

## ZORG

# Preventie van infecties met bijzonder resistente micro-organismen

## MAXIMALE TRANSPARANTIE OP BASIS VAN UITKOMSTINDICATOREN

Marc J.M. Bonten, Alexander Friedrich, Jan Kluytmans, Christina M. Vandenbroucke-Grauls, Andreass Voss en Margreet C. Vos

Ziekenhuizen worden vaak gezien als een gevaarlijke omgeving voor patiënten. De onderliggende ziekte en de daarvoor noodzakelijke behandeling vergroten het risico op infecties. Die infecties worden steeds vaker veroorzaakt door bacteriën die verminderd gevoelig zijn voor de antibiotica die doorgaans worden gebruikt. Niet al deze nosocomiale infecties zijn te voorkomen. Het is echter uitermate vervelend als infecties veroorzaakt worden door onzorgvuldige infectiepreventie. Antibiotica-resistente bacteriën – maar ook gevoelige bacteriën – verspreiden zich vaak door kruis-transmissie en het voorkomen daarvan is een van de belangrijkste aspecten van patiëntveiligheid.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) ziet toe op de kwaliteit van de zorg. Sinds 2013 ziet zij specifiek toe op hoe ziekenhuizen de verspreiding van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) tegengaan. Wij hebben de wijze waarop dit toezicht werd gehouden, eerder bekritiseerd in het *NTvG*.<sup>1</sup> Daarna hebben deze artsen-microbiologen en de IGZ gezamenlijk gewerkt aan een

systematiek van toezicht waarin sturing op uitkomsten is gekoppeld aan maximale transparantie over het vóórkomen van infecties met BRMO in Nederlandse ziekenhuizen.

In dit artikel bespreken we de uitkomstindicatoren die we hebben voorgesteld.

### EPIDEMIOLOGIE

De epidemiologie van BRMO kent een aantal belangrijke kenmerken. Dragerschap van BRMO gaat bij de meeste patiënten niet gepaard met tekenen van infectie; dit noemen we kolonisatie. Slechts een deel van de BRMO-dragers ontwikkelt een infectie, bij wie daarna identificatie van de resistente bacterie plaatsvindt. Dragerschap kan echter wel leiden tot verspreiding van BRMO, hetzij via handen van medewerkers, hetzij via besmetting van de omgeving van de patiënt. Verplaatsing van patiënten die ongemerkt drager zijn van BRMO kan leiden tot introductie van BRMO in een nieuwe omgeving.

Voor een aantal BRMO, zoals methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), is bekend welke personen een groter risico op dragerschap hebben, bijvoorbeeld patiënten uit buitenlandse ziekenhuizen. Hierdoor kan gericht worden gezocht naar dragers. Voor andere BRMO, zoals bacteriën die ‘extended’-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL) produceren, is die voorspelling moeilijker, omdat er geen duidelijke risicofactoren zijn en deze BRMO zich al buiten de zorginstellingen verspreid hebben. Dragere komen daarom ongemerkt een zorginstelling binnen en worden veelal alleen ontdekt als er diagnostiek naar infecties wordt verricht.

Verspreiding van MRSA betreft doorgaans de overdracht van de gehele bacterie, inclusief de genen die voor de resistentie verantwoordelijk zijn. Bij ESBL-producerende bacteriën en carbapenemase-producerende bacteriën treedt resistentietransmissie niet alleen op door overdracht van bacteriën, maar ook door overdracht van plasmiden met daarop de resistentiegenen. Er zijn dus duidelijke verschillen in de epidemiologie en de manier waarop deze bacteriën zich verspreiden. De gebruikte infectiepreventiemaatregelen zijn voor beide type bacteriën echter grotendeels hetzelfde.

---

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Medische Microbiologie, en Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht.

Prof.dr. M.J.M. Bonten, arts-microbioloog; prof.dr. J. Kluytmans, arts-microbioloog (tevens: Amphia Ziekenhuis, Breda).

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Medische Microbiologie, Groningen.

Prof.dr. A. Friedrich, arts-microbioloog.

VUmc, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amsterdam.

Prof.dr. C.M. Vandenbroucke-Grauls, arts-microbioloog. Radboudumc, afd. Medische Microbiologie, Nijmegen.

Prof.dr. A. Voss, arts-microbioloog.

Erasmus Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam.

Prof.dr. M.C. Vos, arts-microbioloog.

Contactpersoon: prof.dr. M.J.M. Bonten (mbonten@umcutrecht.nl).

De incidentie van MRSA-infecties neemt in veel Europese landen af, maar tegelijkertijd stijgt het aantal infecties dat wordt veroorzaakt door vancomycine-resistente enterokokken, ESBL-producerende bacteriën en carbanemase-producerende bacteriën. Dit maakt aannemelijk dat de laatste groepen moeilijker te controleren zijn.

### HYGIËNE

Het infectiepreventiebeleid is erop gericht om – op kosteneffectieve wijze – zo veel mogelijk dragers te identificeren en met extra voorzorgsmaatregelen de kans op verspreiding zo klein mogelijk te maken. Vanzelfsprekend moeten medewerkers de basale regels van goede hygiëne bij alle patiënten naleven en dient de omgeving van elke patiënt regelmatig en goed gereinigd te worden. Maar ook met deze maatregelen kan verspreiding optreden.

Het is daarom cruciaal om verspreiding snel te ontdekken en te beteugelen. Het ultieme doel van het beleid is de incidentie van infecties veroorzaakt door BRMO die in het ziekenhuis worden verkregen, zo klein mogelijk te houden. Wat buiten de zorginstellingen gebeurt is niet onbelangrijk, maar valt buiten de invloedssfeer van de instellingen en buiten dit artikel.

### PLAATS VAN BESMETTING

Het is voor ziekenhuizen eenvoudig om essentiële informatie over dragerschap van en infecties met BRMO te verkrijgen. Detectie van BRMO-dragerschap bij ziekenhuisopname is gekoppeld aan navraag van risicofactoren voor BRMO-dragerschap. Deze procesindicator wordt al door de IGZ gebruikt en levert essentiële informatie op voor de uitkomstindicatoren die we voorstellen.

Hoe vaak wordt onverwacht een BRMO gevonden bij een patiënt en hoe goed wordt dan onderzocht of verspreiding heeft plaatsgevonden? Bij elke onverwachte bevinding van BRMO wordt nu al onderzocht of er sprake is van verspreiding, met uitzondering van sommige Gram-negatieve bacteriën die ook buiten ziekenhuizen veel voorkomen. Elk ziekenhuis kan de omvang en resultaten van dergelijk onderzoek inzichtelijk maken. We stellen niet voor om nu intensiever te gaan zoeken naar besmette patiënten als daar geen aanleiding toe is, noch om de gebruikte screeningsmethoden te veranderen.

Koppeling van microbiologische resultaten van screening bij opname en diagnostiek tijdens ziekenhuisopname in combinatie met typering van BRMO in geval van uitbraken of onverwachte bevindingen is meestal voldoende om de waarschijnlijke plaats van besmetting vast te stellen, dat wil zeggen: buiten of binnen in het ziekenhuis. Deze methoden worden al jarenlang in Nederlandse ziekenhuizen gebruikt. Toekomstige implementatie van gedetailleerdere typeringsmethoden, zoals 'whole

genome sequencing', zal de betrouwbaarheid van dergelijke analyses nog verder vergroten.

### KWALITEIT VAN SCHOONMAAK

Hoe groot is de kans dat er na schoonmaak nog BRMO worden aangetroffen in een kamer waar een BRMO-dragers verpleegd is? Of er schoonmaak plaatsvindt is momenteel een procesindicator die door de IGZ wordt gebruikt, maar de kwaliteit van dat proces wordt niet gecontroleerd. Ons voorstel is om dit op indicatie juist wel te doen, bijvoorbeeld na ontslag van een BRMO-dragers. Dat brengt wel extra kosten met zich mee en over de te volgen methodiek zullen afspraken gemaakt moeten worden.

### BACTERIËMIE

Hoeveel patiënten hebben in het ziekenhuis een bacteriëmie opgelopen met BRMO? En waren deze patiënten bij opname al drager van de betreffende BRMO? We hebben bewust gekozen voor bacteriëmie als uitkomstmaat, omdat deze informatie nu al beschikbaar is, diagnostiek ernaar op klinische indicatie plaatsvindt en er bij bacteriëmie geen discussie is over de aanwezigheid van een infectie. Dat is makkelijk te verbreden naar andere infecties in steriele lichaamsholten, zoals bij meningitis, pleura-empyem of artritis, want ook die informatie is beschikbaar. Vanzelfsprekend kunnen ook niet-BRMO zich verspreiden, maar het is aannemelijk dat effectieve preventie van BRMO-infecties een voorspellende waarde heeft voor de mate van preventie van transmissie van niet-BRMO.

### VINGEROEFENING

De genoemde uitkomstindicatoren zijn relevant, objectief te meten, informatief voor de IGZ, het ziekenhuis en patiënten, en betrekkelijk eenvoudig te verkrijgen. We zijn van mening dat een toezicht op basis van dergelijke uitkomstindicatoren in combinatie met een aantal relevante procesindicatoren, meer informatie over de kwaliteit van de gezondheidszorg oplevert dan een toezicht op basis van louter procesindicatoren, zoals eerder het geval was.<sup>1</sup>

Als vingeroefening is de incidentie van ziekenhuis-verworven bacteriëmie die wordt veroorzaakt door BRMO gemeten in 4 universitaire, 3 topklinische en 2 algemene ziekenhuizen (tabel). Deze gegevens tonen dat de kans op een dergelijke ernstige – en in principe te vermijden – infectie in deze ziekenhuizen klein is. Hoewel de incidentie van infecties met ESBL-producerende bacteriën in 3 centra rond de 10 per 100.000 patiëntdagen was, is het onwaarschijnlijk dat alle patiënten in het ziekenhuis besmet zijn geraakt. Teruggerekend was de incidentiedichtheid van ziekenhuis-verworven bacteriëmie met

een OXA-48-producerende *Klebsiella pneumoniae* in het Rotterdamse Maastricht Ziekenhuis tijdens de uitbraakperiode ongeveer 50 per 100.000 patiëntdagen.<sup>2</sup>

De vergelijking van incidenties van bacteriëmieën van individuele ziekenhuizen is net zo moeilijk als het vergelijken van sterftcijfers, maar een vergelijking binnen een ziekenhuis in de tijd kan suboptimale zorg snel en objectief aan het licht brengen. Daarnaast is een continue meting van deze indicator in alle ziekenhuizen een goede graadmeter voor de trends in de tijd, waarmee een eventuele toename van infecties vroegtijdig herkend kan worden. Vooralsnog hoeven Nederlandse ziekenhuizen zich allerminst te schamen voor deze cijfers en het openbaar maken ervan behoedt patiënten voor een onterecht gevoel van onveiligheid. Wij pleiten er dan ook voor om deze uitkomstmaat systematisch te meten in alle Nederlandse ziekenhuizen.

#### 'NEDERLAND GROEN TOT 2025'

Hoewel Nederlandse ziekenhuizen op dit gebied momenteel veilig zijn bieden successen uit het verleden geen

garantie voor de toekomst. In andere landen is het aantal infecties met BRMO in het algemeen hoger en vooral de snelle toename van carbapenem-resistente Gram-negatieve bacteriën is ook voor Nederland verontrustend. De prevalentie van resistentie in Europese ziekenhuizen wordt al jarenlang gemeten door het European Antibiotic Resistance Surveillance System (nu: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). Voor de carbapenem-resistente Gram-negatieve bacteriën heeft Nederland nog een lage prevalentie; dit is te zien aan de groene kleur voor Nederland in de figuur.

We vinden dat het huidige infectiepreventiebeleid in Nederlandse ziekenhuizen een goede basis vormt om onze patiënten de komende 10 jaar ook tegen infecties met carbapenem-resistente Gram-negatieve bacteriën te beschermen. 'Nederland groen tot 2025' is voor deze bacteriesoort een ambitieus maar, naar onze inschatting, haalbaar streven.

De grootste bedreiging komt wellicht van buiten de ziekenhuizen, omdat daar veel minder zicht is op de verspreiding van BRMO. Zo is er nog maar weinig bekend

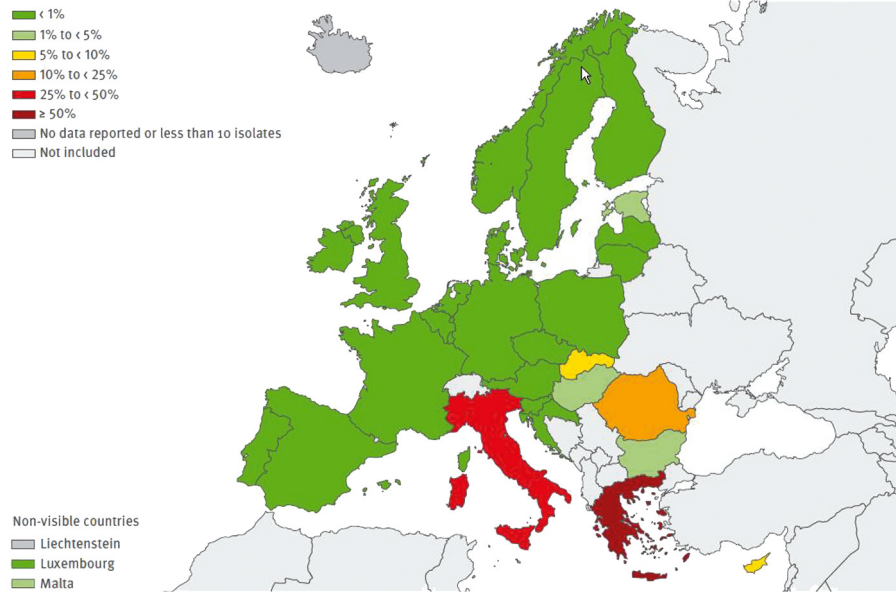
**TABEL** Incidentie van ziekenhuis-verworven bacteriëmie veroorzaakt door bijzonder resistente micro-organismen

ziekenhuis	jaar	patiëntdagen 'at risk'; n	ESBL		MRSA		VRE	
			n	ID	n	ID	n	ID
1	2012	144.000	5	3,47	0		0	
	2013	134.000	1	0,75	0		0	
2	2012	161.000	6	3,73	1	0,62	0	
	2013	153.000	5	3,27	1	0,65	0	
3*	2012	84.000	3	3,57	0		0	
	2013	78.000	3	3,85	0		0	
4	2012	90.000	10	11,11	0		2	2,22
	2013	85.000	5	5,88	1	1,18	0	
5†	2012	160.000	18	11,25	0		0	
	2013	149.000	13	8,72	0		0	
6†	2012	217.000	19	8,76	0		1	0,46
	2013	226.000	22	9,73	1	0,44	0	
7†	2012	102.000	4	3,92	2	1,96	0	
8†	2012	170.000	3	1,76	0		0	
	2013	170.000	8	4,71	0		1	0,59

ESBL = bacteriën die 'extended'-spectrum- $\beta$ -lactamase produceren; MRSA = methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*; VRE = vancomycine-resistente enterokokken; ID = incidentiedichtheid per 100.000 opnamedagen 'at risk'; dagen at risk zijn de dagen vanaf een opnameduur van 48 h, en zijn geschat op basis van het gerapporteerde totale aantal opnamedagen minus 2 maal het aantal opnames.

\* Gecombineerde gegevens van 2 algemene ziekenhuizen.

† Universitair medisch centrum.



**FIGUUR** Percentage van invasieve *Klebsiella pneumoniae*-isolaten met resistentie voor carbapenem-antibiotica, per land in 2012.<sup>3</sup>

over het vóórkomen van resistentie in verpleeghuizen waarin incidenteel uitbraken van BRMO plaatsvinden. In deze instellingen vindt weinig diagnostiek plaats, waardoor problemen lang onopgemerkt kunnen blijven. Ook zijn er belangrijke restricties voor het instellen van beheersmaatregelen, zoals isolatie, omdat deze strijdig zijn met de belangen van de bewoners.

Verder wordt 80% van het humane antibioticagebruik voorgeschreven door huisartsen en dat gebeurt meestal zonder adequate diagnostiek. Hierdoor zullen patiënten onnodig, te lang of met de verkeerde antibiotica behandeld worden, wat bijdraagt aan de selectie van resistente bacteriën. De toename van ESBL-dragerschap buiten de ziekenhuisomgeving, waar de prevalentie 5-10% is bij verschillende patiëntengroepen,<sup>4,5</sup> is voor een belangrijk deel onverklaard. Ook is de rol van het antibioticagebruik in de eerste lijn nauwelijks onderzocht. Meer inzicht in de epidemiologie van BRMO en verbetering van antibioticagebruik in zowel verpleeghuizen als de eerste lijn zal nodig zijn om de doelstelling van ‘Nederland groen tot 2025’ te realiseren.

## CONCLUSIE

Op het gebied van rationeel antibioticagebruik en infectiepreventie in ziekenhuizen geldt Nederland als gidsland. Nu antibioticaresistentie mondiaal gezien wordt als een van de grootste bedreigingen voor de gezondheidszorg, is het belangrijk dat we onze uitzonderingspositie handhaven en onze kennis uitdragen. Politieke aandacht en daadkracht, zoals de recente topconferentie voor regeringsleiders in Den Haag, een ambitieuze doelstelling (‘Nederland groen tot 2025’) en een toezicht door de Inspectie voor de Gezondheidszorg dat is gebaseerd op uitkomsten, passen daarbij.

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: het instituut waar A. Friedrich werkzaam is ontving een onderzoeksubsidie van EU-InterregIvA en ZonMw, en hij was voorzitter van de EurSafety Foundation die als doel heeft het bevorderen van de kwaliteitscontrole voor patiëntveiligheid in Europese zorginstellingen. ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 23 april 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8588

[KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8588](http://www.ntvg.nl/A8588)

---

## LITERATUUR

- 1 Bonten MJ, Friedrich A, Kluytmans JA, Vandenbroucke-Grauls CM, Voss A, Vos MC. Infectiepreventie in Nederlandse ziekenhuizen; resultaten zeggen meer dan procesindicatoren. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2014;158:A7395.
- 2 Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. *Euro Surveill.* 2014;19:20723.
- 3 Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013.
- 4 Huijbers PM, de Kraker M, Graat EA, et al. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in humans living in municipalities with high and low broiler density. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:E256-9.
- 5 Reuland EA, Overdeest IT, Al Naiemi N, et al. High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:542-9.