

Gefedereerde data-analyse: katalysator voor beter antibiotic stewardship vanaf de geboorte

Niek Achten, Marleen van Doorn, Joany Zachariasse, Jan van den Brand, Roel Streefkerk, Jurriaan de Steenwinkel, Annemarie van Rossum, Jaap van Hellemond

Samenvatting

Antibiotic stewardship bij kinderen is van uitzonderlijk belang. Hun kwetsbaarheid voor een ernstig ziektebeloop en het moeilijke onderscheid tussen bacteriële en niet-bacteriële ziektebeelden leiden tot laagdrempelig voorschrijven van antibiotica, ondanks groeiend bewijs voor nadelige effecten op lange termijn. Een sprekend voorbeeld is de antibiotische overbehandeling van pasgeborenen wegens het risico op vroeg-neonatale sepsis. Inzicht in indicaties en antibioticumgebruik bij dergelijke populaties is essentieel om beter te kunnen sturen op goed antibioticumgebruik. Een doeltreffende analyse is hiervoor noodzakelijk; deze wordt echter bemoeilijkt door gebrekkige data-uitwisseling tussen verschillende disciplines, zorgcentra en instanties, maar ook door (terecht) toenemende maatregelen om privacy en dataveiligheid te waarborgen. Gefedereerde data-analyse is een innovatieve wijze van dataverzameling en -analyse, die geschikt is om deze drempels weg te nemen. Bij deze methode worden alleen geaggregeerde informatie of analyseresultaten centraal verzameld en geanalyseerd, een veelbelovende manier om antibioticumgebruik in relatie tot indicaties, infecties en interventies multicenter te onderzoeken. Interdisciplinaire samenwerking is hierbij essentieel. Recent is een dergelijke samenwerking gestart met de “Samenwerking Infectieziekten” (SGF, NVMM, NVII), die als voorbeeld gefedereerde data-analyse gaat toepassen om antibioticumgebruik bij pasgeborenen te verbeteren.

Summary

Antibiotic stewardship among the pediatric population is of utmost importance. Children are susceptible to a severe course of disease, and difficulties in separating bacterial from non-bacterial causes result in a low threshold for prescribing antibiotics, despite growing evidence of negative sequelae later in life. A clear example is the antibiotic overtreatment of newborns

due to risk for early neonatal sepsis. Insight into antibiotic treatment and reasons for it in populations like newborns is essential for enabling better use of antibiotics. This requires effective analysis, which is currently hindered by inadequate exchange of data between specialties, centers of care and institutions, but also by increasing privacy and data-security policies. Federated data-analysis is an innovative architecture for data collection and data analysis, which is suitable to remove these obstacles. With this method, only aggregated information or analysis results are being collected and analysed centrally. This makes it a promising way to investigate the use of antibiotics in relation to reasons, infections and interventions. Interdisciplinary collaboration will be essential to accomplish it. As an example, we recently started such a collaboration with “Samenwerking Infectieziekten (SGF, NVMM and NVII), which will use federated data-analysis to improve the use of antibiotics in the newborn population.

Antibioticumgebruik bij kinderen: een uitdaging

Aan jonge kinderen worden bovengemiddeld vaak antibiotica voorgeschreven, met name in de eerste levensjaren [1,2]. Klinisch onderscheid tussen bacte-

Erasmus MC Rotterdam, afdeling Kindergeneeskunde:
dr. N.B. Achten, aios en postdoc onderzoeker,
dr. J.M. Zachariasse, aios en postdoc onderzoeker,
prof. dr. A.M.C. van Rossum, kinderarts-infectioloog/
immunoloog en hoogleraar kinderinfectieziekten.
Erasmus MC Rotterdam, Research Suite:
dr. J.A.J.G. van den Brand, data steward.
Erasmus MC Rotterdam, afdeling Medische
Microbiologie en Infectieziekten: M.C. van Doorn,
data engineer, dr. H.R.A. Streefkerk, arts-microbioloog
en chief medical information officer (CMIO)
Samenwerking Infectieziekten, dr. J.E.M. de
Steenwinkel, arts-microbioloog, dr. J.J. van Hellemond,
parasitoloog. Correspondentieadres: dr. N. Achten
(n.achten@erasmusmc.nl).

riële en virale infecties of niet-infectieuze ziektebeelden is vaak lastig. Omdat een gemiste bacteriële infectie bij jonge kinderen snel in ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit kan uitmonden, worden antibiotica relatief laagdrempelig voorgeschreven. Er is veelal sprake van onnodig of onjuist antibioticumgebruik, met negatieve gevolgen.

Een voorbeeld hiervan is het gebruik van breed-spectrumantibiotica in de eerste dagen na geboorte, vanwege de verdenking of het risico op vroeg-neonatale sepsis. De aanwezigheid van een bacteriële infectie is bij een pasgeborene moeilijk te onderscheiden van normale fysiologie passend bij het aanpassen aan de nieuwe situatie (bekend als neonatale transitie) of niet-infectieuze oorzaken, zoals persisterende pulmonale hypertensie. In Nederland wordt circa 4 procent van de Nederlandse geboortepopulatie al in de eerste levensdagen antibiotisch behandeld [3]. Daadwerkelijke systemische bacteriële infectie is na geboorte zeldzaam (0,5 tot 1 per 2000 levendgeborenen), maar kan in zeer korte tijd levensbedreigend worden. Om die reden wordt laagdrempelig met toediening van breed-spectrumantibiotica begonnen, vaak (conform richtlijnen) op basis van risicofactoren alleen, dus in afwezigheid van symptomen. Het gevolg is een extreme overbehandeling: voor elke positieve bacteriële kweek ontvangen circa 40 tot 200 pasgeborenen intraveneuze breed-spectrumantibiotische therapie, die vervolgens 1,5 tot wel 7 dagen wordt gecontinueerd [3,4]. De schadelijke invloed hiervan is groot; nog los van onnodige medische handelingen en ziekenhuisopnames zijn de gevolgen voor de microbiota aanzienlijk en tot ver in het eerste levensjaar aangetoond [5]. Antibioticumgebruik vroeg in het leven, ook alleen in de eerste levensweek, is sterk gecorreleerd met een scala aan negatieve gezondheidsuitkomsten, waaronder astma en allergieën, waarbij een causaal verband waarschijnlijk wordt geacht [6-9]. Hoewel de bijdrage van specifiek deze overbehandeling aan de toenemende resistentieproblematiek niet goed te kwantificeren valt, is deze naar alle waarschijnlijkheid aanzienlijk: het betreft wijdverspreide, breed-spectrumtherapie in een ziekenhuissetting, bij een patiëntenpopulatie die nog een leven te gaan heeft.

Moeizame analyse

Bovengenoemde voorbeelden en getallen zijn

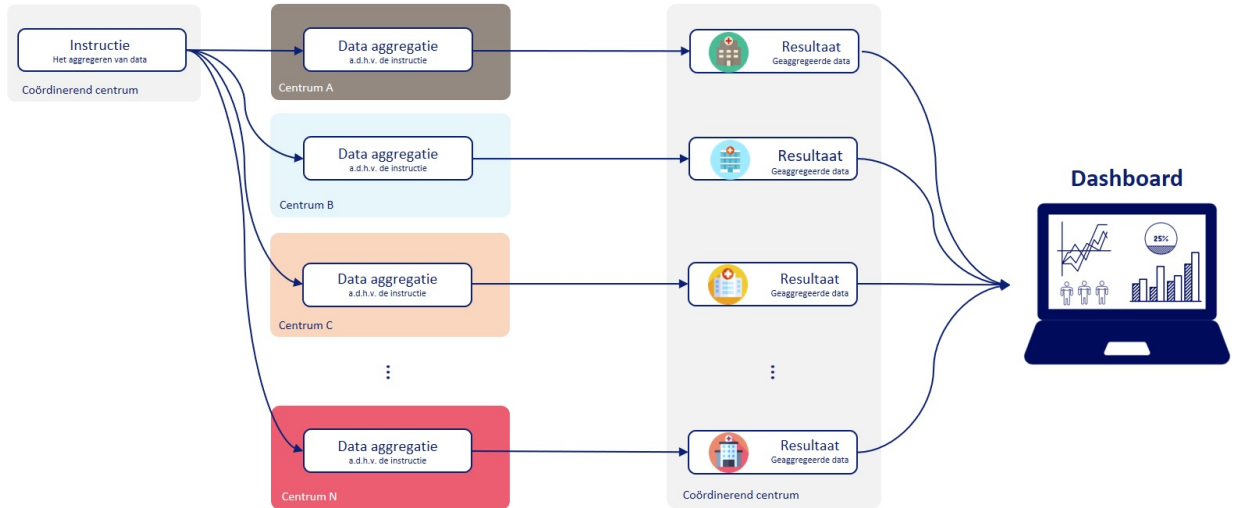
alarmerend op zichzelf, met een belangrijke kanttekening: het betreft grove schattingen, steekproeven of eenmalige meetmomenten, bij gebrek aan structurele analyse van data. Voor bijvoorbeeld pasgeborenen wordt al enige tijd vanuit het veld gerapporteerd dat er (te) veel antibiotica worden voorgeschreven maar dat dit als gevolg van bestaande richtlijnen en ontbrekende data moeilijk is bij te sturen. Er zijn recentelijk interventies ontwikkeld die verbetering kunnen geven, maar de data-infrastructuur om implementatie te kunnen evalueren ontbreekt. Sinds dit jaar weten we door een steekproef dat er grote praktijkvariatie bestaat in antibioticumgebruik/-voorschrift tussen ziekenhuizen, wat de mogelijkheid tot leren van *best practices* aannemelijk maakt [3]. Gezien de zeer lage incidentie van daadwerkelijke vroeg-neonatale sepsis, is grootschalige tot landelijke analyse van deze problematiek vereist. Tot op heden stuit men dan op bekende maar hardnekkige problematiek: een veelvoud van elektronisch patiëntendossier (EPD)- en laboratoriumsystemen en -definities, onvoldoende semantische standaardisatie (eenheid van taal), eisen omtrent betrouwbaarheid bij data-uitwisseling, en een gebrek aan mankracht om gestructureerd en duurzaam data te verzamelen en uit te wisselen. Dergelijke problematiek beperkt zich niet tot de geboortezorg, en zeker niet tot onze landsgrenzen. Ook internationaal is behoefte aan systemen die deze drempels wegnemen en adequate analyse en verbetering van antibioticumgebruik bij kinderen mogelijk maken.

Gefedereerde data-analyse

Een veelbelovende oplossingsrichting voor de ondervonden drempels is te vinden in de toepassing van gefedereerde data-analyse. Deze techniek nam een eerste vlucht tijdens de Covid-19-epidemie en staat sindsdien meer in de belangstelling. Er zijn diverse vormen van toepassingen in de zorg mogelijk, maar in de kern hebben ze één eigenschap gemeen: data die potentieel herleidbaar zijn tot de individuele patiënt blijven binnen de zorgcentra waarin die data zijn vastgelegd, de data-analyse vindt plaats binnen dit zorgcentrum; alleen geaggregeerde informatie of analyseresultaten worden centraal verzameld en geanalyseerd. In tegenstelling tot de klassieke multicentrum data-analyse, waarbij individuele data centraal worden verzameld en geanalyseerd, wordt er bij gefedereerde data-analyse geen individuele

Figuur 1. *Overzicht van een gefedereerde data-analyse*

Fase 1: Opstellen van instructies **Fase 2:** Uitvoeren van de instructies op lokale data **Fase 3:** Verzamen en analyseren van de geaggregeerde data in centrale h



patiëntinformatie tussen centra uitgewisseld en hebben onderzoekers geen inzage in individuele patiëntinformatie. Dit maakt *data-overdracht-overeenkomsten* overbodig en vergemakkelijkt toetsing van het onderzoek.

Gefedereerde data-analyse binnen een samenwerkingsverband van diverse zorgcentra kent drie hoofdfasen (zie *figuur 1*). In de eerste fase van gefedereerde data-analyse stelt het coördinerend centrum een generieke instructie op voor zowel het verzamelen en formatteren als het analyseren van de data in het lokale centrum. Het coördinerend centrum verstuurt deze instructie naar alle deelnemende zorgcentra. Een voorbeeld van een instructie in het kader van het antibioticumgebruik bij pasgeborenen is het verzamelen van het aantal pasgeborenen, het uitrekenen van het percentage waarbij is gestart met antibiotica, en het aantal positieve en negatieve bloedkweken in deze populatie. Indien er onderscheid gemaakt moet worden tussen bijvoorbeeld prematuur en niet-prematuur pasgeborenen, dan moet dit aan de instructie worden toegevoegd. In de tweede fase heeft elk zorgcentrum lokaal de data op dezelfde manier geformatteerd en voert de ontvangen instructies uit binnen hun eigen afgeschermd digitale onderzoekomgeving. In het voorbeeld worden nu het aantal positieve bloedkweken en het aantal pasgeborenen waarbij er antibiotica zijn gegeven, geteld en opge-

slagen. Vervolgens kunnen deze gegevens samen in een tabel worden samengevoegd en worden opgeslagen zonder dat ze tot de patiënt herleidbaar zijn. In de derde fase worden resultaten van de analyse per centrum, zoals het totale aantal positieve bloedkweken per periode, naar de centrale data workspace van het coördinerend centrum gestuurd. Het coördinerend centrum verzamelt en analyseert deze resultaten, bijvoorbeeld in een meta-analyse. Ook kan benchmarking worden verricht en kunnen resultaten in een overzicht worden teruggekoppeld aan de deelnemende zorgcentra. Zo kunnen zorgcentra bijvoorbeeld zien of ze in verhouding veel of weinig antibiotica voorschrijven aan pasgeborenen, en kan het effect van interventies worden geëvalueerd. Gefedereerde data-analyse kent uitdagingen, zeker binnen de zorg. Zo is het opzetten van de gefedereerde analyse, het stroomlijnen en automatiseren van de drie fasen technisch complex. Deze generieke manier van dataverwerking is alleen mogelijk als de data op eenzelfde manier zijn gestructureerd binnen de afzonderlijke zorgcentra. Om data te structureren moet er gewerkt worden aan een gemeenschappelijk datamodel en -schema en aan gemeenschappelijke datasemantiek, data lineage en aan één data service level agreement (in de *kadertekst op pagina 128* staat een toelichting bij deze begrippen).

Datamodel - De dataproducent beheert en publiceert een beschrijving van het datamodel dat de datagebruiker kan inzien. Een voorbeeld van een datamodel is het Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Model (CDM). Dit is een gestandaardiseerd format om observationele gezondheidsdata in een gemeenschappelijke structuur te beschrijven.

Dataschema - Het dataschema bevat metadata over de data-elementen binnen een systeem of database. Het definieert de betekenis, structuur en relaties tussen de data-elementen. Voor gezondheidsdata zou het schema gegevens als medisch dossiernummer, diagnosecodes et cetera en de respectievelijke definities bevatten. Hierbij wordt volgens de FAIR principes gewerkt.

Datasemantiek - Datasemantiek beschrijft de set van termen voor concepten in een domein. Voor gezondheidsdata bevat deze onderwerpen zoals medische terminologieën, codesystemen en vocabulaires. Bijvoorbeeld, het WHO Drug Dictionary is een vocabulaire die gebruikt wordt om medicatiegegevens te beschrijven. Het OMP CDM maakt gebruik van gestandaardiseerde vocabulaires om consistente representatie van gezondheidsconcepten mogelijk te maken.

Data service level agreement - De data-SLA geeft een beschrijving van de minimale datakwaliteit voor het dataproduct, wanneer de data beschikbaar gemaakt worden, en voor welke toepassingen de data geschikt zijn, bijvoorbeeld voor ontwikkeling en retrospectief wetenschappelijk onderzoek, klinische evaluatie en testen van applicaties, productieapplicaties en patiëntenzorg.

Data lineage - De data lineage geeft aan waar de data geproduceerd zijn, wie verantwoordelijk is voor de verzameling en wie de beoogde datagebruikers zijn.

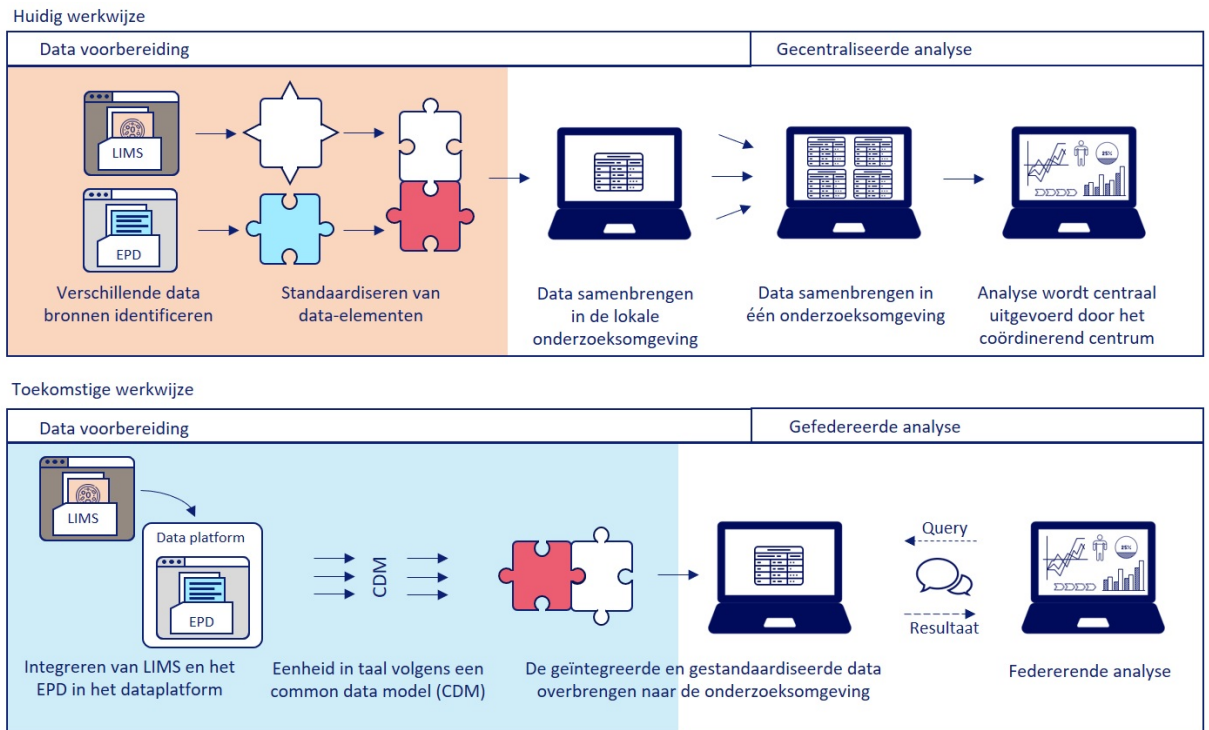
om delen van de data te structureren op basis van vragen uit het veld. Tijdens het proces kan er worden geïnvesteerd in het stroomlijnen en automatiseren van data-aanvragen, zodat gefedereerde analyseprojecten sneller en goedkoper mogelijk gemaakt kunnen worden.

De voorgestelde toekomstige werkwijze verschilt op twee punten wezenlijk van de huidige werkwijze (zie *figuur 2 op pagina 129*). Het is allereerst niet meer noodzakelijk om voor iedere studie de databronnen apart te identificeren en de data te standaardiseren (oranje); in de toekomstige werkwijze zullen de data in één gestandaardiseerd dataplatform te vinden zijn (blauw). Data zullen echter vanuit verschillende bronsystemen worden opgevraagd. Voor de medische microbiologie zijn deze data in de meeste centra niet direct uit het EPD te extraheren. Vanuit de verschillende bronsystemen zullen de data samengebracht moeten worden binnen het lokale zorgcentrum. Dit alles vereist een uitgebreid protocol voor kwaliteitscontrole, zowel door het lokale team als op centraal niveau. Uiteraard is het noodzakelijk dat het coördinerend centrum over een goede ICT-infrastructuur en informatica-afdeling beschikt. Ten tweede is voor een gefedereerde analyse binnen de datavoorbereiding het standaardiseren van de data vereist. Wanneer bijvoorbeeld gebruik wordt gemaakt van gegevens uit het EPD kan informatie op zeer veel manieren weergegeven worden. Het is dan van belang dat er afspraken worden gemaakt over datastandaarden zoals het te gebruiken bestandsformaat, en de datatypen en -structuur van de benodigde variabelen (eenheid van taal). Er zijn verschillende zogeheten *common data models* ontwikkeld voor toepassing op biomedische data, zoals OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership) en i2b2 (Informatics for Integrating Biology and the Bedside).

De groeifondssubsidie Health Research Infrastructure (Health-RI) is in Nederland leidend in het ontwikkelen van de techniek en juridische kaders voor het hergebruik van patiëntinformatie uit de EPD's voor onderzoek met de gefedereerde databasestructuur [10]. Eenvoudig hergebruik van data uit EPD's biedt ongekende mogelijkheden, maar kent in de huidige situatie ernstige beperkingen voor onderzoek naar infectieziekten. De benodigde infectieziekten-specifieke invulling (eenheid van taal, common data model en ontsluiting van data uit de laboratorium-informatiemanagementsystemen (LIMS) van de

Om dit allemaal in één keer te organiseren zijn er grote investeringen nodig. Dat is niet haalbaar voor de meeste zorginstellingen. Daarom is het aan te raden

Figuur 2. Verschillen in de werkwijze tussen huidige en toekomstige data-analyse



microbiologische laboratoria) zal nog verder ontwikkeld moeten worden. Daarvoor is inzet vanuit het vakgebied zelf noodzakelijk, maar dergelijke algemene investeringen zijn vaak moeilijk te financieren.

Gefedereerde data-analyse en Samenwerking Infectieziekten

Tot voor kort was er in Nederland geen organisatie die richting kon geven aan de integrale zorg rondom infectieziekten én de belangen van de betrokkenen, inclusief patiënten, kon behartigen. In het voorjaar van 2022 heeft een aantal partijen daarom de handen ineengeslagen. Dit leidde tot de Samenwerking Infectieziekten, een organisatie waarin de Nederlandse Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de stichting Samenwerkende Gezondheidsfondsen (de overkoepelende organisatie van de 22 Nederlandse gezondheidsfondsen) met financiële ondersteuning door de Immunis Foundation, gezamenlijk streven naar

het verlagen van de druk van infectieziekten en de resistentieproblematiek op de samenleving. Samenwerking Infectieziekten wil de samenwerking stimuleren tussen professionals, patiënten en beleidsmakers en van meerwaarde zijn voor bestaand beleid en bestaande instanties. Samenwerking Infectieziekten omvat diverse werkstromen, waaronder de *werkstroom onderzoek*. De werkstroom onderzoek wil onder andere met de gefedereerde database-structuurmethode bijdragen aan de uitgangspunten van de Samenwerking Infectieziekten (duurzaam, complementair, verbindend en gericht op structuren die belangrijk zijn, maar die tot nu toe niet te realiseren waren). Met de betrokkenen zullen de volgende punten gezamenlijk verder ontwikkeld worden: de eenheid van taal, het common data model en ontsluiting van data uit microbiologische laboratoriumsystemen. De werkstroom onderzoek van de Samenwerking Infectieziekten zal daarvoor in de komende jaren diverse *proof of concept studies* ondersteunen (de procedure voor aanvragen is nog in ontwikkeling).

Van gefedereerde data-analyse naar antibiotic stewardship: de BioticaBarometer

De verbetering van antibioticumgebruik bij pasgeborenen leent zich bij uitstek voor het pionieren en doorontwikkelen van gefedereerde data-analyse binnen deze samenwerkingsverbanden. Binnen regio Rijnmond is een ziekenhuisoverstijgend project gestart (BioticaBarometer) om gestructureerd en uniform het antibioticumgebruik en de relatie met infectiedruk bij pasgeborenen te evalueren [11]. De naam BioticaBarometer verwijst naar het gefedereerd verzamelen van data over antibioticumgebruik en in de toekomst ook over probioticumgebruik, waarbij de analyses van die data regelmatig worden gerapporteerd aan de deelnemende centra. Dit project wordt gefinancierd door de Stichting BeterKeten van de zes ziekenhuizen in de regio Rijnmond, die samenwerking rondom patiëntenzorg, en wetenschappelijk onderzoek in de regio groot Rijnmond faciliteert en stimuleert. Hierin zal structurele benchmarking plaatsvinden, en zullen in eerste instantie drie interventies ter verbetering worden geïmplementeerd en geëvalueerd: de implementatie van een risicocalculator om onnodige start van antibiotica terug te dringen, het gebruik van procalcitonine als biomarker om antibiotica vroeg te kunnen staken, en een intraveneus-orale switch om patiëntvriendelijker te kunnen uitbehandelen waar nodig. Deze interventies zijn landelijk toepasbaar en de ambities zijn dan ook om dit uit te breiden naar een landelijke dekking. Gefedereerde data-analyse maakt dit alles mogelijk, door geautomatiseerde en geüniformeerde data-extractie terwijl privacy gewaarborgd is en logistieke bezwaren tot een minimum beperkt worden. Uiteraard vereist dit een nauwe samenwerking tussen een veelvoud aan disciplines, zowel klinisch (kinderartsen, apothekers, arts-microbioloog, internist-infectiologen), als niet-klinisch zoals *privacy security officers*, informatietechnologen, statistici, onderzoekers, overheidsinstanties en (ziekenhuis)bestuurders.

Financiering vanuit publieke en private fondsen zal doorslaggevend zijn om gefedereerde data-analyse als katalysator te laten fungeren. De urgentie van het probleem maar ook het enthousiasme uit deze verschillende invalshoeken om dit probleem om te lossen, bieden vertrouwen dat dit gaat lukken. Door de gefedereerde data-analyse methode toe te passen bij het BioticaBarometerproject, wordt het pad geëffend voor andere studies waarbij hergebruik van patiënt- en

laboratoriuminformatie de nieuwe standaard kan worden voor onderzoek naar infectieziekten.

Dankwoord

Het gehele BioticaBarometerproject wordt uitgevoerd onder leiding van dr. G.T. Tramper, Franciscus Gasthuis; prof. dr. F.P. Plotz, Amsterdam UMC; dr. E. Ista, prof. dr. A.M.C. van Rossum, dr. N.B. Achten, allen Erasmus MC; en promovendus drs. L. van Veen, Franciscus Gasthuis.

Referenties

1. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, et al. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1308-16.
2. Dekker ARJ, Verheij TJM, van der Velden AW. Antibiotic management of children with infectious diseases in Dutch Primary Care. *Fam Pract*. 2017;34(2):169-74.
3. van Veen LEJ, van der Weijden BM, Achten NB, et al. Incidence of Antibiotic Exposure for Suspected and Proven Neonatal Early-Onset Sepsis between 2019 and 2021: A Retrospective, Multicentre Study. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(6).
4. Benitz WE, Achten NB. Finding a role for the neonatal early-onset sepsis risk calculator. *EClinicalMedicine*. 2020;19:100255.
5. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022;13(1):893.
6. Gold M, Bacharier LB, Hartert TV, Rosas-Salazar C. Use of Antibiotics in Infancy and Asthma in Childhood: Confounded or Causal Relationship? A Critical Review of the Literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024.
7. Oosterloo BC, van Elburg RM, Rutten NB, et al. Wheezing and infantile colic are associated with neonatal antibiotic treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):151-8.
8. Zven SE, Susi A, Mitre E, Nylund CM. Association Between Use of Multiple Classes of Antibiotic in Infancy and Allergic Disease in Childhood. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):199-200.
9. Stromberg Celind F, Wennergren G, Vasileiadou S, Alm B, Goksor E. Antibiotics in the first week of life were associated with atopic asthma at 12 years of age. *Acta Paediatr*. 2018;107(10):1798-804.
10. HealthRI [Available from: <https://www.health-ri.nl>].
11. BeterKeten. BeterKeten subsidie voor verbetering en vermindering antibioticagebruik bij pasgeborenen 2024 [Available from: <https://beterketen.nl/beterketen-subsidie-voor-verbetering-en-vermindering-antibioticagebruik-bij-pasgeborenen>].