerp in de ziekenhuizen, waar zoals gezegd verbetering mogelijk is. Daarnaast staan verpleeg- en verzorgingshuizen in Nederland in de belangstelling als het gaat om infectiepreventie en het voorkomen van de transmissie van resistente bacteriën en resistentiegenen onder de bevolking.^{6,8} Infectiepreventie in een 'care' setting roept andere vragen op dan infectiepreventie in een 'cure' setting.

De ontwikkeling van nieuwe antibiotica blijft op mondiaal niveau een speerpunt in de aanpak van AMR. In deze ontwikkeling zijn echter vele knelpunten aanwezig. De financiering ervan is een belangrijk aandachtspunt; het traject van ontwikkelen is ingewikkeld, kostbaar en marktprikkels ontbreken.^{9,10} Socio-economisch onderzoek om de financiële drempels voor het ontwikkelen van nieuwe middelen weg te nemen is op Europees niveau binnen het IMI belegd.⁹

Waar in de afgelopen jaren door onderzoek de kennis over de (medisch) microbiologische kant van antimicrobiële resistentie is toegenomen, zijn er vragen van andere aard ontstaan. In de ontwikkeling van nieuwe antibiotica is al aangegeven dat de socio-economische prikkels in het proces een belangrijk onderwerp zijn. Daarnaast is er behoefte om het gedrag van publiek, professionals, de markt en andere partijen in relatie tot AMR beter te begrijpen. De verschillende groepen ondervinden allerlei belemmeringen om op basis van de gegenereerde kennis hun gedrag aan te passen. Meer

¹ Draft global actionplan on antimicrobial resistance (2014). WHO

² Strategic Research Agenda Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (2013). JPI AMR

³ Program Study on Antimicrobial Resistance (2009). ZonMw

⁴ Tussenstand ZonMw programma Priority Medicines Antimicrobiële Resistentie (2013). ZonMw

⁵ C.M. Dierikx, M.H. Bokma-Bakker, R. Bergevoet, D.J. Mevius (2015). Knowledge agenda: How to deal with ESBL producing bacteria in the food-chain and the environment

⁶ Nederland en AMR: Klaar voor de toekomst? (2014). RIVM, Resultaten van het symposium op antibiotic awarenessday 2014

⁷ Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance (2015). WHO

⁸ Jan Kluytmans, Greet Vos, Christina Vandenbroucke-Grauls, Alexander Friedrich, Andreas Voss, Marc Bonten (2014). Nederland Groen in 2025: hoe antibiotic resistentie optimaal te bestrijden.

⁹ New Drugs for Bad Bugs, summary. IMI, retrieved April 2nd 2015 from www.imi.europa.eu

¹⁰ Horizon 2020 workprogramma 2014-2020, (2013, revised 2014).

inzicht in deze motivaties en belemmeringen is van belang voor een succesvolle aanpak van AMR.
1,2,3,5,6,7,11,12

3.2 Survey

De survey is verzonden aan 31 projectleiders waarvan 3 onderzoek doen of hebben gedaan binnen een project vanuit het JPI AMR. Twee van de niet reagerende projectleiders zijn in een interview aan het woord gekomen en één werkte mee aan de eerste expertmeeting.

De antwoorden op de vragen naar de sterke en minder sterke punten in het huidige programma komen terug bij het inrichten van het vervolgprogramma. Voor de kennisagenda is van belang hoe de projectleiders de thema's in het huidige programma waarderen en welke thema's zij missen. Houd hierbij de aard van de respondentengroep in het oog: het zijn projectleiders die een financiering vanuit het huidige programma hebben ontvangen. Het is aannemelijk dat onderzoekers die zich richten op een onderwerp dat net buiten de kaders van het programma valt of wiens aanvraag niet is gehonoreerd, andere accenten leggen. In de expertmeetings is daarom gekozen voor een breed deelnemersveld.

thema	behouden	laten vervallen
Antibioticagebruik en het ontstaan van resistentie en transmissie	14	3
Mechanismen en targets voor nieuwe geneesmiddelen	13	4
Nieuwe technologische ontwikkelingen, met name snel diagnostiek	10	7
Optimalisering van antibioticatherapie: dosering en gebruik	11	6
Innovatieve benaderingen om resistentie te voorkomen	11	6

Tabel 1: beoordeling van de thema's in het huidige programma

De huidige thema's ervaren de projectleiders nog als relevant. 65% tot 82% van de respondenten pleit voor het behoud. Inzicht in de mechanismen van resistentie en aangrijpingspunten voor nieuwe antibiotica en alternatieven scoort hierbij het hoogst. Dit onderzoek is fundamenteel van aard.

In de thema's die men mist komt desondanks toch onderzoek naar aangrijpingspunten voor nieuwe antibiotica en alternatieven naar voren. Dit behelst de volledige keten van fundamenteel onderzoek naar resistentiemechanismen tot werkzaamheid van nieuwe stoffen in de kliniek.

Investeren in surveillance, het gebruik van nieuwe technieken in surveillance om zo te komen tot beter inzicht in transmissie is gewenst. Hierbij is het van belang niet alleen te kijken naar resistente pathogenen maar ook naar de rol van de verspreiding van resistentiegenen via commensalen als risico voor verspreiding van resistentie naar pathogenen. Deze informatie is van belang voor de beheersing van verspreiding van infecties met BRMO.

Specifieke groepen willen graag aandacht houden voor onderzoek naar resistentie in *S. aureus* en resistentie in schimmels en parasieten.

¹¹ O'Neill working group (2015). Review on Antimicrobial Resistance. Tackling a Global Health Crisis: Initial Steps.

¹² Keten van infectiepreventie in ziekenhuizen breekbaar: meerdere zwakke schakel leiden tot onveilige zorg (2013). Inspectie voor de Gezondheidszorg

3.3 Interviews

In 18 interviews is gesproken met 25 mensen. Er is hierbij onderscheid gemaakt tussen inhoudelijk deskundigen (gezaghebbende onderzoekers op het gebied van AMR), beleidsmakers en belanghebbenden. Bijlage 7.3 bevat een overzicht van de geïnterviewde personen. In de interviews lag de nadruk op het onderzoeken aan welke kennis nog behoefte is en welke 'blinde vlekken' er in de kennis over AMR bestaan.

Systeemvraagstuk

Veel van de bevroagden benadrukken de noodzaak voor een domeinoverstijgende aanpak van antimicrobiële resistentie. Door de omvang van de reservoirs in het ecosysteem en de dierhouderij zijn deze reservoirs van belang voor het volksgezondheidsaspect van AMR. Het volksgezondheidsaspect is voor alle sectoren leidend. Nederland lijkt voorloper te zijn in deze 'One Health' benadering van AMR. 'One Health' is de integrale benadering van gezondheid vanuit het perspectief van mens, dier en milieu. Deze domeinen zijn nauw verbonden in relatie tot gezondheid. In Nederland krijgt 'One Health' het sterkst vorm in de overlap van diergezondheid en humane gezondheid. Milieugezondheid is, met name binnen de publieke gezondheidszorg, een thema dat op de kaart staat. Een integrale benadering van gezondheid vanuit al deze domeinen is echter een recente ontwikkeling.

Ook binnen de humane sector zijn partijen nog onvoldoende met elkaar bekend. Voor de aanpak van AMR is het van belang dat zowel verpleeg-/verzorgingshuizen, thuiszorg, de eerstelijns gezondheidszorg als de ziekenhuizen met elkaar samenwerken. Onderzoek naar en implementatie van ketengerichte infectiepreventie is gewenst.

De behoefte aan netwerkstructuren komt ook in het AMR programma van het ministerie van VWS aan bod. De verwachting is dat vanuit de bijbehorende werkgroep een beeld komt welke kennis hierbij nodig is.

Transmissie

Net als in de documenten en de survey komt ook in de interviews het ontstaan en de verspreiding van resistentie vaak aan de orde. De afgelopen jaren is geïnvesteerd in onderzoek naar de wijze waarop resistente bacteriën en resistentiegenen zich verspreiden. Er is onderzoek gedaan naar transmissie van resistente bacteriën tussen dieren en mensen, het effect van reizen, transmissie binnen het ziekenhuis. De rol van het milieu bij transmissie van resistente bacteriën en resistentiegenen is nog een blinde vlek. Meerdere bevroagden benoemen dit als kennishiaat. 'We leven in een soep van resistente bacteriën en resistentiegenen en we weten niet wat dit betekent.' Ook het effect van antibioticaresiduen in het milieu op het ontstaan van resistentie is een kennishiaat dat met de toegenomen aandacht voor de rol van het milieu in dit vraagstuk naar voren komt. Waterkwaliteit is een thema dat in Nederland veel aandacht krijgt en waarbinnen AMR een plaats heeft.

Het systeem is dusdanig complex dat beleidsmakers en beslissers nog onvoldoende inzicht ervaren om goed in beeld te hebben op welke plaatsen in het systeem de belangrijkste relatieve bijdragen aan het voorkomen van resistente bacteriën in mensen zit. Daarom is er behoefte om het effect van genomen maatregelen te toetsen (bijvoorbeeld het effect van de succesvolle reductie van het veterinaire antibioticagebruik) en nog beter inzicht te krijgen in de wijze waarop resistentie ontstaat en verspreidt.

Het veterinaire volksgezondheidsperspectief beschouwt transmissie vanuit gezelschapsdieren als blinde vlek.

Richtlijnen: diagnostiek en goed gebruik van antibiotica

Richtlijnen zijn in meerdere interviews onderwerp van gesprek. De afgelopen jaren is onderzoek gedaan om richtlijnen te onderbouwen. Dit loopt van richtlijnen voor antibioticagebruik in specifieke situaties tot richtlijnen voor infectiepreventie. Aan meer onderzoek naar de optimale behandeling en de optimale duur van de behandeling van allerlei infecties is nog steeds behoefte. Dit is relatief eenvoudig onderzoek dat snel resultaat oplevert. Een kennishiaat is het te weinig voorschrijven van antibiotica. Met de toenemende aandacht voor minder voorschrijven is dit een risico dat onvoldoende

in beeld is. In de aanpak van AMR moet de nadruk liggen op juist voorschrijven. Minder voorschrijven is hiervan een gevolg.

Voor goed gebruik van antibiotica is ook het inzetten van diagnostiek van belang. De vraag naar effectieve implementatie van nieuwe diagnostiek is sterker dan het verder ontwikkelen van diagnostiek.

De bevrraagden zijn het over één ding roerend eens: er is behoefte aan kennis om richtlijnen succesvol te implementeren. Voor het succesvol aanpakken van AMR is op veel gebieden gedragsverandering nodig en kennis over belemmeringen en motivaties hiervoor ontbreekt nog bij de betrokkenen. Verschillende voorbeelden zijn genoemd: Welke belemmeringen en motivaties zijn er in de eerste lijn en in het ziekenhuis voor het naleven van antibioticarichtlijnen? Wat is nodig om veehouders en dierenartsen het antibioticagebruik verder te laten reduceren? Hoe kunnen we het gezondheidssysteem zo inrichten dat de kosten van diagnostiek niet langer hoger zijn dan het voorschrijven van een antibioticakuur? Hoe kan het publieke bewustzijn en het bewustzijn onder professionals over antimicrobiële resistentie toenemen? Of zoals één van de bevrraagden het verwoordt: 'Het is tijd dat de alfa- en gammawetenschappen hun intrede doen op dit dossier'.

De aanpak van AMR in de zorgsector sluit aan bij het thema 'kwaliteit' dat hoog op de agenda staat. Hierin past ook de wens meer inzicht te hebben in het succesvol implementeren van interventies.

Infectiepreventie

Voor infectiepreventie is veel aandacht. De verpleeg- en verzorgingstehuizen staan in de belangstelling op dit gebied. Zij worstelen met de relatie tussen infectiepreventiemaatregelen en het welbevinden van hun cliënten. In deze sector staat 'care' voorop wat een ander perspectief op infectiepreventie geeft dan in het ziekenhuis waar 'cure' leidend is. Kennis die hen verder helpt om kwaliteitsbeleid en infectiepreventie te verbeteren is welkom. Ook hier is behoefte aan kennis over het beïnvloeden van gedrag met betrekking tot hygiëne en implementatie van infectiepreventiemaatregelen. Aan deze kennis is overigens ook in de setting van het ziekenhuis behoefte.

Infectiepreventie is ook in de veterinaire sector een belangrijk onderwerp. Voor het nog verder reduceren van het veterinair antibioticagebruik is het voorkómen van infecties essentieel. De aanpak in de veterinaire sector is primair gericht op het reduceren van risico's voor de volksgezondheid. Robuuste dieren, die minder ziek zijn en dus minder behandelingen nodig hebben, zijn daarbij van belang.

Ontwikkeling van nieuwe antibiotica en alternatieven

Er is behoefte aan nieuwe antibiotica. Het ontwikkelen van nieuwe middelen vereist nieuwe vormen van publiek-private samenwerking en samenwerking in consortiumverband. Bij de ontwikkeling van nieuwe middelen is het van belang aandacht te hebben voor de hele keten, van het identificeren van kansrijke moleculen tot werkzaamheid in de kliniek. De aard van de keten vereist een diversiteit aan samenwerkingspartners. In Nederland probeert een beperkt aantal groepen nieuwe antibiotica te ontwikkelen. Daarnaast is er een sterke infrastructuur voor het uitvoeren van klinisch onderzoek. Voor het ontwikkelen van nieuw antibiotica zijn ook nieuwe businessmodellen nodig. In Europees verband is hiervoor onderzoeksgeld beschikbaar.

Alfa en gamma vraagstukken

De behoefte aan gedragswetenschappelijke kennis voor het beïnvloeden van het bewustzijn en gedrag van publiek en professionals is eerder al genoemd. Ook andere expertisevelden, buiten het (bio)medische onderzoeksveld zijn echter nodig om de aanpak van AMR verder te helpen:

Socio-economisch:

- Health System Research: hoe kan de financiering van de zorg zo ingericht worden dat goed gebruik van geneesmiddelen wordt gestimuleerd?
- Businessmodellen voor het ontwikkelen van nieuwe antibiotica.
- Wat zijn de kosten van AMR?
- Wat heb je er als maatschappij voor over om AMR te bestrijden?

Gedragswetenschappen

- Hoe kunnen we effectief het bewustzijn over AMR bij het publiek en bij professionals versterken?
- Wat zijn belemmeringen en motivaties van professionals voor het naleven van richtlijnen?

Ethiek

- Hoe verhoudt het belang van de individuele patiënt zich ten opzichte van het algemeen belang?
- Hoe verhoudt kwaliteit van leven zich ten opzichte van infectiepreventiemaatregelen in een care-setting?

Bestuurskunde

- Hoe bestuur je een systeemvraagstuk?
- Wat moet centraal aangestuurd zijn? En waar heeft een regionale aanpak meerwaarde?

Surveillance

Metten is weten. Zo is er bijvoorbeeld behoefte aan inzicht in resistentiepatronen in de eerste lijn. Hier worden de meeste antibiotica voorgeschreven voor mensen. Om de aard en omvang van het resistentieprobleem in Nederland in beeld te krijgen is ontwikkeling van surveillance nodig. Dit betekent niet per definitie meer meten (hoewel dat wellicht ook nodig is op de juiste plaatsen) maar vooral ook integratie van data, delen van data en data-analyse. In Nederland zijn technieken om snel bepalingen te doen op gen-, plasmide- en stamniveau van bacteriën aanwezig en in gebruik. Coördinatie bij het verzamelen en delen van data voor epidemiologische toepassing ontbreekt echter. Op het gebied van bio-informatica kunnen we snel ontwikkelen.

Gramnegatieven

Het search & destroy beleid ten opzichte van MRSA is effectief. In de Nederlandse gezondheidszorg weten we dit risico te beheersen. De aandacht gaat nu uit naar gramnegatieven, met name ESBL en/of carbapenemase producerende bacteriën. De One Health benadering staat hierbij voorop omdat bacteriën met deze eigenschappen ook in dieren, dierlijke producten en het milieu voor komen.

Internationaal versus nationaal

Farmaontwikkeling en de ontwikkeling van nieuwe businessmodellen zien de meeste bevrageden als onderzoek dat in internationaal verband thuis hoort. In Nederland kunnen delen van dergelijk onderzoek zoals identificatie van kansrijke moleculen of klinisch onderzoek kwalitatief goed uitgevoerd worden. Om te komen tot een werkzaam antibioticum in de kliniek zijn dit echter onderdelen in een (internationale) samenwerkingsketen die los van elkaar onvoldoende toegevoegde waarde hebben.

Samen met Denemarken is Nederland sterk in de One Health benadering van AMR. Ons land is uniek in de mens- en dierdichtheid en maakt hiervan succesvol gebruik in kennisontwikkeling. Vanuit het perspectief van het ecosysteem is er veel aandacht voor (en dus onderzoek naar) waterkwaliteit. AMR en het effect van antibioticaresiduen in afvalwater zijn thema's die in deze context passen.

3.4 Expertmeeting

De deelnemers aan de eerste expertmeeting hebben geholpen om de thema's die uit de documenten, de survey en de interviews naar voren zijn gekomen verder te verdiepen. Omdat, met name in de interviews, veel aandacht is gevraagd voor de gedragswetenschappelijke kant van het AMR vraagstuk, is hier in de samenstelling van het gezelschap rekening mee gehouden. Bijlage 7.5 bevat een lijst met de namen van de deelnemers.

Systeemvraagstuk

De deelnemers zijn het er over eens dat antimicrobiële resistentie door de complexiteit van relaties een integrale aanpak nodig heeft. Dit moet ook in onderzoek naar AMR tot uitdrukking komen. De

deelnemers adviseren om te zoeken naar een vorm waarin de positie van de projecten in het systeem duidelijk is. Stimuleer samenwerking en kennisdeling tussen verschillende disciplines en domeinen.

Naast integrale samenwerking in grotere consortia (vooral van belang bij ontwikkeling van nieuwe middelen omdat in deze keten verschillende disciplines nodig zijn) is het complexe systeem zeer geschikt voor toegepast onderzoek. Voor veel relaties in het systeem, die onder andere de ontwikkeling en transmissie van resistentie weergeven, is nog geen eenduidig bewijs geleverd. Het is daarom van belang om effecten van interventies in beeld te brengen. Dit sluit aan bij de grote actiebereidheid van de gezamenlijke ministeries die spreekt uit de recent verstuurde beleidsbrief over AMR. Laat interventies gepaard gaan met onderzoek om hun werkzaamheid aan te tonen.

Alfa's en gamma's

Dat inbreng van alfa en gamma wetenschappen naast bètakennis nodig is staat voor de deelnemers als een paal boven water. Hoe dit moet gebeuren is wel onderwerp van gesprek. Het advies is hierbij te zoeken naar thema's waarbij de urgentie gedeeld is. Vooralsnog voelen met name de ziekenhuizen en dan meer specifiek de medisch microbiologen de urgentie van AMR. De 'beste jongetje van de klas' positie die Nederland inneemt op het gebied van resistente bacteriën en infectiepreventie draagt in de breedte niet bij aan het urgentiegevoel. De aandacht die vanuit het ministerie van VWS in de aanloop naar het Europees voorzitterschap in 2016 voor dit vraagstuk bestaat helpt om direct belanghebbenden in beweging te krijgen. In de alledaagse praktijk van bijvoorbeeld een huisarts, een verzorgende in een verpleeghuis of een veehouder zijn resistente bacteriën echter nog geen onoverkomelijk probleem. AMR is voor hen een vraagstuk met de kenmerken 'zij, daar, later' in plaats van 'ik, hier, nu'. Het omvormen van het vraagstuk naar 'ik, hier, nu' is essentieel voor het op gang brengen van noodzakelijke gedragsveranderingen. Eén van de deelnemers illustreert dit met een voorbeeld van onderzoek in het Verenigd Koninkrijk waar regionaal het voorkomen van resistente kiemen in urinemonsters is vastgelegd en is gerelateerd aan het antibioticavoorschrijfgedrag van de lokale huisartsen. Er bleek een directe relatie tussen veel voorschrijven en veel resistente bacteriën in de urine te zijn. Het zichtbaar maken van deze relatie in een benchmark leidde tot een sterke daling van het voorschrijven van antibiotica. Voor deze huisartsen ('ik') kwam de relatie tussen hun voorschrijfgedrag ('nu') en het voorkomen van infecties met resistentie kiemen bij hun patiënten ('hier') in beeld.

Van belang is om de gamma's en alfa's van af het begin mee te laten denken met de bèta's. Zet daarom een beeld neer waaraan zij gezamenlijk kunnen werken.

Ontstaan en transmissie

Er is de laatste jaren veel geleerd over resistentiemechanismen op bacterieniveau. De behoefte bestaat nu om ontstaan en transmissie vanuit het niveau van organismen of het ecosysteem te bekijken om meer inzicht in transmissie te krijgen. Dan kom je uit bij onderzoek naar het microbiom en resistoom. De deelnemers vragen zich af of dit niet te fundamenteel is voor ZonMw?

De rol van het milieu in de transmissie van AMR is een zeer breed onderzoeksveld. Hier kan bij wijze van spreken een aparte call aan gewijd worden, misschien zelfs bij NWO.

Ontwikkeling van nieuwe antibiotica

Ontwikkeling van nieuwe middelen is nodig. De volledige trajecten (van lead tot toepasbaar product en first in man studies) zijn echter te omvangrijk en te kostbaar voor een ZonMw programma.

Dit past bij internationale programma's zoals bijvoorbeeld het IMI.

In aansluiting op dit thema geven de deelnemers mee dat investeren in samenwerkingsvormen tussen academie en industrie wel van belang is. Dit is wenselijk gezien de noodzaak voor een integrale aanpak van AMR.

Infectiepreventie

Bij infectiepreventie is reeds aangehaald dat de voorloperpositie van Nederland niet bijdraagt aan het gevoel van urgentie op dit gebied. De goede positie die we nu hebben met het relatief weinig voorkomen van resistente micro-organismen is te danken aan terughoudend antibioticagebruik en een systematisch aanpak van infectiepreventie, met name in de ziekenhuizen.

Onderzoek naar goed gebruik van antibiotica blijft van belang. Het ontwikkelen en vooral gebruiken van diagnostiek hoort hierbij.

Daarnaast is 'de gezonde mens' een thema dat volgens de deelnemers binnen de infectiepreventie in het algemeen en binnen de aanpak van AMR in het bijzonder meer aandacht verdient. In de veterinaire sector is voor een verdere reductie van het antibioticagebruik veel aandacht voor het fokken en houden van 'robuuste' dieren. 'Robuuste mensen' en de relatie tussen bijvoorbeeld obesitas of werkbelasting en veel voorkomende infecties verdienen meer aandacht.

Programma-inrichting

Tijdens de discussie blijkt dat de deelnemers niet alleen over de inhoud van het programma maar ook over de inrichting van het programma graag willen meedenken.

De huidige keuze om maximaal €500.000 toe te kennen aan een project stelt een duidelijke grens aan de mogelijkheden van een project. Gezien het karakter van het AMR vraagstuk en de noodzaak voor domein- en discipline overstijgend onderzoek kan het inzetten van grotere bedragen noodzakelijk zijn.. Onderzoek waar in consortiumverband meerdere groepen aan werken zou hiervoor wellicht in aanmerking kunnen komen. Bij dergelijke constructies is het van groot belang de integraliteit en samenwerking te borgen. Het naast elkaar uitvoeren van verschillende projecten zonder een duidelijk dwarsverband of zonder een succesvolle communicatiestructuur is geen domein of discipline overstijgend onderzoek en is niet wat hier beoogt wordt.

De complexiteit van het vraagstuk leent zich goed voor toegepast onderzoek. Wanneer het bijna onmogelijk lijkt om het systeem volledig in beeld te brengen dan is het van des te meer belang om interventies in de praktijk te toetsen. Actie- en/of experimenteel onderzoek is hiervoor geschikt.

Maak gebruik van 'onderzoeksmultipliers'. Denk hierbij aan [XPRIZE](#)-achtige constructies. Dit is een substantieel geldbedrag dat beschikbaar is om de beste oplossing voor een vooraf omschreven vraagstuk of probleem aan te pakken.

Stimuleer discipline en domeinoverstijgend onderzoek door dit op te nemen als criterium. Zorg dat de reviewers van de aanvragen ook toegerust zijn om dit soort aanvragen te beoordelen.

4 Conclusies

Uit de informatie die uit de documenten, survey en de interviews is verzameld zijn zes thema's gededistilleerd.

Resistentiemechanismen en transmissie

Om een probleem aan te pakken moet je het begrijpen. Dit is geen nieuws en daarom is de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar het begrijpen van het ontstaan en verspreiden van antimicrobiële resistentie. In Nederland is daarbij bovengemiddeld geïnvesteerd in onderzoek naar transmissie tussen dieren en mensen. Gezien de mens- en dierdichtheid in ons land en de economische betekenis van de agrarische sector is dit een voor de hand liggende keuze is. Hoe anti-bacteriële resistentie werkt is dankzij dit type onderzoek beter in beeld gekomen. De vragen die open staan hebben te veelal te maken met transmissie tussen organismen en binnen een systeem. Nog niet alle verbanden in het systeem zijn geïdentificeerd. De verbanden die geïdentificeerd zijn, zijn veelal nog niet gekwantificeerd; hun relatieve bijdrage aan het vóórkomen van resistente bacteriën in mensen duidelijk is nog niet duidelijk. Onderzoeksvragen richten zich vaker op microbiotasamenstelling en het resistoom van bacteriegemeenschappen.

De rol van het milieu bij het ontstaan en de verspreiding van AMR is nog grotendeels onbekend. Door aard en omvang van het vraagstuk is dit een enorm onderzoeksgebied. In Nederland als deltagebied is veel aandacht voor waterkwaliteit. Onderzoek naar AMR krijgt onder deze paraplu een plaats. In het bijzonder is hierbij aandacht voor de effecten van antibioticaresiduen in het milieu.

Ontwikkelingen van nieuwe antibiotica en alternatieven

Zoals bekend zijn de onderzoeksinspanningen vanuit de industrie met betrekking tot het ontwikkelen van nieuwe antibiotica de laatste decennia sterk gedaald. De noodzaak voor nieuwe middelen is echter blijven bestaan. Voor de verschillende fasen van het onderzoek (detectie van aangrijpingspunten, selectie van kansrijke moleculen, translationeel onderzoek en klinisch onderzoek) zijn verschillende disciplines nodig. In Nederland zijn initiatieven om in consortiumverband te werken aan nieuwe antibiotica en alternatieven. Het doorlopen van de volledige keten is een langdurig en kostbaar traject dat te omvangrijk is voor een ZonMw programma. Investeren in deelgebieden waar Nederland een sterke positie heeft, bijvoorbeeld het fundamentele deel van de keten of het klinisch onderzoek, is een optie. Op deze wijze kan samenwerking op dit gebied in Nederland en de ambitie om een potentieel bruikbaar antibioticum te ontwikkelen gestimuleerd worden.

Naast ontwikkeling van nieuwe middelen is ook het 'omzeilen' van resistentiemechanismen van bacteriën een mogelijkheid om de bestaande middelen langer inzetbaar te houden. Deze ontwikkeling doorloopt in grote lijnen dezelfde keten als nieuwe middelen.

Introductie van alfa- en gammawetenschappen

Voor een succesvolle aanpak van AMR is verandering van gedrag noodzakelijk. Waar de afgelopen jaren geïnvesteerd is in het begrijpen van de biomedische dynamiek van AMR ervaren veel partijen nu de noodzaak om met deze kennis de nodige gedragsveranderingen tot stand te brengen. Hiervoor is een heel ander type kennis noodzakelijk. Dit varieert van socio-economische inzichten over antibioticagebruik in lage lonen landen, kennis die nodig is om nieuwe businessmodellen voor de ontwikkeling van middelen te ontwikkelen tot gedragswetenschappelijke inzichten die nodig zijn om richtlijnen uitgevoerd te krijgen. Veel van deze kennis is beschikbaar maar moet nog wel toegepast worden op het AMR vraagstuk. Samenwerking met de bètawetenschappen is hierbij belangrijk wat betekent dat verschillende disciplines zich moeten inspannen elkaars taal te begrijpen. Dit is nodig om bij gedragswetenschappers de interesse voor dit onderwerp te wekken.

Het introduceren van de gedragswetenschappen in dit dossier is een eerste stap waaraan brede behoefte is. De aanpak van AMR kenmerkt zich door een grote actiebereidheid. Kennis die de kans op het succesvol uitvoeren van interventies groter maakt is daarom gewenst.

Determinantenonderzoek (onderzoek dat de factoren die gedrag bepalen in beeld brengt) is hierbij waardevol. Ook hierbij geldt dat een domeinoverstijgende aanpak noodzakelijk is. Zo kunnen bijvoorbeeld de overeenkomsten en verschillen tussen de determinanten van huisartsen, intensivisten

en dierenartsten voor het reduceren van antibioticagebruik zeer leerzaam zijn. In de ziekenhuisomgeving en in setting van de eerste lijn wordt al het nodige onderzoek gedaan op dit gebied. Deze kennis en ervaring kan ook domeinoverstijgend ingezet worden.

Ook het beïnvloeden van het publieke en professionele bewustzijn is een vraagstuk dat leeft. De gevoelde urgentie van de aanpak van AMR is onder professionals die door hun vakgebied rechtstreeks betrokken zijn bij het vraagstuk groot. Breed in de samenleving, maar ook onder relevante groepen professionals ontbreekt echter nog een gevoel van urgentie. Aan kennis hoe dit bewustzijn effectief te vergroten, is behoefte.

Surveillance

Zowel in de oproepen van de WHO, de Europese aanpak van AMR en de recente beleidsbrief die in Nederland is opgesteld is surveillance een terugkerend thema. Om AMR te kunnen aanpakken is het nodig in beeld te krijgen wat de huidige situatie is en hoe het zich verspreidt. Dit vraagt om een intelligente en afgestemde surveillance. Bij surveillance geldt, net als bij veel andere aspecten van de aanpak van AMR, dat afstemming tussen het humane, veterinaire en omgevingsdomein van groot belang is. Een integrale benadering draagt bij aan inzicht in de transmissie van AMR tussen de verschillende domeinen. Daarnaast is behoefte aan 'forecasting', dat wil zeggen het doen van voorspellingen over de aard en omvang van antimicrobiële resistentie gebaseerd op beschikbare data en trends.

Er is kennis nodig welke gegevens nodig zijn om zinvolle informatie te genereren en hoe deze data op de juiste manier te verzamelen, ontsluiten en analyseren. Daarnaast is het een kans om alle reeds beschikbare data te ontsluiten en te gebruiken. Onderzoeksgeld zou niet zozeer ingezet moeten worden voor het uitvoeren van surveillance maar wel voor het vaststellen op welke wijze surveillance effectief en betekenisvol is in te richten.

Infectiepreventie

Iedere infectie die niet optreedt hoeft niet behandeld te worden, leidt niet tot ziektelast en vraagt niet om het gebruik van antibiotica dat potentieel het risico van resistentieontwikkeling in zich draagt. Nederland heeft een goed 'track record' op het gebied van infectiepreventie. Met de track- en trace aanpak van MRSA boeken we al jaren succes; het probleem is in Nederland beheersbaar. Meer onderzoek naar effectieve maatregelen om ook de verspreiding van resistente gramnegatieven te voorkomen is gewenst. Deze lijken een stuk hardnekkiger te zijn.

Deze kennisagenda schaaft ook ontwikkeling en gebruik van diagnostiek en goed gebruik van geneesmiddelen (in het kader van AMR specifiek antibiotica) onder de noemer infectiepreventie. Op dit laatste vlak is investeren in onderzoek naar effectieve antibioticatherapiën eenvoudig en effectief. Veel behandelingen zijn nog niet voldoende onderbouwd, wat binnen Nederland, maar ook internationaal een diversiteit van behandelingen voor een zelfde infectie oplevert. Onderzoek naar het onderbouwen van richtlijnen is biomedisch van aard. Daarnaast is infectiepreventie een onderwerp dat bij uitstek behoefte heeft aan gedragswetenschappelijke kennis. De vraag om een onderbouwde richtlijn vervolgens ook daadwerkelijk uitgevoerd te krijgen is er één die sterk leeft.

Kennis van infectiepreventie is voornamelijk opgedaan in de context van het ziekenhuis. Er is behoefte deze kennis te vertalen naar handelingsperspectieven voor de eerste lijn, verpleeg- en verzorgingshuizen en de thuiszorg.

Voor alle maatregelen in relatie tot infectiepreventie en het voorkomen van transmissie van AMR geldt dat inzicht in de kosteneffectiviteit van groot belang is.

Governance

De vraag hoe de aanpak van AMR het beste bestuurd kan worden heeft niet zozeer specifiek met antibioticaresistente kiemen te maken als wel met de aard van het vraagstuk. AMR gaat over grenzen van disciplines, landen en domeinen heen. Het is daarmee met recht een systeemvraagstuk te noemen. En hoe de aanpak van een systeemprobleem effectief te besturen is, is een onderzoeksveld op zich.

5 Aanbevelingen voor onderzoeksvormen

ZonMw investeert niet alleen in meerjarig onderzoek, maar ook in andere onderzoeks- of projectvormen, bijvoorbeeld gericht op implementatie. In de interviews en de expertmeeting is gevraagd naar ideeën voor alternatieve onderzoeksvormen of projectvormen die de aanpak van AMR vooruit helpen. Dit heeft een veelheid aan suggesties opgeleverd die gaan over de mogelijke vorm en inhoud van projecten. Een dringend advies van de experts aan ZonMw is in ieder geval keuzes te maken. Dit leidt ertoe dat aanvragen binnen de afbakening van het programma een grotere kans hebben daadwerkelijk financiering te ontvangen. Het vraagstuk van AMR is dusdanig veel omvattend dat de wens om dit binnen het ZonMw programma in zijn geheel te omvatten niet realistisch is.

Samenwerking

De eerder genoemde noodzaak het AMR vraagstuk integraal te benaderen leidt tot vele suggesties voor het stimuleren van samenwerking in het onderzoeksprogramma.

- Stimuleer internationale samenwerking door een deel van het budget aan te wenden voor internationale projecten. Dit stimuleert ook het opzetten van projecten die aanspraak kunnen maken op Europese onderzoeksgelden.
- Stimuleer disciplineoverstijgend onderzoek. Een manier om dit te realiseren is bijvoorbeeld door het betrekken van een gammadiscipline in het onderzoek als voorwaarde op te nemen. Hierbij is het van belang waarborgen in te bouwen die ervoor zorgen dat de disciplines binnen het project daadwerkelijk samen werken in plaats van naast elkaar werken. Het vereist ook een brede blik van de reviewers die de projectaanvragen beoordelen.
- Stel grotere bedragen beschikbaar voor samenwerkingsverbanden binnen consortia. Dit kan bijvoorbeeld het bedrag dat nu maximaal voor een project van één onderzoeksgroep (€500.000) beschikbaar is te vermenigvuldigen voor consortia waar meerdere groepen of partijen in samenwerken.

Alternatieve vormen

- Onderzoek gerelateerd aan beleid met een doorlooptijd van ongeveer een half jaar is wenselijk. Kennissyntheses of beleidsevaluaties zijn hiervan een voorbeeld. Dit onderzoek ondersteunt tevens de relatie tussen het financierende ministerie (in dit geval het ministerie van VWS) en de subsidieverstrekker (in dit geval ZonMw). De financier krijgt een herkenbare 'return on investment'.
- Kortdurend onderzoek in de setting van een academische werkplaats. Deze vorm sluit aan bij de hiervoor beschreven behoefte aan beleidsgerelateerd onderzoek maar kan ook vragen uit de praktijk behandelen. Brancheverenigingen hebben regelmatig praktische vragen waarop zij op een afzienbare termijn een antwoord nodig hebben. In de interviews werd van uit de branchevereniging van verpleeg- en verzorgingshuizen bijvoorbeeld de vraag gesteld hoe effectief het gebruik van handalcohol is voor infectiepreventie. Zij zouden hier graag een wetenschappelijk onderbouwd antwoord op krijgen.
- Naast de open calls kan ook gericht onderzoek gestimuleerd worden met financiering. Uit het huidige AMR programma zijn kansrijke ontwikkelingen te destilleren. Het gericht financieren van vervolgonderzoek kan een versnelling van oplossingsgerichte ontwikkelingen realiseren.
- In de expertmeeting is gesproken over het gebruik maken van onderzoeksmultipliers als bijvoorbeeld de XPRIZE. In een dergelijke constructie wordt een kansrijk initiatief beloond met

een substantieel geldbedrag. De competitievorm die hieraan vooraf gaat levert echter veel meer potentieel bruikbare ideeën of ontwikkelingen op.

- Het huidige programma kenmerkt zich door het ontwikkelen van kennis door onderzoek en het implementeren van deze kennis. Er is op de werkvloer in de zorg echter ook veel empirische kennis aanwezig. Projecten kunnen zich ook richten op het ophalen en onderbouwen van deze kennis. Dit levert kennis of handelwijzen op die zich in de praktijk reeds bewezen hebben.
- In de interviewronde zijn belanghebbenden vroegtijdig betrokken bij de ontwikkeling van het nieuwe programma. Met name vanuit de hoek van de patiëntenorganisatie is hiervoor grote waardering uitgesproken. Inbreng vanuit dit perspectief is ook voor het inrichten van het programma waardevol.

6 Samenvatting

Het ministerie van VWS is voornemens het huidige ZonMw programma Priority Medicine AMR te verlengen. Om de juiste accenten te kunnen leggen in het vervolgprogramma heeft ZonMw een kennisagenda AMR opgesteld.

Door het bestuderen van (beleids)documenten, een survey onder de projectleiders van het huidige programma, interviews met deskundigen en belanghebbenden en een expertmeeting is de informatie voor deze kennisagenda verzameld.

Een kenmerk van antimicrobiële resistentie is dat het een systeemvraagstuk betreft. Waar vanuit ZonMw de nadruk ligt op zorggerelateerd onderzoek, is voor de aanpak van AMR een benadering vanuit meerdere domeinen noodzakelijk. De domeinen hebben als gezamenlijk kader de bijdrage van AMR aan het risico voor de volksgezondheid.

De volgende hoofdthema's zijn uit de inventarisatie voor de kennisagenda naar voren gekomen:

Ontstaan en transmissie van AMR

Er is de laatste jaren veel onderzoek uitgevoerd om AMR beter te begrijpen. Op het niveau van bacteriën is hierover veel inzicht ontwikkeld. De transmissie van AMR, en dan met name de plasmide gebonden vormen van AMR is nog niet voldoende in beeld. Er is grote behoefte vanuit de bestuurlijke aanpak van het vraagstuk om beter in beeld te hebben waar in het systeem de grootste risico's zich bevinden. De rol van het milieu als bron van ontstaan en verspreiden van AMR is hierbij nog een groot en onontgonnen onderzoeksgebied.

Ontwikkeling van nieuwe antibiotica en alternatieven

De ontwikkeling van nieuwe middelen is nodig om de voortschrijdende resistentieontwikkeling het hoofd te bieden. De keten van het detecteren van aangrijpingspunten op de bacterie, het selecteren van kansrijke moleculen, translationeel onderzoek en klinisch onderzoek is langdurig en kostbaar van aard. Dit past niet bij de aard en omvang van een ZonMw programma maar hoort thuis op internationaal niveau. In Europese programma's is hiervoor budget beschikbaar. Deelonderzoeken op gebieden waarin Nederland sterk is, zoals bijvoorbeeld ontwikkelen van kansrijke moleculen en klinisch onderzoek, behoren wel tot de mogelijkheden.

Introductie van alfa- en gammawetenschappen

Met alleen het verkrijgen van meer biomedische kennis over resistentie is de aanpak van AMR niet geholpen. Ook kennis uit de alfa- en gammawetenschappen is nodig. Naast de socio-economische, ethische en bestuurskundige kennis is er vooral behoefte aan gedragswetenschappelijke kennis. Met de ontwikkelde microbiologische kennis komt steeds beter in beeld waar interventies nodig zijn. Gedragswetenschappen zijn nodig voor het ontwikkelen en effectief implementeren van deze interventies, standaarden en richtlijnen.

Infectiepreventie

Kennis van infectiepreventie is in Nederland van hoog niveau. Deze voorloperpositie draagt niet noodzakelijk bij aan het gevoel van urgentie dat nodig is om een brede aanpak van AMR te realiseren. Versterken van infectiepreventie in de verpleeg- en verzorgingshuizen, thuiszorg en de eerste lijn is nodig.

Surveillance

Bestuurlijk is er veel aandacht voor het inrichten van surveillance om de aanpak van AMR te ondersteunen. In Nederland bestaat een sterke structuur van microbiologische laboratoria die beschikken over moderne technieken voor het identificeren van AMR. Onderzoeksvragen liggen op het gebied van het verzamelen van data (op welke manier, met behulp van welke laboratoriumtechnieken), het ontsluiten van data (er liggen her en der al veel gegevens maar hoe kunnen we die effectief gebruiken?) en het analyseren van data.

Vormgeving van het programma

De betrokken partijen blijken graag mee te denken over de inrichting van het vervolgprogramma. De ruggengraat van meerjarig onderzoek blijft een belangrijke basis van het programma. Met het opstellen van sturende criteria kan ZonMw bijdragen aan een meer integrale benadering van onderzoek naar AMR, internationale samenwerking en de introductie van gedragswetenschappen in het onderzoek. Het naast open calls gebruiken van beurzen of onderzoeksmultipliers in de vorm van een substantiële prijs zijn subsidievormen die bij dit thema passen.

Adviezen voor kortere trajecten zijn onder meer het gebruik van academische werkplaatsen, investeren in beleidsonderzoek in de vorm van bijvoorbeeld kennissynthese of beleidsevaluatie en het onderbouwen van empirische praktijkervaring.

7 Bijlagen

7.1 Geraadpleegde documenten

1. Antibiotica in ziekenhuizen: profylaxe en antibiotic stewardship (2015). Gezondheidsraad
2. C.M. Dierikx, M.H. Bokma-Bakker, R. Bergevoet, D.J. Mevius (2015). Knowledge agenda: How to deal with ESBL producing bacteria in the food-chain and the environment
3. Draft global actionplan on antimicrobial resistance (2014). WHO
4. Horizon 2020 workprogramma 2014-2020, (2013, revised 2014).
5. Jan Kluytmans, Greet Vos, Christina Vandenbroucke-Grauls, Alexander Friedrich, Andreas Voss, Marc Bonten (2014). Nederland Groen in 2025: hoe antibiotica resistentie optimaal te bestrijden.
6. Keten van infectiepreventie in ziekenhuizen breekbaar: meerdere zwakke schakel leiden tot onveilige zorg (2013). Inspectie voor de Gezondheidszorg
7. Nederland en AMR: Klaar voor de toekomst? (2014). RIVM, Resultaten van het symposium op antibiotic awarenessday 2014
8. Nethmap/MARAN (2013). SWAB/RIVM
9. New Drugs for Bad Bugs, summary. IMI, retrieved April 2nd 2015 from www.imi.europa.eu
10. O'Neil working group (2014). Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations.
11. O'Neill working group (2015). Review on Antimicrobial Resistance. Securing new drugs for future generations: the pipeline of antibiotics
12. O'Neill working group (2015). Review on Antimicrobial Resistance. Tackling a Global Health Crisis: Initial Steps.
13. Program Study on Antimicrobial Resistance (2009). ZonMw
14. Strategic Research Agenda Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (2013). JPI AMR
15. Tussenstand ZonMw programma Priority Medicines Antimicrobiële Resistentie (2013). ZonMw
16. Verbetering van hygiëne en infectiepreventie in ouderenzorg snel realiseerbaar (2013). Inspectie voor de Gezondheidszorg
17. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance (2015). WHO

7.2 Respondenten survey

Richard Anthony	Koninklijk Instituut voor de Tropen
Wilbert Bitter	VU Medical Centre
Tanneke den Blaauwen	Universiteit van Amsterdam
Debby Bogaert	Universitair Medisch Centrum Utrecht
Martin Bootsma	Universiteit Utrecht
Eefjan Breukink	Universiteit Utrecht
Rob Essink	Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik
Suzanne Geerlings	Academisch Medisch Centrum
Wil Goessens	Erasmus MC
Jeroen den Hertog	Hubrecht Instituut
John Penders	Maastricht Universitair Medisch Centrum
Mariel Pikkemaat	WUR
Willem van Schaik	Universitair Medisch Centrum Utrecht
Henk Schallig	Koninklijk Instituut voor de Tropen
Constance Schultsz	Academisch Medisch Centrum
Jos A.G. van Strijp	Universitair Medisch Centrum Utrecht
E.C.I. Veerman	Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

7.3 Geïnterviewde personen

Jolanda van der Kamp	VWS
Marit Elenbaas	
Tineke van Sprundel	ActiZ
Inge Steinbuch	
Coja Laane	Topsector L&H
André Bianchi	CVI
Dik Mevius	CVI
Jan Prins	AMC, SWAB
Toon van Hoof	ZLTO
Janet Bakker	
Yvonne Drewes	KNMG
Marc Bonten	UMCU
Mariken van der Lubben	RIVM
Martin de Vries	GGD/GHOR
Jelle Doosje	
Ad Antonisse	Astra Zeneca
Folkert Folkertsma	EZ
Eric Piercy	
Marja Esveld	VWS
Arjon van Hengel	DG Research & Innovation, EC
Wim Opstelten	NHG
Magda Barnhoorn	Longfonds
Xana van Jaarsveld	
Julian Starink	I&M
Sandra Mol	

7.4 Vragenlijst interview

Ten behoeve van de kennisagenda AMR spreken we belanghebbenden uit verschillende sectoren. Het doel is informatie te verzamelen die nodig is om een nieuwe programmatekst voor het programma AMR te realiseren.

De volgende vragen komen in deze gesprekken aan de orde:

1. Wat doet u/uw organisatie op dit moment op het gebied van AMR? Wat wordt onderzocht, welke beleidsthema's spelen er?
2. Welke kennis mist u/uw organisatie?
3. Wat zijn in de aanpak van AMR in uw optiek 'blinde vlekken'? Welke onderzoeksvragen horen daar bij?
4. Welke alternatieven (buiten meerjarig promotieonderzoek) zou u willen inzetten om kennis te genereren of toe te passen?
5. Wat is de positie van Nederland internationaal?
 - a. Welk onderzoek of welke thema's moeten vooral in een internationale context opgepakt worden?
 - b. Met welke onderzoek of welke thema's kunnen we als Nederland de grootste toegevoegde waarde leveren in de aanpak van AMR?

7.5 Deelnemers expertmeeting 1

Jan Kluytmans	Julius Centrum, Amphia Ziekenhuis
Gea Sijpkens	Actiz, woonzorgcentrum Humanitas Deventer
Aske Plaat	Universiteit van Leiden
Jochen Cals	Universiteit van Maastricht
François Schellevis	Nivel
Merel Langelaar	IGZ
Ben Tiggelaar	Tiggelaar
Marlies Hulscher	UMC, st. Radboud
Roy Kloet	Geofox Lexmond

7.5 Deelnemers expertmeeting 2

Ad Antonissen	Astra Zeneca
Andreas Voss	NVMM
Anja Haenen	RIVM
Anne Toppen	ZonMw
Annet Heuvelink	Gezondheidsdienst voor Dieren
Armand Voorschuur	Nefarma
Benien Vingerhoed-Aken	ZonMw
Benno ter Kuiler	NVWA
Carolien Oldenkamp	VHIG
Christien Enzing	Technopolis
Christina Vandenbroucke	VUMC
Colja Laane	Topsector LSH
Constance Schultsz	AMC UVA
Dini Smilde-van den Doel	Pallas-Health research
Dunja Dreesens	Kennisinstituut
Ed Kuijper	LUMC
Egil Fischer	UU
Eline Huisjes	Leiden Universiteit
Erik van Rijn	IVM
Folkert Folkertsma	Ministerie van EZ
Gerard Dekker	Ministerie van VWS
Hanneke van Doorn	KNAW
Ineke Roede	Zinl
Jaap Wagenaar	UU
Jeroen den Hertog	Hubrecht Instituut
Jobje Haaijman	SZR
Jolanda Gill	Ministerie van VWS
Jos van der Meer	Radboud UMC
Jos van Strijp	UMCU
Julian Starink	Min. van Infrastructuur en Milieu
Lili Guo	Ministerie van VWS
Maaïke van den Berg	KNMvD
Mariel Pikkemaat	WUR
Marit Elenbaas	Ministerie van VWS
Mart de Jong	WUR
Martin Bootsma	UU
Merel Langelaar	IGZ
Miriam L'Herminez	ZonMw/IZB
Monique Caljouw	LUMC
Monique van der Hoeven	ZonMw
Nico van Meeteren	Topsector LSH
Oscar Kuipers	Rijksuniversiteit Groningen

Stanley Brul	UVA
Theo Verheij	Julius Centrum
Tonnie Greutink	Ministerie van EZ
Vincent Rijsman	NCOH
Willem van Schaik	UMCU
Wouter Strijker	Holland Bio

ZonMw stimuleert gezondheids-
onderzoek en zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
Fax 070 349 51 00
info@zonmw.nl
www.zonmw.nl