



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID

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.

SWAB, 21 juni 2012

Inleiding

Mondiaal is er sprake van gestaag toenemende resistentie tegen de gangbare antimicrobiële middelen. Deze tendens is ook in Nederland waarneembaar. Een landelijke toename van ESBL-producerende Gram-negatieve bacteriën en uitbraken met carbapenem-resistente *Klebsiella*-stammen geven daarbij momenteel grote reden tot zorg. Resistente micro-organismen vormen een belangrijke bedreiging voor de patiëntveiligheid, zoals onlangs pijnlijk duidelijk werd in het Maasstadziekenhuis. Tegelijkertijd neemt de ontwikkeling van nieuwe middelen al jaren af en worden de mogelijkheden tot behandeling steeds geringer.

Dit heeft ertoe geleid dat de Inspectie voor de Gezondheidszorg in een brief gedateerd 26 oktober 2011 de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft gevraagd een visiedocument op te stellen. In dit document moet aangegeven worden welk beleid ten aanzien van antibiotica in ziekenhuizen en in de Eerste Lijn nodig is om de behandelbaarheid van infecties bij patiënten zo lang mogelijk te waarborgen. Hierin dienen de noodzakelijke maatregelen besproken te worden ten aanzien van voorschrijven, gebruik en monitoring van antibiotica.

In het voorliggende document wordt deze visie gepresenteerd. In deze visie worden een aantal nader in te vullen richtlijnen voorgesteld om het restrictief gebruik van antibiotica te bevorderen. Om de uitvoering in de ziekenhuizen van het antibioticabeleid als geheel te bewaken wordt het noodzakelijk geacht dat elk ziekenhuis over een Antibioticateam (A-team) beschikt. Met name de instelling van A-teams is urgent, omdat ook bestaande richtlijnen niet voldoende worden nageleefd.

Het probleem

Vast staat dat in Nederland de resistentiepercentages onder met name Gram-negatieve bacteriën de laatste jaren duidelijk gestegen zijn, zowel in de eerste als in de tweede lijn. SWAB en RIVM rapporteren jaarlijks deze resistentiepercentages in NethMap (1): "Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands". In NethMap 2011 wordt gerapporteerd: "Bij *E. coli* is de voordurende stijging van ciprofloxacineresistentie in ziekenhuizen opmerkelijk (12%). In alle studiepopulaties wordt bij *E. coli* een stijging van de resistentie tegen vrijwel alle verschillende antibioticagroepen gevonden. In de rapportages van SIRIN (Surveillance Intramurale Resistentie In Nederland) op Intensive Care Units (ICUs) werd van deze soort vóór 1998 nog geen multiresistentie gerapporteerd. In 2008 werd een niveau van 9% multiresistentie waargenomen, maar dit steeg daarna niet verder. ESBL-vormende stammen vormen sinds 2000 een bedreiging en bereiken een percentage van 9% en dit is nog stijgende. Reserve-antibiotica uit de carbapenem groep en het toxische colistine zijn nu de enige optie wanneer infecties met deze stammen moeten worden bestreden, maar ook hier wordt al resistentie tegen waargenomen. Ongeveer hetzelfde kan worden gezegd voor *Klebsiella*-, *Enterobacter*- en *Proteus*soorten, die eveneens het ESBL resistentiemechanisme kunnen herbergen. Resistentie tegen carbapenems wordt nu voor het eerst in NethMap 2011 gerapporteerd en geeft een zorgwekkende ontwikkeling weer. In een aantal Europese landen vormt dit nu al een ernstig probleem en met verdere import moet rekening worden gehouden."

Wat is er nu nodig?

Bovenstaande ontwikkelingen rechtvaardigen een stringent beleid om te voorkomen dat patienten in de toekomst niet meer behandeld kunnen worden.

Het beleid dat de SWAB voorstelt ten aanzien van antibioticumbeleid berust op twee pijlers: Richtlijnen voor het stringent gebruik van antibiotica enerzijds en het instellen van Antibioticateams in ziekenhuizen anderzijds voor de bewaking van het antibioticabeleid als geheel. Met name dit

laatste is van belang. Het is aangetoond dat voor goed gebruik van antibiotica educatie en het publiceren van richtlijnen alleen onvoldoende effectief zijn (2).

De derde belangrijke pijler, het voorkomen van resistentie door middel van infectiepreventie ligt op het terrein van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP). Echter, een op elkaar afgestemd infectiepreventie-beleid en antibiotica-beleid is een 'conditio sine qua non' voor de bestrijding van resistentie in zorginstellingen.

Pijler 1 : Richtlijnen restrictief antibioticabeleid

Door de SWAB en de beroepsgroepen worden richtlijnen vastgesteld omtrent de behandeling van infecties, zowel in de eerste lijn als in de tweede lijn. Deze zijn voornamelijk gericht op de initiële behandeling van specifieke infecties, en in sommige gevallen ook voor de langere duur. Er is echter geen overkoepelende richtlijn die aangeeft wat de wenselijkheid is om sommige antibioticaklassen wel en andere niet te gebruiken, wanneer wel en wanneer geen diagnostiek dient plaats te vinden en hoe de follow up zou moeten zijn. In deze zin zijn er recent in de de dierhouderij wel stringente voorstellen gedaan; een wet daarover ligt momenteel bij de Raad van State Hierin wordt duidelijk onderscheid gemaakt tussen verschillende klassen antibiotica, het gebruik ervan en de diagnostiek die noodzakelijk wordt geacht om bepaalde antibiotica voor te kunnen schrijven. Hoewel dit soort systemen in sommige ziekenhuizen wel worden gehanteerd is de vrijblijvendheid hierin nog groot.

De SWAB stelt derhalve voor om op korte termijn:

1. met een richtlijn te komen omtrent het inzetten van verschillende klassen antibiotica. Al naar gelang de klasse van het in te zetten antibioticum worden meer eisen gesteld aan de motivering en het beschikbaar stellen ervan, waaronder eisen aan de indicatiestelling en de noodzakelijke diagnostiek om empirische therapie te kunnen wijzigen in gerichte therapie. Dit betreft zowel de eerste als de tweede lijn.
2. een blauwdruk te ontwikkelen ('blauwdruk voor ontwikkeling richtlijnen antimicrobiële behandeling infectieziekten) waaraan de toekomstige richtlijnen van alle beroepsgroepen waarin het gebruik van antibiotica voorkomt moeten voldoen.

Pijler 2 : Implementatie van goed antibioticagebruik: "Antimicrobial Stewardship"

Voor goed gebruik van antibiotica zijn educatie en het publiceren van richtlijnen alleen onvoldoende effectief (2).

Als beheersmaatregel tegen de resistentieontwikkeling is internationaal in dit kader het begrip "Antimicrobial Stewardship" in zwang (3): "an ongoing effort by a health care institution to optimize antimicrobial use among hospitalized patients in order to improve patient outcomes, ensure costeffective therapy and reduce adverse sequelae of antimicrobial use (including antimicrobial resistance)". De combinatie van een effectief Stewardship programma en een effectief Infectiecontroleprogramma heeft een bewezen gunstig effect op het inperken van optreden en verspreiding van resistente bacteriën (4). Daarnaast, maar cruciaal voor het effectief kunnen implementeren van een Stewardship programma, blijkt een effectief en samenhangend programma ook kosten te besparen zonder nadelige gevolgen voor de zorg.

Dit gebeurt in Nederland op vele plaatsen al op meer of minder uitgebreide schaal door antibioticacommissies, en/of afdelingen Microbiologie of Infectieziekten. Het lijkt echter noodzakelijk een standaard te formuleren waaraan elk ziekenhuis zou moeten voldoen.

De ontwikkeling van een Antibiotic Stewardshipprogramma in Nederlandse Ziekenhuizen wordt door de SWAB als essentieel gezien, en als een voorwaarde om een stringent beleid uit te kunnen voeren. In het navolgende wordt beschreven waaraan dit programma minimaal moet voldoen.

Kernelementen van een Antimicrobial Stewardship programma in ziekenhuizen

In een aantal documenten, o.a. de “IDSA Guidelines Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship” (4) en in een aantal door de EU gesponsorde projecten (5,6) zijn die kernelementen van een Stewardship programma beschreven waarvoor bewijs uit de literatuur is dat ze een gunstig effect hebben op de kwaliteit van het antibioticabeleid. (Zie voor verdere kern-literatuur 7-15) Centraal hierin is de instelling van een zg. Stewardship Team in ieder ziekenhuis. In Nederland wordt dit aangeduid als Antibioticteam of kort, A-team.

1. In het kader van Kwaliteit en veiligheid moet er in ieder ziekenhuis een A-team zijn. Kenmerken van dit team en voorwaarden voor goed kunnen functioneren zijn:
 - a) samengesteld uit tenminste een internist-infectioloog, arts-microbioloog, en ziekenhuisapotheker, en bij voorkeur aangevuld met één of meerdere verpleegkundige met aandachtsgebied Kwaliteitszorg c.q. kwaliteitsfunctionarissen naar rato van het aantal bedden.
 - b) goede samenwerking met de lokale antibioticacommissie. De antibioticacommissie is primair verantwoordelijk voor het opstellen en aktueel houden van de lokale antibiotica-richtlijnen, aan de hand van landelijke richtlijnen en landelijke en lokale resistentiecijfers.
 - c) goede samenwerking met de commissie verantwoordelijk voor Infectiepreventie en Ziekenhuishygiëne
 - d) gemandateerd door Raad van Bestuur (RvB)
 - e) financieel gecompenseerd door RvB voor hun activiteiten. De RvB wordt verplicht om een budget ter beschikking te stellen om een A-team te kunnen laten functioneren.
 - f) ondersteund door het ziekenhuisinformatiesysteem om de juiste gegevens te verkrijgen
2. Het A-team bewaakt de kwaliteit van het antibioticabeleid door uitvoering van de volgende taken
 - a) toezicht te houden op gebruik van reserve-antibiotica. De definitie van de middelen, en de wijze van toezichthouden (review and feedback (audit/persuasief) vs. restrictief met pre-authorization worden door het A-team lokaal vastgesteld, gebaseerd op de huidige en toekomstige landelijke richtlijnen van de SWAB hieromtrent .
 - b) toezicht houden op het naleven van de lokale antibiotica-richtlijnen en op de kwaliteit van het antibioticabeleid in ruimere zin, bijv. door het meten van indicatoren voor goed antibioticagebruik.
 - c) het initiëren van projecten die de volgende elementen van goed antibioticabeleid in het ziekenhuis borgen: stroomlijnen van empirische therapie en het toepassen van iv-orale switch, het bijtijds stoppen en andere door hen aan te wijzen kenmerken van goed antibioticabeleid.
 - d) waar aangewezen het verzorgen van educatie en training op het gebied van antibioticabeleid.
 - e) het benoemen van patiëntencategorieën waar een bed-side consultatie van deskundigen in de behandeling van infectieziekten gewenst is. Te denken valt aan

patiënten met een *S. aureus* sepsis, geïnfecteerde prothese, gebruik van antibiotica > 10 dagen, endocarditis, meningitis.

- f) het (laten) vervolgen van lokale resistentie- en antibioticagebruikscijfers en rapporteren van de verbruikscijfers aan de landelijke surveillancesystemen.
- g) het signaleren van lokale resistentieproblemen, zulks in nauwe samenwerking met de verantwoordelijke artsen-microbiologen.
- h) het volgen van de landelijke trends met betrekking tot opduikende pathogenen en resistente micro-organismen.
- i) De afdelingen en RvB dienen m.b.t. 2a, 2b, 2e en 2f data aan te leveren. Het A-team beoordeelt deze. Als bij een van bovengenoemde onvoldoende functioneren van één of meerdere afdelingen aan het licht komt, formuleert het A-team voorstellen voor verbeteringen, bespreekt deze met de betreffende afdeling(en) en controleert of dit tot verbetering leidt. Het A-team initieert en bewaakt maatregelen bij optreden van lokale resistentieproblemen (2g), in nauwe samenwerking met de verantwoordelijke artsen-microbioloog en de commissie verantwoordelijk voor Infectiepreventie en Ziekenhuishygiëne.

3. Het A-team *rapporteert* met regelmaat aan de RvB

- a) het gebruik van reservemiddelen
- b) de naleving van het onder 2b en 2c genoemde
- c) het percentage patiënten met de onder 2e genoemde condities waar consultatie van deskundigen plaatsgevonden heeft
- d) ontwikkelingen in de lokale antimicrobiële resistentiecijfers, en het totale gebruik van antibiotica, gecorrigeerd voor relevante ziekenhuiskarakteristieken (landelijke benchmarking)
- e) interventies en hun uitkomsten zoals beschreven onder 2g en 2i. Bij blijvend tekortschieten dient de RvB, in samenspraak met de betreffende afdeling en het A-team, een plan van aanpak op te stellen.

Naar de mening van de SWAB is voor bovengenoemde taken en activiteiten overtuigend bewijs in de literatuur dat ze de kwaliteit van het antibioticagebruik verbeteren (4-15).

Een aantal van de genoemde elementen behoeven nog wel nadere evaluatie voordat ze in de Nederlandse situatie ingevoerd kunnen worden. Voorbeelden zijn: hoe kan het beste toezicht worden gehouden op het gebruik van reservemiddelen (2a), wat zijn betrouwbare kwaliteitsindicatoren voor goed antibioticagebruik (2b), bij welke patiënten is een consult wenselijk (2e), hoe moet totale lokale consumptie gecorrigeerd worden voor lokale kenmerken (3d).

Ook is het van belang een effectieve implementatiestrategie te gaan ontwikkelen om de ziekenhuizen bij invoering van bovenstaand te ondersteunen, evenals het ontwikkelen van relevante indicatoren.

In een beperkt aantal ziekenhuizen in Nederland verricht de antibioticacommissie, naast het opstellen van de lokale antibioticumrichtlijnen, al een aantal van de taken zoals boven vermeld. Dit laat onverlet dat de taken van het A-team, zoals hierboven beschreven, aanwijsbaar geborgd dienen te zijn.

Bovengenoemde Antibioticateams zullen primair in ziekenhuizen actief zijn.

Voor verpleeghuizen zal verkend moeten worden op welke wijze dergelijke teams een vergelijkbare rol en taak kunnen vervullen, omdat er sterke aanwijzingen zijn dat hier de resistentieproblematiek en de kwaliteit van het antibioticagebruik ook aanleiding geven tot het instellen van een A-team.

De SWAB beveelt derhalve aan :

1. Dat de komende jaren in de Nederlandse ziekenhuizen A-teams ingesteld worden. Uiterlijk 1 januari 2014 dienen alle ziekenhuizen over een A-team te beschikken.
2. Samen met de betrokken partijen (inspectie, VWS, Clb, VIZ, NVMM, NVZA) indicatoren nader uit te werken en een implementatiestrategie te ontwikkelen. De SWAB is als vertegenwoordiger van de beroepsgroepen bij uitstek de partij die de regie bij zowel ontwerp als uitvoering op zich moet nemen. Een aantal van deze vragen zullen door de SWAB al in 2012 geëvalueerd worden (zie Activiteitenplan SWAB 2012, www.swab.nl).
3. Te onderzoeken hoe A-teams in verpleeghuizen zouden kunnen functioneren.

Bestrijding bacteriële resistentie en stringent antibioticum gebruik in de eerste lijn

In de eerste lijn in Nederland is resistentie tot nu toe een probleem van beperkte omvang. Toch is er ook hier reden voor waakzaamheid. Ervaringen uit het buitenland hebben duidelijk gemaakt dat antibioticum beleid in de eerste lijn een belangrijke oorzaak van de ontwikkeling van bacteriële resistentie kan zijn. Er zijn twee hoofdproblemen te onderscheiden:

1. In Nederland worden met name voor respiratoire infecties nog teveel antibiotica gebruikt (16). In 20 tot 70% van de patiënten die voor een luchtweginfectie antimicrobiële therapie krijgt is dat volgens de NHG standaarden niet geïndiceerd. Voor sommige antibiotica is de resistentie ook in de laatste tien jaar gestegen (1). De stijgende resistentie onder pneumokokken tegen doxycycline was vorig jaar aanleiding voor het NHG om het middel niet langer behandeling van eerste keus te laten zijn voor lagere luchtweginfecties (17). Bij de behandeling van urineweginfecties zijn trimethoprim en amoxicilline niet langer effectief vanwege het hoge percentage *E.coli* bacteriën die resistent zijn tegen deze middelen.
2. De keuze voor een bepaalde klasse antibioticum behoeft monitoring en verbetering. Het gebruik van tweede/derde keuze middelen zoals amoxicilline met clavulaanzuur, azitromycine en ciprofloxacin is de laatste jaren duidelijk gestegen (1). In andere landen en in de tweede lijn is aangetoond dat een toename van het gebruik van deze middelen een toename van de bacteriële resistentie veroorzaakt.

Recent zijn initiatieven ontwikkeld om de verbetering van het antibioticumbeleid in de huisartspraktijk als onderdeel aan te bieden in de NHG Praktijk Accreditatie (NPA). Er wordt nog onderzoek gedaan in welke vorm dat het beste en meest efficiënt kan worden gedaan. De SWAB is van mening dat een antibioticum module een vast onderdeel van de NPA moet worden en zal ontwikkelingen in deze ondersteunen en stimuleren.

Bovengenoemde visie wordt gedragen door het SWAB bestuur en is geaccordeerd door het bestuur van de Vereniging voor Infectieziekten, het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers.

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, 21 juni 2012.

Namens deze:

Prof.dr. J.M. Prins, internist-infectioloog, voorzitter

Prof.dr J.W. Mouton, arts-microbioloog, secretaris

Prof.dr. B.J. Kullberg, internist-infectioloog, penningmeester

Literatuur

1. SWAB. NethMap 2011 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. www.swab.nl
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. MacDougall C, Polk ER. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 638–656.
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159-77.
5. Allerberger F, Lechner A, Wechsler-Fördös A, Gareis R. Optimization of antibiotic use in hospitals--antimicrobial stewardship and the EU project ABS international. *Chemotherapy*. 2008;54(4):260-7.
6. Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Dec;7(10):1175-83.
7. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2011 Mar;25(1):245-60. Review.
8. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Sep;66(9):2168-74.
9. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jun;66(6):1223-30. Epub 2011 Apr 2. Review.
10. Goff DA. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Feb;24 Suppl 1:S11-20. Review.
11. Nathwani D, Sneddon J, Malcolm W, Wiuff C, Patton A, Hurding S, Eastaway A, Seaton RA, Watson E, Gillies E, Davey P, Bennie M; Scottish Antimicrobial Prescribing Group. Scottish Antimicrobial Prescribing Group (SAPG): development and impact of the Scottish National Antimicrobial Stewardship Programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Jul;38(1):16-26. Review.
12. Morris AM, Stewart TE, Shandling M, McIntaggart S, Liles WC. Establishing an antimicrobial stewardship program. *Healthc Q*. 2010;13(2):64-70.
13. Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *J Manag Care Pharm*. 2009 Mar;15(2 Suppl):S18-23.

14. Pagani L, Gyssens IC, Huttner B, Nathwani D, Harbarth S. Navigating the Web in search of resources on antimicrobial stewardship in health care institutions. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):626-32. Review.
15. I.C. Gyssens & JWM van der Meer. Required actions to control Antimicrobial Resistant Healthcare-associated infections. In: Ed. IM Gould & JWM van der Meer. *Antibiotic Policies. Controlling Hospital Acquired Infection*. Springer New York, 2011. ISBN 978-1-4419-1733-1.
16. 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.
17. Verheij ThJM, Hopstaken RM, Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. NHG-Standaard Acut hoesten. *Huisarts Wet* 2011;54(2):68-92.