

CAT Critically Appraised Topic

Analyse en terugkoppeling van resistentiecijfers

Auteur: Matthijs Oyaert
Supervisor: Apr. Wim Laffut
Datum: 15 mei 2012

CLINICAL BOTTOM LINE

Door de constante toename van de resistentie tegen antibiotica wereldwijd, is het cruciaal om trends in resistentie op te volgen. Deze monitoring wordt uitgevoerd door gebruik te maken van een cumulatief antibiogram [4,6,7,8]. Het K.B. van 12 februari 2008 stelt dat de antibiotica beleidsgroep, in de schoot van het medisch farmaceutisch comité, de taak heeft een bewakingssysteem te ontwikkelen voor resistentie gebaseerd op laboratoriumgegevens. Uit de literatuur blijkt dat er verschillende manieren zijn om aan deze taak te voldoen [36].

Indien men resistentiecijfers wil gebruiken om aanbevelingen te formuleren over empirische therapie wordt aangeraden om duplicaten uit de analyse te excluseren. Hier wordt verder op ingegaan in deze CAT.

Ook wordt aanbevolen om resistentiecijfers jaarlijks te rapporteren. Wanneer men resistentiecijfers over een langere periode analyseert, wordt het effect van een klein aantal isolaten, evenals seizoensvariaties, zoveel mogelijk uitgeschakeld.

Resistentiecijfers kunnen gemakkelijk over- of onderschat worden indien het aantal micro-organismen opgenomen in de statistiek laag is. Daarom wordt aangeraden om minimum 30 isolaten van elk species te includeren alvorens de cijfers te analyseren. Enkel van klinisch relevante micro-organismen en antibiotica worden resistentiecijfers gerapporteerd.

Om optimale antibioticumtherapie in te stellen, kan het interessant zijn om de antibioticum gevoeligheidsresultaten te stratificeren naar verschillende zorgafdelingen, patiëntengroepen of staalherkomst. Tot slot worden nog een aantal additionele berekeningen en analyses besproken die nuttig kunnen zijn om resistentiecijfers op een correcte en heldere manier terug te koppelen naar de clinicus.

Het doel van deze CAT is om evidentie voor het collecteren, analyseren en presenteren van cumulatieve gevoeligheidsresultaten op te zoeken om zo tot een gestandaardiseerde, state of the art, doch werkbare, consensustekst te komen, die mogelijks als basis kan gebruikt worden om enerzijds optimale initiële empirische therapie in te stellen en anderzijds een vergelijk tussen verschillende centra toe te laten.

Het K.B. van 12 februari 2008 stelt dat, in de schoot van het medisch farmaceutisch comité, de taken op het vlak van anti-infectieuze geneesmiddelen waargenomen wordt door de antibiotica beleidsgroep van het ziekenhuis. Eén van die taken bestaat uit het ontwikkelen van een bewakingssysteem voor resistentie dat gebaseerd is op laboratoriumgegevens en beheerd wordt door een geneesheer specialist in de klinische biologie of een apotheker houder van het diploma specialist in klinische biologie, kortom de microbioloog. Dit systeem moet het mogelijk maken om een follow-up en een systematische rapportering over de plaatselijke epidemiologie van de resistente micro-organismen te organiseren. Om aan deze taak te voldoen wordt gebruik gemaakt van het cumulatief antibiogram [36]. Een cumulatief antibiogram is een periodieke samenvatting van de antibioticumgevoeligheid van bacteriële isolaten in het klinisch microbiologisch laboratorium.

In de microbiologie worden antibiogrammen dagelijks gebruikt om de gevoeligheid van een micro-organisme aan een bepaalde reeks antibiotica te evalueren om zo een optimale anti-infectieuze therapie te kunnen instellen. Verder worden de verzamelde antibiogramgegevens geconsulteerd om clinici te begeleiden bij het instellen van de initiële empirische antimicrobiële therapie voor de behandeling van infecties. Deze worden als basis genomen bij beslissingen om een antibioticum al dan niet op het geneesmiddelenformularium te plaatsen. Tot slot worden antibiogrammen gebruikt om de evolutie van resistentie doorheen de jaren binnen het eigen ziekenhuis op te volgen. Om aan deze doelstellingen te voldoen, moeten ze op een gestandaardiseerde en consequente manier samengesteld en gepresenteerd worden. In de literatuur zijn een beperkt aantal richtlijnen beschikbaar voor het collecteren, analyseren en presenteren van cumulatieve antimicrobiële gevoeligheidsresultaten [36]. Eén van die richtlijnen, voor het laatst gepubliceerd in 2009, werd door een werkgroep binnen de CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) opgesteld [5].

Algemeen gebruik van deze aanbevelingen zou het tevens mogelijk maken een vergelijk van de resistentiecijfers tussen de verschillende ziekenhuizen enerzijds en binnen het eigen ziekenhuis anderzijds over de jaren heen uit te voeren, om zo aan de taak opgelegd door het K.B. van 12 februari 2008, te kunnen voldoen.

In 2000 toonde een studie, gecoördineerd door de CLSI, de verschillende manieren voor het rapporteren van resistentiecijfers in Amerikaanse ziekenhuizen aan. De twee belangrijkste

bevindingen van deze studie waren: (i) dat er slechts weinig vergelijk mogelijk is van resistentiecijfers tussen de verschillende zorginstellingen onderling omwille van de grote verscheidenheid in de berekening van resistentiecijfers, (ii) veel laboratoria gebruiken een té simplistische berekeningsmethode, met een sterke neiging tot het overschatten van antibiotica resistentie. Deze bevindingen werden bevestigd door andere studiegroepen [5,10,11,12].

Om een idee te krijgen van de manier van rapportering van resistentiecijfers in onze ziekenhuizen werd steekproefsgewijs een kleine vragenlijst rondgestuurd naar verschillende middelgrote tot grote Vlaamse ziekenhuizen. De tabel in bijlage 1 vat de manier van analyseren en terugkoppelen van resistentiecijfers in deze verschillende centra samen. Uit deze tabel kunnen we concluderen dat in deze verschillende ziekenhuizen verschillende benaderingen toegepast worden voor het analyseren en terugkoppelen van de resistentiecijfers. Daarom is vergelijk van de resistentiecijfers tussen de verschillende centra niet gerechtvaardigd. Dit werd aangetoond door een fictief cumulatief antibiogram op te stellen van een *S. aureus* waar de verschillende berekeningsmethoden voor resistentiecijfers in de verschillende centra op toegepast worden. Voor de eenvoud werd aangenomen dat 20 patiënten geïnfecteerd waren met dezelfde *S. aureus* en dat deze patiënten dezelfde periode van infectie doormaakten. De resultaten worden weergegeven in bijlage 3.

Huidige praktijk Heilig Hart Ziekenhuis (HHZ) Lier

In het HHZ worden de resistentiecijfers jaarlijks voorgesteld en gepresenteerd door de klinisch bioloog-microbioloog op het medisch farmaceutisch comité (MFC) en op een medische kran. In samenspraak met of in specifieke omstandigheden kan analyse frequenter gebeuren (vb. per kwartaal). Duplicaat isolaten (cfr. infra) worden uitgesloten aan de hand van een combinatie van “patient”-, “episode” –en “phenotype” based benadering. De resistentiecijfers worden enkel voor klinisch relevante antibiotica en species (cfr. infra) geanalyseerd, onafhankelijk van het aantal isolaten. Trends in resistentie worden eveneens gerapporteerd vanaf 2006. In routine gebeurt stratificatie tussen de verschillende patiënten afdelingen of staaltypes niet. Wel wordt een onderscheid gemaakt tussen ambulante en gehospitaliseerde patiënten.

QUESTION(S)

- 1) Welke evidentie is er in de literatuur terug te vinden over het cumulatief antibiogram en wat vertelt deze ons over:
- de inclusie van duplicaat isolaten
 - de frequentie van analyse
 - de stratificatie van resultaten
 - het aantal isolaten
 - antibiotica en species
 - verdere berekeningen

SEARCH TERMS

- 1) Pudmed MeSH Database: “Cumulative antibiogram” [MeSH], “Antibacterial resistance” [MeSH], “Resistance” [MeSH], “Analysis” [MeSH], “Presentation” [MeSH], “CLSI” [MeSH], “Surveillance” [MeSH], “Reporting” [MeSH], “Stratification” [MeSH]
- 2) The Cochrane Library (<http://www.update-software.com/cochrane>)
- 3) SUM search (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>)
- 4) UpToDate, online version 20:4 – C20.6 (2012)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

Guidelines and Recommendations

1. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Warren J.V. et al. *Clin Infect Dis.* 1999; 29:745-758
2. Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie ONERBA France, 2000
3. ESCMID study group report: European recommendations for antimicrobial resistance surveillance, *Clinical microbiology Infectiology.* 2004; 10:349-383
4. 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; 44:159-77
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2009). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline – Third edition M39-A3, CLSI, Hindler, J.F., USA

Original Articles

6. Surveillance of antimicrobial resistance- what, how and whither? Bax R. et al. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:316-325
7. Antimicrobial resistance is a major threat to public health. Wise R. et al. *Br Med J* 1998; 317:609-610
8. The emergent needs for basic research, education, and surveillance of antimicrobial resistance. Jones R.N. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25:153-161
9. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the clinical and laboratory standards institute. Hindler J.F. et al. *Clin Infect Dis* 2007; 44:867-873
10. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility data (antibiograms) substantial variability across medical centers in the United States. Lautenbach E. et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:409-412
11. Are United States hospitals following national guidelines for the analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility data? J. Ernst E. et al. *Diagn Microb Infect Dis* 2004; 49:141-145
12. Nationwide antibiogram analysis using NCCLS M39-A guidelines. Zapantis A. et al. *J Clin Microbiol* 2004; 43:2629-2634
13. Effects of duplicate and screening isolates on surveillance of community and hospital antibiotic resistance. Magee J.T. et al. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:155-162
14. Effect of duplicate isolates of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on antibiogram data. Horvat R. et al. *J Clin Microbiol* 2003; 41:4611-4616
15. Criteria of time and antibiotic susceptibility in the elimination of duplicates when evaluating resistance frequencies. Rodriguez J. C. et al. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:132-134
16. Effect of removal of duplicate isolates on cumulative susceptibility reports. White R. et al. *Diagn Microb Infect Dis* 2001; 39:251-256
17. Effect of excluding duplicate isolates of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* in a 14-year consecutive database. Sundqvist M. et al. *J Antimicrob Chemother* 2007; 49:913-918
18. Antibiotic resistance: effect of different criteria for classifying isolates as duplicates on apparent resistance frequencies. Shannon K.P. et al. *J Antimicrobial Chemother* 2002; 49:201-204
19. Influence of various criteria for elimination of duplicates when calculating the prevalence and antibiotic susceptibility of microorganisms associated with urinary tract infections. Cebrian L. et al. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:49-52
20. Validation of the NCCLS proposal to use results only from the first isolate of a species per patient in the calculation of susceptibility frequencies. Shannon K.P.; French G.L. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:965-969
21. Stratification of cumulative antibiograms in hospitals for hospital unit, specimen type, isolate sequence and duration of hospital stay. Kuster S.P. et al. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1451-1461

22. Comparisation of unit-specific and hospital-wide antibiograms: potential implications for selection of empirical antimicrobial therapy. Binkley S. et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:682-687
23. Comparisation of susceptibility to β -lactam antimicrobial agents among bacteria isolated from intensive care units. Pierson C.L. et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:19-30
24. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002. Flamm R.K. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2431-2436
25. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. Styers D. et al. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5:2
26. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). Pfaller M.A. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1762-1770
27. Antimicrobial susceptibility in gram-negative bacteremia: are nosocomial isolates really more resistant? McGowan J.E. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1855-1859
28. Antimicrobial susceptibility pattern comparisation among intensive care unit and general ward gram-negative isolates from the meropenem yearly susceptibility test information collection program (USA). Rhomberg P.R. et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 52:57-62
29. Antibiotic susceptibility in the surgical intensive care unit compared with the hospital wide antibiogram. Kaufman D. et al. *Arch Surg* 1998; 133:1041-1045
30. Consequences of combining cystic fibrosis- and non-cystic fibrosis-derived *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic susceptibility results in hospital antibiograms. Bosso J.A. et al. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1946-1949
31. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. Namias N. et al. *J Trauma* 2000; 49:638-646
32. Comparisation of hospital-wide and unit-specific cumulative antibiograms in hospital- and community-acquired infection. Lamothe F. et al. *Infection* 2010; 38:249-253
33. Comparisation of trends in resistance rates over 3 years calculated from results for all isolates and for the first isolate of a given species from a patient. Lee S. et al. *J Clin. Microbiol* 2004; 42:4776-4779

Reference Works, Handbooks and Databases

34. Instituut OD volksgezondheid en surveillance activiteiten, jaarverslagen; Ducoffre G. Jaarverslag van de surveillance van infectieuze aandoeningen door een netwerk van peillaboratoria, 2010 + Epidemiologische trends 1983-2009

Posters, “grey literature”, presentaties

35. BAPCOC 2nd National study day 15 December 2007: Improving antibiotic prescribing in hospitals.
Workshop 3: How to perform antibiotic resistance surveillance to guide local empirical therapy?
36. Koninklijk Besluit 12 februari 2008 tot wijziging van het Koninklijk Besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erken, *Belgisch Staatsblad* 28 maart 2008, 91.

I. Duplicaat isolaten

Een duplicaat isolaat wordt gedefinieerd als identieke bacteriële species geïsoleerd uit een patiënt na een eerste cultuur positief voor dit species. Vooral in de ziekenhuissetting worden frequent meerdere identieke isolaten geïsoleerd bij dezelfde patiënt. Deze isolaten behoren al dan niet tot dezelfde bacteriestam. Inclusie van de gevoeligheidsresultaten van al deze species geïsoleerd bij dezelfde patiënt is van grote diagnostische waarde. In het kader van infectie controle, verzekering van de kwaliteit van de zorg binnen het ziekenhuis, detectie van zeldzame fenotypes en het opvolgen van de ontwikkeling van resistente micro-organismen in een patiënt over een bepaald tijdsinterval, wordt inclusie van al deze gevoeligheidsresultaten dan ook sterk aangeraden [3,5,9]. Desalniettemin kan het opnemen van meerdere (identieke) isolaten bij dezelfde patiënt in de analyse van cumulatieve antibiotica gevoeligheidsresultaten over een bepaalde tijdsperiode de graad van resistentie of gevoeligheid overschatten. Het eerste geval; overschatting van resistentie, komt vooral bij patiënten die gedurende een langere tijd in het ziekenhuis verblijven, en die geïnfecteerd zijn met micro-organismen waar antibioticaresistentie frequent voorkomt (vb. methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*,...) evenals patiënten die complexere behandelingsschema's volgen. Dergelijke groepen van patiënten worden van naderbij opgevolgd door o.a. op een frequentere basis stalen af te nemen. Het gevolg is dan ook dat indien men de benadering volgt om alle isolaten van een patiënt te includeren in een statistiek, de resistentiecijfers zullen neigen in de richting van deze eerder uitzonderlijke patiëntengroepen, en men de resistentie gaat overschatten. Daarom wordt in de richtlijnen aangeraden om duplicaat isolaten uit de resistentiecijfers te elimineren [2,5,9]. Resistentiecijfers die te gevoelig zijn zorgen voor een suboptimale empirische therapie; resistentiecijfers die de graad van resistentie in het ziekenhuis overschatten kunnen er o.a. voor zorgen dat een te toxisch of te duur antibioticum aan de patiënt toegediend wordt [16]. Verschillende benaderingen kunnen gevolgd worden om duplicaten in een statistiek te identificeren. In de volgende paragrafen wordt een overzicht gegeven van deze verschillende methoden [5].

A) 'Isolate-based' schattingen

In de 'isolate-based' schatting worden alle gevoeligheidsresultaten van alle isolaten van een species bij een patiënt in de statistiek van de resistentiecijfers geïnccludeerd. Ook hetzelfde species dat meerdere keren bij dezelfde persoon geïsoleerd werd, wordt meegenomen. Wanneer het patiënten betreft die gedurende langere tijd in het ziekenhuis worden opgenomen, bij wie de huidige therapie faalt of personen met een complexe klinische voorgeschiedenis; zorgt dit voor een overschatting van de resistentiecijfers.

B) 'Patient-based' schattingen

Bij 'patient-based' algoritmen draagt elke patiënt in gelijke mate bij tot de schatting van de gevoeligheidsresultaten van isolaten. Dergelijke schattingen zijn klinisch en epidemiologisch relevant. Bovendien hebben deze schattingen ook praktisch een aantal voordelen: de berekening ervan is eenvoudig en men moet minder veronderstellingen maken dan bij de 'episode'- of 'phenotype-based' benaderingen (cfr. infra). Binnen de 'patient-based' benadering zijn verdere onderverdelingen mogelijk.

i. Eerste isolaat per patiënt

In deze benadering wordt enkel het eerste isolaat van een bepaald species geïsoleerd uit elke patiënt gedurende het bestudeerde tijdsinterval van resistentie in de statistiek geïnccludeerd, ongeacht het gevoeligheidspatroon van het micro-organisme, staalherkomst of staaltype. Afhankelijk van het tijdsinterval dat men definieert als limiet om het eerste isolaat in de statistiek op te nemen zal men hogere of lagere resistentiecijfers bekomen (cfr. infra).

ii. Meest resistente/meeste gevoelige interpretatie per patiënt

Berekening van resistentiecijfers op basis van dit criterium includeert enkel de meest resistente of meest gevoelige interpretatie die waargenomen wordt per antibioticum getest op alle isolaten van een bepaald species van een individuele patiënt. Schatting van resistentiecijfers op basis van het meeste resistente micro-organisme per patiënt is het 'worst case' scenario voor 'patient-based' resistentiecijfers. Anderzijds is de toepassing van het meest gevoelige micro-organisme per patiënt het 'best-case' scenario. Wanneer men een vraag als: 'Welk

percentage van de patiënten heeft minstens één MRSA isolaat?', wil beantwoorden, kan men gebruik maken de meeste resistente interpretatie per patiënt.

iii. *'Weighted-average' schattingen*

Bij de berekening van resistentiecijfers op basis van de gemiddelde gevoeligheid worden alle isolaten van een bepaald species per patiënt geïnccludeerd. De gemiddelde gevoeligheid voor elk antibioticum wordt berekend voor alle isolaten van een bepaald species per patiënt. De totale gevoeligheid van een bepaald micro-organisme aan een bepaald antibioticum wordt vervolgens berekend als het totale gemiddelde van de individuele gemiddeldes per patiënt.

C) *'Episode-based' schattingen*

In deze benadering worden herhaalde isolaten van hetzelfde species bij dezelfde patiënt geëlimineerd uit de analyse van resistentiecijfers volgens een vooraf vastgelegde tijdsperiode binnen dewelke men een isolaat als een duplicaat beschouwt. Verschillende studies werden uitgevoerd om het effect van de tijdsperiode op de resistentiecijfers van naderbij te bekijken (cfr. infra).

D) *'Phenotype-based' schattingen*

Bij een 'phenotype-based' schatting, wordt de focus gelegd op specifieke bacteriële stammen, die gedefinieerd worden m.b.v. fenotypische karakteristieken. Eén van die karakteristieken is het antibioticum gevoeligheidspatroon. In een eerste berekeningsbenadering gaat men kijken naar een majeur verschil in één op voorhand gedefinieerd antibioticum. In een tweede berekeningsbenadering gaat men enkel kijken naar een majeur verschil in om het even welk antibioticum. In beide benaderingen wordt er ook nog een onderscheid gemaakt tussen consecutieve en niet-consecutieve manieren van excluderen. Consecutieve isolaten worden telkens geïnccludeerd wanneer het gevoeligheidsresultaat voor een antibioticum verschilt tussen twee opeenvolgende isolaten. Bij niet-consecutieve isolaten gaat men kijken naar alle isolaten van die patiënt en includeert men enkel die isolaten die een verschillend resultaat opleveren voor een antibioticum.

Afhankelijk van de benadering die gebruikt wordt om duplicaat isolaten te elimineren uit de analyse van resistentiecijfers zullen andere isolaten in de analyse opgenomen worden. Dit wordt geïllustreerd in onderstaande tabellen (tabel 1 en 2).

Isolate	Hospitalization day	Specimen source	Antimicrobial tested					
			Clin	Ery	Gen	Pen	Ox	Van
1	1	Wound (toe)	S	S	S	R	S	S
2	7	Blood	R	R	R	R	R	S
3	20	Wound (foot)	R	R	S	R	R	S
4	32	Wound (foot)	R	R	R	R	R	S

Tabel 1: Gevoeligheidsresultaten van *Staphylococcus aureus* geïsoleerd bij één patiënt op verschillende hospitalisatiedagen en uit verschillende staaltypes [9]. (Clin: clindamycine; Ery: erythromycine; Gen: gentamycine; Pen: penicilline; Ox: oxacilline; Van: vancomycine)

Algorithm	Isolates included in the analysis ^a
Isolate based (all isolates)	1, 2, 3, 4
Patient based (first isolate per patient)	1
Episode based (first isolate per episode)	
7-Day interval from initial isolate	1, 3, 4
7-Day interval from previous isolate	1, 3, 4
30-Day interval from initial isolate	1, 4
30-Day interval from previous isolate	1
Resistance phenotype based (first isolate per phenotype)	
Major difference in any antimicrobial result	
Consecutive isolates	1, 2, 3, 4
Nonconsecutive isolates	1, 2, 3
Major difference in oxacillin result	
Consecutive isolates	1, 2
Nonconsecutive isolates	1, 2

Tabel 2: Overzicht van de isolaten die geïnccludeerd zouden worden in de analyse van resistentiecijfers volgens de verschillende benaderingen [9].

Discussie

Om de impact van de verschillende benaderingen op de schattingen van de resistentiecijfers na te gaan, wordt in de volgende tabel de vier besproken berekeningsalgoritmen toegepast op de gevoeligheidscijfers van *S. aureus* en *P. aeruginosa* (tabel 3).

Pathogen, algorithm	No. of isolates	Susceptible isolates, %
<i>S. aureus</i>		
Patient based (first isolate per patient)	1439	55
Episode based (30-day interval)	1615	53
Phenotype based		
Major difference in oxacillin result	1467	55
Major difference in any antimicrobial result	1536	54
Isolate-based (all isolates)	2192	49
<i>P. aeruginosa</i>		
Patient based (first isolate per patient)	742	70
Episode based (30-day interval)	864	69
Phenotype based		
Major difference in ciprofloxacin result	767	69
Major difference in any antimicrobial result	919	66
Isolate based (all isolates)	1445	62

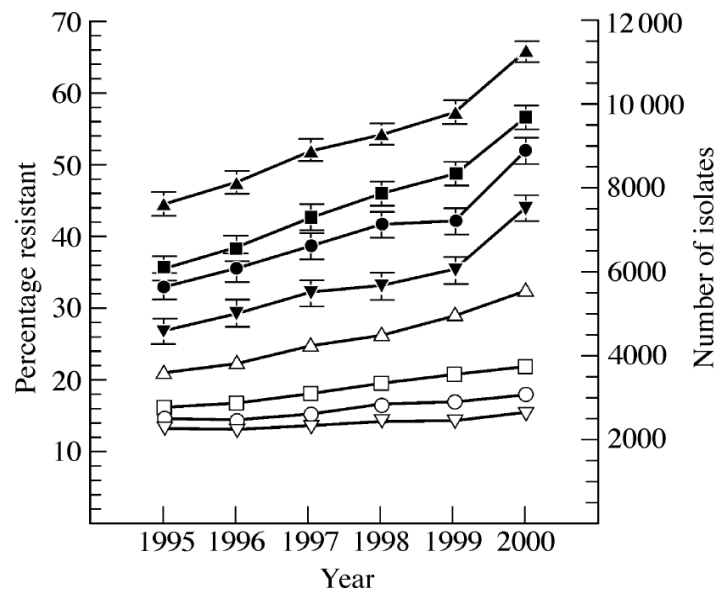
Tabel 3: Toepassing van de 5 verschillende berekeningsalgoritmen: (1) eerste isolaat per patiënt; (2) eerste isolaat per episode met een tijdsinterval van 30 dagen tussen opeenvolgende isolaten; (3) eerste isolaat per fenotype, dat gedefinieerd wordt als major (resistentie-gevoelig) verschil in gevoeligheid aan oxacilline (voor *S. aureus*) of aan ciprofloxacin (voor *P. aeruginosa*) tussen opeenvolgende isolaten; (4) eerste isolaat per resistent fenotype, gedefinieerd als major (resistent-gevoelig) verschil in het resultaat voor elk antibioticum dat getest werd; (5) een isolaat gebaseerd algoritme in dewelke alle isolaten gelijkwaardig bijdragen tot de globale schatting van het percentage gevoeligheid [9].

Uit tabel 1 kunnen een aantal conclusies getrokken worden. Zoals eerder vermeld zullen de isolaat gebaseerde benaderingen in dewelke alle isolaten betrokken worden over het algemeen de resistentiecijfers overschatten. Dit is in het bijzonder van toepassing op ziekenhuiskiemmen (vb. *S. aureus* en *P. aeruginosa*) die geassocieerd worden met verlengde infecties. Deze kiemen worden herhaald in cultuur gebracht, en hebben dus een grotere invloed op de resistentiecijfers. In de ambulante setting (vb. *S. pneumoniae*), waar microbiologische documentering minder evident is, zijn herhaalde isolaten minder frequent. Bij het vergelijk van resistentiecijfers tussen een ziekenhuis -en een ambulante setting is het dus noodzakelijk om rekening te houden met het verschil in deze herhaalde isolaten tussen beide groepen patiënten [3].

Ten tweede blijkt dat men in de grote meerderheid van de gevallen met ‘*patient*’-, ‘*episode*’-, en ‘*phenotype-based*’ benaderingen vergelijkbare schattingen van resistentiecijfers zal bekomen. Echter, bij ‘*episode*’- en ‘*phenotype-based*’ benaderingen zullen de resultaten van de resistentiecijfers beïnvloed worden door patiënten die langer of frequenter in het ziekenhuis verblijven in vergelijking met ‘*patient-based*’ benaderingen. Gezien de groep van patiënten met meerdere episoden of met meerdere fenotypes langer in het ziekenhuis verblijven, zullen schattingen van resistentiecijfers bij deze benadering hoger liggen dan wanneer men ‘*patient-based*’ benaderingen gebruikt. Deze tendens is zeker van toepassing voor *P. aeruginosa*, die als gevolg van mutatie, co-infectie of kolonisatie met meerdere klonen, een grote heterogeniteit aan resistentiefenotypes kan ontwikkelen [9].

Ten derde kan de benadering die gebruikt wordt om een episode of fenotype te beschrijven een belangrijke impact hebben op de schatting van de resistentiecijfers. Dit is vooral van toepassing voor micro-organismen die geassocieerd worden met nosocomiale infecties [9].

Het effect van de episode op de resistentiecijfers werd duidelijk aangetoond in een studie van Shannon et al. In onderstaande figuur wordt de resistentie van *S. aureus* isolaten aan methicilline over zes jaar weergegeven (figuur 1).



Figuur 1: resistentie van *S. aureus* isolaten aan methicilline van gehospitaliseerde patiënten. De frequentie van resistentie werd vergeleken voor alle staaltypes. Als tijdsinterval voor duplicaten werd 5 (▲), 30 (■) of 365 (●) dagen genomen. De error bars toont het 95% betrouwbaarheidsinterval. De corresponderende open symbolen geven het totaal aan isolaten van patiënten weer na exclusie van de duplicaten binnen 5, 30 of 365 dagen. De frequentie van resistentie van klinische stalen alleen werd ook geanalyseerd. (▼ of ▽; exclusie van de screeningsresultaten) De gesloten symbolen tonen het percentage resistentie. De open symbolen tonen het totaal aantal isolaten [18].

Over het algemeen was een stijging in methicilline resistentie waarneembaar, onafhankelijk van de criteria die werden gebruikt om een duplicaat isolaat te definiëren. Wanneer een tijdsinterval van 5 dagen werd vastgelegd, zag men een significante stijging in resistentie van 8%, in vergelijking met 30 dagen als interval. Een significante stijging van 10% resistentie werd waargenomen wanneer men het 5 dagen interval vergeleek met het 365 dagen interval. De resistentiedaling tussen 30 en 365 dagen was kleiner, en statistisch niet statistisch. Diverse studies hebben het effect van het tijdsinterval voor het excluseren van duplicaat isolaten onderzocht. Hoe groter het ingestelde tijdsinterval, hoe kleiner het aantal isolaten geïncubeerd in de analyse en hoe lager de resistentiecijfers [13,15,16,17,18,19,20,32]. Indien men resistentiecijfers wil gebruiken om aanbevelingen te formuleren over initiële empirische therapie, wordt minimaal aangeraden om het eerste isolaat per analyseperiode bij elke patiënt te includeren in de berekeningen van de resistentiecijfers [5].

'Episode'- en 'phenotype'-gebaseerde benaderingen zijn moeilijker toepasbaar in de praktijk, doch geven een betere weergave van de resistentieproblematiek in een ziekenhuis. Omdat de integratie van deze benaderingen in de laboratoriumsoftware niet altijd eenvoudig is, in vergelijking met de 'patient-based' benadering, moet men opletten met vergelijkingen tussen verschillende ziekenhuizen. Reeds enige tijd terug (2007), werd op het gebruikersoverleg van laboratoria met het "GLIMS" LIS-systeem (GUM, Glims Users Microbiology, waarbij ook het HHZ Lier aanwezig is) overeengekomen dat duplicaat isolaten uitgesloten worden indien er 2 majeure verschillen (resistent vs. gevoelig) of vier mineure verschillen (resistent vs. intermediair vs. gevoelig) in het gevoeligheidspatroon gedetecteerd worden. Er wordt zowel gekeken naar het verschil tussen alle opeenvolgende isolaten als naar het verschil van een later isolaat met het eerste isolaat. Men heeft bijvoorbeeld een patiënt waarbij men 5 maal een *P. aeruginosa* isoleert. Kiem 1 is het eerste isolaat Voor kiem 5 wordt gekeken naar het verschil in antibiogram met kiem 4. Dit is het verschil tussen 2 opeenvolgende isolaten van een reeks. Er wordt echter ook gekeken naar het verschil tussen kiem 5 en kiem 1. Dit is het verschil tussen het eerst en laatste isolaat van een reeks. Tussen 2 opeenvolgende isolaten worden er maximum 2 punten toegelaten, tussen het eerste en het laatste isolaat maximum drie punten (1 punt is één majeur verschil; 0,5 punten ins één mineur verschil).

Klinische vs. screeningstalen

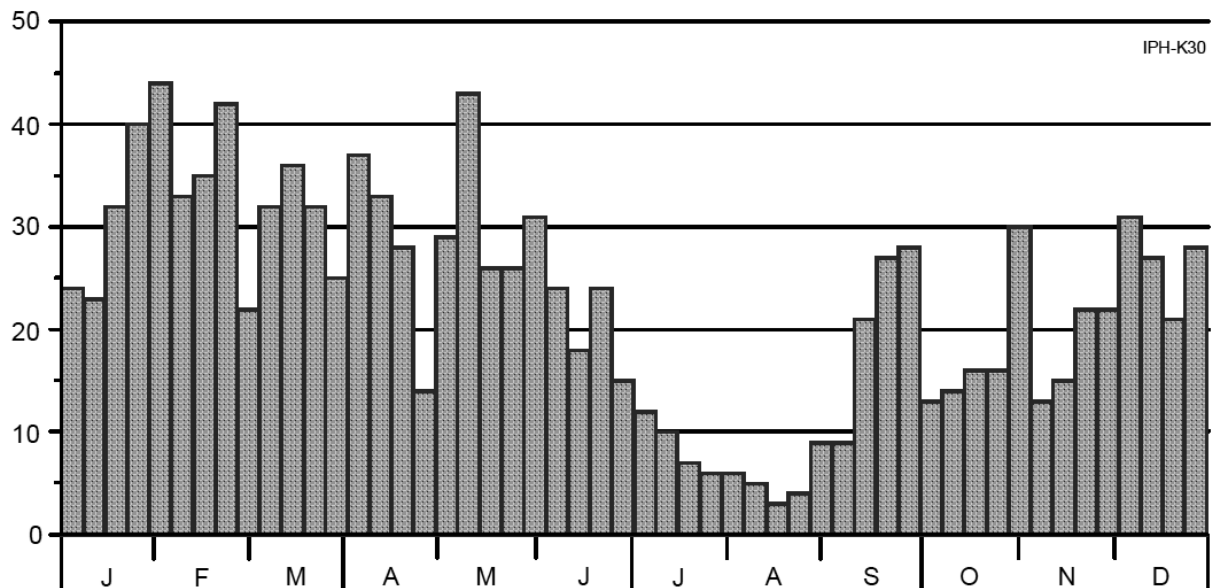
Sommige resistente micro-organismen, zoals vb. MRSA en vancomycine resistente enterokokken (VRE), worden vaak opgespoord in het kader van screeningsprogramma's. Kolonisatie met deze micro-organismen kan gedurende jaren aanhouden. Screeningsisolaten hebben een belangrijke invloed op de resistentiecijfers, des te meer wanneer men dit type stalen frequenter afneemt. Inclusie van deze stalen zorgt er dan ook voor dat de graad van resistentie overschat wordt. Uit figuur 1 is het effect van deze resistente screeningsisolaten op de resistentiecijfers duidelijk zichtbaar. Men zag een significante daling van de resistentie (6-10%) indien screeningsisolaten genegeerd werden. Deze bevindingen worden bevestigd in verschillende andere studies [13,14]. In de CLSI-richtlijn raadt men dan ook aan om deze isolaten niet in de statistieken op te nemen, omdat ze een verkeerde voorstelling geven (overschatten de resistentie) van de types isolaten die men verwacht bij patiënten bij wie men een infectie vermoedt [5].

Conclusie 1: in het HHZ zullen duplicaat isolaten uitgesloten worden indien er 2 majeure (resistent vs. gevoelig) of 4 mineure (resistent vs. intermediair vs. gevoelig) verschillen in het gevoeligheidspatroon waargenomen worden over een tijdsinterval van één analyseperiode. Er wordt zowel gekeken naar het verschil tussen opeenvolgende isolaten als naar het verschil van het laatste isolaat met het eerste isolaat (cfr. vb. *Pseudomonas supra*).

Conclusie 2: in het HHZ zullen screeningstalen uit de analyse van resistentiecijfers uitgesloten worden.

2. Frequentie van analyse

De frequentie waarmee resistentiecijfers geanalyseerd worden is afhankelijk van wat men wil bekomen met de analyse van resistentiecijfers. Met het oog op het bepalen van de initiële empirische therapie voor een bepaald species, evenals het vergelijken van resistentie op lokaal, nationaal of internationaal niveau, is het voldoende om data te analyseren die gecollecteerd werden over een langere tijdsperiode. De CLSI M39-3A richtlijn raadt in dit geval aan om data minstens jaarlijks te analyseren en rapporteren. Meer frequente analyse kan uitgevoerd worden indien men beschikt over grote aantallen isolaten die getest werden op antibioticagevoeligheid, wanneer men de gevoeligheid van species aan nieuwe antibiotica wil gaan bepalen, of wanneer klinisch belangrijke veranderingen optreden in antibioticagevoeligheid. Deze veranderingen houden bijvoorbeeld in dat nieuwe resistentiemechanismen opduiken, dat micro-organismen ongewone resistentiepatronen gaan vertonen, enz. . De presentatie van data op een meer frequente basis kan enerzijds beïnvloedt worden door seizoensvariaties in resistentiecijfers. Dit is bijvoorbeeld het geval voor invasieve infecties (vaak gerelateerd aan pneumonie) met *S. pneumoniae* [3,5].



Figuur 2: Seizoensvariatie in het aantal invasie *S. pneumoniae* isolaten in België in 2010 [31].

Rond de jaarwisseling ziet men meestal een piek van invasieve *S. pneumoniae* isolaten, die dan daalt tot midden augustus, waarna het aantal weer gedurende de herfst en wintermaanden (zie figuur 2). De proportie van penicilline resistente *S. pneumoniae* isolaten blijkt hoger te zijn

gedurende de zomermaanden. Het verschil in penicilline resistentie tussen de zomer en wintermaanden blijkt echter niet significant te zijn [3].

Anderzijds kan de analyse van resistentiecijfers op een meer frequente basis gecompliceerd worden door het klein aantal isolaten dat men kan includeren over een specifieke periode (cfr. infra). In bijlage 2 wordt een overzicht gegeven van de gevoeligheid van *E. coli* (data HHZ) aan antibiotica over verschillende periodes. Zoals in de CLSI richtlijn kunnen we concluderen dat het interessanter is om gedurende een langere periode (vb. 1 jaar) te analyseren. Wanneer men over een kortere periode analyseert kunnen de cijfers méér beïnvloedt worden door micro-organismen met een hogere graad van resistentie of meer uitzonderlijke types van resistentie.

Conclusie 3: omwille van de seizoensvariatie in resistentie bij sommige species en de complicatie van een te klein aantal isolaten bij frequentere analyse, zal in het HHZ geopteerd worden om de resistentiecijfers jaarlijks te gaan analyseren en rapporteren. Enkel op specifieke indicatie zal een tussentijds rapport opgemaakt worden.

3. Aantal isolaten

Resistentiecijfers kunnen gemakkelijk over- of onderschat worden indien het aantal micro-organismen opgenomen in de statistiek laag is. In de CLSI M39-A3 richtlijn wordt aanbevolen om enkel micro-organismen in de analyse van resistentiecijfers op te nemen voor dewelke minimum 30 isolaten van een welbepaalde species geïncubeerd kunnen worden. Indien men over minder dan 30 isolaten beschikt, kan men de reden hiervoor best toelichten. De verschillende species kunnen dan in hun genusgroep onderverdeeld en gerapporteerd worden (bv. *Salmonella* spp.). Er wordt tevens sterk aangeraden om het aantal isolaten van een welbepaalde species te vermelden bij het cumulatief antibiogram, zodat de gebruiker een idee heeft van de nauwkeurigheid van het rapport en weet op welk aantal isolaten de resistentiecijfers gebaseerd zijn. Het effect van het aantal isolaten op de betrouwbaarheid van de resistentiecijfers kan aangetoond worden door het berekenen van de betrouwbaarheidsintervallen. Dit wordt aangetoond in tabel 4.

Sample Size	Susceptible or Resistant Rate																	
	10%		20%		30%		40%		50%		60%		70%		80%		90%	
10	0	45	3	56	7	65	12	74	19	81	26	88	35	93	44	97	55	100
20	1	32	6	44	12	54	19	64	27	73	36	81	46	88	56	94	68	99
30	2	27	8	39	15	49	23	59	31	69	41	77	51	85	61	92	73	98
40	3	24	9	36	17	47	25	57	34	66	43	75	53	83	64	91	76	97
50	3	22	10	34	18	45	26	55	36	64	45	74	55	82	66	90	78	97
60	4	21	11	32	19	43	28	53	37	63	47	72	57	81	68	89	79	96
70	4	20	11	31	20	42	28	52	38	62	48	72	58	80	69	89	80	96
80	4	19	12	30	20	41	29	52	39	61	48	71	59	80	70	88	81	96
90	5	18	12	30	21	41	30	51	39	61	49	70	59	79	70	88	82	95
100	5	18	13	29	21	40	30	50	40	60	50	70	60	79	71	87	82	95
200	6	15	15	26	24	37	33	47	43	57	53	67	63	76	74	85	85	94
400	7	13	16	24	26	35	35	45	45	55	55	65	65	74	76	84	87	93
600	8	13	17	23	26	34	36	44	46	54	56	64	66	74	77	83	87	92
1000	8	12	18	23	27	33	37	43	47	53	57	63	67	73	77	82	88	92

Tabel 4: effect van het aantal isolaten op de betrouwbaarheid van de resistentiecijfers. De eerste kolom toont het aantal isolaten (verticaal) en de graad van de gevoeligheid (horizontaal). De tweede en derde kolom tonen respectievelijk de onderste -en bovenste betrouwbaarheidslimieten voor het 95% betrouwbaarheidsinterval indien 10% van de kiemen die gevoelig zijn. Als bijvoorbeeld van 30 *S. pneumoniae* isolaten er 27 gevoelig zijn (90%) aan erythromycine, is het 95% betrouwbaarheidsinterval gelegen tussen 73% en 98%. Men kan dus met 95% zekerheid zeggen dat het juiste percentage gevoeligheid gelegen is tussen 73% en 98% [5].

Uit deze tabel kan men afleiden dat hoe meer isolaten men in een statistiek kan includeren, hoe hoger de betrouwbaarheid van het gerapporteerde percentage gevoeligheid is

(vernaauwing betrouwbaarheidsinterval). Resistentiecijfers worden echter minder betrouwbaar indien het aantal isolaten geïncubeerd in de statistiek erg laag is.

Betekent een groter aantal isolaten dan meer frequente analyse? Onnauwkeurige analyse van resistentiecijfers wordt vaak veroorzaakt omdat men een te klein aantal isolaten includeert in de analyse. De aanwezigheid van een groter aantal isolaten leidt er echter niet toe dat men de resistentiecijfers op een meer frequente basis moet gaan rapporteren. De frequentie van rapporteren is zoals reeds werd aangehaald afhankelijk van het doel dat men wil bereiken met het rapporteren van de resistentiecijfers. Wel is het zo dat trends in resistentie gemakkelijker gedetecteerd worden indien grotere hoeveelheden isolaten aanwezig zijn. Zo is fluoroquinolone resistentie in *E. coli* gemakkelijker te detecteren indien meerdere *E. coli*'s in de statistiek worden opgenomen. Daarentegen zijn voor het detecteren van onverwachte of nieuwe resistentiemechanismen (vb. Carbapenemase Producerende *Enterobacteriaceae* (CPE)) geen grote hoeveelheden isolaten nodig. Een groter aantal data is daarentegen wel nuttig om stratificatie van de resultaten uit te voeren (cfr. infra) [3].

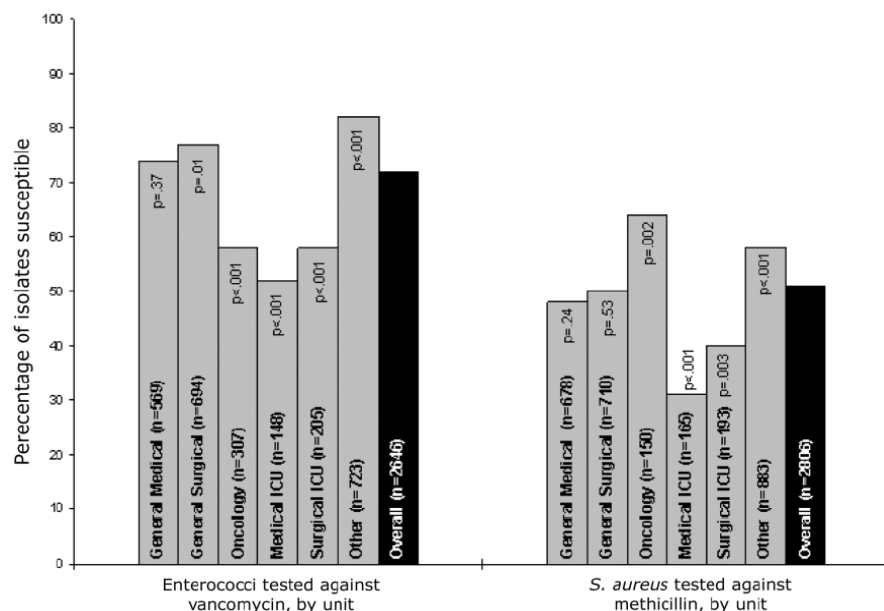
Conclusie 4: omwille van de hogere betrouwbaarheid van de resistentiecijfers zullen in het HHZ Lier enkel die species geïncubeerd worden waarvan men 30 isolaten heeft. Indien men minder dan 30 isolaten per species bekomt, zal gegroepeerd worden per genus. Indien men dan nog niet aan 30 isolaten komt, zullen deze species niet verwerkt worden in de resultaten.

4. Stratificatie van resistentiecijfers

In sommige gevallen is het nuttig om resistentiecijfers te gaan stratificeren. Om hieraan te voldoen kunnen resistentiecijfers gestratificeerd worden. Hieronder worden de meest relevante manieren besproken.

4.1. Stratificatie per afdeling

Verschillende studies tonen aan dat het zinvol kan zijn om data te stratificeren tussen de verschillende ziekenhuis afdelingen onderling. In de studie van *Binkley et al.* vond men grote significante verschillen in resistentiecijfers tussen de verschillende zorgenafdelingen en het totale ziekenhuis enerzijds en tussen de verschillende zorgenafdelingen en de intensieve zorgenafdeling (IZA) anderzijds voor verschillende species. Een groter percentage isolaten van verschillende species op IZA waren resistent aan antibiotica in vergelijking met het totale ziekenhuis antibiogram. Omgekeerd waren de isolaten geïsoleerd op de verschillende zorgenafdelingen bijna allemaal minder resistent, op uitzondering van de gram negatieve isolaten op de algemene geneeskunde afdelingen [22].



Figuur 3: Resistentiecijfers van enterokokken en *S. aureus* isolaten van het universitaire ziekenhuis in Pennsylvania (Philadelphia) in de periode 2001-2003. De cijfers tussen haakjes tonen het totaal aantal isolaten. 'Other' geeft de ziekenhuisunits weer die niet gespecificeerd werden. De p waarden werden berekend met de χ^2 -test en tonen de verschillen tussen het antibiogram per afdelingen en het totale ziekenhuis antibiogram [22].

Verschillende gelijkaardige studies tonen grote verschillen aan tussen het totale ziekenhuis en IZA resistentiecijfers. Zo rapporteerden *Pierson et al* dat het percentage respiratoire micro-organismen op IZA minder gevoelig waren aan β -lactam antibiotica in vergelijking met niet-IZA afdelingen. *Kaufman et al* rapporteerden dat het percentage resistentiecijfers op de chirurgische IZA afdeling hoger waren dan die gerapporteerd in het totale ziekenhuis antibiogram [23-29].

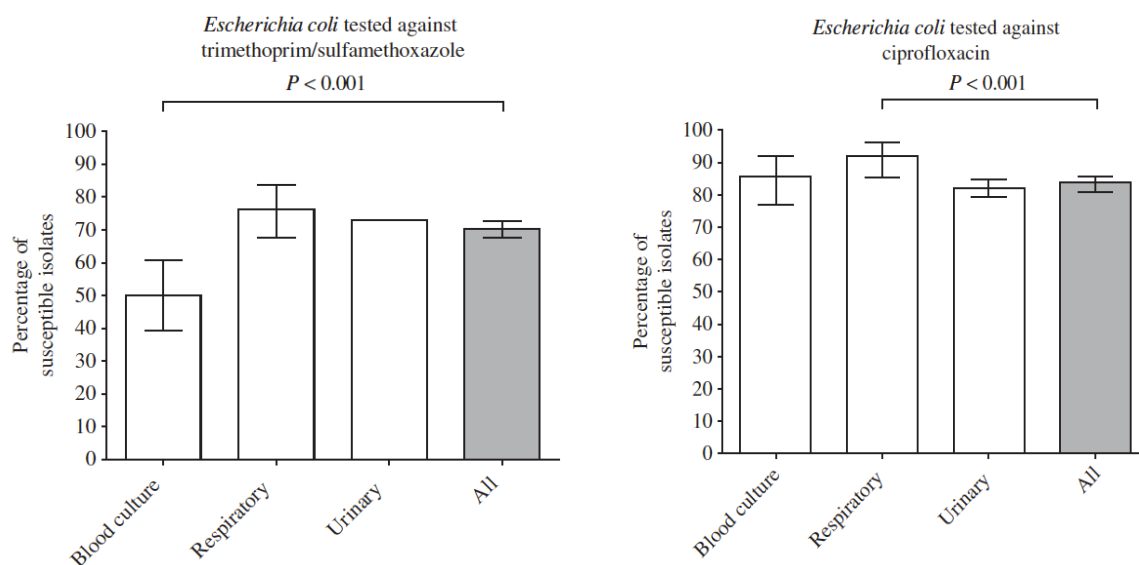
Algemeen wordt aangenomen dat de resistentiecijfers op IZA hoger zijn dan die van de andere afdelingen. Patiënten op IZA liggen meer gegroepeerd en dichter bij elkaar, en zijn meer vatbaar voor infecties (katheters en kunstmatige ventilatie) omwille van een verzwakte immuniteit, in vergelijking met de andere afdelingen. Ook worden vaak patiënten van andere ziekenhuizen getransfereerd naar IZA, en is het antibioticaverbruik er vaak hoger dan op de andere units. Dit draagt bij tot de hogere prevalentie van resistente micro-organismen. Verschillen in resistentiecijfers tussen de verschillende afdelingen kan een impact hebben op de keuze van empirische therapie op die afdeling. De grens om een antibioticum al dan niet in de eerstelijns empirische therapie te gaan gebruiken is weinig gedefinieerd en varieert tussen de verschillende organismen en types van infectie. Zo wordt in de IDSA (*Infectious Disease Society of America*) richtlijnen aangeraden om trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SXT) enkel empirisch te gebruiken bij vrouwen gediagnosticeerd met ongecompliceerde acute bacteriële cystitis indien minder dan 20% van de *E. coli* isolaten resistent is aan dit antibioticum. In de studie van *Binkley et al* is de resistentie van *E. coli* isolaten van patiënten op IZA aan TMP-SXT groter dan 20%, terwijl die op de andere afdelingen minder dan 20% is [1]. Dit wijst erop dat een unit gebaseerd antibiogram een grote impact zou hebben op de selectie van de initiële empirische therapie. Iets wat verrassend was het verschil in resistentiecijfers tussen de verschillende afdelingen enerzijds en het totale ziekenhuisantibiogram anderzijds, waar de resistentie van *S. aureus* aan methicilline kleiner was op de oncologieafdeling in vergelijking met het totale ziekenhuis antibiogram.

Unit specifieke antibiogrammen zijn interessant om het verschil in resistentie tussen de verschillende afdelingen in het ziekenhuis aan te tonen. Er zijn echter ook nadelen verbonden aan stratificatie per afdeling. Enerzijds wordt door het opdelen van resistentiecijfers een kleiner aantal isolaten geïncorporeerd in de analyse zodat men niet voor elk species aan het beoogd aantal isolaten komt. Anderzijds is het niet eenvoudig om verschillende empirische therapieën te gaan implementeren in de richtlijnen van de verpleegkundigen. Daarentegen worden op IZA surveillance culturen afgenomen die het antibiotica beleid op deze afdeling sturen. Daarom is er in een minderheid van deze gevallen sprake van echter empirische

therapie. Omwille van deze redenen wordt momenteel geen stratificatie uitgevoerd in het HHZ.

4.2. Stratificatie per staaltype

Stratificatie kan ook gebeuren via staaltype. Een studie van Kuster *et al* vond significante verschillen in resistentiecijfers van verschillende micro-organismen geïsoleerd vanuit verschillende staaltypes. Dit wordt weergegeven in figuur 4. Zo waren *E. coli*'s geïsoleerd uit de urine significant minder gevoelig aan quinolones in vergelijking met *E. coli*'s uit respiratoire stalen en hemoculturen. Daarentegen waren *E. coli*'s uit hemoculturen minder gevoelig aan TMP-SXT in vergelijking met respiratoire en urinaire stalen [21].



Figuur 4: resistentiecijfers van *E. coli* geïsoleerd uit verschillende staaltypes. De cijfers worden gepresenteerd als percentage gevoelige isolaten in het 95% betrouwbaarheidsinterval. Resistentiecijfers zijn afkomstig van het universitaire ziekenhuis in Zürich en werden genomen in de periode 2005-2007 [21].

Het lijkt zinvol om stratificatie uit te voeren per staaltype, en vooral voor urinaire stalen. De resistentie van *E. coli* aan fluoroquinolones neemt toe in urinaire stalen neemt een grote toevlucht. Door stratificatie van resistentiecijfers per staaltype, kan zo geopteerd worden om empirische therapie bij urosepsis bij te stellen.

4.3. Stratificatie per patiëntengroep

Andere studies, zoals bijvoorbeeld die van Bosso *et al*, toonden aan dat *P. aeruginosa* isolaten van patiënten met cystische fibrose minder gevoelig zijn aan antibiotica dan isolaten van patiënten zonder cystische fibrose. Deze verschillen in resistentie waren vooral significant voor gentamycine, tobramycine, amikacine en levofloxacin. Men kan ook stratificeren voor pediatrische patiënten, transplantpatiënten of patiënten met brandwonden [30].

Vooraleer men beslist om tot stratificatie over te gaan, kan men best eerst nagaan [5]:

- of stratificatie nodig is afgaand op de klinische behoeften van het ziekenhuis
- of men voldoende micro-organismen van een bepaalde patiënten populatie, zorgenafdeling of staaltype geïsoleerd heeft zodat de resistentiecijfers die men bekomt statistisch geldig zijn

Verder is stratificatie ook mogelijk voor bepaalde groepen van resistente micro-organismen (vb. ESBL of CPE), duur in ziekenhuisverblijf (vb. patiënten groeperen per hospitaaldagen) of per isolaat sequentie (eerste isolaat vs. follow up isolaten vs. alle isolaten). Tot op vandaag is hierover echter weinig evidentie terug te vinden in de literatuur [5].

Conclusie 5: momenteel wordt enkel gestratificeerd tussen gehospitaliseerde en ambulante patiënten. Op basis van deze CAT zal bij de volgende berekening van resistentiecijfers, naast een globale presentatie, ook gestratificeerd worden naar IZA, hemoculturen en urinaire stalen in die mate dat er meer dan 30 isolaten zijn. Er zal na 2 jaar geëvalueerd worden of deze stratificatie een meerwaarde kan bieden.

5. Antibiotica en species

De keuze om welbepaalde bacteriële species te includeren in de analyse van resistentiecijfers hangt af van een aantal criteria. Er wordt aanbevolen om alleen klinisch significante pathogenen op te nemen in de rapportering van resistentiecijfers. Bij voorkeur worden deze kiemen geïdentificeerd tot op species niveau. Wanneer men niet voldoende (< 30) isolaten van een bepaald species in de analyse kan opnemen, kan men gaan groeperen per organisme (vb. coagulase negatieve stafylokokken). Screeningsisolaten, zoals MRSA of VRE species, worden niet opgenomen in de resultaten van de resistentiecijfers.

Enkel de gevoeligheid van antibiotica die in routine getest worden tegen een bepaalde populatie isolaten, en die klinisch van belang zijn moeten worden gerapporteerd. Wanneer de gevoeligheid aan een antibioticum getest wordt m.b.v. surrogaat antibiotica, wordt enkel de gevoeligheid van het antibioticum dat voorgesteld wordt door het surrogaat gerapporteerd. Wanneer men enerzijds bijvoorbeeld cefoxitine test als surrogaat voor de detectie van oxacilline-resistente stafylokokken, wordt het percentage gevoeligheid gerapporteerd aan oxacilline. Anderzijds kan men een oxacilline schijfje gebruiken als surrogaat voor de detectie van penicilline resistente *S. pneumoniae*. Enkel het percentage van de streptokokken dat gevoelig is aan penicilline wordt gerapporteerd [3,5].

In veel laboratoria worden antibiotica selectief gerapporteerd in functie van de geïsoleerde kiem en het onderzochte materiaal. Secundaire antibiotica worden maar weergegeven indien het micro-organisme resistent is aan het primaire antibioticum. De betrachting hiervan is dat antibiotica op een correcte, selectieve manier worden gebruikt, en dat de ontwikkeling van resistentie zoveel mogelijk wordt tegengegaan. Voor het cumulatief antibiogram is het belangrijk dat de resultaten van alle antibiotica worden geanalyseerd en niet enkel van die antibiotica die aan de clinicus gerapporteerd worden. Wanneer men enkel de gevoeligheid van de isolaten resistent aan de primaire antibiotica zou analyseren, zou de resistentie van de isolaten aan de secundaire antibiotica overschat worden. Soms gebeurt het dat men de gevoeligheid van een micro-organisme aan additionele antibiotica test voor isolaten die een hoge graad van resistentie vertonen. Zo gebeurt het dat voor een *S. pneumoniae* die resistent is aan oxacilline men een extra gevoeligheidstest inzet voor breed spectrum cefalosporines of fluoroquinolones. Enkel indien men meer dan 30 isolaten (in dit geval van *S. pneumoniae*) bekomt die getest werden voor gevoeligheid aan breed spectrum antibiotica, kan men ook de resistentiecijfers van deze groep antibiotica in de analyse opnemen [5].

<u>Gram negatieven</u>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
	<i>Citrobacter freundii</i>
	<i>Enterobacter aerogenes</i>
	<i>Enterobacter cloacae</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i> (% beta-lactamase positief kan weergegeven worden in een voetnoot)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Morganella morganii</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Providencia</i> spp.
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Salmonella</i> spp.
	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Shigella</i> spp.
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Gram positieven</u>	<i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecalis</i> en <i>E. faecium</i> opsplitsen indien bepaald tot op species niveau)
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	Coagulase negatieve stafylokokken (Excluderen van <i>S. lugdunensis</i> en <i>S. saprophiticus</i>)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Anaëroben</u>	Viridans <i>Streptococcus</i> spp. (enkel van steriele plaatsen)
	<i>Bacteroides fragilis</i>
	<i>Clostridium perfringens</i>

Tabel 5: Klinisch significante species [5]. Vetgedrukte micro-organismen zijn diegene die momenteel opgenomen worden in de analyse van de resistentiecijfers van het HHZ.

Conclusie 6: in het HHZ zullen enkel de klinisch significante species (zie vetgedrukte species tabel 5) met therapeutisch interessante antibiotica in de analyse van resistentiecijfers opgenomen worden. In de mate dat er voor andere species meer dan 30 isolaten getest kunnen worden, zullen ook deze species in de analyse opgenomen worden.

6. Additionele berekeningen en analyses

6.1. Percentage gevoeligheid en breekpunten

Resistentiecijfers worden berekend als een percentage gevoeligheid (%S). Het percentage van de kiemen die intermediair gevoelig zijn moeten niet opgenomen worden in de analyse van de resistentiecijfers.

Wanneer de resistentiecijfers van verschillende instellingen met elkaar vergeleken worden, is het vanzelfsprekend dat centra dezelfde breekpunten hanteren. Deze breekpunten zijn kritische concentraties waarbij bepaald wordt of een bepaald micro-organisme al dan niet gevoelig (S) of resistent (R) is voor een bepaald antibioticum. Het is gebruikelijk om ook een intermediaire (I) categorie te hanteren [5].

6.2. Individuele gevoeligheidsresultaten t.o.v. gecombineerde gevoeligheidsresultaten

Soms worden micro-organismen empirisch behandeld met een combinatie van antibiotica (vb. *P. aeruginosa*: amikacine/ceftazidime). Daarom kan het zinvol zijn om, naast de gevoeligheidsresultaten van de afzonderlijke antibiotica te berekenen, ook eens te kijken naar het percentage kiemen dat gevoelig is aan een combinatie van meerdere antibiotica. Deze gegevens kunnen de microbioloog helpen bij het ontwikkelen van empirische combinatietherapie aanbevelingen. Dit kan nuttig zijn voor die gevallen waar er een groot verschil is in de gevoeligheid aan de individuele antibiotica. Dit wordt geïllustreerd in onderstaande tabel.

Organism	No. Strains	% Susceptible							
		CIP	CTZ	IMP	TOB	CTZ and/or CIP	IMP and/or CIP	CTZ and/or TOB	IMP and/or TOB
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	814	69	80	79	86	86	84	91	91

Tabel 6: gevoeligheidsresultaten van *P. aeruginosa* aan individuele en combinatie antibiotica [5].

Bovenstaande tabel toont aan dat 80% van de *P. aeruginosa* isolaten gevoelig zijn aan ceftazidime. Toevoegen van ciprofloxacin verhoogt deze gevoeligheid tot 86%, terwijl toevoeging van tobramycine de gevoeligheid op 91% brengt. Indien combinatie empirische

therapie gewenst is, biedt een combinatie van ceftazidime met tobramycine of imipenem met tobramycine een dekking van minstens 90%. Deze combinaties houden echter geen rekening met synergistische of antagonistische interacties tussen de verschillende antibiotica en impliceren eveneens niet dat een combinatie therapie beter is voor een behandeling van een infectie met *P. aeruginosa* [5].

6.3. Verdeling van resistentiecijfers

Resistentiecijfers moeten gemakkelijk toegankelijk zijn voor alle clinici die antibiotica voorschrijven evenals infectiologen, epidemiologen, apothekers en klinisch biologen. Verschillende media kunnen gebruikt worden om resistentiecijfers in het ziekenhuis te verspreiden [5]:

- 'Pocket guides': het verdelen van resistentierapporten in een formaat die gemakkelijk toegankelijk is voor de clinicus. Zo kan een samenvatting van de resistentiecijfers weergegeven worden op oplooibare kaart
- Website applicatie: beschikbaar stellen van de cijfers via het lokale intranet
- Op een jaarlijkse kran, waar alle artsen op uitgenodigd worden
- Via mailing

To do/ACTIONS

- 1) Implementatie van de bekomen evidence in het Heilig Hart Ziekenhuis Lier
- 2) Uitwerken van een systeem om resistentiecijfers te analyseren in het LIS
- 3) Uitwerken systeem om de resistentiecijfers op intranet beschikbaar te stellen

ATTACHMENTS

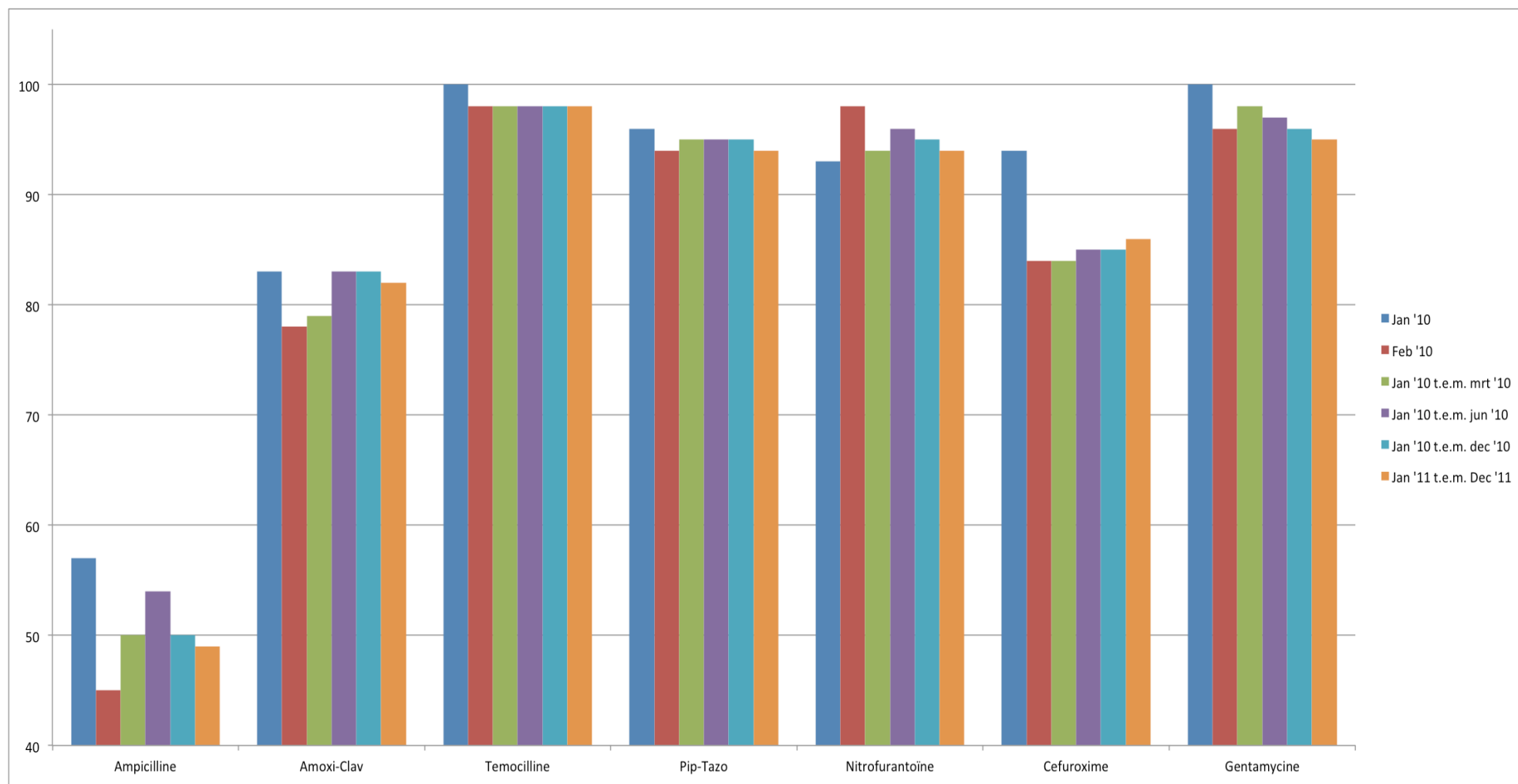
Bijlage I: analyse en terugkoppeling van resistentiecijfers in enkele middelgrote tot grote Vlaamse ziekenhuizen

	Wie analyseert resistentiecijfers	Met welke frequentie wordt geanalyseerd?	Via welk medium worden resistentiecijfers gerapporteerd?
Ziekenhuis 1	Microbioloog en infectioloog	Tweemaal per jaar	Communicatie aan de diensthoofden, na goedkeuring in beide commissies
Ziekenhuis 2	Microbioloog, ziekenhuishygiënist	Jaarlijkse update	Via intranet, bespreking commissie ziekenhuishygiëne en antibioticabeleidsgroep
Ziekenhuis 3	Microbioloog, infectioloog, ziekenhuishygiënist	Jaarlijkse update	Na diensthoofdenoverleg op gemeenschappelijk netwerk
Ziekenhuis 4	Microbioloog	Tweemaal per jaar, bepaalde afdelingen en kiemgroepen frequenter	Via krans, mailing en vergadering met betrokkenen
Ziekenhuis 5	Microbioloog	Jaarlijks	Krans, jaarverslag via intranet
Ziekenhuis 6	Microbioloog	Jaarlijks	Jaarlijks op krans
Ziekenhuis 7	Microbioloog	Jaarlijks	Jaarlijkse terugkoppeling via mail
Ziekenhuis 8	Microbioloog	Analyse 4x/jaar, rapportering jaarlijks	In comité en dan evt. per mail naar de betrokken artsen
Ziekenhuis 9	Microbioloog	Jaarlijks	Eerst op AB beleidsgroep; nadien publiek op intranet

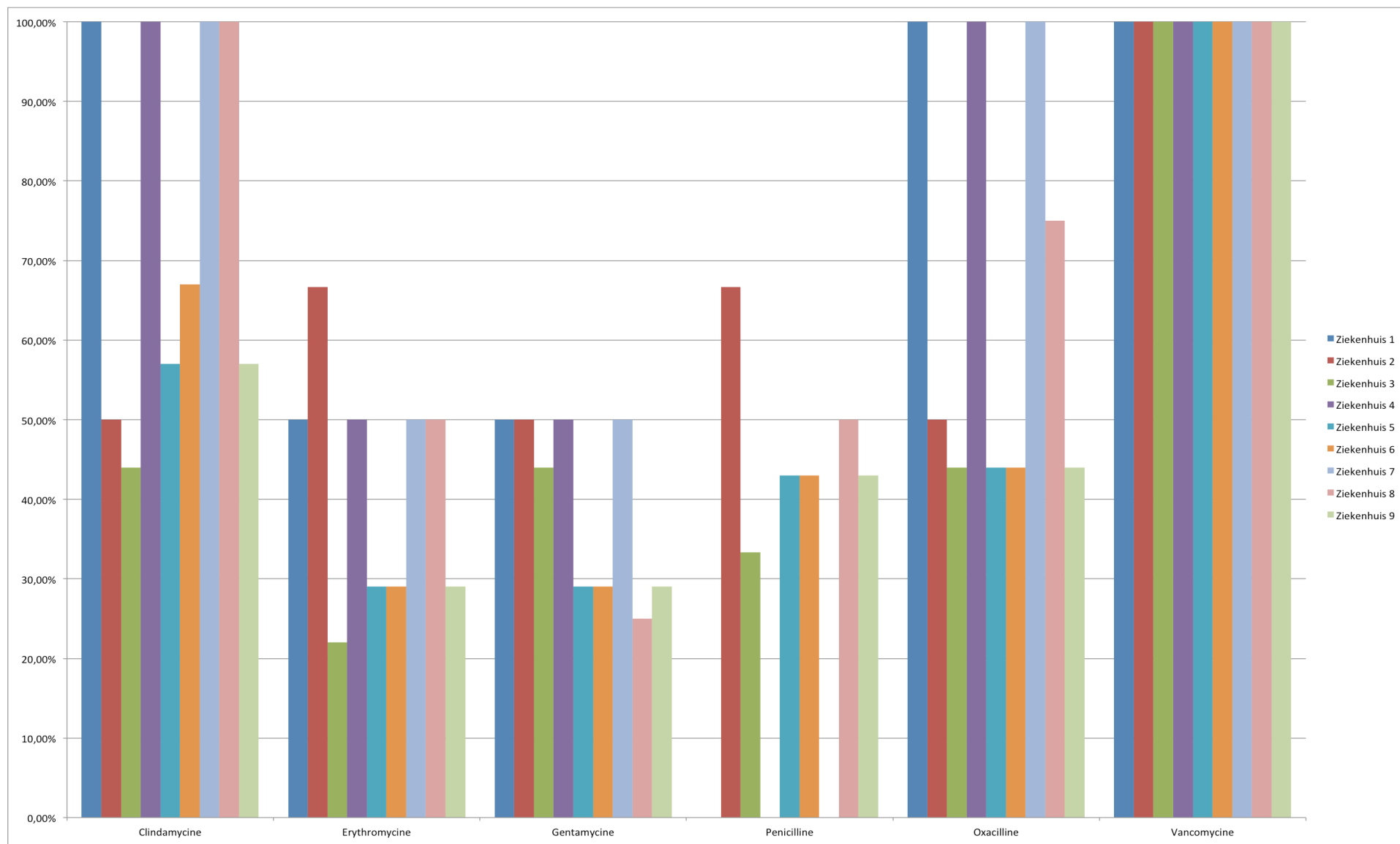
	Wat wordt gedaan met duplicaat isolaten? Indien ze worden geëlimineerd, op welke manier?	Stratificatie van resistentiecijfers?		
		Per unit?	Per staaltype?	Ambulant vs. gehospitaliseerd?
Ziekenhuis 1	Enkel het eerste isolaat per species per opnameperiode wordt geïncubeerd	Per intensieve dienst (heelkunde, medisch, neonatologie) en alle andere diensten	Mogelijk, maar niet systematisch	Geen onderscheid
Ziekenhuis 2	Enkel het eerste isolaat met identiek antibiogram per species, per staaltype en per jaar wordt geïncubeerd.	Op vraag	Systematisch onderscheid urine en varia	Op vraag
Ziekenhuis 3	Eerste isolaat per patiënt per opname. Indien nieuw identiek isolaat ander antibiogram wordt dit isolaat opnieuw geïncubeerd	Intensieve zorgen afdeling en per artsengroep	Enkel voor ESBL+ isolaten	Ja
Ziekenhuis 4	Enkel het eerste isolaat per species per opnameperiode wordt geïncubeerd	Per zorgafdeling	Ja	Ja, per staaltype
Ziekenhuis 5	Onderscheid gemaakt op basis van 2 majeure of 4 mineure verschillen in resistentiepatroon per isolaat per jaar	Voor respiratoire stalen op intensieve zorgafdeling	Voor urinaire en respiratoire stalen	Enkel gehospitaliseerde patiënten
Ziekenhuis 6	Onderscheid gemaakt op basis van 2 majeure of 4 mineure verschillen in resistentiepatroon per isolaat per opname	Enkel op aanvraag van de diensten	Neen	Ja
Ziekenhuis 7	Enkel het eerste isolaat per species per opnameperiode wordt geïncubeerd.	Per dienst	Ja, urine en hemoculturen	Ja, onderscheid wordt gemaakt
Ziekenhuis 8	Enkel het eerste isolaat per species per week wordt geïncubeerd.	Analyse per unit	Geen analyse per staaltype	Altijd onderscheid
Ziekenhuis 9	Onderscheid gemaakt op basis van 2 majeure of 4 mineure verschillen in resistentiepatroon per isolaat per jaar	Enkel op aanvraag per afdeling bv. intensieve zorgen	Enkel op aanvraag	Cijfers enkel opgesteld voor gehospitaliseerde pat.

	Worden trends in resistentie gerapporteerd?	Welke species worden geïncludeerd?	Hoeveel isolaten?	Van welke antibiotica worden resistentiecijfers gerapporteerd?
Ziekenhuis 1	Neen	Enkel klinisch relevante species	Vanaf 10 isolaten worden species in de analyse van resistentiecijfers opgenomen	Enkel therapeutisch bruikbare AB
Ziekenhuis 2	Sinds 2006 worden trends gerapporteerd	Klinisch relevante species	Wordt geen rekening mee gehouden	Enkel therapeutisch bruikbare AB
Ziekenhuis 3	Sinds 2005	EARSS kiemen	Wordt geen rekening mee gehouden	Enkel therapeutisch bruikbare AB
Ziekenhuis 4	Vergelijking met vorig jaar	Allemaal	Wordt geen rekening mee gehouden	Enkel therapeutisch bruikbare AB
Ziekenhuis 5	Vergelijking over 5 jaar	Klinisch relevante species	Wordt geen rekening mee gehouden	Enkel therapeutisch bruikbare AB
Ziekenhuis 6	Sinds 2006	Klinisch relevante species	Wordt geen rekening mee gehouden	Enkel therapeutisch bruikbare AB
Ziekenhuis 7	Sinds 2010	Allemaal	Wordt geen rekening mee gehouden	Enkel therapeutisch bruikbare AB
Ziekenhuis 8	Klinisch en statistisch relevante species	Worden allen gerapporteerd (met vermelding van gebrekkige relevantie gezien lage aantallen)	Wordt geen rekening mee gehouden	Klinische relevante AB voor specifieke species
Ziekenhuis 9	Sinds 2006	Klinisch relevante species	Wordt geen rekening mee gehouden	Alle klinisch relevante antibiotica

Bijlage 2: gevoeligheidsresultaten van *E. coli* aan verschillende antibiotica over verschillende perioden (data HHZ Lier)



Bijlage 3: gevoeligheidsresultaten fictieve *S. aureus*



Gevoeligheidspatroon fictieve *S. aureus*

Opname periode	Isolaat	Hosp. dag	Herkomst	Antibioticagevoeligheid					
				Clin	Ery	Gent	Pen	Oxa	Vanco
1	1	1	Wonde (teen)	S	S	S	R	S	S
	2	4	Bloed	R	R	R	R	R	S
	3	7	Wonde (voet)	R	R	S	R	R	S
	4	13	Wonde (voet)	R	R	R	R	R	S
	5	20	Wonde (teen)	S	S	R	S	R	S
2	6	1	ETA	S	R	R	R	S	S
	7	9	BAL	R	R	S	S	S	S
	8	14	Bloed	R	R	R	R	R	S
	9	23	Wonde (voet)	R	R	S	R	R	S
	10	27	ETA	S	R	R	S	S	S

Overzicht isolaten die geïncubeerd worden per ziekenhuis

<u>Ziekenhuis</u>	<u>Kiemen geïncubeerd</u>
Ziekenhuis 1	1,6
Ziekenhuis 2	1,2,3,5,6,7
Ziekenhuis 3	1,2,3,5,6,7,8,9,10
Ziekenhuis 4	1,6
Ziekenhuis 5	1,2,5,6,7,8,10
Ziekenhuis 6	1,2,5,6,7,8,10
Ziekenhuis 7	1,6
Ziekenhuis 8	1,5,6,10
Ziekenhuis 9	1,2,5,6,7,8,10