

BEHANDELING CANDIDEMIE TWEEMAAL ZO DUUR ALS BACTERIËMIE

Hoeveel kost antimicrobiële therapie op Intensieve Zorgen?

Door Dominique Vandijck

Patiënten op de afdeling intensieve zorg (IZ) hebben het hoogste risico op het ontwikkelen van een ernstige sepsis. Ernstige sepsis is geassocieerd met hoge additionele morbiditeit, mortaliteit en kosten. Zo betekent een IZ-patiënt wiens verblijf gecompliceerd is met een nosocomiale bacteriëmie of candidemie, een gemiddelde globale kost van € 114,25.





Dominique Vandijck

Wetenschappelijk medewerker op de dienst voor Intensieve Zorg van het UZ Gent en het Interfacultair Centrum voor Gezondheidseconomisch Onderzoek van de Universiteit Gent

Dominique.Vandijck@UGent.be

Bedoeling van de studie was meer inzicht te verwerven in de economische impact van antimicrobiële therapie bij IZ-patiënten met ernstige sepsis. Het opzet bestond erin de kostprijs van enerzijds anti-

biotica en anderzijds antifungale geneesmiddelen gedetailleerd in kaart te brengen. Enkel patiënten met een nosocomiale bacteriëmie of candidemie werden in rekening genomen^{1,2}.

Het onderzoek werd gevoerd op de IZ-afdeling van het Universitair Ziekenhuis Gent. De IZ-afdeling telt 56 bedden verdeeld over een medische, chirurgische en cardiochirurgische eenheid en een brandwondencentrum^{3,4}. De pediatrie en neonatale eenheden werden niet beschouwd.

De studie betrof een historische, observatieve cohortanalyse, waarbij alle patiënten, opgenomen tussen 1 januari 2003 en 31 december 2006, met een microbiologisch gedocumenteerde, nosocomiale bloedstroominfectie gedefinieerd werden als cases.

In het UZ Gent worden door het team van ziekenhuishygiëne alle episodes van nosocomiale bloedstroominfecties prospectief verzameld in een databank. Voor alle patiënten geïncorporeerd in de studie werden de volgende variabelen gecollecteerd: demografische gegevens, microbiologische resultaten, bron van infectie, overleving in het ziekenhuis, toegediende antimicrobiële product(en) en de kostprijs van deze antimicrobiële producten. Data met betrekking tot de consumptie van antimicrobiële producten werden bekomen via de dienst ziekenhuisapotheek.

“ De gemiddelde dagelijkse kostprijs per patiënt met een bacteriëmie bedroeg globaal € 114,25 ”

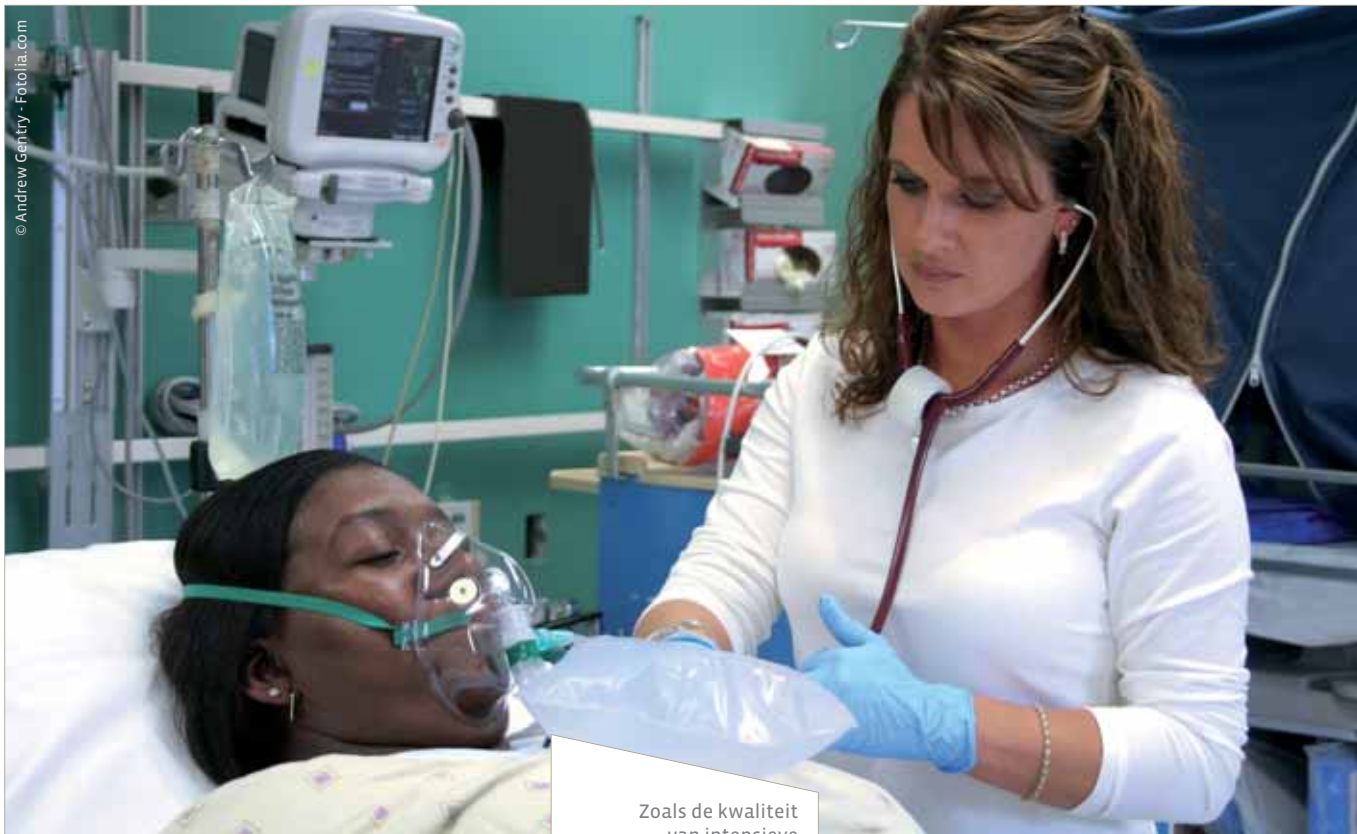
ANALYSE ANTIMICROBIËLE PRODUCTEN

In overeenstemming met de internationale consensusdefinitie, werd een bacteriëmie gedefinieerd als de aanwezigheid van één of meer Gram-positieve, Gram-negatieve of anaërobe kiemen in het bloed (minimum één positieve bloedkweek) en dit in de gelijktijdige aanwezigheid van klinisch significante tekenen van infectie⁵. Candidemie werd gedefinieerd als de aanwezigheid van één of meer *Candida* species in het bloed in de aanwezigheid van klinische tekenen van infectie⁵. Bloedkweken die coagulase-negatieve *Staphylococci* (CoNS) isoleerden werden als significant beschouwd indien dit resultaat positief was uit minstens twee bloedkweken afgenomen op verschillende tijdstippen. Klinische relevantie en bron van bloedstroominfectie werden bepaald in onderling overleg tussen intensivisten, microbiologen en infectiologen. Bacteriëmieën en candidemieën werden als nosocomiaal of als een ziekenhuisinfectie beschouwd wanneer ze meer dan 48 uur na opname op de IZ-afdeling gediagnosticeerd werden. Antimicrobiële therapie (antibacterieel – antifungaal) werd als adequaat beschouwd wanneer de oorzakelijke kiem in vitro gevoelig bleek voor het gebruikte antibacterieel of antifungaal product. Wanneer geen antibioticum of antifungaal product toegediend werd of wanneer het micro-organisme resistent bleek aan het gebruikte product, werd de antimicrobiële therapie als inadequaat beschouwd. Van alle geïncorporeerde cases werd elk individueel patiëntendossier geanalyseerd op de totaal toegediende dosis van alle antimicrobiële producten. Enkel antimicrobiële producten toegediend met therapeutisch doel (niet-profylactisch) werden beschouwd. De dagelijkse antimicrobiële kostprijs per patiënt werd berekend op basis van de producten toegediend op de eerste dag van adequate therapie en door het vermenigvuldigen van de unitprijs per dosis met het totaal aantal toegediende dagelijkse dosissen. Kostprijs werd berekend en opgedeeld volgens:

1. bron van de bloedstroom infectie,
2. oorzakelijke kiem en
3. antimicrobiële product. Kosten worden weergegeven in euro (€) en zijn gebaseerd op de prijzen voor antimicrobiële producten zoals van kracht in 2006.

Combien coûte la thérapie antimicrobienne aux Soins Intensifs?

- Les patients admis au service des Soins Intensifs sont les plus à risque de développer une septicémie. La septicémie sévère est associée à une morbidité, une mortalité et des coûts additionnels élevés. Dominique Vandijck de l'UZ Gent a mené une étude sur le coût exact des traitements antimicrobiens.
- Cette étude a été organisée dans le cadre du service des Soins Intensifs de l'Universitair Ziekenhuis Gent. Constat général de cette étude: quand la qualité de la médecine intensive augmente, les coûts des soins de santé qui y sont associés croissent aussi. L'étude a encore estimé un coût global moyen de € 114,25 par patients admis aux soins intensifs dont le séjour a été compliqué par une bactériémie nosocomiale ou une candidémie. Ces observations montrent que les infections sanguines nosocomiales constituent un coût important en termes de thérapie antimicrobienne. Le coût journalier était le plus élevé pour les bactériémies à source d'infection «inconnue» (€ 137,70). Pour la thérapie antifongique, le coût était le plus élevé pour les candidémies ayant d'«autres» causes (respectivement pulmonaires, urinaires et endocarditiques) (€ 420,76). Enfin, les chercheurs ont découvert que les infections sanguines consécutives à des germes résistant aux antimicrobiens entraînaient un coût significativement plus élevé que lorsqu'elles étaient provoquées par des germes sensibles aux antimicrobiens.



Zoals de kwaliteit van intensieve geneeskunde stijgt, zo stijgen ook de hiermee verbonden zorgkosten.

Data worden weergegeven als aantallen en percentages of als gemiddelde \pm standaard deviatie. Vergelijkende analyses werden uitgevoerd met de Mann-Whitney U test of the Chi-kwadraat test, voor continue of categorische variabelen, zoals aangewezen. Alle tests werden tweezijdig getoetst en een P-waarde $< 0,05$ werd beschouwd als statistisch significant.

“ Meropenem was van alle antibiotica ook het meest frequent voorgeschreven product ”

KOSTPRIJS VAN ANTIBACTERIËLE PRODUCTEN²

Tijdens de betrokken studieperiode, kwamen 310 IZ-patiënten die in totaal 445 episodes van bacteriëmie ontwikkelden (1,44 episodes/patiënt) in aanmerking voor verdere analyse. De gemiddelde dagelijkse kostprijs per patiënt met een bacteriëmie bedroeg globaal € 114,25. De dagelijkse kostprijs was het hoogst voor bacteriëmieën met 'ongekende' infectiebron (€ 137,70), gevolgd door bacteriëmieën met een 'katheter' (€ 122,73), 'pulmonaire' (€ 112,80), 'abdominale' (€ 98,00), 'wonde' (€ 89,21), 'urinaire' (€ 87,85) en 'andere' (€ 81,59) gerelateerde bron van infectie. Wanneer IZ-patiënten met een 'single' (n = 263) versus 'polymicrobiële' bacteriëmie (n = 47) met

elkaar vergeleken werden, kon geen verschil in kostprijs voor antibacteriële therapie vastgesteld worden (€ 85,99 versus € 119,33; $P = 0,432$). In de geïsoleerde kiem verantwoordelijk voor de bacteriëmie antibiotica-resistent bleek, lag de kostprijs voor de behandeling 50% hoger (€ 165,09 versus € 82,67; $P < 0,001$) dan wanneer een de bacteriëmie veroorzaakt werd door een antibiotica-gevoelige kiem. Van de 39 geïsoleerde S. aureus kiemen, hadden er 20 (50,3%) een gedocumenteerde methicilline resistentie. Voor deze laatste groep (MRSA-groep) lag de kostprijs van de antibiotica therapie haast driemaal hoger dan in de MSSA groep. Bij het vergelijken van bacteriëmieën veroorzaakt door Gram-positieve versus Gram-negatieve kiemen bleek de kostprijs verbonden aan de antibiotica therapie in de eerste groep aanzienlijk hoger te liggen vergeleken met deze in de tweede groep (€ 117,06 versus € 86,83; $P = 0,152$).

Van het totaal van 852 antibioticavoorschriften, telde de klasse van de β -lactam antibiotica voor bijna éénderde van de totale kostprijs gespenseerd aan antibiotica over het ganse verloop van de studieperiode. Hiervan namen de carbapenems, hoofdzakelijk meropenem (bijna 40%), voor hun rekening, gevolgd door piperacilline/tazobactam (24,3%) en ceftazidime (12,6%). Meropenem was van alle antibiotica ook het meest frequent voorgeschreven product. Van de klasse van de niet- β -lactam antibiotica, werden de glycopeptiden, hoofdzakelijk vancomycine, het meest frequent voorgeschreven.

KOSTPRIJS VAN ANTIFUNGALE PRODUCTEN¹

Over het verloop van de studieperiode, werden er 67 candidemie episodes gediagnosticeerd bij 44 IZ-patiënten (1,52 episodes/patiënt). De gemiddelde dagelijkse kostprijs voor de behandeling van een patiënt met een candidemie bedroeg globaal € 197,70.

De kostprijs verbonden met de antifungale therapie was het hoogst voor candidemieën met 'andere' (respectievelijk pulmonair, urinair en endocarditis; € 420,76), gevolgd door 'katheter-gerelateerde' (€ 227,56) en 'ongekende' bron van infectie (€ 178,36). De kostprijs voor de behandeling van resistente en non-albicans species was hoger dan deze voor de behandeling van candidemieën veroorzaakt door gevoelige en albicans species (€ 478,15 versus € 144,65; $P = 0,051$ en € 275,45 versus € 148,75; $P = 0,011$). Wanneer we patiënten die hun ziekenhuisverblijf wel of niet overleefden met elkaar vergeleken, vonden we een niet-significante trend tot hogere kosten voor de laatste groep (€ 184,16 versus € 229,41; $P = 0,737$). Gelijkaardige bevindingen werden bekomen wanneer adequaat versus inadequaat behandelde patiënten met een nosocomiale candidemie met elkaar werden vergeleken (€ 173,42 versus € 264,29; $P = 0,961$). Van alle antifungale producten werd fluconazole het meest frequent voorgeschreven en voriconazole het minst. Behandeling met caspofungine was verantwoordelijk voor de hoogste kostprijs (€ 4.265,84).

ANTIBACTERIEEL VERSUS ANTIFUNGAAL⁶

Wanneer beide studies met elkaar vergeleken werden, van alle patiënten met een bloedstroominfectie, zij het veroorzaakt door een bacterie of schimmel, was CoNS de meest frequent geïsoleerde kiem, gevolgd door E. Coli. De gemiddelde dagelijkse kostprijs voor de behandeling van een candidemie werd tweemaal zo duur bevonden dan de behandeling van een bacteriëmie (€ 208,02 versus € 101,05), hoewel dit verschil niet statistisch significant was ($P = 0,440$).

Zoals de kwaliteit van intensieve geneeskunde stijgt, zo stijgen ook de hiermee verbonden zorgkosten⁷. Indien men ook in de toekomst dezelfde kwaliteit wil kunnen garanderen, zullen economische aspecten mee in rekening dienen genomen te worden bij het maken van keuzes en het nemen van beslissingen⁸.

Nosocomiale bloedstroominfecties tijdens IZ-opname zijn een gevreesde complicatie omwille van de hiermee geassocieerde klinische en economische impact^{9,11}. Eerdere studies toonden reeds een belangrijke attribuele extra kost aan als gevolg van microbiologisch gedocumenteerde bloedstroominfecties, doch weinig van deze studies werden uitgevoerd in een IZ-setting. Meer nog, het bepalen van deze extra kosten was in hoofdzaak gebaseerd op ruwe schattingen van middelen gebruik (bv: kost van verpleegkundige tijd, ondersteunende diensten, specifieke onderzoeken/interventies) en verblijfsduur, en waren doorgaans gebaseerd op kleine patiëntenaantallen¹⁰. Bijgevolg trachtten de besproken studies zich specifiek te focussen op de kost verbonden aan de antimicrobiële therapie van deze zeer specifieke groep van IZ-patiënten, opgedeeld naar bron van infectie, oorzakelijke kiem, gevoeligheid van de kiem en gebruikte product^{1,2,6}.

HOGERE KOSTPRIJS RESISTENTE KIEMEN

Een studie van Laupland et al. toonde significant hogere ziekenhuiskosten, respectievelijk van \$ 85.137 versus \$ 67.879 ($P = 0,02$), bij patiënten met versus zonder

“ Nosocomiale bloedstroominfecties maken een belangrijke kost uit in termen van antimicrobiële therapie ”

een nosocomiale bloedstroominfectie opgedaan tijdens hun verblijf op de IZ-afdeling¹². Maar de auteurs detailleerden niet verder voor wat betreft de verschillende kostenaspecten geassocieerd met de antimicrobiële therapie. Andere studies die een evaluatie maakten van de additionele kosten als gevolg van nosocomiale bloedstroominfecties vonden analoge resultaten. DiGiovine et al. toonden een attribuele kost van \$ 15.965¹⁰. Ook een studie van onze groep (1992-2002), vond een hogere kost van € 13.585 bij patiënten met een katheter-gerelateerde bloedstroom infectie⁹.

De gemiddelde dagelijkse kostprijs voor de behandeling van een patiënt met een candidemie bedroeg globaal € 197,70.



In onze studie vonden we een gemiddelde globale kost van € 114,25 per IZ-patiënt wier verblijf gecompliceerd was met een nosocomiale bacteriëmie of candidemie. Deze bevindingen tonen dat nosocomiale bloedstroominfecties een belangrijke kost uitmaken in termen van antimicrobiële therapie. Dit is in overeenstemming met eerdere rapporten die uitweiden over de economische impact van deze gevreesde complicatie^{9, 10, 13-17}. In deze studie vonden we dat enerzijds polymicrobiële, Gram-positieve bacteriëmieën en candidemieën alle een niet significante trend toonden naar een hogere kostprijs verbonden met de antimicrobiële therapie vergeleken met monomicrobiële, Gram-negatieve bacteriëmieën en bacteriëmieën.

Anderzijds vonden we dat bloedstroominfecties ten gevolge van antimicrobieel resistente kiemen een significant hogere kostprijs met zich meebrachten dan wanneer veroorzaakt door antimicrobieel gevoelige kiemen. Resistentie van kiemen tegen de antimicrobiële die heden voorhanden zijn, vormt één van de grootste uitdagingen voor de toekomst^{18, 19}. Naast de hiermee verbonden slechtere uitkomst, verlengde

Elk individueel patiëntendossier werd geanalyseerd op de totaal toegediende dosis van alle antimicrobiële producten.



verblijfsduur op de IZ-afdeling en het ziekenhuis, vormt de negatieve impact hiervan op het gezondheidszorgbudget een andere belangrijke reden om infecties veroorzaakt door multiresistente kiemen onder controle te houden.

Ondanks het feit dat caspofungine over het verloop van de studieperiode slechts zelden werd voorgeschreven, maakte dit antifungaal product wel de hoogste kost uit. De groep van de β -lactam antibiotica maakte ongeveer één derde uit van de totale kost uitgegeven aan antimicrobiële producten. De frequentie waarmee dure antibiotica zoals meropenem, vancomycine, piperacilline/tazobactam, teicoplanine en ciprofloxacine worden voorgeschreven, duidt op de aanzienlijke economische impact welke gepaard gaat met het toenemende aantal multiresistente infecties.

GROOTSTE BESTUDEERDE COHORT OIT

De voornaamste sterkte van de studie betreft de gedetailleerde aanpak en de grootte van de steekproef, tot zover wij op de hoogte zijn, de grootste bestudeerde cohort ooit. Toch was voor sommige subanalyses de cohort eerder klein om eventuele significante verschillen in termen van antibiotica-gerelateerde kosten te kunnen aantonen. Verder, eventuele andere kosten (bv: kost verpleegkundige en arts, labokosten, kost materialen) welke geassocieerd kunnen zijn met antimicrobiële therapie, werden niet in rekening genomen, hetgeen een onderschatting van de werkelijke kost kan betekenen. Aangezien in de studie enkel IZ-patiënten opgenomen in een universitair centrum in beschouwing werden genomen, bestaat de mogelijkheid dat de bekomen kosten hoger zijn in vergelijking met andere niet-universitaire centra gezien de doorgaans zwaardere ziekte-ernst van deze patiënten. Tot slot, daar slechts één aspect gerelateerd met antimicrobiële therapie werd ingecaluleerd voor de kostenestimaties, dienen toekomstige studies idealiter de totale kost in acht te nemen. In conclusie, de kost welke gepaard gaat met de antimicrobiële therapie van IZ-patiënten met een nosocomiale microbiologisch gedocumenteerde bloedstroominfectie is aanzienlijk, zeker in geval deze infectie veroorzaakt wordt door een multiresistente kiem. 📌

- Vandijck D.M., Blot S.I., Labeau S.O., et al.: Candidemia in critically ill patients: An analysis of daily antifungal therapy related costs. *J Mycol Med* 2008; 18: 96-9.
- Vandijck D.M., Depaemelaere M., Labeau S.O., et al.: Daily cost of antimicrobial therapy in patients with Intensive Care Unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 161-5.
- Vandijck D.M., Benoit D.D., Depuydt P.O., et al.: Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 2008; 34: 847-55.
- Vandijck D.M., Hoste E.A., Blot S.I., Depuydt P.O., Peleman R.A., Decruyenaere J.M.: Dynamics of C-reactive protein and white blood cell count in critically ill patients with nosocomial Gram positive vs. Gram negative bacteremia: a historical cohort study. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 106.
- Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., Horan T.C., Hughes J.M.: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
- Vandijck D.M., Blot S.I., Depaemelaere M., et al.: Daily cost of antimicrobial therapy in critically ill patients with nosocomial sepsis. *Intensive Care Med* 2007; 33: 798.
- Vandijck D.M., Decruyenaere J.M., Labeau S.O., Depaemelaere M., Blot S.I.: Economic impact of catheter-related sepsis in the intensive care unit. *ICU Management* 2007; 7: 10.
- Vandijck D.M., Annemans L., Oeyen S., Blot S.I., Decruyenaere J.M.: Cost-effectiveness in critical care. *ICU Management* 2007; 7: 6-8.
- Blot S.I., Depuydt P., Annemans L., et al.: Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1591-8.
- Digiovine B., Chenoweth C., Watts C., Higgins M.: The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 976-81.
- Vandijck D.M., Blot S.I., Decruyenaere J.M., et al.: Costs and length of stay associated with antimicrobial resistance in acute kidney injury patients with bloodstream infection. *Acta Clin Belg* 2008; 63: 31-8.
- Laupland K.B., Lee H., Gregson D.B., Manns B.J.: Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. *J Hosp Infect* 2006; 63: 124-32.
- Morgan J., Meltzer M.I., Plikaytis B.D., et al.: Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 540-7.
- Olaechea P.M., Palomar M., Leon-Gil C., et al.: Economic impact of Candida colonization and Candida infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 323-30.
- Rentz A.M., Halpern M.T., Bowden R.: The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 781-8.
- Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A., Woolson R.F., Wenzel R.P.: Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2642-5.
- Zaoutis T.E., Argon J., Chu J., Berlin J.A., Walsh T.J., Feudtner C.: The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1232-9.
- Vandijck D.M., Depuydt P.O., Blot S.I.: Antibiotic Resistance in the ICU: Clinical and Cost Aspects. *Neth J Crit Care* 2008; 12: 18-23.
- Hoste E.A., Vandijck D.M., Van Holder R.C., et al.: Health Implications of Antimicrobial-Resistance in Bloodstream Infection Patients with Acute Kidney Injury. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1107-10.