



GGD
Amsterdam



Project Lasso eindrapportage

GGD AMSTERDAM EN AMR ZORGNETWERK
SACHA KUIL

COAUTEURS
ANDERS BOYD
ROISIN BAVALIA
LAURA VAN BUUL
KATRIJN RENSING
MENNO DE JONG
CONSTANCE SCHULTSZ



Inhoud

Samenvatting	2
Aanleiding	3
Doelstellingen	3
Methode	4
Uitvoeren van ABR surveillance middels LQAS	4
In- en exclusiecriteria	4
Urinekweken en antibiotica resistentiebepaling	4
LQAS criteria	5
Evalueren van de toepassing van lokale ABR surveillance	5
Diepte-interviews met relevante betrokkenen	6
Focusgroepen	6
Ethische aspecten	6
Resultaten	7
Resistentie classificatie van verwekkers van urineweginfecties	7
Representativiteit van de Lasso data voor alle cliënten met een UWI	9
Relatieve toename in aantal urinemonsters gedurende Lasso	10
Aantal antibioticumkuren voor urineweginfecties gedurende Lasso	11
Bevorderende en belemmerende factoren voor gebruik populatie-gerichte surveillance strategie	12
Karakteristieken interviewdeelnemers	12
Resultaten interviews	13
Toepassing lokale AMR data in de praktijk	16
Huidige empirisch beleid en de totstandkoming daarvan	16
Factoren geassocieerd met lokale richtlijn voor empirische antibioticumkeuze (formularium)	17
Maximale acceptabele resistentie afkapwaarde voor empirische therapie	20
Interpretatie van de classificatie van resistentie in de eigen koepel en met de andere koepels	21
Implementatie	23
Materiele kosten uitvoer LQAS surveillance	24
Discussie	24
Aanbevelingen	26
Randvoorwaarden toepassen lokale ABR surveillance voor lokale empirische therapie	29
Dankwoord	31
Bijlage 1 Aantal en type bedden deelnemende verpleeghuizen	32
Bijlage 2 Interview guide	33
Bijlage 3 Focusgroep guide	35
Bijlage 4 Resultaten laboratorium gebaseerde surveillance van antibioticaresistentie <i>Escherichia coli</i> en <i>Klebsiella</i> spp. in 2022	37
Referenties	38

Samenvatting

In project Lasso werd in gemiddeld 18 weken het voorkomen van antibioticaresistentie (ABR) bij de belangrijkste bacteriële verwekkers van urineweginfecties (UWIs) geclassificeerd als hoog (> 20%) of laag (\leq 20%) in drie verpleeghuisorganisaties in Noord-Holland. Dit werd gedaan door middel van een populatie-gerichte surveillance strategie die gebruik maakt van steekproeven. Hierdoor waren er slechts 100 urinemonsters gemiddeld nodig, met ongeveer € 5.000,- euro aan materiele kosten per verpleeghuisorganisatie. Er waren veel relevante verschillen in ABR-classificaties tussen verpleeghuisorganisaties. Veel eerste keuze middelen voor de empirische behandeling van een UWI met weefselinvasie volgens de Verenso richtlijn (Urineweginfecties bij kwetsbare ouderen), zouden op basis van deze resultaten betwist kunnen worden. Binnen organisatie A werden de bacteriën voor het minste aantal antibiotica als 'hoog-resistent' (>20% resistentie) geclassificeerd (n = 3), terwijl binnen organisatie B de bacteriële verwekkers voor de meeste antibiotica als hoog-resistent werden geclassificeerd (n = 8). Aanvullende analyses om deze verschillen mogelijk te verklaren zullen plaatsvinden in een vervolgonderzoek. De resultaten van Lasso pleiten voor lokale of regionale ABR surveillance in aanvulling op de nationale ABR surveillance.

In drie verdiepende multidisciplinaire focusgroepen met (kwaliteits)verpleegkundigen, specialisten ouderengeneeskunde, apothekers en arts-microbioloog, werd de betekenis van deze resultaten bediscussieerd. Hieruit bleek dat empirische behandelkeuze (het 'lokale formularium') van veel factoren afhankelijk is. Uitgangspunt is de landelijke Verenso richtlijn, maar o.a. bijwerkingen, gebruiksgemak, en risico's spelen ook een rol. De mate waarin antibioticaresistentie lokaal voorkomt, zou ook een (belangrijke) rol moeten spelen in de empirische behandelkeuze, maar hoe zwaar dit weegt t.o.v. andere factoren is nog onduidelijk. Voor optimale implementatie van lokale ABR surveillance is consensus nodig over de plaatsbepaling van ABR surveillance bij het vaststellen van lokale empirische therapie, de criteria voor een relevante (steekproef)populatie en de maximale acceptabele resistentie-percentages tegen eerste keuze antibiotica. Er is draagvlak voor (periodieke) ABR surveillance, maar er is twijfel of laboratorium-gebaseerde surveillance ook zou volstaan. Naast consensus over criteria die nodig zijn voor de toepassing van lokale ABR surveillance zijn de volgende randvoorwaarden geïdentificeerd: volledige en adequate epidemiologische informatie behorende bij de urinekweek (datum afname, verpleeghuislocatie), samenwerking met bereidwillige arts-microbioloog, resultaatbespreking laten aansluiten bij bestaande structuur voor farmacotherapeutische toetsing overleggen. Voor de structurele toepassing van populatie-gerichte surveillance zijn daarnaast ook financieringsbronnen nodig voor de additionele kosten, een goede transportinfrastructuur met het laboratorium en lokaal eigenaarschap voor adequate uitvoer. De drie organisaties zullen de resultaten met hulp van de arts-microbioloog presenteren bij een

gecombineerd farmacotherapeutisch en diagnostisch toetsingsoverleg per zorgorganisatie om het empirische behandelbeleid voor urineweginfecties met de nieuwe inzichten te evalueren.

Aanleiding

Het aandeel bacteriën met antibioticaresistentie (ABR) neemt toe. Verpleeghuisbewoners hebben een verhoogd risico op infectieziekten zoals urineweginfecties (UWIs). Wanneer de verwekker resistent is tegen de (eerste keuze) ingestelde behandeling kan dit leiden tot therapie falen, met persisterende of verergerende klachten tot gevolg. Bovendien moet er worden gekozen voor een tweedekeuze antibioticum met mogelijk meer bijwerkingen, mindere effectiviteit of een intraveneuze toedieningswijze, gepaard gaand met hogere kosten. (1) Er blijken relevante verschillen te bestaan in het vóórkomen van ABR bij verwekkers van UWIs tussen verpleeghuizen in Nederland.(2) In Amsterdamse verpleeghuizen komt meer ABR voor ten opzichte van de landelijke data.(3) Regionaal of lokaal inzicht in het vóórkomen van ABR is daarom belangrijk om UWI behandelrichtlijnen te informeren over de juiste eerste keuze antibiotica, zoals wordt aanbevolen in de richtlijn Urineweginfecties bij kwetsbare ouderen (Verenso, 2018). Het nauwkeuring bepalen van het niveau van ABR is kostbaar en tijdrovend, omdat hier honderden urinemonsters voor nodig zijn. De reguliere urinemonsters voor urinekweek uit de cliëntenzorg geven ook informatie over het vóórkomen van ABR, maar deze kweken zijn van een geselecteerde groep cliënten. De richtlijn beveelt aan om alleen in specifieke situaties urinekweken te verrichten, zoals bij therapie falen, recidief UWI, mannen of UWIs met tekenen van weefselinvasie. Hierdoor kan de bepaling van het niveau van ABR vertekend zijn. Een efficiënte manier van surveillance is mogelijk met een methode afgeleid van de industrie: Lot Quality Assurance Sampling (LQAS).(4) Hierdoor kan er een classificatie van de mate van ABR ('hoog' versus 'laag') ten opzichte van een vooraf gestelde afkapwaarde gemaakt worden in plaats van een precieze prevalentieschatting. De betrouwbaarheid van deze methode voor het classificeren van de mate van ABR bij bacteriën die UWIs veroorzaken, is in eerder onderzoek vastgesteld.(5) Voor het vaststellen van empirisch behandelbeleid is een precieze prevalentie niet nodig, maar kan worden volstaan met een classificatie: resistentie niveau hoog (bijv. >20%) leidt tot een keuze voor een ander empirisch antibioticum. Hierdoor kan er in een beperkte tijd met minder urinemonsters en dus ook (veel) lagere kosten een lokale of regionale inschatting van resistentieprevalentie gemaakt worden.

Doelstellingen

De doelstellingen van project Lasso zijn

1. Het uitvoeren van ABR surveillance van verwekkers van UWIs middels LQAS in verpleeghuisorganisaties in de regio Amsterdam, om (a) behandelaars te informeren over de mate van ABR zodat lokale empirische therapie hierop kan worden aangepast en (b) de mate van ABR te vergelijken tussen verpleeghuisorganisaties
2. Het evalueren van de toepassing van lokale ABR surveillance middels LQAS in de praktijk

Methode

Uitvoeren van ABR surveillance middels LQAS

In een multicenter cross-sectioneel onderzoek in drie verpleeghuisorganisaties met ieder ca. 1800 bedden in de regio Noord Holland (Bijlage 1) zijn gedurende 13 tot 20 weken bij alle cliënten met een klinische verdenking op een UWI urinemonsters verzameld en ingezet voor banale kweek met antibiotica resistentiebepaling.

In- en exclusiecriteria

Criteria waaraan deze ingestuurde urinemonsters voldeden waren:

1. Afkomstig van een verpleeghuisbewoner onder behandeling van de specialist ouderengeneeskunde
2. Waarbij
 - a. de arts een UWI vaststelt op klinische gronden
 - b. de arts de intentie heeft om te starten met antibiotica

Het exclusie criterium was bezwaar van een cliënt en/of vertegenwoordiger tegen studiedeelname.

Urinekweken en antibiotica resistentiebepaling

De urinekweken werden uitgevoerd bij het Streeklaboratorium GGD Amsterdam (SLA) of bij het microbiologisch laboratorium van de Noord West Ziekenhuisgroep in Alkmaar (NWZ). Er werden standaard twee of drie voedingsbodems gebruikt (SLA: CAP plaat, BioMérieux; CPS3 BioMérieux; NWZ: Tryptic Soy Agar with 5% sheep blood, BD; MacConkey II Agar, BD; Columbia CNA plus Agar with 5% SB, BD). Determinatie werd gedaan middels Malditof (Microflex, Bruker Daltonic) en antibioticagevoeligheid werd bepaald met de VITEK2 (BioMérieux). Antibiotica gevoeligheid werd geïnterpreteerd volgens de EUCAST klinische breekpunten 2022. De Minimaal Inhiberende Concentraties (MICs) voor nitrofurantoïne en fosfomycine van de *Klebsiella* isolaten gekweekt bij SLA werden geïnterpreteerd volgens de klinische breekpunten voor *Escherichia coli*. Voor de

Klebsiella isolaten gekweekt bij NWZ was geen nitrofurantoinen en fosfomycine gevoeligheid beschikbaar.

LQAS criteria

Elke verpleeghuisorganisatie wordt beschouwd als één 'lot', omdat het empirische antibioticavoorschrijfbeleid per verpleeghuisorganisatie wordt vastgesteld. Bovendien kunnen voorschrijvers in meerder verpleeghuizen werken, maar meestal niet in meerdere verpleeghuisorganisaties. Voorschrijfgedrag is een risicofactor voor resistentie en eerder onderzoek in Nederlandse verpleeghuizen laat zien dat de variatie in antibioticavoorschrijfgedrag voornamelijk bepaald wordt door variatie tussen individuele artsen en nauwelijks door variatie tussen artsengroepen.(6)

De afkapwaarde voor ABR classificatie is gesteld op 20%, gebaseerd op de door de IDSA voorgestelde afkapwaarde voor de behandeling van cystitis met cotrimoxazol (7), omdat de meeste UWI een cystitis zijn in de eerste lijn. Meer dan 20% resistentie tegen een antibioticum wordt als hoog resistent geclassificeerd, laag-resistent wil zeggen een resistentiepercentage van $\leq 20\%$. Er is een kans op misclassificatie, dat wilt zeggen dat in werkelijkheid het resistentiepercentage hoog is, terwijl de classificatie laag-resistent classificeert en vice versa. De kans op misclassificatie moet geminimaliseerd worden. Idealiter is de maximale toegestane kans op misclassificatie 15% (maximaal 5% kans op een misclassificatie van hoog naar laag, maximaal 10% kans op misclassificatie van laag naar hoog). De ondergrens van antibioticaresistentie is 5% (bij een antibioticaresistentieprevalentie $<5\%$ zou er geen misclassificatie op moeten treden). De sample size passend bij deze criteria is 44 *Escherichia coli* en/of *Klebsiella* spp. isolaten.(5) Vanwege het ontbreken van nitrofurantoinen en fosfomycine resultaten van de *Klebsiella* isolaten gekweekt in NWZ is de classificatie alleen voor *Escherichia coli* gedaan voor deze twee antibiotica.

Evalueren van de toepassing van lokale ABR surveillance

De onderzoeksvragen voor de tweede doelstelling zijn:

1. Welke bevorderende en belemmerende factoren spelen een rol in het verpleeghuis en laboratorium bij de toepassing van lokale ABR surveillance middels LQAS?
2. Welke factoren spelen een rol bij het bepalen van lokale empirische therapie en welke plaats heeft antibioticaresistentie hierbinnen?
3. Bij welke mate van ABR kan een antibioticum niet meer empirisch worden voorgeschreven bij UWIs in het verpleeghuis?
4. Hoe worden de ABR surveillance resultaten in de praktijk toegepast?

Diepte-interviews met relevante betrokkenen

Er zijn diepte-interviews uitgevoerd met verschillende zorgprofessionals uit de drie deelnemende verpleeghuisorganisaties en artsen-microbioloog uit het medisch microbiologisch laboratorium (MML). Deelnemers zijn aangedragen door de lokale contactpersoon op basis van aandachtsgebied en rol bij beleidsbeslissingen rondom antibioticaresistentie en infectiepreventie. De interviews vonden één op één plaats, fysiek of online afhankelijk van de voorkeur van de deelnemer en duurden 30 tot 60 minuten. Er is van te voren een interview guide ontwikkeld gebaseerd op het model van Leontjevas (bijlage 2),(8) er zijn geluidsopnames van alle interviews gemaakt en deze zijn getranscribeerd en thematisch geanalyseerd in MaxQDA versie 22.1.1.

Focusgroepen

Er zijn in alle drie de deelnemende organisaties multidisciplinaire focusgroepen gehouden met verschillende specialisten ouderengeneeskunde, apothekers, arts-microbioloog, leden infectiepreventiecommissie en/of leden van de medicatieveiligheidscommissie en/of kwaliteitsverpleegkundigen. De focusgroep guide (bijlage 3) is van tevoren opgesteld met zes thema's: het bepalen van lokale empirische therapie, de maximale acceptabele prevalentie van ABR tegen empirische antibiotica, criteria voor lot selectie ten behoeve van lokale ABR surveillance, het interpreteren van de ABR surveillance data en het toepassen van de resultaten in de praktijk. De focusgroepen duurden 90 minuten, audio opnames zijn gemaakt, getranscribeerd en geanalyseerd.

Ethische aspecten

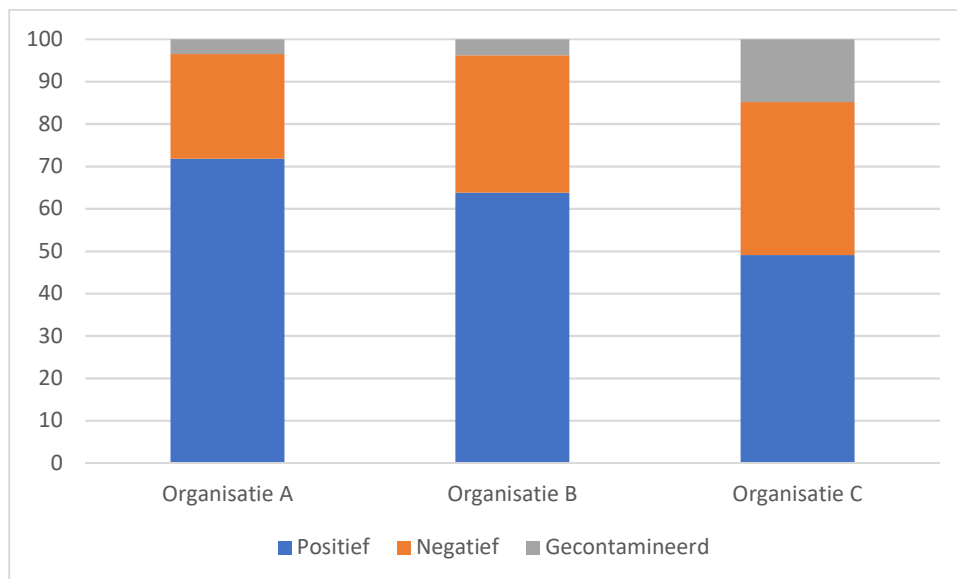
Lasso is een niet-WMO-plichtig onderzoek, zoals beoordeeld door de METc van het Amsterdam UMC, referentie W22_311 # 22.372. Er is gebruik gemaakt van een algemeen geen bezwaar-procedure, vanwege het voldoen aan een uitzonderingsgrond (risico op response bias), waarbij cliënten en/of vertegenwoordigers zijn geïnformeerd over het onderzoek en het gebruik van hun gegevens. De gegevens zijn niet herleidbaar tot de persoon verzameld en geanalyseerd. De maatregelen om de privacy van de deelnemers te beschermen staan beschreven in de Data Privacy Impact Assessment beoordeeld door de Functionaris Gegevensbescherming van de Gemeente Amsterdam.

Resultaten

Resistentie classificatie van verwekkers van urineweginfecties

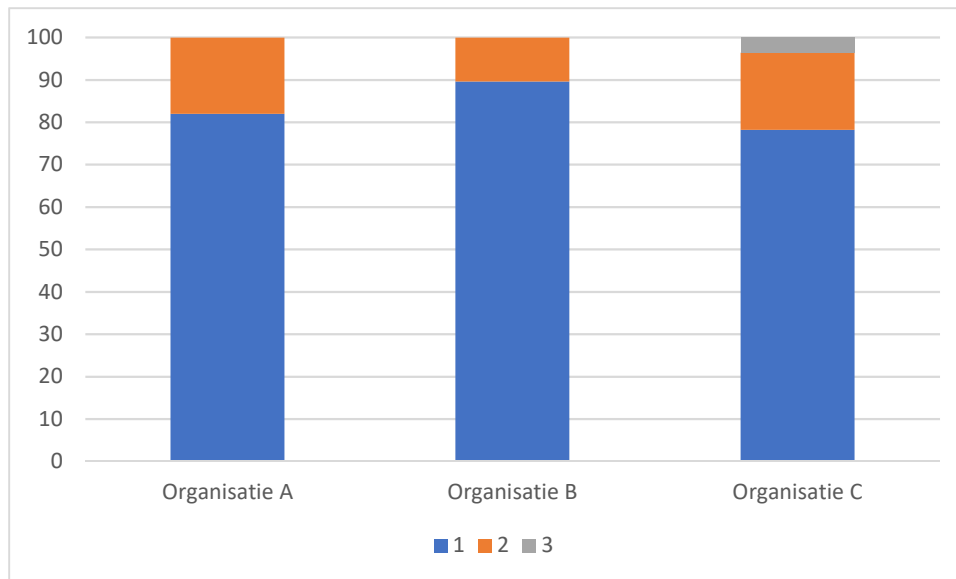
De dataverzameling vond plaats tussen februari en december 2023 en duurde gemiddeld 18 weken per organisatie (spreiding 13 – 20 weken) om de sample size te bereiken. Er zijn vanuit de drie zorgorganisaties in totaal 298 urine monsters verzameld voor urinekweek (85 tot 108 urinekweken per organisatie), met 181 positieve (60.7%), 94 negatieve (31.5%) en 23 gecontamineerde kweekuitslagen (7.7%) gerapporteerd, Figuur 1. Het aandeel positieve kweken was het laagst in de urinemonsters uit Organisatie C (49.1%), de data verzamelperiode was hier dan ook het langste.

Het aandeel positieve kweken was het hoogst in de urinemonsters uit organisatie A (71.8%) en hier was de data verzamelperiode het kortst. In organisatie C waren relatief veel kweken gecontamineerd (14.8%, Figuur 1), waardoor halverwege het project klinische lessen zijn gegeven over het opvangen van urinemonsters en minimaliseren van contaminatie.



Figuur 1. Verdeling van het aandeel positieve, negatieve en gecontamineerde urinekweken per verpleeghuisorganisatie (percentage van het totale aantal urinemonsters). Aantal urinemonsters per organisatie: A n = 85; B n = 105, C n = 108)

De meeste positieve urinekweken bevatten één uropathogeen (153, 84.5%, Figuur 2). De meest voorkomende verwekkers in de positieve urinekweken zijn *Escherichia coli* (49.5%) en *Klebsiella* spp. (14.3%). In Organisatie C werden relatief veel *Klebsiella* spp gevonden (21.5%, Figuur 2, bijlage 3).



Figuur 2. Verdeling van het aantal uropathogenen per urinekweek in de drie verpleeghuisorganisaties (percentage van het aantal positieve urinekweken). Aantal positieve kweken per organisatie: A n = 61; B n = 67; C n = 53.

De 44 *E. coli* en *Klebsiella* isolaten per verpleeghuisorganisatie zijn geclassificeerd als hoog-resistent (> 20%) bij 5 of meer resistente isolaten per antibioticum (Tabel 3). In alle drie de zorgorganisaties werd resistentie tegen amoxicilline en amoxicilline-clavulaanzuur (augmentin) als hoog geclassificeerd, terwijl resistentie tegen ceftazidim, colistine, gentamicine, imipenem, meropenem en tobramycine in alle zorgorganisaties als laag werd geclassificeerd. Voor de andere antibiotica werden verschillen in classificatie gevonden tussen de zorgorganisaties (Tabel 3). In organisatie A werd voor drie antibiotica resistentie als hoog geclassificeerd (amoxicilline, augmentin en ciprofloxacin). In organisatie C ging het om zes antibiotica (amoxicilline, augmentin, cefuroxim, piperacilline/tazobactam, trimethoprim en cotrimoxazol). In organisatie B werd voor acht antibiotica resistentie als hoog geclassificeerd (amoxicilline, augmentin, cefotaxim, cefuroxim, ciprofloxacin, fosfomycine, trimethoprim en cotrimoxazol).

Tabel 3. Classificatie van resistentie bij *E. coli* en *Klebsiella* spp. volgens LQAS

Antibioticum	Organisatie		
	A	B	C
Amoxicilline	Hoog	Hoog	Hoog
Augmentin	Hoog	Hoog	Hoog
Cefotaxim	Laag	Hoog	Laag
Ceftazidim	Laag	Laag	Laag
Cefuroxim	Laag	Hoog	Hoog
Ciprofloxacine	Hoog	Hoog	Laag
Colistine	Laag	Laag	Laag
Fosfomycine	Laag	Hoog	Laag*
Gentamicine	Laag	Laag	Laag
Imipenem	Laag	Laag	Laag
Meropenem	Laag	Laag	Laag
Nitrofurantoine	Laag	Laag	Laag*
Piperacilline/tazobactam	Laag	Laag	Hoog
Tobramycine	Laag	Laag	Laag
Trimethoprim	Laag	Hoog	Hoog
Cotrimoxazol	Laag	Hoog	Hoog

Hoog: antibioticaresistentieclassificatie >20%; Laag: antibioticaresistentieclassificatie ≤ 20%.

* Voor *Klebsiella* spp. uit organisatie C ontbreken de nitrofurantoine en fosfomycine resistentiebepalingen, de classificatie is gebaseerd op *E. coli* isolaten. Voor de *Klebsiella* spp. uit organisaties A en B zijn de klinische breekpunten voor *E. coli* gebruikt, vanwege het ontbreken van EUCAST klinische breekpunten van deze antibiotica voor *Klebsiella* spp.

De resistentieprevalentie met 95%-betrouwbaarheidsintervallen van alle *E. coli* en *Klebsiella* spp. op basis van de laboratorium data uit 2022 laat geen opvallende verschillen tussen verpleeghuisorganisaties zien (Bijlage 4).

Representativiteit van de Lasso data voor alle cliënten met een UWI

Tijdens de Lasso studie werden de criteria om een urinekweek te verrichten verruimd t.o.v. de geldende Verenso richtlijn: van alle cliënten met verdenking op een UWI wordt een urine monster

gekweekt i.p.v. slechts de cliënten met een recidief UWI, therapie falen, tekenen van weefselinvasie of mannen. Het veranderen van routine procedures is altijd uitdagend, zeker als er meerdere professionals bij betrokken zijn. Er zijn een aantal maatregelen getroffen om het verzamelen van urinemonsters en aanvragen van urinekweken bij alle cliënten met een verdenking op UWI te bevorderen. Zo werd er per verpleeghuisorganisatie een contactpersoon aangewezen om collega's te herinneren aan deelname aan het onderzoek. Er werden flyers en infographics opgehangen en er werd een tweewekelijkse terugkoppeling gegeven over het aantal ingestuurde urinemonsters. Om een indruk te krijgen hoe representatief de ingestuurde urinemonsters zijn voor alle cliënten met een verdenking op UWI in de Lasso periode is de relatieve verandering in het aantal ingestuurde urinemonsters berekend (t.o.v. 2022) en is het aantal urinemonsters vergeleken met het aantal voorgeschreven therapeutische antibioticakuren voor UWIs in dezelfde periode.

Relatieve toename in aantal urinemonsters gedurende Lasso

Tijdens de Lasso studie zijn er vanuit organisatie A 72.8% meer urinemonsters ingestuurd t.o.v. het aantal urinemonsters ingestuurd voor urinekweek uit dezelfde verpleeghuislocaties in 2022. Voor organisatie C werd een toename van 24.7% gezien, Tabel 4. De urinemonsters in 2022 uit organisatie C zijn van alle locaties, terwijl enkele locaties niet deelnamen aan Lasso. De toename is daarom een onderschatting van de werkelijke toename. Voor organisatie B kon de relatieve toename niet worden berekend, omdat er in 2022 vanuit de deelnemende verpleeghuislocaties ook kweken zijn ingestuurd van cliënten woonachtig in andere verpleeghuislocaties welke niet deelnamen aan project Lasso. Het onderscheid tussen deze locaties kan niet worden gemaakt op basis van de data uit het laboratoriuminformatiesysteem.

Tabel 4. Aantal urinemonsters voor urinekweek gedurende Lasso vergeleken met het aantal urinemonsters voor urinekweek in 2022

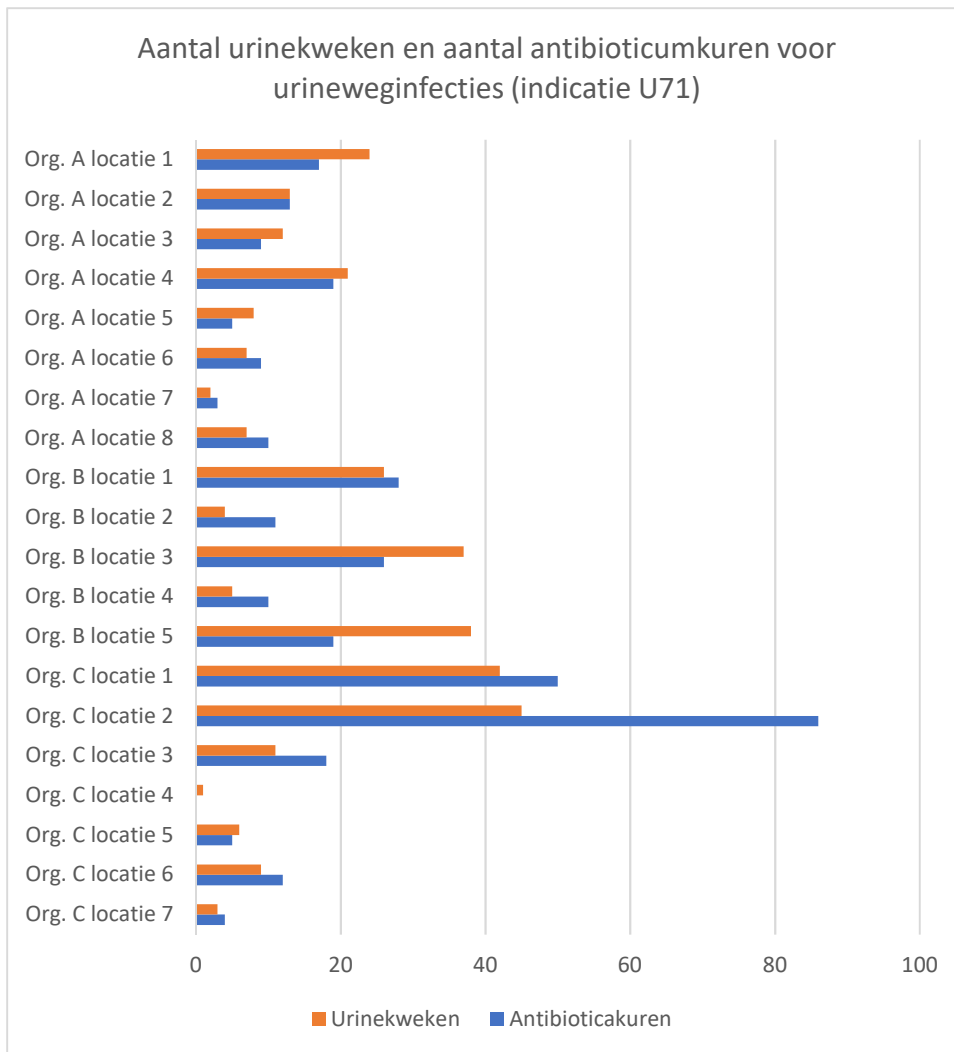
	Aantal urinemonsters Lasso	Periode (dagen)	Aantal urinemonsters 2022	Periode (dagen)	Relatieve toename
A	85	94	191	365	72.8%
B	105	135	n/a	365	n/a
C	108	143	221	365	24.7%*

*Onderschatting van de werkelijke toename, omdat een klein aantal niet aan Lasso deelnemende locaties wel in het 2022 overzicht staan

Aantal antibioticumkuren voor urineweginfecties gedurende Lasso

Het aantal therapeutische antibioticumkuren met indicatie urineweginfectie (U71) gedurende de Lasso periode is verzameld via de apotheek. Meerdere kuren aansluitend zijn geduid als één UWI episode (bijvoorbeeld 2-7-23 t/m 5-7-23 nitrofurantoïne, 5-7-23 t/m 10-7-23 augmentin), ervan uitgaande dat het antibioticum is aangepast o.b.v. een kweekuitslag en/of ontbreken van klinische response. Het verschil tussen het aantal antibioticumkuren en het aantal urinemonsters was voor de meeste verpleeghuizen klein (verschil <10, Figuur 3). Vanuit locaties 3 en 5 (organisatie B) zijn meer urinekweken verricht dan dat er antibioticumkuren zijn voorgeschreven (26 antibioticakuren/37 urinekweken en 19 antibioticakuren/38 urinekweken, respectievelijk), terwijl er meer antibioticumkuren zijn voorgeschreven dan dat er urinekweken zijn verricht in locatie 2, organisatie C: 86 antibioticakuren/45 urinekweken.

Gemiddeld kreeg 15.4% van alle aanwezige cliënten antibiotica voorgeschreven voor een UWI gedurende Lasso, waarbij er een spreiding wordt gevonden van 0% (locatie 4, organisatie C) en 7.0% (locatie 4, Organisatie B) tot 28.6% (locatie 3, organisatie C). Het percentage antibioticumkuren t.o.v. cliënten is hoger in organisatie C (19.5%) t.o.v. organisatie A (12.9%) en B (13.6%).



Figuur 3. Het aantal urinekweken en antibioticumkuren voor urineweginfecties (U71) in absolute aantallen gedurende Lasso per verpleeghuis

Bevorderende en belemmerende factoren voor gebruik populatie-gerichte surveillance strategie

Karakteristieken interviewdeelnemers

Er zijn acht één op één interviews gehouden met verschillende betrokkenen (tabel 5) tussen oktober en december 2023 om de bevorderende en belemmerende factoren in kaart te brengen die een rol spelen in het verpleeghuis en laboratorium bij de toepassing van lokale ABR surveillance middels LQAS.

Tabel 5. Kenmerken interviewdeelnemers

Respondent	Functie	Aantal jaren werkervarin g verpleeghuis	Geslacht	Type afdeling	Lid infectie preventie commissie	Ervaring met Lasso#
A1	Specialist ouderengene eskunde	34	M	REV	Nee	Ja
A2	Specialist ouderengene eskunde	33	V	SSU, SOM	Ja	Ja
B1	Specialist ouderengene eskunde	12	V	PG, SOM, NAH	Ja	Ja
B2	Specialist ouderengene eskunde	23	V	SSU	Ja	Nee
C1	Adviseur infectiepreve ntie	1	V	Alle afdelingen	Ja	Ja
C2	Specialist ouderengene eskunde	5.5	V	PG, SOM	Ja	Ja
D1	Arts- microbioloog	11*	M	-	Nee	Nee
D2	Arts- microbioloog	6.5*	V	-	Nee	Ja

NAH: Niet aangeboren hersenletsel; PG: Psychogeriatric; REV: Revalidatie; SOM: Somatiek; SSU: Short stay unit * Aantal jaren werkervaring medische microbiologie # Werkzaam in verpleeghuis deelnemend aan Lasso gedurende data verzamelperiode of betrokken bij dataverzameling

Resultaten interviews

Alle respondenten gaven aan dat (de toename van) antibioticaresistentie een probleem in de verpleeghuissector is, zeker gezien de kwetsbare populatie (Q1, Tabel 6). Echter, er werd in de meeste verpleeghuizen waar de respondenten werken (nog) geen antibiotica resistentiesurveillance verricht (Q2). AMR surveillance zou de omvang van het probleem lokaal kunnen vaststellen om verbeterstrategieën op te richten, maar kan ook helpen bij de bewustwording en het bevorderen van juist AB gebruik en infectiepreventie (Q 3-6).

De meeste respondenten spraken over infectiesurveillance of het monitoren van antibioticagebruik in plaats van antibioticaresistentie. Sommige respondenten vonden het lastig om in te schatten of het toevoegen van ABR surveillance aan de bestaande antibioticagebruik surveillance (FTO) van meerwaarde zou zijn. (Q7) Het hebben van een FTO structuur werd wel als een bevorderende factor gezien voor het implementeren van ABR surveillance.

Logistieke barrières voor ABR surveillance zijn de complexiteit van het opvangen van urine van verpleeghuisbewoners met urine incontinentie en dementie, het ontbreken van weekend laboratoriumtransport en het vergeten van het insturen van urines voor kweek buiten de reguliere indicaties voor een urinekweek.(Q8-g). Er werd door de respondenten betwijfeld of de kosten van een eventuele volgende surveillance door de verpleeghuizen bekostigd zou kunnen worden. Er moest in ieder geval een duidelijke meerwaarde zijn. Als alternatieve sponsors werden het laboratorium, de GGD, UNO of AMR zorgnetwerk genoemd.

Tabel 6. Citaten illustratief voor bevorderende en belemmerende factoren t.a.v. populatie-gerichte surveillance strategie

Number	Respondent	Quote
Q1	C2, Specialist ouderengeneeskunde	<i>Het komt wel voor [ABR]. En dan dat kwetsbare mensen die toch niet snel genoeg behandeld worden, dat ze dan toch misschien sneller achteruit gaan, dan dat ze anders gegaan zouden zijn.</i>
Q2	B2, Specialist ouderengeneeskunde	<i>"We hebben geen overleg met de microbioloog, zeg maar gestructureerd over de kweek uitslagen. Wat we wel doen is een jaarlijkse overzicht maken van welke antibiotica we hebben ingezet en of dat conform richtlijnen is." .." "Maar goed, we hebben het niet gekoppeld aan kweek uitslagen."</i>
Q3	C1, infectiepreventie adviseur	<i>Je moet wel eerst inzicht hebben [in hoeveelheid ABR] voordat je iets eraan kan doen</i>
Q4	B1, Specialist ouderengeneeskunde	<i>Ik denk wel dat het bewustzijn verhogend is en ik denk dat het goed de dat het zinvol is om je regionale beleid op aan te sturen.</i>
Q5	A1 Specialist ouderengeneeskunde	<i>Als je meer kennis hebt hoe de resistentie patronen zijn dan maak je gewoon een betere antibiotica keuze. Je voorkomt daarmee het verergeren van resistentie. En nou gewoon het onderzoek zelf natuurlijk, het kweekt bewustzijn, dat maakt dat mensen zorgvuldiger omgaan met antibiotica. En beter gebruik maken van kweek mogelijkheden, betere afwegingen maken.</i>
Q6	C1, infectiepreventie adviseur	<i>Ik zou het nog wel interessant vinden om te kijken, oké een afdeling heeft allemaal E. coli van dezelfde stam. Oh, wacht even, dan zouden ze dus waarschijnlijk van patiënt A of cliënt A naar B naar C gegaan zijn. .." Dan heb je wat meer inzicht in hoe hygiënisch wordt er nou gewerkt?</i>
Q7	C2, specialist ouderengeneeskunde	<i>[welke toegevoegde waarde lokale ABR surveillance zou hebben] Nee, dat, ik durf niet te zeggen ik vind dat. Daar zit ik gewoon niet genoeg voor in die methodes.</i>
Q8	B2, specialist ouderengeneeskunde	<i>wat lastig is, is bij PG bewoners dat ze vaak natuurlijk niet plassen. En incontinent zijn. .." Dan overwegen we, is het het waard om een</i>

		<i>intermitterende of een eenmalige katheterisatie te doen? Dat is natuurlijk belastend, zeker bij PG bewoners die het vaak ook niet begrijpen.</i>
Q9	B1, specialist ouderengeneeskunde	<i>Ik vraag me wel af of je dan continu bij iedereen elke keer kweken moet doen, gezien ook de belasting op zorg en de arbeidsintensieve stuk daarvan. Zeker bij het moeilijk af te nemen kweken en de vertraging die optreedt richting behandeling "..." Dan krijg je een overdracht terug en dan zeggen ze, ja, geen kweek gedaan, want het was weekend, dus het kon niet. Hoe zo kon het niet? Ja, dan komt de koerier niet. "..." Dan moet je weer gaan communiceren "..." zo werkt het, en hier kun je gebruik van maken en als het op die dag is opgevangen moet het zo en zo "..." dan neem je het af en doe je het in de koelkast en dan maandagochtend de koerier.</i>

Toepassing lokale AMR data in de praktijk

Er zijn drie focusgroepen gehouden in de deelnemende verpleeghuisorganisaties:

1. Maandag 8 januari 2024 online via MS Teams met organisatie A ; hierbij waren aanwezig 4 specialisten ouderengeneeskunde, 1 arts-microbioloog en 1 apotheker
2. Vrijdag 12 januari 2024 fysiek op locatie in organisatie C ; hierbij waren aanwezig 2 specialisten ouderengeneeskunde, 1 apotheker, 1 arts-microbioloog, 1 verpleegkundige IP en 1 lid van medicatieveiligheid commissie
3. Vrijdag 22 maart 2024 online via MS Teams met organisatie B ; hierbij waren aanwezig 2 specialisten ouderengeneeskunde, 1 arts-microbioloog en 2 apothekers

Alle focusgroepen werden begeleid door een aios infectieziektebestrijding.

De focusgroepen waren erg interactief met zeer geïnteresseerde stakeholders. Er werden veel vragen (aan elkaar) gesteld en met elkaar beantwoord.

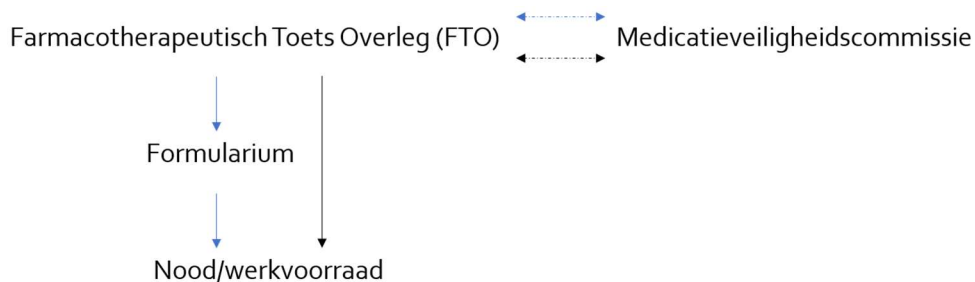
Huidige empirisch beleid en de totstandkoming daarvan

Het huidige empirische antibioticabeleid voor urineweginfecties is vooral gebaseerd op de Verenso richtlijn en staat beschreven in Tabel 7. Voor de behandeling van cystitis zijn de formulariumkeuzes in de drie organisaties gelijk, maar voor de behandeling van UWI met weefselinvasies zijn er kleine verschillen in de prioritering van antibiotica.

Tabel 7. Lokaal empirische therapie per verpleeghuiscoepel

	Cystitis	UWI weefselinvasie	Lokaal formularium op schrift
A	<ol style="list-style-type: none">1. Nitrofurantoin2. Fosfomycine	<ol style="list-style-type: none">1. Augmentin2. Ciprofloxacin3. Cotrimoxazol	Nee
B	<ol style="list-style-type: none">1. Nitrofurantoin2. Fosfomycine	<ol style="list-style-type: none">1. Augmentin2. Ciprofloxacin	Ja
C	<ol style="list-style-type: none">1. Nitrofurantoin2. Fosfomycine	<ol style="list-style-type: none">1. Augmentin2. Cotrimoxazol3. Ciprofloxacin	Ja

Organisatie B en organisatie C hebben het lokale empirische antibioticumbeleid vastgelegd in een lokaal formularium. Dit formularium wordt tijdens het Farmacotherapeutisch Overleg (FTO) van de verpleeghuisorganisatie vastgesteld en bij organisatie A in samenspraak met de medicatieveiligheidscommissie (Figuur 4). De nood/werkvoorraad zijn de antibiotica die aanwezig zijn in het verpleeghuis. Deze middelen kunnen direct worden gestart in afwachting van een bestelling bij de apotheek. Middelen die niet in de nood/werkvoorraad zitten moeten (via een spoedbestelling) worden aangevraagd bij de apotheek. De nood/werkvoorraad wordt bij organisatie B en C bepaald o.b.v. het formularium. Bij organisatie A was er geen lokaal formularium op schrift, maar is de Verenso richtlijn leidend voor de empirische antibioticumkeuze. De werkvoorraad wordt bij organisatie A ook tijdens het FTO bepaald op basis van antibioticagebruik in de organisatie. Alle medicatie in tabel 7 zit in de nood/werkvoorraad m.u.v. cotrimoxazol bij organisatie A.



Figuur 4 Organisatie van lokale empirische antibioticakeuzes. **Blauw** organisaties B en C. **Zwart** organisatie A.

Het lokale empirische beleid van organisatie A en B geldt voor de gehele verpleeghuiskoepel in beide regio's (Amsterdam en Haarlemmermeer). Het empirische beleid van organisatie C geldt ook voor een andere verpleeghuisorganisaties in de regio. Redenen hiervoor zijn dat de voorschrijvers in meerdere locaties van dezelfde verpleeghuisorganisatie werken en dat de formulariumcommissie voor de hele organisatie of voor twee organisaties in de regio werkt.

Factoren geassocieerd met lokale richtlijn voor empirische antibioticumkeuze (formularium)

De keuze van empirisch antibioticabeleid voor cystitis en urineweginfecties werd in alle organisaties primair gebaseerd op de Verenso richtlijn Urineweginfecties (2018).

Er werden in meer en mindere mate andere factoren genoemd die van invloed zijn op de lokale antibioticumkeuzes (Tabel 8) Het viel op dat er bij een organisatie weinig aanvullende argumenten werden gebruikt buiten de Verenso richtlijn, niet alle factoren bij alle organisaties

naar voren kwamen en dat er ook tegengestelde argumenten werden aangedragen (bv leverbaarheid, risico's ciprofloxacin).

Tabel 8. Citaten illustratief voor de factoren geassocieerd met lokale formulariumkeuzes

Factor	Illustratieve citaten
Risico's of bijwerkingen van antibiotica	
Nierinsufficiëntie	<i>Ik kan me wel herinneren dat cotrimoxazol eruit is gehaald. [...] omdat er heel veel verslechtering van de nierfunctie optrad bij de cotrimoxazol. (organisatie A)</i>
Interacties met vitamine K antagonisten	<i>Omdat we niet altijd op tijd zicht hebben als een middel wordt gestart ondanks dat iemand een vitamine K antagonist gebruikt en wordt uit de nood voorraad gepakt voordat dat wordt opgemerkt. (organisatie B)</i>
<i>Clostridioides difficile</i> infecties	<i>"bijwerking Clostridium; vind ik nog veel te vervelender bij onze populatie mensen [ten opzichte van de kans op peesrupturen en aorta dissectie]." (organisatie A)</i>
Praktische overwegingen	
Leverbaarheid	<i>"Wat [...] kan, dat over twee weken het [de beperkte leverbaarheid] de ciprofloxacin tabletten zijn. Het is momenteel niet geen peil te trekken. Ik zou daar geen formularium keuze op willen maken." (organisatie B)</i> <i>"Ik kan er nog een ding aan toevoegen [factoren van invloed op lokale formularium]. En dat zijn de tekorten, want de cotrimoxazol, is op dit moment niet leverbaar. Ik heb vanochtend in het andere deel van het land ciprofloxacin opgehaald, omdat dat ook niet meer leverbaar is." (organisatie C)</i>
Gebruiksgemak	<i>"Fosfomycine is makkelijker in te nemen, omdat het een eenmalige gift is, vergeleken nitrofurantoïne die je 4 keer per dag moet geven, dus daar wordt zeker bij mensen met dementie vaak voorkeur aan gegeven" (organisatie A)</i>
Ervaring met gebruik	<i>"Daarnaast is het ook wat je gewend bent voor te schrijven, waar je als arts ervaring mee hebt opgebouwd. Niet per se</i>

	<i>omdat je denkt dat het effectiever is dan een ander middel.”</i> (organisatie C)
Gerelateerd aan diagnose urineweginfectie	
Ziekte ernst	<i>“Ik denk ook bij een luchtweginfectie daar, ja kun je wel aan overlijden, dus dan wordt Misschien nog wel eens ceftriaxon Intramusculair ingezet. Maar voor urineweginfectie kan ik me dat niet voorstellen”</i> (organisatie B)
Antibioticaresistentie	
Voorkomen van (lokale) antibioticaresistentie	<i>“We kijken naar de Swab richtlijn [...] wat daarin vermeld staat aan eventuele resistentie en we kijken terug op de urinekweken van de afgelopen periode. [...] Dat is eigenlijk waar we naar kijken om vast te stellen welke antibioticum wij gaan kiezen als koepel, welke we in het formularium zetten.”</i> (organisatie B) <i>“We houden dat [antibioticaresistentie] niet bij. [...] Ik ga ervan uit dat de GGD een signaal geeft als er veel resistentie is.”</i> (organisatie A)
Risico op resistentievorming	<i>“En dat, [risico op resistentievorming] dat vind ik een onderdeel van de afweging van het formularium”</i> (organisatie B)

De ervaren effectiviteit speelde een beperkte tot geen rol bij het vaststellen van empirische formulariumkeuzes. Effectiviteit werd binnen organisaties verschillend ervaren. Sommigen noemden sneller recidieven en vaker therapiefalen bij nitrofurantoïne en fosfomycine, dit werd een keer toegeschreven aan onjuiste diagnosestelling (een cystitis i.p.v. een UWI met weefselinvasie), maar anderenervaarden geen verschil in effectiviteit: *“En je gaat toch op moment dat je het voorschrijft er vanuit dat het werkt.”* (Organisatie A)

Alle aanwezigen beschouwden de mate van antimicrobiële resistentie als belangrijke factor voor het vaststellen van empirische therapie, maar alleen organisatie B gebruikt landelijke en lokaal/regionale resistentiedata in de formulariumkeuzes. Het werd niet duidelijk hoe zwaar resistentie zou moeten wegen ten opzichte van andere factoren in het bepalen van empirisch beleid.

Het viel op dat er relatief veel werd gesproken over individuele behandelkeuzes met casuïstiek voorbeelden over allergie, contra-indicaties of nierinsufficiëntie, terwijl het doel van de focusgroep was om de afwegingen voor formulariumkeuzes op groepsniveau te achterhalen.

Maximale acceptabele resistentie afkapwaarde voor empirische therapie

De genoemde afkapwaarden liepen uiteen van 5 tot 50% maximale acceptabele resistentie tegen een empirisch antibioticum in het formularium. De deelnemers van de focusgroep vonden het bepalen van een acceptabele afkapwaarde voor hoog/laag resistentie classificatie lastig. De ziekte ernst (cystitis vs. UWI met weefselinvasie) was een belangrijke factor om de afkapwaarde te verhogen of te verlagen. Voor een cystitis werd een afkapwaarde tot 50% geaccepteerd (Organisatie A), terwijl bij een UWI met weefselinvasie maximaal 20% (organisatie C en Organisatie A) en 30% (organisatie B) werd aangehouden. In de praktijk is vaak onzekerheid over de aan- of afwezigheid van een cystitis/UWI, vanwege het vaak voorkomen van aspecifieke klachten. De diagnostische onzekerheid kan ook invloed hebben op de hoogte van de afkapwaarde.

Ik denk dat dat inderdaad wel bij degene met weefselinvasie. Je hebt echt een hele zieke patiënt dat je daar een lagere cutoff voor wilt hebben dan voor iemand voor ongecompliceerd. Denk dat dat wel voor de hand ligt. (organisatie B)

Criteria voor lot selectie ten behoeve van lokale ABR surveillance

In project Lasso zijn er vanwege praktische overwegingen een aantal locaties van organisatie A en organisatie B geselecteerd om deel te nemen (Bijlage Tabel B1), terwijl Organisatie C als (vrijwel) gehele organisatie deelnam. De keuze voor de deelnemende locaties en type cliënten voor de surveillance leken over het algemeen goed voor de aanwezigen.

"Ik denk dat dat wel redelijk betrouwbare cijfers zou geven over de resistentie in de regio. Omdat ik denk dat die settings van verpleeghuiszorg binnen de verschillende organisaties redelijk vergelijkbaar zijn." (organisatie A)

Je vangt dan [bij inclusie van de Lasso verpleeghuizen] ook wel een groot deel van de populatie. Ook de breedte van de populatie. (organisatie B)

Echter maken de meeste aanwezigen tijdens de focusgroepen liever onderscheid tussen cliënten in de langdurige zorg en tijdelijke (revalidatie)zorg, vanwege de invloed op het voorkomen van antibioticaresistentie.

"Veel mensen [op tijdelijk verblijf] die bijvoorbeeld net uit het ziekenhuis komen, waardoor bij hun [de resistentie] er mogelijk toch wel weer anders uitziet. Dus zoals revalidatie en tijdelijk verblijf afdelingen binnen het verpleeghuis, daar zou je misschien deze schatting niet naar toe moeten extrapoleren." (organisatie A)

"Die revalidatie patiënten komen juist vanuit het ziekenhuis en hebben hoger risico op bepaalde verwekkers mee te nemen. Als je kijkt, in verhouding heeft organisatie C een bijzonder hoog percentage revalidatie patiënten t.o.v. andere instellingen." (organisatie C)

Er worden wel verschillen verwacht in het vóórkomen van resistentie afhankelijk van het ziekenhuis waar veel mee wordt samengewerkt, landbouwgerelateerd werk (van personeel), geografische ligging, de woonvorm en het delen van sanitair.

"Het hangt natuurlijk ook af van de woonvorm: bij kleinschalig wonen is de huiselijkheid topprioriteit, soms moet veiligheid of hygiëne daarvoor wijken [...] Maar bijvoorbeeld ook iets heel praktisch en dat zij ook gedeelde toiletten hebben." (organisatie C)

Als verpleeghuizen twee verschillende microbiologische laboratoria gebruiken kan dit een praktisch bezwaar zijn om surveillance uit te voeren in alle locaties van één organisatie.

We hebben locatie Z ook nog. Die heeft nu Natuurlijk ook niet meegedaan, want daar gaan de kweken van nou het Streeklaboratorium Haarlem. (organisatie B)

Interpretatie van de classificatie van resistentie in de eigen koepel en met de andere koepels

Halverwege de focusgroepen werden de resistentie classificatie resultaten van de eigen en twee andere koepels getoond. Hierop reageerde men veelal met verbazing en was het duidelijk dat iedereen baalde gezien het feit dat de meeste formulariummiddelen hoog-resistent classificeerden.

"Hoe kan dat nou [die verschillen tussen koepels] (organisatie C)

"Ik vind dat wel bijzonder dat zij veel meer resistentie hebben dan wij." (organisatie B)

"Ik schrik hier wel van... bijvoorbeeld augmentin..." "Dit betekent dus dat je bij een gecompliceerde UWI onze eerste keuzes – dat alleen cipro overblijft" (organisatie C)
"Het matcht ook wel met het voorschrijfgedrag. Augmentin is zowel voor luchtweginfectie als voor urineweginfectie echt verre weg wordt dat het meest voorgeschreven." (organisatie B)

Daarentegen leek er effect te zijn van een ciprofloxacin sparend formularium (organisatie C)

"Cipro is een reserve antibioticum, en blijkbaar heeft dat effect dat er minder resistentie tegen ontwikkelt." (organisatie C)

Na presentatie van de resultaten werd opnieuw de discussie geopend over de resistentie classificatie en de invloed van resistentie op het bepalen van empirische therapie.

"Ik heb een beetje moeite met het verschil tussen laag of hoog, dat daar geen tussenweg in zit" "In hoeverre ligt die bij ciproflox bij ons op 19% en bij organisatie B op 20%" (organisatie C)

"Je kunt ook kijken ook naar trends. Als de resistentie aan het stijgen is en dat wordt door de arts-microbioloog gesignaleerd." (organisatie B)

"NHG en Verenso gebaseerd op allerlei zaken waaróm dat middel bovenaan staat. En dan zou je misschien op basis van 1% verschil wat je niet weet, al die argumenten overboord gooien." (organisatie C)

De meeste focusgroepeelnemers ervoeren niet vaak dat ingestelde antibiotische behandeling faalde in de klinische praktijk, ondanks het gebruik van middelen die hoog-resistent classificeren. Mogelijke verklaringen hiervoor waren de soms twijfelachtige UWI diagnoses, vanwege de atypische klachtenpresentatie, of een spontaan herstel van klachten ondanks een voorgeschreven antibioticum waartegen resistentie bestaat.

"Als er resistentie is, is het niet dat iedereen dan faalt op therapie. Als je mensen met cotrimoxazol behandelt [voor een UWI] met een resistente bacterie [...] de helpt daarvan knapt alsnog op, dus die herstelt wel van klachten." (Streeklaboratorium)

"Daarbij komt ook dat niet iedereen AB nodig heeft om te herstellen" (organisatie C)

"En je gaat toch op moment dat je het voorschrijft er vanuit dat het werkt "... Ik kan me niet herinneren dat ik heel veel geswitcht ben van antibiotica in die periode na uitslag van de kweek. "... Het kan natuurlijk ook zijn dat het een meng beeld is dat het twee soorten

bacteriën zijn, waarbij er een wel gevoelig, de ander niet gevoelig en dat je dan toch klinisch een verbetering krijgt.” (organisatie A)

“Leidt het inderdaad echt tot een klinisch andere uitkomst, overlijden Mensen daadwerkelijk vaker als empirisch augmentin wordt ingezet of moet je vaker switchen en en daar ben ik wel benieuwd naar.” (organisatie B)

Implementatie

Tijdens de focusgroepen werd er nog geen hard besluit genomen of deze lokale AMR data wel/niet de volgorde van hun (empirisch) antibiotica beleid zou wijzigen, maar in alle organisaties werd besloten de data te bespreken in het eerstvolgende FTO met alle behandelaars aldaar de formulariumkeuzes te herevalueren. Daarnaast werd er alvast gebrainstormd over mogelijke gevolgen van deze data, bijvoorbeeld standaard kweken bij inzet van middelen die hoog-resistent classificeren.

“Augmentin en ciproxin zijn allebei eerste en tweede keuze. Ik vind het nogal een stap om te zeggen van nou, dat gaan we niet meer doen. Ik weet niet of we daar nu zover zijn, dus Ik denk op/in die zin dat het misschien niet direct invloed heeft, maar wel qua bewustzijn dat we ons daar meer op moeten richten, dus bewustzijn en en inderdaad bij complexe situaties laagdrempelig kweken.” (organisatie A)

“Argumenten voor cut off moeten heel helder zijn voordat je deze “zomaar” overneemt voor je dagelijkse praktijk.” (organisatie C)

“Betekent misschien wel dat we gewoon wat vaker zullen willen of moeten kweken “...” als ik dit zo zie “...” in ieder geval moeten we dan niet altijd terughoudend zijn met kweken “...” Dat betekent wellicht wat meer kosten, maar de kosten van iemand die niet goed behandeld wordt, die zijn natuurlijk ook hoog.” (organisatie A)

“Ik denk dat het handig is tijdens het FTO dit echt uitbundig te bespreken. Ik denk dat het wel wat kan uitmaken inderdaad” (organisatie A)

Focusgroepleden van Organisatie B zijn voornemens augmentin niet meer als eerste keuze antibioticum voor UWI in het formularium te gebruiken. Alle orale antibiotica geschikt voor de behandeling van een UWI classificeerden bij Organisatie B hoog-resistent. Op basis van de laboratoriumsurveillance werd gekozen voor ciprofloxacin en cotrimoxazol als alternatieven, vanwege relatief minder resistentie (bijlage 4). Daarnaast het stimuleren van afnemen van urinekweek bij UWI met weefselinvasie.

Materiele kosten uitvoer LQAS surveillance

De kosten van de urinekweken werden voor een vooraf afgesproken bedrag vergoed vanuit een subsidie van het AMR zorgnetwerk Noord-Holland / Flevoland en een Research & Development grant van de GGD Amsterdam. Om een inschatting te maken van de materiele kosten voor de verpleeghuisorganisaties bij een vervolgproject zijn de gemaakte kosten berekend. De prijs per urinekweek hangt af van het aantal gevonden verwekkers, het aantal geteste antibiotica en de eventueel aanvullende bepalingen (zoals een ESBL of CPE confirmatietest). De materiele kosten per verpleeghuisorganisatie voor de urinekweken verricht tijdens project Lasso bedroegen gemiddeld €10.000,-. Dit is inclusief de urinekweken die normaliter volgens de geldende indicaties worden ingestuurd. Uitgaande van een stijging van gemiddeld 50% in het aantal urinekweken zijn de materiele kosten voor een eenmalige populatie-gerichte surveillance strategie voor een verpleeghuisorganisatie ongeveer €5.000,-. Uit de interviewstudie bleek dat er door de respondenten betwijfeld werd of de extra kosten door de zorginstellingen betaald zouden kunnen worden.

Discussie

In gemiddeld 18 weken was het mogelijk om antibioticaresistentie te classificeren in verpleeghuisorganisaties met elk circa 600 bedden voor ongeveer € 5.000,- euro aan materiële kosten per organisatie. De resultaten lieten voor veel typen antibiotica een verschil van classificatie zien (hoge resistentie >20% of lage resistentie ≤ 20%) tussen verpleeghuisorganisaties in dezelfde provincie. Dit pleit voor lokale of regionale antibioticaresistentie surveillance in aanvulling op de nationale surveillance.

Veel eerste keuze antibiotica volgens de Verenso richtlijn voor kwetsbare ouderen met verdenking UWI met weefselinvasie zouden op basis van deze resultaten betwist kunnen worden voor empirisch beleid. Opvallend genoeg wordt er niet veel therapiefalen ervaren in de organisaties, ondanks de

augmentin (1^e keuze antibioticum voor UWI met weefselinvasie) resistentie prevalentie van >20% in alle drie de organisaties. De complexe diagnosestelling cystitis/UWI in deze populatie en daardoor overbehandeling kan hier mogelijk aan ten grondslag liggen. Daarnaast betekent in vitro gemeten resistentie niet per se therapiefalen, bijvoorbeeld bij cotrimoxazol waarbij langdurig hoge concentraties in de urine worden bereikt.(9, 10)

Het lokale empirische behandelbeleid, vaak vastgelegd in een formularium, is nu vooral gebaseerd op de Verenso richtlijn. De Verenso richtlijn adviseert om de keuze van empirische therapie bij UWI zo mogelijk op lokale resistentiedata te baseren. Ondanks dat de mate van -lokale- antibioticaresistentie als zeer relevant wordt beschouwd door de betrokken professionals, speelt (lokale) antibioticaresistentie nu nog geen, of een beperkte rol, in het vaststellen van lokaal empirisch beleid. Betrokkenen willen enerzijds de populatie voor surveillance zoveel mogelijk specificeren (type zorg, geografische ligging, aanwezigheid van gedeeld sanitair), maar aan de andere kant wilt men de landelijke richtlijn aanhouden. Er bestaat nog geen consensus over de maximale hoeveelheid resistentie wat acceptabel is voor empirische antibioticatherapie, maar ziekte ernst (cystitis versus UWI met weefselinvasie) heeft invloed op de hoogte van deze afkapwaarde. Tot slot blijkt het onduidelijk hoe ABR zich verhoudt tot andere factoren die empirische therapiekeuzes beïnvloeden (zoals risico op resistentievorming, bijwerkingen, en kosten).

Op basis van de laboratorium gebaseerde surveillance werden er geen of weinig verschillen in de mate van ABR gezien tussen de verpleeghuisorganisaties (overlappende 95%-betrouwbaarheidsintervallen rondom resistentieprevalenties, Bijlage 4). Alhoewel je beide methoden niet direct met elkaar kunt vergelijken (omdat de populatie en methoden verschillend zijn) werden er in de LQAS populatie-gerichte surveillance wel verschillen in resistentieclassificaties gevonden tussen de organisaties. De noodzaak voor een populatie-gerichte surveillance bovenop een laboratorium-gerichte surveillance is op basis van de resultaten uit project Lasso niet vast te stellen en hangt sterk af van de lokale praktijk: Indien er een zeer restrictief kweekbeleid wordt gevoerd in een verpleeghuisorganisatie kan de laboratoriumdata een overschatting van de hoeveelheid resistentie geven. In dit geval kan populatie gebaseerde surveillance geschikter zijn. Daarentegen hebben organisaties waarin er laagdrempelig urinemonsters worden ingestuurd voor kweek minder baat bij een populatie-gerichte surveillance strategie: de resultaten van laboratorium gebaseerde surveillance veel meer zullen lijken op populatie-gerichte surveillance.

Het insturen van urinemonsters van alle cliënten met een cystitis/UWI was een uitdaging, aangezien dit anders is dan de gebruikelijke werkwijze. Desondanks lijkt de uitvoer van het project goed te zijn gegaan op basis van de gemeten toename in het aantal kweken en het vergelijkbare aantal antibioticavoorschriften voor de indicaties cystitis en UWI in dezelfde periode.

Alleen de resistentie van *E. coli* en *Klebsiella* isolaten is gemeten, als meest voorkomende verwekkers van cystitis/UWI, zoals de WHO ook aanbeveelt voor surveillance doeleinden. In verpleeghuisorganisaties waarbij het aandeel *E. coli* en *Klebsiella* isolaten laag is t.o.v. alle verwekkers van cystitis/UWI kunnen de resultaten minder goed worden geëxtrapoleerd naar de gehele populatie cliënten met een cystitis/UWI, vanwege het vaker voorkomen van intrinsieke resistentie tegen bijvoorbeeld nitrofurantoïne. Tot slot zijn er geen officiële breekpunten beschikbaar voor de interpretatie van nitrofurantoïne en fosfomycine gevoeligheid voor *Klebsiella* spp. waardoor de classificatie van resistentie alleen gebaseerd is op *E. coli* isolaten.

Aanbevelingen

1. Definiëren welke populatie(s) gebruikt zouden moeten worden voor lokale ABR surveillance ten behoeve van vaststellen empirisch behandelbeleid

Het formularium wordt nu voor een gehele verpleeghuisorganisatie of meerdere verpleeghuisorganisaties in de regio vastgesteld, terwijl het risico op ABR waarschijnlijk verschilt binnen deze groep. Om lokale ABR surveillance toe te passen is eerst consensus nodig over de juiste afbakening van de populatie, zoals alle cliënten met een kortdurend (eerstelijns) verblijf versus langdurig verblijf. De arts-microbioloog kan over deze afbakening adviseren en meedenken over de haalbaarheid voor ABR surveillance in verschillende groepen. Het doel van de ABR surveillance bepaalt ook welke afbakening het meest passend is. Een consequentie van het afbakenen van twee of meerdere populaties binnen één zorgorganisatie kan zijn dat de mate van resistentie verschilt voor de gekozen populaties, leidend tot een verschil in empirisch antibioticumbeleid.

2. Een afkapwaarde vaststellen voor de maximale acceptabele hoeveelheid resistentie voor empirisch antibioticumbeleid bij UWIs in Nederlandse verpleeghuizen

In de IDSA en European Agency for Urology richtlijnen worden een afkapwaardes van 10% en 20% (voor cystitis en pyelonefritis, respectievelijk) aangehouden.⁽¹¹⁾ Er wordt slechts in een derde van de internationale behandelrichtlijnen voor infectieziekten überhaupt een afkapwaarde voor maximale ABR beschreven. Alhoewel er steeds meer predictie modellen worden gebruikt om klinische besluitvorming te informeren is er weinig onderzoek gedaan naar maximale acceptabele hoeveelheid ABR bij empirische therapie. De wetenschappelijke bewijskracht van deze afkapwaarden is vaak matig en de vaststelling gebeurt o.b.v. expert opinion.⁽¹²⁾ Canadese

internisten en infectiologen stelden een maximale ABR afkapwaarde van 80% vast voor milde sepsis in een ziekenhuissetting in een vragenlijst studie met klinische scenario's. Ziekte ernst, ervaring en specialisme van de voorschrijver, en het relatieve aantal voorschriften t.o.v. collega's waren geassocieerd met de hoogte van de afkapwaarde.(13) In een Vietnamese studie werd dezelfde vragenlijst verricht waarbij een lagere maximale ABR afkapwaarde werd gevonden (70%). Het vaststellen van een maximale acceptabele kans op therapiefalen is in meerdere studies onderzocht voor verschillende infectieziekten, maar hier werd geen ABR is meegenomen.(14-16)

Consensus over de maximaal acceptabele afkapwaarden is essentieel om empirische therapie vast te stellen. De reeds beschreven afkapwaarden zijn gericht op ziekenhuispatiënten i.p.v. (Nederlandse) verpleeghuisbewoners, terwijl de ziekte ernst, eigenschappen van de voorschrijvers en mogelijk ook de kwetsbaarheid van de populatie invloed kunnen hebben op de hoogte van een afkapwaarde. Een vervolgstap zou zijn om een maximale ABR grenswaarde vast te stellen voor UWI in Nederlandse verpleeghuizen met behulp van klinische scenario's in een vragenlijst of een discrete choice experiment met specialisten ouderengeneeskunde.(17)

3. Consensus bereiken over de positie van ABR t.o.v. andere factoren bij het bepalen van empirische antibioticatherapie

In richtlijnen wordt de empirische therapie vaak bepaald o.b.v. verschillende criteria zoals de epidemiologie (wat zijn de meest voorkomende verwekkers van de infectieziekte), antibioticagevoeligheid, de effectiviteit van de antibiotica, ziekte ernst, bijwerkingen, risico op *Clostridioides difficile* infectie, risico op resistentievorming en kosten.(12) Bij verpleeghuisbewoners spelen additionele factoren een rol zoals het vele voorkomen van slikproblemen (mogelijkheid van een antibioticacapsule), contra-indicaties en risico's (het gebruik van vitamine K antagonisten) en vele voorkomen van nierinsufficiëntie. Risico op resistentie ontwikkeling, kosten, bijwerkingen, kans op therapiefalen en behandelduur beïnvloeden de voorkeur van Zweedse patiënten bij antibiotica behandelbeslissingen. Het risico op resistentie ontwikkeling was hierbij de zwaarst wegende factor.(18) Op dit moment wordt de mate van (lokale) ABR nog niet (structureel) gebruikt om empirische antibioticatherapie vast te stellen en bestaat er onzekerheid hoe deze informatie zich verhoudt tot andere factoren. In de Verenso richtlijn Urineweginfecties wordt geadviseerd de empirische therapie voor UWI met weefselinvasie waar mogelijk om lokale ABR data te baseren,(19) maar om dit te kunnen doen is het belangrijk om vast te stellen hoe ABR zich verhoudt tot de andere factoren van invloed op empirische therapie. Dit zal door inhoudsdeskundigen (in ieder geval behandelaars in het verpleeghuis, apothekers en arts-microbiologen) moeten worden gedaan en idealiter wordt er een leidraad ontwikkeld vanuit de Verenso om de toepassing van ABR data te vergemakkelijken.

Een leidraad zou gekoppeld kunnen worden aan de bestaande recent ontwikkelde FTO structuur voor de langdurige zorg. (20, 21)

4. Meer inzicht in verklaringen voor lokale verschillen in ABR om strategieën te ontwikkelen ter bestrijding van ABR

Risicofactoren voor ABR in verpleeghuizen kunnen helpen om strategieën te ontwikkelen gericht op het voorkomen van ABR ontwikkeling of verspreiding van ABR. In een secundaire multivariate analyse op data verkregen tijdens de Lasso studie zullen kenmerken van verpleeghuislocaties worden onderzocht op een mogelijke associatie met ABR classificatie.

5. Meer inzicht in de relatie tussen ABR en therapiefalen bij milde infecties zoals cystitis/UWI bij verpleeghuisbewoners

Ondanks meer dan 20% augmentin resistentie in de drie deelnemende zorgorganisaties, met augmentin als eerstekeuze antibioticum in het formularium, wordt niet duidelijk meer therapiefalen gezien door de behandelaars. Of een bacterie gevoelig is of resistent tegen een antibioticum wordt bepaald op basis van de gemeten minimaal remmende concentratie van het antibioticum volgens de criteria (breekpunten) van de EUCAST (EUropean Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing).(22) Deze breekpunten bepalen de classificatie van gevoelig of resistent, waarbij gevoelig betekent een grote kans op therapeutisch succes en resistent een grote kans op therapiefalen. De breekpunten zijn gebaseerd op verschillende gegevens zoals resultaten uit verschillende studies, de wildtype gevoeligheid van de bacterie, de dosis van het antibioticum en de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van een antibioticum.(23) Het gebrek aan ervaren therapiefalen komt overeen met eerder beschreven ervaringen van huisartsen uit het Verenigd Koninkrijk.(24) Bij ernstige infecties zoals sepsis is het bekend dat inadequate empirische therapie door ABR leidt tot slechtere klinische uitkomsten.(25-27) Bij milde infecties is deze associatie ook beschreven,(28) maar is deze minder duidelijk: gemeten antibioticaresistentie altijd correleert niet altijd met therapiefalen.(29, 30) De kans op therapiefalen bij een resistente *E. coli* UWI is driemaal zo hoog vergeleken een UWI met een gevoelige *E. coli*, maar bij de helft van de patiënten is er ondanks gemeten resistentie geen sprake van therapiefalen.(1) Mildere infecties (zoals een cystitis) kunnen ook zonder antibiotica genezen, zoals blijkt uit studies waarbij NSAIDs zijn vergeleken met antibiotica bij jonge, gezonde vrouwen.(31) Een bekend probleem bij verpleeghuisbewoners is de complexiteit van het vaststellen van een urineweginfectie, vanwege het vaak ontbreken van specifieke urineweggerelateerde klachten en de hoge prevalentie aan asymptomatische bacteriurie.(32) Er is veel sprake van overdiagnostiek en overbehandeling van UWIs in het verpleeghuis(33) wat ook kan bijdragen aan de discrepantie tussen relatief veel ABR en gebrek aan

ervaren therapiefalen. Inzicht in de correlatie tussen antibioticaresistentie en therapiefalen in deze patientenpopulatie is belangrijk, omdat dit invloed heeft op de grenswaarde aan maximale acceptabele hoeveelheid resistentie tegen eerstekeuze antibiotica.

Vervolgprojecten zouden kunnen kijken naar de klinische response i.g.v. antibioticaresistentie in deze specifieke populatie. Ten tweede zou het op patiëntniveau koppelen van voorschrijfgegevens met ABR gegevens tijdens het FTO mogelijkheden geven om per verpleeghuisorganisatie inzicht te krijgen in therapiefalen of recidieven ten gevolge van ABR. Tot slot, zou het switchen van antibiotica voor- of direct na beëindigen van een kuur kunnen worden beoordeeld tijdens een FTO als surrogaatmarker voor therapiefalen.

6. Samenwerking tussen de specialist ouderengeneeskunde en arts-microbioloog

Samenwerking tussen de specialist ouderengeneeskunde en arts-microbioloog is essentieel om op een effectieve manier gebruik te maken van ABR data. Wanneer verpleeghuisorganisaties gebruik maken van meerdere laboratoria verdient het aanbeveling om data op te vragen bij het andere laboratorium. Uitdagingen kunnen het gebruik van verschillende meetmethoden en verschillende manieren van rapportage zijn.

Randvoorwaarden toepassen lokale ABR surveillance voor lokale empirische therapie

Er is draagvlak en interesse voor het gebruik van ABR surveillance data bij het bepalen van lokale empirische therapie, maar er zijn een aantal randvoorwaarden waaraan binnen iedere organisatie moet worden voldaan om de ABR data effectief te kunnen gebruiken:

1. Afbakening van de juiste populatie waarbinnen ABR surveillance wordt verricht
2. Consensus over de grenswaarde van maximale acceptabele hoeveelheid resistentie tegen een eerste keuze antibioticum
3. Acties die (kunnen) worden genomen op basis van de resultaten en bij welke mate van resistentie
4. Consensus over de plaatsbepaling van ABR ten opzichte van andere factoren die van invloed zijn op de empirische therapiekeuze
5. Samenwerking met arts-microbioloog en apotheker
6. De resultaatbespreking en implementatie integreren bij het FTO Antibiotica

Voor de uitvoer van populatie, dan wel laboratorium-gerichte surveillance zijn de volgende randvoorwaarden geïdentificeerd

7. Volledige en adequate epidemiologische informatie behorende bij de urinekweek (datum afname, verpleeghuislocatie)
8. Samenwerking met medisch microbiologisch laboratorium, inclusief goede verpleeghuislaboratorium logistiek en transport

Voor een populatie-gerichte surveillance is het daar bovenop nog belangrijk dat er

9. Financiering is voor de kosten aan extra urinekweken
10. Eigenaarschap om de juiste uitvoer te waarborgen: het tijdelijk verruimen van de indicaties voor een urinekweek en alle behandelaars hiervan vergewissen
11. Afstemmen of het laboratorium kan opschalen vanwege de toename in het aantal urinekweken

Dankwoord

Dit project is tot stand gekomen met hulp van verschillende betrokkenen waaronder alle cliënten van de verpleeghuisorganisaties, de deelnemers van de focusgroepen, subsidieverstrekkers (GGD Amsterdam en AMR Zorgnetwerk Noord-Holland Flevoland), stagiaires (Iris Feijen, Roisin Bavalia), contactpersonen in de verpleeghuisorganisaties (Line Dignum, Jessica Edwards, Ellen van der Meer), het laboratorium van Noord-West Ziekenhuisgroep Alkmaar (Wouter Rozemeijer), betrokken apothekers, en AMR zorgnetwerk (Katrijn Rensing en Aletta Kliphuis).

Bijlage 1 Aantal en type bedden deelnemende verpleeghuizen

	Aantal bedden							Totaal
	PG	SOM	GRZ	ELV	PSY	NAH	Hospice	
Organisatie A								
Locatie 1	16	35	0	0	106	0	0	157
Locatie 2	13	35	0	0	0	14	0	62
Locatie 3	26	57	0	5	12	0	0	100
Locatie 4	54	77	0	0	0	0	0	131
Locatie 5	38	0	0	0	0	0	0	38
Locatie 6	23	24	0	6	0	0	9	62
Locatie 7	21	19	0	0	0	0	0	40
Locatie 8	10	48	0	0	0	10	0	68
Subtotaal (% rijtotaal)	201 (30.5%)	295 (44.8%)	0 (0%)	11 (1.7%)	118 (17.9%)	24 (3.6%)	9 (1.4%)	658
Organisatie B								
Locatie 1	43	60	31	5	0	0	0	139
Locatie 2	48	50	0	0	0	0	0	98
Locatie 3	35	70	85	5	0	0	0	189
Locatie 4	49	76	0	18	0	0	0	143
Locatie 5	92	27	0	5	0	0	0	124
Subtotaal (% rijtotaal)	267 (38.2%)	283 (40.5%)	116 (16.6%)	33 (4.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	693
Organisatie C								
Locatie 1	110	90	0	0	0	0	0	200
Locatie 2	0	0	80	0	0	0	0	80
Locatie 3	23	40	0	0	0	0	0	63
Locatie 4	28	0	0	0	0	0	0	28
Locatie 5	21	0	0	0	0	0	0	21
Locatie 6	22	40	0	0	0	0	0	62
Locatie 7	20	0	0	0	0	0	0	20
Subtotaal (% rijtotaal)	224 (47.3%)	170 (35.9%)	80 (16.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	474
Totaal (% rijtotaal)	692 (37.8%)	748 (40.9%)	196 (10.7%)	44 (2.4%)	118 (6.4%)	24 (1.3%)	9 (0.5%)	1.831

PG: Psychogeriatric; SOM: Somatiek; GRZ: Geriatrische revalidatiezorg; ELV: Eerstelijnsverblijf hoog tijdelijk onder behandeling Specialist Ouderengeneeskunde; PSY: Psychiatrie; NAH: Niet aangeboren hersenletsel

Bijlage 2 Interview guide

Algemene informatie:

Naam:

Datum:

Aantal jaar ervaring in oudergeneeskunde:

Afdeling:

Bent u lid van een Infectie Preventie werkgroep of commissie:

Introductie over Project LASSO en LQAS-surveillance door interviewer

Uitgangssituatie:

1. Hoe kijkt u aan tegen antibioticaresistentie in het algemeen?
 - a. Is het een probleem?
 - b. Heeft antibioticaresistentie invloed op hoe u cliënten behandelt? Indien ja: op welke manier beïnvloed antibioticaresistentie uw handelen? Kunt u hier voorbeelden van noemen?
2. Hoe kijkt u naar de huidige antibioticaresistentie surveillance binnen uw organisatie?
 - a. Ziet u daar beperkingen in?
 - b. Welke aspecten vindt u hiervan waardevol?
 - c. In hoeverre is het huidige UWI-behandelbeleid binnen uw organisatie daar nu op gebaseerd?
3. Welke rol speelt antibioticaresistentie surveillance bij het voorkomen dan wel terugdringen van antibiotica resistentie?
4. Heeft u deelgenomen aan een FTO/ DTO over UWIs dit jaar?
 - a. Zo nee, waarom niet?
 - b. Zo ja, waarom wel?
 - c. Hoe gebruikt u deze informatie in de dagelijkse praktijk bij het behandelen van cliënten met UWIs?

Belemmerende en bevorderende factoren:

1. Hoe heeft u de deelname aan Project LASSO ervaren?
 - a. Bent u hierbij tegen problemen aangelopen?
2. Is het wel eens niet gelukt om urine in te sturen?
 - a. Waarom niet?
 - b. Welke situatie?
 - c. Wat voor cliënten?
 - d. Kunt u hier een voorbeeld van geven?
3. Bent u hierbij tegen logistieke problemen aangelopen?
 - a. Vonden deze problemen plaats in hetzelfde verpleeghuis?
 - b. Waarom ging het op de ene locatie wel goed en de andere niet?
4. Heeft u wel eens onnodige urinekweken ingestuurd tijdens Project LASSO?
 - a. Welke situatie / bij wat voor cliënten?
5. Welke dingen gingen wel goed?
6. Heeft u nog suggesties hoe Project LASSO beter uitgevoerd had kunnen worden?

Acceptatie en gebruik

1. Hoe schat u de betrouwbaarheid in van de resistentiedata die u verkregen heeft door middel van LQAS-surveillance?

2. Ziet u meerwaarde in LQAS surveillance in vergelijking met uw huidige surveillance methode? Waarom wel/niet?
3. Denkt u dat LQAS kan bijdragen aan beperken van het AMR-probleem?
 - a. Waarom wel/niet?
4. Op welke manier zou LQAS-surveillance kunnen bijdragen aan de zorg van cliënten met UWIs in het verpleeghuis?
5. Wat gaat u doen met de verkregen resistentiedata uit LQAS?
 - a. Zou u uw voorschrijfgedrag veranderen? (Afhankelijk van de resultaten)
 - b. Wat vindt u dat de organisatie met deze gegevens moet doen?
 - c. Welke problemen verwacht u met het vertalen van de resultaten in het beleid?
 - d. Wat is er voor nodig dat u of uw organisatie de verkregen resistentiedata nuttig kan gebruiken/toepassen?

Haalbaarheid en implementatie:

1. Wat is er nodig om van Project LASSO een structurele, /periodieke surveillance te maken binnen uw organisatie?
2. Hoe vaak vindt u dat (LQAS-)surveillance plaats moet vinden? (om de hoeveel tijd?)
 - a. Waarom zoveel jaar?
 - b. Wie zou dit moeten waarborgen?
 - c. Lukt dit binnen de huidige bezetting?
3. Hoe moeten/kunnen de extra kweken in de studieperiode bekostigd worden?
4. Wie zijn binnen uw organisatie sleutelfiguren bij een toekomstige implementatie?
 - a. En welke rol hebben zij hierin?
5. Wat zou er buiten de organisatie nodig zijn voor een toekomstige implementatie?

Afsluiting

Heeft u nog andere aanvullingen die relevant zijn voor dit onderwerp?

Bijlage 3 Focusgroep guide

De opbouw van de focusgroep bestond uit vragen rondom vijf thema's. De eerste drie thema's werden bediscussieerd met de groep zonder dat we de resultaten (Tabel 3) hadden gepresenteerd. De laatste twee thema's werden besproken tijdens het beoordelen van de resultaten.

Thema 1: huidige empirisch beleid

1. Hoe bepalen jullie de empirische therapie voor urineweginfecties in de praktijk?
 - a. Dus welke antibiotica jullie als eerste en tweede keuze gebruiken voor cystitis en UWI met weefselinvasie?
 - b. Voor wie bepalen jullie empirische therapie?
 - i. Koepel, huis, afdeling, type zorg, anders?
 - ii. Waarom wordt er voor deze groep gekozen? Hoe vergelijkbaar is deze groep?
 - c. Wat beïnvloedt de keuze aan empirische therapie?
 - i. Antibiotica: Toedieningsvorm, bijwerkingen, contra-indicaties, levering, risico's, effectiviteit
 - ii. Patiënt: Type infectie (cystitis / UWI weefselinvasie), kwetsbaarheid, risicofactoren
 - iii. ABR: Mate van resistentie

Thema 2: maximale acceptabele resistentie afkapwaarde voor empirische therapie

1. Welke resistentie afkapwaarde vind je gevoelsmatig acceptabel voor jullie populatie?
 - a. Hetgeen dus betekent dat deze therapie faalt in $x / 100$ voorschriften als je empirisch zou starten zonder van te voren te kweken.
2. Waarom kies je voor dit percentage?
3. Welke factoren hebben invloed op deze cut off? Denk aan jullie verpleeghuissetting
4. In welke (klinische) situaties of presentaties zou een bepaalde afkapwaarde onaanvaardbaar zijn?

Thema 3: Criteria voor lot selectie ten behoeve van lokale ABR surveillance

1. Tijdens Lasso zijn alle cliënten onder behandeling van de Specialist Ouderengeneeskunde per verpleeghuiskoepel van de deelnemende locaties samengenomen als één lot. Wat vinden jullie van deze criteria? Zou er iets anders moeten?
 - a. Lijken alle patiënten in alle koepels op elkaar?
 - b. Of heeft het ene huis meer risicofactoren voor antibiotica resistentie dan het andere mogelijk?
 - c. Wat betekent het in deze studie dat er slechts 8 van jullie huizen hebben meegedaan? Kan je dit extrapoleren naar de andere huizen?

Thema 4: Interpreteren van de classificatie van resistentie in de eigen koepel en met de andere koepels

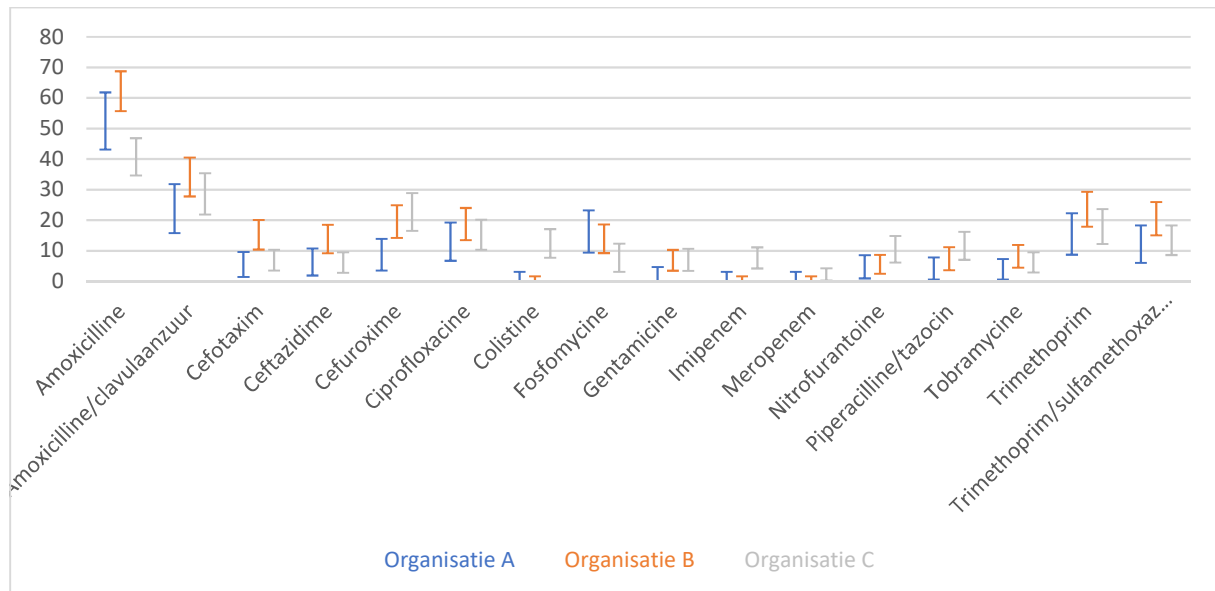
1. Wat vinden jullie van de gepresenteerde resultaten?
 - a. Zijn er bepaalde antibiotica waar jullie focus als eerste op valt?
 - b. Zijn er bepaalde resultaten die jullie verbazen?
 - c. Zou het voor jullie anders zijn moesten deze resultaten een afkapwaarde van 10 of 30% representeren? Waarom wel/niet?

Thema 5: Implementatie

1. Stel we zouden deze resultaten van deze surveillance vanaf morgen willen implementeren.
 - a. Welke vervolgstappen moeten er dan genomen worden? Wat is er nodig? Door wie (behandelgroep)?
 - b. Wat zou dit betekenen voor de praktijk/ het formularium? En is er dan behoefte aan herhaling?

Bijlage 4 Resultaten laboratorium gebaseerde surveillance van antibioticaresistentie *Escherichia coli* en *Klebsiella* spp. in 2022

Resistentieprevalentie *Escherichia coli* en *Klebsiella* spp. met 95%-betrouwbaarheidsintervallen op basis van reguliere laboratoriumdiagnostiek in 2022 aangevraagd vanuit de aan Lasso deelnemende verpleeghuizen van Organisatie A, Organisatie B en organisatie C. Totaal aantal *E. coli* en *Klebsiella* spp. isolaten: 117 (organisatie A), 222 (organisatie B) en 204 (organisatie C)



Referenties

1. van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of Antibiotic Resistance for Patients' Recovery From Common Infections in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(3):371-82.
2. Verhoef L, Roukens M, de Greeff S, Meessen N, Natsch S, Stobberingh E. Carriage of antimicrobial-resistant commensal bacteria in Dutch long-term-care facilities. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2586-92.
3. van Dulm E, Tholen ATR, Pettersson A, van Rooijen MS, Willemsen I, Molenaar P, et al. High prevalence of multidrug resistant Enterobacteriaceae among residents of long term care facilities in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222200.
4. Ginting F, Sugianli AK, Bijl G, Saragih RH, Kusumawati RL, Parwati I, et al. Rethinking Antimicrobial Resistance Surveillance: A Role for Lot Quality Assurance Sampling. *Am J Epidemiol*. 2019;188(4):734-42.
5. van Leth F, den Heijer C, Beerepoot M, Stobberingh E, Geerlings S, Schultsz C. Rapid assessment of antimicrobial resistance prevalence using a Lot Quality Assurance sampling approach. *Future Microbiol*. 2017;12:369-77.
6. Boere TM, van Buul LW, Hopstaken RM, van Tulder MW, Twisk J, Verheij TJM, et al. Effect of C reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing home residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;374:n2198.
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20.
8. Leontjevas R, Gerritsen DL, Koopmans RT, Smalbrugge M, Vernooij-Dassen MJ. Process evaluation to explore internal and external validity of the "Act in Case of Depression" care program in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(5):488 e1-8.
9. Dunne MW, Puttagunta S, Aronin SI, Brossette S, Murray J, Gupta V. Impact of Empirical Antibiotic Therapy on Outcomes of Outpatient Urinary Tract Infection Due to Nonsusceptible Enterobacterales. *Microbiol Spectr*. 2022;10(1):e0235921.
10. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):554-6.
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
12. Auzin A, Spits M, Tacconelli E, Rodriguez-Bano J, Hulscher M, Adang E, et al. What is the evidence base of used aggregated antibiotic resistance percentages to change empirical antibiotic treatment? A scoping review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(7):928-35.
13. Cressman AM, MacFadden DR, Verma AA, Razak F, Daneman N. Empiric Antibiotic Treatment Thresholds for Serious Bacterial Infections: A Scenario-based Survey Study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(6):930-7.
14. Perencevich EN, Kaye KS, Strausbaugh LJ, Fisman DN, Harris AD, Infectious Diseases Society of America Emerging Infections N. Acceptable rates of treatment failure in osteomyelitis involving the diabetic foot: a survey of infectious diseases consultants. *Clin Infect Dis*. 2004;38(4):476-82.
15. Perencevich EN, Harris AD, Kaye KS, Bradham DD, Fisman DN, Liedtke LA, et al. Physicians' acceptable treatment failure rates in antibiotic therapy for coagulase-negative staphylococcal catheter-associated bacteremia: implications for reducing treatment duration. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1734-41.
16. Kaye KS, Harris AD, McDonald JR, Strausbaugh LJ, Perencevich E, Infectious Diseases Society of America Emerging Infections N. Measuring acceptable treatment failure rates for community-acquired pneumonia: potential for reducing duration of treatment and antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(2):137-42.
17. Lancsar E, Louviere J. Conducting discrete choice experiments to inform healthcare decision making: a user's guide. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(8):661-77.
18. Ancillotti M, Eriksson S, Andersson DI, Godskenen T, Nihlen Fahlquist J, Veldwijk J. Preferences regarding antibiotic treatment and the role of antibiotic resistance: A discrete choice experiment. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(6):106198.
19. Verenso. Urineweginfecties bij kwetsbare ouderen 2018 [Available from: <https://www.verenso.nl/kwaliteit/richtlijnen-en-praktijkvoering/richtlijnendatabase/urineweginfecties>.
20. (IVM) IVM. Antimicrobial stewardship (AMS) in het verpleeghuis.

21. (IVM) IVM. Antibioticaresistentie eerste lijn GAIN.
22. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST); [Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints].
23. Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, Canton R, Giske CG, Ivanova M, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):E37-45.
24. Simpson SA, Wood F, Butler CC. General practitioners' perceptions of antimicrobial resistance: a qualitative study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(2):292-6.
25. Flaherty SK, Weber RL, Chase M, Dugas AF, Graver AM, Saliccioli JD, et al. Septic shock and adequacy of early empiric antibiotics in the emergency department. *J Emerg Med.* 2014;47(5):601-7.
26. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(12):2658-65.
27. Micek ST, Hampton N, Kollef M. Risk Factors and Outcomes for Ineffective Empiric Treatment of Sepsis Caused by Gram-Negative Pathogens: Stratification by Onset of Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(1).
28. Butler CC, Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Howard A, Palmer S. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with *E. coli* UTIs. *Br J Gen Pract.* 2006;56(530):686-92.
29. Koh SWC, Ng TSM, Loh VWK, Goh JC, Low SH, Tan WZ, et al. Antibiotic treatment failure of uncomplicated urinary tract infections in primary care. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023;12(1):73.
30. Vallano A, Rodriguez D, Barcelo ME, Lopez A, Cano A, Vinado B, et al. [Antimicrobial susceptibility of uropathogens and outcome following antibiotic treatment for urinary tract infections in primary health care]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(7):418-25.
31. Ong Lopez AMC, Tan CJL, Yabon AS, 2nd, Masbang AN. Symptomatic treatment (using NSAIDS) versus antibiotics in uncomplicated lower urinary tract infection: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):619.
32. Nicolle L. Symptomatic urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria? Improving care for the elderly. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):779-81.
33. van Buul LW, van der Steen JT, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, et al. Antibiotic use and resistance in long term care facilities. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(6):568 e1-13.