

Recommandations de pratique clinique (RPC) pour les infections respiratoires basses: de la diversité à la logique

Paul M. Tulkens

Pharmacologie cellulaire et moléculaire

Centre de Pharmacie clinique

Louvain Drug Research Institute

Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

<http://www.facm.ucl.ac.be>



INSPIRATION:

**Les défis de la prise en charge des infections communautaires des voies
respiratoires dans un environnement de résistance croissante**

13 juin 2013, Abidjan, Côte d'Ivoire



Avec approbation de la plateforme commune belge d'éthique médicale - visa n° V1/4809/044575

Déclaration de transparence

Support financier:

- Fonds de la Recherche Scientifique (Belgique) pour nos travaux fondamentaux en pharmacologie des antibiotiques et sujets connexes
- Université catholique de Louvain pour un support personnel
- Relations commerciales:
 - AstraZeneca, GSK, Sanofi-Aventis, Bayer HealthCare, Cempra Pharmaceuticals, The Medicines Company, Northern Antibiotics
- Autres relations en rapport avec cet exposé
 - Comité belge de coordination de la politique antibiotique (membre actif)
 - Commission belge de transparence et de remboursement des médicaments (actif jusque 2009)
 - Participation à des réunions d'experts de l'EMA (*European Medicines Agency*) à propos de nouveaux antibiotiques et comme expert pour l'Industrie

De quoi allons nous parler ?

- Pourquoi faire des recommandations de pratique clinique (RPCs) ?
- Les recommandations sont elles homogènes (à propos d'indications définies) ?
- Quelle est la qualité des recommandations ?
- Quelle pourraient-êtr leur limitations en pratique clinique ?
- Vers une conclusion...

**La pneumonie
aiguë
communautaire
(PAC) et les
exacerbations de
bronchopneumo-
pathie chronique
obstructive
(E-BPCO) prises
comme exemple**

Recommandations de Pratique Clinique (RPCs): origine, fondements et usage

- Les RT ont pour but d'aider à guider les choix et décisions concernant le **diagnostic**, le **traitement** et la **prise en charge globale** d'une pathologie définie
- les RT ont été mises en œuvre depuis le début de la médecine
- les RT modernes sont supposées être fondées sur un examen critique de l'**évidence clinique**, avec insistance sur l'**évidence** plutôt que l'**éminence** dans le choix des preuves
- De plus en plus, les Intervenants de la Santé doivent non seulement connaître mais aussi mettre en œuvre les RT ou justifier pourquoi ils ne les suivent pas pour un patient précis ou un groupe de patients.

RPCs: contenu et buts

- Les RPCs modernes doivent
 - identifier les meilleures preuves (**évidence**)
 - les intégrer pour construire des **arbres de décision optimisés** applicables à la **majorité des patients**
 - tout étant suffisamment **flexibles** pour tenir compte de la variation individuelle
- Mais les RPCs sont aussi un moyen de standardiser les soins avec deux buts médicaux avoués et un but pharmacoéconomique
 - améliorer l'**efficacité des traitements** tout en **réduisant les risques** directs et indirects pour le patient
 - obtenir le meilleur **équilibre coût : efficacité** (dans un cadre large)

RPC: qui et où ?

- RPC nationales ou internationales établies par des experts et / ou des associations qui représentent non seulement les professionnels de la santé mais aussi les patients (niveau de l'individu) et la société (niveau de la population) et publiées sous une grande variété de formats...
- Le "*Guidelines International Network*" (G-I-N) est la plus grande base de données mondiale de RPCs (accessible sur la toile)...



The screenshot shows a Mozilla Firefox browser window displaying the 'Library' page of the Guidelines International Network. The browser's address bar shows the URL 'http://www.g-i-n.net/library'. The website features a navigation menu with 'LIBRARY' highlighted. Below the menu, the page content includes a 'Library' section with a list of items: 'International Guideline Library', 'Health Topics Collection', and 'Literature updates'. To the right, there is a section titled 'INTERNATIONAL GUIDELINE LIBRARY' with a description: 'The International Guideline Library contains more than 7,000 (by April 2011) guidelines, evidence reports and related documents, developed or endorsed by G-I-N member organisations.' and a 'Read More...' link.

Comment juger les RPC: l'instrument AGREE *

- Développé avec l'aide d'un crédit européen
- Publié sous une première version en 2001
- Version 2 (mise à jour) publiée en 2010 (y compris sa traduction française)



<http://www.agreetrust.org/>

<http://www.agreetrust.org/index.aspx?o=1445>

*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation

Les 6 grand domaines

- I. Domaine 1: **Champ et objectifs**
- II. **Domaine 2: Participation des groupes concernés**
- III. **Domaine 3: Rigueur d'élaboration de la RPC**
- IV. Domaine 4: **Clarté et présentation**
- V. **Domaine 5: Applicabilité**
- VI. Domaine 6: **Indépendance éditoriale**

Examen des domaines ...

II. Participation des groupes concernés

1. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de **tous** les groupes professionnels concernés.
2. Les opinions et les préférences de la **population cible** (patients, public, etc.) ont été identifiées.
3. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.



Avez-vous réellement pris les patients en compte ?

Examen des domaines ...

III. Rigueur d'élaboration de la RPC

1. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.
2. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.
3. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.
4. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.
5. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération
6. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.
7. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.
8. **Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.**

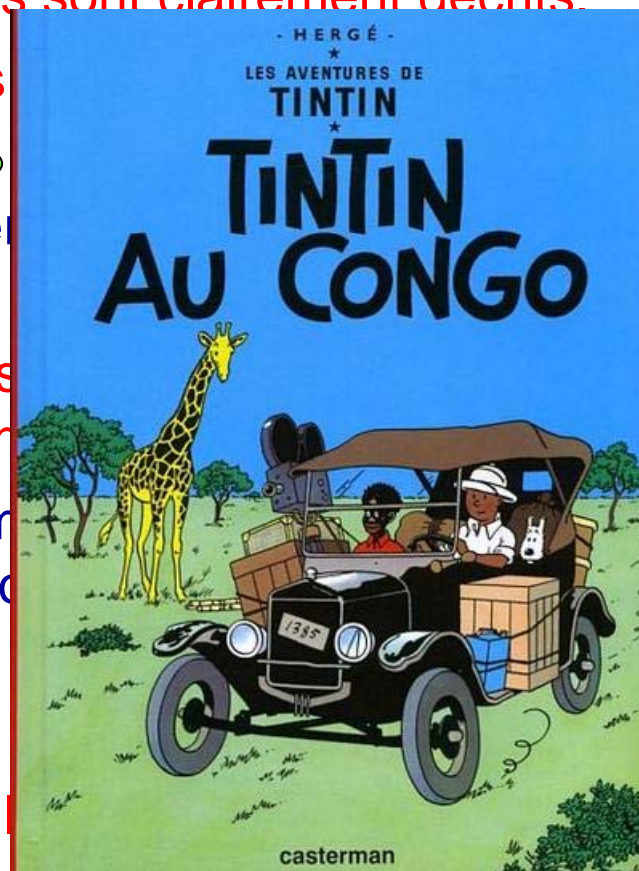
essentiel !

Examen des domaines ...

III. Rigueur d'élaboration de la RPC

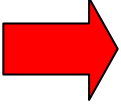
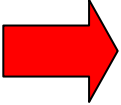
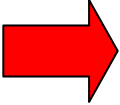
1. Des données ont été utilisées pour rechercher
2. Les preuves sont clairement décrits.
3. Les preuves des preuves
clairement décrites.
4. Les méthodes utilisées pour formuler
clairement décrites.
5. Les bénéfices, les effets secondaires
desanté ont été pris en considération
6. Il y a un lien explicite entre les recom
scientifiques sur lesquelles elles repo
7. La RPC a été revue par des experts
publication.
8. **Une procédure d'actualisation de l**


Ce n'est sans doute pas une recommandation adaptée à l'Afrique d'aujourd'hui...



Examen des domaines ...

V. Applicabilité

- 
1. La RPC décrit les **éléments facilitant son application et les obstacles.**
 2. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations **en pratique.**
 -  3. Les **répercussions potentielles** de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées.
 -  4. La RPC propose des **critères de suivi et/ou de vérification.**



Quels sont les critères que vous mettez en place ?

L'indépendance éditoriale est davantage que déclarer .

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
UPDATED 2013

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF COPD (UPDATED 2013)

| GOLD BOARD OF DIRECTORS | GOLD SCIENCE COMMITTEE* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Marc Decramer, MD, Chair Halle University Hospital Leuven, Belgium</p> <p>Jorgen Vestbo, MD, Vice Chair Copenhagen University Hospital Copenhagen C, Denmark (and University of Manchester, Manchester, UK)</p> <p>Jean Bourbeau, MD McGill University Health Centre Montreal, Quebec, Canada</p> <p>Bartomeu R. Celli, MD Brigham and Women's Hospital Boston, Massachusetts, USA</p> <p>David S.C. Hui, MD The Chinese University of Hong Kong Hong Kong, PRC</p> <p>M. Nazim Uppert Arslan, MD Universidad de la República Montevideo, Uruguay</p> <p>Masaharu Nishimura, MD Hokkaido University School of Medicine Sapporo, Japan</p> <p>Roberto Rodriguez-Rojas, MD Hospital Clinic, University of Barcelona Barcelona, Spain</p> <p>Robert A. Stockley, MD University Hospitals Birmingham Birmingham, UK</p> <p>Olaf Vogelmeier, MD University of Göttingen and Maastricht Maastricht, Germany</p> <p>Suzanne S. Hurd, PhD Harvard University Washington, USA</p> | <p>Jorgen Vestbo, MD, Chair Halle University Hospital, Halle, Denmark and University of Manchester Manchester, England, UK</p> <p>Alvaro Aguiló, MD Thorax Institute, Hospital Clinic UNIL Barcelona, Barcelona, Spain</p> <p>Antonio Anzueto, MD University of Texas Health Science Center San Antonio, Texas, USA</p> <p>Peter J. Barnes, MD National Heart and Lung Institute London, England, UK</p> <p>Marc Decramer, MD Halle University Hospital Leuven, Belgium</p> <p>Leonardo Di Ferranti, MD University of Modena & Reggio Emilia Modena, Italy</p> <p>Paul Jones, MD St George's Hospital Medical School London, England, UK</p> <p>Fernando Martinez, MD University of Michigan School of Medicine Ann Arbor, Michigan, USA</p> <p>Masaharu Nishimura, MD Hokkaido University School of Medicine Sapporo, Japan</p> <p>Nicholas Roche, MD Hôpital Cochin Paris, France</p> <p>Roberto Rodriguez-Rojas, MD Thorax Institute, Hospital Clinic UNIL Barcelona, Barcelona, Spain</p> <p>Conrad Stein, MD St. Paul's Hospital Vancouver, Canada</p> <p>Robert Stockley, MD University Hospitals Birmingham, UK</p> <p>Olaf Vogelmeier, MD University of Göttingen and Maastricht Maastricht, Germany</p> |

*Copies of forms for GOLD Committees are posted on the GOLD Website, www.goldcopd.org

Almirall
AstraZeneca
Boehringer Ingelheim
Chiesi
Forest Laboratories
GlaxoSmithKline
Grupo Ferrer
Merck Sharp and Dohme
Mylan
Nonin Medical
Novartis
Pearl Therapeutics
Pfizer
Quintiles
Takeda



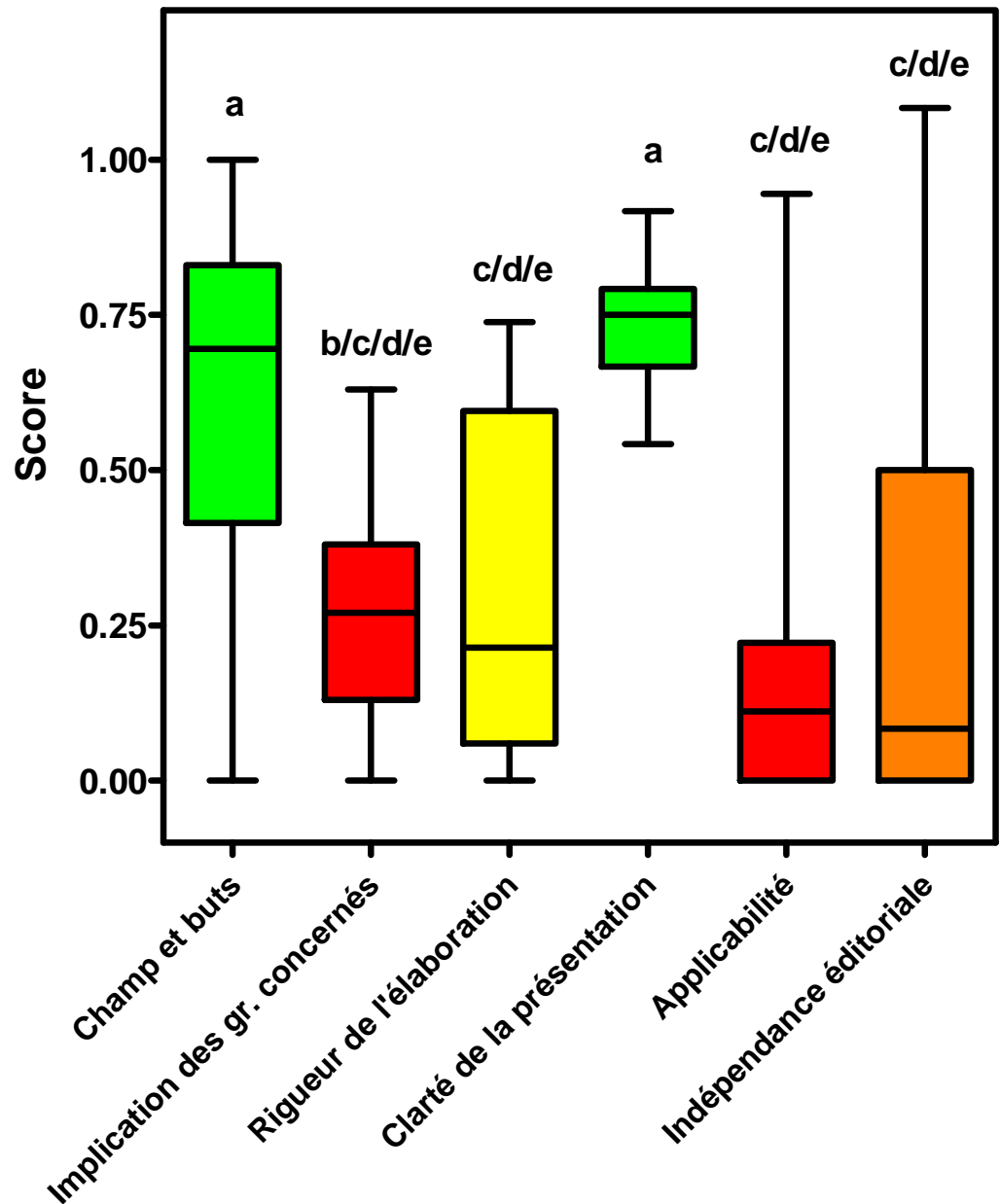
Institut en charge du remboursement des médicaments

Inhibiteurs de la pompe à protons et statines

Utilisation et prescription

Analyse de 30 RPCs avec l'instrument AGREE

- Scores établis par deux chercheurs travaillant indépendamment avec réconciliation en cas de divergences majeures (kappa-test > 0.7t)
- Les données sont présentées sous forme de "boites à moustaches" (du plus bas au plus haut avec les valeurs des percentiles 25, 50 et 75).
- Les items avec des lettres différentes sont statistiquement significativement différents ($p < 0.05$ par un test de Kruskal-Wallis test avec comparaisons multiples selon Dunn)



RPCs: sont-elles suivies ?

- Nous savons que même des RT cliniques simples ne sont pas suivies, ce qui soulève la question de leur utilité....

Exemple 1: médecine générale

BMC Family Practice



Research article

Open Access

The attitude of Belgian social insurance physicians towards evidence-based practice and clinical practice guidelines

Annemie Heselmans*¹, Peter Donceel¹, Bert Aertgeerts^{1,2}, Stijn Van de Velde^{1,2} and Dirk Ramaekers^{1,2,3}

BMC Family Practice 2009, **10**:64

Conclusion: Although the majority of physicians were positive towards EBM and welcomed more guidelines, the use of evidence and clinical practice guidelines in insurance medicine is low at present. It is in the first place important to eradicate the perceived inertia which limits the use of EBM and to further investigate the EBM principles in the context of insurance medicine. Available high-quality evidence-based resources (at the moment mainly originating from other medical fields) need to be structured in a way that is useful for insurance physicians and global access to this information needs to be ensured.

Heselmans A, et al. BMC Fam Pract 2009;10:64.

RPCs: sont-elles suivies ?

Exemple 2: médecine hospitalière

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) **62**, 189–195
doi:10.1093/jac/dkn143
Advance Access publication 8 April 2008

JAC

Opposing expectations and suboptimal use of a local antibiotic hospital guideline: a qualitative study

Pieter-Jan Cortoos^{1*}, Karel De Witte², Willy E. Peetermans³, Steven Simoens¹ and Gert Laekeman¹

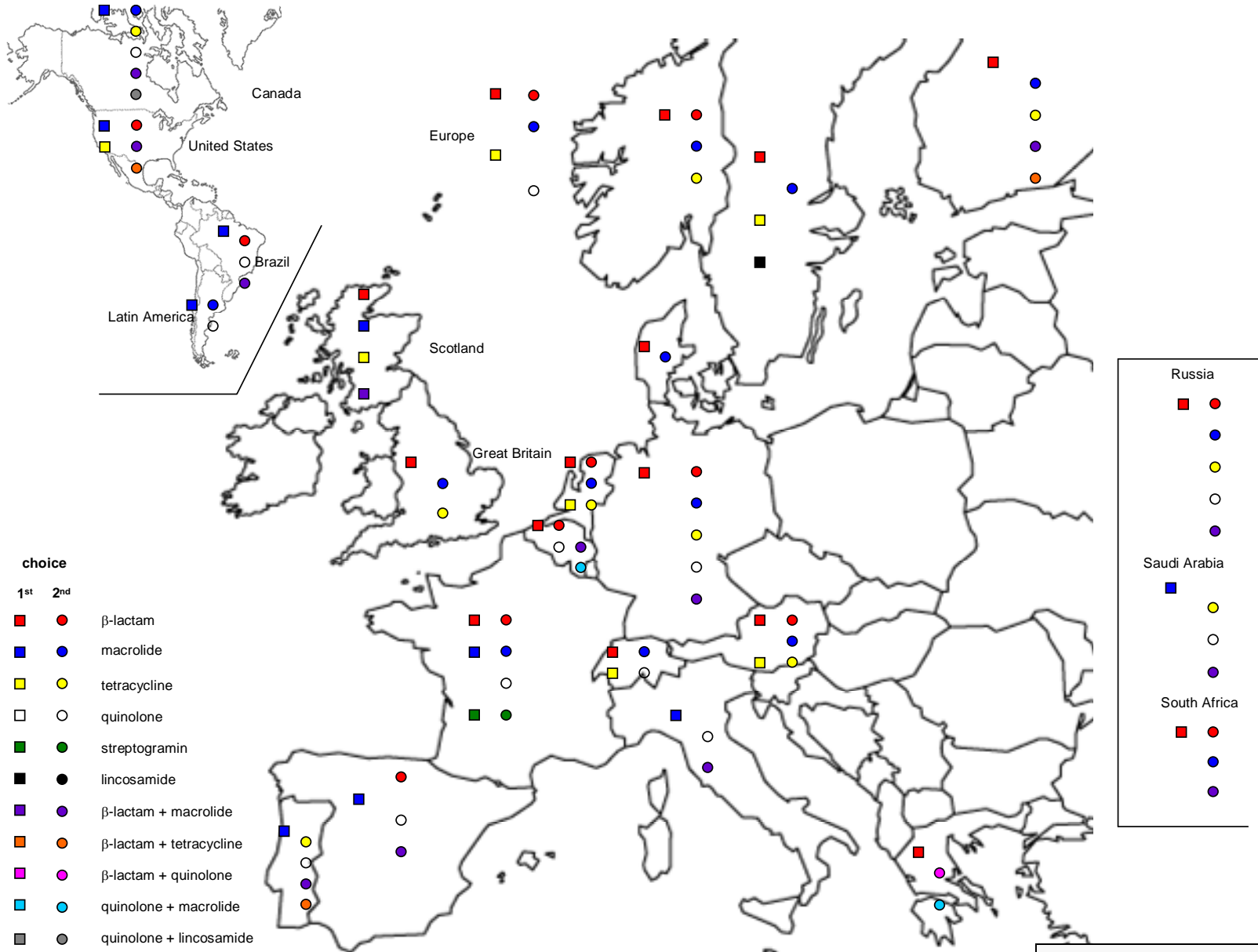
¹Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics, Katholieke Universiteit Leuven, O&N 2, Herestraat 49, PB 521, B-3000 Leuven, Belgium; ²Centre for Organisation and Personnel Psychology, Katholieke Universiteit Leuven, Tiensestraat 102, PB 3725, B-3000 Leuven, Belgium; ³University Hospitals of Leuven, Department of General Internal Medicine and Infectious Diseases, Herestraat 49, PB 7003, B-3000 Leuven, Belgium

Conclusions: Locally developed hospital guidelines experience the same barriers as other guidelines. Within one hospital, prescribers have to be seen as a number of different target groups instead of a homogeneous population. For an optimal effect, interventions will have to consider these differences. Also, in order to improve local guideline use and antibiotic consumption, supervisors have to be aware of how their role as opinion leaders can influence residents. Lastly, active guideline distribution and promotion remains critical to ensure efficient guideline use. Future research should focus on how to adapt interventions to these different target groups.

RPCs: sont-elles homogènes ?

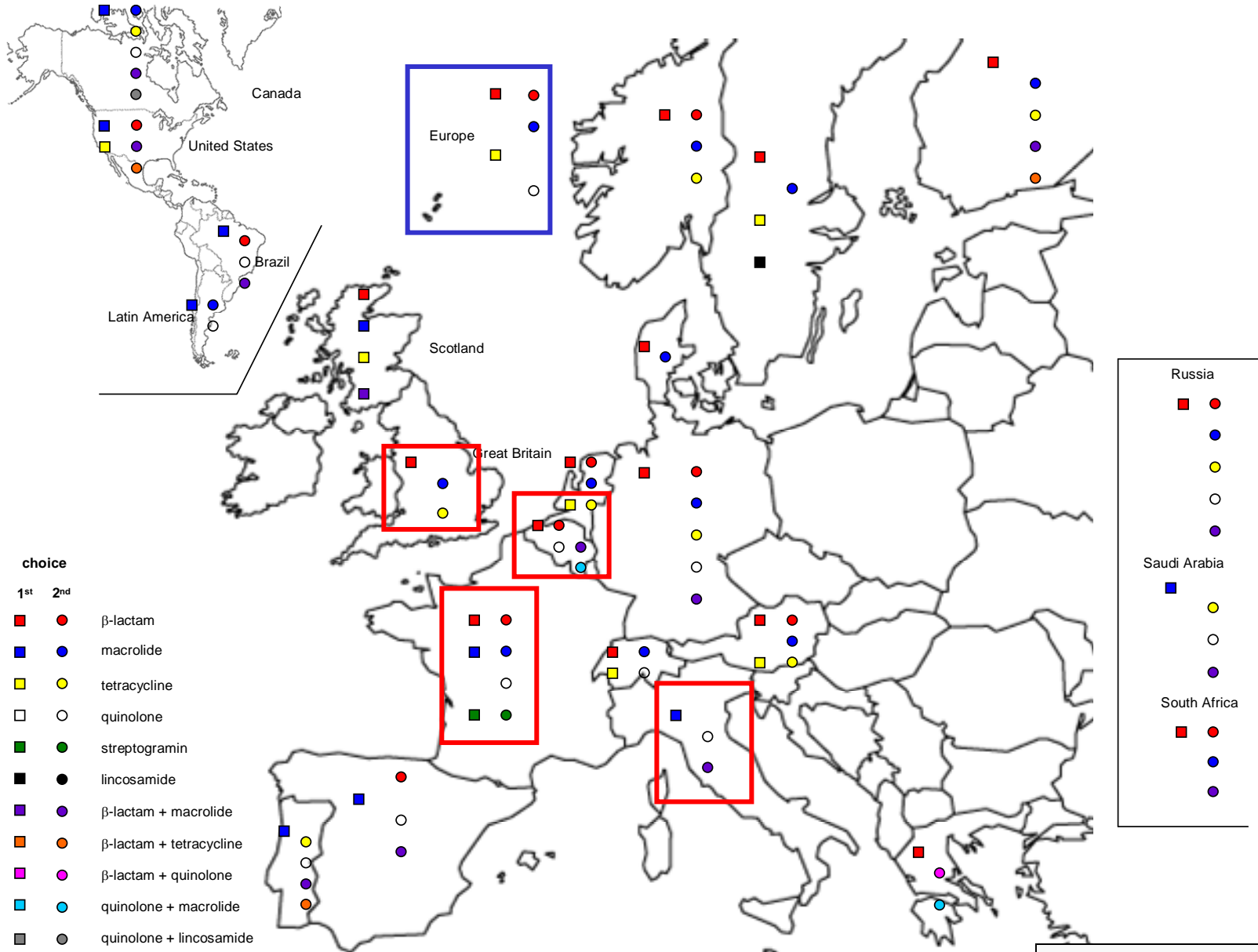
- Elles ne doivent pas l'être si:
 - les formes d'une maladie sont différentes entre zones géographiques ou groupes de patients
 - dans le cas des maladies infectieuses, si l'épidémiologie est différente entre zones considérées
 - si la disponibilité des médicaments n'est pas uniforme...
 - si les ressources et moyens médicaux et pharmaceutiques sont différents
- Cependant, les variations observées sont souvent **nettement plus importantes** que ces considérations ne le laissent penser...

PAC et RPCs: beaucoup de variations



Carbonnelle *et al.*, in preparation

PAC et RPCs: variations même entre pays proches



Carbonnelle *et al.*, in preparation

Un court résumé des variations des RPCs pour la PAC de sévérité modérée (traitement empirique)

+ = 1^{ère} line (+) = alternative

| Organization ^a (country or region) | β-lactame ^b | macrolide | tetracycl. | quinolone ^c | strepto-gramine ^d | β-lactame + macrolide | β-lactame + tetracycl. |
|--------------------------------------------------|------------------------|-----------|------------|------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------|
| ERS/ESCMID ¹ Europe | + | (+) | + | (+) | | | |
| AFSSAPS ² France | + | + | | (+) | + | | |
| BTS ³ Great Britain | + | (+) | (+) | | | | |
| PESC ⁴ Germany | + | (+) | (+) | (+) | | (+) | |
| SEPAR ⁵ Spain | (+) | + | | (+) | | (+) | |
| SPP ⁶ Portugal | | + | (+) | (+) | | (+) | (+) |
| IDSA/ATS ⁷ (Etats-Unis) | + | + | + | + | | | |

* liste complète ((30 guidelines) disponible sur demande

^a voir diapos de réserve pour la définition des acronymes

^b amoxicilline le plus souvent citée

^c levofloxacine ou moxifloxacine (pas la ciprofloxacine !)

^d pristinamycine

1. Woodhead *et al.* Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59 – doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

2. Rev. Mal. Resp. 2003; 20:462-469 (http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf_51690.pdf)

3. http://www.thepcrj.org/journ/vol19/19_1_21_27.pdf

4. [http://media.econtext.de/v1/stream/16-](http://media.econtext.de/v1/stream/16-236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext)

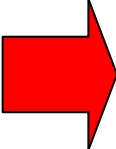

[236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext](http://media.econtext.de/v1/stream/16-236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext)

5 Arch Bronconeumol. 2005;41(5):272-89 (<http://www.archbronconeumol.org/en/pdf/13075322/S300/>)

6. http://www.sppneumologia.pt/sites/sppneumologia.pt/files/pdfs/RPP_2005_3_243_Praticas.pdf

7. Mandell *et al.* Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72

Une comparaison de deux RPCs séparées par un océan

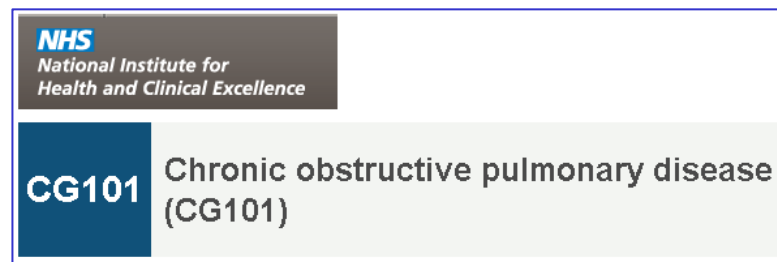
| Situation clinique | Recommandations Nord-américaines | Recommandations anglaises |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Antibiothérapie initiale pour des patients adultes avec PAC de sévérité faible ou modérée et traités hors de l'hôpital</p>  | <ul style="list-style-type: none"> • patients sans pathologie cardiopulmonaire et/ou élément(s) péjoratif(s) → macrolide seul • patients avec pathologie cardiopulmonaire et/ou élément(s) péjoratif(s): <ul style="list-style-type: none"> – monothérapie avec une fluoroquinolone – combinaison d'une β-lactame (haute dose) et d'un macrolide ou une tétracycline. | <p>L'amoxicilline orale est préférée</p> <p>En cas de contre-indication de la forme orale, les choix suivants incluent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'amoxicilline IV ou • la benzylpenicilline, ou • la clarithromycine  |

Adapté et traduit de NM.S. Niederman: Community-acquired pneumonia; *In Infectious Diseases* (3d edition; J. Cohen, W. Powderly & S. Opal, eds), chap. 27 Elsevier/Mosby, 2010 (ISBN 978-0-323-04579-7). Available on line at <http://www.expertconsult.com>

Mais qu'en est-il des RPCs pour les E-BOPC ?



2004



2010



2013

- <http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf>
- <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
- http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf

Comparaison de RPCs pour les antibiotiques dans les EBPCO

ATS / ERS 2004

- Les antibiotiques peuvent être prescrits en cas de changement des caractères du sputum (purulence et/ou volume)
- Le choix doit se fonder sur les données locales de résistance bactérienne avec (par ordre) la combinaison "**amoxicilline/ac. clavulanique**", une **fluoroquinolone respiratoire** (gatifloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine), et, en présence de *Pseudomonas* spp. et/ou d' *Enterobacteriaceae* spp., une combinaison de plusieurs antibiotiques

BTS / NICE 2010

- une méta-analyse de 9 essais cliniques n'a montré qu'une différence faible mais statistiquement significative en faveur des antibiotiques vs. un placebo.
- Seuls les patients du type Type 1 d'Anthonisen (le plus grave) bénéficient vraiment d'un antibiotique (en termes de résolution des symptômes)
- les patients recevant un **macrolide** montrent le taux le plus faible de risque de mortalité (OR 0.58, IC_{95%} 0.47 à 0.73) et les fluoroquinolones présentent le risque le plus élevé (OR 0.98, IC_{95%} 0.84 to 1.15) *.

GOLD 2013

- l'usage des antibiotiques lors des exacerbations demeure controversé, ... mais une revue systématique montre une réduction de risque de mortalité à court terme de 77%
- Le choix de l'antibiotique doit être fondé sur les données locales de résistance



Questions à poser lorsque vous élaborez des RPC dans le domaine des maladies infectieuses (la PAC prise comme exemple)

- Quel est votre degré de **certitude diagnostique** ?
- **Quels sont les principaux pathogènes et quel est leur niveau de résistance actuel ?**
- Votre thérapie initiale est-elle empirique ou documentée ?
- Quel est le **niveau d'effets indésirables acceptable** dans votre population ?
- Quels sont les patients que vous traitez en majorité ?
- le **coût** est-il (**vraiment**) **important** ?
- Quels sont vos vrais choix ?

Principaux pathogènes dans la PAC (un résumé)

| Pathogène | Frequence (%) |
|---------------------------------|---------------|
| No pathogen identified | 49.8 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 19.3 |
| Viruses | 11.7 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 11.1 |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | 8.0 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 3.3 |
| <i>Legionella spp</i> | 1.9 |
| Other organisms | 1.6 |
| <i>Chlamydia psittaci</i> | 1.5 |
| <i>Coxiella burnetii</i> | 0.9 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 0.5 |
| Gram-negative enteric bacteria | 0.4 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0.2 |

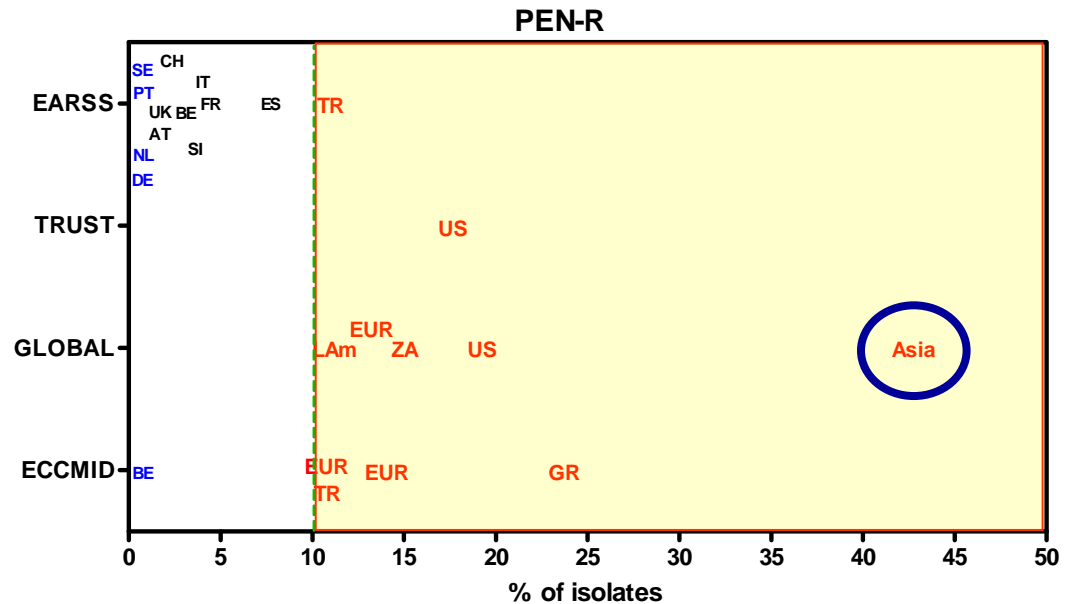
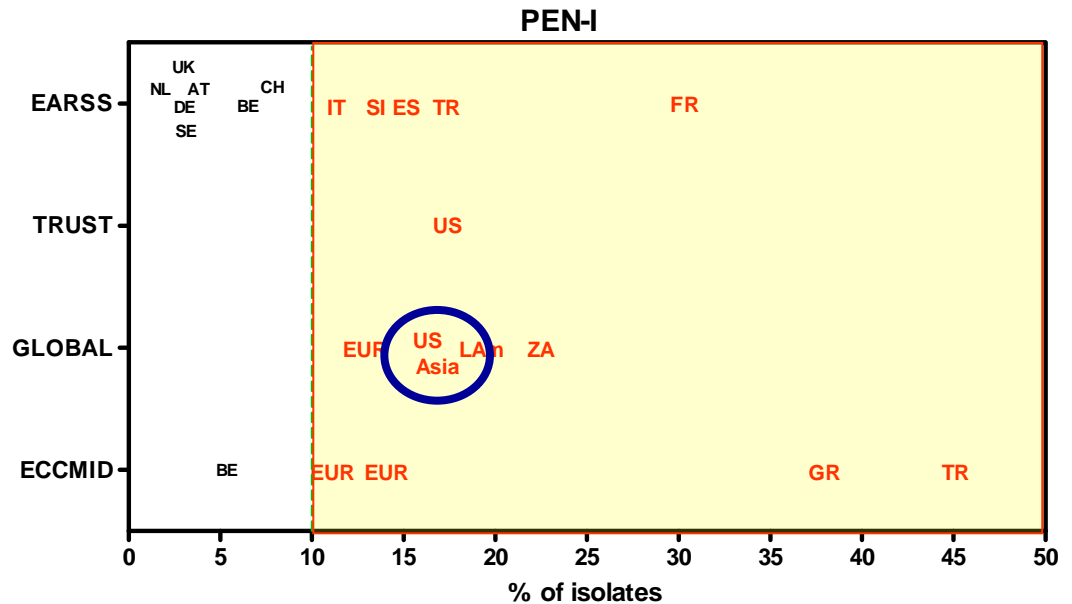
Ceci est-il vrai en Afrique ?

Woodhead M. Eur Respir J Suppl 2002;36:20s-7s.
(traduit)

Resistance du *S. pneumoniae**

*Analysis de la résistance aux pénicillines (PAC en principale pathologie) sur base des systèmes de surveillance ou des publications suivantes (données jusque 2010)

- **EARSS**: European Antimicrobial Surveillance system
- **TRUST**: Tracking Resistance in the United States Today
- **GLOBAL**: Global Landscape On the Bactericidal Activity of Levofloxacin
- **ECCMID**: abstracts of the 18-20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



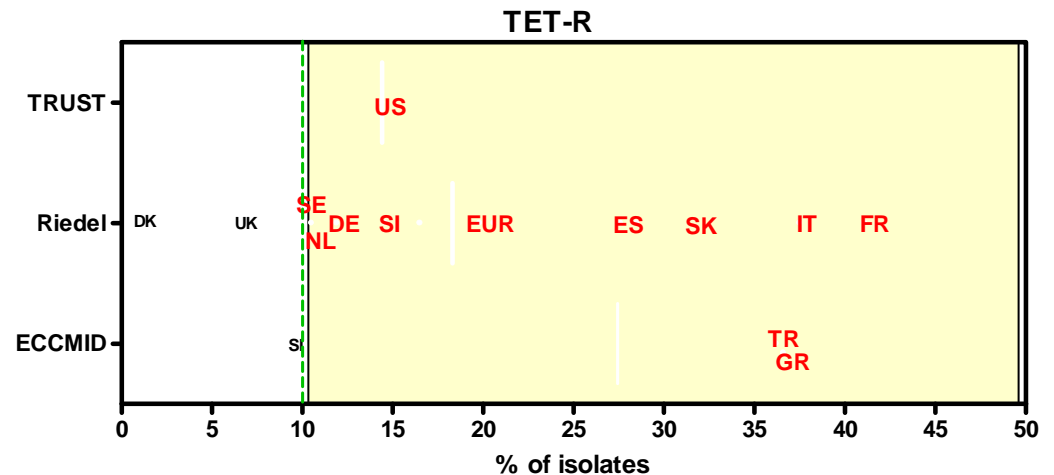
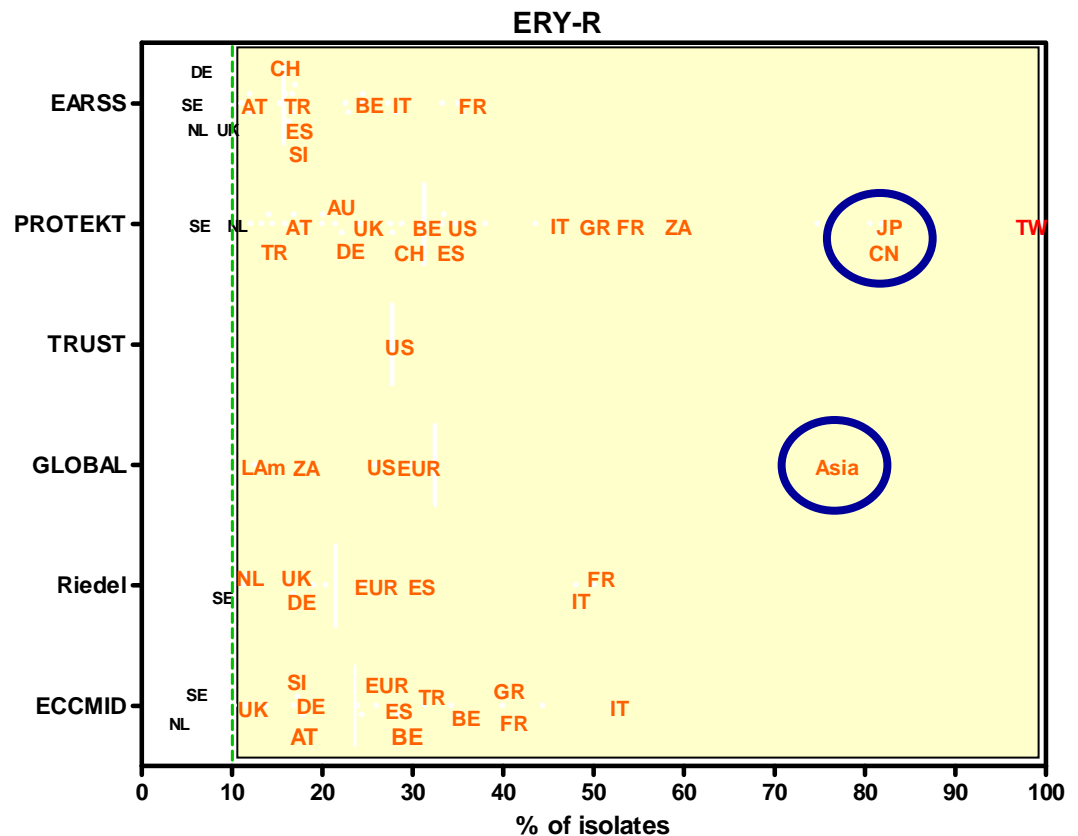
Carbonnelle *et al.*, in preparation

Resistance of *S. pneumoniae**

* Analysis de la résistance aux macrolides et aux tétracyclines (PAC en principale pathologie) sur base des systèmes de surveillance ou des publications suivantes (données jusque 2010)

- **EARSS**: European Antimicrobial Surveillance system
- **PROTEKT**: Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin
- **TRUST**: Tracking Resistance in the United States Today
- **GLOBAL**: Global Landscape On the Bactericidal Activity of Levofloxacin
- **Riedel**: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Jul;26(7):485-90.
- **ECCMID**: abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Carbonnelle *et al.*, in preparation



Le message: faites et utilisez des systèmes de surveillance

La position de l'OMS pour la pneumonie de l'enfant ¹

- **VEILLER À CE QUE TOUS LES ENFANTS CHEZ QUI UNE PNEUMONIE A ÉTÉ DIAGNOSTIQUÉE BÉNÉFICIE, SANS DÉLAI, D'UNE ANTIBIOTHÉRAPIE EFFICACE.**

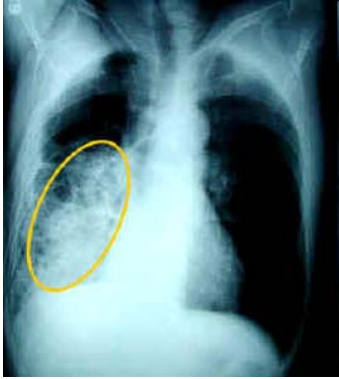
Les personnels de santé, notamment les agents de santé communautaires, doivent suivre une formation rigoureuse les préparant à traiter les enfants atteints de pneumonie et à adresser les cas sévères vers des établissements de soins.

- **SURVEILLER RÉGULIÈREMENT L'EFFICACITÉ CLINIQUE DU TRAITEMENT DE LA PNEUMONIE POUR RÉVISER LES POLITIQUES THÉRAPEUTIQUES NATIONALES, SI NÉCESSAIRE, EN FONCTION DES INFORMATIONS DISPONIBLES SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS, DES RÉSULTATS CLINIQUES ET D'AUTRES DONNÉES.**

- Les pays doivent connaître LEURS niveaux de résistance

¹ La pneumonie de l'enfant: un fléau oublié - © Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF)/Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2006 (ISBN : 978-92-806-4049-6)

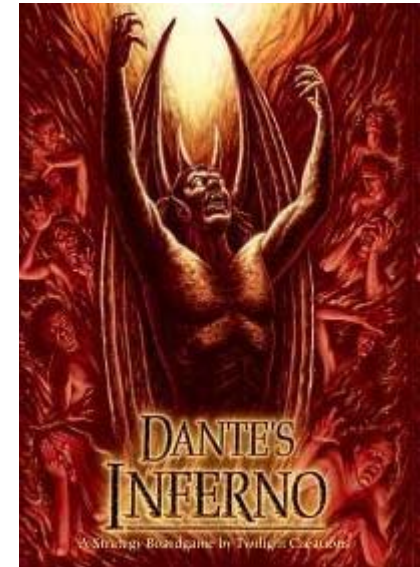
Et les effets indésirables ?



thérapie ?



Effet indésirables?



Tous les antibiotiques ont des effets indésirables *

| Classe | Médicament | Effets indésirables fréquents et/ou graves |
|------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| β-lactames | amoxicilline | <ul style="list-style-type: none"> • Réactions anaphylactiques • Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées • SNC: agitation, anxiété, insomnie, confusion, convulsions, modification du comportement, vertiges. |
| | amoxicilline plus acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • Réactions anaphylactiques • Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées • Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques • SNC: agitation, anxiété, insomnie, confusion, convulsions, modification du comportement, vertiges |
| | céfuroxime | <ul style="list-style-type: none"> • Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées • Néphrotoxicité (aggravée par les diurétiques de l'anse) • Toxicité hépatique • Colite associée à <i>Clostridium difficile</i> |
| | ceftriaxone | <ul style="list-style-type: none"> • Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées • Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées • Perturbations hématologiques (éosinophilie, leucopénie, granulopénie, thrombocytopénie) • Toxicités hépatiques et biliaires (précipitation sous forme de sel de Ca⁺⁺) • SNC: céphalées, vertiges |

* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

Carbonnelle *et al.*, en préparation

Tous les antibiotiques ont des effets indésirables

*

| Classe | Médicaments | Effets indésirables fréquents et/ou graves |
|------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Macrolides | clarithromycine | <ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Interactions médicamenteuses (CYP450)• Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques• Palpitations, arythmies et allongements de l'intervalle QTc• Digestif: diarrhées, nausées, vomissements, dysgueusie• SNC: céphalées, confusion,... |
| | azithromycine | <ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Interactions médicamenteuses (CYP450), moins fréquentes que pour les autres macrolides• Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques• Digestif: diarrhées, nausées, douleurs abdominales• SNC: fatigue, vertiges, ...• Génito-urinaire: néphrite, vaginite |
| | télithromycine | <ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques• Colites associées au <i>Clostridium difficile</i>• Hepatotoxicité• Troubles visuels• Prolongation de l'intervalle QTc• Interactions médicamenteuses (CYP450)• Digestif: diarrhée, nausées, vômissements, dysgueusie• SNC: céphalées, vertiges, pertes de connaissance• Insuffisance respiratoire en cas de myasthénie (<i>myasthenia gravis</i>) |

* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

Carbonnelle *et al.*, en préparation

Tous les antibiotiques ont des effets indésirables

*

| Classe | Médicaments | Effets indésirables fréquents et/ou graves |
|------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| fluoroquinolones | lévofloxacin | <ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Toxicité hématologique• Toxicité hépatique **• SNC: céphalée, insomnie, vertiges, convulsions• Système musculosquelettique: tendinopathies• Neuropathie périphérique• Prolongation de l'intervalle QTc et observations isolées de Torsades de pointes• Digestif: nausées, diarrhées |
| | moxifloxacin | <ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Système musculosquelettique: tendinopathies• Neuropathie périphérique• Prolongation de l'intervalle QTc et observations isolées de Torsades de pointe• SNC: céphalées, insomnies, vertiges, convulsions• Digestif: nausées, diarrhées |

* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

** voir adaptation 2012 du RCP du TAVANIC (levofloxacin) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)
[Assessment report for Tavanic and associated names - 31 July 2012 - EMA/543953/2012 - Patient Health Protection]

Tous les antibiotiques ont des effets indésirables

*

| Classe | Médicaments | Effets indésirables fréquents et/ou graves |
|---------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| tétracyclines | doxycycline | <ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Digestif: anorexie, glossite, dysphagie, nausées, vomissements, diarrhées• œsophagite et ulcérations œsophagiennes• Hématologie: anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie• Hépatotoxicité• Phototoxicité |

* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

Carbonnelle *et al.*, en préparation



Conclusions :

- Tous les antibiotiques utilisés dans les infections respiratoires sont associés à des toxicités connues
- Le point essentiel sera donc de reconnaître les patients à risque (exclusions)
- Ceci doit permettre une évaluation correcte du rapport bénéfice / risque propre à chaque patient dans son environnement spécifique

Tous les antibiotiques ont des effets indésirables

*

| Classe | Médicaments | Effets indésirables fréquents et/ou graves |
|---------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| tétracyclines | doxycycline | <ul style="list-style-type: none">• Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i>• Digestif: anorexie, glossite, dysphagie, nausées, vomissements, diarrhées• œsophagite et ulcérations œsophagiennes• Hématologie: anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie• Hépatotoxicité• Phototoxicité |

* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent



Ne dites
jamais ceci ...

Conclusions :

- Tous les antibiotiques utilisés dans les infections res des toxicités connues
- Le point essentiel sera donc de reconnaître les patie
- Ceci doit permettre une évaluation correcte du rappo à chaque patient dans son environnement spécifique

DON'T WORRY!



This won't HURT a BIT!

Les trois grands "points d'attention" dans les RPCs



Ne sont-elles pas trop dogmatiques



Peuvent-elles réellement être utilisées par les patients

Sont-elles régulièrement adaptées et modernisées ?



Conclusions (et points à discuter)

- Les RPC sont intéressantes et probablement utiles
- Leur écriture est un exercice difficile et leur mise en œuvre un projet de longue haleine (ce qui n'est pas inattendu)
- Elles DOIVENT rester ouvertes afin de faire place aux situations locales ou spéciales, et de façon prioritaire, aux changements épidémiologiques
- En tout état de cause, la décision doit rester celle du médecin, mais celui-ci doit faire des choix rationnels et fondés sur l'évidence clinique telle qu'elle s'applique au patient traité
- La responsabilité sociétale ne peut pas être négligée (et, en particulier, le risque d'émergence e résistance).
- Le cadre économique est également important mais il faut se rapeler que les coûts d'acquisition des antibiotiques sont nettement inférieurs à ceux de beaucoup d'autres médicaments, surtout en cas de traitement court et efficace *

* les aspects économiques n'ont pas été abordés ici, mais posez des questions; l'efficacité et les traitements courts ont été abordés précédemment...

Back-up slides

A comparison of two guidelines separated by an ocean

| Clinical situation | North American guidelines | UK guidelines |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Timing of antimicrobials | Administer initial antibiotic therapy as soon as possible, after firmly establishing the presence of pneumonia | Antibiotics should be given as soon as possible and within 4 h of clinical diagnosis |
| Initial choice of antimicrobials | Treat all patients for pneumococcus (including DRSP) and for the possibility of atypical pathogen co-infection (if endemic rates in the community support a role for these organisms) | Treat all patients for pneumococcus. Other pathogens should be considered only in more severe cases or specific clinical situations |
| Initial antibiotic choice for adults hospitalized with low-moderate severity CAP treated in the community | <ul style="list-style-type: none"> • selected patients with no cardiopulmonary disease or modifying factors → macrolide alone * • outpatients with cardiopulmonary disease or 'modifying factors': <ul style="list-style-type: none"> – monotherapy with a quinolone – combination β-lactam (high dose) + macrolide or tetracycline. | <p>Most patients can be adequately treated with oral antibiotics</p> <p>Oral therapy with amoxicillin is preferred</p> <p>When oral therapy is contraindicated, recommended parenteral choices include iv amoxicillin or benzylpenicillin, or clarithromycin</p> |

* Caution: a macrolide alone should only be used in outpatients or inpatients with no risk factors for resistant *S. p. enteric* Gram-negatives or aspiration

Adapted from NM.S. Niederman Community-acquired pneumonia. *In* Infectious Diseases (3d edition; J. Cohen, W. Powderly & S. Opal, eds), chap. 27 Elsevier/Mosby, 2010 (ISBN 978-0-323-04579-7). Available on line at <http://www.expertconsult.com>

A comparison of two guidelines separated by an ocean

| Clinical situation | North American guidelines | UK guidelines |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Initial antibiotic choice for adults hospitalized with moderate severity CAP | <p>Initial IV therapy (if oral, use a quinolone [high bioavailability])</p> <p>If risk of resistant <i>S.p.</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • quinolone monotherapy • or combination IV β-lactam (ceftriaxone, cefotaxime, ertapenem, ampicillin-sulbactam) + a macrolide or tetracycline. <p>→ antipseudomonal therapy only if risk factors</p> | <p>Oral therapy with β-lactam +macrolide</p> <p>If inappropriate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IV amoxicillin or penicillin G or IV clarithromycin, or • IV levofloxacin iv or combination iv 2^d/3^d generation cephalosporin + clarithromycin |
| Initial antibiotic choice for adults hospitalized with severe CAP | <p>If no pseudomonal risk factors</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-lactam +macrolide or • antipneumococcal quinolone (gemifloxacin [oral] > moxifloxacin [oral/IV] > levofloxacin [oral/IV]) <p>Note: quinolone > macrolides if suspected or proven Legionella infection</p> <p>If pseudomonas risk factor</p> <ul style="list-style-type: none"> • antipseudomonal β-lactam + ciprofloxacin / high-dose levofloxacin • combination aminoglycoside + macrolide or antipneumococcal quinolone | <p>IV β-lactamase stable β-lactam (amoxi-clav) + clarithromycin</p> <p>In penicillin-allergic patients, → 2^d/3^d generation cephalosporin + clarithromycin</p> <p>If Legionella is strongly suspected, consider adding levofloxacin</p> |

Adapted from NM.S. Niederman Community-acquired pneumonia. *In* Infectious Diseases (3d edition; J. Cohen, W. Powderly & S. Opal, eds), chap. 27 Elsevier/Mosby, 2010 (ISBN 978-0-323-04579-7). Available on line at <http://www.expertconsult.com>

Main pathogens: a more realistic view

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Outpatient, no cardiopulmonary disease or modifying factors | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> (alone or as mixed infection), <i>Haemophilus influenzae</i> , respiratory viruses, others (<i>Legionella</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , endemic fungi) |
| Outpatient, with cardiopulmonary disease and/or modifying factors, or HCAP with no resistance risk factors | All of the above plus drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> , enteric Gram-negatives and possibly anaerobes (with aspiration) |
| Inpatient, with cardiopulmonary disease and/or modifying factors, or HCAP with no resistance risk factors | <i>Streptococcus pneumoniae</i> (including resistant), <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , mixed infection (bacteria plus atypical pathogen), enteric Gram-negatives, anaerobes (aspiration), viruses, <i>Legionella</i> spp., others (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , endemic fungi, <i>Pneumocystis jirovecii</i>) |
| Inpatient, with no cardiopulmonary disease or modifying factors | All of the above, but resistant <i>S.p.</i> and enteric Gram-negatives are unlikely |
| Severe CAP, with no risks for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Streptococcus pneumoniae</i> (including resistant), <i>Legionella</i> spp., <i>H. influenzae</i> , enteric Gram-negative bacilli, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , respiratory viruses, others (<i>C. pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , endemic fungi) |
| Severe CAP, with risks for <i>P. aeruginosa</i> , or HCAP with resistance risk factors | All of the above pathogens, plus <i>P. aeruginosa</i> |

Adapted from NM.S. Niederman Community-acquired pneumonia. *In* Infectious Diseases (3d edition; J. Cohen, W. Powderly & S. Opal, eds), chap. 27 Elsevier/Mosby, 2010 (ISBN 978-0-323-04579-7). Available on line at <http://www.expertconsult.com>

Which resistance?

| Organisms | Antibiotic class | Main mechanism | Clinical consequence |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>S. pneumoniae</i> | β-lactams (pénicillins/ cephalosporins...) | altered sequence in PBPs (2B, 2X, 1A; mosaic genes) with progressive increase in MIC | 'intermediate' isolates still clinically susceptible with increase of dose and frequency of administration |
| | macrolides, tetracyclines, fluroquinolones | efflux (<i>mefA</i>) | intermediate (but ...) |
| | | target alteration (<i>ermB</i>) | full resistance |
| <i>H. influenzae</i> * | β-lactams | β-lactamase | full resistance (reversed by clavul. acid) |
| | | alteration of PBPs | increase in MIC (clinically rare) |
| <i>Mycoplasma,</i> <i>Chlamydia,</i> <i>Legionella</i> ** | macrolides fluroquinolones | target alteration (ribosomal / gyrase) | full resistance (clinically rare / exceptional) |

* macrolides are poorly active against *H. influenzae* (no EUCAST breakpoint)

** β-lactams are intrinsically poorly active against *Mycoplasma* and *Chlamydia* and poorly active against *Legionella* is because of its intracellular character

Information from:

- D.M. Musher. *Streptococcus pneumoniae*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed. Mandell et al. eds. chapter 200, Elsevier; available on line at <http://www.expertconsult.com>
- N.M.S. Niederman Community-acquired pneumonia. In Infectious Diseases (3d edition; J. Cohen, W. Powderly & S. Opal, eds), chap. 27 Elsevier/Mosby, 2010 (ISBN 978-0-323-04579-7). Available on line at <http://www.expertconsult.com>
- and other original publications (in PubMed)

Limitations in daily practice: an example from general practice

- Lack of involvement of stakeholders and lack of applicability: analysis of the compliance to a guideline by GP's using the 'Lot Quality Assurance Sampling approach' (in-depth interview)

| Indication | Introductory comment | 1 st line treatment | 2 ^d line (and condition) |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| acute RTI (adult *) | <ul style="list-style-type: none"> - Acute bronchitis: an antibiotic is not indicated - Community acquired pneumonia: antibiotic (oral) if lethal risk is low (otherwise, hospitalization is required) | <ul style="list-style-type: none"> - without co-morbidity: amoxicillin - with co-morbidity: amoxicillin-clavulanic acid <p>(if no improvement after 48 h, add a macrolide)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - if non-IgE-mediated allergy to penicillin: cefuroxime axetil - if type I allergy to penicillin moxifloxacin |
| COPD exacerbation | An antibiotic is, generally speaking, not indicated except for patients with fever (> 38° C), VEMs < 30% of normal values, alteration of the general status and/or no improvement of a non-antibiotic treatment within 4 days in non severe or 3 days in severe exacerbations | <ul style="list-style-type: none"> - amoxicillin - with co-morbidity: amoxicillin-clavulanic acid <p>(if no improvement after 48 h, replace amoxicillin by amoxicillin-clavulanic acid)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - if non-IgE-mediated allergy to penicillin: cefuroxime axetil - if type I allergy to penicillin moxifloxacin |

Feron *et al.* Pathologie Biologie (Paris) (2009) 57:61-64, and Feron *et al.* in preparation

Limitations in daily practice: an example from general practice

- **Main medical reasons for not following the guidelines shown on the previous slide (LQAS; n=30)**

| Subcategory | Specific reason(s) mentioned (by order of decreasing number of occurrences) * |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - perceived severity of the disease or disease considered as requiring antibiotic treatment | <ul style="list-style-type: none"> - duration/worsening of the symptoms (21) - worsening of the general status (19) - local signs of severity (15) (throat, ear, sinus, ganglions, amygdale; severe discharge) - overall suggestive clinical examination (10) - pain (9) - fever (7) - coloured / abnormal sputum (6) - presentation similar to a recent infection successfully treated with an antibiotic (5) - uncertainty upon auscultation (4) - previous treatment ineffective (3) - dyspnoea (2) - familial epidemic (2) - certainty of a bacterial infection (1) |
| - fragility of the patient or whit risk | <ul style="list-style-type: none"> - objectively frail patient (13) (aged, child, overall status or concurrent immunosuppressive medication) - general medical history (personal or familial) (11) - established co-morbidity (6) - COPD patient (5) - risk of bacterial surinfection (3) - smoker (2) - patient not previously known by the prescriber (1) |
| - uncertainty of the etiological diagnostic | <ul style="list-style-type: none"> - while waiting for the microbiological results (2) - suspicion of organism causing atypical pneumonia (1) - diagnostic uncertain and possibly worse than thought (1) |

Feron *et al.* 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)Barcelona, Spain, 19-22 April 2008
 Feron *et al.* in preparaton

Are CAP guidelines based on the risk of emergence of resistance: the case of fluoroquinolones...

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) **60**, 965–972

doi:10.1093/jac/dkm292

Advance Access publication 10 August 2007

JAC

Selection of quinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* exposed *in vitro* to subinhibitory drug concentrations

Laetitia Avrain¹, Mark Garvey², Narcisa Mesaros¹, Youri Glupczynski³, Marie-Paule Mingeot-Leclercq¹, Laura J. V. Piddock², Paul M. Tulkens¹, Raymond Vanhoof⁴ and Françoise Van Bambeke^{1*}

¹Université Catholique de Louvain, Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Brussels, Belgium;

²University of Birmingham, Division of Immunity and Infection, Birmingham, UK; ³Université Catholique de

Louvain, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Laboratoire de Microbiologie, Yvoir, Belgium;

⁴Pasteur Instituut, Antibiotica Resistentie en Nosocomiale Infecties, Brussels, Belgium

J Antimicrob Chemother 2010; **65**: 2076–2082

doi:10.1093/jac/dkq287 Advance Access publication 13 August 2010

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Fluoroquinolones induce the expression of *patA* and *patB*, which encode ABC efflux pumps in *Streptococcus pneumoniae*

Farid El Garch^{1†}, Ann Lismond¹, Laura J. V. Piddock², Patrice Courvalin³, Paul M. Tulkens¹ and Françoise Van Bambeke^{1*}

¹Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium;

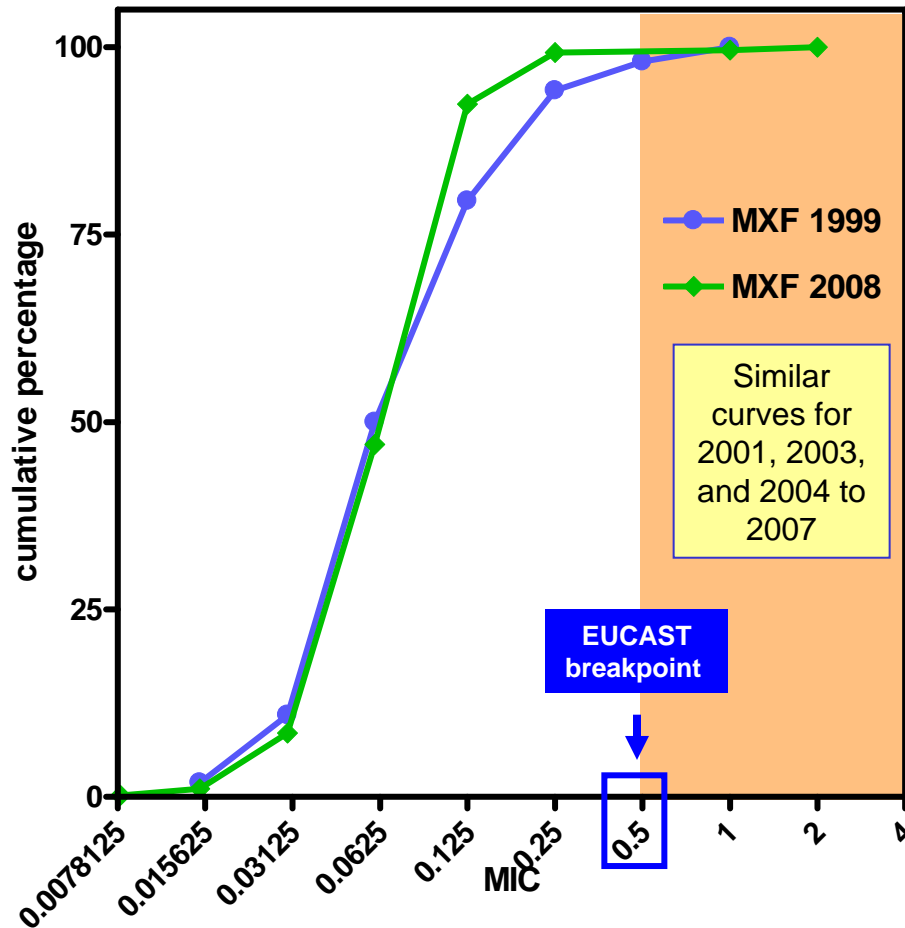
²School of Immunity and Infection, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK;

³Institut Pasteur, Unité des Agents antibactériens, Paris, France

Avrain L, et al. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):965-72.
El Garch F, et al. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(10):2076-82.

Moxifloxacin MIC's against *S. pneumoniae* in Belgium from 1999 to 2008

S. pneumoniae susceptibility to moxifloxacin in Belgium



From data of a national collection

- Non invasive respiratory tract infections
- similar results in 2008 for a collection of *S. pneumoniae* from clinically-confirmed CAP)

- Surveys from the Belgian Scientific Institute for Public Health for *S. pneumoniae* from community isolates (n=156 in 1999 and 448 in 2008)
- Data available yearly for 1999 through 2008
- <http://www.iph.fgov.be>

Is hepatotoxicity a problem for primary care physicians treating CAP?

| Ciprofloxacin | | Erythromycin | Co-trimoxazole | |
|-----------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Levofloxacin | Tetracycline | Clarithromycin | Amoxicillin/ clavulanate | Telithromycin |
| Moxifloxacin | | Penicillins | | |
| Isolated cases and ≤ 0.00007 | ≤ 0.0002 | ≤ 0.004 | ≤ 0.02 | <div style="background-color: red; color: black; padding: 5px; text-align: center;"> Acute liver failure high mortality </div> <p style="text-align: center;">?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> Withdrawal or severe restriction does not allow calculating true incidences </div> |

Hepatotoxicity risk of antibiotics: percentage of prescriptions for antibiotics with main indications for use in the community setting

Guidelines and innovation

- If guidelines allow for a fully satisfactory treatment, we need no innovation...
- But what if innovation fulfills an unmet need?
- The problem will be the **market anticipated** by the discoverer for the innovation...but...
- In infectious diseases, the 'unmet need' is infections caused by resistant organisms, which, hopefully, is a small market...
- As a consequence, either:
 - Novel antibiotics **MUST** be expensive, or
 - Their 'too large' promotion (beyond resistant organisms) will clash with guidelines...

Guidelines and Innovation

- Can novel antibiotics be limited in use and be part of the guidelines for situations when the others fail?
- Yes, if:
 - They are discovered and developed cheaply...
 - Their discovery/development uses resources than those usually devoted by industry for these tasks (e.g. tuberculosis...)
 - They do what anticancer drugs have been doing...

'Best treatment' acquisition costs

- **For CAP: €200** (see next slide)
- **1-year survival from cancer: €2,000 to >€20,000**

(based on my experience as a member of the Belgian Committee for Drug Reimbursement)

Drug acquisition costs for treatment of CAP*

| Treatment | DDD (g) ^a | DDD acquisition cost (€) | | Recommended daily dose (RDD) in g ^d | | RDD acquisition cost (€) ^e | | Treatment duration (days) ^b | | Treatment acquisition cost (€) | |
|--------------------------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|----------------------------------------|--------|--------------------------------|-------------------|
| | | min. ^b | max. ^c | min. | max. | min. | max. | min. | max. | min. ^f | max. ^g |
| 1st line given alone | | | | | | | | | | | |
| amoxicillin | 1 | 0.75 | 1.14 | 1.5 | 3 | 1.13 | 3.42 | 7 | 14 | 7.88 | 47.88 |
| doxycycline | 0.1 | 0.29 | 1.02 | 0.2/(0.1) | 0.3 | 0.58 | 3.05 | 5 | 10 | 2.89 | 30.45 |
| erythromycin | 1 | 1.33 | 1.33 | 1 | 4 | 1.33 | 5.32 | 7 | 7 | 9.31 | 37.24 |
| clarithromycin | 0.5 | 1.05 | 2.85 | 1 | 1 | 2.09 | 5.69 | 7 | 10 | 14.63 | 56.90 |
| roxithromycin | 3 | 1.94 | 3.16 | 0.3 | 0.6 | 1.94 | 6.32 | 7 | 10 | 13.59 | 63.18 |
| azithromycin | 3 | 1.96 | 3.36 | 0.5 | 1.5 | 3.26 | 5.60 | 3 | 3 | 9.78 | 16.80 |
| clindamycin | 1.2 | 5.12 | 6.00 | 0.9 | 0.9 | 3.84 | 4.50 | 7 | 7 | 26.90 | 31.50 |
| 2nd line or combinations | | | | | | | | | | | |
| co-amoxiclav | 1 | 1.08 | 1.43 | 1.875 | 1.89 | 2.50 | 1.43 | 5 | 7 | 9.45 | 17.52 |
| amoxicillin +azithromycin | 1/0.3 | 2.71 | 4.50 | 3/0.5 | 3/0.5 | 5.51 | 9.02 | 10 / 3 | 10 / 5 | 32.28 | 62.20 |
| amoxicillin +clarithromycin | 1/0.5 | 1.80 | 3.99 | 3/1 | 3/1 | 4.34 | 9.11 | 10 | 10 | 43.40 | 91.10 |
| telithromycin | 0.8 | 3.30 | 3.65 | 0.8 | 0.8 | 3.30 | 3.65 | 7 | 10 | 23.07 | 36.48 |
| levofloxacin | 0.5 | 4.41 | 6.38 | 0.5 | 1 | 4.41 | 12.75 | 7 | 10 | 30.87 | 127.50 |
| moxifloxacin | 0.4 | 4.40 | 5.50 | 0.4 | 0.4 | 4.40 | 5.50 | 7 | 10 | 30.77 | 54.96 |

*Based on guidelines (min – max) and European open pharmacy retail acquisition prices (calculator for adaptation to other prices available on request)

Carbannelle *et al.*, submitted

Guideline setting organizations with data used for this presentation

- **ERS/ESCMID**: European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- **AFSSAPS**: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (France)
- **ASP**: Antibiotikasenteret for primærmedisin (Norway)
- **BAPCOC**: Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (Belgium)
- **BTS**: British Thoracic Society (United Kingdom)
- **DSMF/SLD/SYY**: Duodecim Societas Medicorum Fennica/Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin/Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen/Suomen Yleislääketieteen Yhdistys (Finland)
- **CIO (SFN)**: Commissione Controllo Infezioni Ospedaliere (San Filippo Neri) (Italy)
- **IRF**: Institut for Rationel Farmakoterapi (Denmark)
- **KEEL**: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Greece)
- **OEGI**: Österreichische Gesellschaft für (Austria)
- **PESC/GRS/GSI/CAPNETZ**: Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy/German Respiratory Society/German Society for Infectiology/Competence Network Community-Acquired Pneumonia KompetenzNETZwerk (Germany)
- **RRS/IACMAC**: Russian Respiratory Society/Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (Russia)
- **SEPAR**: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (Spain)
- **SILF**: Svenska Infektionsläkarföreningen (Sweden)
- **SIGN**: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Scotland)
- **SPILF**: Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (France and other French-speaking countries)
- **SPP**: Sociedade Portuguesa de Pneumologia (Portugal)
- **SSI**: Swiss Society for Infectious Diseases (Switzerland)
- **SWAB**: Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid (The Netherlands)
- **CIDS/CTS**: Canadian Infectious Disease Society/Canadian Thoracic Society (Canada)
- **IDSA/ATS**: American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America (United States of America)
- **ALAT**: Asociación Latinoamericana del Tórax (Latin America)
- **BTA**: Brazilian Thoracic Association (Brazil)
- **SACAPWG**: Saudi Arabian Community Acquired Pneumonia Working Group (Saudi Arabia)
- **SATS**: South African Thoracic Society