Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improving antimicrobial prescription in primary care: a multi-dimensional approach to antimicrobial resistance

Sijbom, M.

Citation
Sijbom, M. (2024, October 24). *Improving antimicrobial prescription in primary care: a multi-dimensional approach to antimicrobial resistance*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4107162

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/4107162

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

De toename van antibioticaresistentie (ABR) vormt één van de grootste bedreigingen voor de mondiale gezondheidszorg. Er is sprake van antibioticaresistentie wanneer bacteriën zich aanpassen en ongevoelig worden voor één of meerdere antibiotica. Daardoor zijn deze antibiotica niet langer effectief. Het gebruik van antibiotica op velerlei manieren (in de humane en veterinaire geneeskunde en als “xenobiotica” in andere organismen) is de voornaamste oorzaak van deze toenemende resistentie. Antibioticaresistentie maakt de behandeling van patiënten met bacteriële infecties met antibiotica steeds moeilijker en dit kan uiteindelijk zelfs onmogelijk worden.

De ontdekking van antibiotica was een belangrijke medische doorbraak die de behandeling van bacteriële infecties mogelijk heeft gemaakt. Vóór die ontdekking was sterfte door bacteriële infecties hoog. In de huisartspraktijk en het ziekenhuis is het voorschrijven van antibiotica tegenwoordig een onmisbare dagelijkse medische routine. Huisartsen behandelen dagelijks relatief gemakkelijk patiënten met potentieel levensbedreigende bacteriële infecties, zoals longontstekingen of gecompliceerde urineweginfecties. In het ziekenhuis zijn antibiotica onderdeel van veel behandelingen en protocollen, zelfs als er nog geen sprake is van een infectie is, bijvoorbeeld ter preventie van een infectie na een operatie.

De *One-health*-benadering wordt vaak gebruikt in de context van antibioticaresistentie. In deze benadering is het uitgangspunt dat de gezondheid van mensen, huisdieren en wilde dieren, planten en de ruimere omgeving (met inbegrip van ecosystemen) nauw met elkaar verbonden en onderling afhankelijk zijn. Antibioticaselectiedruk maakt deel uit van het proces dat leidt tot antibioticaresistentie en wordt gedefinieerd als de mate waarin het gebruik van antibiotica het selectieproces van resistente bacteriestammen versterkt, waardoor de groei van resistente micro-organismen relatief toeneemt. In de *One-Health*-benadering draagt het gebruik van antibiotica uit alle domeinen (ziekenhuiszorg, diergeneeskunde, huisartspraktijk en industrieel gebruik) bij aan deze antibioticaselectiedruk, ongeacht het specifieke domein waar het antibioticum wordt gebruikt.

Momenteel kunnen de meeste bacteriële infecties in Nederland nog goed worden behandeld met een goed gericht toegediend smalspectrum antibioticum. Deze smalspectrum antibiotica zijn werkzaam tegen een beperkt aantal soorten veel voorkomende bacteriën en mits goed geïndiceerd, is hierbij een laag risico op resistentie-inductie. Desalniettemin is het gebruik van smalspectrum antibiotica alleen al dusdanig hoog, dat dit leidt tot een substantiële antibiotica selectiedruk met

als gevolg een toename van de antibioticaresistentie. Dit heeft als gevolg dat vaker 'breedspectrum' antibiotica moeten worden ingezet. Dit zijn antibiotica die werkzaam zijn tegen meerdere soorten bacteriën en vaak ook tegen meer resistente bacteriën. Het nadeel van het gebruik van breedspectrum antibiotica is dat ze een groter risico geven op de ontwikkeling van antibioticaresistentie dan smalspectrum antibiotica. Deze negatieve spiraal kan er uiteindelijk toe leiden dat artsen vaker dan nodig is breedspectrumantibiotica voorschrijven. Omdat ze er bij de behandeling van bacteriële infecties eerder van zullen uitgaan dat er sprake is van resistente bacteriën. Deze relatief ongecontroleerde spiraal van steeds meer en breder spectrum antimicrobiële stoffen voorschrijven, zal uiteindelijk een omslagpunt bereiken waarboven nog maar weinig antimicrobiële stoffen geschikt zijn voor empirisch gebruik. Dit proces kan uiteindelijk leiden tot een post-antimicrobieel tijdperk, waarin weinig of geen van de momenteel beschikbare antimicrobiële stoffen nog effectief zijn en infecties opnieuw een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit worden.

De antibioticaresistentie in Nederland is relatief laag vergeleken met de rest van de wereld. Dit kan toegeschreven kan worden aan het relatief geringe totale gebruik van antibiotica in vergelijking met de meeste Europese landen. Desondanks kent ook Nederland een toename van antibioticaresistentie. De enige mogelijkheid om deze toename te vertragen, is het optimaliseren van antibioticagebruik in Nederland. Huisartsen schrijven ongeveer 80 tot 90% voor van alle antibiotica in de Nederlandse gezondheidszorg. Dit grote aandeel maakt huisartspraktijken een essentiële ingang om te komen tot interventies die het antibioticagebruik optimaliseren.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was om de bijdrage aan antibioticaselectiedruk door huisartspraktijken te kwantificeren, de kwaliteit van het voorschrijven van antibiotica in huisartspraktijken te onderzoeken en het verkennen van de mogelijkheden tot verbetering ervan. Voor dit doel zijn 5 onderzoeken uitgevoerd die staan beschreven in de **hoofdstukken 2 tot en met 6**. De resultaten van de onderzoeken zijn samengevat en bediscussieerd in **hoofdstuk 7**.

De impact van antibioticaprescriptie in huisartspraktijken

Het was uit de literatuur onvoldoende duidelijk in welke mate het voorschrijven van antibiotica in de huisartspraktijk bijdraagt aan de antibioticaselectiedruk. Men zou redelijkerwijs kunnen veronderstellen dat de bijdrage door huisartspraktijken lager is in vergelijking met ziekenhuizen, vooral omdat de behandeling van infecties in de huisartsprakijken voornamelijk met smalspectrum antibiotica en voor een korte periode plaatsvindt. In de ziekenhuiszorg worden relatief vaker breedspectrum

antibiotica voorgeschreven en regelmatig voor een langere periode en ook als er nog geen sprake is van een infectie. Als een patiënt drager wordt van een resistente bacteriestam dan is het risico op besmetting van andere patiënten zeer laag, zolang de drager niet wordt opgenomen in een ziekenhuis. Bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten die drager zijn van resistente bacteriën bestaat wel het risico op overdracht van de resistente bacteriestam naar andere vaak kwetsbare patiënten.

De bijdrage van antibioticavoorschriften door huisartspraktijken op de antibiotica-selectiedruk hebben we gekwantificeerd in **hoofdstuk 2**. In deze studie, gebaseerd op openbrongegevens uit het Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding (ECDC), inventariseerden en vergeleken we de types en hoeveelheden antibiotica voorgeschreven in huisartspraktijken en in ziekenhuizen in 12 Europese landen waar de huisarts in meer of mindere mate als poortwachter fungeert. De antibioticaselectiedruk werd gekwantificeerd met een proxy-indicator, de antibiotica spectrumindex (ASI). De ASI omvat zowel de hoeveelheid gebruikte antibiotica als de activiteit tegen micro-organismen. De ASI drukt dit uit in een indexcijfer dat het spectrum van micro-organismen vertegenwoordigt dat gevoelig is voor dat geneesmiddel. Het kent numerieke waarden toe aan een antibioticum dat werkzaam is tegen 1 of meer van 13 categorieën bacteriën, waarbij lagere waarden duiden op middelen met een nauw spectrum en hogere waarden op middelen met een breder spectrum.

Onze analyse van antibioticavoorschriften levert op dat het aandeel penicilline-voorschriften uit de huisartspraktijk varieert tussen 29% en 65% in de 12 Europese landen. Tussen 80-90% van de cumulatieve ASI is afkomstig van die antibioticavoorschriften uit de huisartspraktijk. Dit aandeel is veel groter dan eerder werd aangenomen en een belangrijke bevinding, omdat eerdere studies lieten zien dat huisartsen nogal eens in de veronderstelling zijn dat het voorschrijven van antibiotica in de huisartspraktijk niet substantieel bijdraagt aan de ontwikkeling van antibioticaresistentie. De grote bijdrage aan de antibioticaselectiedruk door huisartspraktijken lijkt te maken te hebben met een verschuiving naar het voorschrijven van relatief meer breedspectrum antibiotica.

Determinanten van antibiotica voorschrijven

Uit een groot aantal eerdere studies blijkt dat een aanzienlijk aantal determinanten de beslissing beïnvloedt om een antibioticum voor te schrijven in de huisartspraktijk. Er ontbrak echter nog een overzicht van al deze determinanten en hoe die elkaar onderling beïnvloeden. Om het voorschrijven van antibiotica in de huisartspraktijk te

begrijpen en te verbeteren is een goed overzicht nodig. Hiervoor is het systematisch literatuuronderzoek verricht dat in **hoofdstuk 3** wordt beschreven.

Belangrijke patiëntgerelateerde determinanten waren dat patiënten soms een antibiotica voorschrift verwachten vanwege eerdere ervaringen, omdat ze hoge verwachtingen hebben van het effect van antibiotica of omdat ze er expliciet om vragen. Een belangrijke interactie tussen patiënt en huisarts die werd gevonden, was dat huisartsen aannamen dat patiënten een antibioticavoorschrift wilden als reden voor hun bezoek, maar deze veronderstelling in het consult met de patiënt niet verifieerden.

De beslissing om een antibioticum voor te schrijven moet, ook in de huisartspraktijk, in de eerste plaats gebaseerd zijn op een klinische werkdiagnose en op aspecten zoals patiëntkenmerken en de ernst, het type en de locatie van de infectie en het verwachte beloop en risico op complicaties. De beslissing bleek echter ook gebaseerd op niet-klinische determinanten. Hieronder vallen onder meer een grotere praktijkomvang en het ontbreken van de mogelijkheid om doeltreffend te onderhandelen over of uitleg te geven over het gebruik van antibiotica. Uit onze studieresultaten bleek dat determinanten uit meerdere domeinen (patiënten, praktijk, maatschappij en huisartsen) het voorschrijfgedrag beïnvloeden en elkaar met name versterken in het "overmatig" voorschrijven van antibiotica.

Kwaliteit en kwantiteit van antibioticavoorschriften gedurende de COVID-19 pandemie

Een nieuwe virale luchtweginfectie, het ernstige acute respiratoire syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was de afgelopen jaren pandemisch aanwezig en zorgde voor veel ziektelast. Hoogstwaarschijnlijk zullen andere nieuwe luchtweginfecties de komende decennia volgen. Dergelijke nieuwe virale luchtweginfecties hebben de neiging om het antibiotica voorschrijfgedrag van artsen te veranderen. In de beginfase is er weinig bekend over een effectieve behandeling, morbiditeit en mortaliteit. Vanwege deze onzekerheid schrijven artsen soms antibiotica voor in de hoop het beloop van de infectie te veranderen en complicaties te voorkomen, zoals een bacteriële superinfectie, longontsteking of ziekenhuisopname. Inzicht in het voorschrijfgedrag is essentieel voor doelgerichte feedback aan huisartsen.

In een observationele cohortstudie (**hoofdstuk 4)** onderzochten we het effect van de COVID-19 pandemie op het aantal antibioticavoorschriften in de huisartspraktijk. De frequentie van antibioticavoorschriften voor patiënten tijdens een COVID-19-

infectie werd vergeleken met de frequentie van antibioticavoorschriften voor patiënten tijdens een influenza- of influenza-achtige infectie in andere jaren. Verder is de associatie van antibioticavoorschriften met risicofactoren op een ongunstig beloop van COVID-19 infectie onderzocht.

In onze studie bleken minder antibiotica te zijn voorgeschreven aan patiënten tijdens een COVID-19 infectie dan tijdens een vergelijkbare influenza of een influenza-achtige infectie in vier andere griepseizoenen. Dit komt overeen met de resultaten uit andere studies waaruit blijkt dat er tijdens de COVID-19 pandemie in totaal minder antibiotica werden voorgeschreven in vergelijking met voorgaande jaren. Het verminderde voorschrijven van antibiotica aan patiënten gedurende een SARS-CoV-2 infectie was mogelijk het gevolg van het intensief testen op SARS-CoV-2 tijdens de COVID-19 pandemie, terwijl er tijdens de voorafgaande griepseizoenen niet op het influenzavirus werd getest. Voor patiënten en huisartsen was het tijdens de pandemie na een test duidelijk dat SARS-CoV-2 de symptomen veroorzaakte en dat een antibioticum niet nodig was. Patiënten met risicofactoren op een ernstiger beloop kregen vaker wel een antibioticum voorgeschreven dan patiënten zonder risicofactoren. Het verminderen van diagnostische onzekerheid over de verwekker van een luchtweginfectie kan mogelijk leiden tot minder en gerichter antibioticavoorschriften.

Verbeteren registratie van antibiotica-allergieën

Allergieën voor antibiotica behoren tot de meest gerapporteerde bijwerkingen van medicatie. Adequate registratie van deze allergieën is essentieel om zeldzame maar mogelijk levensbedreigende reacties bij herhaalde blootstelling te voorkomen. In de Nederlandse huisartspraktijken heeft 0,6% tot 2,1% van de patiënten een antibiotica-allergieregistratie in het elektronisch patiëntdossier. Echter, 80 tot 90% van de registraties van antibiotica-allergieën in de huisartspraktijk blijkt onterecht. Onterechte antibiotica-allergieregistraties leiden tot meer doktersbezoeken, hogere zorgkosten en het vaker voorschrijven van tweede keuze antibiotica. De tweede keuze antibiotica hebben vaker een breder werkingsspectrum en dat bevordert de selectie van resistente bacteriën. Het verwijderen van een als “onterecht” ontmaskerde allergie-registratie blijkt bijzonder moeilijk: De elektronisch patiëntendossiers (EPD) in ziekenhuizen, apotheken en huisartspraktijken met antibiotica allergie registraties corrigeren elkaar niet adequaat.

In onze studie in **hoofdstuk 5** maakten we gebruik van dossieranalyse en van semigestructureerde interviews onder zorgverleners uit meerdere domeinen (apotheek, verpleeghuis, ziekenhuis en huisartspraktijk). Daarmee onderzochten we

welke informatie bij een antibiotica-allergie registratie staat in een EPD, de oorzaken van onjuiste registraties van antibiotica-allergieën zijn en hoe registraties verbeterd kunnen worden.

Een belangrijke bevinding van deze studie was dat in de meeste gevallen (56,3%) de geregistreerde informatie onvoldoende was om te bepalen of de reactie inderdaad van allergische aard was. Dit benadrukt dat het registreren van reacties na inname van antibiotica in grote mate verbeterd kan worden. De belangrijkste oorzaken van onvoldoende kwaliteit van de registraties waren een gebrek aan kennis, gebrek aan gevoel voor prioriteit, beperkingen van registratiefuncties in het EPD en patiënten en artsen die bijwerkingen interpreteren als allergieën. Het unieke van onze bevindingen was dat de determinanten in alle onderzochte domeinen overeenkwamen. Dit ondersteunt de noodzaak van het ontwikkelen van domein overstijgende interventies.

Verbeteren van kwaliteit van antibioticavoorschriften in de huisartspraktijk

Hoewel in **hoofdstuk 3** al veel determinanten waren geïdentificeerd, ontbraken in dat en eerder onderzoek elders, de sociaaleconomische determinanten en contextinformatie over de huisartspraktijken. Het was onvoldoende duidelijk langs welke route en in welke mate dan, de kwaliteit van het voorschrijven van antibiotica in de huisartspraktijk verbeterd kan worden. Middels een retrospectieve observationele cohortstudie (**hoofdstuk 6)** hebben wij vervolgens bruikbaarheid van grote gekoppelde gezondheidszorgregisters voor onderzoek naar antibioticavoorschriften in de huisartspraktijk onderzocht. Een tweede vraag was hoe groot het verbeterpotentieel in het voorschrijven van antibiotica zou kunnen zijn en in welke mate de bovengenoemde nieuwe patiënt – en praktijkdeterminanten van invloed zijn op het passend voorschrijven van antibiotica.

Het was mogelijk twee grote registers, huisartsendata uit het extramuraal Leiden Academische (ELAN) netwerk en data van het Centraal Bureau voor de statistiek (CBS), op individueel patiëntniveau te combineren. Hierdoor konden we toch de associaties onderzoeken van verschillende determinanten die niet routinematig in een EPD zijn geregistreerd, met de verschillende eindpunten, zoals passend antibiotica voorschrijven.

In ons onderzoek waren 17,8% van alle antibioticavoorschriften niet in overeenstemming met de aanbevelingen in de richtlijnen. Van de antibioticavoorschriften voor een luchtweginfectie waren 39,6% niet noodzakelijk volgens de richtlijnen. Het gevonden percentage overprescriptie van antibiotica voor luchtweginfecties komt overeen met dat in eerdere Nederlandse studies. Ook buitenlandse studies hadden vergelijkbare

en met regelmaat hogere percentages. Daarnaast kwam 77,1% van de macroliden voorschriften niet overeen met de eerste en tweede keuze in richtlijnen. Een eerdere Nederlandse studie vond een vergelijkbaar percentage overprescriptie van macroliden.

Wij vonden verschillende patiëntdeterminanten die geassocieerd zijn met het overmatig voorschrijven van antibiotica: vrouwelijk geslacht, leeftijd van 5 jaar en ouder en migratieachtergrond (Turks, Surinaams, Nederlands-Caribisch). Vrouwelijk geslacht en leeftijd waren al bevestigd in meerdere studies als belangrijke patiëntdeterminanten. Dat migratieachtergrond een determinant is, was nog niet eerder vastgesteld.

Een niet eerder in Nederland vastgestelde praktijkdeterminant die bleek te zijn geassocieerd met overmatig antibiotica voorschrijven was een grotere praktijkomvang. Eerdere onderzoeken uit het Verenigd Koninkrijk en Canada presenteerden hierover tegenstrijdige resultaten. Het Engels onderzoek vond wel een associatie en het Canadese onderzoek niet. De context en locatie (stad of platteland) van de praktijk was in deze onderzoeken een mogelijke verklaring van het verschil. Wij hebben het onmiskenbare verschil dat wij vonden, voorzichtig geïnterpreteerd als een argument “meer tijd en continuïteit voor de patiënt” te creëren.

Conclusie en aanbevelingen

Een belangrijke overkoepelende bevinding in onze studies is dat antibioticavoorschriften vanuit huisartspraktijken een veel grotere bijdrage leveren aan de ontwikkeling van antibioticaresistentie dan eerder werd aangenomen en dat uit de Europese data (inclusief Nederland) blijkt dat de mate van voorschriften uit de eerste lijn correleert met resistentieontwikkeling.

De belangrijkste determinanten voor het overmatig voorschrijven van antibiotica zijn diagnostische onzekerheid, de omvang van de huisartspraktijk (wellicht als maat voor beschikbare tijd in consulten en continuïteit in de “arts-patiënt-relatie”), de onmogelijkheid om doeltreffend te onderhandelen - of uitleg te geven over antibioticagebruik en de veronderstelling van huisartsen dat patiënten ‘een antibiotica voorschrift verwachten’.

Er zijn drie in het oog springende aspecten waarop het voorschrijven van antibiotica in huisartspraktijken kan worden verbeterd. Er zijn te veel antibioticavoorschriften voor patiënten met een luchtweginfectie. In plaats van de breedspectrum antibioticagroep macroliden kan veelvuldig voor een smalspectrum antibioticum worden gekozen. En er

wordt relatief overmatig antibiotica voorgeschreven aan patiënten met een specifieke migratie achtergrond (Turks, Nederlands-Caribisch, Surinaams).

Verder kan de registratie van antibiotica-allergieën worden verbeterd door onderwijs aan huisartsen om meer bewustzijn en kennis over antibiotica-allergieën te creëren, door het verifiëren van bestaande registraties van antibiotica-allergieën en het vergemakkelijken van registratie in een EPD zodat de verschillende EPD's beter op elkaar aansluiten en elkaar niet tegenwerken. Dit kan leiden tot vermindering van het aantal onbevestigde antibiotica-allergieregistraties en daarmee bijdragen aan het voorschrijven van eerste keuze antibiotica in plaats van tweede keuze (breedspectrum) antibiotica.

De toename van ABR vergt een actuele en meer proactieve surveillance van antibioticagebruik en resistentie in de huisartsenzorg. Bij een toename van antibioticagebruik en specifiek van breedspectrum antibiotica of van resistente bacterie groepen kan direct een interventie gericht op deze ontwikkelingen plaats vinden, bijvoorbeeld door aanpassingen in nationale richtlijnen, berichten in nieuwsbrieven van nationale organisaties of aandacht voor deze ontwikkelingen in het farmacotherapeutisch onderwijs. *Artificial Intelligence* (AI) of *Big Data* analyses kunnen bijdragen aan deze surveillance. In dit proefschrift hebben we laten zien dat Big Data toepasbaar is voor analyse van antibioticagebruik. Hierdoor zijn ook relevante associaties ontdekt zoals die tussen overmatig antibiotica voorschrijven en praktijkgrootte. Het gebruik van AI bij surveillance en analyse van antibioticavoorschrijfgedrag is wellicht de volgende, nog te onderzoeken, stap.