

La Démarche "Une Seule santé" appliquée à l'antibiorésistance:
Le temps des actions
Paris, 17 Novembre 2015

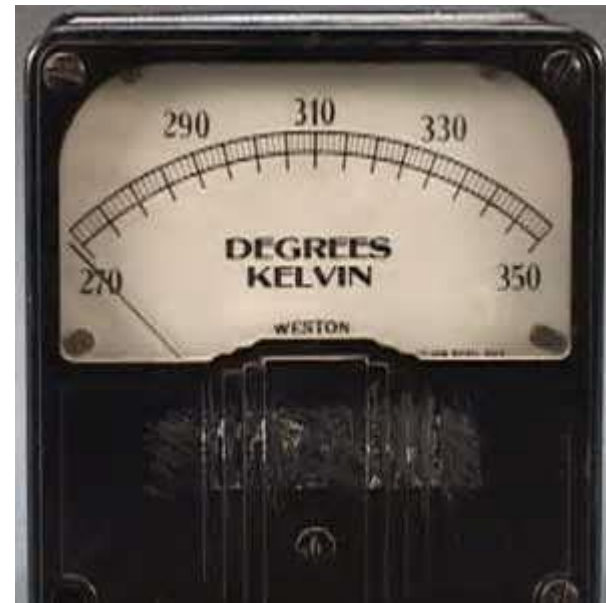
Les mesures quantitatives appropriées pour mesurer l'utilisation des antibiotiques en médecine ambulatoire

Ann Versporten
Herman Goossens



Lord Kelvin
1824-1907

**“If you cannot
measure it,
you cannot
improve it”**



La collecte de données relatives à la consommation d'antibiotiques

Les données requises:

- *Des données valides, représentatives et comparables.*
- *Des unités de mesure interprétables pour exprimer les volumes de consommation d'antibiotiques.*
- *Des données longitudinales pour que nous puissions analyser les tendances au fil du temps.*
- *Des méthodes d'évaluation pour évaluer l'impact des interventions visant à optimiser l'utilisation des antibiotiques.*



Méthodologie commune

Comment mesurer l'utilisation d'antibiotiques?

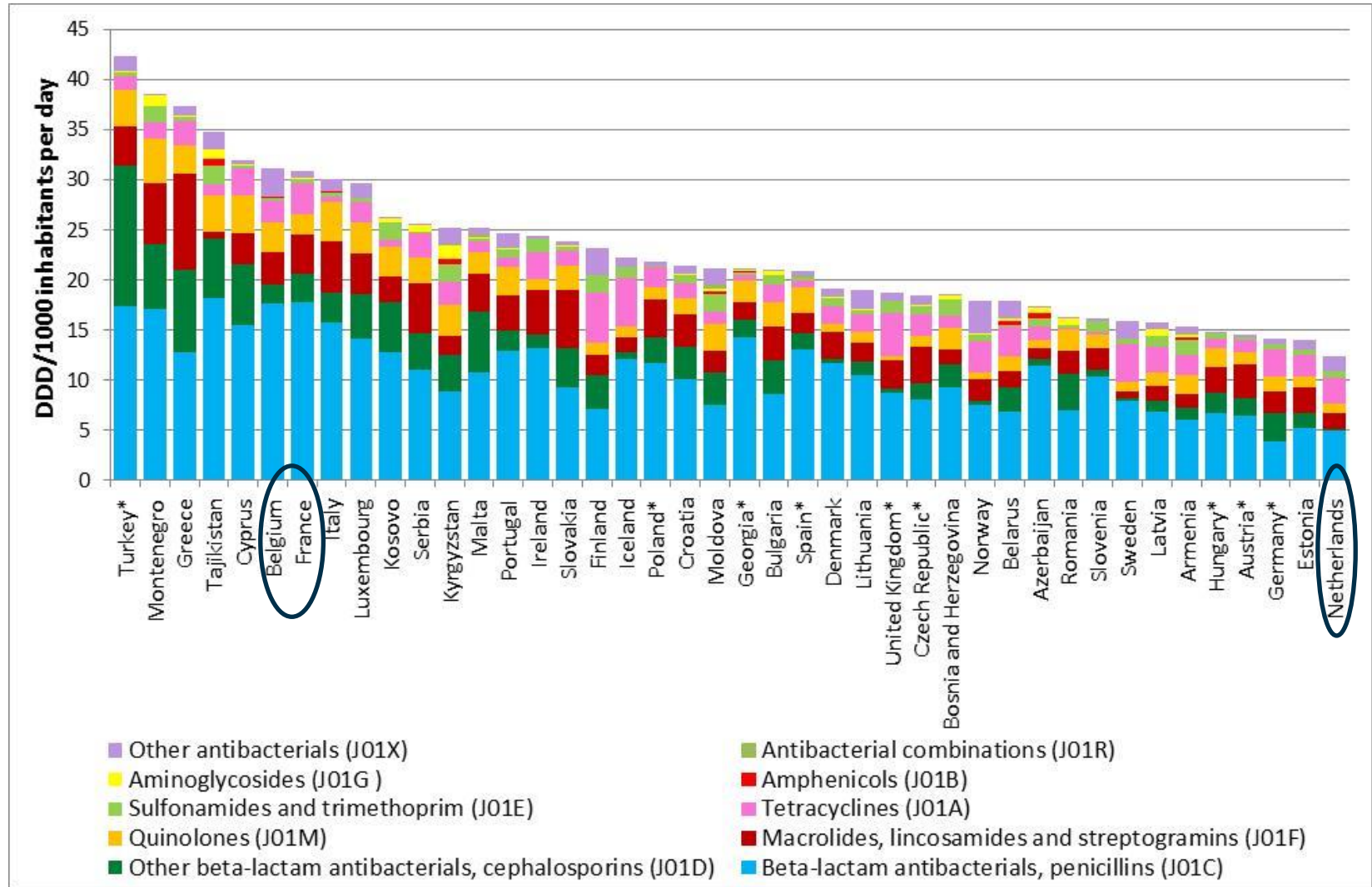
WHO ATC/DDD classification method = standard measuring unit for international human drug utilization research:

- **Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system** (5 niveaux jusqu'au niveau de substance)
- **Defined Daily Doses (DDD)** = assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults.
 - Des spécifications du médicament: puissance de l'unité & taille de paquet

<http://www.whooc.no/>



L'utilisation d'antibiotiques ambulatoires en 2011 dans 12 pays Européens et au Kosovo comparée à l'utilisation dans 29 pays de ESAC-Net, exprimée en nombre de DDD par 1000 habitants par Jour (DID)



Mesures pour exprimer l'utilisation d'antibiotiques ambulatoires.

	Metrics of Outpatient Antibiotic use
1	Defined Daily Doses per defined population
2	Defined Daily Doses per 100 person years
3	Defined Daily Doses per physician contacts
4	Defined Daily Doses per km ²
5	Treatments/courses per defined population
6	Treatments/courses per physician contacts
7	Standard units per defined population
8	Packages per defined population
9	Packages per physician contacts
10	Prescriptions per defined population
11	Prescriptions per 100 person years
12	Prescriptions per physician contacts
13	Individuals treated with antibiotics per defined population
14	Individuals treated with antibiotics per 100 person years
15	Individuals treated with antibiotics per physician contacts
16	Kilograms per defined population
17	Antibiotic cost per defined population
18	Average Daily Quantities per defined population
19	Percentage of antibiotics per total drug use
20	Number of types of antibiotics prescribed in each patient-visit

Mesurer

et

comparer



**COMMENT
INTERPRETER?**

Golden standard ?

Campagnes Belges de sensibilisation du public

Durée: depuis Novembre 2000, chaque hiver

Organisés par BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee)

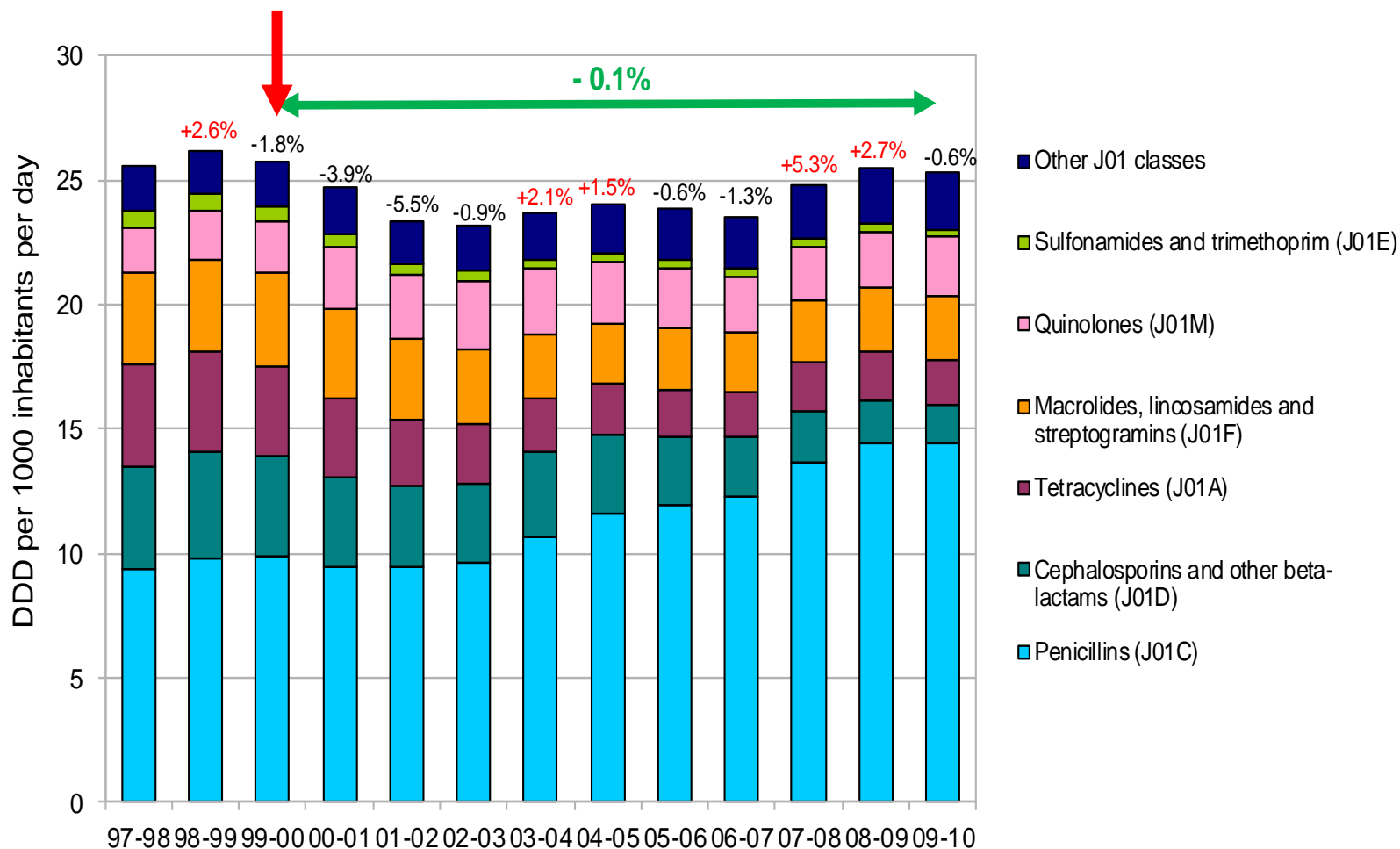
Budget: € 400,000 /campagne annuelle

Interventions visant le public et les professionnels de santé:

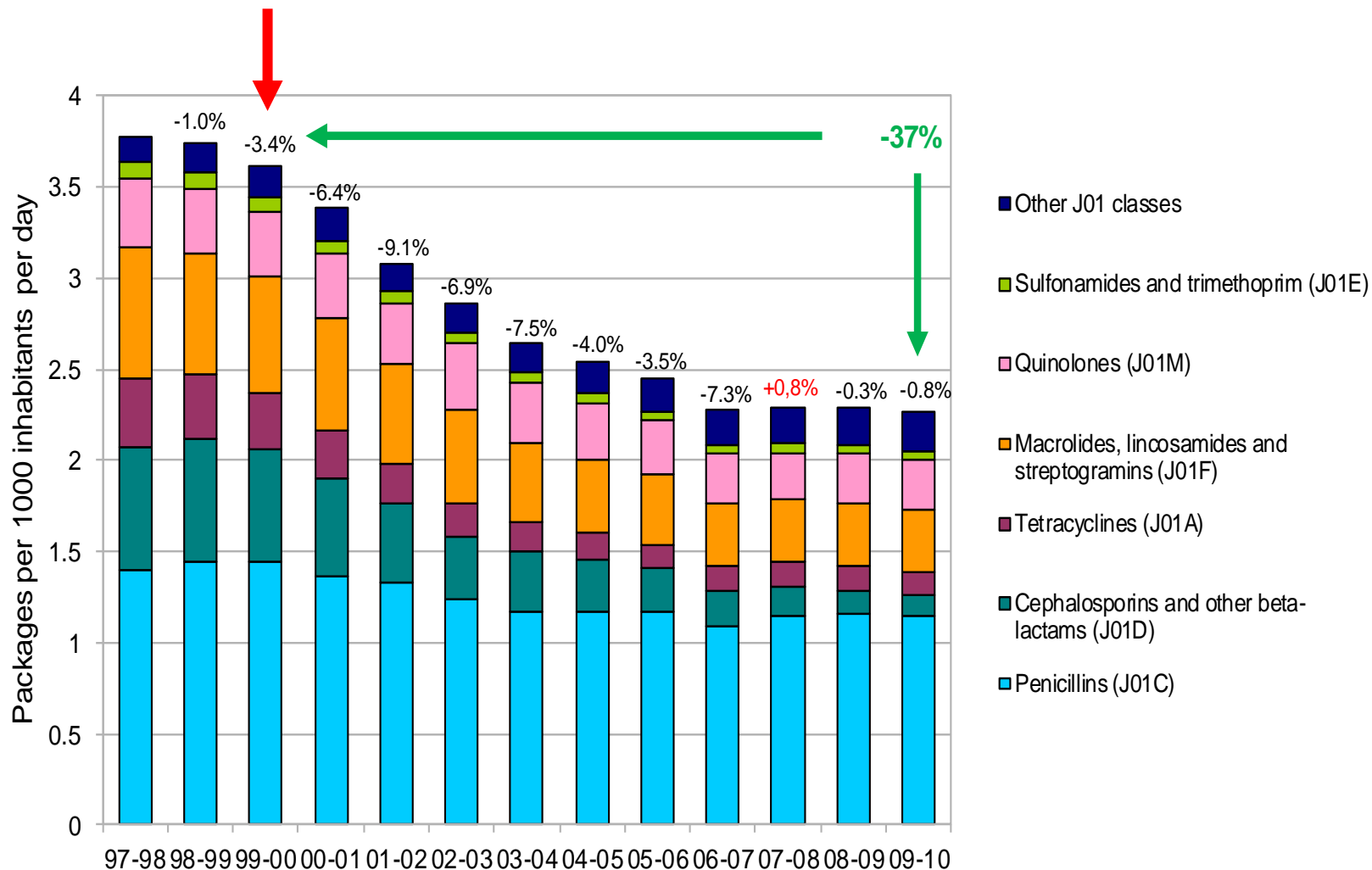
- TV, radio and journaux
- Livrets d'informations
- Dossiers
- Affiches
- Campagnes sur l'Internet: www.antibiotics-info.be



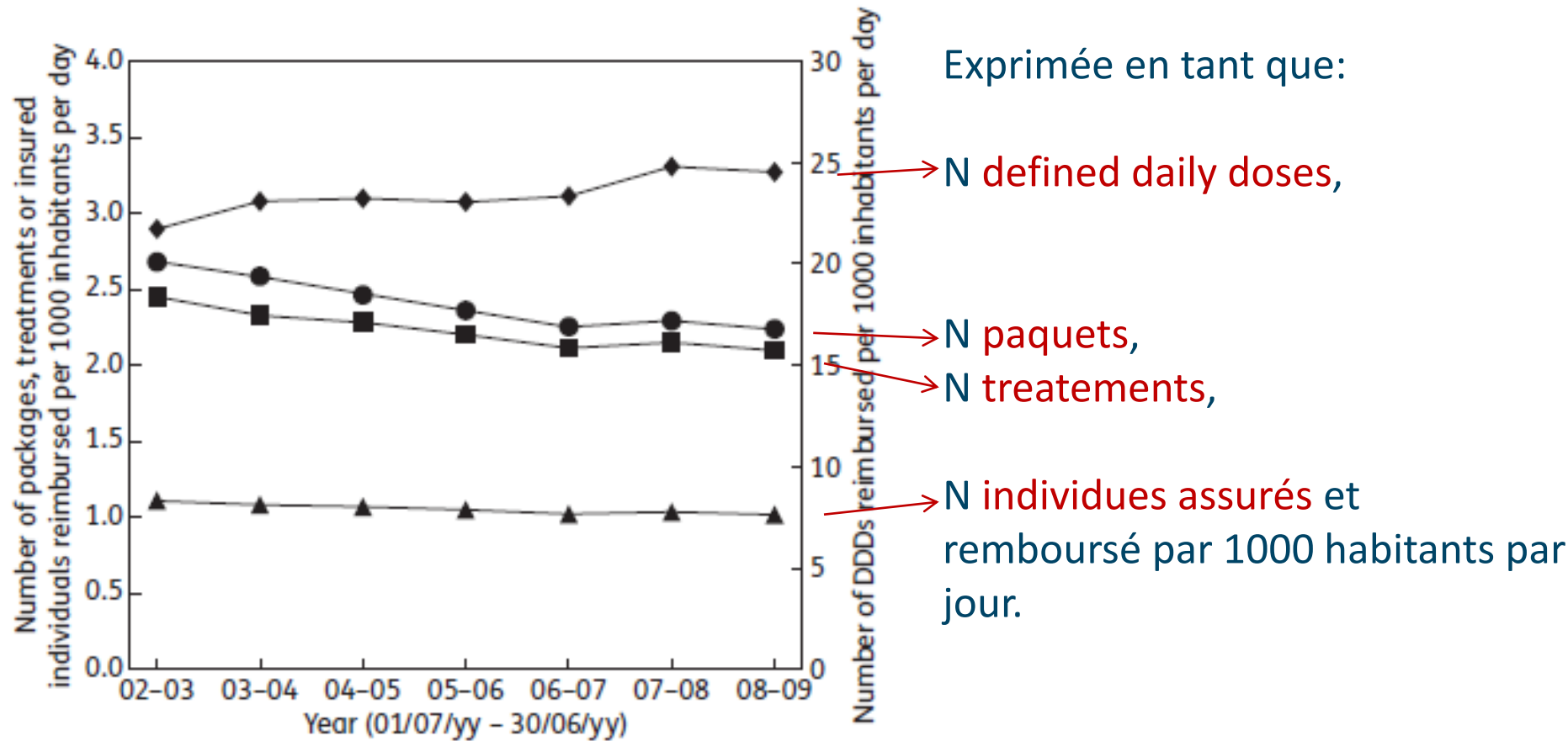
L'utilisation d'antibiotiques ambulatoires en Belgique de 1997-2010 exprimée en DDD par 1000 habitants par Jour



L'utilisation d'antibiotiques ambulatoires en Belgique de 1997-2010 exprimée en paquets par 1000 habitants par Jour



L'utilisation d'antibiotiques ambulatoires en Belgique



Ref: Coenen S, Gielen B, Blommaert A, Beutels P, Hens N, Goossens H. Appropriate international measures for outpatient antibiotic prescribing and consumption: recommendations from a national data comparison of different measures.

J Antimicrob Chemother 2014;69:529-534.

Questions de recherche

Quelles sont les tendances au niveau de l'utilisation d'antibiotiques ambulatoires en Europe?

Quel est le lien entre l'utilisation d'antibiotiques ambulatoires et la résistance aux antimicrobiens en Europe?

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 1981–1986
doi:10.1093/jac/dku063 Advance Access publication 12 March 2014

Measuring trends of outpatient antibiotic use in Europe: jointly modelling longitudinal data in defined daily doses and packages

Robin Bruyndonckx^{1*}, Niel Hens^{1,2}, Marc Aerts¹, Herman Goossens³, Geert Molenberghs^{1,4} and Samuel Coenen^{3,5}

¹Interuniversity Institute for Biostatistics and Statistical Bioinformatics (I-BIOSTAT), University of Hasselt, Diepenbeek, Belgium; ²Centre for Health Economic Research and Modelling Infectious Diseases (CHERMID), Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ³Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ⁴Interuniversity Institute for Biostatistics and Statistical Bioinformatics (I-BIOSTAT), Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium; ⁵Centre for General Practice, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), University of Antwerp, Antwerp, Belgium

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published January 12, 2015

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dku525

Exploring the association between resistance and outpatient antibiotic use expressed as DDDs or packages

Robin Bruyndonckx^{1*}, Niel Hens^{1,2}, Marc Aerts¹, Herman Goossens³, José Cortiñas Abrahantes⁴ and Samuel Coenen^{3,5}

¹Interuniversity Institute for Biostatistics and statistical Bioinformatics (I-BIOSTAT), Hasselt University, Hasselt, Belgium; ²Centre for Health Economic Research and Modelling Infectious Diseases (CHERMID), Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ³Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ⁴European Food Safety Authority, Parma, Italy; ⁵Centre for General Practice, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), University of Antwerp, Antwerp, Belgium



Méthodes – Des données utilisées

Consommation antibiotique ambulatoire :

- Données IMS; all ATC J01 (antibactériens pour l'usage systémique);
 - 31 EU pays; données trimestrielles; années 2000-2007
 - N defined daily doses/1000 habitants/jour (DID)
 - N paquets/1000 habitans/jour (PID)

La résistance antimicrobiens:

- Données d'EARSS; 27 pays Européens; années 2000-2009
 - Proportion penicillin-non-susceptible *S. pneumoniae* (PNSP)
 - Proportion erythromycin-non-susceptible *S. pneumoniae* (ENSP)

Méthodes – Analyse des données

1. L'utilisations d'antibiotiques ambulatoires (Données d'IMS)
 - Quarterly measurements per country → mixed effects model
 - Seasonal fluctuation → nonlinear mixed model
2. Liens entre l'utilisations d'antibiotiques ambulatoires exprimée en DID, PID ou les deux et la résistance antimicrobiens.
 - Generalized linear mixed model with 0, 1 or 2 years time lag entre l'utilisation des AB et la résistance
 - Prédiction sur la résistance avec la baisse de l'utilisation d'antibiotiques ambulatoires.

L'utilisations d'AB ambulatoires exprimée en DDD/1000inh/jour

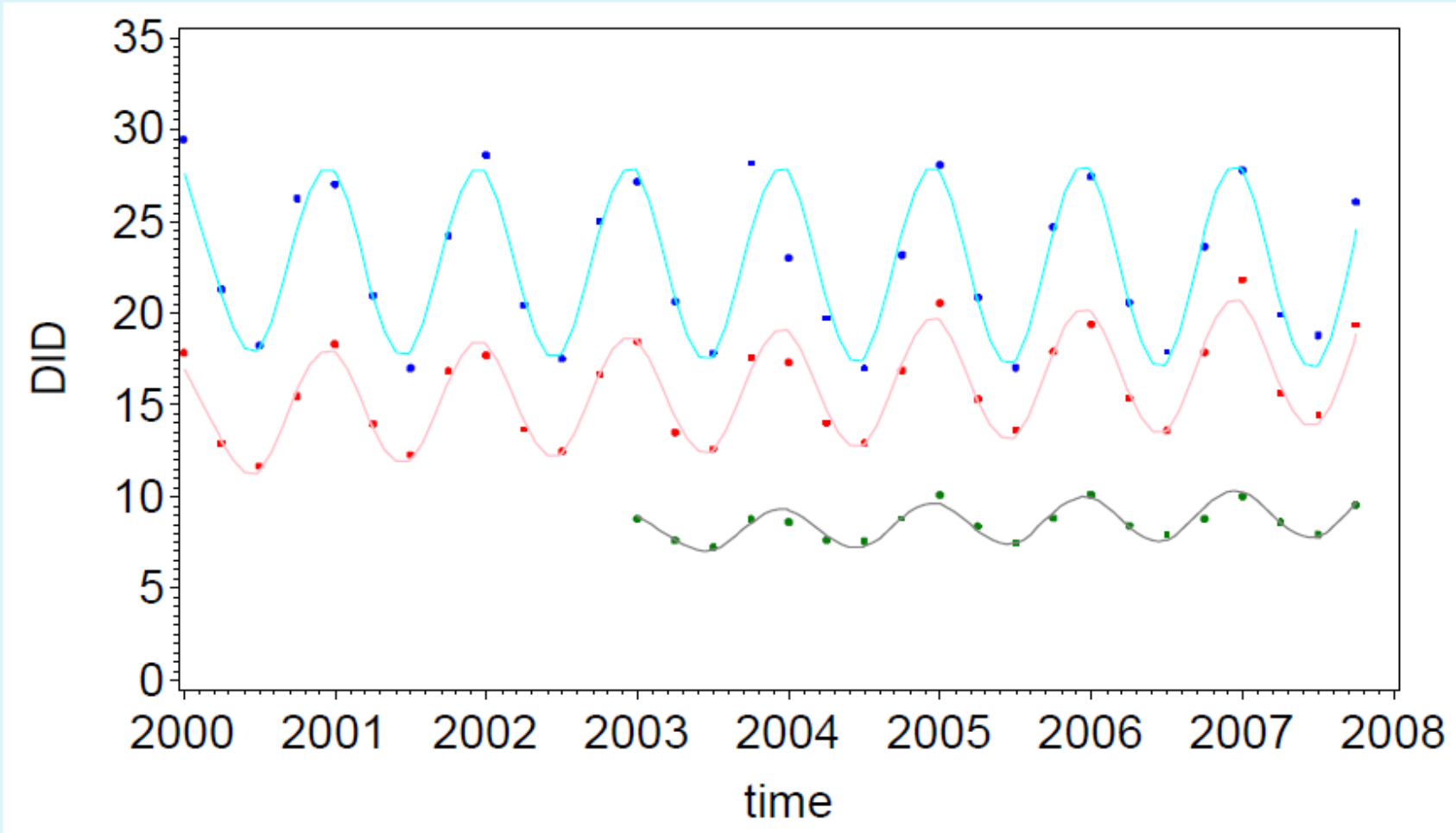


Figure 2. Average and country-specific (Belgium and Netherlands) predicted (lines) and observed (dots) total antibacterial consumption expressed in DID.

L'utilisation d'AB ambulatoires exprimée en paquets/1000inh/jour

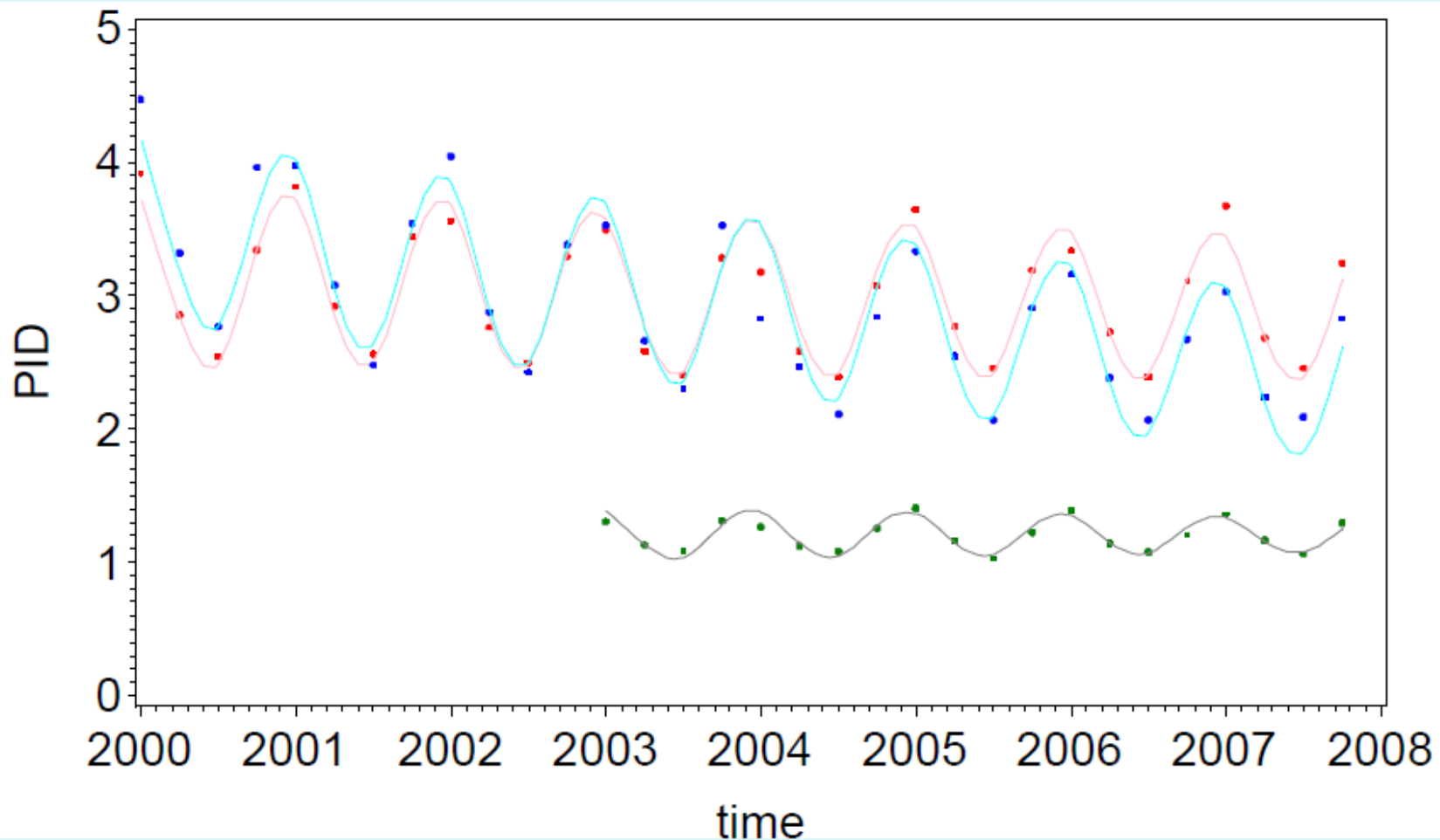


Figure 4. Average and country-specific (Belgium and Netherlands) predicted (lines) and observed (dots) total antibacterial consumption expressed in PID.

Changement de DDD par paquet

- La dose moyenne par paquet (DDD/paquet) en '2000' diffère entre les sous-groupes des ABs ainsi que entre les pays
- Le changement moyen en DDD/paquet au fil du temps (augmentation 2000-2007) diffère considérablement entre les pays et les sous-groupes d'AB sauf pour les quinolones (J01M)
- Le changement moyen de DDD/paquet au fil du le temps:
 - 26 pays ont eu une augmentation significative
 - 2 pays ont eu une diminution significative (UK & IE)
 - 3 pays sans changement significatif (SL, HR, IL)

Changement en DDD par paquet

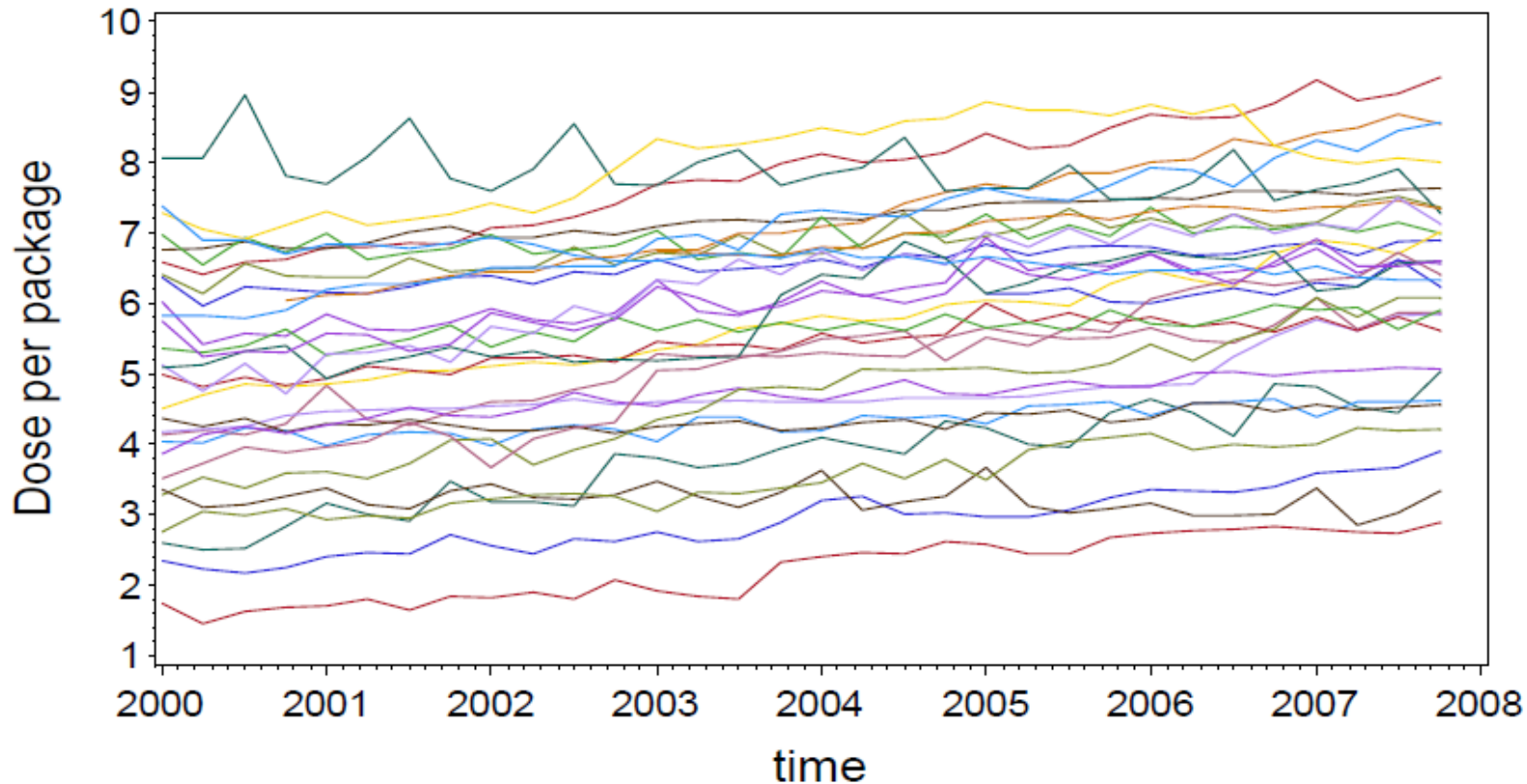


Figure 5. Observed country-specific changes in quarterly DP (for the J01 subgroup) in 31 European countries

- Augmentation en général de DDD/paquet dans le temps
 - Augmentation trimestrielle se situait entre 0.01 et 0.08 DDD/paquet
 - Augmentation annuelle variait de 0.04 to 0.31 DDD/paquet

Changement estimé en DDD par paquet

ATC classification	β_0	β_1
J01	4.9149 (0.2891)**	0.0436 (0.0059)**
J01C	4.8265 (0.3798)**	0.0617 (0.0087)**
J01CA	6.6670 (0.4998)**	0.0573 (0.0106)**
J01CR	5.8891 (0.3731)**	0.0693 (0.0099)**
J01F	4.9924 (0.3571)**	0.0390 (0.0079)**
J01M	6.1181 (0.2671)**	0.0105 (0.0075)
J01D	3.9906 (0.3487)**	0.0428 (0.0115)*
J01A	9.2237 (0.9723)**	0.0433 (0.0146)*
J01E	5.2627 (0.2154)**	0.0083 (0.0034)*
J01X	1.0179 (0.2254)*	0.0086 (0.0037)*
J01BGR	1.1447 (0.3420)*	0.0778 (0.0367)*

β_0 (intercept), predicted average (standard errors) DDD per package in the first quarter of 2000; β_1 (slope), predicted average (standard errors) increase (if positive)/decrease (if negative) in DDD per package per quarter.

*P<0.05.

**P<0.0001.

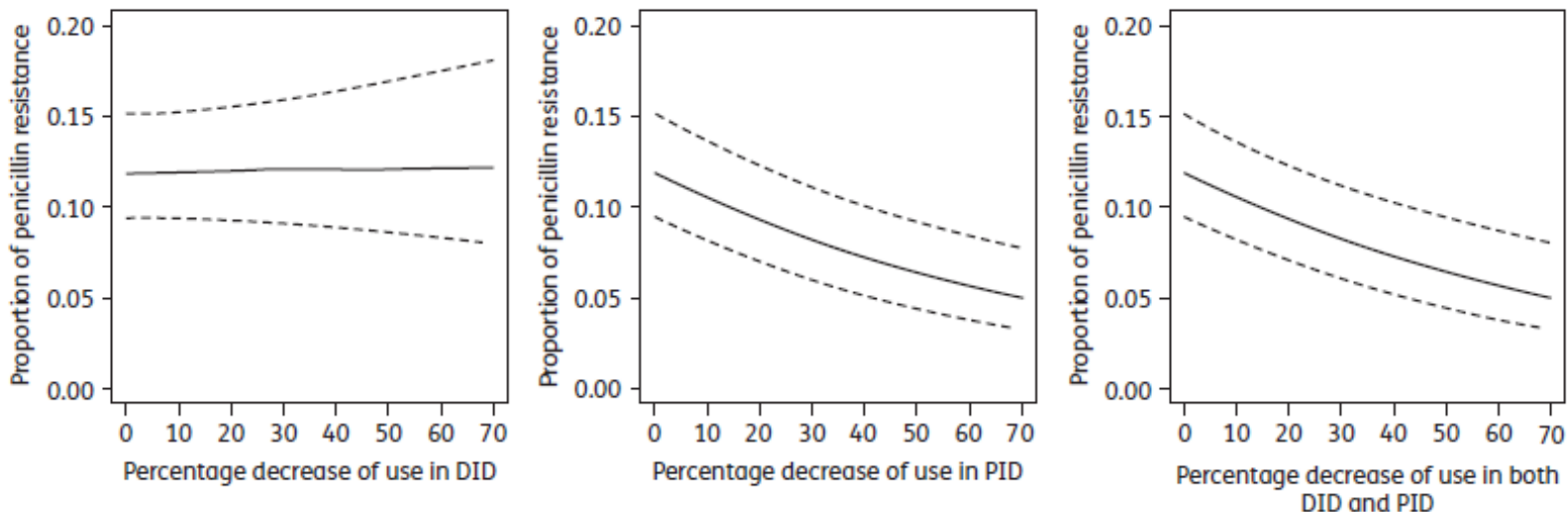


Lien entre l'utilisation des AB et la résistance

PNSP et β -lactam use (penicillin, cephalosporin)

- Best model fit for β -lactam use in PID & lag time=0 year
- Sign. increase of odds of PNSP with increasing β -lactam use in PID (OR=1.96;1.57-2.44) which did not changed sign. over time

Predictions de PNSP si diminution d'utilisation β -lactam



- Si diminution des β -lactam en DID, dès lors la prédiction de PNSP est stable
- Si diminution des β -lactam en PID ou en PID + DID, dès lors prédiction d'une diminution de PNSP

Discussion – mesurer les antibiotiques ambulatoires

Présenter les deux mesures en DID et PID parce que:

Il y a une augmentation variable de la dose / paquet au fil du temps (Pays et AB sous-groupe)



Il y a des tendances contradictoires par rapport à l'utilisation des ABs entre DID et PID



Il y a des associations et prédictions contradictoires à propos de la résistance si l'utilisation d'AB est exprimée en DID ou PID
Model fit depends on time lag entre utilisation & résistance



Discussion – mesurer les antibiotiques ambulatoires



Il faut une meilleure compréhension et interprétation de l'utilisation d'antibiotiques ambulatoire et sa relation avec la résistance



Il faut considérer des décalages et il faut exprimer les ABs en PID lors de l'exploration de l'utilisation des antibiotiques et son lien avec la résistance

Message clé: obtenir des comparaisons significatives

- Le classement des pays peut être très trompeur
- Le succès d'une politique peut être biaisée en raison de la complexité des unités de mesure
- Une approche coordonnée et harmonisée pour recueillir des données de consommation d'antimicrobiens valide, représentatives et comparables est nécessaire, au niveau local, national et mondial

Il faut **employer les différentes unités de mesure** permettant une interprétation profonde des données de consommation d'antimicrobiens