

# Antifungal stewardship : quelles différences avec l'antibiotic stewardship ?

Solen Kernéis

Equipe Mobile d'Infectiologie  
HUPC – Cochin, Université Paris Descartes

Séminaire SPILF  
20 octobre 2017

**Vous êtes le référent anti-infectieux de votre hôpital de 1500 lits**

**Réanimation, chirurgie (uro et chirurgie digestive), médecine (hématologie, oncologie, médecine interne) avec une proportion élevée de patients immunodéprimés**

**Service de microbiologie disponible 24/7, pharmacie hospitalière sur place**

**La direction de l'hôpital vous interpelle sur les coûts liés à l'utilisation des antifongiques**

# 1<sup>er</sup> problème : les patients d'onco/hématologie sont complexes

- Oncologie vs. Hématologie
- Différencier risque faible/risque élevé
  - En hémato : HSCT vs. LLC
  - En onco: identifier les chimiothérapies les plus à risqué: sein, sarcome
  - Nouveaux agents ex: rituximab, lenolinamide, alemtuzumab...
- Corticoïdes (utilisation souvent sous-estimée)
- L'intensité des traitements depend de l'âge, exemple : myélome

## 2<sup>ème</sup> problème : difficultés de diagnostic des infections fongiques chez les immunodéprimés

- Présentation clinique complexe
- Large panel de pathogènes potentiellement responsables d'infections et co-infections possibles champignons/bactéries ou champignons/virus
- Importance du délai après le traitement de l'hémopathie sur le type d'infection fongique
- Méthodes de diagnostic parfois invasives (LBA)
- Nécessité dans certains cas d'une thérapeutique antifongique probabiliste rapide

## 3<sup>ème</sup> problème : les docteurs!

- “Nos patients sont particuliers”
- Toujours fébrile...“escaladons les anti-infectieux au cas où”
- “On aimerait conserver la voie centrale”
- “Les prélèvements microbiologiques sont très souvent négatifs chez nos patients”

### ***Importance de***

- ***Connaissances solides et à jour***
- ***Relationnel++***

# Par où commencer?

1<sup>ère</sup> étape : auditer l'utilisation des antifongiques

Surveiller uniquement les consommations (ou pire les coûts) n'est pas suffisant sans:

- Connaître l'épidémiologie locale et le profil de risque des patients de l'établissement
- Evaluer la qualité des prescriptions (indication, groupe à risque, concordance avec la recommandation locale...)
- Utiliser les définitions standardisées des infections fongiques pour permettre des comparaisons valides
  - Infections souvent non documentées
  - Cultures prolongées
  - Colonisation vs infection

# Evaluation quantitative - Sources

## Manuelle

Long et fastidieux

Comment repérer les dossiers?

Rétrospective en général

Données de codage non fiables

ICD10 codes missed 39% of all clinical syndromes represented in Therapeutic guidelines (Lewis et al, Health Info Manag 2004)

Only 42% of cases of candidemia identified by the pathology database were eventually assigned an ICD10 code for this condition (Nguyen, Health Info Manag 2005)

## Automatisée

Basée sur le SI hospitalier

Labo

Radio

Pharmacie

Dossier médical



# Evaluation quantitative - Données

- Coût
  - Mais grande variabilité entre les sites et dans le temps
- Volume d'antifongiques commandés/consommés
  - Defined daily dose (**DDD**) – WHO
    - Pas adaptée aux posologies pédiatriques
    - Très dépendant des changements de posologie unitaire
    - Accès direct via la pharmacie
  - Days of therapy (**DOT**) – IDSA
    - Adaptée aux posologies pédiatriques
    - Ne dépend pas des changements de posologie unitaire (1 jour compté si au moins une dose est administrée)
    - Nécessité d'une prescription informatisée+++
  - Ajustement sur la population
    - /1000 journées d'hospitalisation

# Defined daily doses des antifongiques

| DRUG                 | DDD   | Usual doses |
|----------------------|-------|-------------|
| • Fluconazole        | 0.2g  | 0.1-0.8     |
| • Voriconazole       | 0.4g  | 0.4-0.8     |
| • Posaconazole       | 0.3g  | 0.3-0.8 g   |
| • Amphotericin B     | 35mg  |             |
| • Liposomal ampho    | None  |             |
| • Caspofungin        | 50mg  | 50 mg       |
| • Micafungin         | 0.1g  | 0.1 g       |
| • Anidulofungin 0.1g | 0.1 g |             |

[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J02A](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J02A)

→ Des posologies élevées correspondent le plus souvent à des prescriptions appropriées

# Evaluation qualitative

## Sources

- Petits audits réguliers peuvent être très utiles
  - Amélioration de la qualité des prescriptions (10/mois)
  - Par molécule, type de patient, indication...
- Audits plus larges
  - Enquêtes de prévalence
  - Comparaisons
  - Mise en évidence de pratiques inadaptées
- Informations précieuses sur les comportements de prescription

## Données

- Indication écrite dans le dossier
- Adéquation au guide de prescription local
- Ajustement à la documentation microbiologique
- Réévaluation
- Durées
- Interactions
- Relai oral
- Adhésion à l'avis de l'équipe mobile

Sans surprise, les services les plus consommateurs sont l'hématologie, l'oncologie, la réanimation et dans une moindre mesure la chir digestive

Quelle est l'étape suivante?

Planifier et mettre en place un programme de bon usage des antifongiques

# Stratégies des programmes de BUA

## *Enabling strategies*

- Visites au lit du patient
- Formation des personnels, matériel pédagogique
- Audit et feedback
- Reminders (oral, affiches, informatisés)
- Informatisation du dossier médical
- Nouvelles technologies (Tests de diagnostic rapide, biomarqueurs)

## *Restrictive strategies*

- Antibiogrammes ciblés
- Restriction de certains antibiotiques
- Arrêt automatique de certaines prescriptions



*Davey et al. 2013*

→ Données pour les antibiotiques, quid des antifongiques?

# Le programme

1. Constituer un groupe de travail multidisciplinaire soutenu par les instances locales
2. Sélectionner les interventions les plus adaptées à l'établissement
  - Guide local et formation
  - Alertes et avis au lit du patient
  - Outils informatisés
  - Diagnostic rapide / bundles
3. Mesurer l'impact → choisir les bons indicateurs

**→ L'objectif principal est l'amélioration de la qualité de la prise en charge (et pas uniquement une diminution des coûts!)**

# Groupe de travail multidisciplinaire

*Agrawal et al, JAC 2016*

- Infectiologues, pharmaciens, microbiologistes, leaders d'opinion locaux et séniors des services les plus consommateurs (hémato, réa, transplantation...)
- Sélectionne un nombre adapté d'objectifs, définit les interventions et les indicateurs
- Rôles et compétences:
  - **Pharmaciens** → PK/PD, alertes auprès des infectiologues sur les prescriptions
  - **Infectiologues** → consultations au lit des patients, partagent la responsabilité de la décision médicale, importance de la crédibilité et des capacités d'interaction avec les autres experts
  - **Microbiologistes** → guident la réalisation des ex microbiologiques, aident à l'interprétation des résultats
  - **Hématologues** → expertise spécifique dans les infections fongiques chez les patients complexes et à haut risqué

# Guide local et formation des prescripteurs

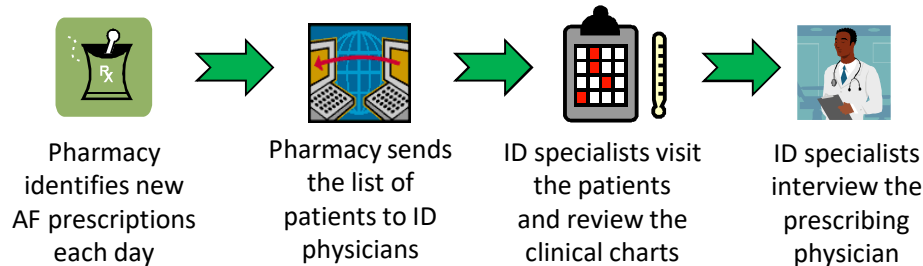
- Guide local:
  - Basé sur les reco nationales et internationales, **adapté à l'usage local** (épidémiologie locale, disponibilité des antifongiques, tests de diagnostic rapide, dosages, contraintes financières...)
  - **Pas adapté** pour les patients complexes, pré-traités → conseiller le recours à des experts locaux (contact)
  - Doit être facile d'accès : intranet ou format poche
- Formation

D'abord évaluer le niveau de connaissance de base pour concevoir une formation adaptée (doses, administration, interprétation des résultats microbiologiques+++)

*Valerio et al, BMC Infectious Diseases 2015*



# Avis au lit du patient et importance de « l'Etiquette »



Etiquette : “Cérémonial et usage dans une cour, une réception officielle, protocole”

Larousse 2017

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

E. Charani,<sup>1</sup> E. Castro-Sanchez,<sup>1</sup> N. Sevdalis,<sup>2,3</sup> Y. Kyratsis,<sup>1</sup> L. Drumright,<sup>1</sup> N. Shah,<sup>1</sup> and A. Holmes<sup>1</sup>

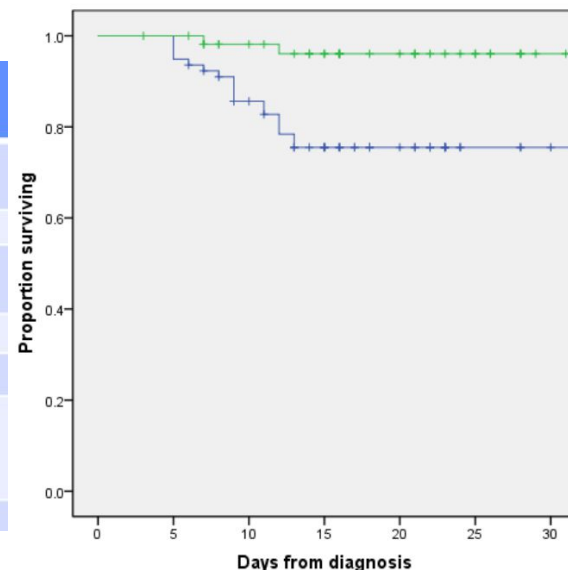
1. Noninterference with the prescribing decisions of colleagues: reluctance to interfere with the prescribing decisions of colleagues. In the case of antimicrobial prescribing, there is a reluctance to intercept antimicrobial prescriptions started by colleagues. This recognizes the autonomous decision-making process of prescribing.
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.
3. Hierarchy of prescribing: Prescribing as an activity is performed by junior doctors. But it is the senior doctors who decide what is prescribed.

# Bundles

Etude prospective quasi-expérimentale  
Intervention au lit du patient

- “Candidemia bundle”**
- Early adequate antifungal therapy
  - Follow-up blood cultures (within day 3-5)
  - Source control in the first 72 h, if necessary
  - Ophthalmologic examination
  - Echocardiogram
  - Proposal for duration of therapy with an end in a fixed day

| VARIABLE  | Historical Group, n=112 | Interventional Group, n=56 | p                |
|---|-------------------------|----------------------------|------------------|
| Early source control (<72 horas)                            | 53 (63.1)               | 31 (68.9)                  | 0.56             |
| Follow-up blood cultures                                    | 86 (76.8)               | 55 (98.2)                  | <b>&lt;0.001</b> |
| Ophthalmoscopic examination                                 | 77 (68,8)               | 56 (100)                   | <b>&lt;0.001</b> |
| Echocardiography  | 92 (82.1)               | 56 (100)                   | <b>&lt;0.001</b> |
| Early AF therapy (<72 h)                                    | 94 (83.9)               | 53 (94.6)                  | <b>0.05</b>      |
| Treatment duration according to the complexity of infection | 36 (45.6)               | 40 (74.1)                  | <b>0.001</b>     |
| Full adherence to all indicators                            | 19 (17.0)               | 28 (50.0)                  | <b>&lt;0.001</b> |



# Quel est l'impact du programme?

3<sup>ème</sup> étape : mesurer l'impact sur les coûts, le pronostic des patients, les consommations, la résistance

# Mesures d'impact

- Basé sur le principe d'une amélioration du pronostic des patients
- Au minimum, s'assurer de l'absence d'effets négatifs des modifications de prescription sur le pronostic des patients+++
- Trois catégories principales
  - Cliniques, financiers et microbiologiques

# Mesures d'impact

- Cliniques
  - Mortalité
  - Toxicité des AF (ex: azolés, amphotericine)
- Financiers
  - Analyses coût-efficacité
- Microbiologiques
  - Résistance aux antifongiques

# Bon usage des antifongiques

- Souvent initié pour des problématiques de coût mais intérêt écologique +++
- Problématique spécifique en rapport avec les particularités de la population de patients, les prescripteurs, les difficultés diagnostiques
- Pas ou peu de programmes bien validés, peu de travaux de recherche
- Perspectives à développer avec les nouveaux outils diagnostiques