Strategischer Einsatz von Antibiotika
-
Resistenzentwicklung
Reduktion C.difficile Inzidenz

B.Salzberger
Infektiologie UKR

Strategischer Antibiotikaeinsatz

- Empirische Antibiotikatherapie wird in der Regel an Leitlinien, lokaler Erreger- und Resistenz-statistik ausgerichtet
- Antibiotikaeinsatz beeinflusst sowohl Resistenzentwicklung wie auch C. difficile Infektionen
- Deshalb sind Strategien denkbar zur
  - Verringerung von Resistenzentwicklung
  - Verringerung von C.difficile Erkrankungen

Strategischer Antibiotikaeinsatz I Resistenzentwicklung

- Einsatz auf die Resistenzentwicklng nehmen?
  - Welche Strategien gibt es und wie sind sie zu beurteilen
    - Cycling,
    - Mixing
    - Restriktion (Klassen, Substanzen)

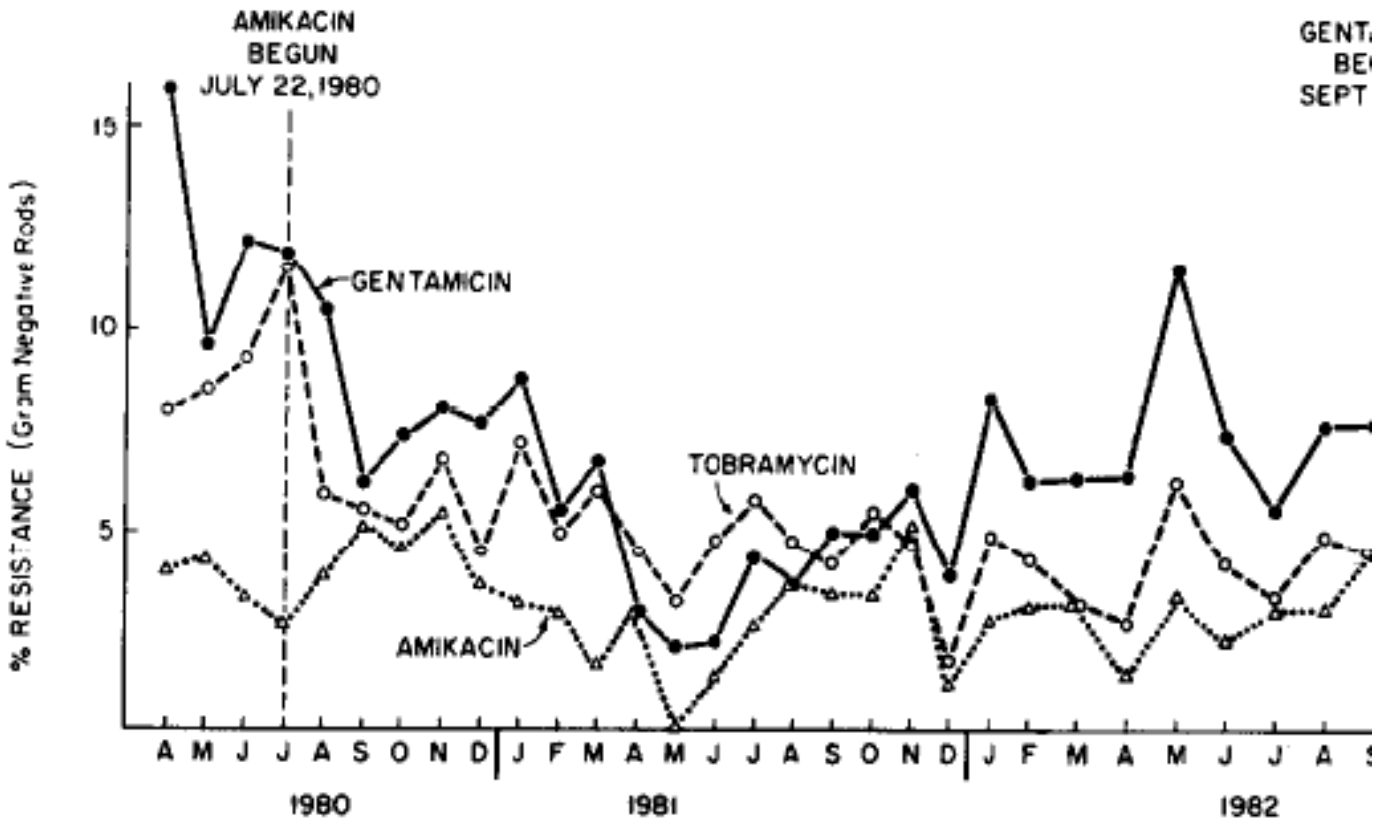
Zunahme Gentamicin-Resistenz

- Beobachtung:
  - zunehmende Gentamicin-Resistenz bei gram-neg. Erregern bei Einsatz von Gentamicin als primäres Aminoglykosid
  - Mechanismus: Resistenzplasmid, erster Ausbruch 1975, nachweisbar in Klinik über 10 Jahre
  - Amikacin bis dahin nur restriktiv eingesetzt

- Was passiert mit der Resistenzentwicklung, wenn wir zu Amikacin wechseln?

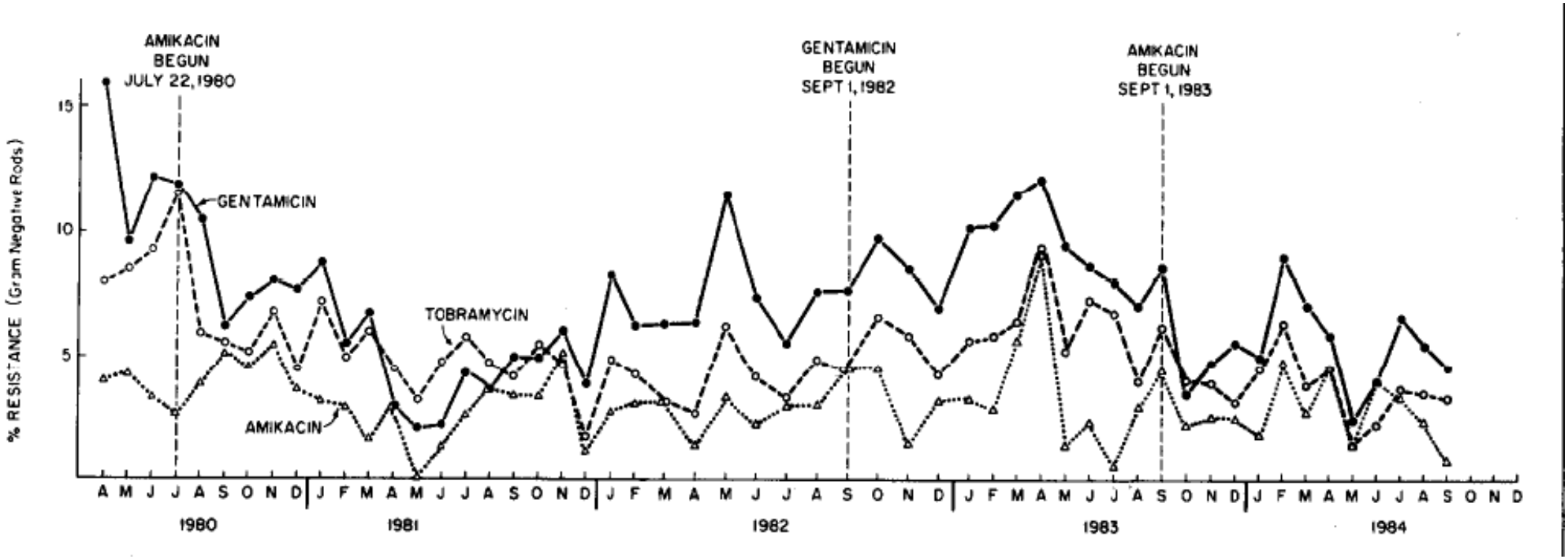
Gerding, AAC 1991

Gentamicn -> Amikacin



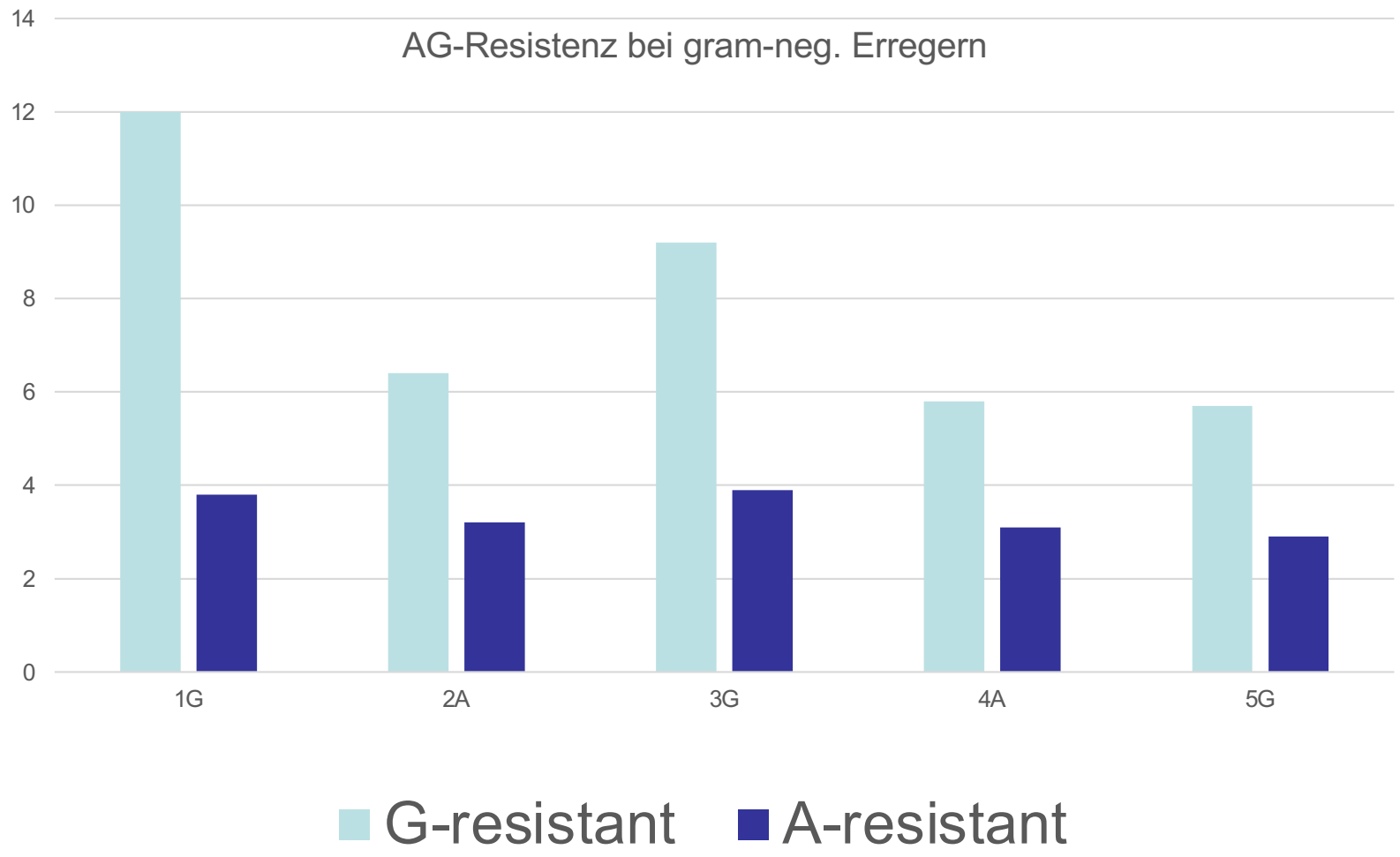
Gerding, Am J Med 1985

Genta/Ami/Genta/Ami



Gerding, Am J Med 1985

Cycling Gentamicin-Amikacin Resistenz G / A



Gerding, AAC 1991

Gentamicin/Amikacin Cycling

- Zweimal Reduktion von Gentamicin-Resistenz bei Einführung Amikacin als erstes AG
- Nach erster Re-Einführung von Gentamicin Verlängerung der Zyklusperiode
- Keine randomisierte Studie, keine Kontrolle, aber sorgfältige Beobachtung, Resistenzbestimmung an über 25.000 Isolaten

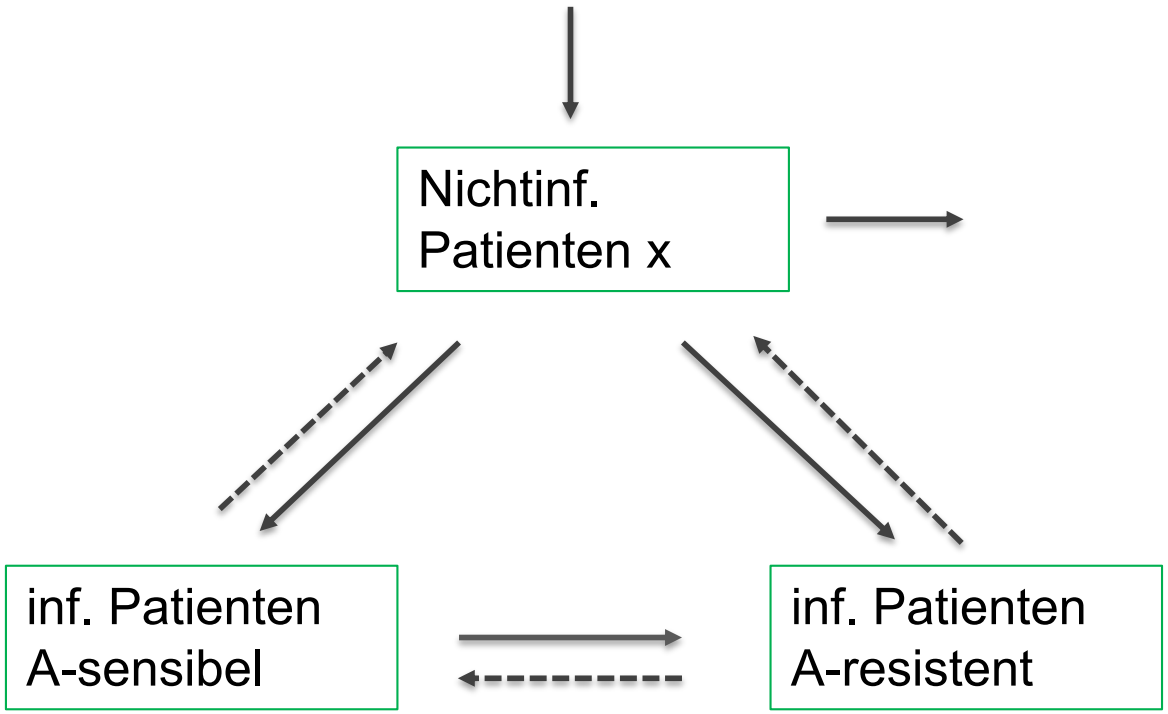
Gerding, AAC 1991

Wie kommt man auf „Cycling“?

- Zunahme der Antibiotika-Resistenz durch „Monokultur“ ist plausibel
- Steuerung der Resistenzentwicklung durch Wechsel auf andere Substanz wird zumindest suggeriert.....

- Wie sieht das im Modell aus?

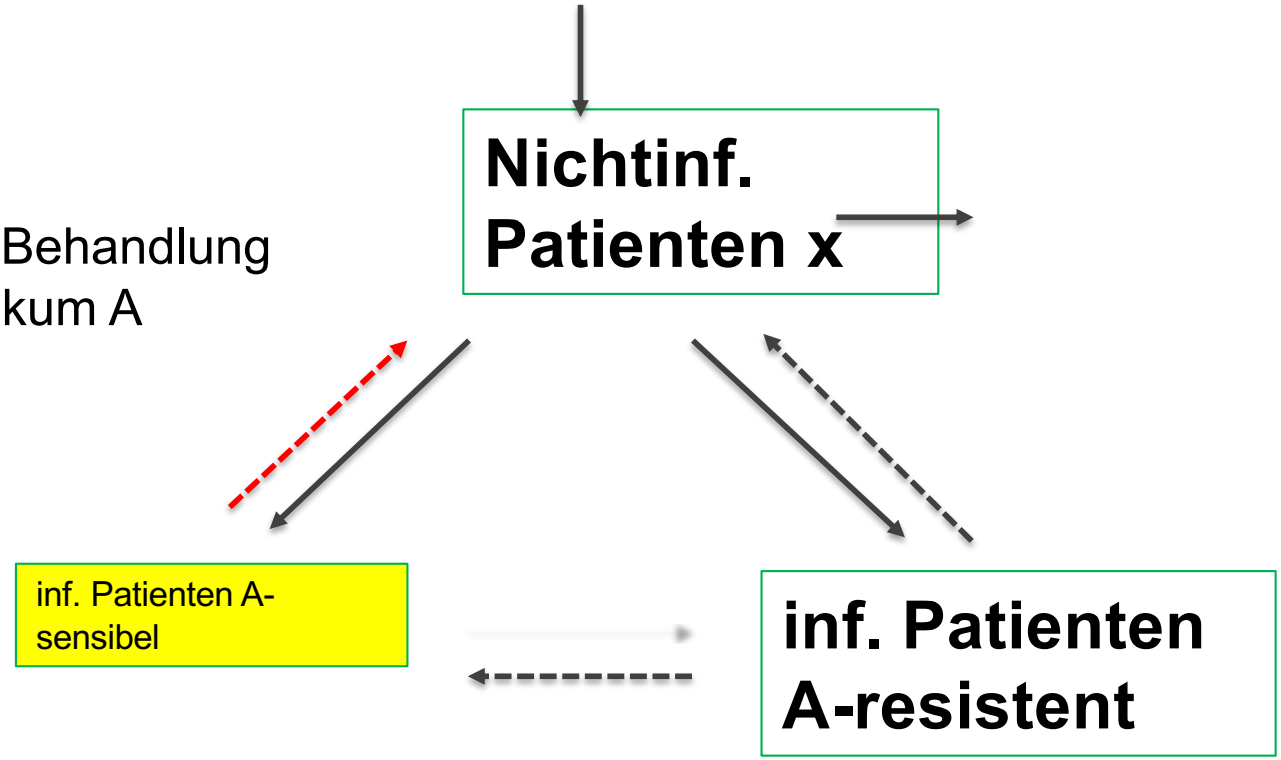
Mathematische Modelle 1



Bonhoeffer, PNAS 1997

Mathematische Modelle - Behandlung

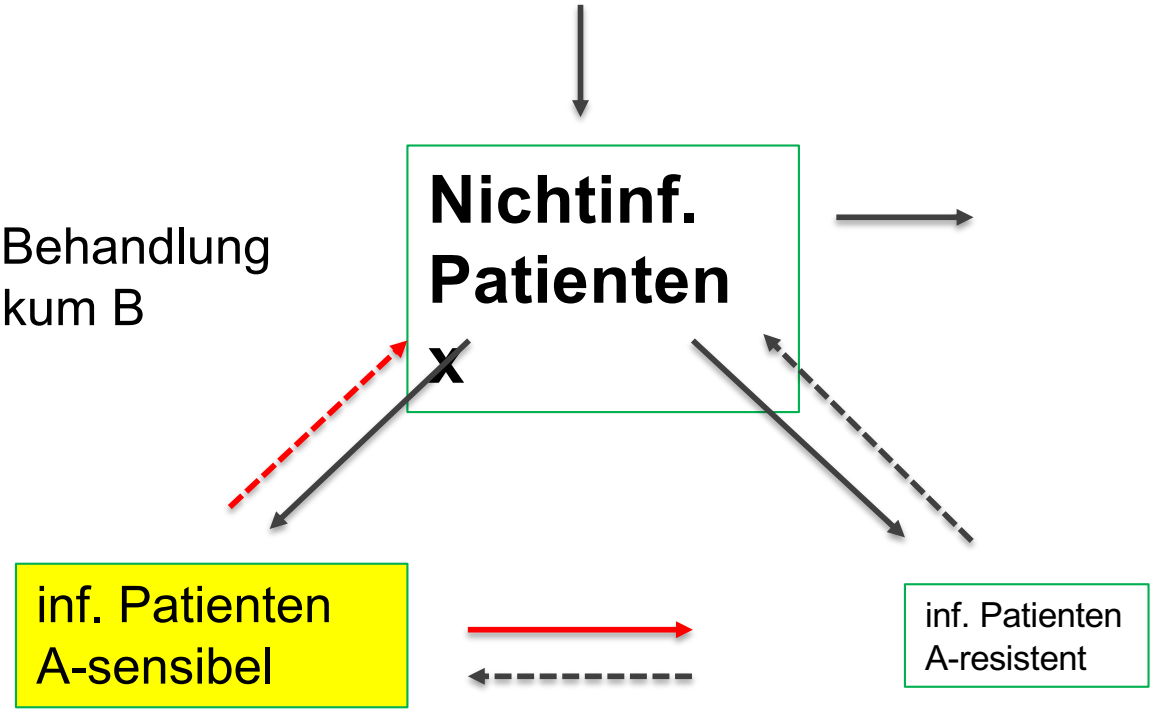
Effekte der Behandlung
mit Antibiotikum A



Bonhoeffer, PNAS 1997

Modell: Wechsel auf B

Effekte der Behandlung mit Antibiotikum B



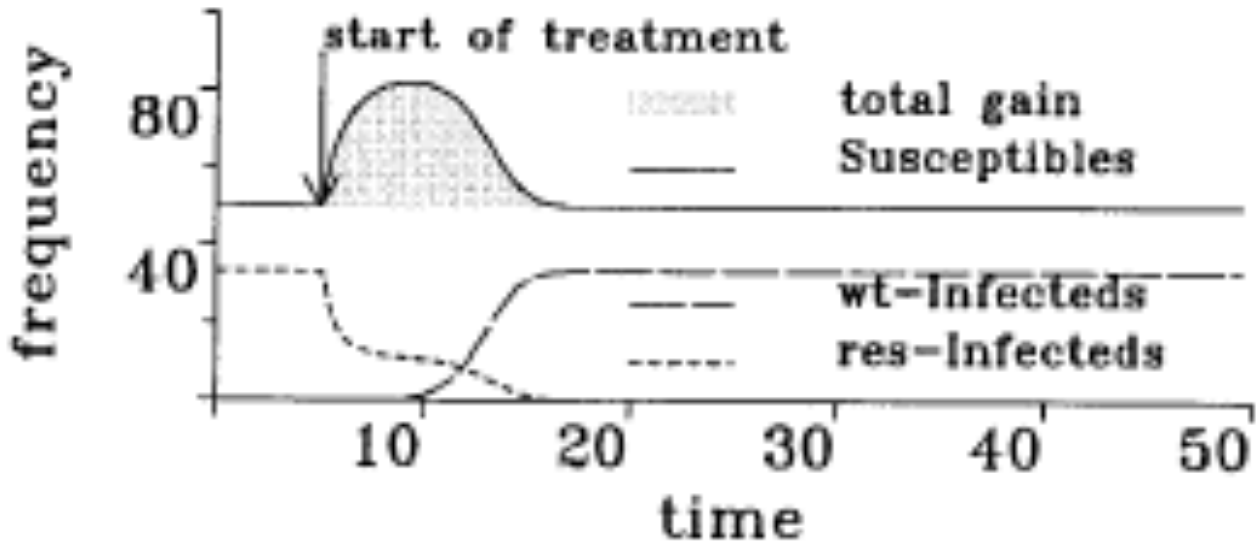
+ Resistenzentwicklung/-rate gegen Antibiotikum B steigt!

Bonhoeffer, PNAS 1997

Zielgrößen

- Erfolgreich behandelte Patienten
- Resistenzentwicklung

Simulation Umstellung Antibiotikum



Bonhoeffer, PNAS 1997

Simulation von Effekten

- Positive Effekte Antibiotikatherapie
  - Erfolgreiche Behandlung von Infektionen
    - Abnahme der Zahl der „Infizierten“
    - Abnahme der Zahl der Patienten, deren Erreger resistent werden können (?)

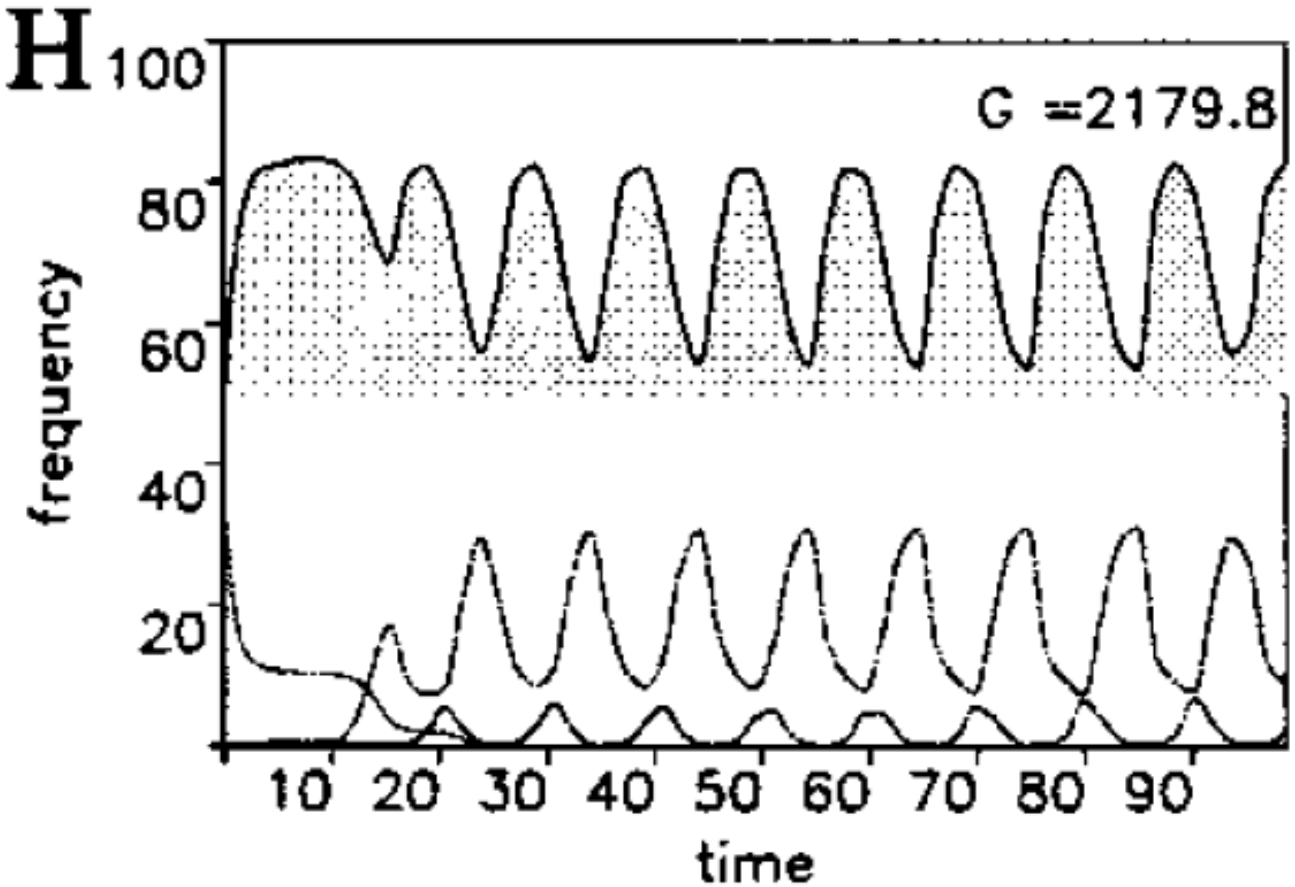
Negative Effekte

Resistenzentwicklung und –verbreitung gegen das neue Antibiotikum

Übertragung resistente Bakterien

Bonhoeffer, PNAS 1997

Simulation Cycling



Bonhoeffer, PNAS 1997

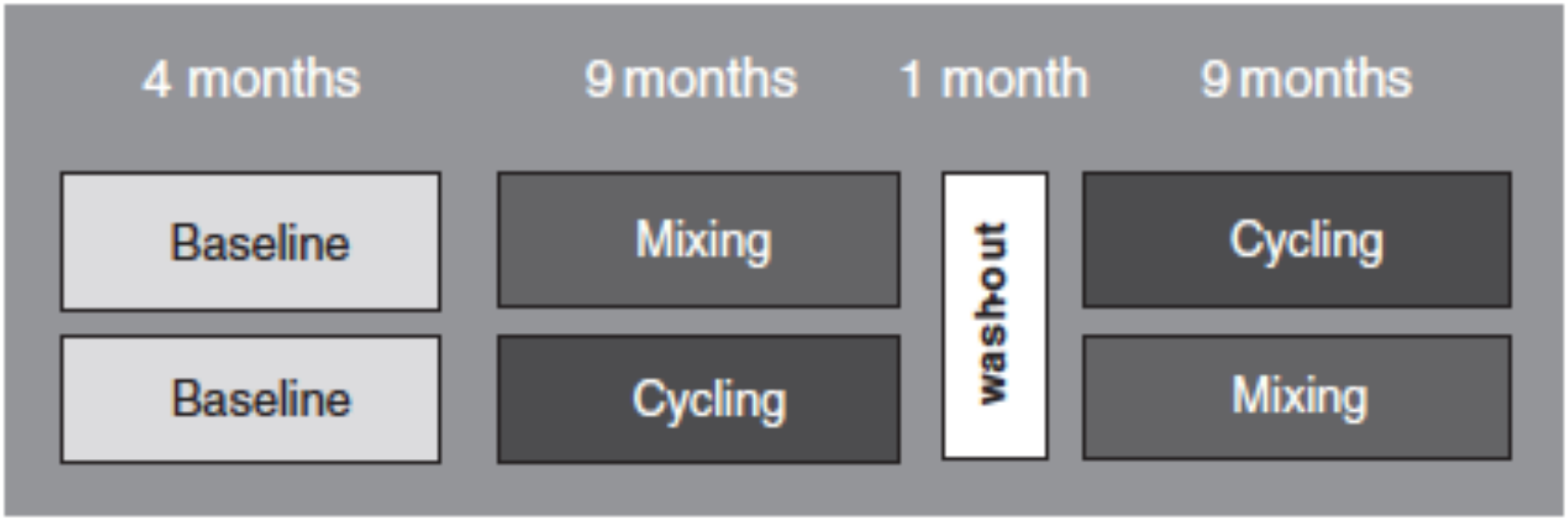
Ergebnisse aus Simulationen

- Je nach Modellannahme kann Cycling, Mixing oder Kombination die beste Strategie sein – jeweils definiert durch die Heilung der meisten Patienten
- Mixing oder Kombination ist in der Mehrzahl der Grundvoraussetzungen dem Cycling überlegen
  - Cyclin kann in bestimmten Situationen Mixing oder Kombinationstherapie auch überlegen sein....

Entwicklung

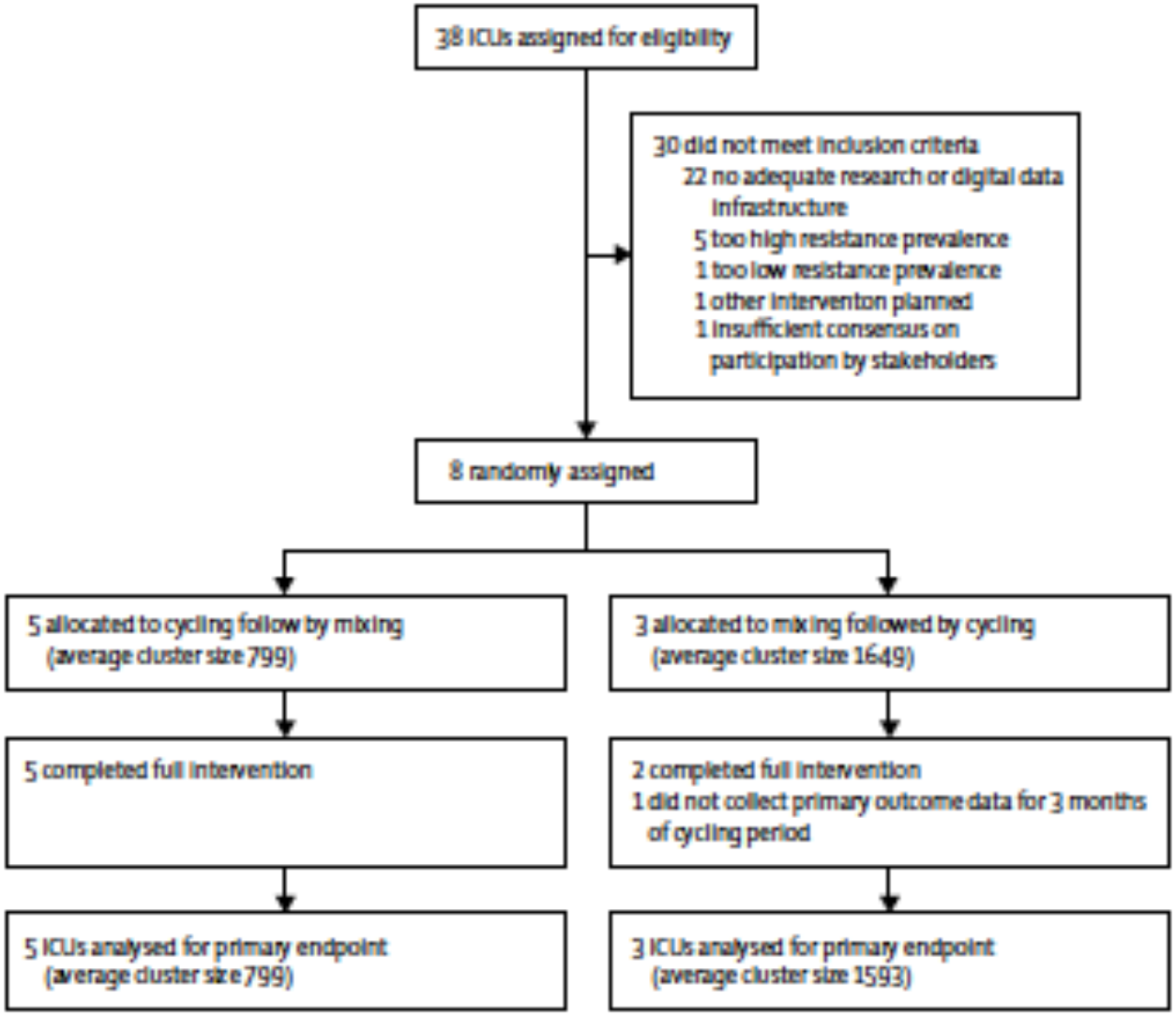
- Viele Studien/Beschreibungen von Cycling-Einsatz
  - Kleine Kohorten, spezifische Situationen
  - Keine gute Qualität, auch für Metaanalysen nicht zu verwenden

Studiendesign NCT01293071



Van Duijn Clin Trials 2014

Cycling vs. Mixing



Van Duijn, Lancet Inf Dis 2018

Cycling vs. Mixing

- Primärer Endpunkt: Kolonisation mit resistenten gramnegativen Erregern
- Monatliche Punkt-Prävalenz Untersuchung mit Abstrichen von Oropharynx und Perineum bei allen Intensivpatienten
- Messung der Adhärenz zu Hygienemassnahmen
- Messung der Adärenz zu Antibiotikastrategien

Van Duijn, Lancet Inf Dis 2018

Cycling vs. Mixing

- Insgesamt 11.000 Aufnahmen untersucht, ca. 2200 Baseline, 4100 in Cycling- und 4700 in Mixing Episoden
- Durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf ICU 7d
- Medianer Apache 20, SAPS II 34
- Median 0,65 Pflegekräfte, ,0,19 Pflegeschüler
- Compliance mit Händehygiene 70%

- Kolonisationsrate bei Aufnahme 8-121

Van Duijn, Lancet Inf Dis 2018

Cycling vs. Mixing

	Baseline	Cycling	Mixing	Differenz
Antibiotika-Einsatz (DDD/p-day)	1,51	1,59	1,53	P=0,93
Klassen				
Cephalosp.	0,17	0,21	0,22	P=0,21
-Zyklus/nicht Zyklus		0,36/0,14		
Pip/Taz	0,17	0,13	0,13	P=0,91
-Zyklus/nicht Zyklus		0,21/0,08		
Carbapeneme	0,25	0,33	0,31	P=0,25
-Zyklus/nicht Zyklus		0,49/0,24		

Van Duijn, Lancet Inf Dis 2018

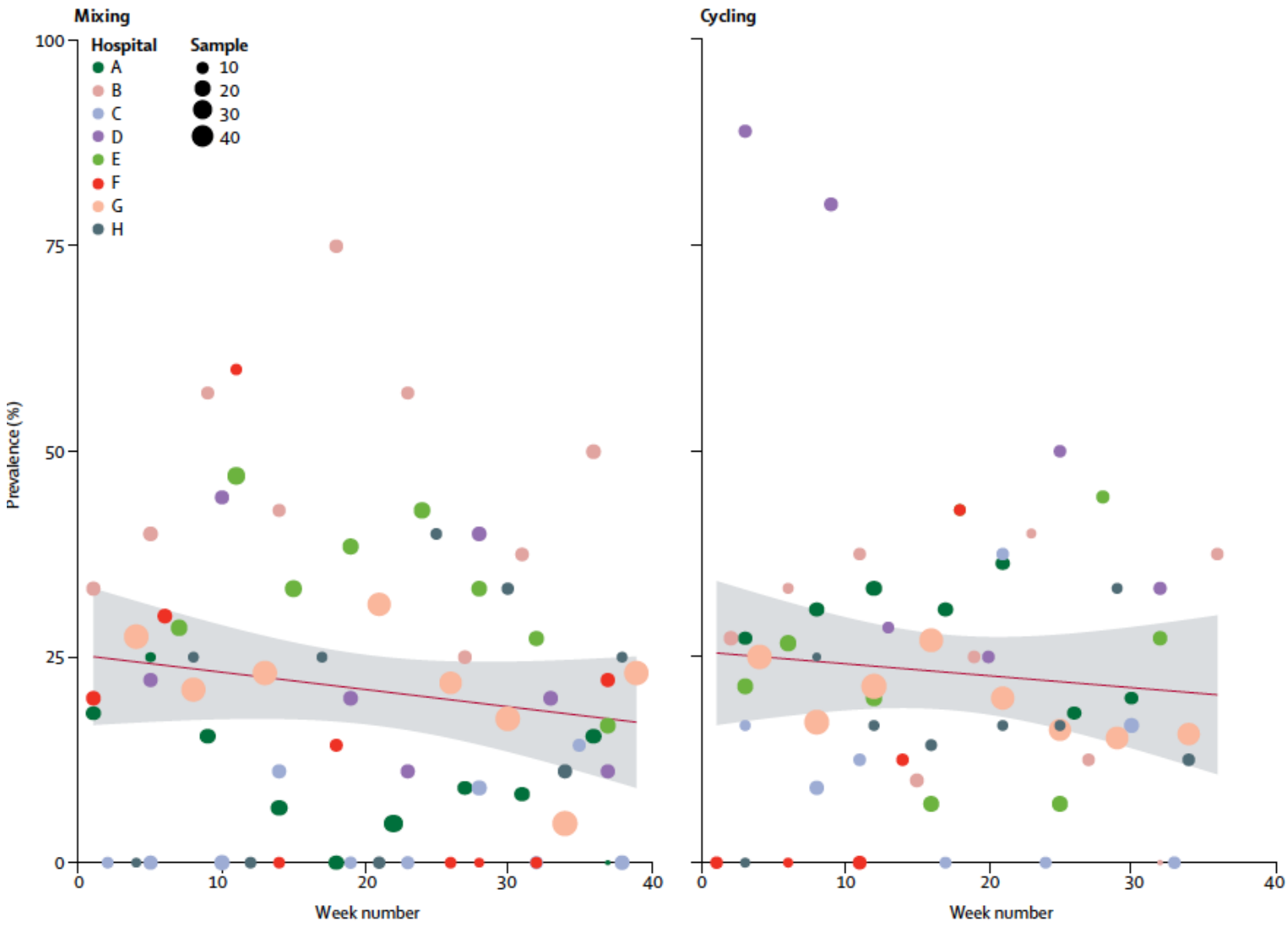
Cycling vs. Mixing

	Baseline	Cycling	Mixing	Differenz (95% CI)
PP-Screening Zeitpunkte	32	59	70	
Untersuchte Patienten	463	745	853	
Patienten mit res. Gram-Bakterien	129 (28%)	168 (23%)	184 (22%)	1% (-3,1-5%)

Kein Unterschied in Mortalität zwischen den Episoden

Van Duijn, Lancet Inf Dis 2018

Cycling vs. Mixing



Van Duijn, Lancet Inf Dis 2018

Cycling vs. Mixing

- Erste grosse methodisch saubere Studie zum Vergleich der Interventionen Cycling vs. Mixing
- Sehr heterogene Intensivstationen verglichen
- 40% aller Antibiotika als Studienmedikation
- Einführung von Heterogenität bei gleicher Dichte führt zur Reduktion der Resistenzraten
- Kein wesentlicher Unterschied zwischen Cycling und Mixing im Endpunkt „Resistenz“

Restriktion und Resistenz

- Systematischer Review (Cochrane) zur Restriktion von Antibiotika
- „The results show that interventions to reduce excessive antibiotic prescribing to hospital inpatients can reduce antimicrobial resistance or hospital-acquired infections, and interventions to increase effective prescribing can improve clinical outcome.

Davey, Cochrane Database 2013

Restriktion und Resistenz

- Die gute Nachricht: restriktive Methoden wirken
- Restriktion und Resistenz
  - Ja, zumindest schwache Evidenz, dass Restriktion zur Reduktion des Nachweises von resistenten Erregern führt
- Probleme
  - Meist kleine Zahlen von Erregern untersucht

Davey, Cochrane Reviews, 2017

Zusammenfassung

- Modelle weisen auf bessere Wirksamkeit von Mixing (und Kombination) hin – sind aber nicht gut fundiert bzw. mit real-life Studien hinterlegt)
- Erste grosse und gut geplante Studie:
  - Cycling und Mixing sind nicht unterschiedlich
- Kombination nicht evaluiert – aber auch mit Mehreinsatz verbunden
- Heterogenität in der Therapie sinnvoll (?)
  - Wie am besten umsetzen?

Strategischer Antibiotikaeinsatz-Reduktion von C. difficile

B.Salzberger
Infektiologie UKR

Strategischer Einsatz von Antibiotika 2 Reduktion von C.difficile

- Antibiotikaresistenz und Rate von C. difficile Infektionen werden durch Antibiotikawahl und -einsatz beeinflusst
  - In manchen Studien werden beide Zielparameter (Resistenz und C.difficile) parallel betrachtet
  - Aber: Grundlagen des Cycling/Mixing beziehen sich auf Resistenzentwicklung
  - Strategie für C.difficile deshalb eigenes Thema

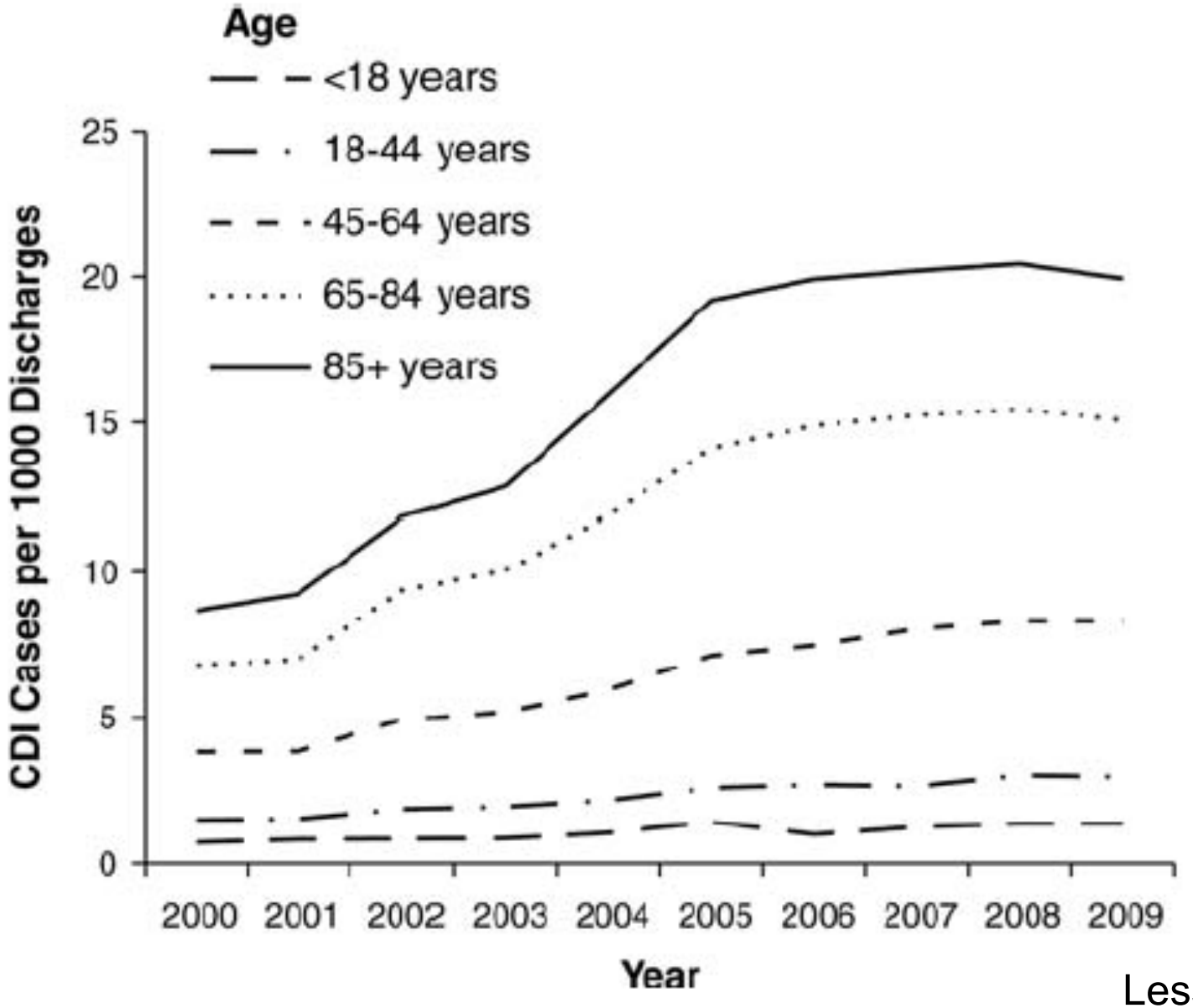
EPIDEMIOLOGIE – ALLES ANTIBIOTIKA?

Häufigkeit der C.difficile Colitis

- Hochrechnung für die USA 2011:
  - 453.000 Fälle (95% CI 397.100-508.500)
  - 83.000 erste Rekurrenzen (ca. 18%)
  - 30.000 Todesfälle (att. mortality 50% -15.000)

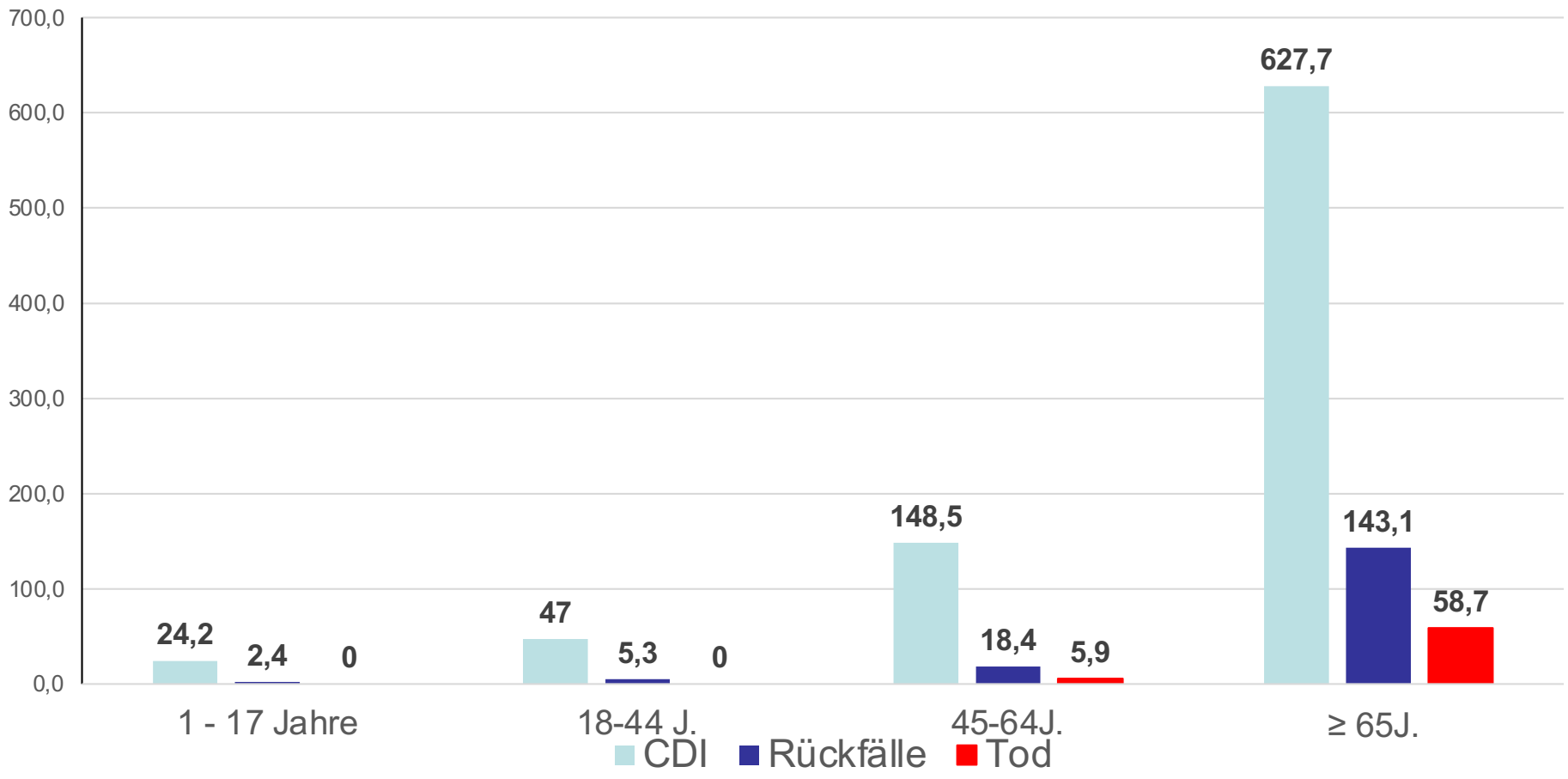
Lessa, NEJM 2015

Zunahme CDI-Fälle



Lessa, CID 2012

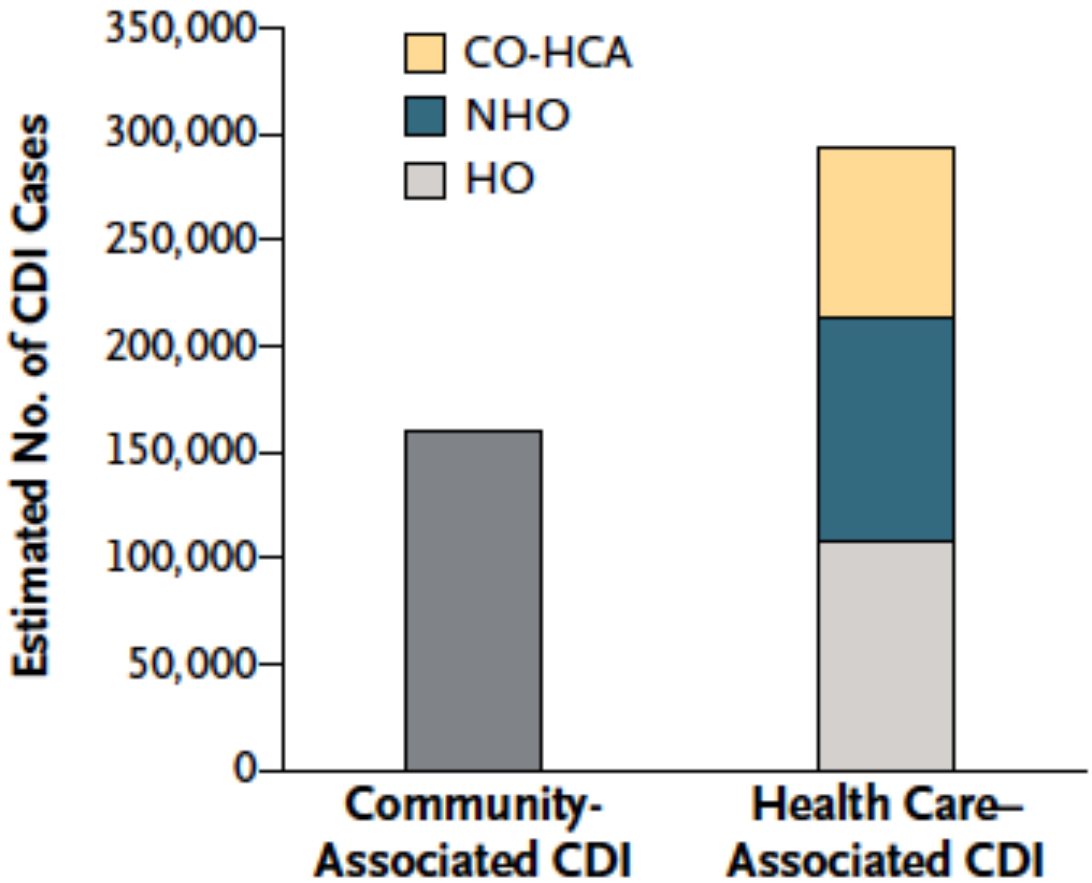
CDI nach Altersgruppen (2015 pro 100.000/Jahr)



Lessa, NEJM 2015

Häufigkeit der C.difficile Colitis

Häufigkeit nach Ort des Auftretens



CO- community onset*

CO-HCA – community onset-healthcare ass.

HO- hospital onset,

NHO- nursing home onset

*pos. Test amb. oder bis 3 Tage nach Aufnahme, 12 Wochen vorher kein stat. Aufenthalt

Lessa, NEJM 2015

Risikofaktoren für CDAD- nicht Antibiotika

- Alter
- Immunsuppression
- Schwere der Grunderkrankung
- PPI-Einnahme*

Deshpanda, Inf.Contr Hosp Eodiem 2018; Trifan World J Gastroenterol 2017

Antibiotika relatives Risiko C.Difficile randomisierte Therapiestudien

Antibiotikum	Vergleich	n Studien/ Patienten	RR
Cephalosporine	Alle anderen	35/10703	1,09 (0,84-1.42)
Cephalosporine	Alle ß-Laktam	29/9312	1,10 (0,84-1,44)
Cephalosporine	**Penicilline**	**11/2246**	**2,36 (1,37-4,23)**
Carbapenem	**alle**	**22/10956**	**2,32 (1,67-3,43)**
Carbapenem	**Cephalosporine**	**10/4497**	**2,24 (1,46-3,42)**
Carbapenem	**Fluorchinolone**	**5/2187**	**2,41 (1,32-4,49)**
Fluorchinolone	**alle**	**20/8104**	**0,52 (0,37-0,75)**
Penicilline	**alle**	**24/7682)**	**0,48 (0,32-0,72)**
Clindamycin	**alle**	**5/1146**	**3,92 (1,15-13,43)**
Linezolid	alle	5/4151	0,99 (0,44-2,26
Vancomycin	alle	5/4196	1,16 (0,45-2,99)

Vardakas, Int J Antimicrob Agents 2016

Antibiotika und CDAD – Syst. Review 2014

- Systematischer Review 2001-12
  - 14 Studien analysiert, ca. 16000 Patienten, 3000 Fälle CDAD
- OR für Antibiotikaklassen
  - Penicilline , Makrolide, Tetrazykline, AG n.s.
  - Cephalosporine 1,97 (1,21-3,23)
  - Chinolone 1,66 (1,17-2,35)
  - Clindamycin 2,86 (2,04-4,02)
  - Carbapeneme 1,84 (1,26-2,68)

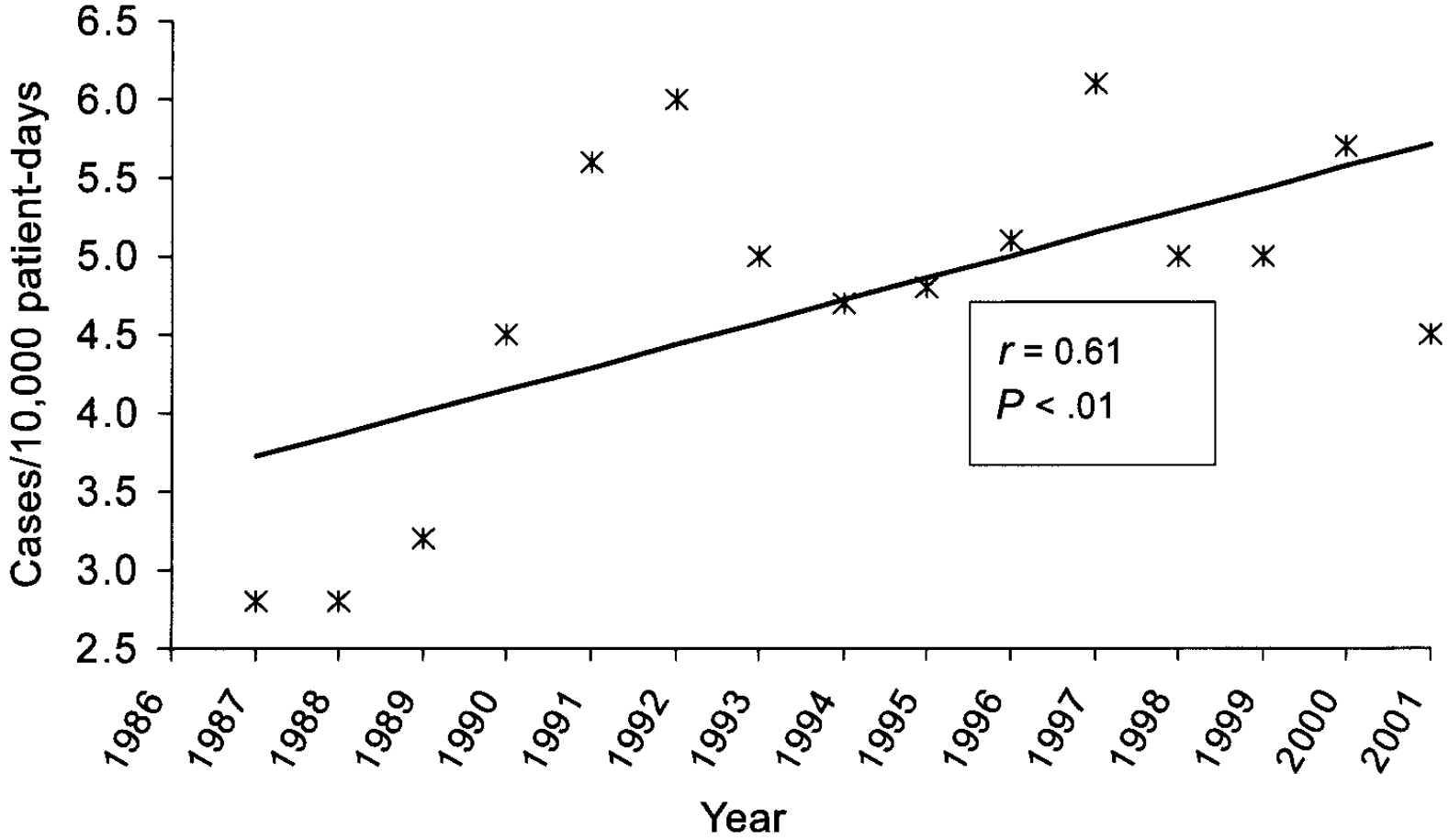
Slimings, J Antimicrob Chemother 2014

INTERVENTIONEN

Wann denkt man an Interventionen?

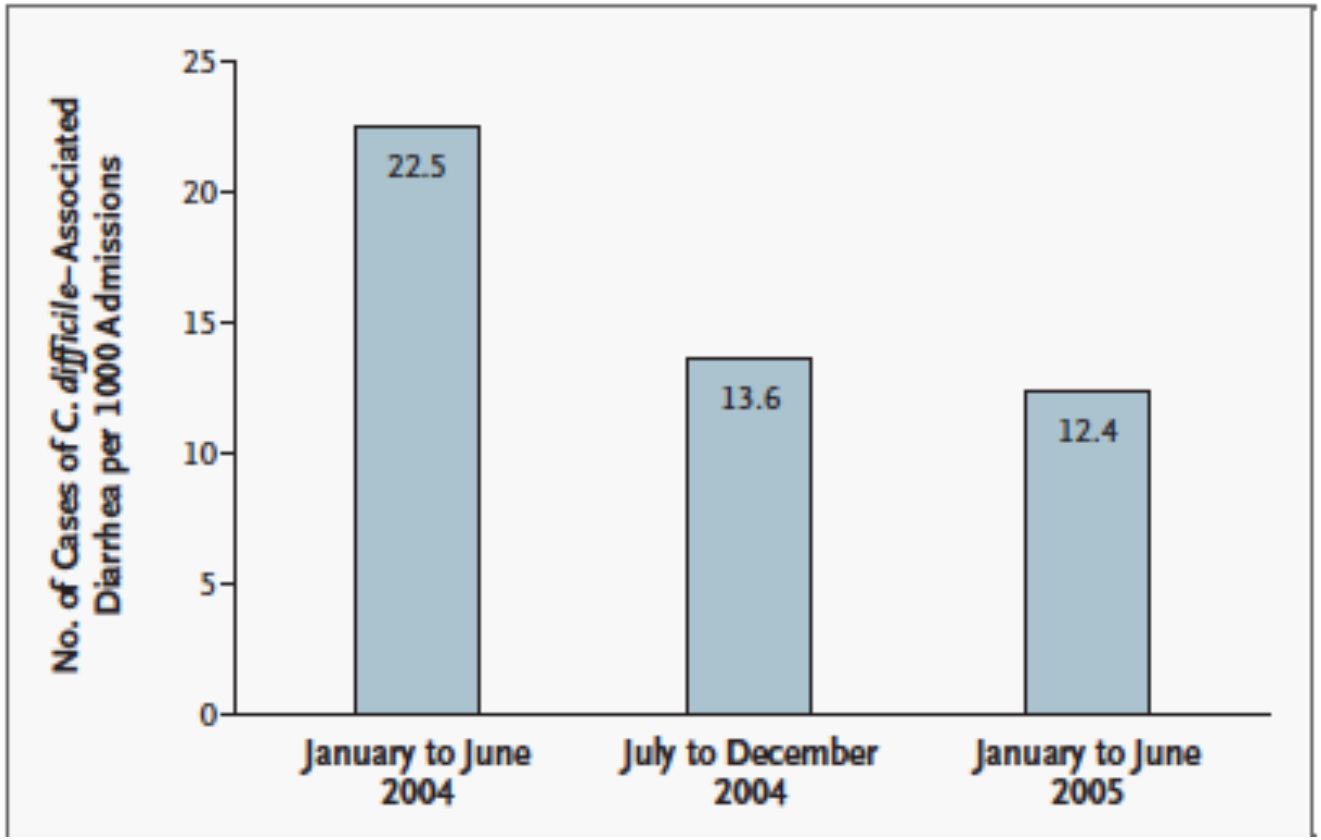
- Wie misst man Clostridium difficile Infektionen?
- Was ist viel – was ist wenig?

Nosokom. C.difficile Fälle USA (KH > 500 Betten(



Archibald, JID 2004

027 Ausbruch in Kanada



N Engl J Med 2005

Wie hoch ist Ihre Rate?

- Wie berechnen Sie Ihre Rate?
  - Falldefinition?
  - Wie rechnen Sie hin und her zwischen Aufnahmen und Patiententagen?

Falldefinition Ausbruch Kanada

- Clostridium difficile Diarrhoe: Diarrhoe und postiver Test für Toxin oder typischer endoskopischer Befund oder histologischer Befund
- Nosokomial falls Auftreten 72h oder mehr nach Aufnahme
- Neue Episode mindestens 8 Wochen Abstand von letzter Episode

Loo, N Engl J Med 2005

Strategische Reduktion von C.difficile

- Intervention auf drei geriatrischen Akutstationen, Reduktion von Breit-Spektrum-ABs, Fokussierung auf Schmal-Spektrum in UK.
- Targets:
  - Reduktion von Cephalosporinen und Amoxycillin-Clavulansäure
  - Vermehrter Einsatz von Benzylpenicillin, Ampicillin, Trimethoprim
- Analyse von je 21 Monaten prä- und posinterventionell

Fowler, JAC 2007

Strategische Reduktion von C.difficile

- Antibiotika der ersten Wahl:
  - CAP: Amoxicillin
  - UTI: Trimethoprim
- Einsatz von Ceftriaxon restringiert auf
  - Schwere CAP, nosokom. Aspirationspneumonie, Urosepsis
- Zwei Episoden mit (1) regelmässigem Feedback und (2) + Kitteltaschenkarten
- Strikte Isolation für C.diff. und MRSA

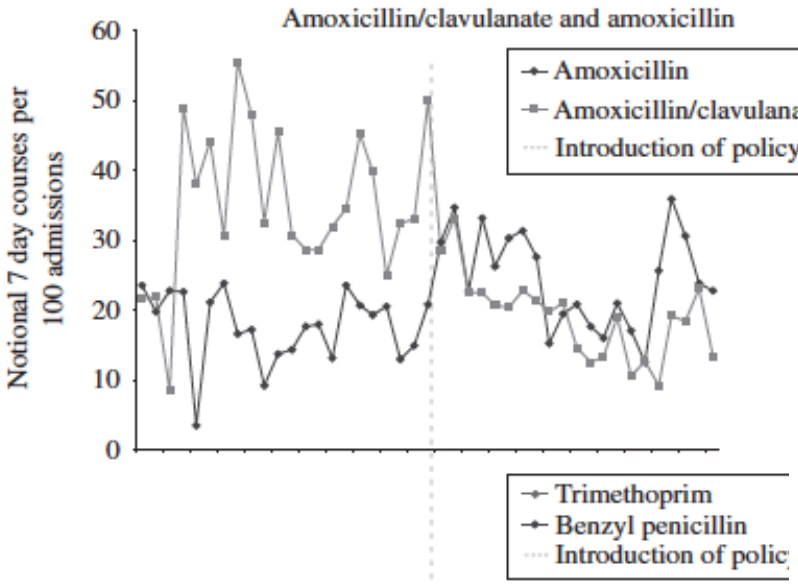
Fowler, JAC 2007

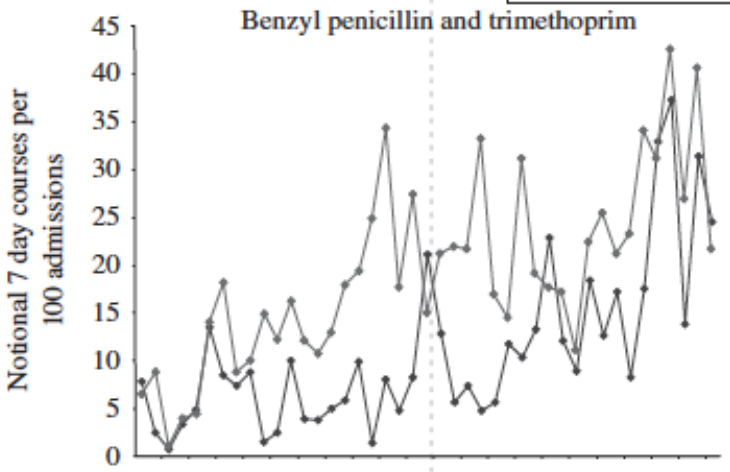
Strategische Reduktion von C.difficile-UK

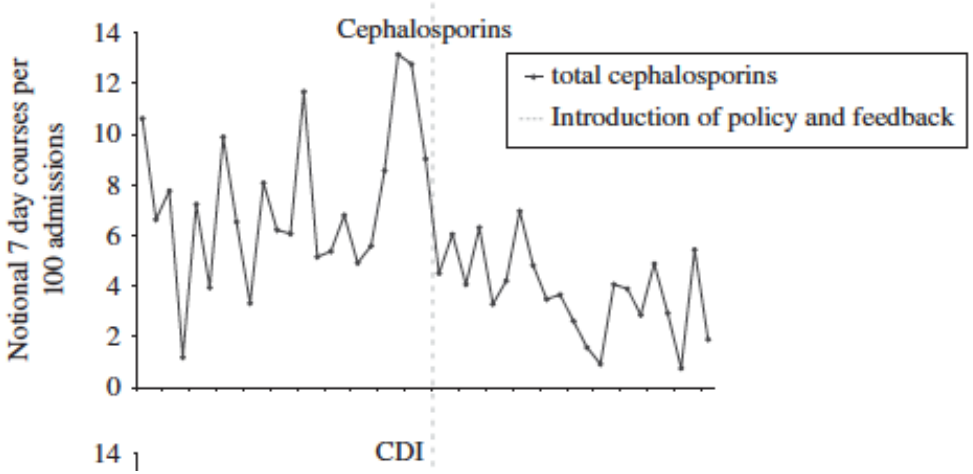
- Antibiotika der ersten Wahl:
  - CAP: Amoxicillin
  - UTI: Trimethoprim
- Einsatz von Ceftriaxon restringiert auf
  - Schwere CAP, nosokom. Aspirationspneumonie, Urosepsis
- Zwei Episoden mit (1) regelmäßigem Feedback und (2) + Kitteltaschenkarten
- Strikte Isolation für C.diff. und MRSA
- Negative Effekte: Monitoring Mortalität

Fowler, JAC 2007

Strategische Reduktion von C.difficile –UK Antibiotikaeinsatz







Fowler, JAC 2007

Strategische Reduktion von C.difficile-UK Veränderungen bei Antibiotika

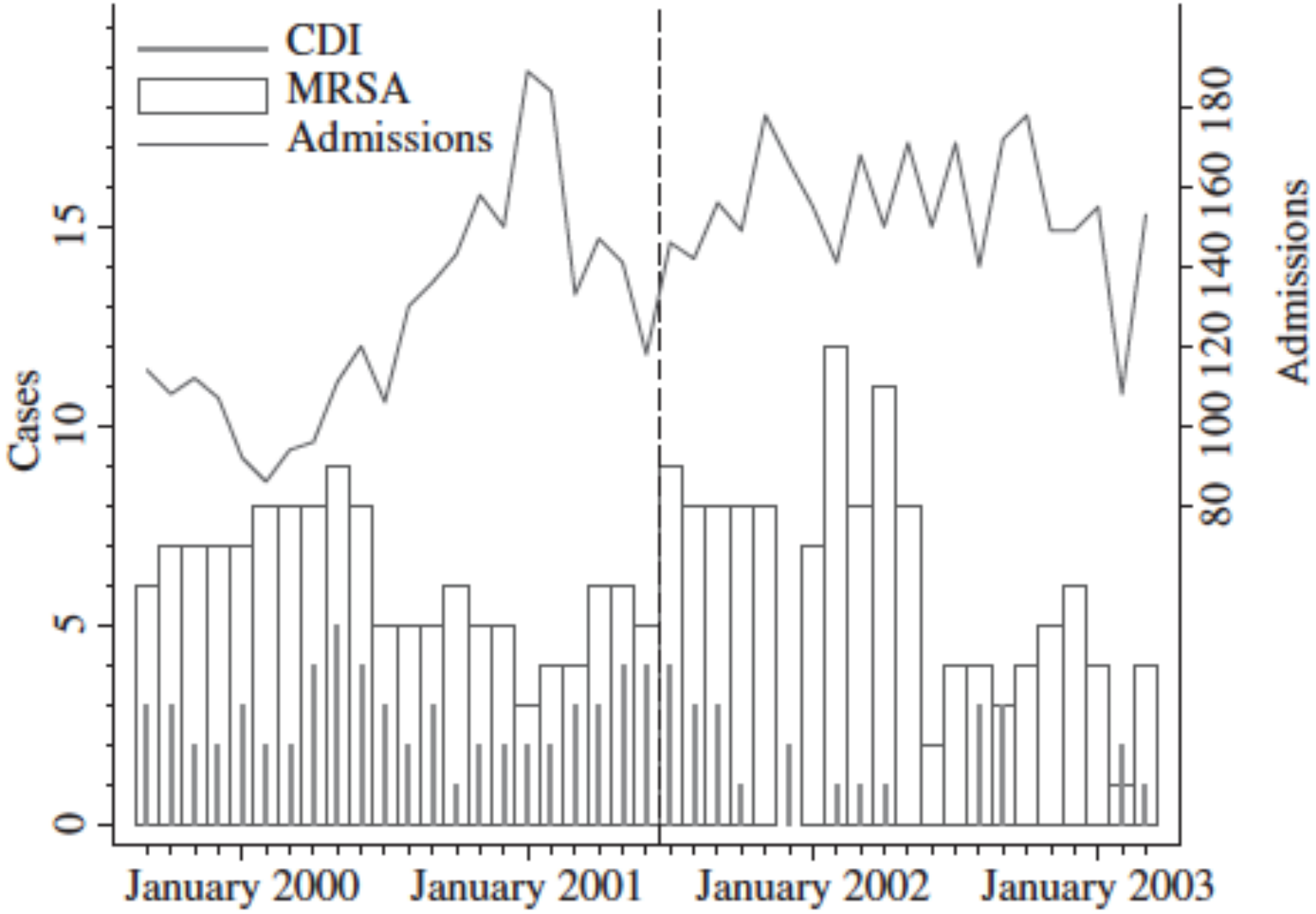
Table 1. Changes in antibiotic use after the intervention assessed using a statistical model allowing for both linear trend and level to change after the intervention antibiotic

Antibiotic	Baseline level[a]	Initial trend[b]	*P* value	Change in level after the intervention[a]	*P* value	Change in trend after the intervention[b]	*P* value
Antibiotics targeted for decreased use							
cephalosporins	5.63 (2.70, 8.55)	0.15 (−0.08, 0.37)	0.193	−3.61 (−6.47, −0.76)	0.015	−0.28 (−0.52, −0.03)	0.030
amoxicillin/clavulanate	31.03 (18.57, 43.48)	0.36 (−0.47, 1.18)	0.384	−13.10 (−21.87, −4.32)	0.004	−0.98 (−1.89, −0.07)	0.035
Antibiotics targeted for increased use							
benzyl penicillin	4.00 (−0.01, 8.00)	0.22 (−0.16, 0.60)	0.243	−4.75 (−11.66, 2.17)	0.173	0.83 (0.19, 1.47)	0.012
trimethoprim	3.47 (−0.86, 7.80)	0.92 (0.51, 1.34)	<0.001	−5.85 (−14.49, 2.78)	0.178	−0.32 (−1.03, 0.38)	0.361
amoxicillin	18.61 (13.20, 24.02)	−0.08 (−0.43, 0.26)	0.632	11.21 (5.21, 17.20)	0.001	−0.24 (−0.82, 0.33)	0.397
Other (untargeted) antibiotics	44.55 (35.66, 53.44)	0.45 (−0.23, 1.14)	0.188	−3.08 (−16.13, 9.97)	0.636	−0.43 (−1.46, 0.60)	0.405

95% confidence intervals are given in parentheses.
[a]In units of 7 day courses per 100 admissions.
[b]In units of 7 day courses per 100 admissions per month.

Fowler, JAC 2007

Strategische Reduktion von C.difficile -UK



Fowler, JAC 2007

Fazit

- Deutliche Verschiebung im Spektrum der eingesetzten Antibiotika (Trends z.T. schon vor der Intervention vorhanden)
- Deutliche Reduktion von CDI, aber nicht MRSA
- Keine Änderung der Mortalität (insgesamt 14,6% vs. 13,6% über die Episoden, deutliche Fluktuation)

Fowler, JAC 2007

Ausbruch von C.difficile 027 und Massnahmen

- Ausbrüche von neuem Ribotyp 027 in mehreren Zentren in Kanada 2003
- Einleitung von Maßnahmen und Analyse
  - Hygienemaßnahmen (Personal trainiert, strikte Isolierung von Patienten mit Diarrhoe, Umgebungsreinigiung)
  - Intensivierung bei Nichterfolg
  - Da keine ausreichende Wirkung zusätzlich Restriktion von „Hochrisikoantibiotika“
    - 2- und 3.Gen. Cephalosporine, Ciprofloxacin, Clindamycin und Makrolid

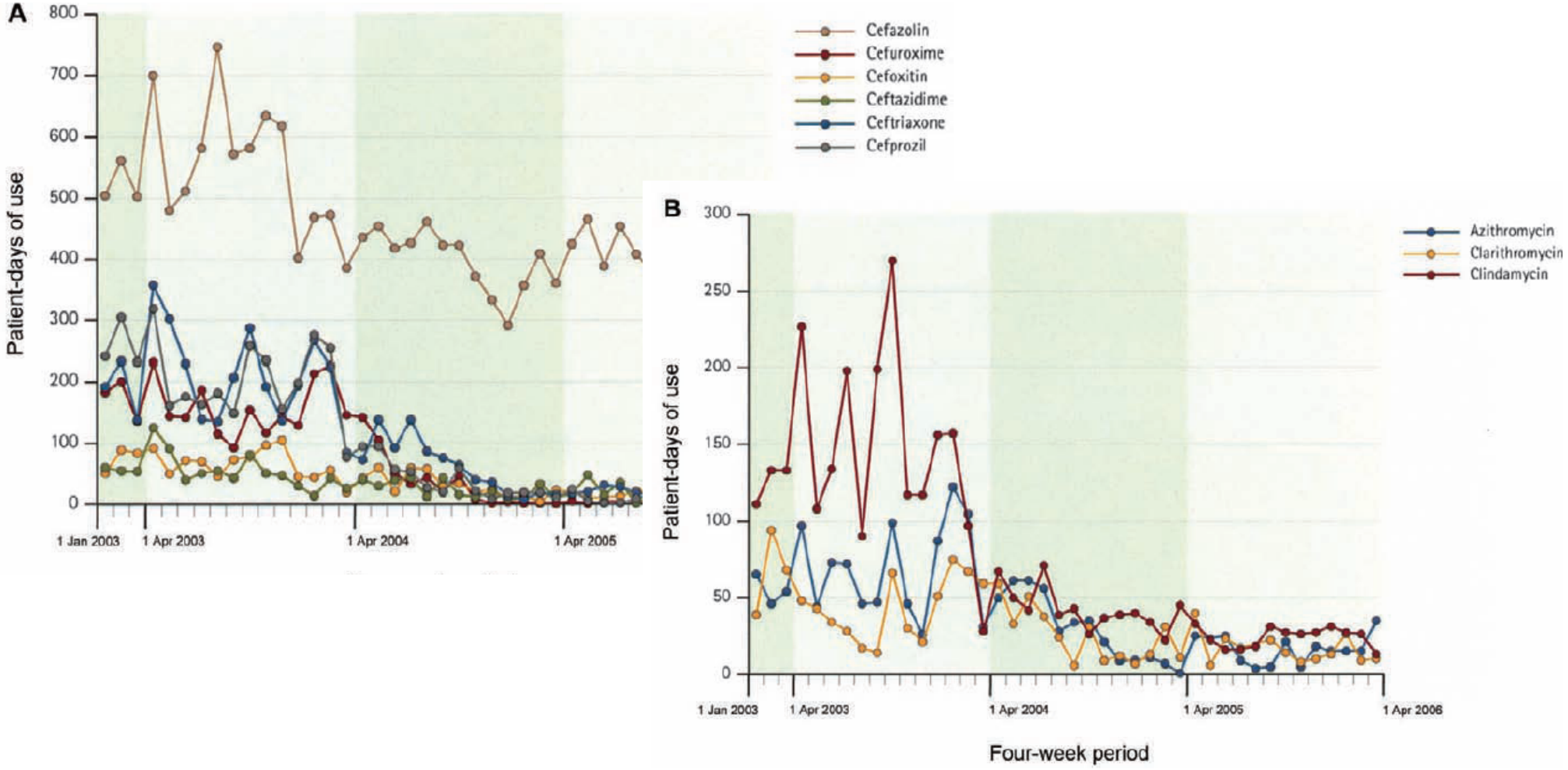
Valiquette, CID 2007

Ausbruch von C.difficile 027 und Maßnahmen

- Ausbrüche von neuem Ribotyp 027 in mehreren Zentren in Kanada 2003
  - Hygienemaßnahmen (Personal trainiert, strikte Isolierung von Patienten mit Diarrhoe, Umgebungsreinigung)
  - Intensivierung bei Nichterfolg
  - Zusätzlich Restriktion von „Hochrisikoantibiotika“
    - 2- und 3.Gen. Cephalosporine, Ciprofloxacin, Clindamycin und Makrolid
    - Benachrichtigung aller Ärzte, Kitteltaschenkarten
    - Keine Restriktion, aber Beratung durch Apotheke, wenn Target-Antibiotika eingesetzt wurden

Valiquette, CID 2007

Ausbruch von C.difficile 027 und Maßnahmen



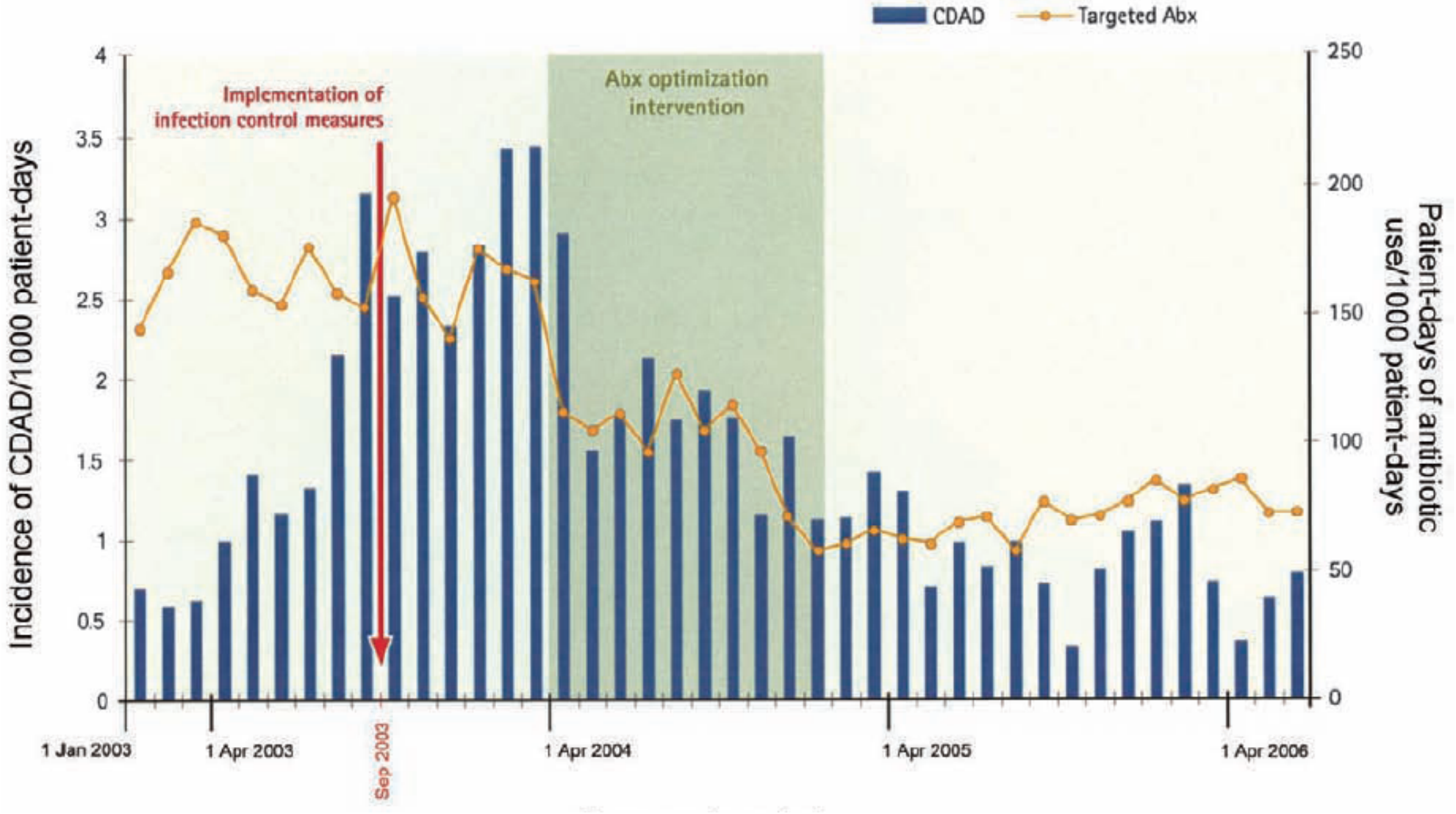
Valiquette, CID 2007

Ausbruch von C.difficile 027 und Maßnahmen

Antibiotic	2003–2004[a]	2004–2005	2005–2006	Change between 2003–2004 and 2005–2006, %
Cephalosporins				
First-generation	47.0	35.9	37.1	−21
Second-generation	32.8	8.0	2.4	−93
Third-generation	19.4	6.7	4.1	−79
Clindamycin	10.6	3.3	1.8	−87
Macrolides	8.6	3.3	1.9	−78
Ciprofloxacin	87.5	63.6	62.4	−29
Respiratory fluoroquinolones[b]	15.6	33.5	28.0	+79
Piperacillin/tazobactam	19.6	29.4	42.0	+114

Valiquette, CID 2007

Ausbruch von C.difficile 027 und Maßnahmen



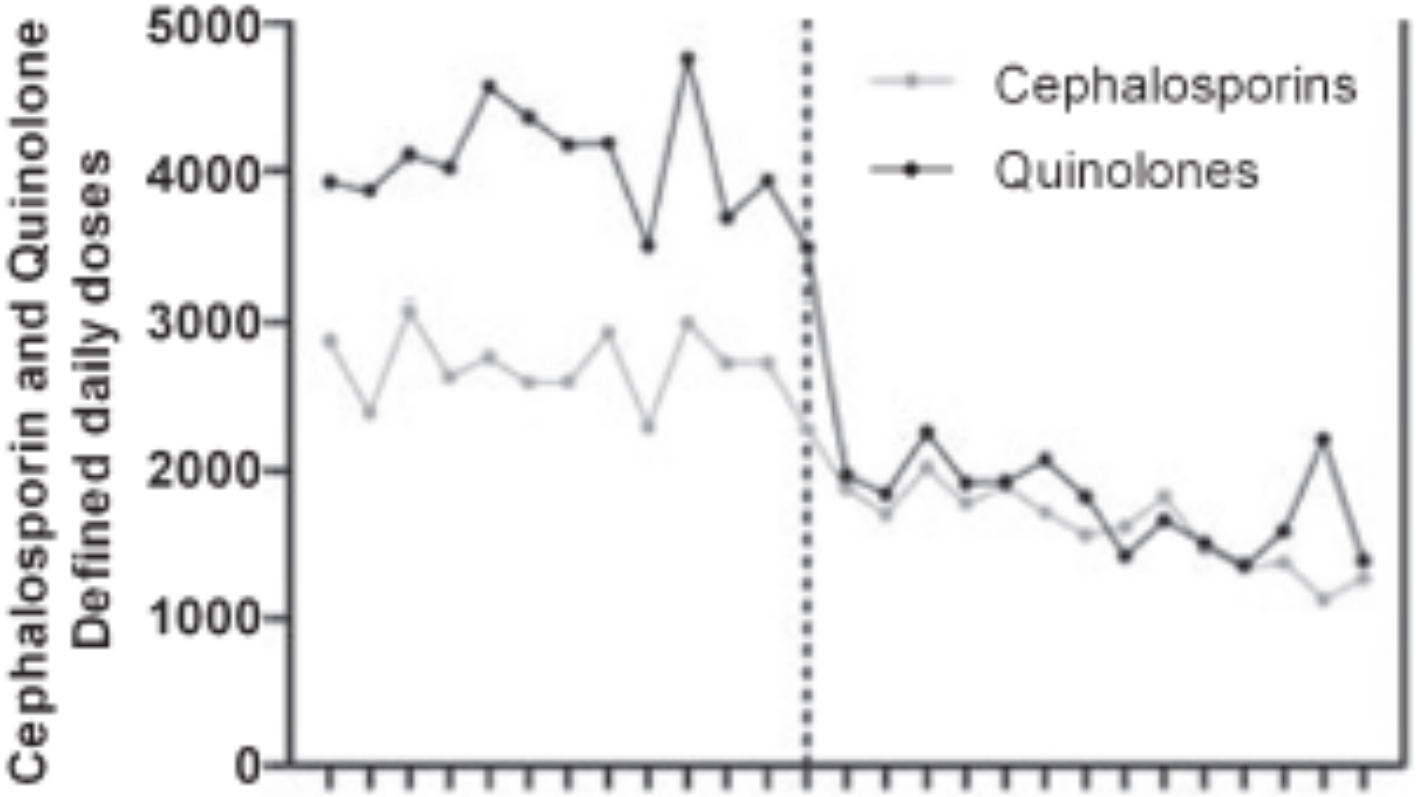
Valiquette, CID 2007

Intervention in UK

- Bei Zunahme von C.diff.Infektionen zwei Maßnahmen simultan:
  - Einrichtung einer speziellen Station zur Kohortierung von C.diff.Fällen
  - Restriktion von Antibiotika
  - Andere Maßnahmen zur Hygiene konstant

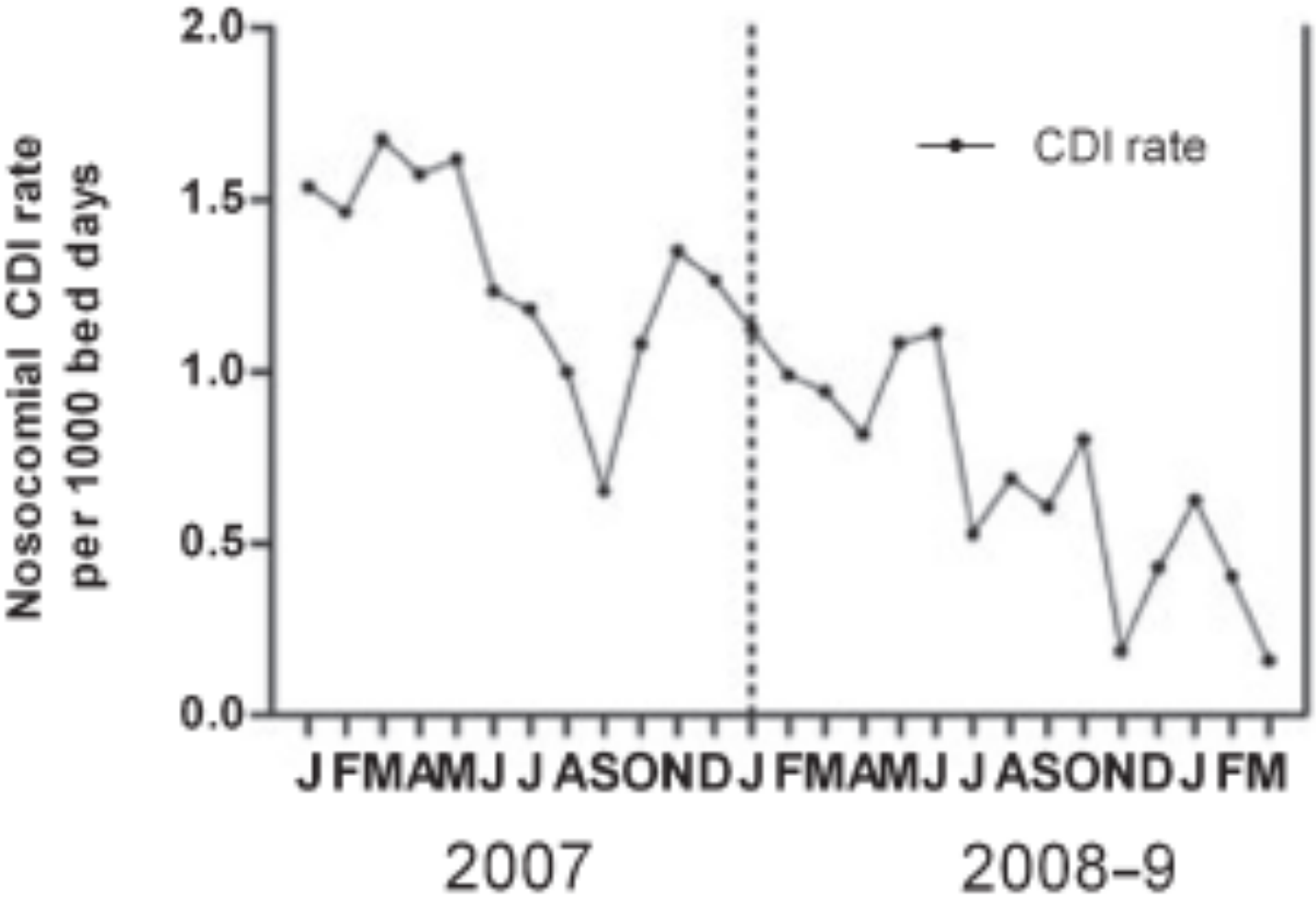
Price, CMI 2010

Intervention in UK Antibiotika-Einsatz



Price, CMI 2010

Intervention in UK
Verlauf CDI-Raten



Price, CMI 201

Intervention in UK

- Klarer Einfluss der Intervention auf Antibiotikaeinsatz
- Trend vor Intervention:
  - Reduktion von C.diff Raten von 3% monatlich
- Trend nach Intervention
  - Reduktion von C.diff. Raten von 8% monatlich

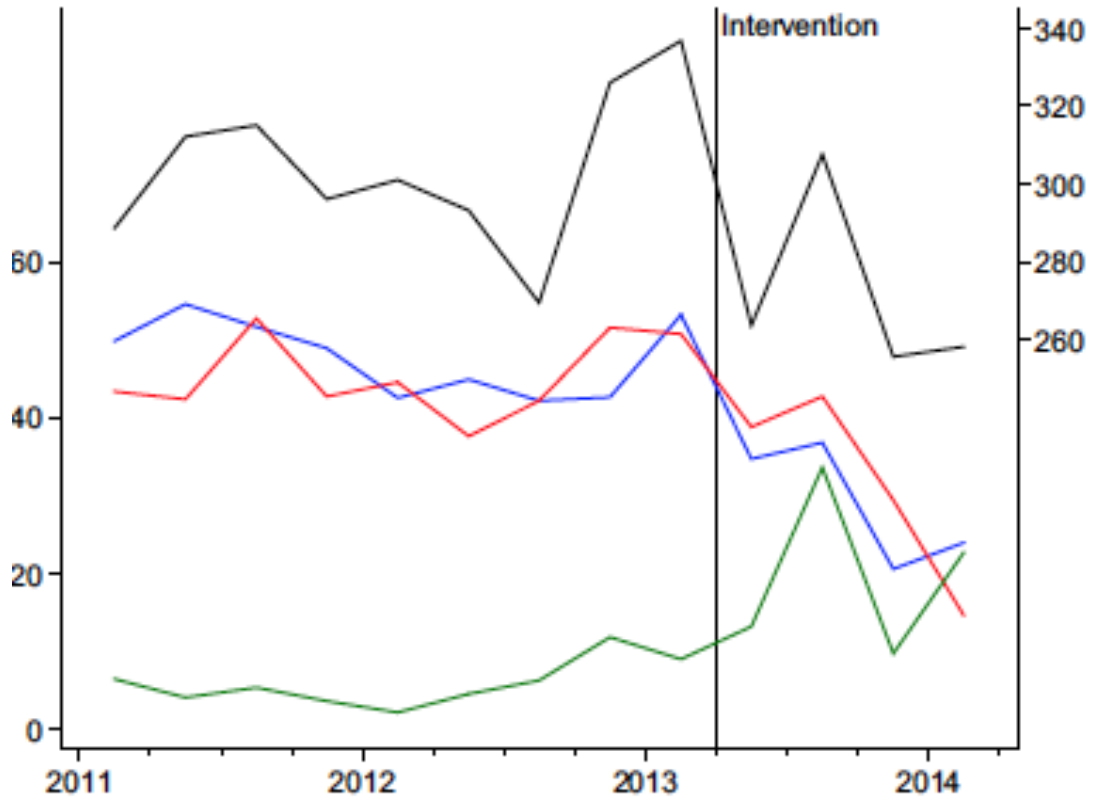
Price, CMI 201

Intervention in KH in Südbaden
- Ein Beispiel aus dem ABS-Netzwerk-

- Präventive Restriktion von Cephalosporinen und Chinolonen in einem 200-Betten KH in Baden
- Antibiotic Stewardship Programm mit Target 3-Gen. Cephalosporine und Fluorchinolonen

Borde, Infection 2015

Intervention in KH in Südbaden
- Ein Beispiel aus dem ABS-Netzwerk-



- 30% Reduktion von Cephalosporinen und FQ (blau bzw. rot)
- Reduktion von C.diff auf sehr niedrigem Niveau (vob 0,26 auf 0,18/1000 Pat.Tage nicht signifikant

Borde, Infection 2015

Mega-Intervention in Schottland

- Intervention in Schottland 2009
  - Gemischt persuasive-restriktive Reduktion von 4C Antibiotika (Cephalosporine,, Chinolone. Clindamycin und A/Clavulansäure), Limitierung Makrolid Einsatz
  - Nationale Händehygiene Kampagne
  - Nationale Kampagne zur Hygiene/Reinigung in Krankenhäusern
  - Erinnerungen zur Reduktion des Einsatzes von PPI
- Epidemiologie der C.diff. Infektionen im Krankenhaus und Community
- Ca. 11% der schottischen Bevölkerung

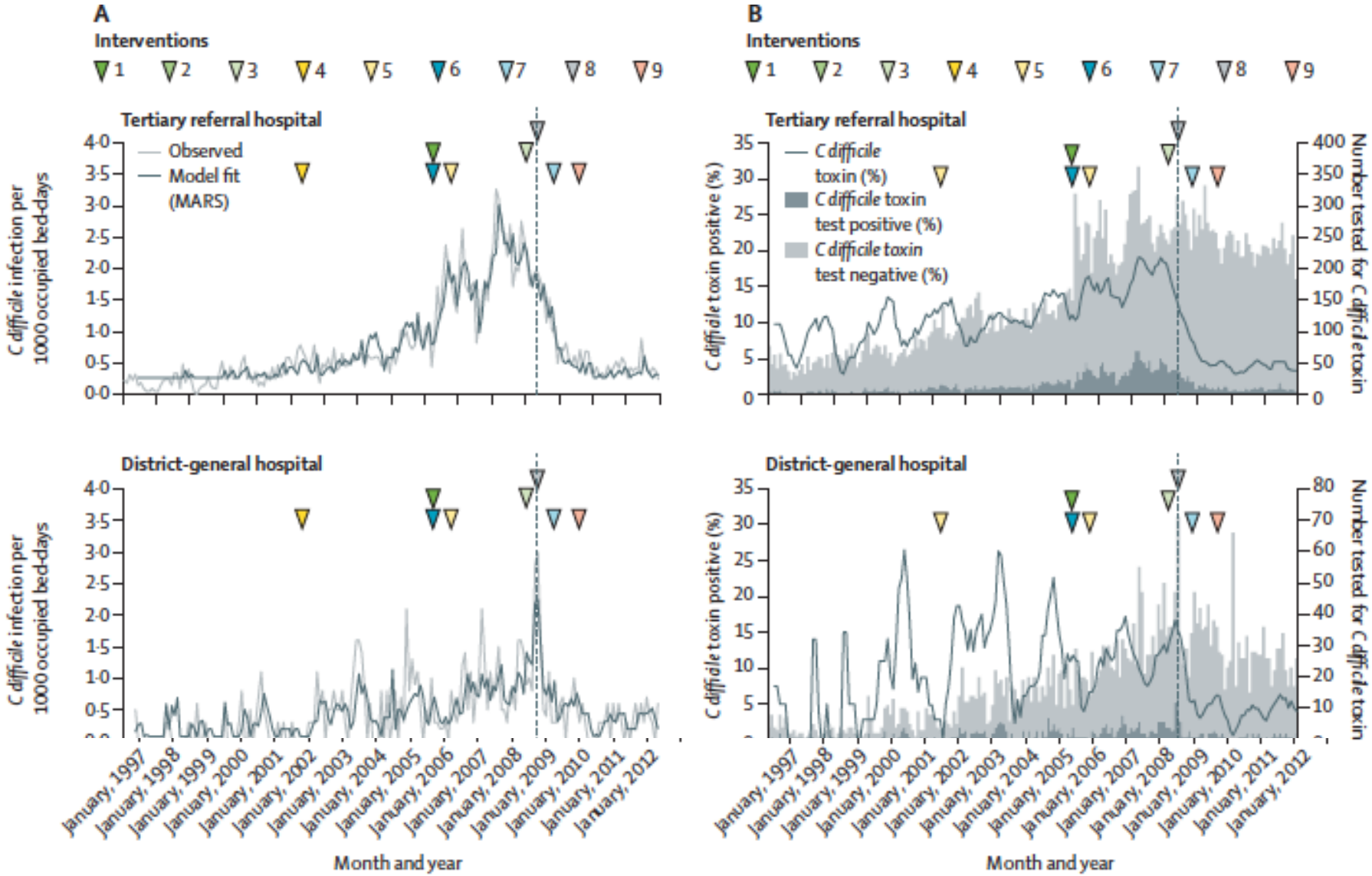
Lawes, Lancet Inf Dis 2017

Mega-Intervention in Schottland

- Was heisst persuasiv-restriktiv?
  - Persuasiv: Antibiotika-Leitlinien ausgegeben
  - Restriktiv: alle 4 C-Antibiotika aus den Stationslagern entfernt, Einsatz nur mit Genehmigung durch Mikrobiologen, selektives Antibiogramm ohne Einschluss der 4 C
  - Einrichtung von lokalen Antibiotikateams

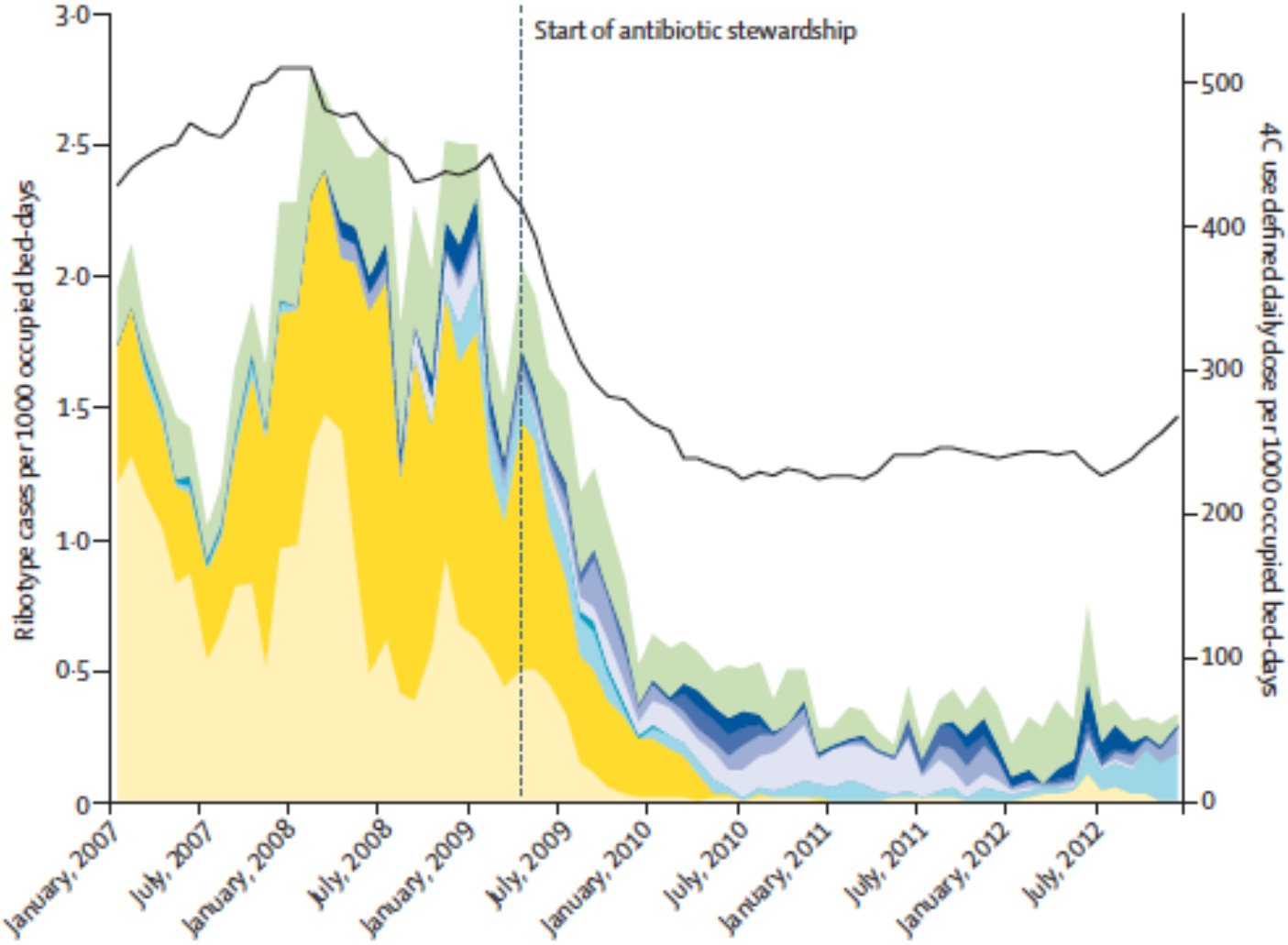
Lawes, Lancet Inf Dis 2017

Mega-Intervention in Schottland



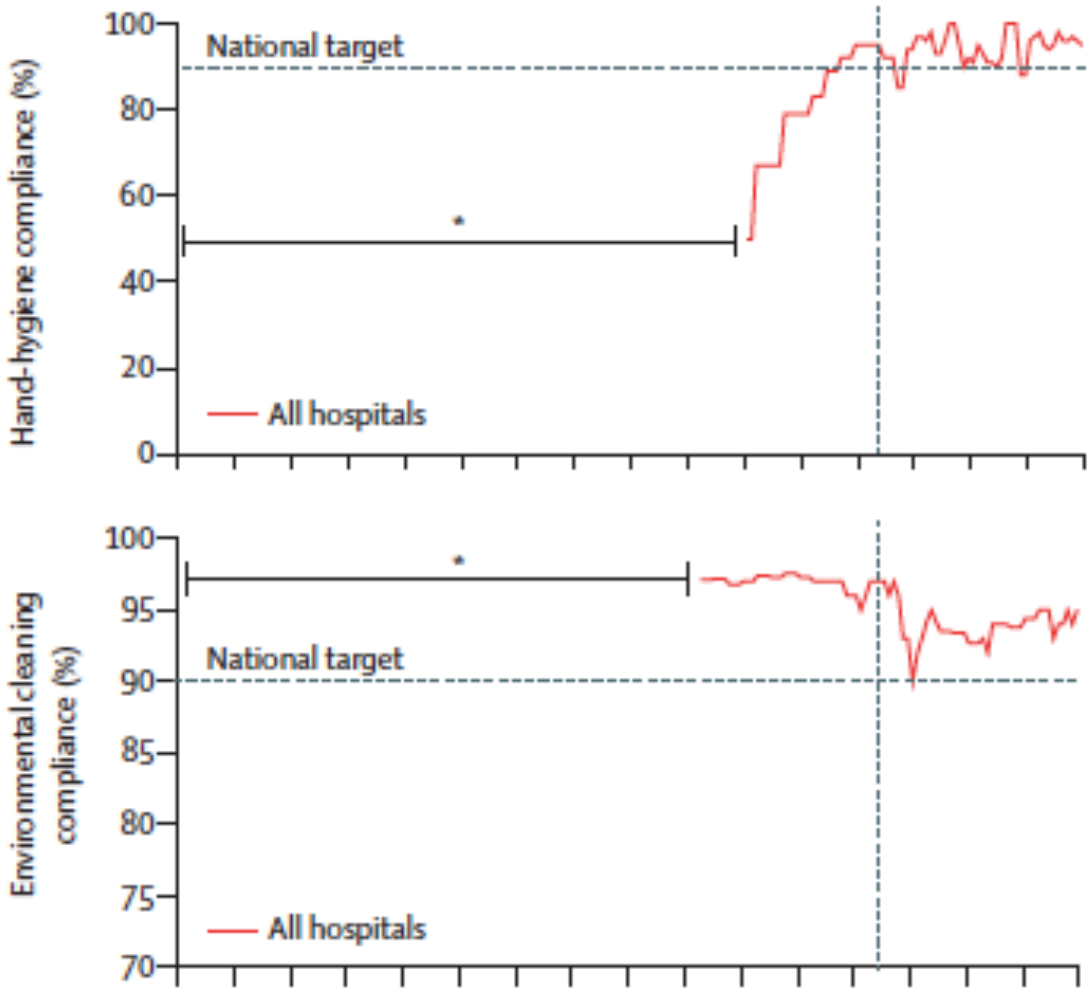
Lawes, Lancet Inf Dis 2017

Mega-Intervention in Schottland



Lawes, Lancet Inf Dis 2017

Mega-Intervention in Schottland Hyygiene



Lawes, Lancet Inf Dis 2017

Mega-Intervention in Schottland Zusammenfassung

- Erfolg der Hygiene Kampagne
- Stationär
  - 4 C-Antibiotika -47% (3. Gen. Cephalosporine -66%, Chinolone – 44%, Clindamycin -52%)
  - Substitution Antibiotika +110%, Antibiotika +5% (
- Ambulant
  - Target-Antibiotika -30%
- C.difficile
  - Stationär: 1,5 auf 0,5/1000 Pat.Tage
  - Community: 0,18 auf 0,10/1000 Pat.Tage

Lawes, Lancet Inf Dis 2017

Mega-Intervention in Schottland

- Diese Intervention hatte auch einen erheblichen Einfluss auf MRSA-Fälle:
  - MRSA Prävalenzdicht reduziert um 50% in Krankenhäusern
  - MRSA-Prävalenzdichte reduziert um 47% in Community

Lawes, Lancet Inf Dis 2015

Zusammenfassung

- Zusammenhang zwischen Einsatz von Antibiotika und C.diff. Infektionen deutlich, unterschiedlich für verschiedene Antibiotika
- Aus einer Reihe von Studien klare Evidenz der Reduktion von C.difficile Häufigkeit/Rate durch restriktiven Einsatz von Antibiotika
- Parallelle Entwicklung von Resistenzraten – hier schliesst sich der Kreis
- Aber denken Sie auch an PPIs!