



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Puntprevalentieonderzoek naar antibioticaresistentie in verpleeghuizen

RIVM Briefrapport 2019-0039
E. van Kleef et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Puntprevalentieonderzoek naar antibioticaresistentie in verpleeghuizen

RIVM Briefrapport 2019-0039
E. van Kleef et al.

Colofon

© RIVM 2019

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2019-0039

E. van Kleef (auteur), RIVM
L. Wielders (auteur), RIVM
P. Bijkerk (auteur), RIVM
B. Beishuizen (auteur), RIVM
L. Schouls (auteur), RIVM
M. van der Lubben (auteur), RIVM
S. de Greeff (auteur), RIVM

Het PPO-team

Contact:
ABR-programma, abr@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van de aanpak antibioticaresistentie.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Puntprevalentieonderzoek naar antibioticaresistentie in verpleeghuizen

In 2018 is in Nederland een landelijk onderzoek gestart naar dragerschap van antibioticaresistente bacteriën onder verpleeghuisbewoners. Als geheel staat de verpleeghuissector er goed voor. Door dit onderzoek is er een completer beeld van antibioticaresistentie in Nederland.

Voor dit onderzoek zijn 4420 bewoners in 159 verpleeghuizen onderzocht. Er is naar twee soorten resistente darmbacteriën onderzoek gedaan (ESBL en CPE). Er werd geen CPE aangetroffen. Dat is gunstig, want er zijn nauwelijks antibiotica die infecties met deze bacterie kunnen behandelen. Het aandeel bewoners van verpleeghuizen dat een ESBL-bacterie bij zich droeg komt gemiddeld genomen overeen met het percentage in de Nederlandse bevolking. ESBL's zijn enzymen die veelgebruikte antibiotica zoals penicillines kunnen afbreken waardoor de antibiotica niet meer werken. Bij een derde van de deelnemende verpleeghuizen, kwamen meer ESBL-bacteriën onder bewoners voor dan gemiddeld in Nederland. Bij hen is extra onderzoek gedaan om te bepalen of er sprake was van verspreiding onder de bewoners. Ook kregen ze advies over maatregelen om ervoor te zorgen dat de bacteriën zich niet verder verspreiden.

Het onderzoek is onderdeel van de landelijke aanpak van antibioticaresistentie door de Nederlandse overheid. Het doel is om verdere resistentie te voorkomen en de gevolgen ervan zo veel mogelijk te beperken. Tot dit onderzoek werd uitgevoerd was er nog weinig zicht op de situatie in verpleeghuizen. De landelijke aanpak is opgezet omdat bacteriën wereldwijd steeds vaker ongevoelig worden voor antibiotica.

Het RIVM coördineerde de studie, die is uitgevoerd door Regionale Zorgnetwerken Antibioticaresistentie (RZN), medisch microbiologische laboratoria, en verpleeghuizen. De RZN zijn opgezet om antibioticaresistentie regionaal te voorkomen en te bestrijden.

Kernwoorden: langdurige zorg, verpleeghuis, antibiotica, resistentie, esbl, cpe, prevalentie

Synopsis

Point prevalence study of antibiotic resistance in nursing homes

In 2018, the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport commissioned a nationwide study investigating the presence of antibiotic resistant bacteria among nursing home residents. As a whole, the study revealed that nursing home sector is in good shape. Nonetheless, attention to proper infection prevention and hygiene measures is still needed. This study has improved our understanding of antibiotic resistance in the Netherlands.

For the study, 4420 residents of 159 nursing homes were examined, looking for two types of resistant gut bacteria: ESBL and CPE. No CPE was found. This is positive, as there are hardly any antibiotic treatment options for infections caused by this bacterium. The fraction of nursing home residents with ESBL bacteria did not differ from the average percentage of ESBL carriers in the Dutch population. ESBLs are enzymes that can break down commonly used antibiotics such as penicillins, resulting in the antibiotics no longer being effective. In a third of the participating nursing homes, ESBL bacteria occurred more often among residents than on average amongst the general population of the Netherlands. In these nursing homes, extra investigations were carried out to see if the bacteria had spread among the residents. They were also given advice on infection prevention control measures to prevent further spread.

The study is part of the Dutch national approach for tackling antibiotic resistance. The aim is to prevent further resistance and to reduce its consequences as much as possible. The situation in nursing homes was rather unclear prior to starting this study. The national approach was set up because bacteria throughout the world are becoming insensitive to antibiotics increasingly often.

RIVM, the National Institute for Public Health and the Environment, coordinated the study and carried out the study together with the Regional Care Networks for Antibiotic Resistance (RZN), medical microbiology laboratories and nursing homes. The RZNs have been set up as part of the Dutch national approach to combat antibiotic resistance at the regional level.

Keywords: long-term care, nursing home, antibiotics, resistance, ESBL, CPE, prevalence

Inhoudsopgave

Lijst met afkortingen — 9

1 **Introductie — 11**

- 1.1 Aanleiding studie — 11
- 1.2 Wat is er bekend uit de literatuur — 11
- 1.3 Doelstellingen — 12

2 **Methode — 13**

- 2.1 Studieopzet — 13
- 2.1.1 Onderzoekspopulatie — 13
- 2.1.2 Dataverzameling — 13
- 2.1.3 Betrokken partijen — 14
- 2.2 Statistische analyse — 14
- 2.2.1 Nationale prevalentie en betrouwbaarheidsintervallen — 14
- 2.2.2 Analyse risicofactoren — 14
- 2.2.3 Representativiteit — 15
- 2.3 Moleculaire analyse van ESBL-E en CPE positieve isolaten — 15

3 **Resultaten — 17**

- 3.1 Statistische analyse — 17
- 3.1.1 Wat is de nationale en regionale ESBL-E en CPE prevalentie in Nederlandse verpleeghuizen? — 17
- 3.1.1.1 Nationale prevalentie — 17
- 3.1.1.2 Regionale prevalentie — 19
- 3.1.2 Risicofactoren voor verhoogde ESBL-E prevalentie binnen Nederlandse verpleeghuizen — 19
- 3.1.3 Risicofactoren voor individueel ESBL dragerschap bij verpleeghuis cliënten — 20
- 3.2 Moleculaire analyse van ESBL-E isolaten — 22

4 **Conclusie — 25**

5 **Discussie — 27**

6 **Dankwoord — 29**

7 **Literatuur — 31**

Bijlage 1: Laboratoriumprotocol puntprevalentieonderzoek — 33

Bijlage 2: Basiskarakteristieken verpleeghuis vragenlijst — 45

Bijlage 3: Registratieformulier voor cliëntgegevens — 47

Bijlage 4: Tabel power berekening benodigde aantallen puntprevalentiemeting — 50

Bijlage 5: Tabel power berekening benodigde aantallen trendanalyse — 51

Bijlage 6: Tabel verpleeghuiskarakteristieken lage vs hoge prevalentie — 52

Bijlage 7: Tabel aantal huizen met hoge prevalentie — 55

Bijlage 8: Tabel verpleeghuiskarakteristieken deelnemende en niet-deelnemende verpleeghuizen — 56

Bijlage 9: Tabel cliëntkarakteristieken ESBL-positieve vs ESBL-negatieve cliënten — 58

Lijst met afkortingen

BI	Betrouwbaarheidsinterval
BRMO	Bijzonder resistente micro-organismen
CPE	Carbapenemase producerende Enterobacterales
DBC	Diagnosebehandelcombinatie
DI	Deskundige infectiepreventie
ELV	Eerstelijnsverblijf
ESBL(-E)	Extended spectrum beta-lactamase (producerende <i>Enterobacterales</i>)
GRZ	Geriatrische revalidatiezorg
IPC	Infectiepreventie commissie
IQR	Interkwartielafstand, verschil tussen het eerste (25%) en het laatste kwartiel (75%)
ISIS-AR	Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie
MML	Medisch Microbiologisch Laboratorium
OR	Odds ratio
PG	Psychogeriatrisch
PPO	Puntprevalentie-onderzoek naar antibioticaresistentie in verpleeghuizen
REC	Regionaal epidemiologisch consulent
REV	Revalidatie
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RZN	Regionale Zorgnetwerken
SD	Standaarddeviatie
SO	Specialist ouderengeneeskunde
SOM	Somatiek
ST	Sequence type
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek
WGS	Whole Genome sequencing
wgMLST	Whole genome Multi-Locus Sequence Typing

1 Introductie

Steeds meer bacteriën ontwikkelen resistentie tegen antibiotica. Dat betekent dat sommige infecties alleen nog kunnen worden behandeld met intraveneuse antibiotica en niet meer met antibiotica in tabletvorm en in sommige gevallen is behandeling niet meer mogelijk. Behandelingen en operaties die nu worden uitgevoerd onder antibiotische dekking zullen in de toekomst een groter gezondheidsrisico met zich mee brengen wegens een groter risico op wondinfecties door resistente bacteriën. Antibioticaresistentie vormt, hoewel het probleem in Nederland nog grotendeels 'onzichtbaar' is, een wereldwijde dreiging voor de volksgezondheid.

1.1 Aanleiding studie

In 2015 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport een landelijke aanpak opgesteld om een toename van antibioticaresistentie te voorkomen en de gevolgen van resistentie zo veel mogelijk te beperken (1). Als onderdeel van deze landelijke aanpak is de 'Meerjarenagenda antibioticaresistentie in de zorg' vastgesteld met partijen uit de zorg¹.

Surveillance is een belangrijke pijler in de aanpak antibioticaresistentie. Bij surveillance worden systematisch gegevens over het voorkomen en verspreiding van bacteriën en infecties verzameld en geanalyseerd. Dit is nodig om inzicht te krijgen in wie er waar, wanneer en waarom ziek wordt, en hoe onderliggende infecties zich verspreiden. Dit is essentieel voor effectieve bestrijding van antibioticaresistentie.

In Nederland is goed zicht op het voorkomen van resistente bacteriën onder de algemene bevolking en in ziekenhuizen. In verpleeghuizen vond er echter nog weinig surveillance op het gebied van resistente bacteriën plaats. Daarom gaf het ministerie van VWS opdracht aan het RIVM om in die sector een prevalentieonderzoek uit te voeren.

1.2 Wat is er bekend uit de literatuur

In het puntprevalentieonderzoek (PPO) wordt specifiek het voorkomen van dragerschap van Extended Spectrum Beta-lactamase-producerende *Enterobacteriales* (ESBL-E) en carbapenemase-producerende *Enterobacteriales* (CPE) onderzocht. ESBL-E zijn resistent tegen een aantal veelgebruikte antibiotica. CPE zijn ook resistent tegen carbapenems, die ook wel gezien worden als reserveantibiotica of laatste keus middel. Dragerschap betekent dat een bacterie zich in een persoon vestigt en daar aanwezig blijft zonder dat de persoon er ziek van wordt. Dragerschap is in de meeste gevallen tijdelijk. Bij een infectieziekte maakt de bacterie de persoon ziek.

¹ Meerjarenagenda antibioticaresistentie in de zorg, 2015, <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2015/06/24/meerjarenagenda-antibioticaresistentie-in-de-zorg>

Uit eerder onderzoek is bekend dat het percentage dragerschap van ESBL-producerende bacteriën bij mensen in de open populatie in Nederland tussen de 4% en 10% ligt (2-6). In een eerdere studie naar CPE-dragerschap in de open bevolking is geen CPE-dragerschap aangetroffen (7). Op basis van een internationale systematische review uit 2017 is de prevalentie van ESBL-*Enterobacterales* dragerschap in de verpleeghuiszorg geschat op 18% (95% BI 12-24%) (8). De review was gebaseerd op 23 studies waarin in totaal 9775 verpleeghuisbewoners werden geïncludeerd. Gevonden risicofactoren voor dragerschap waren: recent gebruik van antibiotica, een recente opname in het ziekenhuis, het ondergaan van een invasieve medische handeling, eerdere kolonisatie, infectie aan de urinewegen of urine katheterisatie. In de review werd één Nederlandse studie opgenomen, waarbij een prevalentie van 6% onder 125 deelnemers werd gevonden (9). In een grote Nederlandse studie naar dragerschap van resistente bacteriën bij verpleeghuisbewoners werd een ESBL-prevalentie van 4,2% gemeten (10). Dit was op basis van urine-isolaten.

1.3 Doelstellingen

Het landelijke PPO had als doel een landelijk inzicht te geven van het voorkomen van dragerschap van klinisch relevante resistente bacteriën onder bewoners van verpleeghuizen. De volgende doelstellingen werden geformuleerd, het vaststellen van:

1. De nationale en regionale prevalentie van dragerschap van ESBL-producerende *Enterobacterales* bij verpleeghuisbewoners, met als subdoel dat die ook kunnen dienen om trends in de tijd te kunnen detecteren (indien besloten wordt tot herhaling van het PPO).
2. De nationale prevalentie van dragerschap van CPE bij verpleeghuisbewoners.
3. Risicofactoren voor verpleeghuizen met een verhoogde prevalentie van ESBL-E-dragerschap of met een aanwezigheid van CPE. En het identificeren van risicofactoren voor ESBL-E-dragerschap onder verpleeghuisbewoners.

Het RIVM coördineerde de studie, die is uitgevoerd door Regionale Zorgnetwerken Antibioticaresistentie (RZN). Deze Regionale Zorgnetwerken zijn in het kader van de Meerjarenagenda opgericht met als doel om de samenwerking in de zorgketen te verbeteren en zo op regionaal niveau verspreiding van resistentie tegen te gaan. De lokale medisch microbiologische laboratoria (MML) voerden de laboratoriumdiagnostiek uit.

In dit rapport worden de resultaten en conclusies van het onderzoek beschreven.

2 Methode

2.1 Studieopzet

2.1.1 *Onderzoekspopulatie*

Om een betrouwbare schatting van de gemiddelde nationale ESBL-E/CPE- prevalentie te kunnen geven en eveneens een relatief klein verschil te kunnen aantonen bij een eventuele toekomstige herhaling van het PPO, was het wenselijk om 12.000 verpleeghuis cliënten te includeren². Hierbij waren idealiter 40 en als absoluut minimum 20 bewoners per verpleeghuis³ gewenst voor een betrouwbare prevalentieschatting binnen een huis. Om deze reden is elk van de 10 RZN gevraagd 30 verpleeghuizen te includeren, 300 verpleeghuizen in totaal, binnen de studieperiode maart-december 2018.

Verpleeghuiscliënten waren gedefinieerd als cliënten met een specialist ouderengeneeskunde (SO) als hoofdbehandelaar (intramuraal, verblijf met behandeling). Hiertoe behoren cliënten met indicatie somatiek, psychogeriatricie en revalidatie met zorgzwaartepakket 5 en hoger, met een diagnosebehandelcombinatie (DBC) geriatrische revalidatiezorg, of indicatie eerstelijnsverblijf. Bewoners gingen akkoord met deelname door het tekenen van een toestemmingsverklaring.

2.1.2 *Dataverzameling*

Per RZN werd een PPO-coördinator aangesteld. Deze PPO-coördinator was verantwoordelijk voor de werving van verpleeghuizen, het contact met de lokale medisch microbiologische laboratoria (MMLs) en het informeren van de per verpleeghuis aangestelde contactpersonen over de uitvoering van het onderzoek. Deelnemende verpleeghuizen kozen in overleg met het RZN één dag, of als dit logistiek niet haalbaar was, maximaal drie aansluitende dagen binnen de studieperiode waarop het onderzoek binnen hun instelling werd uitgevoerd. Bij deelnemende cliënten werd een peri-anale swab afgenomen tijdens de dagelijkse verzorging. Deze swabs werden door lokale MML getest op aanwezigheid van ESBL-E en CPE aan de hand van een landelijk vastgesteld laboratoriumprotocol (zie **Bijlage 1**). Indien >10% ESBL-E, twee of meer *Klebsiella pneumoniae* of één of meer CPE werden gevonden, zijn de isolaten voor genotypering naar het RIVM gestuurd. Het RIVM analyseerde vervolgens met moleculaire technieken of het stammen betrof die niet van elkaar te onderscheiden waren, als mogelijke aanwijzing voor verspreiding en eventueel aanleiding tot actie binnen het verpleeghuis (zie sectie 2.3).

Voor het identificeren van risicofactoren voor een verhoogde prevalentie van resistente bacteriën zijn alle contactpersonen van de deelnemende verpleeghuizen gevraagd een vragenlijst met basiskarakteristieken over het verpleeghuis in te vullen (zie **Bijlage 2**). Voor het in kaart brengen van de individuele risicofactoren voor dragerschap is voor een random sample van 10% (i.e. 30 verpleeghuizen) gevraagd om over hun

² De steekproefgrootte is gebaseerd op power-berekeningen, zie Bijlages 4 en 5.

³ Verpleeghuizen zijn voor deze meting gedefinieerd als "locaties met minimaal 30 cliënten onder medische verantwoordelijkheid van een specialist ouderengeneeskunde".

cliënten een vragenlijst met individuele cliënt karakteristieken in te vullen (zie **Bijlage 3**).

Dit onderzoek is door de medisch-ethische toetsingscommissie van het VU medisch centrum als niet-WMO plichtig verklaard (kenmerk 2017.567).

2.1.3 *Betrokken partijen*

Het PPO is uitgevoerd in opdracht van en gefinancierd door het ministerie van VWS. De realisering van het PPO was een samenwerking tussen het RIVM, de RZN's, verpleeghuizen en lokale medisch microbiologische laboratoria (MML).

2.2 **Statistische analyse**

Om de primaire en secundaire vraagstellingen van het PPO te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van statistische analyse. De primaire vraagstelling van het PPO was om de nationale en regionale prevalentie te bepalen van ESBL-E-dragerschap onder verpleeghuisbewoners, en de nationale prevalentie te bepalen van CPE-dragerschap onder verpleeghuisbewoners. De secundaire vraagstelling van het PPO was om in kaart te brengen welke risicofactoren er zijn voor verpleeghuizen met een verhoogde prevalentie (>10%) van ESBL-E-dragerschap. Dit werd gedaan door ze te vergelijken met verpleeghuizen met een laag prevalentie dragerschap (<5%). Daarnaast zijn ook risicofactoren voor individueel dragerschap bij verpleeghuisbewoners in kaart gebracht.

2.2.1 *Nationale prevalentie en betrouwbaarheidsintervallen*

De gemiddelde nationale ESBL-E en CPE-prevalenties zijn berekend op basis van het aantal ESBL-E dan wel CPE- positieve cliënten gedeeld door het totaal aantal cliënten waarvoor een kweekresultaat beschikbaar was.

Vervolgens is de 'survey' package in R versie 3.5.1. gebruikt om de gemiddelde nationale en regionale prevalentiecijfers en betrouwbaarheidsintervallen te corrigeren voor het percentage bemonsterde cliënten ten opzichte van het totaal aantal beschikbare bedden per verpleeghuis (als indicatie voor het totaal aantal cliënten per verpleeghuis). Hiervoor is een zogeheten 'finite population correction' toegepast. Dit wil zeggen dat de variantie en daarmee onzekerheid in de prevalentieschatting wordt gereduceerd afhankelijk van of een groot deel van het aantal cliënten binnen een huis is geïncludeerd. De betrouwbaarheidsintervallen zijn daarnaast tot stand gekomen door te corrigeren voor een zogenaamd cluster-effect. Dat wil zeggen dat bewoners binnen een verpleeghuis mogelijk meer dezelfde karakteristieken met elkaar delen dan tussen verpleeghuizen. Het niet meenemen van dit cluster-effect zou kunnen leiden tot een onderschatting van de variatie in ESBL-E/CPE prevalentie tussen de verpleeghuizen.

2.2.2 *Analyse risicofactoren*

De risicofactoren voor verpleeghuizen met verhoogde prevalentie (>10%) van ESBL-E-dragerschap, en de risicofactoren voor individueel dragerschap bij verpleeghuisbewoners zijn onderzocht door de

uitkomsten van de vragenlijsten (zie 2.1.2) met statistische toetsen te analyseren.

Univariate analyses werden uitgevoerd om risicofactoren voor individueel ESBL-E-dragerschap of een verhoogde prevalentie op verpleeghuisniveau (<5% versus >10%) te schatten. Mogelijk risicofactoren uit de vragenlijsten werden univariaat getest met de T-test (normaal verdeelde continue variabelen), Mann-Whitney U Test (continue variabelen die niet normaal verdeeld zijn), Chi-Square Test (categoriale variabelen) of Fisher's Exact Test (categorie variabelen bij een verwacht aantal van $n < 5$). De gemiddelden en standaard deviatie zijn berekend voor normaal verdeelde continue variabelen. De mediaan en interkwartielafstand (IQR) waren berekend voor de niet normaal verdeelde variabelen. Mogelijke risico factoren met een p-waarde $< 0,20$ in de univariate modellen zijn meegenomen in de multivariate analyse. Bij de modellen voor individueel dragerschap is de factor 'verpleeghuis' meegenomen als random variabele (random-intercept model), om voor een eventueel clustereffect binnen verpleeghuizen te corrigeren. Bij de modellen voor het analyseren van risicofactoren voor een hoge prevalentie (>10%), in vergelijking met verpleeghuizen met een lage prevalentie (<5%), zijn alleen verpleeghuizen met minimaal 20 deelnemers geïnccludeerd. Als sensitiviteitsanalyse is eveneens een analyse gedaan waarbij verpleeghuizen met een hoge ESBL-E-prevalentie (>10%) zijn vergeleken met huizen met een prevalentie van $\leq 10\%$. De analyses zijn uitgevoerd met R versie 3.5.1. en SAS versie 9.4.

2.2.3 *Representativiteit*

Om te onderzoeken hoe representatief de deelnemende verpleeghuizen zijn voor verpleeghuizen in Nederland, zijn er ook vragenlijsten met basiskarakteristieken ingevuld en geanalyseerd van verpleeghuizen die niet deelgenomen hebben (zie **Bijlage 2**).

2.3 **Moleculaire analyse van ESBL-E en CPE positieve isolaten**

Het doel van de moleculaire analyse was om te bepalen of binnen een verpleeghuis mogelijk overdracht van één of meer ESBL-E- en/of carbapenemase-producerende bacteriestammen van cliënt op cliënt heeft plaatsgevonden. Daarnaast werd nagegaan of stammen die niet van elkaar te onderscheiden waren bij verschillende verpleeghuizen en/of in verschillende RZN aanwezig bleken te zijn. Dit is gedaan om te bepalen of er onafhankelijk van verpleeghuizen regionale of landelijke clustering van bepaalde stammen was. ESBL-E-positieve isolaten werden naar het RIVM gestuurd voor genetische karakterisering (typering) indien binnen een verpleeghuis meer dan 10% ESBL-E-positieve cliënten werden gevonden en/of 2 of meer positieve *K. pneumoniae* van dezelfde species (zie **Bijlage 1**). Daarnaast dienden alle CPE positieve isolaten ingestuurd te worden.

Om de nauwkeurigheid of oplossend vermogen van de moleculaire typing zo groot mogelijk te maken werd de samenstelling van het hele DNA van de bacterie-isolaten bepaald met behulp van whole genome sequencing (WGS). Uit de DNA-data kan de aanwezigheid en samenstelling van een groot aantal genen van de bacterie-isolaten

afgeleid worden. Door de samenstelling van deze duizenden genen in de bacterie-isolaten met elkaar te vergelijken, kan bepaald worden of cliënten bacteriestammen dragen die niet van elkaar te onderscheiden zijn en er dus overdracht binnen het verpleeghuis heeft plaatsgevonden. De gebruikte methode om een groot aantal genen te vergelijken heet whole genome multi-locus sequence typing (wgMLST).

Isolaten hebben meestal geen identieke genensamenstelling in de wgMLST analyses, zelfs niet als het een identieke stam betreft. Dit komt doordat het DNA van de bacterie continue veranderingen (mutaties) ondergaat en omdat er een foutenmarge in de bepalingen zit. Echter, als er sprake is van dezelfde bacteriestam zullen de isolaten in slechts een beperkt aantal genen van elkaar verschillen. Deze stammen zijn dan niet van elkaar te onderscheiden. Als isolaten nauwelijks van elkaar verschillen spreken we van genetische clustering. Genetische clustering wil zeggen dat de stammen naar alle waarschijnlijkheid onderdeel zijn van dezelfde transmissieketen (dat twee patiënten met een zelfde stam mogelijk elkaar hebben besmet of besmet zijn uit een gemeenschappelijke bron of in dezelfde uitbraak) maar het geeft geen informatie over de richting van de transmissie en wie door wie is besmet.

Voorafgaand aan het onderzoek werd vastgesteld wanneer isolaten van cliënten dusdanig verwant zijn dat ze een cluster vormen. Dit werd gedaan door te bepalen hoeveel genen isolaten van elkaar verschillen wanneer de isolaten afkomstig zijn van dezelfde patiënt of als ze verkregen zijn uit patiënten in bekende uitbraken. De mate van overeenkomst tussen isolaten die met zekerheid niet gerelateerd waren, werd ook onderzocht ter vergelijking. De validiteit van deze benadering is besproken en bevestigd door externe experts. Voor de *Escherichia coli* is bepaald dat er sprake is van een cluster als isolaten niet meer dan 25 van de 4.500 onderzochte genen van elkaar verschillen. Voor *K. pneumoniae* is sprake van een cluster als isolaten in niet meer dan 20 van de 5.000 genen van elkaar verschillen.

De bovengenoemde afkapwaarden zijn niet absoluut en daarom is voor isolaten die binnen of net buiten een genetisch cluster vallen ook altijd onderzocht of de samenstelling van alle resistentiegenen in het DNA gelijk is of sterk op elkaar lijkt. Daarnaast zijn de analyses altijd uitgevoerd in de context van de wgMLST-data van een groot aantal niet verwante ESBL-isolaten. Alleen als deze aanvullende analyses de sterke verwantschap bevestigen is gerapporteerd dat er sprake was van een genetisch cluster.

3 Resultaten

3.1 Statistische analyse

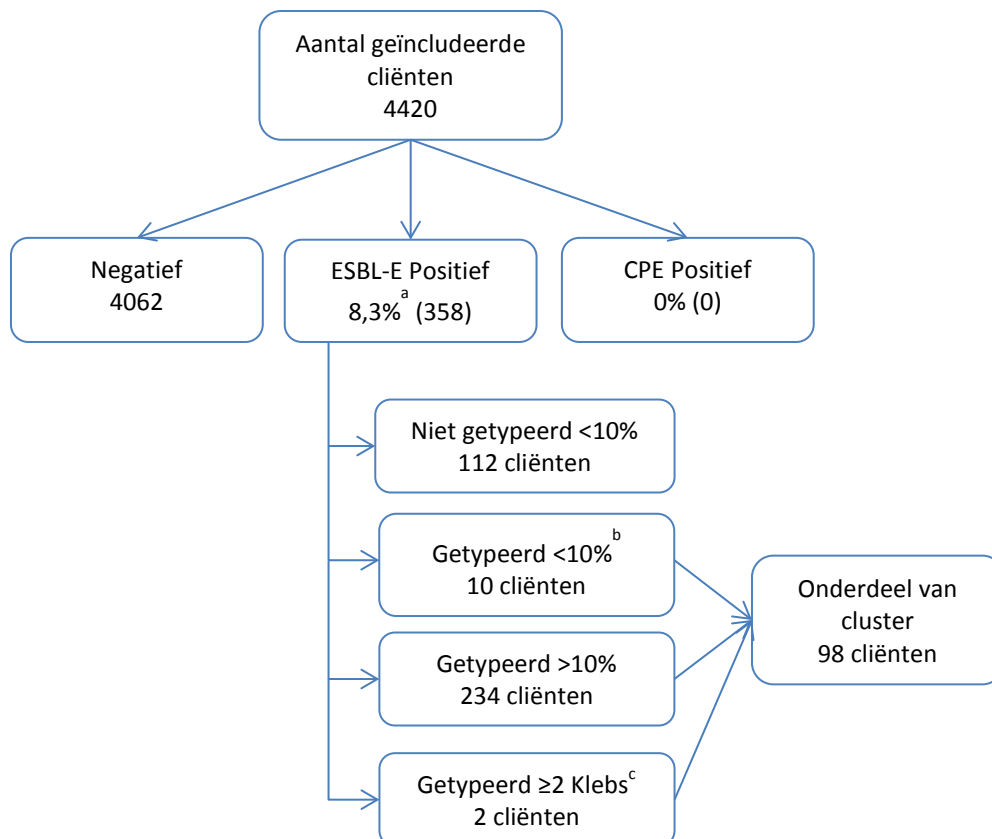
3.1.1 Wat is de nationale en regionale ESBL-E en CPE prevalentie in Nederlandse verpleeghuizen?

3.1.1.1 Nationale prevalentie

In totaal zijn 4.420 cliënten met een betrouwbaar kweekresultaat geïncludeerd uit 159 verpleeghuizen (**Figuur 1**). Binnen deze huizen zijn 358 cliënten positief bevonden voor ESBL-E dragerschap. Dit komt overeen met een ruwe prevalentie van 8,1% en een gecorrigeerd gemiddelde nationale prevalentie van 8,3% (95% BI: 6,8 – 10,0). De spreiding van alle individuele huizen is te zien in **Figuur 2**.

Er is bij geen van de cliënten CPE aangetroffen.

Bij 66 van de 159 huizen (42%) was de prevalentie <5%. Bij een derde van de huizen (51/159, 32%) is een prevalentie >10% aangetoond (**Figuur 3, Bijlage 6**). Dit percentage is vergelijkbaar wanneer alleen huizen met minimaal 20 bewoners werden meegenomen (41/123, 33%).

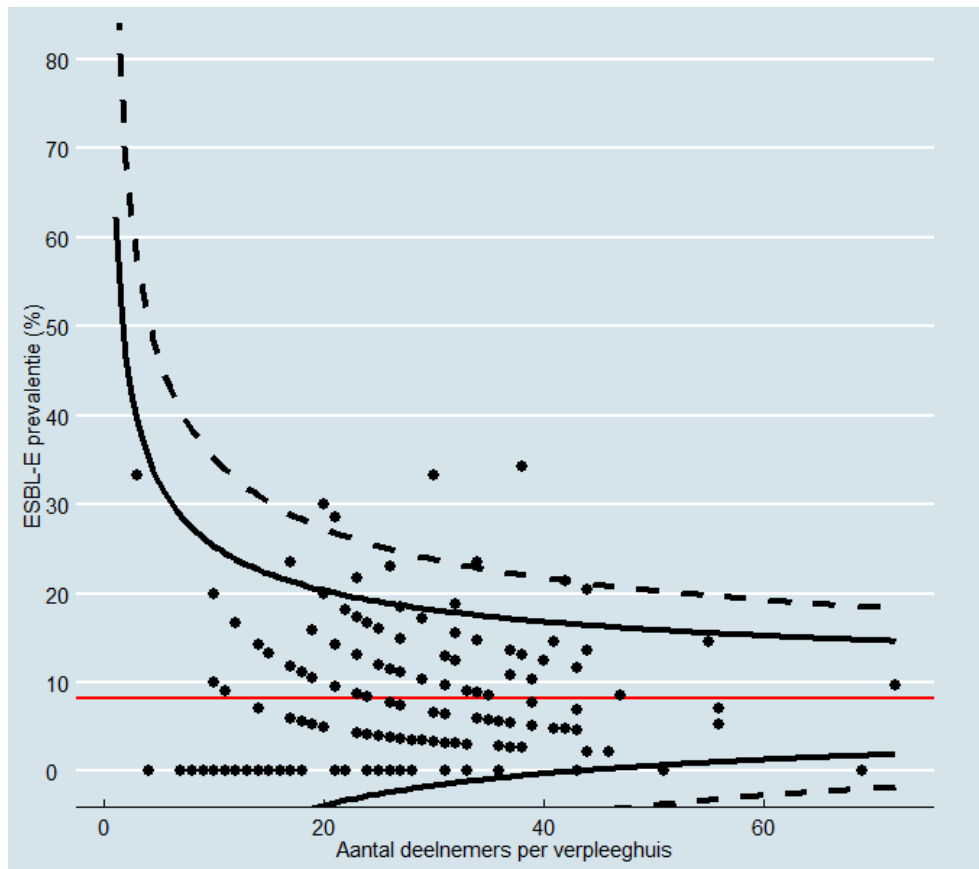


Figuur 1. Verdeling van het aantal geïncludeerde cliënten.

^aDit is de gecorrigeerde gemiddelde nationale prevalentie. De ruwe prevalentie bedraagt 8,1%.

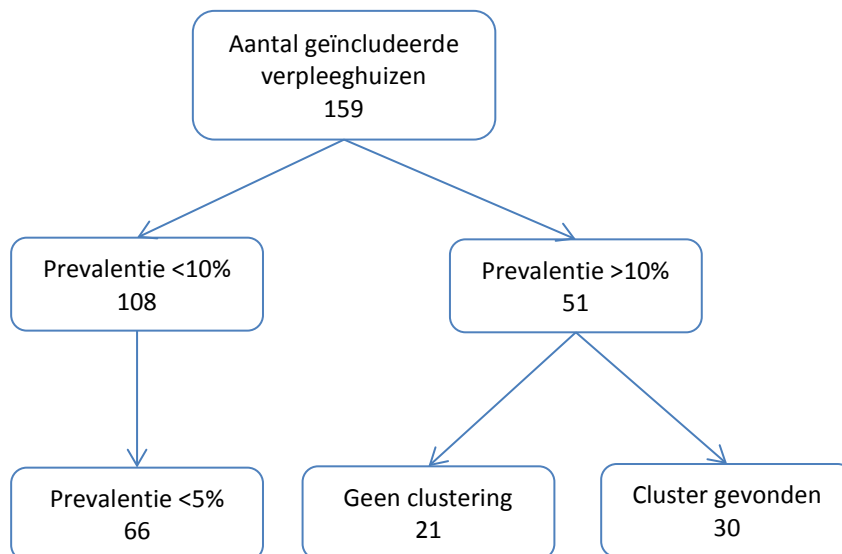
^bBij twee huizen met een prevalentie van nabij de 10% is ook besloten te typeren.

^cHet handelingsperspectief dat voor het PPO is opgesteld schrijft bij een bevinding van 2 of meer *K. pneumoniae* typering voor.



Figuur 2. Funnel-plot van de prevalentie van de deelnemende individuele verpleeghuizen.

ESBL-E prevalentie (y-as) afgezet tegen het aantal geteste verpleeghuiscliënten binnen een verpleeghuis (x-as). De rode lijn geeft de gemiddelde gecorrigeerde prevalentie weer van alle deelnemende verpleeghuizen. De zwarte doorgetrokken lijnen geven de 95% betrouwbaarheidsintervallen weer. De gestippelde lijnen geven de 99.8% betrouwbaarheidsintervallen weer. Elke zwarte stip geeft de gemeten prevalentie binnen één deelnemend verpleeghuis weer. Verpleeghuizen met een prevalentie buiten respectievelijk de boven en onder grens van de betrouwbaarheidsintervallen hebben een significant hogere dan wel lagere prevalentie dan de gemiddelde prevalentie van alle deelnemende verpleeghuizen. Vijf verpleeghuizen (3%) liggen boven de bovengrens van het 99.8% betrouwbaarheidsinterval en hebben daarmee een opvallend hoge prevalentie.



Figuur 3. Verdeling van het aantal geïncludeerde huizen

Bij huizen waar een ESBL-E prevalentie van meer dan 10% werd gevonden is typering uitgevoerd om te bepalen of er mogelijk overdracht van één of meer ESBL-E- en/of carbapenemase-producerende stammen van cliënt op cliënt heeft plaatsgevonden. De bevinding van een cluster duidt erop dat er waarschijnlijk transmissie heeft plaatsgevonden. Voor het bepalen van risicofactoren voor verhoogde ESBL-E prevalentie bij verpleeghuizen zijn verpleeghuizen met een prevalentie van <5% en verpleeghuizen met een prevalentie van >10% met elkaar vergeleken.

3.1.1.2 Regionale prevalentie

De inclusie van cliënten per RZN varieerde van 122 cliënten (Euregio-Zwolle) tot 866 (Holland West, **Figuur 4**). Op basis van de overlappende betrouwbaarheidsintervallen van de regionale prevalentiescijfers zijn er geen regionale verschillen aangetroffen in de ESBL-E prevalentie bij verpleeghuisbewoners (**Figuur 4**). De gecorrigeerde gemiddelde prevalentie op regionaal niveau was het laagste in Euregio-Zwolle met 3,8% (1,4 – 9,8) en het hoogste in Noord-Holland Oost-Flevoland met 12,5% (5,5 – 25,8). In alle regio's met uitzondering van Euregio-Zwolle waren huizen met een ESBL-E prevalentie >10% en is typering uitgevoerd (**Bijlage 7**).

3.1.2 Risicofactoren voor verhoogde ESBL-E prevalentie binnen Nederlandse verpleeghuizen

Voor 144/159 verpleeghuizen (90,6%) is de vragenlijst (**Bijlage 2**) met basiskarakteristieken ingevuld (**Bijlage 8**). Deze verpleeghuizen hadden gemiddeld (mediaan) 84 bedden (IQR 55 – 140). Psychogeriatric (52 [32 – 88]) en somatiek (21 [0 – 41]) waren de meest bedienende specialismen binnen deze huizen (**Bijlage 8**). Een grote meerderheid van de deelnemende huizen geeft aan een actieve infectiepreventie commissie (IPC) te hebben (n=134, 93%) en contact te hebben met een deskundige infectiepreventie (n=136, 94%). In de koude fase – wanneer er geen uitbraak is – komt deze infectiepreventiecommissie bij het grootste deel (n = 96, 69%) van de huizen 4 – 6 keer per jaar bij elkaar. In de warme fase is dit >1x in de week (n=44, 34%), of geven huizen aan dat dit afhangt van de situatie (n=35, 27%). De voornaamste redenen voor contact met de deskundige infectiepreventie is in verband met een uitbraak (n=122, 85%) en omwille van scholing (n=91, 64%).

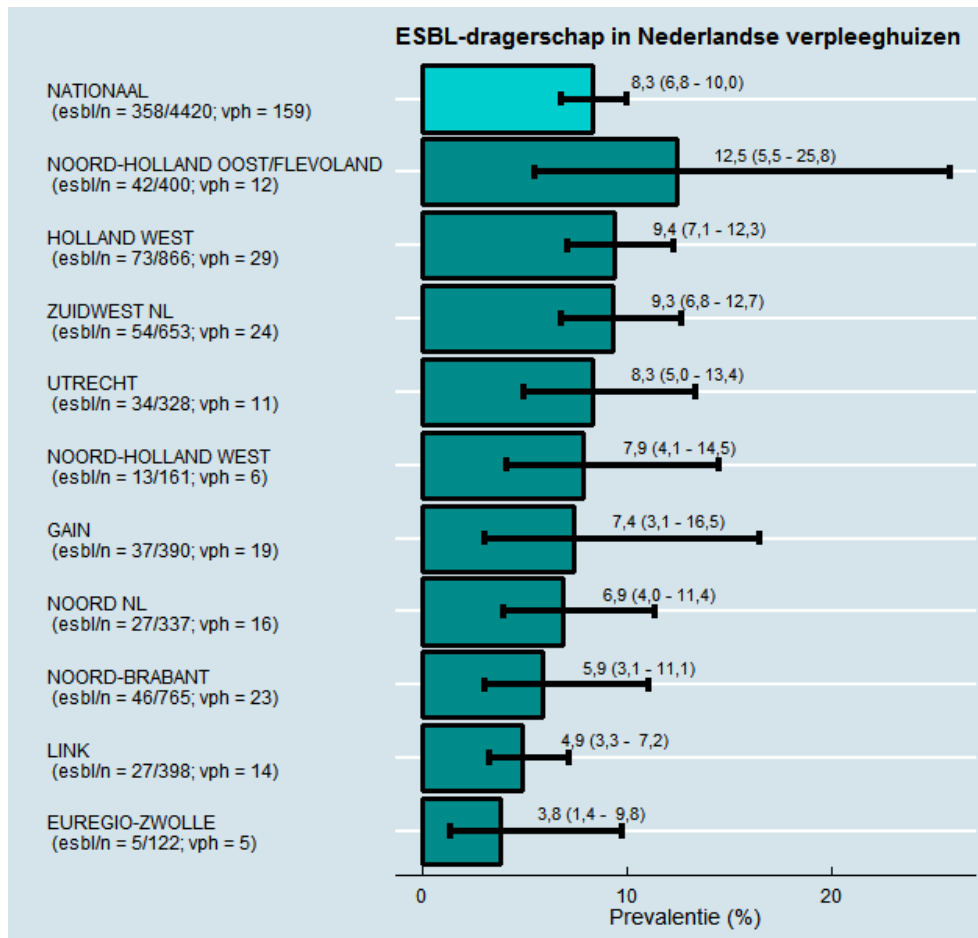
Ruim de helft van de huizen (n=76, 53%) was in het jaar voorafgaand aan de PPO studie bekend met een ESBL-E drager binnen het huis. Slechts twee huizen (4%) rapporteerden een CPE drager te hebben gehad.

Voor 37 niet-deelnemende verpleeghuizen zijn ook basiskarakteristieken verkregen (**Bijlage 8**). In vergelijking met deelnemende huizen is er bij niet-deelnemende huizen minder vaak een IPC aanwezig (n=28, 76% en n=134, 93% voor respectievelijk niet-deelnemende huizen en deelnemende huizen) en is er een lagere IPC contact frequentie wanneer deze wel aanwezig is. Daarnaast hebben de deelnemende huizen vaker een vast-contract gesloten met een deskundige-infectiepreventie (n=17, 53% en n=100, 78% voor respectievelijk niet-deelnemende huizen en deelnemende huizen).

Uit de univariate analyse (**Bijlage 6**) van huizen met een lage prevalentie (<5%) vergeleken met huizen met een hoge prevalentie (>10%) kwamen de volgende factoren naar voren als mogelijk geassocieerd met een hoge ESBL-E prevalentie: een (relatief) groter aantal bedden revalidatie en somatiek in een verpleeghuis en ESBL-E aangetroffen tot één jaar voor de studiedeelname. Echter, uit de multivariate analyse bleken geen van deze factoren gerelateerd te zijn met een verhoogde ESBL-E prevalentie (**Tabel 2**). Als sensitiviteitsanalyse is een multivariate analyse uitgevoerd, waarbij huizen met een prevalentie >10% vergeleken zijn met huizen ≤10%. Ook hier kwamen geen risicofactoren naar voren die geassocieerd waren met een hoge ESBL-E prevalentie (**Bijlage 6**).

3.1.3 *Risicofactoren voor individueel ESBL dragerschap bij verpleeghuis cliënten*

Voor 949 cliënten van 32 verpleeghuizen is een individuele cliënt vragenlijst (**Bijlage 3**) ingevuld (**Bijlage 9**). Van deze cliënten zijn er 58 positief voor ESBL-E dragerschap (5,8%). In lijn met de huiskarakteristieken, had de meerderheid van de personen die deel hebben genomen aan de individuele cliëntvragenlijst op de dag van registratie de indicatie psychogeriatric (n=607; 64%) of somatiek (n=298; 31%, **Tabel 3**). Uit de multivariate analyse blijkt dat de indicatie somatiek geassocieerd is met een verhoogd risico op ESBL-E dragerschap ten opzichte van de indicatie psychogeriatric. Daarnaast is de aangetoonde ESBL-E dragerschap in het jaar voorafgaande aan de studie geassocieerd met een verhoogd risico op ESBL-E dragerschap tijdens de studie.



Figuur 4: ESBL-E dragerschap in Nederlandse verpleeghuizen

De prevalenties en betrouwbaarheidsintervallen zijn gecorrigeerd voor het percentage bemonsterde cliënten ten opzichte van het totaal aantal cliënten in een verpleeghuis. Om deze reden kunnen de ruwe prevalentieschattingen afwijken. Daarnaast zijn de betrouwbaarheidsintervallen tot stand gekomen door te corrigeren voor een zogenaamd cluster-effect (bewoners binnen een verpleeghuis delen mogelijk meer dezelfde karakteristieken met elkaar dan tussen verpleeghuizen). Voor 15 huizen zijn geen basiskarakteristieken en dus geen informatie over de grootte van deze huizen beschikbaar op de peildatum in februari 2019. Deze zijn niet meegenomen in het berekenen van de gewogen gemiddelde prevalentie.

Tabel 2: Multivariate analyse risicofactoren voor hoge ESBL-E prevalentie binnen verpleeghuizen*

Verpleeghuiskarakteristieken Prevalentie <5% vs >10% (N=70 zonder missende informatie)	Odds ratio (OR)	95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI)
Indicatie aantal bedden		
Revalidatie	1,0	1,0 – 1,15
Somatiek	1,0	1,0 – 1,0
Aantal ESBL bekend	1,3	1,0 – 1,7

* Variabelen in de univariate analyse met een p-waarde <0,20 zijn geïncludeerd voor de multivariate analyse. Zie **Bijlage 6** voor aantallen en univariate analyses.

Tabel 3: Multivariate analyse risicofactoren voor individueel ESBL-E dragerschap bij cliënten*

Cliënt karakteristieken (N=929 zonder missende informatie)	Odds ratio (OR)	95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI)
Geslacht		
Vrouw	Referentie	
Man	1,5	0,9 – 2,8
Indicatie aantal bedden		
Psychogeriatric	Referentie	
Revalidatie	1,8	0,2 – 20,0
ELV	-	-
Somatiek	4,2	2,2 – 8,0
Anders	8,0	0,7 – 90,4
ESBL bekend afgelopen jaar		
Nee	Referentie	
Ja	15,9	4,3 – 59,0
Antibiotica tijdens dag van monsterafname		
Nee	Referentie	
Ja, 1 antibioticum	1,3	0,4 – 4,3
Ja, 2 antibiotica	6,7	0,4 – 128,5

ELV: eerstelijnsverblijf

* Variabelen in de univariate analyse met een p-waarde <0,20 zijn geïncludeerd voor de multivariate analyse. Zie **Bijlage 9** voor aantallen en univariate analyses. Daarnaast werden de verpleeghuizen meegenomen als random intercept omdat er clustering te verwachten is van ESBL positiviteit binnen een verpleeghuis. ESBL bekend in afgelopen jaar is verkozen boven BRMO bekend in afgelopen jaar vanwege een lagere Akaike information criterion (AIC).

3.2 Moleculaire analyse van ESBL-E isolaten

Voor 53 huizen is moleculaire typering uitgevoerd:

- bij 50 huizen omdat zij >10% ESBL-E dragerschap hadden (1 van de 51 huizen met >10% ESBL-E dragerschap had een te laag deelnemersaantal en typering werd daarom niet uitgevoerd);
- bij 2 huizen vanwege een prevalentie nabij 10% met een hoog aantal deelnemers;
- bij 1 huis omdat daar twee of meer dragers van *K. pneumoniae* werden gevonden.

In totaal werden 278 ESBL-E-positieve isolaten van 246 cliënten ingestuurd voor typering (**Figuur 4**). Binnen 30 verpleeghuizen (57% van de verpleeghuizen waar getypeerd is) werden 35 genetische clusters

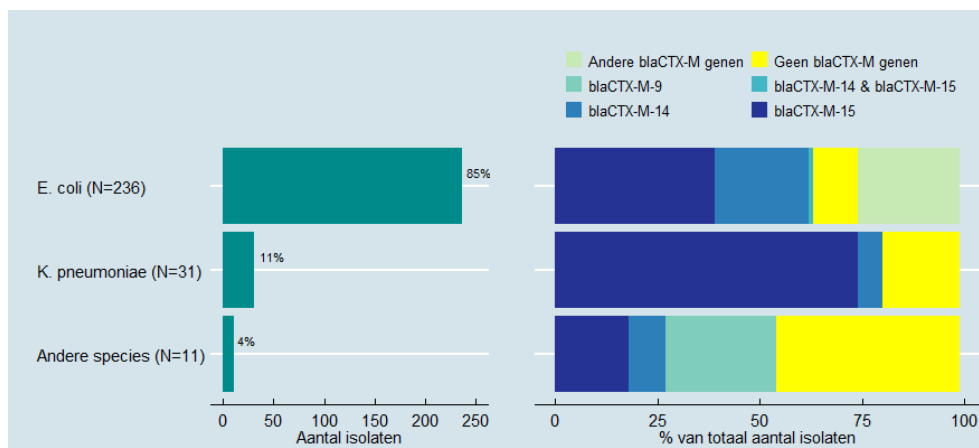
gevonden waarbij 106 isolaten van 98 cliënten betrokken waren (33 *E. coli* en 2 *K. pneumoniae* genetische clusters) (**Tabel 4**).

Wanneer de typeeruitslagen in zijn geheel, dus verpleeghuis-onafhankelijk, werden geanalyseerd, dan werden in totaal 36 genetische clusters gevonden (34 *E. coli* en 2 *K. pneumoniae*). Deze aantallen zijn verschillend van de gegevens in Tabel 4 omdat er ook isolaten worden gevonden die niet clusteren met isolaten uit het eigen huis maar wel met isolaten uit een ander huis. Ook worden identieke clusters binnen huizen maar eenmalig meegeteld omdat ze verpleeghuis-onafhankelijk tot één cluster behoren.

De 34 verpleeghuis-onafhankelijke *E. coli* genetische clusters bestonden uit 119 *E. coli* isolaten afkomstig van 109 cliënten, met een gemiddelde cluster grootte van 3,2 cliënten. De 2 *K. pneumoniae* clusters werden gevormd door 6 isolaten afkomstig van 5 cliënten, met een gemiddelde cluster grootte van 2,5 cliënten.

In totaal werden 10 verpleeghuis-overstijgende genetische clusters (isolaten komen uit meerdere verpleeghuizen) gevonden: 9 *E. coli* en 1 *K. pneumoniae*. De gemiddelde cluster grootte van *E. coli* clusters was 4,2 cliënten en 2,6 verpleeghuizen. Binnen alle 9 genetische *E. coli* clusters waren isolaten afkomstig uit verschillende regionale zorgnetwerken. Het verpleeghuis-overstijgende *K. pneumoniae* cluster bestond uit 3 cliënten in 2 verpleeghuizen binnen hetzelfde regionale zorgnetwerk.

Van alle getypeerde *E. coli* isolaten bleek 41% tot sequence type 131 (ST131) te behoren (**Tabel 5**). Zowel bij *E. coli* als bij *K. pneumoniae* was *bla*_{CTX-M-15} het meest frequent gevonden gen (**Figuur 4**).



Figuur 4: Het aantal ingestuurde ESBL-E-positieve isolaten naar species en verdeling van de CTX-M-genen afgeleid uit WGS data

Tabel 4: Overzicht van het aantal gedetecteerde genetische ESBL-E-positieve clusters (verpleeghuis-afhankelijk) en aantal isolaten en cliënten binnen de genetische clusters per RZN

Regionaal zorgnetwerk (aantal huizen dat heeft deelgenomen)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		Totaal <i>E. coli</i> en <i>K. pneumoniae</i>			
	Aantal genetische clusters	Aantal isolaten binnen clusters	Aantal cliënten binnen clusters	Aantal genetische clusters	Aantal isolaten / cliënten binnen clusters	Aantal genetische clusters	Aantal isolaten binnen clusters	Aantal cliënten binnen clusters	Aantal huizen met cluster (% van getypeerde huizen)
Noord Nederland (n=16)	1	3	3	0	0	1	3	3	1 (25)
Euregio Zwolle (n=5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
GAIN (n=19)	7	23	21	0	0	7	23	21	6 (75)
Utrecht (n=11)	4	13	12	0	0	4	13	12	3 (60)
Noord Holland Oost-Flevoland (n=12)	3	10	10	1	2	4	12	12	4 (80)
Noord Holland West (n=6)	1	2	2	0	0	1	2	2	1 (50)
Holland West (n=29)	6	20	18	1	2	7	22	20	6 (55)
Zuidwest NL (n=24)	6	20	18	0	0	6	20	18	6 (60)
Noord-Brabant (n=23)	5	11	10	0	0	5	11	10	3 (50)
LINK (n=14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
Totaal	33	102	94	2	4	35	106	98	30 (57)

Tabel 5: De verdeling van *E. coli* ST131 over de regio's afgeleid uit de WGS data

Regionaal zorgnetwerk	Aantal isolaten	Aantal met ST131	Percentage met ST131
Noord Nederland	14	1	7,1
Euregio Zwolle	0	0	0,0
GAIN	33	5	15,2
Utrecht	26	15	57,7
Noord Holland Oost-Flevoland	24	15	62,5
Noord Holland West	8	3	37,5
Holland West	46	18	39,1
Zuidwest NL	49	25	51,0
Noord-Brabant	28	15	53,6
LINK	8	0	0,0
Totaal	236	97	41,1

4 Conclusie

In het PPO is onderzoek gedaan naar de nationale en regionale prevalentie van ESBL-E-dragerschap en de nationale prevalentie van CPE dragerschap bij verpleeghuisbewoners, risicofactoren voor verpleeghuizen met verhoogde prevalentie van ESBL-E-dragerschap en risicofactoren voor individueel dragerschap bij verpleeghuisbewoners. In het onderzoek zijn 4.420 cliënten van 159 verpleeghuizen verspreid over Nederland geïnccludeerd en onderzocht op dragerschap van ESBL-E en CPE. Er is geen CPE aangetroffen bij de onderzochte bewoners. In totaal zijn 358 cliënten positief bevonden voor ESBL (8,3%). Hiermee kan geconcludeerd worden dat het gemiddelde vóórkomen van ESBL-E-dragerschap bij verpleeghuisbewoners niet significant hoger is dan in de algemene bevolking. Wel zijn er grote verschillen in het vóórkomen van ESBL-E-dragerschap tussen huizen. In 51 (33%) verpleeghuizen werd een hoger percentage (i.e. >10%) bewoners met een ESBL-E-dragerschap gevonden. Bij 30 (57%) van deze huizen werd een cluster aangetoond van ESBL-E die met typering niet te onderscheiden waren, wat mogelijk duidt op verspreiding binnen het huis. Voor cliënten zijn 'dragerschap in het jaar voorafgaande aan de studie' en 'indicatie op de dag van registratie: somatiek' geassocieerd met een verhoogd risico op ESBL-E-dragerschap. Er zijn geen risicofactoren gevonden die gerelateerd zijn aan verpleeghuizen met verhoogde ESBL-E-prevalentie.

5 Discussie

In deze studie is onderzoek gedaan naar de nationale en regionale prevalentie van ESBL-E-dragerschap onder verpleeghuisbewoners, en de nationale prevalentie van CPE dragerschap onder verpleeghuisbewoners. Er is geen CPE aangetroffen bij de onderzochte bewoners. In totaal zijn 358 van de 4.420 deelnemende cliënten positief bevonden voor ESBL-E-dragerschap (8,3%). De gevonden nationale ESBL-E-prevalentie is vergelijkbaar met de eerdere studie van Hoogendoorn et al. (9). Dit was echter een kleine studie met slechts 125 deelnemers. In een andere grote Nederlandse studie naar dragerschap van resistente bacteriën bleek 4,2% van de *E. coli*-isolaten ESBL-E-positief (10). Dit was op basis van urine-isolaten waardoor de resultaten moeilijk vergelijkbaar zijn met deze studie. In deze studie zijn geen CPE-dragers gevonden. Ook in een eerdere studie naar CPE-dragerschap in de open bevolking is geen CPE-dragerschap gevonden (7). 'Dragerschap in het jaar voorafgaande aan de studie' werd gevonden als individuele risicofactor. Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat in deze gevallen er sprake was van continue dragerschap met dezelfde bacteriestam, en deze personen dus eigenlijk bekende dragers waren. Uit eerder Nederlands onderzoek is bekend dat de helft van de dragers van ESBL-E bacteriën in de open populatie nog positief is na 5 maanden en een derde langdurig (>8 maanden) drager blijft (11).

Het ontwerp van dit onderzoek was gericht op het vaststellen of en in welke mate ESBL-E- en CPE-dragerschap binnen verpleeghuizen wordt gevonden. In huizen met een hoge prevalentie is nagegaan of er sprake was van verspreiding van ESBL-E in het huis. Dit is uitgevoerd door met WGS de bacteriestammen te karakteriseren. Uit de moleculaire analyses blijkt dat in een aantal huizen met een verhoogde prevalentie van ESBL-E een genetisch cluster van ESBL-E is gevonden. Sommige van deze clusters bleken verpleeghuis-overstijgend te zijn (genetische verwante isolaten komen uit meerdere verpleeghuizen) en zelfs regionaal zorgnetwerk overstijgend. Omdat niet alle isolaten in de studie zijn getypeerd en er geen achtergrondgegevens zijn over genetische karakteristieken van ESBL-E-isolaten in Nederland, kan op basis van deze resultaten niet geconcludeerd worden of er ook daadwerkelijk directe verspreiding tussen huizen en zorgnetwerken heeft plaatsgevonden. In de eerdere studies van Hoogendoorn (9) en Verhoef (10) zijn geen clusteranalyses gedaan, dus zij geven hier geen informatie over.

Omdat er geen overzicht is van het totaal aantal en de grootte van verpleeghuizen in Nederland, is de representativiteit van de steekproef niet vast te stellen. Uit de vergelijking met deelnemende en niet-deelnemende huizen blijkt dat in de deelnemende verpleeghuizen er vaker een IPC aanwezig is, de IPC contact frequentie hoger is en er vaker een vast-contract afgesloten is met een deskundige-infectiepreventie. Dit zou erop kunnen wijzen dat deelnemende huizen mogelijk al bewuster met infectiepreventie bezig zijn dan niet-deelnemende huizen.

De volgens de power berekening benodigde aantallen verpleeghuizen en cliënten waren gebaseerd op twee doelen:

1. Een significant verschil in prevalentie op landelijk niveau te kunnen meten bij herhaling van het PPO.
2. Verpleeghuizen in twee categorieën te kunnen verdelen: een prevalentie hoger of lager dan 10%.

Het is niet gelukt de beoogde aantallen te behalen. Belangrijke redenen voor verpleeghuizen om van deelname af te zien waren de al hoge werkdruk in de sector, de belasting voor de cliënten bij constatering van darmdragerschap en onduidelijkheid over financiële tegemoetkoming bij een vastgestelde uitbraak voor cliënten van ELV en GRZ. Ook speelde mogelijk de strenge inclusiecriteria (30 bewoners vallend onder een specialist ouderengeneeskunde) een rol, omdat er steeds vaker kleinschaliger woonvormen ontstaan. Tot slot waren de RZN nog in een pilotfase, wat een verklaring zou kunnen zijn voor de verschillen in deelname van verpleeghuizen tussen RZN. De uitvoering van het onderzoek wordt nog uitgebreid geëvalueerd en wordt beschreven in een apart rapport.

Op basis van de resultaten kan geconstateerd worden dat de nationale prevalentie van ESBL-E in verpleeghuizen niet hoger is dan in de algemene bevolking. In een derde van de huizen is echter wél een hoge prevalentie gevonden waarbij in ruim de helft van deze huizen mogelijk sprake is van verspreiding van ESBL-E binnen het huis. Het aantal geïnccludeerde cliënten per RZN is te laag is om met afdoende power en betrouwbaarheid een regionaal prevalentiecijfer te berekenen.

In een eventueel vervolgonderzoek zou het zinvol zijn om ook de resistentiegenen die het ESBL-karakter bepalen te karakteriseren. Daarbij is het noodzakelijk om ook de plasmiden, de mobiele genetische elementen waarop de ESBL-genen liggen, nader te karakteriseren. Deze plasmiden kunnen namelijk van de ene bacterie naar de andere worden overgedragen, zelfs als dat een andere bacteriesoort betreft. Zo kan er, onafhankelijk van de bacteriestam, binnen een verpleeghuis verspreiding van resistentie door ESBL ontstaan. Dat betekent dat de mate van verspreiding groter kan zijn dan met de studieopzet van het huidige PPO vastgesteld kan worden.

6 Dankwoord

De auteurs danken alle verpleeghuiscliënten voor hun deelname, en alle verpleeghuizen voor hun deelname en medewerking aan dit onderzoek. Voorts danken zij de regionale zorgnetwerken, in het bijzonder de regionale PPO-coördinatoren Els Punt (Zuidwest Nederland), Elke den Boogert (Noord-Brabant), Karin Fokkert (Euregio Zwolle), Corinna Glasner (Noord Nederland), Hans Paulich (Noord-Holland Oost – Flevoland & West), Lisa de Raadt (Holland West), Emma Rademaker (Utrecht), Alma Tostmann (GAIN), Marja Terwee (GAIN) & Dagmar van Nimwegen (GAIN).

Dank gaat eveneens uit naar alle betrokken lokale medisch microbiologische laboratoria voor hun inzet, medewerking en flexibiliteit bij de uitvoering van dit onderzoek.

De auteurs danken de werkgroep PPO: Alexander Friedrich, Andreas Voss, Jan Kluytmans, Greet Vos, Constance Schultsz, Marc Bonten en Martin Bootsma.

De auteurs danken verder de leden van de adviesraad PPO: Cees Hertogh, Carline van den Dool, Gerda van 't Bosch, Tineke van Sprundel, Greet Vos, Paul Bergervoet, Anja Schreijer, Gea Sijpkens, Corrien van Haastert, André Krom, Patricia van den Brink, Jan Vesseur, Astrid Beckers, Nancy Reedijk.

John Rossen, Paul Savelkoul en Jeroen Laros worden bedankt voor hun bijdrage aan de clusteranalyse.

De auteurs danken Marie-José Mangen voor de kostenanalyse.

De auteurs danken ook alle (oud-)collega's van het RIVM die betrokken waren bij de opzet en uitvoering van het PPO: Rudy Hertroys, Yolanda van Weert, Wieke Altorf-van der Kuil, Rolina van Gaalen, Jeroen Alblas, Linda Verhoef, Eelco Franz, Engeline van Duijkeren, Angela de Haan, Daan Notermans, Elsa Poorter, Fabian Landman, Han van der Heide, Jacinta Bakker, James Groot, Kim van der Zwaluw, Marga van Santen, Martijn van Luit, Sandra Witteveen, Sjoerd Kuiling, Sabiena Feenstra, Josie van Alebeek, Julika Vermolen, Marcel Mennen, Arnold van Maurik en Elma Smeets.

7 Literatuur

1. Schippers EI, van Rijn MJ, Dijkma AM, Mansveld WJ. Kamerbrief over aanpak antibioticaresistentie. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2015.
2. Wielders CCH, van Hoek A, Hengeveld PD, Veenman C, Dierikx CM, Zomer TP, et al. Extended-spectrum beta-lactamase- and pAmpC-producing Enterobacteriaceae among the general population in a livestock-dense area. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(2):120 e1- e8.
3. van den Bunt G, Liakopoulos A, Mevius DJ, Geurts Y, Fluit AC, Bonten MJ, et al. ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae in households with children of preschool age: prevalence, risk factors and co-carriage. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(2):589-95.
4. Huijbers PM, de Kraker M, Graat EA, van Hoek AH, van Santen MG, de Jong MC, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in humans living in municipalities with high and low broiler density. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(6):E256-9.
5. Reuland EA, Al Naiemi N, Kaiser AM, Heck M, Kluytmans JA, Savelkoul PH, et al. Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(4):1076-82.
6. Reuland EA, Overdeest ITMA, Al Naiemi N, Kalpoe JS, Rijnsburger MC, Raadsen SA, et al. High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(6):542-9.
7. Van den Bunt G. Prevalence, risk factors and genetic characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: a community-based repeated cross-sectional study in the Netherlands from 2014-2016. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2019; in press.
8. Flokas ME, Alevizakos M, Shehadeh F, Andreatos N, Mylonakis E. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae colonisation in long-term care facilities: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2017;50(5):649-56.
9. Hoogendoorn M, Smalbrugge M, Stobberingh EE, van Rossum SV, Vlamincx BJ, Thijsen SF. Prevalence of antibiotic resistance of the commensal flora in Dutch nursing homes. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(5):336-9.
10. Verhoef L, Roukens M, de Greeff S, Meessen N, Natsch S, Stobberingh E. Carriage of antimicrobial-resistant commensal bacteria in Dutch long-term-care facilities. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(9):2586-92.

11. van Duijkeren E, Wielders CC, Dierikx CM, van Hoek AH, Hengeveld P, Veenman C, et al. Long-term Carriage of Extended-spectrum β -lactamase-producing escherichia coli and klebsiella pneumoniae in the General Population in The Netherlands. 2017;66(9):1368-76.

Bijlage 1: Laboratoriumprotocol puntprevalentieonderzoek

1. Kweken op ESBL

Materiaal: peri-anaalwat, beënten van:

Dag 1:

Niet-selectief vloeibaar aankweekmedium. Keuze van aankweekmedium is aan uitvoerend MML.

Dag 2:

Aankweek afenten op ESBL-selectieve ChromAgar™ (ongeacht troebelheid aankweek).

Aankweek als groeiconrole beoordelen op troebelheid. Indien medium helder: afenten op bloedplaat.

Dag 3:

ESBL-selectieve ChromAgar™: Maximaal 5 morfologisch verschillende kolonies verder uitwerken voor nadere identificatie

Bloedplaat: als groeiconrole negatief -> conclusie monsterafname niet betrouwbaar, hier notitie van maken.

Zie ook het stroomschema op pagina 3.

2. Identificatie mbv Maldi-Tof en voorraad groene enveloppen controleren

Maximaal 1 kolonie per morfologisch verschillende kolonie verder uitwerken voor ESBL en CPE-confirmatie.

Daarnaast controleren of de voorraad groene enveloppen (die voor Type- Ned gebruikt worden) voldoende is voor het versturen van ESBL en CPE bevestigde isolaten naar het RIVM (verdere instructies hierover staan in paragraaf 4). Er passen 2 of 4 bloedplaten (afhankelijk van de fabrikant) in 1 groene envelop.

3. Confirmatie ESBL en CPE

Confirmatie ESBL en CPE bij *Enterobacteriaceae* volgens NVMM richtlijn HRMO: Laboratory detection of highly resistant microorganisms.⁴ Zie Bijlage 1.1 en 1.2.

ESBL

- Confirmatie voor groep I *Enterobacteriaceae* (o.a. *Klebsiella* en *E. coli*, zie Bijlage 1.1). Disks cefotaxim en ceftazidim met en zonder clavulaanzuur.⁵
- Groep II: cefepim met en zonder clavulaanzuur.
- ESBL-positieve stammen invriezen.

⁴ www.nvmm.nl/richtlijnen/hrmo-laboratory-detection-highly-resistant-microorganisms

⁵ De cefalosporine-clavulaanzuur interactie voor ESBL-confirmatie uit de NVMM richtlijn wordt in het PPO uitgevoerd met disks.

Resultaat rapporteren aan inzendend verpleeghuis en RIVM. Indien > 10% cliënten positief voor betreffende locatie en/of 2 of meer positieve *Klebsiella* van zelfde species, alle stammen (op bloedagarplaat voorzien van R_V_C_ nummer en isolaatvolnummer) inzenden naar RIVM voor typering (zie gedetailleerde informatie in paragraaf 4).

CPE (in ESBL positieve/verdachte stammen)

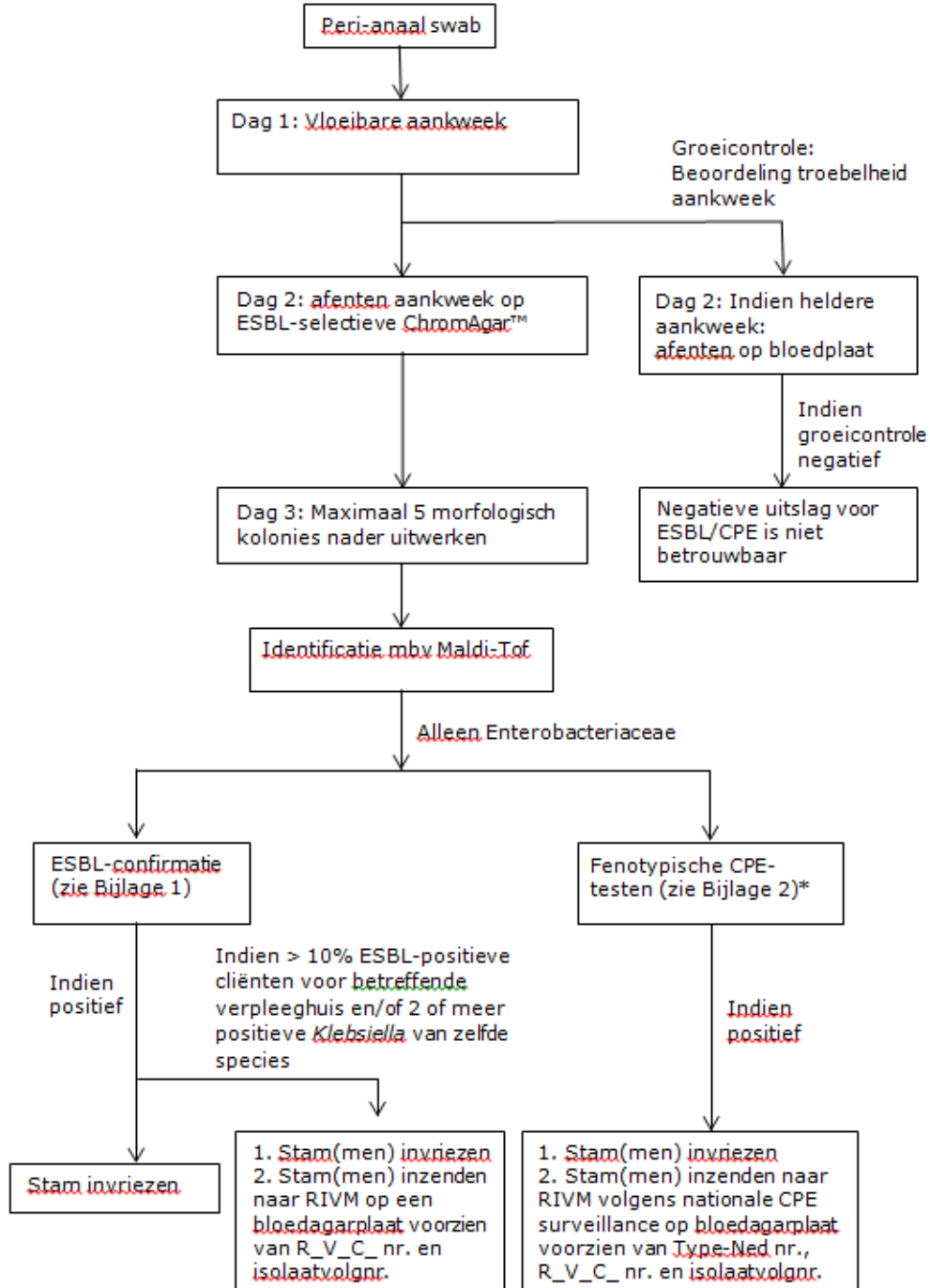
- E-test meropenem en imipenem plus CIM-test.^{6,7}
- CPE-positieve stammen invriezen

Stammen fenotypisch positief voor CPE (op bloedagarplaat voorzien van Type-Ned nummer, R_V_C_ nummer en isolaatvolnummer) opsturen naar RIVM volgens CPE-surveillance via Type-Ned voor genetische confirmatie en WGS (zie gedetailleerde informatie in paragraaf 4).

⁶ De fenotypische confirmatietesten voor CPE uit de NVMM richtlijn worden in het PPO uitgevoerd d.m.v. de CIM-test.

⁷ van der Zwaluw K, et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low- cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram- negative rods. PLoS One. 2015; 10:e0123690.

Stroomschema



*Voor groep I Enterobacteriaceae kunnen de carbapenem E-testen gelijktijdig met ESBL-confirmatie testen worden uitgevoerd.

4. Aanleveren van laboratoriumgegevens door MML aan het RIVM

Template datastructuur voor verzenden van data door MML

Om de terugkoppeling naar de deelnemende verpleeghuizen zo spoedig mogelijk te realiseren en fouten te voorkomen ontvangt het RIVM de data graag op een gestructureerde en identieke manier van de deelnemende MMLs. Er is een Excel template van de gewenste datastructuur beschikbaar en deze wordt via de puntprevalentieonderzoek (PPO) coördinator van het regionale zorgnetwerk (RZN) naar het MML gestuurd. Het codeboek van deze template is ook weergegeven in Bijlage 1.3.

Het MML wordt verzocht de testresultaten van alle deelnemende cliënten per verpleeghuis aan te leveren volgens het format zoals in Bijlage 1.3 en in de Excel template is gespecificeerd. Iedere cliënt dient op een aparte regel ingevoerd te worden. Indien een cliënt 2 morfologisch verschillende isolaten heeft dan krijgt deze cliënt 2 regels, bij 3 verschillende isolaten 3 regels etc, tot een maximum van 5 morfologisch verschillende stammen (en dus 5 regels) per cliënt. Wanneer de uitslagen van een verpleeghuis compleet zijn, dan het Excel bestand naar het RIVM terugsturen volgens de instructies die hieronder volgen.

Het is aan het MML of de data (handmatig) ingevoerd worden in het tabblad "Format databestand labuitslagen" in de Excel template, of dat de data volgens het juiste format aangeleverd worden door deze te extraheren uit het LIMS waarbij het "Codeboek labuitslagen" (Bijlage 1.3) als leidraad dient. Tevens is er een fictieve dataset in de Excel template toegevoegd (tabblad "Voorbeeld fictieve dataset") ter illustratie van de gewenste data-aanlevering.

Naamgeving van databestand en versturen naar het RIVM

Het MML geeft het bestand voor verzending naar het RIVM de volgende naam: 'Rxx_Vxx_NaamMML.xlsx', waarbij 'Rxx' voor het regionaal zorgnetwerknummer (R01 t/m R10) staat en 'Vxx' voor het verpleeghuisnummer (V01 t/m V30). Het bestand kan opgestuurd worden naar het RIVM (ppo@rivm.nl) door gebruik te maken van FileSender (voldoet aan Baseline Informatiebeveiliging Rijksdienst (BIR)). Een beveiligde FileSender voucher (een link met een geldigheidsduur van 3 weken) is nodig om de data naar het RIVM te kunnen sturen. Deze voucher vraagt de PPO contactpersoon van het MML vooraf via een e-mail naar ppo@rivm.nl aan. Na aanvraag ontvangt de MML contactpersoon een e-mail met de voucher/link waarmee het bestand geüpload en verstuurd kan worden. Het is mogelijk om één los bestand te sturen of meerdere bestanden tegelijk door er een zip-bestand van te maken. De voucher kan slechts éénmaal gebruikt worden binnen de geldigheidsduur van 3 weken. Voor een nieuwe data-aanlevering moet dus weer een nieuwe voucher aangevraagd worden via ppo@rivm.nl.

NB: Het wordt afgeraden om het bestand extra te versleutelen door middel van een wachtwoord. Redenen hiervoor zijn dat het versturen al beveiligd is door de unieke voucher en dat het ontraden wordt het wachtwoord per e-mail na te sturen omdat het dan alsnog samen met het bestand op hetzelfde e-mailadres terecht komt.

Informeren PPO coördinator bij afronding analyses

Wanneer het Excel bestand naar het RIVM gestuurd is, graag een e-mail sturen naar de PPO coördinator van het RZN om te laten weten dat de analyses voor het betreffende verpleeghuis afgerond zijn.

Verzenden van isolaten fenotypisch positief voor ESBL naar RIVM (zonder aanmelding in Type-Ned) indien > 10% van de cliënten in een verpleeghuis ESBL-positief en/of 2 positieve Klebsiella van dezelfde species

Indien in een verpleeghuis > 10% van de cliënten ESBL-positief is en/of 2 of meer cliënten een positieve Klebsiella dragen van zelfde species, dan al deze isolaten opsturen naar het RIVM voor genetische confirmatie en whole genome sequencing (WGS) (op een bloedagarplaat voorzien van het studienummer "RxxVxxCxx" en het isolaatvolgnummer). Deze kunnen eveneens dichtgeplakt in een platenblisten en safetybag opgestuurd worden in een groene envelop met Type-Ned adreskaartje, maar hoeven niet aangemeld te worden in Type-Ned (dat is alleen voor CPE). Er passen 2 of 4 bloedagarplaten (afhankelijk van de fabrikant) in 1 groene envelop.

Verzenden van isolaten fenotypisch positief voor CPE naar RIVM via de nationale CPE surveillance (Type-Ned)

Alle isolaten fenotypisch positief voor CPE dienen aangemeld te worden bij Type-Ned (typed-cpe.rivm.nl) voor genetische confirmatie en whole genome sequence typing (WGS). Bij aanmelding van het isolaat in Type-Ned dient in het veld "Opmerkingen" ingevuld te worden dat het om een PPO sample gaat met het bijbehorende studienummer ("PPO RxxVxxCxx"). Daarnaast is het invullen van het Burgerservicenummer (BSN) in Type-Ned een verplicht veld, maar de BSN is niet bekend van deelnemers aan PPO. Kies daarom de optie "Nee, wel ingezetene van Nederland, maar BSN nog niet bekend".

Het isolaat dient op een (dichtgeplakte) bloedagarplaat en voorzien van Type-Ned ID nummer, het studienummer "RxxVxxCxx" en het isolaatvolgnummer in een platenblisten en safetybag gedaan te worden. Vervolgens kan deze verstuurd worden naar het RIVM in een groene envelop met een Type-Ned adreskaartje. Het Type-Ned ID nummer van het betreffende isolaat dient tevens opgenomen te worden in het Excel bestand dat naar het RIVM gestuurd wordt (volgens procedure zoals hierboven beschreven).

NB: Het MML en/of de deskundige infectiepreventie verantwoordelijk voor de epidemiologische vragenlijst van CPE positieve isolaten in Type-Ned zijn tevens verantwoordelijk voor het invullen van deze bijbehorende epidemiologische vragenlijst in Type-Ned voor de CPE positieve isolaten die binnen PPO gevonden worden.

Vorraad groene enveloppen voor verzending isolaten

Wanneer een MML te weinig groene enveloppen heeft of er een tekort aan groene enveloppen dreigt, dan kunnen nieuwe groene enveloppen aangevraagd worden zoals dat normaal gesproken ook voor Type-Ned gedaan wordt door het MML of door dit aan de regionale PPO coördinator te laten weten. Indien dit laatste, dan zal de PPO coördinator dit doorgeven aan het RIVM. Het RIVM zorgt er vervolgens voor dat nieuwe enveloppen naar het MML gestuurd worden.

Additionele data-aanlevering bij afwijking van het PPO labprotocol

In enkele RZNs/MMLs vindt het PPO plaats als onderdeel van een ander onderzoek of is er aangegeven dat het RZN/MML ook gebruik wil maken van ChromID CARBA en ChromID OXA-48 platen naast de ESBL selectieve plaat (zoals beschreven is in dit laboratorium protocol). Voor MMLs die deze extra platen gebruiken in de diagnostische workflow worden extra gegevens gevraagd om de resultaten op een vergelijkbare manier te kunnen duiden. Dit is aangegeven door deze kolommen een oranje kleur te geven in het Excel bestand en in Bijlage 1.3.

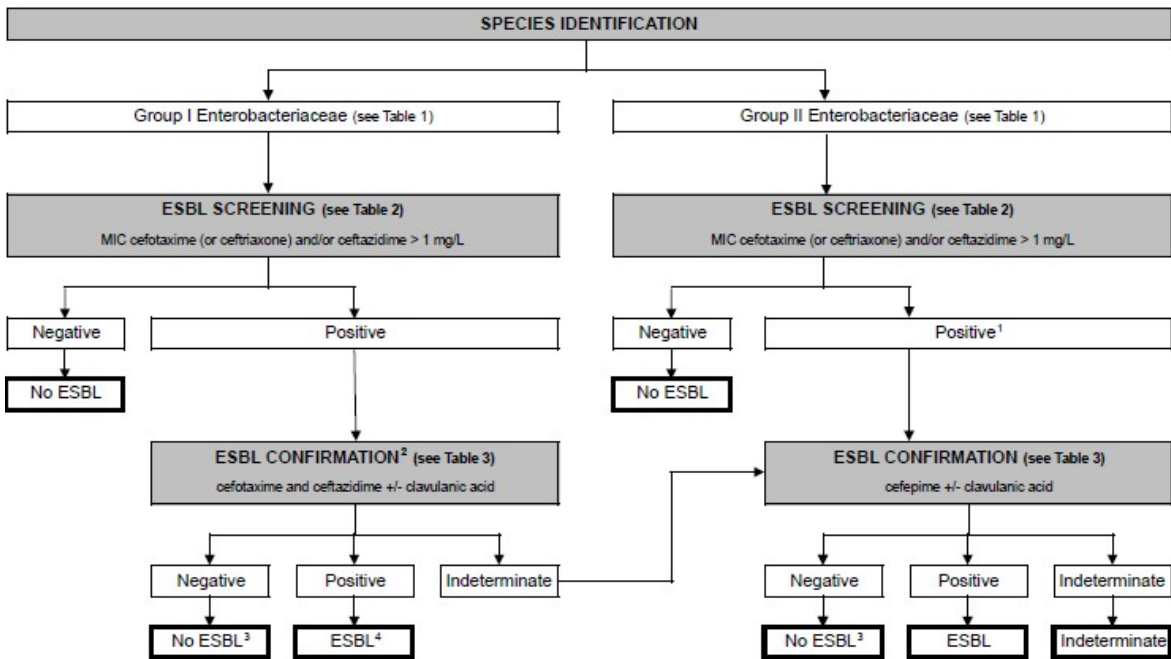
NB: de kosten voor deze extra platen zijn niet begroot binnen het PPO. Toepassen van deze extra platen dient daarom in overleg met het RZN te gebeuren.

Bijlage 1.1

Detectie ESBL volgens NVMM richtlijn HRMO: Laboratory detection of highly resistant microorganisms*

<http://www.nvmm.nl/richtlijnen/hrmo-laboratory-detection-highly-resistant-microorganisms>

Figure 1. Algorithm for the detection of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in Enterobacteriaceae



1 Derepressed chromosomal AmpC beta-lactamase gene may result in false-positive result.

2 If ceftioxaone MIC ≥ 16 mg/L, then ESBL confirmation should additionally be performed with cefepime as indicator cephalosporin.

3 Inhibitor-resistant class D (OXA) ESBL can not be excluded.

4 Hyperproduction of K1 beta-lactamase in *Klebsiella oxytoca* may result in a false-positive result. A positive test result for ceftazidime is indicative of ESBL production.

* De cefalosporine-clavulaanzuur interactie voor ESBL-confirmatie uit de NVMM richtlijn wordt in het PPO uitgevoerd met disks.

Tabel 1. Classificatie van Enterobacteriaceae volgens aanwezigheid van chromosomale AmpC beta-lactamases

Group I ¹	Group II ²
<i>Escherichia coli</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.	<i>Providencia</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.	<i>Hafnia alvei</i>
	<i>Serratia</i> spp.

¹ Group I: Chromosomal AmpC beta-lactamases uncommon or absent

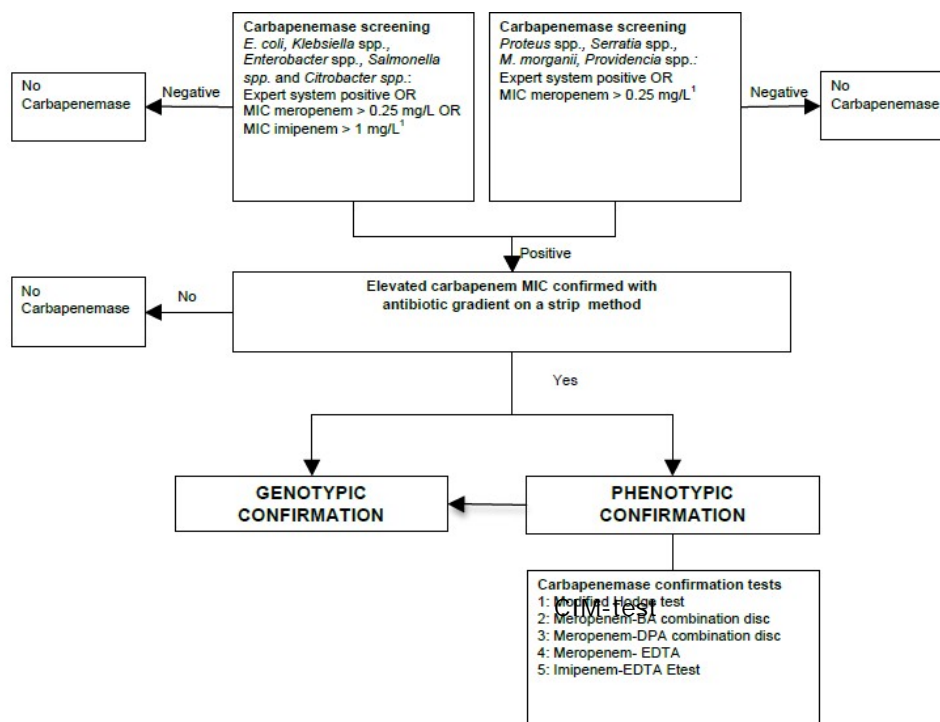
² Group II: Chromosomal AmpC beta-lactamases common

Bijlage 1.2

Detectie CPE volgens NVMM richtlijn HRMO: Laboratory detection of highly resistant microorganisms

<http://www.nvmm.nl/richtlijnen/hrmo-laboratory-detection-highly-resistant-microorganisms>

met de CIM-test ipv oorspronkelijk genoemde fenotypische testen



BA = boronic acid derivative; DPA = dipicolinic acid; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; MIC = minimal inhibitory concentration

¹ The zone diameter screening breakpoint for meropenem has been set at < 24 mm with a disc content of 10 ug. For *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. the zone diameter screening breakpoint for imipenem has been set at < 22 mm with a disc content of 10 ug

Bijlage 1.3

Codeboek voor data structuur inzenden door MML aan RIVM

Kolomnaam	Beschrijving	Antwoordopties	Format	Opmerking
monsternr	Monsternummer van het MML waarmee het monster/isolaat teruggevonden kan worden	vrije tekst/nummer	Tekst/ nummer	Het MML mag zelf beslissen om het isolaat volgnummer in het monsternummer te verwerken of het monsternummer en het isolaatvolgnummer apart aan te leveren
isolaatvolgnr	Volgnummer van het isolaat	1 t/m 5	Nummer	Het MML mag zelf beslissen om het isolaat volgnummer in het monsternummer te verwerken of het monsternummer en het isolaatvolgnummer apart aan te leveren
verpleeghuis	Naam van verpleeghuis	vrije tekst	Tekst	
studienummer	Samenvoeging van regionummer (R), verpleeghuisnummer (V) en clientvolgnummer (C)	RxxVxxCxx, met x een getal tussen 0-9	Tekst	Indien het niet mogelijk is om het in het RxxVxxCxx format aan te leveren, dan mag het studienummer ook aangeleverd worden door de volgende 3 kolommen (regionaal_znwnr, verpleeghuisnr, clientvolgnr) in te vullen, zodat het studienummer alsnog samengesteld kan worden door het RIVM
regionaal_znwnr	Nummer van regionaal zorgnetwerk (RZN): elk van de 10 RZN krijgt een eigen nummer toegekend	01 t/m 10 01 = Noord Nederland 02 = Euregio Zwolle 03 = GAIN 04 = Utrecht 05 = Noord Holland Oost – Flevoland 06 = Noord Holland West 07 = Holland West 08 = Zuidwest Nederland 09 = Noord-Brabant	Tekst	Indien het studienummer (RxxVxxCxx) al ingevuld is, is deze kolom optioneel

Kolomnaam	Beschrijving	Antwoordopties	Format	Opmerking
		10 = LINK		
verpleeghuisnr	Nummer van verpleeghuis: ieder deelnemend verpleeghuis krijgt een door het RZN toegekend nummer	01 t/m 30	Tekst	Indien het studienummer (RxxVxxCxx) al ingevuld is, is deze kolom optioneel
clientvolgnr	Nummer van de cliënt: random selectie bewoners in steekproef zoals door RZN getrokken	01 t/m 80	Tekst	Indien het studienummer (RxxVxxCxx) al ingevuld is, is deze kolom optioneel
afnamedatum	Datum van afname materiaal	dd-mm-yyyy	Datum	
ontvangstdatum	Datum van inzetten materiaal	dd-mm-yyyy	Datum	
groeiconrole	Beoordeling van de groeiconrole (troebelheid niet- selectief vloeibaar aankweekmedium en bloedagarplaat (indien aankweek niet troebel))	wel groei / geen groei	Tekst	Nodig om de betrouwbaarheid van de monsterafname te kunnen beoordelen en zodoende het juiste ESBL- en CPE-percentages op verpleeghuisniveau te kunnen berekenen (de noemer)
organisme	Resultaat Maldi-Tof species identificatie	naam bacteriestam voluit bij Enterobacteriaceae, 'geen groei Enterobacteriaceae' invullen bij geen groei verdachte kolonies op de	Tekst	Indien de groeiconrole geen groei laat zien, dan leeg laten Indien de species identificatie door de Maldi-Tof onzeker is (een paar nauw-verwante species zal niet altijd goed onderscheiden kunnen worden,

Kolomnaam	Beschrijving	Antwoordopties	Format	Opmerking
		ESBL-selectieve ChromAgar™ plaat		zoals <i>Enterobacter kobei</i> en <i>E. cloacae</i>), dan alleen de genus naam invullen (bijv. <i>Enterobacter</i> spp.)
conclusie_ESBL	Conclusie ESBL confirmatie/eindinterpretatie	positief / negatief / onzeker	Tekst	Indien geen enkel organisme of een niet-Enterobacteriaceae organisme geïdentificeerd, dan leeg laten
conclusie_CPE	Conclusie CPE confirmatie (CIM test)	positief / negatief	Tekst	Indien geen enkel organisme of een niet-Enterobacteriaceae organisme geïdentificeerd, dan leeg laten
TypeNed_ID	Type-Ned ID nummer (startend met 220xxxxx)	nummer (startend met 220xxxxx)	Nummer	Alleen invullen indien het isolaat CPE positief is
Extra benodigde data bij afwijking van het PPO labprotocol				Onderstaande kolommen in oranje hoeven alleen ingevuld te worden door MMLs die afwijken van het PPO labprotocol door ook gebruik te maken van CARBA- en/of OXA48-selectieve platen
MIC_mero_ESBL	Meropenem MIC op ESBL-selectieve plaat (ChromAgar™)	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer het isolaat CPE bevestigd is
MIC_mero_CARBA	Meropenem MIC op CARBA-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een CARBA-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is
MIC_mero_OXA48	Meropenem MIC op OXA48-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een OXA48-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is
MIC_cftx_CARBA	Cefotaxim MIC op CARBA-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een CARBA-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is
MIC_cftx_OXA48	Cefotaxim MIC op OXA48-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een OXA48-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is
MIC_cftz_CARBA	Ceftazidim MIC op CARBA-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een CARBA-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is
MIC_cftz_OXA48	Ceftazidim MIC op OXA48-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een OXA48-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is
MIC_cftr_CARBA	Ceftriaxon MIC op CARBA-	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een CARBA-selectieve

Kolomnaam	Beschrijving	Antwoordopties	Format	Opmerking
	selectieve plaat			plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is én cefotaxim en ceftazidim niet zijn getest op een CARBA-selectieve plaat
MIC_cftr_OXA48	Ceftriaxon MIC op OXA48-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een OXA48-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is én cefotaxim en ceftazidim niet zijn getest op een OXA48-selectieve plaat
MIC_cfpd_CARBA	Cefpodoxim MIC op CARBA-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een CARBA-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is én cefotaxim en ceftazidim niet zijn getest op een CARBA-selectieve plaat
MIC_cfpd_OXA48	Cefpodoxim MIC op OXA48-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een OXA48-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is én cefotaxim en ceftazidim niet zijn getest op een OXA48-selectieve plaat
MIC_cfpi_CARBA	Cefepime MIC op CARBA-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een CARBA-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is én cefotaxim en ceftazidim niet zijn getest op een CARBA-selectieve plaat
MIC_cfpi_OXA48	Cefepime MIC op OXA48-selectieve plaat	MIC-waarde	Tekst	Alleen invullen wanneer een OXA48-selectieve plaat is gebruikt én het isolaat CPE bevestigd is én cefotaxim en ceftazidim niet zijn getest op een OXA48-selectieve plaat

Bijlage 2: Basiskarakteristieken verpleeghuis vragenlijst

Via een online vragenlijst worden deze basis karakteristieken van verpleeghuizen verzameld door het regionale zorgnetwerk die deelnemen aan het PPO. Indien mogelijk worden de vragen ook beantwoord voor niet-deelnemende verpleeghuizen (daarbij zijn de eerste twee vragen de minimale vereiste)..

Vereist voor deelnemende huizen:

Regionaal zorgnetwerk nummer (01 t/ 10):

Verpleeghuisnummer (01 t/m 30):

Totaal aantal bedden (dd. Januari 2018):

Aantal bedden per specialisme (dd januari 2018)

- o Somatiek
- o Revalidatie
- o Psychogeriatric
- o Eerstelijnsverblijf
- o Anders, namelijk

In huidige clientengroep aantal bekende dragers van (of infectie met) BRMO in afgelopen 12 maanden:

- o ESBL-producerende Enterobacteriaceae (ESBL)
- o Carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae (CPE)/ carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (CRE)
- o Anders, namelijk

Hoe zijn deze bekende BRMO dragers geregistreerd?

- o Gelabeld in systeem
- o Vermeld in individuele cliënt dossiers
- o Beiden
- o Anders, namelijk

Is er een actieve infectiecommissie?

- o Ja
- o Nee
- o Onbekend

Indien aanwezigheid van een actieve infectiecommissie, hoe vaak komt deze bij elkaar in de koude fase (geen uitbraak)

- o 1x per week
- o 1x per maand
- o 1x per kwartaal
- o 1x per jaar
- o Anders, namelijk

Indien een actieve infectiecommissie, hoe vaak komt deze bij elkaar in de warme fase (tijdens een uitbraak):

- o 1x per week
- o 1x per maand
- o 1x per kwartaal

- 1x per jaar
- Anders, namelijk

Heeft het verpleeghuis contact met een deskundige infectiepreventie?

- Ja
- Nee
- Onbekend

Indien contact met een deskundige infectiepreventie, is dit middels een vast contract of op ad hoc wijze?

- Vast contract
- Ad hoc
- Onbekend

Indien contact met een deskundige infectiepreventie, wanneer vindt dit contact plaats (meerder opties mogelijk)?

- Bij een uitbraak
- Voor scholing
- Middels audits
- Anders, namelijk....

Heeft het verpleeghuis te maken gehad met een uitbraak/verspreiding van BRMO gehad in de afgelopen 12 maanden?

- Nee
- Ja, een ESBL uitbraak
- Ja, een CPE/CRE uitbraak
- Ja, anders namelijk....

Bijlage 3: Registratieformulier voor cliëntgegevens

Datum meetdag (dd/mm/jjjj): __ / __ / ____ (opname < 2dgn: exclusie)

Studienummer R__V__C
R=regionaal zorgnetwerk 01 t/m 10;
V=verpleeghuis 01 t/m 30 (binnen 1 RZN)
C=cliënt 01 t/m 40 binnen 1 verpleeghuis

Geboortjaar:

Geslacht:
 man vrouw

Indicatie op dag van registratie:
 Somatiek Geriatrische revalidatiezorg Psychogeriatric
Eerstelijnsverblijf Anders, namelijk

Bekende drager van, of infectie met, BRMO (in periode van 12 maanden voorafgaand aan de meetdag):
 ja namelijk: nee onbekend
 ESBL-producerende Enterobacteriaceae (ESBL)
 Carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae (CPE)/
carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (CRE)
 anders, namelijk ...

Antibioticagebruik op de dag van registratie:

O Ja O Nee O onbekend

Indien ja:

Middel	Toedienings- vorm	Hoeveelheid	Frequentie per dag	Reden	Diagnose groep bij anatomische locatie
1	<input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Anders, nl ...			<input type="checkbox"/> profylaxe <input type="checkbox"/> (zorg)infectie	<input type="checkbox"/> Urinewegen <input type="checkbox"/> Geslachtsorgane n <input type="checkbox"/> Huid of wond <input type="checkbox"/> Luchtwegen <input type="checkbox"/> Gastro- intestinaal <input type="checkbox"/> Oog <input type="checkbox"/> Oor, neus of mond <input type="checkbox"/> Postoperatief <input type="checkbox"/> Tuberculose <input type="checkbox"/> Systemische infectie <input type="checkbox"/> Onbekende koorts <input type="checkbox"/> Anders, namelijk...
2.	<input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Anders, nl ...			<input type="checkbox"/> profylaxe <input type="checkbox"/> (zorg)infectie	<input type="checkbox"/> Urinewegen <input type="checkbox"/> Geslachtsorgane n <input type="checkbox"/> Huid of wond <input type="checkbox"/> Luchtwegen <input type="checkbox"/> Gastro- intestinaal <input type="checkbox"/> Oog <input type="checkbox"/> Oor, neus of mond <input type="checkbox"/> Postoperatief <input type="checkbox"/> Tuberculose <input type="checkbox"/> Systemische infectie <input type="checkbox"/> Onbekende koorts <input type="checkbox"/> Anders, namelijk...

X (in online vragenlijst wordt optie geboden meer antibioticain te vullen.	O PO O IV O Anders, nl ...			O profylaxe O(zorg)infectie	O Urinewegen O Geslachtsorganen O Huid of wond O Luchtwegen O Gastro-intestinaal O Oog O Oor, neus of mond O Postoperatief O Tuberculose O Systemische infectie O Onbekende koorts O Anders, namelijk...
--	-------------------------------------	--	--	--------------------------------	---

Bijlage 4: Tabel power berekening benodigde aantallen puntprevalentiemeting

Power (%)	Zekerheid (%)	Prevalentie (%)	Benodigde aantallen
80	95	7	1.276
80	95	10	865
80	95	13	643

Deze tabel geeft de benodigde aantallen weer om de prevalentie van een jaar vast te stellen. Met 4.420 cliënten is het mogelijk om met een hoge power (>80%) en zekerheid (95%) de nationale prevalentie van 2018 vast te stellen.

Bijlage 5: Tabel power berekening benodigde aantallen
trendanalyse

Power (%)	Zekerheid (%)	Prevalentie (%)	Toename/ afname (%)	Benodigde aantallen (afname)	Benodigde aantallen (toename)
80	70	8	1	4.893	5.485
80	95	8	1,5	4.688	5.567
80	95	10	1,5	5.853	6.690
80	95	10	2	3.211	3.838
80	70	10	1,1	4.987	5.500
70	85	10	1,1	5.454	6.015
60	90	10	1,1	5.095	5.619

Bijlage 6: Tabel verpleeghuiskarakteristieken lage vs hoge prevalentie

Verpleeghuis karakteristieken	LTCF <5% (N=46 (%)) ^b	LTCF ≤10% (N=77 (%)) ^c	LTCF >10% (N=37 (%)) ^d	p-waarde <5% vs >10%	p-waarde ≤5% vs >10%
Aantal bedden (mediaan [IQR])	88 [63 – 133]	93 [65 – 135]	120 [63 – 155]	0,379 ^g	0,451 ^g
Aantal cliënten (mediaan [IQR])	30 [26 – 36]	30 [26 – 36]	30 [25 – 37]	0,852 ^g	0,737 ^g
Regio (n (%))				0,973 ^f	0,916 ^f
Noord Nederland	3 (6)	5 (6)	3 (7)		
EuregioZwolle	1 (2)	3 (4)	0 (0)		
GAIN	3 (6)	5 (6)	4 (10)		
Utrecht	3 (6)	5 (6)	4 (10)		
Noord Holland West	5 (10)	8 (10)	4 (10)		
Noord Holland Oost-Flevoland	3 (6)	4 (5)	2 (5)		
Holland West	11 (23)	17 (21)	9 (22)		
Zuidwest NL	6 (13)	12 (15)	8 (20)		
Noord Brabant	9 (19)	15 (18)	5 (12)		
LINK	5 (8)	8 (10)	2 (5)		
Indicatie aantal bedden (mediaan [IQR])					
Revalidatie	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0,087^g	0,067^g
ELV	0 [0 – 2]	0 [0 – 2]	0 [0 – 4]	0,349 ^g	0,279 ^g
Somatiek	21 [0 -36]	38 [15 – 52]	39 [17 – 53]	0,084^g	0,080^g
Psychogeriatric	59 [41 – 92]	59 [40 – 95]	64 [30 – 86]	0,389 ^g	0,517 ^g
Anders	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0,777 ^g	0,301 ^g
Infectie preventie commissie (IPC) aanwezig				NA	0,219 ^f
Ja	46 (100)	72 (94)	34 (92)		
Nee	0 (0)	2 (3)	3 (8)		
Onbekend	0 (0)	3 (4)	0 (0)		
IPC contact koude fase per jaar (<5 vs >10: 1 missende waarde; ≤10 vs >10: 4 missende waarden)				NA	0,555 ^f
Geen IPC contact	0 (0)	2 (3)	3 (8)		
<4	5 (11)	5 (7)	1 (3)		
4 – 6	29 (64)	50 (69)	25 (68)		
>6	11 (24)	16 (22)	8 (22)		
IPC contact warme fase per week (<5 vs >10: 11 missende waarden; (≤10 vs >10: 15 missende waarden)				0,210 ^f	0,369 ^f

Verpleeghuis karakteristieken	LTCF <5% (N=46 (%)) ^b	LTCF ≤10% (N=77 (%)) ^c	LTCF >10% (N=37 (%)) ^d	p-waarde <5% vs >10%	p-waarde ≤5% vs >10%
Geen IPC contact	0 (0)	2 (3)	3 (9)		
>1	11 (30)	20 (31)	8 (23)		
1	5 (14)	10 (16)	6 (17)		
<1	11 (30)	16 (25)	5 (14)		
Situatie afhankelijk	10 (27)	16 (25)	13 (37)		
Contact deskundige infectiepreventie (DI)				0,771 ^f	1 ^f
Ja	44 (96)	72 (94)	35 (95)		
Nee	1 (2)	3 (4)	2 (5)		
Onbekend	1 (2)	2 (3)	0 (0)		
Wijze van DI contact (<5 vs >10: 4 missende waarde; ≤10 vs >10: 10 missende waarden)				0,594 ^e	0,258 ^e
Contract	36 (82)	59 (86)	26 (74)		
Ad hoc	8 (18)	10 (15)	9 (26)		
Reden voor DI contact (ja,%) ^a (≤10 vs >10: 1 missende waarden)					
Uitbraak	37 (80)	61 (80)	34 (92)	0,211 ^f	0,170^f
Scholing	34 (72)	54 (71)	24 (65)	0,514 ^e	0,652 ^e
Audits	25 (54)	45 (59)	22 (60)	0,807 ^e	1 ^e
IPC overleg	17 (37)	25 (33)	14 (38)	1 ^f	0,759 ^e
Vragen	6 (13)	9 (12)	2 (5)	0,289 ^f	0,336 ^f
ESBL dragers bekend 1y voor studie				0,404 ^e	0,975 ^e
Nee of onbekend	24 (52)	33 (43)	15 (41)		
Ja	22 (48)	44 (57)	22 (60)		
Aantal ESBL dragers bekend tot 1 jaar voor studie (mediaan [IQR]) (<5 vs >10: 13 missende waarden; ≤10 vs >10: 15 missende waarden)	1 [0 -2]	1 [0 -2]	2 [0 - 3]	0,112^g	0,230 ^g
CPE dragers bekend tot 1 jaar voor studie				NA	NA
Nee of onbekend	46 (100)	75 (100)	37 (100)		
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Aantal CPE dragers bekend tot 1 jaar voor studie (mediaan [IQR]) (<5 vs >10: 13 missende waarden; ≤10 vs >10: 15 missende waarden)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	NA	NA
BRMO uitbraak tot 1 jaar voor studie				0,319 ^f	0,010^f
Nee of onbekend	45 (98)	76 (99)	34 (92)		

Verpleeghuis karakteristieken	LTCF <5% (N=46 (%)) ^b	LTCF ≤10% (N=77 (%)) ^c	LTCF >10% (N=37 (%)) ^d	p-waarde <5% vs >10%	p-waarde ≤5% vs >10%
Ja	1 (2)	1 (1)	3 (8)		
BRMO uitbraak type tot 1 jaar voor studie				NA	NA
ESBL	1 (2)	1 (1)	1 (3)		
MRSA	0 (0)	0 (0)	1 (3)		
Anders	0 (0)	0 (0)	1 (3)		
Geen	45 (98)	76 (99)	34 (92)		
Wijze registratie van BRMO dragers (ja, %) ^a					
Client dossier	41 (89)	71 (92)	35 (95)	0,453 ^f	1 ^f
Label in systeem	16 (35)	22 (29)	9 (24)	0,429 ^e	0,801 ^e
Speciaal register	3 (7)	5 (7)	2 (5)	1 ^f	1 ^f

ELV: eerstelijnsverblijf; IQR: interkwartielafstand

p-waarde = NA: bij deze variabelen is geen toets uitgevoerd gezien één of meerdere categorieën 0 observaties betroffen.

De dikgedrukte getallen geven aan dat de univariate analyse tussen lage en hoge ESBL-E prevalentie een p-waarde van <0,2 geeft en om deze reden de variabele is meegenomen in de multi-variate analyse.

^a Meerdere opties waren mogelijk

^b Twee huizen met een prevalentie <5% hebben geen basiskarakteristieken ingevuld

^c Vijf huizen met een prevalentie ≤10% hebben geen basiskarakteristieken ingevuld

^d Vier huizen met een prevalentie >10% hebben geen basiskarakteristieken ingevuld

^e Chi-Square Test behalve wanneer anders aangegeven

^f Fisher's Exact Test

^g Mann-Whitney U test

Bijlage 7: Tabel aantal huizen met hoge prevalentie

Regionaal zorgnetwerk	Aantal huizen >10% (%)	Aantal huizen >10% (≥20 cliënten, %)	Aantal huizen getypeerd
Noord Nederland	4/16 (25,0)	3/8 (37,5)	4/16 (25,0)
Euregio Zwolle	0/5 (0)	0/3 (0)	0 (0)
GAIN	8/19 (42,1)	4/9 (44,4)	8/19 (42,1)
Utrecht	5/11 (45,5)	4/9 (44,4)	5/11 (45,5)
Noord Holland Oost- Flevoland	4/12 (33,3)	4/12 (33,3)	5/12 (41,7)
Noord Holland West	2/6 (33,3)	2/6 (33,3)	2/6 (33,3)
Holland West	11/29 (37,9)	9/26 (34,6)	11/29 (37,9)
Zuidwest NL	9/24 (37,5)	8/20 (40,0)	10/24 (41,7)
Noord-Brabant	5/23 (21,7)	5/20 (25,0)	6/23 (26,1)
LINK	3/14 (21,4)	2/10 (20,0)	2/14 (20,0)
Totaal	51/159 (32,1)	41/123 (33,3)	53/159 (33,3)

Bijlage 8: Tabel verpleeghuis karakteristieken deelnemende en niet-deelnemende verpleeghuizen

Verpleeghuis karakteristieken	Deelnemende verpleeghuizen (N=144)^b	Niet-deelnemende verpleeghuizen (N=37)	p-waarde
Aantal bedden (mediaan [IQR])	84 [55 – 140]	96 [40 – 173]	0,876 ^c
Indicatie aantal bedden (mediaan [IQR])			
Revalidatie	0 [0 – 0]	0 [0 – 16]	0,142 ^c
ELV	0 [0 – 2]	0 [0 – 1]	0,909 ^c
Somatiek	21 [0 – 41]	18 [0 – 42]	0,997 ^c
Psychogeriatric	52 [32 – 88]	60 [35 – 98]	0,494 ^c
Anders	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0,814 ^c
Infectiepreventie commissie (IPC) aanwezig			0,002^d
Ja	134 (93)	28 (76)	
Nee	7 (5)	9 (24)	
Onbekend	3 (2)	0 (0)	
IPC contact koude fase per jaar (4 missende waarden)			0,003^d
Geen IPC contact	7 (5)	9 (24)	
<4	8 (6)	1 (3)	
4 – 6	96 (69)	24 (65)	
>6	29 (21)	3 (8)	
IPC contact warme fase per week (15 missende waarden)			0,003^e
Geen IPC contact	7 (5)	9 (24)	
<1	24 (19)	1 (3)	
1	19 (15)	4 (11)	
>1	44 (34)	13 (35)	
Situatie afhankelijk	35 (27)	10 (27)	
Contact deskundige infectiepreventie (DI)			0,818 ^d
Ja	136 (94)	35 (95)	
Nee	6 (4)	1 (3)	
Onbekend	2 (1)	1 (3)	
Wijze van DI contact (15 missende waarden)			0,006^e
Contract	100 (78)	17 (53)	
Ad hoc	29 (22)	15 (47)	
Reden voor DI contact ^a (1 missende waarde)			
Uitbraak	122 (85)	33 (92)	0,419 ^d
Scholing	91 (64)	24 (67)	0,735 ^e
Audits	81 (57)	23 (64)	0,431 ^e
IPC overleg	43 (30)	4 (11)	0,021^e

Verpleeghuis karakteristieken	Deelnemende verpleeghuizen (N=144) ^b	Niet-deelnemende verpleeghuizen (N=37)	p-waarde
Vragen	15 (10)	2 (6)	0,530 ^d
ESBL dragers bekend 1 jaar voor studie			0,301 ^e
Ja	76 (53)	16 (43)	
Nee of onbekend	68 (47)	24 (57)	
Aantal ESBL-E dragers bekend tot 1 jaar voor studie (mediaan [IQR]) (19 missende waarden)	1 [0 – 2]	1 [0 – 2]	0,602 ^c
CPE dragers bekend tot 1 jaar voor studie			1,000 ^d
Ja	2 (1)	0 (0)	
Nee of onbekend	142 (99)	37 (100)	
Aantal CPE dragers bekend tot 1 jaar voor studie (mediaan [IQR]) (19 missende waarden)	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	NA
BRMO uitbraak tot 1 jaar voor studie			0,633 ^d
Ja	5 (4)	2 (5)	
Nee of onbekend	139 (97)	35 (95)	
BRMO uitbraak type tot 1 jaar voor studie			0,233 ^d
Geen uitbraak of onbekend	139 (97)	35 (95)	
ESBL	3 (2)	0 (0)	
MRSA	1 (1)	1 (3)	
Anders	1 (1)	0 (0)	
Type uitbraak onbekend	0 (0)	1 (3)	
Wijze registratie van BRMO dragers ^a			
Client dossier	135 (94)	35 (95)	1,000 ^d
Label in systeem	37 (26)	9 (24)	0,864 ^e
Speciaal register	7 (5)	0 (0)	0,348 ^d

ELV: eerstelijnsverblijf; IQR: interkwartielafstand

^a Meerdere opties waren mogelijk

^b Vijftien huizen hebben geen basiskarakteristieken ingevuld

^c Mann-Whitney U test

^d Fisher's Exact Test

^e Chi-Square Test

p-waarde = NA: bij deze variabelen is geen toets uitgevoerd gezien één of meerdere categorieën 0 observaties betroffen.

Bijlage 9: Tabel cliëntkarakteristieken ESBL-positieve vs ESBL-negatieve cliënten

Cliënt karakteristieken (N=949)	ESBL negatief (N = 891)	ESBL positief (N = 58)	p-waarde
Leeftijd (gemiddelde (SD)) (1 missende waarde)	84,9 (8,2)	84,3 (9,1)	0,568 ^a
Verdeling van leeftijdsgroepen bewoners n (%) (1 missende waarde)			0,931 ^b
<65	18 (2)	1 (2)	
65 – 74	82 (9)	6 (10)	
75 – 84	283 (30)	19 (33)	
85 – 90	277 (29)	15 (26)	
≥90	230 (24)	17 (29)	
Geslacht (7 missende waarden)			0,096^b
Vrouw	611 (69)	34 (59)	
Man	273 (31)	24 (41)	
Indicatie aantal bedden (2 missende waarden)			<0,001^c
Revalidatie	31 (3)	1 (2)	
ELV	0 (0)	0 (0)	
Somatiek	261 (29)	37 (64)	
Psychogeriatric	588 (66)	19 (33)	
Anders	9 (1)	1 (2)	
BRMO in afgelopen jaar			<0,001^c
Ja	11 (1)	6 (10)	
Nee of onbekend	880 (99)	52 (90)	
ESBL bekend afgelopen jaar			<0,001^c
Ja	9 (1)	6 (10)	
Nee of onbekend	882 (99)	52 (90)	
Antibiotica tijdens dag van monsterafname (11 missende waarden)			0,034^c
Nee	849 (96)	53 (91)	
Ja, 1 antibioticum	30 (3)	4 (7)	
Ja, 2 antibiotica	1 (0)	1 (2)	

ELV: eerstelijnsverblijf; SD: standaarddeviatie

De dikgedrukte getallen geven aan dat de univariate analyse tussen ESBL-E positief en negatief een p-waarde van <0,2 geeft en om deze reden de variabele is meegenomen in de multi-variate analyse.

^a T-test

^b Chi-Square Test

^c Fisher's Exact Test

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag