

EINDRAPPORT
IMA – BAPCOC – WIV¹
–

MULTICENTRISCHE STUDIE
”VERBAND TUSSEN ANTIBIOTICA CONSUMPTIE
EN MICROBIËLE RESISTENTIE BIJ DE INDIVIDUELE PATIËNT”

BOUDEWIJN CATRY, ERIK HENDRICKX, RAGNA PREAL, RAF MERTENS

IN OPDRACHT VAN DE
NATIONALE RAAD VOOR KWALITEITS PROMOTIE (NRKP)

November 2008

¹ IMA : Intermutualistisch Agentschap
BAPCOC : Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid
WIV : Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid

INHOUDSTAFEL

SUMMARY

A. INLEIDING & DOELSTELLINGEN	4
B. MATERIAAL & METHODEN	5
C. RESULTATEN	8
a) LABORATORIUMDATA	8
i) Structuur gegevens	8
ii) Hercodering staaltypes	8
iii) Hercodering gevoeligheidsbepalingen	9
iv) Hercodering bacteriën	10
v) Overzicht bacteriën per matrix	11
vi) Gevoeligheden <i>Staphylococcus aureus</i> uit bloedstalen	12
b) KOPPELING PATIENTEN – STAALNUMMERS	14
c) ANTI-INFECTIEUS GENEESMIDDELEN GEBRUIK	16
d) RELATIE ANTIBIOTICUM GEBRUIK – RESISTENTIE	19
e) GEDETAILEERDE ANALYSES S. AUREUS	23
i) Enkelvoudige Logistische Regressie MRSA	24
ii) Meervoudige Logistische Regressie MRSA	25
D. CONCLUSIES	26
E. OVERZICHT ACTIVITEITEN	27
REFERENTIES	28
BIJLAGE 1	30
BIJLAGE 2	31

SUMMARY

Antimicrobial resistance leads to increased healthcare costs primordially due to a higher morbidity and mortality from infectious diseases, and increased length of hospital stay. The relationship between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance is complex and remains far from fully understood. The objective of the present study was to investigate the relationship between the average daily intake of antimicrobial agents and the occurrence of microbial drug resistant organisms, in particular well known pathogens, at the individual patient level both in the ambulatory and in the in-patient setting.

The microbiological results of voluntary participating clinical laboratories during 2005 were coupled with the antimicrobial consumption patterns (July 2004-December 2005) as provided by the pooled data of the seven Belgian health insurance funds (intermutualistic agency). Univariate and multivariate logistic regression were used to identify risk factors for antimicrobial resistance following antimicrobial consumption and other patient characteristics (calculation of Odd's Ratios).

A total of 105,198 samples, originating from 16 laboratories and 44,365 patients matched the criteria for further analysis through subsets of combinations of microorganisms and susceptibility profiles. Herein only the first isolate per patient was retained so as to minimize confounding through underlying disease and/or severity of infection.

For *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*, strong significant relationships ($p < 0.001$) were found between their resistance profiles and the individual consumption of antimicrobial agents expressed as defined daily doses (DDD). This was especially the case for older and newer beta-lactam antibiotics (incl. cephalosporins) and for fluoroquinolones. These three groups of antimicrobial agents counted for 63.45% of total antimicrobial consumption within the study population. For *Streptococcus pneumoniae*, resistance to penicillines was increased by the use of the group of macrolides, lincosamides and streptogramins.

These data strongly support the existence of a risk for acquired antimicrobial resistance in major bacterial pathogens, directly related to the consumption of antimicrobial agents at the individual patient level.

When prescribing these agents of vital importance, clinicians should consider that antimicrobial consumption also inherently bears an individual risk for their own patient, besides the resistance induction at the population level that has been known for a long time.

INLEIDING & DOELSTELLINGEN

Bacteriële resistentie is een toenemend volksgezondheidprobleem. Antibiotica (AB) selecteren op korte tijd antibioticaresistentie (ABR) bij de flora van het individu, waaronder zich pathogene bacteriën kunnen bevinden. Daarnaast kunnen resistentiegenen via horizontale genen overdracht worden overgedragen tussen commensale en pathogene organismen. Wanneer pathogenen ABR vertonen, verhoogt de morbiditeit, mortaliteit, en stijgen de behandelingskosten. Het aantal bestaande AB is relatief beperkt en de ontwikkeling van nieuwe AB-klassen verloopt traag (1).

De relatie tussen AB-gebruik en ABR is duidelijk aantoonbaar op geaggregeerd niveau (ziekenhuis, geografische regio, enz.) via ecologische studies (2). Dit verband werd echter nog maar weinig op grote schaal onderzocht bij individuen. Ecologische studies kunnen nooit aantonen dat evidence-based AB voorschrijven het risico voor resistente infecties bij de eigen patiënt vermindert en zo effectief het rationeel gebruik van AB aanmoedigen. Voorschrijvers en beleidsmakers hebben daarom informatie nodig over het verband tussen voorschrijven en ABR bij het individu om controlestrategieën te kunnen voorstellen.

De doelstelling van dit project was het verband na te gaan tussen AB-gebruik en ABR op individueel patiëtniveau, met inbegrip van een mogelijk dosis-respons effect en verschillen tussen ambulant/intramuraal gebruik. Hiertoe werden consumptiecijfers, gerapporteerd door verschillende mutualiteiten en verzameld door het IMA, gekoppeld aan laboratoriumgegevens. Tijdens de analyse werd gecontroleerd voor *confounding* aan de hand van sociodemografische gegevens. Vermits dergelijke koppeling nog niet werd gebruikt in België, trachtte deze studie tevens om de bruikbaarheid van de aangewende gegevenssystemen (zie B. Materiaal & methoden) te evalueren.

Aldus werd gepoogd om aan te tonen dat rationeel voorschrijven ook op individueel vlak nuttig is door het vermijden van risico voor de eigen patiënt. Dit dient de voorschrijvende geneesheren te overtuigen dat een verminderd en rationeel antibioticumgebruik een invloed zal hebben op het voorkomen van resistentie, en derhalve een vermindering van therapiefalen bij behandeling.

De studie werd uitgevoerd in opdracht van de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie (NRKP) en betrof een samenwerking tussen het InterMutualistisch Agentschap (IMA) en de afdeling Epidemiologie van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV). Het project ontvangt de steun van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticumbeleid (*Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee*, BAPCOC). Een speciale dank gaat verder uit naar de deelnemende klinische laboratoria (Tabel 1).

A. MATERIAAL & METHODEN

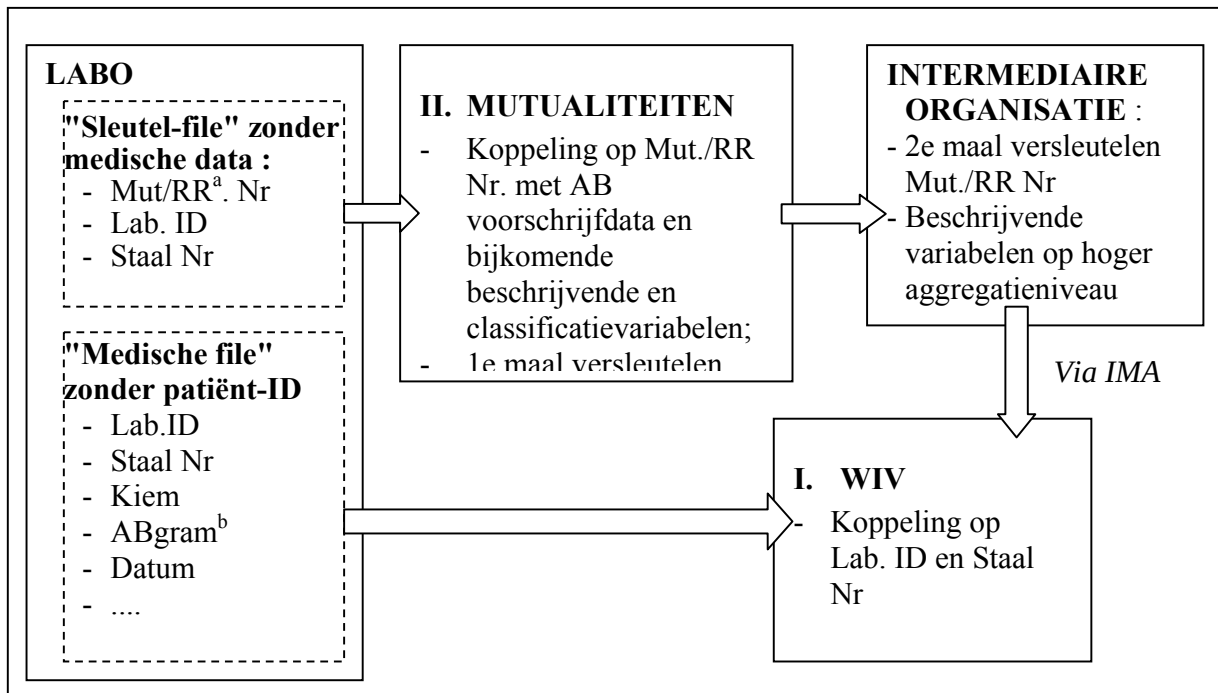
Belgische klinische microbiologische laboratoria werden gerekruteerd op vrijwillige basis. Zij leverden gegevens over alle positieve culturen met antibiogram voor de periode 01/01 tot 31/12/2005. De studie populatie betrof derhalve patiënten uit de vrijwillig deelnemende laboratoria met een positieve cultuur en bijbehorend antibiogram voor de periode. Volgende variabelen werden geregistreerd in de verschillende laboratoria (bijlage 1):

- Identificatienummer patiënt.
- Nummer labo.
- Uniek staalnummer.
- Datum afname staal.
- Type en lokalisatie staal.
- Identificatie kiem.
- Antibigram//Test (S / I / R//positief/negatief):

Deze informatie werd vanuit de labo's in bestandsvorm -zonder enige verwijzing naar de identificatie van de patiënt – rechtstreeks naar het WIV verstuurd. Voor deze patiënten, werd tevens de voorafgaande individuele AB expositie gemeten via gegevens geleverd door de mutualiteiten aan het intermutualistisch agentschap IMA voor de periode 01/07/2004 tot en met 31/12/2005. Volgende variabelen werden geregistreerd (zie bijlage 1):

- Mutualiteits of Rijksregisternummer (RR) patiënt (versleuteld).
- Leeftijdsgroep patiënt.
- Geslacht patiënt.
- Woonplaats patiënt (arrondissement).
- Sociale categorie patiënt (code gerechtigde zoals gekend bij ziekenfonds).
- Nummer voorschrijver (versleuteld).
- Ziekenhuis: opname- en ontslagdatum/-a.
- Rustoord en/of RVT: idem.
- Productcode AB.
- Afgeleverd aantal verpakkingen of toedieningseenheden.
- Afleveringsdatum.
- Voor elke aflevering: intramuraal of ambulant gebruik.
- Voor elke aflevering: terugbetaald bedrag door het RIZIV
- Indien overleden in het jaar 2005: maand en jaar van overlijden

Teneinde de vertrouwelijkheid van de medische gegevens niet in het gedrang te brengen, werd geopteerd voor een tweesporige datalevering door de laboratoria aan verschillende instanties (zie schema), waarbij geen van de instanties op een gegeven ogenblik informatie bezat die zou kunnen leiden tot het koppelen van laboratoriumresultaten aan geïdentificeerde patiënten.



^aRR: rijksregister, ^bABgram: antibiogram.

Stroom 1: De laboratoria stuurden een file met *mutualiteitnummer/rijkstegister (RR)*, *staalnummer*, *laboratorium identificatienummer* naar de mutualiteiten. Deze beschikken over de informatie over de terugbetaalde onderzoeken, en er wordt hun geen nieuwe medische informatie overgemaakt tenzij een anoniem staalnummer.

De mutualiteiten koppelden de gegevens aan de bij hun beschikbare bijkomende informatie (sociodemografische gegevens en antibioticumgebruik).

Na eerste codering van het RR/mutualiteitnummer werd het bestand overgemaakt aan een intermediaire organisatie, die het patiëntenidentificatienummer een tweede maal codeerde. Het identiteitsnummer van de aanvragende of voorschrijvende geneesheer werd eveneens versleuteld. De gegevens werden vervolgens overmaakt aan het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV), via het Intermutualistisch Agentschap (IMA). Ter hoogte van het IMA werden de gegevens van een aantal beschrijvende variabelen bovendien gegroepeerd tot andere klassen (geboortjaar in plaats van geboortedatum – woonplaats op niveau arrondissement) zodat zij niet konden leiden tot een latere identificatie van de patiënt.

Stroom 2: Daarnaast sturen de laboratoria een file met *staalnummer*, *laboratoriumidentificatie nummer* en *antibiogramgegevens (kiem, staal-type*,

resistentiepatroon..) -- en dus zonder enige directe of indirecte verwijzing naar de identificatie van de patiënt – rechtstreeks naar het WIV.

Het WIV voltrok de koppeling tussen beide bestanden op basis van het staalnummer en het laboratorium identificatienummer en voerde de hercodering, de validatie, en het omvormen tot een bruikbaar formaat uit. Via meervoudige logistische regressie werden risicofactoren onderzocht voor het voorkomen van resistentie ten opzichte van een bepaald antibioticum. Zowel de hercodering als de analyse werden uitgevoerd in STATA (versie 9SE).

Voor gedetailleerde informatie met betrekking tot de hercodering, definities, en aangewende analysemethodes wordt verwezen naar de resultaten (zie C.).

Het studieprotocol werd goedgekeurd door het Sectoraal Comité van de Sociale Zekerheid en ontving een positieve evaluatie door het ethisch comité van het WIV/CODA (Centrum voor Onderzoek in de Diergeneeskunde en Agrochemie).

B. RESULTATEN

a) LABORATORIUMDATA

i) STRUCTUUR GEGEVENS

Het samenbrengen van de microbiologische laboratoriumgegevens van de oorspronkelijk 17 deelnemende laboratoria, resulteerde in een totaal van 2 033 493 observaties die werden ontvangen door het WIV (Tabel 1). Eén observatie staat voor een unieke combinatie van staalnummer, staaltype, kiem en bijkomende gevoeligheidsbepaling ten opzichte van een bepaald antibioticum. Alle erkende klinische laboratoria in België zijn verplicht deel te nemen aan een externe kwaliteitsevaluatie met betrekking tot de nauwkeurigheid van identificatie en gevoeligheidstesten (3).

Tabel 1. Overzicht van deelnemende laboratoria.

Lab-ID	Hospitaal (Site)	Gemeente	Taal
11603	Universitair ziekenhuis Antwerpen	2650 EDEGEM	NL
11622	AZ St.-Jozef	2390 MALLE	NL
11692	G.v.A Campus St.Vincentius	2018 ANTWERPEN	NL
11821	Clinilabo Antwerpen BVBA	2018 ANTWERPEN	NL
12609	AZ St. Maarten (Duffel)	2570 DUFFEL	NL
28604	Clinique de l'Europe (Site St-Elisabeth)	1180 BRUXELLES	FR
29636	Academisch Ziekenhuis VUB	1090 BRUSSEL	NL
33606	Regionaal ziekenhuis Jan Yperman	8900 IEPEER	NL
34612	AZ Groeninge (Maria's Voorzienigheid)	8500 KORTRIJK	NL
34615	Kliniek OLV van Lourdes VZW	8790 WAREGEM	NL
36609	H. Hartziekenhuis	8800 ROESELARE	NL
41623	Algemeen Stedelijk Ziekenhuis	9300 AALST	NL
42615	AZ Sint-Blasius	9200 DENDERMONDE	NL
44696	AZ St-Lucas Gent	9000 GENT	NL
45605	VZW Werken Glorieux	9600 RONSE	NL
81602	Les Cliniques du Sud Luxembourg (St-Joseph)	6700 ARLON	FR
91605	Cliniques Universitaires De Mont-Godinne	5530 GODINNE	FR

Om het aantal verschillende bacteriologische uitslagen te kennen, werd het aantal unieke combinaties nagegaan (sample_species sample_id), wat een totaal van 107 130 unieke laboratoriumuitslagen opleverde. Het initiële aantal geïdentificeerde kiemen bedroeg 104 970, komende van 92 117 unieke stalen (Tabel 2). Bij 2.10 % van de isolaten (n=2 260; 1 997 stalen zonder vermelding en 263 stalen met enkel Gramkleuring vermeld) werd geen kiemidentificatie ingesloten. De bacteriële identificaties worden verderop gedetailleerd besproken. De individuele labo-gegevens werden vervolgens gehercodeerd ten behoeve van de uniformiteit.

ii) HERCODERING STAALTYPES

Vooreerst werden de verschillende categorieën staaltypes (matrix) van 608 naar 16 mogelijkheden teruggebracht. In Tabel 2 wordt een overzicht gegeven van het aantal

isolaten per matrix. De indeling hiervan is gebaseerd op een consensus tussen de relevantie voor pathologie zoals gebruikt in de literatuur (bv. steriele organen, sputum, surveillance), en de diversiteit aan benamingen zoals gegeven in de deelnemende laboratoria (608 initiële benamingen). Uit de individuele staaltype-overzichten per laboratorium bleek dat 1 labo nagenoeg enkel urineuitslagen had meegegeven, en dat bijvoorbeeld bij 2 andere labo's geen bloedstalen zaten. Dit is allicht te wijten aan het feit dat deze werden gerapporteerd als punctievochten en derhalve daaronder werden geklasseerd. Dezelfde redenering is allicht geldig voor het afwezig zijn van 'screening' stalen in sommige laboratoria, terwijl de identificatie en gevoeligheidsbepalingen een indicatie gaven dat die allicht ingesloten zitten in ondermeer 'bovenste luchtwegen ('bv. keelwiser') of 'gastrointestinaal stelsel (bv. 'perineum'). Dit overzicht is aldus onderhevig aan informatie bias. Het niet in rekening brengen van dergelijke vertekening kan afwijkingen veroorzaken in resistentiepercentages.

Tabel 2. Overzicht van het initieel aantal geïdentificeerde stalen per staaltype zoals gerapporteerd door de laboratoria na hercodering.

Matrix (Staaltype)	N	%
<i>Steriele organen/weefsels</i>		
Bloed	8 523	7,96
Cerebrospinaal Vocht	267	0,25
Punctievochten	356	0,33
<i>Ademhalingsstelsel</i>		
Bovenste luchtwegen (excl. ORL)	5 410	5,05
Bovenste luchtwegen: ORL (Oog, Oor, Sinus)	1 090	1,01
Onderste luchtwegen (excl. sputum)	6 814	6,36
Onderste luchtwegen: Sputum	7 578	7,07
<i>Spijsverteringsstelsel</i>		
Gastro-intestinaal: faeces	1 422	1,32
Gastro-intestinaal (excl. faeces)	1 054	0,98
<i>Urinewegen</i>		
Urine	42 014	39,24
Urinogenitale stalen (excl. urine)	6 996	6,53
<i>Diverse stalen</i>		
Vreemd materiaal	2 015	1,89
Weefselstalen/biopsen	2 165	2,02
Etters – Wondinfecties	17 309	16,16
Surveillance/Screening	2 068	1,93
<i>Ongekend</i>	2 022	1,88
Totaal	107 130	100,00

iii) HERCODERING GEVOELIGHEIDSBEPALINGEN

De antibioticabenamingen werden van 486 herleid tot 98 en de gevoeligheidsbepalingen van 21 categoriën naar 6 mogelijkheden (Tabel 3). Positieve en negatieve uitslagen hebben betrekking tot additionele testen zoals uitgevoerd tijdens de routinebacteriologie (bv. Beta-lactamase test). Zoals in tabel 4 weergegeven, bedroeg het aantal intermediair resistente (I) waarnemingen minder dan 5 percent. De intermediaire

uitslag is het gevolg van een beperking van de testprocedure (vals resistent/gevoelig) in combinatie met de mogelijkheid van de geneesheer om eventueel het antibioticumregime aan te passen afhankelijk van de lokalisatie van de infectie en de eigenschappen van de betreffende molecule (4).

Tabel 3. Overzicht van het voorkomen van initiëel aangeboden testresultaten na hercodering.

Resultaat*	Frekwentie	%	Uitslag Antibioqram (N =1563778)
gevoelig (S)	1 139 559	56,04	72.8%
intermediair resistent (I)	72 136	3,54	4,6 %
resistent (R)	352 083	17,31	22.5%
Niet uitgevoerd ^a	468 744	23,05	
Positief	653	0,03	
Negatief	318	0,01	
Total	2 033 493	100,00	100 %

^a Niet uitgevoerd: inherent aan laboratoriumrapportering

iv) HERCODERING BACTERIËN

De kiemidentificaties werden herleid van 1047 naar 175 bacteriële soorten (familie, genus, of species). De voornaamste bacteriële identificaties worden in Tabel 4 weergegeven. De tien meest geïsoleerde bacteriën maken samen meer dan 70% uit van de isolaties. Enig voorbehoud omtrent dit overzicht is geboden, vermits verschillende isolaten slechts tot op genus niveau werden geïdentificeerd. Vooral *Staphylococcus* species werden vaak niet tot op species niveau gekarakteriseerd (n=3574). Enerzijds kan worden verondersteld dat routine bacteriologisch onderzoek normaliter de identificatie van *Staphylococcus (S.) aureus* machtig is. Anderzijds zijn ook *screening* resultaten ingesloten, zoals bijvoorbeeld voor *S. aureus* waar selectieve media gebruikt worden exclusief voor deze bacterie, die de prevalenties kunnen beïnvloeden (bijvoorbeeld selectieve media voor de isolatie van MRSA).

Tabel 4. Overzicht van de 10 voornaamste geïsoleerde bacteriële genera (groep) en species (soort).

Genus	N	Species	N
<i>Escherichia</i>	27 963	<i>Escherichia coli</i>	27 956
<i>Staphylococcus</i>	25 137	<i>Staphylococcus aureus</i>	15 442
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 728
<i>Pseudomonas</i>	8 445	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 761
<i>Enterococcus</i>	7 388	<i>Enterococcus faecalis</i>	5 762
<i>Streptococcus</i>	7 031	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 012
<i>Proteus</i>	5 429	<i>Proteus mirabilis</i>	4 764
<i>Enterobacter</i>	5 408	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 048
		<i>Enterobacter cloacae</i>	2 264
<i>Klebsiella</i>	5 296	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 302
<i>Morganella</i>	1 672		
<i>Serratia</i>	1 163		
Σ/Total	90,4%	Σ/Total	72.4%

In tabel 4 wordt duidelijk dat het merendeel van de geïdentificeerde bacteriële species binnen een bepaald genus tot slechts 1 species behoort (bv. *Escherichia*,

Pseudomonas. Voor andere genera is er een grotere diversiteit aan geïsoleerde kiemsoorten (bv. *Staphylococcus*, *Streptococcus*).

v) OVERZICHT BACTERIËN PER MATRIX

Per staalttype werden duidelijke verschillen waargenomen wat betreft het voorkomen van de verschillende bacteriële species. Uit bloedstalen werden voornamelijk *E. coli* (16.9%), *S. epidermidis* (15.4%), *Staphylococcus species* (11.2%) en *S. aureus* (10.4%) geïsoleerd (Tabel 5). De drie voornaamste species uit cerebrospinaal vocht waren *Staphylococcus species*, *S. epidermidis* en *P. aeruginosa* die respectievelijk in 18.9% , 16.93% en 5.9% van de stalen voorkwamen (Tabel 5). De onderste luchtwegen (exclusief sputum) waren het frekwentst gekoloniseerd met *P. aeruginosa* (18.1%) en *S. aureus* (17.6%), gevolgd door *E. coli* (9.2%). In de bovenste luchtwegen (inclusief ORL), werden voornamelijk *S. aureus* (23.6%), *H. influenzae* (13.3%), *P. aeruginosa* (11.7%), en *S. pneumoniae* (7.4%) aangetroffen. In de urinestalen (exclusief urogenitale stalen) werd een duidelijke dominante plaats voor *E. coli* (45.1%) waargenomen, gevolgd door *E. faecalis* (9.5%) en *P. mirabilis* (7.6%). *S. aureus* was veruit de meest geïsoleerde kiem uit etters en wondinfecties met een voorkomen van 25.6%, gevolgd door *E. coli* (11.8%) en *P. aeruginosa* (8.26%). Deze resultaten komen in grote lijnen overeen met gepubliceerde gegevens (5).

Tabel 5. Overzicht van de 10 meest geïsoleerde bacteriën uit het bloed en cerebrospinaal vocht (zonder uitsluiting van dubbels).

Bloedstalen	N	Cerebrospinaal vocht	N
<i>Escherichia coli</i>	1 444	<i>Staphylococcus species</i> ^a	43
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 341 ^a	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ^a	38
<i>Staphylococcus aureus</i>	987	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
<i>Staphylococcus species</i>	863 ^a	<i>Staphylococcus aureus</i>	15
<i>Staphylococcus warneri/hominis</i>	363 ^a	<i>Staphylococcus capitis</i> ^a	14
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	360	<i>Enterococcus faecalis</i>	13
<i>Enterococcus faecalis</i>	292	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	258	<i>Staphylococcus warneri/hominis</i> ^a	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	251	<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	175	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ^a	6
Σ/Total	74.5%	Σ/Total	75.6%

^acoagulase negatieve stafylokokken.

Er kan worden gesteld dat een bijkomende identificatie van *Staphylococcus species* verdere aandacht verdient, vermits deze groep bacteriën veelvuldig wordt aangetroffen in steriele orgaansystemen zoals bloed en cerebrospinaal vocht. Vermits routine laboratoria de coagulase test gebruiken, kan men veronderstellen dat deze groep bacteriën coagulase-negatieve stafylokken (CNS) zijn. Besmetting van het bloed en cerebrospinaal vocht is bovendien een sterke aanwijzing voor betrokkenheid in ziekte, en dit in tegenstelling tot mogelijke contaminaties die kunnen optreden tijdens staalnames van bijvoorbeeld de luchtwegen, wondinfecties, urogenitale stalen, of faeces. Men dient tevens rekening te houden dat eenzelfde patiënt soms meerdere malen kan bemonsterd zijn, alvorens bovenstaande percentages te vergelijken met gepubliceerde data. CNS worden ook in andere landen echter steeds frequenter aangetroffen in geïnfecteerde weefsels en organen (6).

vi) GEVOELIGHEDEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Ter illustratie wordt in tabel 6 een voorbeeld gegeven van de gevoeligheden van *S. aureus* isolaten (geen uitsluiting van dubbele staalnames/andere matrix bij zelfde patient) (zie verder koppeling). Hieruit blijkt dat alleen al voor *S. aureus* een grote variatie bestaat aan geteste antibiotica, zelfs binnen een zelfde klasse van producten (bijvoorbeeld chinolonen).

Tabel 6. Overzicht van antibioticumgevoeligheden van 15442 *S. aureus* stalen van 7309 patienten.

Antibioticum	n isolaten getest	% getest	% R
<i>Beta-lactams</i>			
Penicilline	11 686	75,68%	91.59
Ampicillin/amoxicilline	6 813	44,12%	91.93
Amoxicillin-clavulaanzuur	4 074	26,38%	27.66
Cefalothin (group)	2 267	14,68%	24.57
Cefazolin	1 365	8,84%	27.77
Cefotaxim (ceftriaxone)	1 169	7,57%	37.90
Cefoxitin	3 177	20,57%	51.46
Cefuroxime	1 277	8,27%	33.83
Oxacilline	14 373	93,08%	35.72
Imipenem	2 576	16,68%	26.79
<i>Macroliden-lincosamiden-Streptogramines (MLS_B)</i>			
Erythromycine	13 053	84,53%	36.11
Azithromycine	1 803	11,68%	28.90
Clarithromycine	750	4,86%	28.80
Clindamycine	13 303	86,15%	26.69
Quinipristin-Dalfopristin	3 484	22,56%	0.98
<i>Tetracyclines</i>			
Tetracycline	5 944	38,49%	12.15
Doxycycline	5 817	37,67%	19.40
Minocycline	1 913	12,39%	1.25
<i>Gepotentieerde sulphonamiden</i>			
Trimethoprim - sulphonamiden	9 461	61,27%	39.78
<i>Fluorochinolonen</i>			
Norfloxacin	5 298	34,31%	34.81
Ciprofloxacin	8 659	56,07%	40.65
Ofloxacin	1 789	11,59%	30.07
Levofloxacin	6 014	38,95%	36.12
Moxifloxacin	4 595	29,76%	28.27
<i>Aminoglycosiden</i>			
Gentamicine	12 704	82,27%	2.93
Kanamycine	698	4,52%	16.62
Tobramycine	4 923	31,88%	14.00

<i>Overige</i>			
Nitrofurantoin	5 955	38,56%	4.45
Fosfomycine	4 229	27,39%	5.70
Fusidine zuur	8 558	55,42%	6.10
Mupirocine	3 556	23,03%	2.81
Novobiocine	788	5,10%	0.25
Rifampicine	7 561	48,96%	1.48
Teicoplanine	8 201	53,11%	0.10
Vancomycin	12 568	81,39%	0.08
Linezolid	8 326	53,92%	0.04

Vermits resistentie voor een bepaald product slechts onder bepaalde voorwaarden ook resistentie voor een ander product uit dezelfde familie impliceert, is het niet eenvoudig om per isolaat een standaard (analyseerbaar) resistentieprofiel op te bouwen. Anderzijds levert het testen van zowel penicilline als ampicilline voor *S. aureus* geen meerwaarde, vermits er volledige kruisresistentie is tussen deze twee producten voor deze bacterie. Op basis van dergelijke bevindingen werd daarom voor de verdere analyse geopteerd voor een welbepaald antibioticum dat representatief is voor een bepaalde klasse antimicrobiële producten (Tabel 12).

Met betrekking tot de laboratoriumuitslagen dienden een grote hoeveelheid hercoderingen te worden doorgevoerd vanuit de individuele bestanden. Zowel de kiemidentificatie, de rapportering tot op genus, species, subspecies, subtype, volgens oude dan wel recentere nomenclatuur vertoonde enorme verschillen. Eenzelfde opmerking kan gemaakt worden voor wat betreft de diversiteit aan benamingen en gevoeligheidsbepalingen van de verschillende gebruikte antibiotica. Derhalve kan het gebruik van een beperktere selectie gegevens en duidelijk vooropgestelde definities de arbeidsintensiteit voorafgaand aan de analyse aanzienlijk verminderen voor gelijkaardige studies in de toekomst.

De enorme aantallen uitslagen kunnen niettemin een waardevolle gegevensbank vormen voor zowel microbiologen, ziekenhuishygiënist, artsen, als beleidsmakende instanties.

b) KOPPELING PATIENTEN - STAALNUMMERS

De koppeling van de laboratoriumgegevens met sociodemografische patiëntgegevens geschiedde door middel van een primair koppelingsbestand. Dit bestand koppelde de unieke staalnummers en de versleutelde identiteiten van de patiënten, en werd aan het WIV aangeleverd door het IMA (key.dta). In tabel 7 wordt een overzicht gegeven van het hieruit verkregen aantal records (observaties) en aantal patiënten per laboratorium. Vermits het merendeel van de participerende labo's gevestigd zijn in het Noordelijk landsgedeelte, is enige voorzichtigheid geboden met betrekking tot nationale extrapolaties van de verkregen gegevens.

Tabel 7. Overzicht van het aantal initiële observaties (vòòr hercodering) en het aantal patiënten per laboratorium (key.dta).

Laboratoriumdata			IMA-data	
Lab-ID	Observ.	%	Pat.	%
A	96389	4,65	0	0,00
B	23531	1,14	890	2,01
C	488	2,36	580	1,31
D	21087	1,02	3751	8,45
E	29963	1,45	1752	3,95
F	66997	3,23	2515	5,67
G	155598	7,51	5567	12,55
H	145529	7,03	2690	6,06
I	200356	9,67	2524	5,69
J	52739	2,55	1624	3,66
K	119446	5,77	3935	8,87
L	701321	33,86	5075	11,44
M	74954	3,62	3878	8,74
N	5628	2,72	3735	8,42
O	76501	3,69	1771	3,99
P	147077	7,1	1967	4,43
Q	54897	2,65	2111	4,76
Total	2071465	100	44365	100

Slechts 64.4 % van de patiëntenidentiteiten bleek initieel gekoppeld te zijn aan een staalnummer zoals doorgegeven via de laboratoria. Redenen waren ontbreken van volledige labo-gegevens of toekenning verkeerde laboratoriumcode (3 labo's), gewijzigde staalnummers (4 labo's), en ontbreken van hetzij patiënten of stalen. Van één laboratorium ontbraken de volledige IMA gegevens, en dit labo werd niet weerhouden voor verdere analyses. In tabel 8 wordt een overzicht gegeven van het resterend aantal staalnummers dat na zorgvuldige hercoderingen aanwezig was in zowel de laboratoria- als de IMA gegevens. Van deze 16 laboratoria bleken aldus 99.68% (105198/105198+468) van de staalnummers te kunnen worden teruggevonden in de IMA files.

Tabel 8. Overzicht van weerhouden aantal unieke staalnummers van de 16 weerhouden laboratoria.

Laboratorium	enkel IMA sample_id	enkel Labo sample_id	IMA & Laboratoria	Totaal
XXXXXX	126	0	8293	8419
XXXXXX	3	0	1793	1796
XXXXXX	0	0	2749	2749
XXXXXX	14	0	2749	2763
XXXXXX	0	0	4476	4476
XXXXXX	0	0	16500	16500
XXXXXX	69	0	6359	6428
XXXXXX	0	0	9701	9701
XXXXXX	1	0	3119	3120
XXXXXX	159	149	9624	9932
XXXXXX	0	0	9822	9822
XXXXXX	243	293	7835	8371
XXXXXX	0	0	6399	6399
XXXXXX	22	0	4102	4124
XXXXXX	15	1	6704	6720
XXXXXX	287	25	4973	5285
Totaal	939	468	105198	106605

Merk op dat het oorspronkelijk aantal unieke staalnummers zoals door de laboratoria meegegeven slechts 92 117 bedraagt, ondanks de afwezigheid van 1 volledige laboratorium (lab A). Na validatie van de gegevens bleek hiervoor de aanwezigheid van verschillende stalen per patiënt verantwoordelijk (795 patiënten) te zijn. Een aantal patiënten bleek 20 tot 60 verschillende stalen te hebben in nabijgelegen ziekenhuizen, hetgeen mogelijk is. Evenwel werd het grootste deel van de dubbels veroorzaakt door de aanwezigheid van ‘dummy’ patiënten. Dit is een nummer toegekend aan personen waarvan geen verdere gegevens voorhanden waren in de databanken van de mutualiteiten. Een uitgesproken voorbeeld is patiënt ‘275789698’, die 9 505 maal aanwezig was verspreid over 13 labo's, in frequenties tot 65% per labo van alle observaties. Dit hoge percentage vormt met betrekking tot representativiteit van de steekproef een onduidelijkheid.

Er kan worden gesteld dat de koppeling moeizaam verliep door de vele hercoderingen, en dat bovendien een aanzienlijke vertekening in de resultaten mogelijk is door het grote aantal onbruikbare uitslagen door de prominente aanwezigheid van dummy patiënten. Deze laatste werden dan ook uit de verdere analyses uitgesloten.

Rekening houdend met de omvang en gecompliceerde structuur van de gekoppelde dataset (hoeveelheid observaties, ongespecificeerde identificaties, onvolledige data, dummy patiënten, meerdere stalen en staaltypes per patiënt, screening stalen, ...), werd de verdere analyse tussen het antibioticumgebruik en resistentie tot dusver beperkt tot een goed omschreven subset van waarnemingen. Hiertoe werd geopteerd voor de meest relevante kiemen met betrekking tot antibioticumresistentie. Een uitgesproken voorbeeld is methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), waaraan bijzonder aandacht werd besteed door naast de invloed van het antibioticumgebruik tevens andere risicofactoren te onderzoeken.

c) ANTI-INFECTIEUS GENEESMIDDELEN GEBRUIK

Antibiotica werden geklasseerd volgens de anatomisch therapeutische code (ATC) en uitgedrukt in defined daily doses (DDD, versie 2007) zoals voorgesteld door de WHO (7). In tabel 9 wordt een overzicht gegeven van de 30 meest gebruikte moleculen gedurende de ganse studieperiode (1/7/2004-31/12/2005). Dit gebruikt weerspiegelt 92% van het totaal gebruik van antibiotica bij alle patiënten (2 620 734 DDDs), ook indien na de staalname antibiotica werden toegediend. Een kwart van de voorgeschreven antibiotica betrof de combinatie amoxicilline – clavulaanzuur, gevolgd door nifurtoinol. Het eerste wordt voornamelijk voor luchtweginfecties ingezet, terwijl het tweede voornamelijk is aangewezen voor de behandeling van urineweginfecties. Vermits 1 laboratorium enkel resultaten van urineweginfecties heeft doorgegeven, is het mogelijk dat dit het algemeen overzicht van gebruikscijfers enigszins vertekend heeft. Enige voorzichtigheid met betrekking tot vergelijking van de gegevens met andere gepubliceerde data is derhalve geboden.

Tabel 9. Hoeveelheid antibioticumgebruik van de 30 meest voorgeschreven moleculen.

Molecule	ATC ^a	DDD ^b	%
Amoxicilline + enzym inhibitor	J01CR02	680 278	25,96
Nifurtoinol	J01XE02	194 335	7,42
Ciprofloxacin	J01MA02	177 904	6,79
Cefuroxime	J01DC02	172 838	6,60
Amoxicilline	J01CA04	168 054	6,41
Nitrofurantoin	J01XE01	102 860	3,92
Levofloxacin	J01MA12	89 393	3,41
Fluconazole	J02AC01	87 007	3,32
Sulfamethoxazole + trimethoprim	J01EE01	75 514	2,88
Flucloxacillin	J01CF05	65 352	2,49
Terbinafine	D01BA02	61 782	2,36
Clarithromycin	J01FA09	61 123	2,33
Moxifloxacin	J01MA14	58 519	2,23
Ofloxacin	J01MA01	55 923	2,13
Itraconazole	J02AC02	50 684	1,93
Doxycycline	J01AA02	45 333	1,73
Norfloxacin	J01MA06	38 232	1,46
Clindamycin	J01FF01	35 570	1,36
Azithromycin	J01FA10	22 934	0,88
Cefepime	J01DE01	21 268	0,81
Tobramycin	J01GB01	17 692	0,68
Cefazolin	J01DB04	17 444	0,67
Ampicillin	J01CA01	16 827	0,64
Isoniazide	J04AC01	16 555	0,63
Meropenem	J01DH02	15 448	0,59
Ceftriaxone	J01DD04	14 530	0,55
Rifampicin	J04AB02	13 932	0,53
Piperacillin + enzym inhibitor	J01CR05	12 421	0,47
Methenamine	J01XX05	12 240	0,47
Amikacin	J01GB06	12 129	0,46
Subtotaal		2 414 127	92,12
Totaal		2620734	100,00

^aanatomisch therapeutische code ^bdefined daily dose, voorschriften voor alle patiënten gedurende de ganse observatieperiode.

De ATC nomenclatuur laat toe om de gebruikte producten in relevante ondergroeperingen te onderzoeken, en tevens het ganse formularium van antibioticumgebruik te associëren met het voorkomen van een bepaalde vorm van resistentie. Verschillende producten kunnen zich immers gelijkaardig gedragen met betrekking tot hun natuurlijke en verworven resistentiesituatie bij een specifieke bacteriesoort. Ter verduidelijking; het gebruik van het ene fluorochinolone (bv. levofloxacin) zal een invloed hebben op het voorkomen van resistentie voor een ander fluorochinolone (bv. ciprofloxacin) en dit is ondermeer het geval bij *S. aureus*. Wanneer het verband tussen het voorkomen van fluorochinolone resistentie en *S. aureus* wordt onderzocht, is het bijgevolg aan te raden om niet enkel het gebruik van een welbepaald product in rekening te brengen maar wel het ganse klasse van vergelijkbare producten. In tabel 10 wordt een overzicht gegeven van het totale antibioticumgebruik gedurende de gehele studieperiode, (1/7/2004-31/12/2005), uitgedrukt in defined daily doses (DDD) en geordend volgens de 14 voorgeschreven ATC groepen. Het is deze klassificatie die werd gebruikt in het onderzoek naar het verband tussen antibioticumgebruik en het voorkomen van resistentie bij verschillende bacteriën.

Tabel 10. Hoeveelheid antibioticumgebruik per antibioticumklasse.

Antibioticumklasse	ATC ^a	DDD ^b	%
Penicillines, aminopenicillines +/- clavulaanzuur, betalactamase stabiele penicillines	J01C	972 198	37,10
Chinolones	J01M	419 972	16,02
Overige antibiotica (vnl. nitrofurane) ^c	J01X	351 453	13,41
Cephalosporines, monobactams en carbapenems	J01D	270 793	10,33
Antimycotica voor systemisch gebruik	J02A	154 885	5,91
Macroliden, Lincosamiden, Streptogramines	J01F	141 746	5,41
Sulphonamiden + trimethoprim, incl. derivaten	J01E	75 514	2,88
Tetracyclines	J01A	64 132	2,45
Antimycotica voor dermatologisch gebruik (systemische toediening)	D01B	61 782	2,36
Antibiotica voor de behandeling van TBC (tuberculostatika)	J04A	49 550	1,89
Aminoglycosiden	J01G	35 630	1,36
Antiprotozoaire producten (inclusief tegen amoebiasis)	P01A	12 921	0,49
Intestinale anti-infectieuze middelen (divers)	A07A	6 071	0,23
Amphenicolen (chloramphenicol)	J01B	4 080	0,16
Totaal		2 620 734	100

^aanatomisch therapeutische code ^bdefined daily dose, voorschriften voor alle patiënten gedurende de ganse observatieperiode. ^cOverige antibiotica omvatten ondermeer nitrofuraan afgeleiden, glycopeptiden, polymyxines, steroïde antibiotica, en imidazole. In onze studie betrof meer dan 75 % van onder deze groep gerapporteerde producten nitrofurane en afgeleiden voor urineweginfecties (Tabel 10).

Uit tabel 10 kan worden verder worden afgeleid dat alle voorgeschreven producten tot slechts 14 ATCklassen behoren. Hiervan waren de meerderheid (78,6%, n=11) voor systemisch gebruik (ATC code begint met J), terwijl één klasse als intestinaal (A), één als dermatologisch (D), en één als antiparasitair (P) inzetbaar werden geklasseerd.

Beperkingen van consumptiedata

Hieronder wordt een voorbeeld gegeven van de gegevens van het antibioticumgebruik bij 1 patiënt (Tabel 11). Hierbij valt het op dat de patiënt slechts op 3

concrete data antibiotica heeft voorgeschreven gekregen (gefactureerd), waarvan slechts 1 maal in het hospitaal (HOSP). Nochtans heeft de patient 4 aansluitende aankomst- en ontslag-data, met name de 4 volgende ziekenhuisperiodes; 9-25 oktober 2004; 25 oktober–15 december 2004; 15 december 2004–9 november 2005; en 10-15 november 2005) goed voor een ziekenhuisverblijf van meer dan een jaar.

Tabel 11. Illustratie van voorschrift gegevens van een patient.

patient_id	precription_date	ab_bed_ziv	ab_no_units	ab_usage
47589	30nov2004	8	8	HOSP
47589	06jan2005	38.54	1	FARM
47589	04mar2005	38.54	1	FARM

Deze beperking van de nauwkeurigheid van toedieningsdatum belemmerde een nauwkeurige analyse naar een dosis-respons effect. Niettemin kan een inherent effect van dosis-respons worden afgeleid wanneer gebruik wordt gemaakt van de DDD methodologie, vermits een hoger aantal DDDs overeenstemt met een langere behandelingsduur (zie ook D).

d) RELATIE ANTIBIOTICUMGEBRUIK – RESISTENTIE

Voor de analyse tussen het antibioticumgebruik en het voorkomen van resistentie bij verschillende kiem-antibioticum combinaties werden intermediaire resultaten (<1%), zoals verkregen via de Kirby Bauer disk diffusie test telkens als resistent gerapporteerd. Vermits eenzelfde patiënt verschillende staalnames kon hebben ondergaan, die vanwege clonaliteit de analyses kunnen beïnvloeden, werd slechts het eerste isolaat (index-isolaat) gedurende de observatieperiode weerhouden. Tevens werd enkel het antibioticumgebruik voorafgaand aan de staalname van deze isolaten in rekening gebracht, en werden enkel patiënten ingesloten waarvoor de voorschriften voorhanden waren met exclusie van de dummy patiënten. Laboratoria waarvan slechts een deel van de stalen konden worden gelinkt met sociodemografische gegevens werden weerhouden.

Een logistische regressie werd uitgevoerd met het antibioticumgebruik opgesplitst per ATC klasse en uitgedrukt in DDD als verscheidene continue variabelen, en dit op verschillende bacteriesoorten. Als uitkomstvariabele werd de aanwezigheid van resistentie (1, afwezigheid:0) voor een bepaald antibioticum gekozen, met inbegrip van intermediaire resultaten die als resistent werden geklasseerd. De hoeveelheid DDD staat indirect in verband met de lengte van behandeling, vermits deze eenheid gesommeerd wordt voor elke patiënt gedurende de ganse observatieperiode voorafgaand aan de staalname.

In onderstaande tabel (tabel 12) wordt een vereenvoudigd overzicht gegeven van de resultaten per antibioticumklasse (ATC), en dit voor verscheidene kiem-antibioticumcombinaties. Deze selectie is gesteund op volgende criteria: een grote mate van zekerheid met betrekking tot betrokkenheid bij pathologieën, een geachte nauwkeurigheid van identificatie en gevoeligheidsbepalingen, en de omvang (aantal waarnemingen in de dataset) en relevantie in het kader van antibioticumresistentie. Aldus werden *S. aureus*, coagulase negatieve stafylokokken(CNS), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, en het *Acinetobacter baumannii* complex ingesloten. Het aantal waarnemingen per antibioticum-kiem combinaties varieerde sterk tussen de verschillende analyses. Dit is enerzijds het gevolg van hun relatief voorkomen maar ook tevens van een laboratoriumgebonden protocol met betrekking tot de keuze van de geteste producten. Bijvoorbeeld worden niet alle *Klebsiella* bacteriën systematisch getest op extended spectrum beta-lactamase (ESBL). Dit kan zich weerspiegelingen in de resultaten, vandaar dat bij elke bacteriesoort het aantal resistentiewaarnemingen ter duiding werd ingesloten. Een uitgebreide versie van de verschillende analyses, inclusief p-waarden en 95% confidentie-intervallen rond de verkregen Odds ratios werd achteraan ingesloten als bijlage (Bijlage 2). Hierbij dient opgemerkt te worden dat de gevonden effecten algemeen steeds beperkt waren in absolute omvang (min-max van significante OR: 0.79-1.26), met uitzondering van de invloed van aminoglycosiden op het voorkomen van ESBL resistentie bij *E. coli* (OR: 25,64, 95% CI: 2,243466-289,0871).

Tabel 12. Overzicht van verbanden^a tussen het antibioticumgebruik en resistentie bij verschillende bacteriesoorten.

Resistentieprofiel bij Kiemsoort ^a	MRSA (oxacilline resistente <i>S. aureus</i>)	Fluoro- chinolone (ciprofloxacin) resistente <i>S. aureus</i>	Methicilline (oxacilline) resistente CNS ^b	Fluoro- chinolone (ciprofloxacin) resistente CNS	Amoxi-clav. resistente <i>E. coli</i>	Sulfa-TMP ^c resistente <i>E. coli</i>	ESBL ^d positieve <i>E. coli</i>
Antibioticumklasse							
Intestinale anti-infectieuze middelen (divers, o.a. imidazole derivaten)							
Tetracyclines						++	
Amphenicolen (chloramphenicol)	--	--					
Penicillines, aminopenicillines +/- clavulaanzuur, betalactamase stabiele penicillines	+++	+	+++		+++	+++	+++
Cephalosporines, monobactams en carbapenems	+++	+++	+++	++	++	++	
Sulfonamides en trimethoprim, incl. derivaten					+	+++	
Macroliden, lincosamiden, streptogramines					-		
Aminoglycosides	---						+++
Chinolones (incl. fluorochinolones)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Overige antibiotica (vnl nitrofuraan afgeleiden)	+++	+++				+++	
N observaties	6 844	4 042	4 663	3 016	14 794	14 222	298

^a + positief verband met $p \leq 0.05$ (+), $p \leq 0.01$ (++) , $p \leq 0.001$ (+++); - negatief (beschermend) verband met $p \leq 0.05$ (-), $p \leq 0.01$ (--), $p \leq 0.001$ (---). ^bCNS: coagulase negatieve stafylokokken; ^c TMP: trimethoprim; ^dESBL: extended beta-lactamase.

Tabel 12 (vervolg). Overzicht van verbanden^a tussen het antibioticumgebruik en resistentie bij verschillende bacteriesoorten.

Resistentieprofiel bij Kiemssoort ^a	Macrolide (erythromycine) resistente <i>S. pneumoniae</i>	Ampicilline resistente <i>H. influenzae</i>	Sulfa-TMP resistente <i>H. influenzae</i>	ESBL ^b positieve <i>K. pneumoniae</i>	Aminoglycoside (amikacine) resistente ABC ^c	Fluorochinolone (ciprofloxacin) resistente ABC
Antibioticumklasse						
Intestinale anti-infectieuze middelen (divers, o.a. imidazole derivaten)						
Tetracyclines						
Amphenicolen (chloramphenicol)						
Penicillines, aminopenicillines +/- clavulaanzuur, betalactamase stabiele penicillines	-					
Cephalosporines, monobactams en carbapenems					+	
Sulfonamides en trimethoprim, incl. derivaten						
Macroliden, lincosamiden, streptogramines	+++					
Aminoglycosides				+		
Chinolones (incl. fluorochinolones)		--				+
Overige antibiotica (vnl nitrofuraan afgeleiden)						
N observaties	1 211	1 651	1 079	99	389	259

^a + positief verband met $p \leq 0.05$ (+), $p \leq 0.01$ (++), $p \leq 0.001$ (+++); - negatief (beschermend) verband met $p \leq 0.05$ (-), $p \leq 0.01$ (--), $p \leq 0.001$ (---); ^bESBL: extended beta-lactamase; ^c ABC: *Acinetobacter baumannii* complex

De uitkomstvariable voor MRSA was oxacilline resistentie vermits oxacilline bij *S. aureus* isolaten in de laboratoria wordt getest als indicator voor methicilline resistentie. Met betrekking tot risicogebruik voor het voorkomen van MRSA bevestigt bovenstaande tabel het verband tussen verschillende antibioticumklassen waaronder de betalactam-antibiotica en fluorochinolonen (8-10). Opmerkelijk is verder dat de tabel een protectief effect aanduidt van amphenicolen (o.a. chloramphenicol) en aminoglycosiden (bv. gentamicine). Dit verdient verder onderzoek, vermits één gelijkaardige bevinding tevens werd waargenomen voor fluoroquinolone resistente *S. aureus* stammen (Tabel 12). Het risico op het voorkomen van fluoroquinolone resistentie bij CNS was beperkt tot het gebruik van de cephalosporine groep en logischerwijs de fluoroquinolones zelf, zij het minder uitgesproken dan voor *S. aureus* (bijlage 2).

Opmerkelijk is dat de groep ‘overige antibiotica’, die in ons onderzoek grotendeels uit nitrofuranen en afgeleiden bestond (zie hoger), een ongunstig effect blijkt te hebben op MRSA, fluoroquinolone resistentie bij *S. aureus* en Sulfa-TMP resistentie bij *E. coli* (Tabel 12). Hun veelvuldig gebruikt verstoort allicht het evenwicht binnen commensale bacteriële populaties, met mogelijks een verschuiving naar meer resistente organismen tot gevolg.

Het voorkomen van amoxicilline en sulfa-trimethoprim resistentie werd bij *E. coli* gestimuleerd door verschillende klassen van antibiotica inclusief tetracyclines. Deze verbanden zijn allicht het gevolg van gelinkte resistentiegenen die veelvuldig voorkomen op overdraagbare elementen bij *E. coli*, o.a. resistentie voor sulfonamiden, tetracyclines, en ampicilline (11). Opmerkelijk is het beschermend effect van de groep van macroliden, lincosamiden, en streptogramines (MLS) op het voorkomen van amoxicilline-clavulaanzuur resistentie, vermits *E. coli* van nature uit ongevoelig is voor deze groep antibiotica. Allicht dient de oorzaak gezocht te worden in competitieve exclusie van andere gevoelige kiemen na het gebruik van de MLS groep. ESBL positieve *E. coli* wordt opmerkelijk sterk in vergelijking met alle andere factoren gestimuleerd door het gebruik van aminoglycosiden (OR: 25,64, 95% CI: 2,243466-289,0871) en fluorochinolones zoals eerder aangetoond (12), maar bovendien door het gebruik van antimycotica (niet gerapporteerd). Hierbij dient evenwel het betrekkelijk beperkte aantal waarnemingen (n=298) in rekening te worden gebracht, in combinatie met een mogelijke vertekening door selectie bias. ESBL wordt allicht slechts bij gecompliceerde klinische gevallen getest die reeds lange tijd antibiotica hebben gekregen, en (preventief) antimycotica om secundaire infecties te beperken. Opmerkelijk is tevens dat de groep van cephalosporines, carbapenems, en monobactams in tegenstelling tot andere studies (13) geen effect bleek te hebben op het voorkomen van resistentie. ESBL resistentie bij *Klebsiella pneumoniae* scheen enkel bevorderd te worden door het gebruik van fluoroquinolones.

Macrolide resistente *S. pneumoniae* werd gestimuleerd door de groep van MLS, maar opvallend is het protectief effect van de ruime groep van penicillines. Dit is allicht te wijten aan de zeer sterke natuurlijke gevoeligheid van *S. pneumoniae* voor deze groep van moleculen, en een onterecht toegekend microbiologisch onderscheid tussen resistentie en gevoeligheid. Een beschermend effect werd tevens aangetoond voor het gebruik van fluoroquinolones ten opzichte van ampicilline resistentie bij *H. influenzae*. Dit is in tegenstelling tot de algemene bevinding dat fluoroquinolones verschillende resistenties stimuleren bij het merendeel van onderzochte bacteriën (tabel 12). Ook hier kan een antwoord gezocht worden in de intrinsieke gevoeligheid van *Pasteurellaceae*,

waartoe *H. influenza* behoort, voor fluoroquinolones (14). Een mogelijke invloed op sulfa-trimetoprim resistentie bij *H. influenza* werd niet gevonden tijdens de analyse. Ter illustratie van het ontbreken van een significant verband werd dit voorbeeld opgenomen in Tabel 12. *Acinetobacter baumannii* (ABC) is een kiem die voornamelijk in opmars is in een ziekenhuisomgeving en van nature uit resistent tegen verschillende antibiotica. Onze resultaten illustreren dat bij deze bacteriën sommige antibiotica resistentie ten opzichte van zichzelf bevorderen (bv. Fluoroquinolones), terwijl resistentie voor andere producten (bv. Aminoglycosiden) evenwel enkel door het gebruik van een andere groep moleculen (in casu de cephalosporines, carbapenems en monobactams) blijken gestimuleerd te worden. Gelijkaardige klasse-overschrijdende bevindingen werden reeds aangetoond voor *Acinetobacter baumannii* (15).

e) ANALYSE : *S. AUREUS*

Een gedetailleerde bijkomende analyse betrof deze uitgevoerd op alle patiënten met *S. aureus* infecties of *S. aureus* dragers (screening resultaten), waarvoor de volledige sociodemografische gegevens aanwezig waren (exclusief dummy patiënten) en die getest waren voor oxacilline. Van de in totaal 9 437 *S. aureus* isolaten, bleven na exclusie van dummy patiënten (1789) en waarnemingen met negatieve riziv saldo (666), en na herleiden tot index-stalen een totaal van 6 844 waarnemingen over. De verdeling van deze stalen over de verschillende staaltypes wordt weergegeven in Tabel 13. Hieruit blijkt dat slechts een minderheid (1,59%) gerapporteerd werd als surveillance/screening analyse. De meerderheid van de stammen werden geïsoleerd uit de luchtwegen, wondinfecties en het uro-genitaalstelsel.

Tabel 13. Overzicht per staaltipe van index-isolaten waaruit *S. aureus* isolaten werden geïsoleerd die getest werden voor oxacilline.

Matrix (Staaltipe)	N	%
Bloed	291	4,25
Cerebrospinaal Vocht	5	0,07
Punctievochten	16	0,23
Bovenste luchtwegen (excl. ORL)	686	10,02
Bovenste luchtwegen: ORL (Oog, Oor, Sinus)	178	2,60
Onderste luchtwegen (excl. sputum)	494	7,22
Onderste luchtwegen: Sputum	628	9,18
Gastro-intestinaal: faeces	36	0,53
Gastro-intestinaal (excl. faeces)	221	3,23
Urine	540	7,89
Urinogenitale stalen (excl. urine)	957	13,98
Vreemd materiaal	81	1,18
Weefselstalen/biopen	132	1,93
Etters - Wondinfecties	2427	35,46
Surveillance/Screening	109	1,59
Ongekend	43	0,63
Totaal	6 844	100

i) ENKELVOUDIGE LOGISTISCHE REGRESSIE

De variabelen werden herschikt in categorische en dichotome variabelen. Vooreerst werd een enkelvoudige logistische regressie gebruikt om potentiële risicofactoren aan te duiden voor het aanwezig zijn van methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA= *outcome variable*). Bij deze analyse werd – integenstelling tot de voorgaande analyses- het antibioticumgebruik niet onderverdeeld in de verschillende klassen, maar telkens in zijn geheel ingesloten. Evenwel betrof het hier ook een continue variabele, uitgedrukt in DDD. In tabel 14 worden de resultaten van de enkelvoudige analyse voor de 6844 *S. aureus* isolaten gebundeld.

Tabel 14. Kenmerken voor MRSA infectie/dragerschap, enkelvoudige analyse (n=6844).

Variabele	N	n MRSA	% MRSA	OR ^a	95%Confidentie interval
MRSA dragerschap in functie van type instelling^b					
Geen opname	1527	326	21,35	1	-
Algemeen hospitaal	4647	1436	30,90	1,64	1,43 - 1,89
Rust/Verzorgingstehuis ^c	560	393	70,18	8,67	6,97 - 10,87
Overige instellingen ^d	110	45	40,91	2,55	1.71 - 3.80
Geslacht					
Mannelijk	3446	1064	30,88	1	-
Vrouwelijk	3398	1136	33,43	1,12	1,01 - 1,25
Antibioticumbehandeling vòòr staalname (minimum 1 dag vòòr staalname)					
Afwezig	1519	256	16,85	1	-
Ambulant (ja/nee)	3706	1229	33,16	2,44	2,10 - 2,85
Intramuraal (ja/nee) ^e	1619	715	44,16	3,90	3,30 - 4,61
Hoeveelheid antibiotica vòòr staalname					
0 DDD ^f	1519	256	16,85	1	-
0,001-9.000 DDD	1364	361	26,47	1,77	1,48 - 2,12
9.001-24.000 DDD	1314	465	35,39	2,70	2,27 - 3,22
24.001 – 59.000 DDD	1320	477	36,14	2,79	2,34 - 3,33
59.001 – 1191.5 DDD	1327	641	48,30	4,61	3,88 - 5,47
Leeftijdscategorie					
0-14	757	69	9,11	1	-
15-54	1837	318	17,31	2,09	1,58 - 2,75
55-104	4250	1813	42,66	7,42	5,75 - 9,57

^a alle p waarden < 0.01; ^b opname instelling vòòr staalname; ^c Inclusief bejaardentehuizen; ^d onder andere brandwondencentra/militair ziekenhuis; ^e eerste voorschrift in hospitaal; ^f Defined daily dose: dagelijkse standaardhoeveelheid antibioticum voor een volwassene voor de hoofdindicatie (gemiddeld gebruik voor staalname: 38,75 DDDs/patient).

In totaal waren 32.14% (n=2200) van de ingesloten patiënten drager van/geïnfecteerd met MRSA, ietwat lager dan het gemiddelde percentage op alle *S. aureus* isolaten (35.72; Tabel 6). Het type instelling heeft duidelijk zijn weerslag op de isolatie van MRSA. De percentages MRSA bij patiënten van rust- en verzorgingsinstelling en rusthuizen voor bejaarden (RVT & ROB) zijn ongunstig. Ook in instellingen die geen acuut ziekenhuis zijn is de situatie minder gunstig. Evenwel kunnen

deze percentages vertekend zijn door een selectieve screening/staalname in dergelijke instellingen. Het intramuraal voorschrijven van antibiotica verhoogt tevens de kans op het isoleren van MRSA in vergelijking met antibiotica die via de officina apotheek worden verdeeld. Dit verdient verdere aandacht met betrekking tot de tijdsperiode alsook een verdere specificatie van de gebruikte producten. Van de 6844 ingesloten patiënten waarbij *S. aureus* werd geïsoleerd overleden er 1200 (17,5%) in het jaar 2005. Bij de overleden patiënten werd in 614 gevallen (51,2 %) een MRSA geïsoleerd, terwijl bij de niet overleden individuen (n=5644) slechts 1568 maal (28,1%) een MRSA werd aangetroffen (OR voor overlijden in geval van MRSA =2,68; 95 % CI 2,36-3,05; p<0.01).

ii) MEERVOUDIGE LOGISTISCHE REGRESSIE

Voor de meervoudige analyse werden variabelen met een significantie niveau (p<0.20) in het model weerhouden. Zowel de leeftijd als het antibioticumgebruik werden als continue variabele ingevoerd omwille van rekenkundige beperkingen. De resultaten van deze verwerking worden weergegeven in Tabel 15.

Tabel 15. Kenmerken voor MRSA infectie/dragerschap, meervoudige analyse (n=6844).

Variabele		Adjusted OR	(95%CI)	p-value
MRSA dragerschap in functie van type instelling				
Geen opname	1527	1	-	
Algemeen hospitaal	4647	0,86	0,74 1,01	0,069
Rust/Verzorgingstehuis	560	3,53	2,79 4,46	<0,001
Overige instellingen	110	1,43	0,93 2,19	0,102
Antibioticumbehandeling vòòr staalname (voorschrift voorheen of op de dag van staalname)				
Afwezig	1519	1	-	
Ambulant (FARM)	3706	0,91	0,73-1,14	0,425
Intramuraal (HOSP)	1619	1,62	1,30 2,01	<0,001
Hoeveelheid antibiotica vòòr staalname				
per DDD		1,32	1,25 1,40	<0,001
Leeftijdscategorie				
0-14	757	1	-	
15-54	1837	1,63	1,23 2,16	0,001
55-104	4250	4,32	3,32 5,63	<0,001

De resultaten van deze analyse duiden op een significant effect met betrekking tot het type instelling, de hoeveelheid voorgeschreven antibiotica, en de leeftijd op het voorkomen van MRSA.

C. CONCLUSIES

De enorme aantallen bacteriologische uitslagen kunnen als een waardevolle gegevensbank worden beschouwd voor verdere onderzoeken, zowel voor microbiologen, artsen, als beleidsmakende instanties. Het bruikbaar maken van de gegevens verliep traag, ondermeer door de vele hercoderingen en problemen tijdens de koppeling tussen laboratoriumgegevens en sociodemografische gegevens (inclusief antibioticumgebruik). Vertekening in de resultaten is mogelijk door het grote aantal onbruikbare uitslagen door de pertinente aanwezigheid van dummy patiënten, en selectie bias vanwege het niet geheel doorsturen van microbiologische data door de deelnemende laboratoria. Toekomstige gelijkaardige projecten omvatten allicht een beter omschreven en beperktere studiepopulatie teneinde de validatie en verificatiemogelijkheden van de gegevens te verbeteren.

Vanwege de complexe datastructuur werden in samenspraak met het IMA selecties gemaakt met betrekking tot relevante combinaties van bacteriën en antibioticumresistentieprofielen. De invloed van het antibioticumgebruik werd nagegaan waarbij de verschillende ATCKlassen zoals voorgesteld door het WHO (7) werden gerespecteerd. Vooreerst bevestigde dit onderzoek een positief verband op individueel niveau tussen het gebruik van verschillende ATCKlassen van antibiotica en het voorkomen van resistentie. Opmerkelijk hierbij is dat sommige ATCKlassen ook een protectief effect bleken uit te oefenen op sommige resistentiepatronen bij belangrijke pathogene bacteriële species. Deze relaties illustreren dat verschillende bacteriële species anders worden beïnvloed door eenzelfde klasse van antibiotica (15).

De gedetailleerde analyse met betrekking tot MRSA bevestigde volgende risicofactoren met name antibioticumgebruik, de oorsprong hiervan (voorgeschreven in een hospitaal), leeftijd, maar vooral een zorgwekkende invloed van de rust en verzorgingstehuizen. Dit verdient verdere aandacht in de surveillance en preventie ervan. Vermits het antibioticumgebruik werd uitgedrukt in DDD, en alleen het gebruik vóór de staalname werd ingesloten in de analyses, geeft dit indirect ook een tijdsafhankelijke blootstelling weer. Een factor die niet uit de data kon worden afgeleid, en nochtans een belangrijke confounder is in dergelijke studies, is een onderliggende ziekte (comorbiditeit)(16). De analyses wijzen er immers op (bv. Risicofactor: gebruik van systemische antimycotica) dat dergelijke gegevens de analyse nog verder kan verfijnen.

D. OVERZICHT ACTIVITEITEN

De samenstelling van de definitieve dataset nam meer tijd in beslag dan oorspronkelijk gepland. Slechts in maart 2007 werd een eerste bundeling van de gegevens bekomen, hetzij circa 6 maanden na de aanvankelijk vooropgestelde datum.

De vooruitgang van het project werd daarnaast gehinderd door de ontslagname van de oorspronkelijk door het WIV aangenomen onderzoeker (LL), waardoor voor een tweede maal gedurende 6 maanden vertraging opliep. Vanaf juni 2007 werd een nieuwe onderzoeker aangesteld om aan het project verder te werken. De activiteiten van deze laatste werknemer kunnen als volgt worden samengevat:

Samenstelling laboratoriumbestanden:	juni 2007
Hercodering laboratoriumgegevens (Tabel 12):	juni - september 2007
Koppeling sociodemografische gegevens:	oktober -november 2007
Verificatie & validatie van de koppeling:	november-december 2007
Enkelvoudige analyse	december 2007
Meervoudige analyse	december 2007- januari 2008
Methodologisch rapport:	januari -februari 2008
Herwerking antibioticumgebruik naar DDD	april-mei 2008
Herwerking analyse MRSA	mei 2008
Verwerking antibioticumgebruik per klasse	juni 2008
Analyse antibioticumgebruik – resistentie	juli-augustus 2008
Eindrapport	augustus- september 2008

Reference List

- (1) Projan SJ, Bradford PA. Late stage antibacterial drugs in the clinical pipeline. *Curr Opin Microbiol* 2007; 10(5):441-446.
- (2) Rahal K, Wang F, Schindler J, Rowe B, Cookson B, Huovinen P et al. Reports on surveillance of antimicrobial resistance in individual countries. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1:S169-S175.
- (3) http://www.iph.fgov.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/rapports/download/microbiologie/2005/JR_MICROBIO.pdf. 2008. Ref Type: Generic
- (4) Phillips I, King A. Standardization of susceptibility testing methods. *J Chemother* 1997; 9 Suppl 1:13-18.
- (5) Bennet J, Brachman Ph. *Hospital Infections : third edition*. Third edition ed. Boston: Little Brown and Company, 1992.
- (6) von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(11):677-685.
- (7) World Health Organization, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. , *Guidelines for ATCvet Classification and DDD assignment*. 2002. Ref Type: Report
- (8) Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006; 34(6):303-309.
- (9) Aldeyab MA, Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Hughes CM, Scott MG, Kearney MP et al. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008.
- (10) Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1):26-38.
- (11) Catry B, Dewulf J, Goffin T, Decostere A, Haesebrouck F, De Kruif A. Antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* through the digestive tract of veal calves. *Microb Drug Resist* 2007; 13(2):147-150.

- (12) Mendelson G, Hait V, Ben Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(1):17-22.
- (13) Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection* 2007; 35(5):339-345.
- (14) Catry B. *Pasteurella* and *Mannheimia* species from calves: differentiation and antimicrobial resistance. Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Merelbeke, Belgium, 2005.
- (15) Iosifidis E, Antachopoulos C, Tsivitanidou M, Katragkou A, Farmaki E, Tsiakou M et al. Differential correlation between rates of antimicrobial drug consumption and prevalence of antimicrobial resistance in a tertiary care hospital in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(7):615-622.
- (16) Falagas ME, Mourtzoukou EG, Giannopoulou KP, Alexiou VG, Rafailidis PI. Matching criteria in case-control studies in the field of antimicrobial resistance. *Microb Drug Resist* 2008; 14(2):171-182.

Bijlage 1. Beschrijving variabelen IMA Project

IMAGEGEVENS

Patient: Alle gegevens die een patiënt beschrijven.

- Patient_id : Unieke patiënt nummer (alfanumeriek - versleuteld)
- Patient_age_category: Categorie die de leeftijd beschrijft (numeriek)
- Patient_sex: Geslacht patiënt (1 = mannelijk of 2 = vrouwelijk)
- Patient_soc_cat/patient_id_cat: code gerechtigde/verzekeringsstatus (numeriek)
- Patient_ovl_year: overlijden in 2005 (numeriek)
- Patient_ovl_mnth: maand van overlijden (numeriek)
-

Patient Treatment: Alle gegevens die een behandeling van de patiënt beschrijven.

- Patient_id : Unieke patiënt nummer (alfanumeriek - versleuteld)
- Arrival_date: Start opname (datum US)
- Dismiss_date: Einde opname (datum US)
- Admission_Type: codes (bv; 710 algemeen hospitaal)

Prescription: Beschrijft een voorschrift.

- Patient_id : Unieke patiënt nummer (alfanumeriek)
- Prescription_date: Datum voorschrift(datum US)
- Ab_code: Code voorgeschreven antibiotica(alfanumeriek)
- Ab_no_units: Aantal voorgeschreven eenheden(numeriek)
- Ab_bed_zic: terugbetaald bedrag door RIZIV (numeriek)
- Ab_usage: Intramuraal (HOSP) versus Ambulant (FARM) (alfanumeriek)

KeyFile: Koppeling tussen staal & patiënt

- Sample_id: Uniek staal nummer(alfanumeriek)
- Lab_id: Uniek labo nummer(numeriek)
- Patiënt_id: Uniek patiënt nummer(alfanumeriek - versleuteld)

LABORATORIUMDATA (herschikt in 3 bestanden door Tom Vleminckx)

Sample: Beschrijving staal.

- Sample_type: Soort staal (bloed, urine etc..) (alfa)
- Sample_date: Datum staalafname (datum, US)

Culture: Beschrijving Cultuur & testing.

- Sample_species: Kiem soort(alfa)
- ab_code: Antibiotica code of testnaam (alfanumeriek)
- ab: Antibiotica volledige naam(alfa)
- result: Resultaat test (S, R of I, of positief, negatief, niet uitgevoerd)

Antibiotic: Lijst met naam + code antibiotica.

- ab_code: Antibiotica code (alfanumeriek)
- ab_name: Volledige antibioticumnaam (alfa)

Overzicht van ruwe laboratoriumgegevens(IARGBacAbResSAM01.dta).

Variabele	N waarden (missing values/totaal observaties)		N waarden na hercodering
Laboratorium (lab_id)	17	missing: 0/2033493	17
Staaldatum (sample_date)	366	missing: 0/2033493	366
Staalnummer (sample_id)	92117	missing: 0/2033493	92117
Staaltype (sample_type)	608	missing: 0/2033493	16
Organisme (sample_species)	1047	missing: 1672/2033493	175
Antibioticum (ab)	486	missing: 0/2033493	98
Antibioticumcode (ab_code)	144	missing: 50280/2033493	144
Resultaat (result)	21	missing: 0/2033493	6

Bijlage 2: Gedetailleerde analyses antibioticumgebruik-resistentie

Significante p-waarden (≤ 0.05) werden vetgedrukt. Indien een beschermend verband werd aangetoond, werd de odd's ratio (OR) onderlijnd en vetgedrukt weergegeven.

Legende voor interpretatie output analyses:

Antibioticumgroep	Afkorting in output analyses	ATC code
Intestinale anti-infectieuze middelen (divers, o.a. imidazole derivaten)	n_DDDpri~07A	A07A
Antimycotica voor dermatologisch gebruik (systemische toediening)	n_DDDpr~D01B	D01B
Tetracyclines	n_DDDpr~J01A	J01A
Amphenicolen (chloramphenicol)	n_DDDpr~J01B	J01B
Penicillines, aminopenicillines +/- clavulaanzuur, betalactamase stabiele penicillines	n_DDDpri~01C	J01C
Cephalosporines, monobactams en carbapenems	n_DDDpri~01D	J01D
Sulfonamides en trimethoprim, incl. derivaten	n_DDDpri~01E	J01E
Macroliden, Lincosamiden, Streptogramines	n_DDDpri~01F	J01F
Aminoglycosides	n_DDDpri~01G	J01G
Chinolones (incl. fluoroquinolones)	n_DDDpri~01M	J01M
Overige antibiotica (Nitrofuraan afgeleiden, glycopeptiden, polymyxines, steroïde antibiotica, imidazole en, en andere.)	n_DDDpri~01X	J01X
Antimycotica voor systemisch gebruik	n_DDDpri~02A	J02A
Antibiotica voor de behandeling van TBC (tuberculostatica)	n_DDDpri~04A	J04A
Antiprotozoaire producten (inclusief tegen amoebiasis)	n_DDDpr~P01A	P01A

***Staphylococcus aureus* – methicilline (oxacilline) resistentie (MRSA) (n=6844)**

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
n_DDDpri~07A	,9769949	,024963	-0,91	0,362	,9292732	1,027167
n_DDDpr~D01B	,997709	,0025237	-0,91		0,365	,9927749 1,002668
n_DDDpr~J01A	1,001787	,0036375	0,49	0,623	,9946834	1,008942
n_DDDpr~J01B	,9182179	,0266277	-2,94	0,003	,8674841	,9719188
n_DDDpri~01C	1,003469	,0008482	4,10	0,000	1,001807	1,005132
n_DDDpri~01D	1,011789	,0021938	5,41	0,000	1,007499	1,016098
n_DDDpri~01E	,9997804	,0036097	-0,06	0,951	,9927306	1,00688
n_DDDpri~01F	,9973599	,0025734	-1,02	0,306	,992329	1,002416
n_DDDpri~01G	,979624	,0061397	-3,28	0,001	,9676639	,9917318
n_DDDpri~01M	1,029802	,0024744	12,22	0,000	1,024964	1,034663
n_DDDpri~01X	1,004497	,0012355	3,65	0,000	1,002078	1,006921
n_DDDpri~02A	1,000951	,0019792	0,48	0,631	,9970795	1,004838
n_DDDpri~04A	1,002899	,0031749	0,91	0,360	,9966956	1,009141
n_DDDpr~P01A	,9957018	,0161379	-0,27	0,790	,9645691	1,027839

***Staphylococcus aureus* – Fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistentie (n=4042)**

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
n_DDDpri~07A	1.04299	.0497719	0.88	0.378	.9498616	1.145249
n_DDDpr~D01B	1.000264	.0031986	0.08	0.934	.9940148	1.006553
n_DDDpr~J01A	1.006146	.0046901	1.31	0.189	.9969954	1.01538
n_DDDpr~J01B	,7930947	.0669258	-2.75	0,006	,6721959	,9357378
n_DDDpri~01C	1.002748	.0011022	2.50	0,013	1.00059	1.00491
n_DDDpri~01D	1.012837	.0031847	4.06	0,000	1.006614	1.019098
n_DDDpri~01E	1.002516	.0036704	0.69	0.493	.9953476	1.009736
n_DDDpri~01F	1.000043	.0028879	0.01	0.988	.9943991	1.00572
n_DDDpri~01G	.9973922	.0028089	-0.93	0.354	.991902	1.002913
n_DDDpri~01M	1.034602	.0034003	10.35	0,000	1.027959	1.041289
n_DDDpri~01X	1.00784	.0018641	4.22	0,000	1.004193	1.0115
n_DDDpri~02A	.9988884	.0030026	-0.37	0.711	.9930208	1.004791
n_DDDpri~04A	1.007124	.0056485	1.27	0.206	.9961141	1.018256
n_DDDpr~P01A	1.029116	.0224823	1.31	0.189	.9859816	1.074137

Coagulase negatieve stafylokokken – methicilline (oxacilline) resistentie (n=4663)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
n_DDDpri~07A	1.010276	.0304729	0.34	0.735	.952281	1.071802
n_DDDpr~D01B	.9998487	.0028731	-0.05	0.958	.9942333	1.005496
n_DDDpr~J01A	.9953211	.0037317	-1.25	0.211	.9880338	1.002662
n_DDDpr~J01B	1.062431	.088947	0.72	0.469	.9016497	1.251882
n_DDDpri~01C	1.004478	.0014286	3.14	0,002	1.001682	1.007282
n_DDDpri~01D	1.025676	.0042376	6.14	0,000	1.017404	1.034015
n_DDDpri~01E	1.014182	.0085719	1.67	0.096	.99752	1.031123
n_DDDpri~01F	1.005509	.00444	1.24	0.213	.9968446	1.014249
n_DDDpri~01G	1.009773	.0251809	0.39	0.697	.9616061	1.060353
n_DDDpri~01M	1.02001	.0033056	6.11	0,000	1.013552	1.026509
n_DDDpri~01X	1.000176	.0018183	0.10	0.923	.9966185	1.003746
n_DDDpri~02A	.9992266	.001872	-0.41	0.680	.9955641	1.002902
n_DDDpr~04A	1.003427	.0049037	0.70	0.484	.9938616	1.013084

n_DDDpr~P01A		1.029374	.0329372	0.90	0.366	.9668013	1.095997
--------------	--	----------	----------	------	-------	----------	----------

Coagulase negatieve stafylokokken – fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistentie (n=3016)

Res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
n_DDDpri~07A	.9001593	.0664616	-1.42	0.154	.7788835	1.040318
n_DDDpr~D01B	1.002078	.0044435	0.47	0.640	.993407	1.010825
n_DDDpr~J01A	.9929519	.0053329	-1.32	0.188	.9825545	1.003459
n_DDDpr~J01B	1.002397	.0865146	0.03	0.978	.8463981	1.187149
n_DDDpri~01C	1.001967	.0015637	1.26	0.208	.9989071	1.005037
n_DDDpri~01D	1.012435	.0039793	3.14	0.002	1.004666	1.020265
n_DDDpri~01E	.9976069	.0083992	-0.28	0.776	.9812798	1.014206
n_DDDpri~01F	.9911906	.0067649	-1.30	0.195	.9780199	1.004539
n_DDDpri~01G	1.053745	.0296688	1.86	0.063	.9971706	1.113529
n_DDDpri~01M	1.050741	.0048131	10.81	0.000	1.04135	1.060217
n_DDDpri~01X	.9991825	.0020496	-0.40	0.690	.9951735	1.003208
n_DDDpri~02A	.9968	.0038761	-0.82	0.410	.9892318	1.004426
n_DDDpri~04A	1.006325	.0058031	1.09	0.274	.9950153	1.017764
n_DDDpr~P01A	.9779692	.0330899	-0.66	0.510	.9152178	1.045023

E. coli - amoxicilline-clavulaanzuur resistentie (n= 14794)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
n_DDDpri~07A	.9817917	.024889	-0.72	0.469	.9342022	1.031806
n_DDDpr~D01B	.997597	.0023103	-1.04	0.299	.9930791	1.002135
n_DDDpr~J01A	1.000451	.0037535	0.12	0.904	.9931215	1.007835
n_DDDpr~J01B	1.021607	.014304	1.53	0.127	.9939533	1.050031
n_DDDpri~01C	1.007686	.0008519	9.06	0.000	1.006018	1.009357
n_DDDpri~01D	1.005419	.0018346	2.96	0.003	1.00183	1.009021
n_DDDpri~01E	1.008499	.003399	2.51	0.012	1.001859	1.015183
n_DDDpri~01F	.9899456	.0043416	-2.30	0.021	.9814726	.9984916
n_DDDpri~01G	.993356	.0106314	-0.62	0.533	.9727359	1.014413
n_DDDpri~01M	1.008286	.0016912	4.92	0.000	1.004976	1.011606
n_DDDpri~01X	1.001545	.0008419	1.84	0.066	.9998962	1.003196
n_DDDpri~02A	1.000239	.001667	0.14	0.886	.9969769	1.003511
n_DDDpri~04A	.9983881	.0038295	-0.42	0.674	.9909104	1.005922
n_DDDpr~P01A	.9999209	.0138069	-0.01	0.995	.9732228	1.027351

E. coli - sulfa-trimethoprim resistentie (n=14222)

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
n_DDDpri~07A	1.019676	.0174659	1.14	0.255	.986012	1.05449
n_DDDpr~D01B	1.001855	.0015888	1.17	0.243	.9987457	1.004974
n_DDDpr~J01A	1.010122	.0036301	2.80	0.005	1.003032	1.017262
n_DDDpr~J01B	1.052826	.0447925	1.21	0.226	.9685953	1.144382
n_DDDpri~01C	1.004198	.0008315	5.06	0.000	1.002569	1.005829
n_DDDpri~01D	1.005283	.0017778	2.98	0.003	1.001805	1.008774
n_DDDpri~01E	1.056863	.0057784	10.12	0.000	1.045598	1.06825
n_DDDpri~01F	1.000913	.0022596	0.40	0.686	.9964938	1.005351
n_DDDpri~01G	1.008995	.0124035	0.73	0.466	.9849756	1.033601
n_DDDpri~01M	1.015587	.0017429	9.01	0.000	1.012177	1.019009

n_DDDpri~01X		1.003093	.0008103	3.82	0.000	1.001506	1.004683
n_DDDpri~02A		.998457	.0020746	-0.74	0.457	.9943991	1.002531
n_DDDpri~04A		1.000072	.0025316	0.03	0.977	.9951224	1.005046
n_DDDpr~P01A		1.011276	.0137219	0.83	0.409	.9847364	1.038532

E. coli – extended spectrum betalactamse (ESBL) (n=298)

res		Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+						
n_DDDpri~07A		.9977589	.4558952	-0.00	0.996	.4074697 2.443182
n_DDDpr~D01B		1.018137	.0175904	1.04	0.298	.9842381 1.053204
n_DDDpr~J01A		.9352932	.0891662	-0.70	0.483	.775887 1.127449
n_DDDpr~J01B		.2579032	1.32279	-0.26	0.792	.0000111 5988.053
n_DDDpri~01C		1.041776	.0118233	3.61	0.000	1.018859 1.065209
n_DDDpri~01D		1.032164	.0187739	1.74	0.082	.9960164 1.069624
n_DDDpri~01E		.7825228	.105762	-1.81	0.070	.6004166 1.019862
n_DDDpri~01F		.9136743	.05797	-1.42	0.155	.8068358 1.03466
n_DDDpri~01G		25.46678	31.56579	2.61	0.009	2.243466 289.0871
n_DDDpri~01M		1.084383	.0219076	4.01	0.000	1.042284 1.128183
n_DDDpri~01X		1.001826	.008684	0.21	0.833	.9849496 1.018992
n_DDDpri~02A		1.176562	.0820787	2.33	0.020	1.026204 1.34895
n_DDDpri~04A		.5178305	.6545876	-0.52	0.603	.0434697 6.168625
n_DDDpr~P01A		.8942543	.0741524	-1.35	0.178	.7601137 1.052067

Streptococcus pneumoniae – macrolide (erythromycine) resistentie (n=1211)

res		Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+						
n_DDDpri~07A		.8791517	.2183132	-0.52	0.604	.5403701 1.43033
n_DDDpr~D01B		1.014543	.0112783	1.30	0.194	.9926775 1.036891
n_DDDpr~J01A		.9999344	.0094382	-0.01	0.994	.9816059 1.018605
n_DDDpr~J01B		1.032305	.0489979	0.67	0.503	.9406029 1.132948
n_DDDpri~01C		.9953485	.0021881	-2.12	0.034	.9910692 .9996463
n_DDDpri~01D		.9983625	.0051202	-0.32	0.749	.9883772 1.008449
n_DDDpri~01E		1.012099	.0132288	0.92	0.358	.9864998 1.038362
n_DDDpri~01F		1.055796	.0145544	3.94	0.000	1.027651 1.08471
n_DDDpri~01G		1.019669	.0203737	0.97	0.330	.9805091 1.060393
n_DDDpri~01M		1.006426	.0069005	0.93	0.350	.9929918 1.020042
n_DDDpri~01X		.9967451	.0042853	-0.76	0.448	.9883814 1.00518
n_DDDpri~02A		.9965445	.0035572	-0.97	0.332	.9895968 1.003541
n_DDDpri~04A		.9804252	.0180325	-1.07	0.282	.9457116 1.016413
n_DDDpr~P01A		1.123299	.109976	1.19	0.235	.9271694 1.360918

Haemophilus influenzae - ampicilline resistentie (n=1651)

res		Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+						
n_DDDpri~07A		.8639854	.1354965	-0.93	0.351	.6353525 1.174892
n_DDDpr~D01B		.9791427	.0243812	-0.85	0.397	.9325038 1.028114
n_DDDpr~J01A		.9991003	.0084823	-0.11	0.916	.9826128 1.015864
n_DDDpr~J01B		.9720167	.0424212	-0.65	0.515	.8923295 1.05882
n_DDDpri~01C		.9993319	.0022658	-0.29	0.768	.9949009 1.003783

n_DDDpri~01D	.9919316	.0057637	-1.39	0.163	.9806991	1.003293
n_DDDpri~01E	1.012289	.0104526	1.18	0.237	.992008	1.032984
n_DDDpri~01F	.9860135	.0107355	-1.29	0.196	.9651952	1.007281
n_DDDpri~01G	.9715088	.0399385	-0.70	0.482	.8963013	1.053027
n_DDDpri~01M	.9603978	.0145889	-2.66	0.008	.9322255	.9894215
n_DDDpri~01X	1.000997	.0054159	0.18	0.854	.9904378	1.011668
n_DDDpri~02A	1.007396	.004561	1.63	0.104	.9984958	1.016375
n_DDDpri~04A	1.031374	.0514979	0.62	0.536	.9352219	1.137412
n_DDDpr~P01A	1.028581	.1225282	0.24	0.813	.8144046	1.299082

***Haemophilus influenzae* – sulfa-trimethoprim resistentie (n =1079)**

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+						
n_DDDpri~07A	.8645938	.1428655	-0.88	0.379	.6254024	1.195266
n_DDDpr~D01B	1.016445	.0223074	0.74	0.457	.9736503	1.06112
n_DDDpr~J01A	.9871762	.0231957	-0.55	0.583	.9427444	1.033702
n_DDDpr~J01B	1.078822	.0594726	1.38	0.169	.9683342	1.201916
n_DDDpri~01C	.995883	.0030739	-1.34	0.181	.9898764	1.001926
n_DDDpri~01D	.9972328	.0058546	-0.47	0.637	.9858238	1.008774
n_DDDpri~01E	1.021014	.0125819	1.69	0.091	.9966497	1.045975
n_DDDpri~01F	.9902633	.0118198	-0.82	0.412	.9673657	1.013703
n_DDDpri~01G	.9900991	.0756181	-0.13	0.896	.8524498	1.149975
n_DDDpri~01M	.9879354	.0160707	-0.75	0.456	.9569342	1.019941
n_DDDpri~01X	1.005015	.0119447	0.42	0.674	.9818743	1.028701
n_DDDpri~02A	1.000015	.0037392	0.00	0.997	.9927134	1.007371
n_DDDpri~04A	1.028359	.05126	0.56	0.575	.9326426	1.133898

***Klebsiella pneumoniae* – extended spectrum beta-lactamas (n=99)**

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+						
n_DDDpri~07A	5.548436	17.30384	0.55	0.583	.0122896	2504.97
n_DDDpr~D01B	1.003146	.0318585	0.10	0.921	.9426084	1.067572
n_DDDpr~J01A	1.171903	.3193902	0.58	0.561	.6869192	1.9993
n_DDDpri~01C	1.012083	.0134824	0.90	0.367	.9859999	1.038856
n_DDDpri~01D	.9623767	.0381894	-0.97	0.334	.8903635	1.040214
n_DDDpri~01E	.7721738	.1121691	-1.78	0.075	.5808528	1.026512
n_DDDpri~01F	1.073912	.1873413	0.41	0.683	.7629193	1.511676
n_DDDpri~01G	1.38891	1.209601	0.38	0.706	.2519785	7.655701
n_DDDpri~01M	1.266327	.1426916	2.10	0.036	1.015386	1.579285
n_DDDpri~01X	1.016371	.0248875	0.66	0.507	.9687441	1.066339
n_DDDpri~02A	1.062177	.1092039	0.59	0.557	.8683275	1.299302
n_DDDpr~P01A	1.805267	1.540129	0.69	0.489	.3391215	9.610094

***Acinetobacter baumannii* complex – aminoglycoside (amikacine) resistentie (n=389)**

res	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+						
n_DDDpri~07A	1.479611	.3395277	1.71	0.088	.9436726	2.319922
n_DDDpr~D01B	.9971949	.0115889	-0.24	0.809	.9747378	1.020169
n_DDDpr~J01A	.9403031	.0776596	-0.75	0.456	.7997738	1.105525
n_DDDpr~J01B	1.195959	.3019126	0.71	0.478	.729181	1.961539

n_DDDpri~01C		.9999119	.0055579	-0.02	0.987	.9890778	1.010865
n_DDDpri~01D		1.019803	.0092394	2.16	0.030	1.001854	1.038073
n_DDDpri~01E		.9965108	.0312358	-0.11	0.911	.9371325	1.059652
n_DDDpri~01F		.9875911	.0325035	-0.38	0.704	.9258967	1.053396
n_DDDpri~01G		1.054416	.0874119	0.64	0.523	.8962865	1.240445
n_DDDpri~01M		.9999775	.0092588	-0.00	0.998	.9819942	1.01829
n_DDDpri~01X		1.002669	.0109338	0.24	0.807	.9814666	1.02433
n_DDDpri~02A		.9550495	.0345247	-1.27	0.203	.889724	1.025171

***Acinetobacter baumannii* complex – fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance (n=259)**

res		Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
n_DDDpri~07A		1.893285	.8125788	1.49	0.137	.8163736 4.390794
n_DDDpr~D01B		1.003921	.0042387	0.93	0.354	.9956479 1.012264
n_DDDpr~J01A		1.053447	.0369509	1.48	0.138	.9834581 1.128417
n_DDDpr~J01B		1.027666	.2384454	0.12	0.906	.6521554 1.619396
n_DDDpri~01C		.9982833	.0036542	-0.47	0.639	.9911468 1.005471
n_DDDpri~01D		1.020334	.0112858	1.82	<i>0.069</i>	.9984523 1.042695
n_DDDpri~01E		1.036252	.0257236	1.43	0.151	.9870416 1.087916
n_DDDpri~01F		.9558702	.0240942	-1.79	0.073	.9097939 1.00428
n_DDDpri~01G		1.031086	.0748326	0.42	0.673	.8943712 1.1887
n_DDDpri~01M		1.018831	.0083949	2.26	0.024	1.002509 1.035418
n_DDDpri~01X		1.005619	.0079721	0.71	0.480	.9901148 1.021366
n_DDDpri~02A		.9928406	.0113497	-0.63	0.530	.970843 1.015337
n_DDDpri~04A		1.39763	.6935561	0.67	0.500	.5284383 3.696495
n_DDDpr~P01A		1.056243	.1409524	0.41	0.682	.8131554 1.372