



Bon usage des anti- fongiques Un défi au quotidien

Dr Sandrine HENARD
(CHU Nancy-Brabois)

Pourquoi le bon usage des antifongiques est un cas à part...

- De plus en plus de patients à risque
- Augmentation croissante de la prévalence des infections fongiques
- Infections sévères avec morbi-mortalité importante
- Outils de diagnostic non optimaux, difficulté du diagnostic
- Emergence de résistances : un phénomène peu connu mais bien réel
- Traitements coûteux, souvent toxiques
- Durées de traitement mal codifiées
- Relativement peu de nouveaux agents

The case for antifungal stewardship

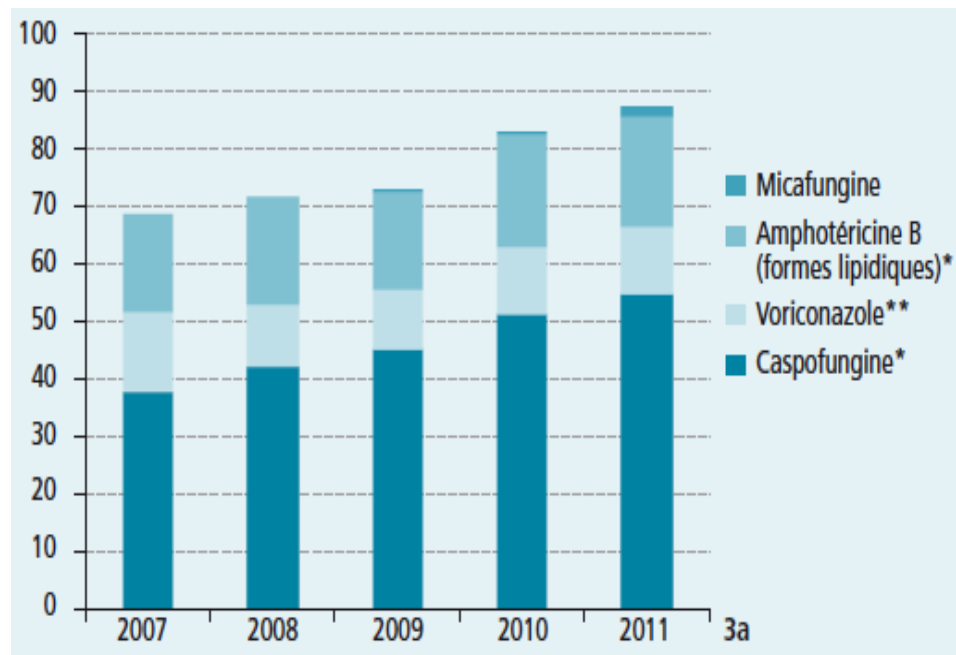
Michelle R. Ananda-Rajah^a, Monica A. Slavin^{b,c}, and Karin T. Thursky^{b,c}

Curr Opin Infect Dis 2012, 25:107-115 2

Consommation et coût des antifongiques

- En 2013 :
 - **Caspofungine** : 15^{ième} substance la plus vendue à l'hôpital en valeur
 - **Voriconazole** : 24^{ième} substance la plus vendue à l'hôpital en valeur
- Coût des antifongiques : 177 millions €

Analyse des ventes
de médicaments
en France en 2013



Grenouillet et al. BEH 12-13. Avril 2013

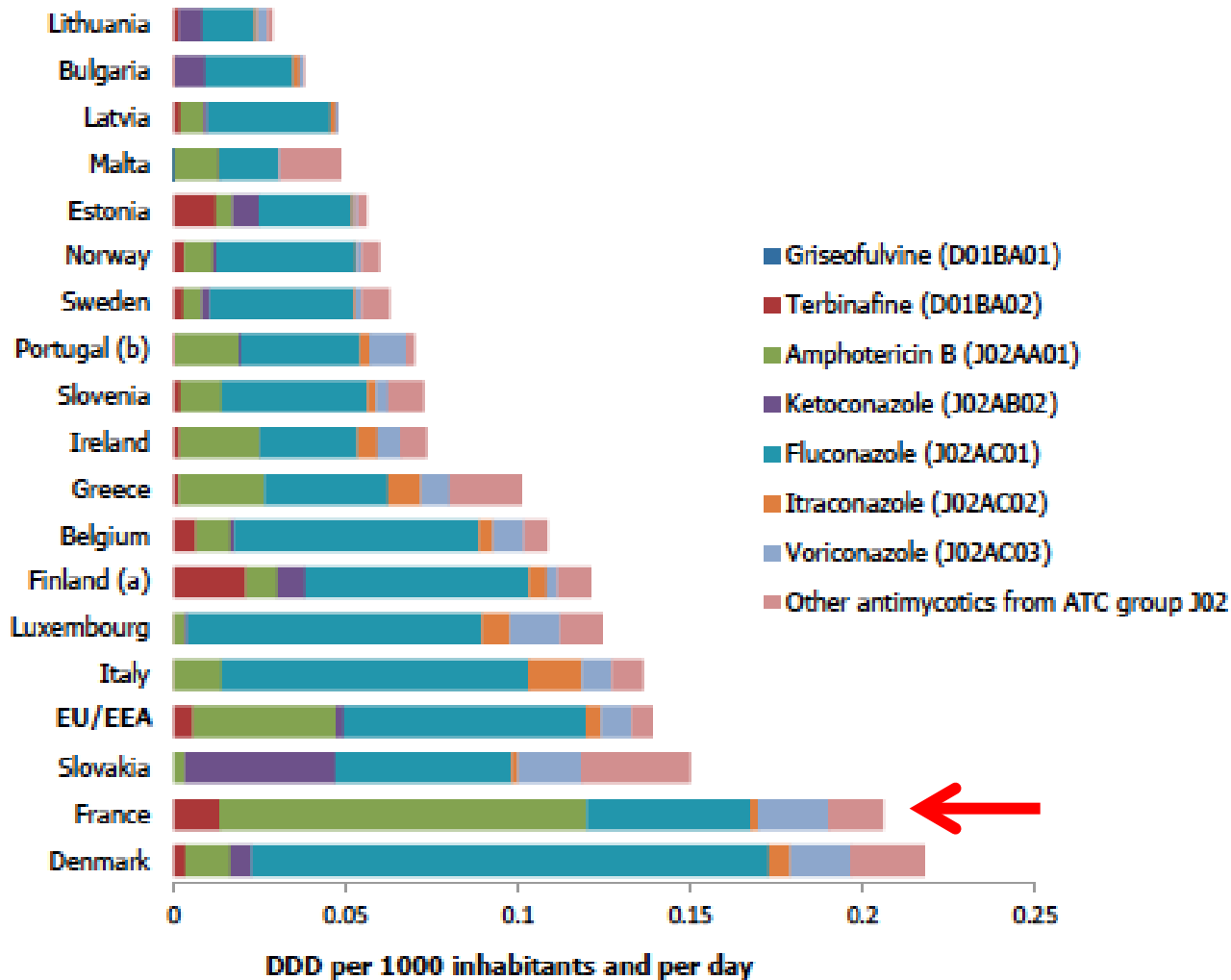
En Europe

Surveillance of antimicrobial consumption in Europe

2012

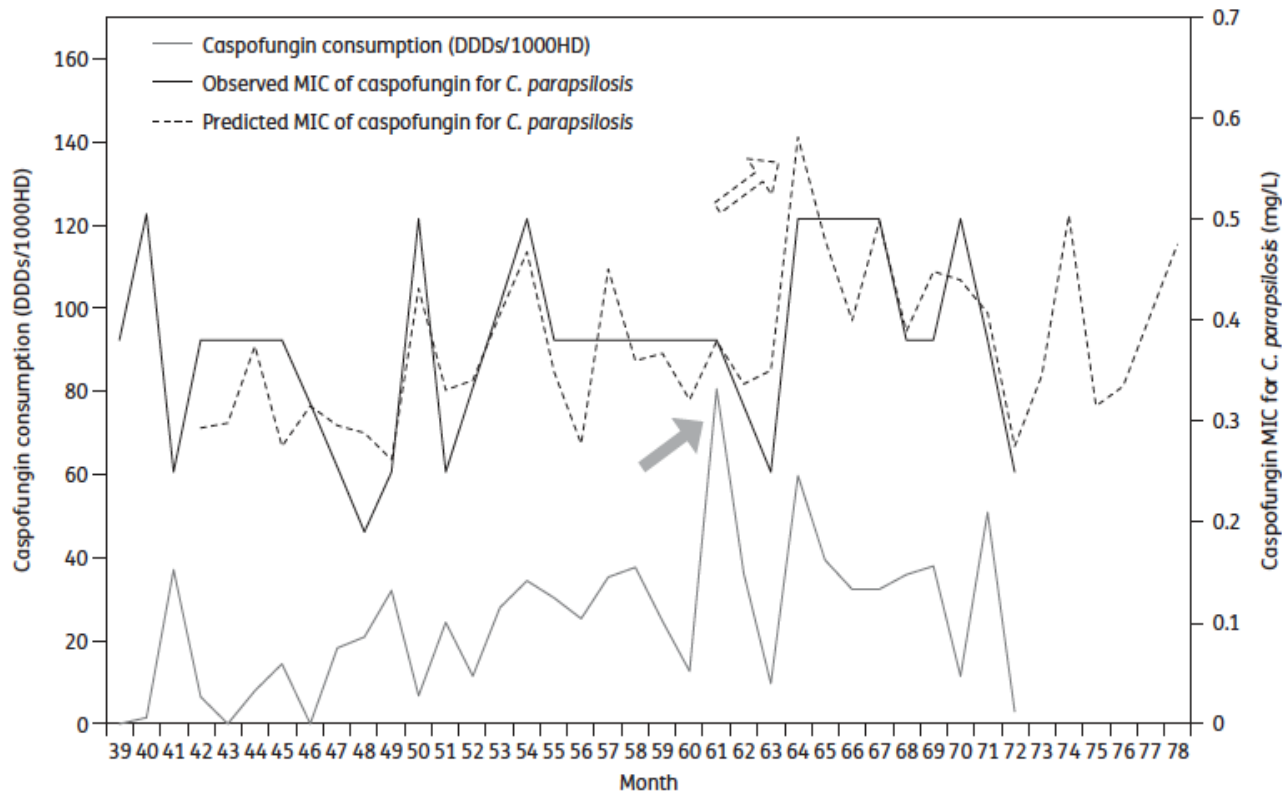


Données de
consommation
hospitalière



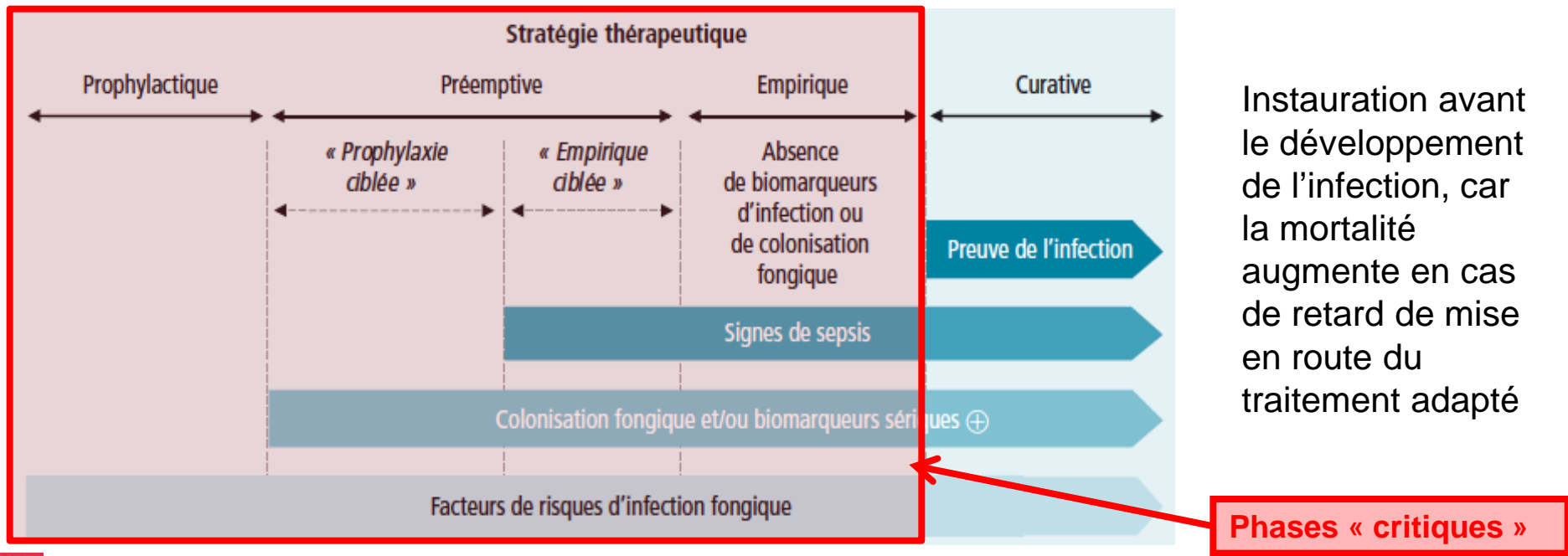
Antifongiques et émergence de résistances

- En 6 ans: ↑ caspo, ↓ fluco, et stabilité amphi B et vorico
- ↑ caspo corrélée à ↑ CMI *C. parapsilosis* & *C. glabrata*
- ↑ amphi B corrélée à ↑ *C. albicans* et *C. glabrata*
- La consommation de fluconazole et les CMI vis à vis de *C. albicans* ont baissé mais sans corrélation significative.



Pourquoi est-ce si difficile de prescrire un AF ?

- L'utilisation des antifongiques : traitement **curatif** documenté mais pas que... seulement 20%* des cas
- Recos en hématologie, mais peu en réanimation



Qu'est-ce qu'un programme de bon usage des anti-fongiques ?

- Interventions d'une équipe multidisciplinaire, composée d'infectiologue(s), microbiologiste(s)/pharmacologue(s) et pharmacien(s), intervenant et communiquant auprès des prescripteurs dans les services concernés
- Objectifs : optimiser le choix des molécules antifongiques, évaluer l'indication du traitement, la posologie, la désescalade et la durée.
- Pour améliorer l'efficacité, diminuer les coûts, limiter les effets indésirables et l'émergence des résistances
- En lien avec les recommandations existantes, adaptées au contexte local

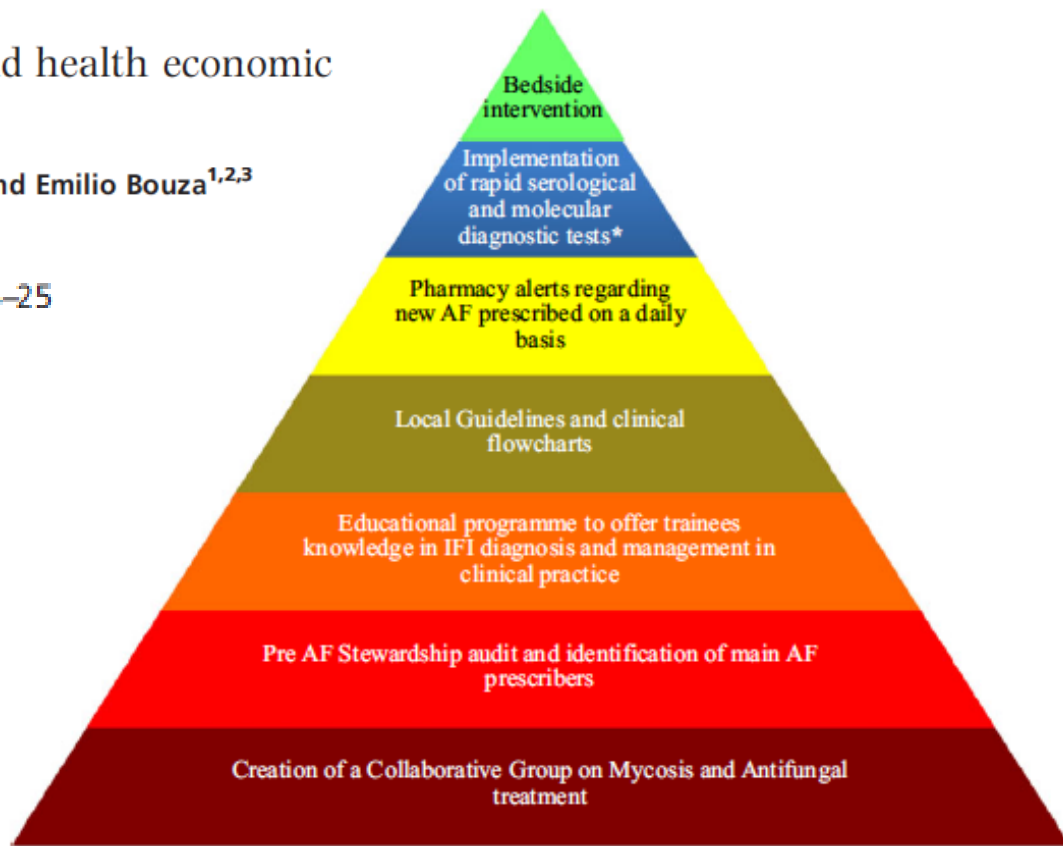
Comment mettre en place un programme de bon usage des antifongiques ?

Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications

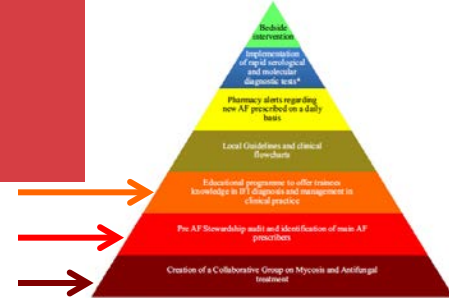
Patricia Muñoz,^{1,2,3} Maricela Valerio,^{1,3} Antonio Vena^{1,2,3} and Emilio Bouza^{1,2,3}

mycoses

2015, **58** (Suppl. 2), 14–25

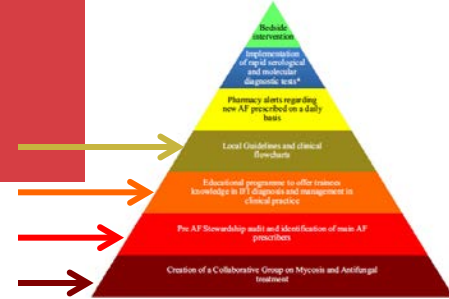


Les 7 étapes clé



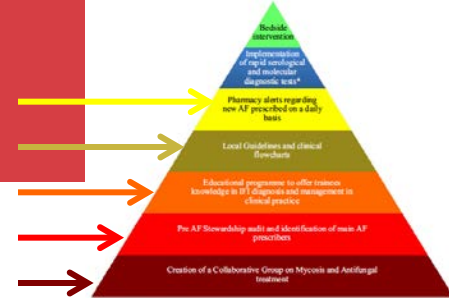
- **ETAPE 1** : Créer une équipe multidisciplinaire avec un infectiologue, un microbiologiste, un pharmacien et les cliniciens des principaux services prescripteurs (hématologie, oncologie, réanimation). Cette équipe doit avoir une visibilité (CAI, CLIN) et être soutenue par la direction
- **ETAPE 2** : Faire un état des lieux de la prescription des AF (audit) dans l'établissement et mettre en évidence les pistes d'amélioration.
- **ETAPE 3** : Mettre en place un programme de formation, au minimum annuel ou plus selon les pistes d'amélioration détectées, les visant les principaux prescripteurs

Les 7 étapes clé



- **ETAPE 4** : Adapter les recommandations internationales au contexte local, dans un support facilement accessible (guide de poche), abordant les critères diagnostiques, la prophylaxie, le traitement curatif, les posologies, l'adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Les coordonnées de l'équipe multidisciplinaire doivent y figurer.
- Ce support doit être rédigé et approuvé par l'ensemble des membres de l'équipe multidisciplinaire et remis à jour au minimum tous les 2 ans ou plus en fonction des nouveautés.

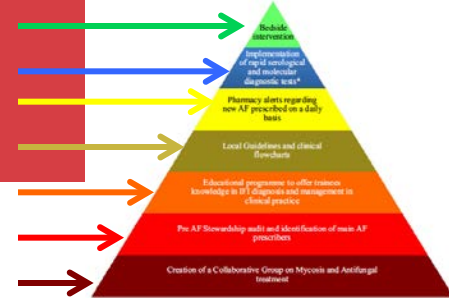
Les 7 étapes clé



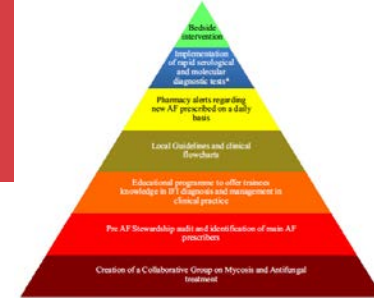
- ETAPE 5 : Rôle du pharmacien
- La prescription informatisée/contrôlée permet de justifier la prescription des AF en fonction des recommandations locales. Elle permet également de mettre un signal en cas d'interactions ou de toxicité.
- Alerte l'infectiologue en cas de prescription non conforme
- Suivi des consommations (DDJ/1000JH) et benchmarking
- Suivi du coût

Les 7 étapes

- ETAPE 6 : Rôle du microbiologiste/pharmacologue
- Mise en place des techniques de diagnostic les plus performantes
- Rendu le plus rapide possible des résultats pour permettre une éventuelle désescalade ou un arrêt des AF
- Dosage des antifongiques
- ETAPE 7 : Rôle de l'infectiologue
- Discussion/conseil au lit du malade avec le clinicien référent du patient
- !!! Diplomatie ++



Et ne pas oublier...



- Choisir en amont des indicateurs de suivi de l'efficacité des actions :
- Nombre de candidémies, coût des AF, proportion de patients traités par AF pour lesquels l'équipe a donné son avis...)
- Réalisation d'audit
- Partager/discuter les résultats (bons ou mauvais...) avec l'ensemble des membres de l'équipe

Exemples d'actions mises en place et efficacité

Table 1 Multifaceted aspects of AFS programmes.

Intervention	Comment	References
Educational	Evaluation of gaps in knowledge of antifungal prescribers in order to tailor AFS programmes	Standiford <i>et al.</i> [5] Valerio <i>et al.</i> [11] Valerio <i>et al.</i> [35]
Restrictive prescription	ID consultant imposed the implementation of practice guidelines, provided approval of prescribed drugs or new diagnostic and therapeutic approaches for prescribing antifungal treatment	Cook <i>et al.</i> [4] Swoboda <i>et al.</i> [27] Aguilar-Guisado <i>et al.</i> [30]
Bedside ID advice	Recommendations to change from IV to oral, change to fluconazole, cease antifungal treatment	Lopez-Medrano <i>et al.</i> [7]
Bundle of care	Antifungal order forms, educational and unit-specific feedback activities, expert infectious diseases bedside interventions; preauthorisation of treatment by antifungal team	Mondain <i>et al.</i> [3] Apisarnthanarak <i>et al.</i> [6] Antworth <i>et al.</i> [26] Guarascio <i>et al.</i> [28]
Pharmaceutic advice	Recommendations from pharmacist to change or stop the controlled antimicrobial agents based on microbiological data and institutional criteria for antimicrobial use	Cook <i>et al.</i> [4] Cappelletty <i>et al.</i> [25]
New diagnostic strategy	Application of PCR testing and serological markers for diagnosis of invasive fungal infection Use of molecular analysis for characterisation of clinical isolates	Guinea <i>et al.</i> [36] Escribano <i>et al.</i> [37] Marcos-Zambrano <i>et al.</i> [38] Escribano <i>et al.</i> [37] Martinez-Jimenez <i>et al.</i> [40] Barnes <i>et al.</i> [32]

L'expérience niçoise

A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital

Education of haematology staff (regular sessions) regarding the diagnostic and therapeutic management of invasive fungal infections 2003

Local guidelines on antifungal prophylaxis, diagnosis and treatment of candidaemia, aspergillosis and febrile neutropaenia (updated in 2005 and 2008)

Antimicrobial order forms for costly antifungals (echinocandins, voriconazole and posaconazole, lipid-based amphotericin B), updated every 2 years

Creation of a multidisciplinary *antifungal management team* (AMT) including an infectious diseases (ID) specialist, a clinical pharmacist with infectious diseases training, a clinical microbiologist, an infection control professional and a haematologist 2005

Weekly AMT meetings with discussion of patients receiving costly antifungals (and/or with mycology results suggestive of an invasive fungal infection in 2010). Diagnostic and therapeutic pieces of advice are fed back to the physician in charge (by telephone or e-mail, and written in the electronic medical records), realising a prospective audit of antifungal use with intervention and feedback

All pieces of advice given by the AMT are registered in real time in a *database*

24/24, 7/7 ID specialist on call for advice

Weekly ID visits in the adult haematology department and in one intensive care unit

Local guidelines on antifungal prophylaxis, diagnosis and treatment of candidaemia, aspergillosis and febrile neutropaenia available on the Intranet

Easy access to *emergency CT scan* when an invasive fungal infection is suspected 2006

Diagnostic tool for aspergillosis (available on site): real-time *Aspergillus fumigatus* polymerase chain reaction (PCR; serum and respiratory samples)

Antimicrobial order forms for costly antifungals (echinocandins, voriconazole and posaconazole, lipid-based amphotericin B) completed with recommended clinical indications, doses and sero-mycological investigations 2007

On-site availability of voriconazole *therapeutic drug monitoring*

Diagnostic tools for invasive fungal infections (available on site): galactomannan antigen testing (in respiratory samples) and panfungal PCR (in bronchoalveolar lavage, biopsies...) 2009

Systematic real-time ID advice for candidaemia 2010

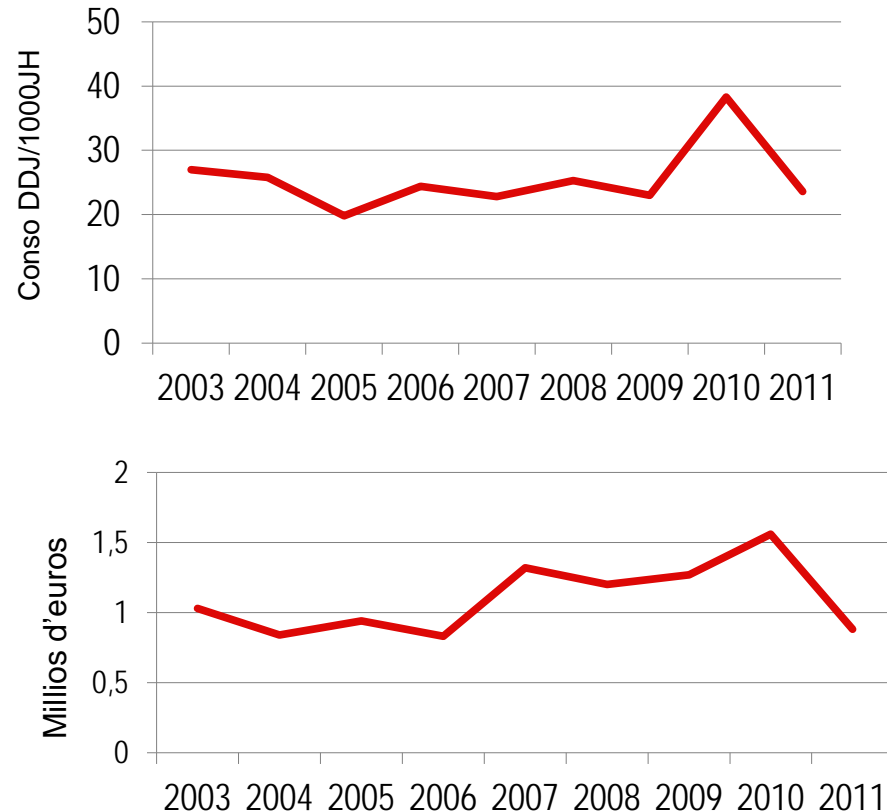
On-site availability of posaconazole *therapeutic drug monitoring*

V. Mondain · F. Lieutier · L. Hasseine ·
M. Gari-Toussaint · M. Poiree · C. Lions
C. Pulcini

Infection (2013) 41:621–628

L'expérience niçoise : résultats

- 1800 lits, secteurs, 30 allogreffes/an
- Programme de bon usage des AF faisable, efficace et bien accepté.
- Amélioration de la qualité des soins
- Stabilité des consos d'AF malgré l'augmentation des indications
- Stabilité des coûts



Expérience du service d'hématologie de Lille

- **Actions en 2002 :**

- Discussion de toutes les prescriptions d'AF par l'infectiologue
- Avis téléphonique 5j/7
- Réunion de formation au moins annuelle internes/seniors
- Rédaction de recommandations en hémato
- Ordonnances pré-imprimées avec indications données

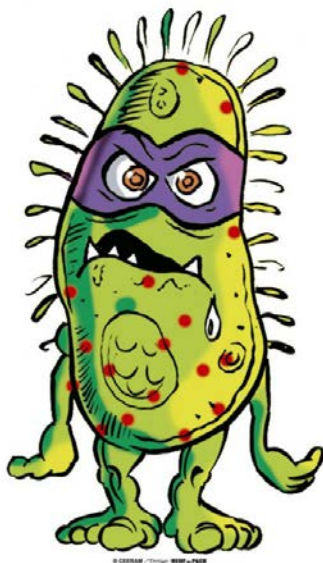
- **Résultats :**

- Baisse de 40% de la conso des AF entre 2003 et 2012
- Baisse de la mortalité précoce liée aux infections fongiques

Conclusion

- L'incidence des infections fongiques reste peu fréquente, mais le nombre de patients concernés ne cesse d'augmenter
- L'émergence de résistances reste (encore...) rare
- L'impact économique des antifongiques est très important
- Beaucoup de points communs avec le bon usage des ATB mais quelques particularités
- Articulation nécessaire entre le bon usage des antifongiques et des antibiotiques
- Encourager le développement de la recherche, notamment sur les durées de traitement et les marqueurs diagnostiques

Antibiotiques et antifongiques : même combat !!



Articulation nécessaire entre le bon usage des antifongiques et des antibiotiques
(surveillance des consommations et des résistances, ICATB,...)