

ANALYSE EN TERUGKOPPELING VAN RESISTENTIECIJFERS

Matthijs Oyaert
Supervisie: Apr. W. Laffut
15 mei 2012

Inhoud



- Inleiding
- Vraagstelling
- Literatuur
 - Duplicaat isolaten
 - Frequentie van analyse
 - Aantal isolaten
 - Stratificatie resistentiecijfers
 - Antibiotica en species
 - Additionele berekeningen
- Conclusie



Inleiding

Inleiding

- K.B. 12 februari 2012, art. 2

*“... een bewakingssysteem voor resistentie dat gebaseerd is op laboratoriumgegevens en beheerd wordt door een geneesheer-specialist in de klinische biologie of een apotheker houder van het diploma specialist in de klinische biologie. Dit systeem moet het mogelijk maken **een follow-up en de systematische rapportering over de plaatselijke epidemiologie van de resistente micro-organismen te organiseren ...**”*

- Cumulatief antibiogram

Inleiding

□ (Cumulatief) antibiogram:

- Gevoeligheid MO aan antibiotica
- Begeleiden clinici bij instellen empirische therapie
- Geneesmiddelenformularium
- Opvolgen resistentie

⇒ Gestandaardiseerd en consequent

Inleiding

- Vergelijk tussen verschillende centra (CLSI 2000)
 - i. Weinig vergelijk mogelijk tussen verschillende zorginstellingen omwille van grote **verscheidenheid in berekening** van resistentiecijfers
 - ii. **Té simplistische** berekeningsmethode; met een sterke neiging tot het overschatten van resistentiecijfers
 - Bevestiging door andere studiegroepen
- ⇒ CLSI richtlijn: “*Analysis and presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline- 3th Edition M39-A3 (2009)*”

Inleiding

- Vragenlijst (middel) grote ziekenhuizen
- Conclusie:
 - Verschillende benaderingen voor analyse en terugkoppeling van resistentiecijfers
 - ⇒ Vergelijk van resistentiecijfers tussen de verschillende centra niet gerechtvaardigd
- Aantonen a.d.h.v. fictief cumulatief AB *S. aureus*

Inleiding

Cumulatief AB fictieve *S. aureus*

Opname periode	Isolaat	Hosp. dag	Herkomst	Antibioticagevoeligheid					
				<u>Clin</u>	<u>Ery</u>	<u>Gent</u>	<u>Pen</u>	<u>Oxa</u>	<u>Vanco</u>
1	1	1	Wonde (teen)	S	S	S	R	S	S
	2	4	Bloed	R	R	R	R	R	S
	3	7	Wonde (voet)	R	R	S	R	R	S
	4	13	Wonde (voet)	R	R	R	R	R	S
	5	20	Wonde (teen)	S	S	R	S	R	S
2	6	1	ETA	S	R	R	R	S	S
	7	9	BAL	R	R	S	S	S	S
	8	14	Bloed	R	R	R	R	R	S
	9	23	Wonde (voet)	R	R	S	R	R	S
	10	27	ETA	S	R	R	S	S	S

Inleiding

<u>Ziekenhuis</u>	<u>Kiemen geïncubeerd</u>
Ziekenhuis 1	1,6
Ziekenhuis 2	1,2,3,5,6,7
Ziekenhuis 3	1,2,3,5,6,7,8,9,10
Ziekenhuis 4	1,6
Ziekenhuis 5	1,2,5,6,7,8,10
Ziekenhuis 6	1,2,5,6,7,8,10
Ziekenhuis 7	1,6
Ziekenhuis 8	1,5,6,10
Ziekenhuis 9	1,2,5,6,7,8,10



VRAAGSTELLING

Vraagstelling

- Welke evidentie is er in de literatuur terug te vinden over het cumulatief antibiogram en wat vertelt deze ons over:
 - De inclusie van duplicaat isolaten
 - De frequentie van analyse
 - De stratificatie van resistentiecijfers
 - Het aantal isolaten
 - Antibiotica en species
 - Verdere berekeningen

LITERATUUR

- ☐ **Duplicaat isolaten**
 - ☐ 'Isolate-based'
 - ☐ 'Patient-based'
 - ☐ 'Episode-based'
 - ☐ 'Phenotype -based'
 - ☐ Klinische vs. screeningstalen
- ☐ **Frequentie van analyse**
- ☐ **Aantal isolaten**
- ☐ **Stratificatie van resistentiecijfers**
- ☐ **Antibiotica en species**
- ☐ **Additionele berekeningen en analyses**

Duplicaat isolaten

- Definitie: “***identiek bacterieel species*** geïsoleerd uit een patiënt na een eerste cultuur positief voor dit species”
- Voordeel inclusie
 - Infectiecontrole
 - Verzekering kwaliteit van de zorg binnen het ziekenhuis
 - Detectie zeldzame fenotypes
 - Opvolgen van de ontwikkeling van resistente fenotypes
- Nadeel inclusie
 - overschatten resistentie of gevoeligheid
 - Resistentie: langliggers + complexe behandelingschema's

‘Isolate’ vs. ‘patient-based’

□ *‘Isolate-based’* schattingen

- **Alle** gevoeligheidsresultaten van **alle** isolaten van een species bij een patiënt
- Nadeel: overschatting van resistentie
 - Langliggers
 - Therapiefalen
 - Complexe voorgeschiedenis

□ *‘Patient-based’* schattingen

- Elke patiënt draagt in gelijke mate bij
- Klinisch en epidemiologisch relevant
- Onderverdeling

‘Isolate’ vs. ‘patient-based’ (vb. *S. aureus*)

Isolaat	Hosp. dag	Herkomst	Antibioticagevoeligheid					
			<u>Clin</u>	<u>Ery</u>	<u>Gent</u>	<u>Pen</u>	<u>Oxa</u>	<u>Vanco</u>
1	1	Wonde (teen)	S	S	S	R	S	S
2	4	Bloed	R	R	R	R	R	S
3	7	Wonde (voet)	R	R	S	R	R	S
4	13	Wonde (voet)	R	R	R	R	R	S
5	20	Wonde (teen)	S	S	R	S	R	S

Benadering	Isolaten
Alle isolaten	1,2,3,4,5
Eerste isolaat per patiënt	1
Meest gevoelige interpretatie	1
Meest resistentie interpretatie	2
‘Gemiddelde gevoeligheid’	*

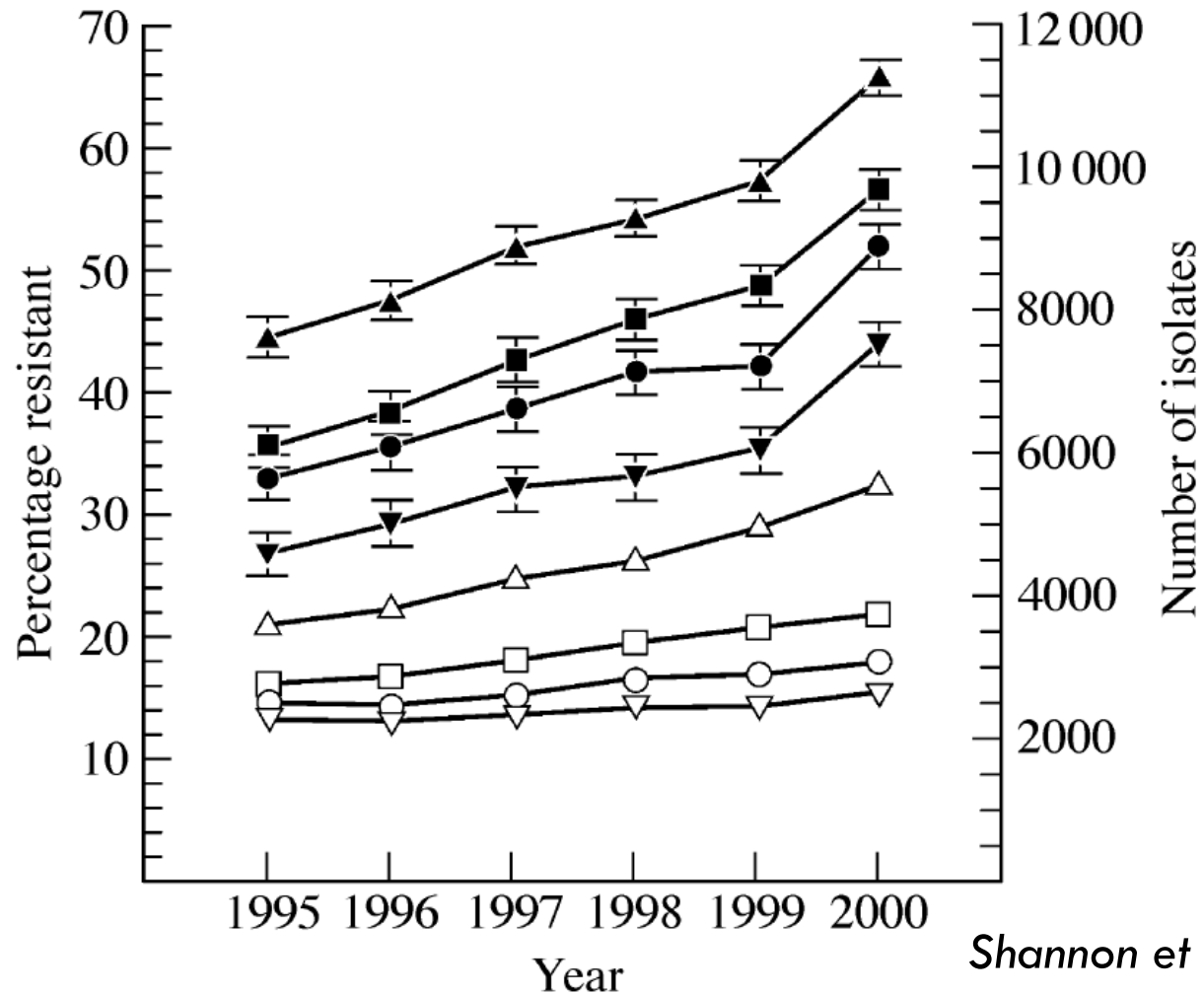
* Berekening gemiddelde gevoeligheid voor elk antibioticum voor alle isolaten van een species

'Episode-based'

□ 'Episode-based' schatting

- Eliminatie volgens een vooraf vastgelegde tijdsperiode binnen dewelke men een isolaat als duplicaat beschouwt
- Studies:
 - *Shannon et al; Rodriguez et al; White et al; Sundqvist et al; Cebrian et al, ...*

‘Episode-based’ (vb. methicilline bij *S. aureus*)



Shannon et al; 2002

‘Episode-based’

□ Conclusie:

- Hoe **groter** het ingestelde tijdsinterval om duplicaten te isoleren, hoe **kleiner** het aantal isolaten in de analyse en hoe **lager** de resistentiecijfers!
- CLSI M39-3A: initiële therapie min. 1^e isolaat per analyse periode te includeren!!

‘Phenotype based’

- Majeur verschil in **één** op voorhand gedefinieerd AB
- Majeur verschil in **om het even** welk AB
- Consecutieve en niet-consecutieve exclusiemanier
 - Consecutief: inclusie wanneer het gevoeligheidsresultaat tussen twee opeenvolgende isolaten verschilt
 - Niet-consecutief: alle isolaten includeren waar er een verschillend resultaat is voor een antibioticum, ongeacht of deze isolaten op elkaar volgen

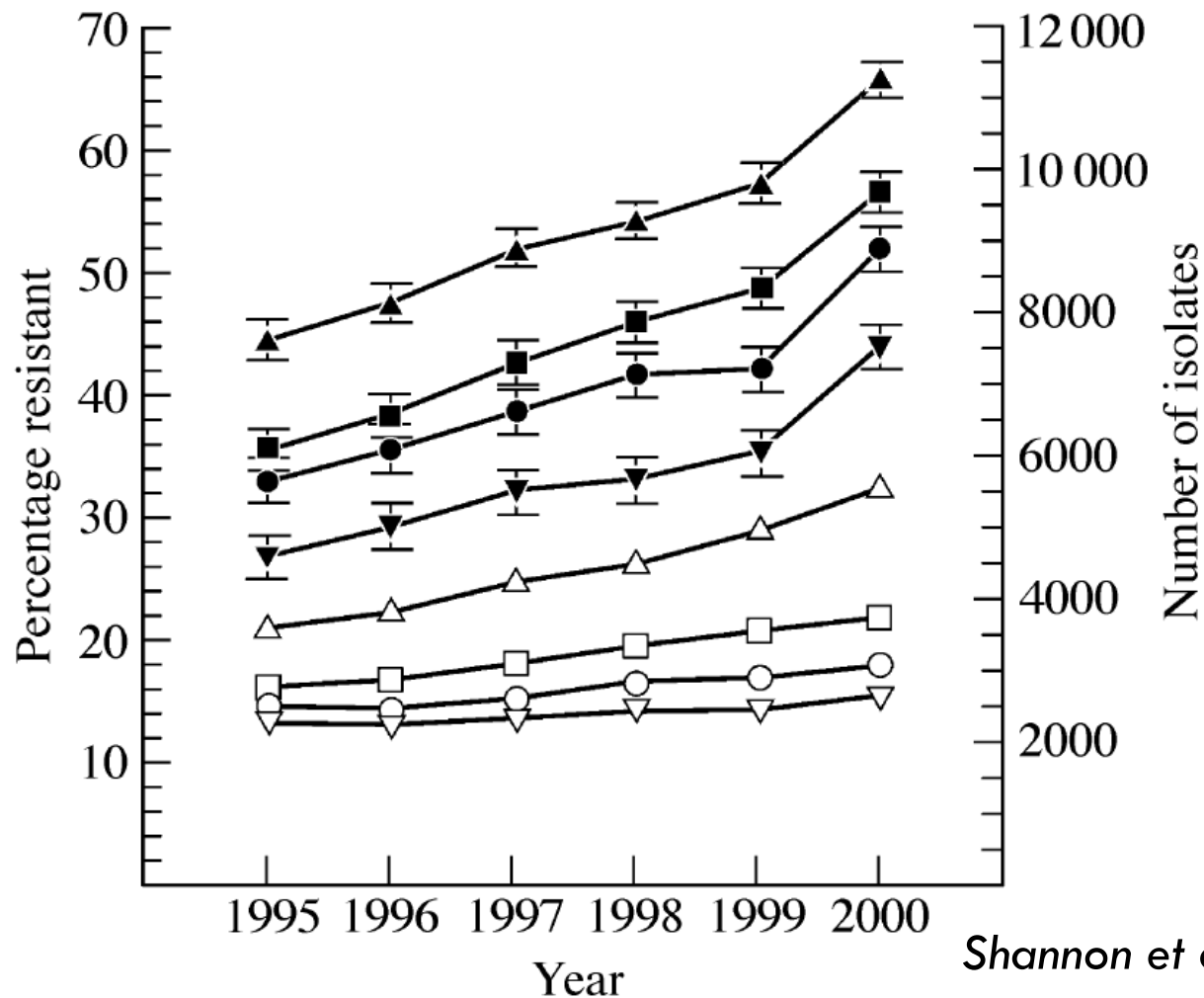
‘Episode’ vs. ‘phenotype-based’

- Complexer te berekenen (t.o.v. *‘patient-based’*)
- Betere weergave resistentieproblematiek ziekenhuis
vb. SA vs. MRSA
- Integratie laboratoriumsoftware

Klinische vs. screeningstalen

- Screeningsprogramma's: MRSA, CPE, ...
 - Hoe frequenter men deze stalen afneemt, hoe groter de invloed op resistentiecijfers
- ⇒ Overschatting resistentie

Klinische vs. screeningstalen (vb. methicilline bij *S. aureus*)



Shannon et al; 2002

Klinische vs. screeningstalen

- Screeningsprogramma's: MRSA, VRE, ...
- Hoe frequenter men deze stalen afneemt, hoe groter de invloed op resistentiecijfers
- ⇒ Overschatting resistentie
- ⇒ CLSI M39-3A: screeningsisolaten **niet** mee te nemen in de analyse van resistentiecijfers!

Conclusie duplicaat isolaten

Conclusie 1:

In het HHZ zullen **duplicaat isolaten** uitgesloten worden indien er **2 majeure of 4 mineure verschillen in gevoeligheidspatroon** waargenomen worden over een tijdsinterval van **één analyseperiode**. Er zal zowel gekeken worden naar het verschil tussen **opeenvolgende** isolaten als naar het **verschil** tussen het **laatste isolaat met het eerste isolaat**

Conclusie 2:

In het HHZ zullen **screeningstalen uit de analyse van resistentiecijfers** uitgesloten worden

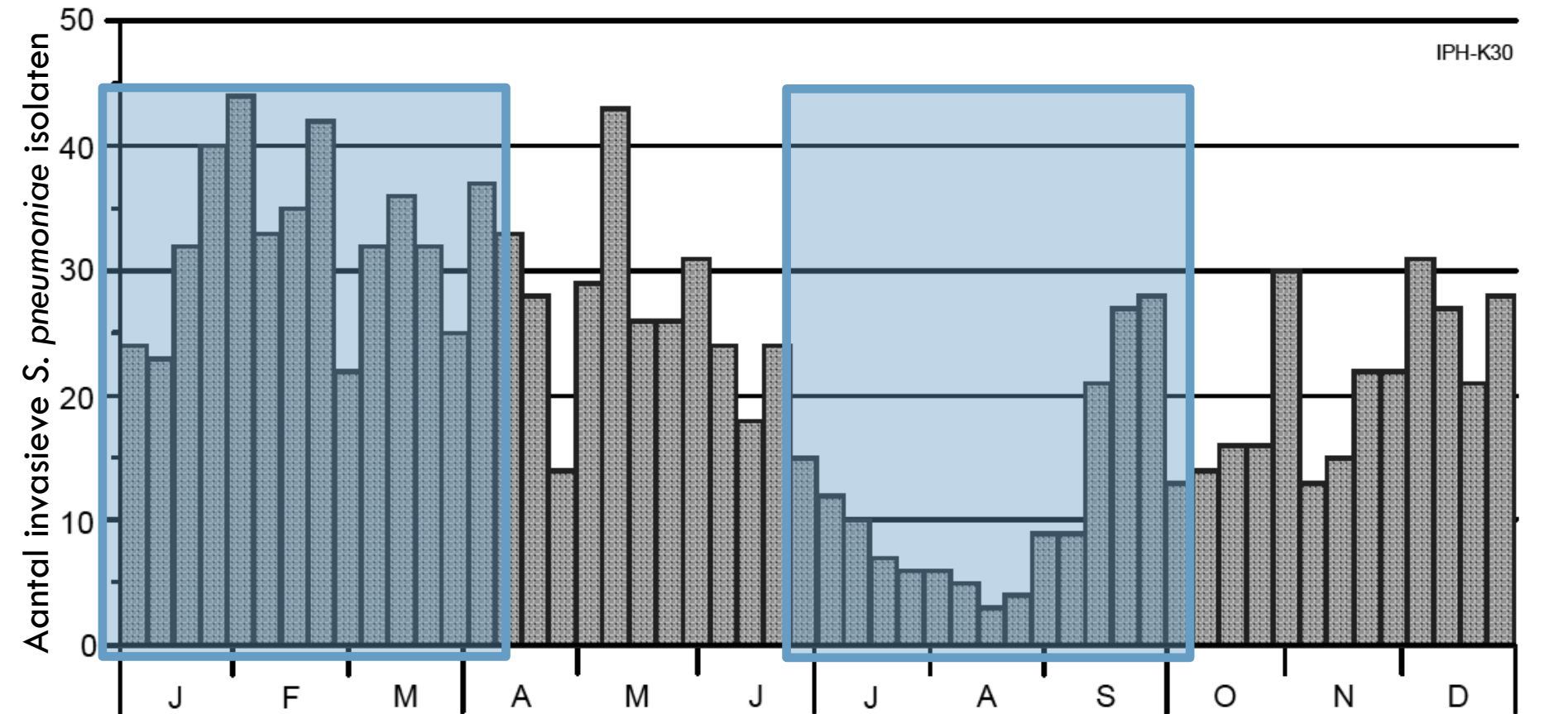
LITERATUUR

- ☐ **Duplicaat isolaten**
- ☐ **Frequentie van analyse**
- ☐ **Aantal isolaten**
- ☐ **Stratificatie van resistentiecijfers**
- ☐ **Antibiotica en species**
- ☐ **Additionele berekeningen en analyses**

Frequentie van analyse

- Afhankelijk van het **doel**
 - CLSI M39-3A: 'minstens 1 x/jaar'
- Meer frequent:
 - Groot aantal isolaten
 - Gevoeligheid aan nieuwe antibiotica
 - Klinisch belangrijke veranderingen in AB gevoeligheid
 - Nadeel:
 - Seizoensvariatie
 - Klein aantal isolaten

Seizoensvariatie



S. pneumoniae peillaboratoria '10

Conclusie frequentie analyse

Conclusie 3:

Omwille van de **seizoensvariatie** in resistentie bij sommige species en de complicatie van een **te klein aantal isolaten** bij frequentere analyse, zal in het HHZ geopteerd worden om de resistentiecijfers **jaarlijks** te analyseren en rapporteren.

Enkel op **specifieke** indicatie zal een tussentijds rapport opgemaakt worden

LITERATUUR

- ☐ **Duplicaat isolaten**
- ☐ **Frequentie van analyse**
- ☐ **Aantal isolaten**
- ☐ **Stratificatie van resistentiecijfers**
- ☐ **Antibiotica en species**
- ☐ **Additionele berekeningen en analyses**

Aantal isolaten

- Over -of onderschatting van resistentie indien het aantal isolaten te hoog of te laag is!
 - CLSI M39-3A: minstens **30 isolaten**
 - Indien kleiner: **groeperen** per genus vb. *Salmonella* spp.
 - Aantal isolaten vermelden (N)
 - Effect aantal isolaten op resistentiecijfers
- ⇒ Hoe meer isolaten; hoe meer betrouwbaar de resistentiecijfers!

Aantal isolaten

Sample Size	Susceptible or Resistant Rate																	
	10%		20%		30%		40%		50%		60%		70%		80%		90%	
10	0	45	3	56	7	65	12	74	19	81	26	88	35	93	44	97	55	100
20	1	32	6	44	12	54	19	64	27	73	36	81	46	88	56	94	68	99
30	2	27	8	39	15	49	23	59	31	69	41	77	51	85	61	92	73	98
40	3	24	9	36	17	47	25	57	34	66	43	75	53	83	64	91	76	97
50	3	22	10	34	18	45	26	55	36	64	45	74	55	82	66	90	78	97
60	4	21	11	32	19	43	28	53	37	63	47	72	57	81	68	89	79	96
70	4	20	11	31	20	42	28	52	38	62	48	72	58	80	69	89	80	96
80	4	19	12	30	20	41	29	52	39	61	48	71	59	80	70	88	81	96
90	5	18	12	30	21	41	30	51	39	61	49	70	59	79	70	88	82	95
100	5	18	13	29	21	40	30	50	40	60	50	70	60	79	71	87	82	95
200	6	15	15	26	24	37	33	47	43	57	53	67	63	76	74	85	85	94
400	7	13	16	24	26	35	35	45	45	55	55	65	65	74	76	84	87	93
600	8	13	17	23	26	34	36	44	46	54	56	64	66	74	77	83	87	92
1000	8	12	18	23	27	33	37	43	47	53	57	63	67	73	77	82	88	92

Conclusie aantal isolaten

Conclusie 4:

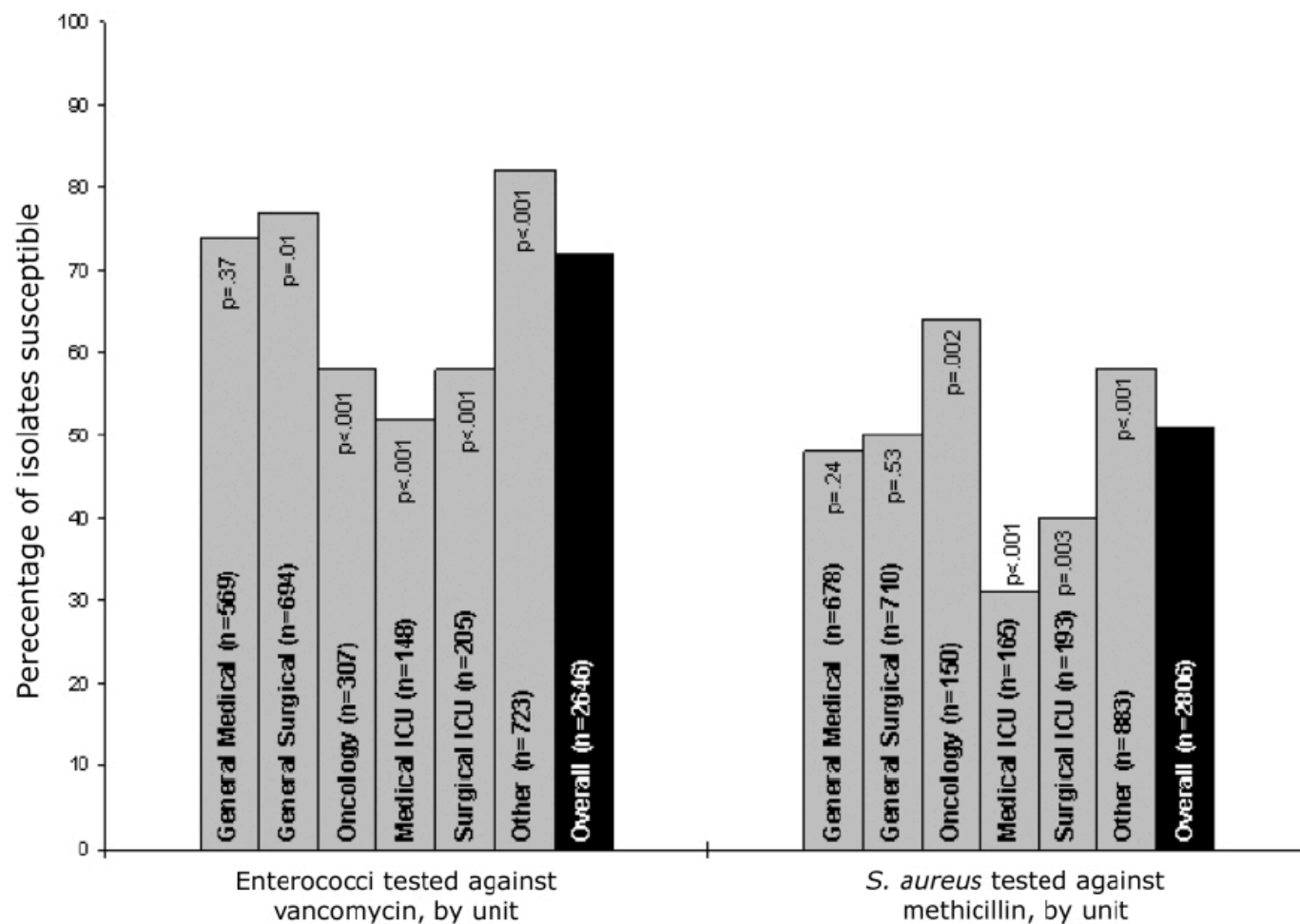
Omwille van de hogere betrouwbaarheid van resistentie-cijfers zullen in het HHZ Lier enkel die species geïncubeerd worden waarvan men **minstens 30 isolaten** heeft. Indien men minder dan 30 isolaten bekomt, zal **gegroepeerd** worden per genus.

Indien dan nog niet aan 30, niet verwerken in de statistiek

LITERATUUR

- ☐ **Duplicaat isolaten**
- ☐ **Frequentie van analyse**
- ☐ **Aantal isolaten**
- ☐ **Stratificatie van resistentiecijfers**
 - ☐ Afdeling
 - ☐ Staaltype
 - ☐ Patiëntengroep
- ☐ **Antibiotica en species**
- ☐ **Additionele berekeningen en analyses**

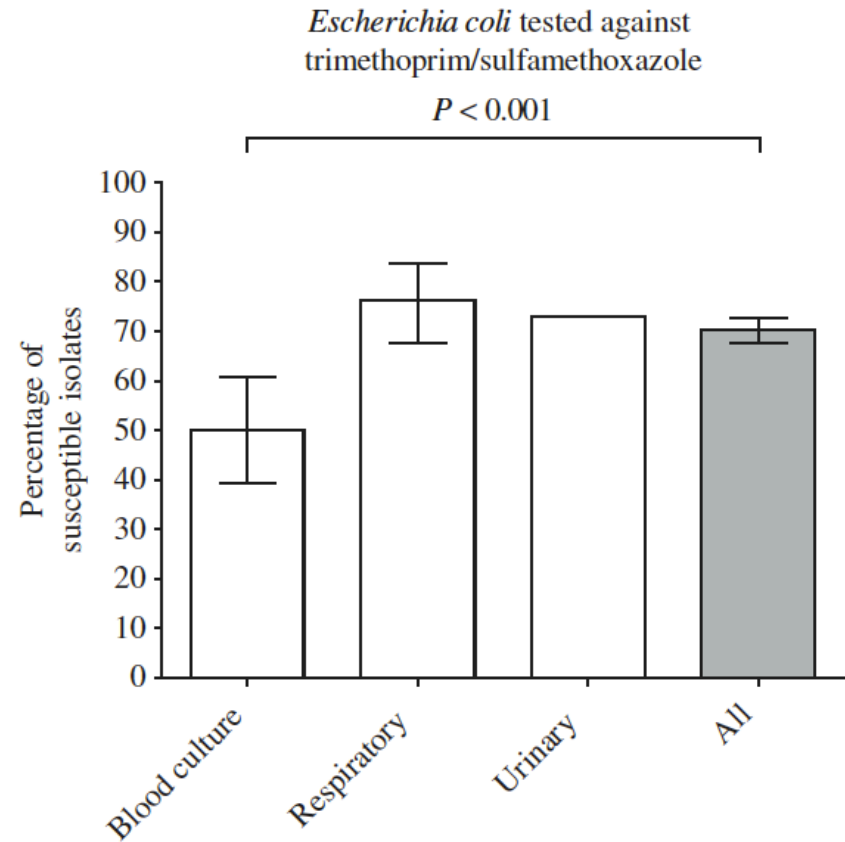
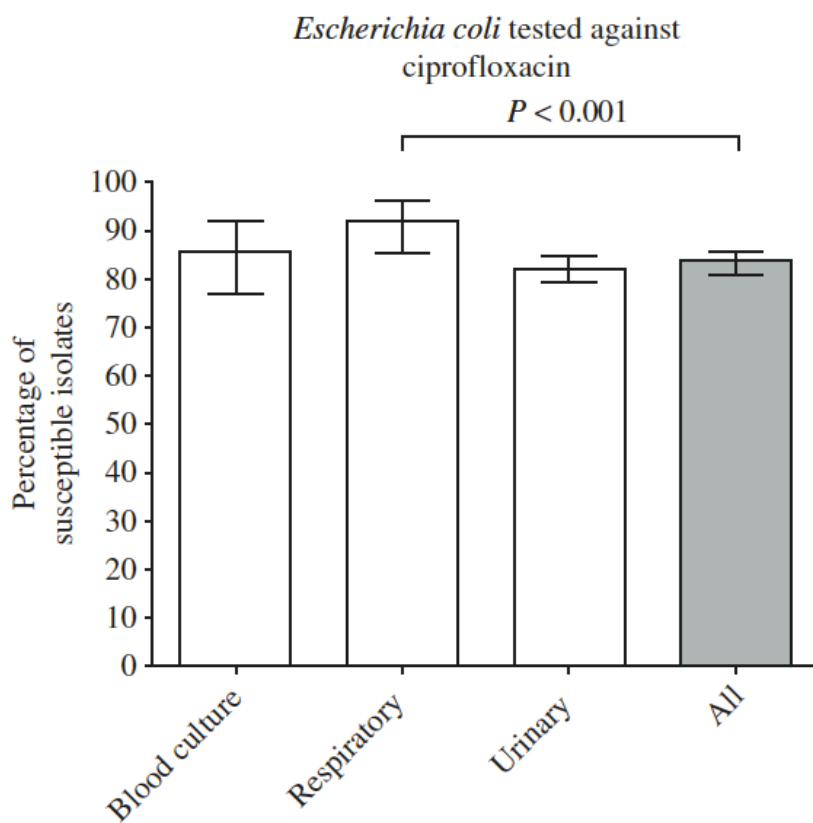
Stratificatie per afdeling



Stratificatie per afdeling

- *Pierson et al; 1992*: respiratoire micro-organismen op IZA **minder** gevoelig aan β -lactam antibiotica t.o.v. niet-IZA afdelingen
- *Kaufman et al; 1998*: % resistentie **hoger** op chirurgische IZA afdeling t.o.v. het totale ZKH antibiogram
- IZA: % resistentie hoger:
 - Gegroepeerd en dichter bij elkaar
 - Hogere vatbaarheid
 - Transfer naar IZA
 - Hoger antibioticaverbruik

Stratificatie per staaltype



Stratificatie per patiëntengroep

□ Bosso et al; 2006

- ⇒ Verschil in gevoeligheid van *Pseudomonas* isolaten bij respiratoire stalen tussen **cystische fibrose** en **niet-cystische fibrose** patiënten.
- ⇒ Enkel significant voor gentamycine, amikacine, tobramycine en levofloxacin

□ Men kan ook stratificeren voor **pediatrische patiënten, transplantpatiënten** of **patiënten met brandwonden**

Stratificatie

□ Voordelen:

- Verschil resistentie tussen de verschillende afdelingen/patiëntengroepen aan te tonen!

□ Nadelen:

- Kleiner aantal isolaten
- Niet realistisch om verschillende empirische therapieën gaan implementeren op de verschillende afdelingen??
- IZA surveillance culturen!!

Conclusie stratificatie

Conclusie 5:

Momenteel wordt enkel gestratificeerd tussen gehospitaliseerde en ambulante patiënten. Op basis van deze CAT zal bij de volgende berekening van resistentiecijfers, naast een globale presentatie, **ook gestratificeerd worden naar IZA, hemoculturen en urinaire stalen** in die mate dat er **meer dan 30 isolaten** zijn. Er zal na 2 jaar geëvalueerd worden of deze stratificatie een meerwaarde kan bieden

LITERATUUR

- ☐ **Duplicaat isolaten**
- ☐ **Frequentie van analyse**
- ☐ **Aantal isolaten**
- ☐ **Stratificatie van resistentiecijfers**
- ☐ **Antibiotica en species**
- ☐ **Additionele berekeningen en analyses**

Antibiotica en species

- CLSI M39-3A: enkel klinisch relevante MO, geïdentificeerd tot op **species** niveau
- Enkel **therapeutisch relevante** antibiotica worden **gerapporteerd**
- Surrogaat antibiotica:
 - Vb. Oxacilline rapporteren indien cefoxitine getest wordt bij stafylokokken
 - Vb. Penicilline rapporteren indien oxacilline getest wordt bij pneumokokken`
- Cumulatief antibiogram => alle antibiotica analyseren

Conclusie species en antibiotica

Conclusie 6:

In het HHZ zullen enkel de **klinisch significante species** met **therapeutisch interessante antibiotica** in de analyse van resistentiecijfers opgenomen worden. In de mate dat er voor andere species meer dan 30 isolaten getest kunnen worden, zullen ook deze species in de analyse opgenomen worden.

LITERATUUR

- ☐ **Duplicaat isolaten**
- ☐ **Frequentie van analyse**
- ☐ **Aantal isolaten**
- ☐ **Stratificatie van resistentiecijfers**
- ☐ **Antibiotica en species**
- ☐ **Additionele berekeningen en analyses**

Additionele berekeningen en analyses

- Percentage gevoeligheid en breekpunten
 - Presentatie als %S
 - Intermediair gevoelige kiemen niet opnemen in analyse
 - Zelfde breekpunten (vb. CLSI vs. EUCAST)

- Individuele vs. gecombineerde gevoeligheidsresultaten
 - Soms: combinatietherapie
 - ⇒ % kiemen gevoelig aan combinatie van antibiotica
 - ⇒ Nuttig indien groot verschil in %S tussen AB afzonderlijk

Gecombineerde gevoeligheidsresultaten

Organism	No. Strains	% Susceptible							
		CIP	CTZ	IMP	TOB	CTZ and/or CIP	IMP and/or CIP	CTZ and/or TOB	IMP and/or TOB
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	814	69	80	79	86	86	84	91	91

Verdeling resistentiecijfers

- Verdeling van resistentiecijfers
 - Infectiologen, epidemiologen, apotheker en klinisch biologen
 - Verdeling via:
 - ⇒ 'Pocket guides'
 - ⇒ Website applicatie
 - ⇒ Jaarlijkse krans
 - ⇒ Via mailing

Conclusies



**" We're under a lot of time-pressure here, so we'll
need to jump to conclusions. "**

‘Take home message’

- ❑ Empirische therapie: **consequent** resistentiecijfers berekenen!
- ❑ Op dit ogenblik: versnipperd beeld in de analyse van resistentiecijfers: **opletten met vergelijk** van resistentiecijfers tussen verschillende ziekenhuizen!!
- ❑ Relatief **weinig ‘evidence’** terug te vinden over ‘**de perfecte**’ manier om resistentiecijfers te analyseren en terug te koppelen. Resistentiecijfers vergelijken: trachten om tot een **consensus** te komen

To Do's

- **Implementatie** van de bekomen evidentie in het HHZ Lier
- Uitwerken systeem in **LIS**
- Uitwerken systeem om resistentiecijfers op **intranet** beschikbaar te stellen

VRAGEN?

