Universiteit Leiden
The Netherlands

Rational empiric antibiotic therapy in clinical practice and policy making: uncertainties, probabilities, and ethics

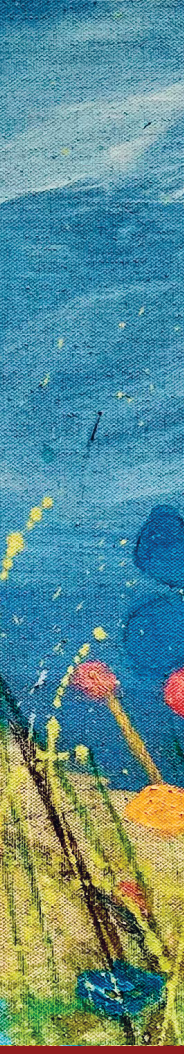
Lambregts, M.M.C.

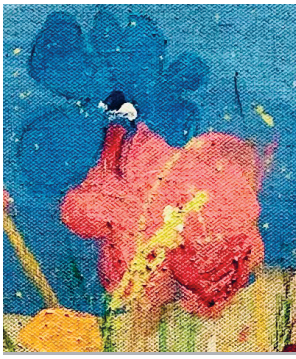
Citation

Lambregts, M. M. C. (2021, September 28). *Rational empiric antibiotic therapy in clinical practice and policy making: uncertainties, probabilities, and ethics*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3239271

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/3239271

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).





Nederlandse samenvatting

Antibiotica vormen de hoeksteen van de behandeling van bacteriële infecties. Het eerste antibioticum, penicilline, werd ontdekt in 1928. Penicilline is een antibacteriële stof die ingrijpt op de synthese van de bacteriële celwand, waardoor de bacterie ten gronde gaat. De ontdekking had een groot effect op de overleving van patiënten met infecties. Sinds de ontdekking van penicilline zijn er ook antibiotica ontwikkeld die ingrijpen in andere essentiële processen in de bacterie, zoals de aanmaak van bacteriële eiwitten. Onder blootstelling aan antibiotica kunnen bacteriën echter eigenschappen ontwikkelen die het werkingsmechanisme van een specifiek antibioticum, of een groep antibiotica, teniet doen. Hierdoor ontstaat er antibioticaresistentie. Bacteriën die resistent zijn tegen één of meerdere groepen antibiotica noemen we bijzonder resistente micro-organismen (BRMO).

De belangrijkste factor in het ontstaan van antibioticaresistentie is de selectiedruk door gebruik van antibiotica, waarbij resistente bacteriën worden uitgeselecteerd. Binnen enkele jaren na introductie van een nieuw antibioticum in de kliniek wordt, zonder uitzondering, het eerste resistentiemechanisme aangetoond. Hoe groter de druk van antibiotica in de omgeving, hoe groter het overlevingsvoordeel van de bacteriën met resistentie-eigenschappen, en derhalve hoe sterker de uitselectie van resistente bacteriën. De afgelopen decennia nam het gebruik van antibiotica wereldwijd fors toe, zowel in de zorg als in de veehouderij. Zo wordt antibioticaresistentie een steeds groter probleem.

Antibioticaresistentie is daarmee één van de grootste bedreigingen voor de volksgezondheid geworden. De ontwikkeling van nieuwe antibiotica is al geruime tijd gestagneerd, terwijl resistentie voor de bestaande middelen verder toeneemt. Een post-antibiotisch tijdperk, waarbij simpele bacteriële infecties niet meer behandeld kunnen worden is een reëel vooruitzicht.

Empirische behandeling van infectie

Een groot deel van het antibiotica verbruik vindt plaats in de empirische setting. Empirische antibiotica therapie is de behandeling met antibiotica die wordt gegeven zolang de verwekker en de gevoeligheid nog onbekend zijn. Door de toenemende prevalentie van resistentie is de voorafkans op een BRMO als oorzakelijk pathogeen toegenomen. De toenemende prevalentie van BRMO's vraagt om het verbreden van de empirische antibiotische therapie. Echter, diezelfde verbreding gaat weer gepaard met een hogere antibiotische druk en dus meer resistentieontwikkeling.

Dit proefschrift is gericht op potentiele aangrijpingspunten die deze vicieuze cirkel kunnen doorbreken. In het eerste gedeelte van dit proefschrift worden tools onderzocht

om de diagnostische onzekerheid in de empirische fase te verminderen. Het tweede gedeelte is gericht op de incorporatie van onzekerheid in de besluitvorming en de ontwikkeling van richtlijnen.

(On)zekerheid

Onzekerheid is onlosmakelijk verbonden met empirie. Bij de eerste presentatie is vaak nog onzeker of er sprake is van een bacteriële infectie, met name als het focus van de infectie niet duidelijk is. Het uitsluiten van een bloedbaaninfectie – bacteriemie- is dan een belangrijke stap in het diagnostische proces. Voor het diagnosticeren van bacteriemie zijn we afhankelijk van bloedkweken en daarmee van de (snelheid van) bacteriële groei. Van oudsher wordt gewacht tot de bloedkweken 48 tot 72 uur negatief zijn gebleven voordat bacteriemie onwaarschijnlijk wordt geacht.

In **hoofdstuk 2** is de tijd tot positief worden van de bloedkweek (time to positivity, TTP) onderzocht bij patiënten met bacteriemie. De TTP is gedefinieerd als de tijd tussen afname van de bloedkweek en het positieve signaal in de incubator. De studie toont aan dat de TTP met hedendaagse technieken zodanig is verbeterd dat de kans op bacteriemie zeer klein is als bloedkweken 24 uur negatief zijn gebleven. In de onderzochte patiëntenpopulatie is de kans dat een bloedkweek nog positief wordt na T=24 uur slechts 1.8%. Deze kennis is van waarde bij de herbeoordeling van de patiënt op T=24 uur en heeft potentieel gevolgen voor de differentiaaldiagnose, diagnostische vervolgstappen en empirische behandeling.

Om deze bevindingen toe te passen in de dagelijkse praktijk zijn een aantal zaken van belang. Ten eerste is de TTP afhankelijk van de logistiek in het ziekenhuis, zoals transporttijden van de bloedkweken naar het laboratorium. Vertraging hierin beïnvloedt de TTP. Ten tweede is het van belang om de individuele patiënt voor ogen te houden. De kans op bacteriemie op T=24 bij een bepaalde patiënt is afhankelijk van een aantal factoren. De belangrijkste factor is de voorafkans dat er sprake is van bacteriemie. Deze kans is bijvoorbeeld hoger bij ernstig zieke patiënten, zoals de patiënt in septische shock. Daarnaast zijn er patiëntengroepen waarbij op theoretische gronden de TTP anders zou kunnen zijn, bijvoorbeeld bij patiënten met een afweerstoornis.

Een specifieke patiëntengroep betreft de patiënten met neutropenie. Bij neutropenie is het aantal neutrofielen verminderd. Neutrofielen zijn witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het verwijderen van micro-organismen uit de bloedbaan. Neutropenie treedt frequent op als bijwerking van chemotherapie voor bijvoorbeeld kanker. Bij deze patiënten zijn de bron van de infectie, het type pathogeen en de afweer substantieel anders vergeleken met de algemene patiëntenpopulatie. Al deze

aspecten kunnen de TTP beïnvloeden en daarmee de kans op bacteriemie op T=24 uur. **Hoofdstuk 3** toont aan dat, ondanks deze verschillen, de bevindingen uit hoofdstuk 2 ook gelden voor hemato-oncologische patiënten met neutropenie. Bij patiënten met neutropenie is het onderscheid tussen bacteriële infecties en andere oorzaken van koorts, zoals schimmelinfecties of geneesmiddelenreacties moeilijk vast te stellen en is de mortaliteit van bacteriële infecties hoog. Daarom is het feit dat bacteriemie al op T=24 uur onwaarschijnlijk gemaakt kan worden van belang voor de vervolgstappen op diagnostisch en therapeutisch vlak.

Prospectief onderzoek is nodig om te bepalen of TTP veilig gebruikt kan worden om empirische behandeling met antibiotica te versmallen of zelfs te verkorten. Hierbij moet rekening gehouden worden met specifieke patiënt categorieën en moet er onderscheid gemaakt worden tussen verschillende klinische syndromen.

Dat TTP ook voor andere klinische vraagstukken relevant kan zijn wordt duidelijk in **hoofdstuk 4.** TTP is een indirecte maat voor de hoeveelheid bacteriën (bacteriële load) in het bloed. Hoe meer bacteriën, hoe korter de TTP. In deze studie is de waarde van TTP onderzocht bij patiënten met *Staphylococcus aureus* bacteriemie (SAB). Bij dit ziektebeeld is het onderscheid tussen gecompliceerde en ongecompliceerde bacteriemie van belang. Gecompliceerde bacteriemie gaat vaker gepaard met endocarditis en metastatische infectie. Het onderscheid tussen gecompliceerde en ongecompliceerde SAB is van belang voor de dosering van antibiotica en de behandelduur. Echter, in de klinische praktijk is de differentiatie tussen gecompliceerde en ongecompliceerde bacteriemie aanvankelijk lastig te maken. Omdat bij gecompliceerde bacteriemie de bacteriële load op theoretische gronden hoger is, is in deze studie gekeken naar de diagnostische waarde van TTP bij patiënten met SAB. Er is een score ontwikkeld bestaande uit klinische factoren, routine laboratorium bepalingen en TTP, met als doel het onderscheid te kunnen maken tussen gecompliceerde en ongecompliceerde bacteriemie. De negatief voorspellende waarde van de SAB-risicoscore in het validatiecohort was 0.83 (95%CI 0.68-0.92). Daarmee presteert de score beter dan bestaande scores. De SAB-risicoscore kan de klinische praktijk ondersteunen in het differentiëren tussen ongecompliceerde en gecompliceerde bacteriemie.

Antimicrobiële resistentie en de empirische behandeling

Er zijn grote geografische verschillen in de prevalentie van resistentie. Wereldwijd wordt daarom aanbevolen om de empirische behandeling te baseren op de lokale resistentiecijfers en aan te passen op geleide van veranderingen in de epidemiologie. Een uniforme methode om lokale resistentiecijfers te vertalen naar antibiotisch beleid is echter nog niet beschikbaar.

In **hoofdstuk 5** wordt een stappenplan beschreven waarmee verschillende empirische antibioticaregimes met elkaar vergeleken kunnen worden. Op basis van lokale klinische en epidemiologische gegevens kan op die manier inzicht worden verkregen in het aantal patiënten dat adequaat behandeld zou worden en de totale antimicrobiële consumptie die ermee gepaard gaat. De number needed to treat (NNT) dat hiermee verkregen wordt, reflecteert het aantal patiënten dat met een breed spectrum middel behandeld moet worden om 1 patiënt adequaat te behandelen. De studie toont aan dat de NNT fors omlaag gebracht kan worden door risicostratificatie toe te passen. Bij risicostratificatie wordt in de keuze van de empirische therapie rekening gehouden met de voorafkans op infectie met een resistent pathogeen. Voorbeelden van patiënten met een hogere kans op infectie met een BRMO zijn onder andere patiënten die voorbehandeld zijn met antibiotica en patiënten die drager zijn van een BRMO. Door reserve antimicrobiële middelen in te zetten bij deze patiënten met een hoger risico op infectie met een BRMO, kon de NNT in deze studie met 83% worden verlaagd.

Of een bepaalde NNT wel of niet acceptabel is, is mede afhankelijk van de gevolgen die te verwachten zijn van inadequate empirische therapie voor de individuele patiënt. Antibiotica vormen de hoeksteen van de behandeling van infecties, maar in welke mate inadequate therapie in de empirische fase de klinische uitkomst bepaalt, is een onderwerp van discussie. In het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 6** is het effect van een mismatch van de eerste antibiotische gift op de 14-dagen mortaliteit bij patiënten met bacteriemie onderzocht. In dit retrospectieve onderzoek is gebruikt gemaakt van propensity score methoden, om het risico op vertekening (confounding) te beperken. In de studiepopulatie was een inadequate empirische behandeling niet geassocieerd met 14-dagen mortaliteit. Ook was er geen effect op 30-dagen mortaliteit of opnameduur. De resultaten zijn niet van toepassing op patiënten met (ernstige) sepsis, aangezien deze populatie te weinig vertegenwoordigd was in het studiecohort. De studie toont echter dat in patiënten die klinisch stabiel zijn, het effect van adequate empirische therapie mogelijk beperkt is. Dat is van belang omdat de negatieve effecten van breedspectrum therapie zoals toxiciteit, resistentieontwikkeling en *Clostridioides difficile* infecties, relatief zwaarder gaan wegen als de positieve effecten van antibiotica beperkt zijn.

Omgaan met onzekerheid

Onzekerheid in de klinische praktijk en voorschrijfgedrag

In de eerste zes hoofdstukken van dit proefschrift worden klinische en microbiologische data gebruikt om onzekerheden omtrent diagnose en prognose te beperken, ter ondersteuning van de besluitvorming. Eliminatie van alle onzekere factoren is echter niet mogelijk. Patiëntenzorg en onzekerheid zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden.

Het feit dat beslissingen moeten worden gemaakt in onzekerheid, heeft invloed op het voorschrijfgedrag van artsen. In **hoofdstuk 7** zijn de diverse determinanten van voorschrijfgedrag beschreven en geplaatst in een theoretisch kader. Het theoretisch kader is gebaseerd op de *Theory of Planned Behaviour*. Deze theorie gaat er vanuit dat gedrag bepaald wordt door de specifieke cognities die mensen hebben bij een bepaald (doel)gedrag. Door middel van een systematische review zijn de determinanten van antibiotica voorschrijfgedrag geïdentificeerd. Uit de analyse blijkt dat naast de medisch inhoudelijke aspecten ook sociale en logistieke factoren het voorschrijfgedrag van artsen beïnvloeden. Belangrijke determinanten blijken hiërarchie, sociale teamdynamiek, tijdsdruk en risicovermijding te zijn. Om voorschrijfgedrag te kunnen verbeteren, is het essentieel om deze factoren te (er)kennen en mee te nemen in de ontwikkeling van antibiotic stewardship interventies.

Onzekerheid en het opstellen van richtlijnen

Richtlijnen zijn essentieel ter ondersteuning van het voorschrijfgedrag van artsen. In **hoofdstuk 5** is een stappenplan voorgesteld om verschillende empirische antibiotica regimes tegen elkaar af te zetten door berekening van de NNT. Echter, zelfs de meest geavanceerde berekeningen kunnen de centrale vraag niet beantwoorden: wanneer is een breder antibiotisch regime geïndiceerd? Dit is in essentie een ethische afweging.

Hoofdstuk 8 beschrijft een methode om antibioticabeleid dilemma's te behandelen, waarbij klinische data, lokale epidemiologie en ethische afwegingen worden geïntegreerd. Op basis van bestaande dilemma's is een stappenplan ontwikkeld bestaande uit drie fases: data exploratie & data evaluatie (fase 1), ethische evaluatie (fase 2) en haalbaarheid & evaluatie (fase 3). In de eerste fase worden de beschikbare data op een structurele wijze beschreven en geëvalueerd. Hierbij is de NNT, zoals beschreven in hoofdstuk 5 een belangrijke component. In de tweede fase worden de ethische afwegingen geëxpliciteerd. Ethische afwegingen zoals *goed-doen versus niet schaden* spelen een rol bij de totstandkoming van elke medische richtlijn. Echter, specifiek bij richtlijnen over antibioticabeleid zijn de ethische afwegingen multidimensionaal. Antibiotica moeten immers beschouwd worden als een schaars goed. Ons voorschrijfgedrag van vandaag heeft niet alleen invloed op de betreffende patiënt, maar ook op de maatschappij en op toekomstige generaties. In fase 2 worden deze verschillende ethische aspecten op structurele wijze besproken. Na fase 2 wordt het beleid van voorkeur geformuleerd. Fase 3 is vervolgens gericht op de haalbaarheid en re-evaluatie. De ontwikkelde methode heeft als belangrijkste doel het structureren en expliciteren van de complexe ethische afwegingen bij het opstellen van antibioticabeleid.

Conclusie

Het is essentieel dat strategieën worden ontwikkeld om empirische therapie te verbreden voor degenen die het nodig hebben, terwijl de blootstelling aan breedspectrumtherapie bij patiënten die er geen baat bij hebben tot een minimum wordt beperkt. Dit proefschrift biedt handvaten om lokale epidemiologie en risicopredictie te vertalen naar empirisch antibioticabeleid. Uiteindelijk moet het belang van adequate empirische therapie worden afgewogen tegen de nadelen van overmatig gebruik van breedspectrumtherapie, zowel op individueel patiëntniveau als op populatieniveau. De dynamische epidemiologie van antibioticaresistentie en de complexe ethische aspecten vormen hierbij een uitdaging. Het structureren en verhelderen van de afwegingen die worden gemaakt is essentieel om de volgende stappen hierin te kunnen maken.