

Samenvatting

Antibiotica zijn belangrijke geneesmiddelen die zorgvuldig gebruikt moeten worden. Aanvankelijk werd uitsluitend op het gebruik van antimicrobiële middelen gelet om kosten te beheersen en niet om de ontwikkeling van resistentie te beperken. Tegenwoordig geldt het tegendeel, de kosten van de meeste antimicrobiële middelen zijn laag, en de selectieve druk van antimicrobiële therapie (AMT) leidt, wereldwijd, tot een enorme toename van resistentie.

De in dit proefschrift beschreven studies zijn opgezet om meer inzicht te krijgen in het gebruik van AMT en de epidemiologie van resistente micro-organismen in de Nederlandse ziekenhuizen. Op basis van deze bevindingen zijn diverse kwaliteitverbeteringsprogramma's geïnitieerd.

Het is belangrijk om naast het kwantitatieve gebruik van AMT ook inzicht te hebben in het kwalitatieve gebruik. Dit proefschrift beschrijft, in **hoofdstuk 2**, een methode om de kwaliteit te meten door het uitvoeren van een of meerdere punt prevalentie onderzoek(en). Hierdoor is het mogelijk om op individueel patiënt niveau inzicht te krijgen in de juistheid van het gebruik van AMT. Tevens is het mogelijk om determinanten, die geassocieerd zijn met onjuist gebruik, te determineren. Deze determinanten kunnen vervolgens worden gebruikt om doelgericht verbeteringsprogramma's uit te voeren.

Het prevalentie onderzoek, beschreven in dit proefschrift, is uitgevoerd in een land met een relatief laag gebruik van AMT. Toch bleek een substantieel deel van de patiënten onnodig AMT te krijgen. Hieruit blijkt dat er nog steeds voldoende ruimte is voor verbetering.

Een terughoudend antibioticabeleid is essentieel om de incidentie van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) laag te houden omdat door het veelvuldig en onjuist gebruik van antimicrobiële middelen een milieu gecreëerd wordt waarin BRMO in het voordeel zijn. Daarnaast is het van belang om de transmissie van de BRMO tegen te gaan door middel van een actief infectiepreventiebeleid. Dit bestaat onder andere uit isolatie van gekoloniseerde patiënten, screening van hoog-risico patiënten en het uitvoeren van een contactonderzoek na een onverwachte bevinding van een BRMO in het ziekenhuis. De relatieve bijdrage van het antibioticabeleid en de infectiepreventie maatregelen ten aanzien van de incidentie en transmissie van BRMO zijn nog niet eerder onderzocht tijdens een endemische situatie.

Hoofdstuk 3 beschrijft twee studies waarin de incidentie en transmissie van BRMO is onderzocht. Alvorens te kunnen beginnen met dergelijk onderzoek moeten eenduidige definities worden opgesteld van BRMO. Wereldwijd worden diverse definities gebruikt waardoor vergelijken van onderzoeksresultaten bijna onmogelijk is. Een universele definitie van BRMO is daarom een vereiste voor de toekomst.

De in **hoofdstuk 3** gebruikte definitie van BRMO uit de nationale Nederlandse richtlijn is gebaseerd op zowel resistentie voor enkelvoudige antibiotica als resistentie tegen een combinatie van antibiotica en is vooral afhankelijk van de impact voor de individuele patiënt en de klinische besluitvorming voor behandeling.

Eerst werd in een centrum de incidentie van BRMO gemeten. Deze was 43 BRMO per 100.000 patiëntdagen, waarvan 35 bijzonder resistente Gram-negatieve staven (BRGNS) per 100.000 patiëntdagen. De afdeling intensieve zorg bleek geassocieerd te zijn met een hogere incidentie dan de rest van het ziekenhuis. De mate van transmissie is uitgedrukt in een transmissie index (ratio secundaire patiënten op primaire patiënten) en bedroeg respectievelijk 0,05 en 0,29 voor BRGNS en Penicilline ongevoelige *Streptococcus pneumoniae*. Methicilline resistente *Staphylococcus aureus* werd in geen enkel geval overgedragen naar andere patiënten.

Naast de overdracht van de bacterie zelf, kan ook de overdracht van plasmiden en integronen een rol spelen. In de studie, beschreven in **hoofdstuk 3.3**, is de rol van integron transmissie onderzocht. De transmissie index voor integronen was bijna twee maal zo hoog als de transmissie index voor BRGNS zelf. Dit toont aan dat de bijdrage van horizontale genoverdracht aan de totale verspreiding van resistentie groter is dan die van de horizontale verspreiding van bacteriën. De resultaten van deze studie tonen aan dat er meer aandacht moet worden gegeven aan de rol van mobiele genetische elementen in relatie tot de epidemiologie van resistentie in het ziekenhuis.

Vervolgens werd een soortgelijk onderzoek uitgevoerd in meerdere ziekenhuizen. Er werd een grote variatie in de incidentie van BRGNS gevonden (8 – 123 / 100.000 patiëntdagen). De universitaire ziekenhuizen waren de enige onafhankelijk determinant die geassocieerd was met een hogere incidentie. Dit kan beschouwd worden als een surrogaat marker voor de complexiteit van de patiëntpopulatie en van de benodigde zorg.

Nosocomiale transmissie kwam sporadisch voor en was niet geassocieerd met een hogere incidentie. Ook werden geen determinanten geïdentificeerd die correleerden met de hoogte van de transmissie index per ziekenhuis. In alle ziekenhuizen was de transmissie index ruim onder de waarde die leidt tot een epidemische verheffing.

Het aandeel van de BRGNS dat werd veroorzaakt door nosocomiale transmissie was slechts een minderheid van alle BRGNS die werden gevonden (**hoofdstuk 3.2 en 3.4**). Daarom is de belangrijkste bron van BRGNS zeer waarschijnlijk de endogene flora van de patiënt, die al aanwezig is bij opname in het ziekenhuis. Dit impliceert dat onderzoek naar een mogelijk reservoir van resistentie buiten het ziekenhuis meer aandacht verdient.

In **hoofdstuk 3.1** staat beschreven dat het gebruik van fluoroquinolonen geassocieerd is met een snellere ontwikkeling van resistentie dan het gebruik van β -lactam antibiotica. Al in 1987 is beschreven dat fluoroquinolonen een 'SOS respons' stimuleren binnen de bacterie waardoor resistentie makkelijker ontstaat. Dit is verontrustend gezien de grote hoeveelheid fluoroquinolonen die onjuist en onnodig gebruikt wordt (**hoofdstuk**

2.1 en 2.2). Fluoroquinolonen waren de enige onafhankelijke determinant van onjuist antibiotica gebruik. Dit was de aanleiding voor het starten van een verbeterprogramma gericht op het gebruik van fluoroquinolonen.

Dit proefschrift beschrijft de succesfactoren voor het laten slagen van een verbeterprogramma gericht op het verbeteren van antibiotica gebruik, zoals (1) steun van het ziekenhuisbestuur, (2) een toegewijde projectcoördinator binnen een multidisciplinair team, (3) eenvoudige en eenduidige protocollen, (4) persoonlijk benadering met feedback, (5) scholing die is aangepast aan de specifieke behoefte van de doelgroep.

Daarnaast dient vooraf te worden nagedacht over de studieopzet om het effect van het verbeterprogramma te kunnen interpreteren. **Hoofdstuk 4.1** beschrijft een voor- en nameting, terwijl in **hoofdstuk 4.2** een interrupted time series analyse wordt beschreven. In de laatste kunnen zowel stapsgewijze veranderingen als veranderingen in trends worden gerelateerd aan specifieke interventies.

De interventies gericht op het ciprofloxacin gebruik in het studieziekenhuis (ciprofloxacin was het enige fluoroquinolon dat werd gebruikt) resulteerden in een reductie van het intraveneus gebruik met 71 Prescribed Daily Doses (PDD) per maand en het totale ciprofloxacin gebruik daalde met 107 PDD per maand.

De introductie van een nieuwe richtlijn voor AMT en een scholingsprogramma waren geassocieerd met de afname in gebruik. Hoewel er een duidelijk effect van de interventies op het gebruik van ciprofloxacin is gevonden, is het effect op de waargenomen resistentie minder eenduidig. Dit is, in het algemeen, moeilijker aan te tonen omdat relaties niet-lineair en indirect zijn. Niettemin is aangetoond dat de vermindering van het gebruik van ciprofloxacin een significant effect had op de toenemende trend van ciprofloxacin resistentie in *E. coli* gekweekt bij klinische patiënten. Dit is een van de weinige studies die een effect heeft kunnen aantonen van een vermindering van het antibioticagebruik op de waargenomen resistentie. De algemene les is dan ook dat voorkomen beter is dan genezen.

Conclusies

De prevalentie onderzoeken beschreven in dit proefschrift bleken bruikbare methoden om de kwaliteit van gebruik van antimicrobiële middelen te meten. Determinanten van onjuist gebruik werden aangetoond en dienden als doelen voor gerichte verbeterprogramma's.

Surveillance van BRGNS toonde aan dat de afdeling intensieve zorg een belangrijke determinant voor de aanwezigheid van BRGNS was. In een onderzoek over meerdere Nederlandse ziekenhuizen werd een grote variatie in de incidentie van BRGNS aangetoond, die gerelateerd was met het type ziekenhuis (universitaire ziekenhuizen).

Nosocomiale transmissie van bacteriën was onder controle in alle deelnemende ziekenhuizen en speelde een minimale rol ten opzichte van de totale hoeveelheid BRGNS. De belangrijkste bron van BRGNS was zeer waarschijnlijk de endogene flora van de patiënt.

Tot slot werd een bundel van interventies geïmplementeerd om het fluoroquinolon gebruik te verbeteren. Dit resulteerde zowel in een reductie van het gebruik van ciprofloxacin als in een trendbreuk in de stijgende ciprofloxacin resistentie bij *E. coli* gekweekt bij klinische patiënten.

De studies tonen aan dat de richtlijnen voor infectiepreventie en het restrictieve beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen in Nederland effectief zijn. Gezien de toename van resistentie buiten het ziekenhuis zijn in de toekomst aanvullende maatregelen nodig. Meer onderzoek is nodig om de diagnostiek van resistente micro-organismen te verbeteren en te versnellen, de epidemiologie van mobiele genetische elementen te verhelderden, de bronnen van resistente micro-organismen buiten het ziekenhuis te identificeren en nieuwe resistentie mechanismen, zoals metallo-betalactamases, tijdig te herkennen en te bestrijden. Alleen dan zullen we ook in de toekomst in staat zijn om patiënten met ernstige infecties effectief te behandelen.