

Bon usage des antibiotiques

Les recettes efficaces en France

P. Lesprit

Infectiologie transversale, Service de Biologie Clinique

Hôpital Foch



Problèmes, objectifs et moyens

- Trop d'antibiotiques prescrits (ville 90%, ES 10%), 25-50% de prescriptions inappropriées
- Les objectifs sont donc de moins et mieux prescrire
- Nombreux moyens disponibles :
 - Education
 - Avis sollicités par les prescripteurs
 - Avis non sollicités (pharmacie, microbiologie)

14^e Conférence de Consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ?

Qualité = préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient.

Mercredi 6 mars 2002 – Institut Pasteur, Paris

sous le Patronage du Ministère Délégué à la Santé,

2002 = 18 ans !

3. QUESTION 2 – LES SOLUTIONS POSSIBLES, QUI POUR FAIRE QUOI ? OUTILS, PROCÉDURES ET PARTENAIRES

L'élaboration, la mise à disposition et l'utilisation de référentiels, l'application de recommandations, l'exploitation des informations utiles et l'organisation d'actions de formation doivent contribuer à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins. Les partenaires sont multiples. Ils doivent être intégrés dans une démarche multidisciplinaire que coordonne une structure spécifique, la Commission des anti-infectieux.

Infectious Diseases Society of America and the
Society for Healthcare Epidemiology of America
Guidelines for Developing an Institutional Program
to Enhance Antimicrobial Stewardship

- **Equipe multidisciplinaire**

Collaboration avec la pharmacie et l' EOH
Soutien de l'administration
Programme qualité et sécurité du patient

- **Deux types de stratégies**

Audit prospectif avec intervention et retour au prescripteur
Restriction et validation des prescriptions

- **Autres mesures**

Education
Guides
Désescalade
Relais oral

What is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Pre-Prescription Authorization or Post-Prescription Review with Feedback?

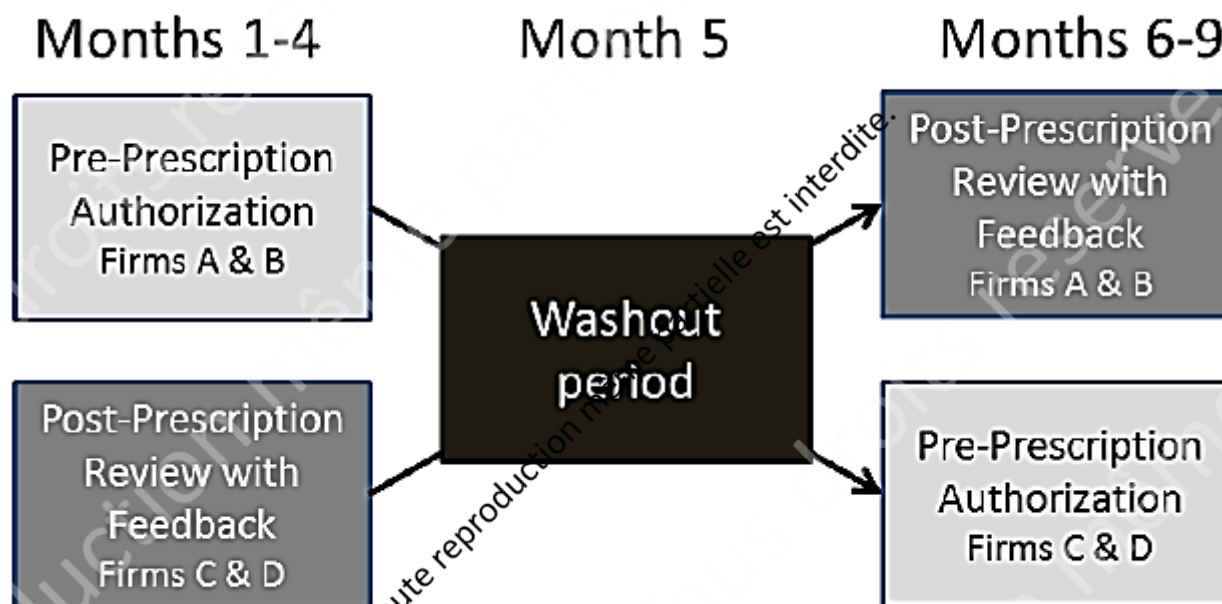


Figure 2: Study design comparing antibiotic use among providers receiving pre-prescription authorization versus post-prescription review with feedback antibiotic stewardship strategies

What is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Pre-Prescription Authorization or Post-Prescription Review with Feedback?

Figure 3

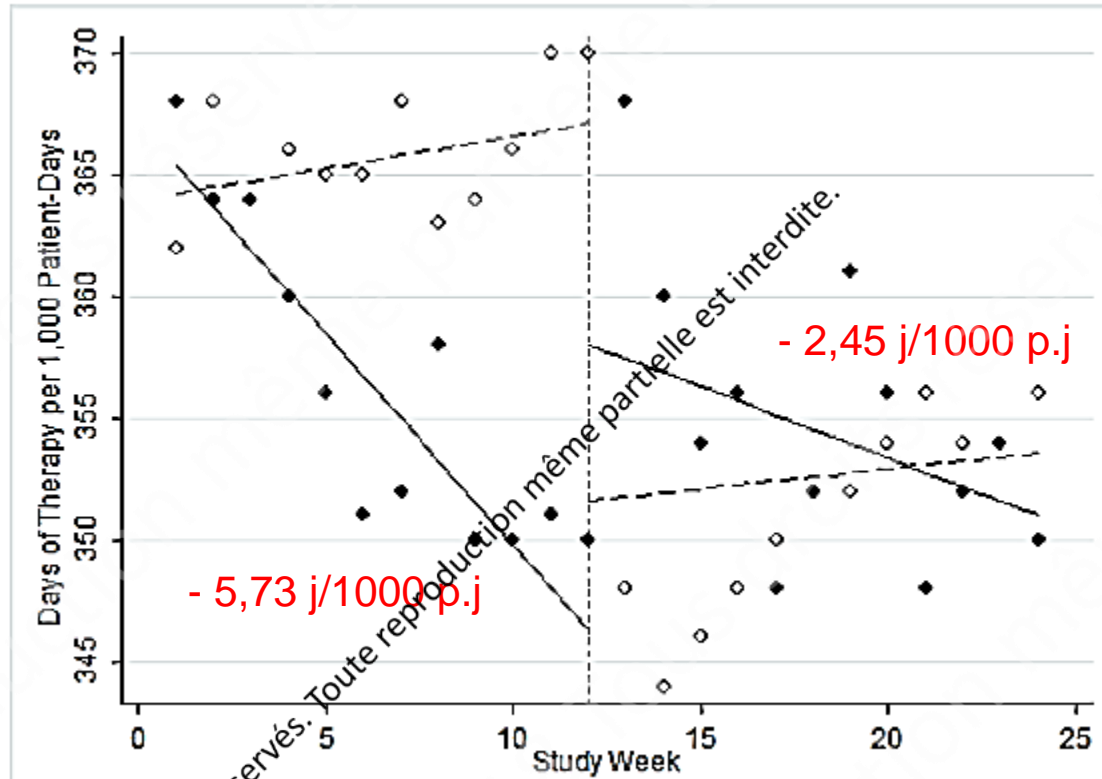


Figure 3: Time-series analyses comparing days of antibiotic therapy per 1,000 patient-days during the study period. Dotted line indicates pre-prescription authorization and solid line indicates post-prescription review with feedback. Dotted vertical line represents the wash-out period, during which antibiotics were not adjudicated.

Réévaluation systématique de l'antibiothérapie à J3

	Intervention group* (n=376)	Control group (n=377)	P
ATB modification (%)			
■ Any	288 (76.6)	97 (25.7)	<.001
■ Stopping therapy	78 (20.7)	15 (0.4)	<.001
■ Shortening duration	97 (24.2)	24 (6.3)	<.001
■ De-escalating	90 (23.9)	9 (0.2)	<.001
■ Oral switch	57 (15.2)	47 (12.4)	0.28
■ Other	66 (17.5)	24 (6.3)	<.001

* Compliance rate was 85.0%

Sans impact clinique négatif

	Intervention group (n=376)	Control group (n=377)	P
Length of stay, median (IQR)			
Overall	15 (9-25)	15 (9-27)	0.95
Community-acquired inf.	5 (3-10)	6 (3-14)	0.06
In-hospital mortality (%)	37 (9.8)	38 (10.1)	0.91
ICU admission within 7 days (%)	7 (1.9)	6 (1.6)	0.78
New course of antibiotic therapy (%)	17 (4.5)	25 (6.6)	0.21
Antibiotic treatment for relapsing infection (%)	13 (3.4)	30 (7.9)	0.01

Contrôle de la prescription des carbapénèmes

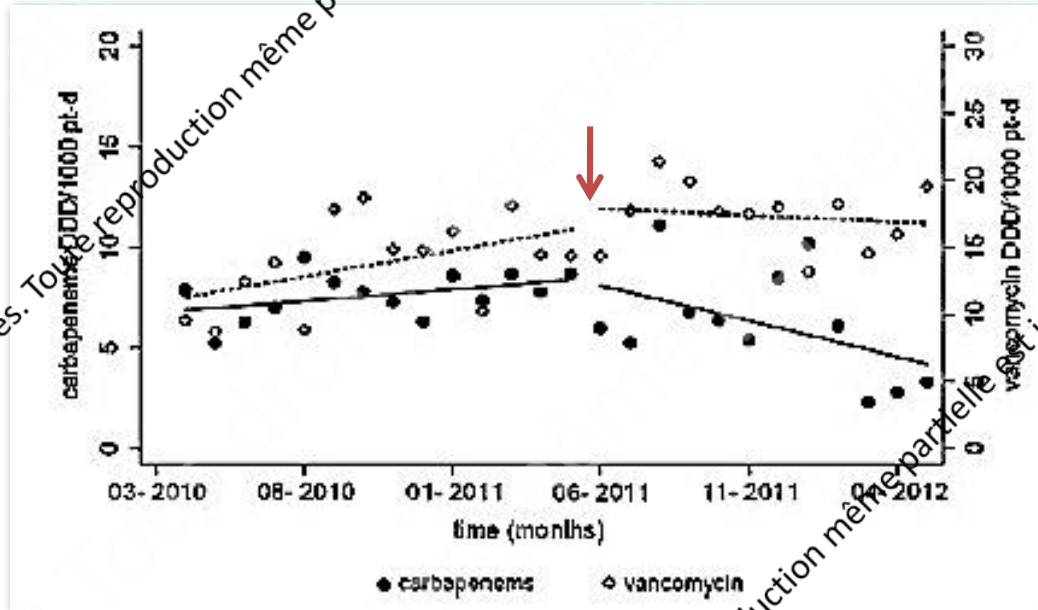


Fig. 1 Intervention effect on carbapenems and vancomycin consumptions. Carbapenems consumption is represented by *filled symbols* and vancomycin consumption is represented by *open symbols*. Consumption trends are represented by *lines*. The diffusion period was from May to July 2011. Only carbapenems consumption was affected by the intervention with a direct and sustained decreasing effect: (1) change in mean (-1.66 DDD/1,000 pt-d, $p=0.048$) corresponding to the global consumption change between the pre- and intervention periods; (2) change in level (-5.34 DDD/1,000 pt-d, $p=0.049$) corresponding to the consumption change at the start of the intervention; (3) change in slope (-2.66 DDD/1,000 pt-d, $p=0.02$) corresponding to the consumption change during the intervention period

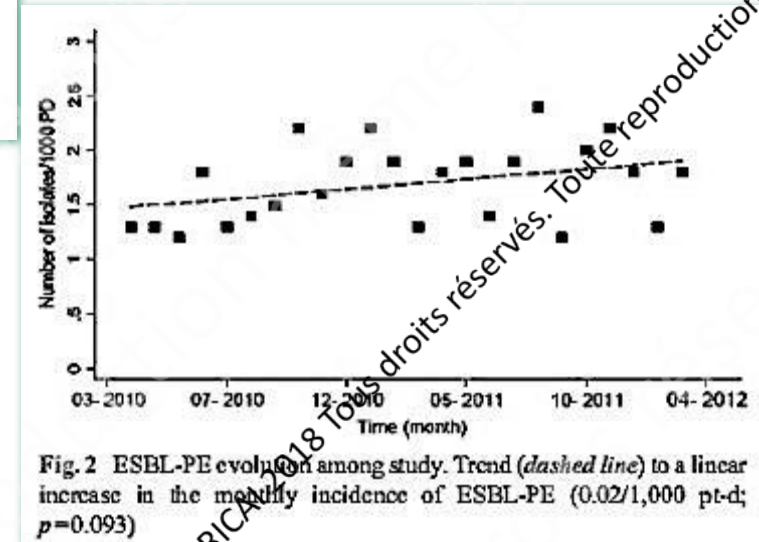


Fig. 2 ESBL-PE evolution among study. Trend (*dashed line*) to a linear increase in the monthly incidence of ESBL-PE ($0.02/1,000$ pt-d; $p=0.093$)

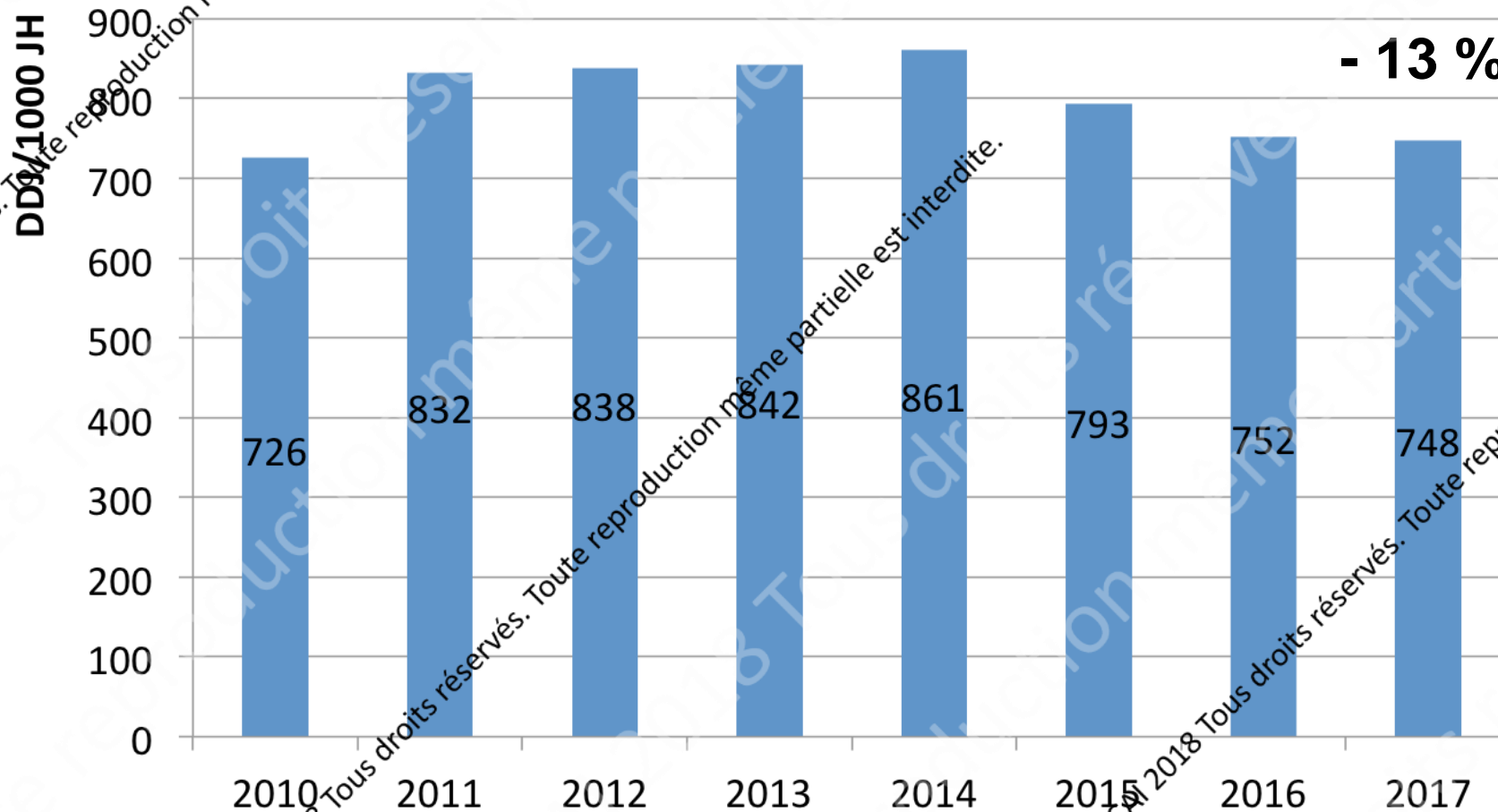
Réévaluation des prescriptions de carbapénèmes


Réévaluation	Globale, nb (%)	Service, nb (%)	Référent, nb (%)
Désescalade*	176 (52.2)	63 (18.7)	113 (33.5)
Réduction durée	24 (7.1)	0 (0)	24 (7.1)
Relai per-os	20 (6.0)	15 (14.5)	5 (1.5)
Arrêt	51 (15.1)	32 (9.5)	19 (5.6)
Autre	7 (2.1)	0 (0)	7 (2.1)
Total	258 (76.6)	95 (28.2)	163 (48.4)

* céfoxitine, céfotaxime/ceftriaxone, céfépime, n=83 (47.2%); pip/taz, n= 48 (27.3%)

76.6% de modifications thérapeutiques, délai médian de 2 jours [1;4]

Consommation globale



- 13 % 

En 2017, 7 doses et demi d'antibiotiques pour 10 journées d'hospitalisation 

Cessation of screening for intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a low-endemicity intensive care unit with universal contact precautions

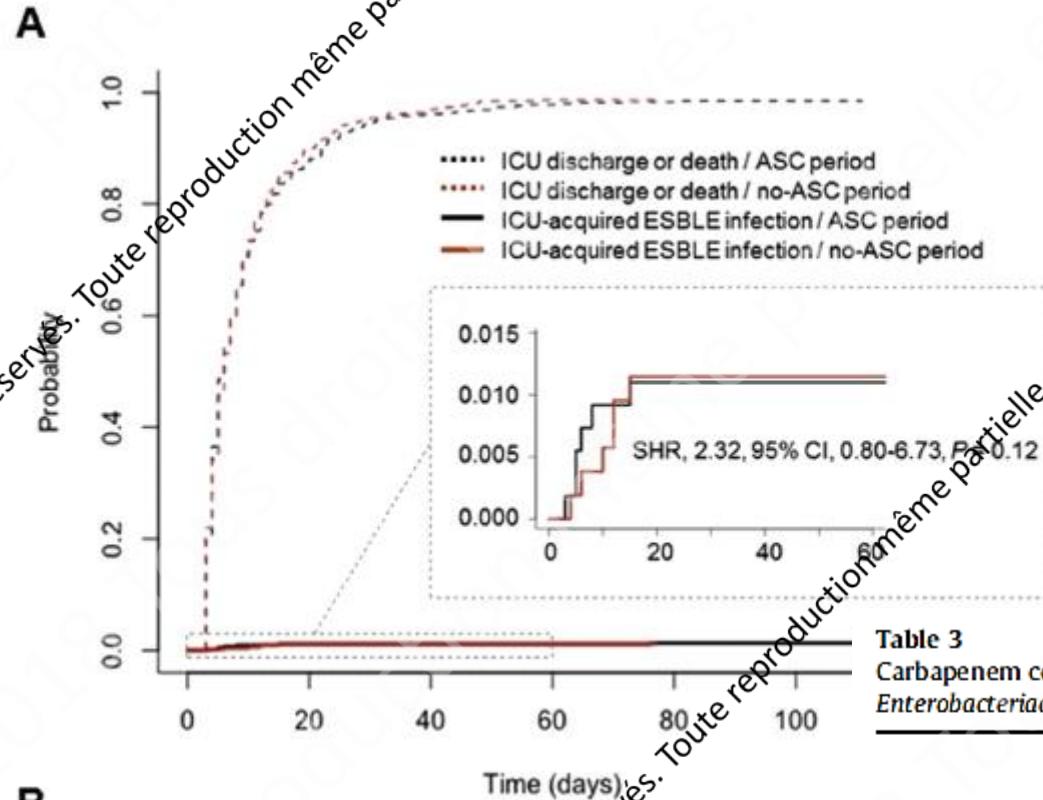


Table 3
Carbapenem consumption according to extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* status and study periods

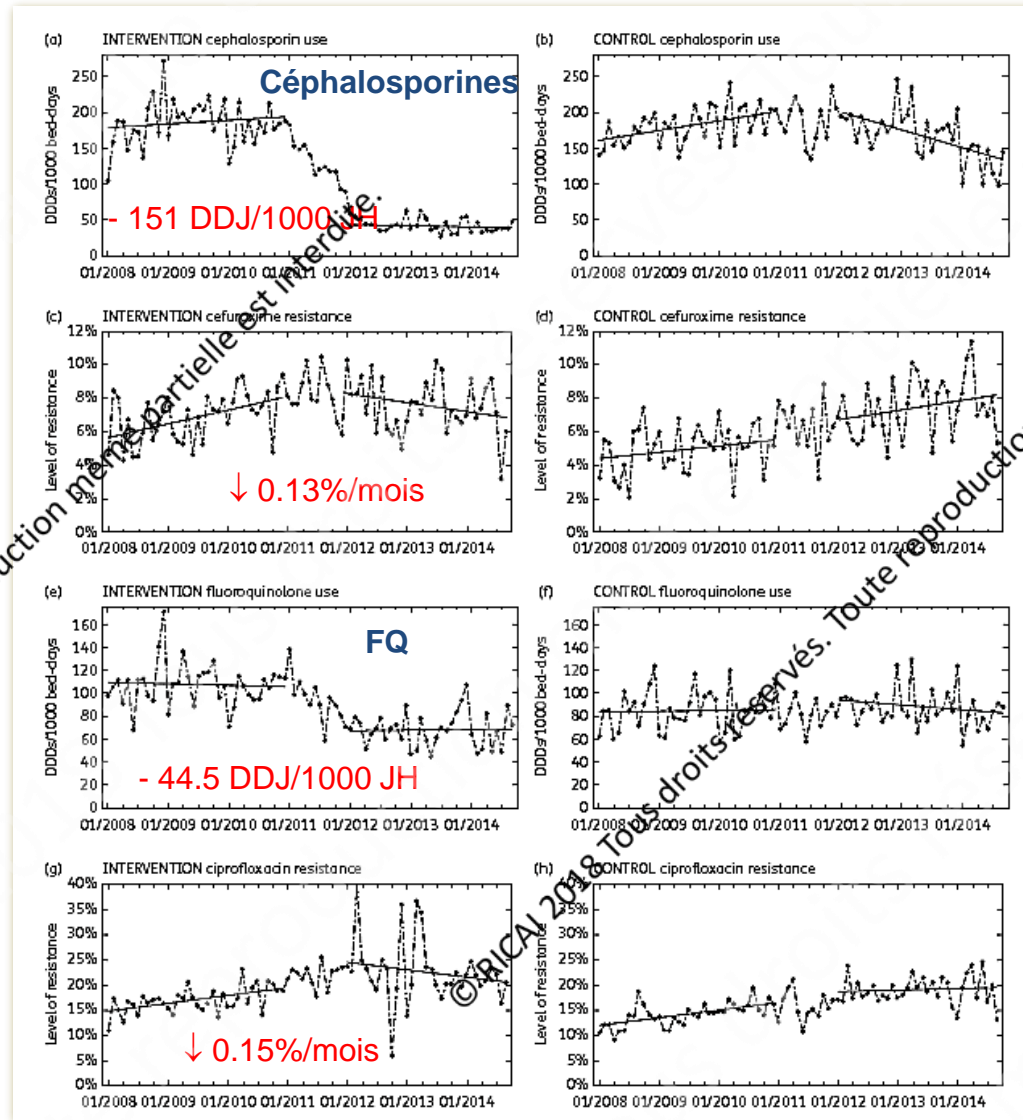
	Carbapenem-days per 1000 patient-days		p value
	ASC period	No-ASC period	
All patients	81.5 (383/4823)	63.3 (355/5608)	0.03
No ICU-acquired ESBL-E infection			
Overall	75.0 (353/4705)	61.9 (315/5088)	0.01
No ESBL-E carriage	66.0 ^a (281/4260)	—	—
ESBL-E carriage	161.8 ^b (72/445)	—	—
ICU-acquired ESBL-E infection	339.0 (40/118)	273.1 (142/520)	0.15

Exemple au Danemark : contrôle de la résistance aux antibiotiques

- EMA, dispensation contrôlée et audits
- Intervention sur céphalosporines et fluoroquinolones

Hôpital intervention

Hôpital témoin



Impact d'un programme de BUA en réanimation : collaboration réanimateurs/infectiologue/microbiologiste

- Réanimation hôpital de Melun
- Etude avant/après sur 8 ans
- Méthodes :
 - Protocole antibiothérapie
 - Restriction C3G/FQ/carbapénèmes
 - Revue hebdomadaire des prescriptions (+ avis)
- Objectifs : croiser données consommations et résistance

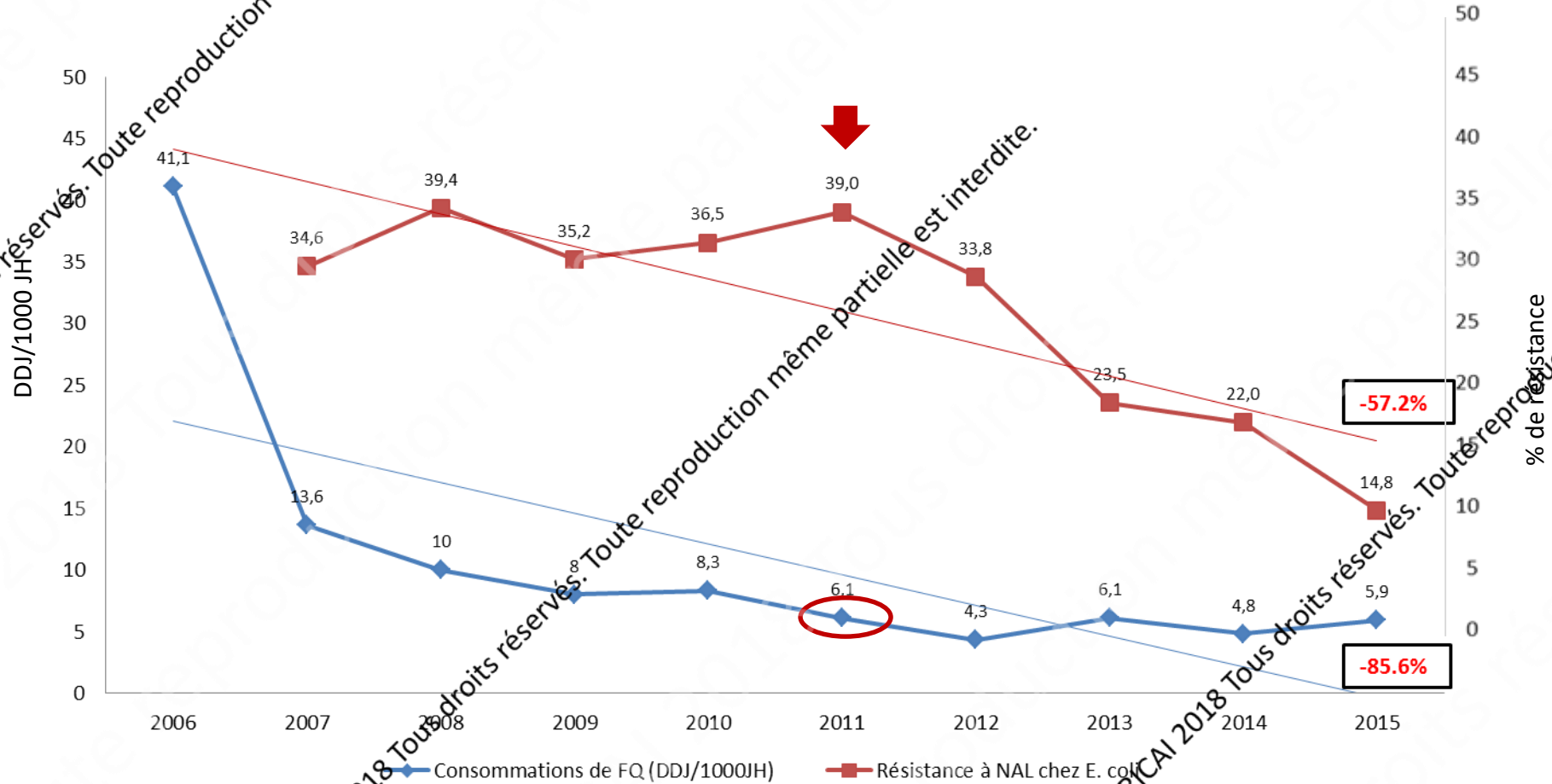
Impact d'un programme de BUA en réanimation

Consommations ATB DDJ/1000 JH				
	Avant	Après	Δ	p
Péni.	247	439	+77	<.001
P + inh	280	482	+72	<.001
C3G	160	80	-49	<.001
C4G	3	4	+25	1
CP	34	14	-57	<.001
Ctx	45	124	+172	<.001
M	78	289	+266	<.001
FQ	146	21	-85	<.001
AG	75	80	+5	0,12
GP	55	19	-65	<.001
Total	1218	1637	+34	

Résistance bactérienne			
	Avant	Après	p
<i>P. aeruginosa</i>			
	110	119	
Coz	39 (35%)	13 (11%)	<.001
Imp	31 (28%)	8 (15%)	<.001
Cipro	66 (60%)	19 (16%)	<.001
Amk	34 (31%)	1 (1%)	<.001
Entérobactéries groupe 3			
	57	108	
Norflo	18 (32%)	16 (15%)	0,011
AmpC	24 (42%)	25 (24%)	0,011

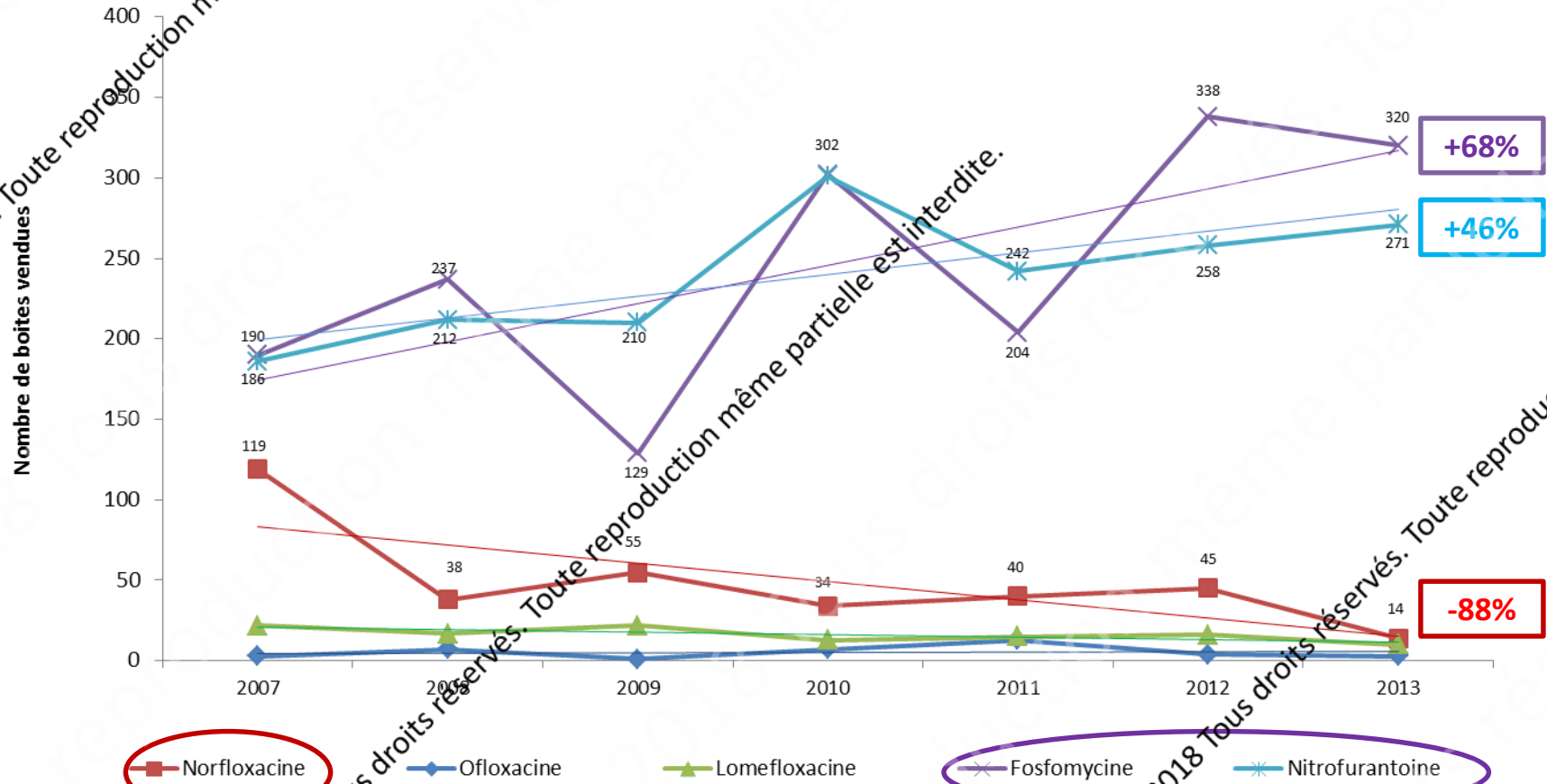
Epargne des FQ : hôpital local français

Evolution des consommations et de la résistance de FQ au CH de Morteau



Impact sur la ville

Evolution des consommations d'ATB en ville



Impacts et raisons du succès

- **Impacts :**

- Etablissement devenu le – consommateur en FQ de la région (-86%)
- Réduction importante de la résistance à l'acide nalidixique chez *E. coli* (-57%)
- Baisse importante du nombre d'ECBU (-62%)

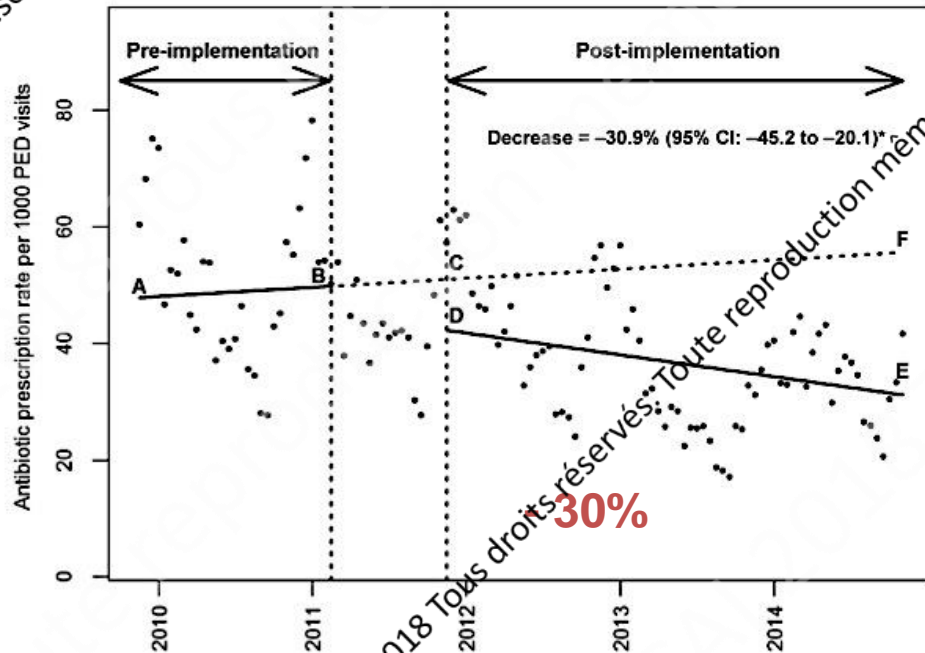
- **Forte implication des praticiens de l'établissement :**

- **Participation des médecins aux réunions de la CAI**
- **Validation pharmaceutique quotidienne par le pharmacien**, avis en cas de non-conformité et recueil des prescriptions non conformes pour EPP
- **Rôle de l'infectiologue du CPIas** qui a participé à la rédaction du guide, à ses mises à jour, et aux réunions de la CAI et aux EPP
- **Rôle du biologiste dans le suivi et le rendu de l'évolution de l'écologie bactérienne**

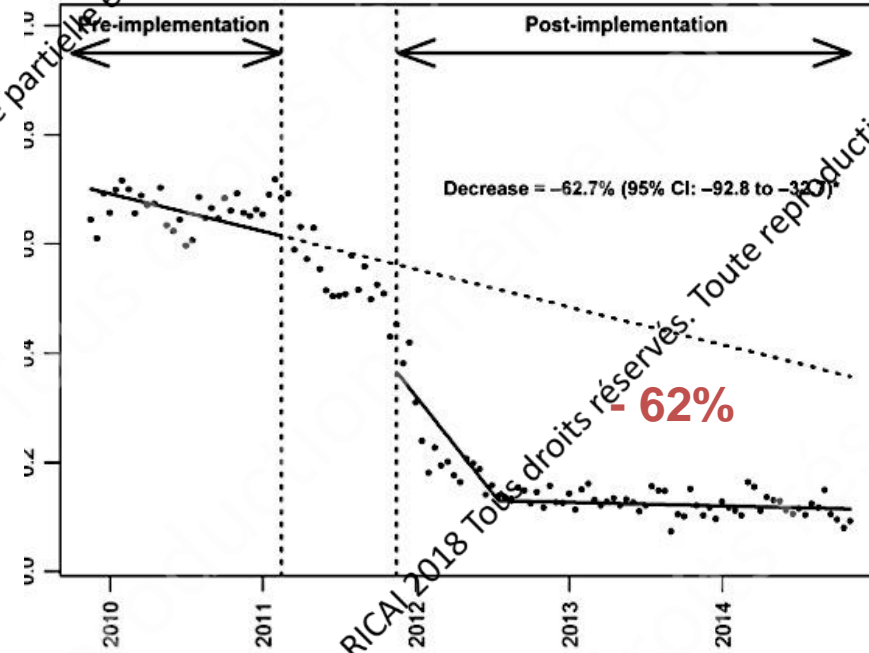
Recommandations infections respiratoires, urgences pédiatriques

- **Recommandations nationales -> locales**
- **Implication des services**
- **Retour aux prescripteurs**

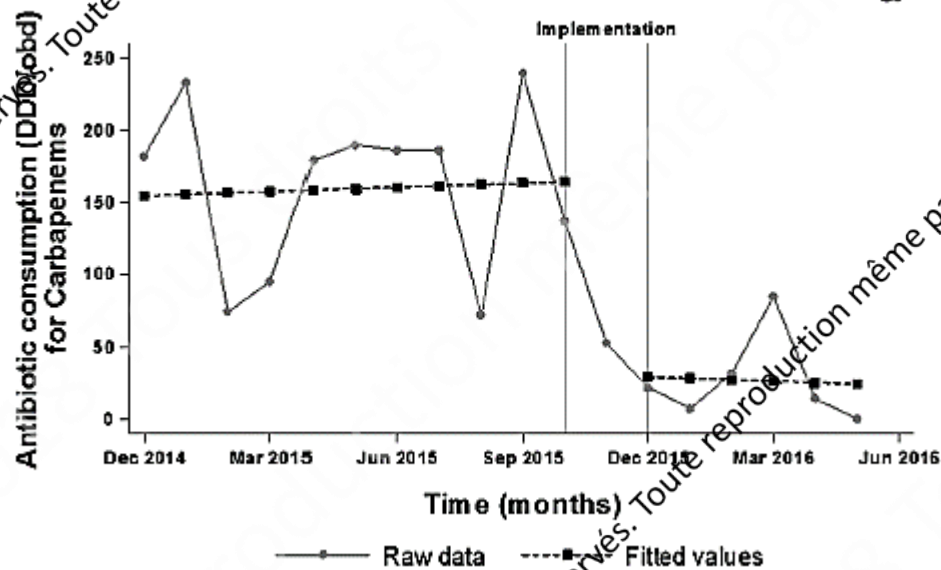
Tous les antibiotiques



Antibiotiques spectre large



De-escalation and discontinuation strategies in high-risk neutropenic patients: an interrupted time series analyses of antimicrobial consumption and impact on outcome



d

First-line empirical treatment, flow chart applicability and acceptance, and SART^{***}, n = 100 febrile neutropenia episodes

First-line empirical antibiotic treatment	
- Cefepime-containing regimens	63
- Piperacillin/tazobactam-containing regimens	17
- Cefotaxime-containing regimens	16
- Imipenem-containing regimens	4
- Combinations	27
- Combinations containing vancomycin	14
Antibiotic discontinuation, (acceptance rate %)	
- Applicable [FUO]	58 (40) (89)
- Not applicable	20 (100)
Antibiotic de-escalation, (acceptance rate %)*	
- Anti-Gram-positive agent discontinuation	20 (95)
- Reduction of beta-lactam spectrum	20 (95)
- Discontinuation of another companion antibiotic	8 (88)

Exemple en Italie : meilleure prise en charge du sepsis aux urgences

	Pre	Post	p
N	195	187	
Avis	15 (7,7%)	187 (100%)	
Compliance*	9 (4,6%)	59 (32%)	<0,001
ATB appropriée	58 (30%)	148 (79%)	<0,001
Modification antibiothérapie	86 (44%)	110 (59%)	0,004
Mortalité J14	77 (39%)	53 (29%)	0,02

* Survival Sepsis Campaign bundle

Mais moyens ... hôpital 1420 lits; 13 IDP, 24/24 7 jours sur 7

Formation aux urgences

	Avant	Après	P
N prescriptions	600	600	
Pertinente et conforme	55,7%	66,8%	< 0,001
Pertinente	89,2%	89,8%	0,779
Pertinente + molécule conforme	81,7%	87,9%	0,005
Pertinente + molécule + posologie conformes	79,3%	88,0%	< 0,001

Impact de l'implémentation d'un kit de bon usage en EHPAD

- Etude prospective mono centrique
- 1^{ère} phase « éducative »

Formation soignants

Action usagers

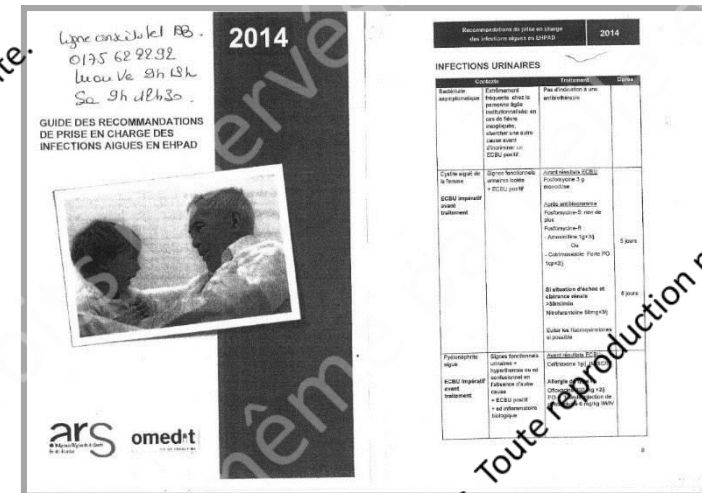
Actions sur les prescripteurs

- 2^{ème} phase « éducative renforcée »

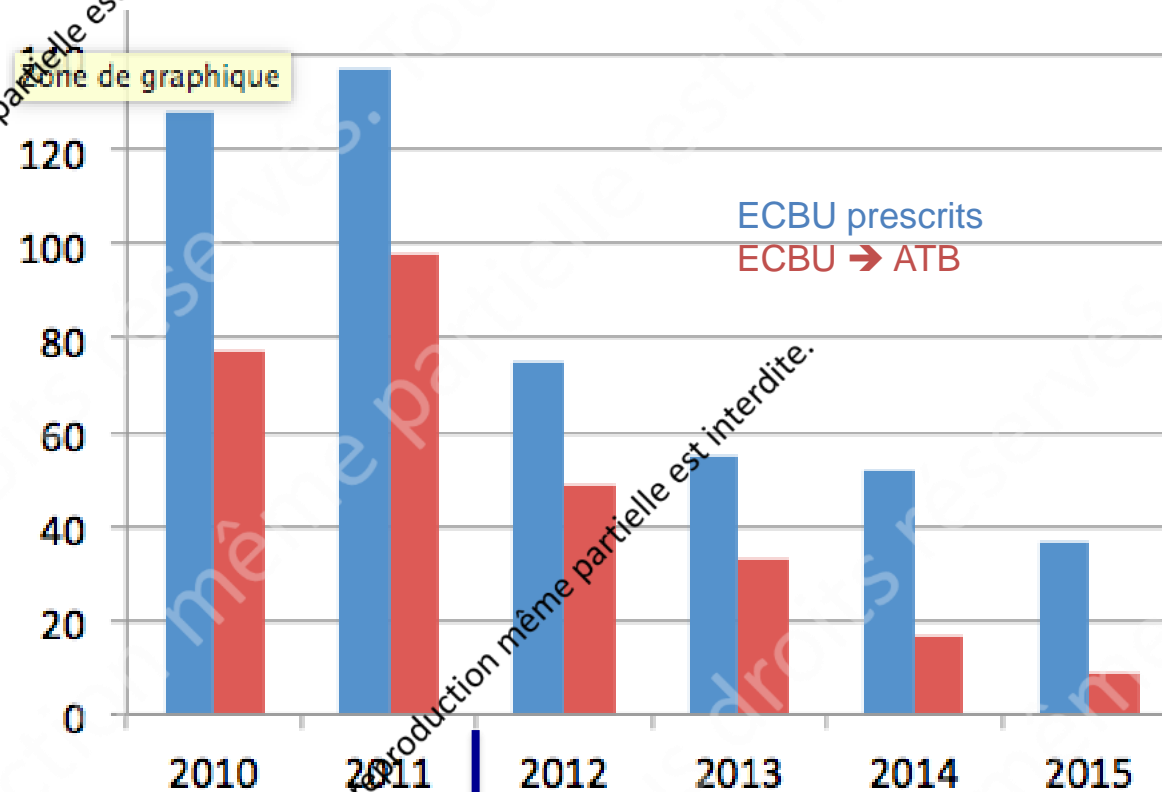
Nouvelle formation infirmières

Contact individuel avec les « outliers »

Recommandation jointe au résultat de l'ECBU



Résultats : prescriptions d'ECBU et antibiothérapie



Phase 1

- Nombre ECBU divisé par 2
- Durée traitement : 11 j → 6 j
- FQ : 36 %
- Choix molécule conforme 33%
- Durée conforme 10%

Phase 2

- Choix molécule conforme 50 %
- Durée conforme 66 %

The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better”

Brad Spellberg, MD

Table. Infections for Which Short-Course Therapy Has Been Shown to Be Equivalent in Efficacy to Longer Therapy

Disease	Treatment, Days	
	Short	Long
Community-acquired pneumonia ¹⁻³	3-5	7-10
Nosocomial pneumonia ^{6,7}	≤8	10-15
Pyelonephritis ¹⁰	5-7	10-14
Intraabdominal infection ¹¹	4	10
Acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD ¹²	≤5	≥7
Acute bacterial sinusitis ¹³	5	10
Cellulitis ¹⁴	5-6	10
Chronic osteomyelitis ¹⁵	42	84

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

JAMA Internal Medicine September 2016

La majorité des infections courantes peuvent être traitées ≤ 7 jours

Exemple en Espagne : impact clinique et écologique

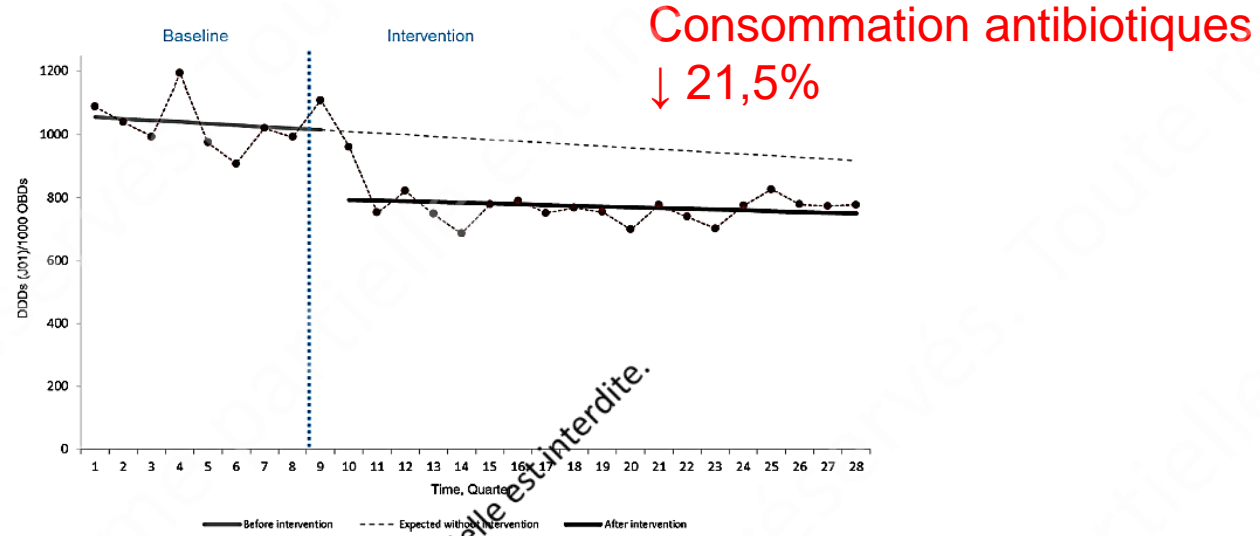


Figure 1. Changes in antibiotic consumption. ATC group J01 (antibacterials for systemic use); DDDs, defined daily doses; OBDs, occupied bed days.

Mortalité bactériémies BMR

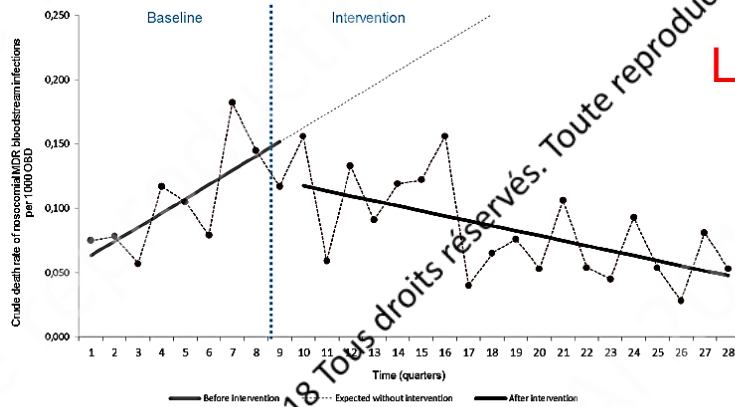


Figure 4. Changes in crude death rate for hospital-acquired multidrug-resistant (MDR) bacterial bloodstream infections (BSIs). OBDs, occupied bed days.

Incidence bactériémies BMR et candidémies

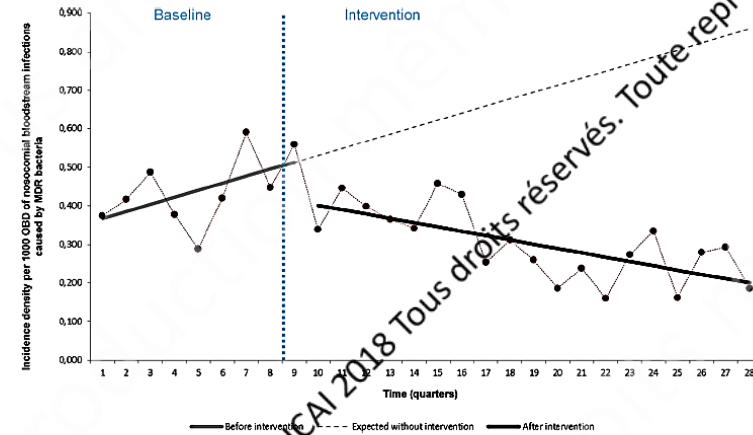


Figure 2. Impact on incidence of hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant (MDR) bacterial bloodstream infections (BSIs). OBDs, occupied bed days.

#O1126

28th **ECCMID** Madrid, Spain
21 – 24 April 2018

Effectiveness of three days of beta-lactam antibiotics for hospitalized community-acquired pneumonia: a randomized non-inferiority double-blind trial

A.Dinh¹, J. Ropers¹, B. Davido¹, C. Duran¹, L. Deconinck¹, M. Matt¹, O. Senard¹, A. Lagrange², V. De Lastours³, F. Bouchand⁴, V. Delcey⁵, D. Benhamou⁶, V. Vitrat⁷, F. Rouselot, M.-C. Dombret⁸, B. Renaud⁹, Y.-E. Claessens¹⁰, J. Labarère¹¹, J.-P. Bedos¹², Ph. Aegerter¹³, A.-C. Crémieux¹⁴, The PTC Study group

¹Infectious disease unit, R. Poincaré University Hospital, APHP, UVSQ, Garches, France; ²Pneumology department, Pontoise Hospital, Pontoise, France; ³Internal medicine department, Beaujon University Hospital, APHP, Cléry, France; ⁴Pharmacy, R. Poincaré University Hospital, APHP, UVSQ, Garches, France; ⁵Internal medicine department, Lariboisière hospital, APHP, Paris, France; ⁶Pneumology department, Bois-Guillaume University Hospital, Rouen, France; ⁷Internal medicine, Annecy Hospital, Annecy, France; ⁸Pneumology department, Bichat University Hospital, APHP, Paris, France; ⁹Emergency department, Cochin University Hospital, APHP, Paris, France; ¹⁰Emergency department, Princesse Grace Hospital, Monaco; ¹¹Epidemiology unit, Grenoble University Hospital, Grenoble, France; ¹²ICU, André Mignot Hospital, Versailles, France; ¹³Clinical research unit, A. Paré University Hospital, APHP, UVSQ, B.-Billancourt, France; ¹⁴Infectious disease department, Saint-Louis University Hospital, APHP, Paris, France

Patients et méthodes

- Etude multicentrique de non infériorité
- Comparaison de 2 durées d'antibiothérapie : 5 j vs. 8 j
- Age \geq 18 ans
- Hospitalisation pour pneumonie aiguë communautaire
- Réponse clinique après 3 jours d'antibiothérapie par une β -lactamine
- Immunocompétents

Evolution à J15

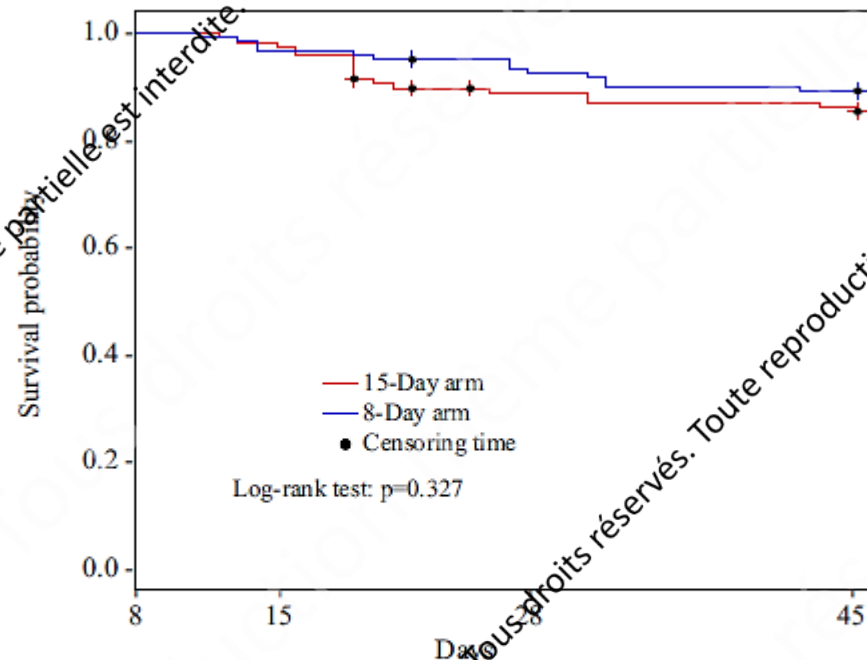
	ATB 3 jours	ATB 8 jours	95% CI
ITT, n	156	152	
Guérison à J15	109 (69.9%)	93 (61.2%)	[-1.09%; 20.55%]
Per protocole, n	136	131	
Guérison à J15	103 (75.7%)	90 (68.7%)	[-2.07%; 20.43%]

Non infériorité démontrée !
3 jours n'est pas inférieur à 8 jours

Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial

Take-home message

This multicentre prospective randomised study evaluated the efficacy and safety of an 8-day course of antibiotic therapy in ICU patients treated for postoperative intra-abdominal infections. This regimen substantially reduced antibiotic exposure and no clinical benefit was observed when treatment was extended to 15 days.



Number at risk (number censored)

8-Day arm	120 (0)	118 (0)	111 (1)	107 (100)
15-Day arm	116 (0)	114 (0)	101 (3)	97 (92)

Fig. 3 Kaplan-Meier curves of the probability of survival from randomisation to day 45 according to treatment arm

- Algorithme d'aide à la prescription dans les IU
- 1445 médecins inscrits sur 10 mois, 11 470 recours
- Prescription par pathologie

Cystite simple : fosfomycine 44%, pivmécillinam 40%

Cystite à risque de complication : nitrofurantoïne 52%, fosfomycine 18%

Pyélonéphrite simple : FQ 77%

- Choix de l'ATB = 1^{ère} proposition de l'algorithme 69%



Original article

Proposal for shorter antibiotic therapies

Propositions pour des antibiothérapies plus courtes

C. Wintenberger^a, B. Guery^b, E. Bonnet^c, B. Castan^d, R. Cohen^e, S. Diamantis^f, P. Lesprit^g,
L. Maulin^h, Y. Péanⁱ, E. Peju^j, L. Piroth^j, J.P. Stahl^k, C. Strady^l, E. Varon^m, F. Vuotto^b,
R. Gauzit^{n,*}, Recommendation Group of the SPILF

Suggested treatment durations:

- ≤ 24 hours:
 - digestive perforation, with surgery,
 - non-perforated appendicitis, with surgery,
 - uncomplicated cholecystitis, with surgery performed within 24 hours;
- 3 days:
 - localized community-acquired peritonitis, with surgery or drainage¹,
 - angiocholitis, with drainage,
 - acute diarrhea requiring antibiotic therapy;
- 4 days: generalized community-acquired peritonitis, with surgery or drainage¹;

Abandonner les fourchettes de durée

Propositions -> recommandations ?

Are infection specialists recommending short antibiotic treatment durations? An ESCMID international cross-sectional survey

Gabriel Macheda¹, Oliver J. Dyar², Amandine Luc³, Bojana Beovic^{4,5}, Guillaume Béraud^{6–8}, Bernard Castan⁹, Rémy Gauzit¹⁰, Philippe Lesprit¹¹, Pierre Tattevin¹², Nathalie Thilly^{3,11} and Céline Pulcini^{1,13*} on behalf of ESGAP and SPILF



Conclusions: The majority of infection specialists currently do not advise the shortest possible duration of antibiotic therapy to prescribers. Promoting short durations among these experts is urgently needed.

	2016	2018	p
Durée fixe	35/165 (21%)	123/160 (77%)	
Durée courte	69/150 (46%)	105/147 (71%)	< 0,001



Bactériémies à entérobactéries, hôpital Foch

	Contrôle	Test rapide	P
N	42	41	
Sepsis/choc	13 (31%)	8 (20%)	0,51
Urosepsis	22 (52%)	23 (56%)	1
C3G-R	8* (19%)	5** (12%)	0,54
Avis infectiologue	25 (59%)	29 (70%)	0,36
Délai identification	47 [42-53]	22 (20-27)	< 0,001
ATB efficace J0	31 (74%)	34 (83%)	0,43
ATB appropriée J0	23 (55%)	29 (71%)	0,17
Mortalité	4 (10%)	2 (5%)	0,67
Durée séjour	10 [6-16]	7 [5-12]	0,27

ATB efficace à J0 = * 3/8, ** 5/5

- Utilisation ciblée sur les patients à risque : concertation avec le microbiologiste +++
 antécédent de colonisation/IU à EBLSE < 6 mois; amox-clav/C3G-C3G/FQ < 6 mois;
 hospitalisation < 3 mois; choc septique; traitement par carbapénème

Conclusions

- Les recettes existent depuis longtemps
- Les appliquer
- Les valoriser
- Travail à long terme, multidisciplinaire et impliquant les prescripteurs de ville et des établissements de santé