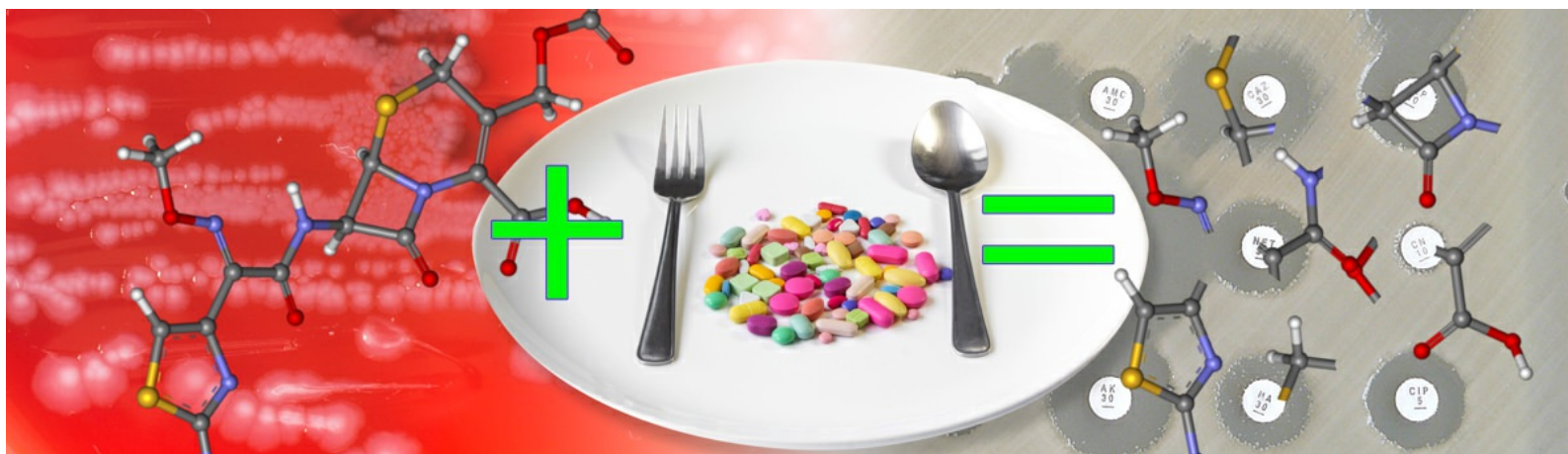


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR  
**MEDISCHE MICROBIOLOGIE**



**Thema:**

**Antimicrobieel stewardship  
in de Nederlandse praktijk**

Transformatiehypothese

Een nieuwe diagnostische strategie  
bij kinderen met ondersteluchtweginfecties

**NVMM-secretariaat**

Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden  
Tel. (058) 293 94 95  
Fax (058) 293 92 00  
E-mail: secretariaat@nvmm.nl  
Internet: www.nvmm.nl

**Hoofredactie**

Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

**Redactie**

Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Mischa M. Jager, Jan A. Kaan, dr. Jayant S. Kalpoe, dr. Eva Kolwijck, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, dr. Michiel van Rijn, Aletta T.R. Tholen, dr. René te Witt

**Redactiesecretariaat**

Alphatekst, Marina Kapteyn  
Tsarenhof 61  
2402 DR Alphen aan den Rijn  
tel. 06 12076835  
marina@alphatekst.nl

Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie. De redactie verklaart dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. De redactie aanvaardt dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

# Inhoud

## Editorial

Antimicrobieel stewardship in de Nederlandse praktijk  
*Heiman Wertheim, Bart-Jan Kullberg, Reinier van Hest* 122

## Thema: antimicrobieel stewardship

Rationeel antibioticumgebruik in de Nederlandse huisartsenpraktijk  
*Bert Mulder, Christel van der Donk, Hanneke Berkhout, Tessa Versteegde, Denise Telgt, Ine Fréney, Jan Weel* 124

De antimicrobial stewardshipmonitor  
*Jaap ten Oever, Jeroen Schouten, Bart-Jan Kullberg, Mariëes Hulscher - namens de SWAB-werkgroep Antimicrobial stewardship* 133

Het vormgeven en uitvoeren van een antimicrobial stewardshipprogramma in de dagelijkse ziekenhuispraktijk  
*Mariëes Hulscher, Jaap ten Oever, Jeroen Schouten* 139

De hernieuwde SWAB-richtlijn Perioperatieve antibiotische profylaxe  
*Martijn Bauer, Ewoudt van de Garde, Jan Prins, Greet Vos* 147

Empirische antibiotische therapie voor koorts bij neutropenie in Nederland  
*Jara de la Court, Jeroen Janssen, Nick de Jonge, Marije Bomers, Merel Lambregts, Sjoukje Woudt, Marianne Kuijvenhoven, Tjomme van der Bruggen, Rogier Schade, Kim Sigaloff* 152

Antimicrobial stewardship voor patiënten met *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie  
*Joëll Jansen, Jaap ten Oever, Annelies Verbon* 160

Diagnostic stewardship: zin of onzin?!  
*Matthijs Berends, Christian Luz, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Anne-Grete Märtsen, Jan-Willem Aiffenaar, Jan-Willem Dik, Corinna Glasner, Bhanu Sinha* 169

Afstemming infectiepreventiebeleid en antibioticumbeleid: een 'conditio sine qua non' in het verpleeghuis  
*Andrea Eikelenboom-Boskamp, Ina Willemsen, Jan Kluytmans, Andreas Voss* 178

## Artikel

Een nieuwe diagnostische strategie bij kinderen met ondersteluchtweginfecties  
*Chantal van Houten, Louis Bont* 182

## Visie

De Transformatiehypothese  
Een nieuw concept voor de rol van darmbacteriën bij reactieve artritis, ankyloserende spondylitis en andere inflammatoire (auto-)immuunziekten  
*Eric van Kregten* 192

## Promoties en oraties

Promoties 196

# Antimicrobieel stewardship in de Nederlandse praktijk

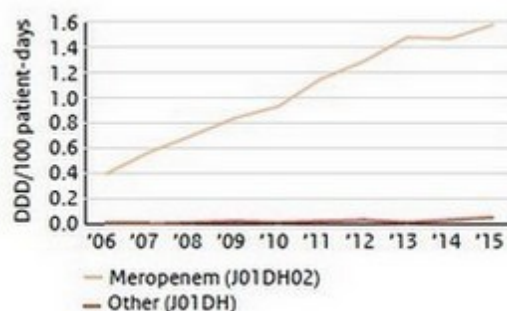
Heiman Wertheim, Bart-Jan Kullberg, Reinier van Hest

Nederland loopt nog steeds voorop als het gaat om rationeel antibioticumgebruik en het laag houden van antimicrobiële resistentie. Het is goed om te zien dat we niet op onze lauweren rusten en blijven proberen om het nog beter te doen. Met alle aandacht voor antimicrobieel stewardship vonden we het tijd een themanummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* hieraan te wijden, met een multidisciplinaire gastredactie (ziekenhuisapotheker, internist-infectioloog, en arts-microbioloog). Dit themanummer is ook een mooie aanvulling op de herziende *Praktijkgids* die recent is uitgekomen en die continu wordt bijgewerkt ([www.ateams.nl](http://www.ateams.nl)).

Nederland heeft de afgelopen jaren veel tot stand gebracht, zoals het opzetten van zorgnetwerken, de inzet van verpleegkundigen binnen A-teams, de landelijke stewardshipmonitor, een verdere professionalisering van OPAT, updates van SWAB-richtlijnen en er zijn nieuwe wetenschappelijke inzichten verkregen. Er zijn ook redenen tot zorg. Het aantal ESBL-infecties neemt toe en dit drijft het gebruik van meropenem op. De afgelopen jaren is dat in Nederland verviervoudigd (*figuur 1*).

## Figuur 1.

Gebruik van meropenem in de Nederlandse ziekenhuizen in DDD per 100 patiëntdagen 2006-2015 (bron: Nethmap). De rode lijn 'Other (J01DH)' laat de overige carbapenems zien.



Onder meer vanwege het toenemend gebruik van carbapenems in Nederland blijft het van belang om onze tijd en expertise in te zetten op het tegengaan van resistentie. De complexiteit van het resistentieprobleem ('wicked problem' of 'venijnig vraagstuk', *figuur 2*) vraagt een multidisciplinaire aanpak en een gezonde samenwerking. In dit nummer van het *NTMM* vindt u dan ook artikelen vanuit de verschillende betrokken disciplines en centra over mooie initiatieven op het terrein van antibiotic stewardship. Antibiotic stewardship is een van de interventies om het venijnige vraagstuk van antibioticumresistentie aan te pakken.

## Figuur 2.

Antibioticumresistentie (ABR) is een 'venijnig vraagstuk'. De figuur is een door de auteurs aangepaste weergave van de bestuurskundige term 'wicked problem'.

Radboudumc, Nijmegen, H. Wertheim, arts-microbioloog, B. Kullberg, internist-infectioloog. Radboudumc, Nijmegen, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, R. van Hest, ziekenhuisapotheker. Correspondentieadres: H. Wertheim ([heiman.wertheim@gmail.com](mailto:heiman.wertheim@gmail.com)).



infectie management is breed en betreft verschillende klinische werkgebieden waarbij communicatie en samenwerking de sleutel zijn tot het beste gebruik van de kennis en expertise die alle specialismen kunnen bijdragen aan de kwaliteit van zorg.'

*De gastredacteuren zijn lid van de SWAB-werkgroep Antimicrobial Stewardship*

## Referenties

1. P. van Delden. Wicked problems: Venijnige vraagstukken als vuurproef voor de publieke dienstverlening. Utrecht, 2014.

Zo kunt u lezen hoe de landelijke stewardshipmonitor de individuele ziekenhuizen spiegelinformatie geeft, waardoor ziekenhuizen van elkaar kunnen leren. Mooi complementair hieraan geeft een artikel aan hoe je als A-team uit het palet van beschikbare verbeterstrategieën die strategie kunt selecteren die het beste kan werken in jouw specifieke omgeving. Daarnaast bieden we naast de meer 'beleidsgerichte artikelen' meer klinisch gerichte stukken, zoals over de rol van A-teams bij *Staphylococcus aureus*-bloedbaaninfecties. Voor dergelijke infecties wordt tevens gewerkt aan een landelijk registratiesysteem om het leren en verbeteren te bevorderen. Verder een zeer inzichtelijk stuk met een overzicht welke richtlijnen de verschillende academische en topklinische centra in Nederland gebruiken rondom koorts bij neutropenie. De duur van therapie bij persisterende koorts zonder focus kon variëren van twee tot negen dagen, dus er is nog veel ruimte voor onderzoek en verbetering. Verder worden antibiotica volop gebruikt als profylaxe. Wij zijn allemaal bekend met in onze ogen te veel gebruik van antibiotica als profylaxe (bijvoorbeeld verlengde profylaxe) binnen de snijdende specialismen. In dit nummer besteden we dan ook aandacht aan de vernieuwde SWAB-richtlijn perioperatieve profylaxe.

De meeste antibiotica in de Nederlandse gezondheidszorg worden voorgeschreven in de eerste lijn. Dit nummer bevat dan ook een artikel dat beschrijft bij welke infectieuze aandoeningen winst te behalen valt om antibioticumgebruik terug te dringen in de huisartsenpraktijk.

Voor het gericht kunnen toedienen van een antibioticum is diagnostiek vaak onontbeerlijk en ook aan 'diagnostic stewardship' wordt aandacht besteed. Zoals de auteurs stellen: 'diagnostiek in

# Rationeel antibioticumgebruik in de Nederlandse huisartsenpraktijk

Bert Mulder, Christel van der Donk, Hanneke Berkhout, Tessa Versteegde, Denise Telgt, Ine Frénay, Jan Weel

## Samenvatting

De meeste antibiotica in de Nederlandse gezondheidszorg worden voorgeschreven in de eerste lijn. De eerste lijn heeft hiermee een sleutelpositie in het voorkomen van antibioticumresistentie. Studies in Europa tonen de belangrijkste factoren om antibioticumgebruik te reduceren. Dit artikel beschrijft bij welke infectieuze aandoeningen verdere reductie mogelijk haalbaar is. De huidige situatie ten aanzien van antibioticumresistentie wordt uitgewerkt naar ziektebeelden waar de huisarts het vaakst of te vaak antibiotica voorschrijft: urineweginfecties, luchtweginfecties, bepaalde vormen van gastro-enteritis en huidinfecties. Tot slot wordt beschreven hoe door middel van DTO/FTO's in Nederland wordt gewerkt aan het vergroten van kennis over antibioticumresistentie in de eerste lijn.

## Summary

Most antibiotics in Dutch health care are prescribed by general practitioners. Therefore, the general practitioners play the key role to control antibiotic resistance. Studies in Europe show the most important factors to reduce antibiotic use. This article describes in which infectious diseases further progress still can be made. The current situation with regard to antibiotic resistance is elaborated on the clinical pictures where general practitioners often prescribe antibiotics: urinary tract infections, respiratory tract infections, certain types of gastroenteritis and skin infections. Finally, the role of DTO/FTOs is described to increase knowledge about antibiotic resistance in Netherlands.

## Inleiding

Ruim 80 procent van alle antibiotica die in de Nederlandse gezondheidszorg worden verstrekt, wordt voorgeschreven in de eerste lijn. Voor de

meeste antibiotica die vaak door huisartsen worden voorgeschreven, wordt geen relevante toename in resistentie gezien.<sup>1</sup> De belangrijkste oorzaak hiervoor is dat Nederland al sinds jaren de laagste voorschrijfcijfers voor antibiotica van Europa heeft (*figuur 1*).

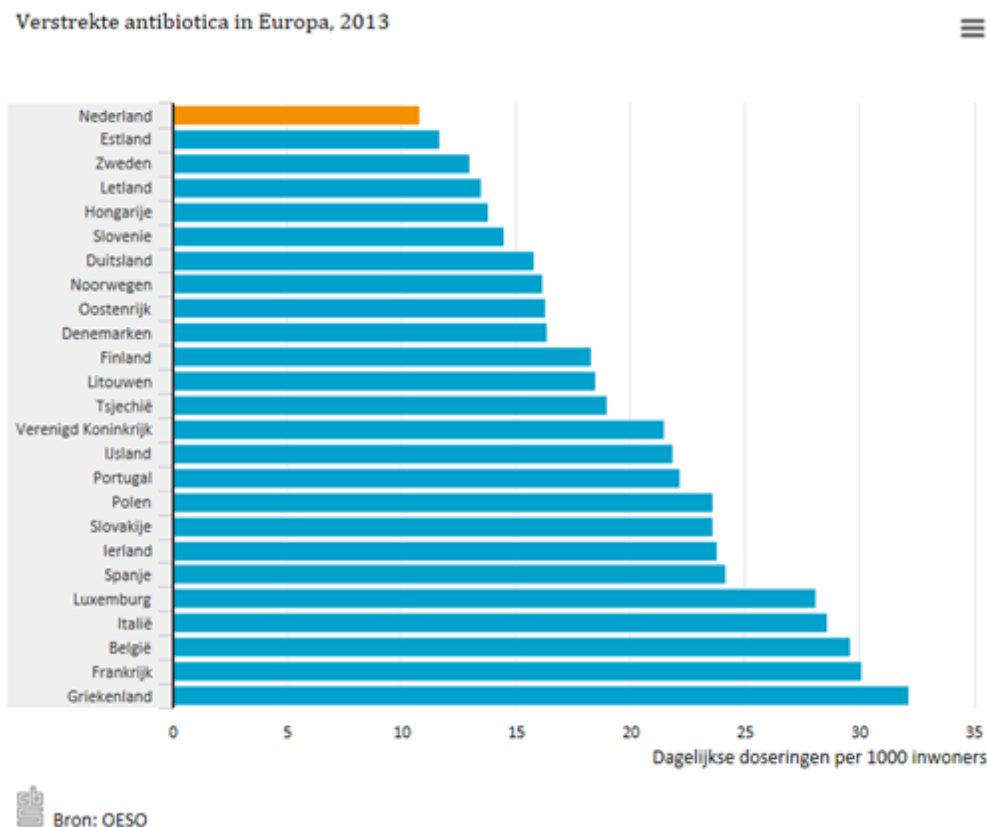
Antibioticumstewardship (ABS) houdt zich bezig met het toespitsen op de juiste indicatie, het juiste middel en de juiste behandelduur en toedieningsweg van antibiotica. Programma's voor ABS in de tweede lijn zijn redelijk succesvol. Implementatie van ABS in de eerste lijn leidt mogelijk tot een nog betere beheersing van antibioticumresistentie. Als deze aanpak in Nederland al effect zou sorteren, is het aannemelijk dat programma's om rationeel antibioticumgebruik te bevorderen in de ons omringende landen, waar meer antibiotica worden voorgeschreven en meer resistentie voorkomt, nog effectiever kunnen zijn. Het is hierbij allereerst belangrijk om vast te stellen welke onderdelen van zo'n programma effectief zijn.

Een zoekopdracht in PubMed in april 2018 met als zoektermen 'antimicrobial stewardship OR antibiotic stewardship AND general practitioner OR general physician OR family doctor' leverde 52 publicaties op. Alle publicaties zijn verschenen na 2012 en vaak niet specifiek gericht op

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Nijmegen, B. Mulder, arts-microbioloog, C. van der Donk, arts-microbioloog, H. Berkhout, arts-microbioloog. PAM Nijmegen, T. Versteegde, huisarts. St. Maartenkliniek, Nijmegen, D. Telgt, internist-infectioloog. RLM, Dordrecht, I. Frénay, arts-microbioloog. Izore, Leeuwarden, J. Weel, arts-microbioloog. Correspondentieadres: B. Mulder (b.mulder@cwz.nl).



**Figuur 1.** Verstrekte antibiotica per land in Europa in 2013 (Bron:OESO).



huisartspraktijken. Opvallend genoeg komen de meeste publicaties uit Frankrijk, een land dat samen met Griekenland al jarenlang de hoogste voorschrijfcijfers van Europa laat zien (*figuur 1*).

Na de bespreking van de gepubliceerde buitenlandse studies zullen we ons in dit artikel richten op infecties die zich presenteren in de huisartsenpraktijk. Huisartsen schrijven voornamelijk antibiotica voor in het kader van urineweginfecties (UWI), luchtweginfecties (LWI) en huidinfecties. Hierbij bespreken we het huidige beleid en doen we suggesties voor ABS in de eerste lijn.

### Buitenlandse studies en initiatieven

Buitenlandse studies laten zien dat verschillende omstandigheden en maatregelen belangrijk zijn bij ABS in Europa in de eerste lijn. Een Franse studie uit 2012 na de invoering van een behandelrichtlijn voor UWI toont een daling aan van voorschriften voor norfloxacin ten gunste van die voor nitrofurantoïne en fosfomycine.<sup>2</sup> Een studie in Frankrijk voor gericht gebruik van antibiotica bij huisartsen leidde tot de conclusie dat meer restricties moeten worden opgelegd bij het voorschrijven.<sup>3</sup> Kwaliteitsindicatoren voor het gebruik van antibiotica waarbij gelet wordt op de

substantiële variatie in het antibioticumvoorschrijfgedrag van Franse huisartsen, bieden een andere ingang voor verbetering.<sup>4</sup> Verder bleek in Frankrijk dat laboratoria een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het verbeterprogramma, door het selectief rapporteren van gevoeligheid van verwekkers voor antibiotica.<sup>5</sup> Daarnaast is het van belang meer aandacht te besteden aan juist antibioticumgebruik in de huisartsenopleiding evenals bij beginnende huisartsen in de eerste jaren van de beroepsuitoefening.<sup>6</sup>

Onderzoek in het Verenigd Koninkrijk voegt nog drie aspecten toe: het gebruik van point-of-care (POC) CRP-testresultaten, zoals beschreven in richtlijnen van de National Institute of Health and Care Excellence (NICE), reduceert de hoeveelheid antibioticumvoorschriften en is kosteneffectief.<sup>7</sup> Een andere effectieve interventie om het ABS te ondersteunen, is het gebruik van 'social norm feedback from a high-profile messenger', waarvan in Nederland het geven van spiegelinformatie is afgeleid.<sup>8</sup> Tot slot vond een Schotse studie dat sociale achterstand consistent geassocieerd was met een hoger voorschrijfniveau van

antibiotica.<sup>9</sup>

Antibioticumresistentie werd tijdens het Nederlandse EU-voorzitterschap in Europa op de agenda gezet en krijgt jaarlijks aandacht op de European Antibiotic Awareness Day.<sup>10</sup> Mogelijk ligt ook in Nederland de sleutel voor het in toom houden en liever nog terugdringen van antibioticumresistentie in de eerste lijn. Het is de vraag in hoeverre de relatief gunstige situatie in Nederland met betrekking tot rationeel antibioticumgebruik in de eerste lijn nog verder kan verbeteren. Is de in Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk opgedane kennis hier bruikbaar? Bij welke infectieuze aandoeningen valt nog verdere reductie in antibioticumgebruik te behalen en hoe zouden ABS-programma's ingezet kunnen worden? In de volgende paragrafen wordt de huidige situatie ten aanzien van antibioticumresistentie uitgewerkt voor de ziektebeelden waarbij de huisarts de meeste antibiotica voorschrijft.

## Urineweginfecties

Resistentiedata uit urinekweken in de eerste lijn zijn beperkt beschikbaar. Wat beschikbaar is in diagnostische laboratoria, is afkomstig van ingestuurde kweken meestal na therapiefalen en is niet representatief voor de gehele populatie die de huisarts op zijn spreekuur krijgt. Gegevens over de 'maagdelijke' populatie zijn essentieel voor een optimale empirische keus. Hoewel de verwachting is dat laboratoriumgegevens een hoger resistentiepercentage laten zien, blijkt in de praktijk de resistentie tegen de twee eerstekeusmiddelen in de NHG-standaard erg mee te vallen. De belangrijkste verwekker van urineweginfecties in de huisartsenpraktijk is *E. coli*. Het resistentiepercentage in *E. coli* voor nitrofurantoïne en fosfomycine is in Nederland lager dan 2 procent. Daarom behoren deze middelen tot de eerste keus in de huidige NHG-standaard voor behandeling van UWI en kan dit voorlopig zo blijven. Hoewel er nu geen reden is tot zorg hierom, toont in-vitro-onderzoek aan dat resistentie gemakkelijk ontstaat. Daarom is monitoring van fosfomycine-resistentie van belang.<sup>11</sup>

Nitrofurantoïne is het meest voorgeschreven antibioticum in de eerste lijn. Terughoudendheid in voorschrijven kan enerzijds bewerkstelligd worden door het niet direct voorschrijven van een antibioticum maar, zoals vaker in de eerste lijn

gekozen wordt, het beloop even af te wachten. Een 'uitgesteld' recept zou eventueel mogelijk zijn, waarbij de patiënt wel al een recept meekrijgt maar met de instructie de kuur pas te starten als de klachten niet spontaan verbeteren. Zeker bij ouderen is terughoudendheid in het gebruik van nitrofurantoïne aan te raden. Bij ouderen worden relatief vaak *Klebsiella*- en *Proteus*-species in de urine gevonden, bacteriën die matig tot niet gevoelig voor nitrofurantoïne blijken te zijn. Bij oudere mensen, waarbij de helft van de vrouwen boven de 75 jaar regelmatig een bacteriurie heeft, is het ook nodig om een verschil te maken tussen bacteriurie en blaasontsteking, waarbij alleen in de laatste situatie antibiotica geïndiceerd zijn. Ook zou meer studie gedaan moeten worden naar de recidiverende urineweginfecties. Wellicht een belangrijk onderwerp voor een van de bestaande regionale zorgnetwerken?<sup>29</sup>

## Luchtweginfecties

Bij luchtweginfecties is toename van resistentie geen groot probleem. Pneumokokken vertonen in Nederland nauwelijks resistentie voor penicilline. Gezien de geringe resistentie tegen penicillines zou men in Nederland vaker smalspectrumpenicillines moeten voorschrijven bij ongecompliceerde luchtweginfecties. Dus geen breed spectrum amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin®) maar smalspectrumpenicilline. Een huidig probleem bij het streven naar het gebruik van smalspectrumantibiotica is dat deze middelen regelmatig niet leverbaar zijn.

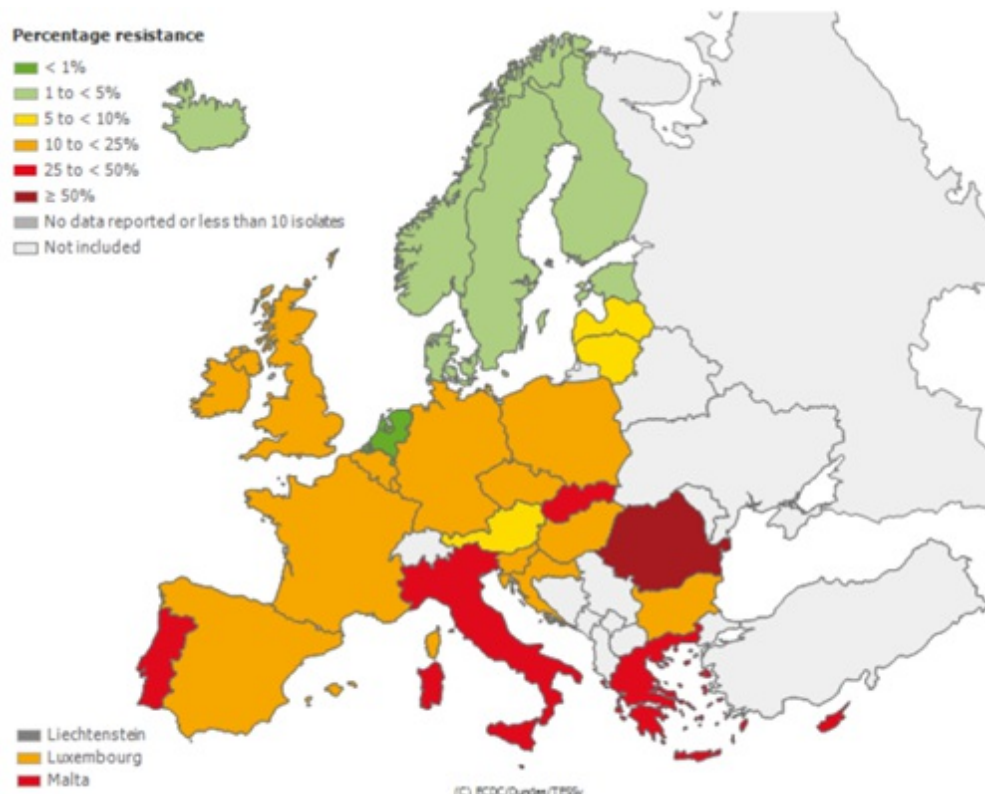
Een belangrijke verbetering is het verminderen van antibioticumgebruik. Een rapport over antibioticumgebruik bij luchtweginfecties in de eerste lijn toont dat huisartsen regelmatig antibiotica voorschrijven terwijl dat volgens de NHG-standaarden niet geïndiceerd is. Dit geldt vooral voor volwassenen met acute bronchitis/bronchiolitis, acute tonsillitis/peritonsillair abces, streptokokken-angina/roodvonk of acute/chronische sinusitis.<sup>12</sup> Zoals eerder geformuleerd in de NHG-richtlijn luchtweginfecties: 'Bij 20 tot 70 procent van patiënten is er geen indicatie voor antibiotica'.<sup>13</sup> De richtlijn benadrukt het belang om rekening te houden met artsgebonden factoren (zoals diagnostische onzekerheid, tijdsdruk, vermeende verwachting van de patiënt en defensief handelen uit angst een ernstige ziekte niet te

behandelen), die mogelijk bijdragen aan het onnodig voorschrijven van antibiotica. Het onderscheid tussen een virale en bacteriële LWI is van essentieel belang. Bij een matig zieke patiënt met het vermoeden van een pneumonie, kan de CRP-waarde doorslaggevend zijn in de besluitvorming wel of niet antibiotica voor te schrijven. Een lage CRP-waarde kan er, afhankelijk van de ziekteduur, op wijzen dat er geen ernstige infectie aanwezig is. Deze aanpak heeft een plaats gekregen in de NHG-standaard Acute hoesten. Meer dan 95 procent van alle Nederlandse huisartsen gebruikt de CRP-sneltest. Mede afhankelijk van de waarde van het CRP overweegt de huisarts bij luchtweginfecties al of niet antibiotica voor te schrijven.<sup>14</sup> Waar een Cochrane-review echter liet zien dat in het buitenland voorschrijven op basis van CRP-waarde leidde tot een reductie in het gebruik van antibiotica,<sup>15</sup> toonde Nederlands onderzoek dat CRP-bepaling geen reductie in antibioticumvoorschriften tot gevolg had. Vermoedelijk komt dit doordat Nederlandse huisartsen al lage voorschrijfcijfers hadden.<sup>16</sup> Een andere stap om onderscheid te maken tussen een virale of bacteriële infectie, zou gerichte aanvullende diagnostiek kunnen zijn; hierbij is het kostenaspect echter niet onbelangrijk.

## Gastro-enteritis

Waar bij luchtweg- en urineweginfecties in de NHG standaarden een pleidooi wordt gehouden voor minder behandelen of afwachten met gebruik van antibiotica, geldt het “nee, tenzij...” voor de behandeling van een acute gastro-enteritis als uitgangspunt. Paradoxaal genoeg kunnen antibiotica als bijwerking gastro-enteritisklachten veroorzaken. Wel valt nog winst te boeken met het terugdringen van de behandeling van *Dientamoeba fragilis*. Vlak na het verschijnen van de NHG-standaard Acute diarree heeft Nederlands<sup>17,18</sup> en Deens<sup>19</sup> onderzoek duidelijk gemaakt dat *Dientamoeba fragilis* juist veel vaker voorkwam bij gezonde controles dan bij patiënten met gastro-enteritis. Hierdoor is het zeer onwaarschijnlijk is dat *Dientamoeba* veroorzaker van diarree is of dat een infectie met *Dientamoeba fragilis* behandeling behoeft.<sup>20</sup> Toch merken wij tijdens diverse DTO's dat nog lang niet alle huisartsen van 'behandelen' van *D. fragilis* met antibiotica afzien. Het zou goed zijn als dit soort onnodig gebruik van antibiotica achterwege wordt gelaten. Microbiologische laboratoria kunnen daarbij ondersteuning bieden door geen routinediagnostiek naar *D. fragilis* meer te uit te voeren, waardoor discussie over al dan niet behandelen niet meer hoeft plaats te

**Figuur 2.** Percentage (%) invasieve isolaten die resistent zijn voor methicilline (MRSA) per land, EU/EEA, 2014.





vinden.<sup>20</sup>

## Huidinfecties

In 2017 verscheen de nieuwe NHG-standaard Bacteriële huidinfecties.<sup>21</sup> Bij de totstandkoming van deze richtlijn kon worden uitgegaan van het feit dat *S. aureus* en *S. pyogenes* in Nederland nog amper resistentie vertonen tegen flucloxacilline. Dit in tegenstelling tot het voorkomen van MRSA in veel van ons omringende landen (figuur 2). In de richtlijn is gekozen voor een antibioticum met een zo smal mogelijk spectrum voor de behandeling van veelvoorkomende huidinfecties; dus geen breedspectrumantibiotica als amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin®) maar flucloxacilline bij behandeling van cellulitis en erysipelas. Wel vroegen de auteurs aandacht voor de geleidelijke toename van resistentie tegen clindamycine. In Nederland is het verstandig rekening te houden met de mogelijkheid van clindamycine-resistentie bij *S. aureus*, zeker wanneer er, zoals momenteel gebruikelijk is in de eerste lijn, geen kweek wordt uitgevoerd.

## Prothese-infecties

Door de enorme toename van het aantal orthopedische operaties waarbij een prothese in een gewricht wordt geplaatst is ook het aantal prothese-infecties toegenomen. Het komt echter nog te vaak voor dat er bij patiënten die recent een prothese hebben gekregen en zich bij de huisarts melden met een beginnende infectie van de wond of de huid eromheen, direct begonnen wordt met antibiotica. Dit maakt diagnostiek naar de verwekker van de prothese-infectie ingewikkelder en soms onmogelijk, terwijl het resistentie tegen bepaalde orale antibiotica in de hand werkt. Deze orale antibiotica (bijvoorbeeld clindamycine) kunnen van cruciaal belang zijn voor langdurige behandeling van een prothese-infectie.

In de volgende paragrafen wordt beschreven welke acties er op dit moment al in Nederland worden ondernomen om antibioticumresistentie in de eerste lijn in te perken.

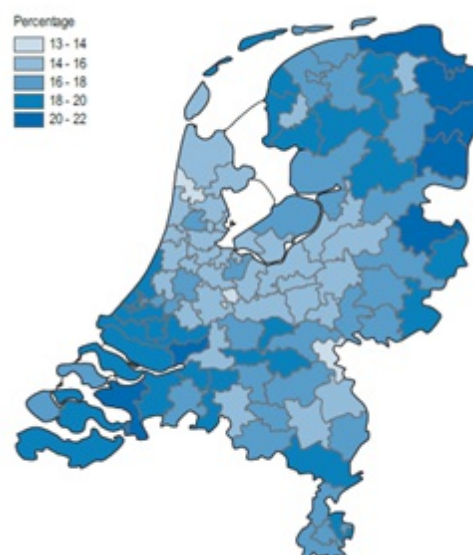
## De rol van het RIVM

In 2015 heeft het ministerie van VWS het programma 'Antibioticumresistentie' gelanceerd. In een interview<sup>22</sup> met programmaleiders Mariken van der Lubben en Arnold van Mourik staat hierover: "Daarnaast kan het voorschrijfbeleid van huisartsen en artsen in verpleeg- en ziekenhuizen worden verbeterd. Nederland is zuinig met voorschrijven, maar sommige artsen geven vaker antibiotica dan anderen. We willen graag weten waar dat aan ligt en het zou mooi zijn als we hun werkwijze uniformer kunnen maken."

Het RIVM ontwikkelt sinds 2017 een landelijk programma 'Juist gebruik; Surveillance & Stewardship antibioticumgebruik in de eerstelijns, tweedelijns en langdurige zorg'.<sup>23</sup> Dit programma is onderdeel van door de minister geïnitieerde projecten om antibioticumresistentie beheersbaar te houden en daarmee zowel de algemene bevolking als de individuele patiënten optimaal te kunnen beschermen. Hierbij lijken de inspanningen zich vooral te richten op de verpleeg- en verzorgingshuizen, instellingen waar de meeste resistentie onder Enterobacteriaceae voorkomt. Bij huisartsen is een lokale 'bottom up' benadering via DTO/FTO's op basis van hun eigen aanvraag- en voorschrijfgedrag (zie onder) echter veel effectiever dan een landelijke 'top-down' benadering.

## Monitor Voorschrijfgedrag

Figuur 3. Indicatorscore Volume antibiotica 2015.



Bron: Monitor Voorschrijfgedrag Huisartsen 2016.

De Monitor Voorschrijfgedrag Huisartsen (MVH) verschijnt jaarlijks, in 2017 al voor de twaalfde keer. De monitor brengt het landelijke voorschrijfgedrag van huisartsen in kaart. Voorschrijfindicatoren zijn relevant voor het stimuleren van de kwaliteit en doelmatigheid van het voorschrijven. De laatste keer dat antibiotica werden besproken was in 2016, in hoofdstuk 3 van de monitor.<sup>24</sup>

Tussen huisartsen onderling bestaan grote verschillen in het voorschrijfvolume van antibiotica. De spreiding in het percentage patiënten dat in 2015 minimaal één antibioticum ontving, varieert van 12 tot 23 procent. De meest voorschrijvende huisartsen schrijven dus bijna twee keer zo veel antibiotica voor als de minst voorschrijvende huisartsen. En naast grote verschillen tussen huisartsen, bestaan er grote regionale verschillen. *Figuur 3* geeft per regio het aantal inwoners weer dat een antibioticum gebruikt. In Groningen, Drenthe, Zuid-Holland en Zeeland worden relatief veel antibiotica voorgeschreven door huisartsen.

Het verschijnen van dergelijke landkaartjes in een MVH leidt steevast tot aandacht in de lokale lekenpers. Hierbij is het echter maar de vraag of de individuele huisartsen veel te verwijten valt, aangezien de demografie van een studentenstad als Nijmegen nogal afwijkt van die van uitschieters als Oude Pekela. In de laatste praktijken wordt een veelvoud aan oudere, rokende en/of tot een risicogroep behorende patiënten gezien van wie bekend is dat zij vaker een pneumonie hebben. Huisartsen uit die plaats hebben dat ook uitgelegd in de lokale pers. Bij dergelijke indicatorscores in een MVH komt veel nadruk op huisartsen die 50 procent meer voorschrijven dan collega's. Er is verder weinig aandacht voor het te weinig voorschrijven van antibiotica, hetgeen bijvoorbeeld bij acute middenoorontsteking wel degelijk tot complicaties kan leiden. Een betere vorm van feedback dan deze MVH is het op HAGRO-niveau spiegelen van elkaars voorschrijfgedrag door middel van een FTO.

## Wat is een DTO-FTO?

Het Farmacotherapie overleg (FTO) en het Diagnostisch Toets Overleg (DTO) zijn regionale, periodieke overlegvormen van huisartsengroepen. DTO en FTO zijn instrumenten om het rationeel en doelmatig aanvragen van eerstelijnsdiagnostiek en voorschrijven van antibiotica te bevorderen (zinnige en zuinige zorg). Recent is een door de NVMM en het NHG onderschreven handleiding voor deze DTO's gepubliceerd.<sup>25</sup> In de richtlijn DTO wordt de kracht van spiegelinformatie benadrukt, zeker wanneer de mogelijke verschillen in een veilige omgeving van een vaste huisartsengroep (HAGRO) met elkaar besproken kunnen worden.<sup>25</sup> Bij een aantal microbiologische onderwerpen verdient het aanbeveling in het kader van goed antibioticumgebruik het DTO te combineren met het FTO. Aanbieders van diagnostiek en huisartsen in de regio werken samen bij het organiseren van een DTO. Hieraan nemen 10-15 huisartsen, huisartsen in opleiding, coassistenten en, voor het FTO, apothekers van een praktijkgebied deel. Het optimale aantal huisartsen per DTO is 6 tot 12. Bij minder huisartsen is geen efficiënte organisatie van het DTO mogelijk en kan er te weinig discussie plaatsvinden. Een grotere groep kan leiden tot passiviteit bij de deelnemers, waardoor het DTO minder effectief is.<sup>25</sup>

Tijdens de bijeenkomsten worden farmacotherapeutische thema's besproken, vaak gebaseerd op nieuwe of recent herziene richtlijnen. Eimers et al. onderzochten of de kwaliteit van voorschrijven van huisartsen samenhangt met de kwaliteit van het FTO waaraan deze huisartsen deelnemen. Hieruit blijkt dat een goed FTO positief bijdraagt aan de kwaliteit van voorschrijven en meer antibiotica van eerste keus werden voorgeschreven.<sup>26</sup> Recenter onderzoek uit 2016 toont dat het voorschrijfgedrag van antibiotica te beïnvloeden is door interventies tijdens het FTO.<sup>27</sup> Het organiseren van DTO's wordt sinds een aantal jaren gecontracteerd als onderdeel van de zorg die door aanbieders van diagnostiek geleverd moet worden en is onderdeel van de overeenkomst tussen huisartsen en zorgverzekeraars. Voor huisartsen leidt dit wel tot een verdere toename van het reeds overstelpende scholingsaanbod. Omdat DTO/FTO's als nascholing effectiever en motiverender werken, zijn de

huisartsen en zorgverzekeraars dit desondanks overgekomen. Randvoorwaarden die zorgverzekeraars stellen aan DTO/FTO zijn:<sup>28</sup>

- een periodieke intervisiebijeenkomst van bijvoorbeeld een HAGRO en inhoudsdeskundige(n) van eerstelijnsdiagnostiek;
- de huisarts heeft minimaal 100 keer eerstelijnsdiagnostiek aangevraagd bij het laboratorium dat het DTO organiseert;
- het aantal deelnemers is dusdanig dat intervisie op individueel niveau mogelijk is;
- deelnemers zijn fysiek aanwezig;
- gerichte scholing en kennisoverdracht over aanvraagbeleid en voorschrijfgedrag;
- bespreking van spiegelinformatie en een verbetercyclus om aanvraaggedrag te verbeteren.

Voor deelname aan het DTO ontvangt de huisarts een honorering van rond 0,50 euro per verzekerde per jaar en accreditatiepunten die nodig zijn voor herregistratie. De voorbereiding van presentaties, data-extractie en uitvoering van een DTO kosten veel tijd. Onderhoud van logistieke informatie met waarborgen voor de onafhankelijkheid van het DTO en de anonimisering van de data en voldoende meerjarige financiële middelen voor het verzorgen van DTO/FTO's voor vakspecialisten van laboratoria vormen een essentiële randvoorwaarde.

Een programma ter bevordering van rationeel antibioticumgebruik in de eerste lijn zou in Nederland vorm kunnen krijgen door te investeren in de bestaande DTO/FTO's. Hieronder wordt beschreven welke leerdoelen van belang zijn.

### Leerdoelen in een DTO-FTO antibioticumresistentie

Het FTO antibioticumresistentie bestaat uit een inleiding over het ontstaan van resistentie. Nadruk ligt op het feit dat onze huis-, tuin- en keukenbacteriën *E. coli* en *S. aureus* gevaarlijk resistent worden terwijl er geen nieuwe antibiotica op komst zijn. Het is dé bedreiging voor de gezondheidszorg in Nederland. Tijdens FTO's over antibioticumresistentie worden maatregelen ter preventie van de verspreiding van resistentie op een rij gezet:

- op basis van door regionale apothekers verstrekte gegevens wordt gereflecteerd op eigen voorschrijfcijfers en worden mogelijk te nemen maatregelen besproken;
- regionale clusters van resistente bacteriën kunnen door lokale artsen-microbioloog alleen goed gesignaleerd worden indien de diagnostiek op een lokaal eerstelijnslaboratorium uitgevoerd wordt. Wegvloeien van diagnostiek naar laboratoria die niet regionaal werken heeft als ongewenst gevolg het verdwijnen van een goed overzicht van resistentie;
- onterecht voorschrijven van antibiotica leidt tot onnodige toename van resistentie. Meer tijd nemen voor een patiënt tijdens een consult kan voorkomen dat die met een recept voor antibiotica de deur uitgaat met minder kans op resistentieontwikkeling;
- gekeken wordt of voorschrijfgedrag tijdens diensten op huisartsenposten verschilt van voorschrijfgedrag (vaak door dezelfde huisarts) in de eigen praktijk.

Resistentiegegevens worden teruggekoppeld op basis van resistentiecijfers van eigen kweken van de deelnemende huisartsen. Vergelijking met regionale en landelijk cijfers wordt gepresenteerd. Verder worden de apothekers van de FTO-groepen benaderd over de 'top 6' van voorschrijfcijfers van de deelnemende huisartsen in de afgelopen twee tot drie jaar.

Het is belangrijk dat het DTO plaatsvindt in een vaste groep, omdat elkaar (leren) kennen en een veilig klimaat nodig zijn voor een optimaal functioneren van de DTO/FTO-groep. Externe partijen kunnen hierbij afbreuk doen aan de voorwaarden van veiligheid en vertrouwelijkheid. Dit geldt zelfs voor praktijkondersteuners en waarnemers.<sup>25</sup> Interactie tussen deelnemers op basis van spiegelinformatie en expertise op het gebied van diagnostisch onderzoek en antibiotische therapie zijn onmisbare elementen van een effectief DTO/FTO.<sup>25</sup> Het denken en werken in zorgnetwerken moet er niet toe leiden dat spiegelinformatie over laboratoriumuitslagen door andere partijen ter beschikking wordt gesteld dan door het laboratorium dat de diagnostiek en de resistentiebepalingen verricht in de regio waar de zorg geleverd wordt.

Het ministerie van WWS heeft dan ook in de

criteria voor het aanvragen van projectsubsidies in het kader van zorgnetwerken vastgelegd dat gewaakt moet worden voor substitutie van bestaande activiteiten. De activiteiten mogen niet vallen onder de eigen verantwoordelijkheid van de zorgaanbieder en er moet vermeden worden dat de activiteiten overlappen met andere, al bestaande activiteiten. Het is bijvoorbeeld niet zinvol als teams infectieziektebestrijding van de GGD bestaande FTO/DTO's overnemen van de sleutelspelers in de regio op het gebied van diagnostiek en resistentiebepaling, om antibioticumresistentie in de regio tegen te gaan. Bestaande FTO/DTO's worden dan immers doorkruist. DTO werkt als interactieve vorm van nascholing aantoonbaar effectiever en motiverender dan klassikale nascholing en het nascholingsaanbod aan huisartsen is al overstelpend.<sup>25</sup>

Door het aanbieden en organiseren van periodieke DTO-FTO's aan huisartsengroepen kunnen de eigen diagnostiserende laboratoria eenvoudig de regie behouden en ABS in de eerste lijn invullen. De vergoeding voor het verzorgen van DTO-FTO's moet beter geregeld worden door de zorgverzekeraars, die de organisatie ervan verplicht stellen. Concluderend zijn in Nederland met name de huisartsen op de goede weg als het gaat om rationeel en terughoudend antibioticumgebruik. Om de terughoudendheid in antibiotica te bevorderen heeft het toenmalige ministerie van VWS gepleit voor een 50 procent reductie van antibioticumgebruik in eerste lijn. Na onderhandeling met de LHV is overeengekomen dat het veld streeft naar 50 procent reductie van *overbodig* antibioticumgebruik. Voor de Nederlandse artsen-microbioloog (NVMM) is het duidelijk dat we niet zullen rusten alvorens een 100 procent reductie van *overbodig* antibioticumgebruik in Nederland is bereikt.

## Referenties

1. De Greeff SC, Mouton JW. NethMap 2017: consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. RIVM Rapport 2017-0056. DOI 10.21945/RIVM-2017-0056.
2. Slekovec C, Leroy J, Vernaz-Hegi N, et al. Impact of a region wide antimicrobial stewardship guideline on urinary tract infection prescription patterns. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:325-9.
3. Wang S, Pulcini C, Rabaud C, Boivin JM, Birgé J. Inventory of antibiotic stewardship programs in general practice in France and abroad. *Med Mal Infect*. 2015;45:111-23.
4. Pulcini C, Lions C, Ventelou B, Verger P. Drug-specific quality indicators assessing outpatient antibiotic use among French general practitioners. *Eur J Public Health*. 2013;23:262-4.
5. Bourdellon L, Thilly N, Fougnot S, Pulcini C, Henard S. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on the appropriateness of antibiotics chosen by French general practitioners in urinary tract infections: a randomised controlled case-vignette study. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:258-62.
6. Deckx L, Anthierens S, Magin PJ, et al. Focus on early-career GPs: qualitative evaluation of a multi-faceted educational intervention to improve antibiotic prescribing. *Fam Pract*. 2018;35:99-104.
7. Huddy JR, Ni MZ, Barlow J, Majeed A, Hanna GB. Point-of-care C reactive protein for the diagnosis of lower respiratory tract infection in NHS primary care: a qualitative study of barriers and facilitators to adoption. *BMJ Open*. 2016;6:e009959.
8. Hallsworth M, Chadborn T, Sallis A, et al. Provision of social norm feedback to high prescribers of antibiotics in general practice: a pragmatic national randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1743-52.
9. Covey JR, Johnson BF, Elliott V, Malcolm W, Mullen AB. An association between socioeconomic deprivation and primary care antibiotic prescribing in Scotland. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:835-41. Epub 2013 Oct 31.
10. Stockley JM. European Antibiotic Awareness Day 2012: getting smart about antibiotics, a public-professional partnership. *J Infect*. 2012;65:377-9.
11. Dijkmans AC, Kuiper SG, Burggraaf J, et al. Fosfomycine, een oud antibioticum met nieuwe mogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D973.
12. Van Esch TEM, van Dijk L, Weesie Y, et al. Antibioticagebruik bij luchtweginfecties in de eerste lijn. [www.nivel.nl](http://www.nivel.nl), NIVEL, 2016.
13. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJ. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:930-6.
14. Cals J, et al. Praten en prikken bij lage luchtweginfecties. *Huisarts Wet*. 2009;52:576-83.
15. Tonkin-Crine SK, Tan PS, van Hecke O, et al. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD012252.
16. Minnaard MC, van de Pol AC, Hopstaken RM, van Delft S, Broekhuizen BD, Verheij TJ et al. C-reactive protein point-of-care testing and associated antibiotic prescribing. *Fam Pract*. 2016;33:408-13.
17. Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Dullaert-de Boer M, Ruijs GJ, et al. Case-control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection. *Clin Microbiol Infect* 2015 Jun;21:592.e9-19. Epub 2015 Feb 18.

18. Holtman GA, Kranenberg JJ, Blanker MH, Ott A, Lisman-van Leeuwen Y, Berger MY. Dientamoeba fragilis colonization is not associated with gastrointestinal symptoms in children at primary care level. *Fam Pract.* 2016;1-5.
19. Jokelainen P, Hebbelstrup Jensen B, Andreassen B, et al. Dientamoeba fragilis, a Commensal in Children in Danish Day Care Centers. *J Clin Microbiol.* 2017;55:1707-13.
20. Weel JFL, Schuurs T, Mulder B, et al. PCR-fecesonderzoek bij gastro-enteritis. *Huisarts Wet.* 2016;7:297-301.
21. Bons SCS, Bouma M, Draijer LW, et al. NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties M68 (Actualisering mei 2017: herziening t.o.v. 2007).
22. [https://www.rivm.nl/Onderwerpen/A/Antibioticaresistentie/Antibioticaresistentie/Interviews\\_deskundigen](https://www.rivm.nl/Onderwerpen/A/Antibioticaresistentie/Antibioticaresistentie/Interviews_deskundigen).
23. <http://rivmtoolkit.nl/Onderwerpen/Antibioticagebruik>.
24. [https://www.medicijngebruik.nl/content/products/2302/attachments/rap\\_monitor\\_voorschrijfgedrag\\_huisartsen\\_2016\\_20161217\\_s.pdf](https://www.medicijngebruik.nl/content/products/2302/attachments/rap_monitor_voorschrijfgedrag_huisartsen_2016_20161217_s.pdf) in: Monitor Voorschrijfgedrag Huisartsen, 2016, H3, pp. 12-8.
25. NHG, NVKC, NVMM, et al. Handleiding voor de opzet en uitvoering van Diagnostisch toetsoverleg (DTO) in de huisartsenzorg (maart 2018).
26. Eimers M, Van der Aalst A, Pelzer B, Teichert M, De Wit H. Leidt een goed FTO tot beter voorschrijven? *Huisarts Wet.* 2008;51:340-5.
27. Vervloet M, Meulepas, M, Cals J, et al. Minder antibiotica door interventie in FTO. *Huisarts Wet.* 2016;59:546.
28. Voorwaarden Diagnostisch Toetsoverleg (DTO) 2018 - CZ zorgverzekeraar.
29. Habben Jansen T, Berg H, Wegdam-Blans M, Verheij Th, De Bont E. Centrale rol huisarts in zorgnetwerk antibioticaresistentie. *Huisarts Wet.* 2018;61:DOI: 10.1007/s12445-018-0081-8.



# De antimicrobial stewardshipmonitor

Jaap ten Oever, Jeroen Schouten, Bart-Jan Kullberg, Marlies Hulscher - namens de SWAB-werkgroep Antimicrobial stewardship

## Samenvatting

De antimicrobial stewardshipmonitor van de SWAB verzamelt twee soorten monitoringsinformatie: 1) informatie over de kwaliteit van het antibioticumgebruik; en 2) informatie over de activiteiten die Nederlandse A-teams verrichten om de kwaliteit te meten en te verbeteren. Op nationaal niveau verschaft de monitor inzicht in het effect en het proces van het uitvoeren van antimicrobial stewardship. De antimicrobial stewardshipmonitor rapporteert in Nethmap. De antimicrobial stewardshipmonitor en de twee andere pijlers van Nethmap (resistentiedata en kwantitatief antibioticumgebruik) geven ieder vroegtijdig unieke signalen af die helpen om de behandelbaarheid van infecties bij patiënten zo lang mogelijk te waarborgen. Voor individuele ziekenhuizen levert de monitor spiegelinformatie op waardoor ziekenhuizen van elkaar kunnen leren. Het inzichtelijk maken van de kwaliteit van antibioticumgebruik is tevens het startpunt van lokale verbeterinterventies. Een pilot in 2017 liet zien dat het haalbaar is om uit het elektronische patiëntendossier automatisch data te extraheren waarmee kwaliteitsindicatoren voor de volgende drie deelaspecten van correct antibioticumgebruik worden berekend: 1) schrijf reservemiddelen voor volgens de lokale richtlijn; 2) verricht een tijdige iv-orale switch; 3) verricht een bedsideconsult bij een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie. Afwezigheid van discrete data maakte wel dat sommige gegevens handmatig aangevuld dienden te worden en onderbezetting van ICT-afdelingen bleek eveneens een barrière. De antimicrobial stewardshipmonitor zal zich geleidelijk uitbreiden over de Nederlandse ziekenhuizen om A-teams te ondersteunen bij het optimaliseren van het antibioticumgebruik.

## Summary

The SWAB antimicrobial stewardship monitor collects two types of monitoring information: 1)

information on the quality of antibiotic use, and 2) information on the activities that Dutch A-teams perform to measure and improve quality. On a national level, the monitor provides insight into both the effect and the process of performing antimicrobial stewardship. The antimicrobial results of the stewardship monitor are reported in Nethmap. The antimicrobial stewardship monitor and the two other pillars of Nethmap (resistance data and quantitative antibiotic use) are all three early indicators that help to ensure future treatment of infections. For individual hospitals, the monitor provides a benchmark enabling to learn from each other by exchanging experiences. Information on the quality of antibiotic use is also the starting point for local improvement interventions. A pilot in 2017 showed that it is feasible to automatically extract data from electronic medical records to calculate quality indicators for the following three aspects of antibiotic use. 1) prescribe restricted antimicrobials according to the local guidelines; and 2) perform timely iv-oral switch; and 3) perform bedside consultation in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. The absence of discrete data meant that some data had to be complemented manually. Lack of support from hospital IT departments also proved to be a barrier. The antimicrobial stewardship monitor will gradually expand over Dutch hospitals and will continue to support A-team in their efforts to optimize antibiotic use.

Radboudumc, afdeling Interne Geneeskunde en Radboud Center for Infectious Diseases, dr. J. ten Oever, internist-infectioloog, prof. dr. B. Kullberg, internist-infectioloog. Radboud Center for Infectious Diseases, Radboudumc, afdeling Intensive Care, Radboudumc, Scientific Center for Quality of Healthcare (IQ healthcare) dr. J. Schouten, intensivist, prof. dr. M. Hulscher. Correspondentieadres: dr. J. ten Oever (jaaptenoever@radboudumc.nl).

## Achtergrond

Antibioticumresistentie is een groot probleem dat de gezondheidszorg in haar huidige vorm bedreigt.<sup>1</sup> Dit geldt ook voor Nederland. Tweede- en derdegeneratie cefalosporines, de hoeksteen van de behandeling van ernstige infecties, zijn onwerkzaam bij 6 tot 12 procent van de *E. coli*-infecties.<sup>2</sup> De tegelijkertijd optredende resistentie voor ciprofloxacine (12 procent gemiddeld, maar tot 23 procent op urologieafdelingen), maakt dat infecties in toenemende mate niet meer te behandelen zijn met orale middelen, met langere opnames en in-fuusgerelateerde complicaties tot gevolg.

De belangrijkste drijver van antibioticumresistentie is onjuist (onnodig, te breed, te lang) gebruik van antibiotica. Een recente Nederlandse studie laat zien dat minder dan 50 procent van alle antibioticumvoorschriften aan meer dan de helft van alle aspecten van goed antibioticumgebruik voldoet.<sup>3</sup> Een zorgelijke ontwikkeling is eveneens dat er een forse toename is van het gebruik van reserveantibiotica zoals carbapenems, die geen tred houdt met de ontwikkeling van resistentie van gramnegatieve micro-organismen.<sup>2</sup>

Antimicrobial stewardship streeft optimalisatie van antibioticumgebruik na. Beteugeling van antibioticumresistentie is één, maar niet het enige, beoogde effect. Verbetering van patiëntenuitkomsten, afname van bijwerkingen en optimaliseren van de inzet van middelen zijn andere doelstellingen.<sup>4</sup> Sinds 2014 zijn in Nederlandse ziekenhuizen antibioticateams (A-teams) actief, die verantwoordelijk zijn voor de implementatie van een antimicrobial stewardshipprogramma's (zie het artikel van Marlies Hulscher in ditzelfde nummer). Ook vóór 2014 zetten de kernleden van het A-team (arts-microbioloog, internist-infectioloog en ziekenhuisapotheker) zich in om juist antibioticumgebruik te faciliteren, maar er is een verschil. Antimicrobial stewardship onderscheidt zich omdat het – in plaats van zuiver door diagnostiek en consultvraag gedreven adviezen – een samenhangende proactieve inzet van A-teamleden vergt, waarbij de gehele kwaliteitscyclus centraal staat: het structureel meten en documenteren van de kwaliteit van antibioticumgebruik, waarnodig gevolgd door het inzetten van een verbetertraject.<sup>4,5</sup>

De Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid (SWAB) heeft een werkgroep Antimicrobial stewardship die onder ander nastreeft om A-teams te faciliteren bij het bewaken van de kwaliteit van het lokale antibioticumgebruik. De antimicrobial stewardshipmonitor is er hier een voorbeeld van.<sup>6</sup>

## Antimicrobial stewardshipmonitor

De antimicrobial stewardshipmonitor verzamelt twee soorten monitoringsinformatie: 1) informatie over de kwaliteit van het antibioticumgebruik gemeten aan de hand van een aantal kwaliteitsindicatoren; en 2) informatie over de activiteiten die Nederlandse A-teams verrichten om de kwaliteit te meten en te verbeteren.

Op nationaal niveau verschaft de monitor inzicht in het effect en het proces van het uitvoeren van antimicrobial stewardship. De antimicrobial stewardshipmonitor biedt een essentiële toevoeging aan informatie over antibioticumgebruik en resistentie, zoals die reeds jaarlijks gerapporteerd wordt in Nethmap. Informatie over de kwaliteit van antibioticumgebruik zoals beoordeeld door A-teams vergemakkelijkt de interpretatie van het totale (kwantitatieve) antibioticumgebruik. Daarnaast biedt de toevoeging van de stewardshipmonitor de mogelijkheid om het aantal en type activiteiten van A-teams te koppelen aan veranderingen in kwantiteit en kwaliteit van antibioticumgebruik. Tot slot geeft de integratie van deze drie pijlers inzicht in het effect van de inzet van A-teams op de (verandering in) kwaliteit van antibioticumbeleid op de resistentieontwikkeling. Deze drie verschillende monitoringsinstrumenten geven dus ieder vroegtijdig unieke signalen af die helpen om de behandelbaarheid van infecties bij patiënten zo lang mogelijk te waarborgen. Deze monitoringsinformatie is van belang om het beleid van instanties die betrokken zijn bij het bestrijden van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie, waaronder de SWAB, te evalueren en te sturen.

Daarnaast is de monitoringsinformatie essentieel voor individuele ziekenhuizen. Deze kan gebruikt worden als spiegelinformatie waarbij ziekenhuizen van elkaar kunnen leren. Het meten van de kwaliteit van antibioticumgebruik en het inzichtelijk maken hiervan zijn tevens van het startpunt van lokale verbeterinterventies binnen een kwaliteitscyclus (plan-do-study-act (PDSA)).

De activiteiten die Nederlandse A-teams

verrichten om de kwaliteit te meten en te verbeteren worden jaarlijks geïnterviewd via een digitale vragenlijst. In dit artikel richten we ons verder vooral op de kwaliteit van het antibioticumgebruik.

## Verzameling van data over de kwaliteit van het antibioticumgebruik

Data over de kwaliteit van antibioticumgebruik worden sinds 2015 verzameld en werden voor het eerst gepubliceerd in Nethmap 2016. Idealiter wordt het oordeel over de kwaliteit van het antibioticumgebruik door het A-team vastgelegd tijdens de dagelijkse werkzaamheden en worden deze data samen met de reeds vastgelegde gegevens over middel, dosering, toedieningsroute en behandelduur, uit het elektronische patiëntendossier (epd) geëxtraheerd, zodat extra handwerk vermeden wordt. Van oktober tot en met december 2017 heeft er een pilot plaatsgevonden in tien ziekenhuizen om de haalbaarheid van automatische data-extractie vanuit het epd te testen. Indien gewenst konden ziekenhuizen handmatig data aanvullen. De dataverzameling richtte zich – gebaseerd op een eerdere prioritering door A-teams – op de volgende drie kernaanbevelingen voor correct antibioticumgebruik (oftewel: stewardshipdoelen): 1) schrijf reservemiddelen voor volgens de lokale richtlijn; 2) verricht een tijdige iv-orale switch; 3) verricht een bedsideconsult bij een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie. Acht van de tien ziekenhuizen bleken in staat om data over ten minste een van de drie stewardshipdoelen aan te leveren. Eén ziekenhuis had onvoldoende ICT-capaciteit en één ziekenhuis kreeg uiteindelijk geen toestemming van de raad van

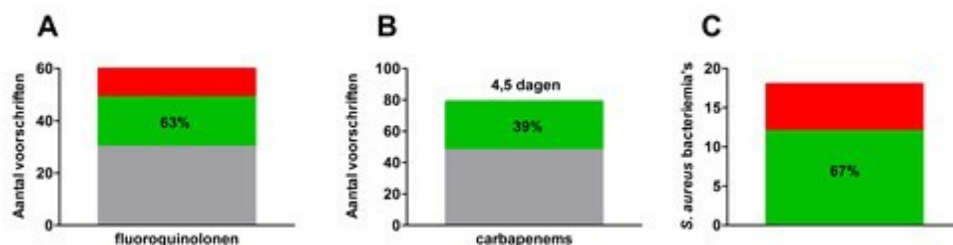
bestuur om te participeren. Drie ziekenhuizen leverden alleen elektronisch data aan, drie alleen handmatig en twee zowel elektronisch als handmatig.

De pilot heeft laten zien dat data-extractie voor het monitoren van bovengenoemde stewardshipdoelen mogelijk is en dat daarmee, op ziekenhuisniveau, scores berekend kunnen worden die een indicatie geven van de kwaliteit van het antibioticumgebruik (figuur 1).

Antibioticumvoorschriften konden uit het epd geëxtraheerd worden en op patiëntniveau aan elkaar geregen worden tot een ‘antibioticumkuur’. In het voorbeeld in figuur 1a heeft het A-team de helft van alle kuren ciprofloxacine op juistheid beoordeeld en hiervan bleek 63 procent van de kuren de indicatie terecht. Geen van de participerende A-teams was in staat om de beoordeling automatisch aan te leveren, deze is handmatig aangevuld. Als afgeleide (‘proxy’) van tijdige iv-orale switch konden met behulp van de door de A-teams elektronisch aangeleverde data wel twee andere soorten uitkomsten worden berekend. Deze uitkomsten gaven informatie over de combinatie van iv-orale switch en stoppen van intraveneuze antibiotica. Ten eerste, de gemiddelde duur van intraveneuze toediening en ten tweede, het percentage patiënten dat binnen 72 uur gestopt of gewicht was (figuur 1b). Het bleek mogelijk om het aantal unieke *S. aureus*-bacteriëmieën uit het epd te extraheren. Of een bedsideconsult wel of niet verricht was, moest wel handmatig aangevuld worden (figuur 1c).

Ook al bleek het technisch mogelijk om relevante

**Figuur 1.** Kwaliteitsindicatoren die berekend kunnen worden, geïllustreerd aan de hand van data uit één ziekenhuis.



Deel A toont het aantal antibioticumkuren (totale kolom), aantal beoordeelde kuren (groene + rode kolom) en de aantal kuren met juiste indicatie (groene kolom). Het percentage geeft het aantal kuren met juiste indicatie ten opzichte van het aantal beoordeelde kuren weer. Deel B laat het aantal kuren die meer dan 72 uur werden voorgeschreven (grijze kolom) of (minder dan) 72 uur (groene kolom, percentage). De gemiddelde duur staat boven de kolom. Deel C laat het aantal *S. aureus*-bacteriëmieën zien (totale kolom) en het deel waarbij een bedsideconsult werd verricht (groene kolom, percentage).

data te extraheren en te verwerken, er werden hierbij wel barrières ervaren. Afwezigheid van discrete variabelen, zoals de beoordeling van juistheid van een voorschrift, maakten het noodzakelijk om gegevens handmatig aan te vullen. Deze beoordelingen door het A-team werden of vaak buiten het epd vastgelegd of als vrije tekst in het epd zodat deze data niet automatisch eruit gehaald konden worden. Data-extractie uit het epd kost het A-team niet meer inspanning, maar het bezorgt de ICT-afdeling wel meer werk. Vanwege de (over)belasting van de ICT-afdelingen in het land en de beperkte aan A-teams toegekende ICT-ondersteuning was de data-extractie een belangrijke belemmerende factor.

### Kwaliteitscyclus

Het is essentieel om twee kernaspecten binnen antimicrobial stewardship te onderscheiden. Ten eerste zijn er de stewardshipdoelen, die goed antibioticumgebruik, wat betreft indicatie, keuze van het middel, dosering, toedieningsweg en therapieduur bij patiënten in het ziekenhuis beschrijven (je zou dit het 'wat' van antimicrobial stewardship kunnen noemen).<sup>7,8</sup> Het A-team maakt uit deze stewardshipdoelen een keuze waarop het zich richt.

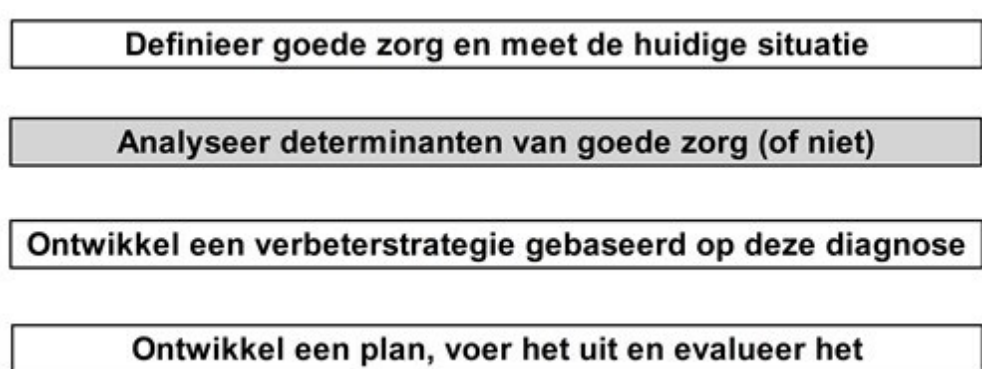
Het bereiken van deze stewardshipdoelen laat in de praktijk helaas vaak te wensen over. Er bestaat een structurele discrepantie tussen de zorg die beschreven is in richtlijnen voor optimaal antibioticumgebruik en de daadwerkelijk geleverde zorg.<sup>3</sup> Om dit gat te dichten staat een arsenaal aan stewardshipinterventies de A-teams ter beschikking om het voorschrijfgedrag te verbeteren:

(het zogeheten 'hoe' van antimicrobial stewardship).<sup>7</sup> Dit is het tweede kernaspect binnen antimicrobial stewardship.

Talrijke studies tonen aan dat alle soorten interventies gericht op gedragsverandering ongeacht het karakter (restrictief, persuasief of structureel) voorschrijvers ertoe *kunnen* aanzetten antibiotica beter te gebruiken.<sup>7,9</sup> De effecten in studies lopen echter uiteen. Dit wordt niet bepaald door de interventie zelf, maar vooral door de mate waarin de *keuze* van de interventie(s) past bij de setting waarin ze worden ingevoerd. Met andere woorden, de keuze van de interventie dient ingegeven te worden door de determinanten die de kwaliteit van de huidige zorg beïnvloeden.<sup>10</sup> Ter illustratie: educatie zal niet effectief zijn om de empirische behandeling van pneumonie door longartsen te verbeteren als niet kennisgebrek maar een gebrek aan motivatie om richtlijnen te volgen hieraan ten grondslag ligt; het inzetten van een lokale opinie leider kan dan mogelijk wel effectief zijn. Een ander voorbeeld: de kans is groter dat bloedkweken beter afgenomen worden als SEH-verpleegkundigen geschoold worden en bloedkweekflesjes op de prikkan liggen; beter dan wanneer aiossen die werken op de SEH hierover een zakkaartje krijgen.

*Figuur 2* vat de stappen samen die A-teams dienen te doorlopen bij het verbeteren van antibioticumgebruik. De tweede stap is de diagnostische fase en deze is cruciaal voor het selecteren van de juiste verbeterinterventies. Op verschillende niveaus (cultureel, organisatorisch als het gaat om patiëntenzorg, individuele professionals (bijvoorbeeld kennis en attitude)) kunnen

**Figuur 2.** Kwaliteitscyclus met stappen die A-teams dienen te doorlopen om het gebruik van antibiotica te verbeteren (aangepast van Grol, BMJ, 1997).





bevorderende en belemmerende factoren, samen de-terminanten, van goed antibioticumgebruik bestaan.<sup>11</sup> De stewardshipmonitor verschaft ziekenhuizen inzicht in de kwaliteit van antibioticumgebruik. De vergelijken-de data tussen ziekenhuizen stellen A-teams in staat problemen te identificeren, zowel wat betreft stewards-hipdoel (bijvoorbeeld weinig iv-orale switch) als patiëntencategorie (bijvoorbeeld afdeling, middel, ziek-tebeeld). A-teams kunnen dan de probleemgebieden prioriteren, de oorzaak van de verminderde kwaliteit van antibioticumgebruik analyseren (een zogeheten barrière-analyse) en uiteindelijk een op maat gesne-den verbeterinterventie doen.

## Toekomst

De inzet van A-teams om antibioticumgebruik te verbe-teren is effectief, maar kost tijd en dus geld. Gebrek aan financiering en menskracht is een belangrijke barrière voor implementatie van een antimicrobial ste-wardshipprogramma<sup>12</sup>. Financiële ondersteuning is es-sentieel gebleken voor een volwaardig stewardship-programma.<sup>13</sup> Bovendien is er een positieve associatie tussen het aantal toegewezen fte voor stewardship en (zelfgerapporteerde) effectiviteit.<sup>14</sup> Ook in Nederland liet een pilot in 2015 onder vijf A-teams zien dat tijdge-brek een belemmering vormde om de kwaliteit van an-tibioticumgebruik te monitoren, te documenteren en te rapporteren.<sup>6</sup> De jaarlijkse inventarisatie in 2017 liet zien dat 41 procent van de A-teams financiële onder-steuning van de raad van bestuur kreeg, voor gemid-deld 0,5 fte. Dit ligt ver onder de vastgestelde norm voor Nederlandse ziekenhuizen (Zie het artikel van Marlies Hulscher in ditzelfde nummer) en vraagt om een gecontinueerde inzet van de lokale A-teams om de raad van bestuur te bewegen tot (meer) financiële on-dersteuning en blijvende nationale belangenbeharti-ging.

Wat betreft de rapportage van data heeft er een ver-schuiving van werklust plaatsgevonden. Dubbele handmatige rapportage door A-teamleden wordt bij voorkeur vervangen door data-extractie uit het epd. Dit gebeurt door een ICT-afdeling en ook dat kost tijd. He-laas blijkt dat slechts 66 procent van de A-teams ICT-ondersteuning heeft, waarvan maar 9 procent structu-reel is. A-teams zullen, zowel om de werkprocessen te optimaliseren als om inzicht te verkrijgen in de kwaliteit van

antibioticumgebruik, structurele ICT-capaciteit moeten toevoegen aan hun team.

Data-extractie uit een epd kan alleen plaatsvinden als die data discreet vastgelegd zijn. Tot nu toe ontbreekt het in epd's vooral aan een mogelijkheid om het kwali-teitsoordeel van het A-team, het al dan niet gegeven advies en het oordeel of het advies opgevolgd is, vast te leggen. Daarnaast wordt de (werk)diagnose door-gaans in vrije tekst vastgelegd, als die al gedocumen-teerd wordt. Er zijn landelijke initiatieven om voor de grotere epd's in het land (EPIC, Chipsoft, Nexus) dit probleem aan te pakken, waarbij uiteraard het gebruik van uniforme definities wordt nagestreefd.

Hiernaast zijn er uitdagingen om ziekenhuizen met el-kaar te vergelijken. Hoe corrigeer je voor verschillen in casemix en hoe ga je om met de (wenselijke) selectie die A-teams maken voor beoordeling van antibioticum-gebruik? Veel A-teams gebruiken klinische beslisregels om de dagelijkse monitoring te beperken tot de groep patiënten waarmee de meeste winst te behalen valt. Het percentage onjuist gebruik neemt dan uiteraard toe ten opzichte van ziekenhuizen die geen voorselec-tie maken.

Data worden, met inachtneming van de bestaande re-gelgeving, aangeleverd aan een dataverwerker en deze maakt rapportages zoals boven beschreven. De huidige rapportages zijn nog betrekkelijk summier en zullen in de komende jaren uitgebreid worden. Het streven is een dashboard te ontwikkelen waar A-teams zelf een selectie kunnen maken van de beschikbare gegevens en hun benchmark kunnen kiezen.

De Nederlandse ziekenhuizen zijn voortvarend aan de slag gegaan met de oprichting van A-teams en de im-plementatie van lokale antimicrobial stewardshippro-gramma's. Naast nuttige informatie op landelijk niveau, ontwikkelt de antimicrobial stewardshipmonitor zich tot een instrument dat A-teams in staat stelt om inzicht te krijgen in de kwaliteit van het antibioticumgebruik, een essentiële stap om de kwaliteit daadwerkelijk te kun-nen verbeteren.



## Referenties

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016.
2. Nethmap 2017 Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2016.
3. van Daalen FV, Prins JM, Opmeer BC, et al. Effect of an antibiotic checklist on length of hospital stay and appropriate antibiotic use in adult patients treated with intravenous antibiotics: a stepped wedge cluster randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:485 e1-e8.
4. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e51-77.
5. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, et al. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:793-8.
6. Berrevoets MA, Ten Oever J, Sprong T, et al. Monitoring, documenting and reporting the quality of antibiotic use in the Netherlands: a pilot study to establish a national antimicrobial stewardship registry. *BMC Infect Dis.* 2017;17:565.
7. Hulscher M, Prins JM. Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:799-805.
8. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:847-56.
9. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
10. Grol R. Personal paper. Beliefs and evidence in changing clinical practice. *BMJ.* 1997;315:418-21.
11. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:167-75.
12. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1245-55.
13. Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, et al. Antibiotic Stewardship Programs in U.S. Acute Care Hospitals: Findings From the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis.* 2016;63:443-9.
14. Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, et al. Essential Resources and Strategies for Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting. *Clin Infect Dis.* 2018.

# Het vormgeven en uitvoeren van een antimicrobial stewardshipprogramma in de dagelijkse ziekenhuispraktijk

Marlies Hulscher, Jaap ten Oever, Jeroen Schouten

## Samenvatting

Bij het vormgeven en uitvoeren van een antimicrobial stewardshipprogramma is het belangrijk om drie programmacomponenten te onderscheiden:

1. de structurele randvoorwaarden om stewardship te kunnen uitvoeren in een ziekenhuis;
2. de stewardshipdoelen oftewel de deelaspecten van 'correct antibioticumgebruik' – door professionals, bij patiënten – waarop het stewardshipprogramma zich richt;
3. de verbeterstrategieën van stewardship oftewel de door het A-team in te zetten strategieën om ervoor te zorgen dat, in de dagelijkse patiëntenzorg, professionals antibiotica op correcte wijze gebruiken.

Om A-teams in de dagelijkse praktijk te ondersteunen bij het vormgeven en uitvoeren van een antimicrobial stewardshipprogramma, beschrijven we in dit artikel wat bekend is over deze componenten. We besteden hierbij met name aandacht aan de laatste component: de verbeterstrategieën. Stewardshiprichtlijnen adviseren een scala aan potentiële verbeterstrategieën om, waar nodig, de kwaliteit van het antibioticumgebruik te verbeteren. Helaas bestaat er niet één verbeterstrategie die in alle omstandigheden werkt. Belangrijke vraag is daarom: hoe selecteer je als A-team uit het palet van beschikbare verbeterstrategieën die strategie die het best kan werken in jouw specifieke omgeving?

Het antwoord op die vraag luidt: Achterhaal allereerst de belangrijkste determinanten van het huidige antibioticumgebruik en kies daarna een strategie die aansluit bij deze determinanten.

## Summary

When designing and executing an antimicrobial

stewardship program, it is important to distinguish three program components:

1. the stewardship prerequisites, i.e. the structural preconditions for carrying out stewardship in a hospital;
2. the stewardship objectives, i.e. those aspects of 'appropriate antibiotic use' – by professionals, in patients – that constitute the focus of the stewardship program;
3. the stewardship improvement strategies, i.e. the strategies to be used by the A-team to ensure that, in daily patient care, professionals actually use antibiotics correctly.

In this article we describe what is known about these components, to support A-teams in the design and execution of an antimicrobial stewardship program in daily practice. We pay particular attention to the last component: the improvement strategies. Stewardship guidelines recommend a range of potential improvement strategies to improve the quality of antibiotic use where needed. Unfortunately, there is no improvement strategy that works in all circumstances. The question therefore arises: 'How can A-teams select an improvement intervention that might work best in their specific setting (e.g. hospital or ward)?'

The answer to that question: First find out the

Radboudumc, Scientific Center for Quality of Healthcare (IQ healthcare), prof. dr. M. Hulscher.

Radboudumc, afdeling Interne Geneeskunde, dr. J. ten Oever, internist-infectioloog. Radboudumc, afdeling Intensive Care, dr. J. Schouten, intensivist. Radboud Center for Infectious Diseases, prof. dr. M. Hulscher, dr. J. ten Oever, dr. J. Schouten. Correspondentieadres: prof. dr. M. Hulscher (marlies.hulscher@radboudumc.nl).

most important determinants of current antibiotic use and then choose a strategy that fits these determinants.

## Achtergrond

Beter gebruik van antibiotica is noodzakelijk om antibioticumresistentie te beteugelen.<sup>1</sup> Bij optimaal antibioticumgebruik wordt gestreefd naar een balans tussen de heilzame en de potentieel schadelijke werking van antibiotica voor huidige en toekomstige patiënten.<sup>2</sup> Vanuit deze wens is 'antimicrobial stewardship' – oftewel rentmeesterschap – geïntroduceerd. Antimicrobial stewardship kan gezien worden als 'een samenhangend geheel van acties om antimicrobiële middelen te gebruiken op een manier die een duurzame toegang tot effectieve therapie garandeert voor iedereen die antimicrobiële middelen nodig heeft'.<sup>3</sup>

In de loop der jaren zijn er, vooral voor ziekenhuizen, veel richtlijnen en beleidsdocumenten gepubliceerd om het implementeren van stewardshipprogramma's te ondersteunen.<sup>4-10</sup> Voorbeelden hiervan zijn het SWAB-visiedocument en de SWAB-richtlijn voor Antimicrobial Stewardship.<sup>4,5</sup> Bij het concreet vormgeven en uitvoeren van een stewardshipprogramma is het belangrijk om drie programmacomponenten te onderscheiden:

1. de structurele randvoorwaarden om stewardship te kunnen uitvoeren in een ziekenhuis;
2. de stewardshipdoelen oftewel de deelaspecten van 'correct antibioticumgebruik' – door professionals, bij patiënten – waarop het stewardshipprogramma zich richt;
3. de verbeterstrategieën van stewardship oftewel de door het A-team in te zetten strategieën om ervoor te zorgen dat, in de dagelijkse patiëntenzorg, professionals antibiotica daadwerkelijk op correcte wijze gebruiken.

De SWAB-documenten maar ook andere (internationale) stewardshiprichtlijnen geven voor alle drie de componenten aanbevelingen. In dit artikel beschrijven we wat er bekend is over deze componenten om A-teams te ondersteunen bij het vormgeven en uitvoeren van een antimicrobial stewardshipprogramma. We besteden met name aandacht aan de derde component omdat de richtlijnen een scala aan potentiële verbeterstrategieën aanbevelen zonder aan te geven hoe

men tot de best passende keuze kan komen.

## Structurele randvoorwaarden van het stewardshipprogramma

Bij het vormgeven en uitvoeren van een stewardshipprogramma dient een ziekenhuis allereerst een aantal structurele randvoorwaarden voor het bedrijven van stewardship op orde te hebben. Zo bevelen de richtlijnen aan om op ziekenhuisniveau een multidisciplinair antibioticastewardshipteam (A-team) aan te stellen – en financieel te compenseren (zie *tabel 1*) – voor het meten en verbeteren van de kwaliteit van het antibioticumgebruik.<sup>4-10</sup> Lokaal opgestelde diagnostische en therapeutische antibioticumrichtlijnen, inclusief een formularium en een lijst van reserve- en andere 'beperkt voorschrijfbaar' antibiotica, zijn hierbij onontbeerlijk. Voor het meten en waar nodig verbeteren van de kwaliteit dient een logistieke en administratief ondersteunde infrastructuur opgezet te worden. De gerealiseerde randvoorwaarden vormen samen de eerste deelcomponent van het stewardshipprogramma.

## Stewardshipdoelen

Zodra het ziekenhuis de structurele randvoorwaarden op orde heeft, dient het A-team het stewardshipprogramma inhoudelijk vorm te geven. Het A-team moet kiezen op welke deelaspecten van 'correct antibioticumgebruik' – bijvoorbeeld aanbevolen antibioticumgebruik door professionals, bij patiënten, met betrekking tot indicatie, keuze van geneesmiddel, dosis, route of duur van de behandeling – het zich zal richten: wat zijn de doelen van het stewardshipprogramma? Welke deelaspecten van 'kwalitatief goed antibioticumgebruik' wil het A-team meten en, waar nodig, verbeteren? Wat is kwalitatief goed antibioticumgebruik en hoe meet je dat?

Gedurende het afgelopen decennium hebben veel overheids- en beroepsorganisaties kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om de kwaliteit van de patiëntenzorg te meten en te vergelijken.<sup>11,12</sup> Kwaliteitsindicatoren zijn 'meetbare elementen van zorg waarvoor er wetenschappelijk bewijs of consensus onder experts bestaat dat ze gebruikt kunnen worden voor het meten van (veranderingen in) de kwaliteit van zorg'.<sup>13</sup> Indicatoren kunnen verwijzen naar aanbevolen structuren,

**Tabel 1.** Tijdsbelasting werkzaamheden A-teams\*.

<b>Aanbevolen minimale formatie</b>	In een ziekenhuis met
<b>Totaalaantal FTE</b> uitgaande van 'monitoring en advies' voor 1 stewardshipdoel; 1 audit per jaar; 1 verbeterproject per jaar	300 bedden: 0,87-1,11 FTE
	750 bedden: 1,15-1,39 FTE
	1200 bedden: 1,43-1,68 FTE
<b>Totaalaantal FTE</b> uitgaande van 'monitoring en advies' voor 3 stewardshipdoelen; 1 audit per jaar; 1 verbeterproject per jaar	300 bedden: 1,25-1,49 FTE
	750 bedden: 2,09-2,33 FTE
	1200 bedden: 2,93-3,18 FTE

\*Deze informatie staat nader uitgewerkt in de geüpdatete *Praktijkgids voor Nederlandse A-teams* (<http://www.ateams.nl/de-praktijkgids>).

processen of uitkomsten van zorg. Ook voor kwalitatief goed antibioticumgebruik zijn dergelijke kwaliteitsindicatoren ontwikkeld. Zo zijn er verschillende infectieziektespecifieke indicatorensets afgeleid uit Nederlandse SWAB-richtlijnen om te meten of antibiotica op de juiste manier worden gebruikt in de dagelijkse patiëntenzorg.

Onlangs verscheen er een systematisch literatuuroverzicht van gepubliceerde kwaliteitsindicatoren die correct antibioticumgebruik beschrijven bij in het ziekenhuis opgenomen volwassen patiënten.<sup>14</sup> De 14 geïnccludeerde studies beschreven samen 200 indicatoren: 17 structuur- en 183 procesindicatoren. De meest genoemde indicator (in 71 procent van de geïnccludeerde studies) betrof bij individuele patiënten 'voorschrijven van empirische antibioticumtherapie in overeenstemming met de richtlijn', gevolgd door 'een tijdige switch van intraveneuze naar orale therapie' (64 procent), 'afnemen van ten minste twee sets bloedkweken' (57 procent) en 'aanpassen naar pathogeengerichte therapie nadat kweekresultaten beschikbaar komen' (57 procent). A-teams kunnen ter inspiratie naar dit overzicht kijken en, afhankelijk van hun lokale

situatie, besluiten dat het bijvoorbeeld belangrijk is dat er in hun ziekenhuis of op bepaalde afdelingen vaker correct gewicht wordt van intraveneuze naar orale therapie en/of dat reservemiddelen alleen bij specifieke indicaties voorgeschreven worden.

De gekozen deelaspecten van correct antibioticumgebruik vormen samen de tweede deelcomponent van het stewardshipprogramma: de doelstellingen waarop het A-team zich gaat richten. Deze doelstellingen leveren het startpunt voor taak en doel van het A-team: het meten en, waar nodig, verbeteren van de kwaliteit van het antibioticumgebruik. Een meting van de huidige kwaliteit van het antibioticumgebruik is cruciaal om het verbeterpotentieel van de gekozen deelaspecten van correct gebruik vast te stellen. Daarnaast is meten onontbeerlijk om de impact van verbeteringsinspanningen te beoordelen.

### Correct antibioticumgebruik in de dagelijkse praktijk en de noodzaak tot verbetering

Gezondheidszorgonderzoek laat helaas consequent zien dat veel patiënten in de dagelijkse

praktijk niet de best mogelijke zorg ontvangen en dat er grote verschillen bestaan tussen de verschillende instellingen en professionals.<sup>15</sup> Ditzelfde geldt ook voor correct antibioticumgebruik. Hoewel Nederlandse ziekenhuizen in vergelijking met andere landen prudente gebruikers van antibiotica zijn, laat Nederlands onderzoek bij herhaling zien dat de kwaliteit van antibioticumgebruik suboptimaal is en varieert tussen ziekenhuizen, afdelingen en zelfs professionals. Deze variatie is zo groot dat zij niet enkel door verschillen in patiëntenpopulaties verklaard kan worden. Spoorenberg en collega's beschreven negen deelaspecten van correct antibioticumgebruik bij patiënten die in 2008 behandeld werden voor een gecompliceerde urine-weginfectie in 19 Nederlandse ziekenhuizen (38 afdelingen algemene interne en urologie).<sup>16</sup> Zij schetsten bijvoorbeeld hoe het aandeel 'patiënten met empirische therapie conform het lokale antibioticaboekje' varieerde tussen afdelingen van 3 tot 87 procent (mediaan: 48 procent); nadat kweekresultaten beschikbaar kwamen, vond een aanpassing plaats naar pathogeen-gerichte therapie bij 77 procent van de patiënten, variërend van 35 tot 100 procent.<sup>16</sup> Een meting in 22 Nederlandse ziekenhuizen (1890 patiënten, zeven deelaspecten van correct gebruik) liet zien dat, in 2011 en 2012, bij start van de empirische therapie slechts bij 49 procent van de patiënten kweken werden afgenomen van de vermoedelijke infectiesite (variërend van 33 tot 73 procent); deze therapie was vervolgens bij 41 procent van de patiënten (variërend van 24 tot 58 procent) conform de richtlijn.<sup>17</sup> Ook een recente studie in negen Nederlandse ziekenhuizen liet zien dat in 2014 en 2015 bij ongeveer de helft van de 853 patiënten antibiotica correct werden gebruikt.<sup>18</sup> Hierbij was 'correct gebruik' gedefinieerd als 'gebruik dat aan ten minste de helft van de voor de patiënt van toepassing zijnde kwaliteitsindicatoren voldoet'.

Om de kwaliteit van het antibioticumgebruik in de dagelijkse praktijk te verbeteren, adviseren de stewardshiprichtlijnen een scala aan potentiële verbeterstrategieën, waaronder scholing, prospectieve audit en feedback, pop-ups in het elektronisch patiëntendossier (decision support) en automatische stoporders.<sup>4-10</sup> Bij het vormgeven van de derde component van het

stewardshipprogramma kiest het A-team de verbeterstrategieën die het wil inzetten om het voorschrijfgedrag van individuele voorschrijvers zodanig bij te sturen dat antibiotica gedurende de gehele ziekenhuisopname van de patiënt daadwerkelijk correct gebruikt worden.

## De effectiviteit van verschillende strategieën om correct gebruik van antibiotica te verbeteren

Er bestaan veel – en meer dan in de stewardshiprichtlijnen genoemde – verbeterstrategieën die door A-teams kunnen worden ingezet om ervoor te zorgen dat antibiotica correct worden voorgeschreven in de dagelijkse ziekenhuispraktijk.<sup>19</sup> De effectiviteit van deze strategieën is vastgesteld in systematische literatuur- en meta-analyses en, zoals onlangs gepubliceerd, in een systematische analyse van systematische literatuuranalyses (een 'review van reviews').<sup>20</sup> De laatste publicatie geeft een overzicht van de impact van verbeterstrategieën op professioneel antibioticumgebruik, patiëntuitkomsten, microbiële uitkomsten en/of kosten. Er werden 20 artikelen gevonden die 17 systematische reviews beschrijven waarin een grote verscheidenheid aan (combinaties van) verbeterstrategieën is geëvalueerd. Alle reviews concluderen dat alle strategieën over het algemeen kunnen bewerkstelligen dat professionals antibiotica op correcte wijze gebruiken en dat microbiële uitkomsten en/of kosten verbeteren zonder negatieve impact op de patiëntveiligheid. Tegelijkertijd beschrijven ze echter grote verschillen in effectiviteit tussen studies die vergelijkbare verbeterstrategieën testten. Davey en collega's beschrijven bijvoorbeeld hoe het effect van strategieën met als hoofdcomponent 'de verspreiding van educatief materiaal' varieerde van -3,1 tot 50,1 procent.<sup>21</sup> Hetzelfde fenomeen werd gezien voor de overig onderzochte strategieën, waaronder het inzetten van reminders, feedback, verplichte orderformulieren, formularia, vereiste goedkeuring vooraf, prospectieve monitoring en advies en een gewijzigde organisatie van de zorg (bijvoorbeeld de overgang van papieren naar elektronische patiëntendossiers).<sup>21</sup>

Uit bovenstaande kan geconcludeerd worden dat elke verbeterstrategie in principe het antibioticumgebruik van professionals kan verbeteren.



Wederom is deze bevinding niet uniek voor antibioticumgebruik; gezondheidszorgonderzoek laat dit consequent zien.<sup>15</sup>

De vraag die vervolgens opkomt, luidt: hoe selecteer je dan als A-team uit dit palet van verbeterstrategieën die strategie die het best kan werken in jouw specifieke omgeving (bijvoorbeeld ziekenhuis of afdeling)?

### Het selecteren van passende verbeterstrategieën

In dit opzicht is er veel te leren van de implementatiewetenschap: de wetenschappelijke studie van methoden om wetenschappelijke bevindingen in te voeren in de dagelijkse praktijk en daarmee incorrecte zorg te verminderen.<sup>22</sup> Het invoeren van vernieuwingen en veranderingen kan worden benaderd vanuit verschillende ideeën over menselijk gedrag en het functioneren van organisaties; de implementatiewetenschap leunt dan ook zwaar op gedragswetenschappelijke theorieën. De literatuur over implementatie en gedragsverandering overziend (*figuur 1*),<sup>15,23,24</sup> is een terugkerend principe voor succesvolle verandering de aanname dat de keuze van de verbeterstrategie moet aansluiten bij de determinanten die het huidige gedrag – en de mate waarmee dat in lijn is met het gewenste gedrag – beïnvloeden.

Begrip van de belangrijkste drijfveren van het huidige antibioticumvoorschrijfgedrag is cruciaal, om ideeën te genereren voor de planning van effectieve verbeterstrategieën. Succesvolle verbetering van antibioticumgebruik vereist allereerst een probleemanalyse om de determinanten van correct gebruik te achterhalen ('de diagnostische fase', *figuur 1*). Door rekening te houden met de uitkomsten van deze probleemanalyse kan vervolgens een gepaste mix van strategieën worden gekozen ('tailoring', *figuur 1*).

Helaas wordt dit maatwerkprincipe nog weinig toegepast in de keuze van verbeterstrategieën. Charani en collega's concludeerden in hun literatuurstudie dat, hoewel onderzoek de invloed van sociale normen, attitudes en overtuigingen op voorschrijfgedrag van antibiotica liet zien, deze determinanten niet werden meegenomen in de keuze van de strategieën.<sup>25</sup> Ook Davey en collega's concludeerden in hun Cochrane-reviewupdate van 2017 dat 'de mate waarin de

huidige stewardshipprogramma's gedragswetenschappelijke inzichten en benaderingen hebben geïntegreerd, beperkt is'.<sup>21</sup> Zij adviseren dat stakeholders van stewardshipprogramma's en onderzoeksexperts op het gebied van verbetering en sociale wetenschappen moeten worden samengebracht om meer impactvolle stewardshipprogramma's te ontwikkelen.<sup>21</sup>

Ook deze bevinding is niet uniek voor antibioticumgebruik; gezondheidszorgonderzoek toont consequent deze omissie.<sup>15,26</sup>

### Determinanten van huidig antibioticumgebruik en het selecteren van een passende verbeterstrategie

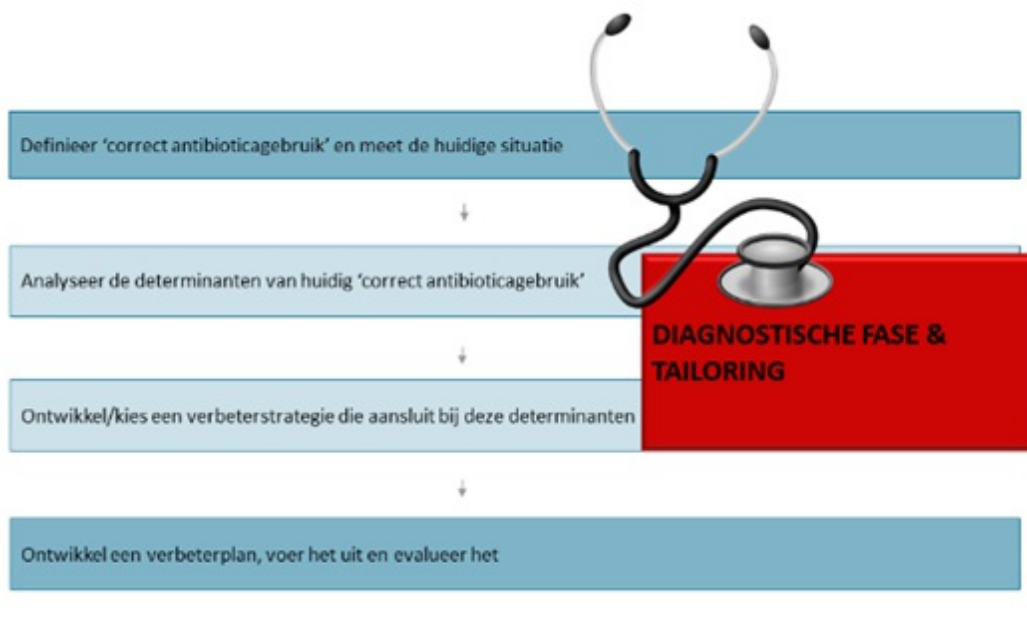
Onderzoek laat zien dat correct antibioticumgebruik in ziekenhuizen wordt beïnvloed door een samenspel van determinanten die te maken hebben met kennis en attitudes van voorschrijvers, met de manier waarop deze samenwerken, de aanwezigheid van structurele voorwaarden in de ziekenhuisorganisatie, met leiderschap en met verschillen in sociaal-culturele en sociaaleconomische factoren.<sup>2,27</sup>

In lijn met deze bevindingen worden in de algemene implementatieliteratuur de volgende categorieën van determinanten onderscheiden.<sup>28</sup>

- kenmerken van de innovatie, bijvoorbeeld de duidelijkheid of de onderbouwing van de aanbeveling;
- kenmerken van de doelgroep van professionals, bijvoorbeeld kennis, vaardigheden, attitudes, routines of persoonlijkheidskenmerken;
- kenmerken van de patiënt, bijvoorbeeld kennis, attitude, medewerking, of voorkeuren van patiënten;
- kenmerken van de sociale context/professionele interacties, bijvoorbeeld meningen van of communicatie tussen collega's;
- kenmerken van de organisatorische context/aanwezigheid van middelen, bijvoorbeeld beschikbare middelen of voorzieningen zoals een registratiesysteem;
- capaciteit voor organisatorische verandering, bijvoorbeeld bekwaam leiderschap, of prioriteit voor verbetering;
- sociale, politieke en juridische factoren, bijvoorbeeld beleid van verzekeraars.

A-teams staan voor de uitdaging om met behulp

**Figuur 1.** Implementatiecyclus met stappen die A-teams dienen te doorlopen om het gebruik van antibiotica te verbeteren (aangepast van Grol 2013<sup>23</sup>).



van individuele of groepsgesprekken, vragenlijsten en/of observatie bij stakeholders te achterhalen op welke van bovengenoemde domeinen zich welke determinanten manifesteren. Dit dient men voor elk betreffend deelaspect van correct antibioticumgebruik te doen omdat de relevantie van bepaalde determinanten kan variëren bij verschillende deelaspecten van gebruik. Met andere woorden: correct switchen en correct stroomlijnen van antibiotica kan door een andere set factoren worden beïnvloed. Om determinanten systematisch te achterhalen, kunnen een A-team en andere betrokkenen gebruikmaken van een generieke determinantenchecklist die door Flottorp en collega's is ontwikkeld.<sup>28</sup> Zie *Box 1* voor een korte beschrijving van alle werkbladen die door deze onderzoekers zijn ontwikkeld om professionals te ondersteunen bij het op pragmatische wijze ontwerpen van verbeterstrategieën om de kwaliteit van de patiëntenzorg te verbeteren. De werkbladen volgen de eerste drie stappen uit *figuur 1*. Een Nederlandstalig alternatief voor de determinantenlijst van Flottorp is het door TNO ontwikkelde generieke diagnose-instrument MIDI (MeetInstrument Determinanten van Innovaties).<sup>29</sup>

Vervolgens dient, wederom per deelaspect van correct antibioticumgebruik, een op maat gemaakte strategie of set van strategieën te worden

gekozen die aansluit bij de resultaten van de diagnostische fase. A-teams kunnen hierbij pragmatisch, explorerend te werk gaan door te brainstormen over mogelijke oplossingen. Bij voorkeur bedenkt elk A-teamlid eerst individueel zo veel mogelijk strategieën die aansluiten bij de geïdentificeerde determinanten. Ter inspiratie kunnen de leden hierbij gebruikmaken van een Cochrane-overzicht dat alle mogelijke verbeterstrategieën omschrijft.<sup>19</sup> Daarna dient het team tot consensus te komen over de gewenste, passende aanpak. Op deze wijze wordt voorkomen dat men kiest voor 'de bekende weg' en niet voor de meest geëigende weg.

Die A-teams die een samenwerking hebben gevonden met implementatie- of gedragswetenschappers kunnen voor een meer theoretische vertaalslag van determinant naar strategie kiezen. Theorieën stellen strategieontwikkelaars in staat om betere strategieën te ontwikkelen om de patiëntenzorg te verbeteren.<sup>30</sup> Als bijvoorbeeld 'gebrek aan kennis' een correcte switch van intraveneuze naar orale therapie belemmert, dan is het belangrijk om naar educatieve theorieën te kijken, bijvoorbeeld naar theorieën over educatie van volwassenen. Deze benadrukken bijvoorbeeld dat professionals beter leren en meer gemotiveerd zijn om te veranderen, als ze uitgaan van problemen die ze in de dagelijkse praktijk

**Box 1.** Implementatiecyclus met stappen die A-teams dienen te doorlopen om het gebruik van antibiotica te verbeteren (aangepast van Flottorp 2013<sup>28</sup>).

### **STAP 1. Kiezen en prioriteren van verbeterdoelen**

Het eerste werkblad helpt het team om stewardshipdoelen te kiezen en eventueel te prioriteren. Bij het kiezen van potentiële stewardshipdoelen wordt bij voorkeur aangesloten bij de uitkomsten van een meting van de kwaliteit van het antibioticumgebruik. Denk hierbij aan een puntprevalentiemeting, het continu monitoren van de juistheid van antibioticumvoorschriften of aan een audit. Op geleide van deze uitkomsten selecteert elk lid van het A-team individueel één verbeterdoel of een kleine set van verbeterdoelen. Dit kan bijvoorbeeld door, per potentieel verbeterdoel, punten toe te kennen voor 'de ruimte voor verbetering' en 'de gevolgen van het niet verbeteren van het deelaspect van antibioticumgebruik'. Vervolgens is het belangrijk dat het team consensus bereikt over de te prioriteren verbeterpunten, bijvoorbeeld door, per potentieel verbeterdoel, een gemiddelde score te berekenen van de, door de individuele A-teamleden, toegekende punten.

### **STAP 2. Achterhalen en prioriteren van determinanten**

Het tweede werkblad helpt het team om per verbeterpunt alle determinanten te identificeren die het verbeteren van het geprioriteerde verbeterpunt beïnvloeden. Dit werkblad omschrijft 57 potentiële determinanten gegroepeerd binnen de in dit artikel beschreven zeven domeinen. Concrete voorbeelden van potentiële determinanten van antibioticumgebruik zijn: 'de omschrijving van het gewenste antibioticumgebruik is dubbelzinnig of omslachtig' (domein 1); 'het op gewenste wijze gebruiken van antibiotica verstoort het huidige werkritme' (domein 1); 'professionals geloven niet dat het nastreven van het gewenste antibioticumgebruik leidt tot de gewenste uitkomsten' (domein 2); 'patiënten hebben behoeften en eisen die niet stroken met het op gewenste wijze gebruiken van antibiotica' (domein 3); 'er zijn tekortkomingen in de verwijzing van patiënten voor het op gewenste wijze gebruiken van antibiotica' (domein 4); er zijn tekortkomingen in het informatiesysteem (ICT) voor het op de gewenste wijze gebruiken van antibiotica' (domein 5); 'het is onduidelijk wie de autoriteit, het mandaat heeft om veranderingen in het gewenste antibioticumgebruik door te voeren' (domein 6); 'het doorvoeren van veranderingen in het gewenste antibioticumgebruik heeft lage prioriteit in het ziekenhuis' (domein 6). A-teamleden kunnen de checklist zelf individueel invullen of hem laten invullen door de professionals op de betreffende afdeling(en). Ook kunnen ze hem gebruiken als onderlegger bij gesprekken met professionals.

Werkblad 3 helpt het team om uit de geïdentificeerde determinanten de meest belangrijke te prioriteren. Dit laatste kan wederom door eerst individueel en vervolgens in consensus punten toe te kennen aan bijvoorbeeld de sterkte van de veronderstelde relatie tussen de potentiële determinant en het te verbeteren voorschrijfgedrag.

### **STAP 3. Selecteren van verbeterstrategieën passend bij de geprioriteerde determinanten**

Het vierde werkblad helpt het team om per determinant alle strategieën te identificeren die een oplossing kunnen bieden. Hun document 'Definitions questions examples checklist' ondersteunt hierbij. Op soortgelijke wijze als hierboven kennen A-teamleden eerst individueel en vervolgens in consensus punten toe aan 'de waarschijnlijke impact' en 'de haalbaarheid' van elke verbeterstrategie.

ervaren en niet zozeer van abstracte informatie zoals bijvoorbeeld verwoord in richtlijnen. Theorieën genereren zo ideeën voor het plannen van potentieel effectieve strategieën. Twee praktische voorbeelden die een inspiratie kunnen zijn voor strategieontwikkelaars zijn te vinden in een artikel van Grol en collega's over het gebruik van theorie bij het plannen van verbeteringen in de patiëntenzorg.<sup>30</sup>

## **Samenvattend**

Het meten en verbeteren van de kwaliteit van het ziekenhuisantibioticumgebruik zijn expliciet taak

en doel van A-teams. Niet alleen het meten van correct antibioticumgebruik is uitdagend voor A-teams (zie ook het artikel *Stewardshipmonitor* van dr. Jaap ten Oever en collega's). Correct voorschrijfgedrag door professionals in het ziekenhuis is een complex proces dat wordt beïnvloed door vele determinanten, waardoor het verbeteren van antibioticumgebruik een complexe uitdaging voor A-teams vormt. Er is hierbij geen superieure verbeterstrategie – geen 'one size fits all'-strategie – voorhanden die in alle omstandigheden werkt: de uitdaging ligt in het systematisch bouwen aan een strategie die aansluit bij een

zorgvuldige inventarisatie van determinanten en die berust op een coherente theoretische basis.

## Referenties

1. World Health Organization. Report 2012: The evolving threat of antimicrobial resistance. [https://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181\\_eng.pdf](https://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf).
2. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:167-75.
3. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:793-8.
4. SWAB, 2012. De kwaliteit van het antibioticabeleid in Nederland. Advies aangaande het restrictief gebruik van antibiotica en het invoeren van Antibioticateams in de Nederlandse ziekenhuizen en in de Eerste lijn. [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/5FD2BE2700E8-B433C1257A680028D9F0/\\$FILE/visiedoc%20SWAB%20vs%2021%20junifinal.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/5FD2BE2700E8-B433C1257A680028D9F0/$FILE/visiedoc%20SWAB%20vs%2021%20junifinal.pdf).
5. SWAB, 2016. Guidelines for Antimicrobial Stewardship. [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FB-F4FCBDD6C12580EC0037D292/\\$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20-definitief.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FB-F4FCBDD6C12580EC0037D292/$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20-definitief.pdf).
6. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:322-7.
7. Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 3:S97-100.
8. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care Antimicrobial Stewardship Resource Materials, <http://www.safetyandquality.gov.au/our-work/healthcare-associated-infection/antimicrobial-stewardship/resource-materials/>.
9. NICE guideline (National Institute for Health and Care Excellence) Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>.
10. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e51-77.
11. Kotter T, Blozik E, Scherer M. Methods for the guideline-based development of quality indicators - a systematic review. *Implement Sci.* 2012;7:21.
12. Boukedi R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One.* 2011;6:e20476.
13. Lawrence M, Olesen F. Indicators of Quality in Health Care. *Eur J Gen Pract.* 1997;3:103-8.
14. Kallen MC, Prins JM. A systematic review of quality Indicators for appropriate antibiotic use in hospitalized adult patients. *Infect Dis Rep.* 2017;9:6821.
15. Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires JE. Knowledge translation of research findings. *Implement Sci.* 2012;7:50.
16. Spoorenberg V, Geerlings S, Geskus R, de Reijke T, Prins J, Hulscher M. Appropriate antibiotic use for patients with complicated urinary tract infections in 38 Dutch Hospital Departments: a retrospective study of variation and determinants. *BMC Infect Dis.* 2015;15:505.
17. van den Bosch CM, Hulscher ME, Natsch S, Wille J, Prins JM, Geerlings SE. Applicability of Generic Quality Indicators for Appropriate Antibiotic Use in Daily Hospital Practice: a Cross-sectional Point-prevalence multicenter Study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:888.e1-e9.
18. van Daalen FV, Prins JM, Opmeer BC, et al. Effect of an antibiotic checklist on length of hospital stay and appropriate antibiotic use in adult patients treated with intravenous antibiotics: a stepped wedge cluster randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:485.e1-e8.
19. Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). EPOC Taxonomy; 2015. Available at: <https://epoc.cochrane.org/epoc-taxonomy>.
20. Hulscher MEJL, Prins JM. Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:799-805.
21. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD003543.
22. Foy R, Eccles M, Grimshaw J. Why does primary care need more implementation research? *Fam Pract.* 2001;18:353-5.
23. Improving patient care: the implementation of change in health care. Grol R, Wensing M, Eccles M, Davis D (ed). Oxford, Wiley Blackwell, 2013.
24. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess.* 2004;8, iii-72.
25. Charani E, Edwards R, Sevdalis N, et al. Behavior Change Strategies to Influence Antimicrobial Prescribing in Acute Care: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2011;53: 651-62.
26. Baker R, Camosso-Stepinovic J, Gillies C, et al. Tailored interventions to address determinants of practice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD005470.
27. Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:203-12.
28. Flottorp SA, Oxman AD, Krause J, et al. A checklist for identifying determinants of practice: a systematic review and synthesis of frameworks and taxonomies of factors that prevent or enable improvements in healthcare professional practice. *Implement Sci.* 2013;8:35.
29. MIDI: MeetInstrument Determinanten van Innovaties, <https://www.tno.nl/nl/aandachtsgebieden/gezond-leven/road-maps/work/gezond-veilig-en-productief-werken/midi-meetinstrument-determinanten-van-innovaties/>.
30. Grol RPTM, Bosch MC, Hulscher MEJL, Eccles MP, Wensing M. Planning and studying improvement in patient care. The use of theoretical perspectives. *The Milbank Quarterly.* 2007;85:93-138.



# De hernieuwde SWAB-richtlijn Perioperatieve antibiotische profylaxe

Martijn Bauer, Ewoudt van de Garde, Jan Prins, Greet Vos

## Samenvatting

In dit artikel wordt de totstandkoming van de nieuwe richtlijn Perioperatieve antibiotische profylaxe van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) beschreven. Speciale aandacht wordt besteed aan de werkwijze waarbij een Amerikaanse richtlijn als uitgangspunt werd genomen en per hoofdstuk consensus werd gezocht met de relevante beroepsvereniging, en aan enkele discussiepunten over de inhoud van de richtlijn.

## Summary

This article describes the making of the new guideline on perioperative antibiotic prophylaxis issued by the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB). Special attention is paid to the procedure, in which an American guideline was used as the basis and consensus was sought with the relevant professional society on each chapter, and to some controversies regarding the content of the guideline.

## Totstandkoming van de richtlijn

Perioperatieve antibiotische profylaxe vormt een belangrijk onderdeel van antimicrobial stewardship, omdat ze op grote schaal wordt toegepast en de ervaring leert dat de profylaxe vaak breder of langer wordt gegeven dan waar bewijs voor is. Daarnaast is het onterecht niet geven van profylaxe natuurlijk zeer onwenselijk. De vorige richtlijn Perioperatieve antibiotische profylaxe van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB)<sup>1</sup> dateert uit 2000 en er was grote behoefte aan een update.

Hierop hebben we een richtlijncommissie samengesteld om in korte tijd een herziening af te ronden. De richtlijncommissie werd samengesteld uit drie internist-infectiologen, van wie één betrokken was bij de vorige richtlijn, een arts-microbioloog en een ziekenhuisapotheker.

Aanvankelijk nam ook een chirurg deel, maar deze moest helaas zijn deelname vroeg in het proces staken.

We besloten om de recent verschenen richtlijn van de American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), de Infectious Diseases Society of America (IDSA), de Surgical Infection Society (SIS) en de Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)<sup>2</sup> als uitgangspunt te gebruiken en daarvan de toepasbaarheid op de Nederlandse situatie te beoordelen. Als voorbeeld diende de werkwijze die de Nederlandse Vereniging van HIV-Behandelaars (NVHB) toepast. De NVHB baseert haar adviezen op de Amerikaanse richtlijn, met eventuele nuanceringen voor de Nederlandse praktijk. In een tijd waarin het aantal medische publicaties per tijdseenheid snel toeneemt, terwijl het aantal professionals dat zich met medische richtlijnontwikkeling in Nederland bezighoudt niet in hetzelfde tempo toeneemt, vragen wij ons af of in de toekomst niet vaker gebruik moet worden gemaakt van internationale richtlijnen als basis voor Nederlandse. Naast bovengenoemde richtlijn hebben we ook gebruikgemaakt van het rapport van de European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC),<sup>3</sup> waarin aan de hand van een systematische review een aantal kernaanbevelingen wordt gedaan voor perioperatieve antibiotische profylaxe.

LUMC, Leiden, dr. M.P. Bauer, internist-infectioloog en acuut-geneeskundige. St. Antonius Ziekenhuis Utrecht/Nieuwegein, Universiteit Utrecht, dr. E.M.W. van de Garde, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Amsterdam UMC, locatie AMC, prof. dr. J.M. Prins, internist-infectioloog. Erasmus MC, prof. dr. M.C. Vos, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. M.P. Bauer (m.p.bauer@lumc.nl).



We hebben gekozen voor een modulaire opbouw van de richtlijn, om te voorkomen dat in de toekomst wijzigingen lang moeten wachten om doorgevoerd te kunnen worden. Deze opbouw houdt in dat er een algemeen hoofdstuk is met uitgangsprincipes; dit werd voorgelegd aan de Vereniging voor Infectieziekten, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers. Daarna zijn er verschillende hoofdstukken per orgaansysteem opgesteld. Daarbij werden de hoofdstukken van de Amerikaanse richtlijn als uitgangspunt gebruikt. We hebben de literatuur waarop deze richtlijn zich baseert niet zelf systematisch opnieuw beoordeeld, maar zijn ervan uitgegaan dat de verzamelde literatuur compleet was en de beoordeling correct. Alleen daar waar we twijfels hadden aan de afweging hebben we de literatuur zelf beoordeeld.

We hebben bij elk hoofdstuk bekeken of er Nederlandse richtlijnen waren en waarin deze verschilden van het Amerikaanse advies. Er bleken minder discrepanties dan we hadden verwacht. Op grond van deze vergelijking hebben we vervolgens zelf een advies geformuleerd. Deze hoofdstukken zijn daarna afzonderlijk aan de relevante beroepsverenigingen voorgelegd voor commentaar, een werkwijze die ondersteund werd door de Federatie van Medisch Specialisten. De beroepsvereniging reageerde vervolgens, waarna er soms een consensus moest worden bereikt voordat de beroepsvereniging het hoofdstuk kon accorderen. Geaccordeerde hoofdstukken werden toegevoegd aan de SWAB-website ([www.swab.nl](http://www.swab.nl)). Inmiddels is het overgrote merendeel van de hoofdstukken geaccordeerd.

De modulaire opbouw laat toe dat in de toekomst afzonderlijke hoofdstukken middels dezelfde werkwijze aangepast kunnen worden. Nadeel van deze werkwijze is dat het veld op de hoogte moet worden gesteld van wijzigingen. Op dit moment gebeurt dat door op de website aan te geven wanneer de laatste wijziging is doorgevoerd en de laatste wijzigingen in de tekst te markeren. Wellicht zal in de toekomst een soort logboek van wijzigingen moeten worden toegevoegd.

## Indeling

De indeling in schone, schoon-besmette, besmette en vuile ingrepen volgens Mayhall<sup>4</sup> is gehandhaafd. Schone ingrepen zijn ingrepen waarbij geen ontstekingsreactie wordt aangetroffen, waarbij de tractus digestivus, respiratorius en urogenitalis niet worden geopend en die primair kunnen worden gesloten, hooguit met achterlaten van een drain voor maximaal twee dagen. Het risico op een infectie in het operatiegebied (verder aangeduid als wondinfectie) wordt op kleiner dan 5 procent geschat en antibiotische profylaxe wordt als meer nadelig dan voordelig beschouwd, tenzij de gevolgen van een infectie groot zijn, zoals bij het plaatsen van een prothese of het openen van de meningen. Bij schoon-besmette ingrepen wordt een van de bovengenoemde tractus onder gecontroleerde omstandigheden geopend. Het risico op een wondinfectie wordt hierbij op 5 tot 10 procent geschat en antibiotische profylaxe wordt aangeraden. Besmette wonden zijn open traumatische wonden niet ouder dan zes uur, operatiegebieden waarbij zichtbaar darminhoud, geïnfecteerde urine of geïnfecteerde gal in het operatiegebied is gelekt, wonden van ingrepen waarbij niet geheel aseptisch gewerkt is, en operatiegebieden waarin een acute, niet-pussende ontsteking is aangetroffen. Het risico op een wondinfectie wordt op 10 tot 20 procent geschat en antibiotische profylaxe wordt zinnig geacht. Vuile wonden zijn het resultaat van trauma met necrose of contaminatie met lichaamsvreemd materiaal of feces of langer bestaand trauma, en operatiegebieden waarin een geperforeerd hol orgaan of acute pussende ontsteking wordt aangetroffen. Bij deze wonden wordt het operatierisico boven de 20 procent geschat. Er is dan geen plaats meer voor profylaxe, alleen voor behandeling.

## Discussiepunten en adviezen

Wij raden nog steeds cefazoline aan als het belangrijkste antibioticum voor perioperatieve profylaxe. Er is veel ervaring met cefazoline, er is veel literatuur over, het spectrum is met name gericht op grampositieve bacteriën, maar ook een deel van de *Enterobacteriaceae*, en het is duidelijk herkenbaar als profylaxe. Cefazoline heeft geen optimale activiteit tegen *Haemophilus influenzae*.<sup>5</sup> Mede om deze reden is gekozen voor een tweedegeneratie cefalosporine in plaats van cefazoline bij transsfenoïdale en longchirurgie. Ook bij urologische ingrepen is er enige discussie geweest met de beroepsvereniging naar aanleiding van het beperkte gramnegatieve spectrum van cefazoline, waarna we in veel gevallen op een tweedegeneratie cefalosporine zijn uitgekomen. Bij urologische ingrepen, waarbij resistentie een grotere rol speelt door recidiverende urineweginfecties dan bij bijvoorbeeld ingrepen in de tractus digestivus, vonden wij het ook wel te verdedigen het gramnegatieve spectrum uit te breiden. Als bij een ingreep het antimicrobieel spectrum ook gericht moet zijn tegen anaerobe bacteriën (bijvoorbeeld bij openen van de tractus digestivus) wordt toevoegen van metronidazol geadviseerd. In geval van ernstige overgevoeligheid voor cefalosporines wordt vancomycine of clindamycine aangeraden, eventueel uitgebreid met een aminoglycoside indien activiteit tegen gramnegatieven strikt noodzakelijk is.

Wat de timing van antibiotische profylaxe betreft zijn er weinig nieuwe inzichten. Op grond van diverse studies<sup>6-8</sup> lijkt toediening zo'n 30 tot 60 minuten voor de incisie optimaal. We werden erop geattendeerd dat de WHO-richtlijn<sup>9</sup> op grond van een meta-analyse concludeert dat toediening 60 tot 120 minuten voor incisie niet resulteert in meer wondinfecties dan toediening binnen 60 minuten voor incisie, en daarom adviseert profylaxe binnen 120 minuten voor incisie toe te dienen. Er bleek inderdaad geen statistisch significant verschil te zijn tussen beide tijdsintervallen, maar er waren wel degelijk meer wondinfecties bij toediening tussen 120 en 60 minuten voor incisie. Daarnaast is het weinig biologisch plausibel dat het bereiken van een piekspiegel meer dan 60 minuten voor incisie net zo goed zou zijn als minder dan 60 minuten voor incisie. We hebben daarom vastgehouden aan de grens van 60

minuten, ook omdat het in onze ogen wenselijk is dat de anesthesist verantwoordelijk blijft voor de toediening. De Amerikaanse richtlijn raadt vanwege de lange inlooptijd aan bij vancomycine of fluorochinolonen al 120 minuten voor de incisie te beginnen met toediening. Dit leek ons echter weinig praktisch. De standaarddoses van 1 g vancomycine en 400 mg ciprofloxacin mogen in een uur inlopen, dus de serumpiekspiegel zal op het moment van incisie bereikt zijn. Daarnaast zal uniformiteit in timing van en verantwoordelijkheid voor de toediening de 'therapietrouw' bevorderen.

We raden aan een tweede gift antibiotica te geven als de operatie langer duurt dan twee halfwaardetijden na toediening van het antibioticum. Indien er meer dan 1500 ml bloedverlies is raden we hetzelfde aan. In principe raden we aan geen antibiotische profylaxe meer te geven na sluiten van de wond. Er is discussie geweest met de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) en de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) over verlengde profylaxe bij implantatie van gewrichtsprothesen respectievelijk cardiochirurgie. Bij beide typen ingrepen zijn er studies die ondersteunen dat het verlengen van profylaxe tot meer dan 24 uur niet zinnig is. In geval van implantatie van gewrichtsprothesen zijn er geen studies van adequate power die kortdurende profylaxe met 24-uursprofylaxe vergelijken. Hoewel we als commissie denken dat het vanuit biologische plausibiliteit vooral belangrijk is dat er een adequate antibioticumspiegel in het operatiegebied is zo lang de operatiewond niet gesloten is, kunnen we niet geheel uitsluiten dat het verlengen van de profylaxe tot maximaal 24 uur meerwaarde heeft. Naar aanleiding daarvan hebben we de NOV voorgesteld bij de aanbeveling voor antibiotische profylaxe bij het plaatsen van gewrichtsprothesen te vermelden dat de maximale duur 24 uur postoperatief is. In het geval van cardiochirurgie is er één – weliswaar ongeblindeerde – studie<sup>10</sup> die suggereert dat het verlengen van antibiotische profylaxe tot 24 uur beter is dan een eenmalige gift. Wij hebben het advies op een gelijksoortige manier geformuleerd als bij de implantatie van gewrichtsprothesen, namelijk dat de profylaxe maximaal 24 uur moet duren. De NVT heeft dit inmiddels geacordeerd.

Er is ook discussie geweest over de dosis cefazoline. De vorige SWAB-richtlijn raadde een standaarddosis van 1 g cefazoline aan. Een redelijk recente studie<sup>11</sup> maakte gebruik van Monte Carlo-simulaties om te schatten welk percentage van de totale populaties *S.aureus* en *E.coli* (bron European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)) gedurende vier uur (circa twee halfwaardetijden) na de gift cefazoline adequaat wordt geremd. Het gewenste percentage was gesteld op minimaal 90 procent. Deze studie concludeerde dat dit doel wel gehaald wordt met 2 g en niet met 1 g cefazoline. Op grond hiervan hebben wij, overigens evenals de Amerikaanse richtlijn, gekozen voor 2 g cefazoline. Voor kortdurende operaties is het vanzelfsprekend niet nodig om tot vier uur na de gift een adequate spiegel te houden. Voor operaties van minder dan een uur zou 1 g cefazoline ook volstaan. Het belang van een uniform advies moest worden afgewogen tegen de kans om de selectiedruk van cefazoline te verminderen. Mede omdat er vrij veel ingrepen zijn die minder dan een uur duren en omdat we ook van plan waren een andere dosis te adviseren voor overgewicht, hebben we besloten een gedifferentieerd dosisadvies te geven afhankelijk van de verwachte operatieduur. Bij operaties waarbij binnen vier uur de wond nog niet gesloten is, moet een tweede dosis cefazoline worden gegeven, zoals boven vermeld. Deze dosis zou opnieuw 2 g moeten zijn, maar ook hier kan bij geanticipeerde korte resterende operatieduur gekozen worden voor 1 g.

Bij overgewicht verandert de farmacokinetiek. Bij morbide obesitas (BMI hoger dan 40 kg/m<sup>2</sup>) is de penetratie van cefazoline in het subcutane interstitium vermindert.<sup>12</sup> Een simulatiestudie<sup>12</sup> concludeert dat de kans dat de interstitiële cefazolineconcentratie vier uur na de gift nog boven de 2 mg/l is, 96 procent is bij morbide obesitas versus vrijwel 100 procent zonder obesitas. Bij een streefconcentratie van 4 mg/l zijn deze getallen 66 procent versus 95 procent. Op grond van een simulatiestudie van onze eigen hand kwamen wij tot de conclusie dat 3 g cefazoline wel zou volstaan. De herhaaldosis na vier uur zou dan weer 3 g moeten zijn, waarbij er 2 g gedoseerd zou kunnen worden bij geanticipeerde korte resterende operatieduur. Voor de andere

middelen die veel in de richtlijn voorkomen, zijn er minder data over het effect van overgewicht. De effectiviteit van metronidazol voor de behandeling van bacteriële vaginose lijkt niet negatief te worden beïnvloed door overgewicht,<sup>13</sup> waardoor wij vooralsnog geen dosisaanpassing voor metronidazol aanbevelen. De effectiviteit van clindamycine voor de behandeling van cellulitis is minder wanneer patiënten een dagdosis minder dan 10 mg/kg ontvangen.<sup>14</sup> Aangezien wij een dosis van 600 mg clindamycine hanteren, overeenkomend met een cumulatieve dosis van 1800 mg bij standaardtherapie, zou de effectiviteit van clindamycine als profylaxe kunnen afnemen vanaf een gewicht van 180 kg. In dit laatste geval adviseren wij daarom 900 mg clindamycine. Mensen met morbide obesitas hebben een hogere dosis vancomycine nodig om dezelfde serumconcentraties te bereiken, voor een belangrijk deel vanwege toename van het verdelingsvolume.<sup>15</sup> Om deze reden raden we tot een gewicht van 100 kg een vaste dosis van 1 g aan, een dosis die in veel studies gebruikt is,<sup>16</sup> en daarna een dosis van 10 mg/kg.

Preoperatieve decontaminatie van *S. aureus* bleek ook een controversieel punt, met name waar het ging om universele decontaminatie versus decontaminatie van dragers. Het gunstige effect op wondinfecties van decontaminatie met mupirocine-neuszalf in combinatie met chloorhexidinezeep gedurende vijf dagen is overtuigend aangetoond, vooral bij cardiochirurgie en orthopedische prothese-implantaties.<sup>17,18</sup> Wij raden daarom aan, in overeenstemming met het WHO-advies<sup>9</sup> en de Amerikaanse richtlijn<sup>2</sup>, om bij deze operaties te screenen op dragerschap van *S. aureus* en bij dragerschap te eradiceren, mits de tijd voor operatie dit toelaat en het logistiek haalbaar is. Anderen<sup>19</sup> bepleiten universele decontaminatie met de argumenten dat de kosten en complexe logistiek van screening behandelaars van deze screening zullen weerhouden en deze behandelaars daarmee decontaminatie volledig achterwege zullen laten. De mogelijkheid dat zich resistentie onder *S. aureus* tegen mupirocine zou kunnen ontwikkelen, vinden de auteurs van dit artikel geen sterk argument tegen universele decontaminatie op grond van een mathematisch model dat suggereert dat de resistentie voor

mupirocine onder *S. aureus* niet toeneemt met deze strategie. Zij bepleiten wel surveillance om resistentieontwikkeling vroegtijdig op het spoor te komen. Wij vinden het principe dat antibiotica alleen worden voorgeschreven indien ze nodig zijn echter zwaarder wegen en vinden het onaannemelijk dat de selectiedruk van het universeel toedienen van mupirocine niet uiteindelijk in toegenomen resistentie zou resulteren, omdat er in het algemeen een verband is tussen antibiotische druk en circulerende resistentiegenen.<sup>20</sup> Voor mupirocine lijkt dit ook te gelden.<sup>21,22</sup> Het effect op resistentieontwikkeling hoeft maar klein te zijn om toch op de langere termijn een groot effect te hebben. Wij vrezen dat ontstane resistentie niet makkelijk beheersbaar is op het moment dat surveillance de resistentie oppikt. Daarnaast is het de vraag of een ziekenhuis dat screening op *S. aureus*-dragerschap voor electieve operaties achterwege laat vanwege kosten of complexe logistiek, wel zal investeren in goede surveillance van mupirocine-resistentie in zijn adherentiegebied.

Wij hopen met deze richtlijn een waardevolle bijdrage te hebben geleverd aan het rationeel gebruik van antibiotica in Nederland. Verder zijn we benieuwd of deze wijze van totstandkoming van een richtlijn, met als basis een buitenlandse richtlijn en een geleidelijk groeiend document naarmate meer partijen betrokken waren, kan bijdragen aan de vorming van een nieuw model voor richtlijnontwikkeling in een wereld van toenemende complexiteit en toenemende cumulatieve kennis.

## Referenties

- van Kasteren ME, Gyssens IC, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh EE, Goris RJ. [Optimizing antibiotics policy in the Netherlands. V. SWAB guidelines for perioperative antibiotic prophylaxis. Foundation Antibiotics Policy Team]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:2049-55.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:195-283.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013.
- Mayhall CG. Surgical infections including burns. In: Wenzel RP, editor. Prevention and control of nosocomial infections Baltimore: Williams and Perkins; 1993.
- Murray PR, Jones RN, Allen SD, Erwin ME, Fuchs PC, Gerlach EH. Multilaboratory evaluation of the in vitro activity of 13 beta-lactam antibiotics against 1474 clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;16:191-203.
- Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Eng J Med.* 1992;326:281-6.
- Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:301 e1-6.
- Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg.* 2008;247:918-26.
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Geneva 2016.
- Tamayo E, Gualis J, Florez S, Castrodeza J, Eiros Bouza JM, Alvarez FJ. Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:1522-7.
- Moine P, Fish DN. Pharmacodynamic modelling of intravenous antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:167-73.
- Brill MJ, Houwink AP, Schmidt S, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:715-23.
- Mastrobattista JM, Klebanoff MA, Carey JC, et al. The effect of body mass index on therapeutic response to bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2008;25:233-7.
- Hailovic J, Heintz BH, Brown J. Risk factors for clinical failure in patients hospitalized with cellulitis and cutaneous abscess. *J Infect.* 2012;65:128-34.
- Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:621-5.
- Crawford T, Rodvold KA, Solomkin JS. Vancomycin for surgical prophylaxis? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54:1474-9.
- Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med.* 2010;362:9-17.
- van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD006216.
- Bonten MJM, Kluytmans J. [Prevention of postoperative infections: patient safety subordinated to antibiotic stewardship]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2018;162:D2399.
- Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13.
- Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA. Mupirocin resistance. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;49:935-41.
- Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P, et al. Trends in mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and mupirocin consumption at a tertiary care hospital. *J Hosp Infect.* 2011;77:360-2.



# Empirische antibiotische therapie voor koorts bij neutropenie in Nederland

Jara de la Court, Jeroen Janssen, Nick de Jonge, Marije Bomers, Merel Lambregts, Sjoukje Woudt, Marianne Kuijvenhoven, Tjomme van der Bruggen, Rogier Schade, Kim Sigaloff

## Samenvatting

Er bestaat in Nederland geen consensus over de keuze en duur van empirische therapie voor koorts bij neutropenie. De Europese richtlijnen laten aan de voorschrijvend arts de keuze tussen een cefalosporine met antipseudomonale activiteit, een carbapenem, piperacilline/tazobactam of combinatietherapie. Alleen bij verdenking op een gecompliceerd beloop (onder meer septische shock), hoge prevalentie van infecties of kolonisatie met ESBL-producerende bacteriën wordt empirische therapie met een carbapenem aangeraden. Het is niet algemeen bekend hoe deze adviezen lokaal worden geïmplementeerd. Dit artikel geeft een overzicht van de richtlijnen in verschillende academische en topklinische centra in Nederland. Aan de hand van een online enquête is een inventarisatie gemaakt van de richtlijnen op de afdelingen Hematologie van acht universitair medische centra, de Isala klinieken (Zwolle), het HagaZiekenhuis (Den Haag) en het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ, Utrecht). Carbapenems worden in drie academische centra standaard gegeven als deel van het empirisch beleid bij koorts bij neutropenie, waarbij dit in één centrum gebaseerd is op een ESBL-uitbraak in het verleden. De duur van therapie bij persisterende koorts zonder focus varieert van twee tot negen dagen. Inzicht in lokale resistentiecijfers, betere identificatie van patiënten met hoog risico op infectie met resistente bacteriën, en onderzoek naar het veilig korter behandelen van patiënten met koorts bij neutropenie zijn nodig om een landelijk beleid voor koorts bij neutropenie te formuleren en het gebruik van reserremiddelen zo veel mogelijk te beperken

## Abstract

In the Netherlands there is no consensus about the empirical therapy for febrile neutropenic

patients. According to European guidelines, the choice between a cephalosporin with anti-pseudomonal activity, a carbapenem, piperacillin/tazobactam or combination therapy is up to the physician. Carbapenems are only recommended in patients with known prior colonization or infection with resistant pathogens, complicated presentation (including septic shock), or in centers where resistant pathogens are prevalent at the onset of febrile neutropenia. How these recommendations translate into local guidelines is unclear. This article provides an overview of the guidelines of all university medical centers and two reference hematology centers in the Netherlands. An online survey was used to obtain the local guidelines for empirical therapy for febrile neutropenic patients on the hematology ward of eight university medical centers, Isala Klinieken (Zwolle), HagaZiekenhuis (The Hague) and the Wilhelmina Children's hospital (WKZ, Utrecht).

Amsterdam UMC, afdeling Interne Geneeskunde, locatie VUmc, Amsterdam, J.R. de la Court, arts A-team (basisarts), M. Bomers, infectioloog, K. Sigaloff, infectioloog. Amsterdam UMC, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, locatie VUmc, Amsterdam, J.R. de la Court, arts A-team (basisarts), R.P. Schade, arts-microbioloog. Amsterdam UMC, afdeling Hematologie, locatie VUmc, Amsterdam, J.J.W.M. Janssen, hematoloog, N. de Jonge, aios interne geneeskunde. Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Infectieziekten, Leiden, M.M.C. Lambregts, infectioloog. RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, afdeling Surveillance en Epidemiologie (EPI), Bilthoven, S.H.S. Woudt, epidemioloog. Amsterdam UMC, Klinische Farmacologie en Apotheek, locatie VUmc, Amsterdam, M.A. Kuijvenhoven, ziekenhuisapotheker. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Utrecht, J.T. van der Bruggen, arts-microbioloog. Correspondentieadres: J. de la Court (j.delacourt@vumc.nl).



Three university medical centers recommend carbapenems as part of the empirical regime for febrile neutropenic patients, one center supported their choice by an outbreak of ESBL-producing bacteria in the past. Duration of therapy in persisting fever of unknown origin varied between 2 to 9 days. Local resistance rates, better identification of patients at risk for infection with resistant bacteria and research on safe shortening of empirical therapy are needed in order to formulate national guidelines for empirical therapy for febrile neutropenic patients and restrict the use of last-line antibiotics as much as possible.

## Inleiding

Patiënten met een hematologische maligniteit ondergaan na behandeling met intensieve chemotherapie, al dan niet in het kader van een stamceltransplantatie, vaak langdurige neutropenie. Dit wordt frequent gecompliceerd door een periode van koorts. In 30 tot 50 procent van de episodes van koorts wordt geen focus gevonden. Het empirisch starten van breedspectrumantibiotica, nog voordat er een verwekker van de koorts is vastgesteld, verlaagt de mortaliteit bij patiënten met neutropenie. Er is geen consensus over de optimale keuze van antibiotica noch over de duur.<sup>1</sup> Bij de keuze van empirische behandeling is het van belang om rekening te houden met de lokale epidemiologie en het resistentiepatroon van de mogelijke verwekkers van infectieziekten binnen de populatie van hematologie patiënten. De Europese richtlijn 'The Fourth European Conference of Infections in Leukemia' (ECIL4) stelt voor om te starten met cefalosporines met werking tegen *Pseudomonas*-species (bijvoorbeeld ceftazidim of piperacilline/tazobactam). Alleen indien er sprake is van een gecompliceerd beloop (onder meer septische shock), bekende kolonisatie met een resistente gramnegatieve bacterie (zoals 'extended spectre betalactamase' (ESBL)-producerende bacteriën) en/of hoge prevalentie van infecties door ESBL-producerende bacteriën wordt er aangeraden empirisch te starten met een carbapenem of combinatie therapie met werking tegen ESBL-producerende bacteriën.<sup>2</sup> Het gebruik van deze 'ultra'breedspectrumantibiotica kent ook nadelen; het zou kunnen leiden tot selectie van multiresistente pathogenen, en infecties met gisten en *Clostridium difficile*.<sup>3</sup> Het doel van dit artikel is om te inventariseren welke

empirische antibiotische therapie voor koorts bij neutropenie wordt voorgeschreven in verschillende academische en topklinische centra in Nederland.

## Methode

Met behulp van een online enquête werd het empirische regime bij patiënten met een hoog risico op neutropenische koorts per ziekenhuis uitgevraagd, inclusief de argumentatie voor het gekozen beleid. De belangrijkste vragen van de enquête waren: "Welke empirische therapie wordt er in uw centrum gestart bij koorts zonder focus bij neutropenische patiënten?" en "Hoe lang wordt antibiotische behandeling voortgezet wanneer de koorts persisteert zonder focus?". Vragen over antibiotische profylaxe zijn meegenomen in de enquête omdat dit invloed kan hebben op de keuze van empirische therapie. Zie voor de volledige vragenlijst de *bijlage*. De enquête werd gestuurd naar een specialist of fellow (hematologie, infectieziekten en/of microbiologie), betrokken bij de hematologische zorg in een Nederlands academisch of topklinisch centrum. Meerdere reacties per centrum werden samengevoegd; wanneer de reacties tegenstrijdig waren werd het lokale protocol opgevraagd en in overleg met de respondenten het meest accurate antwoord gekozen.

## Resultaten

De online enquête is verstuurd naar 23 verschillende artsen werkzaam in de acht universitair-medische centra, Isala klinieken (Zwolle) en het HagaZiekenhuis (Den Haag). In totaal hebben 17 artsen de enquête beantwoord. In het UMC Utrecht is de enquête apart beantwoord door een specialist betrokken bij het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ). Deze gegevens van de afdeling Kinderhematologie worden apart vermeld. In *tabel 1* wordt een overzicht gegeven van de verschillende richtlijnen voor empirische therapie. In alle centra heeft het empirische regime antipseudomonale activiteit; meestal wordt gekozen voor monotherapie met een bètalactamantibioticum. Carbapenems worden in drie centra als empirische therapie ingezet. In zeven centra is de empirische therapie niet werkzaam tegen ESBL-producerende bacteriën. In drie centra is de empirische therapie (ceftazidim) beperkt actief tegen *Staphylococcus aureus*. Bij verdenking op een centraal veneuze lijn (CVL) -infectie wordt er in

**Tabel 1.** Empirische therapie bij koorts zonder focus bij hoog risico neutropenische patiënten.

	<b>AMC</b>	<b>Erasmus MC</b>	<b>Haga</b>	<b>Isala</b>
<b>Eerstekeus-middel</b>	ceftazidim + amoxicilline/clavulaanzuur*	meropenem	ceftazidim + vancomycine	ceftazidim
<b>Duur behandeling bij persisterende koorts zonder focus</b>	2 dagen (48 uur)	3 dagen (72 uur)	7 dagen	3 dagen (72 uur)
	<b>LUMC</b>	<b>Maastricht UMC+</b>	<b>Radboud-umc</b>	<b>UMCG</b>
<b>Eerstekeus-middel</b>	cefuroxim + gentamicine**	piperacilline/tazobactam	ceftazidim	piperacilline/tazobactam
<b>Duur behandeling bij persisterende koorts zonder focus</b>	3 dagen (72 uur)	4 dagen of tot herstel neutropenie	tot herstel neutropenie	5 dagen of tot herstel neutropenie
	<b>UMCU</b>	<b>VUmc</b>	<b>WKZ</b>	
<b>Eerstekeus-middel</b>	imipenem	meropenem	ceftazidim***	
<b>Duur behandeling bij persisterende koorts zonder focus</b>	3 dagen (72 uur)	9 dagen	3-7 dagen	

LUMC: Leids Universitair Medisch Centrum, AMC: Academisch Medisch Centrum, UMCG: Universitair Medisch Centrum Groningen, VUmc: Vrije Universiteit Medisch Centrum, Radboudumc: Radboud Universitair Medisch Centrum, UMCU: Universitair Medisch Centrum Utrecht, Erasmus MC: Erasmus Universitair Medisch Centrum, WKZ: Wilhelmina Kinder Ziekenhuis, Isala: Stichting Isala klinieken (Zwolle), Haga: HagaZiekenhuis van Den Haag.

\*Ceftazidim + vancomycine indien een lijn in situ. NB Andere ziekenhuizen voegen een glycopeptide toe aan de empirische therapie bij verdenking op een lijninfectie. \*\*Ceftazidim + vancomycine indien vooraf gebruik van streptokokkenprofylaxe. \*\*\*Indien er sprake is van kolonisatie met derdegeneratie cefalosporine-resistente gramnegatieve bacteriën wordt gestart met meropenem.

de regel een glycopeptide toegevoegd aan de empirische therapie; in slechts één centrum is vancomycine onderdeel van het standaard empirisch beleid.

De meeste deelnemers aan de enquête gaven aan dat de keuze van empirische antibiotische therapie historisch bepaald is. In vier centra werd

het lokaal resistentiepatroon meegenomen in de verantwoording voor de keuze. In het Erasmus MC werd een uitbraak met ESBL-producerende bacteriën in een ver verleden genoemd als reden voor het opnemen van een carbapenem in het empirisch beleid. De overige twee centra die een carbapenem opnemen in de lokale richtlijnen

gaven aan dat jarenlange (goede) ervaring daarvoor de belangrijkste motivatie is.

De duur van therapie bij persisterende koorts zonder focus of verwekker verschilt sterk tussen de centra: van twee tot negen dagen. Na identificatie van een focus voor de infectie geven de geïnterviewde artsen aan de empirische therapie te staken en gerichte behandeling te starten. De lange duur van de therapie geldt dus volgens dit

gegeven voornamelijk voor patiënten met koorts zonder bekend focus.

Tabel 2 geeft een overzicht van de profylactische antimicrobiële regimes. Ciprofloxacin is het meest gekozen middel voor antibacteriële profylaxe. In principe worden al deze middelen per os toegediend tenzij dit door omstandigheden (bijvoorbeeld ernstige mucositis) niet mogelijk is. Streptokokkenprofylaxe wordt in de meeste

**Tabel 2.** Profylactische antimicrobiële regimes bij hoog risico neutropenische patiënten.

	<b>AMC</b>	<b>Erasmus MC</b>	<b>Haga</b>	<b>Isala</b>
<b>Antibacteriële profylaxe*</b>	ciprofloxacin, feneticilline*	ciprofloxacin, colistine, penicilline	ciprofloxacin, amoxicilline	norfloxacin, penicilline
<b>Antifungale profylaxe</b>	amfotericine-B (conventioneel)	fluconazol	amfotericine-B (conventioneel)	amfotericine-B (conventioneel), itraconazol
	<b>LUMC</b>	<b>Maastricht UMC+</b>	<b>Radboudumc</b>	<b>UMCG</b>
<b>Antibacteriële profylaxe</b>	ciprofloxacin, neomycine-polymyxine, mond pasta**, penicilline	ciprofloxacin, penicilline	cotrimoxazol, colistine óf ciprofloxacin	cotrimoxazol, colistine óf ciprofloxacin, tobramycine, penicilline
<b>Antifungale profylaxe</b>	amfotericine-B (conventioneel)	fluconazol	fluconazol	amfotericine-B (conventioneel)
	<b>UMCU</b>	<b>VUmc</b>	<b>WKZ</b>	
<b>Antibacteriële profylaxe</b>	Ciprofloxacin, cefazoline	Ciprofloxacin, tobramycine, feneticilline*	ciprofloxacin, penicilline	
<b>Antifungale profylaxe</b>	fluconazol	fluconazol	fluconazol	

LUMC: Leids Universitair Medisch Centrum, AMC: Academisch Medisch Centrum, UMCG: Universitair Medisch Centrum Groningen, VUmc: Vrije Universiteit Medisch Centrum, Radboudumc: Radboud Universitair Medisch Centrum, UMCU: Universitair Medisch Centrum Utrecht, Erasmus MC: Erasmus Universitair Medisch Centrum, WKZ: Wilhelmina Kinder Ziekenhuis, Isala: Stichting Isala klinieken (Zwolle), Haga: HagaZiekenhuis van Den Haag.

\*Indien **feneticilline** niet beschikbaar is wordt gebruik gemaakt van **amoxicilline**. Indien orale intake niet mogelijk is wordt penicilline intraveneus gegeven. \*\*Mondpasta bevat onder meer de volgende stoffen: amfotericine-B, colistine en tobramycine.

ziekenhuizen gegeven in de vorm van een penicilline. In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) wordt door deze streptokokkenprofylaxe de empirische therapiekeuze beïnvloed: indien een patiënt met streptokokkenprofylaxe koorts krijgt wordt vancomycine toegevoegd. Alle centra geven standaard antifungale profylaxe actief tegen *Candida* spp. In vier centra wordt profylaxe met activiteit tegen filamenteuze schimmels (amfotericine-B) geadviseerd.

## Discussie

Dit artikel biedt een overzicht van de verschillende antibiotische regimes voor koorts bij neutropenie in Nederland. Op drie van de tien afdelingen voor volwassenen die deelnamen aan de enquête worden carbapenems ingezet als empirische therapie. Ceftazidim is het meest geadviseerde middel, al dan niet als monotherapie. In twee centra wordt piperacilline/tazobactam voorgeschreven. Aangezien Europese richtlijnen de keuze tussen cefalosporines met antipseudomonale activiteit, carbapenems, piperacilline/tazobactam of combinatie-therapie overlaten aan de voorschrijvend arts<sup>2,4</sup>, is het niet verrassend dat er binnen Nederland een grote variatie is in lokale richtlijnen. De literatuur biedt voornog geen overtuigende 'beste keuze' van antibiotische therapie. In de Cochrane review van Paul et al. wordt aan de hand van 44 RCT's een vergelijking gemaakt tussen verschillende monotherapieën met bèta-lactamantibiotica bij patiënten met koorts bij neutropenie. Piperacilline/tazobactam toonde een significant lagere totale mortaliteit dan de andere antibiotica, maar de infectiegerelateerde mortaliteit was niet verschillend.

Een theoretisch voordeel van piperacilline/tazobactam-monotherapie versus ceftazidim-monotherapie is de werking tegen methicilline gevoelige *S. aureus*. Ondanks dat er in het verleden aangetoond is dat ceftazidim-monotherapie versus piperacilline/tazobactam en tobramycine- combinatietherapie even effectief is in de behandeling van koorts bij neutropenische patiënten, is het effect specifiek voor *S. aureus*-bacteriëmie niet goed onderzocht.<sup>5</sup> Patiënten behandeld met carbapenems hadden ondanks een vergelijkbare totale mortaliteit wel een hoger percentage aan complicaties onder meer in de vorm van *C. difficile*-infecties. Concluderend wordt door de auteurs piperacilline/tazobactam geadviseerd als

eerstekeuzeantibioticum, indien lokale resistentiecijfers dit toelaten.<sup>1</sup>

Resistentie van gramnegatieve staven tegen piperacilline/tazobactam en derdegeneratie cefalosporines wordt vooral veroorzaakt door ESBL- en AmpC-producerende bacteriën.<sup>6</sup> In Nederland is er een relatief lage prevalentie van ESBL-producerende bacteriën variërend van 3 tot 8,5 procent, afhankelijk van de afdelingen waar dit gemeten is (algemene afdeling versus IC).<sup>7</sup> Tot op heden zijn de distributie van pathogenen en resistentiecijfers specifiek voor de afdelingen Hematologie in Nederland niet systematisch onderzocht. Deze gegevens zijn van belang om in te schatten bij welk percentage van patiënten het gebruik van een carbapenem microbiologisch gezien noodzakelijk is. Het onnodig gebruik van carbapenems zou gereduceerd kunnen worden als de behandelend arts beter in staat zou zijn om patiënten met een hoger risico op infecties met ESBL- of AmpC-producerende bacteriën te identificeren. Rottier et al beschrijven een klinisch predictiemodel voor de aanwezigheid van derdegeneratie cefalosporine-resistente *Enterobacteriaceae*.<sup>8</sup> Dit predictiemodel geldt echter voor de algemene populatie; specifiek voor patiënten met een hematologische maligniteit zou een apart predictiemodel ontwikkeld moeten worden aangezien een aantal voorspellende factoren (immuundeficiëntie en eerder gebruik van antibiotica) minder onderscheidend zullen zijn.

Het kortdurend gebruik van aminoglycosiden als onderdeel van empirische therapie voor koorts bij neutropenie zou een andere manier zijn om het gebruik van carbapenems te beperken en toch eventuele resistente gramnegatieve bacteriën te behandelen. Uit de enquête bleek één centrum gebruik te maken van deze strategie. Leibovici et al. laat in een observationeel onderzoek een voordeel zien voor combinatietherapie versus monotherapie bij patiënten met neutropenie en een gramnegatieve bacteriëmie.<sup>9</sup> Er zijn echter toenemende zorgen over de nefrotoxiciteit van het gebruik van bijvoorbeeld gentamicine, zelfs als dit maar voor korte duur is.<sup>10</sup> Om deze controversie te doorbreken is prospectief gerandomiseerd onderzoek nodig, in een setting met een vergelijkbare prevalentie van resistentie met de situatie in

Nederland.<sup>11</sup>

Ten slotte is het verkorten van de duur van empirische therapie essentieel om het gebruik van reservemiddelen te reduceren. Dit artikel toont een grote variatie in de therapieduur bij patiënten met neutropenie en koorts zonder focus (twee tot negen dagen). De prospectieve, observationele studie van Slobbe et al. suggereert dat imipenem-cilastatine veilig gestaakt kan worden na 72 uur bij koorts zonder focus, zelfs als er nog koorts is.<sup>12</sup> In 2017 is de 'How Long'-studie gepubliceerd, die randomiseerde tussen staken van empirische antibiotica na minimaal 72 uur zonder koorts versus het doorgaan tot de neutrofiële granulocytenaantal  $0,5 \times 10^9/l$  of hoger was. Deze studie had primair als doel aan te tonen of het volgen van de ECIL4-richtlijn leidt tot een gemiddelde reductie van 2,4 dagen in het gebruik van antibiotica. Er werd geen verschil gezien in het aantal bacteriëmiën en mortaliteit.<sup>13</sup> De ANTIBIOSTOP-observationele studie vergeleek in één centrum twee periodes, waarbij in de eerste periode piperacilline/tazobactam na 48 uur zonder koorts gestaakt werd, met een tweede periode waarbij na uiterlijk vijf dagen gestaakt werd. Hoewel er diverse methodologische bezwaren aan de laatste studie zijn, werden er geen significante verschillen voor sterfte in het ziekenhuis, opnames op intensive care en recidiverende koorts (binnen 48 uur) gevonden.<sup>13,14</sup> In Nederland loopt momenteel de SHORT-trial, die in zes centra randomiseert tussen korte (drie dagen) versus langere (minimaal negen dagen) behandeling met een carbapenem bij hematologiepatiënten met koorts zonder bekend focus (Clinicaltrials.gov NCT02149329). Het primaire eindpunt is infectiologisch of klinisch falen; de inclusie zal naar verwachting begin 2019 afgerond zijn.

Dit artikel geeft als eerste een overzicht van het empirische antibiotisch beleid bij hematologische patiënten in de academische en een aantal topklinische centra in Nederland. Deze inventarisatie kan een eerste stap zijn in het formuleren van een landelijke richtlijn. Een van de beperkingen van dit onderzoek is het ontbreken van voorschrijfdata van antibiotica, waardoor dit artikel geen inzicht geeft in richtlijncompliance en actuele antibioticacconsumptie. De enquête uit deze studie heeft nog onvoldoende inzicht gegeven in de-escalatiestrategieën, met name of en waarom

in sommige centra antibiotica niet versmald wordt na identificatie van een focus of verwekker. Ook zijn de indicaties voor de verschillende profylactische regimes niet in detail weergegeven in dit artikel. Ten slotte illustreert dit artikel voornamelijk de situatie in academische centra.

Concluderend blijkt er in Nederland een behoorlijke variatie te zijn in de empirische therapie bij patiënten met koorts bij neutropenie. Alle opties voor antibiotische therapie zoals genoemd in de ECIL-richtlijnen, worden in Nederland geïmplementeerd. Ondanks de relatief gunstige prevalentie van resistente gramnegatieve bacteriën in Nederland, kiezen drie academische centra voor empirisch carbapenem-monotherapie bij febrile patiënten met hoog risico neutropenie. Uit onze enquête is niet duidelijk geworden waarom deze centra carbapenems inzetten, terwijl dat in andere ziekenhuizen niet standaard gebeurt. In die context zou het waardevol zijn om de distributie van pathogenen en resistentiecijfers apart te rapporteren voor de hematologieafdelingen in Nederland. Voorts is het van belang om een individuele risico-inschatting te maken van infecties met resistente bacteriën, door middel van inventarisatiekwaken. Ten slotte is het verkorten van de behandeling essentieel om het gebruik van reservemiddelen bij deze patiëntengroep te reduceren.

## Referenties

1. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici, L. Antipseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. CD005197 (2010).
2. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98;1826-35.
3. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM, Ecil a.j.v.o. EEI & ESCMID, E.o. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica*. 2013;98;1821-5.
4. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27:111-8.
5. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *The Intercontinental Antimicrobial Study Group. Ann Intern Med*. 1994;120:834-44.
6. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, et al. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5:365-83.



7. de Greeff SC MJ. NethMap 2017: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands / MARAN 2017: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2016. RMM report (2017).
8. Rottier WC, van Werkhoven CH, Bamberg YRP, et al. Development of diagnostic prediction tools for bacteraemia caused by 3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in suspected bacterial infections: a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2018. [Epub ahead of print].
9. Leibovici L, Paul M, Pozhanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1127-33.
10. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, et al. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64: 1731-6.
11. Ong DSY, van Werkhoven CH, Cremer OL, et al. Is a randomized trial of a short course of aminoglycoside added to beta-lactam antibiotics for empirical treatment in critically ill patients with sepsis justified? *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:95-6.
12. Slobbe L, Waal L, Jongman LR, et al. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer*. 2009;45:2810-17.
13. Aguilar-Guisado M, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e573-83.
14. Le Clech L, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50:539-49.

**Bijlage.** Vragen ter analyse van empirische therapie voor koorts bij neutropenische patiënten op de afdeling Hematologie.

<b>1</b>	<b>Welke empirische therapie wordt er in uw centrum gestart bij koorts zonder focus bij neutropenische patiënten?</b>
	Meropenem, imipenem/cilastatine, piperacilline/tazobactam, ceftazidim, ceftazidim + vancomycine, cefuroxim + gentamicine, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
<b>2</b>	<b>Wat is de achtergrond van dit empirische beleid?</b>
	Historie (jarenlange ervaring), internationale richtlijn, lokaal resistentiepatroon, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
<b>3</b>	<b>Hoelang wordt antibiotische behandeling voortgezet wanneer de koorts persisteert zonder focus?</b>
	2 dagen (48 uur), 3 dagen (72 uur), tot herstel neutropenie, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
<b>4</b>	<b>Krijgen patiënten met hoog risico neutropenie in uw centrum antibiotische profylaxe?</b>
	Ja/nee.
<b>5</b>	<b>Wat is het standaard SDD regime?</b>
	<i>Meer keuzes mogelijk</i> ; geen (er is geen standaard SDD-regime in ons centrum), ciprofloxacine, levofloxacine, cotrimoxazol (indien dit NIET als PCP-profylaxe maar als SDD wordt gegeven), tobramycine (drank), colistine (drank), colistine (capsules), fluconazol, amfotericine-B, neomycine, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
<b>6</b>	<b>Krijgen patiënten met hoog risico neutropenie streptokokkenprofylaxe? Zo ja, welke?</b>
	<i>Meer keuzes mogelijk</i> ; geen (er wordt niet standaard streptokokkenproylactische antibiotica gegeven), penicilline, amoxicilline, feneticilline, clindamycine, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
<b>7</b>	<b>Indien een focus voor de koorts bij patiënten met hoogrisiconeutropenie wordt gevonden zal ons ziekenhuis een de-escalerend beleid voeren, oftewel gericht antibiotisch gaan behandelen en empirische antibiotische therapie staken.</b>
	Juist/onjuist.

# Antimicrobial stewardship voor patiënten met *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie

Joëll Jansen, Jaap ten Oever, Annelies Verbon

## Samenvatting

*Staphylococcus aureus*-bacteriëmie (SAB) is een veelvoorkomende aandoening met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Deze uitkomsten worden bepaald door patiëntkarakteristieken, virulentiefactoren van *S. aureus* en door (de variatie in) het medisch handelen. Vanwege de ernst van de ziekte en de rol die het medisch handelen speelt in de uitkomst, is SAB bij uitstek een doel voor stewardshipteams om zich op te richten. Het verrichten van een bedsideconsult neemt hierbij een belangrijke plaats in. Een landelijke SAB-registratie is in de pilotfase. Deze registratie integreert klinische, microbiologische, diagnostische, therapeutische en prognostische informatie en levert ziekenhuizen stuurinformatie zodat zij de behandeling van SAB kunnen verbeteren, waardoor op termijn de uitkomsten kunnen verbeteren.

## Summary

*Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB) is a common infectious disease with high morbidity and mortality. These outcomes are determined by patient characteristics, virulence factors of *S. aureus* and by (the variation in) medical treatment. Because of the severity of the disease and the role of medical treatment in outcome, SAB is pre-eminently a target for stewardship teams to include in their antimicrobial stewardship program, in which bedside consultation should play an important role. A national SAB registry is in its pilot phase. This registry integrates clinical, microbiological, diagnostic, therapeutic and prognostic information and will provide feedback on their management of patients with SAB to hospitals. Hereby they can improve the treatment of SAB ultimately leading to improvement of outcomes.

## Introductie

*Staphylococcus aureus*-bacteriëmie (SAB) is een ernstige infectieziekte met een mortaliteit van

rond 20 procent.<sup>1</sup> De ziekte heeft een incidentie van 10 tot 30 per 100.000 persoonsjaren<sup>2</sup> en is verantwoordelijk voor 19 tot 23 procent van de bacteriëmieën in ziekenhuizen.<sup>3,4</sup> Veel specialismen worden geconfronteerd met SAB, omdat deze bij allerlei aandoeningen kan optreden en geassocieerd is met een postoperatieve wondinfectie, flebitis of mediastinitis. SAB is berucht door de bijkomende metastatische infecties, zoals endocarditis, spondylodiscitis, abscessen en geïnfecteerde prothesen. Deze metastatische infecties worden beschouwd al een gecompliceerde SAB. Onder de IDSA-definitie van een gecompliceerde SAB vallen naast metastatische infecties ook de aanwezigheid van geïmplanteerde kunstprothese(n), positieve vervolgbloedkweken langer dan vier dagen na de startweek en persisterende koorts langer dan drie dagen ondanks gestarte adequate antibiotische therapie.<sup>5</sup>

Gecompliceerde SAB heeft een hogere mortaliteit dan ongecompliceerde SAB.<sup>6</sup> Risicofactoren voor het ontwikkelen van metastatische infecties zijn thuis opgelopen bacteriëmie, tekenen van infectie langer bestaand dan 48 uur voor de start van adequate antibiotische therapie, langer dan 72 uur bestaande koorts na de start van adequate antibiotische therapie en positieve bloedkweken langer dan 48 uur na de start van adequate antibiotische therapie.<sup>7</sup> Symptomen van metastatische infecties ontbreken bij ten minste 30 procent

Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, drs. J. Jansen, arts-onderzoeker, prof. dr. A. Verbon, internist-infectioloog. Radboudumc, afdeling Interne Geneeskunde, Nijmegen, dr. J. ten Oever, internist-infectioloog. Correspondentieadres: drs. J. Jansen (joell.jansen@gmail.com).

van de patiënten met gecompliceerde SAB en blijven daardoor vaak onopgemerkt met potentieel een slechtere uitkomst.<sup>8</sup>

In Nederland is de prevalentie van methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA) laag (circa 2 procent) en bestaat de behandeling van SAB uit flucloxacilline of, bij allergie voor penicillines, cefazoline. De duur van de behandeling verschilt tussen gecompliceerde en ongecompliceerde SAB. Ongecompliceerde SAB dient ten minste 14 dagen met intraveneuze antimicrobiële therapie behandeld te worden en gecompliceerde SAB ten minste 28 dagen.<sup>9</sup>

Gezien de hoge mortaliteit van SAB zijn een optimale diagnostiek en behandeling noodzakelijk. In dit artikel belichten wij welke rol antimicrobial stewardship en een nationale SAB-registratie kunnen spelen bij het optimaliseren van de diagnostiek en behandeling van SAB en het verbeteren van patiëntenuitkomsten.

### **De rol van aanvullend onderzoek in de uitkomst van SAB**

Een aantal bekende factoren zijn bepalend voor de uitkomst van patiënten met SAB. Naast patiëntenkarakteristieken (zoals comorbiditeit) zijn ook de virulentiefactoren van de stam en biofilmformatie door *S. aureus* gecorreleerd met sterfte.<sup>10</sup> Al langer is vastgesteld dat door MRSA veroorzaakte bacteriëmieën gepaard gaan met meer complicaties en toegenomen mortaliteit.<sup>11</sup>

Het is echter niet aannemelijk dat deze patiënt- en virulentiefactoren alle variatie in uitkomst verklaren. De kwaliteit van het medisch handelen is een derde en beïnvloedbare determinant van de uitkomst van SAB. Dit wordt geïllustreerd door de duur van een onbehandelde bacteriëmie die geassocieerd is met een gecompliceerd beloop.<sup>7</sup> Dit verklaart mede waarom de uitkomst van een thuis opgelopen SAB slechter is dan die van een SAB die in het ziekenhuis is opgelopen. Om die reden is snelle en adequate diagnostiek vereist, niet alleen voor SAB zelf, maar ook voor metastatische infecties. Het is bekend dat er grote variatie is tussen ziekenhuizen in het percentage patiënten dat aanvullend onderzoek ondergaat waarmee een metastatische infectie opgespoord kan worden. Een recente studie in drie Australische ziekenhuizen toonde dat alle onderzochte ziekenhuizen echocardiografie minder frequent verrichtten

dan de richtlijn adviseerde.<sup>12</sup> Ook bleek dat het ziekenhuis waar de patiënt was opgenomen, en niet de klassieke risicofactoren voor endocarditis, de belangrijkste voorspeller was voor het verrichten van zowel een transthoracale als een transoesofageale echocardiografie.<sup>12</sup> Een retrospectief observationeel Nederlands onderzoek liet zien dat het verrichten van een <sup>18</sup>F-FDG PET/CT geassocieerd is met het aantonen van metastatische infecties bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van gecompliceerde SAB en dat dit leidde tot beleidsveranderingen bij de behandeling van deze patiënten,<sup>13</sup> maar ziekenhuizen kijken verschillend aan tegen het wel of niet gebruiken van <sup>18</sup>F-FDG PET/CT bij SAB. Er is dus nog ruimte voor verdere optimalisering van diagnostiek. De grondigheid waarmee aanvullend onderzoek wordt gedaan, is geassocieerd met het aantonen van complicaties en de juistheid van therapie.<sup>14</sup>

### **Verbetering van SAB-diagnostiek door antimicrobial stewardship**

Antimicrobial stewardship richt zich klassiek op verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen waarmee onder andere beoogd wordt patiëntenuitkomsten te verbeteren,<sup>15</sup> zoals het toezicht houden op het voorschrijven van antimicrobiële reservemiddelen volgens de richtlijn. In toenemende mate is er sprake van het structureel monitoren van specifieke patiëntencategorieën om zo de zorg en de uitkomsten te optimaliseren. De oprichting van endocarditisteams om de multidisciplinaire zorg voor patiënten met endocarditis te verbeteren is hier een voorbeeld van.<sup>16</sup> Vanwege de ernst van de ziekte en de rol die het medisch handelen speelt in de uitkomst is SAB bij uitstek een doel voor stewardship teams om zich op te richten.

Uit de antimicrobial stewardshipmonitor 2017 blijkt dat er ook in Nederland grote variatie is in de diagnostiek bij patiënten met SAB.

De stewardshipmonitor ontving data van 42 Nederlandse ziekenhuizen. Drie ziekenhuizen konden informatie leveren waaruit bleek dat het afnemen van vervolgbloedkweeken werd verricht bij gemiddeld 76 procent (reikwijdte 61 tot 100 procent) van de 160 patiënten met SAB. Hiervan hadden 110 patiënten (gemiddeld 69 procent,

reikwijdte 68 tot 78 procent) een of meer van de bovengenoemde risicofactoren op complicaties. Het verrichten van aanvullend onderzoek wisselde erg tussen deze drie ziekenhuizen. Zo werd een transthoracale echocardiografie verricht bij 56 tot 98 procent (gemiddeld 87 procent), een transoesofageale echocardiografie bij 27 tot 56 procent (gemiddeld 34 procent) en een <sup>18</sup>F-FDG PET/CT-scan bij 0 tot 91 procent (gemiddeld 56 procent) van de patiënten met SAB. In Nederland is daarnaast weinig bekend over de uitkomsten van de patiënten met SAB in relatie tot specifieke diagnostische en therapeutische handelingen.

### Bedsideconsulten bij SAB

Diverse studies hebben het belang aangetoond van het verrichten van een bedsideconsult bij patiënten met een SAB. Deze studies toonden een lagere morbiditeit en mortaliteit aan in de groepen met SAB die een bedsideconsult ontvingen.<sup>14,17,18</sup> Een kanttekening is wel de methodologisch lage kwaliteit van de studies gebaseerd op de aard van de observationele studies en een hoog risico op biasvorming. Een systematische review en meta-analyse naar de effecten van een bedsideconsulten toonde aan dat een bedsideconsult leidt tot een afname van de mortaliteit: het relatieve risico is 0,34 (95 procent betrouwbaarheidsinterval 0,15-0,75).<sup>19</sup> Een belangrijke studie uit deze meta-analyse is de Finse studie van Forsblom et al.,<sup>14</sup> waarin de auteurs in een retrospectief cohortonderzoek drie patiëntengroepen met SAB (alle MSSA, n = 342) met elkaar vergeleken die of een bedsideconsult (72 procent), of een telefonisch consult (18 procent) of geen consult ontvingen (10 procent). Bij patiënten die een bedsideconsult ontvingen werd significant vaker een diep-infectieus focus vastgesteld (45 procent) in vergelijking met patiënten die een telefonisch (16 procent) of geen consult ontvingen (0 procent). Ook was de therapieduur vaker adequaat: 85 versus 63 versus 54 procent. Tevens was er sprake van een significant lagere mortaliteit in de bedsideconsultgroep dan in de telefonisch-consultgroep of in de groep die geen consult kreeg, na zowel 7 dagen (1 versus 8 versus 26 procent), 28 dagen (5 versus 16 versus 34 procent) als 90 dagen (9 versus 29 versus 46 procent). *Tabel 1* geeft een samenvatting van de studies die het effect van een bedsideconsult hebben onderzocht bij patiënten met SAB.<sup>19</sup>

De effectiviteit van een bedsideconsult bij een patiënt met SAB kan verklaard worden door de proactieve houding van de consulterende arts. Structurele monitoring van patiënten met SAB en blijvende betrokkenheid van een expert op het gebied van een SAB behandeling vergroten de kans dat de juiste diagnostiek op het juiste moment gedaan wordt. Dit leidt tot het frequenter opsporen van metastatische infecties. Daarnaast is er iemand die erop toeziet dat de juiste antibiotica (duur) gegeven worden en dat er geen onnodige terughoudendheid betracht wordt wat betreft de andere pijler van de behandeling: broncontrole en abcesdrainage. Tot slot kan de internist-infectioloog een rol spelen bij de follow-up van patiënten.

De SWAB-richtlijn Antimicrobial stewardship benoemt SAB dan ook expliciet en beveelt aan om een bedsideconsult door een internist-infectioloog te laten verrichten bij elke patiënt met een SAB, ongeacht de klinische symptomen.<sup>20</sup> Uit de data van de stewardshipmonitor bleek dat 26 ziekenhuizen (68 procent) een verplicht bedsideconsult door een internist-infectioloog bij patiënten met SAB als beleid hanteerden. Twintig A-teams (77 procent) hielden hier ook daadwerkelijk toezicht op.<sup>21</sup> Bij 189 van de 242 patiënten met SAB werd een bedsideconsult verricht (gemiddeld 78 procent, reikwijdte 51 tot 95 procent).

### Overige interventies bij antimicrobial stewardship

In een ongecontroleerde pre-post quasi-experimentele studie in de Verenigde Staten werd onderzocht wat de impact was van het opnemen van SAB in het antimicrobial stewardshipprogramma uitgevoerd door internist-infectiologen en ziekenhuisapothekers.<sup>22</sup> Patiënten met een SAB (ruim 40 procent MRSA) werden tijdens de interventieperiode snel geïdentificeerd, en er werd een bundel van aanbevelingen (snelle start antibiotica; juiste antibiotica; juiste duur; afnemen van vervolgbloedkweken; therapeutische drugmonitoring (TDM) bij vancomycine; echocardiografie en drainage/verwijdering van infectiehaarden) gecommuniceerd met de hoofdbehandelaar of de in consult geroepen internist-infectioloog. Een ziekenhuisapotheker volgde daarnaast de patiënten met SAB op om optimale adherentie aan de bundel van aanbevelingen na te streven. Deze stewardshipinterventie



leidde tot verbetering in het opvolgen van de bundel van aanbevelingen van 56,1 naar 84,1 procent. Verder was er sprake van een reductie in heropname van 11 procent. De dertigdagenmortaliteit was echter niet significant lager in de interventie groep: 19,5 versus 11,4 procent.<sup>22</sup>

Een voorbeeld van de meerwaarde van innovatieve diagnostiek geïntegreerd in een antimicrobial stewardshipprogramma komt uit een recent gepubliceerde pre-postinterventiestudie.<sup>23</sup> De interventie bestond uit het onmiddellijk determineren van *S. aureus* en het vaststellen van methicilline-resistentie op een positieve bloedkweek met grampositieve kokken door middel van een

nucleid acid microarray (NAM)-test gecombineerd met een verplicht bedsideconsult door een internist-infectioloog. NAM vereist een positieve bloedkweek en behoort tot de groep 'rapid diagnostic testing' (waaronder ook de malditof en PCR vallen) en heeft de potentie de tijd te minimaliseren tussen de bloedkweekuitslag en het starten van adequate antimicrobiële therapie. De controlegroep bestond uit het herkennen van SAB via klassieke medisch-microbiologische diagnostiek, waarbij het onderscheid tussen coagulasepositieve en -negatieve stafylokokken één tot twee keer per dag werd gedaan, gevolgd door telefonisch advies over de behandeling en een advies om de internist-infectioloog in consult te

**Tabel 1.** Samenvatting van de studies naar de effectiviteit van bedsideconsult bij patiënten met SAB.

Studie	Patiënten	Setting	Studie-opzet	Interventie/ vergelijking (n) [%]	Primaire uitkomstmaat	Uitkomsten
Forsblom et al (2013) <sup>14</sup>	342 SAB (allen MSSA)	Universiteits-ziekenhuis in Finland	Retrospectief-observatieel	I: IDC binnen 1 week na eerste positieve BK (n = 245) [72%]	Mortaliteit 28 d en 90 d	28 d: 5 versus 16 versus 34% (* tussen I en C1, * tussen I en C2)
				C1: Telefonisch consult (n = 62) [18%]		90 d: 9 versus 29 versus 46% (* tussen I en C1, * tussen I en C2)
				C2: No consult (n = 35) [10%]		
Honda et al (2010) <sup>25</sup>	341 SAB (185 MRSA, 156 MSSA)	Academisch tertiair ziekenhuis (ICU en verpleegafdeling) in de VS	Prospectief-observatieel	I: IDC (n = 111) [33%]  C: geen IDC (n = 230) [67%]	Mortaliteit (365 d)	28 d: reductie van 56% van mortaliteit (aangepaste HR 0,44*)  365 d: geen * tussen I en C (crude hazard-ratio 0,88)

I = interventie; C = controle; IDC = bedsideconsult door infectioloog; IC = intensive care; d = dagen; \* = significant verschil; HR = hazardratio; OR = oddsratio.

Tabel 1. vervolg.

Studie	Patiënten	Setting	Studie-opzet	Interventie/ vergelijking (n) [%]	Primaire uit- komstmaat	Uitkomsten
Lahey et al (2009) <sup>17</sup>	240 SAB (96 MRSA, 144 MSSA)	Academisch ter- tiair ziekenhuis (IC en verpleeg- afdeling) in de VS	Retrospectief- observationeel	I: IDC (n = 122) [51%]	Mortaliteit (in zie- kenhuis)	Ziekenhuis-mortaliteit: 13,9 versus 23,7% (HR 0,45*)
				C: geen IDC (n = 118) [49%]		
Rieg et al (2009) <sup>18</sup>	521 SAB (67 MRSA, 454 MSSA)	Universiteits- ziekenhuis in Duitsland	Retrospectief en prospectief (voor en na interventie)	I: IDC (n = 350) [67%]	Mortaliteit (90 d)	90 d: 28 versus 43% (OR 0,5*)
				C: geen IDC (n = 171) [33%]		

I = interventie; C = controle; IDC = bedsideconsult door infectioloog; IC = intensive care; d = dagen; \* = significant verschil; HR = hazardratio; OR = oddsratio.

vragen. De gecombineerde NAM-interventie leidde tot een significante afname van 21,2 uur voor het starten van gerichte antibiotica en 40,7 uur voor het starten van adequate antibiotica in het geval van MSSA. De ziekenhuismortaliteit en dertigdagenmortaliteit daalden significant van respectievelijk 13,2 naar 5,8 procent en van 17,9 procent naar 8,3 procent.<sup>23</sup>

Daarnaast is er een rol weggelegd voor de ziekenhuis-apotheker bij TDM van vancomycine. De SWAB-richtlijn Antimicrobial stewardship beveelt aan om TDM uit te voeren voor glycopeptiden op basis van diverse studies waarbij een verkorte opnameduur, een afname van nefrotoxiciteit en kosten en er een niet-significante afname van mortaliteit werden gezien bij patiënten bij wie TDM werd toepast.<sup>20</sup>

### SAB-registratie

De zorg voor patiënten met SAB is in verschillende ziekenhuizen niet uniform en optimaal. Het belang van variatie in medisch handelen voor de

uitkomst in SAB is een belangrijk aanknopingspunt om de zorg en uitkomsten van SAB te optimaliseren. Met subsidie van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) is in 2017 een werkgroep opgericht om een SAB-registratie te starten. Deze registratie integreert klinische, microbiologische, diagnostische, therapeutische en prognostische informatie en geeft daarmee inzicht in de epidemiologie, complicaties en uitkomsten van SAB in Nederland. Daarnaast maakt een dergelijke registratie kwaliteit van de behandeling van SAB in de verschillende ziekenhuizen inzichtelijk, en biedt deze stuurinformatie aan individuele ziekenhuizen. Het idee is dat hiermee het management van SAB verbeterd kan worden en de implementatie van de nieuwe richtlijn kan worden geëvalueerd.

De eerste fase in de ontwikkeling van een registratie is het vaststellen van registratiematen. Hiervoor is samengewerkt met de Nederlandse richtlijncommissie voor SAB en is er een gemodificeerde Delphi RAND-procedure verricht. Dit is een veelgebruikte methode om consensus te bereiken, door een systematische review van de

literatuur te combineren met de meningen van gekwalificeerde experts.<sup>24</sup> Deze studie, bestaande uit een vragenlijstronde, een face-to-facebijeenkomst en een tweede vragenlijstronde, heeft plaatsgevonden in 2017 en 2018. Er namen 30 internationale medisch specialisten van de verschillende relevante disciplines aan deel, waarvan 19 uit Nederland (zie acknowledgements). Het resultaat is een lijst met 25 kwaliteitsindicatoren (*tabel 2*) voor de aanpak en behandeling van SAB waarover internationale consensus ontstaat. Uit deze indicatoren zijn registratiematen afgeleid die de basis vormen van de landelijke registratie. Er is interesse om deze registratiematen in meer landen te gebruiken; als dat gebeurt kunnen registraties en/of interventies van SAB wereldwijd met elkaar vergeleken worden.

De tweede fase bestaat uit de daadwerkelijke registratie. Zorgaanbieders nemen de registratie voor hun rekening vanuit hun verantwoordelijkheid voor het zorgproces. Vanwege de centrale rol bij de behandeling van SAB en de inbedding van SAB in de toezichthoudende taken van het A-team, zullen de arts-microbioloog en de internist-infectioloog (of de internist verbonden aan het A-team) als consulent zorgdragen voor het vastleggen van de gegevens. De registratie zal aansluiten bij de infrastructuur die opgezet is voor de antimicrobial stewardshipmonitor, waarbij een deel van de gewenste gegevens voor de SAB-registratie al uitgevraagd wordt (afgenomen bloedkweken, bedsideconsult, antibiotische behandeling). Functioneel gezien is de SAB-registratie een extensie van de antimicrobial stewardshipmonitor. Kernprincipe is dat gegevens eenmalig worden vastgelegd en dat deze hergebruikt kunnen worden. Vanwege de toegenomen functionaliteiten van het elektronisch patiëntendossier (EPD) zal het mogelijk zijn om een deel van de gegevens automatisch uit het EPD te extraheren, zodat de registratielast beperkt blijft. Een pilot van de SAB-registratie zal dit jaar van start gaan in meerdere Nederlandse ziekenhuizen en de resultaten worden begin 2019 verwacht.

## Conclusie

SAB is een veelvoorkomende ziekte met een hoge mortaliteit, en de behandeling ervan is nog niet uniform en optimaal. Dit maakt dat A-teams SAB op dienen te nemen als een stewardshipdoel voor hun antimicrobial stewardshipprogramma. Er wordt een nationale SAB-registratie opgericht, functioneel ingebed in de antimicrobial stewardshipmonitor, die klinische, microbiologische, diagnostische, therapeutische en prognostische informatie integreert zodat ziekenhuizen stuurinformatie kunnen ontvangen om de zorg voor patiënten met SAB te verbeteren.

## Dankbetuiging

Onze dank gaat uit naar de Nederlands medisch specialisten voor hun deelname aan de internationale Delphi Randprocedure met betrekking tot het management van SAB:

Dr. H. Ammerlaan, internist-infectioloog  
Dr. G. Blaauw, arts-microbioloog  
Dr. C. Bleeker-Rovers, internist-infectioloog  
Prof. dr. M. Bonten, arts-microbioloog  
Dr. M. Ekkelenkamp, arts-microbioloog  
Dr. A.W.J.M. Glaudemans, nucleair geneeskundige  
Prof. dr. J. Kluytmans, arts-microbioloog  
Dr. R.J. Hassing, internist-infectioloog  
Dr. J. Lammers, internist-infectioloog  
Dr. J. van der Meer, internist-infectioloog  
Dr. D. Melles, arts-microbioloog  
Dr. J. Nouwen, internist-infectioloog  
Dr. A. Oude Lashof, internist-infectioloog  
Prof. dr. J. Prins, internist-infectioloog  
Dr. A. Roukens, internist-infectioloog  
Dr. K. Schurink, internist-infectioloog  
Prof. dr. B. Sihna, arts-microbioloog  
Dr. K. Verduin, arts-microbioloog  
Dr. M. Wouthuyzen, internist-infectioloog

Bijzondere dank gaat uit naar prof. M. Hulscher voor het begeleiden van de Delphi Randprocedure.

## Referenties

1. Vogel M, Schmitz RP, Hagel S, et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016;72:19-28.
2. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sogaard M, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:465-71.
3. Riu M, Chiarello P, Terradas R, et al. Cost Attributable to Nosocomial Bacteremia. Analysis According to Microorganism and Antimicrobial Sensitivity in a University Hospital in Barcelona. *PLoS One.* 2016;11:e0153076.
4. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med.* 2006;34:2588-95.
5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52:285-92.
6. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:603-61.
7. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003;163:2066-72.
8. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. *J Nucl Med.* 2010;51:1234-40.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e18-55.
10. Recker M, Laabei M, Toleman MS, et al. Clonal differences in *Staphylococcus aureus* bacteraemia-associated mortality. *Nat Microbiol.* 2017;2:1381-8.
11. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect.* 2014;68:242-51.
12. Heriot GS, Tong SYC, Cheng AC, et al. Clinical variation in the use of echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a multi-centre cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37:469-74.
13. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen E, et al. (18)F-FDG PET/CT Optimizes Treatment in *Staphylococcus Aureus* Bacteremia and Is Associated with Reduced Mortality. *J Nucl Med.* 2017;58:1504-10.
14. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2013;56:527-35.
15. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e51-77.
16. Gomes A, Swart L, Kuijpers M, et al. Het endocarditsteam. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2017;25:165-73.
17. Lahey T, Shah R, Gitzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:263-7.
18. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *J Infect.* 2009;59:232-9.
19. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:847-56.
20. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, et al. SWAB guidelines for antimicrobial stewardship. 2016.
21. de Greeff SC, Mouton JW. NethMap 2017: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. *RIVM rapport.* 2017;0056.
22. Nguyen CT, Gandhi T, Chenoweth C, et al. Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a quasi-experimental study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:3390-6.
23. Eby JC, Richey MM, Platts-Mills JA, Mathers AJ, Novicoff WM, Cox HL. A Healthcare Improvement Intervention Combining Nucleic Acid Microarray Testing With Direct Physician Response for Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2018;66:64-71.
24. Shekelle PG, Park RE, Kahan JP, Leape LL, Kamberg CJ, Bernstein SJ. Sensitivity and specificity of the RAND/UCLA Appropriateness Method to identify the overuse and underuse of coronary revascularization and hysterectomy. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:1004-10.
25. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2010;123:631-7.

**Tabel 2.** Internationaal geaccepteerde kwaliteitsindicatoren voor de diagnostiek en behandeling van SAB (Delphi RAND-procedure).

<b>Bloedkweken</b>
<b>1.</b> Vervolgbloedkweken dienen afgenomen worden na het starten van antimicrobiële therapie ongeacht de kliniek (à 48 uur).
<b>2.</b> Verzamelen van vervolgbloedkweken dient te gebeuren tot de eerste negatieve bloedkweek (à 48 uur).
<b>Echocardiografie</b>
<b>3.</b> Transthoracale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met SAB en predispositie voor endocarditis (bij voorkeur binnen 3 tot 5 dagen, niet later dan 14 dagen).
<b>4.</b> Transthoracale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met risicofactoren op het ontwikkelen van gecompliceerde SAB (bij voorkeur binnen 3 tot 5 dagen, niet later dan 14 dagen).
<b>5.</b> Transthoracale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met gecompliceerde SAB (bij voorkeur zo spoedig mogelijk, niet later dan 3 dagen na de eerste positieve bloedkweek).
<b>6.</b> Transoesofageale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met SAB en predispositie voor endocarditis (bij voorkeur binnen 3 tot 5 dagen, niet later dan 14 dagen).
<b>7.</b> Transoesofageale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met risicofactoren op het ontwikkelen van gecompliceerde SAB (bij voorkeur binnen 3 tot 5 dagen, niet later dan 14 dagen).
<b>8.</b> Transoesofageale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met gecompliceerde SAB (bij voorkeur zo spoedig mogelijk, niet later dan 3 dagen na de eerste positieve bloedkweek).

<b>Broncontrole</b>
<b>9.</b> Na het diagnosticeren van een SAB dient een vasculaire katheter verwijderd te worden (zo spoedig mogelijk verwijderen, niet later dan 24 uur).
<b>10.</b> Cardiovasculaire implanteerbare elektronische apparaten (CIED) dienen verwijderd te worden nadat bevestigd is dat deze apparaten geïnfecteerd zijn bij patiënten met SAB.
<b>11.</b> Gewrichtsprothesen dienen gedebrideerd en/of chirurgisch verwijderd te worden nadat bevestigd is dat de gewrichtsprothesen geïnfecteerd zijn bij patiënten met SAB.
<b>12.</b> Een abces dient gedraineerd te worden bij patiënten met SAB (binnen 24 uur).
<b>Antimicrobiële therapie</b>
<b>13.</b> Initiële antimicrobiële therapie dient intraveneus toegediend te worden bij patiënten met SAB.
<b>14.</b> Initiële antimicrobiële therapie dient intraveneuze flucloxacilline (of nafcilline of oxacilline) of cefazoline te zijn in het geval van MSSA bij patiënten met SAB.
<b>15.</b> Antimicrobiële therapie dient gestart te worden binnen 24 uur na de eerste positieve bloedkweek van patiënten met SAB.
<b>16.</b> Adequate (antimicrobiële) therapie dient (indien nodig) aangepast te worden binnen 24 uur nadat de methicilline-gevoeligheid bekend is geworden.
<b>17.</b> De dosering van antimicrobiële therapie dient in overeenstemming te zijn met de (nationale) richtlijn.
<b>18.</b> Adequate duur van intraveneuze antimicrobiële therapie dient ten minste 14 dagen te zijn voor ongecompliceerde SAB.



**19.** Adequate duur van intraveneuze antimicrobiële therapie moet ten minste 28 dagen zijn voor SAB gecompliceerd door metastatische abces en/of diepgelegen infecties.

***Antimicrobiële dosisaanpassing***

**20.** TDM dient verricht te worden indien SAB wordt behandeld met vancomycine.

**21.** Antimicrobiële therapie dient aangepast te worden aan de nierfunctie bij patiënten met SAB.

***Intraveneus naar orale switch***

**22.** Intraveneus naar orale switch dient niet verricht te worden bij patiënten met ongecompliceerde SAB na 48-72 uur.

**23.** Intraveneus naar orale switch dient niet verricht te worden bij patiënten met gecompliceerde SAB na 48-72 uur.

***Bedsideconsult door een infectioloog***

**24.** Een bedsideconsult door een infectioloog dient verricht te worden bij patiënten met SAB.

***Medisch ontslagrapport***

**25.** SAB dient gedocumenteerd te worden in het medisch ontslagrapport.

# Diagnostic stewardship: zin of onzin?!

Matthijs Berends, Christian Luz, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Anne-Grete Märtson, Jan-Willem Alffenaar, Jan-Willem Dik, Corinna Glasner, Bhanu Sinha

## Samenvatting

De juiste test op het juiste moment voor de juiste patiënt om de juiste vragen te beantwoorden en de juiste behandeling te starten - er moeten veel belangrijke beslissingen genomen worden waarbij meer medisch specialisten betrokken zijn. In klassieke stewardshipconcepten van infectiemanagement lijkt de noodzaak voor adequate en tijdige diagnostiek om dit proces te begeleiden en de ondersteunen, vanzelfsprekend. Toch ontbreekt deze vaak of is deze ten minste onderbelicht.

Wij beschrijven de aanpak van een multidisciplinair, vervlochten stewardshipconcept met de focus op diagnostiek, waarbij veel specialisten (artsen-microbioloog en medisch-moleculair microbiologen in het bijzonder) nauw samenwerken voor optimale kwaliteit en veiligheid van zorg in succesvol infectiemanagement. Diagnostiek in medisch-microbiologische laboratoria ontwikkelt zich snel als gevolg van nieuwe testtechnieken en verbeterde werkprocessen. Maar diagnostiek in infectiemanagement is breder en betreft verschillende klinische werkgebieden, waarbij alle specialismen kunnen bijdragen aan de kwaliteit van zorg, mits zij hun kennis en expertise goed inzetten om optimaal te communiceren en samen te werken. Dit wordt geïllustreerd in twee casussen van patiënten met een prothese-infectie, met twee verschillende uitkomsten.

## Abstract

The right test at the right time for the right patient to answer the right questions and to start the right treatment - many important decisions have to be made involving multiple medical specialists. The importance of appropriate and timely diagnostics to guide this process (stewardship) are obvious but are often neglected in classic stewardship concepts of infection management.

We describe the approach of a multidisciplinary, intertwined stewardship concept with a focus on

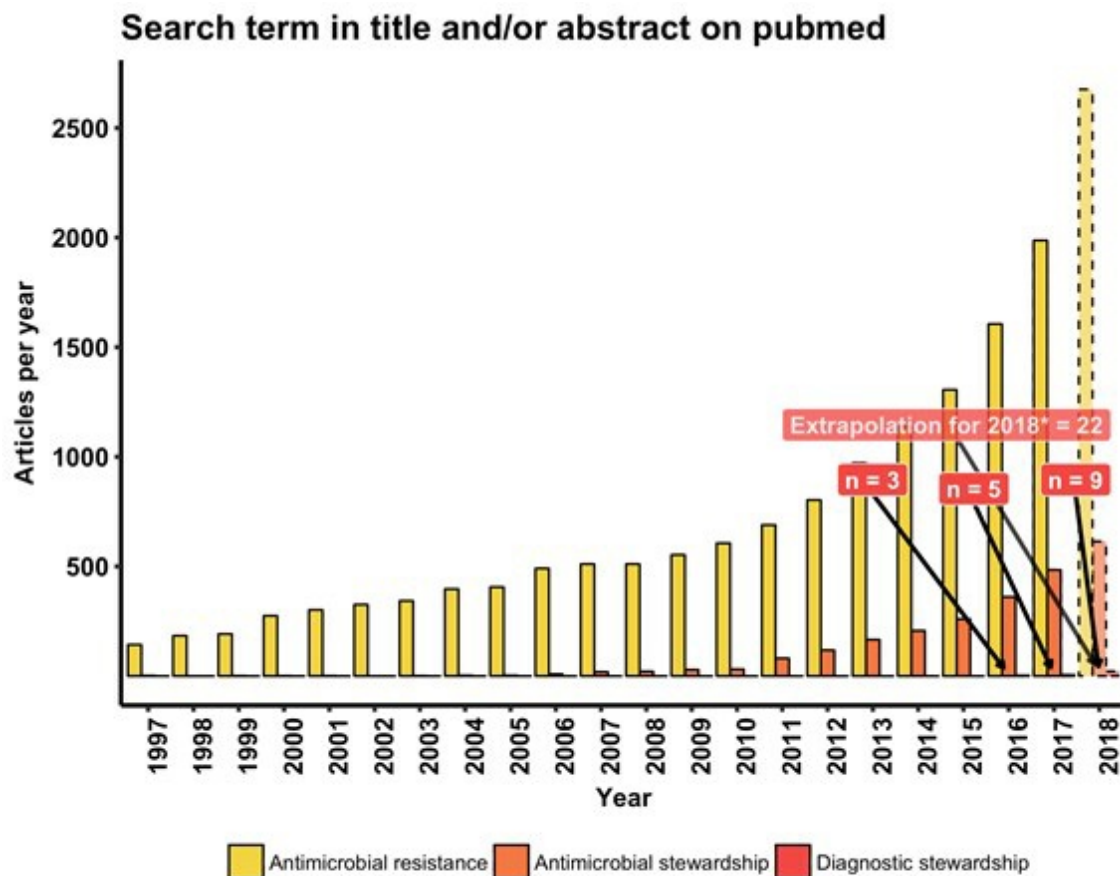
diagnostics, where medical specialists in general and medical microbiologists in particular closely interact for optimal quality of care and patient safety in successful infection management. Diagnostics in medical microbiology laboratories are advancing fast with regards to new technologies and improved workflows. Yet, diagnostics in infection management is broader than this and cover many clinical areas where communication and interaction are the key to make the best use of knowledge and expertise that all specialisms can contribute to patient care. These aspects are demonstrated in two cases of patients with prosthetic joint infections with two very different outcomes.

## Inleiding

Diagnostisch stewardship of diagnostisch stewardship-programma (DSP) is een trending topic in het veld van de medische microbiologie en daarbuiten. Maar waar gaat dit concept nu over, is het echt zo nieuw en hoe wordt het ingelijfd in infectiemanagement? De term 'diagnostic stewardship' werd gebruikt in een opinie-stuk van Dik et al., waarin verschillende facetten van

Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen, M.S. Berends\*, medisch bioloog/promovendus, C.F. Luz\*, arts/promovendus, dr. M. Wouthuyzen-Bakker, internist-infectioloog, dr. J.H. Dik, onderzoeker, dr. C. Glasner, moleculair epidemioloog/wetenschappelijk projectmanager, prof. dr. B. Sinha, arts-microbioloog. Certe Medische Diagnostiek & Advies, Groningen, M.S. Berends. Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Groningen, A. Märtson, apotheker/promovendus, dr. J-W. Alffenaar, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog. Correspondentieadres: M. Berends en C. Luz (m.berends@certe.nl, c.f.luz@umcg.nl). \*Deze auteurs hebben evenveel bijgedragen.

**Figuur 1.** De stijging van artikelen geïndexeerd in PubMed.



Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (accessed: 2018-05-31)

Search strategy: antimicrobial stewardship[Title/Abstract], diagnostic stewardship[Title/Abstract], antimicrobial resistance[Title/Abstract]

\* Extrapolation based on count from 2018-01-01 to 2018-05-31

infectie management beschreven werden, het zogeheten 'integrated stewardship'.<sup>16</sup> Wij belichten de diagnostische kant van dit model en beschrijven het concept ervan: diagnostiek als multidisciplinair geheel van opname tot ontslag.

Hoewel de term DSP voor het eerst werd genoemd in een geïndexeerd PubMed-artikel in 2016, zijn er 15 jaar geleden al artikelen over ASP verschenen (figuur 1).

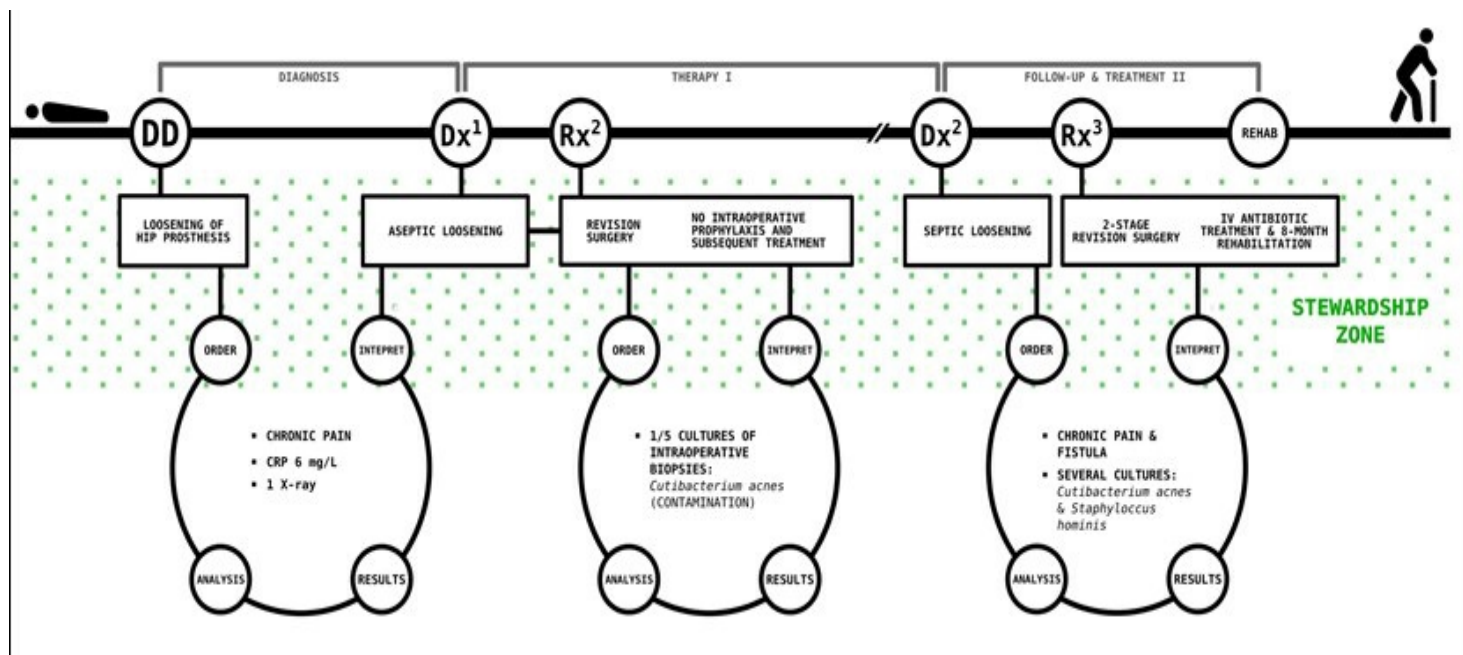
Desondanks is het concept van diagnostic stewardship niet bedoeld om andere stewardshipinitiatieven te vervangen (vooral antibiotic stewardship programs (ASP's)) noch om een alternatief te zijn. DSP gaat over het nemen van beslissingen en gaat veel verder dan alleen microbiologische diagnostiek. Kahneman et al. zeiden over het nemen van beslissingen:

*"We think, each of us, that we're much more*

*rational than we are. And we think that we make our decisions because we have good reasons to make them. Even when it's the other way around. We believe in the reasons, because we've already made the decision."*<sup>1</sup>

Adequate diagnostiek zou ons moeten helpen om dit soort situaties in de geneeskunde te voorkomen, door een basis te zijn voor gefundeerde beslissingen. Het stellen van een juiste diagnose is een complex proces en kent verschillende aspecten. Wij zijn van mening dat DSP een concept is dat samenwerking vereist tussen verschillende medische specialismen voor optimaal infectie management en kwaliteit van zorg. Daaronder kan verstaan worden: verlaagde morbiditeit en/of mortaliteit, onnodige interventies of behandelingen, complicaties en ligduur. We zetten daarom graag uiteen hoe en waarom DSP invloed heeft op de hele diagnostische zorgketen en verder

**Figuur 2.** De eerste casus.



Deze figuur toont het ziekteverloop van deze patiënt, waarbij in cirkels de beslismomenten weergegeven zijn. In de potentiële 'stewardshipzone' staan de momenten waarop anders geacteerd had kunnen/moeten worden.

gaat dan alleen resultaten of doorlooptijden van microbiologische testen. Door verschillende casuïstiek met elkaar te vergelijken, willen we inzichtelijk maken hoe dit het belangrijkste doel dient van onze zorgketen: verbetering voor de patiënt. Dit betreft zowel het inrichten van een optimaal proces als basis als ook medische vragen en beslissingen voor individuele patiënten.

Het hele diagnostische proces vergt diverse keuzes op diverse momenten en het begeleiden van dit proces en communiceren hierbij is zeer belangrijk, omdat:

*“Intuitive diagnosis is reliable when people have a lot of relevant feedback. But people are very often willing to make intuitive diagnoses even when they're very likely to be wrong.”<sup>2</sup>*

Moderne geneeskunde richt zich op evidencebased handelen en probeert de kans op fouten te minimaliseren, terwijl deze probeert de balans te houden tussen de kwaliteit van zorg en de uitkomst aan de ene kant en het voorkómen van bijkomende schade en kosten aan de andere kant. In infectie management kunnen stewardshipactiviteiten ondersteuning bieden en zorgen voor (bij)sturing in diagnose en therapie. Artsen kunnen bij het bed ondersteund worden om de juiste diagnostische test op het juiste moment voor de

juiste patiënt te kiezen. Hetzelfde geldt voor therapeutische keuzes: de juiste behandeling op het juiste moment voor de juiste patiënt om een optimaal resultaat te behalen. Uiteraard gaan deze benaderingen van diagnostische en therapeutische ondersteuning hand in hand. We schetsen twee casussen - fictief maar niettemin realistisch - van één patiënt met een prothese-infectie (prosthetic joint infection, PJI). Het zijn verschillende scenario's met verschillende uitkomsten, die onderstrepen hoe interdisciplinair stewardship kan leiden tot een succesvol resultaat voor patiënt en arts.

#### Casus 1

Een 70-jarige vrouw werd gezien door de orthopeed wegens chronische pijn bij haar heupprothese die drie jaar ervoor geplaatst was. Een röntgenfoto liet aanwijzingen voor loslating van de prothese zien; een indicatie voor revisiechirurgie. Het C-reatieve proteïne (CRP) was laag (6 mg/l). De diagnose 'aseptische loslating' werd gesteld en de patiënt onderging revisiechirurgie. Om een laaggradige infectie uit te sluiten, werd antibiotische profylaxe pas gegeven nadat intraoperatieve weefselbiopten waren afgenomen voor kweek en histologie. *Cutibacterium acnes* (voorheen *Propionibacterium acnes*) werd geïsoleerd uit een van de vijf weefselbiopten

(semikwantitatief < 1+). Histologie liet geen aanwijzing zien voor inflammatie. De positieve kweek werd als contaminant beschouwd door de arts-microbioloog en de patiënt werd ontslagen zonder verdere antibiotische therapie. Tijdens de poliklinische follow-up klaagde de patiënt echter over persisterende stijfheid van haar heup. Drie jaar later presenteerde de patiënt zich opnieuw met een recidief loslating van de prothese en de aanwezigheid van een fistel rond de operatiewond. Een tweede revisie-ingreep was noodzakelijk. Wegens matige botkwaliteit en slechte weke delen werd voor meerdere revisies gekozen. Multipiele intra-operatieve weefselbiopten lieten *Cutibacterium acnes* zien met hetzelfde antibiogram als drie jaar ervoor, samen met een methicilline-gevoelige *Staphylococcus hominis*. De patiënt kreeg een cement spacer waardoor ze tijdelijk immobiel werd, en werd behandeld met een hoge dosis flucloxacilline intraveneus. Ze werd ontslagen met clindamycine per os en een aantal maanden later opnieuw opgenomen voor reïmplantatie van de definitieve prothese. Na acht maanden revalidatie was het functionele resultaat matig. De patiënt loopt permanent met een stok.

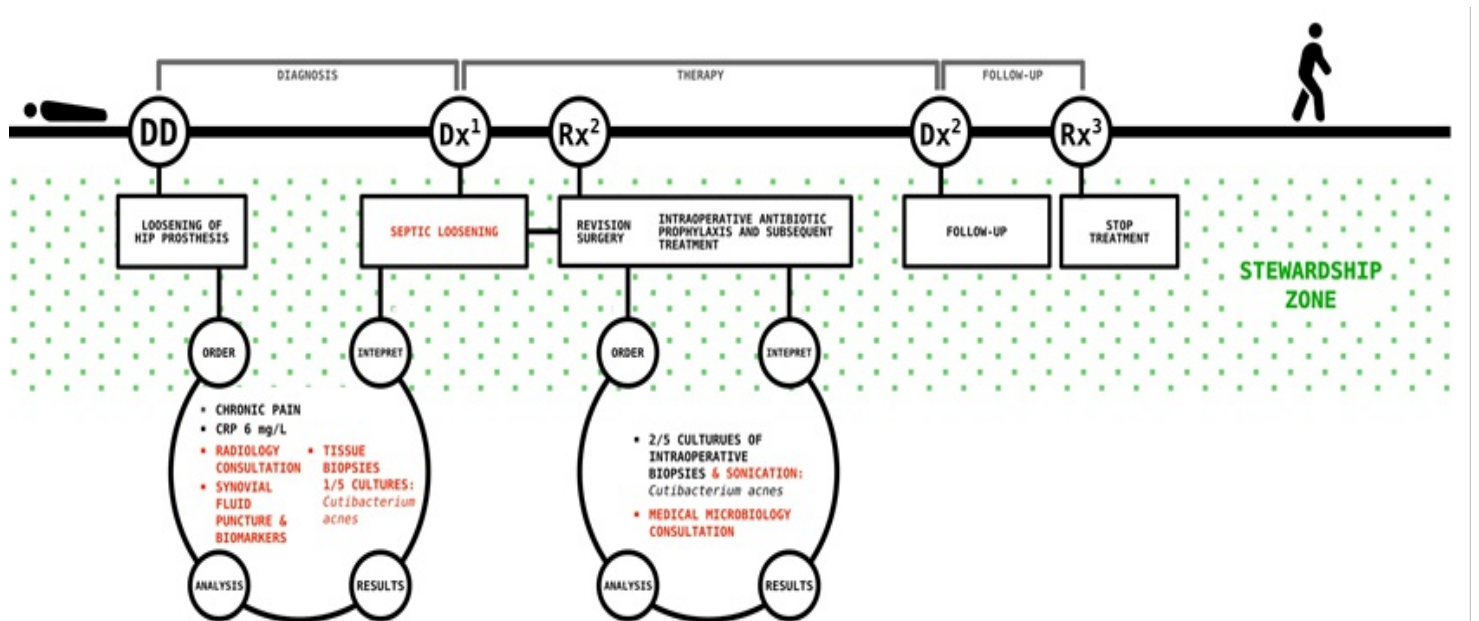
De uitkomst voor deze patiënt was zeker niet optimaal. Om aan te geven hoe infectie management

met stewardshipelementen de kwaliteit van zorg kan verbeteren, volgt hierna een tweede casus van dezelfde patiënt met een PJI. Er werden hier verschillende extra diagnostische stappen uitgevoerd (onderstreept weergegeven), waarmee de noodzaak van samenwerking in stewardshipactiviteiten, uiteraard inclusief antimicrobial stewardship, onderstreept wordt en waaruit blijkt hoe dit effect heeft op het klinische resultaat en hospitalisatie.

### Casus 2

Een 70-jarige vrouw werd gezien door de orthopeed wegens chronische pijn bij haar heupprothese die drie jaar ervoor geplaatst was. Een röntgenfoto liet aanwijzingen voor loslating van de prothese zien; een indicatie voor revisiechirurgie. Het C-reactieve proteïne (CRP) was laag (6 mg/l). De radioloog werd geconsulteerd om de röntgenfoto van een jaar ervoor opnieuw te beoordelen. Dit beeld vertoonde reeds subtiele tekenen van radioluentie rond de kop en hals van de prothese, waardoor een mechanische oorzaak van loslating minder waarschijnlijk werd. Er werd synoviaal vocht gepuncteerd om septische loslating van de prothese uit te sluiten. De kweek hiervan bleef negatief en het leukocytenaantal was slechts licht verhoogd, maar diverse biomarkers waren positief, wat suggestief was voor infectie

**Figuur 3.** De tweede casus.



Deze figuur toont de aanvullende beslissingen ten opzichte van *figuur 2*. Deze leiden door implementatie van stewardships tot een betere uitkomst voor de patiënt. De verschillen met *figuur 2* zijn in rood weergegeven.



(calprotectine van 450 mg/l en positieve alfa-defensine). Vervolgens werden voorafgaand aan de revisiechirurgie door de orthopeed diverse weefselbiopten genomen in een steriele omgeving. *Cutibacterium acnes* (voorheen *Propionibacterium acnes*) werd geïsoleerd uit een van de vijf weefselbiopten (5-10 CFU/ml). Histologie liet geen aanwijzing zien voor inflammatie. Tijdens de revisiechirurgie werd vóór chirurgische incisie antibiotische profylaxe gegeven en diverse weefselmonsters werden afgenomen voor kweek (inclusief sonicatie) van de prothese. Empirische behandeling werd gestart met hoge dosis amoxicilline. Door de eerdere positieve kweek met *Cutibacterium acnes* werden op advies van de arts-microbioloog alle intra-operatieve kweken 14 dagen geïncubeerd. *C. acnes* werd opnieuw gevonden in twee van vijf weefselbiopten en eveneens in de sonicatievloeistof. Deze isolaten vertoonden hetzelfde antibiogram als de isolaten van voor de revisiechirurgie. De patiënt werd vervolgens ontslagen en thuis behandeld met 10 weken amoxicilline per os. Ze herstelde volledig binnen een paar weken.

*Figuur 3.* toont de aanvullende beslissingen ten opzichte van *figuur 2*. Deze leiden door implementatie van stewardships tot een betere uitkomst voor de patiënt. De verschillen met *figuur 2* zijn in rood weergegeven.

## Het algemene concept

### 'Diagnostiek'

De term 'diagnostiek' lijkt eenvoudig maar de verschillende aspecten hiervan zijn zeer divers, zoals voorgaande casussen ook laten zien. Casus 2 benadrukt het belang van stewardships en gaat over het faciliteren van een optimaal zorgproces, onder meer door communicatie, het doorkruisen van grenzen van specialisten en het verhogen van bewustzijn voor de integrale aard van succesvol infectie management en optimale kwaliteit van zorg.

De verschillende percepties van artsen (die betrokken zijn in infectie management) komen terug in deze opvattingen. Waar sommigen denken aan het proces van het diagnosticeren van een ziekte, denken anderen puur aan het technische aspect in het laboratorium als diagnostiek (van hun

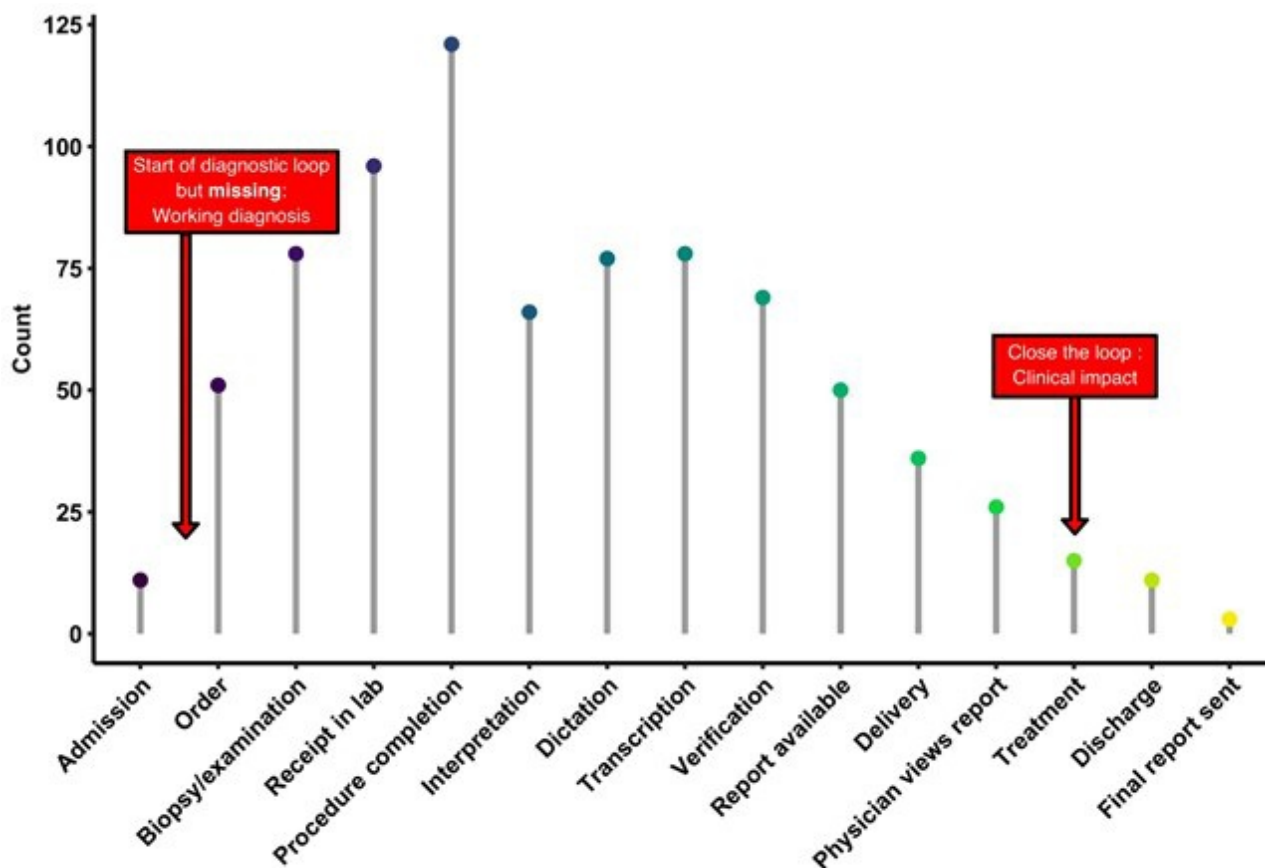
eigen specialisme). Deze diversiteit onderstreept het belang van communicatie en samenwerking over de grenzen van verschillende medische specialismen. Het concept van stewardship wordt wijd en zijd gebruikt om communicatie (en het nemen van beslissingen) te faciliteren en er zijn diverse pogingen gedaan om deze te definiëren, maar dit blijkt uitdagend.<sup>2,3</sup> Deze pogingen zijn vooral gedaan in het licht van antimicrobial stewardshipprogramma's (ASP) en gaan gepaard met termen als verantwoordelijkheid, balans, zorgvuldigheid en management.<sup>2,3</sup>

## DSP in het microbiologisch laboratorium

Een medisch laboratorium heeft doorgaans alleen toegevoegde waarde wanneer naast de rapportage en advisering ook het testaanbod en de testtechniek aansluiten bij de wensen van de aanvrager. Het technische aspect van de laboratoria voor medische microbiologie heeft de laatste jaren enorme vooruitgang in technologie meegemaakt. Geavanceerde ontwikkelingen zoals sequencing op een routinelaboratorium om isolaateigenschappen te identificeren (zoals resistentiegenen) en Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight (malditof) massaspectrometriemethoden hebben recentelijk de laboratoria totaal gerevolutioneerd.<sup>4-6</sup> Daarnaast zijn er veel nieuwe en snelle diagnostische assays, zoals 'point of care'-testen (POC-testen) en 'molecular rapid diagnostic'-testen (mRD-testen) op de markt gekomen.<sup>7</sup> De vooruitgang is niet te ontkennen, hoewel integratie in workflow, kwaliteitscontrole, dataopslag en -beschikbaarheid, toegevoegde waarde en klinische impact veelal nog geëvalueerd moeten worden.

We omarmen deze ontwikkelingen, maar er zijn slechts twee aspecten echt essentieel voor optimale kwaliteit van zorg en deze beide aspecten kunnen via stewardship bereikt worden. Ten eerste biedt stewardship sturing voor passende keuzes van een op maat gemaakte diagnostische strategie voor individuele patiënten en patiëntgroepen in een specifieke setting. Richtlijnen en protocollen voor diagnostische en gepaste therapeutische keuzes zijn sleutelementen om deze begeleiding of sturing te ontwikkelen. Een stewardshipkader kan de basis vormen voor gepersonaliseerde beslissingen in individuele

**Figuur 4.** Tijdpunten die genoemd worden in TAT-definities.



Adapted from: Breil B, Fritz F, Thiemann V, Dugas M. BMC Med Inform Decis Mak. 2011.

patiëntenzorg. Het is al aangetoond dat nieuwe testen zoals eerdergenoemde mRDT het meest kosteneffectief zijn voor de diagnose van bacteriëmie wanneer het gecombineerd wordt met een antimicrobial stewardshipprogramma.<sup>8</sup> Daarnaast is mRDT geassocieerd met een significante daling van het mortaliteitsrisico voor septische patiënten, maar alleen wanneer het gecombineerd wordt met ASP.<sup>9</sup>

Ten tweede is het belangrijk om de volledige informatie op een procesgerichte manier te beschouwen en niet alleen te richten op de tijd-tot-resultaat. Stewardship dekt deze lus en begint met keuzes maken bij het bed. Bovendien zijn de interpretatie van, en tijdige feedback op testresultaten even belangrijk om goede, evidencebased en snelle therapie-aanpassingen te kunnen doen wanneer dit nodig is. Artsen die bijvoorbeeld overwegen om niet-profylactische intraveneuze antimicrobiële behandeling te starten, zouden (vrijwel) altijd bloedkweken moeten afnemen voordat zij beginnen. Hoewel dit standaardzorg is en beschreven is in internationale

richtlijnen,<sup>10</sup> is de naleving slechts 30 tot 50 procent.<sup>11,12</sup> (Luz et al.; ongepubliceerde data). Alleen door complete 'lussen', van bed tot bed, kunnen betere technologie en verbeterde werkprocessen in microbiologische laboratoria zich uitbreiden en volledig tot hun recht komen.

### DSP als procesoptimalisatie

'Doorlooptijden' (*turnaround times*, TAT) is een veelgebruikte maar slecht gedefinieerde term in veel werkgelieden. In een systematische review bleken totaal 61 verschillende TAT-definities (van totaal 151) gebruikt te worden in diverse klinische gebieden.<sup>13</sup> Van dit aantal dekken slechts 10 definities de tijd van aanvragen tot de tijd waarop de aanvrager het resultaat bekijkt (*figuur 4*).

Desondanks is zelfs de aanvraag van een test een besluit binnen een diagnostische lus, die meegenomen zou moeten worden wanneer tijd gemeten wordt. Wij zijn ervan overtuigd dat infectie management kan helpen om het belang in te zien van een volledige lus van keuzemoment tot keuzemoment, van bed tot diagnostisch resultaat

en terug. Dit impliceert de tijd van het moment dat noodzaak voor diagnostiek duidelijk wordt, tot de tijd dat geacteerd kan worden op basis van diens resultaten. Wij noemen dit *time to action* (rode pijl in *figuur 4*).

## Multidisciplinaire aspecten van DSP en infectiemanagement

Toch is het essentieel om te bedenken dat de informatie die nodig is voor deze *time to action* niet alleen van microbiologische laboratoria komt. Communicatie en samenwerking in de *steward-shipzone* (*figuur 2 en 3*) zijn de sleutel en dat is van toepassing op alle specialisten. Maar wat zou het effect op de patiënt zijn als de microbiologische diagnostiek niet door DSP geleid zou worden, terwijl er wél goede communicatie en samenwerking is? Zou DSP dan niet meer nodig zijn? Of is goede samenwerking equivalent aan DSP? DSP kan de *time to action* aanzienlijk verminderen wanneer er op een juiste manier van elkaars expertise gebruik wordt gemaakt, om optimale beslissingen te nemen voor de patiënt. In de praktijk kan informatie van een diagnostische discipline helpen om het diagnostisch proces van een andere diagnostische discipline optimaal te sturen. Immers bij veel disciplines, zoals de medische microbiologie en beeldvorming, vindt de interpretatie plaats tijdens het diagnostisch proces. Het klinisch beloop is hierbij niet minder belangrijk. DSP hebben we altijd nodig, omdat we met elkaar in het belang van de patiënt optimaal proberen te handelen, waarbij diagnostiek een belangrijk instrument is. DSP is niet specifiek voor medische microbiologie, getuige de relevantie van diens samenwerking met radiologie in casus 2. Het is evenmin specifiek voor een ander specialisme. DSP is ook niet bedoeld als een reactieve ad-hocoplossing, maar juist als een proactieve, structurele benadering. DSP zou gezien moeten worden als het sturen in het complete diagnostische proces, niet alleen op geleide van antibiogrammen, maar ook op geleide van uitgebreide beeldvorming (zoals voor endocarditis) en biomarkers (zoals leukocyten en CRP, of procalcitonine voor de-escaleren van behandeling). Of met het aanpassen van de dosering van antimicrobiële middelen op basis van de gemeten concentraties bij de patiënt, 'therapeutic drug monitoring' (TDM), en het modelleren van de optimale dosering vanaf het begin van de (empirische) behandeling voor individuele patiënten en

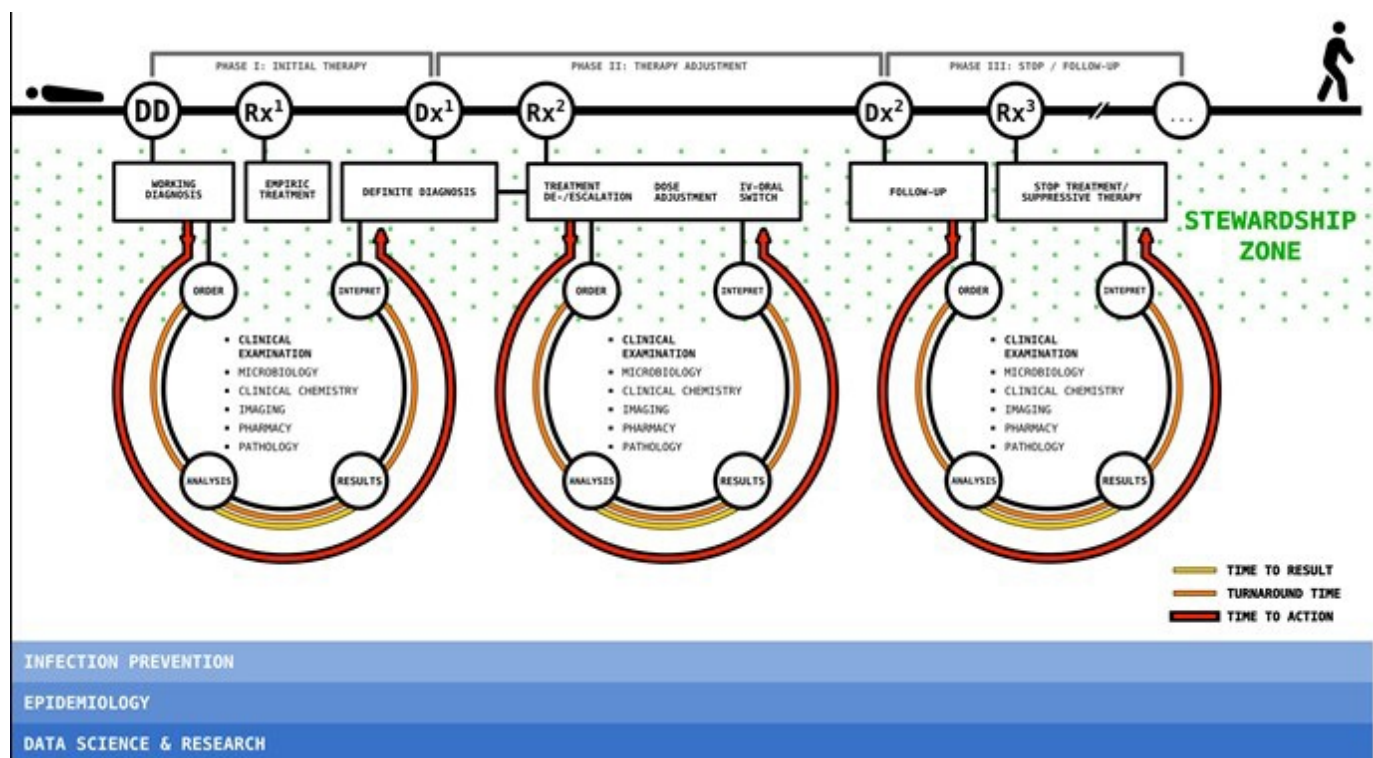
patiëntengroepen. De ene vorm van diagnostiek is relevant om trends te monitoren, de ander om een klinische vraag direct te kunnen beantwoorden. Dat betekent niet dat de een minder belangrijk is dan de ander of dat we anders naar de waarde van een antibiogram zouden moeten kijken dan de waarde van een medicijnspiegel. Ook een apotheker is onderdeel van DSP.

Een voorbeeld: in Nederlandse ziekenhuizen zijn we gewend om een ziekenhuisapotheker in huis te hebben, die ons voorziet van klinisch-farmaceutische dienstverlening. Normaal gesproken doen zij consulten via e-mail, telefoon of een elektronisch voorschrijfsysteem. In landen als het Verenigd Koninkrijk daarentegen werken deze apothekers dagelijks aan infectiemanagement op de klinische (verpleeg)afdelingen, samen met andere specialisten. Dit draagt bij aan de meest veilige, meest passende en meest kosteneffectieve antimicrobiële behandeling.<sup>14</sup> Bovendien, zoals eerder genoemd, is het uitstippelen van antimicrobiële therapie door TDM een ander belangrijk aspect. Ziekenhuisapothekers kunnen suggesties aandragen voor het tijdstip van bemonstering voor TDM, kunnen informeren over het vroeg voorspellen van te bereiken spiegels en dosisaanpassingen om zo snel mogelijk adequate blootstelling te bereiken en toxiciteit te beperken en kunnen daarvan resultaten interpreteren.<sup>15</sup> Daardoor vormen ook zij een integraal onderdeel van het stewardshipconcept.

We zijn ervan overtuigd dat de verschillende stewardship termen en -concepten synergie vormen voor het beste infectiemanagement.<sup>16,17</sup> Infectiemanagement heeft verschillende aspecten (zoals ASP) en stewardship verwijst naar begeleiding die gegeven wordt door experts.<sup>18</sup>

Empirische antimicrobiële therapie illustreert goed hoe deze aspecten met elkaar zijn verbonden. De werkdia-gnose (zie ook casus 1 en 2), gebaseerd op een gepaste differentiaaldiagnose, vormt de basis voor een gepaste empirische therapie die rekening houdt met de meest relevante verwekkers, diens voorspelde gevoeligheid, de infectiehaard (rekening houdend met het compartiment) en onderliggende patiëntfactoren. Adequate initiële diagnostische initiatieven (zoals punctie van een diep focus, zie casus 2) kunnen

**Figuur 5.** Stewardship in infectiemanagement.



tegelijkertijd therapeutisch (zoals chirurgische/interventionele drainage voor broncontrole) zijn. Andersom kan bijvoorbeeld met het klinisch beloop onder therapie worden vastgesteld of de werkdiagnose klopt en compleet is. Uiteindelijk vergt de behandeling van patiënten met complexe infecties bijna altijd een gerichte behandeling; ook dit vereist initieel en in het verloop adequate diagnostiek voor optimale behandeling. *Figuur 5* toont de beslismomenten en de verschillende specialismen die hierbij betrokken kunnen zijn in het hele traject.

## Conclusie

Het antwoord op de vraag uit de titel (*Diagnostic stewardship - zin of onzin?!*) is: allebei. Het is onzinnig om te debatteren over de terminologie; de discussie over verschillen tussen diagnostic stewardship en infectiemanagement is semantisch. Diagnostic stewardship is zinvol in het concept zoals hiervoor besproken en kan specialisten (artsen-microbioloog/medisch moleculair microbiologen en experts uit andere werkvelden, zoals ziekenhuisapothekers, radiologen, nucleair geneeskundigen, enz.) begeleiden naar het gebied 'stewardship zone' of 'interaction and communication' (*figuur 5*), waar ze hun expertise kunnen inbrengen bij complexe klinische besluitvorming. Klinische informatie, inclusief het beloop, is

uitermate belangrijk om diagnostische resultaten juist te interpreteren en het proces optimaal te sturen. Ook kan het hoofdbehandelaars en andere clinici helpen om het volledige potentieel (en beperkingen) van diagnostiek te begrijpen en om te zien hoe belangrijk ze zijn voor evidencebased besluitvorming. Wij volgen een geïntegreerd stewardshipmodel dat verschillende perspectieven toevoegt (*antimicrobial, infection prevention and diagnostic stewardship - AID*) tot het ultieme doel van alle stewardship-intenties; de beste kwaliteit zorg voor de individuele patiënt.<sup>16</sup>

Stewardship bestaat voor een groot gedeelte uit vertalen en communiceren tijdens het besluitvormingsproces. Diagnostiek is hierin essentieel. Maar een nieuwe naam is niet nodig. 'Diagnostic stewardship' is wellicht wat onzinnig en het steeds meer en meer gebruik van stewardshipachtige termen zou kunnen leiden tot verwarring. Het doel van alle inspanningen van experts in infectiemanagement is dezelfde: de verbetering van kwaliteit van zorg en uitkomst. Met onze eigen ogen zien we hoe richtlijnen rond DSP nageleefd worden en we realiseren ons hoe belangrijk het is dat we nadruk blijven leggen op de vaak onderbelichte diagnostische aspecten van infectiemanagement. Multidisciplinair sturen op diagnostiek is de basis voor een optimale



uitkomst voor patiënten met infecties.

## Financiering

Deze studie werd deels ondersteund door het INTERREG V A gefinancierde project EurHealth-1Health (202085), dat onderdeel is van het Duits-Nederlandse INTERREG-programma en wordt ondersteund door de Europese Unie, het Nederlandse ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), het ministerie van Economie, Innovatie, Digitalisering en Energie van de Duitse deelstaat Noordrijn-Westfalen (Nordrhein-Westfalen) en de Niedersächsische Staatskanzlei.

Daarnaast is deze studie onderdeel van een project gefinancierd door de European Union's Horizon 2020 onderzoek- en innovatieprogramma onder de Marie Skłodowska-Curie grant agreement 713660 (MSCA-COFUND-2015-DP "Pronkjewail").

## Referenties

1. Kahneman D. Thinking, fast and slow. Macmillan; 2011.
2. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:793-8.
3. Mendelson M, Balasegaram M, Jinks T, Pulcini C, Sharland M. Antibiotic resistance has a language problem. *Nature.* 2017;545:23-5.
4. Greub G, Moran-Gilad J, Rossen J, Egli A, ESCMID Study Group for Genomic and Molecular Diagnostics (ESGMD). ESCMID postgraduate education course: applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *Microbes Infect.* 2017;19:433-42.
5. Didelot X, Bowden R, Wilson DJ, Peto TEA, Crook DW. Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. *Nat Rev Genet.* 2012;13:601-12.
6. Greninger AL. The challenge of diagnostic metagenomics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;1-11.
7. Kozel TR, Burnham-Marusich AR. Point-of-Care Testing for Infectious Diseases: Past, Present, and Future. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2313-20.
8. Pliakos EE, Andreatos N, Shehadeh F, Ziakas PD, Mylonakis E. The Cost-Effectiveness of Rapid Diagnostic Testing for the Diagnosis of Bloodstream Infections with or without Antimicrobial Stewardship. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(3).
9. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;64:15-23.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45:486-552.
11. Reissig A, Mempel C, Schumacher U, Copetti R, Gross F, Alberti S. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines. *Lung.* 2013;191:239-46.
12. Shallcross LJ, Freemantle N, Nisar S, Ray D. A cross-sectional study of blood cultures and antibiotic use in patients admitted from the Emergency Department: missed opportunities for antimicrobial stewardship. *BMC Infect Dis.* 2016;16:166.
13. Breil B, Fritz F, Thiemann V, Dugas M. Mapping turnaround times (TAT) to a generic timeline: a systematic review of TAT definitions in clinical domains. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2011;11:34.
14. Wickens HJ, Jacklin A. Impact of the Hospital Pharmacy Initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1230-7.
15. van Wanrooy MJP, Rodgers MGG, Span LFR, et al. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring Practices in Intensive Care. *Ther Drug Monit.* 2016;38:313-8.
16. Dik J-WH, Poelman R, Friedrich AW, Panday PN, Lo-Ten-Foe JR, van Assen S, et al. An integrated stewardship model: antimicrobial, infection prevention and diagnostic (AID). *Future Microbiol.* 2016;11:93-102.
17. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clin Microbiol Infect.* [Internet]. 2018 Apr 3; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.033>
18. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antimicrobial Stewardship: From Principle to Practice [Internet]. Birmingham, United Kingdom: British Society for Antimicrobial Chemotherapy; 2018. Available from: <http://bsac.org.uk/antimicrobial-stewardship-from-principles-to-practice-e-book/>.



# Afstemming infectiepreventiebeleid en antibioticumbeleid: een 'conditio sine qua non' in het verpleeghuis

Andrea Eikelenboom-Boskamp, Ina Willemsen, Jan Kluytmans, Andreas Voss

## Samenvatting

De afstemming van het infectiepreventiebeleid en het antibioticumbeleid wordt beschouwd als een 'conditio sine qua non'. Dit geldt niet alleen in het ziekenhuis maar ook voor de verpleeghuizen waarin zorg wordt geboden aan een kwetsbare populatie die vatbaar is voor infecties, en waar een verhoogd risico bestaat op het ontstaan van reservoirs van resistente micro-organismen.

Vanuit lokale en regionale samenwerkingsverbanden zijn er voorbeelden bekend over de wijze waarop het infectiepreventiebeleid en antibioticumbeleid binnen de verpleeghuiszorg gestalte gegeven kan worden. Voorbeelden zijn een door VWS gesubsidieerd project waarin bestaande en beproefde systemen, namelijk de EurSafety/EurHealth-1Health kwaliteitscertificaten, inclusief de surveillance-app voor zorginfecties in verpleeghuizen (iPrevent/REgionaal ZOorghygiëne Netwerk) en de Infectie Risico Scan (IRIS) gezamenlijk zijn uitgetest. Een ander door ZonMw gesubsidieerd project is Antimicrobial Stewardship (AMS) binnen de verpleeghuiszorg. Het doel van dit artikel is om deze systemen kort te beschrijven. De resultaten van de genoemde projecten laten zien dat de afstemming tussen het infectiepreventiebeleid en antibioticumbeleid ook daadwerkelijk binnen de verpleeghuiszorg te realiseren is. Het is belangrijk dat kennis over dergelijke lokale en regionale initiatieven verspreid wordt om ervoor te zorgen dat niet iedereen 'zelf het wiel hoeft uit te vinden'. Daarnaast is het van belang dat organisaties een bewuste keuze maken om inzicht in hun risico's en processen te verwerven en duurzame verbeterprocessen in te gaan. Ten slotte 'zijn er vele wegen die naar Rome leiden', oftewel in dit geval bijdragen aan kwaliteitsverbeteringen op het gebied van infectiepreventie en antibioticumgebruik. Over het algemeen is de

kwaliteit van zorg gebaat bij standaardisatie. Daarmee is het mogelijk om prestaties van instellingen met elkaar te vergelijken voor interne kwaliteitsverbeteringen. Tevens zouden bewezen effectieve methoden bij voorkeur breder gebruikt moeten worden, zodat er efficiënt met de beschikbare middelen kan worden omgegaan.

## Abstract

At present, the integration of infection control and antibiotic stewardship policies in healthcare, is considered a 'conditio sine qua non' for hospitals. This also applies to nursing homes in which care is provided to a vulnerable population that is more susceptible to infections and where the risk of the formation of reservoirs of resistant micro-organisms, is increased. From local and regional partnerships, examples are available about the way in which infection control and antibiotic stewardship in nursing homes can be implemented. Examples are a project subsidized by VWS in which existing and proven systems namely the EurSafety / EurHealth-1Health quality certificates, including the use of an surveillance App for healthcare-associated infections in nursing homes (iPrevent / REgional ZOorghygiëne

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, A. Eikelenboom-Boskamp, deskundige infectiepreventie. Amphia Ziekenhuis Breda/Oosterhout, I. Willemsen, deskundige infectiepreventie. Amphia Ziekenhuis Breda/Oosterhout, Sint Elisabeth Ziekenhuis en Twee Steden Ziekenhuis Tilburg, J. Kluytmans, arts-microbioloog hoogleraar epidemiologie zorggerelateerde infecties Universitair Medisch Centrum Utrecht. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, A. Voss, arts-microbioloog hoogleraar infectiepreventie Radboudumc, Nijmegen. Correspondentieadres: A. Eikelenboom-Boskamp (eikelenboomandrea@gmail.com).

Netwerk [REZON]) and the Infection Risico Scan (IRIS) have been jointly tested. Another project subsidized by ZonMw is Antimicrobial Stewardship (AMS) within nursing homes. According to us, the results of the projects mentioned show that the coordination/integration between the infection control and antibiotic stewardship can actually be realized in nursing homes. It is important that knowledge about such local and regional initiatives be disseminated to ensure that not everyone has "to re-invent the wheel". In general, it is important that organizations can choose from multiple approaches, that have been shown by others to be contributing to quality improvements in the field of infection control and antibiotic use/stewardship.

Generally, the quality of care benefits from standardization, thereby creating a possibility to benchmark the performance of institutions for their own quality improvement. In addition, proven effective methods should be used widely, in order to manage presently available resources more efficiently.

## Inleiding

De afstemming van het infectiepreventiebeleid en het antibioticumbeleid wordt beschouwd als een 'conditio sine qua non'<sup>1</sup> om resistentie effectief te bestrijden. Het zorgvuldig toepassen van infectiepreventiemaatregelen draagt immers bij aan het voorkómen van verspreiding van (resistente) micro-organismen die mogelijk een infectie kunnen veroorzaken. Door minder antibiotica te gebruiken en er verantwoord mee om te gaan, daar waar het nodig is, wordt resistentieontwikkeling zo veel mogelijk beperkt. De afstemming is niet alleen een noodzakelijke voorwaarde binnen de ziekenhuizen maar ook in de verpleeghuiszorg.

De verpleeghuissector biedt zorg aan een kwetsbare populatie die vatbaar is voor infecties. Door toename van de zorgzwaarte en het gezamenlijk wonen en verzorgd worden, bestaat er een verhoogd risico op verspreiding van micro-organismen, en door de lange verblijfsduur kunnen in deze instellingen relatief gemakkelijk reservoirs van resistente bacteriën ontstaan. De ziektelast en ziekteduur en eventuele aanvullende maatregelen die dit met zich meebrengt, kan de kwaliteit van leven van cliënten negatief beïnvloeden.<sup>2</sup> In het geval van ernstige infecties

of infecties met bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) die niet met orale antibiotica behandeld kunnen worden, moeten dan afwegingen worden gemaakt door cliënten zelf en/of familie over de noodzaak en wenselijkheid van een ziekenhuisopname. Uit onderzoek blijkt ook dat cliënten binnen de Nederlandse verpleeghuiszorg steeds vaker drager zijn van resistente bacteriën.<sup>3,4,5</sup>

Inmiddels is duidelijk geworden dat de kennis die in de laatste decennia is opgebouwd over infectiepreventie en antibioticumgebruik in de ziekenhuizen niet zonder meer toepasbaar is op de verpleeghuiszorg. Vanuit de landelijke Werkgroep Infectiepreventie (WIP) is er daarom in 2012 voor gekozen om een expertgroep op te richten voor het ontwikkelen van richtlijnen binnen de verpleeghuissector. Deze expertgroep bestond uit vertegenwoordigers vanuit verschillende beroepsorganisatie met expertise en ervaring in de verpleeghuizen en heeft richtlijnen ontwikkeld die specifiek van toepassing zijn op dit veld. De WIP is inmiddels ontbonden en de richtlijnontwikkeling zal op korte termijn worden voortgezet door het Samenwerkingsverband Richtlijnontwikkeling Infectiepreventie (SRI) van de Federatie Medisch Specialisten (FMS), de kwaliteitskoepel Langdurige Zorg (LZ) en het RIVM/Centrum Infectieziektebestrijding.

Vanuit lokale en regionale samenwerkingsverbanden zijn er voorbeelden bekend over de wijze waarop het infectiepreventie- en antibioticumbeleid binnen de verpleeghuiszorg gestalte gegeven kan worden. Het doel van dit artikel is om bestaande en beproefde systemen - de EurSafety/EurHealth-1Health kwaliteitscertificaten en de Infection Risico Scan (IRIS) - te beschrijven.<sup>6</sup> Beide zijn recent, in een door VWS gesubsidieerd project, 'in elkaar geschoven' en gezamenlijk uitgetest, waarover op korte termijn een separate publicatie zal volgen. Tevens gaan we kort in op een door ZonMw gesubsidieerd lokaal project over antimicrobial stewardship (AMS) binnen de verpleeghuiszorg.

## Kwaliteitscertificaten en IRIS-scan

In 2005 is in de regio Nijmegen/Boxmeer, met een subsidie van Interreg IV, begonnen aan het vormen van het REgionaal ZOorhygiëne Netwerk (REZON), dat als doel had inzicht te krijgen in het voorkomen van zorginfecties en het opzetten van kwaliteitscertificaten hiervoor binnen de verpleeghuiszorg. In 2007 is binnen dit netwerk gestart met de eerste prevalentie-meting naar het vóorkomen van zorginfecties. Een opmerkelijk resultaat uit de eerste drie jaren van de jaarlijkse prevalentie-metingen was de verdeling in het voorkomen van katheter- en niet-kathetergerelateerde urineweginfecties.<sup>7</sup> In de ziekenhuizen zijn we vooral bekend met kathetergerelateerde urineweginfecties, terwijl uit deze studie naar voren kwam dat de niet-kathetergerelateerde urineweginfecties het meest voorkwamen. In samenspraak met hygiëne-kwaliteitsmedewerkers (zogenoeten HKM'ers) en specialisten ouderengeneeskunde bleek dat incontinentie en omgang met incontinentiematerialen aandacht behoefde. Deze factoren zijn daarna meegenomen in de jaarlijkse prevalentie-metingen. De resultaten van de prevalentie-metingen van 2010 tot en met 2017 (met behulp van de app voor zorginfecties in verpleeghuizen) zijn inmiddels beschreven en geaccepteerd voor publicatie. Deze laten zien dat er een sterke afname was van de infecties en ze onderschrijven daarmee het algemene uitgangspunt dat inzicht in de prevalentie van zorginfecties een belangrijke stap is ter verbetering van de zorg.<sup>8</sup>

Om verpleeghuisorganisaties handvatten te bieden voor systematische kwaliteitszorg op het gebied van infectiepreventie is er aan beide zijden van de Nederlands-Duitse grens een trapsgewijs certificeringssysteem opgezet.<sup>9,10</sup> De criteria voor de certificaten zijn in nauwe samenwerking met de werkvloer opgesteld. Voor het eerste certificaat zijn de criteria gericht op de structuur van hygiëne en infectiepreventie in de organisatie en op de aanwezigheid van basale protocollen. De criteria voor het tweede certificaat hebben betrekking op de implementatie van enkele criteria uit het eerste certificaat; ook zijn er nieuwe onderwerpen toegevoegd. Het derde certificaat wordt nog ontwikkeld. Om een certificaat te behalen dient er commitment te zijn van de directie waarbij zij verklaart inspanningen te verrichten om te voldoen aan de criteria. Hiermee wordt aan

alle belanghebbenden zichtbaar gemaakt dat deze instellingen structureel bezig zijn met het ontwikkelen, optimaliseren en borgen van het infectiepreventiebeleid.

Om de situatie op het gebied van infectiepreventie en antibioticumgebruik transparant te maken is de IRIS-scan ontwikkeld. De IRIS-scan<sup>6</sup> maakt een onderverdeling in risicoprofiel en verbeterthema's. Het opstellen van een risicoprofiel biedt enerzijds de mogelijkheid voor prioritering binnen een organisatie. Een afdeling/woongroep met een hoog risicoprofiel heeft een hogere prioriteit dan die met een laag risicoprofiel. Anderzijds biedt een risicoprofiel mogelijkheden om afdelingen/woongroepen binnen en buiten een organisatie onderling te vergelijken. De verbeterthema's tonen proces- en inhoudsmaten waarop de zorgprofessionals en/of de organisatie invloed kunnen uitoefenen.

Om inzicht te krijgen in het risicoprofiel van een organisatie wordt een prevalentieonderzoek gedaan naar de afhankelijkheid van hulp, decubitus, gebruik van urethra- en suprapubische katheters, gebruik van antibiotica en ESBL-*Enterobacteriaceae*-dragerschap. De verbeterthema's zijn onderverdeeld in mate van clonale verwantschap tussen ESBL-producerende bacteriën, juist gebruik van urethrakatheters, juist gebruik van antibiotica, omgevingscontaminatie, handhygiëne, randvoorwaarden infectiepreventie en naleving kledingvoorschriften en infectiepreventie structuurvoorwaarden. Deze IRIS-methode is met haar bundelaanpak en het visualiseren van de resultaten een bruikbaar gestandaardiseerd instrument voor het inzichtelijk maken van de situatie op het gebied van infectiepreventie, antibioticumgebruik en resistentie.

## AMS binnen de verpleeghuiszorg

AMS is inmiddels gemeengoed binnen de ziekenhuizen, maar is niet zonder meer toepasbaar binnen de verpleeghuiszorg. Door subsidie van ZonMw is het mogelijk geweest om een project te starten voor het maken van een vertaalslag van AMS in ziekenhuizen<sup>11</sup> naar de verpleeghuissetting. Deze vertaalslag is beschreven in een handleiding met aanbevelingen en (verwijzingen naar) werkmaterialen.<sup>12</sup> Het doel van deze handleiding is om organisaties met verpleeghuiszorg (dat wil zeggen gericht op WLZ-geïndiceerde cliënten bij

wie het gaat om een integraal aanbod van verpleging, verzorging, behandeling, begeleiding, welzijn en wonen) een praktische leidraad te bieden bij het opzetten en inrichten van AMS, die aansluit bij het 'Kwaliteitskader verpleeghuiszorg'. De aanbevelingen zijn geen richtlijnen maar zijn te beschouwen als mogelijke onderdelen van een 'gereedchapskist', die binnen het eigen samenwerkingsverband ingezet kan worden. Een van de belangrijkste conclusies van dit project was, dat antimicrobial stewardship in de V&V-sector zeker niet uitsluitend een taak van de arts is, zoals dat op dit moment in de meeste ziekenhuizen het geval is, maar dat verzorgenden en familie erbij betrokken moeten worden. Als werkmateriaal is zowel een FTO-module voor artsen als een e-learning voor verpleegkundigen en verzorgenden ontwikkeld en beschikbaar via de website van het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM).<sup>13</sup>

## Conclusie

De resultaten van de genoemde projecten laten zien dat de afstemming tussen het infectiepreventie- en antibioticumbeleid ook daadwerkelijk binnen de verpleeghuiszorg te realiseren is. Het is belangrijk dat kennis over dergelijke lokale en regionale initiatieven verspreid wordt, om ervoor te zorgen dat niet iedereen opnieuw 'het wiel hoeft uit te vinden'. Daarnaast is het van belang dat organisaties een bewuste keuze maken om inzicht in hun risico's en processen te verwerven en duurzame verbeterprocessen in te gaan. Ten slotte: er zijn vele wegen die naar Rome leiden, oftewel strategieën die bijdragen aan kwaliteitsverbeteringen op het gebied van infectiepreventie en antibioticumgebruik. In het algemeen is de kwaliteit van zorg gebaat bij standaardisatie. Daarmee is het mogelijk om prestaties van instellingen met elkaar te vergelijken voor interne kwaliteitsverbeteringen. Tevens zouden bewezen effectieve methoden bij voorkeur breder gebruikt moeten worden, om ervoor te zorgen dat er efficiënt met de beschikbare middelen wordt omgegaan.

## Financiering

De verschillende systemen zijn gesubsidieerd door EurSafety Health-Net/EurHealth-1-Health, VWS en ZonMw.

## Referenties

1. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, 2012. De kwaliteit van het antibioticabeleid in Nederland. Advies aangaande het restrictief gebruik van antibiotica en het invoeren van Antibiotica-teams in de Nederlandse ziekenhuizen en in de Eerste lijn. Zie: <http://www.swab.nl>.
2. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *J Hos Infect.* 2010;76:97-102.
3. van Buul L, van der Steen JT, Veenhuizen RB, et al. Antibiotic use and resistance in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:586.e1-13.
4. Hoogenboom M, Smalbrugge M, Stobberingh EE, et al. Prevalence of antibiotic resistance of the commensal flora in Dutch nursing homes. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:336-9.
5. Nethmap 2017. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2016. DOI 10.21945/RMM-2017-0056.
6. Willemsen I, Kluytmans J. The infection risk scan (IRIS): standardization and transparency in infection control and antimicrobial use. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2018; 7:38. DOI 10.1186/s13756-018-0319-z.
7. Eikelenboom-Boskamp A, Cox-Claessens JH, Boom-Poels PG, et al. Three-year prevalence of healthcare-associated infections in Dutch nursing homes. *J Hosp Infect.* 2011;78:59-62.
8. Eikelenboom-Boskamp A, Saris K, van Loosbroek M, et al. Prevalence of healthcare-associated infections in Dutch nursing homes: follow-up 2010–2017. *J Hosp Infect* (in press). DOI 10.1016/j.jhin.2018.08.011.
9. EurSafety Health-net. Euregionaal Netwerk voor Patiëntveiligheid en bescherming tegen infecties. Zie: <https://www.eursafety.eu/>.
10. EurHealth-1Health – Euregional Prevention Against Antibiotic Resistance and Infections. Zie: <http://www.eurhealth-1health.eu/>.
11. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, Praktijkgids Antimicrobial Stewardship in Nederland. Zie <http://www.swab.nl>.
12. ZZG Zorggroep. Handleiding Antimicrobial Stewardship binnen de verpleeghuiszorg. Zie: <http://www.zzgzorggroep.nl/wp-content/uploads/2018/03/Antimicrobial-Stewardship-binnen-de-verpleeghuiszorg.pdf>.
13. Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik. Zie: <http://www.medicijngebruik.nl/>.



# Een nieuwe diagnostische strategie bij kinderen met ondersteluchtweginfecties

Chantal van Houten, Louis Bont

## Samenvatting

Ondersteluchtweginfecties komen, vooral bij kinderen onder de vijf jaar, zeer frequent voor. Ongeveer 75 procent van deze infecties bij kinderen is van virale origine. Hiervan wordt ongeveer een kwart toch met antibiotica behandeld. Dit laat zien dat het diagnostisch proces bij kinderen met ondersteluchtweginfecties door artsen als lastig ervaren wordt. Gezien de toenemende antibioticumresistentie is het belang van correct voorschrijven steeds groter geworden. Het is dan ook niet verwonderlijk dat er de afgelopen jaren diverse ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van diagnostische testen, voornamelijk biomarkers, om onderscheid te maken tussen virale en bacteriële infecties.

In dit artikel wordt een recent overzicht gegeven van en worden aanbevelingen gedaan voor diagnostiek van kinderen met ondersteluchtweginfecties. Dit kan een leidraad zijn wanneer een patiënt zich met een ondersteluchtweginfectie presenteert. Bij kinderen met een ongecompliceerde ondersteluchtweginfectie is het niet zinvol om bij ieder kind aanvullende diagnostiek in te zetten en is antibiotica niet standaard geïndiceerd. Wanneer er overwogen wordt wel met antibiotische behandeling te starten, kan het bepalen van een combinatie van virale en bacteriële biomarkers van toegevoegde waarde zijn voor het uitsluiten van bacteriële infecties. Op deze manier kan onnodig antibioticumgebruik worden teruggedrongen.

## Abstract

Lower respiratory tract infections occur frequently, especially in children below the age of five years. Approximately 75 percent of these infections in children have a viral aetiology, however, a quarter of these viral infections are treated with antibiotics. This antibiotic overuse shows that the diagnostic process of children with lower

respiratory tract infections is a tough process for physicians. Due to the increasing antimicrobial resistance, the importance of correct antibiotic use becomes even higher. It is therefore not surprising, that there have been several developments in the field of diagnostic tests, especially biomarkers, to differentiate between viral and bacterial infections. This article shows a recent overview and recommendations for diagnostics in children with lower respiratory tract infections, and can be a guidance for physicians. For children with an uncomplicated lower respiratory tract infection, diagnostics and antimicrobial treatment are not indicated by default. If antibiotic treatment is considered, measuring a combination of viral and bacterial biomarkers can be helpful in ruling out a bacterial infection and thereby reduce unnecessary antibiotic use.

## Inleiding

Ondersteluchtweginfecties zijn één van de meest voorkomende acute ziektebeelden in de kindergeneeskunde. Wereldwijd overlijdt 15 procent van de kinderen onder de 5 jaar aan een pneumonie, waarmee het de meest voorkomende infectieuze doodsoorzaak bij kinderen is.<sup>1</sup> In Nederland is de kans op sterfte zeer klein, mede door verbeteringen in supportieve care en door de introductie van vaccinaties via het Rijksvaccinatieprogramma. Ondersteluchtweginfecties leiden in ons land echter nog altijd tot aanzienlijke morbiditeit: de landelijke incidentie van ondersteluchtweginfecties bij kinderen onder de 5 jaar is

UMC Utrecht, Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, drs. C.B. van Houten, arts-onderzoeker kindergeneeskunde. UMC Utrecht, Utrecht, afdeling kinderimmunologie en infectieziekten, prof. dr. L.J. Bont, kinderarts-infectioloog. Correspondentieadres: prof. dr. L.J. Bont (l.bont@umcutrecht.nl).



70 per 1.000 personen.<sup>2</sup>

Een ondersteluchtweginfectie is een klinische diagnose gebaseerd op de symptomen koorts, hoesten en een verhoogde ademarbeid, die veroorzaakt wordt door een ontsteking van de onderste luchtwegen. Deze definitie omvat bronchiolitis en typische en atypische pneumonie. Ongeveer 75 procent van de luchtweginfecties bij kinderen is van virale origine, waaronder het respiratoir syncytieel virus (RSV), humaan metapneumovirus, adenovirus, bocavirus of parainfluenzavirus.<sup>3</sup> De meest voorkomende, typische bacteriële verwekkers van een pneumonie zijn *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catarrhalis*. Omdat de meeste ondersteluchtweginfecties van virale origine zijn, kan vaak een terughoudend beleid gevoerd worden bij het voorschrijven van antibiotica. Toch wordt ongeveer een kwart van alle virale infecties met antibiotica behandeld.<sup>3</sup>

Dit overmatige gebruik van antibiotica laat zien dat het diagnostisch proces bij kinderen met ondersteluchtweginfecties door artsen als lastig ervaren wordt. Gezien de toenemende antibioticumresistentie onder luchtwegpathogenen is het belang van correct voorschrijven van antibiotica steeds groter geworden. Het is dan ook niet verwonderlijk dat er de afgelopen jaren diverse ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van diagnostische testen, voornamelijk biomarkers, om onderscheid te maken tussen virale en bacteriële infecties. In dit artikel wordt een recent overzicht gegeven en worden aanbevelingen gedaan rond de diagnostiek van kinderen met ondersteluchtweginfecties. Dit kan een leidraad zijn wanneer een patiënt zich presenteert met een ondersteluchtweginfectie. Het artikel richt zich primair op kinderen die zich in het ziekenhuis presenteren, maar kan zeker ook door huisartsen worden gebruikt.

## Het diagnostisch proces

### *Klinische kenmerken*

Als een kind zich presenteert met koorts, tekenen van een verhoogde ademarbeid (intrekkingen, gebruik hulpademhalingspijpen, neusvleugelen) en een verhoogde ademfrequentie, is er een reële kans dat er sprake is van een pneumonie.<sup>4</sup> Op basis van klinische kenmerken kan er echter geen onderscheid gemaakt worden tussen virale en bacteriële verwekkers.<sup>5,6</sup> Klinische symptomen zijn wel van belang bij het inschatten van de ernst van de infectie, de criteria in *tabel 1* kunnen hierbij behulpzaam zijn.<sup>7</sup>

### *Radiologische diagnostiek*

In veel epidemiologische studies is het resultaat van een X-thorax een belangrijk criterium voor het classificeren van een pneumonie. Een longfoto wordt dan ook regelmatig gemaakt bij kinderen met ondersteluchtweginfecties, hoewel het in de kliniek vaak geen invloed heeft op de behandeling. Allereerst laten studies zien dat er grote interbeoordelaarsvariatie is in de rapportage van radiologische afwijkingen bij jonge kinderen met een pneumonie, wat het stellen van een goede diagnose bemoeilijkt.<sup>8</sup> Daarnaast zijn de gevonden radiologische afwijkingen moeilijk te correleren aan de etiologie van de infectie. Gedacht wordt dat alveolaire infiltraten meer passen bij bacteriële verwekkers. Verschillende studies laten echter zien dat alveolaire infiltraten ook voorkomen bij 40 tot 50 procent van de virale ondersteluchtweginfecties.<sup>9,10</sup> Een thoraxfoto helpt dus niet bij het bepalen van de aard van de verwekker van een pneumonie.<sup>11</sup> Er is dan ook geen indicatie voor het maken van een X-thorax bij kinderen met een ongecompliceerde ondersteluchtweginfectie. Een X-thorax kan worden gemaakt indien men verdenking heeft op een recidiverende of gecompliceerde pneumonie (pleurale effusie of longabces). Diverse studies onderzochten ook de waarde van echografie bij kinderen met de verdenking op een pneumonie. Een recente studie benadrukt echter dat er (nog) geen gestandaardiseerde methoden zijn voor het uitvoeren hiervan bij kinderen en dat echografie als diagnosticum voor een interstitiële pneumonie nog onnauwkeurig is.<sup>11,12</sup>

**Tabel 1.** Criteria voor de inschatting van de ernst van een pneumonie.

	Milde tot matig ernstige pneumonie	Ernstige pneumonie	
<b>Kinderen &lt; 2 jaar</b>	Ademhaling < 50/min.	Ademhaling > 70/min.	
	Milde intrekkingen	Matige tot ernstige intrekkingen, kreunende uitademing en/of neusvleugelen	
		Apneus	
	Saturatie ≥ 92 procent	Cyanose, saturatie < 92 procent	
	Normale hartfrequentie*	Tachycardie*	
	Capillary refill < 2 sec.	Capillary refill ≥ 2 sec.	
	Goede intake	Drinkt niet meer zelf	
	Temperatuur < 38.5 °C	Temperatuur ≥ 38.5 °C	
<b>Kinderen ≥ 2 jaar</b>	Ademhaling < 50/min.	Ademhaling > 50/min.	
	Milde dyspneu	Ernstige dyspneu, neusvleugelen en/of kreunende uitademing	
	Saturatie ≥ 92 procent	Cyanose, saturatie < 92 procent	
	Normale hartfrequentie*	Tachycardie*	
	Capillary refill < 2 sec.	Capillary refill ≥ 2 sec.	
	Goede intake	Tekenen van dehydratie, braken	
	Temperatuur < 38.5 °C	Temperatuur ≥ 38.5 °C	

\*Gecorrigeerd voor leeftijd en temperatuur.

identificeren en om het antibioticumbeleid erop af te stemmen. Bij jonge, niet geïntubeerde, kinderen is het niet mogelijk om een adequaat sputummonster te verkrijgen. Daarom wordt als alternatief vaak een nasofaryngeale uitstrijk voor PCR-testen afgenomen. Kinderen hebben echter vaak nasofaryngeale kolonisatie met dezelfde pathogenen die ook een pneumonie veroorzaken. Daarom moet bij de interpretatie van positieve testresultaten van zowel de virale PCR als van de PCR op *Mycoplasma pneumoniae*, rekening gehouden worden met asymptomatisch dragerschap.<sup>13</sup> Een positieve PCR voor RSV of influenza is wel bewijzend voor een infectie met het betreffende virus. Daarom worden influenza- en RSV-PCR aanbevolen in het endemische seizoen bij kinderen die zijn opgenomen met een ongecompliceerde luchtweginfectie vanwege mogelijke isolatiemaatregelen en bij kinderen met een gecompliceerde pneumonie.<sup>14,15</sup> Daarnaast moet men zich realiseren dat een positieve virus-PCR een bacteriële superinfectie niet uitsluit. Ook de pneumokokken-antigeendetectie in urine is bij kinderen vaak positief als gevolg van dragerschap in de bovenste luchtwegen.<sup>16</sup>

Verschillende onderzoeken naar het effect van sneltesten op antibioticumgebruik geven tegenstrijdige resultaten.<sup>17-20</sup> Een recente studie laat wel zien dat artsen vaker antibiotica voorschrijven voor niet-RSV-geïnfekteerde kinderen vergeleken met kinderen met RSV.<sup>21</sup> Bloedkweken kunnen verwekkers van een bacteriële pneumonie aantonen. De sensitiviteit van een bloedkweek bij een pneumonie is echter laag, omdat een groot deel van de patiënten met een pneumonie geen bacteriëmie heeft, en de resultaten beïnvloed worden door eerdere antibiotische behandeling.<sup>22,23</sup> Daarom is microbiologisch onderzoek niet aanbevolen bij kinderen met een mild verlopende ondersteluchtweginfectie, tenzij het aantonen van de verwekker van belang is voor de op de afdeling te nemen isolatiemaatregelen.<sup>24</sup>

Op dit moment vindt er veel onderzoek plaats naar het microbioom en weten we dat, zodra het evenwicht in het microbioom wordt verstoord, pathogene bacteriën de kans hebben zich te verspreiden naar de longen en

ondersteluchtweginfecties te veroorzaken.<sup>25</sup> Toch is er weinig bekend over het microbioom bij kinderen met ondersteluchtweginfecties,<sup>26</sup> maar het is niet onwaarschijnlijk dat in de toekomst het microbioom van de patiënt een rol gaat spelen bij (gepersonaliseerde) antibioticumbehandelingen.<sup>27</sup>

#### *Markers van infectie in bloed*

Een recente studie laat zien dat laboratoriumonderzoek, zoals de C-reactieve proteïne (CRP)-concentratie en het leukocytenaantal, een belangrijke rol speelt bij de keuze om antibiotica voor te schrijven bij kinderen met ondersteluchtweginfecties.<sup>28</sup> Het is echter ook algemeen bekend dat de huidige testen onvoldoende differentiëren tussen virale en bacteriële ondersteluchtweginfecties en er is dan ook dringend behoefte aan nieuwe, betrouwbare biomarkers. Daarom is er zowel in het wetenschappelijk onderzoek als bij de farmaceutische industrie een toenemende inspanning om 'point of care'-testen te ontwikkelen, waarbij gemakkelijk te meten gastheerbiomarkers worden gebruikt om artsen te helpen bij het correct voorschrijven van antibiotica. Helaas zijn veel van deze biomarkers (nog) niet onderzocht bij kinderen. Als dit al wel het geval is, worden vaak tegenstrijdige resultaten gevonden, voornamelijk veroorzaakt door verschillende afkapwaarden en onzekerheid in de gouden standaard. Deze biomarkers kunnen daardoor niet leidend zijn in de keuze om wel of geen antibiotica te starten. We zullen hieronder de meest onderzochte en meest potentiële nieuwe markers voor kinderen met ondersteluchtweginfecties bespreken (*tabel 2*).

#### *Hematologische markers*

Initieel werden voornamelijk hematologische biomarkers als bezinking, leukocyten- en neutrofielenaantal gebruikt om onderscheid te maken tussen virale en bacteriële ondersteluchtweginfecties. Uit literatuur blijkt echter dat deze biomarkers onvoldoende differentiëren, zowel de sensitiviteit als de specificiteit is te laag om deze hematologische markers in de kliniek te gebruiken. Ook wanneer deze markers met elkaar gecombineerd worden kan geen betrouwbaar onderscheid gemaakt worden tussen een virale en bacteriële pneumonie.<sup>29-31</sup>

**Tabel 2.** Samenvatting van de meest onderzochte en de meest potentiële, nieuwe, gastheerbiomarkers voor kinderen met ondersteluchtweginfecties, om te differentiëren tussen virale en bacteriële infecties.

	Voorbeelden	Voordelen	Nadelen
<b>Hematologische markers</b>	Bezinking, leukocyten, neutrofielen	Makkelijk te bepalen Vertrouwd	Differentieert onvoldoende
<b>Acutefase-eiwitten</b>	CRP, PCT	Makkelijk te bepalen Vertrouwd	Differentieert onvoldoende Verschillende afkapwaarden
<b>Cytokinemarkers</b>	IL-6, TNF- $\alpha$	Positieve eerste resultaten	Onvoldoende onderzocht
<b>Celoppervlaktemarkers</b>	CD64, CD35	Positieve resultaten in neonatale infecties	Tegenstrijdige resultaten in OLWI
<b>Nieuwe biomarkers</b>	RNA-profielen, MxA	Meerdere geschikte kandidaat markers	Complexe techniek (RNA) Onbekende afkapwaarden (MxA) Onvoldoende onderzocht
<b>Combinatie van markers</b>	MxA+CRP, CRP+TRAIL+IP-10	Verschillende dynamieken vergroten discriminerend vermogen	Niet in praktijk geëvalueerd

CRP = C-reactieve proteïne; PCT = procalcitonine; IL-6 = interleukine 6; TNF- $\alpha$  = tumornecrosefactor-alfa; MxA = Myxovirus resistente proteïne A; TRAIL = TNF-related apoptosis inducing ligand; IP-10 = Interferon gamma inducible protein-10, OLWI = ondersteluchtweginfecties.

### *Acutefase-eiwitten*

CRP is een van de meest gebruikte biomarkers binnen de infectieziekten. Diverse factoren bemoeilijken echter de interpretatie van CRP-concentraties. Bijvoorbeeld het lage specifieke karakter, het grote 'grijze gebied' en het feit dat de piekconcentratie pas na één tot twee dagen bereikt wordt, beperken de bruikbaarheid van CRP in de kliniek. Daarnaast laat een review zien dat diagnostische betrouwbaarheid van CRP bij kinderen met een pneumonie beperkt is.<sup>30</sup> De afgelopen jaren hebben veel klinische studies ook de rol van procalcitonine (PCT) onderzocht. De dynamiek van PCT is vergelijkbaar met die van CRP, maar waar de piekconcentratie van CRP pas na 36 uur gezien wordt, heeft PCT al na acht uur de piekconcentratie bereikt.<sup>32</sup> Een

gerandomiseerde studie uit Zwitserland liet echter zien dat het gebruik van PCT bij kinderen met ondersteluchtweginfecties niet leidt tot minder antibioticumvoorschriften, wel tot een reductie van de duur van de antibiotische behandeling.<sup>33</sup> Deze bevindingen zijn in lijn met andere studies, die laten zien dat PCT vooral toegevoegde waarde heeft bij het bepalen van de duur van de antibiotische behandeling (voornamelijk op de neonatale en kinderintensiverecare-units). Net als CRP, blijkt PCT niet betrouwbaar genoeg te differentiëren tussen virale en bacteriële verwekkers, om aan de hand hiervan wel of geen antibiotica te starten.

### *Cytokinemarkers*

Verschillende cytokinemarkers (zowel pro- als

anti-inflammatoir) zijn regelmatig bij volwassen patiënten onderzocht, maar nauwelijks bij kinderen. Recent toonden onderzoekers wel aan dat de concentraties van diversen cytokines (waaronder verschillende interleukines en tumornecrosefactor-alfa) ook bij kinderen met koorts significant verschillen tussen virale en bacteriële infecties.<sup>34</sup> Meest veelbelovend lijkt interleukine 6 (IL-6) die in diverse studies een significant hogere concentratie bereikt bij kinderen met bacteriële infecties vergeleken met virale infecties. Eén studie vond een sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van 100 procent, een specificiteit van 99 procent en een positief voorspellende waarde van 98 procent wanneer IL-6 werd gebruikt om bij kinderen onderscheid te maken tussen een pneumonie veroorzaakt door RSV en *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>35</sup> Er is echter meer onderzoek nodig voordat deze biomarker bij alle kinderen met ondersteluchtweginfecties gebruikt kan worden.

#### *Celoppervlaktemarkers*

Bij kinderen is de meest onderzochte celoppervlaktemarker CD64. Deze immunoglobulinereceptor komt tot expressie op polymorfonucleaire neutrofielen (PMN) en de expressie ervan lijkt toe te nemen als PMN's worden geactiveerd door bacteriële infecties. Een review liet dan ook zien dat deze marker van waarde kan zijn bij het onderscheid tussen virale en bacteriële infecties bij kinderen. Alle geïnccludeerde studies waren echter van lage methodologische kwaliteit en niet specifiek gericht op kinderen met ondersteluchtweginfecties.<sup>29</sup> Hierna bevestigde een andere studie de diagnostische waarde van CD64 specifiek bij kinderen met ondersteluchtweginfecties. De onderzoekers vonden een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,90 (95 procent betrouwbaarheidsinterval: 0,83-0,98).<sup>36</sup> Recent vond een prospectieve studie uit Nederland echter maar een klein verschil in de mediane CD64-concentratie tussen kinderen met een bacteriële pneumonie en kinderen met virale ondersteluchtweginfecties.<sup>37</sup> Er is op dit moment dus onvoldoende bewijs om deze biomarker in de kliniek te gebruiken.

#### *Nieuwe markers*

Nieuw maar veelbelovend zijn de onderzoeken naar genetische markers. Verschillende

pathogenen activeren specifieke gastheerreacties, waarbij onder andere specifieke patroonherkende receptoren op leukocyten tot expressie worden gebracht. Met microarray-analyses van deze leukocyten kunnen RNA-profielen geïdentificeerd worden. Met behulp van deze pathogeenspecifieke profielen lijkt betrouwbaar onderscheid gemaakt te kunnen worden tussen virale en bacteriële infecties.<sup>38-42</sup> Al in 2007 werd bij patiënten, voornamelijk kinderen, met luchtweginfecties een combinatie van 35 genen geïdentificeerd waarmee met een betrouwbaarheid van 95 procent influenza-A-virusinfecties konden worden onderscheiden van infecties met *E. coli* of *S. pneumoniae*.<sup>41</sup> Onlangs werd een nieuwe combinatie van genetische markers bij patiënten met luchtweginfecties gepubliceerd; de auteurs vonden hierbij een betrouwbaarheid van 87 procent voor het identificeren van virale en bacteriële infectie. Daarnaast liet een externe validatie in vijf andere datasets (drie daarvan bevatten ook kinderen) een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,90 tot 0,99 zien.<sup>40</sup> Ondanks deze veelbelovende resultaten is deze techniek nog te complex en onvoldoende onderzocht om in de dagelijkse praktijk te gebruiken.

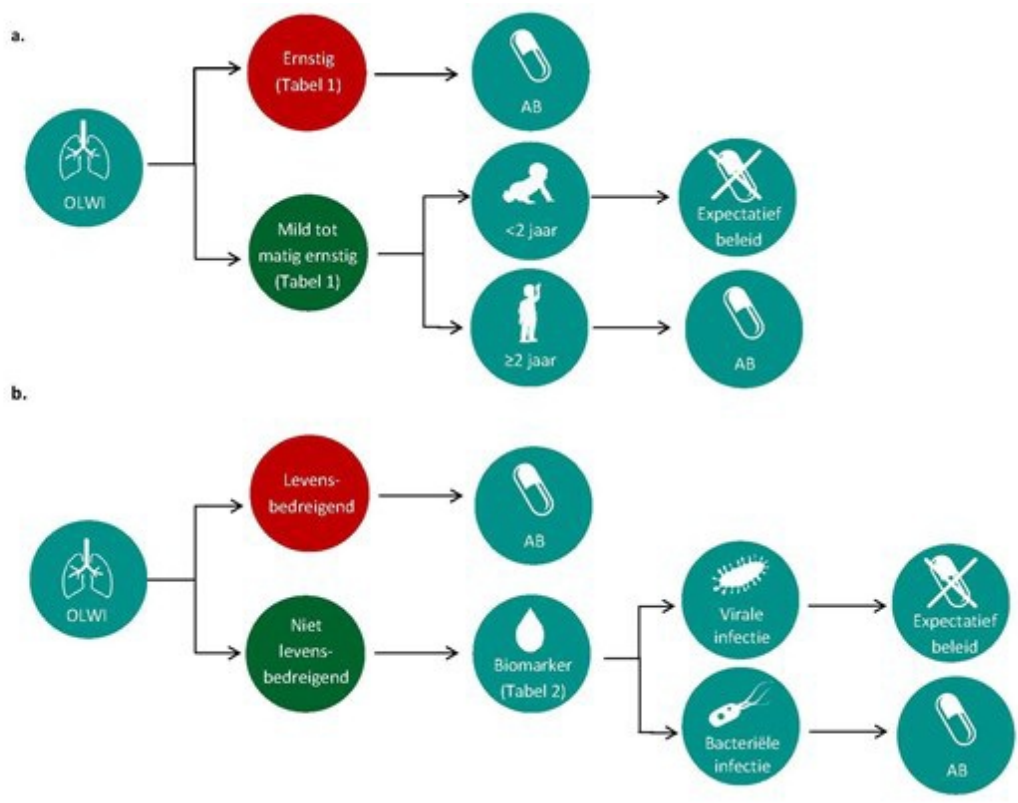
Ook nieuwe eiwitten in bloed zijn overwogen als diagnosticum voor het onderscheid tussen virale en bacteriële infectie. Myxovirus resistance protein A (MxA) is een eiwit dat wordt geïnduceerd door type I-interferon, wordt uitgescheiden tijdens een virale infectie en niet is aanwezig bij een bacteriële infectie. De grootste studie op dit gebied, 553 kinderen met een infectie, liet een sensitiviteit van 96 procent en een specificiteit van 67 procent zien voor het differentiëren tussen virale en bacteriële infecties.<sup>43</sup> Meer studies zijn nodig om deze resultaten te bevestigen, het eiwit te onderzoeken bij kinderen met ondersteluchtweginfecties en om goede afkapwaarden vast te stellen.

#### *Combinatie van gastheerbiomarkers*

Naast de zoektocht naar nieuwe biomarkers, wordt ook gekeken naar combinaties van verschillende gastheerbiomarkers. Hierbij lijkt vooral de combinatie van virale en bacteriële markers toegevoegde waarde te hebben in het diagnostisch proces. Zo werd er in de eerdergenoemde studie naar MxA ook gekeken naar de MxA/



**Figuur 1.** Flowchart voor kinderen met ondersteluchtweginfecties.



A: Huidige richtlijn Onderste luchtweginfecties van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.<sup>14</sup>

B: Toekomstvisie behandeling ondersteluchtweginfectie. OLWI = ondersteluchtweginfectie; AB = antibiotica.

CRP-ratio.<sup>43</sup> De onderzoekers laten zien dat de oppervlakte onder de ROC-curve voor het onderscheiden van bacteriële van virale infecties voor MxA alleen 0,89 (95 procent betrouwbaarheidsinterval: 0.82-0.96) is. Wanneer de MxA/CRP-ratio wordt gebruikt, stijgt dit oppervlakte naar 0,94 (95 procent betrouwbaarheidsinterval: 0.88-1.00). De test is niet specifiek getest voor kinderen met een ondersteluchtweginfectie.

Recent lieten we zien dat de combinatie van CRP met TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) en interferon gamma inducible protein-10 (IP-10) significant betrouwbaarder is voor het onderscheid tussen virale en bacteriële infecties bij kinderen dan alleen CRP.<sup>3,44,45</sup> Met name de toevoeging van TRAIL is veelbelovend. Dit is de eerste gepubliceerde gastheer-biomarker waarvan de concentratie toeneemt bij virale infecties en daalt tijdens bacteriële infecties.<sup>45</sup> Zodra deze combinatie-test (ImmunoXpert) als 'point of care' device beschikbaar is, zullen klinische studies moeten uitwijzen of het gebruik van deze test daadwerkelijk leidt tot minder onnodig

antibioticumgebruik bij kinderen met ondersteluchtweginfecties, zonder dat er ernstige bacteriële infecties optreden.

#### Predictiemodellen

Diverse predictiemodellen met klinische variabelen, soms gecombineerd met biomarkers, zijn in de afgelopen jaren gepubliceerd. Een review uit 2012 vond enige diagnostische waarde in een pneumonievorspelmodel, maar deze waarde was onvoldoende om het model wijdverspreid te implementeren.<sup>46</sup> Hierna werd in een grote observationele studie een robuust voorspelmodel ontwikkeld met een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,84 voor het voorspellen van een bacteriële pneumonie.<sup>47</sup> Dit model bevat echter 26 variabelen waardoor de bruikbaarheid ervan in de praktijk beperkt is. Een Nederlandse onderzoeksgroep toonde dat hun predictiemodel, met klinische variabelen en CRP, een onderscheidend vermogen (c-statistiek) van 0,81 heeft voor het voorspellen van bacteriële pneumonie.<sup>48</sup> In een recente validatiestudie toonden zij echter aan dat vooral bij bacteriële infecties anders dan

pneumonie, het toevoegen van CRP aan klinische kenmerken het onderscheidend vermogen van het model vergroot. Zij vonden geen verschil in betrouwbaarheid tussen CRP en PCT in combinatie met hun predictiemodel.<sup>49</sup> Ondanks dat dit de eerste, gevalideerde predictieregel met biomarkers is, zijn de resultaten onvoldoende betrouwbaar om op basis hiervan het antibioticumbeleid te bepalen.

Uiteindelijk is het belangrijk dat biomarkers worden geïntegreerd in deze klinische predictiemodellen. Daarom zijn we op dit moment bezig met een vervolgonderzoek, met het Sophia Kinderziekenhuis, naar bovenstaand Nederlands klinisch voorspelmodel.<sup>48</sup> Hierbij onderzoeken we wat de diagnostische waarde is van het toevoegen van de eerdergenoemde biomarkercombinatietest (CRP, TRAIL en IP-10)<sup>3,45</sup> aan dit predictiemodel.

## Discussie

Een ongecompliceerde ondersteluchtweginfectie bij kinderen is een klinische diagnose. De huidige beschikbare diagnostische testen maken onvoldoende onderscheid tussen virale en bacteriële infecties. Op dit moment adviseert de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) dan ook in hun richtlijn om geen aanvullend onderzoek in te zetten en een expectatief beleid te hanteren bij kinderen jonger dan twee jaar met milde symptomen van een ondersteluchtweginfectie (*figuur 1a*).<sup>14</sup> Ook de diagnose bronchiolitis is volgens de NVK-richtlijn een klinische diagnose.<sup>15</sup> Kinderen met een klinisch evidente pneumonie dienen volgens de richtlijn antibiotica te krijgen, omdat virale en bacteriële pneumonie niet betrouwbaar van elkaar te onderscheiden zijn. Doordat snelle en betrouwbare biomarkers ontbreken, worden veel kinderen onterecht met antibiotica behandeld. In dit artikel laten we zien dat er diverse, potentieel bruikbare biomarkers in ontwikkeling zijn. Met name diagnostische testen die virale en bacteriële biomarkers combineren (MxA en CRP, TRAIL, CRP en IP-10) lijken van toegevoegde waarde voor het uitsluiten van bacteriële infecties. Wanneer deze diagnostische testen beschikbaar komen, is dit een goede tussenstap in de richtlijn bij ongecompliceerde ondersteluchtweginfecties alvorens met antibiotica te starten. Wanneer er op basis van de

gastheerbiomarkers een verdenking op een virale infectie is, is bij niet-levensbedreigende kinderen een afwachtend beleid met goede follow-up gerechtvaardigd (*figuur 1b*). Op deze manier kan het antibioticumgebruik beperkt worden tot die groep die het daadwerkelijk nodig heeft. Tot deze nieuwe gastheerbiomarkers beschikbaar zijn, is aanvullende diagnostiek bij ongecompliceerde ondersteluchtweginfecties niet aanbevolen en dient er terughoudend antibiotica gestart te worden gezien de lage a-priorikans op een bacteriële infectie.

## Referenties

1. World Health Organization (2016) Fact sheet Pneumonia <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/> (accessed 18-09-2018).
2. Volksgezondheidszorg (2015): . RIVM: Bilthoven. <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/infecties-van-de-onderste-luchtwegen/cijfers-context/huidige-situatie#!node-aantal-nieuwe-gevallen-van-infecties-van-de-onderste-luchtwegen> (accessed 02-01-2018).
3. van Houten CB, de Groot JA, Klein A, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis* 2017;17: 431-40.
4. Nijman RG, Thompson M, van Veen M, Perera R, Moll HA, Oostenbrink R. Derivation and validation of age and temperature specific reference values and centile charts to predict lower respiratory tract infection in children with fever: prospective observational study. *BMJ*. 2012;345:e4224.
5. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:439-50.
6. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet*. 2010;375:834-45.
7. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
8. Elemraid MA, Muller M, Spencer DA, et al. Accuracy of the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of paediatric pneumonia. *PLoS One*. 2014;9:e106051.
9. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013;7:18-26.
10. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Ped Int*. 2009;51:91-6.
11. Chiappini E, Venturini E, Galli L, Novelli V, de Martino M. Diagnostic features of community-acquired pneumonia in children: what's new? *Acta Paediatrica* 2013;102:17-24.
12. Principi N, Esposito A, Giannitto C, Esposito S. Lung ultrasonography to diagnose community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017;17:212.

13. van der Zalm MM, van Ewijk BE, Wilbrink B, Uiterwaal CS, Wolfs TF, van der Ent CK. Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms. *J Pediatr*. 2009;154:396-400.
14. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ongecompliceerde pneumonie bij kinderen in de tweede en derde lijn', Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde 2015. <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/1291/Onderste-Luchtweginfecties#tab15> (accessed 05-03-2018).
15. Richtlijn 'Bronchiolitis', Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde 2012. <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/698/Bronchiolitis#tab15> (accessed 25-07-2018).
16. Dominguez J, Blanco S, Rodrigo C, et al. Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2161-3.
17. Doan QH, Kissoon N, Dobson S, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr*. 2009;154:91-5.
18. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112:363-7.
19. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2006;160:713-8.
20. van de Pol AC, Wolfs TF, Tacke CE, et al. Impact of PCR for respiratory viruses on antibiotic use: theory and practice. *Pediatric Pulmonology*. 2011;46:428-34.
21. Goriacko P, Saiman L, Zachariah P. Antibiotic Use in Hospitalized Children with Respiratory Viruses Detected by Multiplex Polymerase Chain Reaction. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:443-6.
22. Shah SS, Dugan MH, Bell LM, et al. Blood cultures in the emergency department evaluation of childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:475-9.
23. Resti M, Micheli A, Moriondo M, et al. Comparison of the effect of antibiotic treatment on the possibility of diagnosing invasive pneumococcal disease by culture or molecular methods: a prospective, observational study of children and adolescents with proven pneumococcal infection. *Clinical Therapeutics*. 2009;31:1266-73.
24. Gill PJ, Richardson SE, Ostrow O, Friedman JN. Testing for Respiratory Viruses in Children: To Swab or Not to Swab. *JAMA Pediatrics*. 2017;171:798-804.
25. Bosch AATM, Bogaert D. Kinderneuzen vol met bacterien en virussen - het microbiom. Januari 2014. [https://rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Algemeen\\_Actueel/Uitgaven/Infectieziekten\\_Bulletin/Jaargang\\_25\\_2014/Januari\\_2014/Inhoud\\_Januari\\_2014/Kinderneuzen\\_vol\\_met\\_bacterien\\_en\\_virussen\\_het\\_microbiom](https://rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Uitgaven/Infectieziekten_Bulletin/Jaargang_25_2014/Januari_2014/Inhoud_Januari_2014/Kinderneuzen_vol_met_bacterien_en_virussen_het_microbiom) (accessed 14-03-2018).
26. Esposito S, Principi N. Impact of nasopharyngeal microbiota on the development of respiratory tract diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:1-7.
27. Cohen A, Bont L, Engelhard D, et al. A multifaceted 'omics' approach for addressing the challenge of antimicrobial resistance. *Future Microbiology*. 2015;10:365-76.
28. Gotta V, Baumann P, Ritz N, et al. Drivers of antibiotic prescribing in children and adolescents with febrile lower respiratory tract infections. *PLoS One*. 2017;12:e0185197.
29. Kapasi AJ, Dittrich S, Gonzalez IJ, Rodwell TC. Host Biomarkers for Distinguishing Bacterial from Non-Bacterial Causes of Acute Febrile Illness: A Comprehensive Review. *PLoS One*. 2016;11:e0160278.
30. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).
31. Galetto-Lacour A, Gervais A. Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2010;8:1231-7.
32. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17.
33. Baer G, Baumann P, Buettcher M, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013;8:e68419.
34. Yusa T, Tateda K, Ohara A, Miyazaki S. New possible biomarkers for diagnosis of infections and diagnostic distinction between bacterial and viral infections in children. *J Infect Chemother*. 2017;23:96-100.
35. Zhou JM, Ye Q. Utility of Assessing Cytokine Levels for the Differential Diagnosis of Pneumonia in a Pediatric Population. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18:e162-e6.
36. Zhu G, Zhu J, Song L, Cai W, Wang J. Combined use of biomarkers for distinguishing between bacterial and viral etiologies in pediatric lower respiratory tract infections. *Infect Dis*. 2015;47:289-93.
37. van Veen M, Nijman RG, Zijlstra M, et al. Neutrophil CD64 expression is not a useful biomarker for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department. *Infect Dis*. 2016;48:331-7.
38. Mahajan P, Kuppermann N, Mejias A, et al. Association of RNA Biosignatures With Bacterial Infections in Febrile Infants Aged 60 Days or Younger. *Jama*. 2016;316:846-57.
39. Herberg JA, Kafrou M, Wright VJ, et al. Diagnostic Test Accuracy of a 2-Transcript Host RNA Signature for Discriminating Bacterial vs Viral Infection in Febrile Children. *Jama*. 2016;316:835-45.
40. Tsalik EL, Henao R, Nichols M, et al. Host gene expression classifiers diagnose acute respiratory illness etiology. *Sci Transl Med*. 2016;8:322ra11.
41. Ramilo O, Allman W, Chung W, et al. Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood*. 2007;109:2066-77.
42. Hu X, Yu J, Crosby SD, Storch GA. Gene expression profiles in febrile children with defined viral and bacterial infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:12792-7.
43. Engelmann I, Dubos F, Lobert PE, et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics*. 2015;135:e985-93.
44. Srugo I, Klein A, Stein M, et al. Validation of a Novel Assay to Distinguish Bacterial and Viral Infections. *Pediatrics*. 2017;140(4).
45. Oved K, Cohen A, Boico O, et al. A Novel Host-Proteome Signature for Distinguishing between Acute Bacterial and Viral Infections. *PLoS One*. 2015;10:e0120012.
46. Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J, et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*. 2012;16:1-100.
47. Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010; 340: c1594.

48. Nijman RG, Vergouwe Y, Thompson M, et al. Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study. *BMJ*. 2013;346:f1706.

49. Nijman RG, Vergouwe Y, Moll HA, et al. Validation of the Fe-verkidstool and procalcitonin for detecting serious bacterial infections in febrile children. *Pediatric Research*. 2017.

# De Transformatiehypothese

## Een nieuw concept voor de rol van darmbacteriën bij reactieve artritis, ankyloserende spondylitis en andere inflammatoire (auto-)immuunziekten

Eric van Kregten

### De Transformatiehypothese in een no-tendop

Over de mogelijke rol van micro-organismen bij de pathogenese van reactieve artritis, ankyloserende spondylitis en andere auto-immuunachtige ziektebeelden is in de jaren 80 van de vorige eeuw veel onderzoek verricht. Verschillende hypothesen, waaronder de hier voorgestelde transformatiehypothese, zagen het licht maar konden niet worden bevestigd.

In deze transformatiehypothese wordt het klassieke concept – dat een pathogeen micro-organisme bij binnenkomst in de darm de pathogene eigenschap reeds bij zich draagt – verlaten en stellen we een model voor waarbij een bacterie een potentieel pathogene eigenschap 'verkrijgt' in de darm door incidentele opname van humaan DNA. Indien de bacterie vervolgens in staat is om hiermee een humaan antigeen te produceren en tot expressie te brengen, kan dit het immuunapparaat in de darmwand aanzetten tot een humorale en/of cellulaire reactie tegen het aldus gepresenteerde humane antigeen. Deze auto-immuunreactie zou het begin kunnen zijn van een auto-immuunziekte, zoals bijvoorbeeld ankyloserende spondylitis.

Omdat de DNA-technologie indertijd nog in de kinderschoenen stond, kon de hypothese niet worden getoetst. Door voortschrijdende ontwikkeling van de moleculaire biologie is het nu wellicht mogelijk om het onderzoek een nieuwe wending te geven. Indien deze hypothese juist blijkt te zijn, zou dat ook gevolgen kunnen hebben voor ons inzicht in het ontstaan van andere auto-immuunziekten.

### The Transformation hypothesis in a nutshell

About the possible role of microorganisms in the pathogenesis of reactive arthritis, ankylosing spondylitis and other autoimmune-like diseases much research has been done in the 80s of last century. Several hypotheses, among which the here described Transformation hypothesis, were proposed, but could not be confirmed.

In this hypothesis, the classical concept – a pathogenic microorganism is always carrying the pathogenic property upon entering the intestine – is abandoned and we propose a model in which a bacterium 'acquires' a potentially pathogenic feature in the gut by incidental incorporation of human DNA through transformation. If that bacterium consequently will be able to produce a human antigen it may, upon contact with the intestinal wall, evoke a humoral and/or cellular immune response against the thus presented human antigen. This autoimmune reaction could be the beginning of an autoimmune disease, like for example ankylosing spondylitis.

Because the DNA technology at the time was still in its infancy, the hypothesis could not be tested. However, with modern sophisticated molecular biology, it may be possible to give this research a new direction. If this hypothesis proves to be correct, it may also have implications for our understanding of the emergence of some other autoimmune diseases.

### Reactieve artritiden en relatie met darminfecties

Drs. E. van Kregten, arts-microbioloog, Leusden.  
Correspondentieadres: drs. E. van Kregten  
(ericvankregten4@gmail.com).\*



Bij het ontstaan van reactieve artritiden spelen micro-organismen in de darm een onmiskenbare rol.<sup>1</sup> Bekend zijn de gewrichtsontstekingen die kunnen optreden korte tijd na een darminfectie met bekende darm-pathogenen, zoals *Yersinia* sp., *Shigella* sp., *Salmonella* sp. en *Campylobacter* sp. Maar ook andere micro-organismen, zoals *Chlamydia* sp., *Neisseria gonorrhoeae* en mycobacteriën kunnen hierbij een rol spelen. Lang niet alle stammen van de genoemde pathogene micro-organismen bezitten echter die artritogene eigenschap en de eigenschap is ook niet gebonden aan één soort micro-organisme. Daarnaast ontwikkelt slechts een beperkt aantal mensen, na contact met een artritogeen micro-organisme, reactieve artritis, waarbij het MHC klasse I-eiwit HLA-B27 een belangrijke predisponerende genetische factor is.<sup>1</sup> Ook een aantal andere aan reactieve artritis verwante ziektebeelden vertoont een sterke relatie met de aanwezigheid van het HLA-B27-antigeen, zoals ankyloserende spondylitis (AS, de ziekte van Bechterew), de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis en acute anterieure uveïtis (AAU).<sup>2</sup> AS spant de kroon; 90% van de patiënten bezit het HLA-B27-antigeen.<sup>1</sup> Niet zelden treden de ziektebeelden in combinatie op.<sup>3</sup>

### Transformatiehypothese en ankyloserende spondylitis

Afgelopen decennia zijn verschillende hypothesen beschreven over de relatie tussen HLA-B27, bovenstaande ziektebeelden en artritogene micro-organismen. Ebringer *et al.* kwamen met de 'cross-tolerance hypothese', waarbij immunologische kruisreacties tussen antigenen afkomstig van HLA-B27 en bacteriële antigenen afkomstig van *Klebsiella*-stammen verantwoordelijk zouden zijn voor het ontstaan en ziektebeloop bij AS.<sup>4</sup>

Geczy *et al.* breidden de hypothese verder uit door te stellen dat het HLA-B27 eiwit zelf niet het kruisreagerende peptide leverde, maar dat HLA-B27 het kruisreagerende antigeen als receptor presenteerde ('receptor-hypothese'). Naast sommige *Klebsiella*-stammen bleken ook andere bacteriesoorten, waaronder *Salmonella*, *Shigella* en *Escherichia* sp. soms de kruisreagerende eigenschap te bezitten.<sup>5</sup> Ondanks verwoede pogingen zijn de data omtrent het kruisreagerende,

vermoedelijk artritogene peptide, gepresenteerd door HLA-B27, nooit gereproduceerd.<sup>6</sup>

Conjugatieproeven lieten indertijd zien dat de genetische basis voor dit kruisreagerende antigeen middels horizontale genoverdracht overdraagbaar was van een *Klebsiella*-stam op een *E. coli*-stam, wellicht via een plasmide of transposon,<sup>7</sup> een mechanisme dat vergelijkbaar is met de overdracht van antibioticumresistentiegenen. Daarnaast waren er sterke aanwijzingen dat zowel cellen van de patiënt als de kruisreagerende bacterie een identiek stukje DNA-genoom bezaten, coderend voor het kruisreagerende antigeen.<sup>8</sup> Bekend is dat bacteriën in staat zijn om DNA uit het medium op te nemen (transformatie). In het lumen van de darm komen dagelijks fragmenten van DNA-genoom terecht afkomstig van afgestorven darmepitheelcellen. Wellicht zijn sommige micro-organismen in staat deze humane DNA-genoomfragmenten te incorporeren in het genoom. Deze vorm van interspecies horizontale (of laterale) genoverdracht vormde het fundament van de 'transformatiehypothese' voor het ontstaan van reactieve artritiden.

### De transformatiehypothese

De transformatiehypothese veronderstelt dat in het geval van bovengenoemde reactieve aandoeningen de ziekmakende factor, hier de artritogene eigenschap, door de bacterie pas in de darm van de patiënt wordt verworven door incidentele opname van humaan genoom-DNA. Indien vervolgens een humaan antigeen, waarvoor dit DNA-fragment codeert, door de bacterie kan worden geproduceerd, dan zou dit, na contact van de bacterie met het immuunsysteem van de darm, via presentatie door HLA-B27 kunnen resulteren in een humorale en/of cellulaire auto-immunrespons.

In de jaren 80 van de vorige eeuw bleek het niet mogelijk de transformatiehypothese te toetsen, met name omdat de DNA-technologie nog in de kinderschoenen stond. In de huidige tijd, nu het DNA-onderzoek veel meer mogelijkheden biedt, lijkt de tijd rijp om deze indertijd gepostuleerde hypothese te toetsen.<sup>9</sup> Een bevestigende bevinding is dat recent bij sommige *N. gonorrhoeae*-stammen een genoom-DNA-fragment afkomstig van de mens in het bacteriële genoom is

aangetoond.<sup>10</sup> Dit is een voorbeeld van horizontale genoverdracht, waarvan het mechanisme nog niet is opgehelderd en wellicht ook beschikbaar is voor andere prokaryoten die een nauwe relatie hebben met de mens, zoals de micro-organismen geassocieerd met AS.

## Onderzoek transformatiehypothese

Duidelijk is dat de specifieke oorzaak van AS en een aantal andere auto-immuunziekten, met name de specificiteit van de betrokken lymfocyten en geïnduceerde antistoffen, nog altijd niet bekend is. Indien de transformatiehypothese een rol speelt, zal uit 'whole genome sequencing' (WGS) van micro-organismen moeten blijken of horizontale genoverdracht een rol speelt en (fragmenten van) menselijke genen geïdentificeerd kunnen worden. Van essentieel belang hierbij is dat het onderzoek gebeurt tijdens een actieve fase van de ziekte en met 'verse' bacteriën uit de darm, want waarschijnlijk raakt de bacterie het gastheer-DNA weer snel kwijt. Bij AS is ziekteactiviteit vaak minder gemakkelijk definieerbaar. Misschien kan de aanwezigheid van *Ruminococcus gnavus*, een mucolytische bacterie geassocieerd met actieve ziekte bij AS en de ziekte van Crohn, helpen bij het bepalen van de ziektefase.<sup>11</sup> Ziekteactiviteit is wel duidelijk bij AAU en reactieve artritis. Bij die laatste aandoening verraadt bovendien de artritogene bacterie zich doordat het dikwijls tevens de gemakkelijk kweekbare oorzaak is van de eraan voorafgaande darm infectie. Datzelfde geldt voor reactieve artritis na infectie met *N. gonorrhoeae*.

Het doel van dit visiedocument is onderzoekers met belangstelling voor multidisciplinair onderzoek uit te dagen de transformatiehypothese te toetsen. Eerst zullen diverse stammen geïsoleerd en het DNA volledig uitgekamd moeten worden op zoek naar fragmenten van menselijke sequenties. Vervolgens moet worden uitgezocht welke eigenschap een met humaan DNA transformeerbare bacterie moet bezitten om het hier geschetste mechanisme mogelijk te maken en waaraan deze eventueel te herkennen is. Er is daarna nog een lange weg te gaan voordat het ontstaansmechanisme van deze ziekten is opgehelderd en de relatie met de verschillende uitingsvormen van de aandoeningen in kaart is gebracht. Misschien biedt de transformatiehypothese een nieuw perspectief voor diagnostiek en behandelmethoden

voor reactieve artritiden, en eventueel ook voor andere inflammatoire en degeneratieve (auto-)immuunziekten.

## Dankwoord

De auteur is dank verschuldigd aan dr. M.R. Visser, arts-microbioloog (niet praktiserend) en de redactie van het NTMM (in het bijzonder de heer B. Meek) voor het kritisch meedenken en de waardevolle adviezen.

*\*De auteur deed van 1982-1987 onderzoek naar de relatie tussen darmbacteriën en ankyloserende spondylitis en acute anterieure uveïtis, onder leiding van prof. dr. J.M.N. Willers† in het Laboratorium voor Microbiologie, Faculteit Geneeskunde, Rijksuniversiteit Utrecht (nu: Eijkman-Winkler Instituut, UMC Utrecht). Van 1985 tot*

## Naschrift van de redactie

### Transformatiehypothese in relatie tot HLA-B27 en andere factoren

Naast de transformatiehypothese circuleren nog enkele andere interessante, nog niet bewezen hypothesen voor het ontstaan van reactieve artritiden. Met name het MHC klasse I-eiwit HLA-B27 heeft een aantal bijzondere eigenschappen in vergelijking met soortgelijke eiwitten. Zo is de kans op aggregaatvorming verhoogd tijdens synthese door de cel en dit kan leiden tot autofagie en activatie van een ontstekingsreactie middels de interleukine 23 (IL-23) / IL-17 route.<sup>1</sup> Daarnaast kunnen homodimeren gevormd worden van HLA-B27-eiwitten die mogelijk een unieke set aan lymfocyten kunnen activeren.<sup>1,12</sup>

Van HLA-B27 zijn diverse allelen beschreven, echter lang niet alle allelen zijn geassocieerd met AS en niet alle dragers van een HLA-B27-allel ontwikkelen AS.<sup>1,12</sup>

Uit grote genetische associatie- (GWAS-)experimenten zijn, naast HLA-B27, ook andere genetische risicofactoren voor AS geïdentificeerd. Deze zijn gerelateerd aan belangrijke ontstekingscytokines als IL-23, IL-22, IL-17 en tumornecrosefactor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>1</sup> Andere risicofactoren betreffen genen coderend voor eiwitten die betrokken zijn bij het laden van peptiden op MHC klasse I-moleculen en bij activatie van CD4- en CD8 T-lymfocyten.<sup>1</sup> Belangrijk is ook dat veel van de genetische risicofactoren, geïdentificeerd bij AS-patiënten, worden gedeeld met Crohn-patiënten.<sup>13</sup> Mogelijk leiden bovengenoemde genetische factoren in combinatie met de bekende ziekteverwekkers als *Klebsiella* en horizontale genoverdracht (de transformatiehypothese) tot het ontstaan van reactieve artritiden.

2007 was hij werkzaam als arts-microbioloog in de Amersfoortse ziekenhuizen (nu: Meander Medisch Centrum).

## Referenties

1. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390:73-84.
2. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing Spondylitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun-2017 Dec 8.
3. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol*. 1995;22:2273-8.
4. Ebringer A. The crosstolerance hypothesis in IR-gene systems, rheumatic fever and ankylosing spondylitis. *Riv Biol*. 1982;75-2:197-229.
5. Prendergast JK, Sullivan JS, Geczy AF, et al. Possible role of enteric organisms in the pathogenesis of ankylosing spondylitis and other seronegative arthropathies. *Infect Immun*. 1983;41:935-41.
6. Ringrose JH. HLA-B27 associated spondyloarthropathy, an autoimmune disease based on crossreactivity between bacteria and HLA-B27? *Ann Rheum Dis*. 1999;58:598-610.
7. Cameron FH, Russell PJ, Sullivan J, Geczy AF. Is a Klebsiella plasmid involved in the aetiology of ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive individuals? *Mol Immunol*. 1983;20:563-6.
8. Orban P, Sullivan JS, Geczy AF, Upfold LI, Coulits N, Bashir HV. A factor shed by lymphoblastoid cell lines of HLA-B27-positive patients with ankylosing spondylitis, specifically modifies the cells of HLA-B27-positive normal individuals. *Clin Exp Immunol*. 1983;53:10-6.
9. Van Kregten E. Ankyloserende spondylitis en darmbacteriën. In: Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde: "Van rugpijn tot spondylarthropathie", 9 en 10 mei 1985, Faculteit Geneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden (red. A. Cats), ISBN 90-6767-089-8;117-28.
10. Sieber KB, Bromley RE, Dunning Hotopp JC. Lateral gene transfer between prokaryotes and eukaryotes. *Exp Cell Res*. 2017;358:421-6.
11. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1614-22.
12. Bin Chen, Chongru He, Dahe Li, Wenwen Tong, Yuming Zou, Weidong Xu. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing Spondylitis (Review). *Mol Med Rep*. 2016;15:1943-51.
13. Danoy P, Pryce K, Hadler J, et al. Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease. *PLoS Genet*. 2010;6:e1001195.

# Promoties

## 21 augustus 2018 - J.L. de Beer

Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex: the answers you can and cannot get

Promotor: prof. dr. D. van Soolingen  
Copromotor: dr. J. van Ingen  
Radboudumc Nijmegen, Radboud Institute for Health Sciences

## 5 september 2018 - K.Y.C. Ho

The Phylodynamics of Hepatitis C Virus in a Clinical and Public Health Context

Promotor: prof. dr. M.D. de Jong  
Copromotoren: dr. C.J. Schinkel en dr. R. Molenkamp  
Amsterdam UMC, afd. Medische Microbiologie

## 10 september 2018 -

### J.N. Ssemanda

Towards microbial safety of fresh vegetables in Rwanda

Promotoren: prof. dr. M.H. Zwietering en prof. dr. H.M.L.J. Joosten  
Copromotor: dr. M.W. Reij  
Wageningen Universiteit & Research, Laboratorium voor Levensmiddelen-technologie

## 8 oktober 2018 - Y.C. Bhide

Focus on delivery systems, routes of administration and animal models

Promotoren: prof. dr. A.L.W. Huckriede en prof. dr. H.W. Frijlink  
Copromotor: dr. W.L.J. Hinrichs

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie. Groningen Research Institute of Pharmacy

## 10 oktober 2018 - W.A. Rios Ocampo

Cellular stress response during hepatitis C virus infection: a balancing act between viral persistence and host cell survival

Promotoren: prof. dr. A.J. Moshage, prof. dr. C.A.H.H. Daemen en prof. dr. K.N. Faber  
Copromotor: dr. M.C. Navas  
UMC Groningen, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten en afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

## 12 oktober 2018 -

### D. Morales Angeles

Cell wall under construction: Untangling *Bacillus subtilis* cell wall synthesis

Promotoren: prof. dr. D.J. Scheffers en prof. dr. A.J.M. Driessen  
Rijksuniversiteit Groningen, Moleculaire Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

**25 oktober 2018 -**

**W.A.A. de Steenhuijsen  
Piters**

Respiratory tract microbiota: gatekeeper to  
respiratory health

Promotoren: prof. dr. E.A.M. Sanders en  
prof. dr. D. Bogaert

Copromotor: dr. M. van Houten

UMC Utrecht, afd. Kindergeneeskunde. University of  
Edinburgh (UK)

**30 oktober 2018 - A.F. Voor in 't holt**

Risk Factors and Transmission of  
Healthcare-Related Pathogens

Promotor: prof. dr. M.C. Vos

Copromotor: dr. J.A. Severin

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische  
Microbiologie & Infectieziekten