

Identificatie van risicopatiënten op grond van patiënt- en ziektekenmerken

Determinanten van ciprofloxacineresistentie

P.V. Nannan Panday^{a*}, P.G.M. Mol^b, J.P. Arends^c, J.E. Degener^c en J.G.W. Kosterink^a

^a Klinische Farmacie en Apotheek, Universitair Medisch Centrum Groningen

^b Klinische Farmacologie, Rijksuniversiteit Groningen

^c Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

* Correspondentie: p.n.panday@apoth.umcg.nl.

Kernpunten

- Op landelijk, regionaal en ziekenhuisniveau nemen gebruik van en resistentie tegen ciprofloxacine toe, met voor de individuele patiënt een nog onduidelijk gevolg.
- Vaststelling van een correlatie op patiëntniveau maakt het mogelijk patiënt- en ziektekenmerken te identificeren als voorspellers van ciprofloxacineresistentie.
- Dit onderzoek toont dat een dergelijke correlatie mogelijk is in de ziekenhuissetting.
- Het aantal evalueerbare patiënten was gering door gebrek aan follow-up-kweken na initiële microbiële diagnostiek en aan eerstelijnsgegevens over eerder antibioticumgebruik en resistentiegegevens.

Antimicrobiële resistentie neemt wereldwijd toe [1]. *Streptococcus pneumoniae* raakt ongevoeliger voor penicillines en macroliden, *Pseudomonas aeruginosa* voor chinolonen [2]; methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*, vancomycine-resistente enterokokken en chinolonen-resistente *Clostridium difficile* komen vaker voor. Een belangrijke oorzaak van resistentie, inadequate antibioticumgebruik [2-5], blijkt onvoldoende tegengegaan. Gangbare antimicrobiële middelen worden minder toepasbaar, duurdere breed spectrum- en reservemiddelen zijn vaker nodig, opnameduur en behandelkosten nemen toe [6-7]. Nederland heeft een laag resistentieprobleem, volgens de rapportages van de Centers for Disease Control, het European Antimicrobial Resistance Surveillance System en de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid/RIVM. Deze rapportages betreffen een hoog geaggregeerd niveau [8] en gelden niet voor de individuele patiënt vanwege de zogenoemde *ecologic bias*. Klinische uitkomsten voor de patiënt zijn namelijk niet gerelateerd aan het geneesmiddelengebruik [9, 10]. Daarom zou de relatie tussen medicatiegebruik en resistentieontwikkeling op het niveau van de individuele patiënt moeten worden onderzocht. Identificatie van patiënt- en ziektekenmerken zoals recent antibioticagebruik [11] en comorbiditeit [12] kan resistentieontwikkeling voorspellen. Deze retrospectieve studie richt zich op ciprofloxacinegebruik en

Abstract

Determinants of ciprofloxacin resistance. Identifying patients at risk on the basis of patient and disease characteristics

Objective

Primary objective was to identify patient and disease characteristics associated with ciprofloxacin resistance in a university hospital. Secondary objective was to explore the quality of microbial diagnostics in clinical practice.

Design

Retrospective nested case control study.

Methods

Subsequent individual culture results were linked for 551 internal medicine patients using ciprofloxacin. Cases were patients with a pathogen resistance shift from sensitive before start of ciprofloxacin to resistant after start. Controls were patients with persistent ciprofloxacin sensitive pathogens. Patient (e.g. age, co-morbidity, prior extramural ciprofloxacin use) and disease characteristics (e.g. fever, CRP level) as determinants for ciprofloxacin resistance were assessed.

Results

Nearly 80% of the patients were excluded. A shift in resistance was not detectable because there were no culture results after start of ciprofloxacin or because no pathogens were cultured. Of the evaluable patients, 19 were classified as cases and 81 as controls. No patient or disease characteristics were associated with ciprofloxacin resistance although elevated serum creatinin (>130 µmol/L) and CRP (>100 mg/L) levels were more common among the cases. Community patient data of prior ciprofloxacin use and ciprofloxacin resistant pathogens were poorly documented in the hospital files, hindering assessment of these determinants.

Conclusion

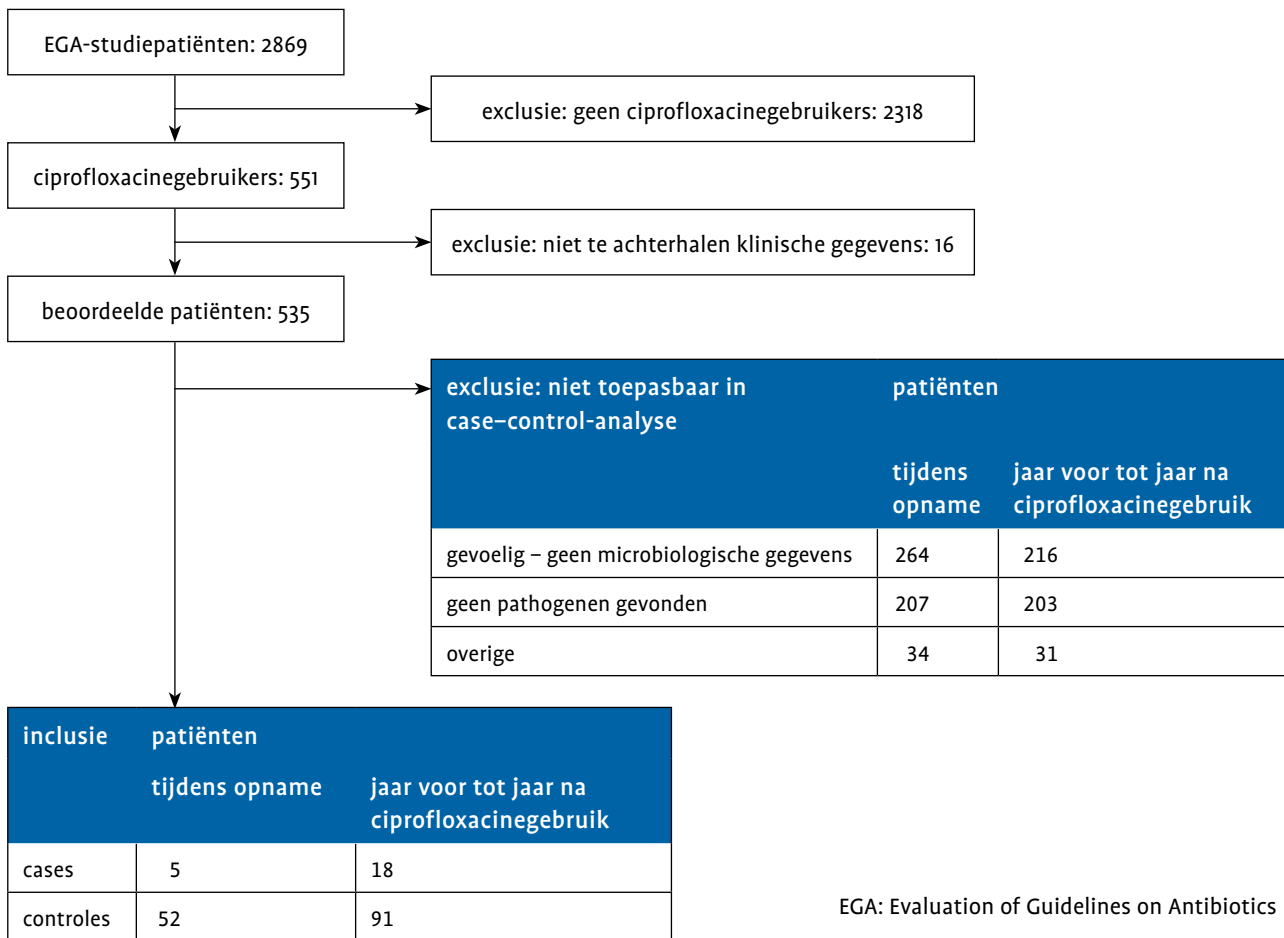
It is possible to analyse the occurrence of ciprofloxacin resistance and its determinants on a patient level. Due to the nature of routine culture data collection (e.g. no cultures are taken once a patient improves on initiated therapy) this study is limited by the low number of assessable patients. A prospective study with surveillance cultures and a more thorough community patient data collection needs to be conducted to address this limitation.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(2):37-41

resistentieontwikkeling in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) in de jaren 2001-2003, aangezien het gebruik van ciprofloxacine toeneemt, evenals resistentie daartegen [3, 13, 14].

Figuur 1

Inclusie-exclusie-verloop van patiënten voor case-control-studie



EGA: Evaluation of Guidelines on Antibiotics

Primair doel was identificatie van patiënt- en ziektekenmerken die geassocieerd zijn met ciprofloxacineresistentie binnen het UMCG. Secundair doel was het in kaart brengen van de kwaliteit van microbiologische diagnostiek in de klinische praktijk.

Methoden

Studieopzet en setting

De studieopzet is een geneste case-control-studie, uitgevoerd op de afdeling Interne Geneeskunde van het UMCG. In het UMCG worden jaarlijks 5000 patiënten opgenomen voor een verblijf van gemiddeld elf ligdagen.

Patiënten

Inclusiecriteria waren:

- volwassen leeftijd;
- opgenomen in de jaren 2001-2003 [13];
- ligduur langer dan twee dagen;
- gebruik van ciprofloxacin.

Exclusiecriteria waren:

- ontbrekende klinische gegevens over infectie of antimicrobiële therapie (criteria volgens de studie *Evaluation of guidelines on antimicrobial use* [13]);
 - ontbrekende of onvolledige kweekresultaten.
- Cases waren patiënten met een verschuiving van een ciprofloxacin-gevoelige (op de startdatum van ciprofloxacin) naar een resistente pathogeen. Controles waren patiënten met een blijvend ciprofloxacin-gevoelige pathogeen. De resistentiebepaling werd per patiënt uitgevoerd in twee tijdvakken:
- tijdens de opnameperiode;
 - een jaar voor en na start met ciprofloxacin.

Determinanten

Als te onderzoeken determinanten [13] zijn aangemerkt de ziektekenmerken:

- koorts >38,5 °C, 24 uur voor start ciprofloxacin;
- gehalte C-reactief proteïne (CRP) >100 mg/l, tot drie dagen voor start ciprofloxacin;

- leukocytenaantal $<4 \cdot 10^9$ per liter of $>12 \cdot 10^9$ per liter, tot drie dagen voor start ciprofloxacin;
- en de patiëntkenmerken:
 - leeftijd;
 - geslacht;
 - leverfunctiestoornis (ASAT >60 E/l, ALAT >80 E/l);
 - nierfunctiestoornis (serumcreatinine >130 $\mu\text{mol/l}$) tot drie dagen voor start ciprofloxacin;
 - comorbiditeit (actieve maligniteit, cerebrovasculair accident, hartfalen, immunosuppressieve medicatie, trauma, chirurgie) voorafgaand aan ciprofloxacin;
 - voorgeschiedenis met chinolonen of chinolonresistente pathogenen.

Gegevensverzameling en statistische analyse

De benodigde klinische en microbiologische gegevens zijn verkregen uit het geautomatiseerde ziekenhuisinformatiesysteem; de patiënt- en medicatiegegevens handmatig uit patiëntendossiers. Kweekresultaten met de oorzakelijke pathogenen van infectie werden per patiënt geïncubeerd; surveillancekweken werden geëxcludeerd. Gevoeligheidsbepalingen werden uitgevoerd conform criteria van de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen en de European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. Beschrijvende statistiek werd uitgevoerd met de chikwadraattest voor discontinue variabelen, met de t-toets voor continue variabelen en met univariate en multivariate logistische regressieanalyse voor determinanten voor resistentieontwikkeling.

Resultaten

Van 2869 patiënten werden 551 (19%) ciprofloxacinpatiënten geïncubeerd, van wie 535 patiënten overbleven voor analyse. 16 patiënten vielen uit wegens niet te achterhalen gegevens (figuur 1).

De patiëntkenmerken zijn weergegeven in tabel 1. Van de 535 patiënten vielen de meeste patiënten (circa 80%) van beide tijdvakken buiten de case-control-analyse. Het betrof vooral patiënten die voor de start met ciprofloxacin een gevoelige pathogeen hadden maar daarna geen kweekgegevens (circa 45%) en patiënten bij wie geen pathogenen gevonden waren (circa 39%). Deze beide categorieën worden in een vervolgstudie nader onderzocht. Uiteindelijk bleven de meeste cases (18) en controles (91) over in het tijdvak 'jaar voor tot jaar na start met ciprofloxacin', met wie de analyse is uitgevoerd.

Urineweginfecties, sepsis en luchtweginfecties kwamen het vaakst voor, net als bij de geëxcludeerde ciprofloxacinpatiëntengroepen (tabel 2). De meest voorkomende pathogenen waren pathogenen in gemengde flora (bijv. *S. aureus*, *Escherichia coli* en *Proteus mirabilis*), *E. coli* en *P. aeruginosa*.

De aantallen patiënten in het tijdvak 'tijdens opname' (tabel 3)

Tabel 1

Kenmerken van de ciprofloxacingebruikers

Patiënten	535
Voorschriften	803
Opnamen	562
Mannen	282 (53%)
Leeftijd	58±16 jaren
Aantal overleden	62 (12%)
Ligduur	29±27 dagen

Tabel 2

Meest voorkomende infecties en pathogenen in case- en controlegroepen

	Tijdens opname		Jaar voor tot jaar na ciprofloxacingebruik	
	controles	cases	controles	cases
Infecties				
• urinewegen	17	3	40	12
• sepsis	11	2	18	3
• luchtwegen	14	–	17	–
• huid en wond	3	–	6	1
• intra-abdominaal	4	–	5	1
• andere	3	–	5	1
Totaal	52	5	91	18
Pathogenen				
• mengflora	23	2	30	6
• <i>Escherichia coli</i>	4	–	33	3
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	–	12	–
• <i>Enterobacteriaceae</i>	1	–	7	–
• andere	19	3	9	9
Totaal	52	5	91	18

bleken te klein voor statistische analyse. Dit kwam doordat er binnen dit tijdvak te weinig kweken voorhanden waren om een resistentieverschuiving te kunnen waarnemen. Het aantal cases en controles van tijdvak 'jaar voor tot jaar na' is groter. De casemix is derhalve bepaald in dit tijdvak.

In de univariate analyse bleek dat nierfunctiestoornis (serumcreatinine >130 $\mu\text{mol/l}$) en een verhoogd CRP-gehalte (>100 mg/l) vaker voorkwamen bij de casegroep. Maar net als bij de overige determinanten was er geen significant verschil aantoonbaar tussen de casegroep en de controlegroep. Om die reden is er geen multivariate analyse uitgevoerd.

Beschouwing

Bij het grootste deel van de patiënten kon het effect van ciprofloxacin-gebruik op de gevoeligheid van pathogenen niet worden geanalyseerd door de routinematige uitvoering van initiële microbiologische diagnostiek.

Tabel 3

Casemix patiënten in het tijdvak van een jaar voor tot een jaar na start van ciprofloxacine

	Controles	Cases	Odds ratio en p-waarde		Controles	Cases	Odds ratio en p-waarde
Percentage mannen	47	44	0,83 [△]	Diabetes			
Gemiddelde leeftijd (standaarddeviatie)	56 (18)	59 (17)	0,47 [□]	• ja	21	4	0,95 (0,28-3,20)
Gemiddelde opnameduur (standaarddeviatie)	33 (29)	44 (56)	0,22 [□]	• nee	70	14	1,00 [◇]
Voorgeschiedenis chinolonen	6	0	0,59 [◇]	• gegevens ontbreken	0	0	
Voorgeschiedenis met chinolonenresistente pathogenen	0	0	niet vast te stellen	Alcohol of intraveneus drugsgebruik			
Leukocytenaantal • 10 ⁹ /l (n = 86)				• ja	3	0	niet vast te stellen
• <4 en >12	31	5	0,65 (0,20-2,08)	• nee	88	18	1,00 [◇]
• >4 en <12	40	10	0,46 [△]	• gegevens ontbreken	0	0	
• gegevens ontbreken	20	3		Immunosuppressieve medicatie			
Temperatuur °C				• ja	33	9	1,76 (0,63-4,86)
• >38,5	8	1	0,61 (0,07-5,20)	• nee	58	9	0,27 [△]
• <38,5	83	17	1,00 [◇]	• gegevens ontbreken	0	0	
• gegevens ontbreken	0	0		Actieve maligniteit			
C-reactief proteïne mg/l (n = 62)				• ja	7	2	1,50 (0,285-7,888)
• >100	20	7	3,73 (0,86-16,12)	• nee	84	16	0,64 [◇]
• <100	32	3	0,09 [◇]	• gegevens ontbreken	0	0	
• gegevens ontbreken	39	8		COPD			
Serumcreatinine >130 µmol/l (n = 85)				• ja	12	1	0,39 (0,05-3,18)
• ja	50	15	2,53 (0,74-8,60)	• nee	79	17	0,69 [◇]
• nee	19	1	0,13 [◇]	• gegevens ontbreken	0	0	
• gegevens ontbreken	22	2		Hartfalen			
ALAT >80 E/l (n = 76)				• ja	6	1	0,83 (0,09-7,37)
• ja	7	2	1,18 (0,22-6,39)	• nee	85	17	1,00 [◇]
• nee	54	13	1,00 [◇]	• gegevens ontbreken	0	0	
• gegevens ontbreken	30	3		Cerebrovasculair accident			
ASAT >60 E/l (n = 76)				• ja	6	1	0,83 (0,09-7,37)
• ja	8	0	niet vast te stellen	• nee	85	17	1,00 [◇]
• nee	53	15		• gegevens ontbreken	0	0	
• gegevens ontbreken	30	3					

△: chikwadraattest, p = 0,05

□: T-toets, p = 0,05

◇: Fischer-exacttest

Bij 41% van de patiënten bleken kweekresultaten aanwezig voor de start met ciprofloxacine, maar geen kweken daarna. Dit is begrijpelijk vanuit de klinische praktijk. Als therapie aanslaat lijkt verdere diagnostiek niet meer noodzakelijk. Het is de vraag of dit in het kader van resistentieontwikkeling en surveillance wenselijk is. Een eerdere analyse van het ciprofloxacinegebruik in het UMCG [13] wees uit dat patiënten empirisch meestal te breed werden behandeld en in sommige gevallen minder effectief. Dit bleef onveranderd nadat kweekresultaten bekend werden. Kweekresultaten werden weinig betrokken in de besluitvorming. Om beter inzicht te krijgen in het

ontstaan van resistentie is aan te bevelen routinematig kweken af te nemen na inzet van antibiotische therapie.

Bij 36% van de ciprofloxacinepatiënten werden geen pathogenen gevonden. Naast het daadwerkelijk afwezig zijn van een bacteriële infectie kan het afnamemoment van kweekmateriaal ná de start van de therapie hebben gelegen, wat aantoonbaarheid van pathogenen verkleint. Ondanks dit hoge percentage patiënten, is de oorzaak niet verder geanalyseerd omdat deze buiten de scope van dit onderzoek viel.

De meerderheid van deze patiënten had urineweginfecties, sepsis en

luchtweginfecties waarbij een adequate microbiologische diagnostiek mogelijk is, en noodzakelijk voor kosteneffectieve therapie. In een vervolgstudie worden beide patiëntgroepen nader onderzocht, om waar nodig de diagnostiek te verbeteren ten behoeve van rationeel antibioticumgebruik.

Het percentage geïncubeerde patiënten was vergelijkbaar met dat van andere studies [2, 15], maar absoluut gezien was het in deze studie lager. Hierdoor bleek geen determinant significant geassocieerd met resistentieontwikkeling. De volgende beschrijving heeft derhalve een exploratief karakter.

De CRP-waarde >100 mg/l kwam vaker voor bij de casegroep. CRP is een marker voor systemische ontsteking en geassocieerd met ernst van de infectie. Patiënten met een ciprofloxacineresistente pathogeen zouden zieker kunnen zijn, maar de andere ziektekenmerken koorts en leukocytenaantal kwamen niet vaker voor bij de casegroep. Dit is wel te verwachten, omdat koorts zou persisteren en het leukocytenaantal niet snel zou normaliseren. Nierfunctiestoornis kwam ook vaker voor bij de casegroep. Het mechanisme achter een mogelijke associatie is onduidelijk. Voor de klinische praktijk kan dit inhouden dat bij deze determinanten ciprofloxacineresistentie kan optreden en er een ander effectief middel gekozen zou moeten worden. De opnameduur was niet van invloed, ook al is dat te verwachten [4, 5]. Eerder gebruik van ciprofloxacin, bijvoorbeeld in de eerstelijnszorg, kan een risicofactor voor resistentieontwikkeling zijn [2, 3], maar dit kon onvoldoende worden geanalyseerd wegens het ontbreken van deze gegevens in de ontslaggegevens van de patiënten. Hetzelfde gold voor voorgeschiedenis met chinolonresistente pathogenen. Beschikbaarheid van de medicatiehistorie uit de openbare apotheek of het huisartsenbestand én eerstelijnsgegevens over bacteriële kweken kunnen dit verhelpen. Die zijn tijdens deze studie niet verzameld. Comedicatie met antibiotica als determinant voor resistentie is niet bepaald, aangezien de directe relatie in de literatuur nog niet duidelijk lijkt.

De conclusies van deze studie zijn gelimiteerd door het geringe aantal patiënten in de retrospectieve case-control-analyse ondanks het grote aantal patiënten dat tot onze beschikking was, en de beperkte beschikbaarheid van antimicrobiële gebruiksgegevens en kweken. Maar identificatie van patiënt- en ziektekenmerken als determinanten voor resistentieontwikkeling kan verduidelijken welke patiënten bij een bepaalde antimicrobiële therapie risico lopen op resistentieontwikkeling. Routinematig gebruik van deze klinisch meetbare parameters samen met antimicrobiële therapierichtlijnen vormen hulpmiddelen om een rationele antimicrobiële therapie te kiezen en het effect daarvan te volgen. In het licht van de almaar toenemende bacteriële resistentie en het beperkte arsenaal aan antimicrobiële middelen nu en in de pijplijn, hebben wij een prospectieve studie opgezet waarin rekening wordt gehouden met de hier geconstateerde methodologische tekortkomingen. Deze studie heeft aangetoond dat het mogelijk is het optreden van

ciprofloxacineresistentie te analyseren op patiëntniveau. Het belang hiervan is de koppeling van klinisch relevante ziekte- en patiëntkenmerken aan resistentieontwikkeling én toepassing in het beslisproces rond empirische antimicrobiële therapie.

Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van P.V. Nannan Panday.

LITERATUUR

- 1 Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis.* 2003;36(Suppl 1):S11-23.
- 2 Gasink LB, Fishman NO, Weiner MG, et al. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. *Am J Med.* 2006;119(6):526.e19-25.
- 3 Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:223-8.
- 4 Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(7):450-9.
- 5 Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, et al. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med.* 2003;29(1):49-54.
- 6 Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1433-7.
- 7 Gross R, Morgan AS, Kinky DE, et al. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001;33:289-95.
- 8 Hoogkamp-Korstanje JA. Antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria from Intensive Care Units and Urology Services. A nationwide study in The Netherlands 1995-2000. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21(6):547-56.
- 9 Greenland S. Ecologic versus individual-level sources of bias in ecologic estimates of contextual health effects. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1343-50.
- 10 White RL, Friedrich LV, Mihm LB, et al. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: differences between the hospital and specific patient-care areas. *Clin Infect Dis.* 2000;31(1):16-23.
- 11 Hartbarth S, Harris AD, Carmeli Y, et al. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2001;33(9):1462-8.
- 12 McGregor JC, Perencevich EN, Furuno JP, et al. Comorbidity risk-adjustment measures were developed and validated for studies of antibiotic-resistant infections. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(12):1266-73.
- 13 Mol PGM. The quest for optimal antimicrobial therapy [proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2005.
- 14 Lautenbach E, Strom BL, Nachamkin I, et al. Longitudinal trends in fluoroquinolone resistance among enterobacteriaceae isolates from inpatients and outpatients, 1989-2000: differences in the emergence and epidemiology of resistance across organisms. *Clin Infect Dis.* 2004;38:655-62.
- 15 Devasia RA, Varma JK, Whichard J, et al. Antimicrobial use and outcomes in patients with multidrug-resistant and pansusceptible *Salmonella* Newport infections, 2002-2003. *Microb Drug Resist.* 2005;11(4):371-7.