

Référent Antibiotiques

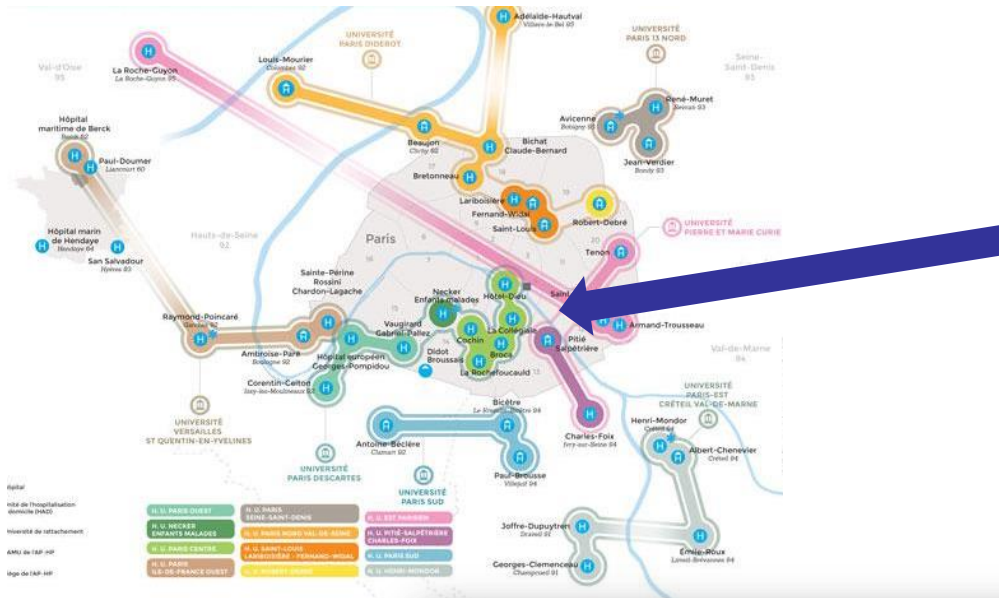
Retour d'expérience Hôpitaux Universitaires Paris Centre – Cochin

Solen Kernéis

Equipe Mobile d'Infectiologie

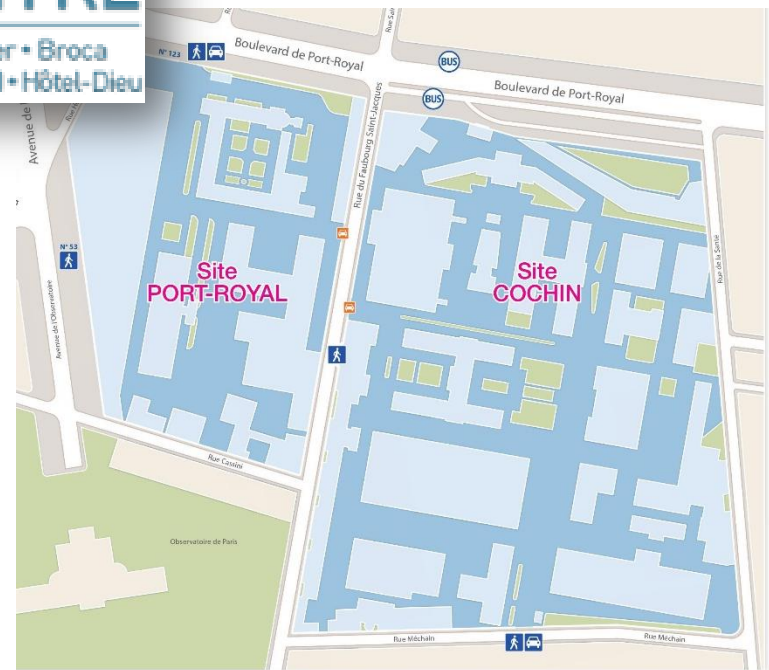
Université Paris Descartes - Hôpitaux Universitaires Paris Centre - B2PHI Pasteur

Séminaire DESC 2 avril 2019



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS CENTRE

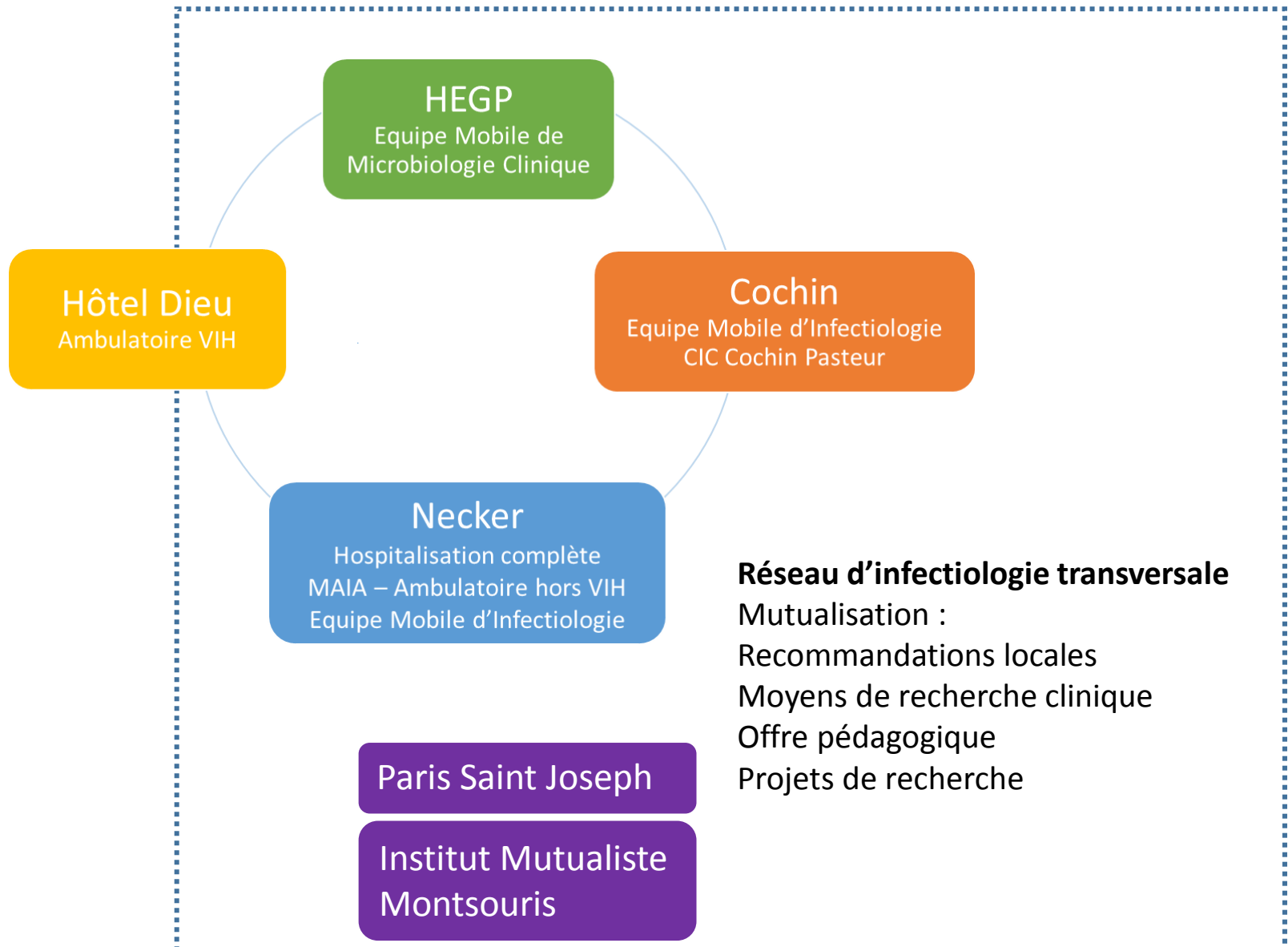
Cochin • Port-Royal • Tarnier • Broca
La Collégiale • La Rochefoucauld • Hôtel-Dieu



Chiffres clés

1500 lits
 51 services, 3 réanimations, 3 USI
 5300 naissances par an
 7200 professionnels de santé dont
 1300 personnels médicaux

Projet d'Infectiologie aphp.5



Microbiologie
(bactério, viro, parasito)

**Equipe Mobile d'Infectiologie
HUPC**

3 spécialistes en maladies infectieuses
1 interne
1 étudiant en médecine

Pharmacie
hospitalière

Pharmacologie
clinique

Equipe
Opérationnelle
d'Hygiène



Commission des
anti-infectieux
(COMAI)

Comité de Lutte
contre les infections
nosocomiales
(CCLIN)

Services cliniques (HUPC + Etablissements extérieurs)

Conseil diagnostique et thérapeutique en infectiologie (infections complexes, multi-résistance, médecine des voyages, immunodéprimés, accidents d'exposition au sang...)

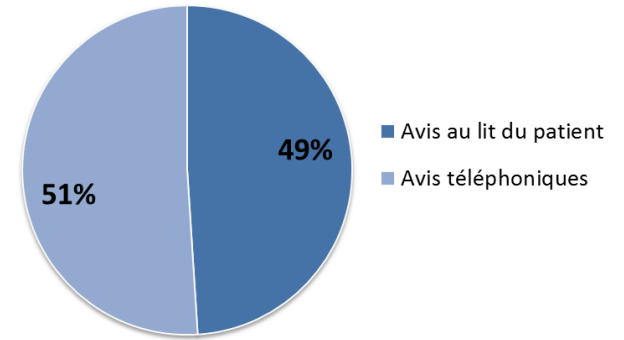
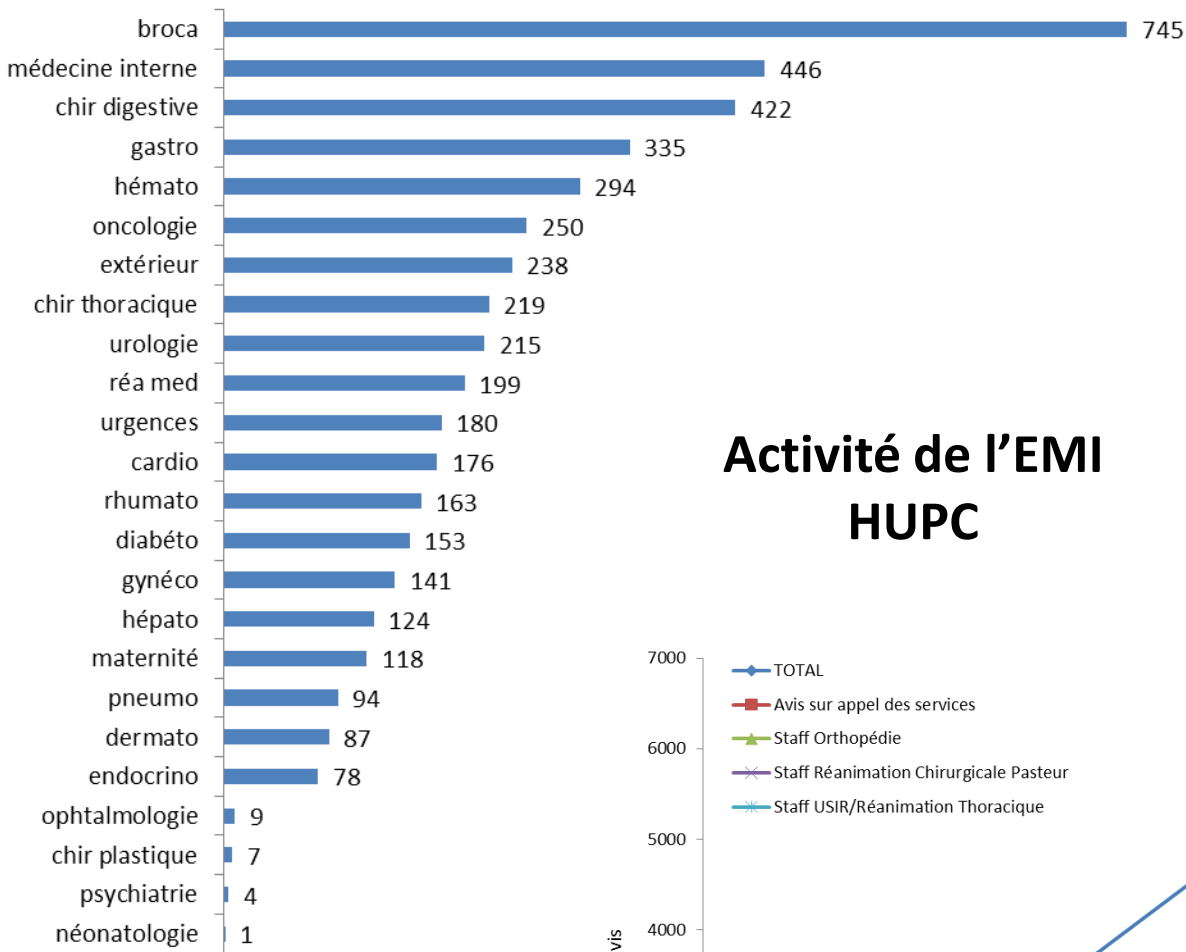
Equipe Mobile d'Infectiologie
2 activités complémentaires

```
graph TD; A[Equipe Mobile d'Infectiologie  
2 activités complémentaires] --> B[Conseil individuel en infectiologie]; A --> C[Activité de Référent anti-infectieux]; B <--> C;
```

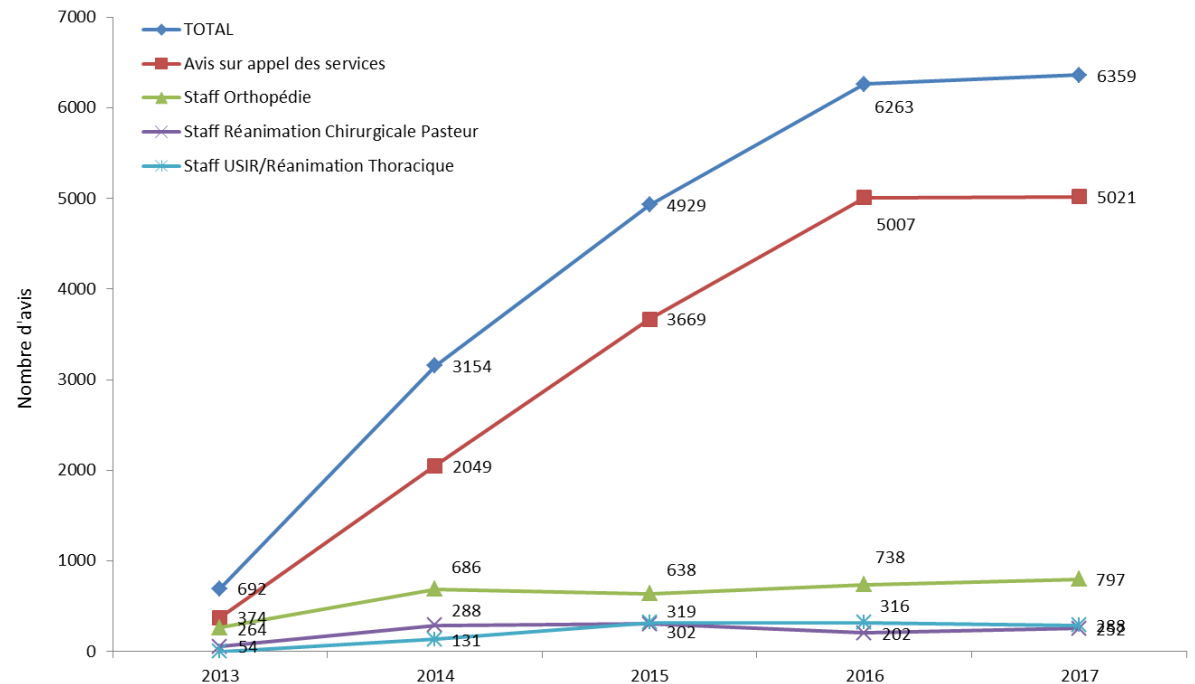
Conseil individuel en
infectiologie

Activité de Référent
anti-infectieux

Avis en infectiologie



Activité de l'EMI HUPC

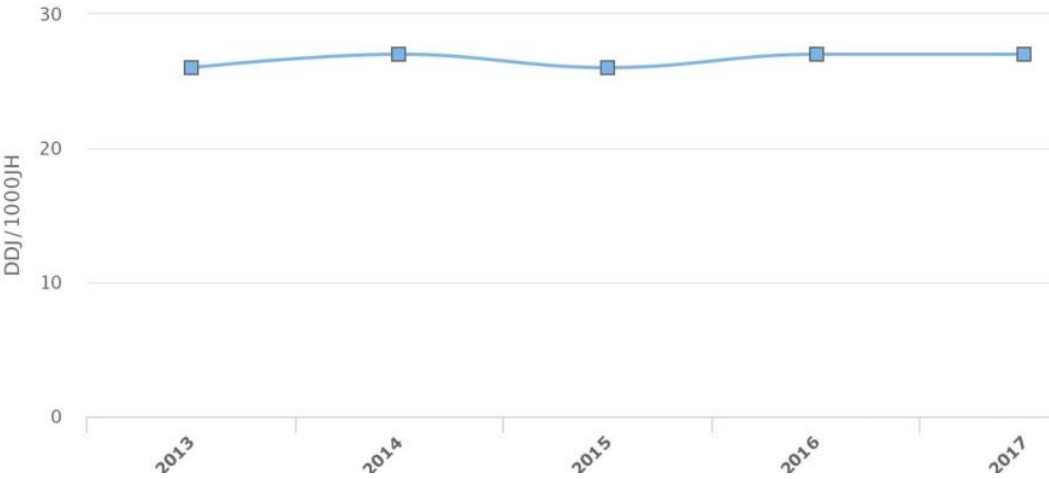


6500 avis/an
~125/semaine
+29% vs 2015

All antibiotics



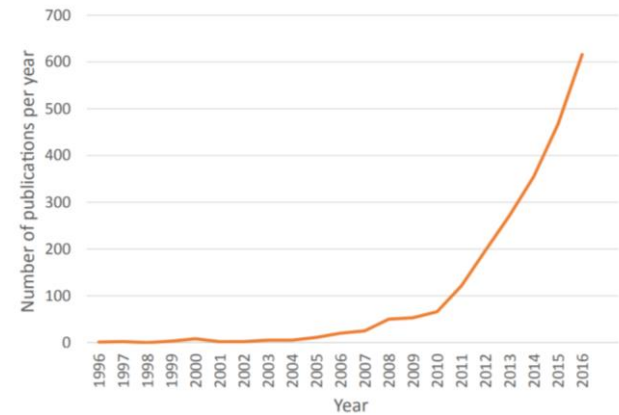
Carbapenems



Antimicrobial stewardship

“Antimicrobial stewardship is a coherent set of actions which promote using antimicrobials responsibly, i.e. in ways that ensure sustainable access to effective therapy for all who need them”

Dyar CMI 2017



Comment le
faire?

Que veut-on
faire?

Stratégies de
modification de
comportement

?

Amélioration de
la qualité des
prescriptions ATB

?

Effets bénéfiques sur
résistance, morbidité,
mortalité, coûts



Situation locale ?

- Epidémiologie
- Prescription des ATM
- Sources de données

Quelles stratégies?

Comment?
Avec qui?

Quelles méthodes de
mesure d'impact?

Feedback
Adaptation de la stratégie

« Stratégies éducatives »

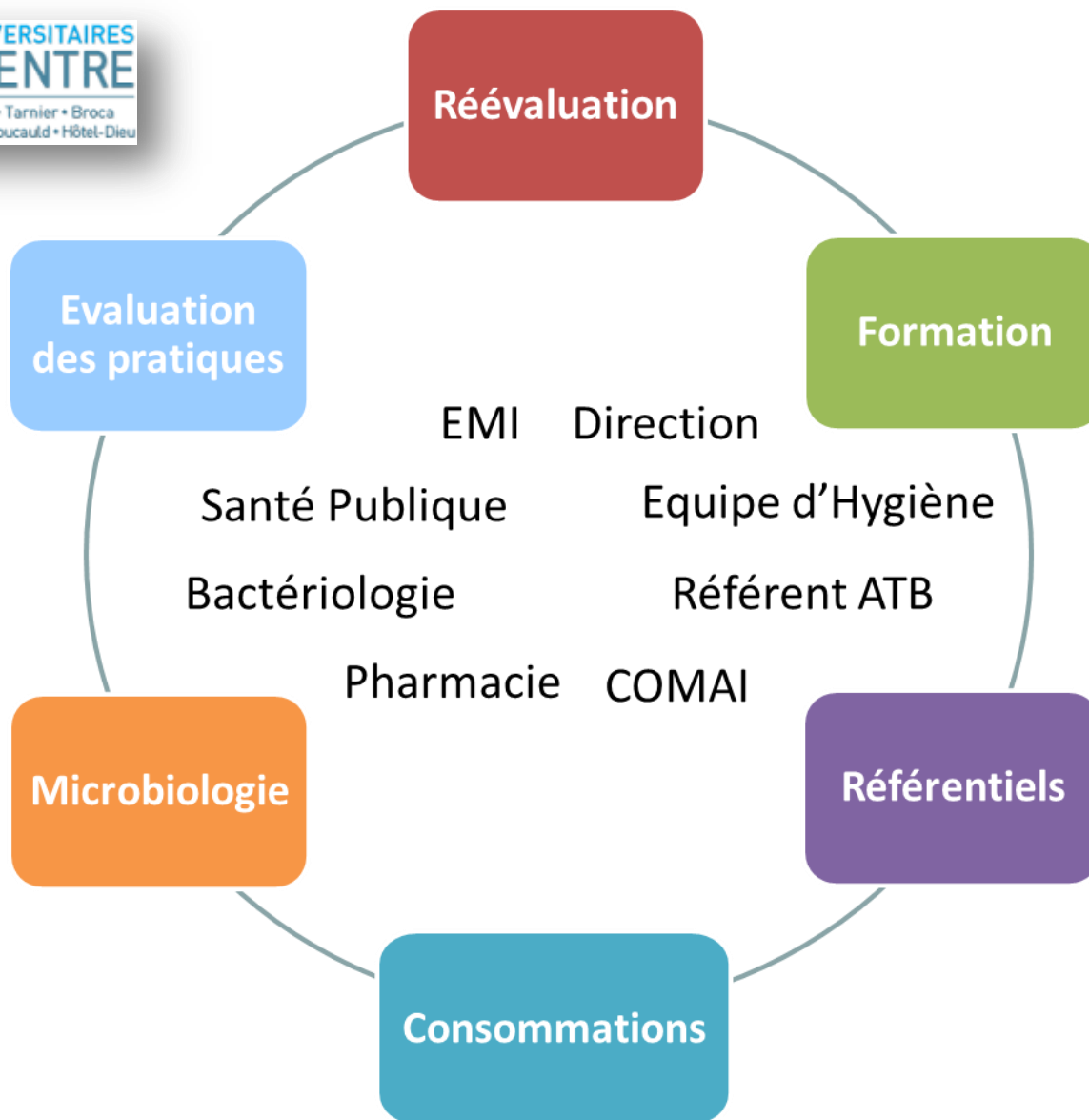
- Visites au lit du patient et discussion avec les prescripteurs
- Formation lors de réunions et distribution de matériel pédagogique
- Audits et feedback
- Rappels informatisés ou par voie d'affichage
- Tests de diagnostic rapide, biomarqueurs

« Stratégies coercitives »

- Antibiogrammes ciblés
- Prescriptions contrôlées
- Arrêt automatique des prescriptions



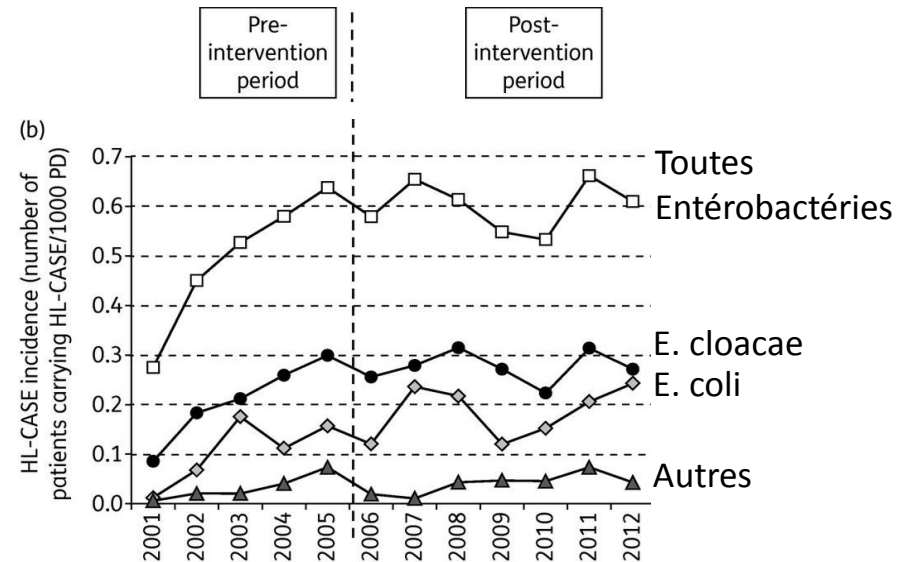
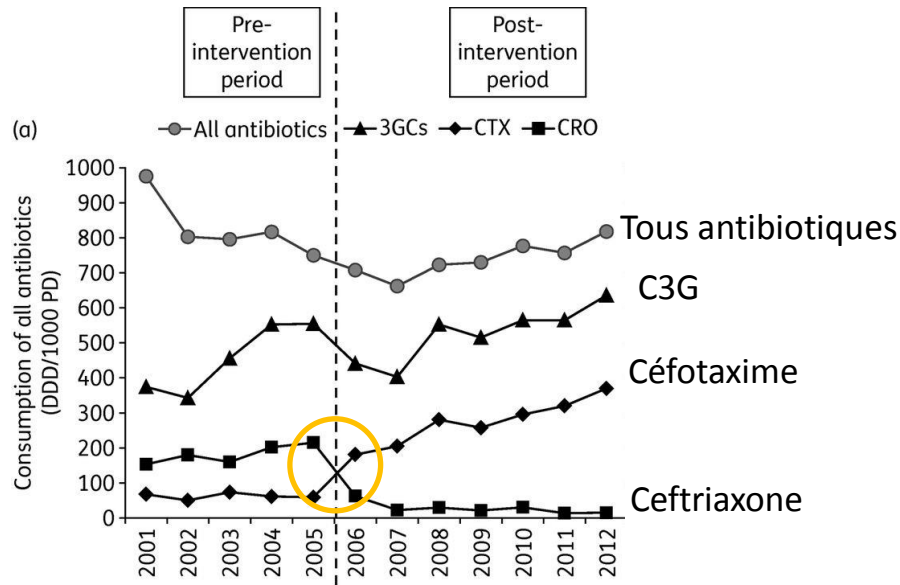
*Davey 2013 and 2017
Barlam CID 2016*



Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime

P. Grohs^{1*}, S. Kernéis¹⁻⁵, B. Sabatier^{3,6}, M. Lavollay^{1,4}, E. Carbonnelle^{1,4}, H. Rostane¹, C. Souty⁵, G. Meyer^{3,4,7}, L. Gutmann^{1,4} and J. L. Mainardi¹⁻⁴

2014



Consommations d'antibiotiques

HEGP 2005 : remplacement
Ceftriaxone → Cefotaxime

Résistance bactérienne
(Céphalosporinases de haut niveau)

Ralentissement de la progression
de l'incidence des H-Cases

Analyse en séries temporelles

$$\text{Incidence}_t = \beta_0 + \beta_1 \text{time}_t + \beta_2 \text{period}_t + \beta_3 \text{time after intervention}_t + e_t$$

Impact of a 5-year antimicrobial stewardship program in three intensive care units on antibiotic use and resistance rates : a time-series analysis

Abbara S, Domenech De Cellès M, Batista R, Mira JP, Poyart C, Poupet H, Casetta A, Kernéis S

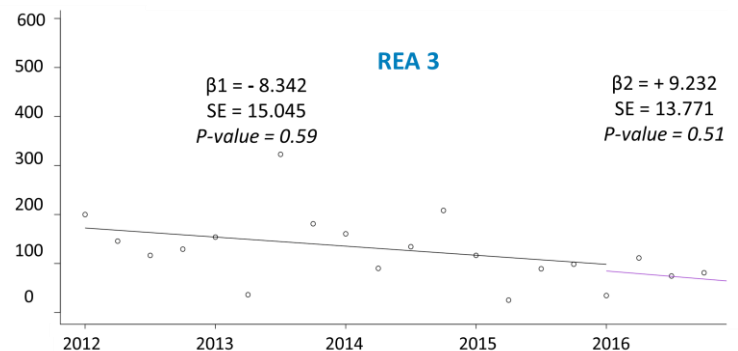
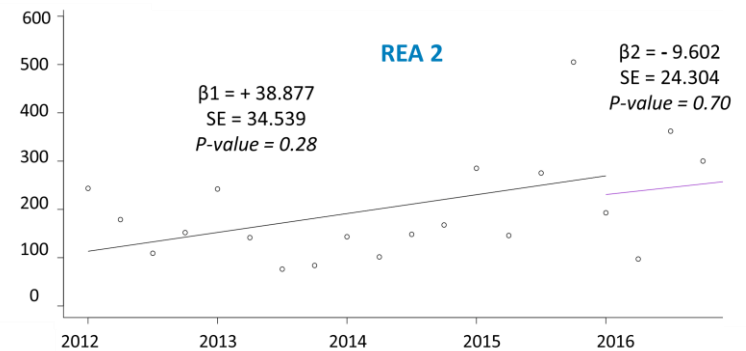
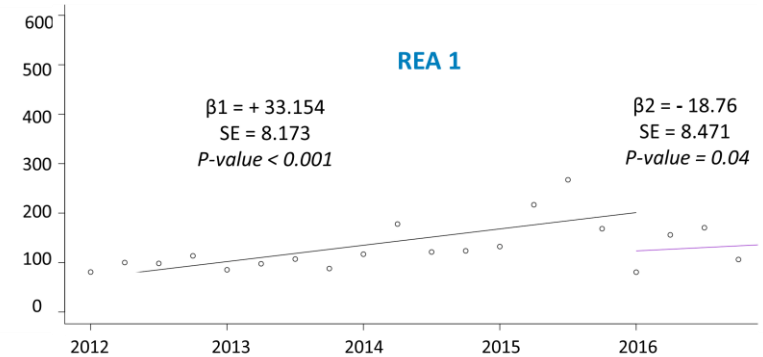
Deux stratégies mises en place successivement pour les prescriptions de carbapénèmes :

- 2012: Dispensation nominative
- 2016: Réévaluation systématique

$$\text{consumption}_t = \begin{cases} \beta_0 + \beta_1 \times t + \gamma \times \text{Incidence}_t^{(\text{ESBL})} & , \text{pre-intervention} \\ \beta_0 + (\beta_1 + \beta_2) \times t + \gamma \times \text{Incidence}_t^{(\text{ESBL})} & , \text{post-intervention} \end{cases}$$

- L'impact sur les consommations est modéré et surtout variable selon l'unité de réanimation
- Pas d'impact clair sur la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes

ECCMID 2018
En préparation

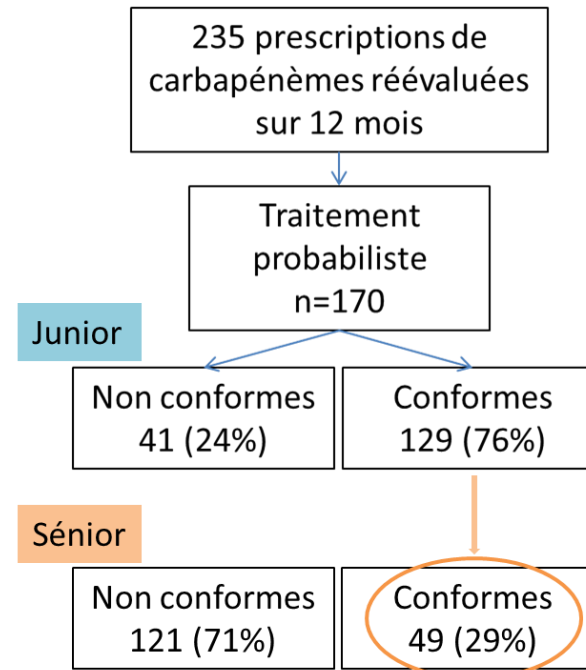


Assessment of appropriate carbapenem prescribing in stewardship programs

E. Canoui, R. Gauzit, A. Bruneau, S. Alviset, C. Hays, J. Charpentier, R. Batista, S. Kernéis

J Hosp Infect 2018

« Stewardship » des carbapénèmes au quotidien



Assessment of appropriateness of empirical prescriptions (n=170)

	Junior	Senior
Patients considered at risk for ESBL-E infection	166 (98%)	66 (39%)
One single risk factor	102	2
<i>ESBL-E colonization or infection in the past 6 months alone</i>	2	2
<i>Antimicrobial therapy¹ in the past 3 months alone</i>	100	0
<i>Hospitalization out of France in the past 12 months alone</i>	0	0
≥2 risk factors	64	64
<i>ESBL-E colonization + antimicrobial therapy in the past 3 months</i>	64	64
Patients with severity criteria	129 (76%)	135 (79%)
Empirical prescriptions considered as appropriate (=patients with severity criteria and at-risk for ESBL-E infection)	129 (76%)	49 (29%)

¹Cephalosporin, amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam or fluoroquinolones

Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction–Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing

Clin Infect Dis 2015

Ritu Banerjee,^{1,a} Christine B. Teng,^{2,a} Scott A. Cunningham,³ Sherry M. Ihde,³ James M. Steckelberg,⁴ James P. Moriarty,⁵ Nilay D. Shah,⁵ Jayawant N. Mandrekar,⁶ and Robin Patel^{3,4}

Outcome	Control	Rapid Multiplex PCR	Rapid Multiplex PCR + Stewardship	P Value Comparing 3 Groups
Duration of therapy ^a , h				
Vancomycin				
All patients (n = 357)	44 (22–72)	42 (21–93)	42 (19–90)	.92
Organisms not requiring vancomycin ^b (n = 169)	8.2 (0–26)	0 (0–16)	0 (0–3) ^c	.032
Vancomycin-susceptible enterococci (n = 32)	20 (1–59)	70 (48–88) ^c	82 (40–96) ^c	.037
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 42)	23 (20–53)	11 (0–26)	8 (0–44)	.2
Nafcillin, oxacillin, or cefazolin (n = 50)	42 (24–57)	71 (51–79) ^c	85 (42–92) ^c	.035
Piperacillin-tazobactam (n = 214)	56 (39–82)	44 (27–74) ^c	45 (19–78) ^c	.012
Cefepime (n = 181)	55 (28–96)	71 (43–96)	58 (32–96)	.56
Antibiotic modifications				
Time to first appropriate de-escalation ^d (n = 344)	34 (21–55)	38 (22–66)	21 (7–37) ^{c,e}	<.0001
Time to first appropriate escalation ^f (n = 122)	24 (3–67)	6 (2–36)	5 (2–22) ^c	.04
Time to administration of active antibiotics (n = 123) ^g	11 (2–51)	6 (2–31)	4 (2–20)	.55
Contaminated blood cultures not treated or treated for <24 h, No. (%) ^h	47 (75)	49 (89) ^c	57 (92) ^c	.015

Potential impact of real-time processing and rapid susceptibility testing of blood samples in severe gram-negative bloodstream infections

Alviset S, Poupet H, Charpentier J, Poyart C, Mira JP, Kernéis S

Réanimation 2019
En préparation

Janvier - Décembre 2017
Médecine Intensive Réa Cochin
243 flacons d'hémocultures positifs à BGN
86 épisodes de bactériémie
28 décès en réa (37%)
Entérobactéries 69% / BGN non fermentants 13%

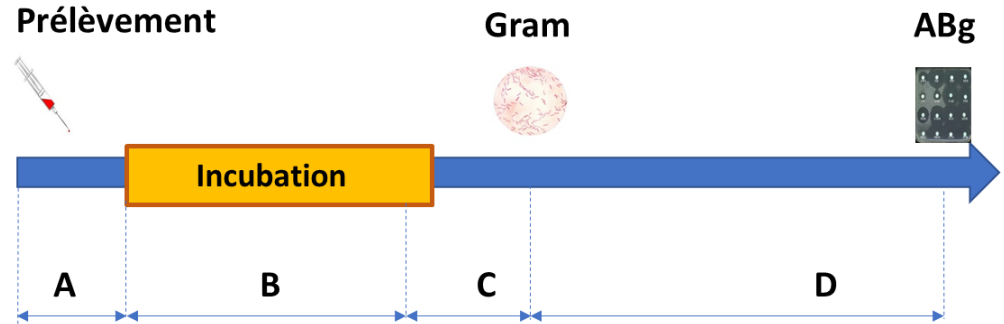


Tableau 1 caractéristiques des patients (n=76)

Age médian (an ; interquartile)	67 [53-78]
Sexe masculin (n ; %)	52 (68%)
Score de Charlson (médian ; interquartile)	5 [0-15]

A+B+C = 26 heures [19-34]
D = 29 heures [27-50]

Tableau 3. Impact de l'antibiogramme sur la modification de l'antibiothérapie

MODIFICATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE	introduction	1 (1%)
	escalade	5 (6%)
	déscalade	45 (52%)
	modification autre (AB initiale non active)	2 (2%)
53 patients (62%)		
ABSENCE DE MODIFICATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE	Absence de modification de l'antibiothérapie	19 (22%)
	Décès du patient avant réception de l'antibiogramme	13 (15%)
	Transfert du patient	1 (1%)
33 patients (38%)		

AB = antibiothérapie

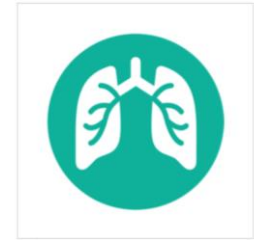
Simulation du gain moyen sur le délai de modification des ATB:

Hémocultures	Antibiogramme	
Heures ouvrables	Standard	Ref
H24	Standard	6 h
Heures ouvrables	Rapide	19 h
H24	Rapide	24 h

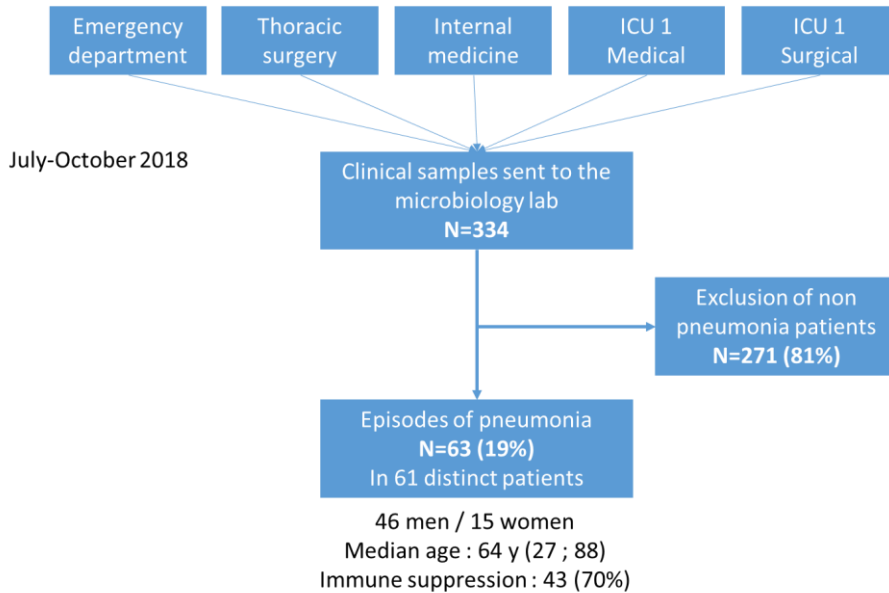
Impact of the Film array® Pneumonia panel on antimicrobial stewardship in pneumonia patients

ECCMID 2019

S. Alviset, N. Gastli, J. Charpentier, G. Collobert, A. Billoët, J-P. Mira, C. Poyart, J. Loubinoux, S. Kernéis



BIOFIRE® FILMARRAY®
Pneumonia Panel plus



	HAP (50 episodes)	CAP (23 episodes)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (22)	3 (13)
<i>Haemophilus influenzae</i>	9 (18)	4 (17)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (16)	5 (22)
<i>Escherichia coli</i>	8 (16)	4 (17)
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	5 (10)	5 (22)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (4)	3 (13)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (8)	2 (9)
<i>Proteus spp.</i>	4 (8)	1 (4)
<i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex</i>	4 (8)	0
<i>Serratia marcescens</i>	2 (4)	0
<i>Enterobacter aerogenes (= Klebsiella aerogenes)</i>	1 (2)	2 (9)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (2)	1 (4)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	1 (4)
<i>Legionella pneumophila</i>	0	1 (4)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	1 (4)

	ID physician (63 episodes)	ICU physician (63 episodes)
Early switch based on the FA result	50/63 (79%)	32/63 (51%)
De-escalation	35/63 (55%)	22/63 (35%)
Escalation	15/63 (24%)	10/63 (16%)

SHARP : Stewardship in Hospital-Acquired pneumonia based on Rapid PCR testing

Impact of a strategy combining the rapid polymerase chain reaction platform FilmArray® and the intervention of an antimicrobial stewardship team in hospital-acquired pneumonia in non-mechanically ventilated patients: a randomized controlled trial.

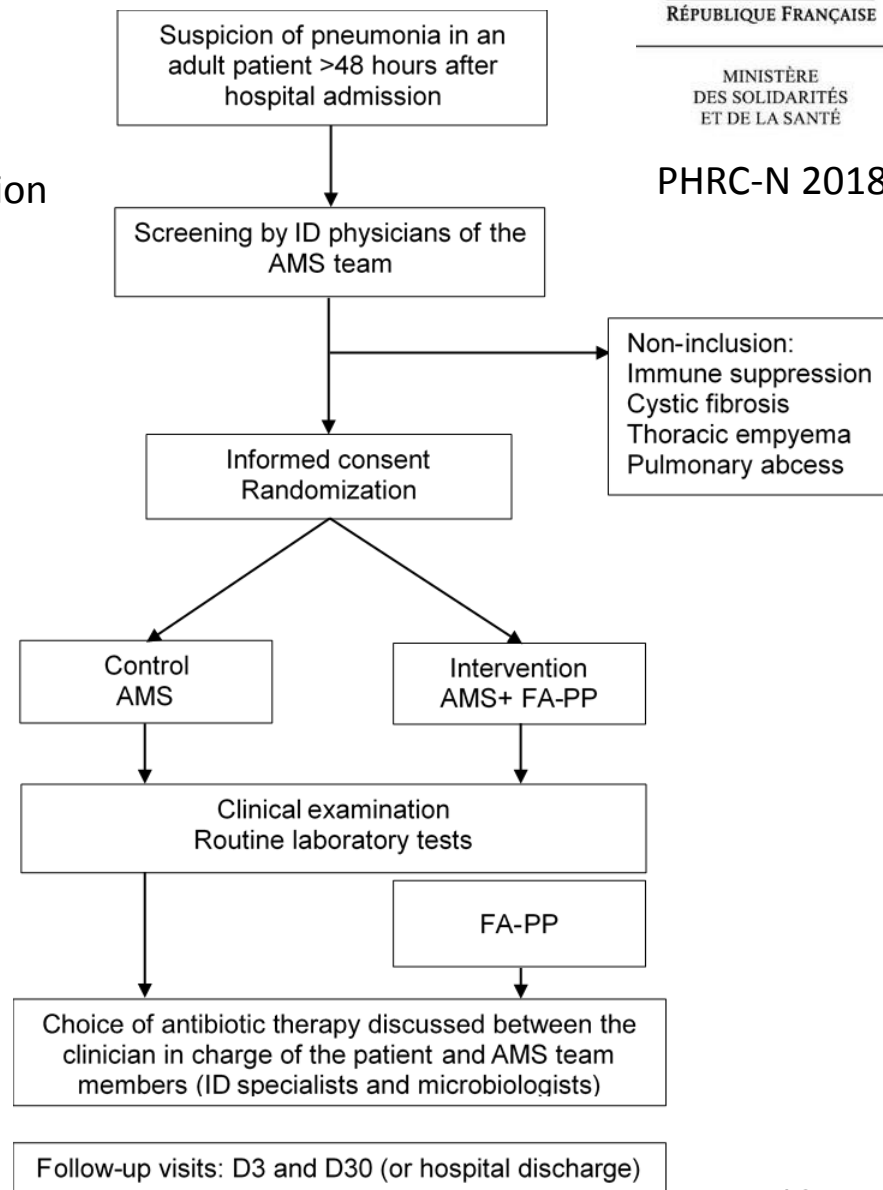
Randomized controlled trial

Primary endpoint : **Number of days on broad-spectrum antibiotics at day 30 or end-of follow-up for 100 patients-days.**

Sample size : 200

Expected start date : mid-2019

Cochin, Saint Joseph,
Henri Mondor, Bichat, Nancy



Quelques écueils...



PEUR SUR LE PARC

La
Bactériologie



Les internes qui « ont besoin d'un avis en urgence »



Le téléphone



L'étudiant en médecine



Les prescripteurs
« difficiles »



L'informatisation du
dossier médical

Petit florilège de ce qu'on entend fréquemment

Les externes

« Bonjour, Mr X sort maintenant, on fait quoi pour les antibiotiques? »

Les internes

« C'est mon senior qui m'a dit de faire comme ça »

« C'est le patient de mon co-interne qui n'est pas là, je ne change à rien jusqu'à demain »

« C'est un tout petit avis, il y en a vraiment pour 2 minutes »

Les chirurgiens

« Ce n'est pas un problème chirurgical, on met les antibiotiques et on voit ce qui se passe »

« On a fait un prélèvement du liquide de drain pour pouvoir ajuster l'antibiothérapie »

Les docteurs de patients à haut risque

« Les recommandations ne s'appliquent pas à mes patients qui sont plus fragiles »

Les internistes

« C'est bizarre parce que dans ce papier publié il y a 48h ils ne disent pas la même chose que toi »

Why Don't They Listen? Adherence to Recommendations of Infectious Disease Consultations

Lo, Clin Infect Dis 2004

Evelyn Lo, Katayoun Rezai, Arthur T. Evans, Miguel G. Madariaga, Martin Phillips, Wahab Brobbey, David N. Schwartz, Yue Wang, Robert A. Weinstein, and Gordon M. Trenholme

John H. Stroger Jr. Hospital of Cook County, Rush-Presbyterian–St Luke's Medical Center, and Rush Medical College, Chicago, Illinois

	Probabilité d'adhésion	ORa (Multivarié) p (Univarié)
Hôpital Privé vs Public	84% vs 60%	3,2 [1,9-5,5]
Médecine vs chirurgie	79% vs 68%	1,9 [1,2-2,9]
Thérapeutique vs Diagnostique	89% vs 51%	7,6 [5,7-10,0]
Avis clair (=lisible) dans dossier	84% vs 60%	3,5 [1,1-11,2]
Avis pertinent par rapport à la question	82% vs 63%	2,7 [2,1-3,5]
Nb années exercice médecin <10 ans	85%	<0,001
Explication du rationnel	82%	<0,001
« Imperative » (=avis catégorique)	80%	0,95

Le cas de la réanimation

- Equipes Mobiles peu présentes en réanimation (5% de l'activité) *Lo, CID 2004*

- Expériences variables

→ Nice, 2 services de réa polyvalente, 381 avis (*Pulcini, JAC 2006*)

86% d'adhésion. Facteurs prédictifs :

L'une des 2 réanimations (B): ORa = 4,9 [2,0-12,1]

Diagnostic concordant avec celui des réa: ORa = 1,9 [1,0-3,8]

Conseil de poursuivre l'ATB proposé par les réanimateurs: ORa = 4,8 [1,6-14,5]

→ Dublin, 2 ICU (polyvalente et neurochirurgie), 264 avis (*O'Neill CID 2005*)

95% d'adhésion aux avis, qu'il s'agisse d'un arrêt, d'un début ou d'une modification de l'antibiothérapie

Duo Microbiologiste clinique/réanimateur+++

Problématique des avis téléphoniques

USA

200 avis téléphoniques

42% des renseignements donnés par les cliniciens sont erronés

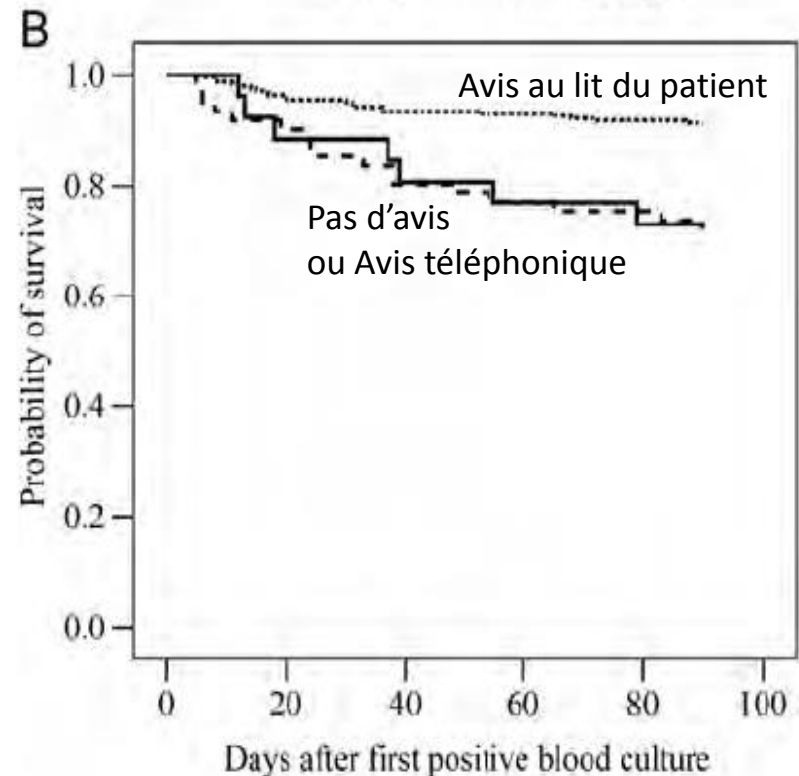
- Résultats microbiologiques
- Fonction rénale
- Allergies
- Résultats des examens complémentaires
- Température
- Antibiothérapie en cours

→ Dont 55% vont conduire à un conseil d'antibiothérapie inadapté

Finlande

342 Bactériémies à SA

Mortalité à 90 jours: HRa = 2,3 [1,2-4,4]



Understanding the Determinants of Antimicrobial Prescribing Within Hospitals: The Role of “Prescribing Etiquette”

E. Charani,¹ E. Castro-Sanchez,¹ N. Sevdalis,^{2,3} Y. Kyratsis,¹ L. Drumright,¹ N. Shah,¹ and A. Holmes¹

1. Noninterference with the prescribing decisions of colleagues: reluctance to interfere with the prescribing decisions of colleagues. In the case of antimicrobial prescribing, there is a reluctance to intercept antimicrobial prescriptions started by colleagues. This recognizes the autonomous decision-making process of prescribing.

« C’est mon collègue qui a débuté les antibiotiques je ne vais pas changer sa prescription »

2. Accepted noncompliance to policy: Deviations from policy recommendations are tolerated and put in the context of the prescriber’s experience and expertise and the specific clinical scenario. This leads to hierarchy and expertise, and not policy as determinants of prescribing practice behaviors.

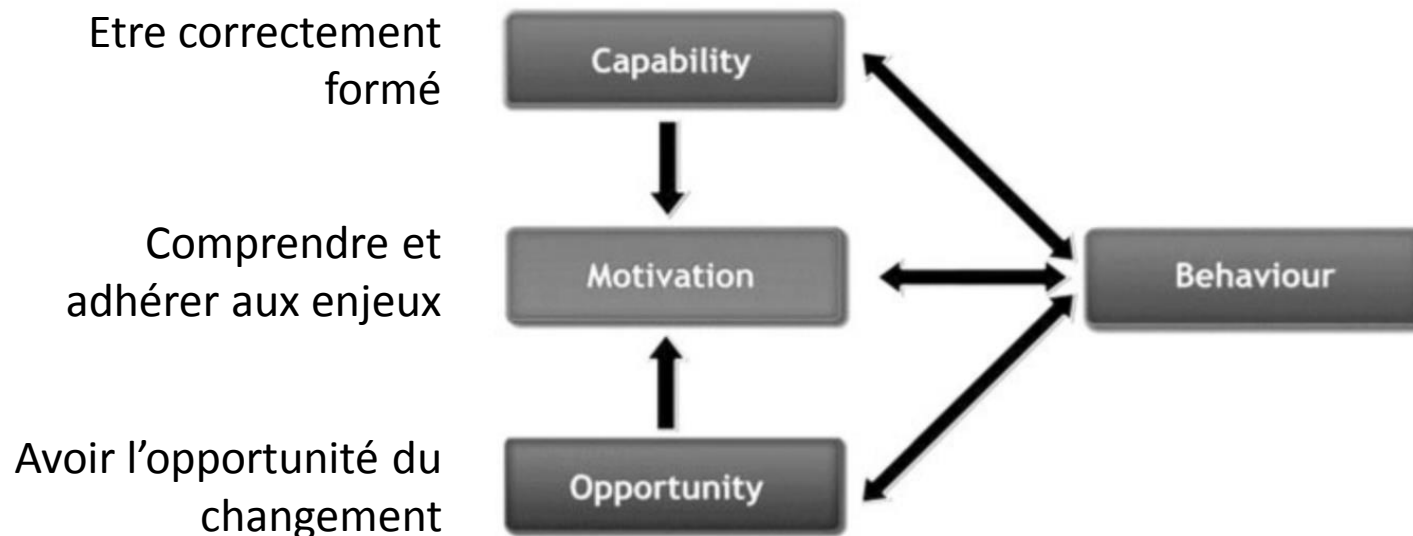
« Mon patient est particulier, les recommandations ne sont pas applicables chez lui »

3. Hierarchy of prescribing: Prescribing as an activity is performed by junior doctors. But it is the senior doctors who decide what is prescribed.

« C’est mon senior qui m’a dit de mettre des antibiotiques »

Driving sustainable change in antimicrobial prescribing practice: how can social and behavioural sciences help?

Fabiana Lorencatto^{1*}, Esmita Charani², Nick Sevdalis³, Carolyn Tarrant⁴ and Peter Davey⁵



Quelques conseils

- Au début : être disponible et accessible pour tous, laisser les prescripteurs « difficiles » venir à vous après avoir convaincu les autres
- Accepter qu'il faut du temps pour que les cliniciens aient confiance, nécessité de se refaire connaître à chaque changement d'équipe
- Parler d'une seule voix avec votre équipe → importance capitale de:
 - Tracer vos avis+++
 - Ne pas dénigrer l'avis donné par votre confrère (parfois sans le savoir...)
 - Débriefing ensemble à chaque fois que vous n'êtes pas d'accord et arriver à un consensus avant de répondre au clinicien
 - Travailler en équipe avec les autres spécialistes, notamment microbiologistes
- Identifiez les cliniciens leaders de chaque unité, mettre en place des référentiels communs, quitte à faire des concessions si nécessaire
- Soyez au point sur les dernières données de la littérature sur quelques points stratégiques

- Intégrer « l'étiquette » dans les stratégies de conseil
 - Ne pas critiquer ouvertement les décisions prises par d'autres surtout entre services différents
 - Associer systématiquement à la discussion le prescripteur initial de l'antibiothérapie: peut-être que quelque chose vous échappe?
 - Si un junior fait appel à vous pour remettre en cause la prescription d'un senior (pas si rare!), toujours discuter avec le senior (sans enfoncer le junior)
- Détecter les situations où il faut absolument se déplacer
 - Ex : bactériémie à *Staphylococcus aureus*

USA

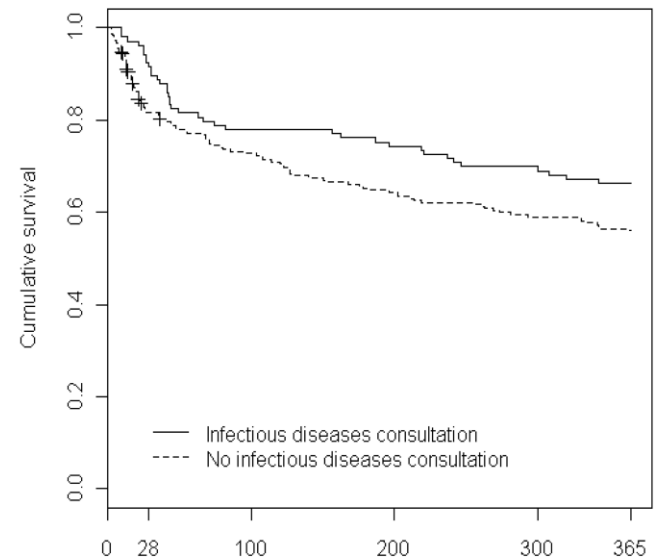
2 ans de suivi, 341 patients

Mortalité à 28 jours (54 décès)

Effet protecteur de la consultation avec l'infectiologue

: HRa = 0,44 [0,22 – 0,89]

Honda, Am J Med 2010



Pourquoi les jeunes infectiologues doivent-ils s'investir dans l'activité transversale?

- Activité très valorisante
 - Forte demande (à Cochin x 5 en 1 an)
 - Satisfaction élevée des cliniciens
- Variée, situations multiples (pas uniquement antibiothérapie+++)
- Nombreuses interactions avec toutes les spécialités du GH
- Formation continue grâce aux interactions avec les microbiologistes, l'EOH
- Possibilité de réalisation de travaux de recherche très divers (pharmacologie, bon usage des antibiotiques, microbiologie, sciences du comportement...)