

ZORG

Analyse van patiëntstromen

DE BASIS VOOR REGIONALE BESTRIJDING VAN GEVAARLIJKE INFECTIES

Tijbbe Donker, Mariano Ciccolini, Jacco Wallinga, Jan A.J.W. Kluytmans, Hajo Grundmann en Alexander W. Friedrich

Antibioticaresistentie vormt een wereldwijde bedreiging van de gezondheidszorg, die een effectieve behandeling van patiënten met bacteriële infecties verhindert. Maatregelen tegen de verspreiding van resistentie zijn vooral gericht op afzonderlijke zorginstellingen, omdat die beschouwd worden als bron van de resistentie. Zorginstellingen staan echter niet op zichzelf als het gaat om het beheersen van resistentie, omdat resistente micro-organismen zich kunnen verplaatsen door de uitwisseling van patiënten tussen ziekenhuizen en zorginstellingen. Met andere woorden: antibioticaresistentie volgt de patiëntstromen. Het in kaart brengen van deze patiëntstromen geeft een beeld van het zorgnetwerk met 'natuurlijke zorgregio's'. Uitwisseling van patiënten gebeurt vooral binnen regio's, en veel minder tussen regio's. Wij pleiten ervoor de structuur van het zorgnetwerk te gebruiken om efficiënte en effectieve controlemaatregelen op te stellen. Daarom stellen wij voor (a) om bestrijdingsmaatregelen regionaal te coördineren; (b) investeringen in infectiepreventie af te stemmen op de plaats van de instellingen in het zorgnetwerk; en (c) peilstations op te zetten op basis van het zorgnetwerk.

De gemiddelde leeftijd van de Europese bevolking neemt toe, en in 2050 zal een derde van de bevolking 65 jaar of ouder zijn. Daarmee zal het aantal mensen dat medische ingrepen nodig heeft ook stijgen. Om de onvermijdelijke ziekenhuisinfecties die hiermee gepaard gaan behandelbaar te houden, is het van essentieel belang de verspreiding van antibioticaresistentie tegen te gaan. In Europa zien we op dit moment echter een sterke toename van antibioticaresistentie, in het bijzonder van carbapenemresistente *Enterobacteriaceae*. Bij een onveranderde situatie zou volgens een recent overzichtsartikel in 2050 meer sterfte door antibioticaresistentie worden veroorzaakt dan door kanker.¹

Nederland wordt regelmatig aangehaald als voorbeeld van een land met een lage prevalentie van antibioticaresistentie, wat wordt toegeschreven aan het strikte bestrijdingsbeleid.² Bij dit beleid ligt de nadruk op het terugdringen van antibioticagebruik en het voorkómen van verspreiding van resistentie binnen zorginstellingen. Deze zorginstellingen vormen een ideale voedingsbodem voor de verspreiding van resistentie, omdat hun patiëntenpopulatie vatbaar is voor infecties en omdat het grote gebruik van antibiotica de resistente bacteriën een selectief voordeel geeft over de niet-resistente bacteriën. Door antibiotica terughoudend voor te schrijven wordt dit selectieve voordeel verminderd, en met microbiologische diagnostiek kunnen dragers tijdig geïdentificeerd worden, wat gelegenheid biedt om met isolatiemaatregelen de kans op verspreiding tussen patiënten te verminderen. Ook in Nederland is de resistentie in de afgelopen jaren echter toegenomen, zowel door een toename van introducties uit het buitenland als door de verspreiding binnen Nederland.^{3,4} Daardoor komen de huidige bestrijdingsmaatregelen steeds verder onder druk te staan. We naderen het punt waarop de huidige maatregelen de verspreiding niet meer kunnen terugdringen; er dreigt een oncontroleerbare toename van antibioticaresistentie. Het versterken van de bestaande maatregelen om de veiligheid van patiënten te waarborgen lijkt dan ook voor de hand te liggen, maar de kans is groot dat deze bij een toenemende prevalentie steeds minder kosteneffectief zijn.

Wij willen daarom pleiten voor een efficiëntere toepassing van de bestaande controlemaatregelen, door gebruik

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

Dr. T. Donker, populatiebioloog (tevens: University of Oxford, Experimental Medicine, Nuffield Department of Medicine, VK);

dr. M. Ciccolini, natuurkundige; prof.dr. H. Grundmann en prof.dr. A.W. Friedrich, artsen-microbiologen.

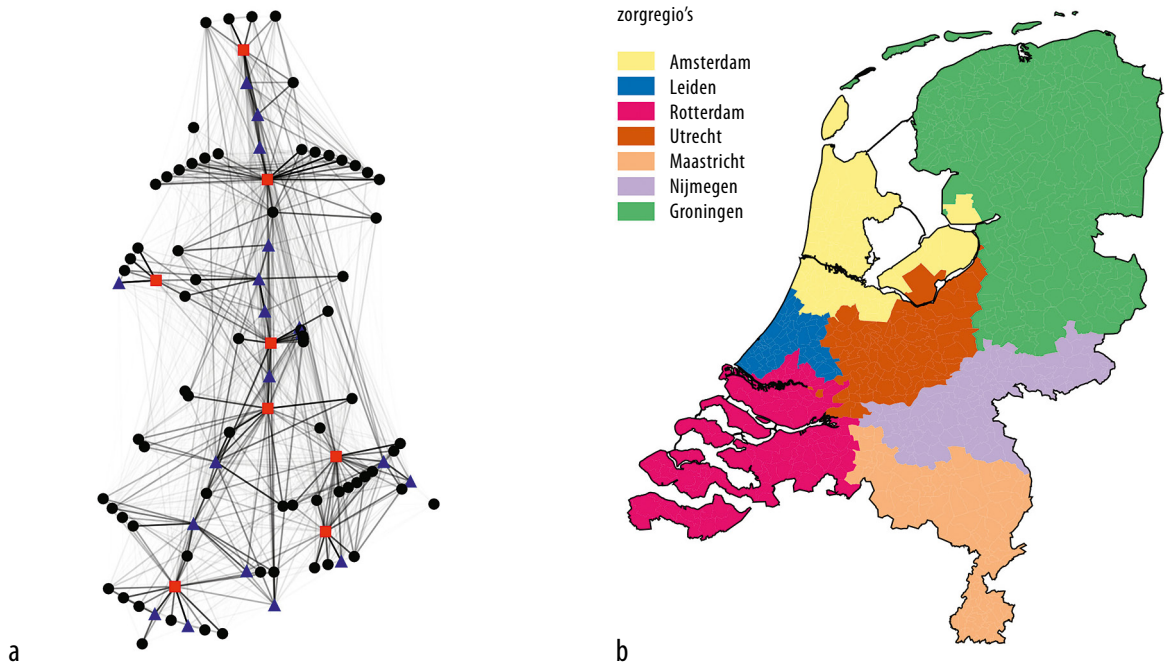
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, Bilthoven.

Dr. J. Wallinga, populatiebioloog.

Amphia Ziekenhuis, afd. Microbiologie en Infectiepreventie, Breda.

Prof.dr. J.A.J.W. Kluytmans, arts-microbioloog (tevens: UMC Utrecht, Julius center for health sciences and primary care, Utrecht).

Contactpersoon: dr. T. Donker (t.donker@umcg.nl).



FIGUUR 1 (a) Het Nederlandse zorgnetwerk, waarin alle Nederlandse ziekenhuizen zijn weergegeven: ■ = universitair medisch centrum; ▲ = topklinisch ziekenhuis; ● = algemeen ziekenhuis. De lijnen staan voor de uitwisseling van patiënten tussen ziekenhuizen, waarbij de dikte van de lijnen het relatieve aantal uitgewisselde patiënten aangeeft (elders gepubliceerde figuur, gebaseerd op gegevens van de Landelijke Medische Registratie uit 2004).⁵ (b) Nederland kan op basis van de structuur van het zorgnetwerk ingedeeld worden in zorgregio's. Binnen de regio's wisselen zorginstellingen veel meer patiënten uit dan tussen de regio's.

te maken van de bestaande regionale structuur van het Nederlandse zorgsysteem.

BESTRIJDING VAN RESISTENTIE

Een terugkerend probleem bij de bestrijding van resistentie is dat de verantwoordelijkheid voor het toepassen van bestrijdingsmaatregelen op de schouders van individuele zorginstellingen rust. Zorginstellingen hebben echter geen volledig onafhankelijke controle op de infecties die binnen hun muren voorkomen, omdat patiënten vaak in verschillende instellingen komen. Deze 'gedeelde' patiënten kunnen resistente bacteriën tussen zorginstellingen verspreiden, waardoor het resistentieprobleem van de ene instelling het probleem van de andere instelling wordt. Met andere woorden, de resistente bacteriën volgen de patiëntstromen tussen zorginstellingen.

Door alle patiëntopnames over een bepaalde periode bij te houden kan men een netwerk zichtbaar maken van ziekenhuizen die door uitwisseling van patiënten met elkaar verbonden zijn (figuur 1a).⁵ Doordat patiënten zich verplaatsen volgens voorspelbare patronen heeft dit netwerk een duidelijke modulaire structuur, met groepen die bestaan uit een centraal ziekenhuis dat veel patiënten

ontvangt, omringd door perifere ziekenhuizen. Deze structuur is niet uniek voor Nederland; vergelijkbare structuren zijn waargenomen in de Verenigde Staten, Engeland, Duitsland en Italië, ondanks de grote verschillen tussen de zorgsystemen in deze landen.⁶⁻¹⁰ Zorgnetwerken met deze structuur ontstaan op natuurlijke wijze en houden zich niet aan kunstmatige grenzen tussen regio's, provincies of landen.

ERKEN DE PLAATS VAN DE ZORGREGIO IN DE BESTRIJDING

Door de modulaire structuur van het zorgnetwerk ontstaan natuurlijke zorgregio's (figuur 1b), waarbinnen de zorginstellingen veel meer patiënten uitwisselen dan tussen de regio's onderling. Resistente bacteriën verspreiden zich relatief snel binnen de regio, terwijl de grenzen tussen de zorgregio's werken als barrières die de verdere verspreiding vertragen.^{11,12} De preventie van antimicrobiële resistentie maar ook van een groot aantal andere infecties, bijvoorbeeld infecties met norovirus en respiratoire infecties, moet dan ook consistent binnen deze natuurlijke zorgregio's worden toegepast.

Net zoals individuele specialismen binnen zorginstellingen hebben plaatsgemaakt voor multidisciplinair hande-

len waarbij de zorgketen centraal staat, kan voor de preventie van antibioticaresistentie gedacht worden aan een uitbreiding in de richting van een regionale zorgketen, waarbinnen de zorginstellingen met elkaar verbonden zijn om een optimaal inzicht in de resistentie en de daaraan gekoppelde bestrijding te waarborgen.

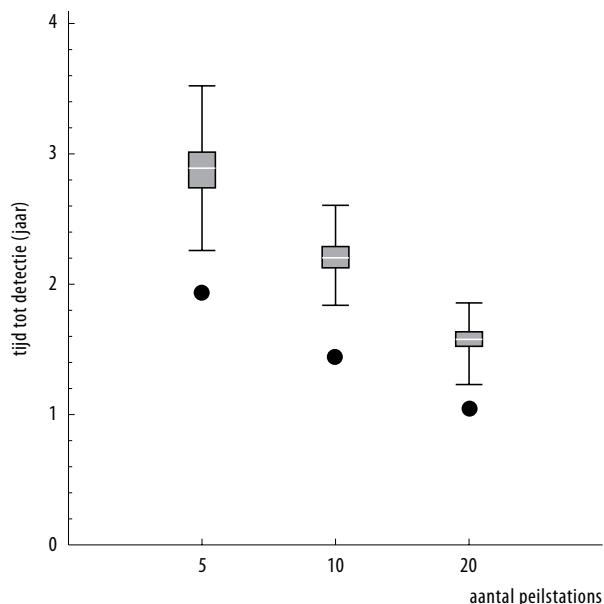
BESTRIJD RESISTENTIE DOOR REGIONALE SAMENWERKING EN COÖRDINATIE

Het is belangrijk dat alle spelers binnen een regio, niet alleen de zorginstellingen maar ook bijvoorbeeld GGD's, als één team opereren tegen de verspreiding van resistentie, om zo beter grip te krijgen op het gezamenlijke resistentieprobleem. Het resistentieprobleem van één zorginstelling in de regio kan immers snel het probleem van de andere worden. De regionale coördinatie moet dan bestaan uit het gezamenlijk traceren en volgen van besmette patiënten, het afstemmen van controlemaatregelen, het identificeren van risicopatiënten enzovoorts. Het is binnen dit beleid belangrijk dat in de regio een gezamenlijke strategie ontwikkeld wordt die specifiek toegespitst is op de regio, en die niet primair van hogerhand opgelegd wordt.

De microbiologische laboratoria en afdelingen voor infectiepreventie kunnen de regierol invulling geven, zodat de microbiologische diagnostiek om dragers op te sporen aan de eigen zorgregio gebonden is. De regio's dienen wel onderling contact te onderhouden, bijvoorbeeld via het Signaleringsoverleg Ziekenhuisinfectie en Antimicrobiële Resistentie (SO-ZI/AMR), om landelijke verspreiding tussen de regio's tegen te gaan. Hierin kunnen ook de behandeling van patiënten met complexe infectieuze problemen en 'antibiotic stewardship' door samenwerking met internisten-infectiologen geoptimaliseerd worden. Alleen zo blijft een regionale coherentie van microbiologische gegevens ook in de toekomst mogelijk. Een centralisatie van microbiologische diagnostiek buiten de natuurlijke zorgregio's daarentegen verlaagt de kans op bestrijding van resistentie in de toekomst, omdat uitbraken en microbiële bedreigingen dan slechter herkend zullen worden.

ORGANISEER BESTRIJDING EN SURVEILLANCE OP BASIS VAN ZORGNETWERK

Zorginstellingen die buitengewoon veel patiënten met anderen uitwisselen, zoals academische en topklinische ziekenhuizen, liggen centraal in het netwerk (zie figuur 1a) en vormen de verbindende schakel tussen de zorginstellingen. Als een resistente bacterie in een van deze ziekenhuizen opduikt, is de kans dus groot dat deze zich snel verspreidt naar de omliggende instellingen. Dit hogere verspreidingspotentiaal maakt preferentiële investeringen in bestrijdingsmaatregelen hier efficiënter dan evenredige investeringen in alle zorginstellingen.¹³ Die preferentiële investeringen zorgen er uiteindelijk ook



FIGUUR 2 Snelheid waarmee een gesimuleerde uitbraak van een nieuwe resistente bacterie in peilstations wordt gedetecteerd (modelresultaten uit een elders gepubliceerd artikel).¹⁵ De uitbraak wordt sneller gedetecteerd als de peilstations gekozen zijn op basis van de structuur van het Nederlandse zorgnetwerk (●) dan wanneer een vast aantal peilstations willekeurig worden aangewezen (☒). Verdubbeling van het aantal willekeurig gekozen peilstations leverde in veel simulaties geen snellere detectie op dan selectie van peilstations op basis van het zorgnetwerk.

voor dat omringende zorginstellingen beschermd worden tegen introducties, omdat zij op hun beurt weer veel patiënten – en hiermee resistente bacteriën – ontvangen vanuit de centrale ziekenhuizen.

Niet alle resistente bacteriën worden gedetecteerd. Een groot deel van de verspreiding gaat onopgemerkt voorbij,¹⁴ zeker als het gaat om resistentiemechanismen waarop nog niet standaard getest wordt. Dit vormt een directe bedreiging voor de resistentiebestrijding, omdat veel maatregelen gebaseerd zijn op het bekend zijn van dragerschap. Om toch tijdig een beeld te krijgen van de verspreiding kunnen ziekenhuizen aangewezen worden als peilstations, waar uitgebreide diagnostiek en een intensivering van de surveillance plaatsvindt op een gestructureerde wijze. Evenals bij de investeringen in preventie en bestrijding van resistentie, is het ook voor de snelste detectie beter om peilstations aan te wijzen op basis van het zorgnetwerk (figuur 2).¹⁵

BRENG HET BESTAANDE ZORGNETWERK REGELMATIG IN KAART

Om de verspreiding van resistentie effectief en efficiënt te kunnen bestrijden, moet het zorgnetwerk regelmatig

en nauwlettend in kaart gebracht worden. De zorg is aan voortdurende verandering onderhevig en door concentratie, specialisatie en fusies zal ook de structuur van het zorgnetwerk veranderen. Contractuele veranderingen tussen zorgaanbieders en zorgverzekeraars kunnen eveneens grote effecten hebben op het gehele zorgnetwerk. Deze veranderingen hebben direct invloed op de verspreiding van resistentie en daarom ook op de noodzakelijke structuur van preventie.

De analyse van het zorgnetwerk en de indeling van zorginstellingen in zorgregio's kan het best centraal uitgevoerd en gecoördineerd worden, bijvoorbeeld door het RIVM, om te zorgen dat hierbij voor alle regio's dezelfde definities gebruikt worden en er geen ziekenhuizen buiten de regio's vallen. Deze analyses moeten zich niet beperken tot alleen de ziekenhuizen, omdat ook verpleeg- en verzorgingshuizen een belangrijke rol spelen bij de verspreiding van resistentie.

WAT IS ER NODIG?

Om het in kaart brengen van het zorgnetwerk mogelijk te maken, moeten er gegevens beschikbaar zijn van alle patiëntverplaatsingen tussen Nederlandse zorginstellingen. Een gecombineerde database, op patiëntniveau, met opnames in zowel ziekenhuizen als verzorg- en verpleeghuizen is het beste scenario. Een uniek anoniem patiëntnummer moet het dan mogelijk maken om de patiëntenstromen tussen verschillende zorginstellingen te kunnen volgen, terwijl de privacy van individuele patiënten gewaarborgd blijft.

Een groot deel van de benodigde gegevens wordt al verzameld in de Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ). Het is echter van belang dat de individuele ziekenhuizen identificeerbaar zijn om te bepalen wat de beste aangrijpingspunten zijn voor de bestrijding van uitbraken van resistente bacteriën, en voor welke ziekenhuizen gerichte investeringen gedaan kunnen worden. Identificatie van ziekenhuizen is momenteel niet mogelijk, omdat de zorggegevens concurrentiegevoelige informatie kunnen bevatten. Deze identificatie kan eventueel ook op het niveau van de zorgregio's gemaakt worden, zolang bij de coördinatie van bestrijdingsmaatregelen de exacte plaats van ieder ziekenhuis in het zorgnetwerk maar bekend is.

CONCLUSIE

In de strijd tegen de oprukkende antibioticaresistentie moeten steeds slimmere en efficiëntere methoden

bedacht worden. Wij stellen hier een nieuwe kijk op het zorglandschap voor en pleiten voor een aanpak van resistentie waarbij niet individuele zorginstellingen, maar de zorgregio centraal staat. Welke instellingen tot een zorgregio behoren wordt bepaald door de patiënten zelf – door hun eigen gedrag van bezoeken van zorginstellingen – maar ook in toenemende mate door de zorgverzekeraars.

Door deze 'natuurlijk gevormde' zorgnetwerken als uitgangspunt te hanteren kunnen maatregelen toegespitst worden op het inperken van specifieke risico's, zoals het verkleinen van de kans dat een uitbraak zich snel verder door het zorgnetwerk verspreidt. Door de bestrijding van resistentie regionaal te coördineren en met elkaar in de regio aan te pakken, krijgen resistente bacteriën minder kans om zich ongezien tussen zorginstellingen te verspreiden en kunnen multi-institutionele uitbraken beter en sneller gedetecteerd worden.

Wij pleiten dan ook voor de implementatie van 3 type maatregelen: (a) regionale coördinatie van zorginstelling-overstijgende bestrijdingsmaatregelen; (b) gedifferentieerde investeringen in infectiepreventie, afgestemd op de plaats van de instelling in het zorgnetwerk; en (c) het opzetten van peilstations, gebruikmakend van het zorgnetwerk.

De analyse van zorgnetwerken is technisch gesproken al mogelijk, en een groot deel van de gegevens is al beschikbaar. Het is het ontbreken van de identificeerbaarheid van de zorginstellingen dat de toepassing van deze zorgnetwerken in de bestrijding tegenhoudt. Als deze laatste horde weggenomen kan worden, kunnen we de bestrijding van antibioticaresistentie veel beter organiseren, uitgaande van het zorgsysteem als geheel in plaats van bestrijding door individuele instellingen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: het onderzoek van prof.dr. Friedrich werd financieel ondersteund door de Europese Unie, de Duitse deelstaten Nordrhein-Westfalen en Niedersachsen en de provincies Overijssel, Gelderland en Limburg. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 25 april 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8468

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8468**

LITERATUUR

- 1 Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on Antimicrobial Resistance; 2014. <http://amr-review.org>, geraadpleegd op 18 mei 2015.
- 2 Wertheim HFL, Vos MC, Boelens HAM, et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect.* 2004;56:321-5.
- 3 Hendrickx B, De Bakker R, Van Hevele R, Muylaert A. MRSA in Zeeuws-Vlaanderen, de problematiek van een grensstreek. *Tijdschr Verpleeghuisgeneeskd.* 2009;34:51-5.
- 4 Köck R, Brakensiek L, Mellmann A, et al. Cross-border comparison of the admission prevalence and clonal structure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2009;71:320-6.
- 5 Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Patient referral patterns and the spread of hospital-acquired infections through national health care networks. *PLOS Comput Biol.* 2010;6:e1000715.
- 6 Iwashyna TJ, Christie JD, Moody J, Kahn JM, Asch DA. The structure of critical care transfer networks. *Med Care.* 2009;47:787-93.
- 7 Huang SS, Avery TR, Song Y, et al. Quantifying interhospital patient sharing as a mechanism for infectious disease spread. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:1160-9.
- 8 Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Dispersal of antibiotic-resistant high-risk clones by hospital networks: changing the patient direction can make all the difference. *J Hosp Infect.* 2014;86:34-41.
- 9 Ciccolini M, Donker T, Köck R, et al. Infection prevention in a connected world: the case for a regional approach. *Int J Med Microbiol.* 2013;303:380-7.
- 10 Mascia D, Di Vincenzo F, Cicchetti A. Dynamic analysis of interhospital collaboration and competition: empirical evidence from an Italian regional health system. *Health Policy.* 2012;105:273-81.
- 11 Donker T, Wallinga J, Slack R, Grundmann H. Hospital networks and the dispersal of hospital-acquired pathogens by patient transfer. *PLoS ONE.* 2012;7:e35002.
- 12 Smith DL, Dushoff J, Perencevich EN, Harris AD, Levin SA. Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is a regional problem. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:3709-14.
- 13 Karkada UH, Adamic LA, Kahn JM, Iwashyna TJ. Limiting the spread of highly resistant hospital-acquired microorganisms via critical care transfers: a simulation study. *Intensive Care Med.* 2011;37:1633-40.
- 14 Lekkerkerk WSN, van de Sande-Bruinsma N, van der Sande MAB, et al. Emergence of MRSA of unknown origin in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:656-61.
- 15 Ciccolini M, Donker T, Grundmann H, Bonten MJM, Woolhouse MEJ. Efficient surveillance for healthcare-associated infections spreading between hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:2271-6.