

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Section des Sciences Pharmaceutiques

FACULTÉ DES SCIENCES
Professeur André Pannatier

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE
Service de Médecine Préventive Hospitalière

FACULTÉ DE BIOLOGIE ET DE MÉDECINE
Professeur Giorgio Zanetti

**Suivi de la consommation des antibiotiques
pour la promotion de leur bon usage et la maîtrise de la
résistance bactérienne dans les hôpitaux de soins aigus:
mise en place et exemples d'utilisation**

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève
afin d'obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

Catherine Plüss-Suard

de

La Verrerie (FR) et Murgenthal (AG)

Thèse N°4449

LAUSANNE

Atelier de reprographie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

2012



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**Doctorat ès sciences
Mention sciences pharmaceutiques**

Thèse de *Madame Catherine PLÜSS*

intitulée :

**" Suivi de la consommation des antibiotiques pour la
promotion de leur bon usage et la maîtrise de la résistance
bactérienne en milieu hospitalier :
mise en place et exemples d'utilisation "**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs A. PANNATIER, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques, Service de pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse), G. ZANETTI, professeur et codirecteur de thèse (Service de médecine préventive hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse), G. BORCHARD, professeur ordinaire (Section des sciences pharmaceutiques), S. HARBARTH, professeur associé (Faculté de médecine, Département de médecine interne) et W.V. KERN, professeur (Division of Infectious diseases, Center for Infectious Diseases & Travel Medicine and Center for Chronic Immunodeficiency, Department of Medicine, Albert-Ludwigs-University, Freiburg, Germany), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 9 juillet 2012

Thèse - 4449 -


Le Dècanat

N.B.- La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Remerciements

Ce manuscrit de thèse me donne l'occasion de remercier chaleureusement les personnes qui m'ont soutenue pendant ces années, car ce travail n'aurait pas été tel qu'il est sans leur présence à mes côtés.

Mes remerciements s'adressent en premier lieu au Professeur André Pannatier et au Professeur Giorgio Zanetti, mes deux directeurs de thèse.

Merci au Professeur André Pannatier de m'avoir accueillie au sein de la Pharmacie du CHUV. Ta disponibilité, ta rigueur, tes avis éclairés et critiques m'ont toujours été d'une grande aide durant ces années!

Merci au Professeur Giorgio Zanetti pour avoir souhaité une collaboration avec la Pharmacie, afin de mettre en place un suivi longitudinal de la consommation en milieu hospitalier. Merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler dans ce domaine. J'ai beaucoup appris et j'en retire une grande satisfaction. Un grand merci pour tes avis critiques, tes précieux conseils et la confiance que tu m'as accordée!

Je tiens à remercier les membres du Jury, le Professeur Winfried Kern, le Professeur Gerrit Borchard et le Professeur Stephan Harbarth pour avoir accepté de lire et évaluer ce manuscrit.

Aux participants du programme ANRESIS, merci beaucoup d'avoir collaboré à ce projet, certains d'entre vous depuis maintenant 6 ans, certains d'entre vous pour les 3 études de ce travail. Je vous suis très reconnaissante pour le bon accueil que vous avez toujours réservé à mes nombreuses requêtes.

Je remercie Mme la Professeure Kathrin Mühlemann pour m'avoir accueillie au sein de l'équipe d'ANRESIS. Merci beaucoup pour sa disponibilité et ses lectures critiques de mes travaux.

Je tiens également à adresser mes vifs remerciements au Dr Andreas Kronenberg pour son aide inestimable. La collaboration s'est toujours avérée très efficace et fructueuse, malgré la distance et des échanges principalement par courriel.

À Yannick Vallet, merci d'avoir toujours été disponible pour résoudre mes problèmes informatiques.

Au Dr Christiane Ruffieux, j'exprime ma profonde gratitude pour avoir si bien su partager et vulgariser ses connaissances statistiques.

Merci à mes collègues du CHUV pour m'avoir accompagné durant ces années. Différents états d'âmes ponctuent un travail de thèse, et tout a été rendu plus facile par les discussions, les rires et les caracs partagés avec Anne-Laure, Grégory, Jean-Christophe, Lina, Marie-Christine, Stéphanie B., Stéphanie L., Valia.

À Géraldine, Maryse, Elvire, Emilie et Stéphanie, Pierre-Yves, Patrick, Yannick, merci d'être toujours là depuis si longtemps.

Et, bien entendu, je pense également à mes parents et mon frère, ainsi qu'à mon mari, Thomas-Thi et mes enfants. Je mesure la chance que j'ai de vous avoir près de moi !

Résumé du travail de thèse

Le lien entre résistance bactérienne et utilisation des antibiotiques étant avéré, le suivi de la consommation des antibiotiques est un des éléments essentiels dans la promotion de leur bon usage et la maîtrise de la résistance bactérienne. En Suisse, les données de consommation d'antibiotiques en milieu hospitalier n'avaient encore jamais été recueillies et étudiées au niveau national dans une étude longitudinale.

Le but de ce travail a été de mettre en place un suivi de la consommation dans les hôpitaux de soins aigus en Suisse et de valoriser les données mises à disposition par des projets de recherche multicentriques.

Le **chapitre I** introduit la problématique de la résistance bactérienne et le lien qui la relie à la consommation des antibiotiques. Il dresse un aperçu des suivis de la consommation déjà existants au sein de l'Union Européenne, ainsi que des avantages et désavantages des différentes méthodologies pour un suivi au niveau national.

Le **chapitre II** présente la première étude de ce travail qui décrit la densité d'utilisation des antibiotiques dans un large échantillon d'hôpitaux de soins aigus en Suisse, en considérant comme unité d'analyse d'une part les hôpitaux dans leur ensemble et d'autre part leur unité de soins intensifs. L'étude a évalué les différences de consommation entre les régions linguistiques et elle a comparé les résultats avec ceux des études européennes. Des différences régionales ont été observées pour la consommation totale et celle des familles d'antibiotiques. Les hôpitaux de Suisse italienne ont montré une densité d'utilisation plus élevée de manière statistiquement significative, suivie par les hôpitaux de Suisse romande et de Suisse allemande. Les hôpitaux de Suisse italienne ont également montré une consommation plus élevée de fluoroquinolones, ce qui est en accord avec les études décrites en Italie, France et Allemagne. La Suisse a une densité d'utilisation d'antibiotiques dans les hôpitaux de soins aigus qui est proche de la médiane européenne, et une consommation relativement faible dans leur unité de soins intensifs.

Le **chapitre III** aborde la problématique des ruptures d’approvisionnement ou retrait du marché des antibiotiques. Le produit original de céfépime a été retiré du marché en janvier 2007 et remplacé par un générique 10 mois plus tard. Les objectifs de cette étude étaient d’évaluer l’impact de cette rupture d’approvisionnement et/ou retrait du marché de la céfépime sur l’utilisation et les coûts des antibiotiques à très large spectre considérés comme des alternatives, sur la politique d’utilisation des antibiotiques et les résistances des *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes, ceftazidime et piperacilline – tazobactam. Un modèle de séries temporelles interrompues basé sur une régression généralisée a montré comment la rupture a modifié l’utilisation et les coûts mensuels de céfépime et des antibiotiques à très large spectre (ceftazidime, imipénème – cilastatine, méropénème et piperacilline – tazobactam) dans 15 hôpitaux de soins aigus entre janvier 2005 et décembre 2008. Une augmentation significative de l’utilisation de piperacilline – tazobactam et de méropénème, une augmentation des coûts totaux et une diminution de la sensibilité des *P. aeruginosa* ont été observées.

Quant au **chapitre IV**, il évalue la relation entre les taux de résistances des *P. aeruginosa* aux carbapénèmes et la diversité d’utilisation des antibiotiques ou leur consommation dans 20 hôpitaux de soins aigus distribués dans 3 régions entre 2006 et 2010. Outre la confirmation qu’il y a une corrélation entre l’utilisation des carbapénèmes et les taux de résistances des *P. aeruginosa* aux carbapénèmes au niveau local et régional, nous avons également pu observer que la diversité d’utilisation avait un impact sur ces taux de résistance : (i) la proportion des antibiotiques à très large spectre était corrélée de façon positive avec les taux de résistance des *P. aeruginosa* dans l’analyse univariée et multivariée et (ii) la diversité d’utilisation mesurée par l’indice de Peterson était corrélée avec des taux de résistance faibles.

Le **chapitre V** conclut ce travail de thèse en confirmant l’intérêt qu’offre un suivi de la consommation des antibiotiques par un réseau sentinelle d’hôpitaux de soins aigus. Il présente également les limites d’un tel suivi, ainsi que les multiples perspectives de développement et de consolidation du suivi de la consommation des antibiotiques en Suisse dans le cadre du programme ANRESIS.

Communications scientifiques

Les résultats de ce travail de thèse ont fait l'objet de publications dans des revues internationales ou ont été présentés lors de congrès suisses ou internationaux en tant que présentations orales ou affichées (posters) :

Publications

Plüss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Feb;56(2):989-94.

Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Infect* 2011 Oct;79(2):166-71.

Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity? *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Apr;57(4):1709-13.

Les publications suivantes concernent l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier, mais le sujet n'est pas traité dans ce travail de thèse:

Plüss-Suard C, Senn L, Pannatier A, Demartines N, Eggimann Ph, Zanetti G. Introduction of ertapenem for empirical treatment of intra-abdominal infections in visceral surgery and intensive care units [article en préparation].

Lamoth F, Wenger A, Prod'hom G, Vallet Y, Plüss-Suard C, Bille J, Zanetti G. Comparison of hospital-wide and unit-specific cumulative antibiograms in hospital- and community-acquired infection. *Infection* 2010 Aug;38(4):249-53.

Présentations orales

Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem in Swiss hospitals: correlation with consumption and diversity of antibiotics. Congrès Suisse des Pharmaciens GSASA (Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux) / pharmaSuisse, Interlaken (Suisse), 2011.

Plüss-Suard C, Pannatier A, Zanetti G. Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after withdrawal of cefepime from the market: an interrupted time series analysis. Congrès *European Society of Clinical Pharmacy* (ESCP) / GSASA, Genève (Suisse), 2009.

Présentations affichées (posters)

Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem in Swiss hospitals: correlation with consumption and diversity of antibiotics. Congrès Suisse des Pharmaciens GSASA (Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux) / pharmaSuisse, Interlaken (Suisse), 2011.

1er prix du Jury

Plüss-Suard C, Pannatier A, Zanetti G. Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after withdrawal of cefepime from the market: an interrupted time series analysis. Congrès *European Society of Clinical Pharmacy* (ESCP) / GSASA, Genève (Suisse), 2009.

Suard C, Pannatier A, Zanetti G for the Swiss Antibiotic Monitoring Study Group. Antibiotic use in acute care hospitals: comparison of Switzerland with other European countries. Congrès *European Association of Hospital Pharmacists* (EAHP), Barcelone (Espagne), 2009.

Suard C, Pannatier A, Zanetti G. Comparaison de l'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux de soins aigus en Suisse et en Europe. Congrès Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA), Lucerne (Suisse), 2008.

Suard C, Pannatier A, Zelger G, Zanetti G, for the Swiss Antibiotic Monitoring Study Group. Hospital use of antibiotics in Switzerland: investigation of a monitoring system. Congrès *European Association of Hospital Pharmacists* (EAHP), Bordeaux (France), 2007.

Suard C, Pannatier A, Zelger G, Zanetti G, pour le Swiss Antibiotic Monitoring Study Group. Consommation des antibiotiques dans les hôpitaux suisses: investigation d'un système de surveillance, Journées franco-suisse de Pharmacie Hospitalière, Lausanne (Suisse), 2007.

Les présentations affichées suivantes concernent l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier mais le sujet n'est pas traité dans ce travail de thèse :

Plüss-Suard C, Senn L, Pannatier A, Demartines N, Eggimann Ph, Zanetti G. Introduction de l'ertapénème pour le traitement empirique des infections intra-abdominales : état des lieux dans des services de chirurgie viscérale et de médecine intensive adulte. Journées franco-suisse de Pharmacie hospitalière, Sion (Suisse), 2010.

Eggimann P, Senn L, Plüss-Suard C, Voirol P, Zanetti G. Impact of specific guidelines on antimicrobial use in a large mixed ICU. Congrès Société Suisse de Médecine Intensive (SSMI), Lausanne (Suisse), 2010.

ANRESIS	Programme de surveillance et de recherche sur la résistance aux antibiotiques et la consommation d'antibiotiques en médecine humaine en Suisse
ARPAC	Antibiotic resistance: prevention and control
ATC	Anatomique, thérapeutique, chimique
AURES	Bericht zur Situation der Antibiotikaresistenz in Österreich
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CI	Confidence interval
CLSI	Clinical and laboratory standards institute
DANMAP	Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research programme
DDD	Defined daily dose
DDD/100A	Defined daily dose per 100 admissions
DDD/100BD	Defined daily dose per 100 bed-days
DDD/100BD/M	Defined daily dose per 100 bed-days per month
DDJ	Dose définie journalière
DOT	Days of treatment
DRG	Diagnosis-related groups
EARS-Net	European antimicrobial resistance surveillance network
EARSS	European antimicrobial resistance surveillance system
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency
EphMRA	European pharmaceutical marketing research association
ESAC	European surveillance of antimicrobial consumption
ESAC-Net	European surveillance of antimicrobial consumption network
ESBL	Extended-spectrum beta-lactamases
FDA	Food and Drug Administration

GERMAP	Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland
GSASA	Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
IC	Intervalle de confiance
ICATB	Indice composite de bon usage des antibiotiques
IMS	Intercontinental medical statistics
ITS	Interrupted time-series
MIC	Minimum inhibitory concentration
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
NETHMAP	Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherland - report
NOMESCO	Nordic medico-statistical Committee
OFAC	Coopérative professionnelle des pharmaciens suisses
OFS	Office fédéral des statistiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDD	Prescribed daily dose
STRAMA	Swedish strategic programme against antibiotic resistance
SWEDRES	Report on swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine
USD	United States dollar
USD/100BD	United States dollar per 100 bed-days
USD/100BD/M	United States dollar per 100 bed-days per month
WHO	World Health Organization

Table des matières

Remerciements	i
Résumé du travail de thèse	iii
Communications scientifiques	v
Abréviations	viii
<u>CHAPITRE I INTRODUCTION GENERALE</u>	1
1.1. Evolution de l'épidémiologie des résistances en Europe et en Suisse	3
1.2. Facteurs contribuant aux résistances bactériennes	5
1.2.1. Surutilisation ou utilisation inappropriée des antibiotiques	6
1.2.2. Insuffisance du contrôle de l'infection	6
1.3. Conséquences pour l'individu et la société	7
1.4. Lien entre utilisation des antibiotiques et résistances	8
1.4.1. Exemples de lien au niveau individuel	8
1.4.2. Exemples de lien au niveau collectif	10
1.5. Stratégies pour lutter contre les résistances	14
1.5.1. Mesures au niveau gouvernemental	14
1.5.2. Mesures au niveau des professionnels de la santé	15
1.5.3. Mesures au niveau des entreprises pharmaceutiques	16
1.6. Suivi de la consommation des antibiotiques	16
1.6.1. Situation au niveau international	16
1.6.2. Situation au niveau Suisse	17
1.6.3. Méthodes pour le suivi de la consommation des antibiotiques	18
1.7. Justification du travail de thèse	21
1.8. Présentation de la thèse	22
1.9. Références	24

CHAPITRE II **29****Consommation des antibiotiques dans les hôpitaux suisses: comparaison d'un pays multicultural avec l'Europe.**

Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Infect* 2011;79(2):166-71.

CHAPITRE III **47****Changements dans l'utilisation des antibiotiques à large spectre après une rupture d'approvisionnement en céfépime : une analyse de séries chronologiques.**

Plüss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(2):989-94

CHAPITRE IV **69****Impact de la consommation des antibiotiques sur la résistance des *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes: la diversité des antibiotiques peut-elle y jouer un rôle?**

Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity ? *Antimicrob Agents Chemother* **2013** Apr; 57(4):1709-13.

CHAPITRE V	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	87
5.1. Discussion générale		89
5.1.1. Projets de recherche réalisés grâce au suivi de la consommation d'antibiotiques dans le réseau sentinelle d'hôpitaux		89
5.1.2. Limites de notre suivi de la consommation des antibiotiques		91
5.2. Perspectives		92
5.3. Conclusion		95
5.4. Références		96
Annexes		99
Annexe I: Exemples de suivi de la consommation des antibiotiques dans les pays européens		100
Annexe II : Articles originaux		113

CHAPITRE I

Introduction générale

Introduction générale

Au début des années 30, la découverte des premiers antibiotiques fut perçue comme un miracle et la victoire dans la prise en charge des maladies infectieuses semblait acquise. Mais peu de temps après, Alexander Fleming, qui lui-même fut à l'origine de la découverte de la pénicilline, observa déjà que les bactéries, auparavant sensibles à l'antibiotique, parvenaient à se multiplier en présence de concentrations croissantes d'antibiotiques et fit la mise en garde suivante : « ... *the greatest possibility of evil in self-medication is the use of too small doses, so that, instead of clearing up the infection, the microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out which can be passed on to other individuals and from there to others until they reach someone who gets a septicaemia or a pneumonia which penicillin cannot save.* » [1]. Les traitements antibiotiques qui avaient fait naître de grands espoirs chez les patients souffrant d'infections bactériennes étaient eux-mêmes à l'origine de l'émergence du phénomène de résistance [2].

1.1. Evolution de l'épidémiologie des résistances en Europe et en Suisse

L'apparition de bactéries résistantes et l'évolution de leur dissémination constituent une des grandes préoccupations de santé publique au niveau mondial. En 1999, l'Union européenne a fondé l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARSS) qui récolte à partir des différents réseaux nationaux de laboratoires les données de résistance de certaines bactéries : *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Le Centre européen pour la Prévention et le Contrôle des maladies (ECDC) a depuis repris la coordination du réseau (dès lors EARS-Net). Il décrit dans le dernier « *Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe* » la situation actuelle des principaux problèmes de résistance bactérienne en Europe [3]. Les observations qui suivent ont été extraites de ce rapport.

Escherichia coli est la bactérie à Gram négatif la plus répandue et principalement responsable de bactériémies et d'infections urinaires ou intra-abdominales. La résistance de *E. coli* envers un ou plusieurs antibiotiques est en augmentation. En particulier, la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération a augmenté de façon significative en 5 ans dans plus de la moitié des pays fournissant des données (16/28 pays). Parmi les isolats, une proportion élevée

produisait des bêta-lactamases à spectre étendu (ESBL). Un autre exemple est la résistance de *E. coli* aux antibiotiques de la classe des quinolones, qui s'accroît partout de façon marquée.

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (MRSA) représente la plus importante cause d'infections nosocomiales résistantes aux antibiotiques. Même si la proportion de MRSA semble se stabiliser, et même diminuer dans certains pays, elle reste encore très élevée (> 25% de tous les *S. aureus*) dans plus d'un tiers des pays participant à EARS-Net.

Klebsiella pneumoniae est responsable d'infections respiratoires et urinaires principalement, en particulier chez les patients immunodéprimés. Des proportions élevées de *K. pneumoniae* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération, aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides sont décrites dans les pays du Centre et du Sud-Est de l'Europe.

Pseudomonas aeruginosa est une cause importante d'infections chez les patients hospitalisés. Des proportions élevées de résistance aux antibiotiques habituellement utilisés pour traiter ces infections sont rapportées dans les pays du Sud et de l'Est de l'Europe. Les multirésistances sont fréquentes et la résistance aux carbapénèmes est supérieure à 10% dans plus de la moitié des pays participants.

Globalement, on observe de grandes disparités entre les pays européens, caractérisées généralement par un gradient Nord-Sud : la proportion de résistances est plus faible dans les pays du Nord que dans ceux du Sud (Figure 1.1) [3, 4].

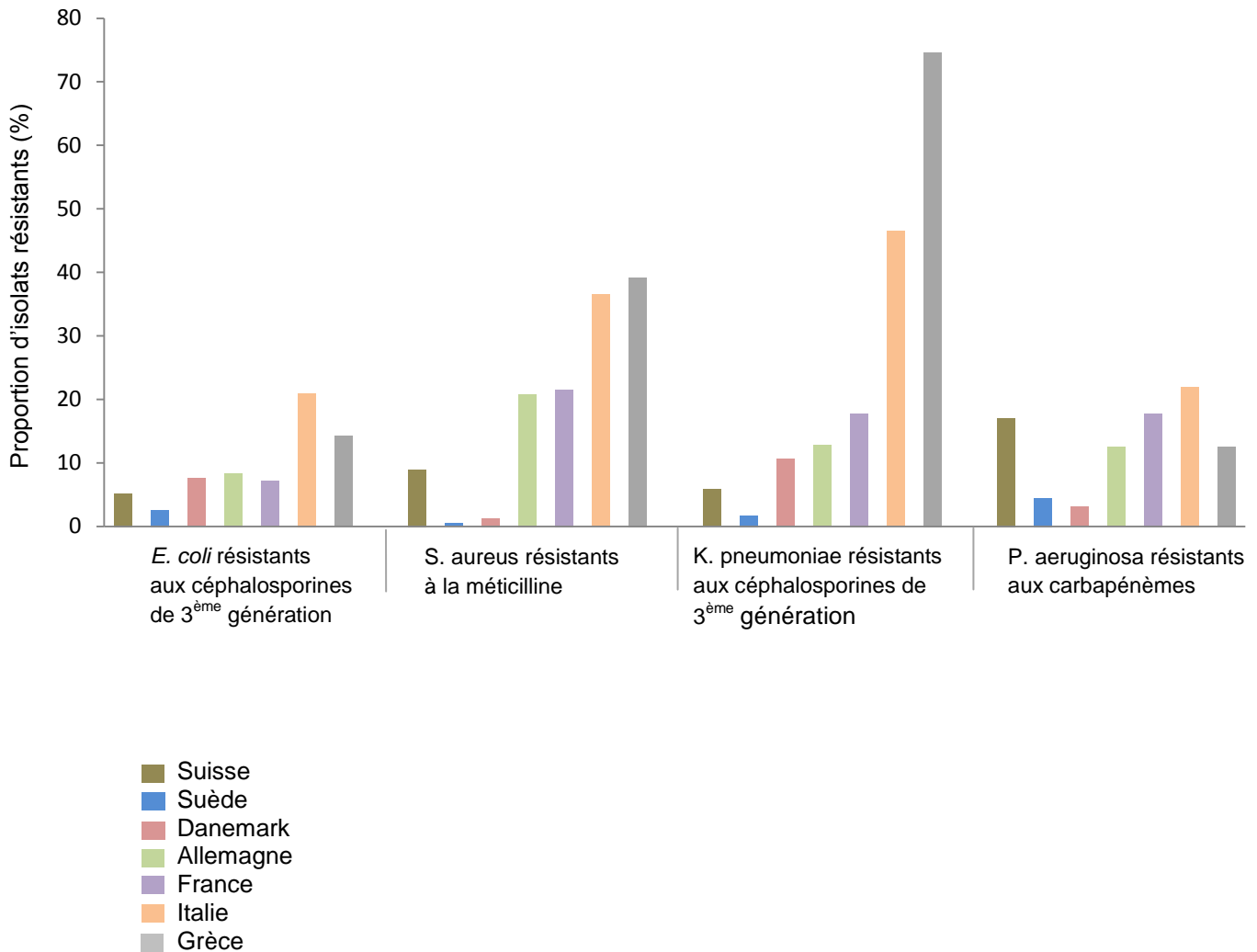


Figure 1.1. Proportion d'isolats résistants en 2010 en Suisse (www.anresis.ch) et dans 6 pays européens [4] : *E. coli* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération, *S. aureus* résistants à la méticilline (MRSA), *K. pneumoniae* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération et *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes.

1.2. Facteurs contribuant aux résistances bactériennes

Le phénomène des résistances bactériennes est globalement en augmentation au niveau international et plusieurs facteurs y contribuent. Nous en citons ici deux qui peuvent faire l'objet d'amélioration dans la pratique clinique.

1.2.1. Surutilisation ou utilisation inappropriée des antibiotiques

L'efficacité thérapeutique des antibiotiques et leur bonne marge thérapeutique contribuent à des prescriptions trop libérales. L'utilisation injustifiée ou inadéquate vient de la nécessité fréquente de prescrire un traitement empirique, sans connaître la bactérie en cause, ni même si l'infection est d'origine bactérienne (en particulier dans les infections des voies respiratoires supérieures). Or, une telle utilisation exerce sur les populations bactériennes une pression de sélection favorisant les bactéries résistantes (cf. chapitre 1.4. ci-dessous), et qu'il serait possible d'éviter.

En Suisse, plusieurs auteurs ont étudié l'adéquation des prescriptions d'antibiotiques. Dans une étude menée dans trois hôpitaux valaisans, deux infectiologues et deux intensivistes ont évalué si les traitements administrés étaient indiqués ou non et, s'ils l'étaient, ils devaient spécifier s'ils étaient adéquats en regard du dosage, de la voie d'administration, du spectre microbien et de la durée d'administration. 37% des prescriptions d'antibiotiques de médecine interne et des soins intensifs adultes étaient considérés comme inutiles et 45% étaient considérés comme inadéquats [5]. Dans les unités de médecine et chirurgie de 8 hôpitaux non-universitaires, Bugnon-Reber et al. ont observé que 47% des prescriptions d'antibiotiques pouvaient être considérées comme inappropriées [6]. Le traitement empirique était inadéquat chez 22% des patients admis dans le service des urgences de l'hôpital universitaire de Bâle [7]. Cusini et al. ont conclu que 32% des prescriptions étaient inadéquates dans une étude de prévalence menée dans les unités de médecine et de chirurgie de l'hôpital universitaire de Zürich [8]. Un traitement était considéré comme inapproprié en cas d'absence d'indication, de choix incorrect de l'antibiotique ou de voie d'administration injustifiée. En Europe, des résultats similaires ont été obtenus dans une étude de prévalence conduite en 2009 dans 172 hôpitaux participant à ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*), étude qui a conclu à une non-conformité dans 38% des antibiothérapies [9]. On constate ainsi qu'il existe encore une bonne marge de manœuvre pour optimiser les prescriptions des antibiotiques en milieu hospitalier.

1.2.2. Insuffisance du contrôle de l'infection

Des mesures insuffisantes pour prévenir la transmission de microorganismes pathogènes en milieu hospitalier, telles qu'une mauvaise observance de l'hygiène des mains, constituent

également un facteur favorisant la dissémination des résistances. Les carences, dans ce domaine, peuvent avoir des conséquences particulièrement dommageables lors de transferts de patients issus de région où les résistances bactériennes sont à un niveau élevé d'endémie. Par exemple, l'enzyme metallo-beta-lactamase 1 New Delhi (NDM-1) est une enzyme qui rend les bactéries résistantes à un grand nombre d'antibiotiques beta-lactames, y compris les carbapénèmes, qui sont souvent utilisés comme traitement de choix lors d'infections à bactéries résistantes. Le gène NDM-1 a notamment été détecté chez des patients ayant subi des opérations chirurgicales dans des établissements en Inde, puis transférés dans des hôpitaux en Europe. Ces bactéries dites ultra-résistantes ont déjà été identifiées dans plusieurs pays, comme la Grande-Bretagne, les Etats-Unis, les Pays-Bas. [10, 11].

1.3. Conséquences pour l'individu et la société

La résistance aux antibiotiques constitue un problème majeur d'une part pour l'individu victime d'une infection, et d'autre part pour la société en termes de santé publique.

Augmentation de la mortalité et de la morbidité. Les infections causées par des bactéries résistantes peuvent être associées à une mortalité et une morbidité plus élevées, notamment chez les patients immunodéprimés ou ceux qui séjournent longtemps à l'hôpital [12-14]. Le délai entre le début de l'infection et l'administration d'un antibiotique efficace peut être retardé, aggravant ainsi les symptômes initiaux durant cette période et augmentant le risque de complication telle qu'une bactériémie, voire la mortalité dans le cas d'une infection sévère. Carmeli et al. ont démontré que des patients infectés par des *Pseudomonas aeruginosa* devenus résistants en cours de traitement encouraient un risque de décès 3 fois plus élevé que des patients infectés par une souche sensible [15]. Chaque année dans l'Union européenne, l'Islande et la Norvège, 25'000 patients décèdent des infections causées par six bactéries résistantes¹ [16].

Augmentation des coûts. Nombre d'études ont décrit les répercussions des résistances aux antibiotiques sur les coûts sociaux ou hospitaliers [15, 17-19]. Lorsqu'un patient souffre d'une infection causée par une bactérie résistante à l'antibiotique prescrit, on remplace généralement

¹ *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine, *Streptococcus pneumoniae* résistant aux pénicillines, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de 3^{ème} génération, *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes.

ce dernier par un médicament de deuxième intention, souvent plus onéreux. La durée de séjour des patients infectés par une souche résistante en est souvent rallongée [15]. Si on considère les 6 bactéries résistantes¹ les plus souvent liées à des infections nosocomiales, les surcoûts hospitaliers liés aux infections ont été estimés à 900 millions d'euros par année [16]. Roberts et al. ont démontré que les surcoûts étaient variables selon le germe résistant incriminé et le service de l'hôpital concerné, mais que la moyenne se situait à env. 20'000 dollars par patient infecté [20].

1.4. Lien entre utilisation des antibiotiques et résistances

Bien que plusieurs facteurs influencent les taux de résistance, la consommation des antibiotiques contribue en grande partie à la pression de sélection qui force les bactéries à disparaître ou à s'adapter à l'environnement. Les modèles mathématiques et les études épidémiologiques montrent une relation entre l'utilisation des antibiotiques et les résistances tant au niveau individuel qu'au niveau collectif.

1.4.1. Exemples de lien au niveau individuel

Dans une étude randomisée, contrôlée en double aveugle, 74 volontaires sains ont été traités avec l'azithromycine (500mg 1 fois par jour pendant 3 jours), 74 avec la clarythromycine (500mg 2 fois par jour pendant 7 jours), 76 avec un placebo répartis en 2 groupes mimant l'administration de chacun des deux antibiotiques [21]. L'objectif était de montrer l'effet de l'administration de macrolides sur le portage pharyngé de streptocoques résistants aux macrolides par rapport à l'administration de placebo. Les deux macrolides ont augmenté significativement la proportion de streptocoques résistants aux macrolides à tous les temps testés (0, 4, 8, 14, 28, 42 et 180 jours) (Figure 1.2).

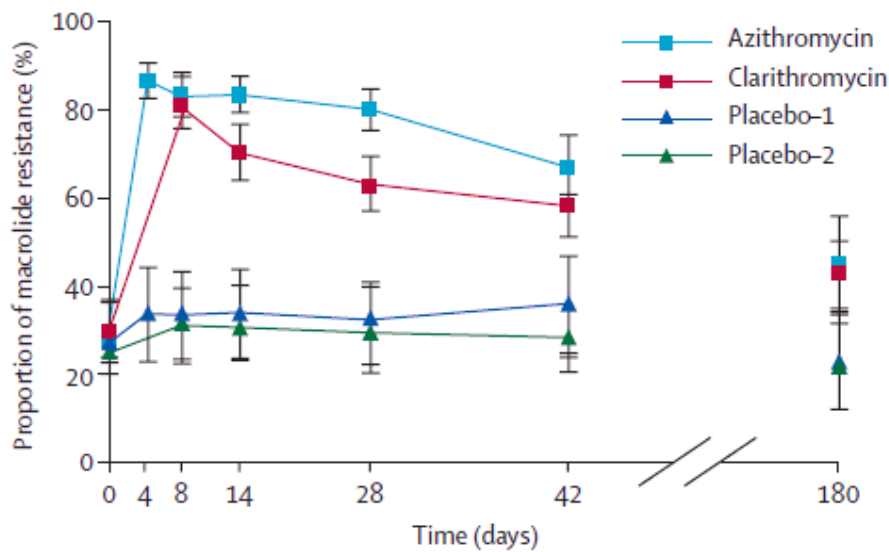


Figure 1.2. Évolution de la proportion de résistance aux macrolides en fonction du temps après utilisation d’azithromycine ou de clarithromycine [21].

Dans une revue systématique, Tacconelli et al. ont examiné si l’utilisation antérieure d’antibiotiques était un facteur de risque pour la colonisation par *S. aureus* résistant à la méticilline (MRSA) [22]. Dans les 76 études incluant 24230 patients, une utilisation d’antibiotiques était confirmée dans les 126 jours (moyenne) précédant l’isolation de MRSA. Le risque d’acquérir un MRSA était augmenté de 1.8 fois chez les patients qui avaient pris des antibiotiques. Carmeli et al. ont montré que l’exposition antérieure à des céphalosporines à large spectre augmentait le risque de développer une résistance à la vancomycine chez les entérocoques [23]. Dans une étude cas-témoins menée auprès de 2529 patients, les facteurs de risque d’infections à *P. aeruginosa* résistants à la céfépime étaient l’utilisation antérieure de céphalosporines à large spectre ($p < 0.001$), de pénicillines à large spectre ($p = 0.005$), de quinolones ($p < 0.001$) ainsi que le transfert d’un établissement à l’autre ($p = 0.01$) [24]. On observe ainsi que l’utilisation d’antibiotiques lors d’une précédente hospitalisation est un facteur de risque pour développer une infection nosocomiale résistante.

1.4.2. Exemples de lien au niveau collectif

Lopez-Lozano et al. ont montré que la relation entre l'utilisation des antibiotiques et la résistance pouvait être décalée dans le temps et réversible, ce qui justifiait des interventions au niveau de l'utilisation des antibiotiques, puisqu'on pouvait en mesurer l'impact sur les résistances [25]. Une variation dans le volume des antibiotiques conduisait à une variation parallèle et décalée des résistances. Ils ont utilisé des analyses de séries temporelles pour modéliser l'utilisation de la ceftazidime et les pourcentages de bactéries à Gram négatif intermédiaires ou résistantes à la ceftazidime (Figure 1.3). Le modèle statistique montrait que 44% de la variance de cette série pouvaient être expliqués par l'utilisation de ceftazidime observée par le passé. Pour les 56% restants, il faut invoquer d'autres facteurs, comme l'utilisation d'autres antibiotiques, les mesures de contrôle de l'infection, etc. On observe ainsi un parallélisme entre un changement de l'utilisation d'antibiotiques et un changement de la prévalence des résistances.

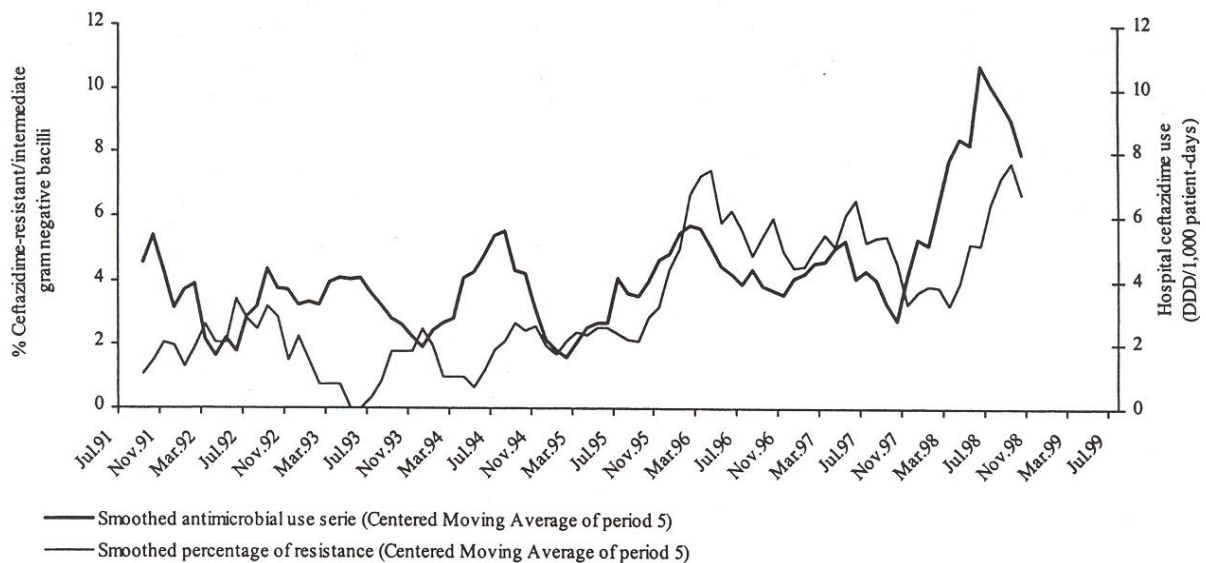


Figure 1.3. Lissage des séries mensuelles de l'utilisation de ceftazidime et du pourcentage de bactéries à Gram négatif intermédiaires ou résistantes à la ceftazidime [25].

Une autre étude menée dans des hôpitaux au Danemark entre 2001 et 2007 avait montré que l'augmentation de consommation de fluoroquinolones avait un effet sur l'augmentation des résistances [26]. La résistance aux quinolones chez les *E. coli* lors de septicémies a augmenté de 3% en 2001 à 12% en 2007 ($p < 0.005$) (Figure 1.4).

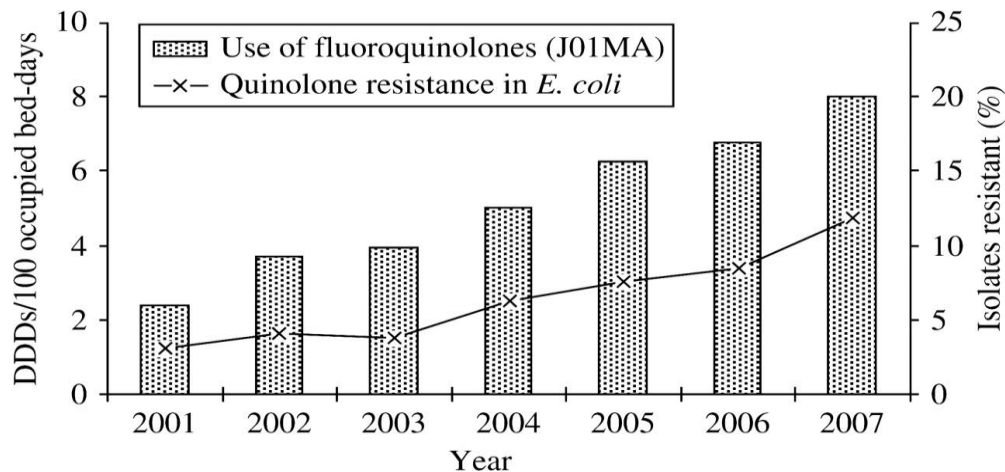


Figure 1.4. Consommation de fluoroquinolones (J01MA) et résistance aux quinolones chez les *E. coli* dans les hôpitaux danois [26].

Outre les corrélations chronologiques, de nombreuses études font également état de corrélations au niveau géographique.

Ainsi, Monnet et al. ont montré la corrélation entre le pourcentage de microorganismes résistants et l'utilisation des antibiotiques dans les unités de soins intensifs de 8 hôpitaux américains [27]. A l'aide d'un *scatter plot* représentant le pourcentage des isolats de *Enterobacter cloacae* résistant à la ceftazidime dans les unités de soins intensifs et l'utilisation de cet antibiotique, ils ont montré qu'il existait une forte corrélation entre les deux paramètres (coefficient de Pearson = 0.85, $p = 0.005$) (Figure 1.5).

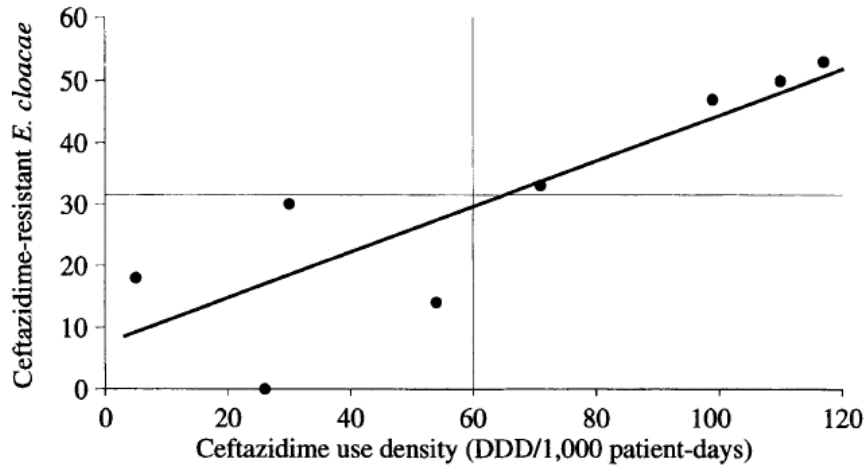


Figure 1.5. Scatter plot du pourcentage de *E. cloacae* résistantes à la densité d'utilisation de la ceftazidime dans 8 unités de soins intensifs, et la droite de régression correspondante [27].

Des études ont montré que si un pays ou une région avait une consommation d'antibiotiques élevée, la résistance bactérienne y était souvent élevée également. L'étude européenne ESAC a observé qu'il existe un gradient Nord-Sud pour l'utilisation d'antibiotiques, puisqu'elle est généralement plus faible dans les pays du Nord de l'Europe que dans les pays du Sud [28].

La prescription des antibiotiques est fortement influencée par le contexte socioculturel. Harbarth et al. se sont intéressés aux différences des taux de résistances des *Streptococcus pneumoniae* à l'érythromycine entre l'Allemagne (4%) et la France (47%) en milieu ambulatoire [29]. Les raisons de ces différences étaient multifactorielles et incluaient des facteurs socioculturels et économiques. Si l'on considère l'utilisation des antibiotiques, l'Allemagne figurait dans les pays les moins consommateurs, tandis que la France avait une densité d'utilisation plus élevée. La prescription d'antibiotiques pour des infections virales (rhume, pharyngite) était moins fréquente en Allemagne qu'en France. Les Allemands avaient plutôt tendance à considérer un traitement par antibiotique comme une surmédication inutile, alors que les Français incitaient leurs médecins à leur en prescrire. Deschepper et al. ont, quant à eux, évalué l'association entre l'utilisation des antibiotiques dans un pays et ses caractéristiques culturelles, en s'appuyant sur le modèle des dimensions culturelles d'Hofstede, utilisé en marketing [30, 31]. Ils trouvent notamment une corrélation de 0.70 entre la consommation d'antibiotiques et le fait d'éviter l'incertitude (*incertainty avoidance*) ; autrement dit les pays les plus consommateurs sont ceux dont les habitants tentent de

minimiser les risques, y compris en cas d'infection (Figure 1.6). Une corrélation positive est également décrite entre la consommation d'antibiotiques et la distance au pouvoir (*power distance*). Ce terme décrit la façon dont une société gère la hiérarchie ou le pouvoir social. Par exemple, Hofstede attribue à la Suède un faible score pour la distance au pouvoir, car elle prône l'égalité des droits et favorise la faible distance entre les cadres et les employés en encourageant la participation active et une bonne communication [31]. Au contraire, la Grèce avec un score plus élevé favorise le respect des relations hiérarchiques (Figure 1.6). Les pays du Nord, connus pour être de faibles consommateurs d'antibiotiques, ont une faible distance au pouvoir, alors que les pays du Sud qui sont de plus grands consommateurs ont plutôt une distance au pouvoir élevé.

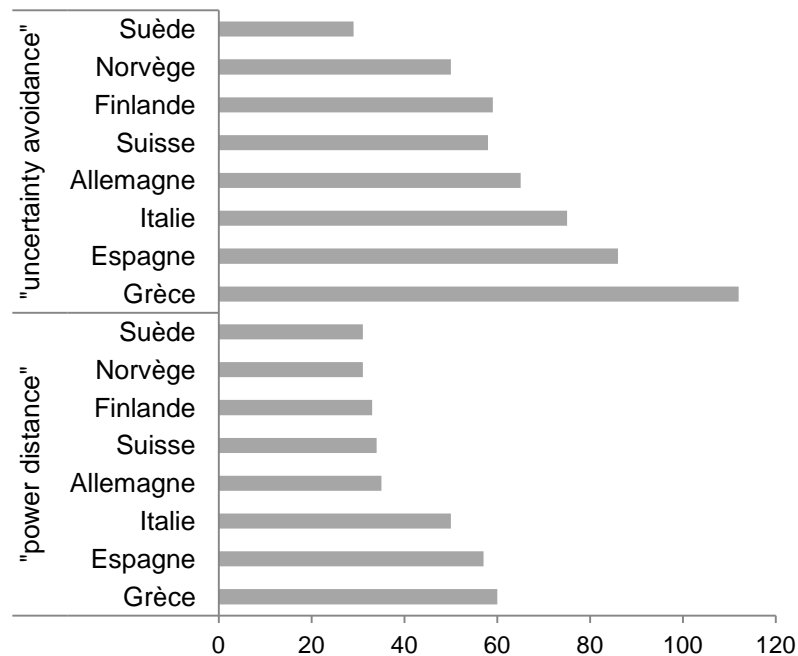


Figure 1.6. Scores d'Hofstede pour le fait d'éviter l'incertitude ou « uncertainty avoidance » et la distance au pouvoir ou « power distance » pour la Suisse et 7 pays européens [31].

Ainsi, plusieurs articles suggèrent une relation de cause à effet entre la consommation des antibiotiques et les résistances bactériennes. Le lien est cependant complexe et variable selon l'antibiotique et la bactérie considérée [32, 33].

1.5. Stratégies pour lutter contre les résistances

Stabiliser les taux de résistance aux antibiotiques est un enjeu qui nécessite des mesures à différents niveaux de la société. Dès la fin des années 90, le problème de la résistance antimicrobienne a reçu une attention grandissante de la part de la communauté scientifique et les autorités sanitaires.

1.5.1. Mesures au niveau gouvernemental

En 1998, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a reconnu la problématique des résistances bactériennes comme une menace de santé publique et l'Assemblée mondiale de la santé a appelé ses Etats membres à prendre une série de mesures pour lutter contre l'émergence et la dissémination des résistances bactériennes. A suivi un rapport publié en 2001, le *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*, émettant des recommandations pour le contrôle des résistances [34]. En 2011, lors de la Journée mondiale de la Santé consacrée à ce thème, l'OMS a souligné à nouveau l'importance d'un engagement au niveau national et international. Finalement, dans son rapport *The evolving threat of antimicrobial resistance*, publié en mars 2012, elle a décrit les 5 éléments les plus importants selon elle dans ce domaine, à savoir : la surveillance, l'utilisation rationnelle chez les humains, l'utilisation rationnelle chez les animaux, la prévention et le contrôle des infections, et les innovations [35]. Au sujet de la surveillance, elle soutient que suivre à la fois l'évolution des bactéries résistantes et l'utilisation des antibiotiques fournit des informations utiles sur l'évolution des résistances bactériennes et permet de planifier des interventions, puis d'en mesurer l'impact.

Quant à l'Union européenne, elle a organisé en 1998 une conférence sur le thème « *The Microbial Threat* » et suite à cette dernière, des recommandations furent émises notamment sur la nécessité de recueillir des données sur la consommation des antibiotiques [36]. En 2001, elle demandait aux Etats membres d'implémenter des stratégies nationales pour contenir la résistance antimicrobienne, en développant des réseaux dédiés à la surveillance des résistances et l'utilisation des antibiotiques. Depuis 2008, une campagne « *Journée européenne de sensibilisation aux antibiotiques* » est organisée annuellement afin de sensibiliser la population à l'importance d'un bon usage des antibiotiques. En 2011, l'Union européenne a présenté son « *Plan d'action visant à combattre les menaces croissantes de*

résistance aux antimicrobiens ». Elle a présenté également ses objectifs prioritaires, en prônant par exemple l'amélioration de l'utilisation des antimicrobiens dans tous les Etats membres grâce notamment à une viabilité accrue des systèmes de surveillance nationaux [37].

La récolte de données sur la consommation se justifie par la relation établie entre l'utilisation des antibiotiques et la prévalence des résistances bactériennes, mais aussi par la nécessité de disposer de données sur cette utilisation pour élaborer des recommandations ciblées, du benchmarking par comparaison de groupes d'hôpitaux similaires. Dès lors, des campagnes destinées au grand public ont été mises en place dans bon nombre d'Etats. Huttner et al. ont montré que les campagnes ont un impact sur la réduction de la consommation des antibiotiques, surtout dans les pays fortement prescripteurs, comme la France par exemple [38].

Dans cette même étude, ils ont observé que les campagnes pour le grand public devaient prendre en compte l'hétérogénéité des cultures. Les campagnes d'information doivent avoir pour objectif de mieux informer les patients sur les différences entre une infection virale ou bactérienne, sur la problématique des résistances, la promotion de la vaccination (par ex. les vaccins contre les pneumocoques). Des interventions peuvent être programmées au niveau national, par exemple comme en Israël qui a connu en 2006 une dissémination de *Klebsiella pneumoniae* résistant aux carbapénèmes [39]. Le ministère de la Santé a publié des recommandations et désigné des professionnels pour évaluer les mesures prises par l'unité de contrôle de l'infection, par les laboratoires et pour superviser l'adhésion aux recommandations.

1.5.2. Mesures au niveau des professionnels de la santé

Les professionnels de la santé jouent un rôle évident dans la lutte contre les résistances. De par leur relation avec les patients, ils sont à même de les sensibiliser à cette problématique. L'*antibiotic stewardship* est un programme qui se met progressivement en place dans les hôpitaux pour assurer que le patient reçoive le bon antibiotique, à la bonne dose, au bon moment, et pour une durée correcte [40, 41]. Le suivi des prescriptions d'antibiotiques et de l'adéquation de la première dose du traitement, des arrêts automatiques dans la prescription informatisée sont des mesures qui peuvent être décidées dans le cadre de ces commissions en charge de ce programme [42]. Au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, un rapport de

consommation des antibiotiques et des antifongiques est envoyé chaque année aux chefs de service des différentes unités. Des graphiques sur la consommation globale, la proportion d'utilisation des antibiotiques administrés par voie parentérale et celle des antibiotiques à large spectre sont accompagnés d'un commentaire.

Un autre moyen d'action consiste à promouvoir des mesures préventives visant à réduire les risques infectieux et à prévenir la transmission d'un patient à l'autre de bactéries résistantes [43].

1.5.3. Mesures au niveau des entreprises pharmaceutiques

L'industrie pharmaceutique qui devrait soutenir la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques (i.e. avec de nouveaux mécanismes d'action ou de nouvelles cibles thérapeutiques) s'en est cependant plutôt éloignée cette dernière décennie, privilégiant les gains que peuvent rapporter les médicaments pour le traitement de maladies chroniques, comme l'hypertension ou le diabète par exemple [44]. Les antibiotiques sont en effet moins rentables, puisqu'ils sont utilisés dans la majorité des cas pour des indications de courtes durées [45]. De plus, il est recommandé d'utiliser les nouvelles molécules en second choix pour les préserver des résistances. Certes, il est vrai que la recherche dans le domaine des anti-infectieux est complexe, puisque ces nouvelles substances doivent être conçues de manière à éviter la résistance naturelle des bactéries ou le développement de résistances acquises quelques années après leur mise sur le marché. De leur côté, les entreprises pharmaceutiques critiquent l'accroissement des exigences liées à l'autorisation de mise sur le marché et le manque d'harmonisation internationale, notamment entre la FDA et l'EMA qui contribuent aux coûts importants de développement [46]. La raréfaction de la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques est d'autant plus préoccupante que les ruptures d'approvisionnement ou retraits du marché d'antibiotiques existants sont de plus en plus fréquents [47].

1.6. Suivi de la consommation des antibiotiques

1.6.1. Situation au niveau international

Au niveau européen, l'ECDC coordonne dans le cadre d'ESAC-Net (anciennement ESAC) la récolte de données longitudinales sur l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier et

ambulatoire. La plupart des pays européens ont mis en place avec plus ou moins de succès, un tel suivi à l'échelon national (Annexe I). Pour les pays du Nord (le Danemark, la Suède, l'Islande, la Finlande, la Norvège), le *Nordic Medico-Statistical Committee* (NOMESCO) publie un rapport annuel depuis 1976 sur l'utilisation des médicaments en général, avec un chapitre consacré aux antibiotiques. Ce rapport compare l'utilisation de ces pays. Depuis 2001, par l'intermédiaire du *Swedish Institute for Communicable Disease Control* et du *Swedish strategic programme against antibiotic resistance (STRAMA)*, la Suède publie le rapport SWEDRES sur l'utilisation spécifique des antimicrobiens et les résistances bactériennes en médecine humaine [48]. Un rapport trimestriel plus succinct est également mis à disposition. Pour le milieu ambulatoire, une base de données interactive permet d'obtenir des tableaux avec des résultats par code ATC, région, classes d'âge, genre, année et indique les objectifs annuels à atteindre, tandis que pour le milieu hospitalier, des tableaux sont disponibles avec des résultats par code ATC, région, année pour l'hôpital dans son ensemble, ainsi que pour les soins intensifs. L'accès à ces résultats est rendu public sur le site internet de STRAMA (www.strama.se). En France, 83% des établissements de santé assuraient un suivi de la consommation des antibiotiques en 2007 [49]. Le plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques incite en effet chaque hôpital à recueillir ces données. Le score ICATB (indice composite du bon usage des antibiotiques) qui reflète le niveau d'engagement de l'hôpital en matière d'amélioration de la qualité des prescriptions d'antibiotiques est mesuré pour chacun d'entre eux [49]. Il évalue les actions mises en place, comme l'existence d'une commission des antibiotiques ou d'un référent en antibiothérapie, la présence d'une liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée, la surveillance de la consommation des antibiotiques. Les hôpitaux peuvent se comparer avec les établissements de taille similaire. D'autres pays, comme le Danemark (rapport DANMAP), les Pays-Bas (rapport NETHMAP), l'Allemagne (rapport GERMAP), l'Autriche (rapport AURES) sont également très actifs dans le domaine de la surveillance des antibiotiques (Annexe I).

1.6.2. Situation au niveau suisse

En Suisse, une surveillance de la résistance aux antibiotiques a été développée depuis 2004 dans le contexte d'un projet de recherche du Fonds national suisse (NRP 49), sous la dénomination SEARCH (*Surveillance of Antibiotic Resistance in Switzerland*), devenu depuis 2007 un programme sous le nom ANRESIS. Cette surveillance permet de fournir une

représentation des résistances de pathogènes en Suisse. Par contre, il n'y avait alors aucun suivi de la consommation des antibiotiques même si l'obtention de données sur la consommation était possible grâce à un institut privé d'études de marché (IMS Health AG). Un suivi continu avec cette source de données n'était cependant pas envisageable, car le cadre légal ne permettait pas (et ne permettrait toujours pas) de stabiliser l'investissement qui aurait été nécessaire. De plus, elle ne fournit que des informations épidémiologiques limitées. Pour cette raison, mon travail de master en pharmacie hospitalière, réalisé en 2006, avait pour but d'explorer une source alternative de données, consistant en un réseau sentinelle de pharmaciens hospitaliers pour suivre en continu la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux suisses [50]. Dans ce cadre, nous avons également mené une étude observationnelle comparant de manière rétrospective sur une période de 2 ans (2004 – 2005) les résultats de consommation entre le réseau sentinelle et l'institut privé d'études de marché. Cette étude a confirmé qu'un réseau sentinelle basé sur des données de délivrance communiquées par les pharmaciens hospitaliers reflétait correctement la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux suisses. Dès lors, ce projet est également devenu un programme dans le cadre d'ANRESIS.

1.6.3. Méthodes pour le suivi de la consommation des antibiotiques

Sources de données. A l'échelon national, les données d'utilisation des antibiotiques sont obtenues principalement à partir de trois différentes sources : (i) les statistiques de vente des fabricants ou des grossistes ; (ii) les bases de données des pharmacies; (iii) les bases de données des prescriptions. Les avantages et désavantages de chaque source de données sont décrits dans le tableau I.

Au niveau international, certains pays ont à disposition, pour le milieu hospitalier, les données de prescription (Norvège, Suède), d'autres utilisent les données des pharmaciens hospitaliers (Allemagne, Ecosse, Irlande, Pays-Bas) (Annexe I). Les données des grossistes ou des fabricants sont privilégiées en Italie, Hongrie ou en Grèce. Aux Etats Unis, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ont lancé en mai 2011 un projet de surveillance automatisée de l'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux, nommé *antibiotic use tracking system*. Il s'agit d'un module à installer sur les logiciels des pharmacies qui permet d'envoyer par voie électronique les données d'utilisation mensuelles des antibiotiques vers une application centralisée [51].

Tableau I. Avantages et désavantages des différentes sources de données pour le suivi de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier.

	<i>Avantages</i>	<i>Désavantages</i>
Statistiques de vente des fabricants ou grossistes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leur facilité d'accès, puisqu'il n'y a que très peu de partenaires impliqués 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les coûts ▪ L'éloignement de la pratique clinique ▪ Le manque d'ajustement possible au case-mix ▪ L'impossibilité de faire du benchmarking, puisque les données sont fournies par région
Bases de données des pharmacies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'ajustement à l'occupation de l'hôpital ▪ L'obtention de données par département ▪ La possibilité de faire du benchmarking entre hôpitaux ▪ L'économicité 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le risque de biais de sélection si les pharmacies forment un réseau sentinelle sur une base volontaire
Bases de données des prescriptions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La disponibilité d'informations sur le patient (âge, indication de l'antibiotique, posologie, durée de l'administration) ▪ La possibilité de voir ce qui a réellement été administré aux patients 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'absence de système de prescriptions informatisées, ou du moins l'absence de possibilité d'extraire des statistiques au niveau du patient dans un grand nombre d'hôpitaux ▪ Le risque de biais de sélection si les hôpitaux forment un réseau sentinelle sur une base volontaire

Système de classification des antibiotiques suivis. Introduite en 1974 par les industries pharmaceutiques, membres de l'EphMRA (*European Pharmaceutical Marketing Research Association*), la classification anatomique a été modifiée et complétée par l'OMS qui a mis à disposition la classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) [52]. Les classes de médicaments sont ordonnées selon des codes alphanumériques. Les hôpitaux participant au réseau sentinelle fournissent les données correspondant aux codes ATC J01 – Antibiotiques à usage systémique, J04AB – Antibiotiques utilisés pour le traitement de la tuberculose et P01AB – Dérivés nitroimidazoles comme agents contre les amibiases et autres maladies protozoaires.

Indicateurs de mesure de la consommation. La consommation des antibiotiques est généralement mesurée par un taux, utilisant une mesure de la consommation comme numérateur et un élément de pondération comme dénominateur.

Le **numérateur** est principalement un nombre de doses définies journalières, de doses définies prescrites ou de journées de traitement [53].

La dose définie journalière (*defined daily dose*, DDD) définie par le *WHO Collaborating Center of Drug Statistics Methodology* comme la dose moyenne journalière d'un traitement d'entretien pour un médicament administré à un adulte de 70 kg et utilisé dans son indication principale [52] a été utilisée dans le cadre de ce travail. Une DDD est assignée à chaque forme pharmaceutique d'un médicament et est réévaluée chaque année. C'est une dose théorique, un compromis entre les recommandations posologiques de différentes indications. Le nombre total de grammes (ou de millions d'unités internationales) d'un antibiotique est divisé par la DDD correspondante. La DDD permet de comparer des zones géographiques ou des périodes, mais ne donne pas d'indication sur le nombre de personnes exposées. De plus, elle n'est pas adéquate pour les études avec des patients pédiatriques ou souffrant d'insuffisance rénale et ne correspond pas forcément à la dose recommandée localement [54]. Malgré ses inconvénients, elle reste actuellement la mesure recommandée par l'OMS pour les études de suivi de consommation de médicaments.

La dose définie prescrite (*prescribed daily dose*, PDD) reflète la dose réellement prescrite chez les patients avec une fonction rénale normale dans un hôpital ou une unité d'hôpital [55-57]. Elle est habituellement définie pour une indication donnée; elle n'est pas adéquate pour les comparaisons internationales.

Le nombre de jours de traitement (*days of therapy*, DOT) est défini comme le nombre de jours pendant lesquels est administré un antibiotique spécifique, sans prendre en compte le nombre de doses administrées par jour ou le dosage [58]. Il peut être utilisé pour des populations pédiatriques; il surestime par contre les antibiotiques administrés plusieurs fois par jour et nécessite de préférence un système de prescription informatisée pour obtenir les données au niveau du patient [58].

Comme autres numérateurs, on trouve le nombre d'unités dispensées, de grammes, de coûts [53]. Les unités dispensées sont difficiles à mesurer au vu du nombre de formes galéniques différentes sur le marché, puisqu'un comprimé a le même poids qu'un sirop ou qu'une ampoule injectable. Les différentes concentrations ne sont pas prises en compte. Le poids d'antibiotiques consommés n'est pas un bon indicateur, additionnant des substances prescrites en quantités très différentes (par ex. en grammes pour la céfépime ou l'amoxicilline et en milligrammes pour la gentamicine ou la doxycycline). Les coûts donnent une indication sur la consommation, par exemple s'ils mesurent la proportion des dépenses dues aux antibiotiques par rapport au total des dépenses attribuées aux médicaments. Les prix des médicaments varient cependant en fonction du temps et d'un pays à l'autre.

Le **dénominateur** est généralement un nombre de journées d'hospitalisation ou d'admissions. Les DDD par 100 journées d'hospitalisation, telles que recommandées par l'OMS pour les études en milieu hospitalier, sont ajustées aux taux d'occupation des établissements et prennent ainsi en compte les variations de l'activité hospitalière. La comparaison de la densité d'utilisation par journées d'hospitalisation peut cependant être biaisée par les différences dans les durées de séjour à l'hôpital, si bien que le rapport des DDD aux admissions, qui n'est pas tributaire de cet indicateur, s'avère une analyse complémentaire intéressante [59]. En Suisse, une définition des journées d'hospitalisation a été fixée par l'Office fédéral des statistiques (OFS), alors que le nombre d'admissions n'est en revanche pas un indicateur officiel de l'OFS et fait l'objet de d'interprétations divergentes.

1.7. Justification du travail de thèse

Le lien entre la consommation des antibiotiques et les résistances bactériennes étant avéré, un suivi de la consommation semble être aussi nécessaire qu'un suivi des résistances. Les données de consommation d'antibiotiques dans les hôpitaux suisses n'avaient encore jamais été recueillies et étudiées au niveau national dans une étude longitudinale. Un réseau sentinelle d'hôpitaux de soins aigus a été mis en place et leurs données sur la consommation et leur activité hospitalière ont été importées depuis l'année 2004 dans la base de données d'ANRESIS. Dès lors, des projets de recherche pouvaient être réalisés grâce à ces données mises à disposition.

1.8. Présentation de la thèse

Ce travail de thèse a été structuré en trois étapes, chacune d'elles donnant lieu à un article dont deux ont déjà été publiés et le troisième soumis à une revue scientifique internationale. Ces articles décrivent la mise en place du suivi de la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux de soins aigus en Suisse, puis les exemples d'utilisation qu'un tel suivi peut amener.

Faisant suite à ce chapitre I constituant l'introduction, le chapitre II présente la première étude dont l'article a été publié dans le *Journal of Hospital Infection*, intitulé « **Hospital antibiotic consumption in Switzerland : comparison of a multicultural country with Europe** » [60].

L'objectif principal était de décrire la consommation des antibiotiques dans le réseau sentinelle suisse et d'analyser les différences de consommation entre les trois principales régions linguistiques (Suisse romande, Suisse alémanique et Suisse italienne). Un deuxième objectif était d'étudier si les différences observées dans le milieu ambulatoire [61] étaient également présentes en milieu hospitalier. Finalement, le troisième objectif était de comparer la consommation dans les hôpitaux suisses avec celle rapportée dans des études européennes.

Le chapitre III porte sur la deuxième étude dont l'article a été publié dans le journal *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, dont le titre est « **Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage : a time series analysis** » [62].

Dans cet article, nous avons étudié comment les hôpitaux se sont adaptés au retrait transitoire du marché du céfépime. Alors que le nombre de ruptures d'approvisionnement et/ou de retraits du marché de médicaments a augmenté ces dernières années, peu d'articles ont décrit leurs conséquences dans le domaine de l'antibiothérapie. Le but était d'évaluer les changements dans la consommation des autres antibiotiques à très large spectre après le retrait de la spécialité originale et après la mise sur le marché d'un générique. L'impact de ces changements sur la politique d'utilisation des antibiotiques, sur les coûts totaux des antibiotiques à large spectre et sur la proportion des *P. aeruginosa* non susceptibles aux antibiotiques de substitution (carbapénèmes, ceftazidime et piperacilline –tazobactam) a ensuite été examiné.

Le chapitre IV est consacré à la troisième étude dont l'article a été publié dans le journal *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* avec pour titre « **Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* : is there a role for antibiotic diversity ?** ».

Dans un contexte où les résistances aux bactéries à Gram négatif augmentent considérablement, contraignant les hôpitaux à utiliser de plus en plus d'antibiotiques à très large spectre, il nous a paru intéressant d'évaluer la relation entre les taux de résistance des *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes et le niveau de la consommation d'antibiotiques aussi bien que leur diversité.

1.9. Références

1. Penicillin's finder assay its future. *New York Times* **1945**.
2. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* **1992**;257(5073):1064-73.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report - Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data - 2011, Stockholm; 1111. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf.; consulté le 10 avril 2012.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. EARS-Net database, available on: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx>; consulté le 15 avril 2012.
5. von Gunten V, Reymond JP, Boubaker K, et al. Antibiotic use: is appropriateness expensive? *J Hosp Infect* **2009**;71(2):108-11.
6. Bugnon-Reber AV, de Torrente A, Troillet N, Genne D. Antibiotic misuse in medium-sized Swiss hospitals. *Swiss Medical Weekly* **2004**;134(33-34):481-5.
7. Mettler J, Simcock M, Sendi P, et al. Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study. *BMC infectious diseases* **2007**;7:21.
8. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *PloS one* **2010**;5(11):e14011.
9. Zarb P, Amadeo B, Muller A, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* **2011**;66(2):443-9.
10. Shakil S, Azhar EI, Tabrez S, et al. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): an update. *J Chemother* **2011**;23(5):263-5.
11. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* **2010**;10(9):597-602.
12. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* **2005**;(4):CD003543.
13. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* **2003**;36(1):53-9.

14. Anderson DJ, Engemann JJ, Harrell LJ, Carmeli Y, Reller LB, Kaye KS. Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**;50(5):1715-20.
15. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* **1999**;159(10):1127-32.
16. ECDC/EMA Joint Working Group. *ECDC/EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009. Disponible sur: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=444; consulté le 15 avril 2012.
17. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* **2006**;42 Suppl 2:82-9.
18. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2005**;26(2):166-74.
19. Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2005**;26(2):175-83.
20. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* **2009**; 15;49(8):1175-84.
21. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* **2007**;369(9560):482-90.
22. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* **2008**;61(1):26-38.
23. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med* **1999**;159(20):2461-8.
24. Akhabue E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Lautenbach E. Cefepime-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Emerg Infect Dis* **2011**;17(6):1037-43.
25. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* **2000**;14(1):21-31.

26. Jensen US, Skjot-Rasmussen L, Olsen SS, Frimodt-Moller N, Hammerum AM. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* **2009**;63(4):812-5.
27. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Jr., Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1998**;19(6):388-94.
28. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* **2006**;58(1):159-67.
29. Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis* **2002**;8(12):1460-7.
30. Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, et al. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC health services research* **2008**;8:123.
31. Hofstede's Cultural Dimensions. Disponible sur: <http://geert-hofstede.com/countries.html>; consulté le 15 avril 2012.
32. Bosso JA, Mauldin PD, Salgado CD. The association between antibiotic use and resistance: the role of secondary antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2010**;29(9):1125-9.
33. Jankovic S, Djordjevic Z, Matovic M. Resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species causing ventilator-associated pneumonia do not always correlate with utilisation of antibiotics. *J Hosp Infect* **2011**;77(1):77-8.
34. World Health Organization. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Oslo, Norway: World Health Organization, **2001**.
35. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance. Oslo, Norway: World Health Organization, **2012**.
36. European Commission. The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat. Bruxelles, Belgien, **1998**.
37. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council - Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Disponible sur: http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf; consulté le 10 avril 2012.

38. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis* **2010**;10(1):17-31.
39. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* **2011**;52(7):848-55.
40. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* **2007**;44(2):159-77.
41. Bartlett JG. A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* **2011**;53 Suppl 1:S4-7.
42. Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2009**;30(1):97-8.
43. Pittet D, Donaldson L. Clean Care is Safer Care: a worldwide priority. *Lancet* **2005** Oct 8;366(9493):1246-7.
44. Livermore DM. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *J Antimicrob Chemother* **2011**;66(9):1941-4.
45. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics-what is the way forward? *Lancet Infect Dis* **2012**;12(3):249-53.
46. Finch R. Regulatory opportunities to encourage technology solutions to antibacterial drug resistance. *J Antimicrob Chemother* **2011**;66(9):1945-7.
47. Chabner BA. Drug shortages--a critical challenge for the generic-drug market. *N Engl J Med* **2011**;365(23):2147-9.
48. Swedish Institute for Communicable Disease Control. SWEDRES 2010 - A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine. Strama, The Swedish Strategic Programme against Antibiotic Resistance, and the Swedish Institute for Infectious Disease Control. Stockholm, 2011. Disponible sur : <http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/swedres-2010.pdf>; consulté le 10 avril 2012.
49. Ministère de la Santé et des Sports. Circulaire N°DHOS/E2/DGS/RI/2009/272 du 26 août 2009 relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections nosocomiales 2009/2013. Paris (France). Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_272_260809-2.pdf; consulté le 10 avril 2012.

50. Suard C. Consommation des antibiotiques dans les hôpitaux suisses: investigation d'un système de surveillance (Master of advanced studies en pharmacie hospitalière). Genève: Université de Genève. **2007**.
51. Centres for Disease Prevention and Control. CDC now tracking antibiotic use in hospitals, Press release: Nov. 14, 2011. Disponible sur : www.cdc.gov; consulté le 10 avril 2012.
52. World Health Organization Collaboration Center for Drug Statistics. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 13th edition. Oslo, Norway: World Health Organization, **2010**.
53. Dukes MN. Drug utilization studies. Methods and uses. WHO Reg Publ Eur Ser **1993**;45:1-4.
54. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* **2009**;37(4):349-52.
55. Kern WV, de With K, Steib-Bauert M, Fellhauer M, Plangger A, Probst W. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002. *Infection* **2005**;33(5):333-339.
56. Müller A, Monnet DL, Talon D, Henon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* **2006**;61(5):585-591.
57. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* **2006**;34(2):91-94.
58. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* **2007**;44(5):664-70.
59. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* **2006**;34(2):91-4.
60. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Infect* **2011**;79(2):166-71.
61. Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy* **2006**;78(1):77-92.
62. Plüss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**;56(2):989-94.

CHAPITRE II

Article 1

Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe

C.Plüss-Suard^a, A. Pannatier^a, A. Kronenberg^b, K.Mühlemann^b, G.Zanetti^c

- a Department of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland and School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Switzerland
- b Institute for Infectious Diseases, University Hospital, Bern, Switzerland
- c Service of Hospital Preventive Medicine and Service of Infectious Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

Journal of Hospital Infection 2011 Oct;79(2):166-71

Résumé

Objectifs. Décrire la consommation des antibiotiques en milieu hospitalier en Suisse, évaluer les différences possibles entre les régions linguistiques et comparer ces résultats avec des résultats européens.

Méthodes. Les données de consommation des antibiotiques étaient obtenues à partir d'un réseau sentinelle représentant 54% des hôpitaux suisses de soins aigus et d'un institut privé d'études de marché. Les données agrégées étaient converties en doses définies journalières (DDJ).

Résultats. La densité de consommation totale en Suisse était proche de la médiane rapportée par les études européennes. Entre 2004 et 2008, la consommation totale d'antibiotiques systémiques a augmenté de 46.1 à 54.0 doses définies journalières (DDJ) par 100 journées d'hospitalisation dans les hôpitaux, et de 101.6 à 114.3 DDJ par 100 journées d'hospitalisation dans leurs unités de soins intensifs adultes. Des différences régionales ont été observées pour la consommation totale et parmi les familles d'antibiotiques. Les hôpitaux de Suisse italienne ont montré une densité de consommation significativement plus élevée que les hôpitaux de Suisse romande et de Suisse allemande. Les hôpitaux de Suisse italienne ont montré une consommation de fluoroquinolones plus élevée, ce qui est en accord avec les différences observées dans les études menées en Italie, France et Allemagne.

Conclusion. La Suisse a une densité d'utilisation dans les hôpitaux de soins aigus proche de la médiane européenne, et une consommation relativement faible dans les unités de soins intensifs adultes. Par ailleurs, certaines différences de consommation dans les pays européens limitrophes se retrouvent dans celles observées entre les régions culturelles suisses.

Abstract

To describe the consumption of antibiotics in the inpatient setting of Switzerland, to assess possible differences between linguistic regions, and to compare these results with European results were the goals of the study. Data on antibiotic consumption were obtained from a sentinel network representing 54% of the national acute care hospitals, and from a private drug market monitoring company. Aggregated data were converted into defined daily doses (DDD). The total consumption density in Switzerland was close to the median consumption reported in European surveys. Between 2004 and 2008, the total consumption of systemic antibiotics rose from 46.1 to 54.0 DDD per 100 occupied bed-days in the entire hospitals, and from 101.6 to 114.3 DDD per 100 occupied bed-days in their intensive care units. Regional differences were observed for total consumption and among antibiotic classes. Hospitals in the Italian-speaking region showed a significantly higher consumption density, followed by the French- and the German-speaking regions. Hospitals in the Italian-speaking region also made a higher consumption of fluoroquinolones, in line with the reported differences between Italy, Germany and France. Switzerland has an antibiotic consumption density in acute care hospitals close to the European median, and a relatively low consumption in intensive care units. In addition, some of the patterns of variation in consumption levels noticed among European countries are also observed among the cultural regions of Switzerland.

Key words: antibiotics, drug utilization, sentinel surveillance, hospitals, Europe

Introduction

Epidemiological studies and mathematical models support a close correlation between variation in antibiotic consumption and bacterial resistance [1]. Since there may be a time-lag between the consumption of antibiotics and the variation in resistance, continuous monitoring of consumption might be as important as monitoring of resistance [2] and can be helpful for several reasons: i) to understand the main determinants of bacterial resistance, ii) to predict the evolution of this resistance, iii) to plan interventions fostering an appropriate consumption of antibiotics, and iv) to assess the impact of such interventions. In this context, hospitals represent hot spots for selective pressure on microorganisms, especially in intensive care units [3]. Therefore, surveillance programs have been developed at regional, national or international levels to monitor patterns of antibiotic consumption in hospitals [4].

The first goal of our study was to describe the antibiotic consumption in the Swiss sentinel network. The second goal was to assess possible differences in hospital antibiotic consumption between the three major linguistic regions of Switzerland (German-, French- and Italian-speaking). In particular, we aimed at revealing whether the regional differences described in the ambulatory care setting [5, 6] were also observed in the hospital setting. Finally, our third goal was to compare the consumption of antibiotics in Swiss hospitals with those reported in European surveys.

Methods

Design and sources of data on antibiotic consumption in Switzerland. This observational, multicenter study was based on two sources of data about the 2004-2008 antibiotic consumption in hospitals:

- i) Data provided by a private drug market investigation company (IMS Health GmbH, Hergiswil, Switzerland) were purchased for 2004 and 2005. This exhaustive data set included the antibiotic quantities sold to all institutions with acute, intermediate and long-term care.

ii) A sentinel network of acute care hospitals was set up in 2004. This network allows detailed analyses that would not be possible with the market data, e.g. adjustment to hospital activity, measure of antibiotic consumption by linguistic region. We collected antibiotic consumption data from 42 acute care hospitals in 2004 and 57 in 2008. 37 of them were small-size hospitals (less than 200 beds), 14 medium-size (200 to 500 beds), and 6 large-size (more than 500 beds, which includes the 5 Swiss university hospitals); 31 were located in the German-, 22 in the French- and 4 in the Italian-speaking regions of Switzerland. The network represented 54% of the total number of acute somatic care hospitals (excluding psychiatric and rehabilitation centres) and 47% of all beds in this category in Switzerland (33% of all beds): 49%, 73% and 100% in the German-, French- and Italian-speaking regions, respectively. Of the 42 hospitals that participated to the sentinel network in 2004, 39 (93%) still gave data in 2008. In addition, 25 hospitals (13 small-, 8 medium-, and 4 large-size) provided data on adult intensive care units. Their number raised to 37 (19, 14, and 4, respectively) in 2008, representing 51% of the hospitals equipped with ICU beds in Switzerland.

Sources of data on antibiotic consumption in Europe. A review of the literature allowed us to select 15 studies or reports from European countries assessing the consumption of antibiotics and to compare their results to the Swiss data for the entire hospitals and their ICUs [7-16], (<http://www.esac.ua.ac.be>, <http://www.bvl.bund.de>, <http://www.swab.nl>, <http://www.danmap.org>, <http://en.strama.se>; accessed March 1st, 2011).

Data collection. Data were collected on antibiotic agents for systemic consumption (group J01 of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) [17]. Antibiotic consumption (in grams or millions of International Units) was converted into defined daily doses (DDD) using the 2009 release of the DDD by the WHO Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology [17].

For the sentinel network, data were collected from the entire hospitals, and separately from the adult intensive care units when possible. Regarding drug market data, IMS Health GmbH used the classification of the European Pharmaceutical Marketing Research Association (EphMRA). In contrast to the ATC classification, EphMRA does not include metronidazole, sulfadiazine, and fosfomycin in its definition of the J01 group.

In addition to antibiotic consumption, we collected data on hospital occupied bed-days and admissions within the sentinel network, which allowed to express the consumption density as DDD per 100 occupied bed-days (DDD per 100BD) and as DDD per 100 admissions (DDD per 100A). To compare the Swiss consumption with the studies using the DDD per 1000 inhabitants per day, we used IMS data and demographic features of the Swiss population (www.bfs.admin.ch; accessed March 1st, 2011).

Data analysis. A one-level mixed model for repeated measurements was used to compare antibiotic consumption across linguistic regions over the years. In the model, the independent variables “*time*” and “*linguistic region*” were treated as fixed repeated-measures factors, and hospital was treated as a random effect. Two dummy variables were created for the categorical variable “*linguistic region*” and were compared to the reference, which corresponded to the German-speaking area in our case. A two-sided p-value below 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were conducted using the StataTM software 10.0 (Statacorp., Lakeway, USA).

Results

Total antibiotic consumption in the sentinel network of Swiss hospitals

The total consumption of systemic antibiotics in the sentinel hospitals rose from 46.2 DDD per 100BD (weighted mean, range: 21.0 – 97.4) in 2004 to 53.4 DDD per 100BD (range: 16.6 – 78.7) in 2008, a mean annual increase of 4% (Table I). Measuring antibiotic consumption in DDD per 100 admissions showed a comparable 5% annual increase, from 387.2 in 2004 to 407.0 in 2008. The upward trend was observed in 70% of the hospitals within the network. Density of penicillins consumption ranked first over the five years and ranged from 19.0 to 23.7 DDD per 100BD. The various combinations of a penicillin and a beta-lactamase inhibitor were the most frequently prescribed antibiotics (range: 16.1 – 19.8 DDD per 100 BD). We observed an increased consumption for most antibiotic families, except for tetracyclines and aminoglycosides.

In the 14 ICUs who gave data between 2004 and 2008, the total consumption of systemic antibiotics rose from 99.9 DDD per 100BD (weighted mean, range: 42.1 – 161.9) in 2004 to

111.2 DDD per 100BD (range: 57.7 – 159.8) in 2008, a mean annual increase of 2%. Actually 37 ICUs participated in 2008, and their total consumption of systemic antibiotics was 114.3 DDD per 100 BD (range: 57.7 – 159.8) (Table II). The consumption of each antibiotic family in the ICUs increased over the five years, except for cephalosporins.

Table I. Use of systematic antibiotics (ATC J01 code, expressed in DDD/100 bed-days) in 2004 and 2008 in all Swiss sentinel hospitals, and by linguistic region (German-, French- and Italian-speaking).

	All participating hospitals			German-speaking hospitals		French-speaking hospitals			Italian-speaking hospitals				
	2004	2008	Trend 2004 - 2008	2004	2008	2004	2008	2004	2008	2004	2008	Comparison with German-speaking hospitals	
			coef ^a									p value	coef ^a
Total antibiotic use	46.2	53.4	0.4	46.7	52.9	41.6	54.3	1.3	0.659	68.5	63.9	13.2	0.023
Penicillins (J01C)	19.0	23.7	0.2	22.1	26.7	18.4	24.9	-2.9	0.070	21.5	23.7	-2.6	0.397
Combinations of penicillins & beta-lactamase inhibitors (J01CR)	16.1	19.8	0.0	16.9	21.2	14.6	17.8	-3.2	0.047	16.2	16.8	-4.2	0.193
Cephalosporins (3 rd and 4 th generation ^b)	5.2	5.6	-0.2	4.3	4.7	5.3	6.8	2.3	<0.001	13.3	8.2	5.6	<0.001
Carbapenems ^c	1.6	2.8	0.2	1.3	1.5	1.9	3.2	0.6	0.066	1.5	3.1	1.0	0.156
Fluoroquinolones (J01MA)	6.3	8.2	-0.0	6.0	8.0	5.6	8.2	0.3	0.685	12.6	10.5	4.3	0.002
Macrolides (J01FA)	2.6	3.3	-0.1	2.1	2.8	3.1	4.1	0.9	0.086	5.0	4.2	1.8	0.089
Vancomycin (J01XA01)	0.4	0.8	0.0	0.4	0.6	0.6	1.1	0.3	0.003	0.7	1.2	0.5	0.003

^a A one-level mixed model for repeated measurements used *time* and *linguistic region* as fixed effect and *the hospitals* as random effect. The German-speaking area was considered as the reference. The coefficients correspond to the effect of time or linguistic region on the antibiotic use. p values < 0.05 were considered statistically significant.

^b 4th generation cephalosporins were only represented by cefepime in Switzerland

^c Only meropenem and imipenem were used in Switzerland

Table II. Comparison of antibiotic use density in defined daily doses (DDD) per 100 bed-days in ICUs between Switzerland and various countries.

Country	Study name	Ref.	Period of data collection	Hospital type	ICUs (type and number)	Total antibiotic use ^b	Penicillins	Combinations of penicillins	3 rd generation cephalosporins	Carbapenems	Macrolides	Fluoroquinolones	Glycopeptides
Switzerland	present study		2008	< 200 beds	19	114.3 (57.7 – 159.8)	33.3	22.3	8.3	10.1	9.4	6.3	2.0
				200 – 500	14		35.9	25.9	8.1	13.3	10.7	6.8	3.5
				university hospitals	4		33.8	23.3	6.0	15.3	8.2	8.6	6.9
Europe	Care-ICU	7	2005	university, general hospitals (8 countries)	35	125.4 (34.8 – 499.2)	NA ^f	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				university hospitals	InterICU ^a (25) MICU (15) SICU (13)	104 ^c (14.4 – 182.9)	74.1 70 75.7	NA NA NA	NA NA NA	7.7 7.5 3.2	12.7 10.9 12.2	0.8 1.0 1.8	
Germany	MABUSE-INTER-REGIO II	25	2002	university hospitals	MICU (8) SICU (8)	187 ^d 146	22.2 16.5	NA NA	NA NA	NA NA	31.4 7.9	NA NA	9.8 5.1
				university hospitals	InterICU (14)	125.2	NA	NA	15.1	4.2	NA	9.1	2.2
				university hospitals	MICU (10) SICU (11)	148.3 138.6	NA NA	NA NA	19.4 17.5	6.1 11.3	NA NA	8.7 8.2	NA 3.6
France	INTER-CCLIN	11	2007	NA	86	146.6 ^e	NA	NA	NA	3.7	3.8	19.2	5.2
				tertiary care	9	154.1	NA	NA	NA	14.3	NA	NA	NA
Sweden	ICU-STRAMA	12	1999	county hospitals	17	117.0	NA	NA	NA	11.0	NA	NA	NA
				local hospitals	4	107.2	NA	NA	5.8	NA	NA	NA	NA
				academic and non academic hospitals	14	151.0 ^b	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

^a Interdisciplinary ICUs (InterICU), medical ICUs (MICU), surgical ICUs (SICU)
^b Total antibiotic use (code ATC J01, antibiotics for systemic use), median (range) except if specified otherwise.
^c Weighted mean
^d 3-year mean
^e overall antibiotic use include ATC codes J01, oral imidazole derivatives P01AB, rifampicin J04AB2
^f NA: not available

Differences in antibiotic consumption between linguistic regions

The density of antibiotic consumption was higher in the Italian-speaking sentinel hospitals (weighted mean: 68.5 and 63.9 DDD per 100BD in 2004 and 2008, respectively) than in the German-speaking (46.7 and 52.9) and French-speaking (41.6 and 54.3) hospitals (Table I). The difference between Italian- and German-speaking hospitals was statistically significant for total antibiotic consumption, for the 3rd- and 4th-generations cephalosporins, as well as for fluoroquinolones and vancomycin. Consumption in French-speaking hospitals was significantly higher than in German-speaking hospitals for 3rd- and 4th-generations cephalosporins and vancomycin, and significantly lower for combinations of penicillins and betalactamase inhibitors.

According to the mixed model, consumption in ICUs of Italian-speaking hospitals were significantly higher than in ICUs of German-speaking hospitals for 3rd- and 4th-generation cephalosporins (+ 9.3 DDD per 100BD, $p < 0.01$) and vancomycin (+ 2.8 DDD per 100BD, $p < 0.01$). The difference between the ICUs in the French- and German-speaking hospitals was statistically significant for macrolides (+ 5.2 DDD per 100BD, $p < 0.001$), as well as for vancomycin (+ 1.2 DDD per 100BD, $p < 0.05$).

Comparison with Europe

IMS data showed a consumption density of 2.1 DDD per 1000 inhabitants per day in 2005. Swiss hospitals lie slightly higher than the European median reported by the ESAC hospital subproject for 2005 (1.7, range 0.8 - 3.4) (www.esac.ua.ac.be; accessed March 1st, 2011). The total consumption in the Swiss sentinel hospitals (53.4 DDD per 100BD) was close to the median values of the ARPAC hospitals from Western (53.6) and Northern (48.3) countries, where there was less dispersion of the data [14]. Studies conducted in neighboring countries showed a higher total antibiotic consumption in Italian hospitals (76.8 DDD per 100BD) compared to German and French hospitals, similarly to the regional differences in Switzerland (www.bvl.bund.de, accessed March 1st, 2011) (Table III) [11, 15, 16]. Regional differences were also observed among antibiotic families. Fluoroquinolones were used in the Italian-speaking area of Switzerland (12.5 and 10.0 DDD per 100BD in 2004 and 2008,

respectively) at higher levels than in German- (6.0 and 7.1) and French- (5.4 and 7.1) speaking areas. Similarly, Italian hospitals showed a higher consumption of fluoroquinolones (14.6) than German (6.0-8.0) and French (5.2) hospitals.^{11,15,16} Compared to ESAC, Swiss sentinel hospitals showed a proportion of penicillins in association with beta-lactamase inhibitors (74%) and cefepime (18%) among the highest in Europe (range, 1%-87% and 0%-15%, respectively) (www.esac.ua.ac.be; accessed March 1st, 2011). Quinolone consumption was also relatively high in Swiss hospitals (15% in 2005), while the range varied in Europe between 4% in Norway to 17% in Finland [18]. ICUs in the Swiss sentinel network showed the lowest total antibiotic consumption compared to ICUs that participated to European studies (Table II). At the antibiotic families level, this lower consumption was observed for penicillins and third-generation cephalosporins.

Table III. Use of systemic antibiotics (ATC code J01) in hospitals: comparison between Switzerland and various countries.

Country	Study name	Ref	Year of data collection	Hospitals	Total antibiotic use ^a
Switzerland	present study		2008	31 German-speaking	51.2
				23 French-speaking	54.2
				4 Italian-speaking	63.9
Europe	ESAC ARPAC	^b ¹⁴	2005	All Swiss hospitals	2.1
			2005	13 countries	1.7
			2001	139 (30 countries)	49.6
Germany	GERMAP MABUSE – INTERREGIO II	^c ²⁵	2004	1800	50
			2002	40	49
			2003	145	49.6
Italy	NA ^h NA	¹⁵ ¹⁶	2004	5	76.8
			2007	530	35.9 ^g
France	INTER-CCLIN	¹¹	2008	53	58.1
The Netherlands	NETHMAP	^d	2008	18	74.9
Denmark	DANMAP	^e	2008		
Sweden	SWEDRES	^f	2008	All Swedish hospitals	53.6

^a Data are median values expressed in DDD per 100 occupied bed-days, except for Switzerland-2005 and Europe-ESAC-2005 (weighted mean expressed in DDD per 1000 inhabitants per day).

^b <http://www.esac.ua.ac.be>, accessed March 1st, 2011

^c <http://www.bvl.bund.de>, accessed March 1st, 2011

^d <http://www.swab.nl>, accessed March 1st, 2011

^e <http://www.danmap.org>, accessed March 1st, 2011

^f <http://en.strama.se>, accessed March 1st, 2011

^g overall antibiotic use include ATC codes J01, oral imidazole derivatives P01AB, rifampicin J04AB

^h NA: not available

Discussion

Surveillance of antibiotic consumption in Switzerland offers a unique opportunity to study three well defined cultural regions. Our findings revealed that, although the regulation of antibiotic delivery is similar in the three linguistic regions, we found a higher antibiotic consumption in the hospitals of the Italian-speaking area, followed by those in the French- and the German-speaking areas. The difference was statistically significant, a finding consistent with other studies. First, higher antibiotic consumption in the Italian- and French-speaking part of the country was also observed in outpatient settings [5]. Second, the two Europe-wide surveys (ESAC and ARPAC) that measured the features of antibiotic consumption in hospitals showed a higher consumption in Southern countries (*e.g.* Italy) [14, 18]. Sociocultural factors are well-known determinants of prescribing habits [19, 20]. Switzerland lies at the intersection of three cultural influences (German, French and Italian) and thus reproduces variations observed at the European level. Total antibiotic consumption increased in Switzerland between 2004 and 2008 while it decreased in some other European countries (*e.g.* France, Malta) (<http://www.esac.ua.ac.be>; accessed March 1st, 2011). Hypothetically, the relatively low rate of antibiotic resistance in Switzerland may contribute to a lower awareness of prudent use in Swiss prescribers compared with other countries. Moreover, the study by Filippini et al in the outpatient setting showing that Switzerland had the lowest antibiotic consumption in Europe may have wrongly reassured prescribers in hospitals [5]. Differences in use in the ICUs have also been observed across linguistic regions, especially with respect to vancomycin, the consumption of which was higher in the French- and Italian-speaking ICUs than in the German-speaking ones. Of note, we also observed an upward trend in consumption of vancomycin, although resistance to methicillin remained stable over the study period among staphylococci.

We do not think that our findings were driven by existing guidelines or stewardship programs at the regional and/or the national level, as such interventions on antibiotic use policies in hospitals have still to be developed in Switzerland. A review by Huttner et al showed that public campaigns have to take into account the heterogeneity of culture [21]. Our results should encourage Swiss stakeholders to follow this recommendation in future initiatives such as guidelines, or campaigns targeting the general population or health-care professionals.

The rate of antibiotic resistance is relatively low in Switzerland, but differences in resistance levels have also been observed between geographical regions (www.rivm.nl/earss; accessed March 1st, 2011). For example, French-speaking hospitals have reported higher *carbapenem resistance* rates among *Enterobacter* spp compared to other regions (www.anresis.ch; accessed March 1st, 2011), which correlates with the consumption of carbapenems in this region. Only a prolonged longitudinal monitoring of antibiotic consumption and resistance would allow to better deciphering their mutual relationship.

Vander Stichele et al highlighted a correlation of total antibiotic consumption between out- and inpatient settings within the countries participating to the ESAC study [18]. The correlation between in- and outpatients was not observed in our country. For example, Switzerland exhibited the lowest outpatient antibiotic consumption among 26 European countries but was close to the European average regarding acute care hospitals [5]. In contrast, quinolone consumption was also relatively high in the Swiss hospitals similarly to what was observed for ambulatory care (i.e. 20% in Switzerland vs. 7% (mean) in other European countries). This is a matter of concern since quinolones represent one of the antibiotic families, whose high consumption is most often associated with development of resistance, including cross-resistance to other antibiotics.

Our study has several limitations. First, a sentinel network is a surveillance system comprising a non-exhaustive group of hospitals. Nevertheless, the fair proportion of all Swiss acute care hospitals included in our study (54%, i.e. 47% of total beds) suggests a reliable representativity. Second, the DDD methodology allows comparisons among hospitals, but it may inaccurately reflect the dosages chosen in some of them, thus limiting the qualitative appraisal of different prescribers' profiles [22]. Third, adjustment to casemix would be a necessary improvement, as the population of patients can differ in similar-size hospitals [23]. Fourth, comparing antibiotic consumption among countries can be biased by differences in methodology, differences in concerned antibiotics, the inclusion or not of wards where antibiotic consumption is presumably low (e.g. psychiatric wards) or with high lengths of stay (e.g. rehabilitation wards) [24].

In conclusion, Swiss acute care hospitals showed an antibiotic consumption density close to the European median. Differences between linguistic regions mimic the differences observed between European countries.

References

1. Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Campillos P, Burgos A, Yague A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect* **2001**; 7: 29-36.
2. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* **2000**; 14: 21-31.
3. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* **2009**; 302: 2323-9.
4. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *Br J Clin Pharmacol* **2004**; 58: 419-28.
5. Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy* **2006**; 78: 77-92.
6. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, et al. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect* **2010**. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03348.
7. Hanberger H, Arman D, Gill H, et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med* **2009**; 35: 91-100.
8. Kern WV, de With K, Steib-Bauert M, Fellhauer M, Plangger A, Probst W. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002. *Infection* **2005**; 33: 333-9.
9. de With K, Bergner J, Buhner R, et al. Antibiotic use in German university hospitals 1998-2000 (Project INTERUNI-II). *Int J Antimicrob Agents* **2004**; 24: 213-8.
10. de With K, Meyer E, Steib-Bauert M, Schwab F, Daschner FD, Kern WV. Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units. *J Hosp Infect* **2006**; 64: 231-7.
11. Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M, et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65: 2028-36.
12. Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, et al. Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* **2002**; 46: 1075-81.
13. Hanberger H, Burman LG, Cars O, et al. Low antibiotic resistance rates in *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp but not in *Enterobacter* spp

- and *Pseudomonas aeruginosa*: a prospective observational study in 14 Swedish ICUs over a 5-year period. *Acta Anaesthesiol Scand* **2007**; 51: 937-41.
14. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother* **2006**; 58: 657-60.
 15. de With K, Steib-Bauert M, Straach P, Kern WV. Is there significant regional variation in hospital antibiotic consumption in Germany? *Infection* **2006**; 34: 274-7.
 16. Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, et al. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 61: 953-8.
 17. World Health Organization Collaboration Center for Drug Statistics M. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 13th edition. Oslo, Norway: World Health Organization; **2010**.
 18. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* **2006**; 58: 159-67.
 19. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* **2010**; 10: 167-75.
 20. Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis* **2002**; 8: 1460-7.
 21. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis* **2010**; 10: 17-31.
 22. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* **2009**; 37: 349-52.
 23. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 62: 837-42.
 24. Kritsotakis EI, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clin Microbiol Infect* **2006**; 12: 701-4.
 25. Kern WV, de With K, Steib-Bauert M, Fellhauer M, Plangger A, Probst W. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002. *Infection* **2005**; 33: 333-9.

CHAPITRE III

Article 2

Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis

C.Plüss-Suard^a, A. Pannatier^b, C. Ruffieux^c, A. Kronenberg^d, K.Mühlemann^d, G.Zanetti^e

- a Service of Hospital Preventive Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland and School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland
- b Service of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland and School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland
- c Institute of Social and Preventive Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Geneva, Switzerland
- d Institute for Infectious Diseases, University Hospital, Bern, Switzerland
- e Service of Hospital Preventive Medicine and Service of Infectious Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012 Feb;56(2):989-94

Résumé

Objectifs. Le produit original de la céfépime a été retiré du marché suisse en janvier 2007 et remplacé par un générique 10 mois plus tard. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'impact de cette rupture d'approvisionnement en céfépime sur l'utilisation et les coûts des antibiotiques à très large spectre considérés comme des alternatives, sur la politique des antibiotiques et sur la résistance des *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes, ceftazidime et piperacilline – tazobactam.

Méthodes. Un modèle de séries chronologiques interrompues basé sur une régression généralisée a évalué comment la rupture d'approvisionnement de la céfépime a modifié la consommation mensuelle et les coûts des antibiotiques considérés comme des alternatives (ceftazidime, imipénème – cilastatine, méropénème et piperacilline – tazobactam) dans 15 hôpitaux suisses de soins aigus entre janvier 2005 et décembre 2008. La résistance des *P. aeruginosa* était comparée avant et après la rupture de céfépime.

Résultats. Une augmentation statistiquement significative de la consommation de piperacilline – tazobactam a été observée dans les hôpitaux avec le retrait définitif de l'approvisionnement de céfépime, et de méropénème dans les hôpitaux avec une rupture transitoire. La consommation de chaque alternative a eu tendance à augmenter pendant la rupture de céfépime et à diminuer quand le générique a été mis sur le marché. Ces changements d'utilisation ont été associés à des coûts globaux plus élevés. Il n'y a eu aucun changement significatif dans les hôpitaux qui n'ont pas connu de rupture. Les alternatives pour lesquelles une augmentation de consommation a montré la plus forte progression dans les taux de résistance étaient les carbapénèmes.

Conclusion. L'utilisation d'alternatives après le retrait du produit original de la céfépime était associée à une augmentation significative de la consommation de piperacilline – tazobactam et de méropénème et des coûts globaux, et à une réduction de la sensibilité des *P. aeruginosa* dans les hôpitaux. Ces observations justifient une mise en garde en ce qui concerne les ruptures transitoires et les retraits définitifs d'antibiotiques.

Abstract

The original cefepime product was withdrawn from the Swiss market in January 2007, and replaced by a generic 10 months later. The goals of the study were to assess the impact of this cefepime shortage on the use and costs of alternative broad-spectrum antibiotics, on antibiotic policy, and on resistance of *Pseudomonas aeruginosa* towards carbapenems, ceftazidime and piperacillin-tazobactam. A generalized regression-based interrupted time series model assessed how much the shortage changed the monthly use and costs of cefepime and of selected alternative broad-spectrum antibiotics (ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam) in 15 Swiss acute care hospitals from January 2005 to December 2008. Resistance of *P. aeruginosa* was compared before and after the cefepime shortage. There was a statistically significant increase in the consumption of piperacillin-tazobactam in hospitals with definitive interruption of cefepime supply, and of meropenem in hospitals with transient interruption of cefepime supply. Consumption of each alternative antibiotic tended to increase during the cefepime shortage and to decrease when the cefepime generic was released. These shifts were associated with significantly higher overall costs. There was no significant change in hospitals with uninterrupted cefepime supply. The alternative antibiotics for which an increase in consumption showed the strongest association with a progression of resistance were the carbapenems. The use of alternative antibiotics after cefepime withdrawal was associated with a significant increase in piperacillin-tazobactam and meropenem use and in overall costs, and with a decrease in susceptibility of *P. aeruginosa* in hospitals. This warrants caution with regard to shortages and withdrawals of antibiotics.

Key words: Antibiotics; Market Withdrawal; Models, economics

Introduction

Shortages of antibacterial drugs have become a worldwide problem and threaten to be more frequent in the near future [1]. The Study Group for Antibiotic Policies of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESGAP) drew attention to their increasing incidence in the member states of the European Union and beyond during the last ten years. In a survey among 55 hospitals in 23 European countries, 69% reported antibacterial shortages within the last 12 months [2]. Shortages give several causes for concern. They can affect patient care if therapy used for replacement is less effective or less well tolerated [3]. In the case of some antibiotics, especially those with the broadest spectrum of activity, shortages will deprive patients of one of the already scarce therapeutic options against multiresistant bacteria. These problems and a possible higher acquisition cost of the alternative agents can result in higher healthcare costs [4]. Finally, the shortage of an antibacterial drug will increase the selective pressure exerted on bacteria by substitute drugs, or may even lead to the use of agents with a broader spectrum of activity, two consequences that contribute to the development of antimicrobial resistance.

In Switzerland, increasing frequency of drug shortages affects clinical practices as well [5]. Cefepime – one of the 10 most frequently used antibiotics from 2004 to 2006 in a sentinel network of 60 Swiss acute care hospitals – was withdrawn from the Swiss market in January 2007 [6]. Neither generic cefepime nor any other 4th-generation cephalosporin was on the market at that time. A generic was approved by the Swiss Agency for Therapeutic Products in October 2007.

We studied how hospitals adjusted to the withdrawal of cefepime. The primary aim of the study was to evaluate the changes in the consumption of other broad-spectrum antibiotics after this withdrawal and after the subsequent release of the generic. The secondary aims were to assess the impact of these changes on hospital antibiotic policies, on overall costs of the broad-spectrum antibiotics, and on the proportion of *Pseudomonas aeruginosa* not susceptible to carbapenems, ceftazidime and piperacillin-tazobactam. We chose *P. aeruginosa* because of its frequent isolation in the hospital setting and its rapidly changing susceptibility to carbapenems [7].

Methods

Design and setting. This was an observational, retrospective, multicenter study conducted in Swiss hospitals of which the pharmacists volunteered to deliver monthly data on antibiotic consumption. The hospitals were classified in 3 groups: group A without any cefepime supply since its withdrawal, group B without any cefepime supply during the shortage and then supply on generic as soon as it became available, and a control group C of hospitals with uninterrupted cefepime supply thanks to importation from abroad. The study period ran from January 2005 to December 2008. The drug shortage was defined as the time elapsed from the date when the manufacturer announced that cefepime was no longer available (January 2007) to the date when the first generic entered the market (October 2007).

Antibacterial consumption data. We collected data on the monthly consumption of broad-spectrum antibiotics with anti-*Pseudomonas* activity most often used in Swiss hospitals – namely cefepime, ceftazidime, piperacillin-tazobactam, imipenem-cilastatin, and meropenem. We obtained a yearly consumption for all antibiotics with ATC code J01, J04AB and P01AB.

Antibacterial consumption in grams was converted into defined daily doses (DDD) using the 2009 release of the DDD by the WHO Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology [8] and then expressed in DDD per 100 occupied bed-days per month (DDD/100BD/M).

Antibiotic policies. Participants were asked whether cefepime was on their hospital formulary before the withdrawal, if they had antibiotic policies that mentioned cefepime and how they handled the situation.

Overall costs. We calculated the overall costs by summing up the drug costs based on their ex factory prices (corresponding to the US Wholesale Acquisition Cost (WAC)) and the costs due to the personnel time and the materials required for drug preparation and administration. The costs were then expressed in USD per 100 occupied bed-days per month (USD/100BD/M).

*Resistance in *P. aeruginosa* isolates.* Yearly data were obtained from those study hospitals that were participating to a national surveillance programme for antibacterial resistance (www.anresis.ch). The prevalence of non-susceptibility to carbapenems (meropenem and

imipenem-cilastatin), ceftazidime and piperacillin-tazobactam among *P. aeruginosa* was obtained by dividing the number of isolates either resistant or with intermediate susceptibility by the total number of clinical isolates. MICs were determined according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Doubles - defined as same microorganism with the same resistance profile in the same patient during the preceding year - were excluded from analysis.

Data analysis. The impact of cefepime shortage on antibiotic policy was estimated by the proportion of hospital having recommended each one of the (non exclusive) alternative solution. To estimate and assess the effect of cefepime withdrawal on the consumption of the broad-spectrum antibiotics over time an interrupted time series (ITS) model was used. First, the Dickey-Fuller test was used to test the appropriateness of the ITS regression (test for trend stationarity in the data) [9]. We then identified the presence of autocorrelation and chose a lag of three, according to the rule of $[4(T/100)^{2/9}]$, where T (=48) is the number of observations [10]. The regressions were performed with Newey-West standard errors [11]. For the groups A and C, the statistical model included 3 independent variables: (a) a variable which codes for time (from 1 to the time points t), with a coefficient that may be interpreted as the slope of the increase (or decrease) of the consumption before the withdrawal; (b) a variable “*withdrawal*” coded as a dichotomous dummy term (zero for pre-withdrawal time points, one for post-withdrawal time points), with a coefficient corresponding to the change in level immediately after the withdrawal; (c) an interaction term between “*time*” and “*withdrawal*” was coded zero for all the pre-withdrawal time points and then increased across the post-withdrawal time points. The coefficient of this variable corresponded to the change in the slope after the withdrawal. The model for group B had two more independent variables: d) a variable for the change in level after introduction of generic and e) an interaction term for estimating the change in slope after the end of the shortage. A similar model was used to assess the effect of the cefepime withdrawal on the overall costs of each antibiotic over the time.

A paired Wilcoxon signed-rank test was performed to compare differences among means of costs as well as carbapenem-susceptibility of *P. aeruginosa* before and after withdrawal of cefepime original product. A p-value below 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were conducted using StataTM software 11.0 (Statacorp., Lakeway, USA).

Results

Fifteen acute care hospitals participated to the study. The group A (definitive interruption of cefepime supply) included 6 hospitals (from 95 to 365 beds); the group B (transient interruption of supply) included 7 hospitals (from 122 to 1118 beds) ; two hospitals (94 and 123 beds) were in the group C (no interruption of supply).

Impact of cefepime shortage on antibiotic policy

Before withdrawal, cefepime original product was on the hospital formulary in all participating hospitals. Written information about the withdrawal was sent to prescribers by infectious diseases specialists, pharmacists or drug committees in all the hospitals that had to deal with the withdrawal. They recommended alternatives such as piperacillin-tazobactam (80% of these hospitals), imipenem-cilastatin (67%), ceftazidime (60%), meropenem (40%) or ciprofloxacin (13%). Some of them encouraged the consumption of other antibiotics like amoxicillin - clavulanic acid (7%) or ertapenem (7%). The largest hospital reserved its cefepime stockpile for selected wards. Six months after withdrawal 6/15 (40%) hospitals had officially replaced cefepime in their local guidelines by a substitute drug.

Impact of cefepime shortage on antibiotic consumption

Figure 1 shows the monthly consumption of the five antibiotics in the three groups over the study period.

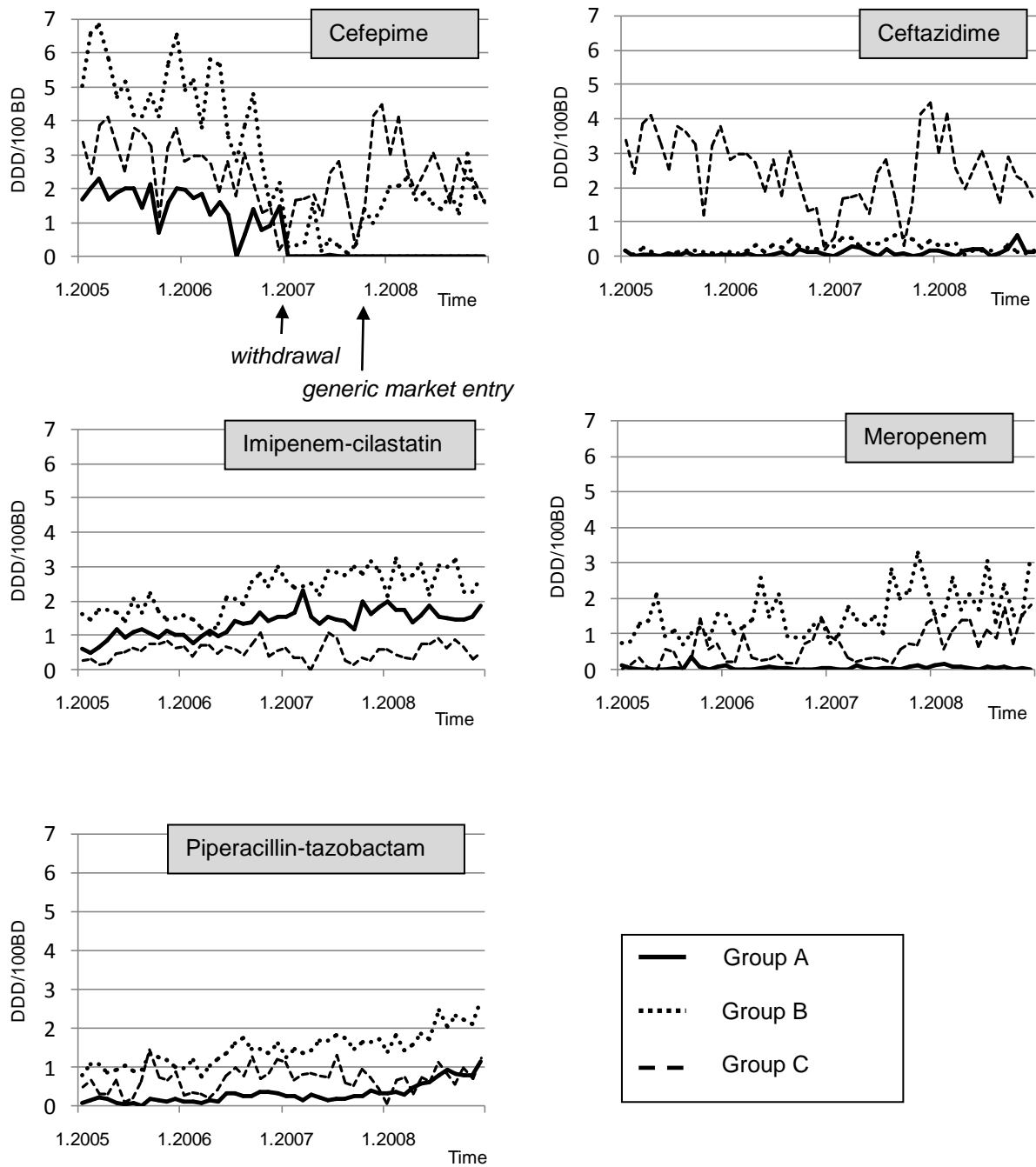


Figure 1. Changes in the monthly use of cefepime and other broad-spectrum antibiotics with anti-*Pseudomonas* activity, expressed in defined daily doses per 100 bed-days (DDD/100BD) in Group A (hospitals with definitive interruption of cefepime supply), Group B (hospitals with transient interruption of supply), Group C (control hospitals without interruption of supply) from January 2005 to December 2008.

In Group A, the estimated underlying trend of cefepime consumption was already decreasing before the withdrawal by 0.05 DDD/100BD/month (95% CI -0.07 to -0.03; $p < 0.001$) (Table I). A significant increase in the already upward trend was observed after the withdrawal for piperacillin-tazobactam [+ 0.03 DDD/100BD/month (95% CI 0.01 to 0.04); $p < 0.01$], although there was a significant decrease in level at the moment of the withdrawal [-0.28 (95% CI -0.45 to -0.11); $p < 0.01$]. The use of imipenem-cilastatin increased until the withdrawal [+ 0.03 DDD/100BD/month (95% CI 0.02 to 0.04); $p < 0.001$] and then remained stable. The withdrawal did not have any impact on the low use of ceftazidime and meropenem in this group.

Group B also showed a decrease in cefepime consumption of 0.13 DDD/100BD/month (95% CI -0.19 to -0.07; $p < 0.001$) before the withdrawal. We noted a statistically significant 0.14 DDD/100BD/month increase (95% CI 0.04 to 0.23; $p < 0.01$) in the consumption of meropenem during the cefepime shortage followed by a new reverse change after the introduction of generic [-0.17 (95% CI -0.28 to -0.04); $p < 0.01$]. Each alternative antibiotic had increased its consumption during the shortage.

We observed no statistically significant change in level and trend in the consumption of broad-spectrum antibiotics others than cefepime after its withdrawal in the control group C.

Table I. Changes in the use of cefepime and other broad-spectrum antibiotics in Group A (hospitals with definitive interruption of cefepime supply), Group B (hospitals with transient interruption of supply) and Group C (control hospitals without interruption of supply). The coefficients of the time series analysis are expressed in defined daily doses per 100 bed-days per month. p values are given in brackets and noted with an asterisk (*) when statistically significant.

Group A	Cefepime	Ceftazidime	Imipenem - cilastatin	Meropenem	Piperacillin - tazobactam
Changes in average monthly use before cefepime withdrawal (Jan 2005 – Dec 2006)	-0.05 ($< 0.001^*$)	0.00 (0.45)	0.03 ($< 0.001^*$)	0.00 (0.58)	0.01 ($< 0.01^*$)
Change in level immediately after the withdrawal	-0.95 ($< 0.001^*$)	0.01 (0.85)	0.21 (0.13)	0.01 (0.57)	-0.28 (0.004*)
Change in trend after cefepime withdrawal (Jan 2007 – Dec 2008)	0.05 ($< 0.001^*$)	0.00 (0.57)	-0.04 ($< 0.001^*$)	0.00 (0.53)	0.03 ($< 0.01^*$)
Group B	Cefepime	Ceftazidime	Imipenem - cilastatin	Meropenem	Piperacillin - tazobactam
Changes in average monthly use before cefepime withdrawal (Jan 2005 – Dec 2006)	-0.13 ($< 0.001^*$)	0.01 ($< 0.001^*$)	0.04 (0.04*)	0.01 (0.38)	0.03 ($< 0.001^*$)
Change in level immediately after cefepime withdrawal	-2.53 ($< 0.001^*$)	0.04 (0.58)	0.05 (0.86)	-0.68 (0.016*)	-0.18 (0.16)
Change in trend during cefepime shortage (Jan 2007 – Oct 2007)	0.11 (0.06)	0.01 (0.27)	0.03 (0.38)	0.14 (0.001*)	0.02 (0.34)
Change in level immediately after generic market entry	1.17 ($< 0.001^*$)	-0.13 (0.01*)	0.04 (0.76)	-0.17 (0.002*)	-0.38 (0.04*)
Change in trend after generic market entry (Nov 2007 – Dec 2008)	0.05 (0.19)	-0.04 ($< 0.001^*$)	-0.08 ($< 0.001^*$)	-0.17 (0.009*)	0.03 (0.09)
Group C	Cefepime	Ceftazidime	Imipenem - cilastatin	Meropenem	Piperacillin - tazobactam
Changes in average monthly use before cefepime withdrawal (Jan 2005 – Dec 2006)	-0.10 (0.001*)	0.00 (0.22)	0.02 (0.11)	0.04 (0.05)	0.01 (0.014*)
Change in level immediately after the withdrawal	0.17 (0.663)	0.00 (0.93)	-0.40 (0.14)	-0.78 (0.05)	-0.19 (0.06)
Change in trend after cefepime withdrawal (Jan 2007 – Dec 2008)	0.13 (0.002*)	0.00 (0.17)	-0.01 (0.53)	0.03 (0.29)	0.01 (0.44)

Figure 2 shows the yearly global antibiotic consumption in the three groups from 2005 to 2008, expressed in defined daily doses (DDD) per 100 bed-days and the proportion of broad spectrum antibiotics (cefepime, ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam) and selected antibiotics with narrower spectrum (amoxicillin-clavulanic acid, cefuroxime, ceftriaxone, metronidazole, ciprofloxacin and clarithromycin). We observed a slightly decrease of use for the broad spectrum antibiotics between 2007 and 2008 in groups A and B, where the proportion of narrower spectrum antibiotics increased respectively by 2% and 1%.

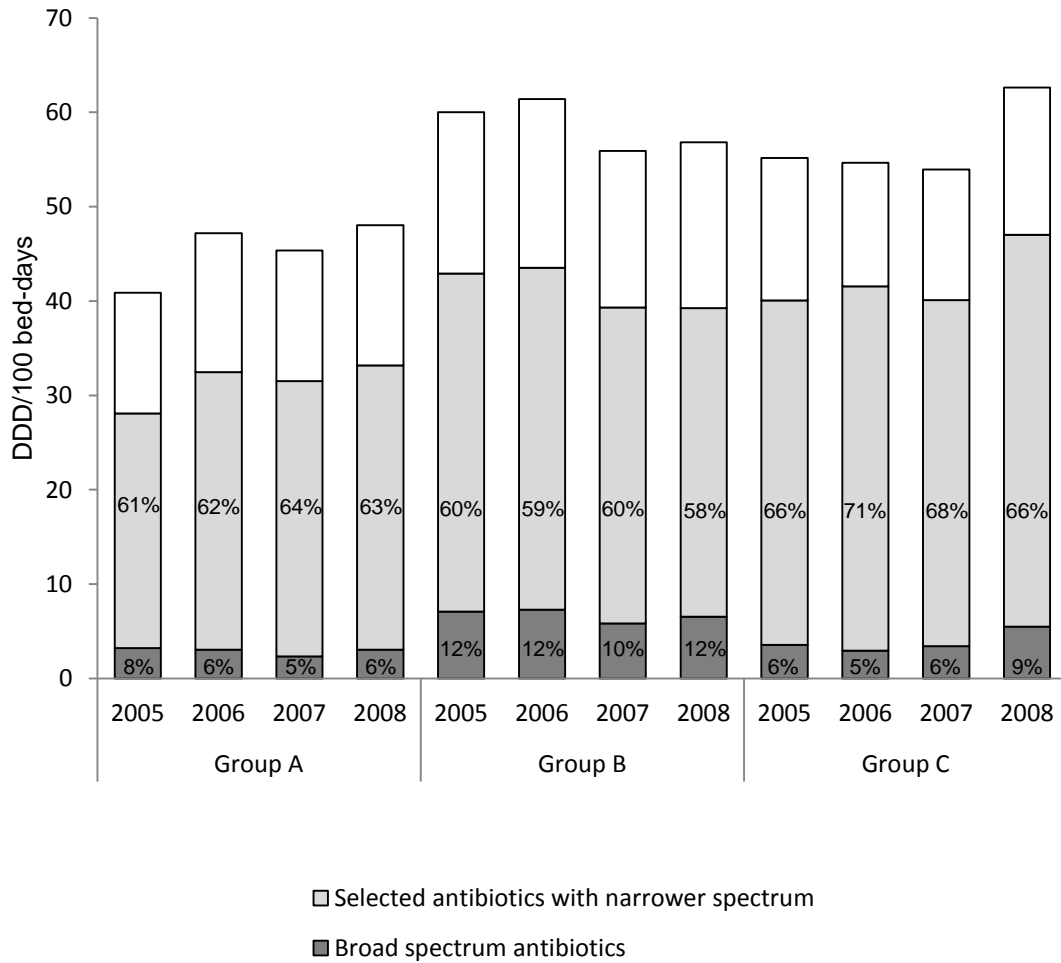


Figure 2. Global antibiotic consumption (ATC Code J01 J04AB, P01AB) in the Group A, B and C from 2005 to 2008, expressed in defined daily doses (DDD) per 100 bed-days, and proportion of broad-spectrum antibiotics (cefepime, ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam) and selected antibiotics with narrower spectrum (amoxicillin-clavulanic acid, cefuroxime, ceftriaxone, metronidazole, ciprofloxacin and clarithromycin).

Impact on overall costs

In group A, the mean costs per 100 bed-days for the five antibiotics was 259.1 USD before the withdrawal and 391.0 thereafter, a significant 51% increase ($p < 0.05$). Taking each antibiotic separately, the ITS analysis revealed a statistically significant increase in costs for piperacillin-tazobactam [+ 4.29 USD/100BD/M (95% CI 2.25 to 6.33); $p < 0.001$].

In Group B, the mean costs per 100 bed-days was 522.8 USD before the withdrawal and 727.5 thereafter, a significant 39% increase ($p < 0.05$). Taking each antibiotic separately, a significant increase in costs was found for imipenem-cilastatin [+ 7.79 USD/100BD/M (95% CI 0.6 to 15.0); $p < 0.05$] and meropenem [+ 3.63 USD/100BD/M (95% CI 1.1 to 6.1); $p < 0.01$]. After the generic cefepime market entry, imipenem use decreased by 16.92 USD/100BD/M (95% CI -23.5 to -10.4; $p < 0.05$) and meropenem by 5.56 (95% CI -8.4 to -2.8; $p < 0.001$). The costs of ceftazidime increased during the shortage, although this was not statistically significant, but we noticed a statistically significant decrease in level [-9.64 USD/100BD/M (95% CI -18.8 to -0.5); $p < 0.05$] and trend [-4.38 USD/100BD/M (95% CI -6.2 to -2.5); $p < 0.001$] after the generic cefepime market entry. Control group had a mean of 328.0 before and 432.5 after, a 32% increase. The ITS analysis revealed no statistically significant change in use after the cefepime withdrawal.

Impact on susceptibility pattern of Pseudomonas aeruginosa

The proportion of non-susceptible *P. aeruginosa* was 13.7% in 2006 (a total of 711 isolates from 8 hospitals) and 15.8% in 2008 (1233 isolates) for carbapenems ($p = 0.26$), 8.9% (a total of 776 isolates from 8 hospitals) and 11.5% (1240 isolates) for ceftazidime ($p = 0.12$) and 4.8% (a total 632 isolates from 7 hospitals) and 7.4% (1065 isolates) for piperacillin-tazobactam ($p = 0.24$). Taking each hospital separately and ranking the hospitals according to the differences in proportion of carbapenem-non-susceptible *P. aeruginosa*, Figure 3 showed that for 6/8 hospitals the difference was positive, and that the 4 hospitals with a significant increase in level or trend in consumption of meropenem and/or imipenem are the 4 hospitals with the numerically largest change in proportion of carbapenem-non-susceptible *P. aeruginosa*.

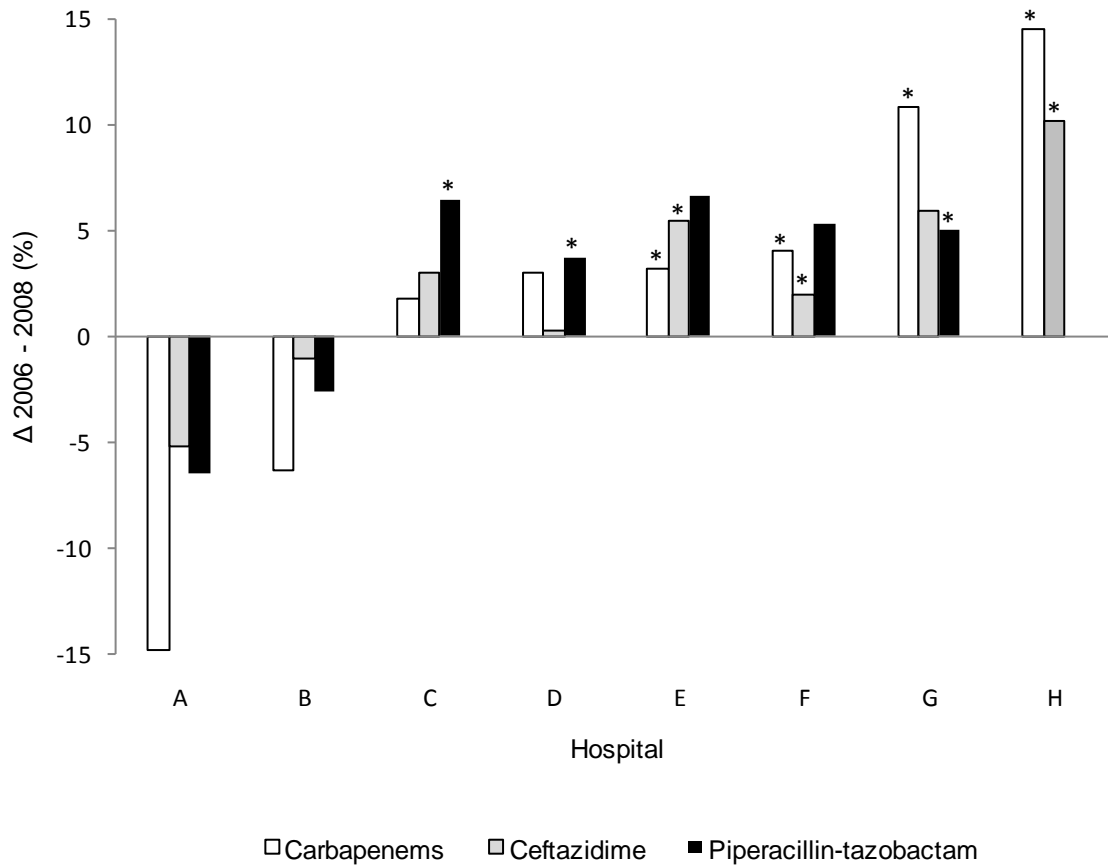


Figure 3. Difference in proportions of *Pseudomonas aeruginosa* not susceptible to carbapenems (imipenem-cilastatin and meropenem), ceftazidime and piperacillin-tazobactam between 2006 and 2008 in 8 of 15 participating hospitals. The asterisk (*) showed the statistically significant increase in consumption level or trend for imipenem-cilastatin and/or meropenem, ceftazidime and piperacillin-tazobactam respectively.

Discussion

This study assessed the consequences of a shortage of cefepime on the consumption of other broad-spectrum antibiotics, the overall costs associated with the consumption of these antibiotics, and the susceptibility rates of one selected microorganism – i.e. *P. aeruginosa* – to some of the antibiotics that can be used instead of cefepime (carbapenems, ceftazidime and piperacillin-tazobactam). A first finding was that cefepime withdrawal was associated with a statistically significant increase in the consumption of piperacillin-tazobactam in group A (hospitals with definitive interruption of cefepime), and of meropenem in group B (hospitals

with transient interruption of cefepime supply). We observed in group B that the consumption of each alternative antibiotic increased during the cefepime shortage. Use of narrower spectrum antibiotics slightly increased in groups A and B between the period before and after withdrawal. This may be due to the fact that some hospitals encouraged their consumption in the information about cefepime withdrawal. Second, the shift towards more expensive broad-spectrum agents increased the overall costs significantly in groups A and B. The ITS analysis revealed an increase in expenses for piperacillin-tazobactam in group A, and for imipenem-cilastatin and meropenem in group B. Third, the proportion of *P. aeruginosa* non-susceptible to carbapenems, ceftazidime and piperacillin-tazobactam increased, although this trend did not reach statistical significance. We found that hospitals with a statistically significant increase in trend or level of carbapenem consumption showed the most important progression in carbapenem resistance. A progression of resistance was also observed, although to a lesser extent, when the use of ceftazidime and piperacillin-tazobactam statistically increased in trend or level. This suggested that hospitals had to adjust to cefepime shortage at the price of an increase in resistance in *P. aeruginosa*.

Although the number of drug shortages or withdrawals has been increasing since the early 2000s, published studies of their consequences in the area of antimicrobials are scarce and have not been sufficiently considered. The impact of a piperacillin-tazobactam shortage was studied by Bosso and Kokko who observed an increased consumption of cefepime, ticarcillin-clavulanate and antibiotics with antianaerobic activity associated with costs reductions for the institution [12]. Mendez et al. showed significant increase of alternatives' consumption in antimicrobial prescribing in patients admitted 6 months before and during the shortage of piperacillin-tazobactam [13]. The increase of overall costs was consistent with the study of Baumer et al. who found a significant negative impact of drug shortages on finances in hospitals [3]. Harbarth et al. observed the effect of penicillin G shortage used for intrapartum prophylaxis of group B streptococcal disease in a tertiary care center [14]. The consumption of penicillin G was replaced in obstetrics by ampicillin and in non-obstetric patients potentially eligible for penicillin G treatment by broad-spectrum antibiotics: 62% of patients received cephalosporins, 34% fluoroquinolones and 25% ampicillin or ampicillin-sulbactam. They concluded that shortage-triggered treatment changes had a negative effect on prescribing patterns.

The relevance of these findings lies in the long-term consequences of antibacterial shortages and especially withdrawals. First, they reduce the therapeutic options available to treat a given bacterium or infection, while using a diversity of therapeutic options, in the context of a formal cycling or not, is one of the recommended strategies to minimize the spread of resistance [15-17]. Shortages and withdrawals may even leave patients infected by multi-resistant organisms without therapeutic options. They would not be so worrisome if the absence of new antibiotics under development was threatening public health [18-20]. Second, shortages and withdrawals may compromise cost-effectiveness of antibiotic therapy. Cefepime, for instance, has been shown cost-effective compared to alternative therapies [21, 22]. Of note, although ertapenem also has a broad spectrum of activity, it has not been analyzed in this study. Prescription data were observed for this antibiotic only since 2006 and this did not comply with the criteria of using time-series analysis which required data within a minimum of 12 months before the event. The consumption of ertapenem was low in comparison with that of imipenem and meropenem and it did not correspond to our choice of comparing antibiotics with anti-pseudomonas activity.

One strength of our study is the use of a generalized regression-based interrupted times series analysis, a statistical method more robust than the ones used in most previous studies. Nevertheless, we recognize several limitations. First, the impact on patients' outcome has not been measured. Second, the DDD methodology allows comparisons among hospitals, but it may inaccurately reflect the dosages chosen in some of them, thus limiting the qualitative appraisal of different prescribers' profiles [23, 24]. Finally, our findings may have alternative explanations. For instance, the publication by Yahav et al. in May 2007 of a possible association between the consumption of cefepime and increased all-cause mortality, in particular in patients with febrile neutropenia, may also have led to a change in the prescription habits [25]. This could indeed have contributed to the decreasing consumption of cefepime already observed before its withdrawal, even if the FDA invalidated this association thereafter through meta-analyses and confirmed the appropriateness of cefepime therapy [26].

In conclusion, our study demonstrated that the shortage of a widely used broad-spectrum antibiotic can affect hospital antibiotic policies, and have an undesirable impact on costs and bacterial resistance. This pleads for actions that could improve the management of antibacterial shortages. For instance, manufacturers' commitment to the supply of their products could be a condition for drug approval by authorities, or it could be a criterion for

the selection of drugs by hospitals, at least for a list of essential antibacterials based on resistance data.

Acknowledgements

We recognize the important contribution of the study participants in providing consumption data: Dr P. Wiedemeier, Kantonsspital, Baden; B. Waldispühl, eoc, Bellinzone; Dr S. Gloor, Hôpital communal, La Chaux-de-Fonds; Dr S. Guyer and Mrs A. Kirchhoff, Kantonsspital, Chur; Mrs S. Maillard, Hôpital cantonal, Fribourg; Dr A. Luginbühl, Kantonsspital, Liestal; Dr P. Muff, HSF, Riaz; Dr E. Martinelli, Spitäler fmi, Unterseen; Dr R. Pichon, PHNVB, Yverdon-les-Bains.

References

1. Fox ER, Birt A, James KB, Kokko H, Salverson S, Soflin DL. ASHP Guidelines on Managing Drug Product Shortages in Hospitals and Health Systems. *Am J Health Syst Pharm* **2009**;66(15):1399-406.
2. Harbarth S, Filius PM, Natsch S, MacKenzie FM, Gyssens IC. Shortage of antimicrobial agents in Europe: results of an international survey. 17th ECCMID, abstracts book. *Pharm World Sci* **2007**.
3. Baumer AM, Clark AM, Witmer DR, Geize SB, Vermeulen LC, Deffenbaugh JH. National survey of the impact of drug shortages in acute care hospitals. *Am J Health Syst Pharm* **2004**;61(19):2015-22.
4. Sparling PF. Shortages of antibiotics, antivirals, and vaccines threaten the public health. *Clin Infect Dis* **2001**;33(9):1502-3.
5. Martinelli E. Versorgungsengpässe mit essentiellen Produkten für die Spitäler der Schweiz. Oral presentation. Available at the URL: <http://www.spitapo-berner-oberland.ch/BAGVersorgung141204.pdf>, **2004**.
6. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Infect* **2011**;79(2):166-71.
7. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* **1998**;280(14):1233-7.
8. World Health O. WHO Model Lists of Essential Medicines. 16th list. March 2010, **2010**.
9. Donnelly, N. J. **2005**. Ph.D. thesis. University of New South Wales, Sydney (Australia).
10. Newey WK, West KD. A simple, positive semidefinite, heteroskedasticity and autocorrelation consistent covariance matrix. *Econometrica* **1987**;55:703-8.
11. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* **2002**;27(4):299-309.
12. Bosso JA, Kokko H. Assessment of the impact of an antibiotic shortage: patient outcomes and costs. *Hospital Pharmacy* **2004**;39(1):43-7.
13. Mendez MN, Gibbs L, Jacobs RA, McCulloch CE, Winston L, Guglielmo BJ. Impact of a piperacillin-tazobactam shortage on antimicrobial prescribing and the rate of vancomycin-resistant enterococci and *Clostridium difficile* infections. *Pharmacotherapy* **2006**;26(1):61-7.

14. Harbarth S, Gundlapalli AV, Stockdale W, Samore MH. Shortage of penicillin G: impact on antibiotic prescribing at a US tertiary care centre. *Int J Antimicrob Agents* **2003**;21(5):484-7.
15. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2005**;55(1):6-9.
16. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* **2007**;44(2):159-77.
17. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med* **2006**;119(6 Suppl 1):S53-S61.
18. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2009**;48(1):1-12.
19. Fox JL. The business of developing antibacterials. *Nat Biotechnol* **2006**;24(12):1521-8.
20. French GL. What's new and not so new on the antimicrobial horizon? *Clin Microbiol Infect* **2008**;14 Suppl 6:19-29.
21. Montalar J, Segura A, Bosch C, et al. Cefepime monotherapy as an empirical initial treatment of patients with febrile neutropenia. *Med Oncol* **2002**;19(3):161-6.
22. Paladino JA. Cost-effectiveness comparison of cefepime and ceftazidime using decision analysis. *Pharmacoeconomics* **1994**;5(6):505-12.
23. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* **2009**;37(4):349-52.
24. Muller A, Monnet DL, Talon D, Henon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology* **2006**;61(5):585-91.
25. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2007**;7(5):338-48.
26. Kim P. Clinical review - Cefepime. Available at the URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/UCM167313.pdf>, **2009**.

CHAPITRE IV

Article 3

Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity?

C.Plüss-Suard^a, A. Pannatier^b, A. Kronenberg^c, K.Mühlemann^c, G.Zanetti^d

- a Service of Hospital Preventive Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland and School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland
- b Service of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland and School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland
- c Institute for Infectious Diseases, University Hospital, Bern, Switzerland
- d Service of Hospital Preventive Medicine and Service of Infectious Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013 Apr;57(4):1709-13

Résumé

Objectifs. Evaluer la relation entre les taux de résistance des *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes et le niveau de la consommation d'antibiotiques aussi bien que leur diversité.

Méthodes. Les données étaient récoltées de manière rétrospective auprès de 20 hôpitaux de soins aigus distribués dans 3 régions de Suisse sur la période 2006 – 2010. Le résultat principal était le taux de résistance des *P. aeruginosa* aux carbapénèmes. Les prédicteurs possibles incluaient la consommation totale d'antibiotiques, la consommation des carbapénèmes en doses définies journalières par 100 journées d'hospitalisation, la proportion des antibiotiques à très large spectre et l'indice de Peterson.

Résultats. Nous avons confirmé une corrélation entre la consommation de carbapénèmes et les taux de résistance des *P. aeruginosa* à leur égard au niveau hospitalier et régional. Un impact de la diversité de consommation des antibiotiques était suggéré par : (i) une corrélation positive entre cette résistance et la proportion de la consommation des antibiotiques à très large spectre dans l'analyse multivariée (coefficient = 1.77, 95% IC 0.58 – 2.96, $p < 0.01$) et (ii) une corrélation négative entre la résistance et la diversité d'utilisation mesurée par l'indice de Peterson (coefficient = - 0.52, $p < 0.05$).

Conclusion. Promouvoir la parcimonie dans la consommation et la diversité dans l'utilisation des antibiotiques sont deux stratégies valables pour minimiser l'étendue des résistances des *P. aeruginosa* aux carbapénèmes dans les hôpitaux.

Abstract

The present study aims at evaluating the relationship between the rates of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* towards carbapenems and the level as well as the diversity of antibiotic consumption. Data were retrospectively collected from 20 acute care hospitals distributed across 3 regions of Switzerland over the period 2006 - 2010. The main outcome of the present study was the rate of resistance to carbapenems among *P. aeruginosa*. Putative predictors included the total antibiotic consumption and carbapenem consumption in defined daily doses per 100 bed-days, the proportion of very broad-spectrum antibiotics, and the Peterson index. The present study confirmed a correlation between carbapenem use and carbapenem resistance rates at the hospital and regional levels. The impact of diversifying the range of antibiotics used against *P. aeruginosa* resistance was suggested by: (i) a positive correlation in multivariate analysis between the above mentioned resistance and the proportion of consumed antibiotics having a very broad spectrum of activity (coefficient = 1.77; 95% CI 0.58 – 2.96; $p < 0.01$) and (ii) a negative correlation between resistance and diversity of antibiotic use as measured by the Peterson homogeneity index (coefficient = -0.52; $p < 0.05$). It was concluded that promoting heterogeneity plus parsimony in the use of antibiotics appears as a valuable strategy to minimize the spread of carbapenem resistance in *P. aeruginosa* in hospitals.

Key words: antimicrobials, antibiotic resistance, surveillance, diversity

Introduction

Pseudomonas aeruginosa is one of the many drug-resistant bacteria that cause most health care-associated infections [1]. Among carbapenem antibiotics, imipenem-cilastatin and meropenem exhibit good efficiencies against *P. aeruginosa* [2]. Unfortunately, concern has been raised since carbapenem-resistant strains, either endemic or epidemic, have been increasingly described globally [3, 4]. Antimicrobial use, especially of carbapenems, promotes *P. aeruginosa* resistance at either the individual or collective level [5–8]. Both the frequency and antibiotic susceptibility profile of the Gram-negative bacilli, which cause health care-associated infections, constrain hospitals to increase their use of very broad-spectrum antibiotics. Hence, it is interesting to analyze the antibiotic resistance of *P. aeruginosa* in relation not only to carbapenem use but also to the diversity of antibiotics used in hospitals. The present study was aimed at determining if there is a relationship between the rates of resistance of *P. aeruginosa* to carbapenems and the level and diversity of antibiotic consumption in 20 acute care hospitals. Our goal was to examine whether a greater diversity of antibiotics can have a positive impact on resistance rates in *P. aeruginosa*.

Methods

Design and setting. This study was an observational, multicenter, and ecological study. It was based on the yearly data from a sentinel network of acute care hospitals (excluding outpatient, chronic psychiatry, and rehabilitation wards) located throughout Switzerland and participating in a national program for monitoring antibiotic resistance and antibiotic use (see www.anresis.ch). Twenty hospitals provided their data on antibiotic consumption and antibiotic susceptibility patterns in inpatient isolates over the period of 2006 to 2010. Furthermore, we were able to analyze multidrug-resistant (MDR) strains (see definition below) from 10 hospitals. We stratified the hospitals into three main regions: central, southernwestern, and eastern Switzerland. The definition of regions was adapted from the one used in the above-mentioned monitoring program by merging the southern and the western regions (southern-western), as preliminary observations demonstrated similar patterns of resistance in these two regions.

Data on antimicrobial resistance. The rates of nonsusceptibility to carbapenems (imipenem-cilastatin and meropenem) among *P. aeruginosa* isolates were obtained by dividing the number of isolates that either were resistant or had intermediate susceptibility by the total number of clinical isolates. MDR strains were defined as isolates that were resistant to two antibiotics (gentamicin, ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, and/or ceftazidime) in addition to carbapenems. To simplify, nonsusceptibility was referred to as resistance in the present study. The susceptibility breakpoints were determined according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines (www.clsi.org). Duplicates (defined as the same microorganism with the same susceptibility profile in the same patient during the preceding year) were counted only once. We converted the resistance rates (R) in the logarithm of the odds (log odds) ($\ln\{[R/(1 - R)] - 1\}$) to normalize the distribution of the above-mentioned dependent variable [9].

Data on antimicrobial consumption. Data on the antibacterials were collected for systemic use (groups J01, J04AB, and P01AB of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification [ATC]) (10). Antibiotic consumption (in grams or millions of international units) was converted to defined daily doses (DDD) and expressed as DDD/100 bed days, in accordance with the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [10]. The total antibiotic consumption of each hospital was further characterized by measuring the consumption of carbapenems (imipenem-cilastatin and meropenem). We assessed the role of antibiotic diversity with two variables: (i) the proportion of consumed antibiotics having a very broad spectrum of activity (cefepime, ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam) and (ii) the Peterson homogeneity index. Our interpretation is that a high proportion of very broad-spectrum antibiotics reflects low diversity, as less consideration is given, for instance, to streamlining or empirical use of other antibiotics in patients whose risk of being infected by multiresistant Gramnegative bacteria is low. The Peterson homogeneity index was described in a Sandiumenge et al. study [11] as

$$\text{Peterson index} = 1 - \left\{ \frac{n}{2 \times (n - 1)} \right\} \times \sum (a_i - b_i)$$

where n is the number of antibiotics considered in the equation, a_i is the proportion if all antibiotics considered were used in the same proportion, and b_i is the proportion in the given study. It was observed that a high Peterson index corresponds to a high heterogeneity of use.

Antibiotics whose consumption represented more than 10% of the total use over the study period were taken into consideration when calculating the index.

Statistical analysis. Spearman's correlation was used to evaluate the relationship between resistance rates and the independent variables, namely, antibiotic consumption and diversity of use. Two dummy variables were created for the categorical variable "region" and were compared to the reference, which corresponded to the region of central Switzerland in the present study. We performed a multivariate linear regression to assess the relationship between resistance rates and the other variables. We also introduced the global antibiotic consumption, the proportion of very broad-spectrum antibiotics, and the Peterson index into the model. Carbapenem use was not included in the model in order to avoid multicollinearity. A *p* value of < 0.05 was considered to indicate statistical significance. The statistical analyses were conducted using the Stata software 12.0 (Stata Corp., College Station, TX).

Results

A total of 15,156 isolates of *P. aeruginosa* collected from January 2006 to December 2010 were analyzed in the present study. We observed that the resistance rate of *P. aeruginosa* to carbapenems was 19% (weighted mean) (range, 4% to 31%) for all hospitals. The lowest rate was observed in the hospitals of central Switzerland (10%) (range, 6% to 11%), followed by the ones of southwestern (20%) (range, 4% to 31%) and eastern Switzerland (26%) (range, 8% to 30%) (*P* = 0.27) (Table I). Figure 1 illustrates the trends in rates of *P. aeruginosa* resistance to carbapenems versus the total consumption of antibiotics and carbapenems from 2006 to 2010.

Table I. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and antibiotic use pattern (weighted mean) for Switzerland and its 3 regions between 2006 and 2010.

	Switzerland	Central region ^a	Southern – Western region	Eastern region
No. of hospitals	20	5	12	3
No. of bed-days	11'371'144	4'249'179	4'740'146	2'381'819
No. of <i>P. aeruginosa</i> isolates	15'156	4'202	6'253	4'701
Carbapenem resistant <i>P. aeruginosa</i>	19%	10%	20% (p = 0.39)	26% (p = 0.11)
Global antibiotic consumption [DDD/100 bed-days]	54.4	53.7	54.3 (p = 0.35)	55.8 (p = 0.10)
Consumption of carbapenems [DDD/100 bed-days]	2.3	1.0	3.1 (p = 0.45)	2.8 (p = 0.41)
Proportion of "very broad-spectrum" antibiotics ^b	10%	8%	11% (p = 0.63)	12% (p = 0.03*)
Peterson index	0.401	0.451	0.420 (p = 0.48)	0.365 (p = 0.17)

^a The region of central Switzerland was considered as the reference

^b Cefepime, ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam were considered as very broad-spectrum antibiotics.

* Statistically significant result

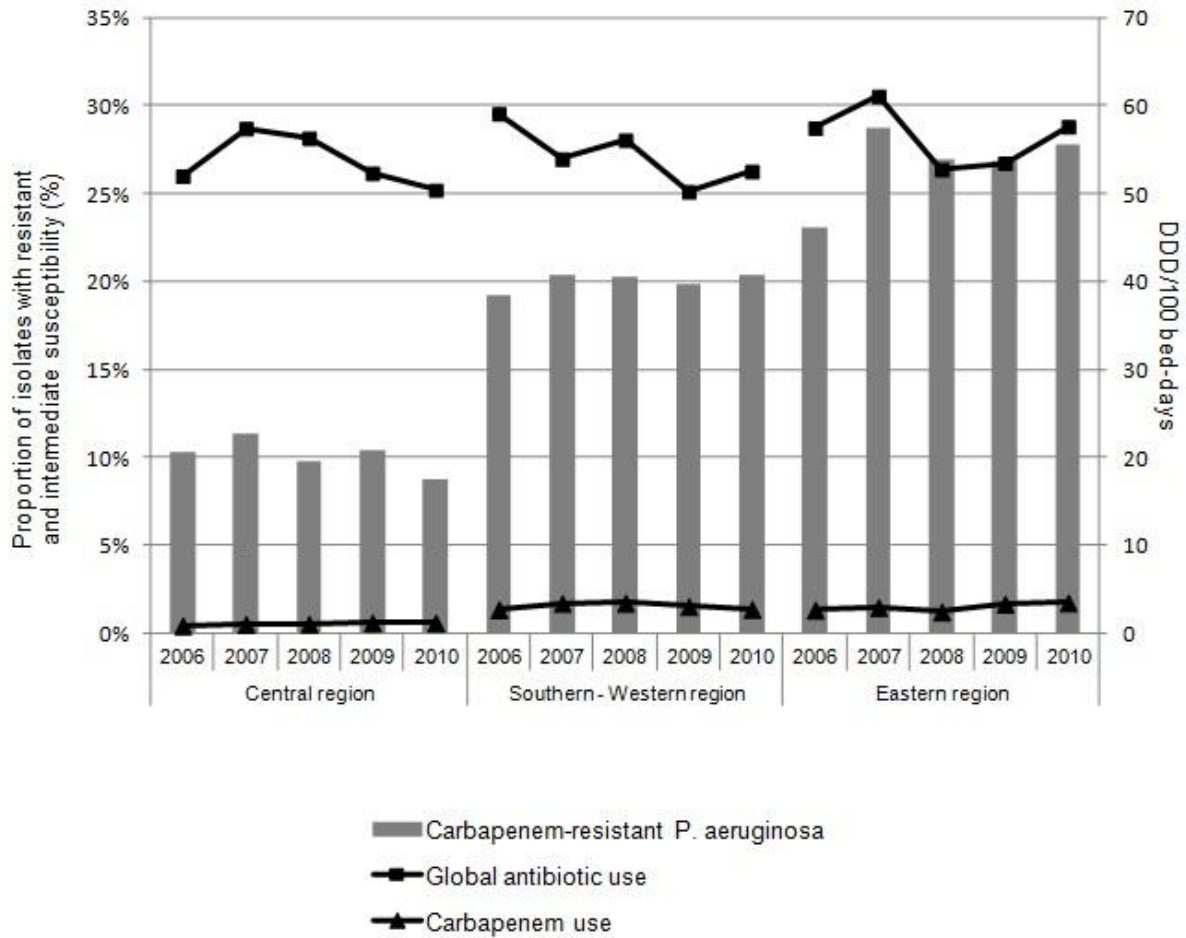


Figure 1. Trends in resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems and carbapenem use in the 3 regions of Switzerland over the period 2006 – 2010.

The total antibiotic consumption was 53.7 DDD per 100 bed days (weighted mean) (range, 32.3 to 62.8) in the hospitals of central Switzerland, 54.3 (37.1 to 62.1) in the hospitals of southern-western Switzerland, and 55.8 (40.6 to 63.5) in the hospitals of eastern Switzerland (Table I). The consumption of carbapenems was 2.3 DDD/100 bed days (weighted mean) (range, 0.3 to 4.6) for all the hospitals, and the proportion of very broad-spectrum antibiotics was 10% (weighted mean) (range, 4% to 16%). The consumption of carbapenems and the proportion of very broad-spectrum antibiotics were lower in central Switzerland than those in southern-western and eastern Switzerland (Table I). The mean Peterson index was 0.401 (range, 0.285 to 0.716). We observed a Peterson index in central Switzerland that was higher than that in southern-western and eastern Switzerland (Table I). For all hospitals, a positive correlation was observed between the log odds of the resistance rates of *P. aeruginosa* and the

total antibiotic consumption (Spearman’s correlation coefficient = 0.56, $P < 0.01$), the consumption of carbapenems (coefficient = 0.63, $P < 0.01$), and the proportion of very broad-spectrum antibiotics (coefficient = 0.65, $P < 0.01$). We observed that the latter remained significant after the exclusion of carbapenems from the list (coefficient = 0.55, $P = 0.01$). Furthermore, we observed that the correlation with the Peterson index was negative (coefficient = -0.52, $P = 0.02$) (Table II; Fig. 2). Moreover, we found a positive correlation between the resistance rates of the MDR strains and the consumption of carbapenems (coefficient = 0.81, $P < 0.01$) and the proportion of very broad-spectrum antibiotics (coefficient = 0.77, $P < 0.01$). The correlation with the Peterson index was negative (coefficient = -0.81, $P < 0.01$).

In the multiple linear regression analysis performed at the hospital level, neither total antibiotic consumption nor the Peterson index influenced the rate of carbapenem-resistant *P. aeruginosa*. In contrast, the proportion of very broad-spectrum antibiotics was associated with increased resistance rates ($P < 0.01$) (Table II). This increase was also observed when the MDR strains were included in the model ($P < 0.05$).

Table II. Relationship between resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems and either quantity or diversity of antibiotic consumption for the period 2006 – 2010.

	Results for Spearman’s correlation		Results for multiple regression analysis		
	coef ^a	p value	coef ^b	95% CI ^c	p value
Global antibiotic use	0.56	0.009*	6.8×10^{-4}	-0.003 – 0.005	0.735
Use of carbapenems ^d	0.63	0.003*			
Proportion of broad-spectrum antibiotics	0.65	0.002*	1.77	0.58 – 2.96	0.006*
Peterson index	-0.52	0.02*	0.07	-0.28 – 0.43	0.658

^a Spearman’s correlation coefficient

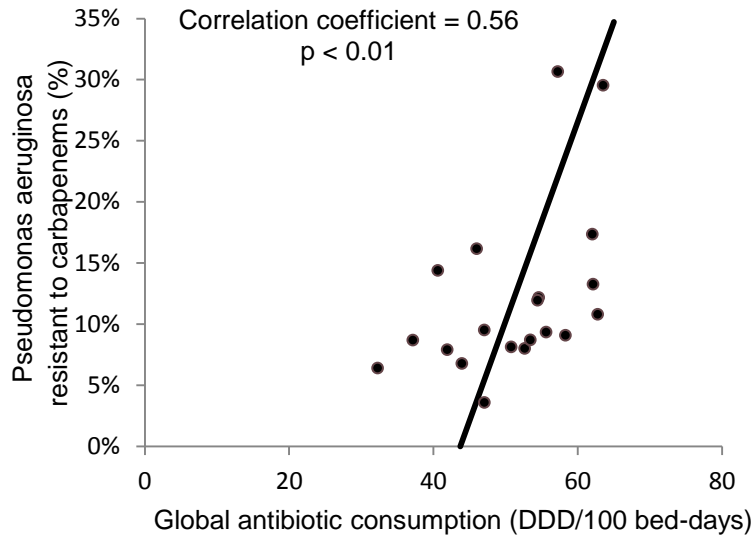
^b Regression coefficient

^c CI, confidence interval

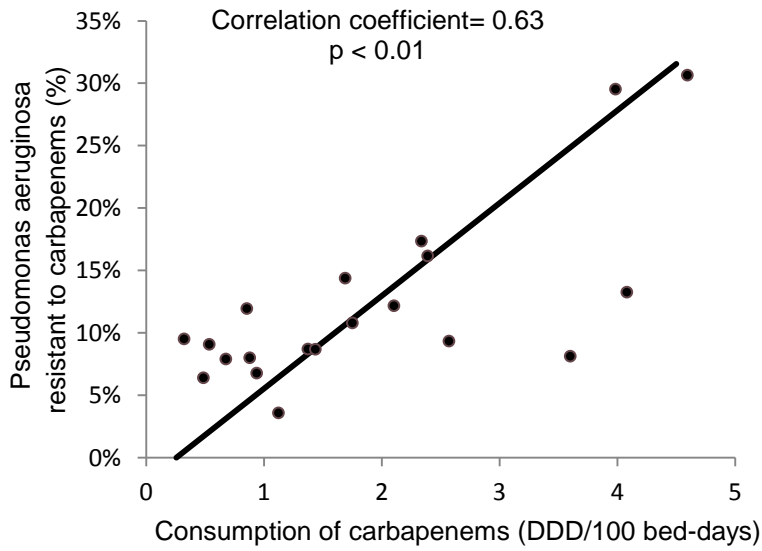
^d Carbapenems included imipenem and meropenem

* Statistically significant results

a)



b)



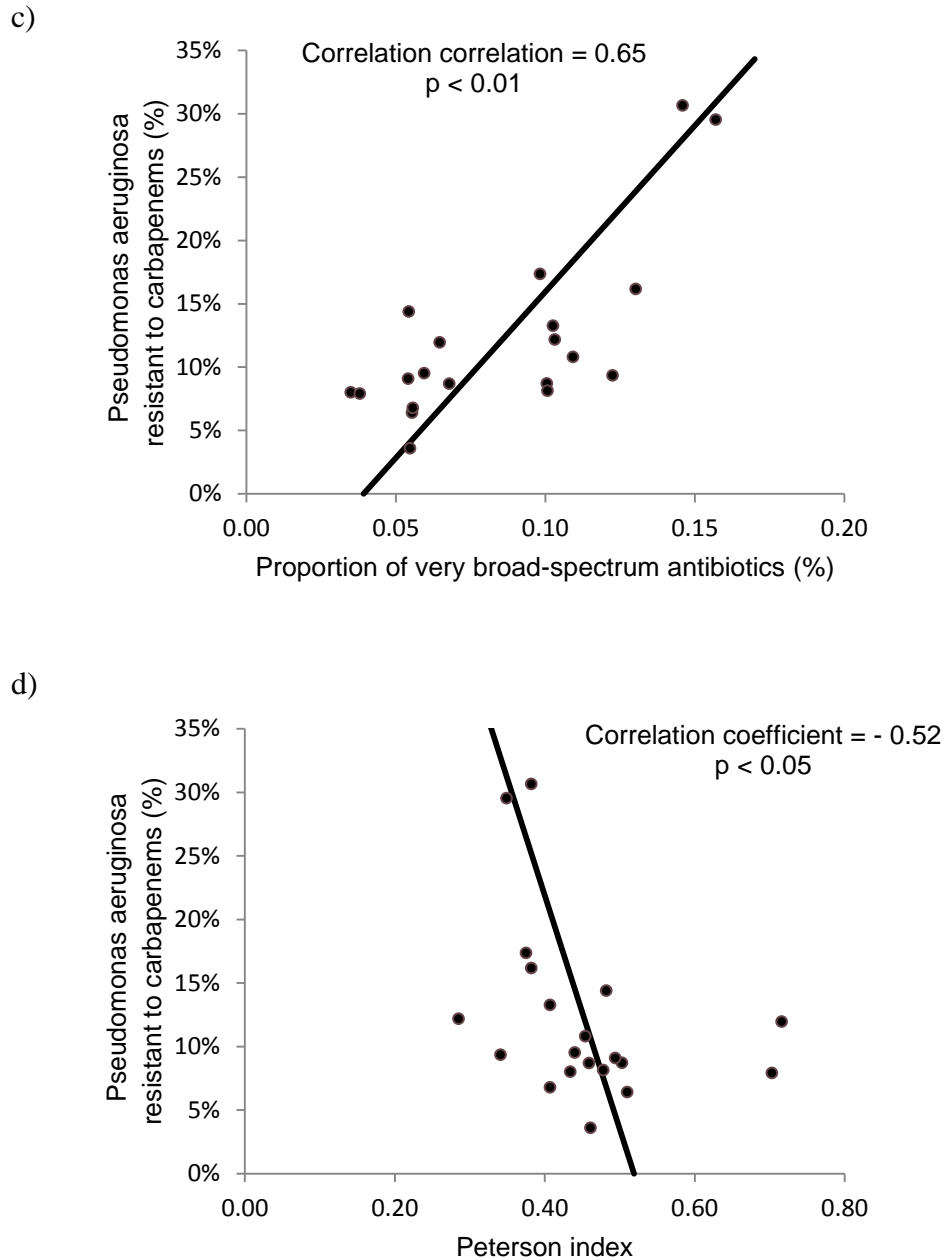


Figure 2. Correlation between the resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems (%) and the global antibiotic consumption (panel a), the consumption of carbapenems (panel b), the proportion of very broad-spectrum antibiotics (panel c) and the Peterson index (panel d). Each dot represents one of the study hospitals.

Discussion

In the present study, we assessed the relationship between the carbapenem resistance in *P. aeruginosa* and the diversity and level of antibiotic consumption in 20 Swiss hospitals from 2006 to 2010. First, we confirmed a statistically significant correlation between carbapenem use and the rate of *P. aeruginosa* resistance to carbapenems at the hospital level. This was accurate at the regional level as well, as the region of central Switzerland had the lowest carbapenem use and the lowest rate of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* in the country, although the differences were not statistically significant. In addition, the results show that the diversity of the antibiotics used in hospitals might have an impact on the rate of *P. aeruginosa* resistance to carbapenems only or to carbapenems and two other antipseudomonal agents. We observed that (i) a high Peterson index was correlated with a low resistance rate and (ii) the proportion of very broad-spectrum antibiotics was positively correlated with the rate of mono- or multiresistant *P. aeruginosa*. However, these findings were not unequivocal, since the Peterson index was not a significant predictor in the multivariate analysis. The proportion of very broad-spectrum antibiotics might reflect the impact of the use of carbapenems themselves. However, a role of diversity in antibiotics is suggested by the fact that the correlation between the proportion of very broad-spectrum antibiotics and carbapenem resistance remained significant when carbapenems were excluded from this group of antibiotics.

Previous studies described an association between carbapenem resistance in *P. aeruginosa* and the diversity of antibiotic use [12, 13]. However, only a few such studies used a multicenter design. In 42 U.S. hospitals, Pakyz et al. found no association between diversity of use, as measured by Simpson's index and the Shannon-Weiner index, and the proportion of resistant pathogens (e.g., fluoroquinolone-, imipenem-, ceftazidime-, or cefepime-resistant *P. aeruginosa*) [14].

Antibiotic stewardship in hospitals is a key strategy for controlling antibiotic resistance. Guidelines for antibiotic stewardship, similar to the ones published by the IDSA-SHEA for U.S. hospitals [15], recommend formulary restriction and mandatory approval by infectious disease specialists for restricted antibiotics as core strategies, based on local antibiotic use and resistance problems. Restrictions to specific antibiotic families (carbapenems in the present case) might have a positive impact on carbapenem resistance. However, the use of alternatives

might lead to a shift in resistance profiles [16]. Therefore, it might be worthwhile to consider other strategies. Diversification in antibiotic use can help avoid the selection pressure that might result from the use of a restricted list of antibiotics [11]. Antibiotic cycling (where the same antibiotic class is prescribed to all the patients in a ward for a given indication during a fixed period) can be a way to achieve diversity in antibiotic use. Mixing antibiotic use (i.e., allowing prescription of different antibiotics or antibiotic classes to consecutive patients for a given indication) is an alternative that might enable the cumbersome logistic difficulties of antibiotic cycling to be overcome. Hence, the latter alternative might be more effective [17]. Our results confirm previous publications which demonstrated that diversity of use might minimize the emergence of resistance, especially in *P. aeruginosa* [18, 19].

However, the present study has several limitations. First, its ecologic design focused on the comparison of aggregated data rather than patient-level data, thereby leading to inferences from individual factors [20]. Second, we did not include the consumption of carbapenems in the multivariate model. However, this was done intentionally to prioritize the impact of antibiotic diversity in the multivariate analysis while avoiding collinearity of carbapenem use with either the use of all the antibiotics or the proportion of very broad-spectrum antibiotics.

In conclusion, the present multicenter study shows that lower rates of *P. aeruginosa* resistance to carbapenems only or to carbapenems and other antipseudomonal agents were correlated with a lower consumption of antibiotics in general, and particularly of carbapenems, and with a lower proportion of very broad-spectrum antibiotics. The study also suggests a beneficial impact of diversifying the use of antibiotics. Promoting heterogeneity in antibiotic use, in addition to parsimony, might be a valuable strategy for minimizing the spread of resistance in hospitals.

Acknowledgements

We recognize the important contribution of the sentinel network participants in providing data.

References

1. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2009**;48(1):1-12.
2. El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* **2009**;64(2):229-38.
3. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* **2007**;67(3):351-68.
4. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* **2005**;18(4):306-13.
5. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* **2001**;33(11):1859-64.
6. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46(9):2920-5.
7. Rogues AM, Dumartin C, Amadeo B, et al. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2007**;28(12):1389-95.
8. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* **2005**;11 Suppl 4:17-32.
9. Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* **2002**;8(3):278-82.
10. World Health Organization Collaboration Center for Drug Statistics M. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 14th edition. Oslo, Norway: World Health Organization, **2011**.
11. Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, Hernandez P, Canadell L, Rello J. Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE Organisms. *Chest* **2011**;140(3):643-51.
12. Goel N, Wattal C, Oberoi JK, Raveendran R, Datta S, Prasad KJ. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. *J Antimicrob Chemother* **2011**;66(7):1625-30.
13. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from

- 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* **2005**;26(6):463-72.
14. Pakyz A, Powell JP, Harpe SE, Johnson C, Edmond M, Polk RE. Diversity of antimicrobial use and resistance in 42 hospitals in the United States. *Pharmacotherapy* **2008**;28(7):906-12.
 15. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* **2007**;44(2):159-77.
 16. Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother* **2010**;65(3):576-80.
 17. Bal AM, Kumar A, Gould IM. Antibiotic heterogeneity: from concept to practice. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2010**;1213:81-91.
 18. Bennett KM, Scarborough JE, Sharpe M, et al. Implementation of antibiotic rotation protocol improves antibiotic susceptibility profile in a surgical intensive care unit. *The J Trauma* **2007**;63(2):307-11.
 19. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* **2005**;55(1):6-9.
 20. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health* **1995**;16:61-81.

CHAPITRE V

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

5.1. Discussion générale

Ce travail de thèse avait pour objectif de porter un regard critique sur la mise en place d'un suivi de la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux de soins aigus en Suisse et de valoriser les données mises à disposition par des projets de recherche.

Pour la première fois, des données de consommation d'antibiotiques ont été récoltées et analysées au niveau Suisse grâce à un réseau sentinelle d'hôpitaux de soins aigus. Ce suivi a été intégré à ANRESIS, le programme national de surveillance de l'antibiorésistance.

5.1.1. Projets de recherche réalisés grâce au suivi de la consommation d'antibiotiques dans le réseau sentinelle d'hôpitaux

Notre première étude a montré que la consommation d'antibiotiques était plus élevée dans les hôpitaux de Suisse italienne que dans ceux de Suisse romande et de Suisse allemande durant la période 2004 à 2008. Ce résultat était cohérent avec les différences régionales mises en évidence en milieu ambulatoire par l'étude de Filippini et al. qui avait décrit une consommation des antibiotiques plus élevée en Suisse italienne et en Suisse romande qu'en Suisse allemande [1]. Pour ce qui est du milieu hospitalier, les deux études européennes ESAC et ARPAC avaient montré que les hôpitaux dans les pays du Sud de l'Europe étaient les plus grands consommateurs d'antibiotiques [2, 3]. La prescription des antibiotiques étant influencée par des facteurs socioculturels [4, 5], nous avons démontré que les cultures françaises, allemandes et italiennes étaient reflétées dans les différences observées entre les régions linguistiques suisses.

Vander Stichele et al. ont montré qu'il y avait une corrélation entre la consommation d'antibiotiques en milieu ambulatoire et hospitalier dans les pays participant à l'étude ESAC [2]. Cette corrélation n'a pas été observée en Suisse. En effet, la consommation d'antibiotiques était la plus basse parmi 26 pays européens en milieu ambulatoire [1], alors qu'en milieu hospitalier elle s'approchait de la médiane si on la comparait avec les hôpitaux européens. Une corrélation partielle est néanmoins constatée pour certaines classes

d'antibiotiques telles que les quinolones, dont la consommation était relativement élevée en milieu ambulatoire aussi bien que dans les hôpitaux suisses.

Un deuxième projet de recherche a étudié les conséquences d'un retrait du marché du produit original de céfépime sur la consommation des autres antibiotiques à large spectre dans 15 hôpitaux de soins aigus de janvier 2005 à décembre 2008. L'impact sur la politique des antibiotiques, les coûts et les taux de résistances de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques à large spectre utilisés comme alternatives a également été considéré. Le modèle de série temporelle interrompue a montré qu'il y avait une augmentation statistiquement significative de la consommation d'antibiotiques alternatifs, et plus précisément de piperacilline – tazobactam dans les hôpitaux ayant connu un retrait définitif de la céfépime, et de méropénème chez ceux dont la rupture d'approvisionnement en céfépime était transitoire. La consommation de chaque antibiotique utilisé comme alternative a eu tendance à augmenter pendant la rupture et à diminuer une fois que le générique du céfépime a été mis sur le marché. Ces changements d'antibiotiques ont été associés de manière significative à des coûts globaux plus élevés. Les carbapénèmes étaient les antibiotiques alternatifs qui ont été associés à la plus forte progression des taux de résistance suite à l'augmentation de leur consommation. Les ruptures ou retraits d'antibiotiques ont des effets défavorables sur la consommation, les coûts et les résistances et les autorités de santé devraient avoir plus d'influence sur les industries pharmaceutiques, afin de les éviter le plus possible.

Le troisième projet de recherche a évalué la relation entre les taux de résistances des *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes avec la consommation d'antibiotiques et leur diversité d'utilisation pour 20 hôpitaux de soins aigus durant la période 2006 à 2010. Nous avons confirmé une corrélation entre l'utilisation des carbapénèmes et les taux de résistances des *P. aeruginosa* à leur égard au niveau hospitalier et régional. Nos résultats ont par ailleurs suggéré que la diversité d'utilisation avait également un impact sur les taux de résistances: (i) l'utilisation des antibiotiques à très large spectre en proportion élevée, qu'ils incluent ou non les carbapénèmes, était corrélée à davantage de résistance, ce qui suggère un avantage à recourir fréquemment à d'autres classes d'antibiotiques; et (ii) l'hétérogénéité d'utilisation, mesurée par l'index de Peterson, était corrélée à de faibles taux de résistances. Des listes restrictives de médicaments, des demandes d'autorisation de prescrire un carbapénème peuvent avoir un impact sur les taux de résistances des *P. aeruginosa* aux carbapénèmes.

Toutefois, la diversité d'utilisation peut être une alternative intéressante dans le cas des *P. aeruginosa*.

Par conséquent, un suivi des consommations d'antibiotiques par un réseau sentinelle d'hôpitaux de soins aigus offre un intérêt certain pour les enjeux de Santé publique liés à la résistance bactérienne, que ce soit en termes de recherche, de prédiction ou d'interventions.

5.1.2. Limites de notre suivi de la consommation d'antibiotiques

Au niveau de l'hôpital, le suivi de la consommation des antibiotiques permet d'initier des interventions ciblées et d'en évaluer l'impact. Au niveau national, il permet de comparer la consommation inter-hospitalière par benchmarking ou de fixer des objectifs pour des actions de santé publique. Cependant, le suivi de la consommation totale ne renseigne pas sur les pratiques cliniques telles que les indications aux antibiotiques ou les durées de traitement, et ne fournit dès lors que peu d'informations sur l'adéquation des prescriptions [6]. Les études de prévalence peuvent être utilisées comme outil complémentaire pour récolter ce type de données. ESAC a coordonné plusieurs études de prévalence dans les hôpitaux européens [7-9].

La mesure de consommation en DDD par 100 journées d'hospitalisation est recommandée par l'OMS pour les études liées à l'utilisation des médicaments en milieu hospitalier. Elle présente néanmoins plusieurs faiblesses comme le fait d'être une dose moyenne d'entretien qui sous-estime parfois la dose utilisée en milieu hospitalier [10, 11]. D'autres unités de mesure (par exemple le nombre de journées de traitements, de doses définies prescrites) ont été admises dans la littérature, mais les comparaisons inter-hospitalières sont difficilement faisables, au vu des différences de prescription d'un hôpital à l'autre. Pour minimiser le biais qui peut résulter des variations de durées de séjour, le nombre de journées d'hospitalisation est quelques fois remplacé par le nombre d'admissions [10]. Par ailleurs, les comparaisons avec les études internationales sont délicates au vu de l'hétérogénéité des sources de données dans les pays et des différences dans les méthodologies utilisées. Les périmètres pris en considération peuvent varier, comme les codes ATC ou les unités d'hébergement. Dans l'étude d'ESAC en milieu hospitalier, Vander Stichele a montré que la Finlande avait la consommation la plus élevée parmi 15 pays européens [2]. Cependant, les données de la Finlande incluaient également des centres de soins ambulatoires et les foyers pour personnes

âgées. Si on considérait uniquement les antibiotiques utilisés en milieu hospitalier, la Finlande se retrouvait alors en dessous de la moyenne de consommation des hôpitaux participant à cette étude. Le benchmarking entre les hôpitaux et entre les pays exige ainsi une grande rigueur dans la définition des numérateurs et dénominateurs choisis pour garantir des comparaisons adéquates [12].

5.2. Perspectives

Concernant le suivi des antibiotiques en Suisse, les perspectives suivantes peuvent être envisagées à court et moyen terme.

Consommation des antibiotiques en milieu hospitalier :

- (i) *Représentativité du suivi*: Idéalement, il faudrait viser à l'exhaustivité comme cela s'est fait dans plusieurs pays. A défaut d'y parvenir, on pourrait accroître l'échantillonnage. Cependant, cela n'améliorerait pas forcément la représentativité. Mon travail de master en pharmacie hospitalière a montré qu'un réseau sentinelle basé sur des données de délivrance communiquées par les pharmaciens hospitaliers reflétait correctement la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux suisses [13]. Les résultats du réseau sentinelle ont montré des profils d'utilisation similaires dans la consommation des familles d'antibiotiques, ainsi que dans le classement des antibiotiques les plus prescrits en comparaison avec les données provenant des industries pharmaceutiques.
- (ii) *Prise en compte de la casuistique* : L'avènement des DRG (*diagnosis-related groups*) offre une possibilité de disposer d'un marqueur de la lourdeur des cas (www.swissdrg.org). Une pondération de la consommation des antibiotiques par ce marqueur, l'indice de case-mix, est sans aucun doute une évolution intéressante. Plus la casuistique est complexe ou la chirurgie lourde, plus l'indice de case-mix est élevé. Cet indice a déjà été utilisé dans quelques études sur la consommation des antibiotiques [14, 15]. Kuster et al. ont montré une corrélation significative ($R^2 = 0.46$, $P = 0.0065$) entre l'utilisation des antibiotiques et l'indice de case-mix dans 13 hôpitaux de soins aigus du canton de Zürich [14]. Ils concluent que l'indice de case-mix est un outil valable pour faciliter l'interprétation des résultats et mieux identifier les hôpitaux avec une utilisation inappropriée des antibiotiques.

- (iii) *Analyses au niveau des unités de soins:* Actuellement, les données de consommation sont déjà récoltées pour les unités de soins intensifs adultes en plus des hôpitaux dans leur ensemble. Une enquête de satisfaction réalisée en automne 2011 auprès des participants a montré que 86% d'entre eux étaient très ou assez intéressés à mettre à disposition les données de consommation par unité de soins. Au niveau technique, l'importation des données pour toutes les unités d'hébergement a déjà été testée par un hôpital et s'est avérée faisable. Des corrélations entre les taux de résistances et la consommation d'antibiotiques pourraient également être envisagées à ce niveau-là.
 - (iv) *Données de prescriptions au niveau individuel:* Une récolte de données à l'échelon du patient serait intéressante à mettre en place. La base de données a déjà intégré les champs nécessaires pour une telle analyse, par exemple le sexe, l'âge du patient, le taux de créatinine, l'indication de l'antibiotique prescrit. L'intérêt de ce niveau d'analyse est certain, puisqu'il permet notamment d'intégrer la notion de traitements combinés ou la longueur des traitements. Cependant à l'heure actuelle peu d'hôpitaux sont en mesure de fournir des données relatives à ces informations par un système de prescription informatisé.
 - (v) *Importation des données:* Pour faciliter la récolte des données auprès des participants et garantir une saisie uniforme du dénominateur, nous aurions souhaité obtenir les données sur l'activité (nombre de journées d'hospitalisation et d'admissions) de tous hôpitaux à partir d'une seule source, par le biais d'un organe officiel (par exemple l'Office fédéral des statistiques ou l'association des hôpitaux suisses). Cependant, l'accord de chaque hôpital est nécessaire pour l'obtention de données par ce canal. L'annuaire statistique des cantons offre l'accès à ces données, mais avec un délai peu satisfaisant pour nos objectifs. Ainsi, l'édition 2012 présente les chiffres de l'année 2010. En Suisse, ces données paraissent sensibles et sont d'accès restreint, alors que d'autres pays offrent une plus grande transparence pour les données hospitalières. Aux Etats-Unis, l'*American Hospital Directory* propose sur son site internet un profil de chaque hôpital avec le nombre de journées d'hospitalisation, d'admission, et même l'indice de case-mix par département (www.ahd.com).
- L'automatisation de l'envoi des données de consommation directement à partir du logiciel des pharmaciens hospitaliers dans la base de données d'ANRESIS est un

développement que nous avons envisagé. Cela se fait déjà pour les données de résistance qui y sont envoyées mensuellement. Il y a deux ans, nous avons demandé aux participants quel était leur logiciel d'extraction de données à la pharmacie afin d'évaluer la faisabilité. Au vu de l'hétérogénéité de ces logiciels, les ressources financières ont manqué pour mener à bien ce projet. Aux Etats Unis, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ont lancé en mai 2011 un projet de surveillance automatisée de l'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux, nommé *antibiotic use tracking system* [16]. Il s'agit d'un module qui permet d'envoyer par voie électronique les données mensuelles d'utilisation des antibiotiques de la pharmacie vers une application web. Ce développement serait intéressant pour le réseau sentinelle suisse afin de faciliter la récolte de données et sera peut-être évalué dans le futur.

Consommation des antibiotiques en milieu ambulatoire: Un suivi de la consommation en milieu ambulatoire est certainement une prochaine étape importante pour renforcer la surveillance au niveau national. Pour l'instant, l'étude de Filippini et al. est la seule à décrire les tendances de consommation des antibiotiques en ambulatoire au niveau national en Suisse [1]. Ils ont utilisé pour cela les données d'un institut privé d'études de marché (IMS Health AG). Pour mettre en place un suivi longitudinal, l'obtention des données de consommation par l'intermédiaire de ce même institut serait envisageable. Actuellement nous faisons cependant une évaluation des différentes options à disposition. Par exemple, nous pourrions obtenir ces données par l'intermédiaire de l'association suisse des pharmaciens (pharmaSuisse) ou la coopérative en charge de la facturation des produits pharmaceutiques aux institutions d'assurance (OFAC).

Consommation des antibiotiques chez les animaux: La résistance antimicrobienne en médecine humaine peut aussi être attribuée en partie à l'utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage, par exemple par une contamination résultante de la chaîne alimentaire [17, 18]. Sur mandat de l'Office fédéral vétérinaire, le Centre pour les zoonoses, les maladies animales d'origine bactérienne et l'antibiorésistance (ZOBA), récolte les données sur l'utilisation des antibiotiques et les résistances chez les animaux [19]. Une collaboration a été

initiée en 2011 avec l'Office vétérinaire fédéral afin d'intégrer ces résultats dans le programme ANRESIS.

Consolidation du programme ANRESIS: Le programme est actuellement soutenu et financé par l'Office fédéral de la santé publique, la Conférence des directeurs cantonaux de santé, l'Université de Berne et diverses fondations. Il s'agit d'un soutien politiquement important, mais pour l'instant non pérenne. La Loi fédérale pour la lutte contre les maladies transmissibles à l'homme (Loi sur les épidémies) est en cours de révision [20]. Elle propose une meilleure collaboration entre la Confédération (i.e. l'Office fédéral de la santé publique) et les Cantons et veut renforcer la coopération avec l'OMS, l'Union européenne et les organisations internationales. La Confédération a convenu avec la Conférence des directeurs cantonaux de santé de régler le financement définitif de ce programme dans le cadre de la révision de la Loi sur les épidémies [20].

5.3. Conclusion

Nous avons montré qu'au niveau européen, la Suisse se situait dans la moyenne des consommateurs d'antibiotiques en milieu hospitalier. La priorité n'est pas de se focaliser sur une diminution de l'utilisation des antibiotiques, comme ce fut le cas dans d'autres pays européens, mais plutôt d'améliorer la qualité des prescriptions en ciblant les interventions localement. L'enjeu majeur en termes de santé publique consiste à maîtriser les résistances bactériennes tout en préservant le choix de traitements adéquats pour les patients. Des efforts doivent être consentis, puisqu'il est reconnu que ces résistances ont des répercussions tant sur la mortalité, la morbidité des patients que sur les coûts à charge de la collectivité. Un suivi performant de la consommation des antibiotiques au niveau national constitue un des moyens pour atteindre ces objectifs.

5.4. Références

1. Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy* **2006**;78(1):77-92.
2. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* **2006**;58(1):159-67.
3. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother* **2006**;58(3):657-60.
4. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* **2010**;10(3):167-75.
5. Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis* **2002**;8(12):1460-7.
6. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization, **2012**.
7. Amadeo B, Zarb P, Muller A, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother* **2010**;65(10):2247-52.
8. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis* **2009**;49(10):1496-504.
9. Zarb P, Amadeo B, Muller A, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* **2011**;66(2):443-9.
10. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* **2006**;34(2):91-4.
11. Muller A, Monnet DL, Talon D, Henon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology* **2006**;61(5):585-91.
12. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* **2008**;36(6):549-59.

13. Suard C. Consommation des antibiotiques dans les hôpitaux suisses: investigation d'un système de surveillance (Master of advanced studies en pharmacie hospitalière). Genève: Université de Genève. **2007**.
14. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* **2008**;62(4):837-42.
15. MacDougall C, Polk RE. Variability in rates of use of antibacterials among 130 US hospitals and risk-adjustment models for interhospital comparison. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**;29(3):203-11.
16. Centers for Control Diseases and Prevention. CDC now tracking antibiotic use in hospitals, Press release: Nov. 14, 2011. Disponible sur: www.cdc.gov; consulté le 21 février 2012.
17. van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents* **2000**;14(4):327-35.
18. Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* **1998**;279(5353):996-7.
19. Bundesamt für Veterinärwesen. Bericht über den Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin und das Antibiotikaresistenzmonitoring bei Nutztieren in der Schweiz - 2010 (ARCH-vet). Disponible sur: http://www.vbi.unibe.ch/unibe/vetmed/vbi/content/e6585/e6854/ARCH-Vet_2010_ger.pdf; consulté le 25 avril 2012.
20. Message concernant la révision de la loi fédérale sur la lutte contre les maladies transmissibles de l'homme (Loi sur les épidémies, LEp) du 3 décembre 2010. Disponible sur: <http://www.bag.admin.ch>; consulté le 25 avril 2012.

Annexes

ANNEXE I: Exemples de suivi de la consommation des antibiotiques dans les pays européens.

Une recherche a été menée pour identifier les suivis de la consommation des antibiotiques dans les pays européens en milieu hospitalier (HOSP) et ambulatoire (AMB) . Les termes “nom du pays” et “antibiotic use” et “surveillance” et “national level” et (“outpatient” ou “inpatient”) ont été recherchés dans Medline et dans le moteur de recherche “Google”. Des informations ont également été recherchées sur le site internet des différents ministères de la Santé européens. Seuls les suivis longitudinaux, mis en place au niveau national ont été sélectionnés. Les études de prévalence, les études descriptives monocentriques ou multicentriques, sans vision de suivi longitudinal ont été exclues.

Pays	Informations sur le suivi de la consommation des antibiotiques	Sources de données	Réf.
Allemagne	<p>Rapport GERMAP Données sur la consommation et les résistances en médecine humaine et vétérinaire</p> <p>Publié tous les 2 ans depuis 2008</p> <p>Sur initiative du Ministère de la Santé dans le cadre de la <i>Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART, depuis 2008)</i></p>	<p>AMB : assurance maladie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. données des pharmacies qui préparent la facturation pour les assurances maladie 2. Projet <i>GKV-Arzneimittelindex</i> conduit par le <i>wissenschaftliches Institut der AOK</i> <p>HOSP : réseau sentinelle</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MABUSE (Medical antibiotic use Surveillance and Evaluation) 2. SARI (Suivi de l'utilisation des antibiotiques et des résistances aux soins intensifs) 3. ADKA-if-RKI : données des pharmaciens hospitaliers 	1, 2
Autriche	<p>Rapport AURES Données sur la consommation ambulatoire et les résistances en médecine humaine et vétérinaire, sur les résultats de la cohorte HIV</p> <p>Publié annuellement depuis 2004</p> <p>Coordonné par le Centre national de référence pour les infections nosocomiales et les résistances bactériennes (www.referenzzentrum.at)</p>	<p>AMB : données fournies par l'assurance maladie</p> <p>HOSP : réseau sentinelle d'hôpitaux qui participent à des projets pilotes dont les résultats n'ont pas encore été rendus publics</p>	3
Belgique	<p>AMB : Rapport annuel</p> <p>HOSP : Rapport annuel des Groupes de Gestion de l'Antibiothérapie avec feedback individuel aux prescripteurs</p> <p>Sur initiative de la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC) sous l'égide du Service de la Santé publique (créée en 1999)</p>	<p>AMB : données fournies par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité</p> <p>HOSP : données fournies par tous les hôpitaux aigus et chroniques (considérés séparément) avec plus de 150 lits (depuis 2002)</p>	4, 5

Bulgarie	<p>Récolte de données au niveau national depuis 2002</p> <p>Sur initiative du <i>Department of Microbiology in the National Center of Infectious and Parasitic Diseases (NCIPD)</i> dans le cadre de <i>BulSTAR (Bulgarian Surveillance Tracking Antimicrobial Resistance)</i></p>	HOSP : données de vente aux hôpitaux	6, 7
Danemark	<p>Rapport annuel sur l'utilisation en général des médicaments avec un chapitre sur les antibiotiques</p> <p>Publié annuellement depuis 1976. La dernière publication en date est celle regroupant les données 2004 – 2008.</p> <p>Sur initiative du <i>Nordic Medico-Statistical Committee (NOMESCO)</i> qui suit l'utilisation des médicaments dans les Pays Nordiques avec benchmarking entre le Danemark, la Suède, l'Islande, la Finlande, la Norvège.</p>	AMB : données de vente des pharmacies d'officine (fournies par la <i>Danish Medicines Agency</i>)	8, 9
	<p>Rapport DANMAP Données sur la consommation et les résistances en médecine humaine et vétérinaire</p> <p>Publié annuellement depuis 1996</p> <p>Sur initiative du Ministère de la Santé et de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Pêche</p>	<p>AMB : données mensuelles de ventes des pharmacies d'officine aux patients</p> <p>HOSP : données mensuelles de ventes aux pharmacies hospitalières</p> <p>Les pharmacies d'officine et d'hôpitaux envoient mensuellement ces données à la <i>Danish Medicines Agency</i></p> <p>Représentativité : 100% (car l'envoi des données est obligatoire)</p>	
Ecosse	<p>Rapport annuel du <i>Scottish Antimicrobial Prescribing Group</i></p> <p>Publié annuellement depuis 2008</p> <p>Sur initiative des <i>National Services Scotland</i></p>	<p>AMB : données sur les prescriptions (des médecins, dentistes, infirmiers et celles écrites à l'hôpital mais dispensées en ambulatoire) depuis 2008</p> <p>HOSP : données pour tout l'hôpital fournies par les pharmaciens hospitaliers depuis 2010</p> <p>Bases de données gérées par l'<i>Information Services Division (National Services Scotland)</i></p>	10

Espagne	<p>Rapport succinct</p> <p>Publié en 2007 et 2010</p> <p>Sur initiative du Ministère de la Santé et de l'Agence des médicaments et des produits sanitaires</p>	<p>AMB : base de données ALHAQUEM du Ministère de la Santé qui contient les données des pharmacies d'officine facturées à l'assurance maladie</p>	11
Estonie	<p>Rapport succinct</p> <p>Publié en 2008 avec les données 2006 – 2007</p> <p>Sur initiative de la <i>National Agency for Medicines</i></p>	<p>HOSP : données de vente des grossistes aux pharmacies d'hôpitaux</p>	12
Finlande	<p>Rapport annuel sur l'utilisation en général des médicaments avec un chapitre sur les antibiotiques</p> <p>Publié annuellement depuis 1976. La dernière publication en date est celle regroupant les données 2004 – 2008.</p> <p>Sur initiative du <i>Nordic Medico-Statistical Committee</i> (NOMESCO) qui suit l'utilisation des médicaments dans les Pays Nordiques avec benchmarking entre le Danemark, la Suède, l'Islande, la Finlande, la Norvège.</p>	<p>AMB : données de vente des grossistes fournies par <i>National Agency for Medicines and Social Insurance Institution</i></p>	8, 13
	<p>Programme MIKSTRA poursuivi de 1998 à 2003</p>	<p>AMB/HOSP: assurance maladie Résultats fournis en nombre de prescriptions par 1000 habitants par jour</p>	
France	<p>Rapport succinct pour la période 1999-2009</p> <p>Publié en 2011</p> <p>Sur initiative de l'AFSAPPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)</p>	<p>AMB : données de remboursement de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)</p> <p>AMB/HOSP : données de vente des entreprises pharmaceutiques dans la base de données de l'AFSAPPS</p>	14, 15, 16
	<p>Suivi longitudinal recommandé aux établissements de santé dans le cadre du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques depuis 2004</p>	<p>HOSP : données des pharmacies des établissements de santé publics et privés Représentativité : 83% (2007)</p>	

Grèce	Sur initiative de l'Organisation nationale pour les médicaments	AMB/HOSP : données de vente des entreprises pharmaceutiques	17
Irlande	Rapport annuel avec feedback aux prescripteurs Publié depuis 2007 (données hospitalières) Sur initiative du <i>Health Protection Surveillance Centre</i> dans le cadre de la stratégie pour le contrôle de l'antibiorésistance (SARI) depuis 2001	AMB : 1. données fournies par les pharmacies d'officine, les médecins dispensants à l'assurance maladie (<i>General Medical Scheme data</i> ou <i>Drugs Payment Scheme data</i> , 2 systèmes d'assurance maladie) 2. données de prescription d'un groupe sentinelle de médecins généralistes et données de ventes des entreprises pharmaceutiques (IMS Health) HOSP : données d'un réseau sentinelle de pharmaciens hospitaliers	18, 19, 20
Islande	Rapport annuel sur l'utilisation en général des médicaments avec un chapitre sur les antibiotiques Publié annuellement depuis 1976. La dernière publication en date est celle regroupant les données 2004 – 2008. Sur initiative du <i>Nordic Medico-Statistical Committee</i> (NOMESCO) qui suit l'utilisation des médicaments dans les Pays Nordiques avec benchmarking entre le Danemark, la Suède, l'Islande, la Finlande, la Norvège.	AMB : données de vente des grossistes aux pharmacies d'officine fournies par la <i>Icelandic Medicines Agency</i> Représentativité : 100%	8
Italie	Rapport spécifique sur la consommation des antibiotiques Publié annuellement depuis 2005	AMB : données de l'assurance maladie	21, 22
	Rapport annuel sur l'utilisation en général des médicaments avec un chapitre sur les antibiotiques Publié depuis 1999 Rapport spécifique sur l'utilisation des antibiotiques publié en 2009 Sur initiative de l' <i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>	AMB : 1. données des pharmacies d'officine remboursées par l'assurance maladie Représentativité : 98% <i>Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali</i> (OsMed) du Ministère de la Santé 2. données de vente des grossistes aux pharmacies d'officine (IMS Health) HOSP : données fournies des grossistes aux pharmacies d'hôpitaux (IMS Health)	

Malte	<p>Rapport succinct</p> <p>Publié en 2009</p> <p>Sur initiative du <i>National Antibiotic Committee</i></p>	<p>AMB : données de vente des grossistes</p>	23
Norvège	<p>Rapport annuel sur l'utilisation en général des médicaments avec un chapitre sur les antibiotiques</p> <p>Publié annuellement depuis 1976. La dernière publication en date est celle regroupant les données 2004 – 2008.</p> <p>Sur initiative du <i>Nordic Medico-Statistical Committee</i> (NOMESCO) qui suit l'utilisation des médicaments dans les Pays Nordiques avec benchmarking entre le Danemark, la Suède, l'Islande, la Finlande, la Norvège.</p>	<p>AMB:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. données de prescription des hôpitaux de soins aigus, des homes et des pharmacies d'officine (<i>Norwegian Prescription Database</i>) 2. données de vente des grossistes aux <i>Pharmaceutical Trust</i> (<i>Norwegian Drug Wholesaler Database</i>) 	8, 24
	<p>Surveillance au niveau national : prévue d'être renforcée dans la « stratégie nationale pour la prévention des infections nosocomiales et la résistance aux antibiotiques (2008 – 2012) »</p> <p>Sur initiative de l'Institut de Santé publique</p>	<p>AMB/HOSP :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. données de prescription des hôpitaux de soins aigus, des homes et des pharmacies d'officine (<i>Norwegian Prescription Database</i>) 2. données de vente du <i>Pharmaceutical Trust</i> aux hôpitaux (base de données central pour les statistiques de médicaments) 3. données de vente des grossistes aux <i>Pharmaceutical Trust</i> (<i>Norwegian Drug Wholesaler Database</i>) 	
Pays-Bas	<p>Rapport NETHMAP</p> <p>Données sur la consommation et les résistances en médecine humaine</p> <p>Publié depuis 1996</p> <p>Sur initiative du <i>Dutch Foundation of the Working Party on Antibiotic Policy (SWAB)</i>, en collaboration avec le <i>Center for Infectious disease control</i>, l'Institut national de Santé Publique et d'Environnement</p>	<p>AMB: données de vente des pharmacies transférées par voie électronique chaque mois à la <i>Foundation for Pharmaceutical Statistics</i></p> <p>HOSP : données d'un réseau sentinelle de pharmaciens hospitaliers</p>	25

Pologne	Suivi longitudinal de la consommation prévu dans le Programme national de protection des antibiotiques 2011-2015		26
Portugal	Sur initiative de l'Agence national pour les médicaments et les produits de santé (www.infarmed.pt) dans le cadre du programme national de prévention des résistances aux antibiotiques	AMB : données trimestrielles fournies par les pharmacies d'officine HOSP : données trimestrielles fournies par les pharmacies d'hôpitaux	27
République tchèque	<i>Antibiotic centres</i> (Départements de microbiologie) actifs depuis les années 70 pour la promotion d'un bon usage des antibiotiques	HOSP : données fournies par les <i>antibiotic centres</i> à l'Institut national de la Santé	28, 29
	Surveillance au niveau national : prévue d'être renforcée dans le programme national pour les antibiotiques 2011 – 2013 Sur initiative du ministère de la Santé	AMB : données fournies par l'assurance maladie HOSP : données fournies par les <i>antibiotic centres</i>	
Royaume-Uni	Surveillance au niveau national : depuis 2003 dans le cadre du <i>UK Antimicrobial Resistance Strategy and Action Plan</i>	AMB : données fournies par la <i>General Practice Research Database (GPRD)</i> depuis 1987 HOSP : données fournies à partir des pharmacies hospitalières	30
Slovénie		AMB : données fournies par l'assurance maladie depuis 1974 HOSP : données fournies à partir d'un réseau sentinelle de pharmacies hospitalières entre 1985 et 2002. Depuis 2003, la représentativité est de 100%	31

<p>Suède</p>	<p>Rapport annuel sur l'utilisation en général des médicaments avec un chapitre sur les antibiotiques</p> <p>Publié annuellement depuis 1978. La dernière publication en date est celle regroupant les données 2004 – 2008.</p> <p>Sur initiative du <i>Nordic Medico-Statistical Committee</i> (NOMESCO) qui suit l'utilisation des médicaments dans les Pays Nordiques avec benchmarking entre le Danemark, la Suède, l'Islande, la Finlande, la Norvège.</p>	<p>AMB : données de vente fournies par <i>Apotekens Services AB</i></p>	<p>8, 32, 33</p>
	<p>Rapport SWEDRES Données sur la consommation et les résistances en médecine humaine</p> <p>Publié depuis 2001</p> <p>+ Rapport trimestriel de la consommation (d'après les prescriptions sur ordonnance)</p> <p>+ AMB : Base de données interactive, tableaux avec résultats par code ATC, région, classe d'âges, genre, année ; objectifs à atteindre</p> <p>+ HOSP : Tableaux avec résultats par code ATC, région, année ; pour les soins intensifs : tableaux par code ATC, année, par type d'hôpitaux</p> <p>Sur initiative du <i>Swedish Institute for Communicable Disease Control</i> et du <i>Swedish strategic programme against antibiotic resistance (STRAMA)</i></p>	<p>AMB :</p> <p>1. données de vente fournies par <i>Apotekens Services AB (National corporation of swedish pharmacists, depuis 1975)</i> Représentativité : 100%</p> <p>2. données de prescription fournies par le <i>Prescribed Drug Register (Swedish National Board of Health and Welfare)</i> (depuis 2005)</p> <p>HOSP : données fournies par <i>Apotekens Services AB</i> (inclus également les antibiotiques délivrés par la pharmacie aux unités)</p>	

Références

1. Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation. GERMAP|2010 – Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infectiologie Freiburg. Deutschland. 2011 Disponible sur: <http://www.p-e-g.org/aktuelles/497>; consulté le 25 avril 2012.
2. Bundesministerium für Gesundheit. DART – German Antimicrobial Resistance Strategy. Berlin. 2008. Disponible sur: http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/EN/Agriculture/GermanAntimicrobialResistanceStrategy.pdf?__blob=publicationFile0; consulté le 25 avril 2012.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Resistenzbericht Österreich – AURES 2010. Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich. Wien. 2011. Disponible sur: http://www.ages.at/uploads/media/ares_bericht_final1_02.pdf; consulté le 25 avril 2012.
4. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Note de politique générale 2007 – 2011. Disponible sur: <http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/BAPCOC/index.htm?fodnlang=fr>; consulté le 25 avril 2012.
5. Van Gastel E, Costers M. Analyse des rapports d'activités des groupes de gestion de l'antibiothérapie 2009 dans les hôpitaux belges. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). 2010. Disponible sur: <http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dg1/@acutecare/documents/ie2faq/19069251.pdf>; consulté le 25 avril 2012.
6. Petrov M, Hadjieva N, Kantardjiev T, Velinov Tz, Bachvarova A. Surveillance of antimicrobial resistance in Bulgaria – a synopsis from BulSTAR 2003. Euro Surveill. 2005; 10(6):pii=548. Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=548>; consulté le 25 avril 2012.
7. Bulgarian association of microbiologists. Disponible sur: www.bam-bg.net, consulté le 25 avril 2012.
8. Nordic Medico Statistical Committee. Medicines Consumption in the Nordic Countries 2004 – 2008. Copenhagen. 2009. Disponible sur: <http://nomesco-eng.nomos.dk/filer/publikationer/Medicines%20consumption%202004-2008%20web.pdf>; consulté le 25 avril 2012.
9. Korsgaard H, Agero Y, Hammerum AM, Skjot-Rasmussen L, editors. DANMAP 2010 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. National Food Institute and Statens Serum Institut. Copenhagen. 2011. Disponible sur:

http://www.danmap.org/Downloads/~//media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2010.ashx; consulté le 25 avril 2012.

10. Scottish Antimicrobial Prescribing Group (SAPG). Report on Antimicrobial Use and Resistance in Humans in 2010. Health Protection Scotland and Information Services Division. Glasgow. 2012. Disponible sur: <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Prescribing-and-Medicines/Publications/2012-01-31/2012-01-31-SAPG-Report.pdf?63769167662>; consulté le 25 avril 2012.
11. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Uso de Antibióticos en España. Madrid. 2010. Disponible sur: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>; consulté le 25 avril 2012.
12. Kutsar K. Antibiootikumide ja viirusevastaste ravimite tarbimine - Eestis 2006 – 2007. [Consommation d'antibiotiques et de médicaments antiviraux - Estonie 2006 – 2007]. 2008. Disponible sur: http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/ab_paev/Antibiootikumide_tarbimine_Eestis_2006-07.pdf; consulté le 25 avril 2012.
13. Rautakorpi UM, Nyberg S, Honkanen P et al. Management of infection patients in health centres -final report of the MIKSTRA programme. National Institute for Health and Welfare, Report 36/2010. Helsinki. 2010. Disponible sur: <http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/564bad56-e25c-46af-b178-fa0b7e3642da>; consulté le 25 avril 2012.
14. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. 2011. Disponible sur : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/263354f238b8f7061cd52319655ca07.pdf; consulté le 25 avril 2012.
15. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Plan antibiotiques – moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité. Disponible sur : <http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/>; consulté le 25 avril 2012.
16. Institut de Veille Sanitaire. Surveillance de la consommation des antibiotiques – Réseau ATB Raison, Résultats 2010. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATB-Raisin-Resultats-2010>; consulté le 25 avril 2012.
17. Alliance for the prudent use of antibiotics (APUA)-Greece. Disponible sur: http://www.tufts.edu/med/apua/intl_chapters/greece.shtml; consulté le 25 avril 2012.
18. National Disease Surveillance Centre (NDSC). SARI - The strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland. Report of the Subgroup of the Scientific Advisory Committee of the NDSC. 2001. Disponible sur: <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/KeyDocuments/File,1070,en.pdf>; consulté le 25 avril 2012.

19. Health Protection Surveillance Centre (HPSC). Consumption of antibiotics in public acute care hospitals in Ireland – 2010 Data. 2011. Disponible sur: <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanSurveillanceofAntimicrobialConsumptionESAC/SurveillanceReports/File,4361,en.pdf>; consulté le 25 avril 2012.
20. National SARI Committee. SARI - The strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland. Annual report 2010. 2011. Disponible sur: <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/SARIAnnualReports/File,12789,en.pdf>; consulté le 25 avril 2012.
21. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2011. Disponible sur : http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto_osmed_2010_0.pdf; consulté le 25 avril 2012.
22. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici – Analisi del consumo territorial nelle regioni italiane, 2009. Disponible sur: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_sulluso_dei_farmaci_antibiotici.pdf; consulté le 25 avril 2012.
23. National Antibiotic Committee (NAC). Annual report 2009. Disponible sur: https://ehealth.gov.mt/HealthPortal/others/regulatory_councils/national_antibiotic_committee/download_material.aspx; consulté le 25 avril 2012.
24. Norwegian Ministries. National Strategy for prevention of infections in the health service and antibiotic resistance (2008 – 2012). Oslo. 2008. Disponible sur: <http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Dokumenter%20FHA/Nasjonal%20strategi%20infeksjoner-antibiotikaresistens%20engelskversjon.pdf>; consulté le 25 avril 2012.
25. Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB). NETHMAP 2011- Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. National Institute for Public Health and Environment. Disponible sur: [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/35ACD3A546C31716C12578BF002EDC4F/\\$FILE/NethMap2011.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/35ACD3A546C31716C12578BF002EDC4F/$FILE/NethMap2011.pdf); consulté le 25 avril 2012.
26. Hryniewicz W, Ozorowski T. Szpitalna Polityka Antybiotykowa – Propozycje dla polskich szpitali. [Politique des antibiotiques dans les hôpitaux – propositions pour les hôpitaux polonais]. Ministerstwo Zdrowia. 2011. Disponible sur: <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/szpitalna/Szp-polit-antyb-MZ.pdf>; consulté le 25 avril 2012.
27. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos. Disponible sur: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/Programa_Nacional_Prevencao_Resistencia; consulté le 25 avril 2012.

28. Jindrák V, Marek J, Vaniš V, Urbaskova P, Vlček J, Janiga L, Marešová V. Improvements in antibiotic prescribing by community paediatricians in the Czech Republic. *Euro Surveill.* 2008;13(46):pii=19040. Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19040>; consulté le 25 avril 2012.
29. Státní Zdravotní Ústav. Akční plán Národního antibiotického programu pro období 2011-2013 [Institut national de santé publique. Plan d'action du Programme national d'antibiotiques pour la période 2011-2013]. Disponible sur : http://www.szu.cz/uploads/AP_NAP_2011_2013.pdf; consulté le 25 avril 2012.
30. Department of Health. UK Antimicrobial Resistance Strategy and Action Plan. 2000. Disponible sur: <http://www.publications.doh.gov.uk/pdfs/arbstrat.pdf>; consulté le 25 avril 2012.
31. Čížman M. Experiences in prevention and control of antibiotic resistance in Slovenia. *Euro Surveill.* 2008;13(46):pii=19038. Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19038>; consulté le 25 avril 2012.
32. Struwe J, Olsson-Liljequist B, editors. SWEDRES|2010 – A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine. Swedish Strategic Programme against Antibiotic Resistance (STRAMA). Swedish Institute for Infectious Disease Control. Stockholm. 2011. Disponible sur: <http://www.smi.se/upload/Publikationer/swedres-2010.pdf>; consulté le 25 avril 2012.
33. STRAMA. Statistik Antibiotikaförsäljning [Statistiques de vente des antibiotiques]. Disponible sur: <http://www.strama.se/>; consulté le 25 avril 2012.

ANNEXE II: Articles originaux**Article**

Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Infect* **2011** Oct;79(2):166-71



Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe

C. Plüss-Suard^{a,b,*}, A. Pannatier^{a,b}, A. Kronenberg^c, K. Mühlemann^c, G. Zanetti^{d,e}

^a Department of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

^b School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva and University of Lausanne, Switzerland

^c Institute for Infectious Diseases, University Hospital, Bern, Switzerland

^d Service of Hospital Preventive Medicine and Service of Infectious Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

^e University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 November 2010

Accepted 13 May 2011

by J.A. Child

Available online 4 August 2011

Keywords:

Antibiotics

Drug utilisation

Europe

Hospitals

Sentinel surveillance

SUMMARY

The consumption of antibiotics in the inpatient setting of Switzerland was assessed to determine possible differences between linguistic regions, and to compare these results with European results. Data on antibiotic consumption were obtained from a sentinel network representing 54% of the national acute care hospitals, and from a private drug market monitoring company. Aggregated data were converted into defined daily doses (DDD). The total consumption density in Switzerland was close to the median consumption reported in European surveys. Between 2004 and 2008, the total consumption of systemic antibiotics rose from 46.1 to 54.0 DDD per 100 occupied bed-days in the entire hospitals, and from 101.6 to 114.3 DDD per 100 occupied bed-days in the intensive care units. Regional differences were observed for total consumption and among antibiotic classes. Hospitals in the Italian-speaking region showed a significantly higher consumption density, followed by the French- and German-speaking regions. Hospitals in the Italian-speaking region also had a higher consumption of fluoroquinolones, in line with the reported differences between Italy, Germany and France. Antibiotic consumption in acute care hospitals in Switzerland is close to the European median with a relatively low consumption in intensive care units. Some of the patterns of variation in consumption levels noticed among European countries are also observed among the cultural regions of Switzerland.

© 2011 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Epidemiological studies and mathematical models support a close correlation between the variation in antibiotic consumption and bacterial resistance.¹ Since there may be a time-lag between the consumption of antibiotics and the variation in resistance, continuous monitoring of consumption might be as important as the monitoring of resistance and can be helpful for several reasons: (i) to understand the main determinants of bacterial resistance; (ii) to predict the evolution of this resistance; (iii) to plan interventions

fostering appropriate consumption; and (iv) to assess the impact of such interventions.² In this context, hospitals represent 'hot spots' for selective pressure on micro-organisms, especially in intensive care units (ICUs).³ Therefore surveillance programmes have been developed at regional, national or international levels to monitor patterns of antibiotic consumption in hospitals.⁴

The first goal of our study was to describe the antibiotic consumption in the Swiss sentinel network. The second goal was to assess possible differences in hospital antibiotic consumption between the three major linguistic regions of Switzerland (German-, French- and Italian-speaking). In particular, we aimed at revealing whether the regional differences described in the ambulatory care setting were also observed in the hospital setting.^{5,6} Finally, our third goal was to compare the consumption of antibiotics in Swiss hospitals with those reported in European surveys.

* Corresponding author. Address: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Service de Pharmacie, Av du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne, Switzerland. Tel.: +41 21 314 17 23; fax: +41 21 314 49 92.

E-mail address: catherine.pluss@chuv.ch (C. Plüss-Suard).

Methods

Design and sources of data on antibiotic consumption in Switzerland

This observational, multicentre study was based on two sources of data for the 2004–2008 antibiotic consumption in hospitals. (i) Data provided by a private drug market investigation company (IMS Health GmbH, Hergiswil, Switzerland) were purchased for 2004 and 2005. This exhaustive data set included the antibiotic quantities sold to all institutions with acute, intermediate and long term care. (ii) A sentinel network of acute care hospitals was set up in 2004. This network allows detailed analyses that would not be possible with the market data, e.g. adjustment to hospital activity with measurement of antibiotic consumption by linguistic region. We collected antibiotic consumption data from 42 acute care hospitals in 2004 and 57 in 2008, of which 37 were small size hospitals (<200 beds), 14 medium size (200–500 beds), and six large size (>500 beds, which includes the five Swiss university hospitals). Thirty-one were located in the German-, 22 in the French- and four in the Italian-speaking regions of Switzerland. The network represented 54% of the total number of acute somatic care hospitals (excluding psychiatric and rehabilitation centres) and 47% of all beds in this category in Switzerland (33% of all beds) and 49%, 73% and 100% in the German-, French- and Italian-speaking regions, respectively. Of the 42 hospitals that participated in the sentinel network in 2004, 39 (93%) provided data in 2008. Twenty-five hospitals (13 small, eight medium, and four large size) also provided data on adult ICUs. Their number increased to 37 (19, 14, and four, respectively) in 2008, representing 51% of the hospitals equipped with ICU beds in Switzerland.

Sources of data on antibiotic consumption in Europe

From the literature 15 studies or reports were selected from European countries assessing the consumption of antibiotics;

results were compared with the Swiss data for all hospitals and their ICUs.^{7–16}

Data collection

Data were collected on antibiotic agents for systemic consumption group J01 of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification.¹⁷ Antibiotic consumption (in grams or millions of International Units) was converted into defined daily doses (DDD) using the 2009 release of the DDD by the World Health Organization Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology.¹⁷

For the sentinel network, data were collected from the entire hospitals, and separately from the adult ICUs when possible. Regarding drug market data, IMS Health GmbH used the classification of the European Pharmaceutical Marketing Research Association (EphMRA). By contrast with the ATC classification, EphMRA does not include metronidazole, sulfadiazine, and fosfomycin in its definition of the J01 group.

Data on hospital occupied bed-days and admissions within the sentinel network were collected, enabling expression of the consumption density as DDD per 100 occupied bed-days (DDD per 100 BD) and as DDD per 100 admissions (DDD per 100 A). To compare the Swiss consumption with the studies using the DDD per 1000 inhabitants per day, we used IMS data and demographic features of the Swiss population.

Data analysis

A one-level mixed model for repeated measurements was used to compare antibiotic consumption across linguistic regions over the years. In the model, the independent variables 'time' and 'linguistic region' were treated as fixed repeated-measures factors, and hospital was treated as a random effect. Two dummy variables were created for the categorical variable 'linguistic region' and were compared to the reference, which corresponded to the German-speaking area in our case. Two-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 1

Use of systemic antibiotics (ATC J01 code, expressed in defined daily doses per 100 bed-days) in 2004 and 2008 in all Swiss sentinel hospitals, and by linguistic region (German-, French- and Italian-speaking)

	All participating hospitals				German-speaking hospitals		French-speaking hospitals				Italian-speaking hospitals			
	2004	2008	Trend 2004–2008		2004	2008	2004	2008	Comparison with German-speaking hospitals		2004	2008	Comparison with German-speaking hospitals	
			Coef. ^a	P-value					Coef. ^a	P-value			Coef. ^a	P-value
Total antibiotic use	46.2	53.4	0.4	0.208	46.7	52.9	41.6	54.3	1.3	0.659	68.5	63.9	13.2	0.023
Penicillins (J01C)	19.0	23.7	0.2	0.323	22.1	26.7	18.4	24.9	–2.9	0.070	21.5	23.7	–2.6	0.397
Combinations of penicillins and β-lactamase inhibitors (J01CR)	16.1	19.8	0.0	0.824	16.9	21.2	14.6	17.8	–3.2	0.047	16.2	16.8	–4.2	0.193
Cephalosporins (3rd and 4th generation ^b)	5.2	5.6	–0.2	0.011	4.3	4.7	5.3	6.8	2.3	<0.001	13.3	8.2	5.6	<0.001
Carbapenems ^c	1.6	2.8	0.2	<0.001	1.3	1.5	1.9	3.2	0.6	0.066	1.5	3.1	1.0	0.156
Fluoroquinolones (J01MA)	6.3	8.2	0.0	0.666	6.0	8.0	5.6	8.2	0.3	0.685	12.6	10.5	4.3	0.002
Macrolides (J01FA)	2.6	3.3	–0.1	0.296	2.1	2.8	3.1	4.1	0.9	0.086	5.0	4.2	1.8	0.089
Vancomycin (J01XA01)	0.4	0.8	0.0	<0.001	0.4	0.6	0.6	1.1	0.3	0.003	0.7	1.2	0.5	0.003

^a A one-level mixed model for repeated measurements used 'time' and 'linguistic region' as fixed effect and 'the hospitals' as random effect. The German-speaking area was used as the reference. The coefficients correspond to the effect of time or linguistic region on the antibiotic use. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

^b Fourth generation cephalosporins were only represented by cefepime in Switzerland.

^c Only meropenem and imipenem were used in Switzerland.

Table II
Comparison of antibiotic use density in defined daily doses per 100 bed-days in ICUs between Switzerland and various countries

Country	Study name	Ref.	Period of data collection	Hospital type	ICUs (type and number)	Total antibiotic use ^a	Penicillins	Combinations of penicillins	3rd generation cephalosporins	Carbapenems	Macrolides	Fluoroquinolones	Glycopeptides	
Switzerland	Present study		2008	<200 beds	19	114.3 (57.7–159.8)	33.3	22.3	8.3	10.1	9.4	6.3	2.0	
					200–500		14	35.9	25.9	8.1	13.3	10.7	6.8	3.5
					University hospitals		4	33.8	23.3	6.0	15.3	8.2	8.6	6.9
Europe	Care-ICU	7	2005	University, general hospitals (8 countries)	35	125.4 (34.8–499.2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Germany	MABUSE-INTER-REGIO II	8	2002	NA	Inter-ICU (25)	104 ^b (14.4–182.9)	74.1	NA	NA	NA	7.7	12.7	0.8	
					MICU (15)		70	NA	NA	7.5	10.9	1.0		
					SICU (13)		75.7	NA	NA	3.2	12.2	1.8		
	MABUSE-INTER-UNI-II	9	1998–1999–2000	University hospitals	MICU (8)	187 ^c	22.2	NA	NA	NA	31.4	NA	9.8	
					SICU (8)		146	16.5	NA	NA	7.9	NA	5.1	
SARI	10	Feb 2000–Jun 2002	NA	Inter-ICU (14)	125.2	NA	NA	15.1	4.2	NA	9.1	2.2		
				MICU (10)		148.3	NA	NA	19.4	6.1	8.7	NA		
				SICU (11)		138.6	NA	NA	17.5	11.3	8.2	3.6		
France	INTER-CCLIN	11	2007	NA	86	146.6 ^d	NA	NA	NA	3.7	3.8	19.2	5.2	
Sweden	ICU-STRAMA	12	1999	Tertiary care	9	154.1	NA	NA	NA	14.3	NA	NA	NA	
				County hospitals	17	117.0	NA	NA	NA	11.0	NA	NA	NA	
				Local hospitals	4	107.2	NA	NA	NA	5.8	NA	NA	NA	
		13	2003	Academic and non-academic hospitals	14	151.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA		

NA, not available; Inter-ICU, interdisciplinary intensive care unit; MICU, medical ICU; SICU, surgical ICU.

^a Total antibiotic use (code ATC J01, antibiotics for systemic use), median (range) except if specified otherwise.

^b Weighted mean.

^c Three-year mean.

^d Overall antibiotic use includes ATC codes J01, oral imidazole derivatives P01AB, rifampicin J04AB2.

Statistical analyses were conducted using the Stata™ software 10.0 (Statacorp., Lakeway, TX, USA).

Results

Total antibiotic consumption in the sentinel network of Swiss hospitals

The total consumption of systemic antibiotics in the sentinel hospitals rose from 46.2 DDD per 100 BD (weighted mean, range: 21.0–97.4) in 2004 to 53.4 DDD per 100 BD (range: 16.6–78.7) in 2008, a mean annual increase of 4% (Table I). Measuring antibiotic consumption in DDD per 100 admissions showed a comparable 5% annual increase, from 387.2 in 2004 to 407.0 in 2008. The upward trend was observed in 70% of the hospitals within the network. The density of penicillin consumption ranked first over the five years and ranged from 19.0 to 23.7 DDD per 100 BD. The various combinations of a penicillin and a β -lactamase inhibitor were the most frequently prescribed antibiotics (range: 16.1–19.8 DDD per 100 BD). We observed an increased consumption for most antibiotic families, except for tetracyclines and aminoglycosides.

In the 14 ICUs who submitted data between 2004 and 2008, the total consumption of systemic antibiotics rose from 99.9 DDD per 100 BD (weighted mean, range: 42.1–161.9) in 2004 to 111.2 DDD per 100 BD (range: 57.7–159.8) in 2008, a mean annual increase of 2%. Thirty-seven ICUs participated in 2008, and their total consumption of systemic antibiotics was 114.3 DDD per 100 BD (range: 57.7–159.8) (Table II). The consumption of each antibiotic family in the ICUs increased over the five years, except for cephalosporins.

Differences in antibiotic consumption between linguistic regions

The density of antibiotic consumption was higher in the Italian-speaking sentinel hospitals (weighted mean: 68.5 and 63.9 DDD per 100 BD in 2004 and 2008, respectively) than in the German-speaking (46.7 and 52.9) and French-speaking (41.6 and 54.3) hospitals (Table I). The difference between Italian- and German-speaking hospitals was statistically significant for total antibiotic consumption for the third and fourth generation

cephalosporins as well as for fluoroquinolones and vancomycin. Consumption in French-speaking hospitals was significantly higher than in German-speaking hospitals for third and fourth generation cephalosporins and vancomycin, and significantly lower for combinations of penicillins and β -lactamase inhibitors.

According to the mixed model, consumption in ICUs in Italian-speaking hospitals was significantly higher than in ICUs of German-speaking hospitals for third and fourth generation cephalosporins (+9.3 DDD per 100 BD, $P < 0.01$) and vancomycin (+2.8 DDD per 100 BD, $P < 0.01$). The difference between the ICUs in the French- and German-speaking hospitals was statistically significant for macrolides (+5.2 DDD per 100 BD, $P < 0.001$), as well as for vancomycin (+1.2 DDD per 100 BD, $P < 0.05$).

Comparison with Europe

IMS data showed a consumption density of 2.1 DDD per 1000 inhabitants per day in 2005. Swiss hospitals lie slightly higher than the European median reported by the ESAC hospital subproject for 2005 (1.7; range: 0.8–3.4). The total consumption in the Swiss sentinel hospitals (53.4 DDD per 100 BD) was close to the median values of the ARPAC hospitals from Western (53.6) and Northern (48.3) countries, where there was less dispersion of the data.¹⁴ Studies conducted in neighbouring countries showed a higher total antibiotic consumption in Italian hospitals (76.8 DDD per 100 BD) compared with German and French hospitals, similar to the regional differences in Switzerland (Table III).^{11,15,16} Regional differences were also observed among antibiotic families. More fluoroquinolones were used in the Italian-speaking area of Switzerland (12.5 and 10.0 DDD per 100 BD in 2004 and 2008, respectively) than in German- (6.0 and 7.1) and French- (5.4 and 7.1) speaking areas. Similarly, Italian hospitals showed a higher consumption of fluoroquinolones (14.6) than German- (6.0–8.0) and French- (5.2) speaking hospitals.^{11,15,16} Compared to the data from the European Survey of Antimicrobial Consumption (ESAC), Swiss sentinel hospitals showed a proportion of penicillins in association with β -lactamase inhibitors (74%) and cefepime (18%) among the highest in Europe (range: 1–87% and 0–15%, respectively). Quinolone consumption was also relatively high in Swiss hospitals (15% in 2005), whereas the range varied in Europe

Table III

Use of systemic antibiotics (ATC code J01) in hospitals: comparison between Switzerland and various countries

Country	Study name	Ref.	Year of data collection	Hospitals	Total antibiotic use ^a
Switzerland	Present study		2008	31 German-speaking	51.2
				23 French-speaking	54.2
Europe	ESAC	b	2005	4 Italian-speaking	63.9
				All Swiss hospitals	2.1
				13 countries	1.7
Germany	ARPAC	c	2001	139 (30 countries)	49.6
			2004	1800	50
			2002	40	49
			2003	145	49.6
Italy	NA	d	2004	5	76.8
			2007	530	35.9 ^g
France	INTER-CCLIN	e	2008	53	58.1
Netherlands	NETHMAP	f	2008	18	74.9
Denmark	DANMAP	f	2008	All Swedish hospitals	53.6
Sweden	SWEDRES	f	2008		

NA, not available.

^a Data are median values expressed in defined daily doses (DDD) per 100 occupied bed-days, except for Switzerland-2005 and Europe-ESAC-2005 (weighted mean expressed in DDD per 1000 inhabitants per day).

^b <http://www.esac.ua.ac.be> (accessed 1 March 2011).

^c <http://www.bvl.bund.de> (accessed 1 March 2011).

^d <http://www.swab.nl> (accessed 1 March 2011).

^e <http://www.danmap.org> (accessed 1 March 2011).

^f <http://en.strama.se> (accessed 1 March 2011).

^g Overall antibiotic use includes ATC codes J01, oral imidazole derivatives P01AB, rifampicin J04AB.

between 4% in Norway to 17% in Finland.¹⁸ ICUs in the Swiss sentinel network showed the lowest total antibiotic consumption compared with ICUs that participated in European studies (Table II). At the antibiotic families level, this lower consumption was observed for penicillins and third generation cephalosporins.

Discussion

Surveillance of antibiotic consumption in Switzerland offers a unique opportunity to study three well-defined cultural regions. Our findings revealed that, although the regulation of antibiotic delivery is similar in the three linguistic regions, we found a higher antibiotic consumption in the hospitals of the Italian-speaking area, followed by those in the French- and German-speaking areas. The difference was statistically significant, a finding consistent with other studies. Higher antibiotic consumption in the Italian- and French-speaking part of the country was also observed in outpatient settings.⁵ Also, the two Europe-wide surveys (ESAC and ARPAC) that measured the features of antibiotic consumption in hospitals showed a higher consumption in Southern countries (e.g. Italy).^{14,18}

Sociocultural factors are well-known determinants of prescribing habits.^{19,20} Switzerland lies at the intersection of three cultural influences (German, French and Italian) and thus reproduces variations observed at the European level. Total antibiotic consumption increased in Switzerland between 2004 and 2008 whereas it decreased in some other European countries (e.g. France, Malta). Hypothetically, the relatively low rate of antibiotic resistance in Switzerland may contribute to a lower awareness of prudent use in Swiss prescribers compared with other countries. Moreover, the study by Filippini *et al.* in the outpatient setting showing that Switzerland had the lowest antibiotic consumption in Europe may have wrongly reassured prescribers in hospitals.⁵ Differences in use in the ICUs have also been observed across linguistic regions, especially with respect to vancomycin, the consumption of which was higher in the French- and Italian-speaking ICUs than in the German-speaking ones. In the current study there was also an upward trend in consumption of vancomycin, although resistance to meticillin remained stable over the study period among staphylococci.

We do not think that our findings were driven by existing guidelines or stewardship programmes at the regional and/or the national level, as such interventions on antibiotic use policies in hospitals have still to be developed in Switzerland. A review by Huttner *et al.* showed that public campaigns have to take into account the heterogeneity of culture.²¹ Our results should encourage Swiss stakeholders to follow this recommendation in future initiatives such as guidelines, or campaigns targeting the general population or healthcare professionals.

The rate of antibiotic resistance is relatively low in Switzerland, but differences in resistance levels have also been observed between geographical regions. For example, French-speaking hospitals have reported higher carbapenem resistance rates among *Enterobacter* spp. compared with other regions, which correlates with the consumption of carbapenems in this region. Only a prolonged longitudinal monitoring of antibiotic consumption and resistance would allow better deciphering of this mutual relationship.

Vander Stichele *et al.* highlighted a correlation of total antibiotic consumption between out- and inpatient settings within the countries participating in the ESAC study.¹⁸ The correlation between in- and outpatients was not observed in our country. For example, Switzerland exhibited the lowest outpatient antibiotic consumption among 26 European countries but was close to the European average regarding acute care hospitals.⁵ By contrast, quinolone consumption was also relatively high in the Swiss hospitals, similar

to what was observed for ambulatory care [i.e. 20% in Switzerland vs 7% (mean) in other European countries]. This is a matter of concern since quinolones represent one of the antibiotic families whose high consumption is most often associated with development of resistance, including cross-resistance to other antibiotics.

Our study has several limitations. First, a sentinel network is a surveillance system comprising a non-exhaustive group of hospitals. Nevertheless, the high proportion of all Swiss acute care hospitals included in our study (54%, i.e. 47% of total beds) suggests that the data are representative. Second, the DDD methodology allows comparisons between hospitals, but it may inaccurately reflect the dosages chosen in some of them, thus limiting the qualitative appraisal of different prescribers' profiles.²² Third, adjustment to case-mix would be an improvement, as the population of patients can differ in similar-sized hospitals.²³ Fourth, comparing antibiotic consumption between countries can be biased by differences in methodology, differences in antibiotics involved, the inclusion or not of wards where antibiotic consumption is presumably low (e.g. psychiatric wards) or with long lengths of stay (e.g. rehabilitation wards).²⁴

In conclusion, Swiss acute care hospitals showed an antibiotic consumption density close to the European median. Differences between linguistic regions mimic the differences observed between European countries.

Acknowledgements

We acknowledge the important contribution of the sentinel network participants in providing data. We thank Prof. B. Testa and Dr P. Basset for their careful reading of the manuscript.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding sources

The study was supported by grant number 407940-112739 (NRP49) from the Swiss National Science Foundation.

References

- Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Campillos P, Burgos A, Yague A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect* 2001;**7**:29–36.
- Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, *et al.* Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000;**14**:21–31.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;**302**:2323–2329.
- Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *Br J Clin Pharmacol* 2004;**58**:419–428.
- Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy* 2006;**78**:77–92.
- Achermann R, Suter K, Kronenberg A, *et al.* Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect* 2011;**17**:855–861.
- Hanberger H, Arman D, Gill H, *et al.* Surveillance of microbial resistance in European intensive care units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med* 2009;**35**:91–100.
- Kern WV, de With K, Steib-Bauert M, Fellhauer M, Plangger A, Probst W. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001–2002. *Infection* 2005;**33**:333–339.
- de With K, Bergner J, Buhner R, *et al.* Antibiotic use in German university hospitals 1998–2000 (Project INTERUNI-II). *Int J Antimicrob Agents* 2004;**24**:213–218.
- de With K, Meyer E, Steib-Bauert M, Schwab F, Daschner FD, Kern WV. Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units. *J Hosp Infect* 2006;**64**:231–237.
- Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M, *et al.* Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother* 2010;**65**:2028–2036.

12. Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, et al. Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;**46**:1075–1081.
13. Hanberger H, Burman LG, Cars O, et al. Low antibiotic resistance rates in *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp but not in *Enterobacter* spp and *Pseudomonas aeruginosa*: a prospective observational study in 14 Swedish ICUs over a 5-year period. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;**51**:937–941.
14. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**:657–660.
15. de With K, Steib-Bauert M, Straach P, Kern WV. Is there significant regional variation in hospital antibiotic consumption in Germany? *Infection* 2006;**34**:274–277.
16. Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, et al. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008;**61**:953–958.
17. World Health Organization Collaboration Center for Drug Statistics M. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. 13th edition. Oslo: World Health Organization; 2010.
18. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC retrospective data collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**:159–167.
19. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010;**10**:167–175.
20. Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:1460–1467.
21. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis* 2010;**10**:17–31.
22. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 2009;**37**:349–352.
23. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008;**62**:837–842.
24. Kritsotakis EI, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clin Microbiol Infect* 2006;**12**:701–704.

Article

Plüss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother* **2012** Nov 28;56(2):989-94.

Changes in the Use of Broad-Spectrum Antibiotics after Cefepime Shortage: a Time Series Analysis

C. Plüss-Suard,^a A. Pannatier,^b C. Ruffieux,^c A. Kronenberg,^d K. Mühlemann,^d and G. Zanetti^e

Service of Hospital Preventive Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland, and School of Pharmaceutical Science, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland^a; Service of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland, and School of Pharmaceutical Science, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland^b; Institute of Social and Preventive Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Geneva, Switzerland^c; Institute for Infectious Diseases, University Hospital, Bern, Switzerland^d; and Service of Hospital Preventive Medicine and Service of Infectious Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland^e

The original cefepime product was withdrawn from the Swiss market in January 2007 and replaced by a generic 10 months later. The goals of the study were to assess the impact of this cefepime shortage on the use and costs of alternative broad-spectrum antibiotics, on antibiotic policy, and on resistance of *Pseudomonas aeruginosa* toward carbapenems, ceftazidime, and piperacillin-tazobactam. A generalized regression-based interrupted time series model assessed how much the shortage changed the monthly use and costs of cefepime and of selected alternative broad-spectrum antibiotics (ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam) in 15 Swiss acute care hospitals from January 2005 to December 2008. Resistance of *P. aeruginosa* was compared before and after the cefepime shortage. There was a statistically significant increase in the consumption of piperacillin-tazobactam in hospitals with definitive interruption of cefepime supply and of meropenem in hospitals with transient interruption of cefepime supply. Consumption of each alternative antibiotic tended to increase during the cefepime shortage and to decrease when the cefepime generic was released. These shifts were associated with significantly higher overall costs. There was no significant change in hospitals with uninterrupted cefepime supply. The alternative antibiotics for which an increase in consumption showed the strongest association with a progression of resistance were the carbapenems. The use of alternative antibiotics after cefepime withdrawal was associated with a significant increase in piperacillin-tazobactam and meropenem use and in overall costs and with a decrease in susceptibility of *P. aeruginosa* in hospitals. This warrants caution with regard to shortages and withdrawals of antibiotics.

Shortages of antibacterial drugs have become a worldwide problem and threaten to be more frequent in the near future (9). The Study Group for Antibiotic Policies of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESGAP) drew attention to their increasing incidence in the member states of the European Union and beyond during the last 10 years. In a survey among 55 hospitals in 23 European countries, 69% reported antibacterial shortages within the last 12 months (12). Shortages give several causes for concern. They can affect patient care if therapy used for replacement is less effective or less well tolerated (1). In the case of some antibiotics, especially those with the broadest spectrum of activity, shortages will deprive patients of one of the already scarce therapeutic options against multiresistant bacteria. These problems and a possible higher acquisition cost of the alternative agents can result in higher health care costs (23). Finally, the shortage of an antibacterial drug will increase the selective pressure exerted on bacteria by substitute drugs or may even lead to the use of agents with a broader spectrum of activity, two consequences that contribute to the development of antimicrobial resistance.

In Switzerland, increasing frequency of drug shortages affects clinical practices as well (15). Cefepime—one of the 10 most frequently used antibiotics from 2004 to 2006 in a sentinel network of 60 Swiss acute care hospitals—was withdrawn from the Swiss market in January 2007 (21). Neither generic cefepime nor any other “fourth-generation” cephalosporin was on the market at that time. A generic was approved by the Swiss Agency for Therapeutic Products in October 2007.

We studied how hospitals adjusted to the withdrawal of

cefepime. The primary aim of the study was to evaluate the changes in the consumption of other broad-spectrum antibiotics after this withdrawal and after the subsequent release of the generic. The secondary aims were to assess the impact of these changes on hospital antibiotic policies, on overall costs of the broad-spectrum antibiotics, and on the proportion of *Pseudomonas aeruginosa* not susceptible to carbapenems, ceftazidime, and piperacillin-tazobactam. We chose *P. aeruginosa* because of its frequent isolation in the hospital setting and its rapidly changing susceptibility to carbapenems (22).

MATERIALS AND METHODS

Design and setting. This was an observational, retrospective, multicenter study conducted in Swiss hospitals of which the pharmacists volunteered to deliver monthly data on antibiotic consumption. The hospitals were classified in 3 groups: group A, without any cefepime supply since its withdrawal; group B, without any cefepime supply during the shortage and then supply of a generic as soon as it became available; and a control group C of hospitals with uninterrupted cefepime supply thanks to importation from abroad. The study period ran from January 2005 to December 2008. The drug shortage was defined as the time elapsed from the

Received 23 August 2011 Returned for modification 23 September 2011

Accepted 18 November 2011

Published ahead of print 28 November 2011

Address correspondence to Catherine Plüss-Suard, Catherine.Pluss@chuv.ch.

Copyright © 2012, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

doi:10.1128/AAC.05560-11

date when the manufacturer announced that cefepime was no longer available (January 2007) to the date when the first generic entered the market (October 2007).

Antibacterial consumption data. We collected data on the monthly consumption of broad-spectrum antibiotics with anti-*P. aeruginosa* activity that were most often used in Swiss hospitals—namely, cefepime, ceftazidime, piperacillin-tazobactam, imipenem-cilastatin, and meropenem. We obtained a yearly consumption for all antibiotics with ATC codes J01, J04AB, and P01AB.

Antibacterial consumption in grams was converted into defined daily doses (DDD) using the 2009 release of the DDD by the WHO Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology (25) and then expressed in DDD per 100 occupied bed days per month (DDD/100BD/month).

Antibiotic policies. Participants were asked whether cefepime was on their hospital formulary before the withdrawal, if they had antibiotic policies that mentioned cefepime, and how they handled the situation.

Overall costs. We calculated the overall costs by summing up the drug costs based on their ex-factory prices (corresponding to the U.S. wholesale acquisition cost [WAC]) and the costs due to the personnel time and the materials required for drug preparation and administration. The costs were then expressed in U.S. dollars per 100 occupied bed days per month (USD/100BD/month).

Resistance in *P. aeruginosa* isolates. Yearly data were obtained from those study hospitals that were participating to a national surveillance program for antibacterial resistance (www.anresis.ch). The prevalences of nonsusceptibility to carbapenems (meropenem and imipenem-cilastatin), ceftazidime, and piperacillin-tazobactam among *P. aeruginosa* isolates were obtained by dividing the number of isolates either resistant or with intermediate susceptibility by the total number of clinical isolates. MICs were determined according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Doubles, defined as the same microorganism with the same resistance profile in the same patient during the preceding year, were excluded from analysis.

Data analysis. The impact of cefepime shortage on antibiotic policy was estimated by the proportion of hospitals having recommended each one of the (nonexclusive) alternative solution. To estimate and assess the effect of cefepime withdrawal on the consumption of the broad-spectrum antibiotics over time, an interrupted time series (ITS) model was used. First, the Dickey-Fuller test was used to test the appropriateness of the ITS regression (test for trend stationarity in the data) (7). We then identified the presence of autocorrelation and chose a lag of three, according to the rule of $4(T/100)^{2/9}$, where T is the number of observations ($T = 48$) (19). The regressions were performed with Newey-West standard errors (24). For groups A and C, the statistical model included 3 independent variables: (i) a variable which codes for time (from 1 to the time point t), with a coefficient that may be interpreted as the slope of the increase (or decrease) of the consumption before the withdrawal; (ii) a variable “withdrawal” coded as a dichotomous dummy term (0 for prewithdrawal time points, 1 for postwithdrawal time points), with a coefficient corresponding to the change in level immediately after the withdrawal; (iii) an interaction term between “time” and “withdrawal” was coded 0 for all the prewithdrawal time points and then increased across the postwithdrawal time points. The coefficient of this variable corresponded to the change in the slope after the withdrawal. The model for group B had two more independent variables: (i) a variable for the change in level after introduction of the generic and (ii) an interaction term for estimating the change in slope after the end of the shortage. A similar model was used to assess the effect of the cefepime withdrawal on the overall costs of each antibiotic over time.

A paired Wilcoxon signed-rank test was performed to compare differences among means of costs as well as carbapenem susceptibility of *P. aeruginosa* before and after withdrawal of the original cefepime product. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were conducted using Stata software 11.0 (Stata Corp., College Station, TX).

RESULTS

Fifteen acute care hospitals participated in the study. Group A (definitive interruption of cefepime supply) included 6 hospitals (from 95 to 365 beds), group B (transient interruption of supply) included 7 hospitals (from 122 to 1,118 beds), and two hospitals (94 and 123 beds) were in group C (no interruption of supply).

Impact of cefepime shortage on antibiotic policy. Before withdrawal, the original cefepime product was on the hospital formulary in all participating hospitals. Written information about the withdrawal was sent to prescribers by infectious disease specialists, pharmacists, or drug committees in all the hospitals that had to deal with the withdrawal. They recommended alternatives such as piperacillin-tazobactam (80% of these hospitals), imipenem-cilastatin (67%), ceftazidime (60%), meropenem (40%), or ciprofloxacin (13%). Some of them encouraged the consumption of other antibiotics, like amoxicillin-clavulanic acid (7%) or ertapenem (7%). The largest hospital reserved its cefepime stockpile for selected wards. Six months after withdrawal, 6/15 (40%) hospitals had officially replaced cefepime in their local guidelines by a substitute drug.

Impact of cefepime shortage on antibiotic consumption. Figure 1 shows the monthly consumption of the five antibiotics in the three groups over the study period.

In group A, the estimated underlying trend of cefepime consumption was already decreasing before the withdrawal by 0.05 DDD/100BD/month (95% confidence interval [CI], -0.07 to -0.03 ; $P < 0.001$) (Table 1). A significant increase in the already upward trend was observed after the withdrawal for piperacillin-tazobactam ($+0.03$ DDD/100BD/month [95% CI, 0.01 to 0.04]; $P < 0.01$), although there was a significant decrease in the level at the moment of the withdrawal (-0.28 [95% CI, -0.45 to -0.11]; $P < 0.01$). The use of imipenem-cilastatin increased until the withdrawal ($+0.03$ DDD/100BD/month [95% CI, 0.02 to 0.04]; $P < 0.001$) and then remained stable. The withdrawal did not have any impact on the low use of ceftazidime and meropenem in this group.

Group B also showed a decrease in cefepime consumption of 0.13 DDD/100BD/month (95% CI, -0.19 to -0.07 ; $P < 0.001$) before the withdrawal. We noted a statistically significant 0.14 DDD/100BD/month increase (95% CI, 0.04 to 0.23; $P < 0.01$) in the consumption of meropenem during the cefepime shortage followed by a new reverse change after the introduction of the generic (-0.17 [95% CI, -0.28 to -0.04]; $P < 0.01$). Each alternative antibiotic had increased its consumption during the shortage.

We observed no statistically significant change in the level and trend in the consumption of broad-spectrum antibiotics other than cefepime after its withdrawal in control group C.

Figure 2 shows the yearly global antibiotic consumption in the three groups from 2005 to 2008, expressed in defined daily doses per 100 bed days, and the proportion of broad-spectrum antibiotics (cefepime, ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam) and selected antibiotics with narrower spectrums (amoxicillin-clavulanic acid, cefuroxime, ceftriaxone, metronidazole, ciprofloxacin, and clarithromycin). We observed a slight decrease of use for the broad-spectrum antibiotics between 2007 and 2008 in groups A and B, where the proportions of narrower-spectrum antibiotics increased, respectively, by 2% and 1%.

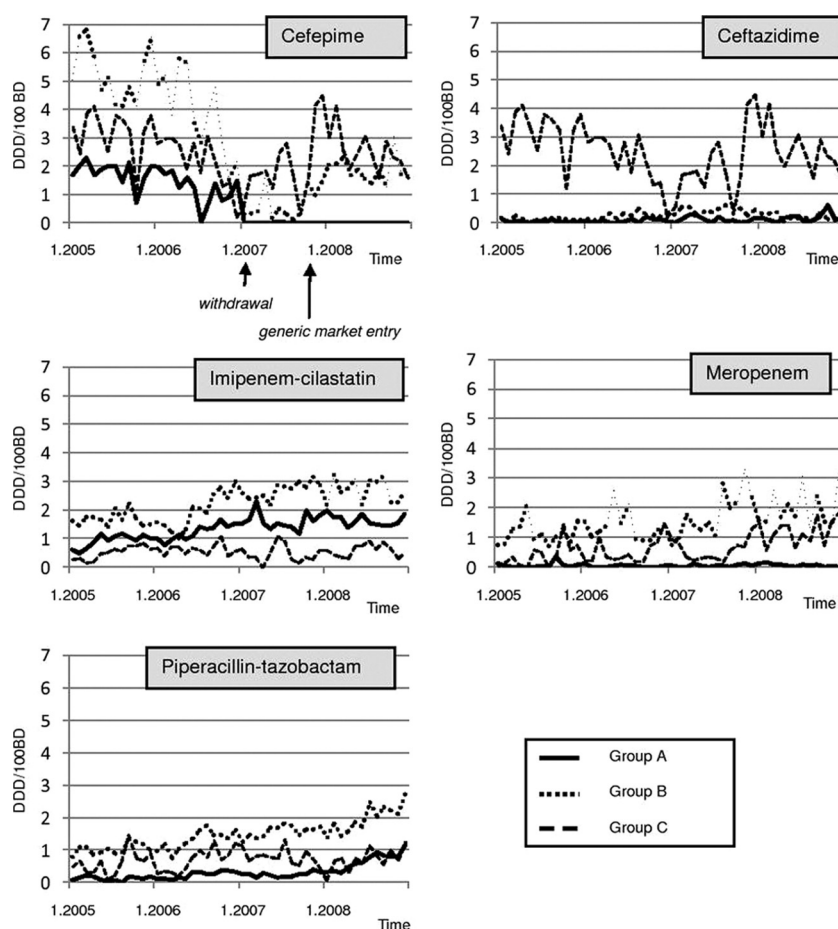


FIG 1 Changes in the monthly use of cefepime and other broad-spectrum antibiotics with anti-*Pseudomonas* activity, expressed in defined daily dose per 100 bed days (DDD/100BD) in group A (hospitals with definitive interruption of cefepime supply), group B (hospitals with transient interruption of supply), and group C (control hospitals without interruption of supply) from January 2005 to December 2008.

Impact on overall costs. In group A, the mean costs per 100 bed days for the five antibiotics was 259.1 USD before the withdrawal and 391.0 thereafter, a significant 51% increase ($P < 0.05$). Taking each antibiotic separately, the ITS analysis revealed a statistically significant increase in costs for piperacillin-tazobactam (+4.29 USD/100BD/month [95% CI, 2.25 to 6.33]; $P < 0.001$).

In group B, the mean costs per 100 bed days was 522.8 USD before the withdrawal and 727.5 thereafter, a significant 39% increase ($P < 0.05$). Taking each antibiotic separately, a significant increase in costs was found for imipenem-cilastatin (+7.79 USD/100BD/month [95% CI, 0.6 to 15.0]; $P < 0.05$) and meropenem (+3.63 USD/100BD/month [95% CI, 1.1 to 6.1]; $P < 0.01$). After the generic cefepime market entry, imipenem use decreased by 16.92 USD/100BD/month (95% CI, -23.5 to -10.4; $P < 0.05$) and meropenem by 5.56 (95% CI, -8.4 to -2.8; $P < 0.001$). The costs of ceftazidime increased during the shortage, although this was not statistically significant, but we noticed a statistically significant decrease in cost level (-9.64 USD/100BD/month [95% CI, -18.8 to -0.5]; $P < 0.05$) and trend (-4.38 USD/100BD/month [95% CI, -6.2 to -2.5]; $P < 0.001$) after the generic cefepime market entry. The control group had a mean cost of 328.0 USD before and 432.5 USD after the shortage, a 32% increase. The ITS analysis revealed no statistically significant change in use after the cefepime withdrawal.

Impact on susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa*. The proportion of nonsusceptible *P. aeruginosa* was 13.7% in 2006 (a total of 711 isolates from 8 hospitals) and 15.8% in 2008 (1,233 isolates) for carbapenems ($P = 0.26$), 8.9% (a total of 776 isolates from 8 hospitals) and 11.5% (1,240 isolates) for ceftazidime ($P = 0.12$), and 4.8% (a total 632 isolates from 7 hospitals) and 7.4% (1,065 isolates) for piperacillin-tazobactam ($P = 0.24$). Taking each hospital separately and ranking the hospitals according to the differences in proportion of carbapenem-nonsusceptible *P. aeruginosa*, we show in Fig. 3 that for 6/8 hospitals the difference was positive and that the 4 hospitals with a significant increase in level or trend in consumption of meropenem and/or imipenem are the 4 hospitals with the numerically largest change in proportion of carbapenem-nonsusceptible *P. aeruginosa*.

DISCUSSION

This study assessed the consequences of a shortage of cefepime on the consumption of other broad-spectrum antibiotics, the overall costs associated with the consumption of these antibiotics, and the susceptibility rates of one selected microorganism, i.e., *P. aeruginosa*, to some of the antibiotics that can be used instead of cefepime (carbapenems, ceftazidime, and piperacillin-tazobactam). A first finding was that cefepime withdrawal was associated with a statistically significant increase in the consumption of piperacillin-tazobactam in group A

TABLE 1 Changes in the use of cefepime and other broad-spectrum antibiotics in group A (hospitals with definitive interruption of cefepime supply), group B (hospitals with transient interruption of supply), and group C (control hospitals without interruption of supply)

Drug	Group A			Group B			Group C				
	Avg monthly use before cefepime withdrawal (Jan. 2005 to Dec. 2006)	Level immediately after the withdrawal	Trend after cefepime withdrawal (Jan. 2007 to Dec. 2008)	Avg monthly use before cefepime withdrawal (Jan. 2005 to Dec. 2006)	Level immediately after cefepime withdrawal	Trend during cefepime shortage (Jan. 2007 to Sept. 2007)	Level immediately after generic market entry	Trend after generic market entry (Oct. 2007 to Dec. 2008)	Avg monthly use before cefepime withdrawal (Jan. 2005 to Dec. 2006)	Level immediately after the withdrawal	Trend after cefepime withdrawal (Jan. 2007 to Dec. 2008)
Cefepime	-0.05 (<0.001*)	-0.95 (<0.001*)	0.05 (<0.001*)	-0.13 (<0.001*)	-2.53 (<0.001*)	0.11 (0.06)	1.17 (<0.001*)	0.05 (0.19)	-0.10 (0.001*)	0.17 (0.663)	0.13 (0.002*)
Ceftazidime	0.00 (0.45)	0.01 (0.85)	0.00 (0.57)	0.01 (<0.001*)	0.04 (0.58)	0.01 (0.27)	-0.15 (0.01*)	-0.04 (<0.001*)	0.00 (0.22)	0.00 (0.93)	0.00 (0.17)
Imipenem-cilastatin	0.03 (<0.001*)	0.21 (0.13)	-0.04 (<0.001*)	0.04 (0.04*)	0.05 (0.86)	0.03 (0.38)	0.04 (0.76)	-0.08 (<0.001*)	0.02 (0.11)	-0.40 (0.14)	-0.01 (0.53)
Meropenem	0.00 (0.58)	0.01 (0.57)	0.00 (0.53)	0.01 (0.38)	-0.68 (0.016*)	0.14 (0.001*)	-0.17 (0.002*)	-0.17 (0.009*)	0.04 (0.05)	-0.78 (0.05)	0.03 (0.29)
Piperacillin-tazobactam	0.01 (<0.01*)	-0.28 (0.004*)	0.03 (<0.01*)	0.03 (<0.001*)	-0.18 (0.16)	0.02 (0.34)	-0.38 (0.04*)	0.03 (0.09)	0.01 (0.014*)	-0.19 (0.06)	0.01 (0.44)

^a The coefficients of the time series analysis are expressed in defined daily doses per 100 bed days per month. P values are given in parentheses and are noted with an asterisk when statistically significant.

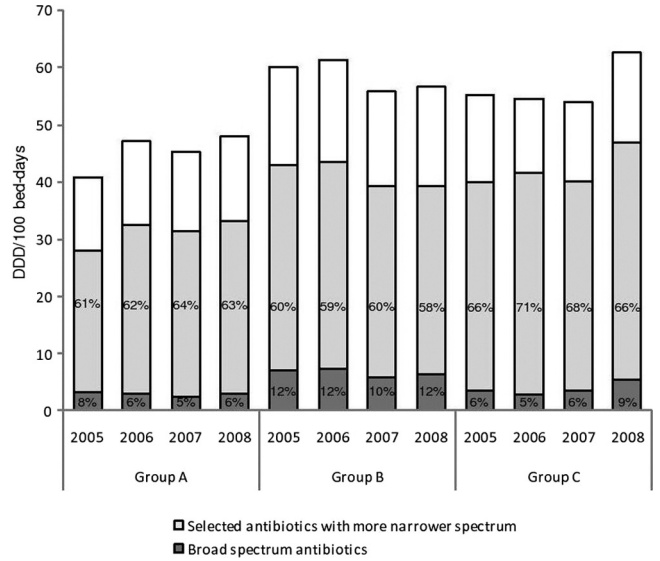


FIG 2 Global antibiotic consumption (ATC code, J01, J04AB, and P01AB) in groups A, B, and C from 2005 to 2008, expressed in defined daily doses (DDD) per 100 bed days, and proportion of broad-spectrum antibiotics (cefepime, ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam) and selected antibiotics with narrower spectrums (amoxicillin-clavulanic acid, cefturoxime, ceftriaxone, metronidazole, ciprofloxacin, and clarithromycin).

(hospitals with definitive interruption of cefepime) and of meropenem in group B (hospitals with transient interruption of cefepime supply). We observed in group B that the consumption of each alternative antibiotic increased during the cefepime shortage. Use of narrower-spectrum antibiotics slightly increased in groups A and B between the periods before and after withdrawal. This may be due to the fact that some hospitals encouraged their consumption in the information about cefepime withdrawal. Second, the shift toward more expensive broad-spectrum agents increased the overall costs significantly in groups A and B. The ITS analysis revealed an increase

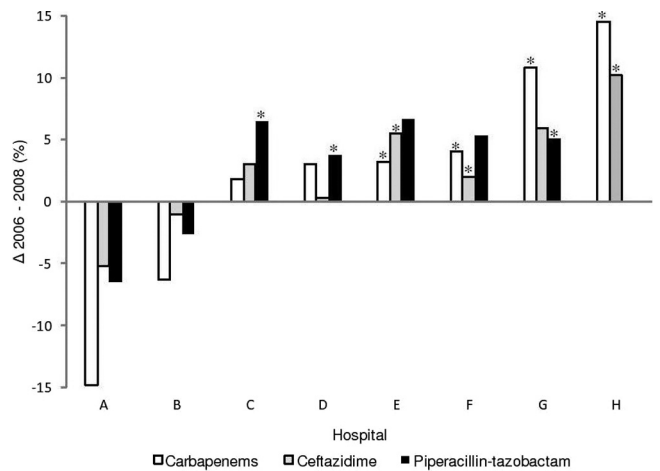


FIG 3 Difference in proportions of *Pseudomonas aeruginosa* not susceptible to carbapenems (imipenem-cilastatin and meropenem), ceftazidime, and piperacillin-tazobactam between 2006 and 2008 in 8 of 15 participating hospitals. The asterisks represent the statistically significant increase in consumption level or trend for imipenem-cilastatin and/or meropenem, ceftazidime, and piperacillin-tazobactam.

in expenses for piperacillin-tazobactam in group A and for imipenem-cilastatin and meropenem in group B. Third, the proportion of *P. aeruginosa* isolates nonsusceptible to carbapenems, ceftazidime, and piperacillin-tazobactam increased, although this trend did not reach statistical significance. We found that hospitals with a statistically significant increase in trend or level of carbapenem consumption showed the most important progression in carbapenem resistance. A progression of resistance was also observed, although to a lesser extent, when the use of ceftazidime and piperacillin-tazobactam statistically increased in trend or level. This suggested that hospitals had to adjust to a cefepime shortage at the price of an increase in resistance in *P. aeruginosa*.

Although the number of drug shortages or withdrawals has been increasing since the early 2000s, published studies of their consequences in the area of antimicrobials are scarce and have not been sufficiently considered. The impact of a piperacillin-tazobactam shortage was studied by Bosso and Kokko, who observed an increased consumption of cefepime, ticarcillin-clavulanate, and antibiotics with antianaerobic activity associated with cost reductions for the institution (2). Mendez et al. showed a significant increase of consumption of alternatives in antimicrobial prescribing in patients admitted 6 months before and during the shortage of piperacillin-tazobactam (16). The increase of overall costs was consistent with that reported in the study of Baumer et al., who found a significant negative impact of drug shortages on finances in hospitals (1). Harbarth et al. observed the effect of penicillin G shortage used for intrapartum prophylaxis of group B streptococcal disease in a tertiary care center (13). The consumption of penicillin G was replaced in obstetrics by ampicillin and in nonobstetric patients potentially eligible for penicillin G treatment by broad-spectrum antibiotics: 62% of patients received cephalosporins, 34% fluoroquinolones, and 25% ampicillin or ampicillin-sulbactam. They concluded that shortage-triggered treatment changes had a negative effect on prescribing patterns.

The relevance of these findings lies in the long-term consequences of antibacterial shortages and especially withdrawals. First, they reduce the therapeutic options available to treat a given bacterium or infection, while using a diversity of therapeutic options, in the context of a formal cycling or not, is one of the recommended strategies to minimize the spread of resistance (4, 5, 8). Shortages and withdrawals may even leave patients infected by multiresistant organisms without therapeutic options. Shortages would not be so worrisome if the absence of new antibiotics under development was not threatening public health (3, 10, 11). Second, shortages and withdrawals may compromise cost-effectiveness of antibiotic therapy. Cefepime, for instance, has been shown to be cost-effective compared to alternative therapies (17, 20). Of note, although ertapenem also has a broad spectrum of activity, it has not been analyzed in this study. Prescription data were observed for this antibiotic only since 2006, and this did not comply with the criteria of using time series analysis, which required data within a minimum of 12 months before the event. The consumption of ertapenem was low in comparison with that of imipenem and meropenem, and it did not correspond to our choice of comparing antibiotics with anti-*Pseudomonas* activity.

One strength of our study is the use of a generalized regression-based interrupted times series analysis, a statistical method more robust than the ones used in most previous studies. Nevertheless, we recognize several limitations. First, the impact on patients' outcomes has not been measured. Second, the DDD methodology

allows comparisons among hospitals, but it may inaccurately reflect the dosages chosen in some of them, thus limiting the qualitative appraisal of different prescribers' profiles (6, 18). Finally, our findings may have alternative explanations. For instance, the publication by Yahav et al. in May 2007 of a possible association between the consumption of cefepime and increased all-cause mortality, in particular in patients with febrile neutropenia, may also have led to a change in the prescription habits (26). This could indeed have contributed to the decreasing consumption of cefepime already observed before its withdrawal, even if the FDA invalidated this association thereafter through meta-analyses and confirmed the appropriateness of cefepime therapy (14).

In conclusion, our study demonstrated that the shortage of a widely used broad-spectrum antibiotic can affect hospital antibiotic policies and has an undesirable impact on costs and bacterial resistance. This pleads for actions that could improve the management of antibacterial shortages. For instance, manufacturers' commitment to the supply of their products could be a condition for drug approval by authorities, or it could be a criterion for the selection of drugs by hospitals, at least for a list of essential antibacterials based on resistance data.

ACKNOWLEDGMENTS

We recognize the important contribution of the study participants in providing consumption data: P. Wiedemeier, Kantonsspital, Baden; B. Waldispühl, eoc, Bellinzzone; S. Gloor, Hôpital communal, La Chaux-de-Fonds; S. Guyer and A. Kirchhoff, Kantonsspital, Chur; S. Maillard, Hôpital cantonal, Fribourg; A. Luginbühl, Kantonsspital, Liestal; P. Muff, HSF, Riaz; E. Martinelli, Spitaler fmi, Unterseen; R. Pichon, PHNVB, Yverdon-les-Bains, Switzerland.

We have no transparency declarations or funding sources to report.

REFERENCES

- Baumer AM, et al. 2004. National survey of the impact of drug shortages in acute care hospitals. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 61:2015–2022.
- Bosso JA, Kokko H. 2004. Assessment of the impact of an antibiotic shortage: patient outcomes and costs. *Hosp. Pharm.* 39:43–47.
- Boucher HW, et al. 2009. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48:1–12.
- Brown EM, Nathwani D. 2005. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J. Antimicrob. Chemother.* 55:6–9.
- Dellit TH, et al. 2007. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 44:159–177.
- de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. 2009. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 37:349–352.
- Donnelly NJ. 2005. Ph.D. thesis. University of New South Wales, Sydney, Australia.
- Fishman N. 2006. Antimicrobial stewardship. *Am. J. Med.* 119:S53–S61.
- Fox ER, et al. 2009. ASHP guidelines on managing drug product shortages in hospitals and health systems. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 66:1399–1406.
- Fox JL. 2006. The business of developing antibacterials. *Nat. Biotechnol.* 24:1521–1528.
- French GL. 2008. What's new and not so new on the antimicrobial horizon? *Clin. Microbiol. Infect.* 14(Suppl 6):19–29.
- Harbarth S, Filius PM, Natsch S, MacKenzie FM, Gyssens IC. 2007. Shortage of antimicrobial agents in Europe: results of an international survey, abstr P-1105. Abstr. 17th Euro. Cong. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Munich, Germany.
- Harbarth S, Gundlapalli AV, Stockdale W, Samore MH. 2003. Shortage of penicillin G: impact on antibiotic prescribing at a US tertiary care centre. *Int. J. Antimicrob. Agents* 21:484–487.
- Kim P. 2009. Clinical review—cefepime. U.S. Food and Drug Adminis-

- tration, Washington, DC. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/UCM167313.pdf>.
15. Martinelli E. 2004. Versorgungsengpässe mit essentiellen Produkten für die Spitäler der Schweiz. GSASA, Bern, Switzerland. <http://www.spitapo-berner-oberland.ch/BAGVersorgung141204.pdf>.
 16. Mendez MN, et al. 2006. Impact of a piperacillin-tazobactam shortage on antimicrobial prescribing and the rate of vancomycin-resistant enterococci and *Clostridium difficile* infections. *Pharmacotherapy* 26:61–67.
 17. Montalar J, et al. 2002. Cefepime monotherapy as an empirical initial treatment of patients with febrile neutropenia. *Med. Oncol.* 19:161–166.
 18. Muller A, Monnet DL, Talon D, Henon T, Bertrand X. 2006. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 61:585–591.
 19. Newey WK, West KD. 1994. Automatic lag selection in covariance matrix estimation. *Rev. Econ. Studies* 61:631–653.
 20. Paladino JA. 1994. Cost-effectiveness comparison of cefepime and ceftazidime using decision analysis. *Pharmacoeconomics* 5:505–512.
 21. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. 2011. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J. Hosp. Infect.* 79:166–171.
 22. Rahal JJ, et al. 1998. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 280:1233–1237.
 23. Sparling PF. 2001. Shortages of antibiotics, antivirals, and vaccines threaten the public health. *Clin. Infect. Dis.* 33:1502–1503.
 24. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. 2002. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J. Clin. Pharm. Ther.* 27:299–309.
 25. World Health Organization Collaboration Center for Drug Statistics Methodology. 2010. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 13th edition. World Health Organization, Oslo, Norway.
 26. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. 2007. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 7:338–348.

Article

Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity ? *Antimicrob Agents Chemother* **2013** Apr; 57(4):1709-13.

Impact of Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Is There a Role for Antibiotic Diversity?

C. Plüss-Suard,^{a,b} A. Pannatier,^{c,d} A. Kronenberg,^e K. Mühlemann,^e G. Zanetti^f

Service of Hospital Preventive Medicine, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland^a; School of Pharmaceutical Science, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland^b; Service of Pharmacy, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland^c; School of Pharmaceutical Science, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland^d; Institute for Infectious Diseases, University Hospital, Bern, Switzerland^e; Service of Hospital Preventive Medicine and Service of Infectious Diseases, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland^f

In this study, we aimed to evaluate the relationship between the rates of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems and the levels and diversity of antibiotic consumption. Data were retrospectively collected from 20 acute care hospitals across 3 regions of Switzerland between 2006 and 2010. The main outcome of the present study was the rate of resistance to carbapenems among *P. aeruginosa*. Putative predictors included the total antibiotic consumption and carbapenem consumption in defined daily doses per 100 bed days, the proportion of very broad-spectrum antibiotics used, and the Peterson index. The present study confirmed a correlation between carbapenem use and carbapenem resistance rates at the hospital and regional levels. The impact of diversifying the range of antibiotics used against *P. aeruginosa* resistance was suggested by (i) a positive correlation in multivariate analysis between the above-mentioned resistance and the proportion of consumed antibiotics having a very broad spectrum of activity (coefficient = 1.77; 95% confidence interval, 0.58 to 2.96; $P < 0.01$) and (ii) a negative correlation between the resistance and diversity of antibiotic use as measured by the Peterson homogeneity index (coefficient = -0.52 ; $P < 0.05$). We conclude that promoting heterogeneity plus parsimony in the use of antibiotics appears to be a valuable strategy for minimizing the spread of carbapenem resistance in *P. aeruginosa* in hospitals.

Pseudomonas aeruginosa is one of the many drug-resistant bacteria that cause most health care-associated infections (1). Among carbapenem antibiotics, imipenem-cilastatin and meropenem exhibit good efficiencies against *P. aeruginosa* (2). Unfortunately, concern has been raised since carbapenem-resistant strains, either endemic or epidemic, have been increasingly described globally (3, 4).

Antimicrobial use, especially of carbapenems, promotes *P. aeruginosa* resistance at either the individual or collective level (5–8). Both the frequency and antibiotic susceptibility profile of the Gram-negative bacilli, which cause health care-associated infections, constrain hospitals to increase their use of very broad-spectrum antibiotics. Hence, it is interesting to analyze the antibiotic resistance of *P. aeruginosa* in relation not only to carbapenem use but also to the diversity of antibiotics used in hospitals. The present study was aimed at determining if there is a relationship between the rates of resistance of *P. aeruginosa* to carbapenems and the level and diversity of antibiotic consumption in 20 acute care hospitals. Our goal was to examine whether a greater diversity of antibiotics can have a positive impact on resistance rates in *P. aeruginosa*.

MATERIALS AND METHODS

Design and setting. This study was an observational, multicenter, and ecological study. It was based on the yearly data from a sentinel network of acute care hospitals (excluding outpatient, chronic psychiatry, and rehabilitation wards) located throughout Switzerland and participating in a national program for monitoring antibiotic resistance and antibiotic use (see www.anresis.ch). Twenty hospitals provided their data on antibiotic consumption and antibiotic susceptibility patterns in inpatient isolates over the period of 2006 to 2010. Furthermore, we were able to analyze multidrug-resistant (MDR) strains (see definition below) from 10 hospitals. We stratified the hospitals into three main regions: central, southern-western, and eastern Switzerland. The definition of regions was adapted

from the one used in the above-mentioned monitoring program by merging the southern and the western regions (southern-western), as preliminary observations demonstrated similar patterns of resistance in these two regions.

Data on antimicrobial resistance. The rates of nonsusceptibility to carbapenems (imipenem-cilastatin and meropenem) among *P. aeruginosa* isolates were obtained by dividing the number of isolates that either were resistant or had intermediate susceptibility by the total number of clinical isolates. MDR strains were defined as isolates that were resistant to two antibiotics (gentamicin, ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, and/or ceftazidime) in addition to carbapenems. To simplify, nonsusceptibility was referred to as resistance in the present study. The susceptibility breakpoints were determined according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines (www.clsi.org). Duplicates (defined as the same microorganism with the same susceptibility profile in the same patient during the preceding year) were counted only once. We converted the resistance rates (R) in the logarithm of the odds (log odds) ($\ln\{[R/(1 - R)] + 1\}$) to normalize the distribution of the above-mentioned dependent variable (9).

Data on antimicrobial consumption. Data on the antibacterials were collected for systemic use (groups J01, J04AB, and P01AB of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification [ATC]) (10). Antibiotic consumption (in grams or millions of international units) was converted to defined daily doses (DDD) and expressed as DDD/100 bed days, in accordance with the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (10). The total antibiotic consumption of each hospital was further

Received 30 June 2012 Returned for modification 4 August 2012

Accepted 17 January 2013

Published ahead of print 28 January 2013

Address correspondence to C. Plüss-Suard, catherine.pluss@chuv.ch.

Copyright © 2013, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

doi:10.1128/AAC.01348-12

TABLE 1 Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and antibiotic use pattern (weighted mean) for Switzerland and its 3 regions between 2006 and 2010

Variable	Switzerland	Central region ^a	Southern-Western region	Eastern region
No. of hospitals	20	5	12	3
No. of bed days	11,371,144	4,249,179	4,740,146	2,381,819
No. of <i>P. aeruginosa</i> isolates	15,156	4,202	6,253	4,701
Carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i> (% [P])	19	10	20 (0.39)	26 (0.11)
Global antibiotic consumption (DDD/100 bed-days [P])	54.4	53.7	54.3 (0.35)	55.8 (0.10)
Consumption of carbapenems (DDD/100 bed-days [P])	2.3	1.0	3.1 (0.45)	2.8 (0.41)
Proportion of very broad-spectrum antibiotics ^b (% [P])	10	8	11 (0.63)	12 (0.03 ^c)
Peterson index (P)	0.401	0.451	0.420 (0.48)	0.365 (0.17)

^a The region of central Switzerland was considered the reference.

^b Cefepime, ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, and piperacillin-tazobactam were considered very broad-spectrum antibiotics.

^c Statistically significant result.

characterized by measuring the consumption of carbapenems (imipenem-cilastatin and meropenem). We assessed the role of antibiotic diversity with two variables: (i) the proportion of consumed antibiotics having a very broad spectrum of activity (cefepime, ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam) and (ii) the Peterson homogeneity index. Our interpretation is that a high proportion of very broad-spectrum antibiotics reflects low diversity, as less consideration is given, for instance, to streamlining or empirical use of other antibiotics in patients whose risk of being infected by multiresistant Gram-negative bacteria is low. The Peterson homogeneity index was described in a Sandiumenge et al. study (11) as $1 - \{n/[2 \times (n - 1)]\} \times \sum(a_i - b_i)$, where n is the number of antibiotics considered in the equation, a_i is the proportion if all antibiotics considered were used in the same proportion, and b_i is the proportion in the given study. It was observed that a high Peterson index corresponds to a high heterogeneity of use. Antibiotics whose consumption represented more than 10% of the total use over the study period were taken into consideration when calculating the index.

Statistical analysis. Spearman's correlation was used to evaluate the relationship between resistance rates and the independent variables, namely, antibiotic consumption and diversity of use. Two dummy variables were created for the categorical variable "region" and were compared to the reference, which corresponded to the region of central Switzerland in the present study. We performed a multivariate linear

regression to assess the relationship between resistance rates and the other variables. We also introduced the global antibiotic consumption, the proportion of very broad-spectrum antibiotics, and the Peterson index into the model. Carbapenem use was not included in the model in order to avoid multicollinearity. A P value of <0.05 was considered to indicate statistical significance. The statistical analyses were conducted using the Stata software 12.0 (Stata Corp., College Station, TX).

RESULTS

A total of 15,156 isolates of *P. aeruginosa* collected from January 2006 to December 2010 were analyzed in the present study. We observed that the resistance rate of *P. aeruginosa* to carbapenems was 19% (weighted mean) (range, 4% to 31%) for all hospitals. The lowest rate was observed in the hospitals of central Switzerland (10%) (range, 6% to 11%), followed by the ones of southern-western (20%) (range, 4% to 31%) and eastern Switzerland (26%) (range, 8% to 30%) ($P = 0.27$) (Table 1). Figure 1 illustrates the trends in rates of *P. aeruginosa* resistance to carbapenems versus the total consumption of antibiotics and carbapenems from 2006 to 2010.

The total antibiotic consumption was 53.7 DDD per 100 bed

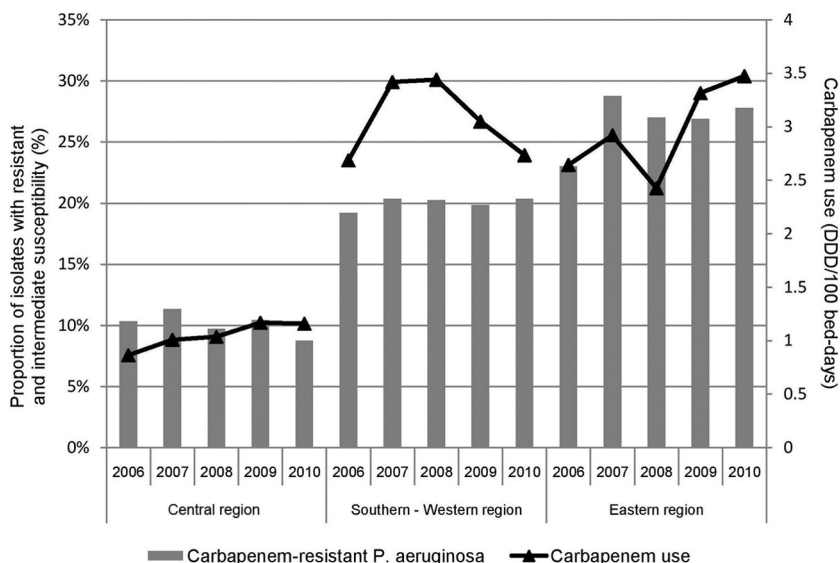


FIG 1 Trends in resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems and carbapenem use in the 3 regions of Switzerland over the period of 2006 to 2010.

TABLE 2 Relationship between the resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems and either the quantity or diversity of antibiotic consumption for 2006 to 2010

Variable	Results for Spearman's correlation		Results for multiple regression analysis		
	<i>coef</i> ^a	<i>P</i> value	<i>coef</i> ^b	95% CI ^c	<i>P</i> value
Global antibiotic use	0.56	0.009 ^d	6.8×10^{-4}	-0.003 to 0.005	0.735
Use of carbapenems ^e	0.63	0.003 ^d			
Proportion of very broad-spectrum antibiotics	0.65	0.002 ^d	1.77	0.58 to 2.96	0.006 ^d
Peterson index	-0.52	0.02 ^d	0.07	-0.28 to 0.43	0.658

^a Spearman's correlation coefficient.

^b Regression coefficient.

^c CI, confidence interval.

^d Statistically significant result.

^e Carbapenems included imipenem and meropenem. This variable was not included in the model of the multiple regression analysis.

days (weighted mean) (range, 32.3 to 62.8) in the hospitals of central Switzerland, 54.3 (37.1 to 62.1) in the hospitals of southern-western Switzerland, and 55.8 (40.6 to 63.5) in the hospitals of eastern Switzerland (Table 1). The consumption of carbapenems was 2.3 DDD/100 bed days (weighted mean) (range, 0.3 to 4.6) for all the hospitals, and the proportion of very broad-spectrum antibiotics was 10% (weighted mean) (range, 4% to 16%). The consumption of carbapenems and the proportion of very broad-spectrum antibiotics were lower in central Switzerland than those in southern-western and eastern Switzerland (Table 1). The mean Peterson index was 0.401 (range, 0.285 to 0.716). We observed a Peterson index in central Switzerland that was higher than that in southern-western and eastern Switzerland (Table 1).

For all hospitals, a positive correlation was observed between the log odds of the resistance rates of *P. aeruginosa* and the total antibiotic consumption (Spearman's correlation coefficient = 0.56, $P < 0.01$), the consumption of carbapenems (coefficient = 0.63, $P < 0.01$), and the proportion of very broad-spectrum antibiotics (coefficient = 0.65, $P < 0.01$). We observed that the latter remained significant after the exclusion of carbapenems from the list (coefficient = 0.55, $P = 0.01$). Furthermore, we observed that the correlation with the Peterson index was negative (coefficient = -0.52, $P = 0.02$) (Table 2; Fig. 2). Moreover, we found a positive correlation between the resistance rates of the MDR strains and the consumption of carbapenems (coefficient = 0.81, $P < 0.01$) and the proportion of very broad-spectrum antibiotics (coefficient = 0.77, $P < 0.01$). The correlation with the Peterson index was negative (coefficient = -0.81, $P < 0.01$).

In the multiple linear regression analysis performed at the hospital level, neither total antibiotic consumption nor the Peterson index influenced the rate of carbapenem-resistant *P. aeruginosa*. In contrast, the proportion of very broad-spectrum antibiotics was associated with increased resistance rates ($P < 0.01$) (Table 2). This increase was also observed when the MDR strains were included in the model ($P < 0.05$).

DISCUSSION

In the present study, we assessed the relationship between the carbapenem resistance in *P. aeruginosa* and the diversity and level of antibiotic consumption in 20 Swiss hospitals from 2006 to 2010. First, we confirmed a statistically significant correlation between carbapenem use and the rate of *P. aeruginosa* resistance to carbapenems at the hospital level. This was accurate at the regional level as well, as the region of central Switzerland had the lowest

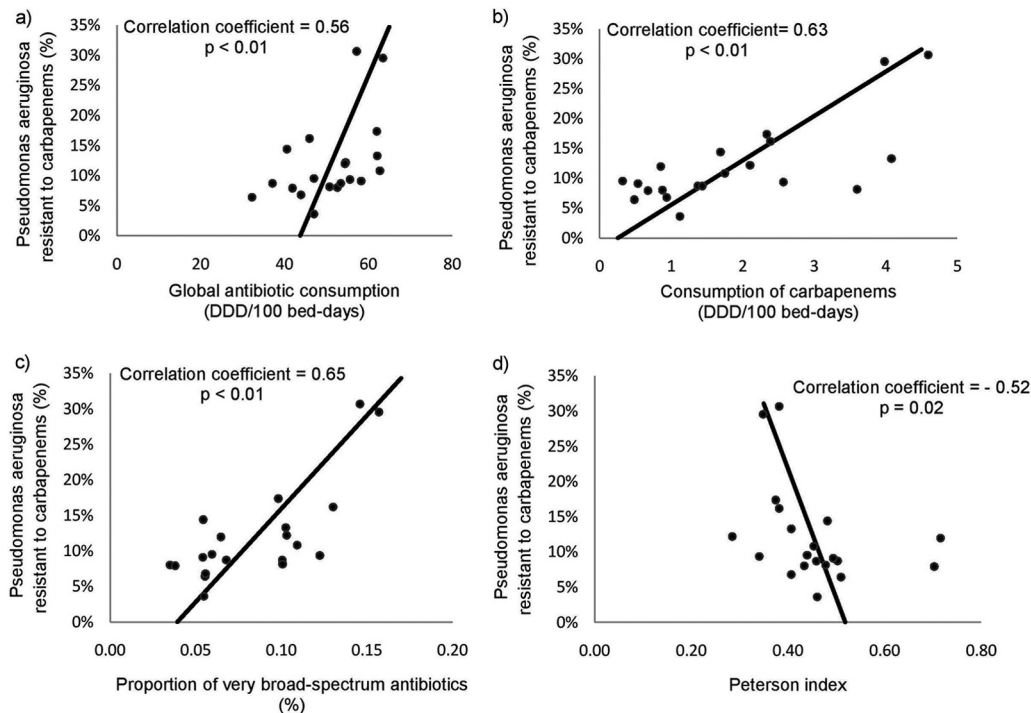


FIG 2 Correlation between the resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems (%) and the global antibiotic consumption (a), the consumption of carbapenems (b), the proportion of very broad-spectrum antibiotics (c), and the Peterson index (d). Each dot represents one of the study hospitals.

carbapenem use and the lowest rate of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* in the country, although the differences were not statistically significant. In addition, the results show that the diversity of the antibiotics used in hospitals might have an impact on the rate of *P. aeruginosa* resistance to carbapenems only or to carbapenems and two other antipseudomonal agents. We observed that (i) a high Peterson index was correlated with a low resistance rate and (ii) the proportion of very broad-spectrum antibiotics was positively correlated with the rate of mono- or multiresistant *P. aeruginosa*. However, these findings were not unequivocal, since the Peterson index was not a significant predictor in the multivariate analysis. The proportion of very broad-spectrum antibiotics might reflect the impact of the use of carbapenems themselves. However, a role of diversity in antibiotics is suggested by the fact that the correlation between the proportion of very broad-spectrum antibiotics and carbapenem resistance remained significant when carbapenems were excluded from this group of antibiotics.

Previous studies described an association between carbapenem resistance in *P. aeruginosa* and the diversity of antibiotic use (12, 13). However, only a few such studies used a multicenter design. In 42 U.S. hospitals, Pakyz et al. found no association between diversity of use, as measured by Simpson's index and the Shannon-Weiner index, and the proportion of resistant pathogens (e.g., fluoroquinolone-, imipenem-, ceftazidime-, or cefepime-resistant *P. aeruginosa*) (14).

Antibiotic stewardship in hospitals is a key strategy for controlling antibiotic resistance. Guidelines for antibiotic stewardship, similar to the ones published by the IDSA-SHEA for U.S. hospitals (15), recommend formulary restriction and mandatory approval by infectious disease specialists for restricted antibiotics as core strategies, based on local antibiotic use and resistance problems. Restrictions to specific antibiotic families (carbapenems in the present case) might have a positive impact on carbapenem resistance. However, the use of alternatives might lead to a shift in resistance profiles (16). Therefore, it might be worthwhile to consider other strategies. Diversification in antibiotic use can help avoid the selection pressure that might result from the use of a restricted list of antibiotics (11). Antibiotic cycling (where the same antibiotic class is prescribed to all the patients in a ward for a given indication during a fixed period) can be a way to achieve diversity in antibiotic use. Mixing antibiotic use (i.e., allowing prescription of different antibiotics or antibiotic classes to consecutive patients for a given indication) is an alternative that might enable the cumbersome logistic difficulties of antibiotic cycling to be overcome. Hence, the latter alternative might be more effective (17). Our results confirm previous publications which demonstrated that diversity of use might minimize the emergence of resistance, especially in *P. aeruginosa* (18, 19).

However, the present study has several limitations. First, its ecologic design focused on the comparison of aggregated data rather than patient-level data, thereby leading to inferences from individual factors (20). Second, we did not include the consumption of carbapenems in the multivariate model. However, this was done intentionally to prioritize the impact of antibiotic diversity in the multivariate analysis while avoiding collinearity of carbapenem use with either the use of all the antibiotics or the proportion of very broad-spectrum antibiotics.

In conclusion, the present multicenter study shows that lower rates of *P. aeruginosa* resistance to carbapenems only or

to carbapenems and other antipseudomonal agents were correlated with a lower consumption of antibiotics in general, and particularly of carbapenems, and with a lower proportion of very broad-spectrum antibiotics. The study also suggests a beneficial impact of diversifying the use of antibiotics. Promoting heterogeneity in antibiotic use, in addition to parsimony, might be a valuable strategy for minimizing the spread of resistance in hospitals.

ACKNOWLEDGMENTS

We recognize the important contribution of the sentinel network participants in providing the data. We thank B. Testa for careful reading of the manuscript.

We declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. 2009. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48:1–12.
- El Solh AA, Alhajhusain A. 2009. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 64:229–238.
- Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. 2007. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 67:351–368.
- Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. 2005. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 18:306–313.
- El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C. 2001. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin. Infect. Dis.* 33:1859–1864.
- Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. 2002. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:2920–2925.
- Rogue AM, Dumartin C, Amadeo B, Venier AG, Marty N, Parneix P, Gachie JP. 2007. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 28:1389–1395.
- Rossolini GM, Mantengoli E. 2005. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.* 11(Suppl 4):17–32.
- Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, Kool JL, Sprenger MJ, Degener JE. 2002. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.* 8:278–282.
- World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2011. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 14th ed. World Health Organization, Oslo, Norway.
- Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, Hernandez P, Canadell L, Rello J. 2011. Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms. *Chest* 140:643–651.
- Goel N, Watal C, Oberoi JK, Raveendran R, Datta S, Prasad KJ. 2011. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. *J. Antimicrob. Chemother.* 66:1625–1630.
- Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. 2005. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991–2003 at a university hospital in Taiwan. *Int. J. Antimicrob. Agents* 26:463–472.
- Pakyz A, Powell JP, Harpe SE, Johnson C, Edmond M, Polk RE. 2008. Diversity of antimicrobial use and resistance in 42 hospitals in the United States. *Pharmacotherapy* 28:906–912.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. 2007. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 44:159–177.
- Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ. 2010. Nation-

- wide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 65:576–580.
17. Bal AM, Kumar A, Gould IM. 2010. Antibiotic heterogeneity: from concept to practice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1213:81–91.
 18. Bennett KM, Scarborough JE, Sharpe M, Dodds-Ashley E, Kaye KS, Hayward TZ, III, Vaslef SN. 2007. Implementation of antibiotic rotation protocol improves antibiotic susceptibility profile in a surgical intensive care unit. *J. Trauma* 63:307–311.
 19. Brown EM, Nathwani D. 2005. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J. Antimicrob. Chemother.* 55:6–9.
 20. Morgenstern H. 1995. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu. Rev. Public Health* 16:61–81.