

Eindverslag regioproject:

BRMO in huisartspraktijken in Rotterdam; een analyse op wijk- en praktijkniveau

GGD Rotterdam - Rijnmond
1 juni 2018

Auteurs:

Maike Honsbeek, MSc
Dr. Hélène Voeten
Dr. Ellen Stobberingh
Dr. Aimée Tjon-A-Tsien
Dr. Jurriaan de Steenwinkel
Dr. Damian Melles
Ir. Jan Lous
Prof. Dr. Jan Hendrik Richardus

Inhoud

Achtergrond	3
Doelstelling	3
Vraagstellingen	4
Projectteam	4
Methode en materiaal	4
Resultaten	5
Risicofactoren en resistentie	9
Geografische spreiding van resistentie in Rotterdam	11
Discussie	11
Conclusie	14
Referenties	15
Bijlage 1: Poster transmissiedag	16
Bijlage 2: Associatie tussen resistente <i>E. coli</i> en de variabelen leeftijd, geslacht en SES-score	17
Bijlage 3: Verdeling SES-scores in Rotterdam in 2016	19

Achtergrond

Antibioticaresistente micro-organismen vormen een toenemend probleem bij de behandeling van patiënten met bacteriële infecties. Hoewel Nederland relatief laag scoort op het vóórkomen van dergelijke micro-organismen in vergelijking met andere landen in Europa en wereldwijd, is ook hier de resistentie (langzaam) aan het toenemen. Risicofactoren die bijdragen aan een besmetting of infectie met een resistent micro-organisme zijn onder andere reisgedrag, een ziekenhuisopname in het buitenland en het gebruik van antibiotica [1, 2]. Een bijzondere vorm van antibioticaresistente micro-organismen zijn de zgn. “Bijzonder Resistente Micro-organismen”, afgekort BRMO. Dit zijn micro-organismen die resistent zijn tegen eerste keuze-antibiotica of tegen meerdere groepen antibiotica.

Landelijk zijn er gegevens bekend wat betreft de prevalentie van antibioticaresistente micro-organismen die jaarlijks worden gepubliceerd voor zowel de humane- als veterinaire sector in Nethmap [3]. Deze data zijn afkomstig van ISIS-AR. Laboratoria die aangesloten zijn bij ISIS-AR sturen de resultaten van de microbiologische onderzoeken naar het RIVM. Jaarlijks worden deze geanalyseerd en gepubliceerd in Nethmap in samenwerking met de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). De microbiologische onderzoeken betreffen voornamelijk de resultaten van de ingestuurde materialen van patiënten uit zorginstellingen. De huisartsen sturen meestal pas materiaal in na therapiefalen.

Deze prevalentiecijfers zijn echter landelijke cijfers. Voor de stad Rotterdam zijn geen gegevens bekend over de prevalentie van antibioticaresistente micro-organismen, omdat de microbiologische laboratoria in Rotterdam tot 2017 niet waren aangesloten bij ISIS-AR. Gezien het hoge percentage migranten in Rotterdam (49,8% in 2016) [4], mag men hier een hogere prevalentie van antibioticaresistente micro-organismen verwachten dan in de rest van Nederland. Migrantengedrag (frequent) familiebezoek in het buitenland in aanraking komen met antibioticaresistente bacteriën en met ziekenhuisopname. Daarnaast is de gemiddelde sociaaleconomische status (SES)-score in 2016 in Rotterdam lager dan de gemiddelde SES-score van Nederland [5] (zie figuur 5 en tabel 11, bijlage 3). Een lage SES-score kan een indicator zijn voor slechtere immunoregulatie [6] en co-morbiditeit [7]. Deze factoren kunnen leiden tot (frequent) antibioticagebruik.

Het is onbekend hoe hoog de prevalentie van antibioticaresistentie is in Rotterdam. Ook is niet bekend in hoeverre het vóórkomen van antibioticaresistente micro-organismen en van BRMO geassocieerd is met de SES-score, de leeftijd en het geslacht van de inwoners. Het is tevens onbekend of er variatie is tussen de wijken. Wel is bekend dat er in de regio Rotterdam meer antibiotica worden voorgeschreven in vergelijking met andere regio's in Nederland [8].

In Rotterdam verricht het huisartsenlaboratorium, Star-SHL, naar schatting 65% van alle huisartsdiagnostiek. Huisartsen vragen meestal pas diagnostiek aan bij Star-SHL voor patiënten met infecties die onvoldoende reageren op de empirische therapie (volgens de richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)). In de huisartsenpraktijk worden, na luchtweginfecties, de meeste antibiotica voorgeschreven voor urineweginfecties [9]. Binnen ons onderzoek beperken we ons tot de urineweginfecties (UWI). Patiëntmateriaal (urine) wordt ingestuurd naar het Star-SHL voor bepaling van de specifieke verwekker (het micro-organisme) en antibioticagevoeligheid. Deze data zijn belangrijk om de prevalentie van antibioticaresistente uropathogenen en van BRMO in huisartsenpraktijken in Rotterdam te bepalen.

Doelstelling

De doelstelling van dit onderzoek was om inzicht te verkrijgen in de prevalentie van antibioticaresistente uropathogenen en van BRMO in Rotterdam en de regio, in het bijzonder voor *Escherichia coli* (*E. coli*) en *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Ook wilden we inzicht verkrijgen in de geografische spreiding van deze resistentie in de Rotterdamse wijken. Daarnaast waren we geïnteresseerd in de associaties tussen enerzijds leeftijd, geslacht en SES-score (als proxy voor individuele SES) en anderzijds het vóórkomen van resistentie tegen verschillende antibiotica. Deze informatie kan huisartsen helpen bij het kiezen van de beste empirische antibioticakeuze voor patiënten met een (mogelijke) UWI. Op die manier kan dit project bijdragen aan het verbeteren van volksgezondheid van de Rotterdammers. Tot slot kan de opzet van dit project dienen als voorbeeld voor andere regio's, waar binnen de regionale zorgnetwerken vaker dit soort analyses kunnen plaatsvinden [10].

Vraagstellingen

De specifieke vraagstellingen waren:

1. Wat is de prevalentie van antibioticaresistentie (ABR) van uropathogenen in de algemene Rotterdamse huisartsenpraktijk?
2. Zijn er verschillen in prevalentie tussen wijken/huisartspraktijken en t.o.v. Nederland?
3. Welke risicofactoren zijn geassocieerd met ABR?
4. In hoeverre sluit de NHG-Standaard Urineweginfecties aan bij de gevonden resistentie?

Projectteam

Het project is uitgevoerd door de volgende medewerkers:

GGD Rotterdam-Rijnmond:

Maaïke Honsbeek, MSc, promovenda
Dr. Hélène Voeten, senior onderzoeker
Dr. Aimée Tjon-A-Tsien, senior arts IZB
Dr. Ellen Stobberingh, senior adviseur
Prof. Dr. Jan Hendrik Richardus

GGD Hollands Midden:

Drs. Timo Boelsums, AIOS IZB

Star-SHL/Erasmus MC

Dr. Damian Melles, arts-microbioloog
Dr. Jurriaan de Steenwinkel, arts-microbioloog
Ir. Jan Lous, sector manager Star-SHL

Methode en materiaal

Dataset

Het Star-SHL heeft geanonimiseerde resultaten van door huisartsen in Rotterdam en omgeving in 2016 ingestuurde urines (beveiligd) verstuurd naar de GGD Rotterdam-Rijnmond. We hebben hier een retrospectieve analyse op uitgevoerd. De dataset bestond uit de volgende variabelen: de viercijferige postcodes van zowel de huisarts als de patiënt, een versleutelde unieke patiëntcode, geboortjaar en het geslacht van de patiënt, ontvangen datum van de kweekaanvraag, de kweekuitslag: het geïsoleerde micro-organisme, de meetwaarde, de gevoeligheid voor verschillende antibiotica, of er sprake was van productie van een extended-spectrum β -lactamase (ESBL, Positief of Negatief), en opmerkingen.

De datasets waren verdeeld in twee onderdelen: een set met alleen positieve kweekuitslagen (kweken waarin een micro-organisme is aangetroffen) en een set met negatieve kweekuitslagen. Deze twee datasets zijn samengevoegd. Daarnaast is de leeftijd in jaren berekend (2016 min het geboortjaar) en toegevoegd aan de dataset. Vanuit de viercijferige postcodes van de patiënten zijn de SES-scores op wijkniveau uit 2016 (afkomstig van het Sociaal en Cultureel Planbureau (SCP)) als proxy voor SES van de individuele patiënt toegevoegd [5].

Inclusiecriteria

De resultaten van de urinekweken zijn op dezelfde wijze geanalyseerd als in NethMap: per patiënt per pathogeen één isolaat en alleen het eerste isolaat in 2016 is geïncubeerd. Hoewel de NHG-standaard Urineweginfecties voor kinderen anders is dan voor volwassenen, zijn net als in NethMap zowel kinderen als volwassenen geïncubeerd in deze studie. Een urinekweek werd als positief beschouwd wanneer $> 10 \times 10^4$ bacteriën/ml van één bacteriesoort werd aangetoond. Aanwezigheid van twee of meer bacteriesoorten werd beschouwd als mengflora (contaminatie) en werd niet meegenomen in de analyses.

De resistentiepercentages van de meest voorkomende uropathogenen, namelijk *E. coli*, *K. pneumoniae* en *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) zijn voor de volgende antibiotica bepaald: amoxicilline, co-amoxiclav, cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, ciprofloxacin, gentamicine, tobramycine, fosfomycine, trimethoprim, co-trimoxazol en nitrofurantoin.

P. mirabilis is geïnccludeerd vanwege de vergelijking met NethMap. Aminoglycosiden (gentamicine en tobramycine) worden alleen geïnccludeerd in de vergelijking met NethMap met betrekking tot de prevalentie van antibioticaresistentie. Het vóórkomen van ESBL is bepaald bij resistentie tegen cefotaxim óf ceftazidim óf ceftriaxon. BRMO zijn gedefinieerd als: ESBL positief en resistent tegen zowel ciprofloxacine als tobramycine of gentamicine.

Data-analyse

We hebben een onderverdeling gemaakt tussen de stad en de regio Rotterdam. Tot de stad Rotterdam behoren de postcodes: 3000 - 3089, de overige postcodes tot de regio Rotterdam. Om de resistentie per deelgemeente in de stad te bepalen, zijn de viercijferige postcodes (= wijken) van de huisartsen samengevoegd per deelgemeente in Rotterdam. Rotterdam bestaat in totaal uit 14 deelgemeenten.

De SES-scores zijn berekend aan de hand van de viercijferige postcodes van de patiënten met behulp van de data van het Sociaal en Cultureel Planbureau (SCP) uit 2016 voor alle wijken in Nederland. Volgens het SCP is een score van <-1 laag, een score tussen -1 en +1 gemiddeld en een score > 1 hoog. Deze waarden zijn gebruikt bij de statistische analyses [5].

We hebben de associatie berekend tussen leeftijd, geslacht, SES-score en de prevalentie van antibioticaresistente *E. coli* door middel van logistische regressie analyse. De uitkomstmaat was resistentie tegen een bepaald antibioticum. De leeftijd in jaren is als onafhankelijke continue variabele gebruikt in de analyse, SES-score als categorische variabele (laag, gemiddeld, hoog) en geslacht als binaire variabele (man/vrouw). *P* waarden van <0,05 werden gehanteerd als de grens voor statistische significantie. Daarnaast zijn de ESBL en de BRMO prevalenties bepaald per deelgemeente voor zowel de stad als de regio. De spreiding van prevalentie van ESBL positieve *E. coli* en SES-scores over de deelgemeentes zijn visueel verwerkt in "heatmaps" van de stad Rotterdam. *E. coli* wordt gebruikt als uitkomst in de beschrijvende - en regressieanalyses, omdat deze het meest voorkomende uropathogeen is.

Rapportage en disseminatie

De eerste resultaten zijn gepresenteerd als poster op de Transmissiedag op 20 maart 2018 (zie bijlage 1). De resultaten zullen tevens worden aangeboden aan een (inter)nationaal tijdschrift en zullen gepresenteerd worden aan de Regionaal Arts Consulents (RAC) en Consulents Microbiologen Openbare Gezondheidszorg (COM).

Resultaten

In 2016 werden in totaal 16.373 urines ingestuurd door 105 huisartsen, afkomstig van 14.422 patiënten; de man/vrouw verhouding was 29% : 71%. De leeftijd varieerde van 0 - 104 jaar. De mediane leeftijd was 56 jaar en was bij mannen hoger dan bij vrouwen, respectievelijk 61 jaar en 54 jaar. Er zijn meer patiënten geïnccludeerd uit de stad (n=7966) dan uit de regio (n=6456).

Van de ingestuurde urines was 22.4% (n = 3228) positief. Bij deze kweken waren voornamelijk die van oudere patiënten oververtegenwoordigd, zowel voor de mannen als vrouwen. Er zijn kleine verschillen tussen de stad en de regio: zo zijn mannen meer vertegenwoordigd in de regio Rotterdam (24%) dan in de stad Rotterdam (20%) (zie figuur 1).

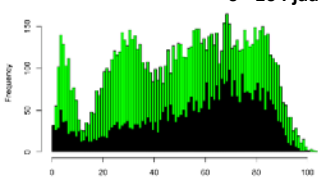
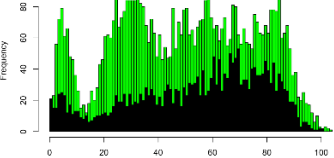
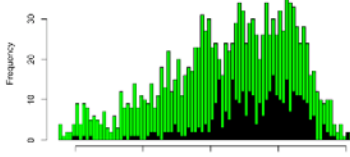
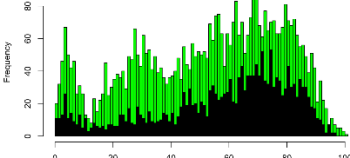
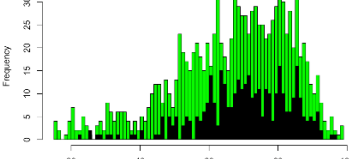
De lage en gemiddelde SES-score kwamen vaker voor bij de patiënten met positieve kweken ten opzichte van de algemene bevolking (volgens het SCP, voor postcodes 2564 – 4386). Dit gold zowel voor de stad als de regio. De stad Rotterdam heeft gemiddeld een lagere SES-score dan de regio; deze verschillen tussen stad en regio zijn nog iets groter in de dataset dan bij de algemene bevolking (zie figuur 2).

E. coli kwam het meest voor (65% in de stad en 64% in de regio), gevolgd door *K. Pneumonie* (10% in de stad en 11% in de regio) en *P. mirabilis* (beiden 7%) (zie figuur 3). De overige 18% bevatte 54 andere uropathogenen, zoals *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus sp.* en *Klebsiella oxytoca*. Deze "overige isolaten" kwamen het meest voor bij de mannelijke patiënten (stad vs. regio: 38,7% en 46,1%), gevolgd door *P. mirabilis* (stad vs. regio: 20,0% en 26,0%), *K. pneumoniae* (stad vs. regio: 18,6% en 13,0%) en *E. coli* (stad vs. regio: 15,0% en 20,6%). De prevalentie van de meest voorkomende uropathogenen in de stad en de regio is nagenoeg gelijk verdeeld.

De resistentiepercentages tegen verschillende antibiotica in Rotterdam in vergelijking met de landelijke prevalentiecijfers van NethMap over 2016 zijn weergegeven in tabel 1. Voor de regio zijn bij *K. pneumoniae* de resistentiepercentages lager dan NethMap en bij *P. mirabilis* hoger althans tegen gentamicine en tobramycine.

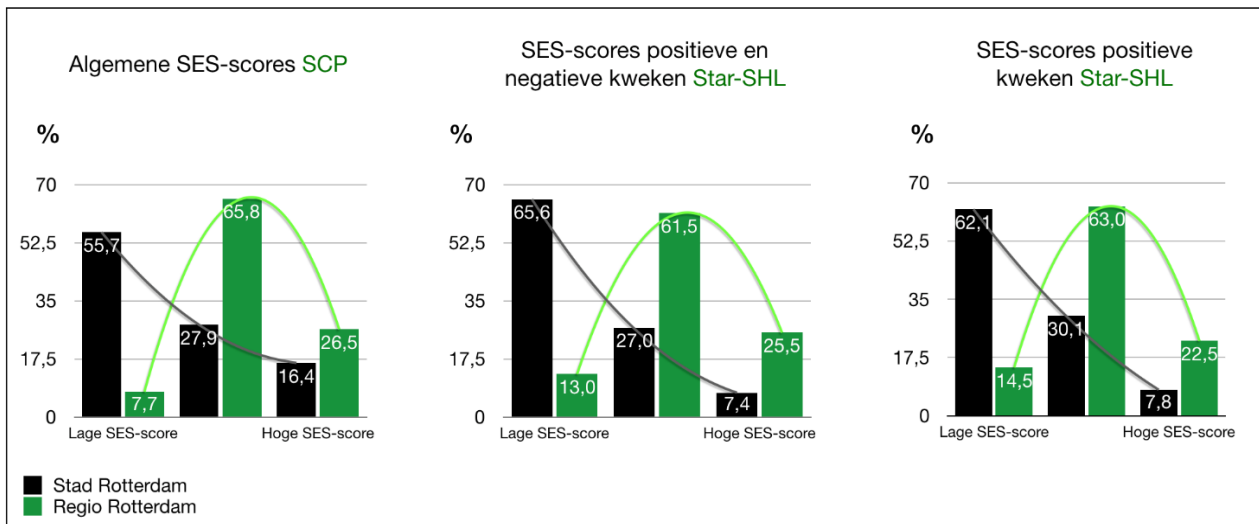
Verschillen in antibioticaresistentie tussen de stad en de regio bij *K. pneumoniae* zien we bij cefuroxim, cefotraxim, ceftazidim, ciprofloxacine, fosfomycine, trimethoprim en co-trimoxazol (tabel 1); de resistentiepercentages liggen in de regio lager dan in de stad, behalve voor fosfomycine.

De prevalentie van ESBL werd bepaald bij *E. coli* en *K. pneumoniae*, de twee meest voorkomende uropathogenen. In de stad was de prevalentie van ESBL 3,0% in 2016, vergelijkbaar met het percentage in NethMap: 3,1%. Voor de regio was de prevalentie 3,5%. De prevalentie van BRMO bij *E. coli* was 0,4% (n=5) in de stad en 1,4% (n=13) in de regio (zie tabel 2). Wanneer aminoglycosiden geëxcludeerd worden bij BRMO is de prevalentie in de stad en de regio respectievelijk 1,4% (n=16) en 2,7% (n=26).

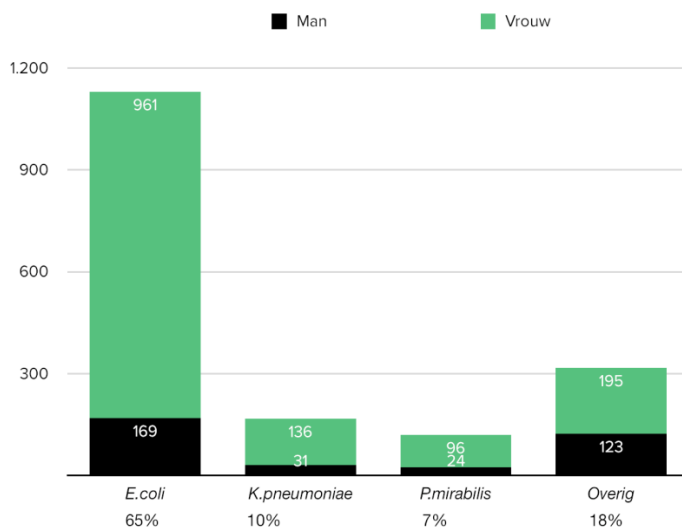
	Aantal kweken (n)	% Positief	Leeftijd range + frequentietabel (V/M)*	Leeftijd mediaan	% Vrouw	% Man
Totaal (stad & regio)						
<i>Totaal geïncludeerde kweken</i>	14.422	22,4% (3228/14.422)	0 - 104 jaar 	56 jaar Vrouw: 54 jaar Man: 61 jaar	71%	29%
Stad Rotterdam						
<i>Totaal aantal kweken</i>	7966		0 - 104 jaar 	53 jaar Vrouw: 51 jaar Man: 60 jaar	71%	29%
<i>Positieve kweken</i>	1735	21,8% (1735/7966)	15 - 103 jaar 	70 jaar Vrouw: 69 jaar Man: 75 jaar	80%	20%
Regio Rotterdam						
<i>Totaal aantal kweken</i>	6456		0 - 101 jaar 	59 jaar Vrouw: 57 jaar Man: 64 jaar	72%	28%
<i>Positieve kweken</i>	1493	23,1% (1493/6456)	15 - 99 jaar 	70 jaar Vrouw: 70 jaar Man: 72 jaar	76%	24%

Figuur 1: Algemene gegevens van de patiënten in de dataset van het Star-SHL over 2016, voor zowel de stad als de regio Rotterdam.

* In de frequentietabellen is de verdeling van leeftijd weergegeven voor de vrouwen (groen) en de mannen (zwart). De staven zijn niet op elkaar gestapeld, maar voor elkaar geplaatst.



Figuur 2: Verdeling van de SES-scores (postcodes 2564 – 4386) over de categorieën laag, gemiddeld en hoog voor zowel de stad (zwart) als de regio (groen) Rotterdam voor de algemene bevolking, de positieve en negatieve kweken en de positieve kweken. Gebaseerd op de scores van het Sociaal en Cultureel Planbureau (SCP) 2016.



Figuur 3: Verdeling van de uropathogenen in de stad Rotterdam voor mannen (zwart) en vrouwen (groen).

Tabel 1: Percentages antibioticaresistentie van de uropathogenen in de stad en de regio Rotterdam in vergelijking met NethMap.

Mediane leeftijd	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>P. mirabilis</i>		
	66 jaar	69 jaar	69 jaar	73 jaar	74 jaar	73 jaar	75 jaar	79 jaar	77 jaar
	NethMap	Stad	Regio	NethMap	Stad	Regio	NethMap	Stad	Regio
N	57.948	1130	950	7801	167	170	5967	120	100
Amoxicilline	39%	41,4%	43,4%	-	-	-	21%	19,0%	18,0%
Co-amoxiclav	20%	16,6%	17,7%	10%	10,7%	6,5%	5%	5,0%	4,0%
Cefuroxim	7%	8,6%	8,6%	14%	14,3%	7,6%	1%	1,7%	0,0%
Cefotaxim	3%	3,0%	3,9%	5%	4,6%	2,4%	1%	0,8%	1,0%
Ceftazidim	2%	1,8%	2,5%	4%	4,6%	1,2%	0%	0,0%	0,0%
Ciprofloxacine	9%	10,7%	10,7%	4%	4,1%	1,2%	7%	5,8%	7,0%
Gentamicine	4%	2,7%	3,6%	2%	3,6%	1,2%	5%	6,7%	10,0%
Tobramycine	4%	3,3%	4,3%	3%	4,1%	1,2%	3%	6,7%	8,0%
Fosfomycine	1%	2,0%	1,5%	32%	32,0%	37,1%	17%	20,0%	22,0%
Trimethoprim	25%	25,7%	29,6%	22%	20,1%	17,0%	35%	30,8%	29,0%
Co-trimoxazol	23%	24,8%	26,9%	11%	10,7%	6,5%	28%	27,5%	26,0%
Nitrofurantoinen	2%	1,9%	2,1%	-	-	-	-	-	-

- = niet getest.

Tabel 2: ESBL- en BRMO-prevalentie in de stad en de regio Rotterdam in vergelijking met NethMap.

	NethMap	Stad Rotterdam	Regio Rotterdam
ESBL Positief*	3,1%	3,0%*	3,5%*
BRMO**	5%	0,4%	1,4%

* Betreft *E. coli* en *K. pneumoniae*.

** Betreft *E. coli*.

Uitleg bij tabel 1 en 2:

Bij een prevalentie ABR <10% werd een verschil van $\geq 2,5\%$ tussen Star-SHL en NethMap als klinisch relevant beschouwd conform de methoden in NethMap. Bij een prevalentie van $\geq 10\%$ werd een verschil van $\geq 5\%$ als klinisch relevant beschouwd. Klinisch relevante verschillen zijn aangegeven in rood of groen. **Rood** betekent een **hogere** prevalentie in de data van het Star-SHL vergeleken met NethMap; **groen** betekent een **lagere** prevalentie in de data van het Star-SHL vergeleken met NethMap.

Risicofactoren en resistentie

Van alle uropathogenen komt *E. coli* het meest voor (65%). We hebben daarom de associaties van de risicofactoren leeftijd, geslacht en SES-score met de uitkomst resistentie voor de verschillende antibiotica geanalyseerd voor '*E. coli*'.

Leeftijd

Leeftijd was voor stad en regio samen statistisch significant geassocieerd met resistentie van *E. coli* tegen **cefuroxim** odds ratio (OR) 1,01 (95% CI 1,00 – 1,02, $P=0,01$) en **nitrofurantoïne** OR 1,02 (95% CI 1,01 – 1,03, $P=0,001$) (zie tabel 3). Bij verdere stratificatie naar stad en regio vinden we in de stad een associatie tussen leeftijd en resistentie tegen **cefuroxim** OR = 1,02 (95% BI 1,00 – 1,03, $P=0,01$), **ciprofloxacine** OR = 1,02 (95% BI 1,01 – 1,04, $P<0,001$), **fosfomycine** OR = 1,04 (95% BI 1,01 – 1,08, $P=0,01$) en **nitrofurantoïne** OR 1,08 (95% BI 1,04 – 1,13, $P<0,001$). In de regio vinden we een associatie tussen leeftijd en resistentie tegen de meeste antibiotica, variërend in OR van 1,01 – 1,05.

Tabel 3: Odds ratio's (OR) voor resistente *E. coli* per jaar verhoging in leeftijd per antibioticum, voor stad en regio samen en apart.

Antibioticum	Leeftijd			Leeftijd subset stad Rotterdam			Leeftijd subset regio Rotterdam		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Amoxicilline	1,01	1,00 – 1,01	0,27	1,00	1,00 – 1,01	0,38	1,01	1,00 – 1,02	0,007
Co-amoxiclav	1,01	1,00 – 1,01	0,26	1,00	0,99 – 1,01	0,88	1,01	1,00 – 1,03	0,01
Cefuroxim	1,01	1,00 – 1,02	0,007	1,02	1,00 – 1,03	0,01	1,02	1,00 – 1,04	0,02
Cefotaxim	1,00	0,99 – 1,01	0,59	1,04	0,99 – 1,10	0,15	1,05	1,00 – 1,11	0,05
Ceftazidim	1,01	1,00 – 1,01	0,23	1,03	0,99 – 1,09	0,28	1,01	0,98 – 1,06	0,54
Ciprofloxacine	1,00	0,99 – 1,01	0,98	1,02	1,01 – 1,04	<0,001	1,02	1,01 – 1,03	0,003
Fosfomycine	1,00	0,99 – 1,01	0,70	1,04	1,01 – 1,08	0,01	1,01	0,98 – 1,05	0,51
Trimethoprim	1,01	1,00 – 1,02	0,06	1,00	1,00 – 1,01	0,12	1,01	1,00 – 1,02	0,03
Co-trimoxazol	1,01	1,00 – 1,02	0,06	1,00	1,00 – 1,01	0,49	1,01	1,01 – 1,02	0,003
Nitrofurantoïne	1,02	1,01 – 1,03	0,001	1,08	1,04 – 1,13	<0,001	1,01	0,98 – 1,04	0,68

Bij een verdere stratificatie naar geslacht was leeftijd geassocieerd met resistentie van *E. coli* tegen de meeste antibiotica voor vrouwen in zowel de stad als in de regio; per verhoging van een jaar in leeftijd, varieerde de OR van 1,01 – 1,10 (zie tabel 4). Bij verdeling in twee leeftijdscategorieën (<65 jaar en ≥65 jaar), is hogere leeftijd bij de vrouw geassocieerd met resistentie tegen **cefuroxim** OR 1,77 (95% CI 1,10 – 2,93, $P=0,02$), **ciprofloxacine** OR 1,78 (95% CI 1,14 – 2,85, $P=0,01$) en **nitrofurantoïne** OR 12,58 (95% CI 2,57 – 227,09, $P=0,01$) (zie bijlage 2, tabel 7).

Tabel 4: Odds ratio's (OR) voor resistente *E. coli* per jaar verhoging in leeftijd per antibioticum in stad en regio, naar geslacht.

Antibioticum	STAD						REGIO					
	Mannen (n=169)			Vrouwen (n=961)			Mannen (n=196)			Vrouwen (n=753)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Amoxicilline	0,99	0,97 - 1,02	0,53	1,00	1,00 - 1,01	0,27	1,13	0,62 - 2,06	0,69	1,01	1,00 - 1,02	0,005
Co-amoxiclav	1,00	0,98 - 1,03	0,81	1,00	0,99 - 1,01	0,99	0,82	0,41 - 1,68	0,58	1,02	1,01 - 1,03	0,006
Cefuroxim	0,99	0,95 - 1,03	0,47	1,02	1,01 - 1,04	0,003	1,02	0,44 - 2,51	0,97	1,02	1,00 - 1,04	0,03
Cefotaxim	NA	NA	NA	1,04	0,99 - 1,10	0,13	0,98	0,02 - 1,10	0,75	1,08	1,02 - 1,16	0,03
Ceftazidim	NA	NA	NA	1,03	0,98 - 1,09	0,25	0,99	0,91 - 1,10	0,75	1,02	0,98 - 1,07	0,42
Ciprofloxacine	1,02	0,98 - 1,05	0,38	1,03	1,01 - 1,04	<0,001	1,02	0,99 - 1,05	0,19	1,02	1,00 - 1,04	0,008
Fosfomycine	NA	NA	NA	1,04	1,01 - 1,07	0,01	1,02	0,93 - 1,17	0,70	1,01	0,98 - 1,05	0,54
Trimethoprim	1,00	0,97 - 1,02	0,74	1,00	1,00 - 1,02	0,07	1,02	1,00 - 1,05	0,08	1,01	1,00 - 1,02	0,10
Co-trimoxazol	0,98	0,96 - 1,01	0,23	1,01	1,00 - 1,01	0,22	1,02	0,99 - 1,04	0,18	1,01	1,00 - 1,02	0,007
Nitrofurantoïne	0,99	0,92 - 1,08	0,73	1,10	1,05 - 1,16	<0,001	1,08	0,96 - 1,28	0,30	1,00	0,98 - 1,03	0,83

*NA: de aantallen resistente *E. coli* zijn in sommige groepen 0, waardoor de OR niet berekend kon worden.

Geslacht

Geslacht was (regio en stad samen) geassocieerd met resistentie tegen **ciprofoxacine**: bij vrouwen kwam minder resistentie voor dan bij de mannen OR 0,63 (95% BI 0,46 – 0,87, $P=0,004$) (tabel 5). In de regio Rotterdam was geslacht significant geassocieerd met resistentie tegen **cefuroxim** en **ciprofoxacine**: vrouw versus man OR = 0,49 (95% BI 0,30 – 0,82, $P= <0,01$) en OR = 0,55 (95% BI 0,35 - 0,88, $P=0,01$) respectievelijk. In de stad Rotterdam was er geen associatie tussen geslacht en resistentie. Bij verder stratificeren in twee leeftijdsgroepen <65 jaar en ≥ 65 jaar vinden we in de regio in de leeftijdsgroep van <65 jaar minder resistentie bij vrouwen dan mannen voor **co-amoxiclav** OR = 0,51 (95% BI 0,27 – 0,99 , $P=0,04$) en **cefuroxim** OR = 0,36 (95% BI 0,16 – 0,89, $P=0,02$). Bij de overige antibiotica zijn er geen statistisch significante verschillen (zie bijlage 2, tabel 8).

Tabel 5: Odds ratio's (OR) voor resistente *E. coli* voor vrouwen ten opzichte van mannen per antibioticum in stad en regio samen en apart.

Antibioticum	Vrouw (n=1714)			Vrouw stad (n=961)			Vrouw regio (n=753)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Amoxicilline	0,92	0,73 – 1,16	0,48	0,94	0,68 – 1,31	0,72	0,95	0,69 – 1,30	0,75
Co-amoxiclav	0,79	0,60 – 1,04	0,09	0,87	0,58 – 1,35	0,52	0,70	0,48 – 1,04	0,07
Cefuroxim	0,69	0,48 – 1,01	0,05	1,15	0,65 – 2,21	0,65	0,49	0,30 – 0,82	<0,01
Cefotaxim	1,60	0,45 – 10,21	0,53	1,42	0,40 – 9,04	0,64	1,04	0,26 – 6,94	0,96
Ceftazidim	1,39	0,38 – 8,89	0,67	0,57	0,24 – 3,34	0,67	1,04	0,26 – 6,94	0,96
Ciprofoxacine	0,63	0,46 – 0,87	0,004	0,71	0,45 – 1,19	0,17	0,55	0,35 – 0,88	0,01
Fosfomycine	2,59	0,93 – 10,77	0,12	1,18	0,81 – 1,75	0,40	1,10	0,78 – 1,57	0,59
Trimethoprim	1,08	0,84 – 1,40	0,56	1,31	0,88 – 1,98	0,19	1,00	0,71 – 1,43	1,00
Co-trimoxazol	1,07	0,82 – 1,39	0,64	1,06	0,35 – 4,55	0,93	2,38	0,68 – 15,03	0,25
Nitrofurantoin	0,92	0,73 – 1,16	0,48	0,94	0,68 – 1,31	0,72	0,95	0,69 – 1,30	0,75

SES-score

In de data van stad en regio samen is er voor *E. coli* een significante associatie tussen SES-score en resistentie tegen **cefuroxim**: gemiddelde SES-score ten opzichte van lage SES-score OR = 0,66 (95% BI 0,47 – 0,91, $P=0,01$); en tegen trimethoprim: hoge SES-score in vergelijking met de lage SES OR = 1,35 (95% BI 1,01 – 1,81, $P=0,04$) (zie tabel 6).

Voor de stad Rotterdam is er bij **cefuroxim** een associatie tussen SES-score en resistentie: gemiddelde SES-score ten opzichte van een lage SES-score OR = 0,54 (95% BI 0,32 – 0,87, $P=0,02$) en hoge SES-score t.o.v. een lage SES-score OR = 0,10 (95% BI 0,01 - 0,47, $P=0,03$). In de regio komt resistentie voor **amoxicilline** minder voor bij een gemiddelde SES-score ten opzichte van lage SES: OR 0,66 (95% BI 0,45 – 0,96, $P=0,03$). Bij de overige antibiotica zijn er geen significante verschillen tussen SES-scores en resistentie, voor zowel stad als de regio (zie bijlage 2, tabel 9 en 10).

Tabel 6: Odds ratio's (OR) voor resistente *E. coli* per SES-categorie per antibioticum in zowel de stad als regio Rotterdam, waarbij een lage SES-score als referentie is gehanteerd.

Antibioticum	Gemiddelde SES-score (n = 955)			Hoge SES-score (n = 295)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Amoxicilline	0,98	0,81 - 1,18	0,80	1,11	0,85 - 1,45	0,44
Co-amoxiclav	0,92	0,72 - 1,18	0,52	0,96	0,68 - 1,35	0,82
Cefuroxim	0,66	0,47 - 0,91	0,01	0,64	0,38 - 1,03	0,07
Cefotaxim	0,96	0,51 – 1,82	0,90	1,04	0,40 – 2,39	0,94
Ceftazidim	0,51	0,22 – 1,09	0,09	0,82	0,27 – 2,11	0,71
Ciprofoxacine	0,84	0,62 - 1,13	0,24	0,98	0,64 - 1,48	0,94
Fosfomycine	0,97	0,50 - 1,90	0,93	0,49	0,11 – 1,48	0,26
Trimethoprim	1,11	0,90 - 1,38	0,31	1,35	1,01 - 1,81	0,04
Co-trimoxazol	1,01	0,82 - 1,26	0,90	1,29	0,96 - 1,73	0,09
Nitrofurantoin	1,03	0,53 – 2,05	0,92	0,88	0,28 – 2,26	0,80

Geografische spreiding van resistentie in Rotterdam

ESBL bij 'huisartspraktijken' in Rotterdam

We hebben, naast patiëntniveau, ook naar resistentie per viercijferige postcode van de huisarts gekeken (we hadden te weinig data om specifiek op huisartsniveau te kijken; dit was ook niet mogelijk vanwege privacy redenen). Om dit te bepalen zijn we uitgegaan van de viercijferige postcode van de huisarts die gerapporteerd is in de dataset (in totaal 105 verschillende postcodes). Voor *E. coli* varieerde de prevalentie van ESBL tussen de postcodes van 0,0% tot 33,3%, echter met grote verschillen in aantal *E. coli* isolaten per postcode, variërend van 0 – 218 isolaten.

Van de in totaal 14 deelgemeenten in Rotterdam, waren 13 deelgemeenten vertegenwoordigd in de dataset. De betreffende huisartspraktijk-postcodes werden gekoppeld aan deze deelgemeenten en de gemiddelde ESBL-prevalentie werd per deelgemeente bepaald. Deze varieerde tussen 0,0% en 6,6% (zie figuur 4). Bij drie deelgemeenten werden minder dan 30 *E. coli* isolaten gevonden, namelijk bij deelgemeente Overschie (n=19), Noord (n=13) en Pernis (n=3). De deelgemeenten Overschie en Noord zijn daarom samengevoegd en Pernis is geëxcludeerd. In vier deelgemeenten was geen ESBL geïsoleerd; Rozenburg, Hillegersberg – Schiebroek, Kralingen-Crooswijk en Rotterdam Centrum. In Overschie en Noord was het percentage ESBL het hoogst: 6,6%.

Van de ingestuurde kweken per deelgemeente, waren in Rozenburg de meeste *E. coli* geïsoleerd, namelijk 23% (n=53/174 ingestuurde kweken) en in Rotterdam Centrum het minst: 8% (n=34/392). In de overige deelgemeenten varieerde het percentage *E. coli* tussen 10% - 21%.

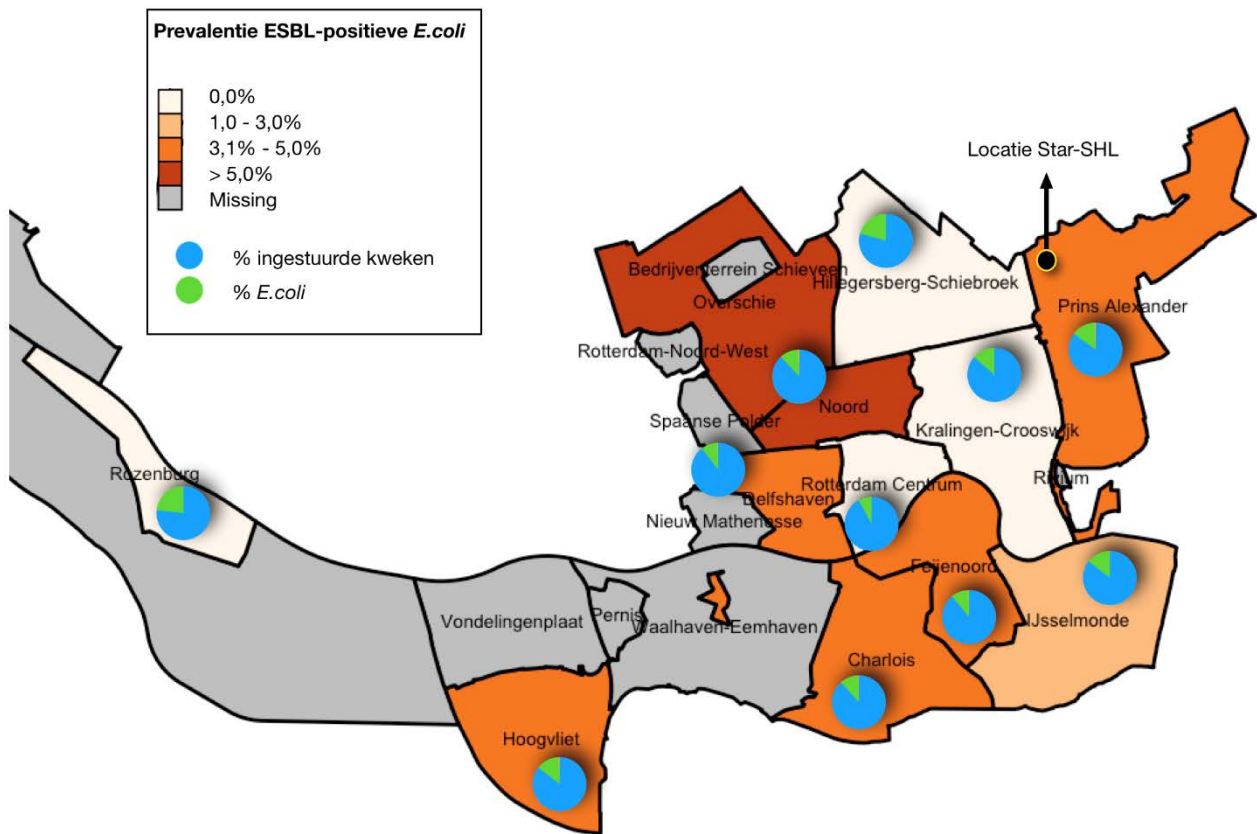
Discussie

Deze studie biedt inzicht in het vóórkomen van antibioticaresistentie van de voornaamste uropathogenen (*E. coli*, *K. pneumoniae* en *P. mirabilis*) in huisartsenpraktijken in Rotterdam stad en regio. De gevonden antibioticaresistentie komt overeen met de cijfers van NethMap voor heel Nederland voor 2016. De resistentiepercentages verschillen wel per gebied (stad/regio en deelgemeenten) en per viercijferige huisartsenpostcode. Landelijk was de prevalentie van ESBL 2,8% in 2015 en 3,1% in 2016, terwijl die in Rotterdam 3,0% is voor de stad en 3,5% voor de regio in 2016. De gevonden prevalentie van BRMO ligt lager dan de landelijke prevalentie. Relevantie van aminoglycosiden voor de huisartsenpraktijk is beperkt, omdat deze middelen nauwelijks worden gebruikt. Bij exclusie van deze antibiotica komt de prevalentie van BRMO uit op 1,4% in de stad en 2,7% in de regio. Een hogere leeftijd is statistisch significant geassocieerd met resistente *E. coli*, met name bij de vrouwen. Er is nauwelijks verschil in resistentie tussen mannen en vrouwen en tussen SES categorieën.

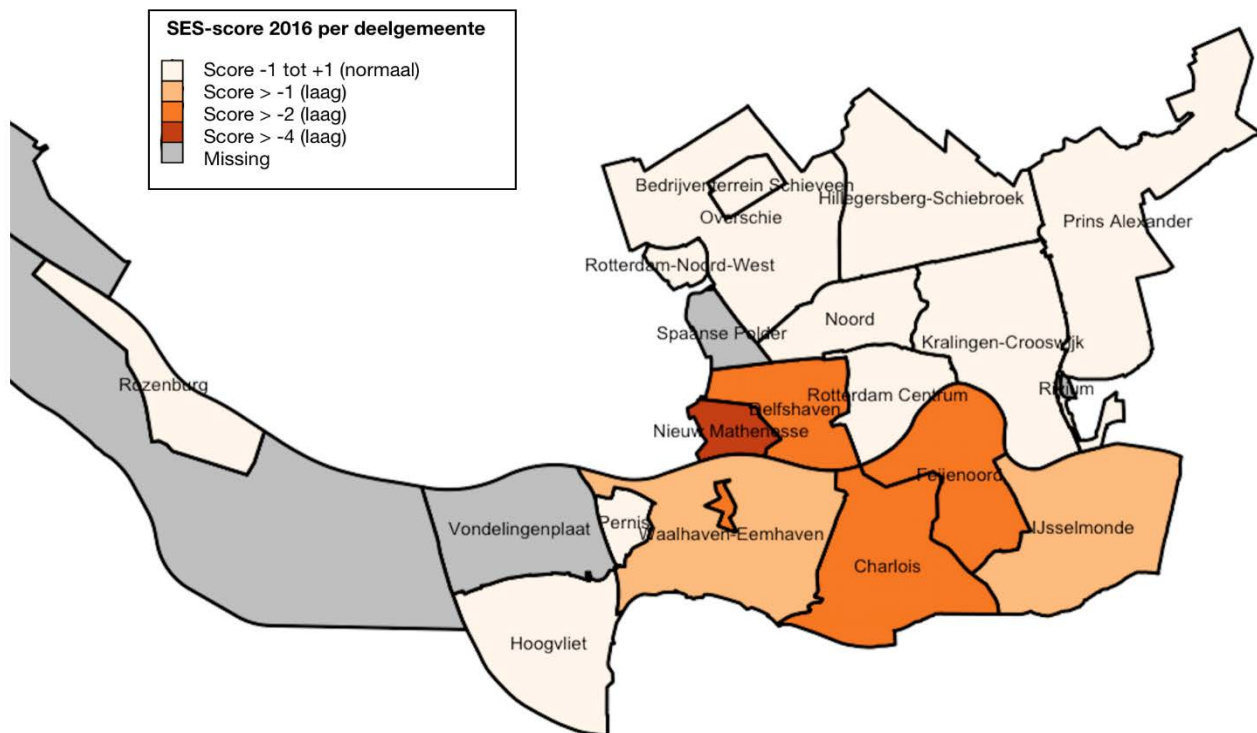
De titel van dit regioproject suggereert dat het gericht was op enkel BRMO en alleen de stad, maar er is – naast BRMO – ook gekeken naar de prevalentie van resistentie tegen individuele antibiotica, en dit is ook bepaald voor de regio Rotterdam. De gevonden resistentiepercentages in dit onderzoek komen overeen met de landelijke cijfers. Dit geldt ook voor de prevalentie van ESBL; deze is vergelijkbaar met andere studies die in de algemene bevolking zijn uitgevoerd [11-17]. Kanttekening hierbij is dat de verschillende studies populaties hebben geïnccludeerd die niet volledig vergelijkbaar zijn met onze patiëntenpopulatie. Zo includeerden Van der Bunt et al. (2016) en Koningstein et al. (2015) kinderen en volwassenen op een dagopvang, Wielders et al. (2017) en Huijbers et al. (2013) een populatie in gebieden met veel vee- en vleeskuikens, en Reuland et al. (2013) includeerden patiënten met en zonder gastro-intestinale klachten (2016). In al deze studies werden fecesmonsters onderzocht, terwijl in onze studie urine na therapiefalen werd ingestuurd. Paltansing et al. (2016) hebben reizigers geïnccludeerd en Platteel et al. (2015) hebben bij patiënten bij ziekenhuisopname een perianale swab en feces swabs afgenomen. De onderzoekspopulatie van Star-SHL is het meest te vergelijken met die beschreven in NethMap, te weten ingestuurde kweken van patiënten van huisartsen.

De percentages resistentie van *P. mirabilis* voor gentamicine en tobramycine zijn relatief hoog in de regio vergeleken met NethMap. EUCAST hanteert de afkapwaarde >4 mg/L voor resistente enterobacteriaceae. Echter in de dataset van zowel de stad als de regio is een MIC waarde van 2 en 4 mg/L als resistent gerapporteerd. Dit geldt ook voor gentamicine in de regio. Dit verklaart de relatief hogere resistentiepercentages in vergelijking tot de data in NethMap.

In de dataset van Star-SHL zijn enkele groepen onder- en oververtegenwoordigd. Aangezien een UWI vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen zijn er van eerste genoemde meer kweken ingestuurd. Bij de positieve kweken in zowel



Figuur 4: Prevalentie van ESBL-positieve *E. coli* per deelgemeente in Rotterdam (gebaseerd op de viercijferige postcodes van de huisartsen) en het % geïsoleerde *E. coli* ten opzichte van het % ingestuurde kweken per deelgemeente.



Figuur 5: Verdeling SES-scores per deelgemeente in Rotterdam met een range van de SES-score 0,42 in Rotterdam-Centrum tot SES-score -4,82 in Nieuw Mathenesse.

de stad als regio zijn de volgende groepen ondervertegenwoordigd: de mannen (22%), de leeftijdsgroep jonger dan 45 jaar (10,9%), en de populatie met een hoge SES-score (15,2% gemiddeld ten opzichte van landelijk 21,5%). Zowel in de stad als de regio zien we in de dataset lagere SES-scores dan bij de algemene bevolking. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat mensen met een lage SES-score meer last hebben van co-morbiditeit [18], daarom meer antibiotica gebruiken en vaker resistentie ontwikkelen, en dus ook vaker de huisarts bezoeken vanwege therapiefalen na klachten van een UWI.

Bij kinderen jonger dan 15 jaar was de kweekuitslag van de ingestuurde urinemonsters altijd negatief. Mogelijk dat een huisarts voorzichtiger handelt bij kinderen met klachten van een mogelijke UWI en eerder kweken instuurt omdat een UWI bij kinderen sneller kan leiden tot nierschade. Daarnaast verschilt de NHG-standaard UWI bij kinderen tot 12 jaar met die van volwassen patiënten; de antibiotische behandeling omvat twee in plaats van drie keuzemiddelen zoals bij volwassenen [19]. De huisarts heeft dan minder opties na therapiefalen en zal dan mogelijk eerder een kweek insturen. Ook de afname van het urinemonster kan een rol spelen. Bij jonge kinderen wordt vaak een plaszakje gebruikt; mogelijke contaminatie met feces is dan niet uit te sluiten. De kweekuitslag "mengflora" wordt dan als "contaminatie" beschouwd en niet als een positieve kweek.

Van de risicofactoren leeftijd, geslacht en SES-score, gaf SES-score de minste statistisch significante associatie met resistente *E. coli*. Onze hypothese was dat in urinekweken afkomstig van patiënten met een lage SES-score de prevalentie van antibioticaresistente *E. coli* hoger zou zijn in vergelijking tot patiënten met een gemiddelde of hogere SES score. Slechte hygiëne of co-morbiditeit zou kunnen leiden tot frequent antibioticagebruik. Daarnaast hadden we ook een effect verwacht bij een hoge SES-score; door bijvoorbeeld reisgedrag of door vaker uit eten gaan kan de prevalentie van ABR in deze groep hoger zijn [20]. Dit effect was niet terug te zien in onze resultaten.

Bij het insturen van urinekweken zien we grote verschillen per deelgemeente. In de deelgemeente Rozenburg werden de meeste positieve kweken gevonden terwijl dit in Rotterdam Centrum juist laag lag. Dit kan eventueel te verklaren zijn door het instuurgedrag van de huisartsen. Bij huisartsen die langer wachten met insturen, zouden de kweken vaker positief kunnen zijn dan bij huisartsen die eerder urinekweken insturen.

De studie had een aantal sterke kanten. Zo zijn ABR en risicofactoren in Rotterdam en de regio niet eerder gepubliceerd. Deze dataset bevatte veel kweekuitslagen: ruim 14.422, waarvan er 3882 positief waren in zowel de stad als de regio. Daarnaast zijn er een aantal andere variabelen geïncludeerd, waardoor associaties berekend konden worden voor zowel leeftijd, geslacht als SES-score.

De studie heeft een aantal beperkingen. Zo zijn ongeveer 65% van alle huisartsen in Rotterdam aangesloten bij Star-SHL. We hebben dus geen gegevens van de overige 35%. We weten ook niet hoeveel van de aangesloten huisartsen ook daadwerkelijk kweken hebben ingestuurd ten opzichte van het totaal aantal patiënten die in 2016 met klachten van een UWI op het spreekuur kwamen. We hebben dus maar een deel van alle patiënten met een (mogelijke) UWI verwerkt. Het aantal *E. coli* per viercijferige huisartsenpostcode varieerde: bij 27 van de 105 postcodes waren 30 of meer *E. coli* geïsoleerd, over de overige 78 postcodes kunnen we geen uitspraak doen vanwege te kleine aantallen isolaten. Ook is het aantal huisartsen binnen een bepaalde postcode onbekend. Dit kan variëren van een enkele solopraktijk tot meerdere gezondheidscentra elk met meerdere huisartsen. We kunnen geen uitspraken doen op huisartspraktijkniveau. In de deelgemeenten Overschie en Noord vonden we het hoogste percentage ESBL: 6,6%. Een mogelijke verklaring is wellicht de samenstelling van de bevolking in de deelgemeenten in vergelijking tot de regio of de stad Rotterdam (meer ouderen of bewoners van een verpleeghuis), echter hier hebben we geen gegevens over.

Op basis van onze resultaten is er vooralsnog geen aanleiding de NHG-Standaard Urineweginfecties aan te passen in termen van antibioticagebruik. Het heeft voor nu dus weinig toegevoegde waarde om een scholing te geven aan de huisartsen m.b.t. het vóórkomen van ABR. De verwachting is dat microbiologische laboratoria in Rotterdam vanaf 2017 aangesloten worden op ISIS-AR en worden meegenomen in de landelijke prevalentiecijfers voor antibioticaresistentie. Om een completer beeld te krijgen van de totale resistentie vóór 2017, hebben we urinekweken nodig van meerdere laboratoria in Rotterdam, om zo een volledige dekking te krijgen en grotere aantallen. Een kanttekening is dat we afhankelijk blijven van het aantal kweken dat wordt ingestuurd door huisartsen. Daarom adviseren wij de resistentie in de algemene bevolking te volgen door een periodieke punt-prevalentiemeting op te zetten, in samenwerking met meerdere laboratoria, om zo een completer beeld te krijgen van ABR in Rotterdam in de eerste lijn en een bijdrage te leveren aan het regionaal risicoprofiel van de regionale zorgnetwerken ABR.

Conclusie

Er is geen duidelijk verschil in de prevalentie van antibioticaresistente *E. coli* in de door de huisarts ingestuurde urinekweken in 2016 in Rotterdam ten opzichte van de rest van Nederland. Er is wel verschil in het aantal ingestuurde kweken door de huisarts en dragerschap van ESBL per deelgemeente in Rotterdam. Tussen de stad Rotterdam en de regio Rotterdam zijn wel kleine verschillen in prevalentie, waarbij de prevalentie van zowel ABR als BRMO in de regio iets hoger ligt. Afhankelijk van het antibioticum zijn er verschillen in risicofactoren met betrekking tot geslacht, leeftijd en SES-score. Voor *E. coli* is bij vrouwen een hogere leeftijd een risicofactor voor ABR tegen de meest geteste antibiotica.

Referenties

1. Arcilla MS et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; **17**: 78 – 85.
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. BRMO. Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO), in het bijzonder carbapenemaseproducerende Enterobacteriaceae (CPE). Internet site Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2014. Beschikbaar via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/brmo>. Geraadpleegd 2017 november 9.
3. De Greeff SC, Mouton JW. 2017. NethMap 2017: consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands/MARAN 2017: monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2016. RIVM report 2017- 0056, 149 – 154.
4. Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevolking; ontwikkeling in gemeenten met 100 000 of meer inwoners. Internet site Centraal Bureau voor de Statistiek 2016. Beschikbaar via: <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=70748NED&D1=0,2,4,16,18,20,22,24&D2=a&D3=0&D4=a&D5=16&HDR=T&STB=G4,G2,G1,G3&VW=T>. Geraadpleegd 2017 november 2.
5. Sociaal en Cultureel Planbureau. Statusscores. Internet site Sociaal en Cultureel Planbureau 2017. Beschikbaar via: https://www.scp.nl/Onderzoek/Lopend_onderzoek/A_Z_alle_lopende_onderzoeken/Statusscores. Geraadpleegd 2017 oktober 25.
6. Rook, GAW et al. Microbial 'old friends', immunoregulation and socioeconomic status. *J Clin Exp Immunol.* 2014; **177**: 1 – 12.
7. Volksgezondheidszorg.info. Sociaaleconomische status en gezondheid. Internet site Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2018. Beschikbaar via: <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/sociaaleconomische-status/cijfers-context/samenhang-met-gezondheid#node-sociaaleconomische-status-en-gezondheid>. Geraadpleegd 2018 januari 17.
8. Lambooij A, Essink R, De Metz, J, Schippers M, Zwikker H. 2016. Monitor Voorschrijfgedrag Huisartsen 2017. Internet site Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik. Beschikbaar via: https://www.medicijngebruik.nl/content/products/2402/attachments/rap_monitor_voorschrijfgedrag_huisartsen_2017_2017_1218_s.pdf. Geraadpleegd 2017 december 3.
9. Dolk FCK et al. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2018; **73** Suppl 2: ii2 – 10.
10. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Regionale Zorgnetwerken Antibioticaresistentie. Beschikbaar via: https://www.rivm.nl/Onderwerpen/A/Antibioticaresistentie/Antibioticaresistentie/Puntprevalentie_onderzoek_resistente_bacteri_n_verpleeghuizen/Puntprevalentieonderzoek_resistente_bacteri_n_verpleeghuizen/Regionale_Zorgnetwerken_Antibioticaresistentie:epH9DwbJsnW6F_A-CcQ9AQ. Geraadpleegd 2017 november 9.
11. Van den Bunt et al. ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae in households with children of preschool age: prevalence, risk factors and co-carriage. *J Antimicrob Chemother.* 2017; **72** (2): 589 – 595.
12. Wielders CCH et al. Extended-spectrum β -lactamase- and pAmpC-producing Enterobacteriaceae among the general population in a livestock-dense area. *Clin Microbiol Infect.* 2017; **23** (2):120e1 – 120e8.
13. Huijbers PM et al. Extended-spectrum and AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics. *J Antimicrob Chemother.* 2014; **69** (10): 2669 – 75.
14. Platteel TN et al. Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; **21** (2):141 – 146.
15. Paltansing S et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae among travelers from the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2013; **19** (8): 1206 – 13.
16. Reuland et al. Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *J Antimicrob Chemother.* 2016; **71** (4): 1076 – 82.
17. Reuland et al. High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. *Clin Microbiol Infect.* 2013; **19** (6): 542 – 9.
18. Centraal Bureau voor de Statistiek. Zorggebruik verschilt per opleidingsniveau. Internet site Centraal Bureau voor de Statistiek 2014. Beschikbaar via: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2014/46/zorggebruik-verschilt-per-opleidingsniveau>. Geraadpleegd 2018 mei 3.
19. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Urineweginfecties 2018. Beschikbaar via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-urineweginfecties>. Geraadpleegd 2018 april 16.
20. 1Health4Food. 2018. Rapport ESBL-Attributieanalyse (ESBLAT) - Op zoek naar de bronnen van antibioticaresistentie bij de mens. Internetsite 1health4food. Beschikbaar via: https://www.1health4food.nl/upload_mm/f/5/6/ef82476f-f31d-4ceb-a0dd-563799f398e4_Rapport%20Esblat.pdf. Geraadpleegd 2018 maart 21.

Antibioticaresistentie in urinekweken van huisartspatiënten in Rotterdam

Maaike Honsbeek^{1,2}, Héliène Voeten¹, Aimée Tjon-A-Tsien¹, Ellen Stobberingh¹, Jan Lous³, Jurriaan de Steenwinkel⁴ en Jan Hendrik Richardus^{1,2}

Achtergrond

De prevalentie van antibioticaresistentie (ABR) in Rotterdam is onbekend. Vanwege het hoge percentage migranten verwachten wij in Rotterdam een hogere prevalentie dan in de rest van Nederland, vanwege eventueel reisgedrag [1, 2]. NethMap geeft jaarlijks een rapportage over landelijke ABR gemeten in huisartslaboratoria, echter tot 2017 waren de laboratoria in Rotterdam niet aangesloten [3].

Vraagstelling

Wat is de prevalentie van ABR voor geselecteerde uropathogenen en geselecteerde antibiotica in urinekweken van Rotterdamse huisartspatiënten in 2016, en wat zijn geassocieerde risicofactoren?

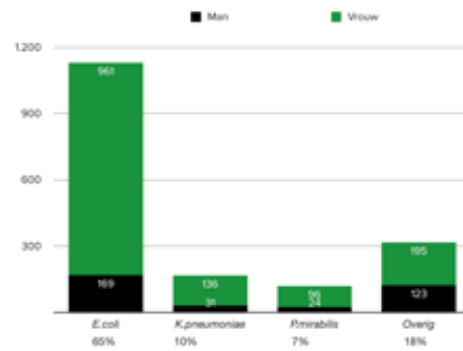
Methoden

Kweekresultaten van urines ingestuurd door Rotterdamse huisartsen in 2016 naar het laboratorium Star-SHL zijn geanalyseerd. De samenhang tussen ABR en geslacht, leeftijd en sociale status score van de wijk, als proxy voor individuele sociaaleconomische status (SES) werd geanalyseerd door middel van logistische regressie [4, 5].

Resultaten

Van alle ingestuurde urinekweken in de stad Rotterdam (n=7966) was 22% positief (n=1735). *E. coli* kwam het meest voor (65%), gevolgd door *K. pneumoniae* (10%) en *P. mirabilis* (7%) (zie figuur 1). De mediane leeftijd van de patiënten met een positieve kweek was 70 jaar (15-103); 80% was vrouw. De prevalentie van ABR voor de drie genoemde uropathogenen komt grotendeels overeen met de prevalentiecijfers van NethMap (zie tabel 1). In uropathogenen die werden getest op ESBL (n=149) was 2,7% positief (n=40), versus 3,1% in Nethmap. Afhankelijk van het antibioticum en uropathogeen zijn er verschillen in risico- en beschermende factoren naar gelang geslacht, leeftijd en SES.

Figuur 1: Uropathogenen in urinekweken stad Rotterdam.



Conclusie

Er is geen duidelijk verschil in ABR tussen Rotterdam en de rest van Nederland wat betreft urinekweken in 2016. Verder zijn er geen algemene associatiepatronen te herkennen tussen ABR en de factoren leeftijd, geslacht en SES.

Tabel 1: Resistentiepercentages van isolaten *E. coli*, *K. pneumoniae*, en *P. mirabilis* van geselecteerde huisartspatiënten in de stad Rotterdam, gebaseerd op de data van het Star-SHL in 2016, vergeleken met de data van NethMap in 2016.

	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. mirabilis</i>	
	NethMap n=57948	StarSHL n=1130	NethMap n=7801	StarSHL n=167	NethMap n=5967	StarSHL n=120
Mediane leeftijd	66j	69j	73j	74j	75j	79j
Antibiotica						
amoxicillijn	39%	41%	-	-	21%	19%
co-amoxiclav	20%	17%	10%	11%	5%	5%
cefuroxime	7%	9%	14%	14%	1%	2%
cefotaxime	3%	3%	5%	5%	1%	1%
ceftriaxime	2%	2%	4%	5%	0%	0%
ciprofloxacine	9%	11%	4%	4%	7%	6%
norfloxacine	15%	17%	23%	17%	12%	11%
gentamicine	4%	3%	2%	4%	5%	7%
tobramycine	4%	3%	3%	4%	3%	7%
fosfomycine	1%	2%	32%	32%	17%	20%
trimethoprim	25%	26%	22%	20%	35%	31%
co-trimoxazole	23%	25%	11%	11%	28%	28%
nitrofurantoin	2%	2%	-	-	-	-

Uitleg bij bovenstaande cijfers

Bij prevalentie ABR <10%*

Een verschil van >30% in prevalentie tussen Star-SHL en NethMap is aangegeven in rood of groen. **Rood** betekent een **hogere** prevalentie in de data van het Star-SHL vergeleken met NethMap; **groen** betekent een **lagere** prevalentie in de data van het Star-SHL vergeleken met NethMap

Bij prevalentie ABR ≥ 10%*

Een verschil van >10% in prevalentie tussen Star-SHL en NethMap is aangegeven in rood of groen. **Rood** betekent een **hogere** prevalentie in de data van het Star-SHL vergeleken met NethMap; **groen** betekent een **lagere** prevalentie in de data van het Star-SHL vergeleken met NethMap

*Waperveld is arbitrair gekozen

Discussie

Deze data bieden een eerste inzicht in de prevalentie van ABR in urinekweken van Rotterdamse huisartspatiënten in 2016 en in de associatie met leeftijd, geslacht en SES.

In de dataset zijn enkele groepen ondervertegenwoordigd, zoals het aantal mannen (20%), de leeftijdsgroep van 44 jaar of jonger (12,6%) en mensen met een hoge SES (8,2% voor vrouwen met *E. coli*). Daarnaast zijn ongeveer 65% van alle huisartsen in Rotterdam aangesloten op het laboratorium Star-SHL, waardoor deze resultaten geen volledige weergave geven van ABR in van de bacteriën in de urinekweken afgenomen in de stad Rotterdam. Tenslotte rapporteert NethMap geen associaties tussen ABR met leeftijd, geslacht en SES en kunnen onze associaties daarom niet vergeleken worden met landelijke associaties.

Voor een volledige weergave van de prevalentie van ABR in urinekweken ingestuurd door Rotterdamse huisartsen in 2016, moeten de data van meerdere laboratoria geïncorporeerd worden.

Referenties

- 1: Acilia, M.S. et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 78-85.
- 2: Hensing, R.J., Alama, J., Acilia, M.S., Van Gendaren, P.J., Stricker, B.H., Verbon, A. International travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review. *Euro Surveill.* 2015; 20: 30-43.
- 3: de Greeff SG, Mouton JW. 2017. NethMap 2017: consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands/MARAN 2017: monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2016. *RIVM report 2017-0056*, 143-154
- 4: Aydin, A., Ahmed, K., Zaman, I., Khan, M.S., Dasgupta, P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J.* 2015; 26: 795-804.
- 5: Rook, G.A.W., Raison, C.L., Lowry, C.A. Microbial 'old friends', immunoregulation and socioeconomic status. *Am J Clin Exp Immunol.* 2014; 177: 1-12.

1: GGD Rotterdam - Rijnmond, afdeling Infectieziektebestrijding

2: Erasmus MC - Medische Microbiologie en Infectieziekten

3: Star-SHL

4: Erasmus MC - Medische Microbiologie en Infectieziekten

Contact: m.honsbeek@rotterdam.nl



Bijlage 2: Associatie tussen resistente *E. coli* en de variabelen leeftijd, geslacht en SES-score

Leeftijd

Tabel 7: Odds ratio's voor resistente *E. coli* voor de leeftijdscategorie ≥ 65 jaar t.o.v. <65 jaar per antibioticum in zowel de stad als in de regio, gestratificeerd per geslacht.

Antibioticum	STAD						REGIO					
	Man (n=169) – ≥ 65 jaar			Vrouw (n=961) – ≥ 65 jaar			Man (n=196) – ≥ 65 jaar			Vrouw (n=754) – ≥ 65 jaar		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Amoxicilline	0,97	0,48 - 1,96	0,93	1,01	0,78 - 1,32	0,91	1,13	0,62 - 2,06	0,69	1,33	0,99 - 1,79	0,06
Co-amoxiclav	1,26	0,52 - 3,37	0,63	0,98	0,69 - 1,39	0,90	0,82	0,41 - 1,68	0,58	1,37	0,92 - 2,06	0,12
Cefuroxim	1,19	0,34 – 5,49	0,80	1,77	1,10 - 2,93	0,02	1,02	0,44 - 2,51	0,97	1,66	0,93 - 3,06	0,09
Cefotaxim	NA	NA	NA	5,12	0,91 - 95,94	0,13	0,50	0,02 - 12,88	0,63	5,07	0,90 - 95,05	0,13
Ceftazidim	NA	NA	NA	4,35	0,74 - 82,34	0,17	0,50	0,02 - 12,88	0,63	1,19	0,29 - 5,86	0,81
Ciprofloxacin	2,60	0,84 - 11,47	0,14	1,78	1,14 - 2,85	0,01	1,29	0,57 - 3,12	0,55	1,67	1,00 - 2,87	0,06
Fosfomycine	NA	NA	NA	2,49	0,98 - 7,63	0,08	NA	NA	NA	1,00	0,32 - 3,41	1,00
Trimethoprim	1,03	0,46 - 2,42	0,95	1,09	0,82 - 1,47	0,55	1,51	0,78 – 3,07	0,24	1,15	0,84 - 1,58	0,40
Co-trimoxazol	0,81	0,36 - 1,93	0,61	1,00	0,75 - 1,35	0,98	1,40	0,72 – 2,86	0,33	1,32	0,95 - 1,84	0,10
Nitrofurantoin	NA	NA	NA	12,58	2,57 – 227,09	0,01	NA	NA	NA	0,89	0,35 - 2,36	0,81

*NA: de aantallen resistente *E.coli* zijn in sommige groepen 0, waardoor de OR niet berekend kon worden.

Geslacht

Tabel 8: Odds ratio's voor resistente *E. coli* voor het vrouwelijk geslacht ten opzichte van het mannelijk geslacht per antibioticum, per leeftijdscategorie, voor zowel de stad als de regio.

Antibioticum	STAD			REGIO								
	Vrouw < 65 jaar (n=402/446)			Vrouw ≥ 65 jaar (n= 559/684)			Vrouw < 65 jaar (n=314/381)			Vrouw ≥ 65 jaar (n= 439/569)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Amoxicilline	0,91	0,49 - 1,72	0,76	0,95	0,64 - 1,41	0,80	0,87	0,51 - 1,50	0,61	1,03	0,69 - 1,52	0,90
Co-amoxiclav	1,04	0,47 - 2,63	0,93	0,81	0,50 - 1,35	0,40	0,51	0,27 - 0,99	0,04	0,85	0,53 - 1,40	0,51
Cefuroxim	0,91	0,30 - 3,93	0,88	1,36	0,70 - 2,89	0,39	0,36	0,16 - 0,89	0,02	0,59	0,33 - 1,09	0,08
Cefotaxim	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,21	0,01 - 5,30	0,27	2,09	0,37 - 39,03	0,49
Ceftazidim	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,63	0,08 - 12,78	0,69	1,49	0,24 - 28,61	0,72
Ciprofloxacine	1,06	0,36 - 4,57	0,92	0,73	0,43 - 1,28	0,25	0,48	0,21 - 1,14	0,08	0,62	0,36 - 1,08	0,08
Fosfomycine	NA	NA	NA	3,89	0,79 - 70,41	0,19	NA	NA	NA	1,04	0,25 - 7,02	0,96
Trimethoprim	1,14	0,56 - 2,51	0,72	1,21	0,78 - 1,94	0,40	1,34	0,73 - 2,59	0,35	1,02	0,67 - 1,57	0,92
Co-trimoxazol	1,11	0,55 - 2,45	0,77	1,39	0,87 - 2,29	0,19	1,07	0,58 - 2,06	0,84	1,00	0,66 - 1,55	0,99
Nitrofurantoin	NA	NA	NA	1,28	0,42 - 5,52	0,70	NA	NA	NA	1,49	0,39 - 9,79	0,61

*NA: de aantallen resistente *E.coli* zijn in sommige groepen 0, waardoor de OR niet berekend kon worden.

SES-score

Tabel 9: Odds ratio's voor resistente *E. coli* per SES-categorie per antibioticum in de subset stad Rotterdam, waarbij een lage SES-score als referentie is gehanteerd.

STAD	Gemiddelde SES-score (n=346)			Hoge SES-score (n=83)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<i>Antibioticum</i>						
Amoxicilline	1,04	0,80 - 1,35	0,77	1,17	0,74 - 1,85	0,49
Co-amoxiclav	0,90	0,63 - 1,27	0,54	0,90	0,42 - 1,63	0,74
Cefuroxim	0,54	0,32 - 0,87	0,02	0,10	0,01 - 0,47	0,03
Cefotaxim	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftazidim	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ciprofloxacine	0,67	0,43 - 1,03	0,08	0,68	0,28 - 1,42	0,34
Fosfomycine	0,76	0,27 - 1,86	0,56	0,52	0,03 - 2,61	0,53
Trimethoprim	1,10	0,82 - 1,48	0,50	1,08	0,63 - 1,79	0,76
Co-trimoxazol	1,07	0,79 - 1,44	0,67	1,03	0,59 - 1,72	0,93
Nitrofurantoine	NA	NA	NA	NA	NA	NA

*NA: de aantallen resistente *E.coli* zijn in sommige groepen 0, waardoor de OR niet berekend kon worden.

Tabel 10: Odds ratio's voor resistente *E. coli* per SES-categorie per antibioticum in de subset regio Rotterdam, waarbij een lage SES-score als referentie is gehanteerd.

REGIO	Gemiddelde SES-score (n=609)			Hoge SES-score (n=212)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<i>Antibioticum</i>						
Amoxicilline	0,66	0,45 - 0,96	0,03	0,71	0,46 - 1,10	0,13
Co-amoxiclav	0,80	0,50 - 1,31	0,35	0,89	0,52 - 1,57	0,69
Cefuroxim	0,83	0,45 - 1,64	0,58	0,78	0,37 - 1,69	0,51
Cefotaxim	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftazidim	1,28	0,22 - 24,22	0,82	1,84	0,23 - 37,36	0,60
Ciprofloxacine	1,03	0,57 - 2,02	0,92	1,25	0,63 - 2,60	0,54
Fosfomycine	2,36	0,45 - 43,30	0,41	1,22	0,12 - 26,39	0,87
Trimethoprim	0,89	0,59 - 1,36	0,58	1,21	0,76 - 1,95	0,42
Co-trimoxazol	0,83	0,55 - 1,27	0,38	1,12	0,69 - 1,82	0,65
Nitrofurantoine	0,63	0,22 - 2,28	0,43	0,60	0,14 - 2,58	0,48

*NA: de aantallen resistente *E.coli* zijn in sommige groepen 0, waardoor de OR niet berekend kon worden.

Bijlage 3: Verdeling SES-scores in Rotterdam in 2016

Tabel 11: Postcodegebieden en SES-scores 2016 per deelgemeente in Rotterdam.

Deelgemeente 2016	Postcode(s) 2016	Gemiddelde SES-score 2016
Rotterdam Centrum	3011 - 3016	0,42
Delfshaven	3021 - 3028	-2,22
Nieuw Mathenesse	3029	-4,82
Noord	3032, 3033, 3035 - 3039	-0,99
Overschie	3042 - 3045	-0,61
Schieveen	3046	0,25
Hillegersberg – Schiebroek	3051 - 3056	0,32
Kralingen – Crooswijk	3031, 3034, 3061 - 3063	-0,82
Prins Alexander	3059, 3064 - 3069	0,02
Feijenoord	3071 - 3075	-2,89
Ijsselmonde	3076 - 3079	-1,83
Charlois	3081 - 3086	-2,32
Waalhaven – Eemhaven	3087, 3089	-1,87
<i>Rozenburg*</i>	<i>3181</i>	<i>0,16</i>
<i>Hoogvliet*</i>	<i>3191 - 3194</i>	<i>-0,97</i>
<i>Pernis*</i>	<i>3195</i>	<i>0,05</i>

*Officieel geen deelgemeente van Rotterdam.

****Rood** betekent een lage SES-score; < -1.