

CHU Caen

Quel impact d'une étude de pertinence sur le linézolide?

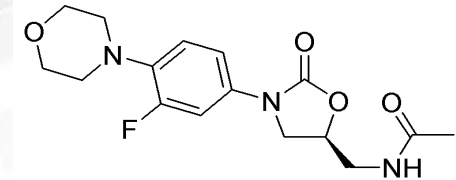
G. SAINT-LORANT, PharmD, PhD
Président Commission des anti-infectieux

Journée Régionale des Référents en antibiothérapie de Normandie
Épargne antibiotique en Normandie



Le linézolide

- Classe des Oxazolidinones
- Activité microbiologique :
 - ❑ *Staphylococcus aureus* dont **SARM**, SCN (*S. epidermidis*)
 - ❑ Entérocoques (*E. faecium*, *E. faecalis*) dont résistants à la vancomycine (**ERV**)
 - ❑ Streptocoques, autres bactéries Gram + anaérobies
- Pharmacocinétique :
 - ❑ Biodisponibilité de 100%
 - ❑ $T_{1/2} = 5-7h$, $V_d = 40-50L$
 - ❑ LPP 31%, métabolisme indépendant du CYP450
 - ❑ Inhibiteur faible et réversible des MAO
 - ❑ Elimination urinaire à 80%, **pas d'adaptation de dose**



Le linézolide

- Indications :
 - ❑ **Pneumopathies nosocomiales et communautaires** lorsqu'elles sont **documentées ou suspectées** à bactéries à Gram + sensibles
 - ❑ **Infections compliquées de la peau et des tissus mous** uniquement lorsque l'infection a été **documentée** à bactéries à Gram + sensibles
 - ❑ **Chez l'adulte, débuté uniquement en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste tel qu'un microbiologiste ou un infectiologue**
- Posologie : 600mg x2/j, 10 à 14 jours consécutifs

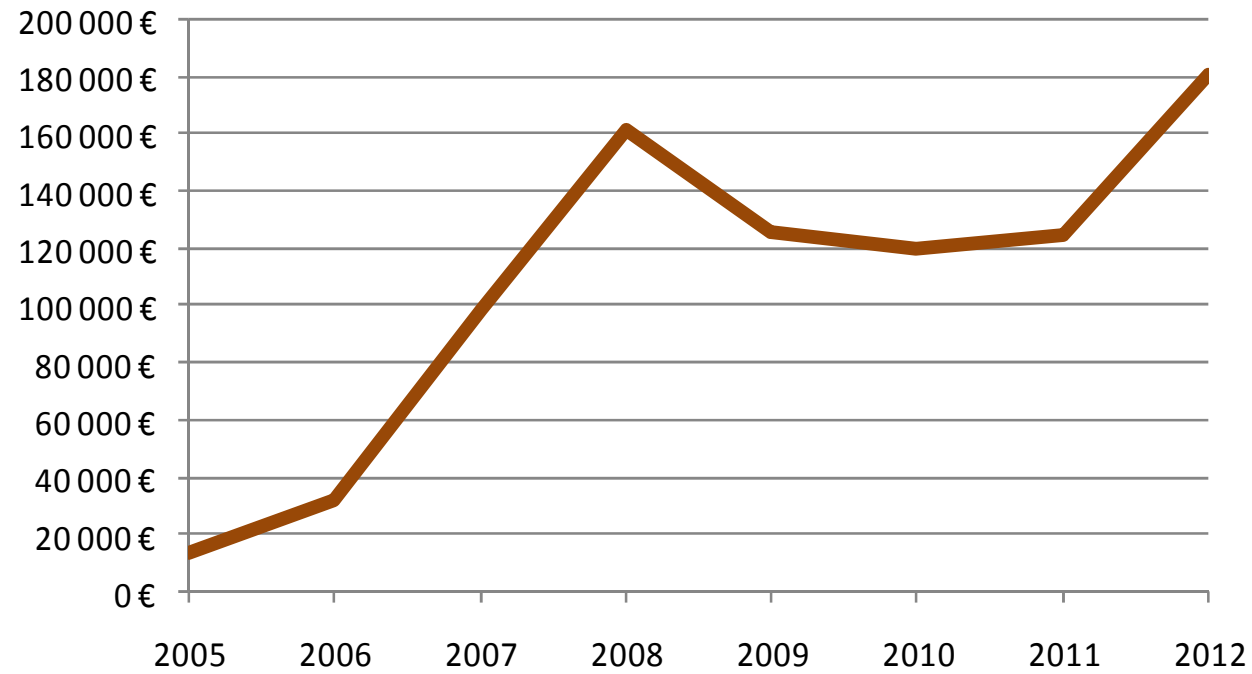
Le linézolide

- Effets indésirables :
 - Thrombopénie dose et temps-dépendant, anémie
 - NVD, acidose lactique, neuropathie optique, neuropathie périphérique
 - Surveillance : NFS, signes neurologiques et ophtalmologiques, lactates / bicarbonates si NV et céphalées
- Résistances :
 - Modification de la cible ribosomale par mutation de l'ARN 23S
 - ❖ SARL*, ERV**

* Sanchez Garcia M, De la Torre MA, Morales G, Pelaez B, Tolon MJ, Domingo S et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. JAMA. 2010;303(22):2260-2264

** Hayakawa K, Marchaim D, Pogue JM, Ho K, Parveen S, Nanjireddy P et al. Predictors and outcomes of linezolid-resistant vancomycin-resistant Enterococcus: A case-case-control study. American Journal of Infection Control. 2012;40:261-263

➤ Introduction en 2004 au CHU



➤ Coût traitement journalier : 120 à 128 € / jour

Contexte

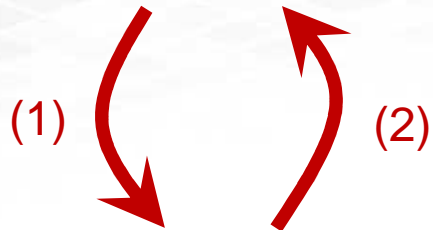
- Antibiotique suivi : soumis à une prescription nominative **séniorisée** conditionnant sa dispensation après analyse pharmaceutique
- Etude rétrospective sur 2009 :
 - 140 prescriptions
 - 29% de séniorisation, pas d'identification du prescripteur dans 38% des cas
 - Prescription de 1^{ère} intention dans 51% des cas, le plus souvent dans le cadre d'un traitement empirique à large spectre (28%)
 - Documentation : 66% bactéries G+ (16% SASM, 7% SARM), 17% bactéries G-, 17% pas de pathogène



Quelles actions mener pour le bon usage du linézolide ?

Inclusion: Toutes les prescriptions de linézolide

PHARMACIE



EQUIPE

TRANSVERSALE

D'INFECTIOLOGIE

Pharmacie :

- UF :
- Patient :
- Date de la prescription :
- Qualité du prescripteur :
- Nom du prescripteur :
- Voie d'administration :

Actions menées par l'Equipe Transversale d'Infectiologie (ETI):

- Pathologie infectieuse clinique identifiée :
- Documentation bactériologique éventuelle :

Autres antibiotiques prescrits :

- Prescriptions dans l'AMM hors AMM
- Intolérance aux glycopeptides
- Insuffisance rénale
- Absence de voie veineuse centrale

Mesures prises par l'ETI :

- Pertinence de la prescription :
 - Oui
 - Non

Proposition faite par l'Equipe Transversale d'Infectiologie :

- Poursuite du linézolide
- Remplacement du linézolide , préciser produit :
- Arrêt simple de l'antibiothérapie

Méthode

- Etude prospective interventionnelle en 3 étapes de 3 mois avec actions d'amélioration

1^{er} tour entre le
1/03/2011 et
31/05/2011

Rappel aux prescripteurs : séniorisation, respect de l'AMM, posologies, durées de traitement, argumentation des prescriptions hors AMM, réévaluation antibiotique à 72h

2^{ème} tour entre le
1/04/2012 et
30/06/2012

- Refus de délivrance en cas d'absence de documentation bactériologique en cours, de séniorisation, ou d'indication, et réévaluation par l'ETI
- Stratégie thérapeutique consensuelle de l'antibiothérapie probabiliste en cas de suspicion de PAVM
- Module informatique de réévaluation antibiotique à 72h

3^{ème} tour entre le
3/06/2013 et
3/09/2013

➤ Module de réévaluation de l'antibiothérapie

Prescriptions médicales - HOSPIT SEMAINE RHUMATO - BAVEUX RODOLPHE

PATIENT FICTIF DE LA DSI TEST-PIERRE M 01/12/1950 62 ans 000212461

Chambre : - Lit : Poids : 83,2 Kg / Taille : 183 cm / SC : 2,04 m² / IMC : 24,8

Liste des documents de réévaluation Proposer les traitements terminés ou déjà réévalués

Document	Date	Rédacteur	Etat	Antibiotiques
REEVALUATION-ATB-72H	24/05/2013 10:06:16	BAVEUX RODOLPHE	En cours	DORIBAX 250 mg. pdr pr sol pr perf
REEVALUATION-ATB-72H	15/05/2013 18:07:43	BAVEUX RODOLPHE	En cours	INVANZ* 1 G, PDR PR SOL A DILUER PR PERF
REEVALUATION-ATB-72H	14/05/2013 16:32:57	BAVEUX RODOLPHE	Validé	DORIBAX 500 MG, PDR PR SOL PR PERF 177 49

DORIBAX 250 mg. pdr pr sol pr perf

Saisie de formulaire

REEVALUATION ANTIBIOTHERAPIE à 72h

Les antibiotiques ne pourront être dispensés en l'absence de réévaluation à 72h (Décision CAI 16/05/2013 dans le cadre du Bon Usage des ATB)

Réévaluateur

Médecin sénior infectiologue, réanimateur, référent antibiotiques

Autre sénior (CCA, PH, PU)

Si saisie par un interne, nom du sénior consulté :

BAVEUX

RODOLPHE

Action réalisée suite à la réévaluation

Poursuite Arrêt Modification

Justification quelle que soit l'action

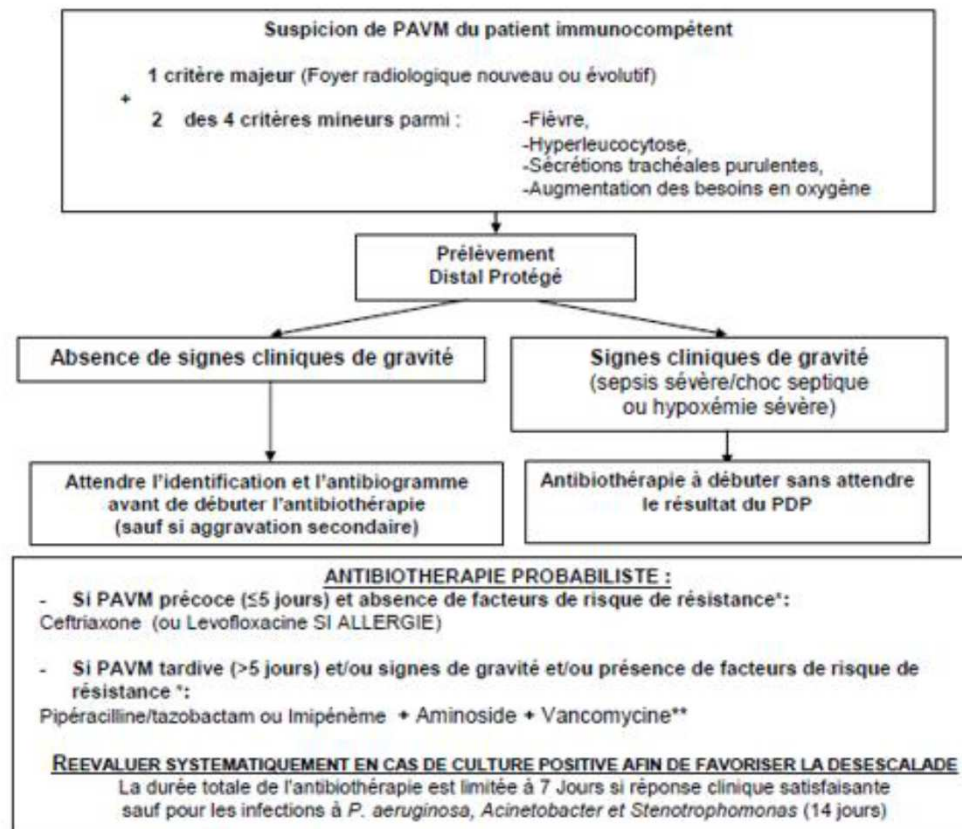
L'antibiothérapie doit être :

- adaptée aux recommandations
- de spectre le plus étroit possible
- précédée d'un prélèvement bactériologique dès que cela est réalisable

L'Equipe Transversale d'Infectiologie est à votre disposition GSM : 07-61-65-75-24 ou 98-7524

Enregistrer Annuler Quitter

- Stratégie thérapeutique consensuelle de l'antibiothérapie probabiliste en cas de suspicion de PAVM



**Fiches
d'antibiothérapie**

Commission
des Anti-infectieux (CAI)
CHU de Caen

Mai 2016

*Facteurs de risque de résistance aux antibiotiques : Antibiothérapie dans les 90 jours précédents, Hospitalisation depuis au moins 5 jours ou remontant à moins de 3 mois, vie en SLD, Patient dialysé chronique, Portage antérieur connu de SARM, immunodépression ou traitement immunosuppresseur. Tenir compte de l'écologie du Service.

** Le Linézolide qui n'a pas démontré sa supériorité en termes de mortalité peut être une alternative proposée si Cl_{creat} < 30 ml/min).



- Indicateurs de suivi : services, nature du prescripteur, durée de prescription

		Étude rétrospective	EPP 1 ^{er} tour	EPP 2 ^{ème} tour	EPP 3 ^{ème} tour
<i>Services prescripteurs % (n)</i>	Services de réanimation	56,2 (73)	41,7 (15)	36,7 (11)	30,2 (13)
	Services de chirurgie	21,5 (28)	19,4 (7)	30 (9)	27,9 (12)
	Service de médecine	22,3 (29)	36,1 (13)	23,3 (7)	34,9 (15)
	Urgences	0,0	2,8 (1)	10 (3)	7 (3)
<i>Nature du prescripteur (%)</i>	Sénior	28,6	61	43,3	72,1
	Interne	33,6	39	43,3	25,6
	Non identifié	37,8	0	13,3	2,3
Total de prescriptions analysés (n)		130	36	30	43
<i>Durée moyenne de prescription (jours)</i>		8,5	6,5	8	6
<i>[Min-Max]</i>		[1-45]	[1-17]	[1-49]	[0,5-20]
Total de prescriptions (n)		140	43	54	49

➤ Indications AMM / hors AMM, motifs de prescription

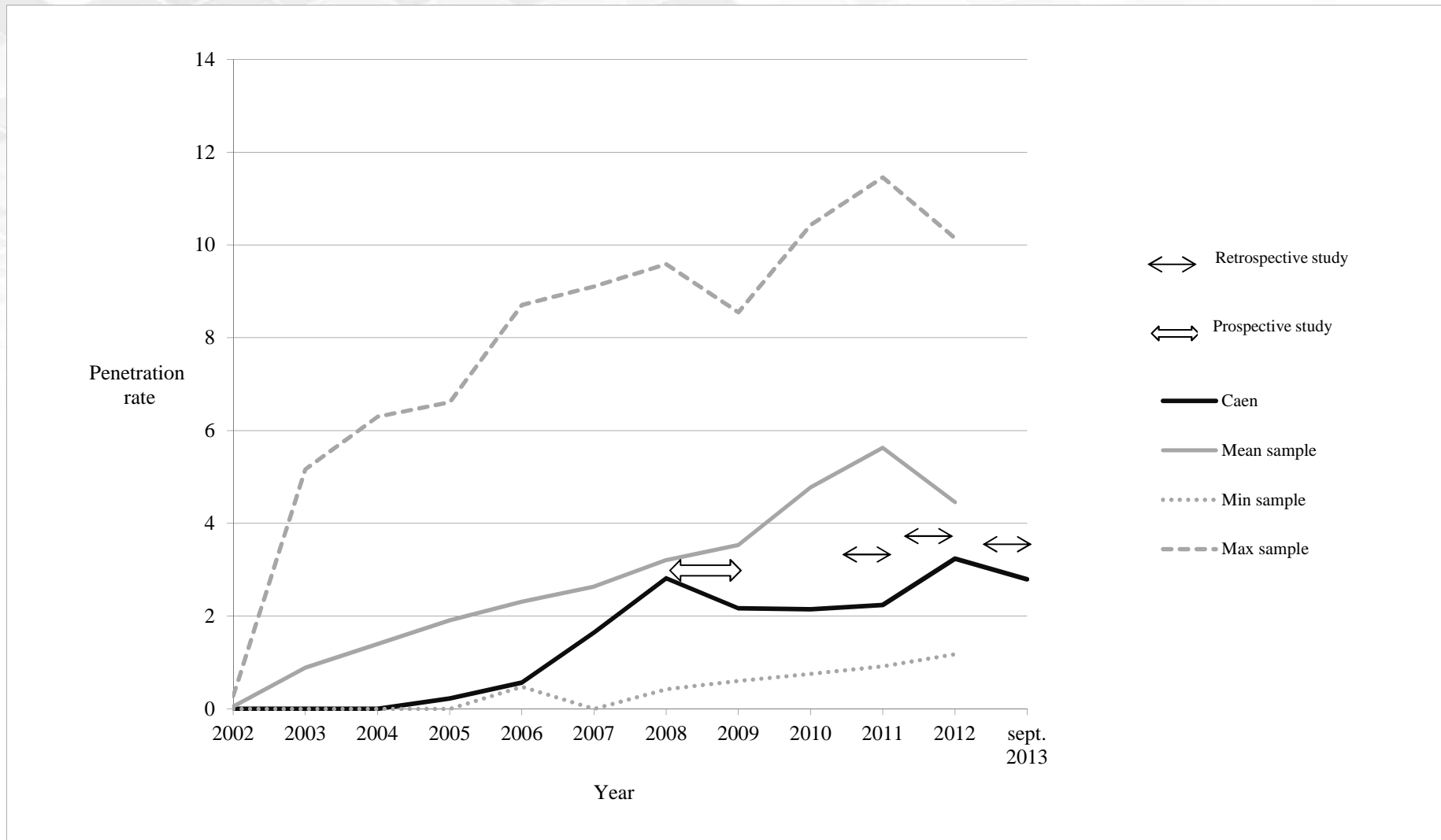
	Retrospective study 2009	Prospective study 2011	Prospective study 2012	Prospective study 2013
NDA (%)	90 (69)	12 (33)	15 (50)	21 (49)
Pneumonia with identified Gram-positive pathogen	51 (56.7)	9 (75)	5 (33.3)	8 (38.1)
Pneumonia with suspected Gram-positive pathogen	22 (24.4)	2 (16.7)	4 (26.7)	5 (23.8)
Complicated skin and skin structure infections (CSSSI)	17 (18.9)	1 (8.3)	6 (40)	8 (38.1)
Off-label use (%)	40 (31)	24 (67)	15 (50)	22 (51)
Endocarditis	4 (10)	0	0	0
Intra-abdominal infections	11 (27.5)	3 (12.5)	1 (6.7)	1 (4.5)
Device-related infections	10 (25)	0	1 (6.7)	3 (13.6)
Febrile neutropaenia	2 (5)	2 (8.3)	1 (6.7)	1 (4.5)
Bone joint infection	11 (27.5)	2 (8.3)	1 (6.7)	1 (4.5)
Sepsis	0	2 (8.3)	3 (20)	6 (27.3)
Bronchopulmonary infections	0	13 (54.2)	6 (40)	4 (18.2)
Meningitis	0	1 (4.2)	0	2 (9.1)
Localized infections	0	1 (4.2)	1 (6.7)	2 (9.1)
Antibiotic prophylaxis	0	0	0	1 (4.5)
Unidentified	2 (5)	0	1 (6.7)	1 (4.5)

➤ Contexte et pertinence des prescriptions

	Retrospective study 2009	Prospective study 2011	Prospective study 2012	Prospective study 2013
Factors associated with prescription (%)				
Glycopeptide intolerance	19 (14.6)	1 (3.5)	2 (6)	3 (7.5)
Renal failure	48 (36.9)	12 (33)	11 (36)	19 (44)
No central venous catheter	6 (4.6)	9 (26)	11 (36)	14 (33.5)
Inapplicable	57 (43.8)	14 (37.5)	6 (20)	7 (15)
Pertinent prescriptions (%)	–	26 (72)	18 (60)	26 (60)
Unsuitable prescriptions	–	10 (28) 	12 (40)	17 (40)
Treatment outcome				
Continued	–	19 (53)	15 (50)	18 (42)
Modified	–	10 (28) 	10 (34)	15 (35)
Discontinued	–	7 (19)	4 (13)	7 (16)
Inapplicable	–	0	1 (3)	3 (7)

	Aubin et al. [18]	Megne Wabo et al. [19]	Duhalde et al. [20]	Caen study
<i>Study</i>	Retrospective observational study	Professional Practice Evaluation	Prospective study	Retrospective study and prospective interventional study
<i>Year</i>	2008	2010	2005–2006	2009–2013
<i>Population</i>				
<i>n</i>	179	59	50	218
<i>Mean duration of treatment</i>	14 days	11 days	11 days	8 days
<i>[Min–Max]</i>		[1–42]	[1–36]	[0.5–49]

➤ Taux de pénétration CHU de Caen vs différents CHU (n=12)



Conclusion

- Enjeu en termes d'écologie bactérienne
 - Problème des SARL en thérapeutique
 - Développement des nouvelles oxazolidinones
- Importance des actions de bon usage et de leur suivi
 - Pérenniser les actions d'évaluation
 - Renforcer la coopération entre les différents acteurs : infectiologues, microbiologistes, pharmaciens
 - Développer l'analyse de la pertinence des prescriptions

Int J Clin Pharm

2014; 36(5):1059-68

RESEARCH ARTICLE

Antimicrobial stewardship and linezolid

**Pauline Guillard • Arnaud de La Blanchardière •
Vincent Cattoir • Marc-Olivier Fischer •
Renaud Verdon • Guillaume Saint-Lorant**