

**Université de Genève**

**Faculté des Sciences**

Section des Sciences Pharmaceutiques

**Hôpitaux Universitaires de Genève**

**Direction de Logistique des Soins**

Pharmacie des HUG

Directeur de thèse : Professeur Pascal Bonnabry

Co-directeur de thèse : Professeur Jean-Luc Salomon

---

**Politique du médicament :**  
**Modéliser l'efficacité dans une perspective**  
**hospitalière et sociétale au moyen des time series**

**Thèse de Doctorat**

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève pour obtenir le grade de  
Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

Par

**Nathalie Vernaz-Hegi**

**Pharmacienne, MBA**

**De Bernex (GE) et Pfaffnau (LU)**

**Thèse N° 4304**

GENEVE

Centre d'édition des Hôpitaux Universitaires de Genève

2011



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**Doctorat ès sciences  
Mention sciences pharmaceutiques**

Thèse de *Madame Nathalie VERNAZ-HEGI*

intitulée :

**" Politique du médicament :  
Modéliser l'efficacité dans une perspective hospitalière et  
sociétale au moyen des time series "**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs P. BONNABRY, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques), J.-L. SALOMON, professeur titulaire et codirecteur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques et Coopérative professionnelle des pharmaciens suisses Genève, Suisse), J.-M. LOPEZ-LOZANO, docteur (Unidad de Medicina Preventiva – Infection Control Team Hospital, Orihuela-Alicante, Espagne), P. DAYER, professeur (Faculté de médecine, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Département d'anesthésiologie, pharmacologie et soins intensifs) et S. HARBARTH, professeur (Faculté de médecine, Service de prévention et contrôle de l'infection), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 mars 2011

**Thèse - 4304 -**

  
Le Doyen, Jean-Marc TRISCONE

N.B.- La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

## Remerciements

Première page, écrite en dernier pour remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée, soutenue, encouragée durant ces années de labeur, me permettant d'accéder à un univers incroyablement dynamique et passionnant.

Mes premiers remerciements reviennent au Professeurs Pierre Dayer et Pascal Bonnabry pour la confiance qu'ils m'ont accordé en me proposant de réaliser ce travail de thèse.

Je remercie mon directeur et co-directeur de thèse Professeur Pascal Bonnabry et Jean-Luc Salomon pour leurs disponibilités et l'accessibilité aux données, sans quoi rien n'aurait pu être possible.

Je remercie mon jury de thèse, les Professeurs Pierre Dayer, Stephan Harbarth, José Maria López-Lozano, Jean-Luc Salomon et Pascal Bonnabry.

Je remercie sincèrement le Professeur Stephan Harbarth pour m'avoir appris à parler, à lire et à écrire le langage de la recherche médicale avec beaucoup de patience, de disponibilité et de pédagogie.

Je remercie José-Maria López-Lozano pour m'avoir accueillie en Espagne et initiée aux modèles de transfert. Je remercie le Professeur Peter Davey pour m'avoir accueillie en Ecosse et permis un échange d'outils et de techniques d'analyse.

J'adresse mes remerciements à tous les co-auteurs pour leur contribution à ce travail, leur sympathie, nos échanges passionnants et constructifs, à mes collaborateurs du secteur Achat/Distribution pour leur compréhension et mes collègues Laurence Cingria et Delphine Carli pour leur soutien au quotidien.

Je tiens à remercier tout particulièrement et du fond du cœur mes adorables filles Marie-Julie et Alice pour leur compréhension, leur patience; mes parents pour leur soutien sans faille, travailleurs de l'ombre sans qui je n'aurais pu achever ce travail de thèse ; ma sœur Sarah, mes frères François, Christophe et Matthieu, mes belles-sœurs, beaux frères, nièces, neveux, filleul et filleules, sans oublier mes Amis.

Et finalement j'ai une pensée toute particulière pour toutes les femmes qui assument thèse, travail et famille que j'encourage à se souvenir d'une seule phrase devenue célèbre : « **Yes, we can** ».

## Publications

### Articles de la thèse

- 1) Vernaz N, Sax H, Pittet D, Bonnabry P., Schrenzel J, Harbarth S  
Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and Clostridium difficile  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008;62:601-7.  
Impact factor: 4.35
  
- 2) Vernaz N, Hill K, Leggeat S, Nathwani D, Philips G, Bonnabry P, Davey P  
Temporal effects of antibiotic use and Clostridium difficile infections  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009;63:1272-5.  
Impact factor: 4.35
  
- 3) Vernaz N, Huttner B, Muscionico D, Salomon JL, Bonnabry P, López-Lozano JM, Beyaert A, Schrenzel J, Harbarth S  
Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community  
Accepté par Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Advance Access published January 19, 2011  
Impact factor: 4.35
  
- 4) Vernaz N, Haller G, Girardin F, Huttner B, Muscionico D, Salomon JL, Bonnabry P  
Patented drug extension strategies on healthcare spending: a cost evaluation analysis  
PLoS Medicine 2013 ; 10(6)  
Impact factor: 15.253

## Autres articles

- 5) Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, Renzi G, Vernaz N, Sax H, Pittet D  
Universal screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients  
JAMA 2008; 299 (10): 1149-57  
Impact factor: 31.71
  
- 6) Uçkay I\*, Vernaz-Hegi N\*, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, Ferry T, Lübbecke A, Assal M, Lew D, Hoffmeyer P, Bernard L (\*first co-authors)  
Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit  
\* Premiers co-auteurs  
Journal of Infection 2009; 58 (3): 205-212  
Impact factor: 3.06
  
- 7) Virginie Ancrenaz, Nathalie Vernaz  
Clopidogrel et inhibiteurs de la pompe à protons: danger d'interactions?  
Pharma-Flash. 2009, volume 36 (3) :9-12  
Article d'enseignement
  
- 8) Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Funston C, Savage K, Kelly D, Aldiab MA, McElnay JC  
Quasiexperimental Study of the Effects of Antibiotic Use, Gastric Acid-Suppressive Agents, and Infection Control Practices on the Incidence of Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Hospitalized Patients  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009; 53(5):2082-2088  
Impact factor: 4.80

- 9) Aldeyab MA, Devine M, Flanagan, Mannion M, Craig A, Scott M, Harbarth S, Vernaz N, Davies E, Brazier J, Smyth B, McElnay J, Gilmore B, Conlon G, Magee F, Darwish Elhajji F, Small S, Edwards C, Funston C, Kearney MP

Multi-hospital outbreak of Clostridium difficile ribotype 027 infection: epidemiology and analysis of control measures

Infection Control & Hospital Epidemiology: in press

Impact factor: 2.77

- 10) Andie S. Lee, Marina Macedo, Patrice François, Gesuele Renzi, Jacques Schrenzel, Nathalie Vernaz, Didier Pittet, and Stephan Harbarth

Impact of Combined Low-Level Mupirocin and Genotypic Chlorhexidine Resistance on Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Carriage After Decolonization Therapy: A Case-Control Study

Clinical Infectious Diseases: in press

Impact factor: 8.20

## Communications orales

Vernaz N, Sax H, Pittet D, Bonnabry P, Schrenzel J, Harbarth S

Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and Clostridium difficile

18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)  
Barcelona, 19-22 April 2008

Vernaz N, Bonnabry P

Suivi de la qualité de la prescription au moyen d'indicateurs

15èmes Journées franco-suisse de Pharmacie Hospitalière, Dijon, 2-3 avril 2009

Every thing you wanted to know on time series analysis

ESCMID Postgraduate Education Course. Antimicrobial Stewardship : Measuring, Auditing and Improving.

Neusiedl am See, Austria April 8-10 2010

Vernaz N, Aschbacher R, Moser B, Harbarth S, Mian P, Bonnabry P, Pagani L

Efficacy and efficiency of a restrictive antibiotic policy on MRSA in the intensive care unit

19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)  
Vienna, 13-14 April 2010

Vernaz N, Huttner B, Muscionico D, Salomon JL, Bonnabry P, López-Lozano JM, Schrenzel J, Harbarth S

Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant Escherichia coli using population-based data from a large hospital and its surrounding community

19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)  
Vienna, 13-14 April 2010

## Posters

Vernaz N, Stranieri T, Meier B, Bonnabry P

Evaluation de la fiabilité de la distribution des médicaments au moyen d'une analyse des réclamations

11<sup>èmes</sup> Journées franco-suisse de pharmacie hospitalière, Besançon, 12-14 mars 2003

Vernaz N, Genoud F, Pineiro M, Zollinger A, Bonnabry P

Support logistique dans les unités de soins: améliorer la gestion des stocks par des moyens simples

12<sup>èmes</sup> Journées franco-suisse de pharmacie hospitalière, Interlaken, 17-19 novembre 2004

Ing KR, Vernaz N, Cingria L, Bonnabry P

Maintien de la chaîne du froid durant le transport du fabricant à l'utilisateur

12<sup>èmes</sup> Journées franco-suisse de pharmacie hospitalière, Interlaken, 17-19 novembre 2004

Bouchoud L, Mossière AM, Vernaz N, Bonnabry P

Changements de médicaments dans le stock d'une pharmacie hospitalière: analyse des causes et des coûts

Congrès GSASA, Zurich, 24-25 novembre 2005

Vernaz-Hegi N, Muscionico D, Salomon JL, Bonnabry P

Impact économique de l'hôpital sur la ville: le cas des HBPM

Congrès GSASA, Bienne, 22-24 novembre 2006

Vernaz-Hegi N, Zenz S, Pineiro M, Bonnabry P

Benchmarking des listes de médicaments en Suisse

Congrès GSASA, Bienne, 22-24 novembre 2006

Borchard C, Cingria L, Bonjour R, Vernaz N, Bonnabry P

Evaluation des fournisseurs: résultats après une année de récolte des incidents

Congrès GSASA, Bienne, 22-24 novembre 2006



Girardin F, Vernaz-Hegi N, Musciconico D, Salomon JL, Schulz P, Bonnabry P

Prescribing pattern of citalopram and escitalopram in the canton of Geneva: a potential for major savings

ISPOR 10th Annual European Congress, Dublin, 20-23 October 2007

Vernaz-Hegi N, Bonnabry P, Schrenzel J, Harbarth S

Can modelling antibiotic use be a tool to better policy making ?

Congress of the European Association of Hospital Pharmacy, Maastricht 27-29.02.2008

Vernaz-Hegi N, Girardin F, Musciconico D, Salomon JL, Bonnabry P

Chirality and drug formulary: a second life for a blockbuster

ISPOR 11th Annual European Congress, Athens, 8-11.11.2008

de Werra P, Vernaz N, Pineiro M, Kolly V, Genoud F, Bonnabry P

Développement d'une méthode d'évaluation de la qualité du stockage dans les unités de soins

Congrès GSASA, Lucerne, 20-21.11.2008

Vernaz N, Huttner B, Schrenzel J, Musciconico D, Salomon JL, Bonnabry P, Harbarth S

Les fluoroquinolones: de la consommation à la résistance

15èmes Journées franco-suisse de pharmacie hospitalière, Dijon, 2-3 avril 2009

Vernaz N, Bonnabry P

Suivi de la qualité de la prescription au moyen d'indicateurs

15èmes Journées franco-suisse de pharmacie hospitalière, Dijon, 2-3 avril 2009

Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Funston C, Savage K, Kelly D, Magee FA, Conlon G, Aldiab MA, McElnay JC

A novel strategy for designing optimal antibiotic stewardships using Clostridium difficile as an exemplar

HCAI Symposium 2010, 4th March, Greenmount College, Antrim/UK

Vernaz N, Aschbacher R, Moser B, Harbarth S, Mian P, Bonnabry P, Pagani L

Efficacy and efficiency of a restrictive antibiotic policy on MRSA in the intensive care unit

19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

Vienna, 13-14 April 2009

Vernaz N, Huttner B, Musciconico D, Salomon JL, Bonnabry P, López-Lozano JM, Schrenzel J, Harbarth S

Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant Escherichia coli using population-based data from a large hospital and its surrounding community

19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

Vienna, 13-14 April 2009

Lee AS, François P, Renzi G, Macedo M, Vernaz N, Schrenzel J, Pittet D, Harbarth S

Mupirocin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus and mupirocin consumption over 10 years in a tertiary hospital

20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

Vienna, 10-13 April 2010

## Table des matières

<b>Publications</b> .....	<b>5</b>
Articles de la thèse .....	5
Autres articles .....	6
<b>Communications orales</b> .....	<b>8</b>
<b>Posters</b> .....	<b>9</b>
<b>Glossaire</b> .....	<b>21</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>23</b>
<b>1 Le système de santé en Suisse</b> .....	<b>25</b>
<b>2 Le patient</b> .....	<b>29</b>
<b>3 Politique de prise en charge financière des médicaments</b> .....	<b>31</b>
<b>4 Le médecin</b> .....	<b>32</b>
<b>5 L'industrie pharmaceutique</b> .....	<b>35</b>
5.1 Innovation - Le brevet.....	36
5.2 Le « mix marketing » .....	38
5.2.1 Produit .....	39
5.2.2 Prix .....	40
5.2.3 Publicité.....	41
5.2.4 Distribution (place).....	42
5.3 Evergreening : stratégies des entreprises pharmaceutiques .....	44
5.3.1 La chiralité.....	45
Oméprazole - esoméprazole .....	47
Cetirizine - levocetirizine .....	49
Citalopram - escitalopram.....	51
Ofloxacin – levofloxacin.....	52
Loratidine – desloratidine .....	52
5.3.2 Molécule très proche .....	53
Gabapentine – prégabaline .....	53
5.3.3 Nouvelle formulation galénique .....	53
Stilnox- Stilnox CR.....	54
5.3.4 Association de deux composants .....	54
Fosavance – Fosamax .....	54
Inegy : simvastatine et ézetimide.....	55
5.4 « Squeezing the balloon » .....	56
<b>6 OFAC, office de facturation</b> .....	<b>58</b>
<b>7 L'hôpital</b> .....	<b>60</b>

7.1	Commission des médicaments (COMED).....	61
7.1.1	La liste des médicaments.....	62
7.1.2	Spillover.....	65
7.1.3	Antibiotic stewardship.....	66
<b>8</b>	<b>La résistance des microorganismes.....</b>	<b>67</b>
8.1	Définition de la résistance.....	67
8.2	Découverte des antibiotiques.....	68
8.3	Antibiotiques : mécanismes d'action et de résistance.....	69
8.3.1	Cibles d'action des antibiotiques.....	69
8.3.2	Mécanisme de résistance aux antibiotiques.....	70
8.4	Facteurs favorisant l'émergence de la résistance.....	71
8.4.1	Pression de sélection.....	71
8.4.2	Utilisation inappropriée des antibiotiques.....	75
8.4.3	Transmission croisée.....	77
8.4.4	Dispositifs médicaux.....	77
8.5	Résistance : problème de santé public mondial.....	78
8.5.1	Infections nosocomiales.....	79
	Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline (SARM ou MRSA).....	79
	Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).....	82
	<i>Clostridium difficile</i> .....	84
<b>9</b>	<b>Méthodes quantitatives de recherche.....</b>	<b>86</b>
9.1	Biais en épidémiologie.....	86
9.2	Perspective hospitalière et sociétale.....	87
9.3	Outils d'analyse descriptives.....	87
9.3.1	Taux, prévalence, incidence.....	88
9.3.2	Proportion.....	88
9.3.3	Ratio.....	88
9.3.4	Classification ATC.....	89
9.3.5	DDD : defined daily dose.....	90
9.3.6	Indicateurs de la qualité de la prescription.....	92
9.4	Time series.....	93
9.4.1	Historique des séries chronologiques (« time-series »).....	93
9.4.2	Moindres carrés ordinaires (MCO).....	94
9.4.3	Time series.....	94
9.4.4	Modèles déterministes, stochastiques.....	95
<b>10</b>	<b>Box-Jenkins.....</b>	<b>96</b>
10.1	Analyse graphique.....	96

10.2	Transformation de la série.....	96
10.2.1	Test de Dickey-Fuller augmenté .....	98
10.3	Identification du modèle ARMA .....	98
10.3.1	Modèle AR : autorégressif .....	98
10.3.2	Modèle MA : moving average ou moyenne mobile.....	99
10.3.3	Modèle ARMA.....	99
10.3.4	FAC & FACP.....	100
10.3.5	Corrélogramme.....	100
10.3.6	Durbin & Watson .....	102
10.4	Validation du modèle .....	102
10.5	Prévisions.....	103
<b>11</b>	<b>Outils d'analyse explicatif : modèles de transfert.....</b>	<b>104</b>
11.1	Méthodologie .....	105
11.1.1	Etapes de la modélisation.....	106
11.1.2	Calcul des coefficients .....	106
11.1.3	Limites des modèles de transfert.....	107
<b>12</b>	<b>Outils d'analyse évaluatif : séries chronologiques interrompues.....</b>	<b>108</b>
<b>13</b>	<b>Synthèse.....</b>	<b>111</b>
<b>14</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>112</b>
<b>15</b>	<b>Résumé de thèse.....</b>	<b>130</b>
15.1	Introduction.....	130
15.2	Objectif et structure de la thèse.....	130
15.3	Résumé des articles de la thèse.....	132
15.3.1	Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and <i>Clostridium difficile</i> .....	132
	Objectif.....	132
	Méthodologie.....	133
	Résultats.....	134
	Conclusion et perspectives: .....	136
15.3.2	Temporal effects of antibiotic use and <i>Clostridium difficile</i> infections .....	137
	Objectif.....	137
	Méthodologie.....	137
	Résultats.....	138
	Conclusions et perspectives.....	139
15.3.3	Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant <i>Escherichia coli</i> using population-based data from a large hospital and its surrounding community .....	141
	Objectif.....	141

Méthodologie.....	141
Résultats.....	142
Discussion.....	147
Conclusion et perspectives .....	148
15.3.4 Patented drug extension strategies on healthcare spending: a cost analysis.....	148
Objectif .....	148
Méthodologie.....	149
Résultats.....	152
Conclusion .....	157
15.4 Conclusion et perspectives.....	158
<b>16 Articles de la thèse .....</b>	<b>161</b>
16.1 Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and <i>Clostridium difficile</i> .....	162
16.2 Temporal effects of antibiotic use and <i>Clostridium difficile</i> infections.....	169
16.3 Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant <i>Escherichia coli</i> using population-based data from a large hospital and its surrounding community .....	174
16.4 Patented drug extension strategies on healthcare spending: a cost evaluation analysis.....	183
<b>17 Autres Articles .....</b>	<b>195</b>
17.1 Universal screening for methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients.....	196
17.2 Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit .....	206
17.3 Clopidogrel et inhibiteurs de la pompe à protons: danger .....	215
d'interactions?.....	215
17.4 Quasiexperimental Study of the Effects of Antibiotic Use, Gastric Acid-Suppressive Agents, and Infection Control Practices on the Incidence of <i>Clostridium difficile</i> -Associated Diarrhea in Hospitalized Patients.....	220
17.5 Multi-hospital outbreak of <i>Clostridium difficile</i> ribotype 027 infection: epidemiology and analysis of control measures .....	228
17.6 Impact of Combined Low-Level Mupirocin and Genotypic Chlorhexidine Resistance on Persistent methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Carriage After Decolonization Therapy: A Case-Control Study.....	240

**Figures**

<i>Figure 1 : les acteurs du système de santé en Suisse [10]</i> .....	25
<i>Figure 2 : % de financements par des fonds publiques et dépenses de la santé en proportion du PIB en 2008 [12]</i> .....	26
<i>Figure 3 : dépenses privées et publiques par habitant en USA PPA en 2008 (ou disponible) [12]</i> .....	27
<i>Figure 4 : Nombre de médecins par rapport au nombre d'infirmiers en 2008</i> .....	27
<i>Figure 5 : médecins dispensant en Suisse en 2007</i> .....	32
<i>Figure 6 : obstacles potentiels à l'adhésion aux guidelines</i> .....	33
<i>Figure 7 : évolution des nouveaux médicaments approuvés par la FDA de 1950 à 2008</i> .....	35
<i>Figure 8 : Genèse du médicament</i> .....	36
<i>Figure 9 : évolution du nombre de postes de travail par type d'activité [43]</i> .....	39
<i>Figure 10 : répercussion de l'application de l'article 33 de la LPT aux HUG</i> .....	41
<i>Figure 11 : Stratégie de l'industrie pharmaceutique pour freiner le développement des génériques</i> ..	44
<i>Figure 12 : mélange racémique de deux énantiomères</i> .....	46
<i>Figure 13 : évolution de la consommation ambulatoire des IPP dans le canton de Genève, en DDD/1000 habitants</i> .....	48
<i>Figure 14 : flux des prestations OFAC [119]</i> .....	58
<i>Figure 15 : comparatif des listes de médicaments de 5 hôpitaux universitaires et de 10 autres hôpitaux [49]</i> .....	63
<i>Figure 16 : nombre de médicaments par classe de médicaments [49]</i> .....	64
<i>Figure 17 : nombre de médicaments originaux et génériques [49]</i> .....	64
<i>Figure 18 : Historique de la découverte des antibiotiques[144]</i> .....	68
<i>Figure 19 : développement des antibiotiques : mises sur le marché de 1983 à 2004 [145]</i> .....	69
<i>Figure 20 : antibiotiques : mécanisme d'action et de résistance [147]</i> .....	71
<i>Figure 21 : pression de sélection [147]</i> .....	72
<i>Figure 22 : proportion de résistance aux macrolides suite à l'exposition d'azithromycine et clarithromycine sur des volontaires sains. [131]</i> .....	72
<i>Figure 23 : consommation hospitalière par région géographique [133]</i> .....	73
<i>Figure 24 : Variabilité de la prescription dans les différents services d'un hôpital universitaire suisse [134]</i> .....	74
<i>Figure 25 : cartographie européenne ambulatoire de la consommation des antibiotiques (J01_DID) en 2004 en Europe [155]</i> .....	74
<i>Figure 26 : consommation ambulatoire des antibiotiques en Suisse par région en DDD par 1'000 habitants en 2007 [158]</i> .....	75
<i>Figure 27 : lien entre la consommation d'antibiotiques et la résistance [174]</i> .....	78
<i>Figure 28 : évolution du MRSA en Europe entre 2002 et 2008 [187, 188]</i> .....	80

<i>Figure 29 : lien entre la consommation de solution hydro-alcoolique et la prévalence des MRSA [172]</i> .....	82
<i>Figure 30 : résistance E. coli et Klebsiella pneumoniae aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération en 2008 en Europe (EARSS) [188]</i> .....	83
<i>Figure 31 : infections à C. difficile en Europe [211]</i> .....	85
<i>Figure 32 : regroupement des médicaments [10]</i> .....	90
<i>Figure 33 : boxplot de la prescription ambulatoire des fluoroquinolones en Europe en 2003</i> .....	93
<i>Figure 34 : corrélogramme d'une série avec saisonnalité [234]</i> .....	101
<i>Figure 35 : corrélogramme d'une série avec tendance [234]</i> .....	102
<i>Figure 36 : moyenne mobile (5 mois) du pourcentage des bacilles Gram négatifs résistants à la ceftazidime et la consommation de ceftazidime en DDD/1'000 jours-patients. [206]</i> .....	104
<i>Figure 37 : Modèle de transfert [233]</i> .....	105
<i>Figure 38 : modélisation d'une intervention durable dans le temps</i> .....	108
<i>Figure 39 : modélisation d'une intervention ponctuelle</i> .....	108
<i>Figure 40 : modélisation d'une intervention avec un changement de pente</i> .....	109
<i>Figure 41: série chronologique interrompue</i> .....	109
<i>Figure 42 : sous-estimation de l'intervention par une analyse de la moyenne [245]</i> .....	110
<i>Figure 43 : schéma de l'étude de l'analyse de l'incidence du MRSA et du C. difficile</i> .....	133
<i>Figure 44 : impact des deux campagnes d'hygiène des mains sur la consommation de la solution hydro-alcoolique (Hopirub) aux HUG. Février à septembre 2006</i> .....	134
<i>Figure 45 : modélisation de l'incidence du MRSA</i> .....	136
<i>Figure 46 : Nombre de cas de HA_CDIFFF TOT_CDIFFF à Ninewells et au département de M&amp;C</i> ..	138
<i>Figure 47 : modélisation de l'efficacité des interventions au moyen des time series à Ninewells</i> ....	139
<i>Figure 48 : modélisation de l'efficacité des interventions sur le C difficile</i> .....	140
<i>Figure 49 : schéma de l'hypothèse</i> .....	141
<i>Figure 50 : prescription des fluoroquinolones à Genève de 2000 à 2007</i> .....	144
<i>Figure 51 : schéma de notre étude</i> .....	145
<i>Figure 52 : consommation des antibiotiques en ville et aux HUG</i> .....	146
<i>Figure 53 : top 10 en Frs et DDD des ordonnances des médecins de la ville</i> .....	149
<i>Figure 54 : top 10 en Frs et DDD des ordonnances de sortie HUG</i> .....	150
<i>Figure 55 : Indicateur de la qualité de la prescription de l'esomeprazole</i> .....	153
<i>Figure 56 : Indicateur de la qualité de la prescription de la cétirizine</i> .....	154
<i>Figure 57 : description graphique du spillover et des négociations hospitalières</i> .....	155
<i>Figure 58 : description graphique des stratégies « evergreening » : substitution générique du médicament original et substitution générique du médicament « evergreening »</i> .....	156



**Tableaux**

<i>Tableau 1 : niveaux de preuve</i> .....	23
<i>Tableau 2 : échelons de preuve</i> .....	24
<i>Tableau 3 : raisons principales d'un changement de pratique</i> .....	33
<i>Tableau 4 : cotation de l'innovation selon la revue Prescrire</i> .....	38
<i>Tableau 5 : provenance et produits saisis par les bureaux des douanes suisses [57, 58]</i> .....	43
<i>Tableau 6 : Etudes cliniques comparant l'oméprazole (OME) et l'ésoméprazole (ESO) [68, 70] [71]</i> .....	47
<i>Tableau 7 : coûts journaliers de l'ésoméprazole et oméprazole en 2010</i> .....	49
<i>Tableau 8 : études cliniques comparant la cétirizine (CET) à la lévocétirizine (LCET) [81]</i> .....	50
<i>Tableau 9 : coût journalier de la cétirizine et lévocétirizine en 2010</i> .....	50
<i>Tableau 10 : études clinique comparant l'escitalopram (ECIT) et le citalopram (CIT) [88] [89]</i> .....	51
<i>Tableau 11 : Coût journalier de l'escitalopram et du citalopram en 2010</i> .....	51
<i>Tableau 12 : Coût journalier des desloratidine et loratidine en 2010</i> .....	52
<i>Tableau 13 : coûts journaliers de la gabapentine en 2010</i> .....	53
<i>Tableau 14 : coût journalier du zolpidem en 2010</i> .....	54
<i>Tableau 15 : coûts journalier de l'acide alendronique seul et en association en 2010</i> .....	55
<i>Tableau 16 : coûts journaliers de la simvastatine seule et en association en 2010</i> .....	56
<i>Tableau 17 : type de soins aux HUG [121]</i> .....	60
<i>Tableau 18 : raisons des prescriptions inappropriées sans consultation des maladies infectieuses</i> <i>[145].</i> .....	76
<i>Tableau 19 : lien entre la consommation des antibiotiques, les pratiques du contrôle de l'infection et</i> <i>MRSA (analyse de time series)</i> .....	81
<i>Tableau 20 : lien entre la consommation des antibiotiques, les pratiques du contrôle de l'infection et</i> <i>l'émergence du BLSE</i> .....	84
<i>Tableau 21 : lien entre la consommation des antibiotiques, les pratiques du contrôle de l'infection et</i> <i>le C. difficile</i> .....	85
<i>Tableau 22 : classification ATC, exemple de l'oméprazole</i> .....	89
<i>Tableau 23 : algorithme de Box-Jenkins [232]</i> .....	96
<i>Tableau 24 : Tableau des propriétés des fonctions d'autocorrélation simple (FAC) et partielle</i> <i>(FACP) et corrélogrammes: [234]</i> .....	101
<i>Tableau 25 : modèles de transfert multivarié de l'hôpital universitaire de Ninewells total et du</i> <i>département de M&amp;C</i> .....	139
<i>Tableau 26: indicateurs de la qualité de la prescription appliqués à Genève en 2004 comparés à la</i> <i>moyenne, minimum et maximum en Europe[155]</i> .....	144
<i>Tableau 27 : modèle de transfert multivarié de l'analyse de l'E.coli résistant à la ciprofloxacine</i> <i>acquis en communauté et hospitalier.</i> .....	146

<i>Tableau 28 : modèle de transfert multivarié des antibiotiques influençant l'incidence de BLSE.....</i>	147
<i>Tableau 29 : Classes de médicaments « evergreening » et décision des restrictions aux HUG.....</i>	151
<i>Tableau 30 : Analyse statistique des indicateurs de l'esomeprazole .....</i>	153
<i>Tableau 31 : Analyse statistique des indicateurs de la cétirizine.....</i>	154
<i>Tableau 32 : Impact financier du spillover, des négociations hospitalières et des stratégies “evergreening” .....</i>	156

**Equations**

Équation 1 : taux .....	88
Équation 2 : le ratio .....	88
Équation 3 : odds ratio.....	89
Équation 4 : risque relatif .....	89
Équation 5: calcul de la DDD totale.....	91
Équation 6 : DDD totale par journées d'hospitalisation .....	91
Équation 7 : DDD totale par nombre d'admissions.....	91
Équation 8 : DDD totale par 1000 habitants.....	91
Équation 9 : indicateur de la qualité de la prescription .....	92
Équation 10 : moindre carré ordinaire .....	94
Équation 11 : enlever une tendance : $X_t = Y_t - Y_{t-1}$ .....	97
Équation 12 : enlever une saisonnalité annuelle : $X_t = Y_t - Y_{t-12}$ .....	97
Équation 13 : stabilisation de la variance : $X_t = \log(Y_t)$ .....	97
Équation 14 : équations et hypothèses de Dickey-Fuller .....	98
Équation 15 : modèle AR(p) .....	99
Équation 16 : modèle MA(p) .....	99
Équation 17 : modèle ARMA(p,q) .....	99
Équation 18 : Modèle de transfert.....	105
Équation 19 : calcul de l'élasticité pour une modèle sans transformation.....	106
Équation 20 : calcul de l'élasticité pour une modèle dont les séries ont été transformées au moyen du logarithme naturel : .....	107
Équation 21 : équation de la série chronologique interrompue .....	109

## Glossaire

ACF : fonction d'autocorrélation

ADI : aide à la décision informatique

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

APDRG : all patient diagnosis related groups

AR(p) : modèle autorégressif d'ordre p

BLSE : bêtalactamases à spectre étendu

CCP : certificat complémentaire de protection

CET : cétirizine

CIT : citalopram

DDD : defined daily dose

DID : defined daily dose par 1'000 habitants

EBM : evidence-based medicine ou médecine fondée sur les preuves

EphMRA: European Pharmaceutical Marketing Research Association

ECIT: escitalopram

ESO: ésoméprazole

LEVO: lévocétirizine

SCIT: escitalopram

FAC : fonction d'autocorrélation

FACP : fonction d'autocorrélation partielle

FDA : US Food and Drug Administration

HBPM : héparines de bas poids moléculaires

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

OCDE: organisation for economic co-operation and development

OFAC : office de facturation des pharmaciens

OFSP : office fédéral de la santé publique

OME : oméprazole

OMS : organisation mondiale de la santé

PACF : fonction d'autocorrélation partielle

QALY : quality-adjusted life years

MA : moyenne mobile

MCO : moindre carré ordinaire

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

## Introduction générale

L'evidence-based medicine (EBM) est un concept développé depuis 1976 d'une médecine fondée sur les preuves, les connaissances de la littérature médicale sont intégrées à la recherche clinique orientée vers le patient. [1] Pour le dictionnaire Larousse l'évidence c'est « une chose évidente, dont la vérité ne peut faire de doute pour personne ».

En France, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) a émis un guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, qui hiérarchise le niveau de preuve scientifique en quatre niveaux (Tableau 1). [2]

Tableau 1 : niveaux de preuve

Niveau de preuve scientifique	Force des recommandations (grade)
Niveau I - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	A Preuve scientifique établie
Niveau II - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Essais non-randomisés bien menés (time series) - Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau III - Etudes cas-témoins Niveau IV - Etudes comparatives comparant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique
Accord professionnel fort	

Le golden standard de l'EBM est donc la réalisation d'un essai contrôlé randomisé ; il permet d'évaluer l'efficacité (« efficacy ») d'une thérapie dans le contexte bien standardisé d'un essai clinique, avec des patients sélectionnés selon des critères qui peuvent être assez restrictifs. [3] Cependant, ce qui est important pour le clinicien est l'efficacité réelle dans la vraie vie (« effectiveness »). Si les patients de la vraie vie ne sont pas les mêmes que ceux inclus dans l'essai clinique et/ou si les médecins de la vraie vie ne sont pas les mêmes que ceux inclus dans l'étude, il se peut que l'évidence ne soit pas la même. [3] Jurlink et collaborateurs ont montré que la publication de l'étude RALES a mené en Ontario sur 2 années à une augmentation de la mortalité (171 personnes supplémentaires) et des hospitalisations (1485 supplémentaires) lors de la prescription de spirolonlactone à des patients atteints d'insuffisance cardiaque .[4] L'évidence de l'essai clinique

(« efficacy ») n'était pas la même dans la vraie vie (« effectiveness »). Les essais randomisés ont donc parfois certaines limites telles que d'inclure souvent un petit nombre de patients, d'être trop simple, de ne pas inclure de polymédication, de sélectionner des patients d'un âge moyen, d'inclure des patients correspondant à la stricte indication future, d'être de durée trop courte et tout simplement de ne pas être toujours réalisable, soit pour des raisons éthiques, pratiques ou financières. [5] Aussi, J. Cornuz et T. Bischof ont intitulé l'éditorial du *Médecine & Hygiène* de novembre 2004 consacré à l'EBM, « Evidence-based medicine : nécessaire, mais pas suffisant ». [6] Passer du golden standard de l'évidence d'un environnement randomisé, limité et contrôlé aux analyses de données de la vraie vie est un défi méthodologique important, compte tenu de la masse considérable de données existantes, de leur difficulté d'obtention, d'exploitation et d'interprétation. Ce passage est cependant très important, car il permet d'intégrer le troisième volet de l'EBM, l'efficacité (« efficiency »), qu'il faut comprendre comme l'allocation optimale des ressources ou pharmacoeconomie, un challenge difficile, néanmoins nécessaire, en particulier lorsque les ressources ne sont pas infinies. [7]

*Tableau 2 : échelons de preuve*

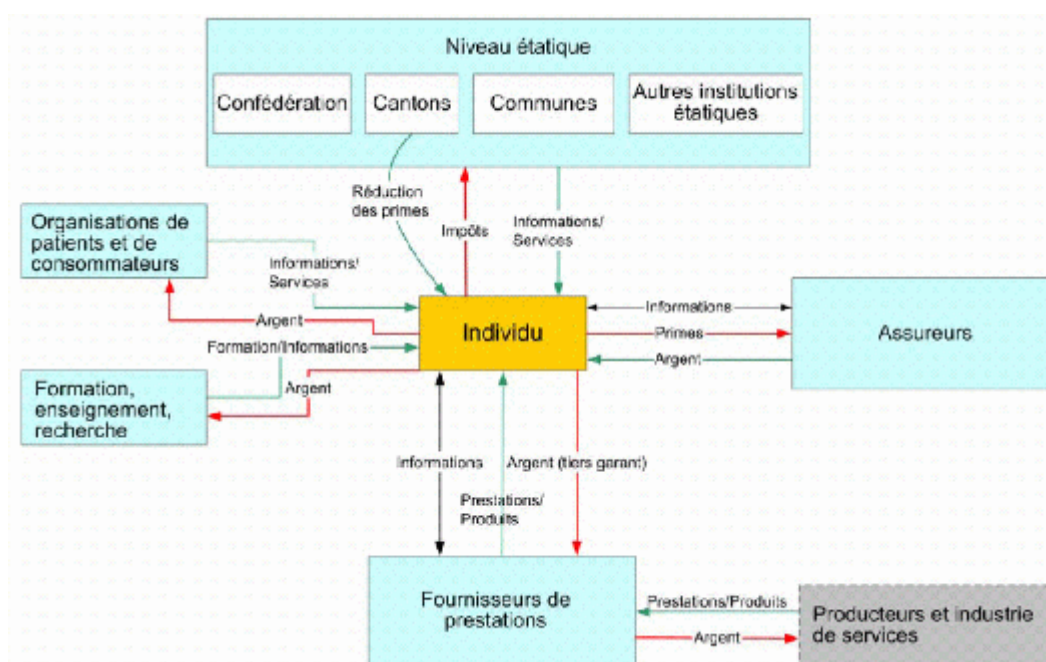
<b>Français</b>	<b>Anglais</b>	<b>Définition</b>
efficacité	efficacy	efficacité potentielle
efficacité	effectiveness	efficacité réelle
efficacité	efficiency	efficacité dans son contexte économique

Différentes méthodes robustes quantitatives de recherche, quelles soient descriptives, explicatives ou évaluatives, ont des avantages et des limites. Le choix de l'approche va dépendre de la question à laquelle l'étude souhaite répondre, du niveau de preuve recherché, du temps, des finances et des moyens mis à disposition. [8, 9] Mais avant toute chose, il est impératif de comprendre l'environnement dans lequel les analyses sont réalisées et en particulier le système de santé en Suisse.

# 1 Le système de santé en Suisse

Le système de santé en Suisse, comme dans tous les pays européens, est très complexe (*Figure 1*) et de nombreux acteurs sont impliqués : le patient au cœur de toutes les préoccupations, le médecin, la communauté scientifique, les prestataires de soins, les industries pharmaceutiques, les assureurs et le gouvernement. Les intérêts des uns et des autres ne sont pas les mêmes et rien ne serait possible s'il manquait un maillon dans la structure.

Figure 1: les acteurs du système de santé en Suisse [10]



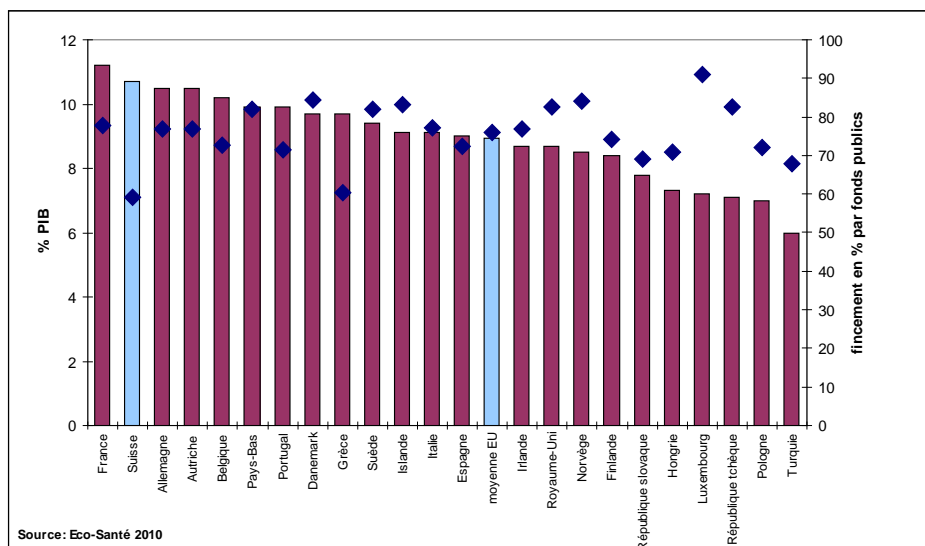
Pour la Suisse, la santé est une source d'emplois importante, puisque 400'000 personnes travaillent dans ce secteur. L'industrie pharmaceutique est également une composante importante de l'économie suisse. [11]

Dans le rapport sur la santé de l'Organisation for Economic Co-operation and Development (OCDE) de 2010 « Comment la Suisse se positionne », nous remarquons que les dépenses de santé totales représentaient en Suisse 10.7% du PIB en 2008, soit 1.8 % de plus que la moyenne des pays européens



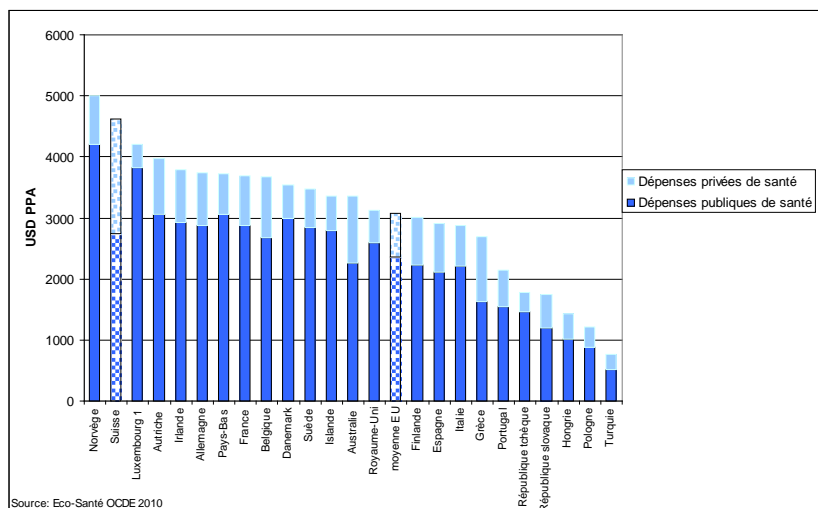
de l'OCDE (8.9), et que notre pays se situait en 2<sup>ème</sup> position, juste derrière la France (11.2%) (*Figure 2*) [12]. La Suisse est le pays dont la part de financement par l'état est la plus faible (59% vs 76% en moyenne européenne).

*Figure 2 : % de financements par des fonds publics et dépenses de la santé en proportion du PIB en 2008 [12]*



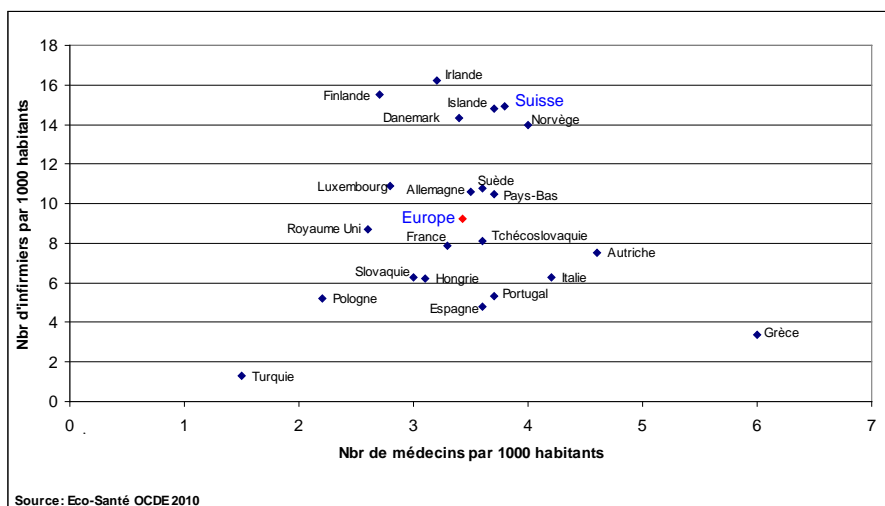
Malgré cela dans notre pays, la dépense totale de santé par patient est élevée (4627 USD PPA), ce qui signifie que la part « out of pocket » ou dépense privée est importante et compense largement la faible part de la dépense publique, comme le montre la *Figure 3*. Les données sont exprimées en dollars US ajustés pour les parités de pouvoir d'achat (PPA). Les PPA permettent la comparaison des dépenses entre les pays sur une base commune. Les PPA sont des taux de conversion monétaire qui égalisent le coût d'un "panier" donné de produits et services dans différents pays.

Figure 3 : dépenses privées et publiques par habitant en USA PPA en 2008 (ou disponible) [12]



En Suisse, l'allocation des ressources en termes de personnel de santé est de 3.8 médecins et 14.9 infirmiers pour 1000 habitants, alors que la moyenne en Europe est de 3.4 médecins et 9.3 infirmiers. Cela signifie que notre système emploie 5.6 infirmiers de plus pour 1000 habitants par rapport à la moyenne européenne. La Figure 4 montre une diversité très grande de l'allocation des ressources en personnel, qu'il peut être important de prendre en considération dans la réalisation des analyses de benchmarking.

Figure 4 : Nombre de médecins par rapport au nombre d'infirmiers en 2008



L'espérance de vie à la naissance la plus élevée de tous les pays européens de l'OCDE soit en Suisse, avec 82.2 ans en 2008, 3 années de plus que la moyenne et 8.6 années de plus que la Turquie, le pays avec la plus faible espérance de vie. Toutes les études sur les inégalités sociales dans la santé le prouvent : plus une population est riche, moins elle est malade. [13] La productivité du pays dépend aussi de la santé physique et psychique des personnes, c'est donc un moteur de la croissance économique, d'où l'importance, pour les gouvernements, de maintenir la population en bonne santé et de disposer d'un système de soins performant.

Selon le récent rapport de l'OCDE la Suisse a un des systèmes de santé les plus performant avec l'Australie, le Japon, la Corée du Sud et le Japon en termes de résultats pour la santé et de l'argent qui y est consacré. [14]

Après avoir présenté les spécifications générales de notre système de santé, passons en revue les caractéristiques de chacun des protagonistes de la santé.

## 2 Le patient

Le patient est bien entendu au cœur de notre système de santé (*Figure 1*). En Suisse, le patient a l'obligation d'être assuré, la liberté de choisir son médecin, son établissement hospitalier et son assurance. Il peut également décider de réduire sa liberté de choix de ses prestataires de soins, en optant pour une structure de type modèle intégré « management care », avec une diminution significative de ses primes d'assurance. Selon une enquête menée chaque année auprès d'au moins 1200 citoyennes et citoyens représentatifs par l'institut de recherche en politique, communication et société gfs.berne : [15, 16]

- 10% des personnes sont dans un système « management care » et 58% ne souhaitent pas y être.
- 53% des citoyens déclarent avoir un problème permanent ou occasionnel pour payer leur prime de caisse-maladie
- 95% des personnes interrogées considèrent le pharmacien comme utile, mais 67% pensent qu'il est trop cher. 78% soutiennent l'affirmation selon laquelle les médecins trouveraient un intérêt à prescrire des médicaments plus coûteux lorsqu'ils y gagnent. 50% des citoyens pensent que les prix de médicaments sont élevés, mais seraient justifiés lorsqu'une grande partie en est consacré à la recherche. 73% des citoyens choisiraient les génériques et 79% préféreraient acheter les médicaments en Suisse.
- 92% des citoyens pensent que l'industrie pharmaceutique joue un rôle important dans l'économie suisse et la place au 3e rang, pratiquement au même niveau que les assurances et les banques. 9 citoyens sur 10 pensent que la recherche pharmaceutique contribue dans une mesure importante à la qualité de vie en Suisse. En revanche seulement 58% pensent qu'elle contribue à la réduction des coûts.
- Pour 88% des citoyens suisses, la qualité de la prise en charge médicale demeure une préoccupation centrale. [17]

Cette enquête, financée par l'industrie pharmaceutique, montre des disparités en fonction de l'âge et des régions géographiques, du fait que le système de santé est établi par canton, avec de grandes différences notamment dans le nombre de médecins dispensants (*Figure 5*).

Le patient a des attentes vis-à-vis de son médecin. Il espère une prescription de qualité, une guérison sans rechute et des effets secondaires évitables au meilleur coût. Avec l'ère de l'informatique et de

l'internet, l'information est devenue accessible presque de tous, de ce fait le patient devient de plus en plus un acteur dynamique de sa prise en charge médicale, phénomène que l'on nomme l'empowerment. Toutefois, sans réglementation la qualité de l'information mise à disposition du grand public peut être discutée et discutable. [18]

Au moyen d'un questionnaire semi-structuré, Gervais et collaborateurs ont demandé aux pédiatres de Genève s'ils avaient le sentiment d'être sous la pression des parents pour prescrire un antibiotique même quand il n'était pas indiqué. 47,3% ont répondu «parfois» (11-50%), 38,8% ont répondu «rarement» (1-10%) et seulement 0,9% ont répondu «jamais» (<1%). [19] Cet exemple montre que le patient a parfois des attentes précises, pas toujours rationnelles sur le plan médical, ce qui nécessite l'existence d'une communication efficace avec les professionnels de la santé.

### 3 Politique de prise en charge financière des médicaments

La Suisse a adopté une politique de pluralité des assurances maladies, qui est néanmoins obligatoire, une liberté de choix du médecin et une volonté de freiner l'augmentation des coûts du système de santé, avec une part de « out of pocket » importante (Figure 3). Dans ce contexte, optimiser les coûts a un double enjeu, public et privé. Mais avec le vieillissement de la population, les thérapies toujours plus coûteuses et l'augmentation des maladies chroniques, la maîtrise des coûts de la santé tout en maintenant la qualité des prestations est surtout un défi.

Pour être remboursable par l'assurance de base, un médicament doit figurer sur la liste des spécialités pharmaceutiques (liste positive). [20] L'inscription sur cette liste relève de la responsabilité de l'Office fédéral de la Santé publique (OFSP). Elle peut être limitée à certaines indications. La prise en charge des dépenses de santé (médecins, hôpitaux et médicaments) est de 90%, avec une part de franchise initiale minimum de CHF 300 pouvant aller jusqu'à CHF 2'500 selon l'option choisie, et un montant maximal annuel de la quote-part s'élevant à CHF 700 pour les adultes et CHF 350 pour les enfants. L'assuré paie donc une quote-part de sa poche de 10% pour un montant maximum de CHF 700, sauf s'il a volontairement choisit une franchise supérieure.

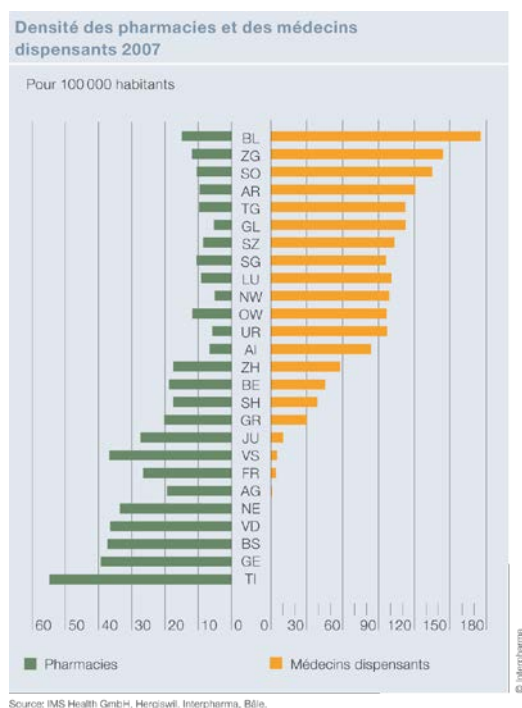
Depuis 2001, le pharmacien d'officine peut substituer un médicament original par un générique. Le texte de loi dit « Le pharmacien peut remplacer des préparations originales par des génériques meilleurs marché, à moins que le médecin n'exige expressément la délivrance d'une préparation originale. Il informe la personne qui a prescrit la médication de la préparation qu'il a délivrée ». [21] Le pharmacien est encouragé à proposer un générique au moyen d'un forfait qu'il perçoit pour chaque substitution réalisée.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006, un régime différencié de quote-part à charge de l'assuré a été mis en place pour les médicaments (article 38a OPAS), afin de favoriser l'utilisation de génériques et une baisse du prix des originaux. La quote-part appliquée sur un médicament original pour lequel un générique existe est de 20 %, sauf si la différence de prix entre la formule originale et le générique est inférieure à 20 %. Dans ce cas, la quote-part facturée est de 10 %. La seule exception prise en considération est une contre-indication médicale avérée à l'utilisation du générique.

## 4 Le médecin

Dans notre système de santé, le médecin est le prescripteur et la prescription des médicaments est donc une activité médicale très importante. Au-delà des coûts, elle est aussi liée à certains risques, telles que l'émergence de résistances pour les anti-infectieux, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, certaines erreurs de prescriptions nécessitant parfois une prolongation des séjours hospitaliers ou une réhospitalisation engendrant un surcoût financier non négligeable. [22] [23] [24] En Suisse le médecin a parfois une activité de dispensation des médicaments, qui peut être importante dans certains cantons et qui influence la densité de pharmacies (*Figure 5*). La révision de la loi sur les produits thérapeutiques, en cours de consultation au moment de la rédaction de ce document, propose d'interdire cette dispensation médicale, afin d'éviter des conflits d'intérêt entre le besoin médical pour le patient et le revenu financier direct pour le médecin qui est généré par sa propre prescription. Il est évident que cette proposition sera combattue par les médecins et il n'est pas impossible que, dans les années qui viennent, le peuple ait à voter sur ce sujet.

Figure 5 : médecins dispensant en Suisse en 2007



Que savons-nous des facteurs qui peuvent influencer les pratiques de prescription des médecins ? Dans une étude qualitative, Allery et collaborateurs se sont intéressés aux raisons qui ont poussé 50

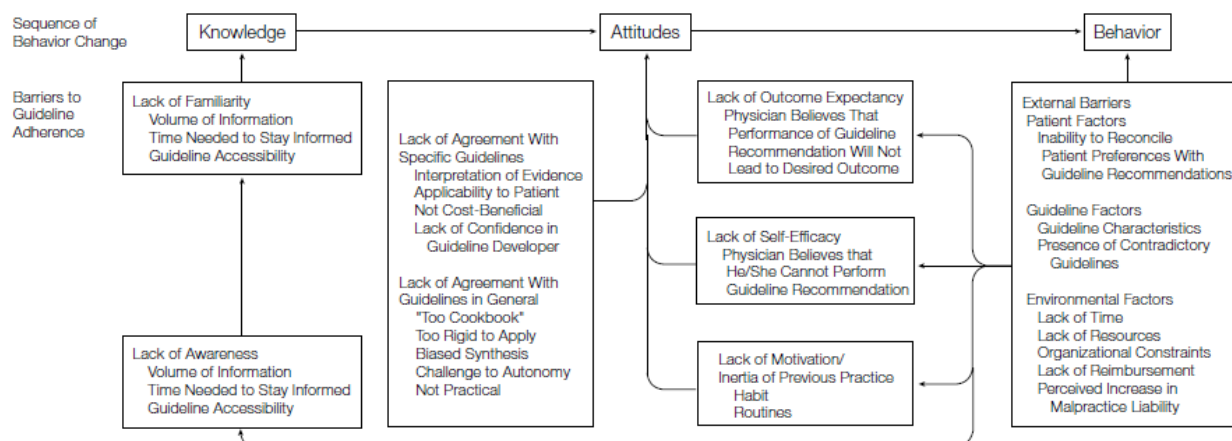
généralistes et 50 spécialistes à changer leurs pratiques. [25] Cette étude a montré qu'il y a une pas une seule raison mais une multitude de raisons combinées. Sur les 361 raisons identifiées, presque la moitié étaient liées à l'organisation, l'éducation et les contacts professionnels (Tableau 3).

Tableau 3 : raisons principales d'un changement de pratique

Category	No of times given by		
	General practitioners	Consultants	All doctors (%)
Organisation:			
Government	23	10	33 (3.1)
Health authority	10	0	10 (0.9)
Hospital	17	62	79 (7.3)
General practice	43	1	44 (4.1)
Workload	9	9	18 (1.7)
Uptake of new post	7	2	9 (0.8)
Education:			
Literature	39	60	99 (9.2)
Meetings	27	28	55 (5.1)
Research	4	6	10 (0.9)
Audit	4	6	10 (0.9)
Guidelines	6	2	8 (0.7)
Contact with professionals:			
Consultant	35	44	79 (7.3)
Training grade hospital staff	1	2	3 (0.3)
General practitioner	34	5	39 (3.6)
Non-medical	10	10	20 (1.9)

La littérature décrit aussi les barrières au changement. Cabana et collaborateurs ont identifié 293 obstacles potentiels à l'adhésion aux guidelines (Figure 6) et de conclure que les barrières dans un contexte peuvent ne pas être présentes dans un autre. [26] [27]

Figure 6 : obstacles potentiels à l'adhésion aux guidelines





Grimshaw et collaborateurs ont montré que les interventions basées sur l'évaluation préalable des barrières au changement et celles ciblant plusieurs barrières à des niveaux multiples ont plus de chance d'être efficaces. [28]

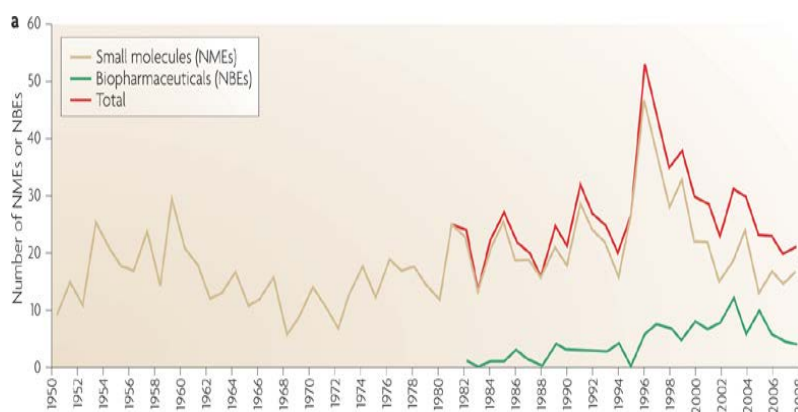
Les théories comportementalistes aident également à la compréhension de notre comportement à l'échelle individuelle et collective, sous l'angle du marketing social ou de la stratégie d'amélioration continue de la qualité. [29] [30] Les messages à retenir sont qu'il est important de cibler la campagne à l'échelle collective, selon la nécessité à la fois auprès du public et des professionnels de santé, et que les individus changent leur comportement que si le nouveau comportement devient une priorité, qu'il est réalisable facilement, et qu'il est plus attractif que l'ancien comportement. La plus grande difficulté de toutes ces campagnes est de perdurer dans le temps.

Plus récemment les systèmes d'aide à la décision informatique (ADI) ont modifié le paysage de la prescription. De nombreuses études ont évalué l'impact des outils d'aides à la décision sur la pratique médicale, avec des résultats variables, qui dépendent du type de changement recherché et du mode de mise à disposition de l'information, tant sur le plan de son contenu, de sa forme et de son ergonomie. [31] Ainsi, Amarasingham et collaborateurs ont montré que la survenue de complications chez les patients hospitalisés sur un total de 41 hôpitaux au Texas a diminué de 16% au moyen des ADI. [32] Par contre, l'étude de Garg et collaborateurs a montré que les ADI améliorent la performance du prescripteur, mais permettent pas de mettre en évidence une amélioration de la clinique des patients. [33] Néanmoins, si des changements dans les prescriptions sont souhaités, il est important dès lors de comprendre le comportement des prescripteurs, non seulement en milieu hospitalier mais aussi en contexte ambulatoire. [34, 35] Weingart et collaborateurs ont en effet montré dans une étude réalisée que les médecins en ville ont ignoré dans 91,2% une alerte relatant une allergie médicamenteuse et dans 89,4% des alertes sur les interactions médicamenteuses et de proposer de rationaliser le nombre d'alerte en supprimant celles qui sont liées à un renouvellement de traitement lorsque le patient tolère bien ses médicaments.

## 5 L'industrie pharmaceutique

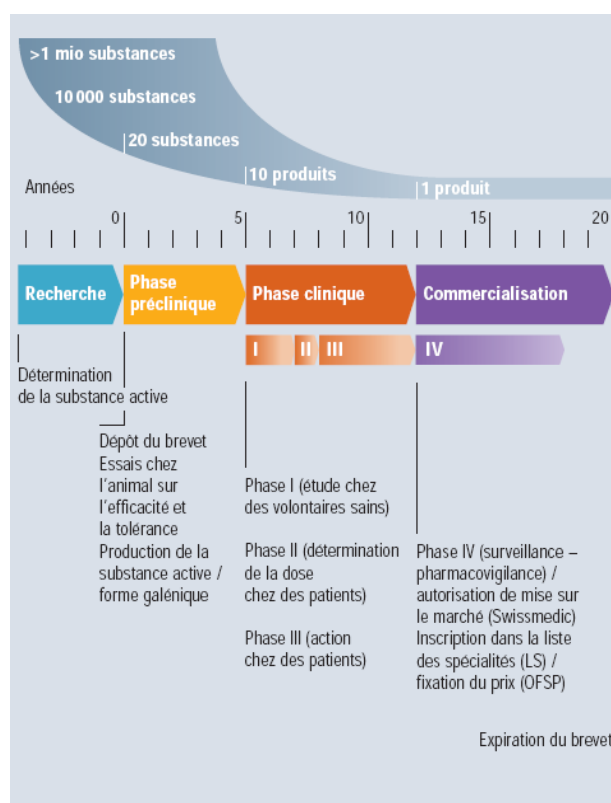
Une étude rétrospective de Munos analysant 60 années d'innovation montre que de 1950 à 2008, la US Food and Drug Administration (FDA) a approuvé 1'222 nouveaux médicaments avec un nombre assez stable par an durant toute cette période (*Figure 7*), malgré l'investissement financier beaucoup plus important sur le plan de la recherche et du développement (R&D). [36] Chaque année, la FDA approuve entre 20 et 30 nouveaux médicaments. [37]

*Figure 7 : évolution des nouveaux médicaments approuvés par la FDA de 1950 à 2008*



Rien n'explique ce taux assez stable de nouveaux médicaments mis sur le marché. Plusieurs stratégies ont cherché à accélérer l'innovation sans succès, que les industries soient de petites ou de grandes tailles, orientées vers les médicaments biologiques ou non, opté pour des fusions ou acquisitions. En 4 années de recherches, plus d'un million de substances sont identifiées, mais seulement 20 vont entrer dans la phase de préclinique qui durera environ 5 ans. C'est aussi à ce moment que le brevet est déposé. La moitié arrivera en phase clinique et une seule sera commercialisée (*Figure 8*). [11]

Figure 8 : Genèse du médicament



Il existe donc un grand nombre de brevets, mais seulement un très petit nombre aboutissent à une commercialisation par la suite. Dans cet environnement si compétitif, les industries pharmaceutiques cherchent aussi à optimiser leurs ressources et mettre à profit différentes étapes de la recherche. Pour bien comprendre les enjeux, il est nécessaire de discuter de deux outils indispensables, les brevets et le mix-marketing, parfois traduit par plan de marchéage ou politique de marchéage.

## 5.1 Innovation - Le brevet

Le brevet est un titre de propriété intellectuelle qui donne un droit exclusif d'exploitation pour une durée limitée, généralement de 20 ans avec une possibilité de prolongation de 5 ans au maximum, sous la forme d'un certificat complémentaire de protection. Ce droit exclusif constitue une forme de reconnaissance et surtout un monopole d'exploitation limité dans le temps, dont l'objectif est de permettre à l'entreprise pharmaceutique de rentabiliser ses efforts de recherche et développement.

La période commence donc par le dépôt de brevet. C'est seulement lorsque le médicament a démontré des propriétés pharmacologiques à travers toute la phase de recherche pré-clinique et clinique que l'entreprise demande une autorisation de mise sur le marché (AMM). A l'expiration du brevet elle peut prolonger le monopole sous la forme d'un certificat complémentaire de protection (CCP) d'une durée maximale de 5 ans, si elle répond aux critères d'octroi de ces prolongations, comme par exemple

une nouvelle utilisation, indication ou formulation du médicament. Au mieux, l'entreprise pourra compter avec un monopole d'une durée totale de 15 ans après l'AMM. [38]

Pour qu'une invention soit brevetable, elle doit remplir trois critères: [11]

1. L'invention doit être nouvelle.
2. L'invention ne doit pas être évidente.
3. L'invention doit être applicable industriellement.

En général, lorsqu'une industrie découvre une substance qui semble avoir des propriétés pharmacologiques intéressantes, elle dépose un brevet. Le brevet est aussi une stratégie pour perdurer le plus longtemps possible avant l'arrivée des génériques. En effet, pour une molécule, il existe un grand nombre de brevets qui vont définir ses structures chimiques, le mode de synthèse, les méthodes de traitement, le procédé de fabrication, les métabolites actifs, etc. S'en suit parfois une bataille juridique entre les producteurs de génériques et ceux des médicaments originaux, ces derniers accusant leurs concurrents de violer des brevets encore valides, cherchant ainsi à gagner du temps en repoussant l'arrivée des génériques.

Lorsque le médicament n'est plus protégé par son/ses brevet(s) et/ou que le CCP est expiré, le générique ou copie de l'original entre sur le marché. Les génériques ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif et ont apporté la preuve de la bioéquivalence au moyen d'études pharmacocinétiques appropriées de biodisponibilité. Pour être admis au remboursement le prix du générique doit être au moins 30% moins cher que l'original. [39]

La revue *Prescrire* met néanmoins un bémol à cette aventure dont l'objectif est de contribuer à maîtriser les coûts, « Tout est copié, le meilleur et le pire, dès lors que tout est prescrit... » [40]

Bémol financier et de qualité de la prescription selon Pharma-Flash qui a montré une augmentation significative du volume des ventes de l'oméprazole à l'arrivée du générique. Le fait que son prix a baissé l'a rendu plus accessible ou alors le phénomène de concurrence a généré un accroissement des actions de marketing, avec un résultat positif. [41]

Ajouté à cela, est le fait qu'à l'arrivée du générique, l'industrie pharmaceutique peut demander que son médicament soit retiré de la liste de remboursement et donc redistribuer les cartes.

La Revue *Prescrire*, a classé les nouveaux médicaments introduits sur le marché entre 1981 à 2004, soit sur une période de 24 ans, selon 7 catégories (*Tableau 4*). Si l'on regarde les 3 meilleures, à savoir « bravo », « intéressant » et « apporte quelque chose », elles ne représentent à peine que le 10% de tous les médicaments. 68% « n'apporte rien de nouveau », un bilan bien sévère, qui s'explique par le fait que de nombreux médicaments commercialisés n'améliorent pas significativement la prise en

charge des patients, mais ne sont que des copies ou des molécules proches (« *me too drugs* »), destinées à faire gagner une part de marché à une entreprise pharmaceutique. [40]

Tableau 4 : cotation de l'innovation selon la revue Prescrire

23 ans de cotation des nouveaux médicaments par la revue Prescrire (a)

Cotation (b)	Nombre de spécialités	%
Bravo	7	0,24
Intéressant	77	2,68
Apporte quelque chose	217	7,56
Éventuellement utile	455	15,85
N'apporte rien de nouveau	1 913	66,63
Pas d'accord	80	2,79
La Rédaction ne peut se prononcer	122	4,25
Total	2 871 (c)	100

a- De 1981 à 2003 inclus.

b- Sur la signification précise des différents degrés de l'échelle de cotation de la revue Prescrire, se reporter dans ce numéro à la page 88.

c- Ce nombre correspond aux nouvelles spécialités (ou indications thérapeutiques) présentées par les firmes pharmaceutiques aux mé-

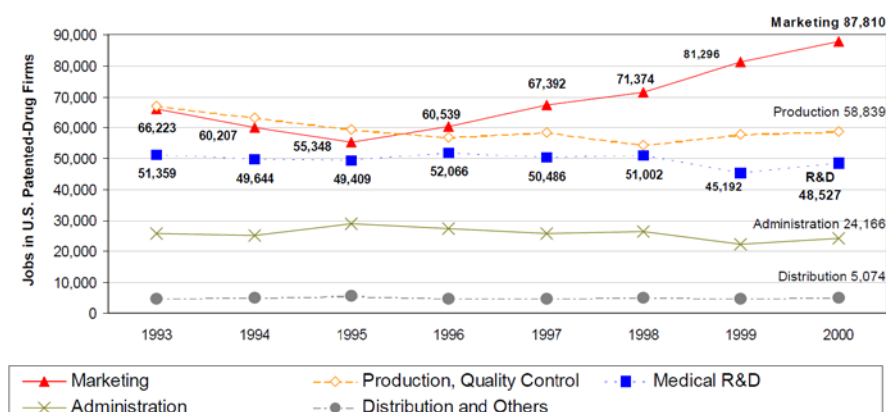
decins, en ville et à l'hôpital, et qui ont fait l'objet d'une cotation Prescrire. Il ne comprend ni les spécialités de conseil officinal ou d'automédication, ni les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelles formes ou présentations).

De tous les nouveaux médicaments seuls très peu apportent une avancée thérapeutique. Dans ce contexte, il est raisonnable de se référer à la définition de l'innovation. Selon le Larousse, innover, c'est « avoir des idées nouvelles », mais aussi « introduire de la nouveauté dans quelque chose qui existe depuis longtemps ».

## 5.2 Le « mix marketing »

Le « mix marketing » est un concept simple, néanmoins fondamental du marketing. Il s'articule sur 4 axes stratégiques, les 4 P pour Produit, Prix, Publicité, Place (Distribution) qui sont les outils qu'une entreprise doit mettre en œuvre pour atteindre ses objectifs auprès du marché-cible.[42] Le marketing intervient dans toutes les étapes, de la recherche et développement de la molécule, à sa mise sur le marché. Rien d'étonnant alors que le budget et les ressources engagées qui lui sont consacrés sont très importants, non seulement plus importants que ceux alloués à la recherche, mais en plus les seuls en augmentation en nombre de postes de travail entre 1993 et 2000 (Figure 9) :

Figure 9 : évolution du nombre de postes de travail par type d'activité [43]



## 5.2.1 Produit

Selon Swissmedic, les médicaments « sont définis à l'article 4, alinéa 1, lettre a, de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh, RS 812.21) comme des produits d'origine chimique ou biologique destinés à agir médicalement sur l'organisme humain ou animal, ou présentés comme tels, et servant notamment à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter des maladies, des blessures et des handicaps ; le sang et les produits sanguins sont considérés comme des médicaments. L'article 1 alinéa 2 de la LPTh fixe le principe selon lequel il faut protéger les consommateurs de produits thérapeutiques contre la tromperie, ..., par exemple quant à sa qualité, son efficacité, sa composition ou son innocuité. ». La législation suisse est presque identique à la législation européenne. [44]

Le produit, pour être mis sur le marché, doit donc avoir une balance bénéfice-risque favorable et le médicament doit être comparé soit à un placebo ou à la référence de la classe de médicament concernée. Mais Lexchin montre un biais de publication, en effet les études sponsorisées par l'industrie sont moins souvent publiées et donnent plus souvent des résultats favorables au sponsor que celles ayant d'autres formes de soutien (OR 4.05 [2.98-5.51]). [45] Ceci peut donc biaiser l'analyse des données par des professionnels de la santé devant juger de la place d'un nouveau médicament dans l'arsenal thérapeutique, à l'hôpital ou en milieu ambulatoire.

De plus en plus, les années de vie ajustées par la qualité de la vie (QUALY) sont devenues des outils d'évaluation économique et de comparaison des médicaments en exprimant un gain pour la santé, comme par exemple le nombre de jours sans symptômes, le nombre de patients guéris ou le nombre de complications évitées. [8] Ce concept parfois controversé émet l'hypothèse qu'une vie plus brève en bonne santé a autant de valeur qu'une vie plus longue en mauvaise santé, les personnes handicapées et

âgées seront donc souvent discriminées par ce mode de comparaison. [46] Dans tous les cas, il paraît important d'aller au-delà de la simple efficacité pharmacologique du médicament, mais de prendre en compte son apport réel dans la vie de tous les jours, en dehors du contexte standardisé des essais cliniques.

## 5.2.2 Prix

Le prix des médicaments en ville ne suivent pas la théorie classique de l'offre et la demande pour les raisons suivantes :

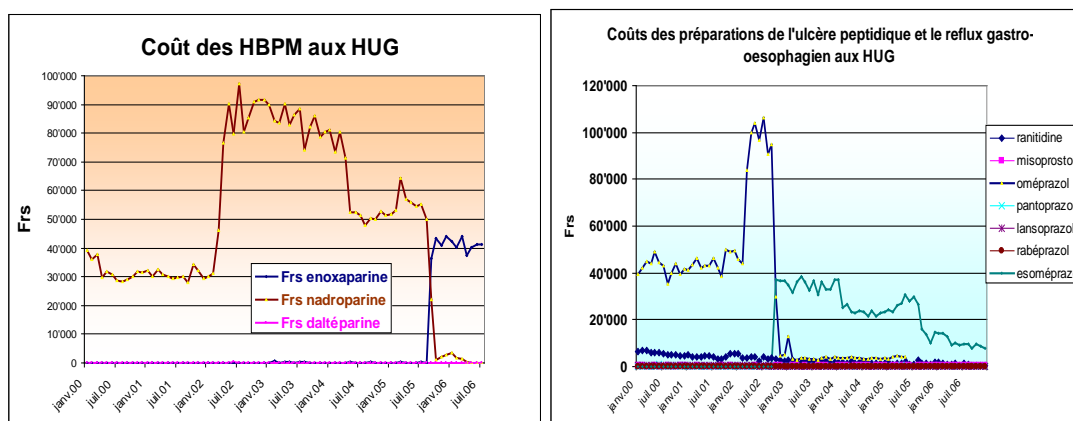
- le patient ne choisit pas ses médicaments
- le patient ne supporte que très partiellement le coût du médicament (« out of pocket »).
- le prescripteur n'est pas le payeur
- le réel acheteur est un acteur administratif ou politique, négociant les prix avec les industries pharmaceutiques, mais il n'est ni le patient ni le prescripteur.

Le prix des médicaments en ville est donc établi entre deux parties qui ont des intérêts divergents, maximiser le profit pour l'industrie pharmaceutique et accessibilité pour tous pour notre gouvernement.

D'autre part, en Suisse les prix sont strictement régulés en milieu ambulatoire et fortement négociés en milieu hospitalier. Lorsque l'entreprise pharmaceutique présente le dossier d'enregistrement à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) en vue de son remboursement par les caisses maladies, le prix est fixé sur la base d'une comparaison avec des produits équivalents au niveau thérapeutique, ainsi que d'une comparaison du prix moyen établis dans six pays économiquement comparables, comme le Danemark, l'Allemagne, la Grande-Bretagne, la France, l'Autriche et les Pays-Bas. [11] Le prix peut être modifié deux années après leur commercialisation, puis il est révisé après 15 ans de présence sur la liste des spécialités.

En milieu hospitalier, même si les prix sont négociés, ils sont aussi tributaires des exigences de la loi. La modification de l'article 33 de la LPT en vigueur depuis janvier 2002, interdisant d'octroyer des rabais ou d'offrir des avantages matériels aux personnes qui prescrivent ou remettent des médicaments, a entraîné dans un premier temps de nombreuses difficultés d'interprétation d'une part, mais a modifié très fortement les rabais accordés aux hôpitaux d'autre part, doublant les coûts des héparines de bas poids moléculaires (HBPM), voire triplant ceux des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) (*Figure 10*). [47]

Figure 10 : répercussion de l'application de l'article 33 de la LPT aux HUG



### 5.2.3 Publicité

La publicité est très réglementée et il est interdit de faire de la publicité directement aux consommateurs pour les médicaments sur ordonnance (listes A et B). Seuls les prescripteurs ou ceux qui remettent ces médicaments peuvent être la cible de publicités. Par contre, la publicité au public est autorisée pour les médicaments qui sont en libre service (listes C et D) (Article 31 de la LPT).

De ce fait, de nombreuses stratégies promotionnelles sont mises en place à l'attention des médecins pour influencer la prescription, comme la mise à disposition d'échantillons, les cadeaux, les invitations, le financement de certains déplacements, congrès ou projets, repas ou événements sociaux, conférences, conduite de recherche, conseil à une fondation ou groupe de patient, fonction de consultant rémunéré, participation à des advisory boards, financement de la liste des médicaments et publicité dans les journaux spécialisés. [48-50]

Sigworth et collaborateurs ont analysé le contenu des poches de blouses des médecins hospitaliers. 97% des internes portent au moins un objet avec un marquage pharmaceutique, 90% la liste des médicaments, 85% des compas, 79% des stylos, 55% des stéthoscopes, 45% des pointeurs, 31% des marteaux à réflexe, 14% des calculatrices. [51]

Chew et collaborateurs ont analysé l'impact de la mise à disposition d'échantillons sur la prescription dans le cadre du traitement de l'hypertension avec des diurétiques ou  $\beta$ -bloquant au moyen d'un questionnaire envoyé à 154 médecins de famille dont 131 ont répondu (85%). [52] Si des échantillons sont disponibles, 91% des médecins utilisent des échantillons et choisissent un médicament différent de leur choix préféré. Une fois la tension du patient équilibrée, 69% poursuivent la prescription du



médicament débuté sous forme d'échantillon. Les médecins ont rapporté avoir recours aux échantillons pour éviter les coûts pour le patient.

Orlowski et collaborateurs ont analysé l'impact de symposiums sur deux médicaments payés par l'industrie dans des endroits luxueux de la côte ouest des USA et des Caraïbes. La majorité des participants pensent que le voyage gratuit n'influencera pas leur prescription, mais une augmentation significative de la prescription est observée pour les deux produits.[53]

Selon l'article 32 de la LPT, la publicité trompeuse ou pouvant inciter à un usage excessif, abusif ou inapproprié de médicaments est illicite. Que savons-nous sur la qualité de la publicité ?

Wilkes et collaborateurs ont évalué au moyen d'un questionnaire la qualité des données scientifiques présentées dans les annonces publicitaires pharmaceutiques de 10 journaux, soit un total de 109 publicités, par un panel d'experts de 167 médecins et pharmaciens. [54] Dans 30% des cas, deux ou plusieurs experts étaient en désaccord avec l'affirmation de la publicité sur le fait que le médicament était le «médicament de choix ». Dans 32% des publicités, le titre pouvait conduire le lecteur à une erreur quant à l'interprétation de l'efficacité du médicament. Dans 44% des cas, les experts ont estimé que la publicité conduirait à des prescriptions inappropriées si un médecin n'avait aucune autre information sur le médicament autre que celle figurant dans l'annonce. 57% des publicités ont été jugées de n'avoir que peu ou pas de valeur éducative. Si la publicité était soumise à la même révision par des pairs qu'un article scientifique, 28% des experts n'auraient pas recommandé leurs publications et 34% auraient exigé d'importantes révisions avant la publication.

Fonzo-Christe et collaborateurs ont analysé la qualité de la visite des délégués médicaux aux pharmaciens hospitaliers (aux HUG) en fonction de la connaissance du produit, la clarté de la présentation, la qualité scientifique de la présentation et la qualité scientifiques de réponses avant et après communication aux fabricants des résultats. Cette étude suggère que l'évaluation systématique de la qualité des visites des délégués médicaux aux pharmaciens hospitaliers et de la communication des résultats aux fabricants de médicaments peuvent améliorer significativement la qualité scientifique de la présentation des produits.[55]

#### **5.2.4 Distribution (place)**

La place ou distribution pour les médicaments à priori secondaire pour l'industrie pharmaceutique comparativement à d'autres catégories d'entreprises, est assuré par deux grands canaux de distribution, les officines de ville d'une part et les hôpitaux d'autre part. Le circuit officinal a fortement évolué avec l'apparition d'enseignes et de regroupements et de rachats.

Cependant un nouveau canal illégal de distribution parallèle voit le jour avec la vente de médicaments sur internet, avec le risque de la vente de médicaments sous-dosés, sur-dosés, sans principe actif, toxiques, périmés pouvant entraîner potentiellement des conséquences graves pour la santé des patients. Dès lors, l'industrie pharmaceutique se mobilise pour sécuriser le circuit officinal de distribution en informant le patient, en mettant en place des laboratoires de contrôle ou en assurant la traçabilité au moyen de data matrix par exemple pour lutter contre la contrefaçon, un manque à gagner par ailleurs.

En Suisse, Swissmedic, l'institution Suisse des produits thérapeutiques se mobilise aussi pour lutter contre la contrefaçon en émettant par exemple un guide « médicaments et internet » et des statistiques d'importations illégales annoncées. [56-58]

*Tableau 5 : provenance et produits saisis par les bureaux des douanes suisses [57, 58]*

### **Provenance**

Les envois de médicament saisis par les bureaux de douane suisses provenaient du monde entier, mais principalement des régions suivantes (687 en 2008, 1154 en 2009):

	<b>2008</b>	<b>2009</b>
Inde	30%	38%
Europe de l'Ouest (not. Allemagne, G-B, Espagne, Grèce, Portugal)	30%	28%
Asie (hors Inde ; p. ex. Chine, Thaïlande)	13%	16%
Europe de l'Est (Slovaquie, Kosovo, Bulgarie)	8%	6%
Etats insulaires tropicaux (Vanuatu, Fidji, Aruba)	5%	3%
Amérique centrale et Amérique du Sud	5%	3%

### **Produits**

Les catégories de produits les plus fréquemment saisis étaient les suivantes (687 en 2008, 1154 en 2009) :

	<b>2008</b>	<b>2009</b>
Produits contre l'impuissance	32%	29%
Anabolisants	16%	13%
Produits amincissants	10%	14%
Produits soumis à ord. stimulant la croissance des cheveux	8%	6%
Médicaments pouvant entraîner une dépendance, not. somnifères		8%
Analgésiques	4%	
Psychotropes	3%	
Crèmes de dépigmentation contenant des corticostéroïdes	3%	
Contraceptifs hormonaux	3%	

Selon Swissmedic les estimations réelles des importations illégales pourraient être de plus de 50'000 par an. [58]

### 5.3 Evergreening : stratégies des entreprises pharmaceutiques

Pour survivre dans cet environnement très compétitif, les entreprises pharmaceutiques ont mis au point un arsenal de stratégies aussi diverses que variées pour perdurer aussi longtemps que possible face à l'arrivée des génériques, tels que le dépôt incrémental des brevets, le recours en justice contre les fabricants de génériques, les nouvelles formulations, l'extension des indications, les molécules dérivées et le passage en automédication. De plus, pour une même molécule plusieurs stratégies peuvent être cumulées (Figure 11). [38]

Figure 11 : Stratégie de l'industrie pharmaceutique pour freiner le développement des génériques

Stratégies des laboratoires pour freiner le développement des génériques pour les dix molécules étudiées									
DCI	Nom de la spécialité en France	Nom de la spécialité à l'étranger	Classe thérapeutique	Nom du laboratoire	Stratégies observées				
					Dépôt incrémental de brevets	Recours en justice contre génériques	Nouvelles formulations extensions d'indications	Molécule dérivée	Passage en automédication
Amoxicilline-acide clavulanique	Augmentin®	Augmentin® (RU, USA) Augmentan (A)	Antibiotique	Glaxo Smith-Kline	x	x	x		
Buspirone	Buspar®	Beepar® (A) Buspar® (RU, USA)	Anxiolytique	Bristol Myers Squibb	x	x			
Cétirizine	Zyrtec® Virlix®	Zyrtec® (A, USA) Reactine® (A) Zirtec® (RU)	Anti-histaminique	UCB Pharma Sanofi Synthelabo			x	x	
Citalopram	Seropram®	Cipramil® (A, RU) Celexa® (USA)	Antidépresseur serotoninergique	Lundbeck			x	x	
Fuoxétine	Prozac®	Prozac®	Antidépresseur serotoninergique	Eli Lilly		x	x		
Gabapentine	Neurontin®	Neurontin® (A, RU)	Anticonvulsivant	Pfizer	x	x	x	x	
Loratadine	Clarityne®	Claritin® (US) Clarityn® (RU) Lisino® (A)	Anti-histaminique	Schering-Plough		x	x	x	x
Omeprazole	Mopral® Zolburn®	Antrel® (A) Losec® (RU) Prilosec® (USA)	Inhibiteur pompe à protons	Astra-Zeneca Aventis		x	x	x	x
Paroxétine	Derovat®	Paxil® (USA) Serocat® (A, RU)	Antidépresseur serotoninergique	Glaxo Smith-Kline		x	x		
Zolpidem	Stilnox®	Silnox® (RU) Ambien® (USA)	Hypnotique	Sanofi-Synthelabo			x		

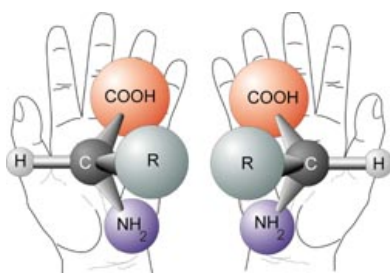
Les industries ont aussi recherché à mettre à profit toutes les étapes de la recherche, comme proposer de nouvelles indications à d'anciens médicaments (« new uses for old drugs »), ce qui permet de couper les coûts de la recherche de phase I. [59]

Une autre stratégie commerciale lucrative (« evergreening ») s'est opérée sous la forme « new drugs for old » et « new drugs from old », discutable en termes d'efficacité, mais qui permet aussi aux industries d'optimiser les coûts de la recherche. [60] Par exemple, lorsque le mélange racémique d'un médicament commercialisé tombe dans le domaine public, 20 ans après avoir été patenté, une seconde vie lui est donnée sous la forme de son énantiomère actif, c'est le « chiral switch ». [61] Les médicaments concernés par cette stratégie en Suisse sont l'oméprazole et l'esoméprazole (Astra-Zeneca), le citalopram et l'escitalopram (Lundbeck), la cetirizine et la levocetirizine (UCB-Pharma), l'ofloxacine et la lévofloxacine (Sanofi-Aventis), la loratidine et desloratidine (Essex) et l'isoflurane et le desflurane. Tuquer concluait dans son article publié dans le Lancet en 2000 qu'il s'agira de vérifier les bénéfices réels des énantiomères comparés aux mélanges racémiques dans la pratique clinique. [62]

Citons encore des exemples de stratégies proches, comme l'association de l'alendronate et de la vitamine D (Fosavance®) à l'arrivée des génériques de l'alendronate (Fosamax®); la commercialisation du métabolite actif de la loratidine, le desloratadine, la forme retard de zolpidem (Stilnox CR®) à l'arrivée des génériques du zolpidem, la quietiapime retard (Seroquel SR®) avant l'arrivée des génériques de la quietiapine, la commercialisation de la pregabaline indiquée dans la douleur neurogène, très proche chimiquement de la gabapentine. Alors, une seule question se pose, quelle évidence avons-nous ?

### 5.3.1 La chiralité

La chiralité (du grec *ch[e]ir* : main) est une propriété d'asymétrie dans divers domaines de la science. Lorsque deux molécules sont l'image l'une de l'autre dans un miroir, mais pas superposables, elles sont appelées des énantiomères. [63] Deux énantiomères possèdent les mêmes géométries et présentent les mêmes propriétés physiques et chimiques, en revanche leur activité optique vis-à-vis de la lumière polarisée est différente. Une molécule contenant un carbone asymétrique est donc chiral. Le mélange racémique contient 50% de la forme lévogyre (qui tourne à gauche) et 50% de la forme dextrogyre (qui tourne à droite) :

*Figure 12 : mélange racémique de deux énantiomères*

Les conséquences de cette dissymétrie moléculaire sont essentielles pour le médicament. Les récepteurs biologiques, cibles des médicaments, ont, en effet, eux-mêmes des structures chirales. Une complémentarité structurale entre la molécule et sa cible est indispensable. On distingue l'eutomère, qui est l'énantiomère responsable de l'activité thérapeutique recherchée, et son image dans un miroir, le distomère, qui peut être, suivant les cas, moins actif, inactif ou toxique.

Déjà en 1908 Cushy a montré que l'énantiomère R de l'épinéphrine est deux fois plus actif que le mélange racémique. [64] Il est indiscutable que cette nouvelle connaissance de la stéréochimie et de son impact sur la pharmacodynamique et pharmacocinétique des médicaments a enthousiasmé la recherche médicale dans les années 1980, voyant par ce moyen un bénéfice clinique potentiellement supérieur, d'autant plus qu'une nouvelle technologie permettait de séparer par chromatographie en phase gazeuse les énantiomères à une échelle industrielle. [65] Plusieurs hypothèses ont conduit les chercheurs à penser que les énantiomères étaient supérieurs aux mélanges racémiques, tout d'abord la dose requise pouvait être plus faible pour un même résultat, il y avait une possibilité de réduire la variabilité de réponse entre patients, l'énantiomère pouvait simplifier la relation dose-effet, finalement réduire la toxicité ou les effets indésirables. Sept ans plus tard, il était conclu que cette vision était trop simpliste. [66] [64]

Tristement célèbre, c'est le distomère de la thalidomide qui a été responsable des malformations chez les enfants lorsque ce médicament était prescrit à des femmes enceintes comme anti-nauséeux ; commercialisé dans les années 1950, il a été retiré du marché en 1962. Depuis, lorsqu'une maison pharmaceutique patente un mélange racémique, elle doit réaliser des essais de toxicité et de tératogénicité de chacun des énantiomères et elle est encouragée à proposer l'énantiomère actif.

La propriété intellectuelle prend en considération que l'énantiomère actif peut être préférable à son mélange racémique et le protège au moyen d'une patente, comme toutes les innovations. [61]

## Oméprazole - esoméprazole

L'oméprazole et son énantiomère actif (s) l'esoméprazole commercialisé en Suisse en avril 2001, sont des IPP, qui inhibent la sécrétion de l'acide gastrique. Ils sont indiqués dans le traitement et la prévention de l'œsophagite de reflux, de l'ulcère peptidique hémorragique, pour l'éradication d'*Helicobacter Pylori*, etc. [67] L'isomère actif subit moins de métabolisme par le CYP2C19 que le mélange racémique et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps est plus grande. [68]

Les différentes études cliniques du *Tableau 6* montrent qu'il n'y a pas une évidence d'une efficacité différente entre l'oméprazole et l'esoméprazole. Aucune étude ne compare le mélange racémique et son énantiomère actif à 40 mg. La différence de résultats entre l'esoméprazole 40 mg et l'oméprazole 20 mg n'est pas magistrale et toutes les études ne sont pas publiées. Dans l'étude de Richter par exemple, l'esoméprazole 40 mg est comparé à l'oméprazole 20 mg, or selon les études pharmacologiques, l'esoméprazole est deux fois plus puissant que l'oméprazole. L'étude de Richter a donc comparé des doses d'une puissance théorique de 4 (ésoméprazole) à 1 (oméprazole), ceci montre qu'il ne s'agit donc pas d'une étude strictement comparative. [69]

*Tableau 6 : Etudes cliniques comparant l'oméprazole (OME) et l'esoméprazole (ESO) [68, 70] [71]*

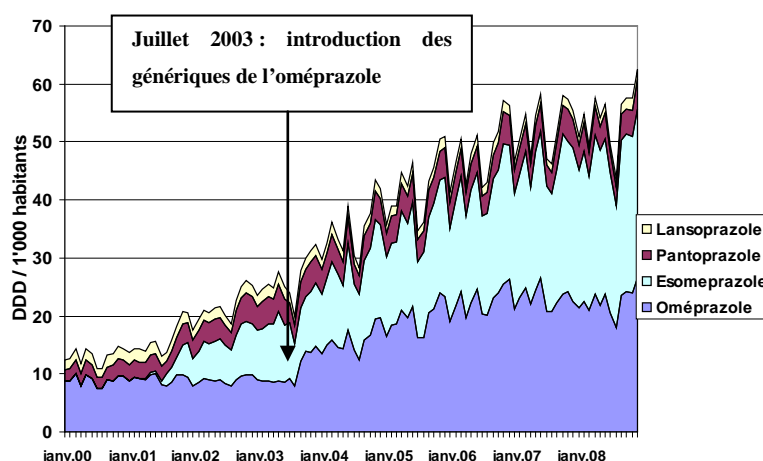
Auteurs	Nbr patients	Critère d'inclusion	Outcome	Durée de l'étude	résultats
Lind [72]	38 Double-aveugle	symptôme de GERD	Durée pH gastrique < 4	Prise journalière pendant 5 jours	ESO 20mg : 12.7hrs ESO 40mg : 16.8 hrs OME 20mg : 10.5
Kahrilas [73]	1960 Etude multicentrique randomisée	Reflux confirmé par endoscopie digestive haute	patients guéris	après 4 et 8 semaines	ESO 20mg : 71%-90% ESO 40 mg : 76%-94% OME 20mg : 65%-87%
Richter [69]	2425 Multicentrique randomisée	Oesophagite érosive	patients guéris	après 4 et 8 semaines	ESO 40 mg : 82%-94% OME 20mg : 69%-84%
Non publié	2300	Oesophagite érosive			Pas de différence entre ESO et OME 20mg
Johson [74]	318 Randomisé versus placebo	Oesophagite érosive	patients guéris	6 mois	ESO 40mg: 94% ESO 20mg: 93% ESO 10mg: 57% Placebo : 29%
Vakil [75]	375 Randomisé versus placebo	Oesophagite érosive	patients guéris	6 mois	ESO 40mg: 88% ESO 20mg: 79% ESO 10mg: 54% Placebo : 29%

The Medical Letter tout comme d'autres revues ont conclu qu'il n'y avait pas d'évidence que la l'esoméprazole soit supérieur à l'oméprazole. [70] [76] [77] [64]

Le suivi des coûts des IPP aux HUG montre une courbe étonnante, qui reflète l'évolution des conditions d'achat hospitalière, dans le contexte de l'introduction de la loi sur les produits thérapeutiques, dont l'interprétation de l'article 33 a conduit certaines firmes à réduire très fortement les rabais octroyés (*Figure 10*). [47] Depuis l'entrée en vigueur de cette loi en janvier 2002, le coût par mois des IPP est passé de CHF 40'000 à CHF 100'000, pour retourner vers son niveau initial lorsque les HUG ont décidé de passer à l'ESO pour des raisons économiques en octobre 2002.

A Genève, l'analyse de la consommation des IPP montre une très grande consommation de cette classe thérapeutique et une augmentation significative de la consommation de l'oméprazole à l'arrivée des génériques en juillet 2003 (*Figure 13*). [41] En conclusion, les auteurs recommandent non seulement un usage prudent de l'IPP particulièrement en association avec le clopidogrel, mais aussi de réviser régulièrement la nécessité de prescription d'un IPP.

*Figure 13 : évolution de la consommation ambulatoire des IPP dans le canton de Genève, en DDD/1000 habitants*



Grant a évalué non seulement l'usage approprié de la prescription d'un IPP 6 mois après avoir été initié en milieu hospitalier et poursuivie en milieu ambulatoire, mais aussi la qualité de l'information à la sortie de l'hôpital. Trente-cinq des 58 patients (60%) avaient une prescription d'IPP appropriée, moins de 25% une information sur la durée du traitement dans l'ordonnance de sortie. Dans le groupe des prescriptions appropriées, 62% des patients avaient toujours le traitement 6 mois plus tard, contre 71% des patients dans le groupe des prescriptions inappropriées. Dans ses conclusions, l'auteur recommande de prescrire un IPP seulement s'il y a une utilisation légitime et d'indiquer sur la lettre de sortie la durée du traitement. [78]

Une étude américaine menée par Gerson et collaborateurs a comparé non seulement les IPP, les antagonistes H<sub>2</sub>, mais aussi les conseils sur le mode de vie au moyen d'un arbre décisionnel et de la mesure des QUALY. La conclusion de cette étude en termes de coût/efficacité est de commencer par analyser le mode de vie, en cas d'échec d'initier une thérapie, finalement d'envisager une endoscopie en cas d'échec thérapeutique. [79]

Le coût journalier de l'Antra de CHF 2.98 étant élevé par rapport au générique (CHF 1.9), le patient doit payer une quote-part de 20% au lieu du 10% usuel. Le coût de journalier de l'oméprazole est de 1.6 fois plus élevé que le générique en 2010. Jusqu'en 2007, le coût journalier du Nexium était de CHF 4.14, soit plus de 2 fois plus élevé que le générique.

Tableau 7 : coûts journaliers de l'esoméprazole et oméprazole en 2010

Principe actif	Marque	DDD	Coût journalier
esoméprazole	Nexium	20 mg	3.02
oméprazole	Antra	20 mg	2.98
oméprazole	générique	20 mg	1.90

## Cétirizine - lévocétirizine

La cétirizine et son énantiomère actif la lévocétirizine sont des antihistaminiques H<sub>1</sub> de deuxième génération, indiqués dans la prise en charge de la rhinite saisonnière et de l'urticaire chronique idiopathique, chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes. [80] In vitro, la lévocétirizine a deux fois plus d'affinité pour le récepteur H<sub>1</sub> que la cétirizine, aucune des deux n'a de premier passage hépatique. [81]

Les conclusions de la seule étude randomisée qui compare « *head-to-head* » la lévocétirizine et la cétirizine chez des patients pédiatriques avec comme critère d'inclusion une rhinite péruanuelle persistante sont que la cétirizine et la lévocétirizine ont un meilleur score (TSS) comparé au groupe placebo, la cétirizine et la lévocétirizine sont équivalents en termes de PRQLQ, mais la cétirizine est plus efficace que la lévocétirizine pour le nPER (nasal peak expiratory flow rate). [82]

Les autres études ont montré une supériorité de la lévocétirizine versus un placebo autant pour le traitement de l'urticaire que pour la rhinite persistante (pollen et poussière) et une étude a montré que la diphenhydramine réduisait les capacités de conduire alors que la lévocétirizine et le placebo ne le faisait pas (Tableau 8). [83, 84]



Tableau 8 : études cliniques comparant la cétirizine (CET) à la lévocétirizine (LCET) [81]

Auteurs	Nbr patients	Critère d'inclusion	Outcome	Durée de l'étude	Résultats
Devalia [85]	18 volontaires sains randomisés		Technique « wheale and falre » (érythème induit)	Dose orale unique, évaluation effet sur 32h	CET 5 mg : 24h LCET 2.5 mg : 28h Placebo : pas d'effet
Bachert [83]	551 patients double aveugle, multicentrique	Rhinite persistante (pollen et poussière)		6 mois	LCET > placebo
Kapp[86]	166 patients randomisation double aveugle	Urticaire	Dermatology Life Quality Index (DLQI)		LCET > PLacebo
Vester [84]	48 volontaires sains double aveugle, randomisé	conducteurs	standard deviation of lateral position (SDLP; cm)	Conduite 1h30 après au jour 1 et 4	LCET 5 mg > Diphenhydramine 50mg > Placebo
Lee [82]	74 enfants de 6 à 12 ans randomisés	Rhinite perannuelle persistante	1)Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ) 2)Total Symptom Score (TSS) 3)Nasal peak expiratory flow rate (nPEFR)	12 semaines	LCET > CET > Placebo

Par contre, même si la notice d'emballage précise que le pourcentage de patients qui ont éprouvé une sédation était plus faible avec la lévocétirizine (5.6% avec 538 patients) comparé à la la cétirizine (9.63% avec 3260 patients), il n'y a pas d'évidence relatée dans la littérature. [80]

The *Medical Letter* tout comme la Revue *Prescrire* ont conclu qu'il n'y avait pas d'évidence que la lévocétirizine soit supérieure à la cétirizine. [81] [87]

Pour positionner la lévocétirizine commercialisé en Suisse en décembre 2001, UCB-Pharma a retiré la cétirizine de la liste des médicaments remboursés par les assurances maladie lorsque le générique de la cétirizine est arrivé sur le marché en Suisse en septembre 2004.

Le coût journalier de la lévocétirizine en 2010 est presque deux fois plus élevé que celui de la cétirizine (Tableau 9).

Tableau 9 : coût journalier de la cétirizine et lévocétirizine en 2010

Principe actif	Marque	DDD	Coût journalier
lévocétirizine	Xyzal	5 mg	1.45
cétirizine	Zyrtec	10 mg	1.35
cétirizine	générique	10 mg	0.765

## Citalopram - escitalopram

L'escitalopram commercialisé en Suisse en mars 2002, est l'énantiomère actif du citalopram. Ce sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) indiqués dans le traitement de la dépression.

Svenson met en évidence le fait que, dans les études publiées qui ont montré une efficacité supérieure de l'escitalopram par rapport au citalopram, les auteurs ont un conflit d'intérêt avec Lundbeck, déclaré ou non. De plus, la qualité scientifique de l'évidence des études est discutable.

Tableau 10 : études clinique comparant l'escitalopram (ECIT) et le citalopram (CIT) [88] [89]

Auteurs	Nbr patients	Critère d'inclusion	Outcome	Durée de l'étude	Résultats
Montgomery [90]	471 patients double-aveugle, randomisé	MADRS >22<40	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	8 semaines	ECIT > placebo CIT = placebo, donc ECIT 10mg > CIT 20mg
Burke [91]	491 patients randomisés	DSM-IV major depressive episode	1)MADRS 2) 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), 4) Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) 5) patient-rated quality-of-life scales	8 semaines	Efficacité SCIT 10mg  SCIT 20mg CIT 40mg Placebo
Svenson [89]	Meta-analyse 1321 patients	Dépression MADRS >22<40	MADRS	8 semaines	SCIT ?> CIT pas d'évidence

The *Medical Letter* conclut: « il n'a pas été démontré que l'efficacité de l'escitalopram soit supérieure, que son effet s'installe plus rapidement ou qu'il provoque moins souvent des effets indésirables, y compris les dysfonctions sexuelles, que le citalopram ou les autres ISRS ». [88]

Le coût journalier du Seropram de CHF 2.63 étant élevé par rapport au générique (CHF 1.3), le patient doit payer une quote-part de 20% au lieu du 10% usuel. Le coût de journalier de l'escitalopram en 2010 est plus de deux fois plus élevé que le générique du citalopram (Tableau 11).

Tableau 11 : Coût journalier de l'escitalopram et du citalopram en 2010

Principe actif	Marque	DDD	Coût journalier
escitalopram	Cipralax	10 mg	2.85
citalopram	Seropram	20 mg	2.63
citalopram	générique	20 mg	1.30

## Ofloxacin – levofloxacin

La lévofloxacin est l'énantiomère actif de l'ofloxacin. C'est la forme L qui possède l'activité antibactérienne, alors que la forme D est inerte. Des résistances cliniquement importantes au *Streptococcus pneumoniae* sont décrites pour les deux produits. [92] [93]

Selon le Medical Letter, la lévofloxacin apporte un avantage clinique important et fait de la lévofloxacin un médicament de premier choix pour le traitement de la pneumonie acquise en milieu communautaire. [70] Pourtant, La Revue *Prescrire* conclut que la lévofloxacin n'apporte aucun avantage clinique.[92]

Le profil de sécurité de la lévofloxacin est supérieur en provoquant moins d'effets indésirables dermatologiques, gastro-intestinaux, ainsi qu'au niveau du système nerveux central. [94]

## Loratidine – desloratidine

La loratidine et son métabolite actif la desloratidine sont des antihistaminiques H<sub>1</sub> de deuxième génération dont les indications sont la rhinite saisonnière et l'urticaire, chez les enfants de plus de 3 ans pour la loratidine et de plus de 2 ans pour la desloratidine. [95] La dose journalière usuelle est de 5 mg pour la desloratidine alors qu'elle est de 10 mg pour la loratidine. Tous deux comportent toutefois de légers effets secondaires, en particulier une légère sédation qui semble moins marquée avec la desloratidine qu'avec la loratidine. [96] De nombreuses études montrent une efficacité supérieure de la desloratidine versus un placebo, une étude montre une efficacité supérieure de la desloratidine à 5 mg versus la loratidine à 5 mg, mais aucune ne compare la desloratidine 10mg versus la loratidine 5mg. [97] [98] [99]

Le tableau ci-dessus montre un coût journalier en 2010 plus de deux fois plus élevé pour le métabolite actif de la loratidine (*Tableau 12*).

*Tableau 12 : Coût journalier des desloratidine et loratidine en 2010*

Principe actif	Marque	DDD	Coût journalier
desloratidine	Aerius	5 mg	1.47
loratidine	Claritine	10 mg	0.75
loratidine	générique	10 mg	0.65

### 5.3.2 Molécule très proche

Dans certains cas, l'industrie pharmaceutique cherche à commercialiser une molécule très proche d'un médicament qu'elle détient sur le marché, sans qu'il s'agisse d'un énantiomère pur ou d'un métabolite actif. Il s'agit dans ce cas d'une molécule chimiquement apparentée, sur laquelle tous les efforts de recherche se portent pendant quelques années, afin de lui offrir des avantages par rapport à l'ancienne molécule et ses génériques qui arrivent sur le marché. Ces avantages peuvent par exemple prendre la forme d'indications non disponibles avec l'ancienne molécule, mais uniquement développées avec la nouvelle.

### Gabapentine – prégabaline

La prégabaline (Lyrica) est un analogue structurel de la gabapentine (Neurontin). La prégabaline commercialisée peu de temps avant l'arrivée des génériques de la gabapentine sur le marché est indiquée comme traitement de la douleur neuropathique associée à la névralgie postherpétique, la neuropathie diabétique périphérique et pour le traitement des crises partielles chez les adultes atteints d'épilepsie. [100] Récemment la FDA a approuvé pour la première fois la prégabaline pour la prise en charge de la fibromyalgie. [101] [102] [103]

La stratégie de Pfizer a été d'investir dans des études cliniques qui ont montré une efficacité supérieure contre un placebo, dans les indications reconnues, sans comparer « head-to-head » l'efficacité de la gabapentine, molécule très proche et très économique depuis l'arrivée des génériques.

Des études ont démontré le biais de publication, manipulations des données et des publications sélectives des résultats. [104-106]

Il n'existe pas de correspondance officielle entre la gabapentine et la prégabaline, le *Tableau 13* présente les coûts journaliers de la gabapentine et son générique en 2010.

*Tableau 13 : coûts journaliers de la gabapentine en 2010*

Principe actif	Marque	DDD	Coût journalier
gabapentine	Neurontin	1.8 g	4.58
gabapentine	générique	1.8 g	3.5

### 5.3.3 Nouvelle formulation galénique

Revisiter une forme galénique pour une industrie pharmaceutique est non seulement un jeu d'enfant, mais aussi une stratégie « evergreening » lucrative qui s'opère à nouveau à l'arrivée du générique.

## Stilnox- Stilnox CR

Sanofi-Aventis a commercialisé un comprimé à libération contrôlée pour prolonger la durée d'action hypnotique du zolpidem (Stilnox CR) à l'arrivée des génériques. Les comprimés de Stilnox CR sont enrobés de 2 couches, la première libère le principe actif immédiatement après l'ingestion et la deuxième couche le libère plus lentement. Le Stilnox CR est dosé à 12.5 mg alors que le Stilnox original contient 10 mg de principe actif. Les études financées par le fabricant évaluent le Stilnox versus un placebo, mais pas le Stilnox CR versus le Stilnox ou une benzodiazépine de plus longue durée d'action [107] [108]. Par ailleurs, dès lors que le Stilnox CR est plus fortement dosé que le Stilnox, il est fort à penser que le résultat d'une étude peut aussi être lié à la dose. [109] En France, Sanofi-Aventis a opté pour une forme galénique différente, le zolpidem sublingual. [110]

Ce développement constitue un non-sens pharmacologique, puisque l'intérêt du zolpidem est justement lié à ses propriétés pharmacocinétiques qui lui confèrent une courte demi-vie et donc une action de courte durée. Si une action plus prolongée est recherchée, le prescripteur dispose de nombreuses autres substances de la famille des benzodiazépines, sans qu'un artifice galénique ne soit nécessaire.

Le *Tableau 14* montre que le coût journalier du Stilnox CR est 1.7 fois plus élevé que le générique du zolpidem en 2010.

*Tableau 14 : coût journalier du zolpidem en 2010*

Principe actif	Marque	DDD	Coût journalier
zolpidem	Stilnox	10 mg	0.73
zolpidem	Stilnox CR	12.5 mg	1.025
zolpidem	générique	10 mg	0.61

### 5.3.4 Association de deux composants

Cette stratégie consiste à mettre sur le marché des associations où l'un des deux composants est encore sous brevet l'autre ne l'est plus. L'avantage apporté est la prise d'un seul comprimé pour deux substances et, ce qui ne peut pas être apporté par les génériques.

## Fosavance – Fosamax

Merck-Sharp & Dohme-Chibret a devancé l'arrivée des génériques de l'acide alendronique (Fosamax) avec la commercialisation du Fosavance, une association de l'acide alendronique avec de la vitamine D3 (cholécalférol). L'acide alendronique est indiqué lors du traitement de l'ostéoporose post-

ménopausique, en association avec le cholécalciférol chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D3. La vitamine D3 est un nutriment essentiel dont le rôle est l'augmentation de l'absorption intestinale de calcium. Elle participe aussi à la formation et la résorption osseuse. La vitamine D3 seule n'est pas indiquée dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose, mais elle est associée avec du Calcium (p.ex. Calcimagon). [111] Sans calcium, la vitamine D3 ne peut agir, la prescription de Fosavance suppose donc que l'apport de Calcium est suffisant. Biphosphonates et calcium forment des complexes, raisons pour laquelle il faut d'une part espacer l'apport de calcium du biphosphonate d'une part et d'autre part il n'est pas possible de les associer. Les recommandations de l'association Suisse contre l'ostéoporose (ASCO), publiées en 2003, montrent que le calcium et la vitamine D permettent de réduire le nombre de fracture chez les personnes institutionnalisées et âgées de plus de 80 ans d'une part et d'autre part que la vitamine D3 seule est insuffisante pour arrêter la perte de la masse osseuse. [112] [113] Par ailleurs, le Fosavance n'est pas substituable par un générique de l'acide alendronique.

*Tableau 15 : coûts journalier de l'acide alendronique seul et en association en 2010*

Principe actif	Marque	Coût par semaine
acide alendronique	Fosamax	12.20
acide alendronique	générique	7.31
acide alendronique/ vitamine D3	Fosavance	12.20
vitamine D3	Calcimagon	4.13

L'intérêt de l'association du biphosphonate avec la vitamine D3 paraît être limité, utile néanmoins chez les personnes institutionnalisées et les personnes de plus de 80 ans pour autant que l'apport calcique soit suffisant. Dans la majorité des prescriptions, le générique de l'alendronate sera le plus économique avec un coût de CHF 7.31 par semaine.

## **Inegy : simvastatine et ézétimide**

Merck-Sharp & Dohme-Chibret a utilisé la même stratégie pour devancer l'arrivée des génériques de la simvastatine, une statine, en l'associant avec l'ézétimide, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol toujours protégé par un brevet (Ezetrol). De ce fait, cette combinaison (Inegy) n'est pas substituable par un générique.

L'étude ENHANCE réalisée chez 642 patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale a montré que, malgré la baisse du taux de LDL-cholestérol de 16.5%, il n'y a pas eu de différence entre

la simvastatine 80 mg associée à l'ézétimibe 10 mg et la simvastatine 80 mg seule sur la progression de l'athérosclérose carotidienne. [114]

L'ézétimibe est recommandé aux patients à risque cardiovasculaire élevé, lorsque ceux-ci tolèrent mal une statine, ou en association à une statine lors d'un échec thérapeutique à la statine en monothérapie. Actuellement, il n'y a pas d'évidence du bénéfice clinique additionnel de l'association de l'ézétimibe à la simvastatine, comparativement à la statine seule, les résultats de l'étude IMPROVE-IT attendus en 2012 devraient confirmer ou non le bénéfice de cette association. Néanmoins, en l'absence d'une évidence fondée sur les preuves, la proportion de prescription de l'ézétimibe a fortement augmenté passant de 1% à 15.2% par rapport au nombre total des prescriptions d'hypolipémiants aux Etats-Unis entre 2002 et 2006. [115]

Tableau 16 : coûts journaliers de la simvastatine seule et en association en 2010

Principe actif	Marque	DDD	Coût journalier
simvastatine	Zocor	20 mg	1.69
simvastatine	générique	20 mg	1.36
simvastatine ézétimibe	Inegy	10/20mg	3.26
ézétimibe	Ezetrol	10 mg	2.70

Compte tenu de du manque d'évidence, la simvastatine générique prescrite seule reste l'alternative la plus économique avec un coût journalier de CHF 1.36, plus de 2 fois moins cher que l'association de celle-ci avec l'ézétimibe.

## 5.4 « Squeezing the balloon »

La théorie de « squeezing the balloon » vient de la cosmologie en lien avec la recherche de l'explication de l'Univers des années 1930. [116] La théorie voulait qu'en pressant de plus en plus un ballon, nous trouvions nos efforts opposés et finalement vaincus par la pression exercée par les molécules de l'air dans le ballon. Du fait que le volume dans lequel les molécules de l'air libres de se déplacer est réduit, elles mettent une grande énergie à traverser les frontières, toutes choses étant égales par ailleurs.

Cette théorie a été appliquée aux choix des antibiotiques sur les résistances. [117] Certains auteurs avancent l'hypothèse que les stratégies d'evergreening ont été mises sur pied pour contrecarrer l'arrivée des génériques sur le marché sans apporter un bénéfice clinique réel. [62] [118] [64] [65] [60]

Si cette théorie est vérifiée, alors la réduction financière attendue lors de l'arrivée des génériques ne serait pas aussi effective en réalité.

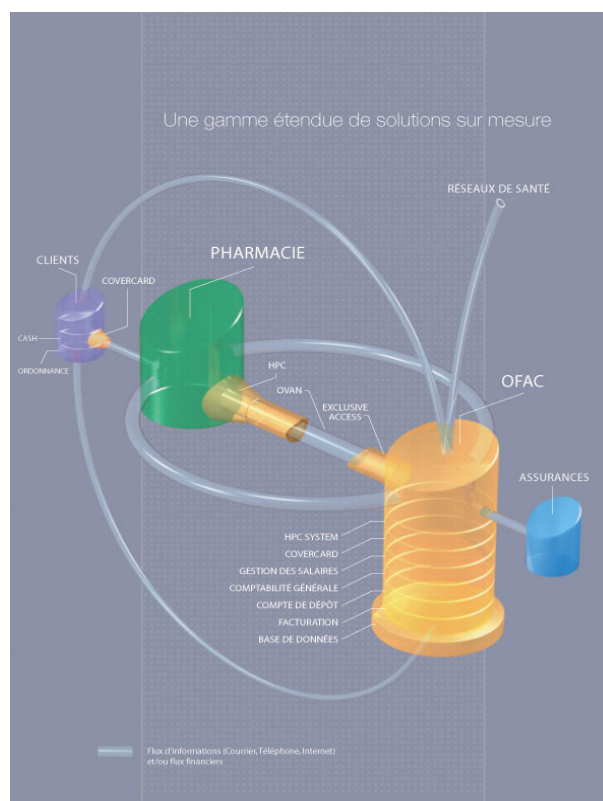
A notre connaissance, il n'existe pas d'étude dans la littérature analysant « head-to-head » les économies réalisées par l'arrivée des génériques et les surcoûts engendrés par les stratégies « evergreening ».



## 6 OFAC, office de facturation

L'office de facturation des Pharmaciens (OFAC), est une coopérative professionnelle des pharmaciens suisses, dont la mission est de prendre en charge des tâches administratives des pharmaciens, en se chargeant de la facturation des produits pharmaceutiques auprès des institutions d'assurance en Suisse. [119] 1450 Pharmacies adhèrent à l'OFAC, ce qui représente le 85% du marché des officines en Suisse. L'étendue des prestations OFAC et leurs flux nécessaires au bon fonctionnement sont représentés dans la *Figure 14*.

Figure 14 : flux des prestations OFAC [119]



Les données rétrospectives de l'OFAC sont représentatives des médicaments remboursés par l'assurance maladie, à l'exception des assurés affiliés à l'assurance ASSURA dont la gestion administrative est effectuée par l'assuré.

En Suisse, le nombre de médecins dispensant et de pharmacies par canton et par 100'000 habitants est variable. Ainsi pour le canton de Genève, selon l'IMS il y a une forte densité de pharmacies avec

environ 40 officines pour 100'000 habitants et pas de médecins dispensants en 2007 (*Figure 5 : médecins dispensant en Suisse en 2007*). [11]

Les envois postaux des maisons pharmaceutiques directement auprès du patient tout comme la distribution par internet échappent aux pharmacies et donc à l'OFAC. Comme exemple nous pouvons citer certains médicaments oncologiques et rhumatologiques pédiatriques. Dans ces cas, le médecin faxe l'ordonnance à la maison pharmaceutique qui envoie les médicaments aux patients et la facture à l'assurance. Ce mode est toutefois marginal et les statistiques fournies par l'OFAC sont représentatives du marché du médicament ambulatoire en Suisse.

## 7 L'hôpital

En Suisse, le 46.2% des dépenses de santé sont réalisées au niveau des hôpitaux en 2007. [11] De plus, c'est un employeur important, avec 133'026 emplois à plein temps dénombrés en 2008. [17]

Les dépenses en médicaments aux HUG augmentent régulièrement. En 10 ans, celles-ci ont presque doublé passant d'environ CHF 32 millions en 1999 à plus de CHF 58 millions en 2007, pour se stabiliser à CHF 60 millions en 2010.

Cependant, la Suisse est à l'aube d'un changement majeur du mode de tarification des hôpitaux. En effet, dès le 1<sup>er</sup> janvier 2012 les hôpitaux seront obligatoirement financés au moyen des forfaits par cas liés au diagnostic (APDRG pour All Patient Diagnosis Related Groups). Du financement lié à l'objet (la journée d'hospitalisation), le système va passer à une rémunération à la prestation, dont l'objectif annoncé est la comparaison des hôpitaux et l'amélioration de l'efficacité. [46]

L'hôpital a pour mission de répondre aux besoins de la population, soigner dans le domaine des soins de proximité (primaires et secondaires) en tant qu'hôpital général public et soigner dans le domaine des soins spécialisés et de référence (tertiaire) en tant qu'hôpital universitaire (*Tableau 17*). [120]

*Tableau 17 : type de soins aux HUG [121]*

<b>Soins primaires</b>	Soins de santé de base, y compris les procédés diagnostiques simples. Ces soins comprennent également les soins de prévention et l'information en matière de santé.	Proximité
<b>Soins secondaires</b>	Soins spécialisés qui exigent des procédés et des traitements plus sophistiqués et plus compliqués. Ces soins comprennent, par exemple, la chirurgie générale, la médecine interne générale, la pédiatrie, la gynécologie et l'obstétrique générales, la psychiatrie ainsi que la réadaptation.	
<b>Soins tertiaires</b>	Soins concernant des traitements et des procédés très spécialisés ou très coûteux comme, par exemple, la néonatalogie, la rééducation spécialisée, l'hémodialyse, la radiothérapie, la neurochirurgie. Les soins tertiaires couvrent une population plus grande que celle du canton.	Référence

Les deux autres missions majeures des HUG sont l'enseignement et la recherche.

De part la complexité et la grande couverture des soins, l'interface entre l'ambulatoire et l'hospitalier est une source de discontinuité des traitements et une source d'erreur importante, que ce soit à l'entrée ou à la sortie de l'hôpital. Une des raisons principales est la présence d'une liste restrictive hospitalière des médicaments établie par la Commission des médicaments, ce qui génère des substitutions fréquentes à l'entrée et à la sortie de l'hôpital. [122] [123]

## 7.1 Commission des médicaments (COMED)

La Commission des médicaments (COMED) joue un rôle très important au sein d'un hôpital. Les missions définies par l'American Society of Health-System Pharmacy (ASHP) sont [124]:

- Etablir un formulaire, basé sur des critères d'efficacité, de sécurité et de coûts
- Minimiser le nombre de médicaments ayant le même usage
- Etablir des procédures pour un usage rationnel (cost-effective)
- Mettre sur pied des enseignements sur les médicaments
- Participer à des activités d'assurance-qualité de la prescription, la distribution, et l'administration
- Suivre et évaluer les effets indésirables
- Disséminer les recommandations à tout le personnel soignant

La Commission des médicaments HUG a été fondée en 1973, elle est composée d'une quinzaine de personnes dont un président (le médecin-chef du Service de pharmacologie et toxicologie cliniques), un représentant médical de chacun des départements, deux représentants infirmiers, un acheteur et son directeur, un pharmacologue clinique, le pharmacien-chef et le pharmacien responsable du secteur achat/distribution. Les missions et responsabilités des Commission des médicaments ne sont pas uniformes et sont variables. [125] Aux HUG, les missions suivantes ont été confiées à la COMED par le comité de direction [procédure institutionnelle HUG] :

- Sélectionner les meilleurs médicaments
- Etablir et tenir à jour annuellement la liste des médicaments admis à la prescription
- Choisir un petit nombre de médicaments au sein d'une classe thérapeutique, afin de permettre un enseignement de pharmacothérapie raisonné et efficace
- Emettre des directives
- Procéder à des contrôles d'utilisation

La Commission des médicaments des HUG met tout en œuvre pour sélectionner les thérapies sur la base des critères d'efficacité, de sécurité et d'économicité, qu'elle communique au moyen de la liste des médicaments. Néanmoins, la liberté de prescription des médecins est en général assez grande.

Les critères d'efficacité sont basés sur l'analyse de la littérature, les méta-analyses, les études randomisées contrôlées, les études de cohorte et les études de cas-contrôle. Si nécessaire, l'avis d'un expert peut être demandé.

Les critères de sécurité sont basés sur l'analyse du risque intrinsèque du médicament, en particulier les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. De plus en plus, des critères additionnels, liés à la qualité du conditionnement, sont également pris en compte : risque de confusion, «look-alike», «sound-alike», facilité d'utilisation, qualité de l'information sur les conditionnements et feuillet d'information, et qualité des blisters.

Les critères de coût sont basés sur les négociations hospitalières, dans une perspective hospitalière, mais les éléments extérieurs sont aussi pris en compte, tel l'arrivée ou la présence des génériques en ville, le remboursement ou non et le coût en ville.

Une analyse des changements de 2000 à 2004 aux HUG a montré que 44% des changements sur la période étaient liés aux décisions de la COMED, 11% liés à des aspects de production hospitalière (notamment arrêts), alors que plus de 300 changements sont recensés par année. [126]

La COMED communique ses choix au moyen de la liste restrictive des médicaments. Les choix hospitaliers peuvent avoir un impact sur les prescriptions en ville, ce phénomène est connu sous le terme de « *spillover* ». De plus, la COMED s'implique dans les procédures de gestion de la prescription et dans les différents programmes visant à améliorer sa qualité. A titre d'exemple, dans le domaine des anti-infectieux, elle soutient le programme du bon usage antibiotique (« *antibiotic stewardship* »).

### **7.1.1 La liste des médicaments**

La liste des médicaments est un outil permettant de sélectionner les médicaments en terme d'efficacité, de sécurité et de coût, de permettre un enseignement rationnel de la pharmacothérapie ainsi que de rationaliser les stocks à la pharmacie comme dans les unités de soins. En 2005, 6'500 médicaments et 15'000 unités de ventes différentes étaient autorisés en Suisse par Swissmedic. La liste des médicaments HUG contient 675 DCI et 1'150 références, ce qui démontre bien l'ampleur du travail de sélection réalisé à l'hôpital. Afin d'avoir une vision plus large des politiques en vigueur dans les hôpitaux suisses, nous avons comparé, en 2005, la liste des HUG à celles des 4 autres hôpitaux universitaires et de 10 autres hôpitaux. Dans la même étude, nous nous sommes également intéressés

au mode de financement de la publication de la liste et à la politique vis à vis des génériques (*Figure 15*). [49]

*Figure 15 : comparatif des listes de médicaments de 5 hôpitaux universitaires et de 10 autres hôpitaux* [49]

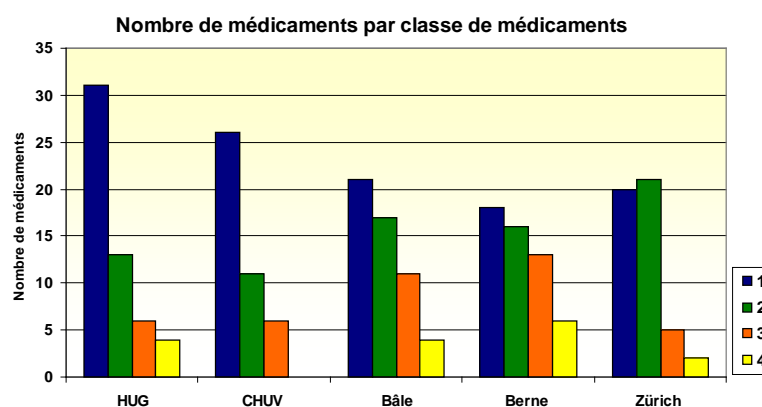
2005	HUG 2005-06	CHUV 2006	U.Spital Basel 2005	U.Spital Bern 2005	K. Apotheke Zürich 2005	Institut central des hôpitaux valaisans 2004-05	Hôpitaux du Canton de Neuchâtel 2005	Hôpital Sud Fribourg 2005	Hôpitaux du nord vaudois & de la broye 2005	Hôpitaux de l'Est Lemanique 2005	Hôpitaux Canton du Jura et Jura bernois 2005	Stadtsp. Triemli Zürich 2005	Kantons-spital Bruderholz 2005	Frutigen Meiringen Inter-laken Spitaler	St Clara-spital Basel 2005-06
Classification	ATC	ATC	ATC	IT	IT	ATC	IT	ATC	IT	IT	IT	IT	ATC	ATC	IT
disponible on line	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Breviaire	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Financement	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Nb de DCI	675	515	999	1'187	1'346	1'027	1'037	572	594	725	678	970	919	620	611
Nb médicaments	1'150	877	1'593	2'126	1'945	1'730	1'674	591	692	1'170	1'173	1'559	1'185	952	924

Le tableau comparatif des listes des médicaments des 15 hôpitaux permet de tirer les informations suivantes :

- 47% des hôpitaux choisissent la classification ATC et 53% l'index thérapeutique (IT). Les code ATC et l'IT sont deux systèmes de classification des médicaments similaires, néanmoins le code ATC a une connotation plus internationale, alors que l'IT plus suisse.
- 20% des hôpitaux ont leur liste des médicaments disponible sur leur site internet
- 67% des hôpitaux ont comme support papier un livre personnalisé et 33% ont leurs listes intégrées dans le bréviaire suisse des médicaments.
- 53% des listes sont financées par l'industrie pharmaceutique et 47% sont indépendantes.
- La moyenne du nombre de DCI par liste est de 832 (min 515; max 1'346) et son écart type est de 254.
- La moyenne du nombre de spécialités par liste est de 1'289 (min 591; max 2'126) et son écart type de 460.

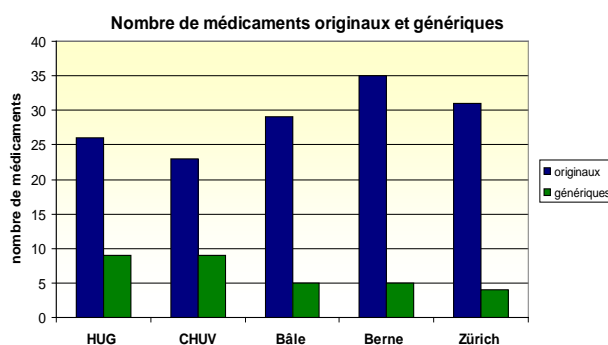
La politique en matière de choix est plus ou moins restrictive selon les hôpitaux. Ce dernier point est notamment illustré par le nombre de classes thérapeutiques où la commission choisit de mettre plusieurs molécules proches en liste. Une comparaison du nombre de médicaments par classe de médicaments des hôpitaux universitaire montre que, d'une manière générale, les HUG et le CHUV ont une politique plus restrictive que les hôpitaux alémaniques (*Figure 16*).

Figure 16 : nombre de médicaments par classe de médicaments [49]



Cette analyse montre aussi que le choix des médicaments génériques ou originaux est variable, avec un minimum 23 et un maximum de 35 médicaments originaux dont il existe un générique et un minimum de 4 et maximum de 9 génériques respectivement. (Figure 17)

Figure 17 : nombre de médicaments originaux et génériques [49]



La comparaison des listes des médicaments en Suisse montre une grande diversité entre les hôpitaux, tant dans leurs classifications, supports de communication, modes de financement, mode d'impression, nombres de DCI et de spécialités. Ceci est probablement le reflet de la diversité des activités des hôpitaux, leurs tailles et leurs volontés politiques. Si la définition d'une liste des médicaments est simple, celle de son caractère restrictif est néanmoins plus complexe, mais peut être illustré par le nombre de DCI, de médicaments et la moyenne pondérée des médicaments par classe thérapeutique. Cette étude montre une politique des médicaments similaire pour les HUG et le CHUV, autant dans leurs caractères restrictifs que leur volonté de substitution générique.

## 7.1.2 Spillover

Dans le domaine pharmaceutique, le « *spillover* » est l'influence d'un choix médicamenteux dans un environnement sur un autre environnement. Ce débordement peut-être positif ou négatif et donc entraîner un surcoût ou au contraire contribuer à la maîtrise des coûts de la santé.

Quelques études relatent l'impact d'un changement de la liste des médicaments ou d'un guide thérapeutique sur les consommations des médicaments en milieu hospitalier. [127] - [128]

Les raisons pouvant favorisant le « *spillover* » entre les environnements hospitaliers et ambulatoires sont diverses : [129]

- un médecin en milieu hospitalier peut estimer que son patient se porte bien, qu'il ne se plaint pas d'effet secondaire, il n'a donc aucune raison de penser que son traitement devrait être modifié à la sortie du patient.
- le raisonnement est le même à l'entrée à l'hôpital, à savoir qu'il n'y a pas forcément de raison de substituer les médicaments pour ceux de la liste, lorsque le patient se porte bien et qu'un risque de déséquilibre existe en cas de changement (typiquement, la prise en charge de l'hypertension artérielle)
- une des missions majeure d'un hôpital universitaire est celui de la formation des médecins qui par la suite iront s'installer en ville. Le médecin en milieu hospitalier va apprendre à connaître très bien un nombre restreint de médicaments et n'aura donc aucune raison de modifier sa prescription lorsqu'il sera installé en ville.
- la liste de l'hôpital peut servir de référence pour les médecins en ville, lorsque les délégués médicaux visitent les médecins en ville, c'est un argument qu'ils n'oublient pas de mentionner

En résumé, la liste hospitalière influence la prescription en ville. Plus la liste est restrictive, plus le « *spillover* » sera potentiellement grand et l'impact financier sera particulièrement important si la thérapie concerne des maladies chroniques. De même, les prescriptions en ville peuvent influencer l'utilisation des médicaments à l'hôpital, à travers les « suites de traitement » et l'impact est dépendant, entre autres, du volume de prescription en ville. Ce dernier peut lui-même être influencé par les actions de marketing de l'industrie pharmaceutique.

Dans une étude réalisée en Californie, Wang et collaborateurs ont montré que l'introduction du rabéprazole et du pantoprazole et le retrait de l'oméprazole et du lansoprazole de la liste des médicaments des assurés affiliés à PacifiCare a influencé non seulement les prescriptions de ces derniers mais aussi chez les patients qui ne sont pas affiliés à PacifiCare. [130] Virabhak a observé le



même phénomène en en Illinois et Louisiane. [131] Feeley et collaborateurs ont montré l'impact de la prescription hospitalière sur l'ambulatoire en terme de coût et de volume de prescription. [128]

Cependant à notre connaissance, il n'existe pas d'étude dans la littérature analysant « head-to-head » les économies réalisées par les négociations liées à une liste des médicaments hospitalière restrictive et les surcoûts engendrés par le « *spillover* » en ambulatoire.

### 7.1.3 Antibiotic stewardship

Le concept « *antibiotic stewardship* » parfois traduit par « parrainage du bon usage des antimicrobiens » a été mis en place dans le début des années 1980, au départ pour rationaliser les coûts du fait que le budget des antibiotiques représentaient dans ces années le 20 à 50% du budget total hospitalier. [132]

De nos jours, le coût des antibiotiques a baissé avec l'arrivée de nombreux génériques sur le marché. Les programmes d'antibiotic stewardship pourraient presque être traduit par « gestion durable des antibiotiques », un terme qui considère l'antibiotique comme une ressource qui n'est pas inépuisable, car la recherche peine à trouver de nouvelles molécules d'une part, alors que les bactéries développent un arsenal de résistance aux antibiotiques de plus en plus performant d'autre part. Les programmes d'antibiotic stewardship ont donc pour objectif d'optimiser la prescription des antibiotiques, par une utilisation parcimonieuse et appropriée, afin d'éviter un mauvais usage, ou une surutilisation pouvant entraîner non seulement des complications pour le patient, mais favoriser des résistances bactériennes par pression sélective. [132, 133]

Les programmes d'antibiotic stewardship encouragent de traiter seulement les infections bactériennes, pas les colonisations ni les contaminations, de réévaluer la prescription après 24h, d'arrêter un traitement si nécessaire, de bien choisir le traitement initial, d'associer des traitements que s'ils sont nécessaire, de choisir des modalités d'administration appropriées. Les moyens utilisés sont la formation, la mise en place de politiques d'utilisation plus ou moins restrictives, les audits, les alertes électroniques, etc. [134]-[135]

Du fait de sa complexité nous avons consacré tout le Chapitre 8 à la compréhension de la résistance et les enjeux du programme de l'antibiotic stewardship. Cela paraît d'autant plus utile qu'une partie importante du travail de thèse a été réalisée dans le domaine des antibiotiques.

## 8 La résistance des microorganismes

Les bactéries sont des organismes vivants indispensables à la survie, étant capable de s'adapter à des environnements les plus divers et hostiles. Cette capacité ou résistance est un phénomène écologique qui a été mis en évidence bien avant l'usage des premiers antibiotiques il y a plus de 60 ans. [136] Les enzymes serines à beta-lactamases auraient ainsi plus de 2 milliards d'années. [137] Maré a démontré une incidence de 9% de bactéries Gram négatives résistantes à l'ampicilline, la tétracycline et le chloramphénicol chez des San (bochimans) - des indigènes qui n'ont jamais été exposés aux antibiotiques - et des animaux dans le désert du Kalahari. [138] Par ailleurs, des bactéries Gram négatives résistantes à la tétracycline et la streptomycine ont été isolées dans des selles et du sol dans un environnement sans pression de sélection antibiotique. [139] Dantas et collaborateurs ont isolé des centaines de bactéries du sol capables de se multiplier en utilisant des antibiotiques comme seule source de carbone et ce phénomène suggère que ce réservoir de résistance naturel pourrait contribuer à l'augmentation croissante des pathogènes multirésistants. [140]

### 8.1 Définition de la résistance

Un microorganisme est considéré comme résistant (R) à un antibiotique lorsque la concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. [141] Les souches catégorisées R sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique, quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée. Les souches catégorisées I (Intermédiaires), pour lesquelles la CMI est entre celle des souches sensibles et celle des souches résistantes, sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible.

Les bactéries sont multirésistantes lorsqu'elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques et résistantes à plusieurs antibiotiques ou plusieurs familles d'antibiotiques pour lesquelles les possibilités thérapeutiques sont réduites et parfois anéanties. [142] Certaines bactéries sont particulièrement concernées par cette multirésistance, comme le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM ou MRSA), le *Streptococcus pneumoniae*, les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) et les *Pseudomonas* spp.

Il existe trois réservoirs bactériologiques principaux, le milieu hospitalier et/ou communautaire et/ou le secteur agro-alimentaire et chaque résistance sera prédominante dans un ou plusieurs environnements différents qu'il est important de connaître. Ainsi, le SARM se retrouvera principalement en milieu hospitalier et faiblement en milieu communautaire, alors l'*E.coli* développe

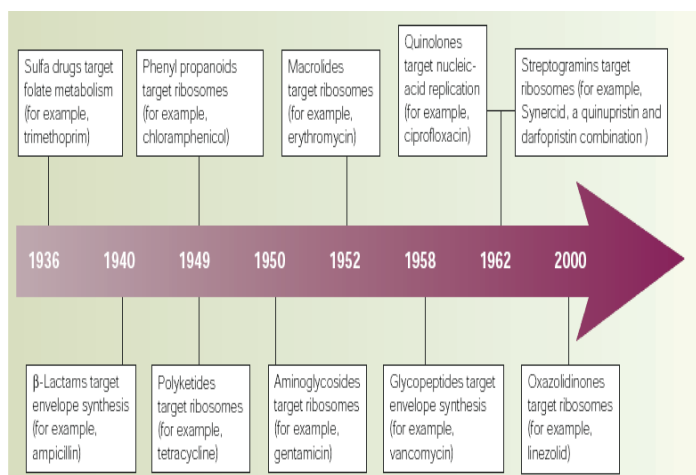
des résistances en milieu communautaire et hospitalier et dans le secteur agro-alimentaire. Cette dynamique peut évoluer dans le temps et être différente d'un lieu géographique à un autre.

## 8.2 Découverte des antibiotiques

Découverte par hasard ou par erreur, c'est en revenant de vacances un 3 septembre 1928 que le docteur Alexandre Fleming émet l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le *Penicillium notatum* utilisée par son voisin de pailleuse, inhibait la croissance d'un staphylocoque qu'il cultivait. [143] C'est seulement au début des années 40 et l'avènement de la deuxième guerre mondiale que la pénicilline connaît une utilisation médicale importante, lançant un développement important des antibiotiques dont on estime qu'ils ont augmenté l'espérance de vie d'environ 15 ans. En 1945, le prix Nobel est attribué à Fleming, Florey et Chain pour la découverte de la pénicilline. [143]

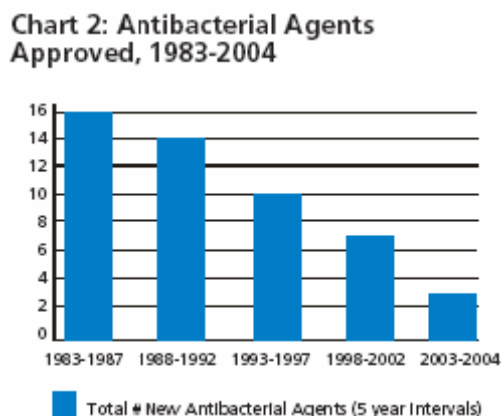
Depuis Fleming, un bon nombre de classes d'antibiotiques ont été découvertes, si bien qu'un important arsenal thérapeutique est à disposition du clinicien de nos jours: [144]

Figure 18 : Historique de la découverte des antibiotiques[144]



Néanmoins, la *Figure 19* montre que la tendance du développement de nouveaux antibiotiques est en fort ralentissement, ce qui inquiète les scientifiques, alors même que les résistances ont tendance à progresser. [145] [146]

*Figure 19 : développement des antibiotiques : mises sur le marché de 1983 à 2004 [145]*



## 8.3 Antibiotiques : mécanismes d'action et de résistance

Les bactéries possèdent de nombreuses possibilités d'adaptation à un nouvel environnement, même hostile. De ce fait, il existe un lien temporel entre la mise sur le marché de certains antibiotiques et l'émergence de souches résistantes.

### 8.3.1 Cibles d'action des antibiotiques

En 1877, Pasteur écrivait « dans les espèces inférieures et les espèces végétales, la vie fait obstacle à la vie ». [143]

Les 5 cibles des antibiotiques sont (*Figure 20*): [147]

- 1) inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (bêtalactamines et glycopeptides)
- 2) inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique (polymyxines)
- 3) inhibition de la synthèse des protéines par la liaison aux ribosomes (aminoglycosides, tétracyclines, macrolides et clindamycine)
- 4) inhibition de la synthèse de l'ADN (quinolones, rifampicine)
- 5) interférence dans le métabolisme de l'acide folinique (sulfamidés)

### 8.3.2 Mécanisme de résistance aux antibiotiques

Il existe deux types de résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque ou naturelle et la résistance acquise. [142]

La résistance intrinsèque est le fait que toutes les souches seront toujours résistantes du fait que l'activité de l'antibiotique n'est pas appropriée à la bactérie, de part l'absence de cible ou d'une mauvaise pénétration. L'exemple d'une cible absente est les mycoplasmes et les  $\beta$ -lactamines, d'une cible peu accessible les bacilles Gram- et les macrolides et finalement une cible sans affinité, les bactéries à Gram+ et les quinolones.

La résistance acquise est le fait que la bactérie acquiert un mécanisme de résistance alors qu'habituellement elle est sensible à cet antibiotique. [148] Cet arsenal de résistance contre l'action des antibiotiques est réalisé soit en rendant la bactérie imperméable à leur pénétration, soit en produisant des enzymes capables de les inactiver, soit en modifiant la structure de leurs cibles. Il existe quatre stratégies de résistance biochimique aux antibiotiques.

Le premier mécanisme de résistance biochimique est une interférence avec le mécanisme de transport de type imperméabilité, empêchant l'accès de l'antibiotique à sa cible. Les porines sont des canaux constitués de trois protéines laissant diffuser des molécules de faible masse moléculaire comme certains antibiotiques ou des substrats. Si celles-ci sont modifiées, la bactérie devient imperméable et donc résistante par pénétration diminuée des antibiotiques. Cette résistance est propre aux bactéries à Gram-, du fait que pour les Gram+ les antibiotiques diffusent librement à travers le peptidoglycane qui constitue la paroi de ces bactéries. Les classes d'antibiotiques touchées par ce mécanisme sont les tétracyclines, les  $\beta$ -lactamines, les cotrimoxazoles, les macrolides et l'acide nalidixique.

Le deuxième mécanisme de résistance biochimique est une interférence avec le mécanisme de transport de type efflux. La bactérie synthétise une pompe membranaire qui refoule l'antibiotique hors de la bactérie grâce à des protéines périplasmiques et des canaux présents dans la membrane externe. [149] Les  $\beta$ -lactamines sont touchées par ce mécanisme de résistance.

Le troisième mécanisme de résistance chimique se caractérise par sa fréquence et sa variété. [148] La bactérie synthétise des enzymes, les  $\beta$ -lactamases, qui modifient ou hydrolysent le cycle bêtalactamase des pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames. *S. aureus* et *E. coli* synthétisent la pénicillinase pour inactiver les  $\beta$ -lactamines. L'inactivation peut être intracellulaire ou extracellulaire, ainsi les  $\beta$ -lactamases sont excrétées dans le milieu de culture pour les Gram + ou dans l'espace périplasmique pour les Gram -.

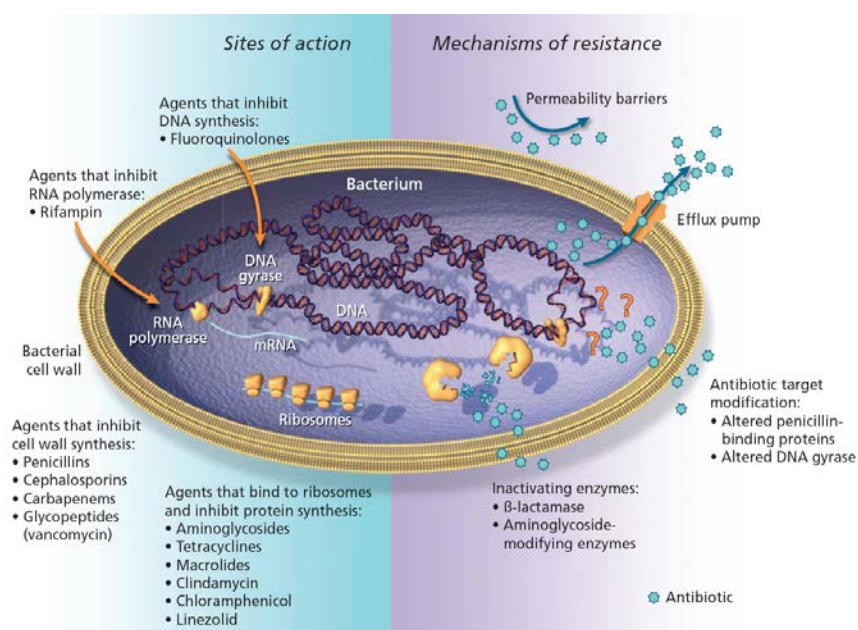
Le quatrième mécanisme de résistance biochimique est la modification d'affinité de la cible. Pour qu'un antibiotique soit efficace, il doit se fixer à une cible dans la bactérie. Si celle-ci est modifiée ou remplacée, la bactérie acquiert une résistance qui souvent s'étend à toute une classe d'antibiotiques. La cible est par exemple les penicillin-binding-proteins (PLP) ( $\beta$ -lactamines), des enzymes qui

interviennent dans l'assemblage du peptidoglycane de la paroi ou l'ADN gyrase essentielle pour la réplication de l'ADN (quinolones).

Il existe différents modes d'acquisition des résistances : la mutation génétique qui se transmet verticalement dans le clone bactérien, ou les résistances extra-chromosomiques dont le support est un élément mobile, le plasmide ou un transposon acquis par conjugaison ou plus rarement par transduction. Les résistances extra-chromosomiques se transmettent horizontalement entre bactéries cohabitant, même d'espèces différentes et peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques, entraînant une multi-résistance. [150]

Les divers mécanismes de résistances aux antibiotiques sont autant de stratégies possibles pouvant être mis en place par la bactérie pour évoluer rapidement. Les mécanismes d'actions des antibiotiques de résistances des bactéries sont donc étroitement lié (*Figure 20*).

*Figure 20 : antibiotiques : mécanisme d'action et de résistance [147]*



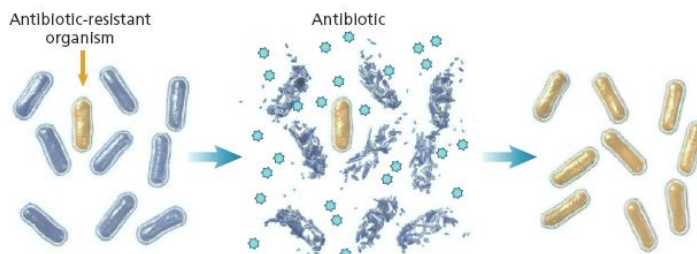
## 8.4 Facteurs favorisant l'émergence de la résistance

### 8.4.1 Pression de sélection

Avant l'exposition de la bactérie, la population bactérienne est en équilibre, avec majoritairement des souches sensibles et de rares souches résistantes. Lors de l'exposition de cette population à l'antibiotique, la pression de sélection va opérer en détruisant les souches majoritaires sensibles et en sélectionnant les souches résistantes présentes. Dès lors, les souches résistantes se multiplient pour

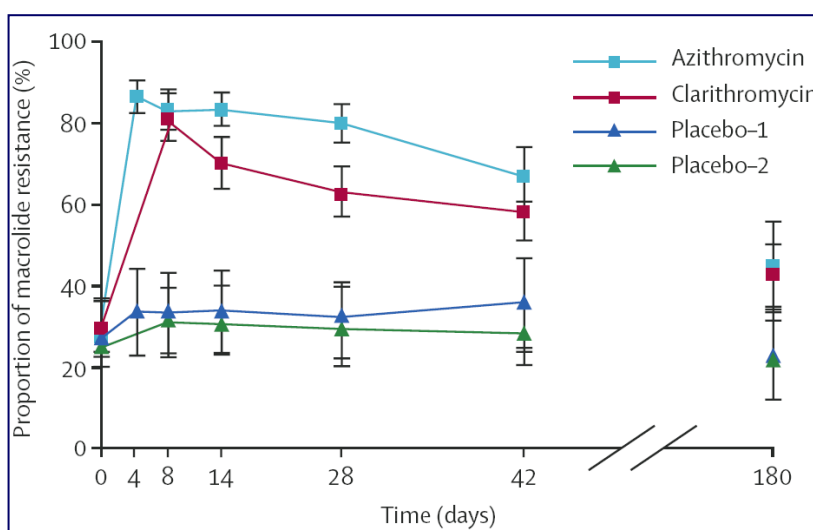
devenir prédominantes dans la population (*Figure 21*). La pression de sélection favorise donc l'émergence de la résistance.

*Figure 21 : pression de sélection [147]*



Pour mettre en évidence un lien causal entre la consommation des antibiotiques et la résistance, Malhotra-Kumar S. et collaborateurs ont mené le seul essai clinique randomisé en double aveugle à ce jour sur des volontaires sains. [151] Ils ont montré que la proportion de streptocoques résistants aux macrolides a augmenté significativement 8 jours après l'exposition à la clarithromycine et 4 jours après l'azithromycine, en comparaison au placebo. Cette différence perdue après 28 jours et 180 jours de façon statistiquement significative (*Figure 22*). Le mécanisme de résistance est une pompe à efflux pour la l'azithromycine conférant un bas niveau de résistance et une méthylase pour la clarithromycine associé à un haut niveau de résistance.

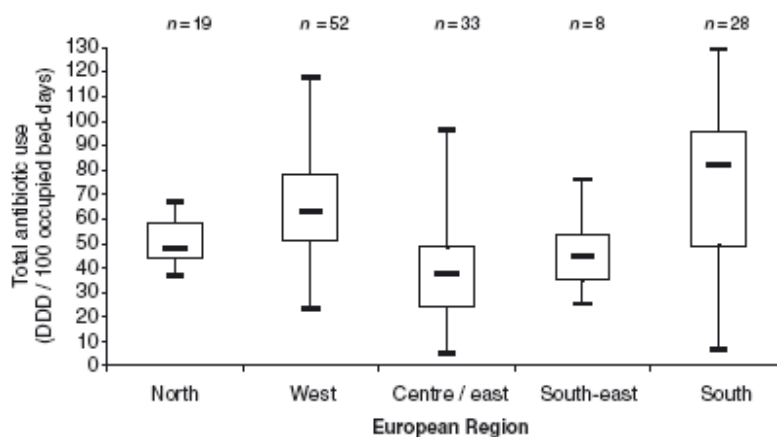
*Figure 22 : proportion de résistance aux macrolides suite à l'exposition d'azithromycine et clarithromycine sur des volontaires sains. [131]*



La pression de sélection est variable d'un environnement à un autre, elle sera différente en milieu hospitalier ou dans la communauté et dépendra des habitudes de prescription de la région géographique.

En milieu hospitalier, la prescription d'antibiotique est importante et une étude américaine a montré que 25 à 40% des patients hospitalisés recevaient des antibiotiques durant leur séjour. [152] McKenzie et collaborateurs a analysé la consommation des antibiotiques dans 140 hôpitaux européens et observé une grande variabilité en fonction de la région géographique ) (Figure 23). [153]

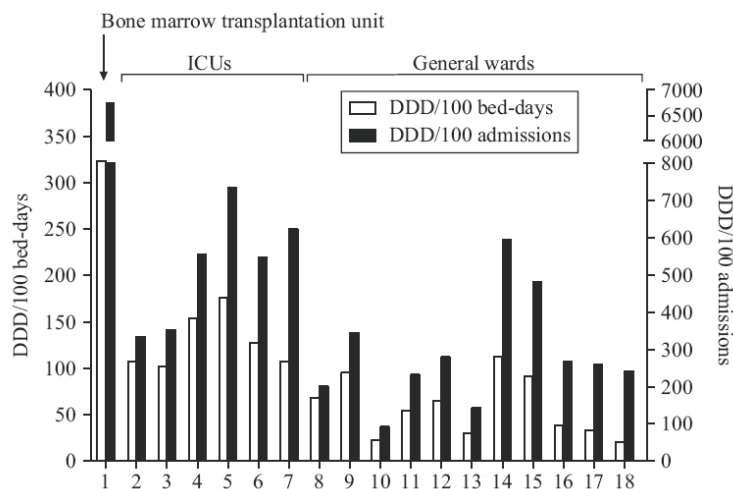
Figure 23 : consommation hospitalière par région géographique [133]



Kuster et coll [154] ont montré en 2006, dans un hôpital universitaire zurichois, une grande variabilité dans la prescription des antibiotiques dans les différents services, avec une moyenne 68 DDD/100 jours d'hospitalisation, allant de 21 à 323 DDD/100 jours d'hospitalisation (Figure 24 ). La raison principalement évoquée est la variabilité du case-mix.

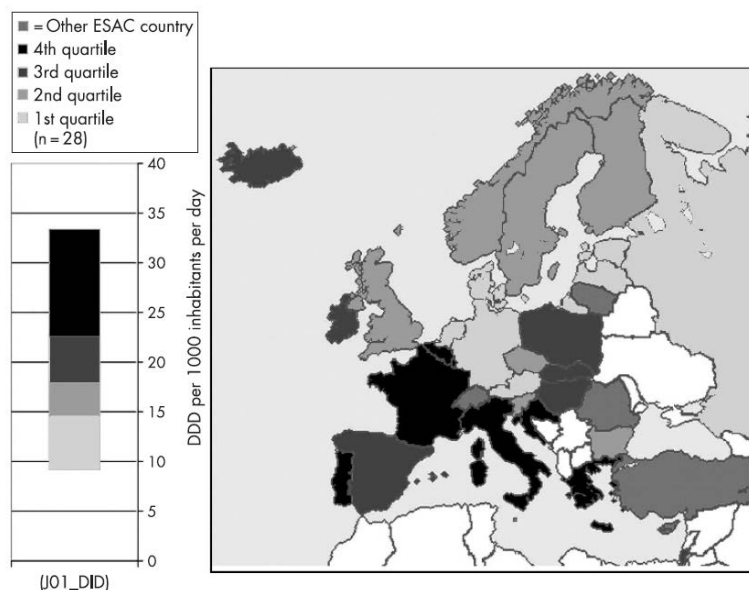


Figure 24 : Variabilité de la prescription dans les différents services d'un hôpital universitaire suisse [134]



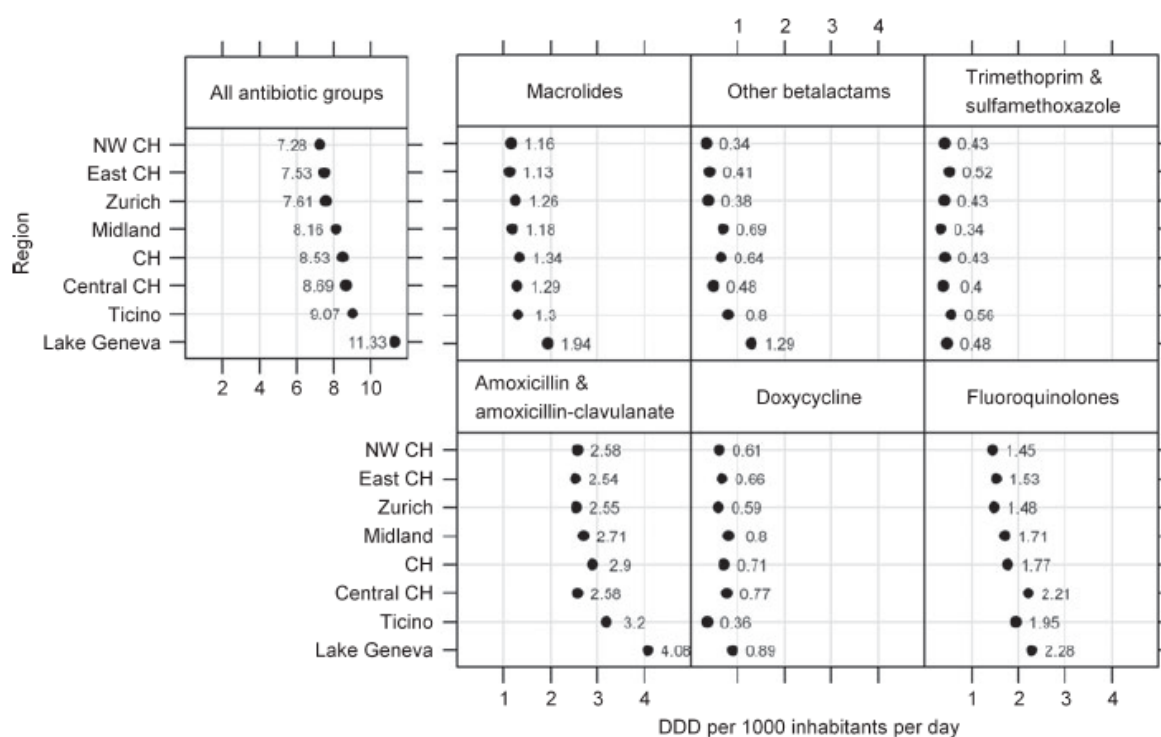
La consommation ambulatoire des antibiotiques en Europe est également très variable d'un pays à un autre (Figure 25). [155] L'étude rétrospective comparative de 26 pays européens de 1997 à 2002 de Goossens montre que cette variabilité s'étend de 32.2 DID en France à 10 DID aux Pays Bas). [156]

Figure 25 : cartographie européenne ambulatoire de la consommation des antibiotiques (J01\_DID) en 2004 en Europe [155]



En Suisse, Filippini et collaborateurs ont analysé la consommation ambulatoire des antibiotiques par canton en 2003 et montré qu'il existait également une forte variabilité (*Figure 26*). [157] Cette étude montre une consommation ambulatoire à Genève de plus de 16 DID en 2003, alors qu'une étude plus récente montre une consommation inférieure de 11.33 DID en 2007. [158] Les deux études n'ont pas les mêmes sources de données, IHA IMS pour l'étude de Filippini et une assurance majoritaire pour celle d'Achermann, ni la même classification, Emphra versus l'OMS respectivement. Par contre, les deux études concluent que le canton de Genève est celui avec la plus grande pression de sélection.

Figure 26 : consommation ambulatoire des antibiotiques en Suisse par région en DDD par 1'000 habitants en 2007 [158]



Des programmes ont été mis en place dans de nombreux pays, tant au niveau hospitalier qu'ambulatoire, avec comme objectif de réduire la pression des antibiotiques par un usage rationnel de ceux-ci.

### 8.4.2 Utilisation inappropriée des antibiotiques

Pour qu'un antibiotique soit efficace, un grand nombre de facteurs doivent être réunis. Il doit pénétrer dans la bactérie, n'y être ni détruit ni modifié, se fixer à une cible pour perturber la bactérie. Au

préalable, la prescription doit tenir compte de la voie d'administration, de la diffusion tissulaire et du métabolisme de la molécule.

Un choix approprié d'un antibiotique est grandement facilité si la bactérie à combattre est connue. Or, dans le contexte habituel, le médecin fait face à un état infectieux du patient nécessitant une prise en charge, mais il devra attendre environ 48 h pour que l'agent pathogène puisse être identifié par le laboratoire. Dans ce délai, le clinicien prescrit un antibiotique de façon empirique, de manière souvent agressive pour avoir un maximum de chance de lutter contre le micro-organisme, mais avec le risque d'émergence de résistance, d'autant plus si le spectre de l'antibiotique choisi est large. [159] La prescription d'un antibiotique est dite empirique si elle est effectuée dans les 24 h qui ont suivi l'admission du patient. [159] Les recommandations, notamment Américaines, visant à définir les principes de la politique du bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé insistent sur la nécessité d'une réévaluation des antibiothérapies 24-96 heures après l'initiation du traitement. [133].

Une étude française a également montré que seulement 27% des 83 établissements de santé inclus avaient une politique de réévaluation systématique des antibiothérapies après 72 heures. [160] Les outils informatiques contribuent à optimiser cette prescription empirique. [135]

De nombreuses études relatent une utilisation inappropriée des antibiotiques dont les trois raisons principales sont la sur utilisation « overuse », la mauvaise utilisation « misuse » et la sous utilisation « underuse ». [161] [162] Le taux d'utilisation inappropriée des antibiotiques relaté dans la littérature est très grand, il varie de 41% à 91%. [163]

Dans une étude de prévalence d'un jour dans 8 hôpitaux en Suisse (service médicaux et chirurgicaux) de Bugnon-Reber et coll. [164], 47% (60/128) des prescriptions antibiotiques instaurées sans consultation des spécialistes des maladies infectieuses étaient inappropriées. L'analyse des raisons des prescriptions inappropriées de cette étude est résumée dans le *Tableau 18*.

*Tableau 18 : raisons des prescriptions inappropriées sans consultation des maladies infectieuses [145].*

Absence d'indication pour un traitement antibiotique	13%
Durée trop long	10%
Spectrum trop étroit	7%
Spectre trop large	7%
Pénétration inadéquate	3%
Voie d'administration inadéquate	3%
Dosage incorrect	3%

Dans l'étude de von Gunten et collaborateurs, 37% de 600 prescriptions hospitalières en Suisse ont été considérées comme non nécessaires et, lorsque l'antibiothérapie était indiquée, 47% des prescriptions étaient inappropriées. [165]

La prescription « overuse » est souvent réalisée lors d'une infection respiratoire d'origine virale suite à un refroidissement. L'usage inapproprié des antibiotiques favorise non seulement l'émergence de la résistance bactérienne, mais il augmente également les coûts et a un impact négatif pour les patients en terme de morbidité et mortalité. [166] [167] [161] Shehab et collaborateurs ont démontré que 142'000 visites sur un an aux USA étaient liées à un effet secondaire des antibiotiques, 19% étaient identifiées au service des urgences, avec 79% qui étaient des réactions allergiques liées à la prescription de pénicillines et les céphalosporines. Les auteurs ont recommandé un usage prudent des antibiotiques. [168]

### **8.4.3 Transmission croisée**

La transmission croisée est une des modalités principales de l'acquisition des agents pathogènes. [169] Dans le cadre de la *World Alliance for Patient Safety* de l'Organisation mondiale de la santé, Pittet et collaborateurs ont décrit les conditions nécessaires à la transmission croisée. [170] Les micro-organismes doivent être présents sur la peau du patient ou sur des surfaces de l'entourage immédiat du patient, puis ils sont transférés sur la main du soignant et doivent survivre sur les mains durant quelques minutes. Le personnel soignant n'observant pas la bonne hygiène des mains ou utilisant un désinfectant inefficace pourra être la cause d'une transmission croisée si ses mains entrent en contact direct avec un autre patient ou un objet qui va entrer en contact avec le patient.

Pittet et collaborateurs ont mené une campagne d'hygiène des mains aux HUG avec un accent particulier sur la bonne observance de la désinfection des mains au moyen de la solution hydroalcoolique, un flacon qui se tient dans la poche, en mesurant parallèlement le taux d'incidence et la prévalence du MRSA.[171] La campagne a montré une amélioration de l'observance de l'hygiène des mains, une augmentation de la consommation de la solution hydroalcoolique et une baisse de la prévalence et de l'incidence du MRSA.

Les germes résistants se transmettent aussi d'un patient à un autre, par contact. Un principe de précaution est tout simplement d'isoler le patient, en particulier ceux porteurs de germes résistants.

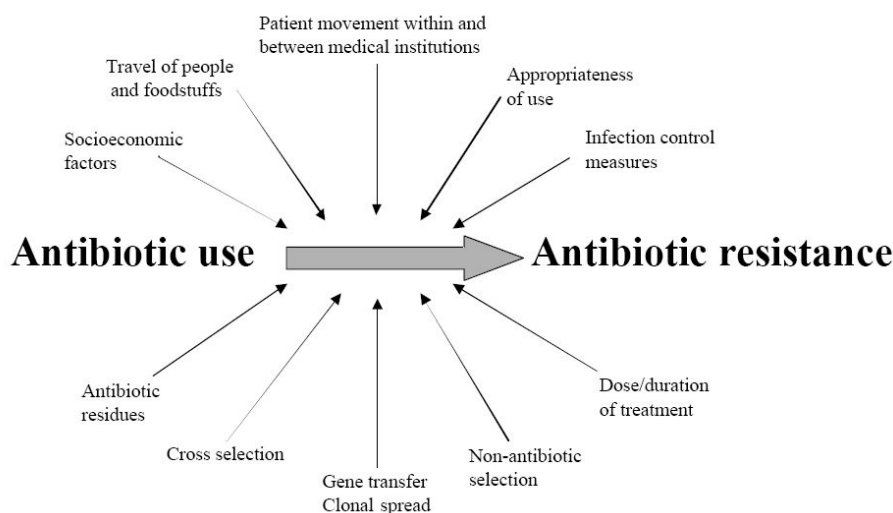
### **8.4.4 Dispositifs médicaux**

Les dispositifs médicaux et particulièrement les sondes urinaires et les cathéters iv centraux sont des portes d'entrées pour les micro-organismes. Ils représentent des facteurs de risque supplémentaire qui favorisent les infections nosocomiales et l'émergence de résistance. [172] [173]

## 8.5 Résistance : problème de santé public mondial

De nos jours, la résistance bactérienne est devenue un problème majeur de santé publique au niveau mondial, avec un impact défavorable sur la morbi-mortalité des patients. [166] Le lien avec la consommation des antibiotiques est multiple et très complexe (*Figure 27*) ; il est influencé par les facteurs socio-économiques, la migration de personnes et de nourriture, les transferts interhospitaliers de patients, l'usage approprié des antibiotiques, les mesures de contrôle de l'infection, le bon usage des antibiotiques (dosage, durée du traitement), la sélection non antibiotique, le transfert de gènes et l'expansion clonale, la sélection croisée et les résidus d'antibiotiques. [174] [175]

Figure 27 : lien entre la consommation d'antibiotiques et la résistance [174]



De nombreux efforts sont déployés pour optimiser la prescription des antibiotiques, pour prévenir la transmission croisée et pour prévenir la colonisation, avec l'objectif de contrôler la résistance à différentes échelles, planétaire, nationale, hospitalière, par service hospitalier, ciblé sur un germe ou non.

A l'échelle planétaire, la campagne d'hygiène des mains "*Clean Care is Safer Care*" lancée en 2006, menée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en collaboration étroite avec les HUG renforce l'importance d'une bonne hygiène des mains. Le concept qui promouvait la prévention de la transmission croisée a été repris de la campagne menée antérieurement aux HUG. [171] [176]

Certaines nations ont mené des campagnes dont l'objectif était de baisser la consommation des antibiotiques, comme la France, qui fait partie des pays Européens les plus forts consommateurs

d'antibiotiques, que ce soit en ville ou à l'hôpital. [177] [178]. En 2002, l'Assurance maladie française a mené la campagne « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* », qui a permis une baisse cumulée de 26,5% de la consommation d'antibiotiques entre 2000 et 2007 en ville. [179] [180]

L'Ecosse a fait du contrôle de la résistance une priorité nationale, en ciblant ses actions sur les programmes d'antibiotic stewardship et d'éducation auprès des médecins. [181]

Au niveau d'un service hospitalier, Uckay, Vernaz et collaborateurs ont montré dans une étude rétrospective aux HUG que la présence d'un infectiologue dans une unité d'orthopédie septique a permis de réduire la consommation d'antibiotiques de 43 DDD/100 journée d'hospitalisation d'une moyenne de 135 journées d'hospitalisation avant son arrivée. [182]

### **8.5.1 Infections nosocomiales**

Une infection est dite nosocomiale lorsqu'elle est contractée en milieu hospitalier. Les isolats résistants obtenus moins de 48 heures après l'admission sont définis comme d'origine communautaire (CA) et ceux obtenus  $\geq 48$  heures après l'admission sont classés comme associés à l'hôpital (HA). [183]

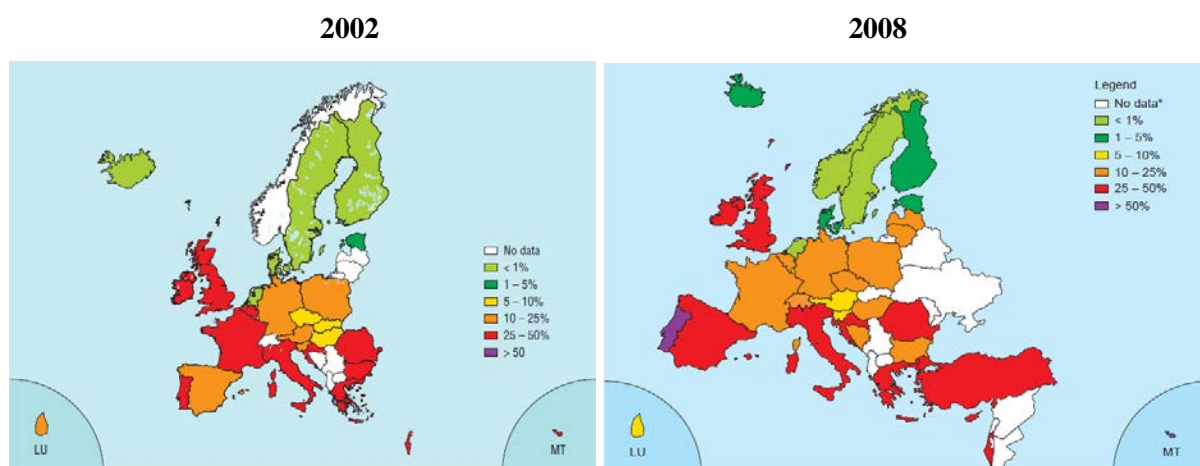
#### **Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline (SARM ou MRSA)**

Les infections provoquées par des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (MRSA) posent de grands problèmes thérapeutiques depuis les années 1970. Jusqu'à récemment, ils se trouvaient essentiellement en milieu hospitalier, mais une augmentation de l'incidence des infections à MRSA acquises dans la communauté (CA-MRSA) est désormais constatée, chez des patients qui n'ont pas été hospitalisés au préalable et parfois même pas exposés à des antibiotiques. [184] Le portage nasal ainsi que la colonisation des patients par *S. aureus* jouent un rôle prépondérant dans l'épidémiologie de ces infections. Les principales familles d'antibiotiques évoquées comme liées à cette résistance sont les  $\beta$ -lactamines (amoxicilline/acide cla-vulanique, céfazoline), les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (CEF3), les macrolides et les fluoroquinolones (FQ). Une méta-analyse a montré une mortalité supérieure en présence de MRSA comparée au MSSA (*S. aureus* sensible à la méthicilline). [185]

Le mécanisme de la résistance du MRSA aux antibiotiques  $\beta$ -lactamines est complexe et multiple. Il est causé par la production d'une enzyme  $\beta$ -lactamase (pénicillinase) au niveau de la paroi. Le mécanisme de la résistance du MRSA liée aux glycopeptides est causé soit par le remplacement du dernier acide aminé de précurseurs du peptidoglycane (D-alanine [D-Ala] par D-lactate [D-Lac]), ou à une augmentation de la synthèse du peptidoglycane ce qui «piège» l'antibiotique dans les couches supérieures. Pour d'autres antibiotiques tels les macrolides, le mécanisme de résistance implique des mutations de l'ADN ou de l'ARN ribosomique. [165][186]

Mc Kenzie et collaborateur ont montré que la prévalence du MRSA n'est pas la même au sein de l'Europe (*Figure 28*). [153] Selon cette même étude, les principaux éléments influençant la prévalence du MRSA sont: la pression de sélection engendrée par l'utilisation des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, des macrolides et la transmission croisée.

*Figure 28 : évolution du MRSA en Europe entre 2002 et 2008 [187, 188]*



Le tableau ci-dessous met en évidence le lien entre la consommation des antibiotiques, le contrôle de l'infection, les interventions et le MRSA [189]

Tableau 19 : lien entre la consommation des antibiotiques, les pratiques du contrôle de l'infection et MRSA (analyse de time series)

Auteurs	Pays	Durée de l'étude	résistance	Lien antibiotiques, contrôle de l'infection
Monnet [190]	Aberdenn UK	Juin 1997-2000	MRSA	Macrolides (lag 1 et lag 3) CEF3 (lag 4 et 7) FQ(lag 4 et lag 5)
Aldeyab [191]	Northern Ireland	2000-2004	HA-MRSA CA-MRSA	<b>Antibiotiques</b> FQ (lag 1) CEF3 (lag 2) Macrolides (lag 4) CO-AMOX(lag 1) <b>Contrôle de l'infection</b> Dépistage MRSA (lag2), ABHR (lag 3 et 4), wipes (lag 2) CA-MRSA(lag 2)
Kaier [192]	Freiburg Allemagne	2003 - Oct. 2007	HA-MRSA CA-MRSA	<b>Antibiotiques</b> CEF2( lag 1), CEF3 ( lag3 et 4) FQ (lag 4) Lincosamides (lag2) <b>Contrôle de l'infection</b> ABHR (lag 3 et 7) CA-MRSA(lag 0)
MacKenzie[193]	Aberdenn UK	1996 février 2002	CA_MRSA HA_MRSA	HA_MRSA impacte CA_MRSA

Les études réalisées au moyen des time-series montrent effectivement un lien entre la consommation des antibiotiques à large spectre, le rôle du contrôle de l'infection, tel que l'hygiène des mains et le MRSA. Les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et les fluoroquinolones se retrouvent dans toutes les études, les macrolides dans 3 études, mais tous n'observent pas le même délai. Même si chacune des études ont des limites, comme celles de ne pas avoir inclus le nombre de CA-MRSA pour Monnet, ou de ne pas avoir des données mensuelles de la solution hydroalcoolique pour Aldeyab, l'histoire ne dit pas si la modélisation aurait donné un résultat différent. Rappelons encore qu'il s'agit d'études écologiques, agrégées au niveau hospitalier.

Cette première étape qui permet d'identifier le lien entre la ou les cause(s) et les conséquences est certainement une bonne approche avant de proposer une intervention, comme la promotion de l'utilisation de la solution hydro alcoolique ou la surveillance active par un screening systématique.

Sroka et collaborateurs ont analysé la littérature et montré une corrélation entre l'augmentation de la consommation de la solution hydro alcoolique et la réduction de la prévalence des MRSA (*Figure 29*).

[194]



Figure 29 : lien entre la consommation de solution hydro-alcoolique et la prévalence des MRSA [172]

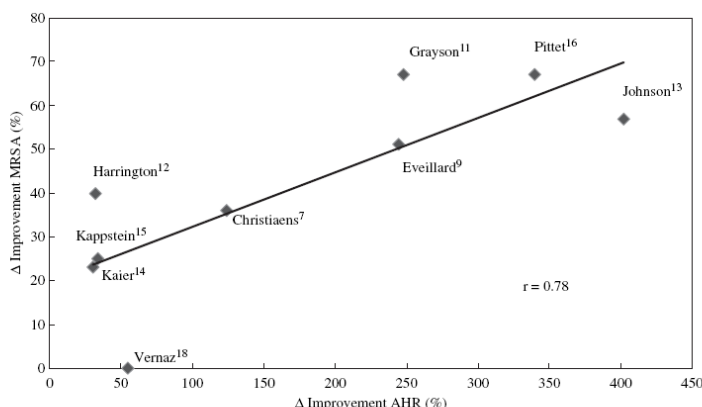


Figure 3 Difference (%) in the improvement of alcohol hand-rub (AHR) use and the change in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) rates (%) in studies from Table 1. (%: MRSA parameter according to the endpoints in the studies.)

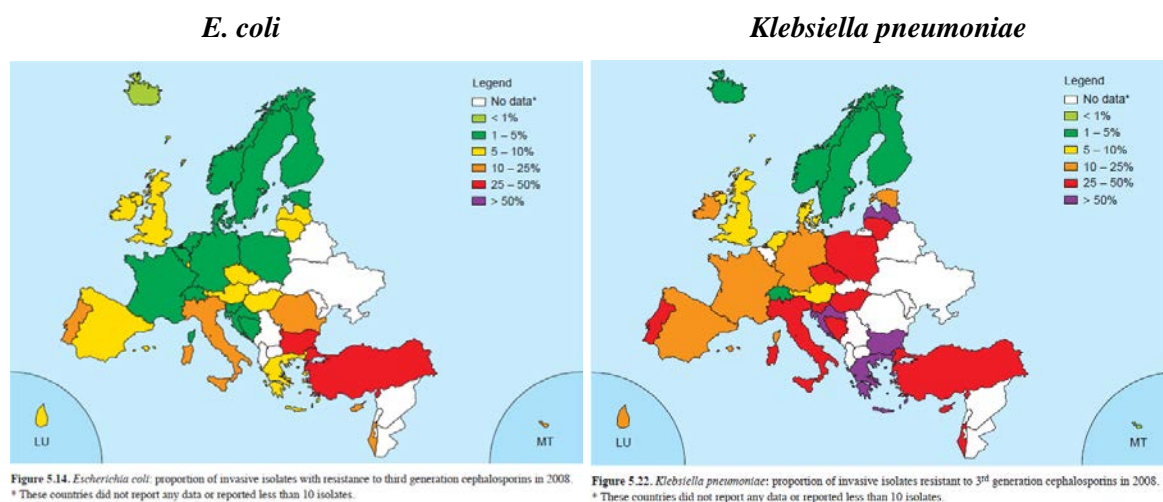
Note : Dans cette étude le modèle réalisé par Vernaz n'a pas été correctement interprété, dans la réalité le modèle montre une réduction du MRSA de 21%.

Une étude de cohorte prospective réalisée au département de chirurgie des HUG avec « cross-over » a permis de montrer qu'il n'y a pas de bénéfice à mettre en place une stratégie de dépistage systématique du MRSA. [195] Cependant la question de la surveillance active systématique des cultures reste controversée, les études de Robicsek et collaborateurs tendent à montrer le contraire. [195, 196]

## Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

Les infections par des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) sont devenues un problème de santé publique préoccupant, qui affecte de nombreux pays (Figure 30) et notamment Genève qui n'est pas épargnée. [197] [198] La prévalence des BLSE varie selon les régions ; elle est plus élevée en Europe méditerranéenne (>20%) et beaucoup moins en Europe du Nord (<5%) (Figure 30). [199] En Suisse en 2008, le taux de prévalence de *E. coli* BLSE était de 3.3% au niveau communautaire et de 4.6% en milieu hospitalier. [200] Les BLSE sont des enzymes apparues à la suite de modifications survenues sur des plasmides, donc transférables, qui constituent la principale défense des bactéries à Gram-contre les antibiotiques à bêta-lactamines. Elles hydrolysent toutes les bêta-lactamines. On les trouve surtout chez *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli*.

Figure 30 : résistance *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae* aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération en 2008 en Europe (EARSS) [188]



La résistance aux antibiotiques bêta-lactamines est liée à l'usage inapproprié et excessif non seulement chez l'homme, mais aussi dans les élevages d'animaux à consommation nutritive. [200] Certaines études ont mis en évidence un rôle important de l'utilisation des antibiotiques, notamment dans l'exposition préalable aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et aux quinolones. [201] [202]

Les germes porteurs de BLSE se trouvent principalement en milieu hospitalier, cependant dans différents pays européens, ils émergent de plus en plus dans la communauté. Les facteurs de risque relatés dans la littérature sont le diabète, l'exposition aux fluoroquinolones, des infections récurrentes des voies urinaires et une hospitalisation antérieure, la quantité d'antibiotiques administrés et la durée du traitement. [203] [204] En milieu communautaire, les BLSE sont responsables d'infections urinaires compliquées (cystites, pyélonéphrites), alors qu'en milieu hospitalier elles sont responsables d'infections sur le site chirurgical, de pneumonies nosocomiales et d'infections de cathéters. [200]

Une méta-analyse incluant 16 études a montré une augmentation de la mortalité et un retard de l'efficacité d'un traitement en présence de BLSE. [205] Les études établissant un lien entre la consommation des antibiotiques, les pratiques de contrôle de l'infection et l'émergence du BLSE sont résumées dans le *Tableau 20*. Il n'existe pas d'études randomisées contrôlées pour définir le traitement optimal d'infections à BLSE.

Tableau 20 : lien entre la consommation des antibiotiques, les pratiques du contrôle de l'infection et l'émergence du BLSE

Auteurs	Pays	Durée de l'étude	Résistance	Lien antibiotiques, contrôle de l'infection
Hsueh[206]	Taiwan	1991-2003	Infections nosocomiales Gram-	un lien avec la consommation des céphalosporines à large spectre (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, flumoxef, cefepime and céfpirome)
Jensen[207]	Danmark	2001-2007	Résistance de K. pneumoniae et E. coli aux quinolones	Lien avec l'augmentation de la consommation des antibiotiques à large spectre (19% en 2001 à 38% en 2007) tels que les pénicillines avec inhibiteurs de bêta-lactamases, les carbapénèmes, les fluoroquinolones et les céphalosporines
MacDougall [208]	17 hôpitaux aux USA et pharmacies 16 km autour (ambulatoire)	2000	Résistance de CA-E. coli HA-E. coli aux fluoroquinolones MRSA	Dans cette analyse écologique, les auteurs ont trouvé un lien entre l'utilisation des fluoroquinolones dans les hôpitaux et le MRSA et entre l'utilisation des fluoroquinolones dans les communautés et la résistance aux fluoroquinolones HA-E.Coli.
Kaier [209]	Time series Freiburg	Jan. 2005 - oct 2007	HA-BLSE	Lien négatif entre la consommation de la solution hydro-alcoolique (lag 3 et 4) et positif l entre la consommation de CEF3 (lag 3), QUIN (lag 1) et CA_BLSE

## *Clostridium difficile*

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) est un bacille anaérobie à Gram positif, qui est la cause principale de diarrhées associées aux antibiotiques. Les antibiotiques souvent liés à la survenue de *C. difficile* sont les céphalosporines de deuxième et troisième génération, la clindamycine et les fluoroquinolones. [210]. Le tableau clinique habituel est une diarrhée sévère, qui peut aller jusqu'à la colite pseudomembraneuse et même le décès. Une récente étude européenne comprenant 34 pays décrit les différentes souches de *C. difficile* présentes en Europe en 2008 (Figure 31) : [196]

L'incidence est très variable entre pays en moyenne 4.1 par 10'000 patients-jour par hôpital (min 0 max 36.3) (Figure 31). [211] 65 différents ribotypes ont été identifiés, 16% de ribotypes 014 et 020, 9% de 001, 8% de 078 ; ainsi que 5% d'une souche particulièrement virulente le ribotype 027. [212] [211] Le suivi des patients de cette étude a montré que 101 des 455 patients sont décédés (22%) et le décès est lié dans 40% des cas au *C. difficile*. Les facteurs de risque connus comprennent l'utilisation d'antimicrobiens, l'admission à l'hôpital, l'âge avancé, et une grave maladie sous-jacente. [213]

Figure 31 : infections à *C. difficile* en Europe [211]

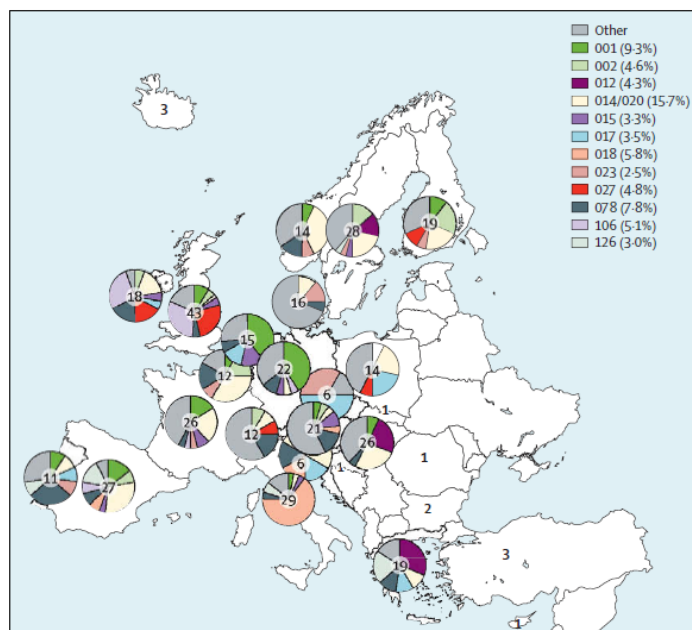


Figure: Geographical distribution of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in European countries with more than five typable isolates, November, 2008  
Pie charts show proportion of most common PCR-ribotypes per country. The number in the centre of pie charts is the number of typed isolates in the country.

L'impact de la bonne hygiène des mains dans le cadre du *C.difficile* a été controversé, certains experts ont suggéré que la promotion des solutions hydro-alcooliques peut augmenter de la propagation du *C. difficile* en raison de leur manque de d'activité sporicide. [214, 215] Les études établissant un lien entre la consommation des antibiotiques, les pratiques de contrôle de l'infection et le *C. difficile* sont résumées dans le *Tableau 21*.

*Tableau 21 : lien entre la consommation des antibiotiques, les pratiques du contrôle de l'infection et le C. difficile*

Auteurs	Type d'étude	Lieu géographique	Durée de l'étude	de résistance	Lien antibiotiques, contrôle de l'infection
Kaier [192]	Time series	Freiburg Allemagne	2003 - octobre 2007	<i>C. difficile</i>	FQ (lag 2 et 3), CEF3 (lag 0 et 1), Macrolides (lag 2 et 3)
Albeyab [216]	Time series	Belfast Irlande	February 2002- March 2007	<i>C. difficile</i>	CEF2 (lag 2), CEF3 (lag 2), FQ (lag 3), co-amox(lag 1), macrolides (lag 5), h2R (lag 1)

Fowler et collaborateurs ont réduit l'utilisation de tous les antibiotiques à large spectre, en augmentant par ailleurs tous les antibiotiques à spectre étroits et ils ont observé une baisse significative du *C. difficile*. [217]

## 9 Méthodes quantitatives de recherche

La pharmacoeconomie et la pharmacoépidémiologie sont deux vastes domaines qui utilisent les concepts et techniques de l'épidémiologie, l'économie ou même l'économétrie pour décrire l'état de santé, analyser les déterminants d'une affection ou encore mesurer et comparer les coûts des ressources consommées et les conséquences des choix médicaux. La recherche de l'allocation optimale des ressources sans nécessairement limiter les dépenses est un défi qui nécessite de maîtriser différentes méthodes quantitatives robustes de recherche, qu'elles soient descriptives, explicatives ou évaluatives.

Il existe deux types d'approches différentes. L'une est basée sur des données individuelles et l'autre sur des données agrégées au niveau d'un hôpital, d'un service ou d'un type de population en particulier. De ce fait, les schémas d'études sont différents : études cas-témoins, études de cohortes, études des séries temporelles, études quasi-expérimentales. [218] Les études quasi-expérimentales sont des études dont les patients, tout comme les variables explicatives, n'ont pas été assignés au hasard ou randomisés. Le choix de la modélisation repose sur la nature des données et sur l'objectif de l'étude.

L'analyse de données faciles à recueillir en routine permettant de réaliser des analyses rétrospectives et de répondre à des questions de santé publique pour la surveillance de certains types de risques. Elles sont donc des outils d'aide à la décision en apportant des éléments de réponses à des questions de la « vraie vie » par des modélisations de données issues de la « vraie vie ».

### 9.1 Biais en épidémiologie

Dans toute analyse de données, il existe différents biais possibles qu'il est important de considérer. Tout d'abord, il y a le biais de sélection ou de recrutement, les sujets observés ne représentent pas la population que l'on souhaite étudier. Par exemple, dans une étude avec des données écologiques sur les infections, si le dépistage n'est pas généralisé systématiquement, il se peut que l'on ne dispose pas de l'intégralité des prélèvements.

Il y a le biais dans la mesure comme par exemple la DDD qui n'est pas adaptée pour la pédiatrie ou ne tient pas compte de la modification de la posologie pour les personnes dont le poids est largement différent de 70 kg, ou lorsque la fonction rénale est altérée.

De plus, il peut y avoir un biais d'information. Par exemple, lorsque la consommation des médicaments est basée sur les livraisons dans les services et non sur leur prescription, il peut y avoir quelques différences.

Enfin il y a le biais de publication que nous avons déjà discuté précédemment.

Malgré ces biais possibles, les études rétrospectives utilisant des données collectées au cours du temps (séries temporelles) peuvent être très utiles, particulièrement lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une étude randomisée pour des raisons éthiques, pratiques ou économiques.

## 9.2 Perspective hospitalière et sociétale

Dans une évaluation pharmaco-économique ou pharmaco-épidémiologique, le terme « perspective » désigne le point de vue duquel l'étude est faite. Qu'elles soient descriptives, explicatives ou évaluatives, il est important de préciser la perspective des analyses, du fait que la conception de l'étude ou les conclusions peuvent être différentes. [219] Il existe trois grands types de perspectives : hospitalières, payeurs et sociétales. La perspective hospitalière prendra en compte les intérêts du fournisseur de soins, en termes de bénéfices et de coûts. La perspective payeur tiendra compte des intérêts de l'assurance en termes de remboursements et la perspective sociétale ceux de la société et donc du système de santé dans son ensemble. En Suisse, par exemple, les prix sont fortement négociés en milieu hospitalier et strictement régulés en milieu ambulatoire, si bien que les études qui considèrent les coûts directs et indirects peuvent apporter des conclusions différentes en fonction du point de vue. Chaque étude prendra en compte des coûts et des bénéfices dans son domaine de responsabilités et ignorera les effets sur un autre domaine de son champ d'action, par exemple une analyse hospitalière de la liste de médicament ne tiendra pas compte des impacts sur la prescription ambulatoire.

Jönssen décrit 10 arguments en faveur d'une perspective sociétale, en montrant les avantages par rapport à une perspective payeur. Il conclut qu'une décision ne sera que meilleure si elle tient compte de tous les éléments du système de santé, au moyen d'une perspective sociétale. [220]

## 9.3 Outils d'analyse descriptives

L'analyse descriptive permet en général de décrire une population ou un sous-groupe de patients à un moment donné ou dans le temps. De nombreux outils d'analyses descriptifs simples permettent une bonne compréhension de la situation, tels que le taux, la prévalence, l'incidence, la proportion, le ratio et l'analyse des écarts. D'autres outils sont spécifiques aux médicaments, tels que la classification au moyen du code ATC et la DDD. Viennent ensuite les indicateurs de la qualité de la prescription qui

permettent de suivre la prescription dans le temps ou de comparer les services d'un hôpital par exemple.

### 9.3.1 Taux, prévalence, incidence

Le taux est le quotient de 2 nombres, avec au numérateur le nombre d'évènements observés sur un temps défini et au dénominateur la population dans laquelle les évènements se sont produits, tel que la mortalité.

*Équation 1 : taux*

$$\frac{A}{A + B} \quad \text{ou} \quad \frac{A + B}{A + B + C + D}$$

Le taux permet aussi de mesurer le risque de la maladie. La mesure du nombre de cas absolu est utile mais elle ne permet pas de remettre ce chiffre dans un contexte, pour ce faire il faudra le pondérer par la population exposée à ce moment, c'est la prévalence ou la photographie de la situation à un moment donné. C'est donc une proportion exprimée en pourcentage qui inclut les anciens et les nouveaux cas à un moment donné. L'incidence est un autre type de mesure de risque d'une maladie en prenant en considération uniquement des individus atteints de la maladie étudiée par rapport au nombre total d'individus présents dans la population étudiée au début de l'intervalle de temps donné.

### 9.3.2 Proportion

La proportion est le quotient de 2 nombres, le numérateur et le dénominateur seront de la même nature, telle que la répartition ou distribution de la consommation d'une classe de médicament ou le pourcentage d'isolats résistants ou sensibles par nombre de tests effectués. Il varie de 0 à 100%.

### 9.3.3 Ratio

Le ratio est un rapport de 2 nombres, dont le numérateur est non inclus dans le dénominateur, l'objectif sera donc de comparer des nombres des quantités de natures différentes, tel que le nombre le nombre de médecin par patient, ou le ratio homme/femme selon l'équation ci-dessous :

*Équation 2 : le ratio*

$$\frac{AA}{BBB}$$

L'odds ratio (OD) ou le rapport de cote va permettre de mesurer les risques relatifs de la maladie chez les sujets exposés (A,B) et les non-exposés (C,D), selon l'équation suivante :

Équation 3 : odds ratio

$$\frac{A \times B}{C \times D}$$

Le risque relatif (RR) permet de calculer le rapport des taux de la maladie chez les individus exposés (A,B) et non exposés (C,D), selon l'équation suivante :

Équation 4 : risque relatif

$$\frac{A}{A+B} \bigg/ \frac{D}{C+D}$$

### 9.3.4 Classification ATC

Le code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) développé par l'organisation mondiale de la santé (OMS) est l'outil de classification des médicaments le plus utilisé [221]. Cette classification regroupe les médicaments en 5 niveaux présentés ci-dessous avec l'exemple de l'oméprazole A-02-B-C-01 (Tableau 22) :

Tableau 22 : classification ATC, exemple de l'oméprazole

Niveau	Description du niveau	Code ATC	oméprazole
I	Groupe anatomique	A	Appareil digestif et métabolisme
II	Groupe thérapeutique	A02	Produits pour les affections liées à l'hyperacidité
III	Sous-groupe thérapeutique pharmacologique	A02B	Médicaments pour l'ulcère gastro-duodéal et le reflux gastro-oesophagien
IV	Sous-groupe chimique / thérapeutique pharmacologique	A02BC	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)
V	Sous-groupe substance chimique	A02BC01	oméprazole

Ce mode de classification est suffisant lorsque l'on analyse les données au niveau financier du fait que toutes les tailles d'emballages, dosages, formes galéniques et marque commerciale ont rarement une



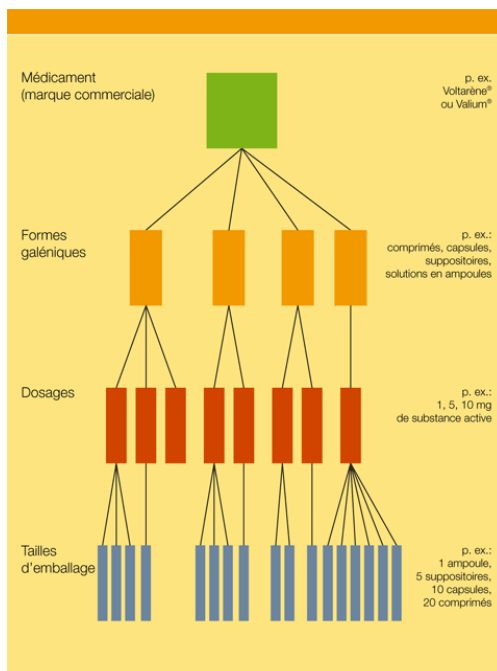
importance et sont tous cumulées en francs. Par contre, l'aspect financier d'une analyse ne permet pas d'étudier l'utilisation des médicaments dans les systèmes de santé, raison pour laquelle l'OMS a développé le concept de la DDD [221].

### 9.3.5 DDD : defined daily dose

Le *WHO Collaborating Center of Drug Statistics Methodology* a défini la DDD comme la dose moyenne journalière usuelle d'un traitement dans son indication principale pour un médicament administré à un adulte de 70 kg [221]. Cette dose journalière est issue d'un compromis international. Dans certains cas, il existe de bonnes raisons d'instaurer une pratique locale qui diffère de la norme internationale ; on parle alors de PDD (prescribed daily dose).

Cette méthodologie permet ainsi de regrouper toutes les tailles d'emballages, dosages, formes galéniques en fonction de la DDD (*Figure 32*) [11]. Pour reprendre notre exemple de l'oméprazole, cette méthodologie permet d'analyser les 170 références différentes disponibles en Suisse sous la forme d'une seule série.

Figure 32 : regroupement des médicaments [10]



La DDD totale, c'est à dire le nombre de doses journalières utilisées durant une période donnée, se calcule au moyen de l'équation suivante (*Équation 5*)

*Équation 5: calcul de la DDD totale*

$$\frac{\text{Nbr comprimés dans l'emballage} \times \text{dosage du comprimé} \times \text{Quantité livrée}}{\text{DDD de la forme galénique correspondante}}$$

Cette DDD totale doit être pondérée en fonction de la variation de l'activité médicale. De plus, le dénominateur sera différent si les données sont extraites d'un hôpital ou de l'ambulatorio. En milieu hospitalier il y a deux pondérations possibles. La plus courante est la journée d'hospitalisation qui est aussi un reflet du nombre de lits et de leur taux d'occupation:

*Équation 6 : DDD totale par journées d'hospitalisation*

$$\frac{\text{DDD totale} \times 100}{\text{Nombre journées d'hospitalisation}}$$

Une autre possibilité de pondérer une activité en hôpital est de considérer le nombre d'admissions, comme suit :

*Équation 7 : DDD totale par nombre d'admissions*

$$\frac{\text{DDD totale} \times 100}{\text{Nombre d'admissions}}$$

Le mieux est d'analyser les deux, l'avantage de la DDD totale par nombre d'admissions est de ne pas introduire la durée des séjours comme c'est le cas pour la pondération par journées d'hospitalisation [222].

En milieu ambulatorio la pondération de la DDD totale se calcule par 1'000 habitants au moyen de l'équation suivante:

*Équation 8 : DDD totale par 1000 habitants*

$$\frac{\text{DDD totale} \times 1000}{\text{Nombre d'assurés} \times \text{nombre jours de la période}}$$

Monnet et collaborateurs ont confirmé la pertinence de calculer le nombre de DDD par 1'000 habitants ou DID (defined daily dose per 1'000 inhabitants) en milieu ambulatoire. [223]

### 9.3.6 Indicateurs de la qualité de la prescription

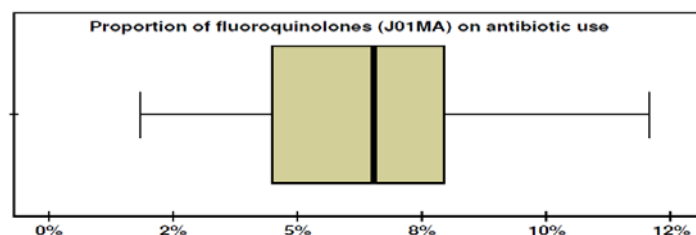
Bien que la prescription soit individuelle pour un patient donné, il n'en demeure pas moins que dans plusieurs classes thérapeutiques, il y a des choix thérapeutiques possibles et un consensus professionnel souvent présent, relayé par des guidelines basées sur l'évidence. [224] Le concept des indicateurs de la qualité de la prescription repose sur la comparaison de ce relatif consensus par classe de médicaments. [225] Il s'agit d'une fraction avec au numérateur la quantité en DDD d'un médicament ou d'un ensemble de médicaments non recommandés et au dénominateur la totalité de la quantité en DDD de la classe des médicaments analysée (*Équation 9*). L'indicateur est ensuite exprimé en pourcent, avec un score variant de 0% à 100%. 0% représente la situation idéale d'utilisation unique des médicaments recommandés et, à l'inverse, 100% signifie que seuls les médicaments ne figurant pas dans les recommandations sont utilisés. L'indicateur peut soit comparer la prescription par unité, service, département ou inter-hospitalier, soit être suivi dans le temps afin de mesurer son évolution.

*Équation 9 : indicateur de la qualité de la prescription*

$$\frac{\text{Consommation non guideline en DDD}}{\text{Consommation totale de la classe de médicaments en DDD}} \times 100$$

L'European Science Foundation (ESF) a proposé 24 indicateurs représentatifs de la qualité de la prescription des antibiotiques en milieu ambulatoire, avec comme format général la définition de chacun des indicateurs, l'objectif de santé public, l'équation mathématique qui permet de le calculer, le benchmarking avec les autres pays européens, les recommandations, les limites de la méthode et le ESAC boxplot de la prescription européenne en 2003 (*Figure 33*). [226]

Figure 33 : boxplot de la prescription ambulatoire des fluoroquinolones en Europe en 2003



Dans l'étude de Muijrs et coll. [227], un panel d'experts a considéré 34 indicateurs de la prescription comme étant représentatifs de la pratique médicale en milieu ambulatoire, sur 51 qui étaient proposés. Ceux-ci ont été calculés sous la forme d'une fraction, avec au numérateur la consommation du médicament recommandé et au dénominateur la consommation totale de la classe de médicament considérée. L'analyse des indicateurs de la prescription a montré que, pour 22 indicateurs, les pratiques médicales mesurées n'étaient pas optimales et pouvaient faire l'objet d'une action d'amélioration de la qualité de la prescription. Dans l'étude de Coenen et coll. [155], un panel d'experts composé de 27 experts de 15 pays européens différents a proposé 22 indicateurs de la prescription des antibiotiques en milieu ambulatoire, dont 12 ont été sélectionnés parce qu'ils permettent d'une part de décrire les pratiques médicales et d'autre part de définir la qualité de la prescription. Ces travaux se sont contentés de décrire la mise en place des indicateurs, mais l'impact d'actions d'amélioration sur l'évolution de la qualité de la prescription n'est pas abordé.

D'autres études ont analysé ponctuellement la qualité de la prescription au moyen de l'analyse des prescriptions, questionnaires, audits, etc. [228] [229]. Ces études sont généralement limitées à un domaine thérapeutique précis, dans le but de mesurer l'impact d'une action corrective, mais sans volonté de mise en place d'indicateurs au long cours.

## 9.4 Time series

### 9.4.1 Historique des séries chronologiques (« time-series »)

L'économétrie est une science issue de l'économie, des mathématiques et des statistiques, destinée à confronter un modèle économique à un ensemble de données. Historiquement, ces techniques apparaissent dans le domaine de l'astronomie en 1906 ("on the periodicity of sunspots"), puis en météorologie ("time-series regression of sea level on weather", 1968), en théorie du signal ("Noise in FM receivers", 1963), en biologie ("the autocorrelation curves of schizophrenic brain waves and the power spectrum", 1960). L'ère de l'informatique, l'arrivée de logiciels spécifiques sur le marché et le

développement de la méthode de Box et Jenkins dans les années 1970 ont contribué à une large utilisation des time series, que l'on nomme aussi les séries chronologiques ou les séries temporelles dans de nombreux domaines, tels que la finance, la météorologie, l'analyse de consommations ou plus généralement de tout ce qui est chiffrable et qui varie dans le temps.

### 9.4.2 Moindres carrés ordinaires (MCO)

Les moindres carrés ordinaires (MCO) est le nom technique d'une régression mathématique linéaire en statistiques.

Soit le modèle suivant supposant un lien entre les variables Y et X selon l'équation suivante:

*Équation 10 : moindre carré ordinaire*

$$y = a + bx + \varepsilon$$

Les hypothèses des MCO sont les suivantes :

- h0: l'équation, c'est à dire le modèle, est correcte
- h1: les aléas sont centrés (i.e. d'espérance nulle:  $E(\varepsilon_i) = 0$ )
- h2: les aléas ont la même dispersion ( $\text{var}(\varepsilon_i) = \sigma^2$ )
- h3: les aléas sont indépendants
- h4: les aléas sont normaux (ou gaussiens, et de loi:  $N(0, \sigma^2)$  du fait de h1 et h2)

Les hypothèses du modèle supposent que  $\varepsilon$  suit une loi normale  $N(0 ; \sigma^2)$ , centrée et d'écart-type  $\sigma$  et est indépendant, ce qui revient à dire qu'une erreur à un instant t n'a pas d'influence sur les erreurs suivantes, ce qui est rarement le cas dans les time series.

### 9.4.3 Time series

Les séries temporelles ou chronologiques ou time series sont une suite d'observations numériques  $Y_1, Y_2, \dots, Y_n$  prises à intervalles de temps réguliers, possédant donc un ordre chronologique. L'ordre est dans ce cas précis, le temps pouvant être exprimé en années, mois, semaines, jours, etc.

Les observations sont des données microéconomiques (vente d'une entreprise), macroéconomiques (PIB), financières (CAC en suisse), météorologiques, politiques, démographiques, médicales, etc., donc tout ce qui est chiffrable et qui varie dans le temps.

Dans ce type de modélisation, l'hypothèse h3 des MCO, à savoir l'indépendance des aléas est maintenant mise en doute. En effet, on est en présence d'un phénomène de « mémoire », les aléas n'étant pas le résultat d'un tirage aléatoire, les observations ne sont donc pas indépendantes et les statistiques usuelles des MCO ne peuvent pas être appliquées. Trois conséquences majeures peuvent être observées si cette hypothèse de l'indépendance des aléas n'est pas remplie. Tout d'abord l'estimation des coefficients de régression n'est pas correcte, de ce fait les prévisions fondées sur l'analyse de régression ne sont pas optimales et finalement les tests de significativité des coefficients usuels peuvent être invalides. [230]

C'est cette mémoire qui donne lieu à la dépendance de la série et est représenté par le modèle ARMA. Par conséquent, la régression linéaire est souvent dénommée la régression statique, et les modèles ARMA modèles comme la régression dynamique [231]. Des outils plus complexes que la régression simple sont donc indispensables pour modéliser une série temporelle. L'objectif de cette méthodologie est donc d'identifier la structure sous-jacente de la série, ce qui permettra de la transformer en une série de valeurs indépendantes.

#### **9.4.4 Modèles déterministes, stochastiques**

Les modèles sont de type déterministe lorsque les valeurs futures sont connues avec certitude et à tout instant, ils sont donc très simples. Par opposition les modèles stochastiques sont des modèles probabilistes dont la modélisation permet de gérer l'incertitude et le hasard.

## 10 Box-Jenkins

La méthode développée par Box et Jenkins dans les années 70 est un processus itératif essentiellement basé sur 5 étapes, résumées dans le *Tableau 23*.

*Tableau 23 : algorithme de Box-Jenkins [232]*

	Processus	Objectif
1	Analyse graphique	visualisation de la tendance, saisonnalité et variance, identification des outliers
2	Transformer les données en une série stationnaire	Différenciation, transformation logarithmique ou racine carrée, saisonnalité
3	Identification ARIMA(p,d,q)	analyse du corrélogramme (ACF, PACF)
4	Validation du modèle	Analyse des résidus
5	Prévisions	

Cette méthode structure l'analyse, parfois intuitive, en une méthodologie consistante, garantissant la fiabilité des résultats.

### 10.1 Analyse graphique

L'analyse graphique est fondamentale et doit impérativement précéder toute modélisation. Bien souvent elle permet d'identifier une tendance, une saisonnalité, un changement subit dans la série, un choc temporaire ou permanent, des valeurs atypiques (outliers), ou des changements de tendances. Elle permet donc non seulement de résumer une grande quantité d'information, mais surtout d'analyser les caractéristiques de l'évolution au cours du temps.

### 10.2 Transformation de la série

L'objectif de l'étape 2 consiste à transformer les séries non-stationnaires en des séries stationnaires avant la modélisation.

Le mot « stationnaire » vient du latin « stationarius », « qui est de garde », de « statio », « état d'immobilité, poste de garde ». Une série est qualifiée stationnaire si elle ne comporte ni tendance, ni saisonnalité et que sa variance est stabilisée, ce qui signifie que les paramètres tels que la moyenne, la

variance, l'autocorrélation restent constants au cours du temps. A priori, les séries temporelles de la vraie vie sont souvent non stationnaires. [233]

La stationnarité est une propriété de stabilité, la moyenne et la variance ne dépendent pas du temps  $t$  mais d'une constante selon les hypothèses suivantes :

- $E(y_t) = \mu$  : la moyenne est constante et indépendante du temps
- $\text{Var}(y_t) = \sigma^2$  : la variance est une constante et indépendante du temps
- $\text{Cov}(y_t, y_{t+k}) = E[(y_t - \mu)(y_{t+k} - \mu)] = \varnothing_k$  : la covariance est indépendante du temps

Pour transformer les séries non stationnaires en séries stationnaires, différentes transformations seront possibles en fonction de la caractéristique de la série.

- Si la série est non stationnaire à cause d'un changement structurel, il faut inclure une variable binaire (codée 0,1) qui modélisera le changement structurel. L'analyse graphique et historique permet d'identifier en général ce changement structurel de la série.
- Pour enlever une tendance, il faudra différencier la série au moyen de l'équation suivante :

$$\text{Équation 11 : enlever une tendance : } X_t = Y_t - Y_{t-1}$$

Cette transformation est aussi nommée intégration et correspond au I de ARIMA. Elle consiste à soustraire à chaque observation la valeur de la période précédente.

- Pour enlever une saisonnalité, il faudra prendre la série et sa différence correspondant à la saisonnalité, une saisonnalité annuelle sera obtenue au moyen de l'équation suivante :

$$\text{Équation 12 : enlever une saisonnalité annuelle : } X_t = Y_t - Y_{t-12}$$

Il est à noter que cette différenciation enlève un nombre de données à la série originale, soit 12 dans cette illustration.

- Pour stabiliser une variance il faudra prendre le logarithme de la série ou sa racine carrée selon l'équation suivante :

$$\text{Équation 13 : stabilisation de la variance : } X_t = \log(Y_t)$$

Si l'analyse graphique ne permet pas d'identifier une série non-stationnaire, le test de Dickey-Fuller permet de vérifier l'hypothèse de la non-stationnarité.



### 10.2.1 Test de Dickey-Fuller augmenté

Avant de commencer la modélisation ARMA, il faut s'assurer que la série soit effectivement stationnaire. Pour ce faire, le test de Dickey-Fuller teste une racine unitaire dans le processus.

*Équation 14 : équations et hypothèses de Dickey-Fuller*

$$\Delta Y_t = \delta Y_{t-1} + u_t \text{ équation sans constante et sans tendance}$$

$$\Delta Y_t = \alpha + \delta Y_{t-1} + u_t \text{ équation avec constante et sans tendance}$$

$$\Delta Y_t = \alpha + \beta T + \delta Y_{t-1} + u_t \text{ équation avec constante et avec tendance}$$

Avec l'hypothèse que

$$H_0: \delta=0 \text{ la série a une racine unitaire}$$

$$H_1: \delta \neq 0 \text{ la série n'a pas une racine unitaire}$$

Si  $t^* > ADF$  on ne rejette pas l'hypothèse, ce qui signifie que la série a une racine unitaire et n'est donc pas stationnaire. Si  $t^* < ADF$  on rejette l'hypothèse, ce qui signifie que la série est Stationnaire.

## 10.3 Identification du modèle ARMA

L'objectif de l'étape 3 est l'identification des coefficients des modèles ARMA(p,q). Pour ce faire, il faudra identifier le processus de la série AR, MA ou ARMA au moyen des fonctions d'autocorrélation, d'autocorrélation partielle et du corrélogramme.

Box-Jenkins ont proposé deux différentes typologies de modèles ARMA selon le processus de la série. La structure d'auto-corrélation d'un processus est une caractéristique majeure. Elle est le reflet de la *mémoire* du processus, c'est à dire de comment les valeurs sont corrélées (la valeur de l'une influence la valeur de l'autre), en fonction de leur écart.

### 10.3.1 Modèle AR : autorégressif

Le modèle autorégressif AR(p), comme son nom l'indique, est caractérisé par une combinaison linéaire des observations précédentes et d'une composante aléatoire (*Equation 15*). La série est donc expliquée par ses valeurs passées plutôt que par d'autres variables.

Équation 15 : modèle AR(p)

$$\text{AR}(1) : Y_t = \Phi_1 Y_{t-1} + \varepsilon_t$$

$$\text{AR}(p) : Y_t = \Phi_1 Y_{t-1} + \Phi_2 Y_{t-2} + \dots + \Phi_p Y_{t-p} + \varepsilon_t$$

Avec une erreur  $\varepsilon_t$  et un aléa gaussien  $ii(0, \sigma^2)$  et un coefficient pouvant être positif ou négatif  $\Phi$ . La série est stationnaire si  $|\Phi| < 1$ .

### 10.3.2 Modèle MA : moving average ou moyenne mobile

Le modèle moving average MA(p), comme son nom l'indique, est caractérisé par une combinaison linéaire des erreurs aléatoires précédentes et d'une composante aléatoire (Equation 16). La série est donc expliquée par ses erreurs passées.

Équation 16 : modèle MA(p)

$$\text{MA}(1) : Y_t = \varepsilon_t - \theta_1 \varepsilon_{t-1}$$

$$\text{MA}(p) : Y_t = \varepsilon_t - \theta_1 \varepsilon_{t-1} - \theta_2 \varepsilon_{t-2} - \dots - \theta_p \varepsilon_t$$

Avec une erreur  $\varepsilon_t$  et un aléa gaussien  $ii(0, \sigma^2)$  et un coefficient pouvant être positif ou négatif  $\theta$ . La série est dite invertible si  $|\theta| < 1$ .

### 10.3.3 Modèle ARMA

Le modèle ARMA(p,q) est une addition du processus AR d'ordre p et MA d'ordre q. Il s'écrit donc ainsi:

Équation 17 : modèle ARMA(p,q)

$$Y_t = \Phi_1 Y_{t-1} + \Phi_2 Y_{t-2} + \dots + \Phi_p Y_{t-p} - \theta_1 \varepsilon_{t-1} - \theta_2 \varepsilon_{t-2} - \dots - \theta_p \varepsilon_{t-p} + \varepsilon_t$$

### 10.3.4 FAC & FACP

La caractéristique principale des séries temporelles est de ne pas avoir une série de données indépendantes. La corrélation est un moyen de mesurer ce défaut d'indépendance. La fonction d'autocorrélation (FAC ou ACF) est la corrélation entre un terme et le  $i$ -ième terme précédent.

La fonction d'autocorrélation partielle (FACP ou PACF) est un estimateur des coefficients d'un modèle AR(infini).

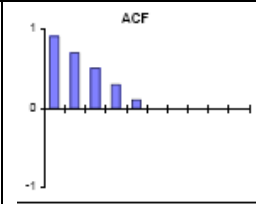
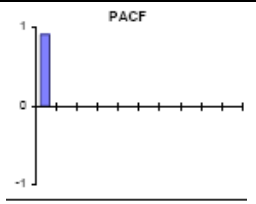
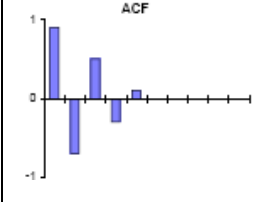
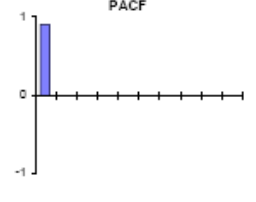
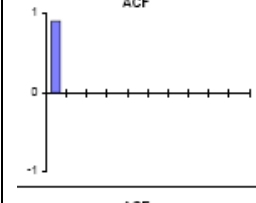
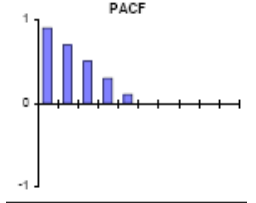
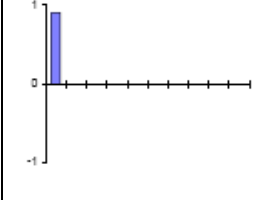
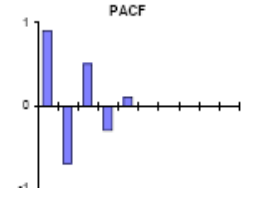
### 10.3.5 Corrélogramme

Le corrélogramme est une représentation graphique du coefficient d'autocorrélation.

Comme le montre le *Tableau 24*, le FAC du processus AR(1) correspond à une décroissance exponentielle ( $\beta_1 > 0$ ) ou une sinusoïdale amortie ( $\beta_1 < 0$ ), alors que le PACF a un pic significatif pour le premier retard et les autres coefficients sont nuls pour des retards  $> 1$ . Plus généralement, le FAC d'un processus AR( $p$ ) se reconnaît par une décroissance exponentielle et/ou sinusoïdale, alors que le FACP montre des pics significatifs pour les  $p$  premiers retards, les autres coefficients sont nuls pour des retards  $> p$ .

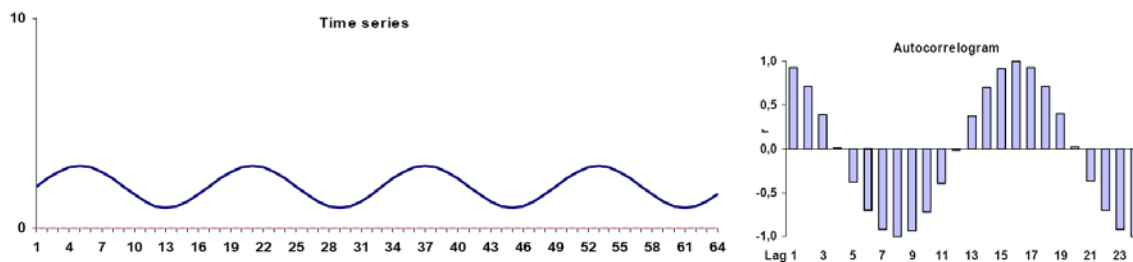
Le FAC d'un processus MA(1) montre un pic significatif pour le premier retard et les autres coefficients sont nuls pour des retards  $> 1$ , alors que le FACP une décroissance exponentielle ( $\alpha_1 > 0$ ) ou une sinusoïdale amortie ( $\alpha_1 < 0$ ). Plus généralement, le FAC d'un processus MA( $q$ ) se reconnaît par des pics significatifs pour les  $q$  premiers retards, les autres coefficients sont nuls pour des retards  $> q$ , alors que le FACP présente une décroissance exponentielle et/ou sinusoïdale.

Tableau 24 : Tableau des propriétés des fonctions d'autocorrélation simple (FAC) et partielle (FACP) et corrélogrammes: [234]

Processus	FAC	FACP
AR(1)		
		
MA(1)		
		

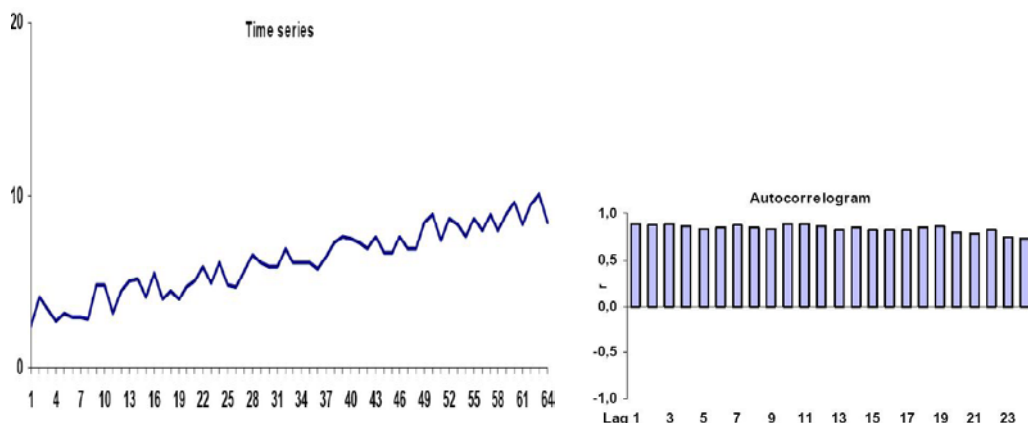
La Figure 34 montre un exemple d'un graphique et du corrélogramme correspondant d'une série présentant une saisonnalité.

Figure 34 : corrélogramme d'une série avec saisonnalité [234]



La *Figure 35* montre un exemple d'un graphique et du corrélogramme correspondant d'une série présentant une tendance.

*Figure 35 : corrélogramme d'une série avec tendance [234]*



### 10.3.6 Durbin & Watson

Le Test de Durbin & Watson permet d'identifier l'autocorrélation d'ordre 1 uniquement. Ainsi, une valeur proche de zéro indique une autocorrélation positive, les valeurs situées autour de 2 montrent une absence d'autocorrélation et si l'on s'approche de 4, il existe une autocorrélation négative. Wagner, tout comme Ansari et collaborateurs ont utilisé ce test pour valider ou non la présence d'une autocorrélation dans la série. Il est important dès lors de souligner que ce test ne permet pas d'identifier des autocorrélations différentes d'ordre 1, pouvant mener à de fausses conclusions [235] [127].

## 10.4 Validation du modèle

Le modèle est validé si plusieurs conditions sont réunies. La première consiste à vérifier que les paramètres sont statistiquement significatifs à une p valeur de 0.05. Les coefficients non significatifs sont éliminés du modèle.

Si tous les paramètres du modèles sont statistiquement significatifs, il reste à vérifier que les résidus suivent un processus de bruits blancs, ceci signifie que les résidus entre les valeurs observées et les valeurs estimées par le modèle se comportent comme un bruit blanc, il n'y a alors plus de structure à modéliser. Le concept du bruit blanc a été déterminé par analogie à la lumière blanche qui est une lumière composée l'ensemble de toutes les couleurs différentes. Le bruit blanc est donc est bruit

composé de toutes les fréquences de sons différents. En statistique le bruit blanc correspond à un processus décorrélé, sans aucune structure et donc composé de valeurs indépendantes.

L'analyse de FAC et PFAC sur la série des résidus permet de vérifier qu'il n'y a pas d'autocorrélation ou autocorrélation partielle. Le test de Ljung-Box ou test de « porte-manteau » permet d'évaluer la corrélation existant entre les résidus, il évalue les tests d'adéquation globale du modèle.

Lorsque plusieurs modèles sont retenus, ce qui est fréquent, l'étape de validation doit se poursuivre par une comparaison des qualités des différents modèles, au moyen du critère d'Akaike ou Akaike Information Criteria (AIC). Le critère Akaike est un critère d'ajustement du modèle basé sur la vraisemblance et tenant compte du nombre de paramètres estimés, ainsi le plus petit coefficient d'Akaike correspondra au meilleur des modèles.

Un des principes importants est celui de la parcimonie, ou de la minimisation du nombre de paramètres. Ainsi, le moins, c'est le mieux.

## 10.5 Prévisions

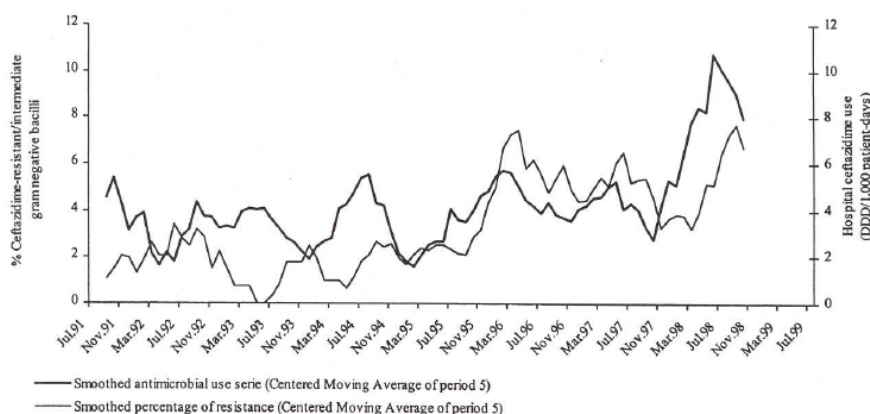
L'objectif de l'étape 5 consiste à réaliser la prévision. Si le modèle est robuste, il prédira les données de façon précise et fiable. Pour vérifier, il suffit de couper la série quelques points avant la dernière valeur, de réaliser une prévision et de s'assurer que les données réelles sont comprises entre l'intervalle de confiance calculé.

## 11 Outils d'analyse explicatif : modèles de transfert

Dans un modèle de transfert, l'analyse de données rétrospective n'a pas comme objectif de définir l'efficacité d'une thérapeutique, mais elle va chercher à expliquer les données de la vraie vie. Elles permettent en outre de qualifier l'effet : immédiat ou retardé, brusque ou progressif, durable ou temporaire au moyen des séries chronologiques. Dans le domaine de la médecine, ces méthodes ont été notamment appliquées pour identifier un lien temporel entre la consommation des antibiotiques et la résistance.

Les pionniers à avoir modélisé la relation stochastique entre la résistance et la consommation d'antibiotiques au moyen des modèles de transfert sont les travaux de José-Maria Lopez-Lozano et Dominique Monnet. [236] Ils ont montré un lien entre la consommation de ceftazidime en DDD/1'000 jours-patients et la résistance de bacilles Gram négatif résistants à la ceftazidime (*E. coli* 46.5%, *P.aeruginosa* 9.9%, *Proteus* spp. 7.9%, *Salmonella* spp. 6.9%, *Klebsiella* spp. 6.7%, *Enterobacter* spp. 5.1% et divers autres bacilles Gram négatif 17%).

Figure 36 : moyenne mobile (5 mois) du pourcentage des bacilles Gram négatifs résistants à la ceftazidime et la consommation de ceftazidime en DDD/1'000 jours-patients. [206]



Le modèle proposé vise à aider les infectiologues et le contrôle de l'infection à mesurer les conséquences d'une consommation de certains antibiotiques, l'effectif du corps médical, le taux d'occupation ou tout autre action sur la résistance.

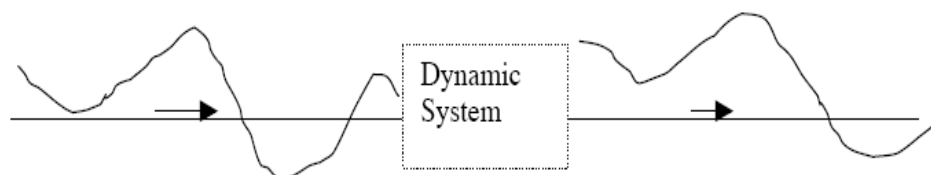
Dans l'analyse de données temporelles de consommations d'antibiotiques et de résistance bactérienne, il est intuitivement compréhensible que les observations ne sont pas indépendantes. D'une part, les patients ne changent pas d'hôpital à la fin du mois, les médecins non plus et d'autre part la résistance observée est probablement liée à la résistance observée le mois précédent, un taux élevé de résistance impliquera un taux élevé le mois suivant. Cette mesure écologique est stochastique ou probabiliste du fait qu'elle est liée à plusieurs causes variables, comme la consommation des antibiotiques, la transmission d'un patient à un autre liée à l'hygiène hospitalière ou la probabilité mutagène de la bactérie. [236] C'est la raison pour laquelle il est approprié de modéliser la résistance au moyen d'un modèle stochastique, comme celui de la fonction de transfert.

## 11.1 Méthodologie

La fonction de transfert est similaire aux modèles ARIMA, mais adaptée à des analyses multivariées, par l'ajout d'autres variables explicatives ou exogènes. De plus, un modèle d'intervention est un modèle de transfert particulier qui permet de mesurer l'efficacité d'une intervention. [233]

Le schéma du modèle de transfert est décrit dans la *Figure 37*.

*Figure 37 : Modèle de transfert [233]*



Nous supposons qu'il existe des observations  $X_t$  et  $Y_t$  sous la forme d'une fonction d'entrée  $X_t$  et d'une fonction de sortie  $Y_t$  évoluant dans un système dynamique.  $Y_t$  est dès lors une agrégation de plusieurs fonctions d'entrée  $X_t$  selon l'équation suivante :  $Y_t = v_0 X_{1t} + v_1 X_{1(t-1)} + v_2 X_{2t} + v_3 X_{2(t-1)} + \dots + \varepsilon_t$ . Comme les observations ne sont probablement pas indépendantes, il est alors raisonnable de penser qu'un terme ARMA doit être ajouté à l'équation, qui devient donc (*Équation 18*):

*Équation 18 : Modèle de transfert*

$$Y_t = \delta_1 Y_{t-1} + \delta_2 Y_{t-2} + \dots + v_0 X_{1t} + v_1 X_{1(t-1)} + v_2 X_{2t} + v_3 X_{2(t-1)} + \dots + \varepsilon_t$$



Les variables explicatives  $X_t$  ou exogènes sont la consommation des antibiotiques, la consommation de solutions hydro-alcoolique ou une intervention, la variable exogène à expliquer  $Y_t$  sera la résistance comme le MRSA ou l'BLSE.

### 11.1.1 Etapes de la modélisation

Les étapes de la modélisation de la régression dynamique selon la méthode de Pankratz sont les suivantes: [237]

- 1) modéliser la résistance au moyen de la méthode de Box-Jenkins
- 2) estimer directement la fonction de transfert avec les variables explicatives à différents lag, en général de 0 à 5 et un terme AR(1)
- 3) éliminer les lag non significatifs et les hypothèses non retenues
- 4) réajuster le modèle de transfert si nécessaire
- 5) examiner les résidus, s'ils sont du bruit blanc, le modèle est validé

S'il y a plusieurs modèles le critère Akaike permettra de les prioriser.

Dans ce contexte,  $R^2$  explique le pourcentage de la variance de la série dans le temps. Les modèles de transfert permettent aussi de modéliser une intervention, la variable explicative prendra la valeur binaire, 0 avant l'intervention et 1 après.

### 11.1.2 Calcul des coefficients

Les coefficients peuvent être analysés au moyen de l'élasticité. Ce concept permet de mesurer la variation de la consommation des antibiotiques sur la résistance et de comparer différentes analyses. [192, 238] L'élasticité « dose-réponse » permet de calculer la conséquence d'une augmentation de 1% de la consommation des antibiotiques sur la variation de la résistance, par exemple « une augmentation de 1% de la consommation de la ciprofloxacine va augmenter le pourcentage de variation de la probabilité de la résistance du *C. difficile* de 1% ». [239]

L'élasticité d'un modèle dont les séries n'ont pas été modifiées se calcule au moyen de la formule suivante : [238]

*Équation 19 : calcul de l'élasticité pour une modèle sans transformation*

$$E_{\text{résist.}} = \frac{\Delta \text{résist. (Q)}}{\Delta Q} \times \frac{Q}{\text{résist. (Q)}}$$

Avec

résist. (Q) : c'est l'incidence de la résistance qui dépend de l'usage des antibiotiques Q

Q : la consommation des antibiotiques

$\Delta$ résist (Q) /  $\Delta$ Q : le coefficient du modèle

Pour mesurer les coefficients en dose-réponse dans un modèle sans transformation, il faut donc multiplier le coefficient du modèle à l'incidence de la résistance et le pondérer à la consommation moyenne de l'antibiotique correspondant au coefficient du modèle sur la période. [238]

L'élasticité d'un modèle dont les séries ont été transformées au moyen du logarithme naturel se calcule au moyen de la formule suivante :

*Équation 20 : calcul de l'élasticité pour une modèle dont les séries ont été transformées au moyen du logarithme naturel :*

$$E \text{ résist.} = \frac{\log \text{résist. (Q)}}{\log Q}$$

Dans ce cas, le coefficient du modèle donne directement la relation « dose-réponse ».

Il n'est pas possible de calculer l'élasticité dont un modèle a été transformé au moyen d'une différenciation.

### 11.1.3 Limites des modèles de transfert

Toutes les modélisations ont des limites qu'il convient de bien comprendre. Box et Draper résumant particulièrement bien cette situation: *“Remember that all models are wrong; the practical question is how wrong do they have to be to not be useful”*. [240]

Shardell et collaborateurs comparent les avantages et les limites des différentes méthodes. [241] Les modèles ARIMA nécessitent d'apprendre une méthodologie complexe et une évaluation attentive, même si les outils informatiques sont à disposition dans le commerce. En revanche, ils sont très robustes et permettent de modéliser toutes sortes de situations. Pour capturer la saisonnalité et la complexité des corrélations et autocorrélations au moyen du modèle ARIMA, un minimum de 50 points est nécessaire, ce qui signifie qu'il faut un minimum de 4 années rétrospectives. [241]

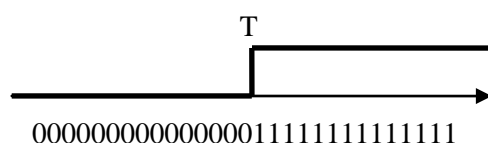
## 12 Outils d'analyse évaluatif : séries chronologiques interrompues

Les études quasi expérimentales de type « avant-après », « ici-ailleurs » permettent d'évaluer une intervention. Un des intérêts de cette méthode est qu'elle ne nécessite pas de groupe contrôle, en effet, le segment pré-intervention peut servir de contrôle au segment post-intervention. [242] [243]

Un modèle d'intervention ou série chronologique interrompue permet de séparer deux périodes au moyen d'une variable binaire codée 0 et 1, nommée « *dummy* » et donc de modéliser un changement de moyenne au sein d'une série chronologique. [233]

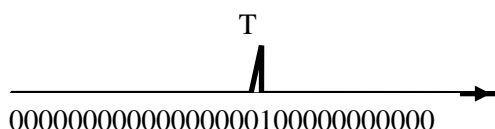
Il existe plusieurs modélisations d'une intervention. Le plus simple des modèles d'intervention est celui qui produit une réponse immédiate et durable, représenté selon la *Figure 38*. Dans cette modélisation la variable prend la valeur de 0 avant et 1 après l'intervention T.

*Figure 38 : modélisation d'une intervention durable dans le temps*



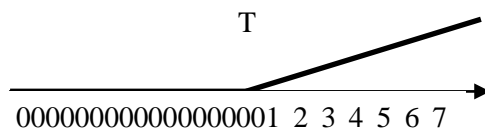
Si une intervention est ponctuelle, la variable prendra alors la valeur de 1 au temps T et 0 avant et après le temps T, selon la *Figure 39*.

*Figure 39 : modélisation d'une intervention ponctuelle*



Si une intervention occasionne un changement de pente après l'intervention, la variable prendra la valeur de 0 avant et une progression linéaire après T, selon la *Figure 40*.

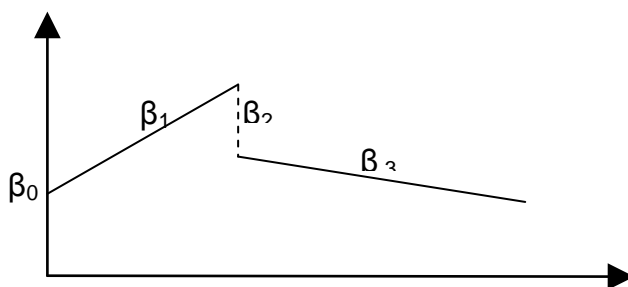
Figure 40 : modélisation d'une intervention avec un changement de pente



Des modèles plus complexes tiennent compte d'un décalage (lag) dans le temps.

Les modèles de séries chronologiques interrompues, ou régressions segmentées interrompues, permettent de définir en des termes statistiques, dans quelle mesure une intervention impacte sur les observations de manière immédiate et dans le temps (Figure 41). Le modèle permet donc d'évaluer des changements de niveau immédiatement après l'intervention ou des changements de pente entre les segments pré- et post-intervention. La méthodologie employée est plus précisément décrite dans l'article de Ansari et collaborateurs [127]. Cette méthodologie a été utilisée par d'autres équipes souhaitant mettre en évidence l'effet d'une intervention. [235] [244]

Figure 41: série chronologique interrompue



La série chronologique interrompue peut être modélisée de la manière suivante :

Équation 21 : équation de la série chronologique interrompue

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 \times \text{temps} + \beta_2 \times \text{intervention} + \beta_3 \times \text{temps après intervention} + \varepsilon_t$$

Avec

**Temps** : variable indiquant le temps en mois à un temps  $t$  depuis le début de la période d'observation.

**Intervention** : dummy variable codée 0 avant la date d'intervention et 1 par la suite.

**Temps après intervention** : variable égale au nombre de mois après l'intervention au temps  $t$ .

$\beta_0$  correspond à l'intercept.

$\beta_1$  estime la pente avant intervention.

$\beta_2$  estime le changement de niveau dû à l'intervention.

$\beta_3$  estime le changement de pente après intervention.

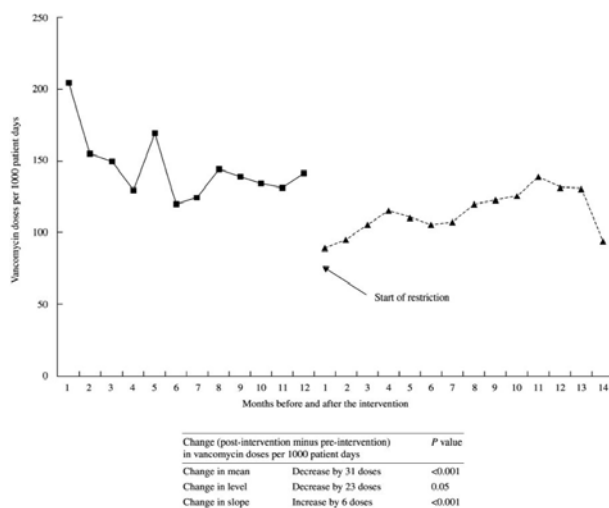
Ainsi la pente après l'intervention est estimée par l'addition de  $\beta_1$  et  $\beta_3$ .

$\varepsilon_t$  : une variable aléatoire

La variable aléatoire  $\varepsilon_t$  sera modélisée au moyen des modèles ARIMA pour transformer la série en une série de données indépendantes.

La revue de la littérature en 2003 de Ramsay et collaborateurs sur les modélisations d'interventions a montré que le choix de l'analyse est crucial et a conduit à rejeter 70% des 306 publications [245]. Les raisons étaient diverses, comme de n'avoir pas un nombre suffisant de points avant ou après l'intervention (24%), ou alors d'utiliser le t-test (test de la moyenne) conduisant à une sous-estimation de l'intervention comme l'illustre la *Figure 42*.

Figure 42 : sous-estimation de l'intervention par une analyse de la moyenne [245]



L'analyse de l'intervention au moyen de la moyenne montre une baisse de 31 doses de vancomycine pour 1000 jours patients après la mise en place d'une restriction d'utilisation, alors qu'au moyen des séries chronologiques interrompues, il y a un changement de niveau de 23 doses au moment de la restriction puis une augmentation de la pente de 6 doses de vancomycine pour 1000 jours patients.

## 13 Synthèse

Avec son système de santé performant, une espérance de vie qui défie celle du Japon, la Suisse a vu son espérance de vie augmenter de 10.8 ans entre 1960 et 2008. [246] [14] Cette réalité a aussi un prix, comme celui d'avoir des dépenses de la santé en proportion du PIB par habitant des plus élevées, tout comme la participation des fonds privés. Pour maintenir ce niveau, tout en intégrant des dépenses de santé qui augmentent de plus en plus rapidement, alors que nos politiciens prévoient un doublement du nombre d'octogénaires d'ici 2030 à Genève (de 18'000 personnes en 2010 à 37'000 en 2030), il faudra rechercher l'efficacité dans nos décisions pour optimiser nos ressources. [247]

Antoine de Saint-Exupéry écrivait « Pour ce qui est de l'avenir, il ne s'agit pas de le prévoir, mais de le rendre possible ». Rendre demain possible dans notre contexte est un défi majeur qui s'articule aujourd'hui autour de plusieurs axes: mesure de l'évidence, électroniques, méthodologiques, de communications, choix de la perspective et humain. La célèbre roue de Deming qui caractérise les étapes de l'amélioration de la qualité (Plan, Do, Check, Act) s'applique donc aussi en pharmacoéconomie, inévitablement il faudra perpétuellement recommencer.

Le premier défi est certainement la mesure de l'évidence. Les études cliniques doivent être robustes et ne comporter pas de biais majeur, lacune scientifique, manipulation des données ou publication sélective des résultats. [104] Puis il s'agit de mesurer l'efficacité dans la vraie vie. Avec l'ère de l'informatique il existe des milliards de données électroniques, hélas de nombreuses ne sont pas exploitées ou exploitables. L'accessibilité des données est un incontournable de la mesure, qu'elles soient agrégées ou par patient, contenant dans le meilleur des mondes des données cliniques de qualité. Encore faudra-t-il alors s'accorder des données cliniques attendues par type de pathologie.

Cette étape franchie, il faudra surmonter des défis méthodologiques, mesurer juste, utiliser des outils robustes permettant de répondre à des questions de la vraie vie de plus en plus complexes. Puis il faudra communiquer les décisions sous la forme d'outil d'aide à la décision comme les alertes et mesurer leur impact. Pour gagner en efficacité notre système de santé doit adopter une perspective sociétale et avoir une vision large de nos ressources, pas seulement financières, mais aussi considérer aussi le médicament comme une précieuse ressource. Finalement, « last but not least », le défi humain est un incontournable, travailler en réseau, échanger, savoir perdre pour mieux gagner, adopter une vision commune, associer des compétences complémentaires et pluridisciplinaires, savoir être, savoir faire et le faire savoir.

En conclusion, il ne s'agit donc pas de dépenser moins, mais dépenser mieux.

## 14 Bibliographie

1. D. Aujesky, J., Cornuz, *Physiopathologie, observations cliniques et essais cliniques randomisés: quelle compréhension?* Médecine & Hygiène, 2004. **62**: p. 2359-62.
2. ANAES, *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*. ANAES. 2000: ed Paris.
3. Pilet, F., *Patient based medicine: une évidence!* Médecine & Hygiène, 2004. **62**: p. 2354-8.
4. Juurlink, D.N., et al., *Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study*. N Engl J Med, 2004. **351**(6): p. 543-51.
5. Montastruc, J.-L., *Les cinq "trop" des essais cliniques: plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous*. La Revue Prescrire, 2006. **Tome 26, No 273**: p. 471.
6. J. Cornuz, T.B., *Evidence-based medicine: nécessaire, mais pas suffisant*. Médecine & Hygiène, 2004. **62**: p. 2339-40.
7. Wasserfallen, J.B., *L'allocation des ressources de santé devrait-elle être evidence-based?* 2004. **62**: p. 2367-71.
8. Annemans, L., *L'économie de la santé pour non économistes*. 2008: Academia press.
9. M. Drummond, B.O.B., G. Stoddart, G. Torrance, *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. 1997, Economica.
10. Mooser, F. and M. Schumacher, *Médicoordination interopérabilité entre hôpitaux et acteurs médicaux*. 2009, IV congrès du secrétariat international des infirmières et infirmiers de l'espace francophone (SIDIIEF).
11. Interpharma, *Le marché du médicament en Suisse*. 2008.
12. [www.oecd.org](http://www.oecd.org). [accédé en juillet 2010]
13. Wolff, H., et al., *[Social inequalities and health: experiences of a mobile health care unit in Geneva]*. Rev Med Suisse, 2005. **1**(34): p. 2218-22.
14. OECD, *Health care systems: Getting more value for money*. OECD Economics Department Policy Notes, , 2010. **No. 2**.
15. [www.interpharma.ch](http://www.interpharma.ch). [accédé en juillet 2010].
16. [www.gsf.berne.ch](http://www.gsf.berne.ch). [accédé en juillet 2010].
17. Interpharma, *Santé publique en Suisse*. 2009.
18. Mariethoz E. and M. M., *Nouvelles technologies de l'information comme outil d'empowerment en matière de santé: Mythe, promesse ou réalité*. Médecine & Hygiène, 2001. **vol. 59**(no2361): p. pp. 1858-1860.

19. Gervaix, A., et al., *Paediatricians' perception of antibiotic use in children in two large Swiss cities*. *Int J Antimicrob Agents*, 2007. **30**(3): p. 281-3.
20. [www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch). [accédé en juillet 2010]
21. LAmal, *art 52a*. 2001.
22. McDowell, S.E., H.S. Ferner, and R.E. Ferner, *The pathophysiology of medication errors: how and where they arise*. *Br J Clin Pharmacol*, 2009. **67**(6): p. 605-13.
23. Bates, D.W., *Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be?* *Jama*, 1998. **279**(15): p. 1216-7.
24. Tissot, E., et al., [*Incomplete prescription: a potential medication error*]. *Presse Med*, 1999. **28**(12): p. 625-8.
25. Allery, L.A., P.A. Owen, and M.R. Robling, *Why general practitioners and consultants change their clinical practice: a critical incident study*. *Bmj*, 1997. **314**(7084): p. 870-4.
26. Cabana, M.D., et al., *Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement*. *Jama*, 1999. **282**(15): p. 1458-65.
27. Grol, R. and J. Grimshaw, *From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care*. *Lancet*, 2003. **362**(9391): p. 1225-30.
28. Grimshaw, J.M., et al., *Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies*. *Health Technol Assess*, 2004. **8**(6): p. iii-iv, 1-72.
29. Edgar, T., S.D. Boyd, and M.J. Palame, *Sustainability for behaviour change in the fight against antibiotic resistance: a social marketing framework*. *J Antimicrob Chemother*, 2009. **63**(2): p. 230-7.
30. Solberg, L.I., G. Mosser, and S. McDonald, *The three faces of performance measurement: improvement, accountability, and research*. *Jt Comm J Qual Improv*, 1997. **23**(3): p. 135-47.
31. Fischer, M.A., et al., *Effect of electronic prescribing with formulary decision support on medication use and cost*. *Arch Intern Med*, 2008. **168**(22): p. 2433-9.
32. Amarasingham, R., et al., *Clinical information technologies and inpatient outcomes: a multiple hospital study*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(2): p. 108-14.
33. Garg, A.X., et al., *Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review*. *Jama*, 2005. **293**(10): p. 1223-38.
34. Ljungberg, C., A.K. Lindblad, and M.P. Tully, *Hospital doctors' views of factors influencing their prescribing*. *J Eval Clin Pract*, 2007. **13**(5): p. 765-71.
35. Pulcini, C., et al., *Factors associated with adherence to infectious diseases advice in two intensive care units*. *J Antimicrob Chemother*, 2006. **57**(3): p. 546-50.
36. Munos, B., *Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation*. *Nat Rev Drug Discov*, 2009. **8**(12): p. 959-68.
37. Cohen, F.J., *Macro trends in pharmaceutical innovation*. *Nat Rev Drug Discov*, 2005. **4**(1): p. 78-84.



38. Grandfils, N., V. Paris, and C. Sermet, *Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques: quelles stratégies pour quels effets?*, in *Institut de recherche et documentation en économie de santé*. 2004, 84.
39. Bonnabry, P., O. Chevallay, and P. Pugnale, *Les médicaments génériques: mythes et réalités*. 2006: Sandoz.
40. *Politique industrielle ou santé publique: l'écart se creuse*. La Revue Prescrire. Vol. 24. 2004. 139-48.
41. Pharma-Flash (2009) *Clopidogrel et inhibiteurs de la pompe à protons: danger d'interactions?* **Volume**, 9-12
42. Kotler, P., B. Dubois, and D. Manceau, *Le Marketing Management*. 11ème édition ed. 2004, France: Pearson Education France.
43. D. Socolar and A. Sager, *Pharmaceutical Marketing and Research Spending: The Evidence Does Not Support PhRMA's Claims*. 2001: American Public Health Association Annual Meeting, Atlanta, Georgia.
44. Swissmedic, *Critères de délimitation entre médicaments, denrées alimentaires et objets usuels*. 1.05.2009.
45. Lexchin, J., et al., *Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review*. *Bmj*, 2003. **326**(7400): p. 1167-70.
46. Interpharma, *Marché et politique: évaluation des prestations de santé*. 2010.
47. [www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch), *Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT)* 15 décembre 2000.
48. Moynihan, R., *Drug company sponsorship of education could be replaced at a fraction of its cost*. *Bmj*, 2003. **326**(7400): p. 1163.
49. Vernaz-Hegi, N., et al., *Benchmarking des listes de médicaments en Suisse*, in *Congrès GSASA Bienne, 22-24 novembre 2006*.
50. Campbell, E.G., et al., *A national survey of physician-industry relationships*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(17): p. 1742-50.
51. Sigworth, S.K., M.D. Nettleman, and G.M. Cohen, *Pharmaceutical branding of resident physicians*. *Jama*, 2001. **286**(9): p. 1024-5.
52. Chew, L.D., et al., *A physician survey of the effect of drug sample availability on physicians' behavior*. *J Gen Intern Med*, 2000. **15**(7): p. 478-83.
53. Orłowski, J.P. and L. Wateska, *The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There's no such thing as a free lunch*. *Chest*, 1992. **102**(1): p. 270-3.
54. Wilkes, M.S., B.H. Doblin, and M.F. Shapiro, *Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts' assessments*. *Ann Intern Med*, 1992. **116**(11): p. 912-9.

55. Fonzo-Christe, C., F. Herrmann, and P. Bonnabry, *Quality assessment of the visits of pharmaceutical company representatives to hospital pharmacists*. Swiss Med Wkly, 2005. **135**(45-46): p. 666-73.
56. *Guide médicaments et internet*. 2008, Swissmedic.
57. *Augmentation massive des importations illégales de médicaments*. 2008, Statistiques Swissmedic.
58. *Nouvelle augmentation massive des importations illégales de médicaments*. 2009, Statistiques Swissmedic.
59. Chong, C.R. and D.J. Sullivan, Jr., *New uses for old drugs*. Nature, 2007. **448**(7154): p. 645-6.
60. Hughes, D.A. and R.E. Ferner, *New drugs for old: disinvestment and NICE*. Bmj. **340**: p. c572.
61. Agranat, I.I. and H. Caner, *Intellectual property and chirality of drugs*. Drug Discov Today, 1999. **4**(7): p. 313-321.
62. Tucker, G.T., *Chiral switches*. Lancet, 2000. **355**(9209): p. 1085-7.
63. Caldwell, J. and I.W. Wainer, *Stereochemistry: definitions and a note on nomenclature*. Hum Psychopharmacol, 2001. **16**(S2): p. S105-S107.
64. Caldwell, J., *Do single enantiomers have something special to offer?* Hum Psychopharmacol, 2001. **16**(S2): p. S67-S71.
65. Somogyi A., B.F., Foster D, *Inside the isomers: the tale of chiral switches*. Australian Prescriber, 2004. **27**(2): p. 47-49.
66. Hutt, A.J. and J. Caldwell, *The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids--a novel route with pharmacological consequences*. J Pharm Pharmacol, 1983. **35**(11): p. 693-704.
67. Astra-Zeneca, Nexium, and Antra, *Compendium Suisse des Médicaments*. 2009.
68. *Esomeprazole (Nexium)*. The Medical Letter, 2001. **43**(1103): p. 36-7.
69. Richter, J.E., et al., *Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(3): p. 656-65.
70. *Oméprazole, ésomeprazole et autres stéréoisomères*. The Medical Letter. Edition française, 2003. **25**: p. 63.
71. Spencer, C.M. and D. Faulds, *Esomeprazole*. Drugs, 2000. **60**(2): p. 321-9; discussion 330-1.
72. Lind, T., et al., *Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole In patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14**(7): p. 861-7.
73. Kahrilas, P.J., et al., *Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14**(10): p. 1249-58.

74. Johnson, D.A., et al., *Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(1): p. 27-34.
75. Vakil, N.B., et al., *The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety*. Aliment Pharmacol Ther, 2001. **15**(7): p. 927-35.
76. *Esoméprazole, un isomère de l'oméprazole, sans progrès thérapeutique*. Vol. 22 (227). 2002: La Revue Prescrire.
77. *Esomeprazole (NEXIUM) – the fifth proton pump inhibitor to suppress stomach acid. Worst pills Best pills*. Vol. 7(11):81-3. 2001, Public Citizen.
78. Grant, K., et al., *Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community*. Pharm World Sci, 2006. **28**(4): p. 189-93.
79. Gerson, L.B., et al., *A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(2): p. 395-407.
80. UCB-Pharma, Zyrtec, and Xyzal, *Compendium Suisse des Médicaments*. 2009.
81. *Lévocétirizine contre la rhinite allergique et l'urticaire*. The Medical Letter. French edition, 2008. **30**: p. 1-3.
82. Lee, C.F., et al., *The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis*. Pediatr Allergy Immunol, 2009. **20**(5): p. 493-9.
83. Bachert, C., et al., *Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(4): p. 838-44.
84. Verster, J.C., et al., *Driving ability after acute and sub-chronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Psychopharmacology (Berl), 2003. **169**(1): p. 84-90.
85. Devalia, J.L., et al., *A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers*. Allergy, 2001. **56**(1): p. 50-7.
86. Kapp, A. and W.J. Pichler, *Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study*. Int J Dermatol, 2006. **45**(4): p. 469-74.
87. *Lévocétirizine : me-too : juste l'énantiomère actif de la cétirizine*. 2003: La Revue Prescrire. 23 (240): 411-2.
88. *Escitalopram (Lexapro) contre la dépression*. The Medical Letter. Edition française, 2002. **24**: p. 95-98.

89. Svensson, S. and P.R. Mansfield, *Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera?* Psychother Psychosom, 2004. **73**(1): p. 10-6.
90. Montgomery, S.A., et al., *Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model.* Pharmacol Toxicol, 2001. **88**(5): p. 282-6.
91. Burke, W.J., I. Gergel, and A. Bose, *Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients.* J Clin Psychiatry, 2002. **63**(4): p. 331-6.
92. *Lévofloxacine, un isomère de l'ofloxacine, rien de plus.* Vol. 21(215):167-72. 2001: La Revue Prescrire.
93. Davidson, R., et al., *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia.* N Engl J Med, 2002. **346**(10): p. 747-50.
94. Lipsky, B.A. and C.A. Baker, *Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents.* Clin Infect Dis, 1999. **28**(2): p. 352-64.
95. Essex, *Aerius*, C.S.d. médicaments, Editor. 2010.
96. Layton, D., et al., *Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England.* Drug Saf, 2006. **29**(10): p. 897-909.
97. Spertini, F., A. Sauty, and A. Leimgruber, *Allergologie*, in *Revue Médicale Suisse*. 2002, 626
98. Plaut, M. and M.D. Valentine, *Clinical practice. Allergic rhinitis.* N Engl J Med, 2005. **353**(18): p. 1934-44.
99. Potter, P.C., et al., *Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients.* Allergy, 2009. **64**(4): p. 596-604.
100. (2005) *Prégabaline (Lyrica) contre la douleur neuropathique et l'épilepsie.* The Medical Letter. Edition française **Volume**, 113-4
101. (2007) *Prégabaline (Lyrica pour traiter la fibromyalgie).* The Medical Letter. Edition française **Volume**, 87-88
102. Crofford, L.J., et al., *Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(4): p. 1264-73.
103. Yamaguchi, H., et al., *Post-marketing surveillance of the safety of levofloxacin in Japan.* Chemotherapy, 2007. **53**(2): p. 85-103.
104. Vedula, S.S., et al., *Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use.* N Engl J Med, 2009. **361**(20): p. 1963-71.
105. Landefeld, C.S. and M.A. Steinman, *The Neurontin legacy--marketing through misinformation and manipulation.* N Engl J Med, 2009. **360**(2): p. 103-6.
106. Steinman, M.A., et al., *Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents.* Ann Intern Med, 2006. **145**(4): p. 284-93.
107. Roth, T., et al., *Efficacy and safety of zolpidem-MR: a double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia.* Sleep Med, 2006. **7**(5): p. 397-406.

108. Moen, M.D. and G.L. Plosker, *Zolpidem extended-release*. CNS Drugs, 2006. **20**(5): p. 419-26; discussion 427-8.
109. Pharma-News. 2006, 37. p. 7-8.
110. (2010) *Nouvelle formulation de zolpidem*. The Medical Lettre. Edition française **Volume**, 37-8
111. *Fosavance (alendronate + cholécalférol)*. Vol. 36:3-5. 2006: Pharma-News.
112. Dawson-Hughes, B., et al., *Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older*. N Engl J Med, 1997. **337**(10): p. 670-6.
113. Chapuy, M.C., et al., *Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women*. Bmj, 1994. **308**(6936): p. 1081-2.
114. Kastelein, J.J., et al., *Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia*. N Engl J Med, 2008. **358**(14): p. 1431-43.
115. Jackevicius, C.A., et al., *Use of ezetimibe in the United States and Canada*. N Engl J Med, 2008. **358**(17): p. 1819-28.
116. Barrow, J.D., *The Origin of The Universe*. 1994, New York.
117. Peterson, L.R., *Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance*. Clin Microbiol Infect, 2005. **11 Suppl 5**: p. 4-16.
118. Agranat, I., H. Caner, and J. Caldwell, *Putting chirality to work: the strategy of chiral switches*. Nat Rev Drug Discov, 2002. **1**(10): p. 753-68.
119. [www.ofac.ch](http://www.ofac.ch). accédé le 26 août 2010.
120. Genève, H.U.d., *Plan stratégique 2006-2010*.
121. *PLan stratégique 2006-2010*, ed. [www.hcuge.ch](http://www.hcuge.ch): accédé le 26 août 2010.
122. Walk, S.U., et al., *Rule-based standardised switching of drugs at the interface between primary and tertiary care*. Eur J Clin Pharmacol, 2008. **64**(3): p. 319-27.
123. Grimmsmann, T., U. Schwabe, and W. Himmel, *The influence of hospitalisation on drug prescription in primary care--a large-scale follow-up study*. Eur J Clin Pharmacol, 2007. **63**(8): p. 783-90.
124. *American Society of Health-System Pharmacy. Statement AJHP*, 1992(49): p. 2008-9.
125. Mittmann, N. and S. Knowles, *A survey of Pharmacy and Therapeutic committees across Canada: scope and responsibilities*. Can J Clin Pharmacol, 2009. **16**(1): p. e171-7.
126. L.Bouchoud, et al., *Changements de médicaments dans le stock d'une pharmacie hospitalière: analyse des causes et des coûts: Congrès annuel GSASA, Zurich, 24-25 novembre 2005*
127. Ansari, F., et al., *Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis*. J Antimicrob Chemother, 2003. **52**(5): p. 842-8.
128. Feely, J., et al., *The influence of hospital-based prescribers on prescribing in general practice*. Pharmacoeconomics, 1999. **16**(2): p. 175-81.

129. Lee, C. and G. Apple (2001) *Hospital to Outpatient Spillover: Concepts and Measurement of Pharmaceutical Pull-Through*. In Vivo: The Business & Medicine report **Volume**, 63
130. Wang, Y.R. and M.V. Pauly, *Spillover effects of restrictive drug formularies: a case study of PacifiCare in California*. Am J Manag Care, 2005. **11**(1): p. 24-6.
131. Virabhak, S. and J.A. Shinogle, *Physicians' prescribing responses to a restricted formulary: the impact of Medicaid preferred drug lists in Illinois and Louisiana*. Am J Manag Care, 2005. **11 Spec No**: p. SP14-20.
132. Bergeron, L., et al., *Le cadre de référence provincial pour le parrainage des antimicrobiens en établissement de santé: encore un voeux pieux?* Pharmactuel, 2009. **42**(2): p. 22-32.
133. Dellit, T.H., et al., *Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(2): p. 159-77.
134. Nathwani, D., K. Gray, and H. Borland, *Quality indicators for antibiotic control programmes*. J Hosp Infect, 2002. **50**(3): p. 165-9.
135. Davey, P., *The potential role of computerized decision support systems to improve empirical antibiotic prescribing*. J Antimicrob Chemother, 2006. **58**(6): p. 1105-6.
136. Wright, G.D., *The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity*. Nat Rev Microbiol, 2007. **5**(3): p. 175-86.
137. Hall, B.G. and M. Barlow, *Evolution of the serine beta-lactamases: past, present and future*. Drug Resist Updat, 2004. **7**(2): p. 111-23.
138. Mare, I.J., *Incidence of R factors among Gram negative bacteria in drug-free human and animal communities*. Nature, 1968. **220**(5171): p. 1046-7.
139. Gardner, P., et al., *Recovery of resistance (R) factors from a drug-free community*. Lancet, 1969. **2**(7624): p. 774-6.
140. Dantas, G., et al., *Bacteria subsisting on antibiotics*. Science, 2008. **320**(5872): p. 100-3.
141. Avorn JL, B.J., Davey PG, McEwen SA, O'Brien TF, Levey SB., *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups: alliance for prudent use of antibiotics*. 2001.10, WHO, World Health Organisation.
142. Carle, S., *La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important*. Pharmactuel, 2009. **42**(2): p. 6-21.
143. Kohn, A., *Par hasard ou par erreur? Chance et malchance dans les grandes découvertes scientifiques*, ed. Georg. 1990.
144. Walsh, C., *Where will new antibiotics come from?* Nat Rev Microbiol, 2003. **1**(1): p. 65-70.
145. Spellberg, B., et al., *Trends in antimicrobial drug development: implications for the future*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(9): p. 1279-86.
146. Harbarth, S., *Should the development of new antibiotics be a public health priority?* Curr Opin Crit Care, 2007. **13**(5): p. 554-6.

147. Mulvey, M.R. and A.E. Simor, *Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be?* Cmaj, 2009. **180**(4): p. 408-15.
148. Trieu-Cuot P., P.C., *Visite guidée au coeur de l'arsenal bactérien*. Recherche, 1998. **47**(483-487).
149. Webber, M.A. and L.J. Piddock, *The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance*. J Antimicrob Chemother, 2003. **51**(1): p. 9-11.
150. Bergogne-Bérézin E., D.P., *Antibiothérapie en pratique clinique*. 1995: Masson.
151. Malhotra-Kumar, S., et al., *Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Lancet, 2007. **369**(9560): p. 482-90.
152. Fishman, N., *Antimicrobial stewardship*. Am J Infect Control, 2006. **34**(5 Suppl 1): p. S55-63; discussion S64-73.
153. MacKenzie, F.M., et al., *Antimicrobial drug use and infection control practices associated with the prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in European hospitals*. Clin Microbiol Infect, 2007. **13**(3): p. 269-76.
154. Kuster, S.P., et al., *Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(4): p. 837-42.
155. Coenen, S., et al., *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe*. Qual Saf Health Care, 2007. **16**(6): p. 440-5.
156. Goossens, H., et al., *Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study*. Lancet, 2005. **365**(9459): p. 579-87.
157. Filippini, M., G. Masiero, and K. Moschetti, *Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland*. Health Policy, 2006. **78**(1): p. 77-92.
158. Achermann, R., et al., *Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests*. Clin Microbiol Infect.
159. Paterson, D.L., *The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals*. Clin Infect Dis, 2006. **42 Suppl 2**: p. S90-5.
160. Miliani, K., et al., *Specific control measures for antibiotic prescription are related to lower consumption in hospitals: results from a French multicentre pilot study*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(4): p. 823-9.
161. Davey, P.G. and C. Marwick, *Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy*. Clin Microbiol Infect, 2008. **14 Suppl 3**: p. 15-21.
162. Davey, P., et al., *Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals*. Emerg Infect Dis, 2006. **12**(2): p. 211-6.

163. Mettler, J., et al., *Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study*. BMC Infect Dis, 2007. **7**: p. 21.
164. Bugnon-Reber, A., et al., *Antibiotic misuse in medium-sized Swiss hospitals*. Swiss Med Wkly, 2004. **134**(33-34): p. 481-5.
165. von Gunten, V., et al., *Antibiotic use: is appropriateness expensive?* J Hosp Infect, 2009. **71**(2): p. 108-11.
166. Cosgrove, S.E., *The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs*. Clin Infect Dis, 2006. **42 Suppl 2**: p. S82-9.
167. Harbarth, S., V. Nobre, and D. Pittet, *Does antibiotic selection impact patient outcome?* Clin Infect Dis, 2007. **44**(1): p. 87-93.
168. Shehab, N., et al., *Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(6): p. 735-43.
169. Merrer, J., et al., *"Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a medical intensive care unit*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000. **21**(11): p. 718-23.
170. Pittet, D., et al., *Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(10): p. 641-52.
171. Pittet, D., et al., *Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme*. Lancet, 2000. **356**(9238): p. 1307-12.
172. Zingg, W., et al., *Hospital-wide surveillance of catheter-related bloodstream infection: from the expected to the unexpected*. J Hosp Infect, 2009. **73**(1): p. 41-6.
173. Cope, M., et al., *Inappropriate treatment of catheter-associated asymptomatic bacteriuria in a tertiary care hospital*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(9): p. 1182-8.
174. Barbosa, T.M. and S.B. Levy, *The impact of antibiotic use on resistance development and persistence*. Drug Resist Updat, 2000. **3**(5): p. 303-311.
175. Turnidge, J. and K. Christiansen, *Antibiotic use and resistance--proving the obvious*. Lancet, 2005. **365**(9459): p. 548-9.
176. Pittet, D. and L. Donaldson, *Challenging the world: patient safety and health care-associated infection*. Int J Qual Health Care, 2006. **18**(1): p. 4-8.
177. Vander Stichele, R.H., et al., *Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002)*. J Antimicrob Chemother, 2006. **58**(1): p. 159-67.
178. Coenen, S., et al., *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient parenteral antibiotic treatment in Europe*. J Antimicrob Chemother, 2009. **64**(1): p. 200-5.
179. Goossens, H., et al., *National campaigns to improve antibiotic use*. Eur J Clin Pharmacol, 2006. **62**(5): p. 373-9.



180. Sabuncu, E., et al., *Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007*. PLoS Med, 2009. **6**(6): p. e1000084.
181. Nathwani, D. and P. Christie, *The Scottish approach to enhancing antimicrobial stewardship*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60 Suppl 1**: p. i69-71.
182. Uckay, I., et al., *Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit*. J Infect, 2009. **58**(3): p. 205-12.
183. Cornaglia, G., et al., *European recommendations for antimicrobial resistance surveillance*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(4): p. 349-83.
184. Maltezou, H.C. and H. Giamarellou, *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections*. Int J Antimicrob Agents, 2006. **27**(2): p. 87-96.
185. Cosgrove, S.E., et al., *Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(1): p. 53-9.
186. Arias, C.A. and B.E. Murray, *Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge*. N Engl J Med, 2009. **360**(5): p. 439-43.
187. *EARSS Annual report*. 2002.
188. *EARSS Annual report*. 2008.
189. Harbarth, S. and M.H. Samore, *Interventions to control MRSA: high time for time-series analysis?* J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(3): p. 431-3.
190. Monnet, D.L., et al., *Antimicrobial drug use and methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Aberdeen, 1996-2000*. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(8): p. 1432-41.
191. Aldeyab, M.A., et al., *Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a time-series analysis*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(3): p. 593-600.
192. Kaier, K., et al., *Two time-series analyses of the impact of antibiotic consumption and alcohol-based hand disinfection on the incidences of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection and Clostridium difficile infection*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009. **30**(4): p. 346-53.
193. MacKenzie, F.M., et al., *Temporal relationship between prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in one hospital and prevalence of MRSA in the surrounding community: a time-series analysis*. J Hosp Infect, 2007. **67**(3): p. 225-31.
194. Sroka, S., P. Gastmeier, and E. Meyer, *Impact of alcohol hand-rub use on methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an analysis of the literature*. J Hosp Infect. **74**(3): p. 204-11.
195. Harbarth, S., et al., *Universal screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients*. Jama, 2008. **299**(10): p. 1149-57.

196. Robicsek, A., et al., *Universal surveillance for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 3 affiliated hospitals*. Ann Intern Med, 2008. **148**(6): p. 409-18.
197. Falagas, M.E. and D.E. Karageorgopoulos, *Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms*. J Hosp Infect, 2009. **73**(4): p. 345-54.
198. Canton, R., et al., *Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe*. Clin Microbiol Infect, 2008. **14 Suppl 1**: p. 144-53.
199. Jacoby, G.A. and L.S. Munoz-Price, *The new beta-lactamases*. N Engl J Med, 2005. **352**(4): p. 380-91.
200. Vora, S. and R. Auckenthaler, *[What is the significance of extended spectrum betalactamases in clinical practice?]*. Rev Med Suisse, 2009. **5**(220): p. 1991-4.
201. Ortega, M., et al., *Analysis of 4758 Escherichia coli bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(3): p. 568-74.
202. Rodriguez-Bano, J., et al., *Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli*. Arch Intern Med, 2008. **168**(17): p. 1897-902.
203. Rodriguez-Bano, J., et al., *Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(3): p. 1089-94.
204. Ben-Ami, R., et al., *A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(5): p. 682-90.
205. Schwaber, M.J. and Y. Carmeli, *Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(5): p. 913-20.
206. Hsueh, P.R., W.H. Chen, and K.T. Luh, *Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan*. Int J Antimicrob Agents, 2005. **26**(6): p. 463-72.
207. Jensen, U.S., et al., *Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(4): p. 812-5.
208. MacDougall, C., et al., *Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in Staphylococcus aureus and Escherichia coli in 17 US hospitals*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(4): p. 435-40.
209. Kaier, K., et al., *The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(3): p. 609-14.

210. Aslam, S. and D.M. Musher, *An update on diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile-associated disease*. Gastroenterol Clin North Am, 2006. **35**(2): p. 315-35.
211. Bauer, M.P., et al., *Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey*. Lancet. **377**(9759): p. 63-73.
212. O'Connor, J.R., S. Johnson, and D.N. Gerding, *Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain*. Gastroenterology, 2009. **136**(6): p. 1913-24.
213. Kelly, C.P., *A 76-year-old man with recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea: review of C. difficile infection*. Jama, 2009. **301**(9): p. 954-62.
214. Bartlett, J.G., *Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease*. Ann Intern Med, 2006. **145**(10): p. 758-64.
215. Gerding, D.N., C.A. Muto, and R.C. Owens, Jr., *Measures to control and prevent Clostridium difficile infection*. Clin Infect Dis, 2008. **46 Suppl 1**: p. S43-9.
216. Aldeyab, M.A., et al., *Effect of antibiotic use, gastric-acid suppressive agents and infection control practices on the incidence of Clostridium difficile associated diarrhea in hospitalized patients: A quasi-experimental study*. Antimicrob Agents Chemother, 2009.
217. Fowler, S., et al., *Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce Clostridium difficile infection: a controlled interrupted time series*. J Antimicrob Chemother, 2007. **59**(5): p. 990-5.
218. Goldberg, M., et al., *L'épidémiologie sans peine*, ed. E. Frison-Roche. 1985, Paris.
219. Byford, S. and J. Raftery, *Perspectives in economic evaluation*. Bmj, 1998. **316**(7143): p. 1529-30.
220. Jonsson, B., *Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations*. Eur J Health Econ, 2009. **10**(4): p. 357-9.
221. WHO. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment* (<http://www.whocc.no/atcddd/>) 2008
222. Filius, P.M., et al., *An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals*. J Antimicrob Chemother, 2005. **55**(5): p. 805-8.
223. Monnet, D.L., S. Molstad, and O. Cars, *Defined daily doses of antimicrobials reflect antimicrobial prescriptions in ambulatory care*. J Antimicrob Chemother, 2004. **53**(6): p. 1109-11.
224. Rosenberg, W. and A. Donald, *Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving*. Bmj, 1995. **310**(6987): p. 1122-6.
225. Hoven, J.L., F.M. Haaijer-Ruskamp, and R.H. Vander Stichele, *Indicators of prescribing quality in drug utilisation research: report of a European meeting (DURQUIM, 13-15 May 2004)*. Eur J Clin Pharmacol, 2005. **60**(11): p. 831-4.
226. ESF EMRC EXPLORATORY WORKSHOP Antwerp, B., *Antibiotic Prescribing Quality Indicators 7-9 September 2005*.

227. Muijers, P.E., et al., *Prescribing indicators. Development and validation of guideline-based prescribing indicators as an instrument to measure the variation in the prescribing behaviour of general practitioners*. Eur J Clin Pharmacol, 2004. **60**(10): p. 739-46.
228. Tully, M.P. and J.A. Cantrill, *The validity of explicit indicators of prescribing appropriateness*. Int J Qual Health Care, 2006. **18**(2): p. 87-94.
229. Anderson, *Is it Possible to Measure Prescribing Quality using only Prescription Data?* Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2006. **98**: p. 314-319.
230. T. Olason and W. Watt, *Multivariate Transfer Function-Noise Model of River Flow for Hydropower Operation*. Nordic Hydrology, 1986. **17**: p. 185-202.
231. S. Pandit and S.Wu, *Time series and system analysis with applications*. 1983, New-York: John Wiley and Sons.
232. Box, G.E.P. and G.M. Jenkins, *Time series analysis : forecasting and control*. Rev. ed. 1976, San Francisco: Holden-Day. xxi, 575 p.
233. Helfenstein, U., *Box-Jenkins modelling in medical research*. Stat Methods Med Res, 1996. **5**(1): p. 3-22.
234. *cours de statistique*.
235. Wagner, A.K., et al., *Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research*. J Clin Pharm Ther, 2002. **27**(4): p. 299-309.
236. Lopez-Lozano, J.M., et al., *Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis*. Int J Antimicrob Agents, 2000. **14**(1): p. 21-31.
237. Pankratz, *Forecasting with dynamic regression models*. Wiley NY. 1991.
238. Kaier, K. and U. Frank, *Relationship between antibiotic consumption and Clostridium difficile-associated diarrhea: an epidemiological note*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. **53**(10): p. 4574-5.
239. Phelps, C.E., *Bug/drug resistance. Sometimes less is more*. Med Care, 1989. **27**(2): p. 194-203.
240. G. Box and N. Draper, *Empirical Model-Building and Response Surfaces*, p. 424. 1987, Wiley.
241. Shardell, M., et al., *Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(7): p. 901-7.
242. HAS, *Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques*. Juin 2007: Haute autorité de santé.
243. Ganne, C., et al., *[Which medico-economic approaches must be taken to evaluate the impact of costly molecules in oncology? The model of Herceptin in the breast metastatic cancer]*. Bull Cancer, 2003. **90**(11): p. 955-60.

244. Ramsay, C.R., et al., *Interrupted time series designs in health technology assessment: lessons from two systematic reviews of behavior change strategies*. Int J Technol Assess Health Care, 2003. **19**(4): p. 613-23.
245. Ramsay, C., et al., *Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing*. J Antimicrob Chemother, 2003. **52**(5): p. 764-71.
246. [www.oecd.org](http://www.oecd.org). *OECD Health Data 2010: Statistics and Indicators*. [accédé en juillet 2010]
247. Bézaguet, L., *Le nombre d'octogénaires explose*. Tribune de Genève, (11.01.2011).
248. Sax, H., et al., *Determinants of good adherence to hand hygiene among healthcare workers who have extensive exposure to hand hygiene campaigns*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(11): p. 1267-74.
249. Chang, H.T., et al., *Onset of symptoms and time to diagnosis of Clostridium difficile-associated disease following discharge from an acute care hospital*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(8): p. 926-31.
250. Kutty, P.K., et al., *Assessment of Clostridium difficile-associated disease surveillance definitions, North Carolina, 2005*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. **29**(3): p. 197-202.
251. Gallini, A., et al., *Influence of fluoroquinolone consumption in inpatients and outpatients on ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in a university hospital*. J Antimicrob Chemother. **65**(12): p. 2650-7.
252. Tonini, M., et al., *Potential options to optimize therapy of gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors*. Digestion, 2007. **76**(3-4): p. 171-8.



# Partie 2

## Résumé de thèse





## 15 Résumé de thèse

### 15.1 Introduction

A l'heure actuelle, la Suisse suit le principe d'accès équitable au système de santé, de liberté pour le patient de choisir son médecin et de liberté de prescription pour le médecin. Néanmoins, nos contraintes économiques sont réelles et grandissantes. Dans ce contexte, allouer les ressources de façon optimale tout en maintenant un bon niveau de qualité ne signifie en aucun cas un système de santé moins cher ou au rabais ou encore à deux vitesses ; en revanche c'est un défi. Aussi, est-il nécessaire d'avoir une bonne compréhension du suivi du médicament dans la vraie vie, que ce soit en milieu hospitalier ou ambulatoire, et de proposer des outils d'analyse adéquats à l'usage des médecins prescripteurs et des décideurs.

A l'heure de l'électronique, des milliards de données sont disponibles. La question n'est donc plus d'avoir à disposition les données, mais bien de savoir comment exploiter ces précieuses informations de manière pertinente.

En ce sens les études épidémiologiques descriptives longitudinales et transversales permettent d'avoir une première vision globale déjà intéressante néanmoins incomplète. Dès lors il est nécessaire de développer des outils d'aide à la décision robustes et dynamiques, de mettre en place des indicateurs de la qualité de la prescription et de modéliser les données des situations plus complexes au moyen de modèles mathématiques (p.ex. time series). C'est ce que nous nous proposons de présenter dans ce travail de thèse. Nous avons exploré de nouvelles pistes pour allouer nos ressources de façon optimale non seulement en milieu hospitalier, mais aussi dans notre interaction avec le monde de prise en charge ambulatoire.

### 15.2 Objectif et structure de la thèse

Genève est un terrain d'analyse idéal pour comprendre l'interaction entre le milieu hospitalier et ambulatoire avec la particularité d'avoir un hôpital universitaire unique (HUG) et un office de facturation des médicaments en ambulatoire (OFAC) implanté dans 92% des pharmacies. Les travaux effectués dans ce travail de thèse ont porté sur deux grands thèmes pharmacoéconomiques dont l'objectif commun est l'optimisation des ressources.

Dans la première partie de la thèse, la ressource que nous avons cherché à optimiser est notre arsenal thérapeutique antibiotique. Cette classe thérapeutique étant d'une grande importance, tant du point de

vue économique, que thérapeutique et écologique, son choix comme terrain privilégié d'étude nous semblait judicieux. Plus particulièrement, nous avons appliqué nos méthodes à l'analyse des corrélations au sein d'un processus complexe, celui du lien qu'il existe entre la prescription des antibiotiques et la résistance bactérienne. Le niveau de preuve est basé sur un accord professionnel fort et un grand nombre d'études cas-témoins, mais c'est l'analyse des séries temporelles qui va renforcer cette présomption scientifique au moyen d'un essai non randomisé bien mené. [236] Tout d'abord nous avons analysé le lien entre la consommation hospitalière des antibiotiques et les campagnes d'hygiène des mains sur le MRSA dans une perspective hospitalière, puis le lien entre la consommation des antibiotiques en ville et en milieu hospitalier sur la variation de la résistance de l'*E.coli* aux fluoroquinolones et au céfépime, dans une perspective sociétale. Finalement, au cours d'un séjour en Ecosse, nous avons élargi notre horizon d'étude en modélisant la corrélation entre la consommation d'antibiotiques et le *C. difficile* au niveau du département de médecine et cardiovasculaire et celui l'hôpital de Ninewells, un sujet particulièrement sensible et de santé public important.

Dans la deuxième partie de ce travail la ressource que nous cherchons à optimiser est financière, nerf de la guerre. Il existe de nombreuses différences entre le milieu hospitalier et ambulatoire, comme la politique de prix, strictement régulés en milieu ambulatoire et fortement négociés en milieu hospitalier, ou la présence d'une liste des médicaments restrictive à l'hôpital et la liberté de prescription en ville. Aussi, nous avons cherché à comprendre et mesurer l'impact de la liste des médicaments sur les coûts de la santé en ville comparé aux économies réalisées par les négociations hospitalières dans la vraie vie. De plus, nous avons analysé l'«evergreening», une stratégie mise en place par l'industrie pharmaceutique pour prolonger la vie de ses médicaments à l'arrivée des génériques. Pour ce faire nous avons mesuré les économies potentielles réalisées par la substitution générique comparée à celle de la substitution générique d'un médicament dit «evergreening» dans la vraie vie. Cette partie apporte également des éléments de réflexion sur l'interaction existant entre les stratégies de l'industrie pharmaceutique, ses impacts économiques et la recherche d'une qualité de prescription optimale.

## 15.3 Résumé des articles de la thèse

### **15.3.1 Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and Clostridium difficile**

#### **Objectif**

Pour comprendre la corrélation existant entre la prescription des antibiotiques aux HUG, les campagnes d'hygiène des mains (Vigigermes et « clean care is safer care ») et l'incidence du MRSA, nous avons modélisé les données au moyen des time series.

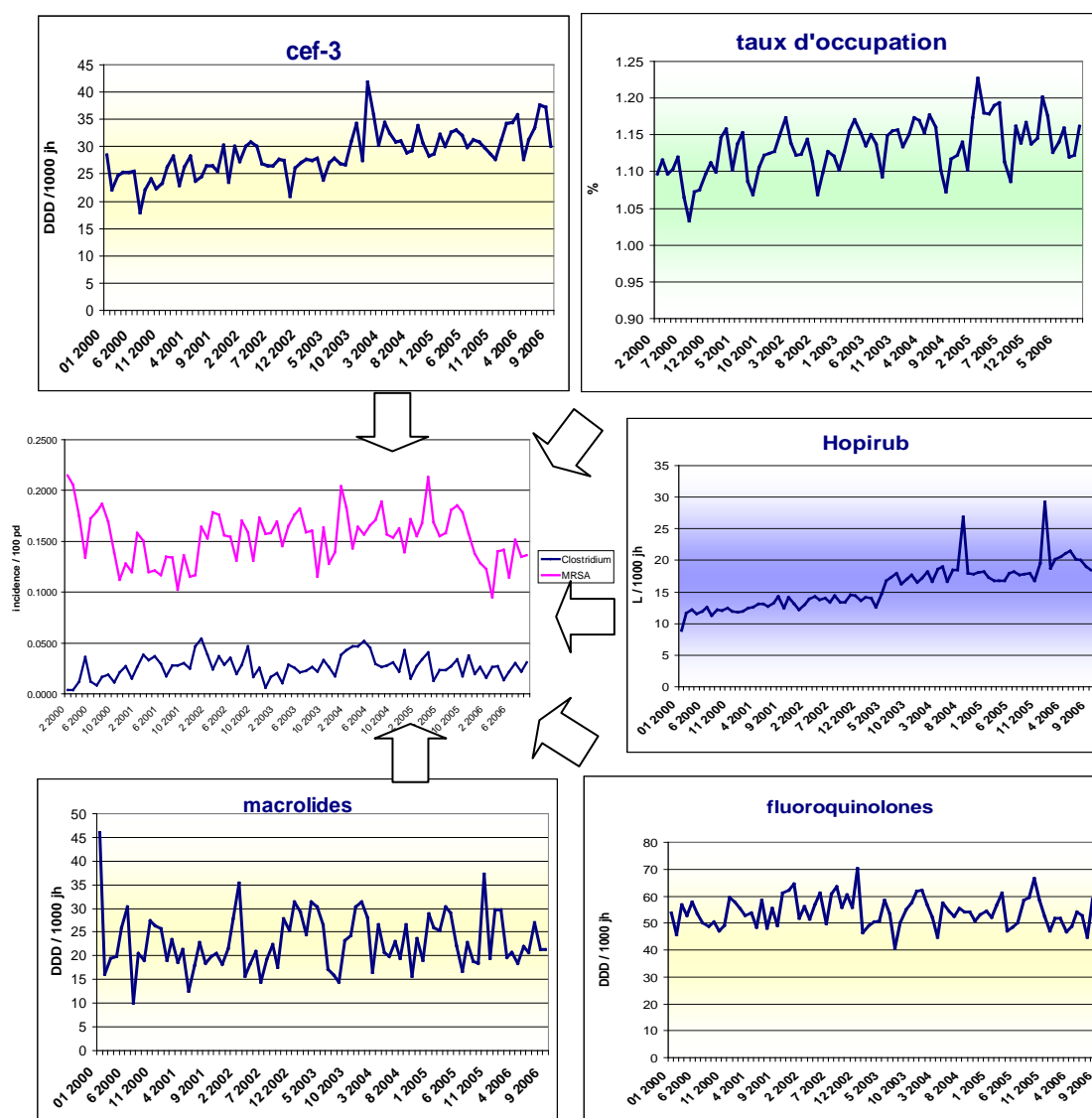
Une time series est une succession de variables observées à intervalles de temps réguliers représentant une grandeur économique sous la forme d'équation. Des outils plus complexes que la régression simple sont indispensables, du fait qu'un de ses postulats est la non auto-corrélation des erreurs (indépendances des erreurs), ce qui est rarement le cas dans les séries étudiées. L'objectif de cette méthodologie est donc d'identifier la structure sous-jacente de la série et de la transformer en une série de valeurs indépendantes. Box et Jenkins ont développé une méthodologie, qui est un processus itératif essentiellement basé sur 5 étapes : l'analyse graphique, l'identification du modèle ARIMA(p,d,q), l'estimation des paramètres, la validation du modèle et la prévision. [232] Pankratz a proposé une variété des séries chronologiques, les fonctions de transfert, considérant l'influence de facteurs exprimés soit sous la forme de séries chronologiques, soit sous la forme qualitative, sur la série référente. [237] L'évaluation de l'impact d'une intervention est un type particulier des fonctions de transfert qui permet de séparer deux périodes au moyen d'une variable binaire codée 0 et 1, nommée dummy et donc de modéliser un changement de moyenne au sein d'une série chronologique. Ce concept n'est pas simple, mais il est robuste et permet surtout de modéliser un processus complexe, un incontournable dans l'arsenal des études épidémiologiques.

La première étape de notre travail consistait à analyser toutes les variables, à savoir la consommation des antibiotiques aux HUG, le taux d'occupation et l'impact des deux campagnes de promotion de l'hygiène des mains sur la consommation de l'Hopirub.

Restait ensuite la question principale, celle de savoir si les deux campagnes ont été efficaces et quel était le lien entre la consommation des antibiotiques et le taux d'occupation sur l'incidence du MRSA? Pour y répondre nous avons dans un premier temps modélisé les deux campagnes au moyen d'un modèle d'intervention, puis observé l'influence des facteurs tels que la consommation des antibiotiques et les deux campagnes d'hygiène des mains sur l'incidence du MRSA au moyen de la fonction de transfert. Puis nous avons exploité les mêmes variables exogènes sur l'incidence du C.

*difficile* pour vérifier l'impact de la consommation de solution hydro-alcoolique, du fait qu'une étude suggère que la promotion de la solution hydroalcoolique peut augmenter la propagation du *C. difficile* en raison de leur manque d'activité sporicide. [214] Le schéma de l'étude ci-dessous explique notre travail.

Figure 43 : schéma de l'étude de l'analyse de l'incidence du MRSA et du *C. difficile*



## Méthodologie

Durant toute la période de l'étude, deux campagnes de promotion de l'hygiène des mains ont été menées aux HUG. En avril 2003 un programme institutionnel VigiGerme® est axé sur les principes de précaution de base de la bonne hygiène, il est destiné à être appliqué par tous et en tous temps. En

octobre 2005 l'OMS et les HUG ont lancé le défi mondial pour la sécurité des patients, nommé « Clean Care is Safer Care ». De grande envergure médiatique, cette campagne a concentré son message sur l'hygiène des mains. [248]

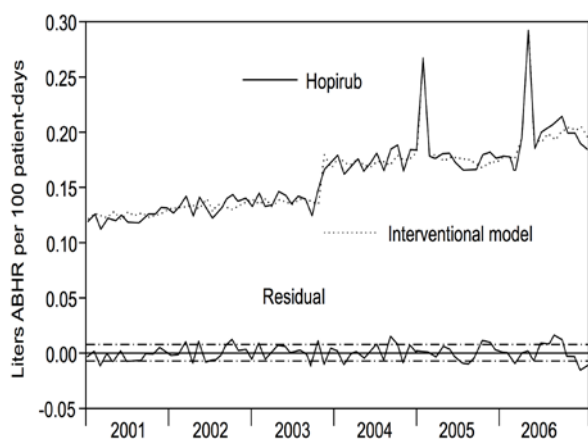
Nous avons modélisé l'efficacité des deux campagnes sur la consommation des solutions hydro alcooliques au moyen d'un modèle d'intervention. Pour ce faire, nous avons créé quatre dummy variable, 0 avant et 1 après avril 2003 et octobre 2005 pour modéliser les deux campagnes et 0 avant et après, 1 au mois durant lequel nous avons livré des palettes de produits aux soins intensifs.

Finalement nous avons modélisé au moyen d'un modèle de transfert, le lien temporel entre la consommation de certains antibiotiques, du taux d'occupation et des deux campagnes *VigiGerme®* et « Clean Care is Safer Care » sur le MRSA et le *C. difficile* comme groupe contrôle.

## Résultats

Sur la période, la moyenne de la consommation de solution hydro-alcoolique est passée de 1.303 litres par 100 journées d'hospitalisation en 2001 à 2.016 en 2006. Le modèle d'intervention identifié a 2 termes autorégressifs à 1 et 3 mois et montre un effet statistiquement significatif sans délai pour les deux campagnes et les deux livraisons des palettes aux soins intensifs.  $R^2$  est de 95%, ce qui signifie que 95% de la variabilité de la consommation de la solution hydro alcoolique est prise en compte dans le modèle (Figure 44).

Figure 44 : impact des deux campagnes d'hygiène des mains sur la consommation de la solution hydro-alcoolique (Hopirub) aux HUG. Février à septembre 2006

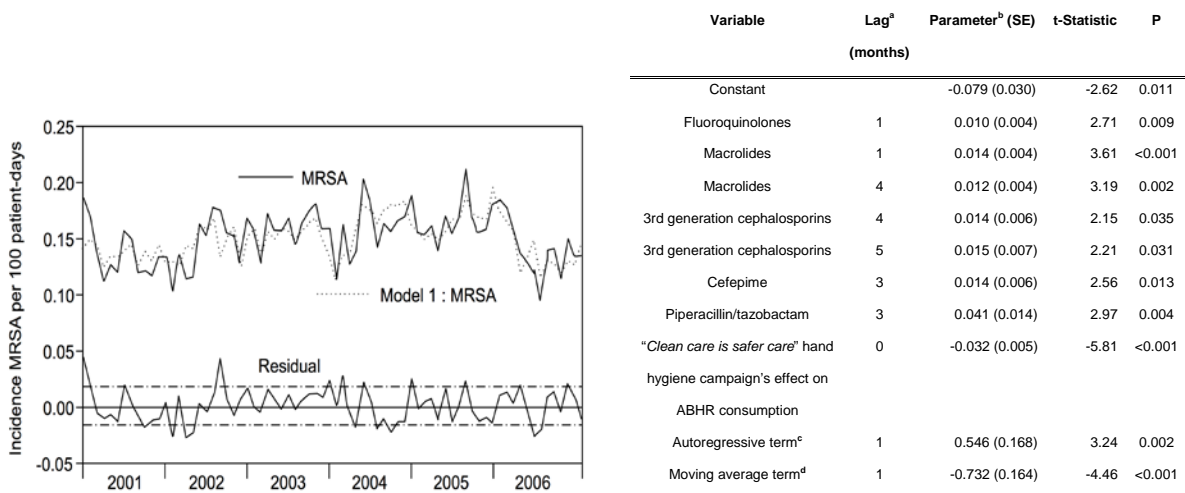


Variable	Parameter (SE) <sup>a</sup>	t-Statistic	P-Value
Constant	1.362 (0.044)	31.22	<0.0001
<i>VigiGerme®</i> campaign (spring 2003)	0.390 (0.049)	8.03	<0.0001
"Clean care is safer care" campaign (autumn 2005)	0.189 (0.057)	3.34	0.0013
ICU delivery 1 <sup>b</sup>	0.921 (0.071)	12.90	<0.0001
ICU delivery 2 <sup>b</sup>	0.903 (0.076)	11.91	<0.0001
AR (order 1) <sup>c</sup>	0.236 (0.111)	2.13	0.0365
AR (order 3) <sup>c</sup>	0.447 (0.107)	4.17	0.0001



Le modèle retenu expliquant l'incidence du MRSA aux HUG a un terme autorégressif et de moyenne mobile d'ordre 1 et sa variance ( $R^2$ ) est de 57%. Six variables explicatives statistiquement significatives ont un impact sur l'incidence de MRSA : la consommation des fluoroquinolones à 1 mois, les macrolides (1 et 4 mois), les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (mois 4 et 5), le céfépime à 3 mois et le piperacillin/tazobactam à 3 mois. Des deux campagnes d'hygiène des mains, seule « Clean care is safer care » est efficace et diminue l'incidence du MRSA sans délai (*Figure 45*).

Figure 45 : modélisation de l'incidence du MRSA



La modélisation de l'incidence du *C. difficile* n'a permis de mettre en évidence aucun lien avec les deux campagnes d'hygiène des mains. Seule la consommation de ceftriaxone (lag 1) avait une influence, mais le modèle reste très faible avec un  $R^2$  de 17%.

Malgré les limitations des données agrégées et celles d'une étude écologique, ces résultats sont biologiquement plausibles et confirment les résultats de nombreuses autres études.

## Conclusion et perspectives:

Dans ce contexte, la valeur de la ressource n'est pas directement financière, elle est liée à sa rareté. D'une part l'industrie pharmaceutique peine à mettre de nouvelles thérapies sur le marché et d'autre part les bactéries usent d'une grande créativité et réactivité pour survivre dans un contexte hostile.

La modélisation au moyen des fonctions de transfert a permis de mettre en évidence une relation temporelle entre la consommation de certains antibiotiques et l'incidence du MRSA et de confirmer l'efficacité et l'efficience de la campagne d'hygiène des mains « Clean Care is safer Care » menée aux HUG. Par contre, la campagne Vigigermes a montré une efficacité en termes de consommations de la solution hydro-alcoolique mais pas une efficience sur l'incidence du MRSA. Il faut préciser que cette

campagne a orienté son message sur les différentes précautions standard et pas uniquement sur l'hygiène des mains. « Clean Care is safer Care » a demandé des ressources en terme de personnel pour mener la campagne et de solutions hydro-alcoolique qui se sont avérées bénéfiques. Le lien temporel entre l'utilisation de certains antibiotiques et l'incidence du MRSA démontre qu'un usage prudent et réservé de certains antibiotiques est à recommander.

Les perspectives de ce travail sont de continuer de mener des campagnes d'hygiène des mains pour pérenniser le bénéfice et d'investir dans des programmes d'optimisation de l'usage des antibiotiques (« antibioticstewardship »). Il est également important de poursuivre la mesure d'impact de ces différents programmes au moyen de méthodologie comme les time series.

### **15.3.2 Temporal effects of antibiotic use and *Clostridium difficile* infections**

#### **Objectif**

Le sujet de toutes les préoccupations lors de mon séjour à Dundee en Ecosse était l'incidence des infections liées à *C. difficile* à l'hôpital de Ninewells. Ninewells est un hôpital universitaire de 879 lits et 51'498 admissions en 2004.

L'objectif de ce travail était de préparer pour le groupe d'antibioticstewardship, les éléments nécessaires à une intervention sur la base d'une time series, analyse robuste et puissante du lien temporel entre la consommation de certains antibiotiques et des infections à *C. difficile*. Pour ce faire, nous avons analysé les données au niveau de Ninewells et de son département de médecine et cardiovasculaire (M&C) afin de mieux orienter l'intervention. De plus, nous avons analysé la résistance totale (hospitalière et ambulatoire) et hospitalière pour vérifier que les modèles étaient similaires.

#### **Méthodologie**

La période d'étude allait d'avril 2004 à juin 2008. La méthodologie était identique à celle de l'étude précédente, nous avons utilisé un modèle de transfert. La différence était que nous avons différencié l'hôpital entier du département de M&C et différencié le nombre de cas de *C. difficile* totaux, de ceux acquis en milieu hospitalier. L'hypothèse était que la différence entre ces deux derniers paramètres ne devait pas être importante, une étude précédente ayant montré que dans la plupart des cas communautaires, il y a avait une hospitalisation durant les 12 semaines précédentes. [249] [250] Les données des journées d'hospitalisation et d'admission n'étaient pas obtenables, nous avons donc émis



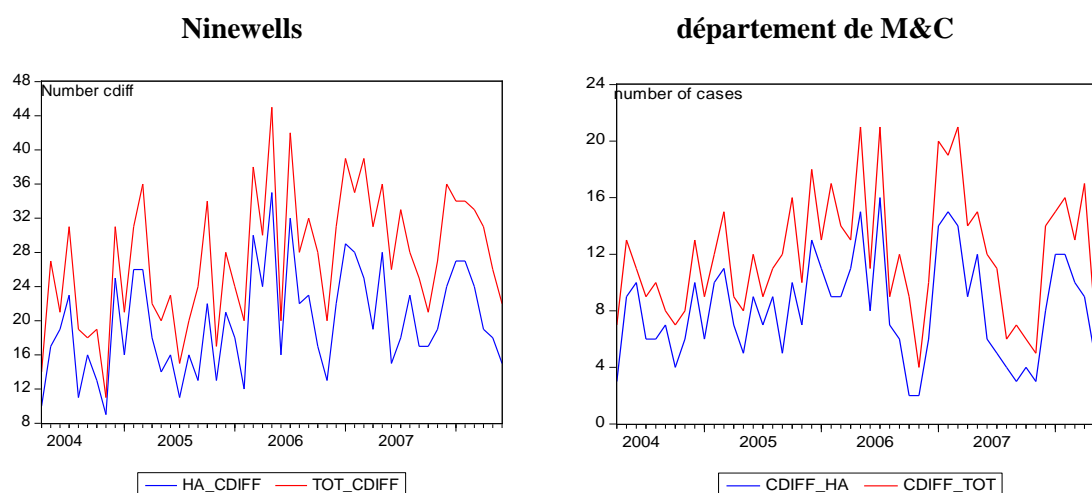
l'hypothèse qu'il était possible d'établir un lien temporel entre la consommation des antibiotiques en DDD et le nombre de cas de *C. difficile*, alors que dans l'étude précédente nous avons modélisé en prenant la consommation des antibiotiques en DDD et le MRSA par 100 journées d'hospitalisation. Nous avons pu vérifier cette hypothèse par la suite, cette étude sera publiée prochainement.

Nous avons libellé la série de la façon suivante :

- HA\_CDIF pour le nombre de cas acquis en milieu hospitalier à Ninewells ou au département de M&C
- TOT\_CDIF pour le nombre de cas totaux de Ninewells ou du département de M&C

La première constatation était que contrairement aux idées prédominantes et aux pressions relayées par la presse, il n'y avait pas à priori un « outbreak » du *C. difficile* comme le montre les graphiques ci-dessous (Figure 46).

Figure 46 : Nombre de cas de HA\_CDIF TOT\_CDIF à Ninewells et au département de M&C



Par contre, la variabilité est importante. Nous avons modélisé les quatre séries et recherché un lien temporel avec la consommation des antibiotiques en DDD et le *C. difficile* au moyen des modèles de transfert.

## Résultats

Nous avons trouvé un lien temporel entre la consommation de la piperacilline/tazobactam avec un effet à 4 ou 5 mois, ainsi que la celle de la ciprofloxacine ou des fluoroquinolones à 4 ou 5 mois aussi

dans les quatre séries de *C difficile*. Le lien temporel avec le co-amoxiclav était immédiat, sauf pour la série TOT\_CDIF à Ninewells. Un lien important existait pour les séries HA\_CDIF et TOT\_CDIF de Ninewells avec la consommation de cefuroxime, lié à l'activité chirurgicale de l'hôpital. Nous avons identifié un lien temporel entre la consommation de ceftriaxone et la série TOT\_CDIF au département de M&C et non à celui de la série HA\_CDIF, probablement en raison du fait qu'une part importante de la consommation au département de M&C est lié à l'activité ambulatoire.

Tableau 25 : modèles de transfert multivarié de l'hôpital universitaire de Ninewells total et du département de M&C

	Lag time(months)	Ninewells HA_CDIF	Ninewells TOT_CDIF	Medicine & Cardiovascular HA_CDIF M&C	Medicine & Cardiovascular Ward level TOT_CDIF M&C
Piperacillin tazobactam	4			0.05014*	
	5	0.091559*	0.092976*		0.054005**
Co-amoxiclav	0	0.002732*		0.005096**	0.010654*
Ciprofloxacin	0		0.007828*		
	5	0.003976*			
Fluroquinolones***	4			0.011412*	0.007004**
Cefuroxime	2	0.005655**			
	3	0.005535*	0.003399**		
	4	0.006130*			
Ceftriaxone	2				0.014068**
	3				0.023926*
MA order 2		0.963635*	0.953730*	1.2379*	0.957879*
Overall fitting		61.35%	48.66%	53.45 %	55.65%

\*statistical significant at p-value < 1%

\*\* statistical significant at p-value <5%

## Conclusions et perspectives

La modélisation au moyen des time serie a permis de mettre en évidence un lien temporel entre la consommation de certains antibiotiques et l'incidence des infections à *C. difficile* à l'hôpital de Ninewells. Cette étude a permis d'émettre de nouvelles recommandations d'utilisation des antibiotiques et notamment un usage prudent de la consommation des antibiotiques à large spectre, du co-amoxiclav, céphalosporines et des fluoroquinolones. Très rapidement une politique restrictive globale a été mise sur pied en octobre 2008 avec des résultats probants qui seront prochainement publiés (Figure 47).

Figure 47 : modélisation de l'efficacité des interventions au moyen des time series à Ninewells

**Co-amoxiclav**

**cefuroxime**

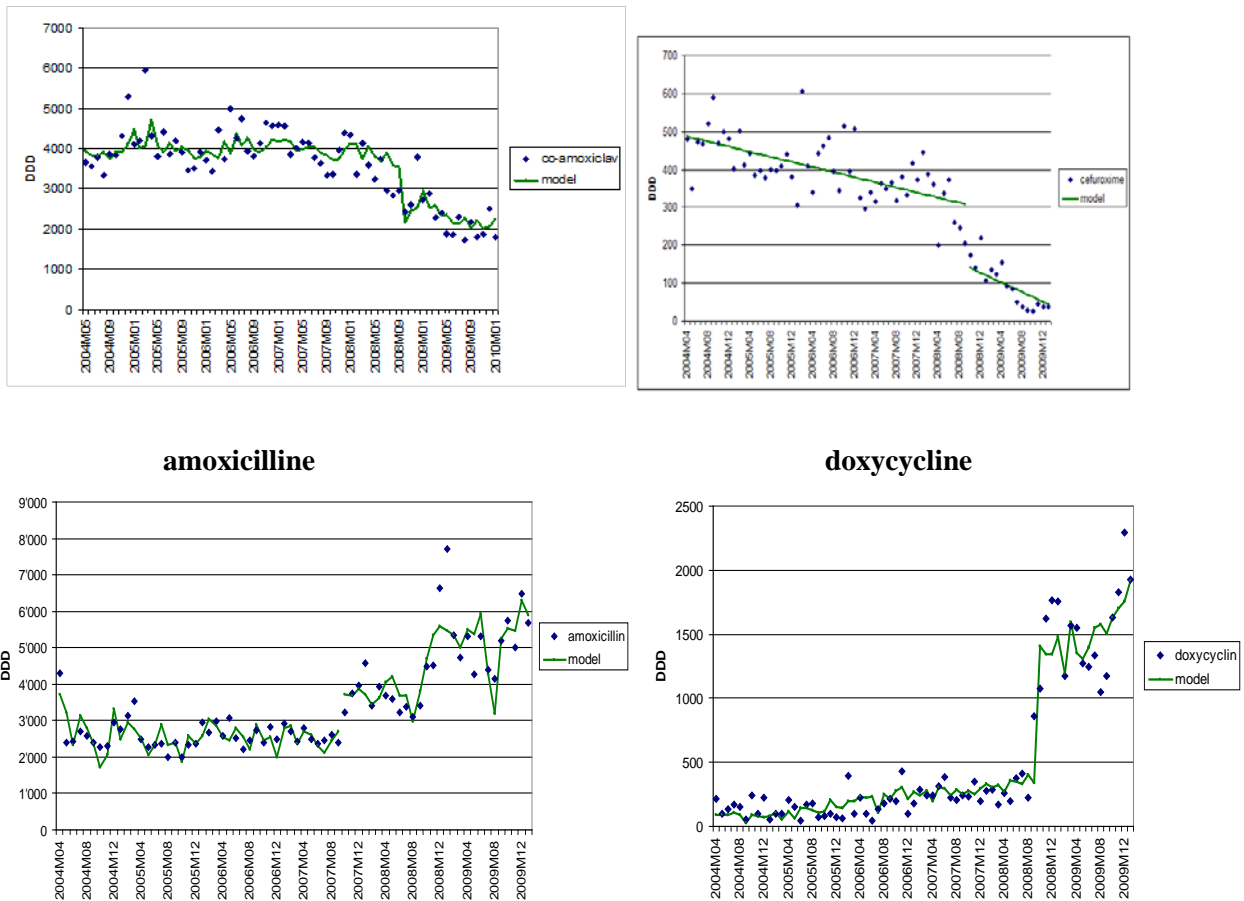
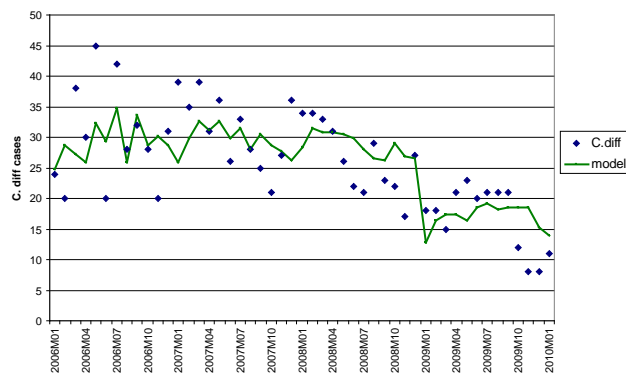


Figure 48 : modélisation de l'efficacité des interventions sur le C difficile



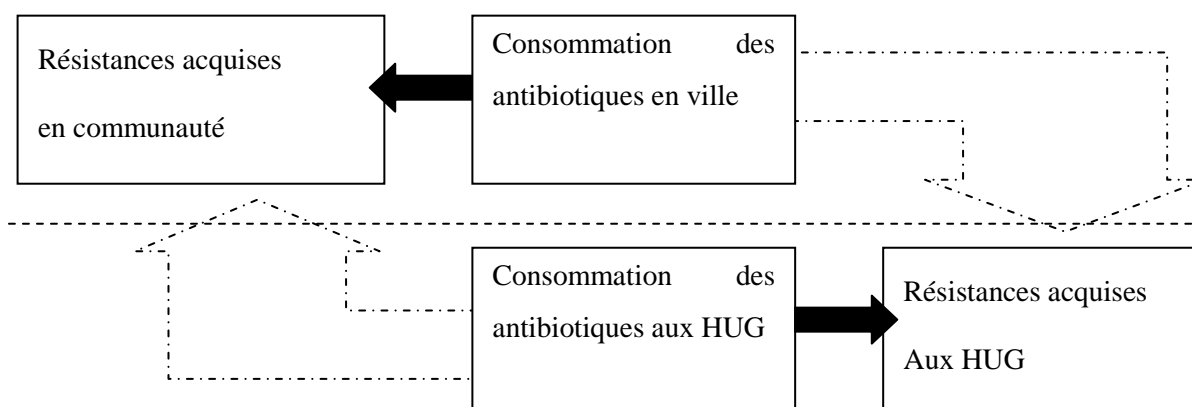
La modélisation de l'efficacité a montré une réduction du nombre de cas de 12 sur la base d'une moyenne de 29 cas de *C. difficile* (Figure 48).

### **15.3.3 Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community**

#### **Objectif**

L'objectif de ce travail était de vérifier l'hypothèse d'un lien temporel entre la consommation des antibiotiques en ville sur les résistances acquises non seulement en ville mais aussi en milieu hospitalier, de même d'un lien temporel entre la consommation des antibiotiques aux HUG sur les résistances en milieu hospitalier mais peut-être aussi en ville. Ainsi que nous avons analysé la résistance dans une perspective globale (*Figure 49*), selon le schéma ci-dessous:

*Figure 49 : schéma de l'hypothèse*



#### **Méthodologie**

L'étude a été conduite en 2 étapes :

1) Analyse qualitative de la prescription ambulatoire des antibiotiques dans le canton de Genève. Pour ce faire, nous avons appliqué à notre environnement les indicateurs de la qualité de la prescription proposés par Coenen et collaborateurs et comparés nos données à celles de 28 pays européens. [155]

2) Analyse du lien temporel entre la consommation d'antibiotiques en ville sur l'émergence de résistance bactérienne en ville et en milieu hospitalier et analyse du lien temporel entre la consommation des antibiotiques aux HUG sur l'émergence de la résistance bactérienne aux HUG et en

ville en ciblant les analyses en fonction des constats de la première partie au moyen des modèles de transfert.

## Résultats

### 1) Analyse de la consommation ambulatoire d'antibiotiques

L'analyse du benchmarking montre que la consommation totale d'antibiotique J01\_DID de 14.22 DID à Genève selon notre source de données reflète un usage inférieur des antibiotiques en ambulatoire comparé aux autres pays européens dont la moyenne est de 18.37 DID. L'étude de Filippini et collaborateurs montre une consommation de plus de 16 DID à Genève en 2004. [158] L'étude récente d'Achermann et collaborateurs montre une consommation globale de 11.22 DID dans la région de Genève en 2007. [158] Néanmoins dans les trois études ni la classification utilisée ni la source de données ne sont identiques. Malgré cela, les trois résultats signifient que la pression de sélection des antibiotiques favorisant la résistance aux antibiotiques est inférieure à la moyenne européenne. [156] [157] [226] [155]

La classe des pénicillines (J01C) est souvent prescrite en première ligne dans plusieurs indications en ambulatoire, cet indicateur reflète le bon usage des antibiotiques si sa consommation est importante du fait qu'il limite potentiellement la prescription d'autres antibiotiques. [226] L'étude de Coenen propose trois indicateurs pour évaluer cette prescription, la classe totale des pénicillines par 1000 habitants J01C\_DID, la proportion de la prescription des pénicillines sensibles aux bêta-lactamases qui ont la particularité d'avoir un spectre étroit J01CE\_% et la proportion de la prescription de l'association de pénicillines, y compris inhibiteurs des bêta-lactamases, antibiotiques à large spectre J01CR\_%. [155] La prescription ambulatoire des pénicillines à Genève (J01C\_DID) est de 5.3 DID, inférieure à la moyenne européenne de 8.43 DID. Comparativement à la moyenne des pays européens, la proportion de la prescription de pénicillines sensibles aux bêta-lactamases (J01CE\_%) à Genève est inférieure à la moyenne avec 2.5 % versus 8.1 %, alors que celle de l'association de pénicillines, y compris inhibiteurs des bêta-lactamases est supérieure avec 23% versus 15.1 %.

La prescription de céphalosporines (J01D) devrait être relativement faible du fait qu'elle est indiquée en première ligne que pour un nombre limité d'indications en ambulatoire et qu'une consommation excessive pourrait être associée à une augmentation de la résistance. De plus, la prescription des céphalosporines de la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> génération devrait être réservée à l'usage hospitalier plus qu'ambulatoire. [226] L'étude de Coenen propose deux indicateurs pour évaluer cette prescription, la classe totale des céphalosporines par 1000 habitants J01D\_DID et la proportion de la prescription des céphalosporines de la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> génération J01DE\_DD%. [155] La prescription ambulatoire de

céphalosporines à Genève (J01D) est de 1.92 DID, similaire à la moyenne européenne de 1.89 DID et la proportion de la prescription de J01DE\_DD% de 4.22 % fortement supérieure à la moyenne de 1.47%.

La prescription ambulatoire de quinolones (J01M) ne devrait pas être excessive du fait qu'elle est indiquée en première ligne que pour un nombre limité d'indications et particulièrement pas dans les infections respiratoires. [226] L'étude de Coenen propose trois indicateurs pour évaluer cette prescription, la prescription des quinolones (J01M\_DID), la proportion des fluoroquinolones (J01MA\_%) et celle de la variation saisonnière (J01M\_SV). [155] Le benchmarking des quinolones, fluoroquinolones et variation saisonnière à Genève montre une prescription supérieure de cette classe à la moyenne des pays européens avec respectivement 2.6 DID versus 1.38 DID, 18.6% versus 7.4% et 14.4 % versus 11.4%.

La prescription ambulatoire des macrolides, streptogramines et lincosamides (J01F) ne devrait pas être excessive du fait qu'elle n'est pas indiquée en première ligne, mais elle est une alternative à la pénicilline en cas d'allergie. Par contre, la classification ATC de cette classe ne permet pas de les différencier en fonction de leurs caractéristiques cliniques, ce qui est une limite de cette analyse. [226] L'étude de Coenen propose un indicateur pour évaluer cette prescription, la prescription de la classe J01F\_DID. [155] Avec une consommation de 2.24 DID de macrolides, streptogramines et lincosamides à Genève, nous avons une prescription très légèrement inférieure à la moyenne européenne de 2.6 DID.

Reste encore l'analyse de la prescription entre les antibiotiques à larges spectres J01(CR+DC+DD+(F-FA01)) pouvant être comparés à la consommation des antibiotiques à spectres étroits J01(CE+DB+FA01) au moyen d'un ratio. Cet indicateur donne une idée de la pression de sélection causée par la prescription des antibiotiques à large spectre. [226] L'étude de Coenen propose de comparer cet indicateur (J01\_B/N), avec un ratio de 5.7 nous avons une prescription d'antibiotiques à large spectre inférieure à la moyenne européenne de 8.78. [155]

L'analyse de la prescription ambulatoire en fonction des variations saisonnières est réalisée au moyen du ratio des prescriptions de la classe J01 d'octobre à mars versus avril à septembre. Les mois d'hiver sont caractérisés par une fréquence accrue d'infections des voies respiratoires, ce qui se traduit par des prescriptions d'antibiotiques supérieures au cours de cette période. Néanmoins, comme une grande majorité des infections des voies respiratoires est d'origine virale, l'augmentation de la consommation d'antibiotiques au cours des mois d'hiver devrait être limitée. La consommation excessive d'antibiotiques en hiver suggère une prescription inappropriée pour les infections des voies respiratoires, tels que le rhume, la grippe et la bronchite. [226] Avec une moyenne de 32, nous avons une saisonnalité plus importante comparativement à la moyenne des pays européens de 27.15.

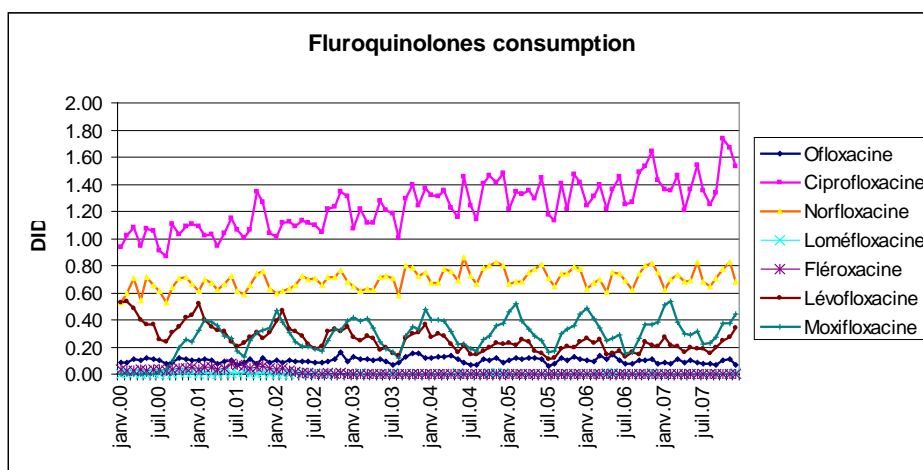
Le *Tableau 26* résume la comparaison entre les consommations d'antibiotiques dans le canton de Genève en 2004 et les données de 28 pays européens [155]. Les résultats sont exprimés en DID, qui est la DDD calculée pour 1'000 habitants.

*Tableau 26: indicateurs de la qualité de la prescription appliqués à Genève en 2004 comparés à la moyenne, minimum et maximum en Europe[155]*

Indicateurs	J01_DID	J01C_DID	J01D_DID	J01F_DID	J01M_DID	J01CE_%	J01CR_%	J01DD+DE_%	J01MA_%	J01_B/N	J01_SV	J01M_SV
Min	9.15 Russie	2.22 Russie	0.02 Danemark	0.83 Suède	0.28 Danemark	0 Italie	0 Norvège	0 8 pays	2 Danemark	0.15 Norvège Suède	9.6 Suède	2.9 Tchéche
Max	33.38 Grèce	12.83 France	7.23 Grèce	9.85 Grèce	3.05 Portugal	37 % Danemark	34.7 % Espagne	11.8 % Autriche	13.4 % Russie	50.87 Italie	42.2 Estonie	32 Grèce
moyenne	18.37	8.48	1.89	2.60	1.38	8.1 %	15.1 %	1.47 %	7.4 %	8.78	27.15	11.4
GE	14.22	5.3	1.92	2.24	2.6	2.5 %	23 %	4.22 %	18.6 %	5.7	32	14.4

L'analyse globale de la prescription ambulatoire des antibiotiques à Genève montre un excès de prescription des fluoroquinolones (J01MA\_%) avec potentiellement un risque de résistances accru de l'*E.coli* à la ciprofloxacine, au triméthoprime ainsi que celle de l'*E.coli* et de *Klebsiella pneumoniae* au céfépime. [201] [202] Le graphique ci-dessous illustre l'évolution de la consommation des fluoroquinolones et montre que la ciprofloxacine est la prescription majoritaire de cette classe et qu'elle est en augmentation sur la période, alors que la prescription de moxifloxacine montre une grande saisonnalité.

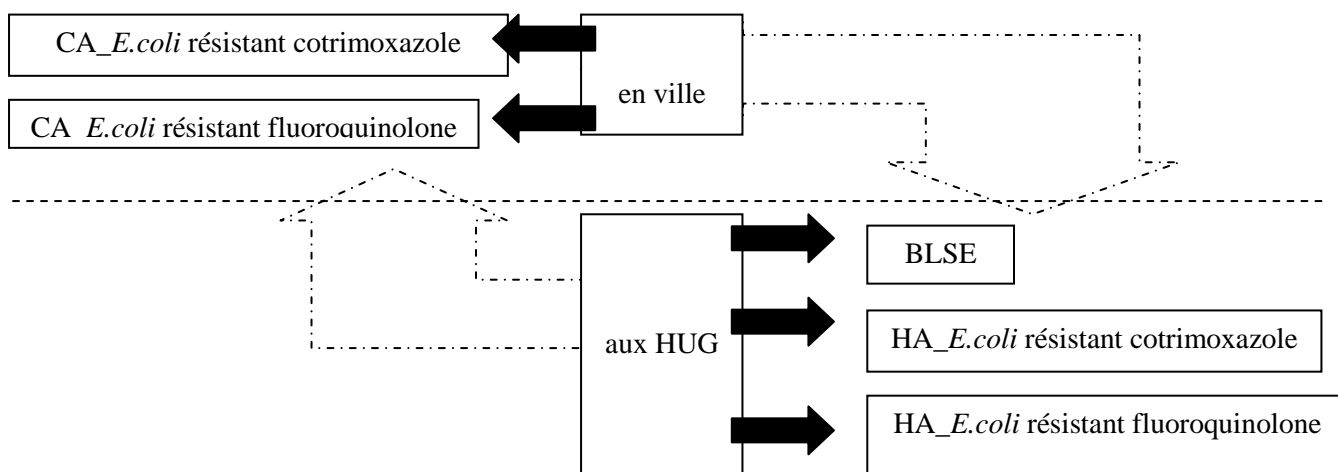
*Figure 50 : prescription des fluoroquinolones à Genève de 2000 à 2007*



## 2) Analyse de la corrélation entre la consommation d'antibiotiques et l'émergence de résistance bactérienne

Ainsi, nous avons recherché une corrélation entre la résistance de l'*E.coli* à la ciprofloxacine et triméthoprime acquises en milieu hospitalier et ambulatoire, celle de l'*E.coli* et de *Klebsiella pneumoniae* au céfépime, comme marqueur de BLSE et la consommation des antibiotiques en ville et aux HUG, selon le schéma suivant (Figure 51):

Figure 51 : schéma de notre étude



Nous avons tout d'abord analysé les pressions de sélection liée à la consommation des antibiotiques en ville et aux HUG (Figure 52).



Figure 52 : consommation des antibiotiques en ville et aux HUG

WHO classification	Antimicrobial use	Surrounding community				University of Geneva Hospitals			
		Average monthly use (min-max) <sup>a</sup>	% of J01 use	Trend	P	Average monthly use (min-max) <sup>b</sup>	% of J01 use	Trend	P
J01	Total antibiotic use	14.22 (8.6-19.77)	100%	upward	0.0061	54.99 (45.63-62.17)	100%	upward	0.0114
J01C	amoxicillin/clavulanate	3.32 (1.86-5.14)	23%	upward	< 0.001	9.4 (6.3-14.16)	17%	downward	0.04
	amoxicillin	1.55 (0.85-2.39)	11%	upward	< 0.001	6.2 (3.93-9.6)	11%	no	0.1214
J01D	piperacillin/tazobactam	0	0%			0.46 (0-1.83)	1%	upward	< 0.001
	cefazolin	0	0%			0.84 (0.33-1.72)	2%	downward	< 0.001
	2 <sup>nd</sup> generation cephalosporins	1.3 (0.56-2.9)	9%	downward	< 0.001	4 (2.63-6.12)	7%	upward	< 0.001
	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins	0.61 (0.23-1.09)	4%	upward	< 0.001	5.21 (2.92-7.28)	10%	upward	< 0.001
	cefepime	0	0%			2.51 (0-4.13)	5%	downward	< 0.001
	carbapenems	0	0%			2.55 (1.62-4.5)	5%	upward	0.0029
J01M	fluoroquinolones	2.6 (1.77-3.25)	18%	upward	< 0.001	7.64 (4.93-10.04)	14%	no	0.5057
	ofloxacin	0.1 (0.06-0.16)	1%	no	0.5776	0.33 (0.03-0.77)	1%	no	0.05071
	ciprofloxacin	1.24 (0.87-1.73)	9%	upward	< 0.001	4.77 (3.08-6.68)	9%	upward	0.0254
	norfloxacin	0.7 (0.53-0.86)	5%	upward	< 0.001	1.36 (0.62-2.35)	3%	downward	< 0.001
	levofloxacin	0.26 (0.11-0.54)	2%	downward	< 0.001	2.03 (0.15-2.19)	2%	no	0.1032
	moxifloxacin	0.28 (0-0.54)	2%	upward	< 0.001	0.15 (0-0.65)	0%	upward	< 0.001
J01FA	macrolides	2.13 (1.02-3.95)	15%	no	0.5004	3.86 (1.87-8)	7%	no	0.2035
J01EE01	trimethoprim-sulfa	0.4 (0.28-0.55)	3%	downward	< 0.001	1.66 (0.67-2.48)	3%	upward	0.0103
J01XA	glycopeptides	0	0%			1.61 (0.73-2.56)	3%	no	0.6961

Puis nous avons modélisé au moyen du modèle de transfert (Tableau 27):

- la consommation de la ciprofloxacin (lag 0 et 1) et de la moxifloxacin (lag 4) en ville sur la l'émergence de l'*E.coli* résistant à la ciprofloxacin acquis en communauté et
- la consommation de la ciprofloxacin (lag 1) en ville sur la résistance de l'*E.coli* résistant à la ciprofloxacin acquis en milieu hospitalier

Tableau 27 : modèle de transfert multivarié de l'analyse de l'*E.coli* résistant à la ciprofloxacin acquis en communauté et hospitalier.

Variable	CA Ciprofloxacin-Resistance, R <sup>2</sup> = 0.52				HA Ciprofloxacin-Resistance, R <sup>2</sup> = 0.18			
	Lag <sup>a</sup> (months)	Parameter <sup>b</sup> (SE)	t-Statistic	P-value	Lag <sup>a</sup> (months)	Parameter <sup>b</sup> (SE)	t-Statistic	P-value
Constant		-3.54(0.24)	-14.76	0.0000		-3.34 (0.01)	-42.86	0.0000
Ciprofloxacin <sup>c</sup>	0	1.31(0.49)	2.68	0.0089				
	1	1.01(0.49)	2.08	0.0406	1	0.82 (0.30)	2.76	0.0069
Moxifloxacin <sup>c</sup>	4	0.44(0.16)	2.72	0.0081				
Autoregressive term <sup>c</sup>	1	0.31(0.11)	2.89	0.0050	1	0.24 (0.10)	2.43	0.0170
Moving average term <sup>d</sup>	8	0.36(0.11)	3.24	0.0017				

De plus, un modèle de transfert a permis de mettre en évidence une nette corrélation entre la consommation hospitalière de la ceftriaxone (lag 0), la ciprofloxacin (lag 1 et 5), le céfépime (lag 3), la piperacilline/tazobactam (lag 3) et la consommation de ciprofloxacin en ville (lag 4) sur l'incidence de BLSE aux HUG (Tableau 28).

Tableau 28 : modèle de transfert multivarié des antibiotiques influençant l'incidence de BLSE

Variable	Lag <sup>a</sup> (months)	Parameter <sup>b</sup> (SE)	t-Statistic	P-value
ceftriaxone <sup>d</sup>	0	0.0041 (0.0017)	2.4047	0.0195
ciprofloxacine <sup>d</sup>	1	0.0043 (0.0013)	3.2126	0.0022
	5	0.0045 (0.0014)	3.2045	0.0022
cefepime <sup>d</sup>	3	0.0034 (0.0016)	2.1502	0.0358
piperacilline/tazobactam <sup>d</sup>	3	0.0099 (0.0042)	2.3073	0.0247
ciprofloxacine <sup>e</sup>	4	0.0247 (0.0080)	3.0809	0.0032
Autoregressive term <sup>c</sup>	1	-0.5877 (0.0108)	-5.4236	0.0000

## Discussion

Malgré les limitations de données agrégées et d'une étude écologique, ces résultats sont biologiquement plausibles et confirment les résultats de nombreuses autres études.

En décembre 2010, Gallini et collaborateurs ont publié une étude française similaire en démontrant l'impact de la consommation en ville sur la résistance en milieu hospitalier. [251] En comparaison, notre étude présente les intérêts suivants :

- Une période d'étude plus longue, 8 ans (2000-2007) versus 4 ans (2004-2007),
- Une meilleure couverture de la population avec un ensemble de données qui comprend 92% de toutes les prescriptions ambulatoires versus une couverture de seulement 65% dans l'étude française,
- L'inclusion des classes d'antibiotiques autres que l'usage des fluoroquinolones dans notre modèle,
- L'inclusion de la résistance d'*E. coli* à d'autres antibiotiques (cotrimoxazole et céfépime), contre seulement la résistance aux fluoroquinolones,
- Un cadre dans lequel l'hôpital représente une plus grande partie de la population (l'étude mentionnée a analysé les données microbiologiques à partir d'un centre de soins tertiaires unique dans une région française avec 2,7 millions d'habitants, plusieurs fois aussi grand que le canton de Genève)
- L'inclusion de décalage plus courts et donc plus biologiquement plausibles dans notre modèle (jusqu'à 5 mois) versus un lien temporel de 12 mois entre l'utilisation de la lévofloxacine et la variation de la résistance aux fluoroquinolones dans les isolats de *E. coli*,
- La différenciation entre la résistance acquise en milieu hospitalier et ambulatoire, ce qui n'a pas été fait dans l'étude française.

## Conclusion et perspectives

La modélisation au moyen des fonctions de transfert a permis de mettre en évidence une relation temporelle entre la consommation de certains antibiotiques en ville et la résistance en ville, la consommation aux HUG et la résistance aux HUG, mais surtout entre la consommation d'antibiotiques en ville et la résistance hospitalière. Les conclusions de cette étude montrent qu'une analyse sociétale apporte une réponse épidémiologique et clinique plus pertinente avec une prise en charge de la pression de sélection éclairée pour diminuer autant que se peut la résistance. Les perspectives de ce travail seraient de progresser vers une approche sociétale dans le choix des antibiotiques entre les médecins installés en ville et ceux de l'hôpital. Un monitoring continu des prescriptions, des résistances et du lien entre ces deux paramètres est également profitable à une prise de décision cohérente.

### **15.3.4 Patented drug extension strategies on healthcare spending: a cost analysis**

#### **Objectif**

Notre premier objectif a été d'évaluer l'impact de la liste des médicaments restrictive sur les coûts en ville. Pour ce faire nous avons extrait et analysé les mêmes informations dans trois environnements du Canton de Genève, de janvier 2000 à décembre 2008, à savoir :

- les ordonnances des médecins de la ville,
- les ordonnances de sortie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et
- les consommations au sein des HUG.

Notre deuxième objectif a été d'évaluer l'impact d'une stratégie des industries pharmaceutiques pour prolonger la vie des médicaments à l'arrivée des génériques, qui consiste à pousser au transfert de la consommation vers des molécules très proches néanmoins nouvellement brevetées (« evergreening »). Pour ce faire, nous avons extrait et analysé les mêmes informations de janvier 2000 à décembre 2008, des consommations des médecins de la ville cumulées à celle des ordonnance de sortie HUG.

Nous avons limité notre analyse pour les classes de médicaments dits "evergreening", du fait qu'elles ont un enjeu financier important à l'arrivée des génériques.

## Méthodologie

Notre première étape a été descriptive, elle nous a permis d'avoir une photographie du suivi du top 10 en Frs et en DDD par 1'000 habitants des ordonnances des médecins de la ville et des ordonnances de sortie HUG de janvier 2000 à décembre 2008 :

Figure 53 : top 10 en Frs et DDD des ordonnances des médecins de la ville

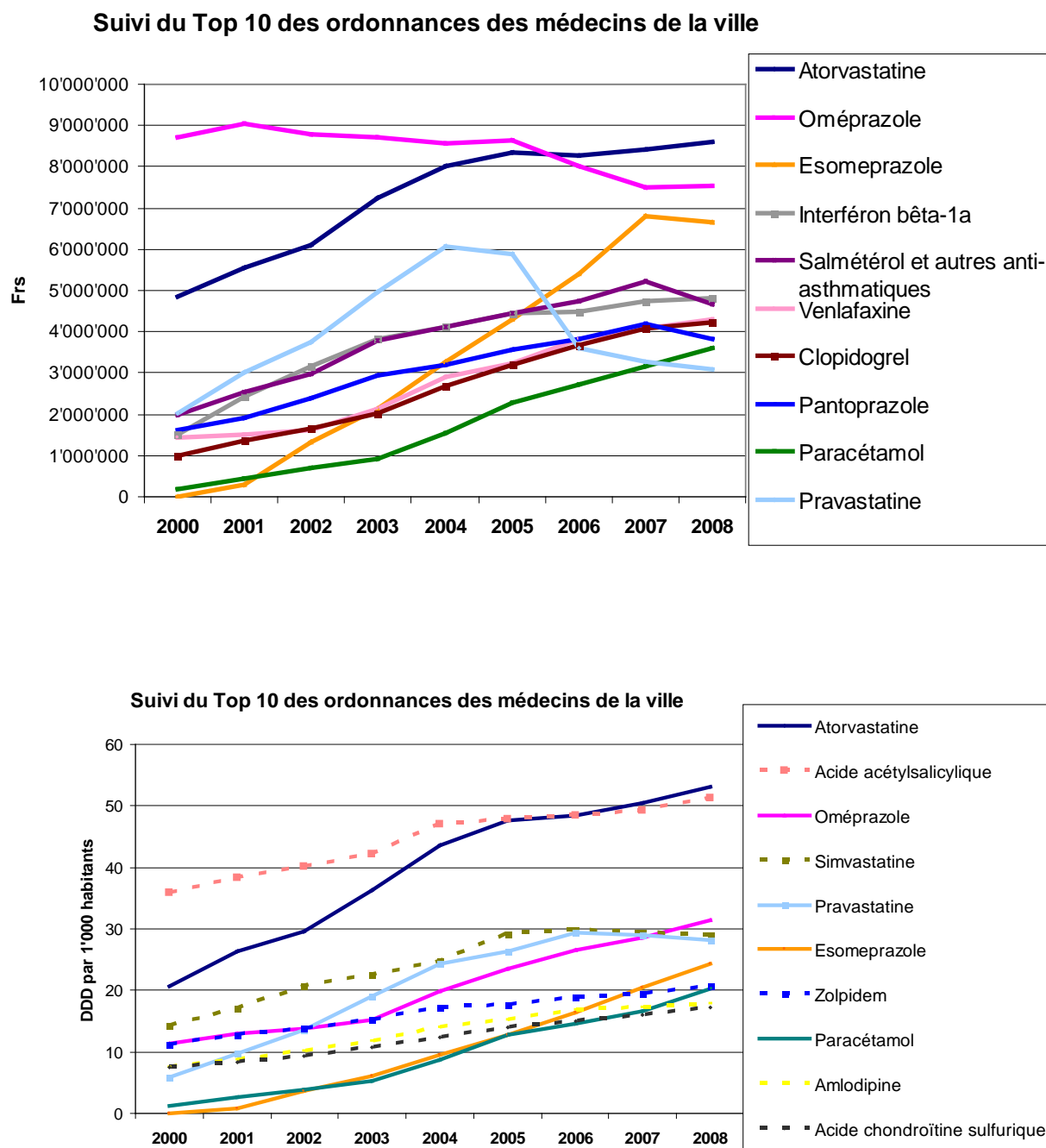
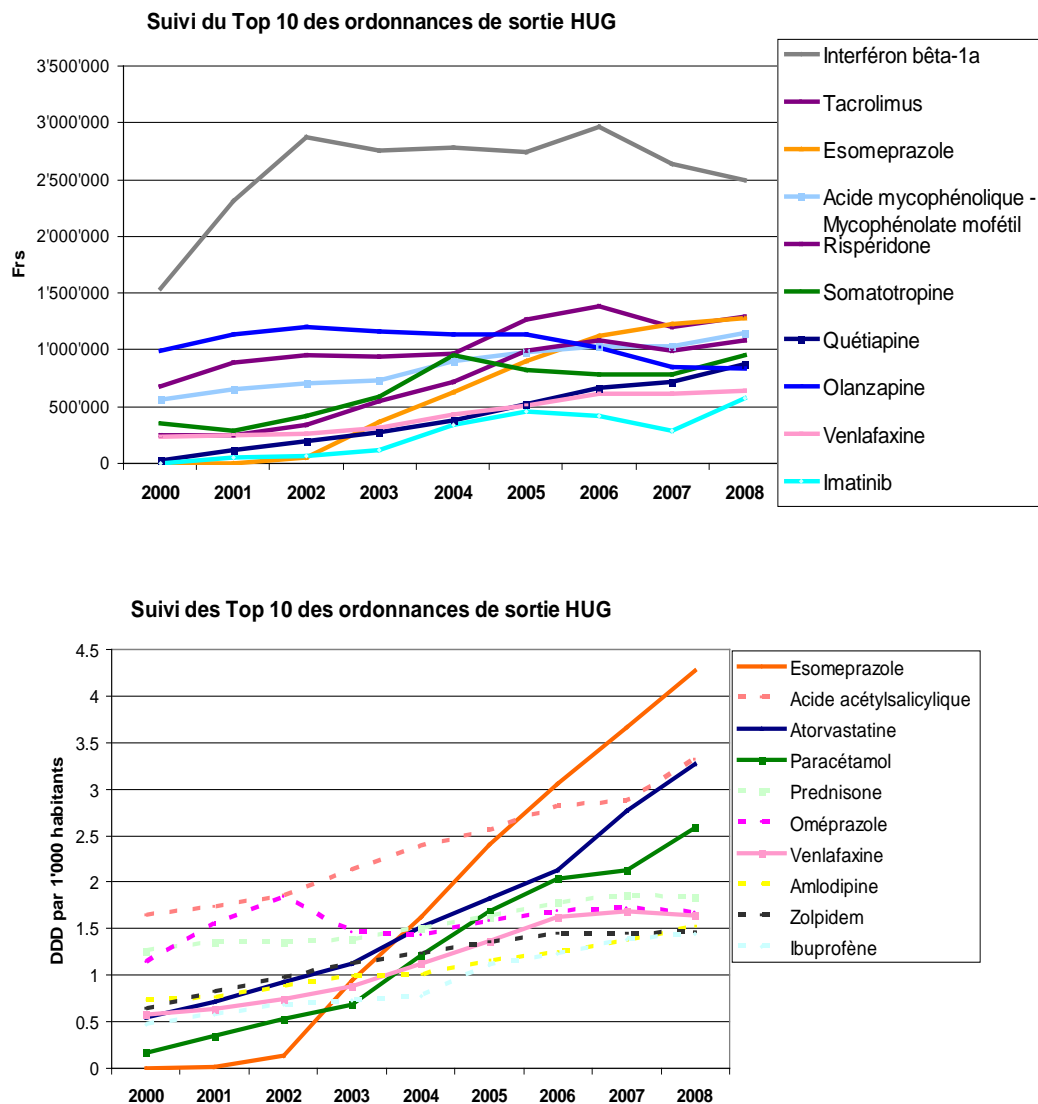


Figure 54 : top 10 en Frs et DDD des ordonnances de sortie HUG



L'analyse du suivi du Top 10 des ordonnances de médecins de la ville et des ordonnances de sortie HUG montre tout d'abord dans quelles classes de médicaments les dépenses sont réalisées, les tendances générales ou l'impact financier de l'arrivée des génériques sur le marché comme pour la pravastatine. Mais cette vision n'est que parcellaire, car elle n'inclut que les molécules coûteuses et/ou fortement prescrites. De plus, le suivi des dépenses hospitalières en coupe longitudinale n'apporte pas une vision de la prescription, du fait que les marchés sont non seulement fortement négociés, mais aussi variables d'une année à l'autre. L'analyse des top 10 hospitalier en DDD n'est pas plus représentative, car de nombreuses substances prescrites en milieu hospitalier n'ont pas de DDD et disparaissent du tableau, comme tous les traitements oncologiques, dermatologiques, les produits de contrastes, etc.

Si cette analyse descriptive reste néanmoins intéressante et présente l'avantage d'être simple, elle est relativement statique et ne permet ni de mettre en lumière la qualité de la prescription, ni de comprendre l'interaction entre les trois environnements et n'est donc pas d'un grand support dans l'aide à la décision. De ce fait, nous avons construit des indicateurs de la qualité de la prescription. Ce concept présente l'avantage d'être simple, robuste, dynamique et il permet non seulement de comparer trois environnements sur la même échelle, mais surtout d'analyser une classe de médicaments dans sa totalité et d'augmenter la qualité de l'étude en intégrant un groupe contrôle permettant de vérifier l'absence de l'impact de la liste des médicaments au même moment.

Tout d'abord nous avons défini les classes thérapeutiques à inclure dans notre analyse et identifié les décisions prises dans le cadre de la commission des médicaments HUG (*Tableau 29*) de janvier 2000 à décembre 2008. Nous avons considéré tous les médicaments pour lesquels, durant la période d'étude, une stratégie « evergreening » a été mise en place par le fabricant.

*Tableau 29 : Classes de médicaments « evergreening » et décision des restrictions aux HUG*

Brand drug	Pharmaceutical company	Evergreening strategy used	Generic on the market	Decision for the hospital drug formulary (HUG RDF)
Alendronic acid	Merck Sharp & Dohme-Chibret	Mai 2006 combined alendronic acid and colecalciferol	July 2007	Neither alendronic acid nor its combination with colecalciferol are included in the HUG RDF. Their prescriptions are not systematically switched.
Cetirizine	UCB-Pharma	December 2001 Chiral switch to levocetirizine	September 2004	HUG RDF switched brand cetirizine to generic in December 2004. From then, all prescriptions of levocetirizine or brand cetirizine are switched at admission.
Citalopram	Lundbeck	March 2002 Chiral switch to escitalopram	October 2002	HUG RDF switched to the generic citalopram in December 2003. From then, all the brand citalopram prescriptions are switched at admission. Escitalopram prescriptions are not systematically switched.
Gabapentin	Pfizer	July 2005 Structural analogue pregabalin	July 2007	HUG RDF switched to the generic gabapentin in February 2008. From then, all the brand gabapentin prescriptions are switched at admission. Pregabalin prescriptions are not systematically switched.
Loratidine	Essex	September 2001 Active metabolite desloratidine	July 2006	HUG RDF switched brand loratidine to generic cetirizine in February 2006. From then all prescriptions of brand and generic loratidine as well as desloratidine are switched at admission.
Omeprazole	Astra-Zeneca	April 2001 Chiral switch to esomeprazole	July 2003	In October 2002 the HUG RDF switched from oral omeprazole to oral esomeprazole and then iv formulation when marketed in June 2005. Moreover all the PPI prescriptions are switched to esomeprazole at admission
Simvastatin	Merck Sharp & Dohme-Chibret	February 2006 Combined simvastatin and ezetimibe	Mai 2004	HUG RDF switched brand simvastatin to generic in August 2004. From then, all prescriptions of brand simvastatin are switched at admission. Prescription of combined simvastatin and ezetimibe are not systematically switched.

Zolpidem	Sanofi Aventis	Mai 2006 modified release CR	August 2005	HUG RDF switched brand zolpidem to generic in June 2006. From then, all prescriptions of brand zolpidem are switched at admission. Modified release zolpidem is not authorized to the prescription.
----------	-------------------	---------------------------------	----------------	---

Au moyen d'une analyse des écarts et des taux de prescription, nous avons mesuré le spillover, c'est à dire un report financier de l'hôpital vers les coûts de la santé en ville. Nous avons analysé de façon robuste au moyen des time series, l'impact de la liste restrictive sur les prescriptions des ordonnances de sortie des HUG sur deux classes de médicaments pour lesquels une politique 100% restrictive a été décidée par les HUG : les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pour lesquels tous les rabéprazole, oméprazole, lansoprazole et pantoprazole sont switchés à l'entrée aux HUG pour l'esomeprazole depuis octobre 2002 et les antihistaminiques oraux pour lesquels les levocétirizine et cetirizine originaux sont switchés à l'admission pour le générique de la cétirizine depuis septembre 2004.

Au moyen d'une analyse de la variation du prix, nous avons mesuré les économies potentielles réelles par une substitution générique du médicament original comparée à substitution générique du médicament « evergreening » correspondant.

## Résultats

La première partie de notre analyse graphique (Figure 55 et 56) montre qu'il existe un impact des choix de la liste des médicaments sur les prescriptions des ordonnances de sortie HUG, confirmé par l'analyse statistique au moyen des time series. Lors du switch de l'oméprazole à l'esomeprazole en octobre 2002, il y a une augmentation de pente et de niveau statistiquement significatifs dans l'environnement des ordonnance de sortie HUG, alors que rien n'est significatif dans l'environnement des médecins de la ville (*Tableau 30*). De même, lors du switch de la cetirizine originale au générique en décembre 2004, il y a une baisse statistiquement significative de la pente dans l'environnement des ordonnance de sortie HUG, et rien n'est significatif dans l'environnement des médecins de la ville (*Tableau 31*). L'augmentation de la prescription de la lévocétirizine en avril 2004 est liée à la stratégie de la maison pharmaceutique qui a retiré de la liste de remboursement la cétirizine originale avant l'arrivée des génériques sur le marché en septembre 2004.

Figure 55 : Indicateur de la qualité de la prescription de l'esomeprazole

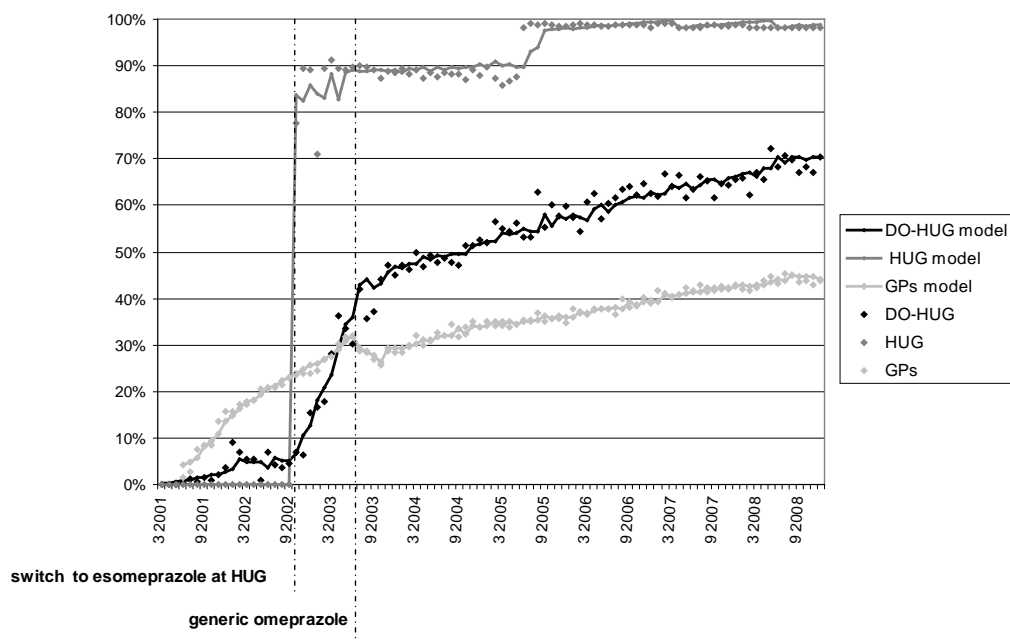


Tableau 30 : Analyse statistique des indicateurs de l'esomeprazole

	HUG	LCI	UCI	p-value	DO-HUGs	LCI	UCI	p-value	GPs	LCI	UCI	p-value
Intercept, $\beta_0$									0.043	-0.001	0.086	0.054
Baseline trend $\beta_1$					0.003	0.002	0.005	0.000	0.010	0.008	0.012	0.000
Level change October 2002 $\beta_2$	0.874	0.862	0.887	0.000	-0.603	-0.813	-0.393	0.000				
Trend change October 2002 $\beta_3$					0.032	0.023	0.042	0.000				
Level change July 2003 $\beta_4$					0.930	0.716	1.143	0.000	0.479	0.175	0.782	0.002
Trend change July 2003 $\beta_5$					-0.031	-0.040	-0.022	0.000	-0.018	-0.029	-0.008	0.001
Level change November 2003 $\beta_6$									-0.303	-0.604	-0.002	0.049
Trend change November 2003 $\beta_7$									0.011	0.001	0.021	0.038
Level change June 2005 $\beta_8$	0.114	0.095	0.133	0.000								
AR(1)					0.318	0.108	0.527	0.003	0.414	0.216	0.612	0.000
AR(3)	0.389	0.163	0.614	0.001					0.246	0.046	0.446	0.017
R <sup>2</sup>		99%				99%				99%		



Figure 56 : Indicateur de la qualité de la prescription de la cétirizine

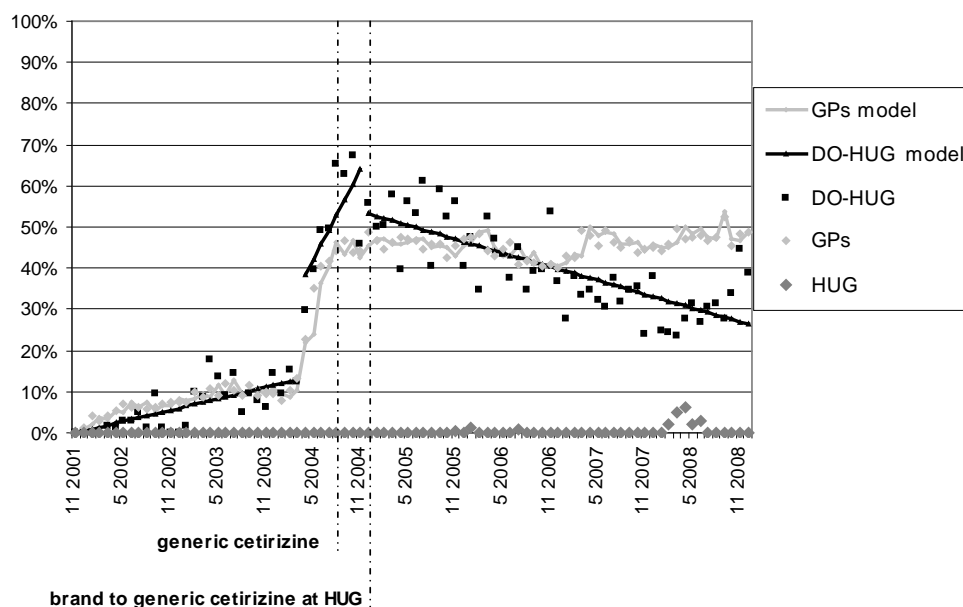
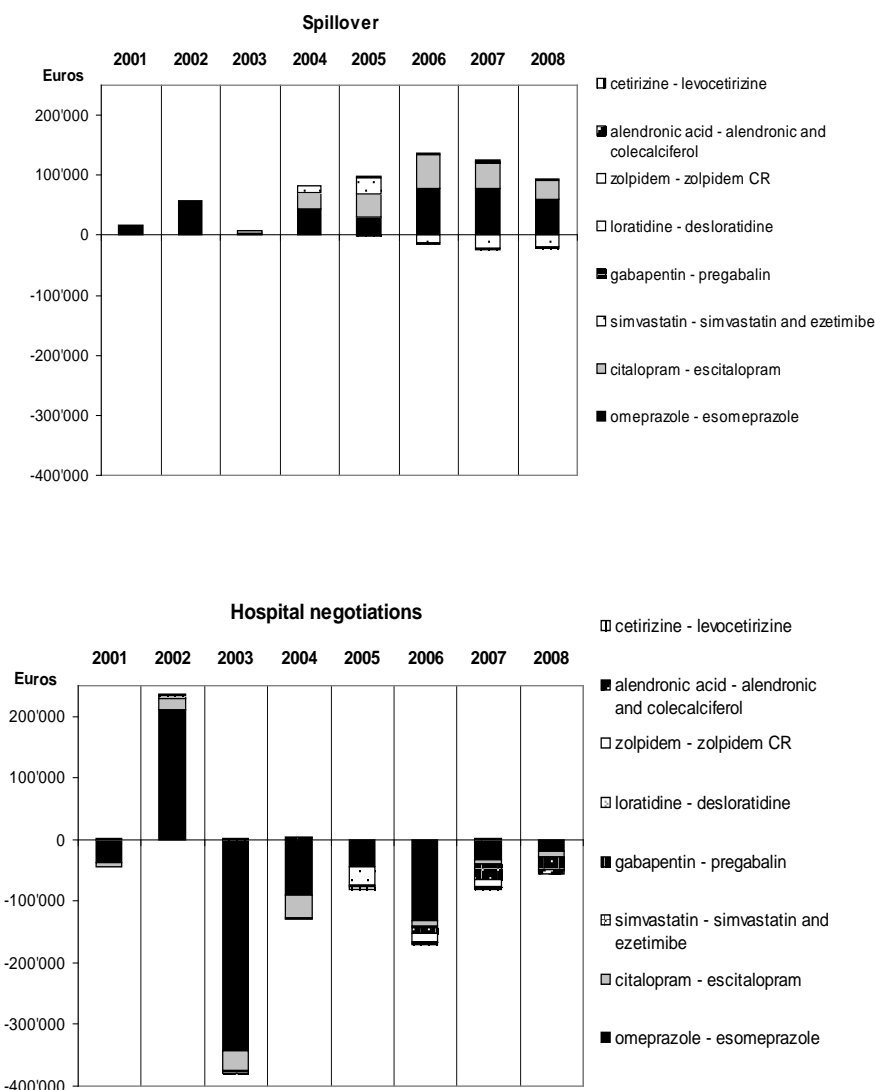


Tableau 31 : Analyse statistique des indicateurs de la cétirizine

	DO-HUGs	LCI	UCI	p-value	GPs	LCI	UCI	p-value
Intercept, $\beta_0$								
Baseline trend $\beta_1$	0.005	0.003	0.006	0.000	0.004	0.001	0.007	0.007
Level change April 2004 $\beta_2$	-0.679	-1.318	-0.040	0.038				
Trend change April 2004 $\beta_3$	0.032	0.012	0.052	0.002	0.003	0.002	0.005	0.000
Level change September 2004 $\beta_4$								
Trend change September 2004 $\beta_5$					-0.001	-0.001	0.000	0.000
Level change December 2004 $\beta_6$	1.417	0.773	2.061	0.000				
Trend change December 2004 $\beta_7$	-0.042	-0.062	-0.023	0.000				
AR(1)					0.952	0.874	1.031	0.000
MA(3)					0.417	0.208	0.626	0.000
$R^2$		90%				98%		

L'analyse graphique du spillover montre le surcoût généré par la stratégie hospitalière sur la ville, par l'analyse des ordonnances HUG aux patients ambulatoire et quittant l'hôpital. Le graphique montre également l'impact de la nouvelle loi sur les produits thérapeutique en 2002 interdisant temporairement les rabais aux hôpitaux, ainsi qu'une diminution de l'impact des négociations avec le temps, confirmés par l'analyse financière (Figure 57 et Tableau 32). Globalement, une balance bénéficiaire de Frs. 138'801 est calculée sur la période, indiquant que les négociations des coûts hospitaliers ont dépassé l'effet spillover sur les prescriptions ambulatoires des médecins des HUG. Cependant, l'impact de la liste hospitalière sur la prescription des médecins hors-HUG ne peut pas être calculé et n'est probablement pas négligeable.

Figure 57 : description graphique du spillover et des négociations hospitalières

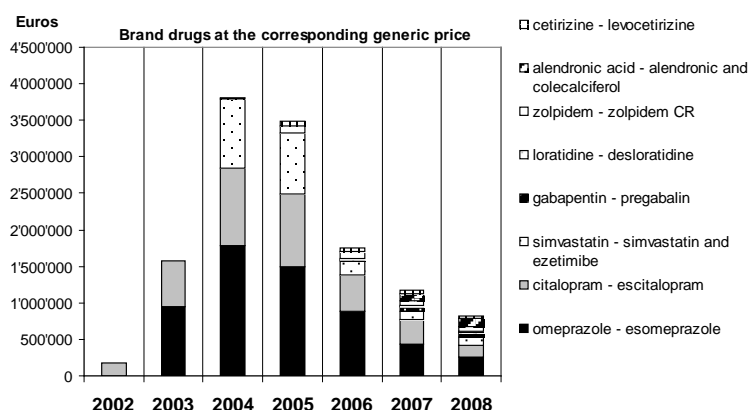


L'analyse graphique de la substitution du médicament original par les génériques et par les nouvelles entités «*evergreening*» montre un effet miroir, phénomène que nous avons baptisé «*squeezing the balloon*» (Figure 58). Le Tableau 32 montre que la perte de bénéfice des fabricants liée au manque à gagner à l'arrivée des génériques sur le marché est transférée vers un bénéfice des médicaments dits «*evergreening*». Il est intéressant de remarquer que la participation supplémentaire de 20% pour le patient par rapport aux 10% usuels lorsque le médicament original n'avait pas suffisamment baissé son prix à l'arrivée du générique, a fortement contribué à réduire les coûts des médicaments étudiés en 2006. Les maisons pharmaceutiques se sont alignées au prix du marché, avec une économie potentielle de substitution générique qui est passé de 3'485'000 en 2005 à 1'747'000 euros en 2006.

Avec l'effet « squeezing the balloon », ce sont les « evergreening » qui sont passés de 1'484'000 en 2005 à 2'215'000 en 2006, puis 3'419'000 d'euros en 2007.

Figure 58 : description graphique des stratégies « evergreening » : substitution générique du médicament original et substitution générique du médicament « evergreening »

### Substitution générique du médicament original



### substitution générique du médicament « evergreening »

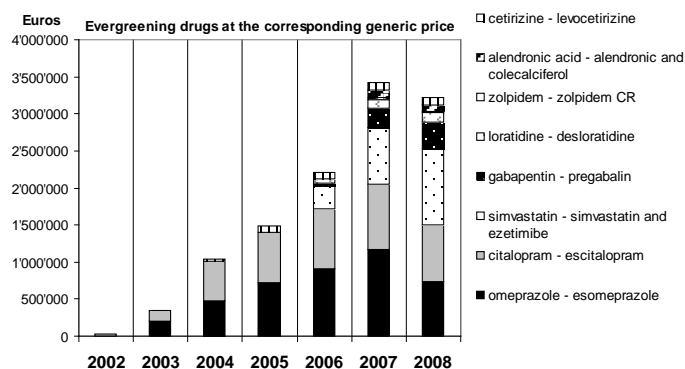


Tableau 32 : Impact financier du spillover, des négociations hospitalières et des stratégies « evergreening »

	total	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
« Spillover »									
Spillover	553'893	15'828	57'744	8'515	83'068	96'793	120'976	99'965	71'004
Hospital negotiations	-692'694	-41'557	234'808	-377'575	-124'045	-80'913	-169'590	-78'752	-55'069
<b>Balance</b>	<b>-138'801</b>	<b>-25'729</b>	<b>292'552</b>	<b>-369'060</b>	<b>-40'978</b>	<b>15'880</b>	<b>-48'614</b>	<b>21'213</b>	<b>15'934</b>
« squeezing the balloon »									
Brand drugs at the	12'790'012		184'659	1'572'935	3'815'207	3'485'456	1'746'698	1'168'252	816'804

corresponding generic price									
Evergreening drugs at the corresponding generic price	11'740'549		21'732	345'951	1'034'781	1'484'281	2'215'233	3'418'857	3'219'715
<b>Balance</b>	<b>24'530'561</b>		<b>206'391</b>	<b>1'918'886</b>	<b>4'849'988</b>	<b>4'969'737</b>	<b>3'961'931</b>	<b>4'587'109</b>	<b>4'036'519</b>

## Conclusion

Ce travail montre que la liste des médicaments HUG impacte les coûts de la santé en ville. Deux solutions existent pour améliorer l'efficacité, la première serait d'adopter une perspective sociétale lors des choix des médicaments de la commission des médicaments HUG, la deuxième de switcher la prescription lors de la sortie du patient pour une prescription n'impactant pas les coûts de la santé. La question de la sortie du patient de l'hôpital restera encore certainement un défi dans les années à venir. La mise sur pied progressive en réseau du dossier médical des patients (e-toile) est un élément qui va modifier le paysage non seulement de la prise en charge du patient à l'entrée et à la sortie des HUG, de la communication, mais aussi de la prescription.

Le phénomène de « squeezing the balloon » nous montre combien il est important de prendre en considération tous les éléments lors de la mise en place d'une politique de restriction. Il s'agit de considérer non seulement l'effet qui est attendu, comme dans notre cas la baisse des coûts à l'arrivée des génériques, mais aussi celui qui ne l'est pas comme l'augmentation du volume de prescription pour l'oméprazole et le transfert des bénéfiques avec les stratégies « evergreening ». La possibilité de substitution par le pharmacien et l'augmentation de la participation à 20% se sont avérées efficaces si on analyse uniquement la prescription des génériques, mais avec une prise en compte de la vision dans son ensemble, ces mesures ne sont hélas pas efficaces. Une solution pour améliorer l'efficacité serait de changer aussi le taux de participation pour les stratégies « evergreening ». Quant à l'augmentation du volume de prescription à l'arrivée des génériques, elle laisse penser que la prescription n'est peut être pas toujours rationnelle, car rien, sur le plan de la santé publique, ne permet d'expliquer cette évolution. Dans ce sens, la solution efficace serait de s'assurer que la prescription est appropriée et de revisiter les prescriptions régulièrement.

## 15.4 Conclusion et perspectives

La conduite des différents travaux de cette thèse a mis en évidence la complexité du système de santé et des des outils d'analyse, l'intérêt d'analyser des données prises en routine et l'importance d'identifier des pistes pour optimiser nos ressources. L'expertise acquise est le point fort de ce travail de thèse, par la modélisation des données de la vraie vie et la mesure de l'efficacité dans une perspective sociétale. Il est possible de faire une analogie avec le cinéma, qui a vécu une grande évolution de ces dernières années avec l'apparition du cinéma en 3D. Modéliser en 3D, c'est modéliser l'efficacité, mesurer au moyen d'outils robustes en même temps l'effet direct attendu et sa conséquence. Dans ce sens les perspectives de ce travail sont d'encourager la prise des décisions en 3D, de réaliser des interventions en 3D, de modéliser leur impact en 3D, de pouvoir mettre à disposition la mesure en 3D au plus grand nombre et finalement de continuer la recherche de l'étape suivante, la modélisation en 4D. Reste encore à définir la quatrième dimension.

Les principaux résultats de cette thèse ont été obtenus en premier lieu dans le domaine des maladies infectieuses. Nous avons tout d'abord montré que les deux campagnes d'hygiène des mains Vigigerm® et « Clean Care is Safer care » étaient efficaces en terme de consommation de solution hydro-alcoolique aux HUG. La mesure de l'efficacité de ces deux campagnes sur le MRSA, a montré que seul « Clean Care is Safer care » était efficace et a permis de recommander de pérenniser cette intervention. Nous avons également identifié le lien temporel entre la consommation de certains antibiotiques aux HUG et le MRSA et recommandé un usage prudent des antibiotiques à large spectre.

La deuxième étude a été réalisée à Dundee en Ecosse. Lors de ce séjour, nous avons procédé à un échange d'outils et de méthodes. D'un côté nous avons modélisé le lien temporel entre la consommation de certains antibiotiques et le *Clostridium difficile*, en médecine cardio-vasculaire et pour l'hôpital de Ninewells, ce qui a permis de conduire une intervention ciblée sur certains antibiotiques comme les fluoroquinolones. D'un autre côté, nous avons rapatrié les indicateurs de la qualité de la prescription que nous appliqués aux études suivantes.

La 3<sup>ème</sup> étude a été basée sur le benchmarking des indicateurs de la qualité de la prescription des antibiotiques ambulatoires avec l'Europe, ce qui a orienté notre recherche vers le lien temporel entre l'utilisation de certains antibiotiques en ville et à l'hôpital et l'émergence de résistances de l'*E coli* au co-trimoxazole, à la ciprofloxacine et au céfépime, utilisé comme surrogate de l'ESBL acquises en milieu hospitalier et ambulatoire. Ce travail a permis de comprendre l'interaction entre le milieu

ambulatoire et hospitalier et de recommander un usage prudent des fluoroquinolones et céphalosporines.

La 4<sup>ème</sup> étude est un condensé de toutes les méthodologies pratiquées au préalable, appliquées aux stratégies « evergreening » mises en place par l'industrie pharmaceutique pour prolonger la vie de leurs médicaments à l'arrivée des génériques. Nous avons mesuré l'impact de la liste restrictive des médicaments en vigueur en milieu hospitalier et celui des stratégies « evergreening » sur les coûts de la santé au moyen d'outils robustes. Cette étude a montré la complexité de l'interaction entre différents acteurs de la santé ayant des contraintes et perspectives différentes. Il est intéressant de constater la capacité des industries pharmaceutiques à s'adapter à un nouvel environnement, même hostile, un point commun avec les bactéries. Une perspective est certainement la continuité des soins dans notre contexte actuel, en particulier avec la mise sur pied d'un liant entre les différents environnements au moyen d'un dossier médical informatisé partagé, une mine d'or d'informations à analyser par ailleurs.

Ce travail de thèse a permis le développement de synergies très profitables entre différents domaines de compétences, les maladies infectieuses, l'épidémiologie, l'économie, l'informatique, l'économétrie, non seulement à l'intérieur de l'institution, mais aussi à l'international. Difficile de ne pas faire l'analogie avec les modes d'acquisition des résistances des bactéries, pour lesquelles c'est un échange de matériels extra-chromosomiques dont le support est un élément mobile qui entraîne une multi-résistance. Dans ce sens les perspectives de ce travail seraient de pérenniser ce mode d'acquisition de compétences et de favoriser les échanges locaux et internationaux.

En conclusion, de nombreux horizons de recherche restent heureusement encore à explorer. Ils sont divers et variés, comme les études au niveau des patients pour confirmer ou infirmer les résultats obtenus par les données agrégées ou pour explorer les interactions médicamenteuses, l'apport de données cliniques structurées, la mesure des conséquences des décisions et interventions et, le développement et le suivi d'indicateurs de la qualité. Ces quelques pistes apporteraient certainement des éléments d'analyse prometteurs pour un système de santé toujours plus performant. La cerise sur le gâteau ? L'analyse des données du patient dans sa vraie vie, indépendamment de l'environnement dans lequel il se situe.

Une des perspectives de ce travail serait de passer de la théorie à la pratique et de mettre en application des propositions. Pourquoi ne pas adopter une perspective sociétale pour tous les acteurs du système de santé qui mettrait le patient au cœur de la décision ? Comment promouvoir une prescription efficace lorsque l'efficacité apporte une amélioration marginale ou lorsque le prix additionnel à payer est celui d'une stratégie de l'industrie pharmaceutique ? Comment promouvoir une utilisation

intelligente et efficace lorsque la ressource est rare ? Un pavé dans la mare ? La recherche de l'efficacité nécessitera certainement aussi de relever un autre défi, humain, celui d'un changement de culture, une évolution pour les uns et une révolution pour les autres.

## **16 Articles de la thèse**



## **16.1 Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile***

**Nathalie Vernaz, Hugo Sax, Didier Pittet, Pascal Bonnabry, Jacques Schrenzel  
and Stephan Harbarth**

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008;62:601-7.

Impact factor: 4.35

## Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*

Nathalie Vernaz<sup>1</sup>, Hugo Sax<sup>2</sup>, Didier Pittet<sup>2</sup>, Pascal Bonnabry<sup>1</sup>, Jacques Schrenzel<sup>3</sup>  
and Stephan Harbarth<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland; <sup>2</sup>Infection Control Program, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland; <sup>3</sup>Clinical Microbiology Laboratory, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland

Received 31 January 2008; returned 2 March 2008; revised 9 April 2008; accepted 13 April 2008

**Objectives:** The aim of this study was to determine the temporal relation between the use of antibiotics and alcohol-based hand rubs (ABHRs) and the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Clostridium difficile*.

**Methods:** An interventional time-series analysis was performed to evaluate the impact of two promotion campaigns on the consumption of ABHRs and to assess their effect on the incidence of non-duplicate clinical isolates of MRSA and *C. difficile* from February 2000 through September 2006. This analysis was combined with a transfer function model of aggregated data on antibiotic use.

**Results:** Consumption of ABHRs correlated with MRSA, but not with *C. difficile*. The final model demonstrated the immediate effect of the second hand hygiene promotion campaign and an additional temporal effect of fluoroquinolone (time lag, 1 month; i.e. antibiotic effect delayed for 1 month), macrolide (lag 1 and 4 months), broad-spectrum cephalosporins (lag 3, 4 and 5 months) and piperacillin/tazobactam (lag 3 months) use. The final model explained 57% of the MRSA variance over time. In contrast, the model for *C. difficile* showed only an effect for broad-spectrum cephalosporins (lag 1 month).

**Conclusions:** We observed an aggregate-level relation between the monthly MRSA incidence and the use of different antibiotic classes and increased consumption of ABHR after a successful hand hygiene campaign, while no association with ABHR use was detected for *C. difficile*.

Keywords: cross-infection, prevention and control, alcohol, hand hygiene, methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*, colitis, intervention model, transfer function model, health policy making

### Introduction

Although the role of antibiotics in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Clostridium difficile* has been extensively studied, many controversies persist.<sup>1,2</sup> In particular, it remains unclear to what extent antibiotic stewardship may decrease MRSA or *C. difficile* acquisition within hospitals.

Previous studies have suggested that time-series analysis may be an accurate tool to describe the association between in-hospital antibiotic consumption and the incidence of antibiotic-resistant pathogens, including *C. difficile*.<sup>3</sup> Only a few, however, included the effect of the time-varying use of alcohol-based hand rubs (ABHRs), which may have an important effect

on cross-transmission.<sup>4–8</sup> This is particularly important, since some experts have suggested that the promotion of ABHR may increase the spread of *C. difficile* due to their lack of sporicidal activity.<sup>9,10</sup>

At the University of Geneva Hospitals (HUG), MRSA has reached endemic levels. Despite the positive impact of a hospital-wide campaign promoting the use of bedside hand antiseptics on the prevalence of MRSA between 1994 and 1997,<sup>4,11</sup> we have observed an increase in the number of patients colonized and/or infected by MRSA since 1998. In response to this worrisome trend, two campaigns were launched to reinforce compliance with standard precautions and hand hygiene.

Hitherto, we have assessed neither the dynamic effect of these campaigns nor the influence of antibiotic selection

\*Corresponding author. Tel: +41-22-372-3357; Fax: +41-22-372-3987; E-mail: stephan.harbarth@hcuge.ch

pressure on the local epidemiology of MRSA and *C. difficile*. In this paper, we attempted to determine the temporal association between antibiotic use, the use of ABHRs and the occurrence of MRSA and *C. difficile* at our institution. In particular, we assessed whether the isolation of MRSA and *C. difficile* was temporarily associated with the in-hospital use of several classes of antimicrobial agents.

## Methods

### Setting

The HUG are a 2200 bed primary and tertiary healthcare centre, including 37 adult intensive care unit beds, 923 acute care beds, 761 rehabilitation, geriatric and long-term care beds, 129 paediatric beds and 348 psychiatric beds, with ~45 000 admissions and over 850 000 outpatient visits each year.

### Interventions

**Antibiotic usage.** During the study period, there was no institutional policy regarding the antibiotic use at HUG. Education and other methods to improve the antimicrobial use have not been implemented on a systematic basis. The therapeutics committee provides some recommendations regarding costly antibiotics. However, restriction is rare. Moreover, at the pharmacy level, refusal to dispense a drug is uncommon and physicians can prescribe any antimicrobial agent available at HUG.

**Hand hygiene.** Since 1994, an ABHR formula (Hopirub®) for hand antiseptics produced locally by the hospital pharmacy has been widely available to staff in the form of pocket-sized bottles and has been used throughout the hospital as the agent of choice for hand hygiene.<sup>12,13</sup> In spring 2003, a programme applying social marketing theory was initiated for the homogeneous implementation of standard precautions and isolation precautions under the registered

trademark of 'VigiGerme®'.<sup>13</sup> Although VigiGerme® mentioned hand hygiene as an element of standard precautions, it did not target the promotion of ABHR in particular. As part of a Swiss national hand hygiene promotion campaign and the Global Patient Safety Challenge entitled 'Clean care is safer care', and organized by the World Health Organization (WHO),<sup>14</sup> the second initiative started in autumn 2005 with an exclusive focus on the frequent and proper use of ABHR.

**MRSA and *C. difficile* control policy.** The institutional strategy to control MRSA is based on different components that have been described previously.<sup>11,15,16</sup> In brief, these include systematic on-admission screening and pre-emptive isolation in the critical care setting, isolation in single rooms, when available, screening of roommates as soon as a new MRSA carrier has been identified, a computerized laboratory alert system<sup>17</sup> and topical decolonization of known MRSA carriers without risk factors for persistent carriage.<sup>18</sup>

Hospital policy to prevent the spread of *C. difficile* comprises several evidence-based elements<sup>19</sup>: contact isolation, thorough environmental cleaning with bleach and adequate antibiotic treatment. For sporadic cases, the use of ABHR after glove removal is not discouraged. Figure 1 summarizes the details of the study population, definitions and infection control policies implemented during the study period, as proposed by the ORION statement.<sup>20</sup>

### Data collection

Monthly aggregated data of all antimicrobial drugs delivered to the entire institution were provided by the pharmacy department from February 2000 to September 2006. Paediatrics and psychiatry were excluded. Following the WHO's recommended metric, the defined daily dose (DDD), i.e. the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in an adult, antibiotic usage was expressed as monthly aggregated DDD and normalized per 100 patient-days (antibiotic use density).<sup>21</sup> Monthly use of litres of ABHR were also collected and normalized per 100 patient-days,

<b>Setting:</b> 2200 bed primary and tertiary care teaching hospital in Switzerland. Paediatrics and psychiatry were excluded from this analysis. Infection control programme with one director, three associate hospital epidemiologists and nine full-time infection control nurses.	<b>Dates:</b> February 2000 to September 2006.	<b>Population characteristic:</b> Mean hospitalization days, 51 524 per month (range, 48 102–55 128). Endemic MRSA, with clone ST228 representing the predominating strain since 1999. Sporadic <i>Clostridium difficile</i> with occasional small clusters.
<b>Infection control campaigns during the study:</b> HUG launched two hospitalwide promotion campaigns; VigiGerme® in spring 2003 and 'Clean care is safer care' in autumn 2005 (including hand hygiene observations of healthcare personnel).		
<b>Antibiotic use:</b> During the study period, there was no institutional antibiotic policy; physicians could prescribe any antimicrobial agent available at HUG. Beginning in March 2006, HUG experienced a shortage of cefepime leading to an increase in piperacillin/tazobactam use.		
<b>MRSA control policy:</b> Systematic pre-emptive isolation in the critical care setting; contact isolation of MRSA carriers in single rooms, when available; use of dedicated material (e.g. gown, gloves, mask if indicated); computerized laboratory alert system; topical decolonization (nasal mupirocin ointment and chlorhexidine body washing) of known MRSA carriers without risk factors for persistent carriage. <sup>18</sup>		
<b>MRSA screening policy:</b> Systematic on-admission screening in the critical care setting; screening of room-mates as soon as a new MRSA carrier has been identified; universal MRSA on-admission screening from January to August 2003 in the entire hospital <sup>28</sup> and from October 2004 to May 2006 in selected surgical wards. <sup>16</sup> Screening sites: nose, groin, skin lesions, infected sites.		
<b><i>C. difficile</i> control policy:</b> Contact isolation, thorough environmental cleaning with bleach and adequate antibiotic treatment.		
<b>Definition of MRSA and <i>C. difficile</i> incidence:</b> Number of clinical isolates per 100 patient-days, eliminating duplicates and surveillance swabs.		

**Figure 1.** Population, setting, dates, definitions, antibiotic policy, promotion campaigns and infection control interventions. MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; HUG, Geneva University Hospitals; ST, sequence type.

## Temporal analysis of MRSA and *C. difficile*

as well as the hospital occupation rate expressed as occupied beds per 100 patient-days.

Monthly aggregated data on the number of new clinical MRSA isolates (excluding surveillance swabs and duplicates) were collected and expressed as an incidence density, i.e. the number of MRSA cultures per 100 patient-days.<sup>11</sup> For *C. difficile* occurrence, we used equivalent monthly incidence data based on laboratory-based surveillance.

### Statistical analysis

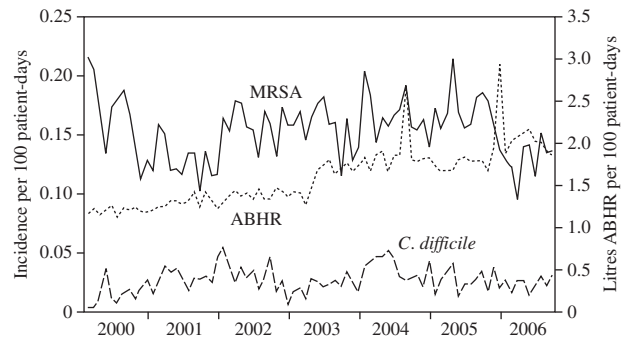
Since temporally sequenced observations on MRSA and *C. difficile* are not independent, applying simple regression analysis would be inappropriate to evaluate these data.<sup>22</sup> Therefore, time-series analysis was used to examine the trends and autocorrelations over time, including characteristics for each explanatory variable and the outcomes of interest (MRSA and *C. difficile* incidence). We chose autoregressive integrated moving average (ARIMA) models using the Box–Jenkins method for analysis, which allow the stochastic dependence of consecutive data to be modelled.<sup>23</sup> Moreover, the methodology developed by López-Lozano and Monnet was applied to our data.<sup>3,24,25</sup>

We built an intervention model to determine if the two promotion campaigns significantly changed ABHR consumption. In an intervention model, the time series is constituted by an indicator variable containing discrete values. It may change due to an intervention interrupting the stationary evolution of the series, which, in the absence of the intervention, is usually assumed to be a pure ARIMA process.<sup>23</sup> To evaluate the effect of the two campaigns, we created dummy variables, with 0 and 1 representing pre-intervention and post-intervention periods, respectively.

Using two transfer function models, we assessed the association between the ‘response’ time series of the monthly incidence density of MRSA and *C. difficile* in terms of non-duplicate clinical isolates per 100 patient-days and the ‘explanatory’ time series of antibiotic usage, bed occupation rate and ABHR use (intervention model), taking into account the possible time delays of the effects (antibiotic and ABHR use) of up to 5 months.

A transfer function model consists of modelling a time series as a function of its past values and random errors. For each individual series, we identified and fitted an ARIMA model according to Box and Jenkins and therefore performed the following steps.<sup>23</sup> We first checked if the series were stationary (i.e. having a constant mean and variance), then identified the model by determining the ARIMA model orders (p,d,q) with the autocorrelation and partial autocorrelation, then estimated the model parameters by unconditional least squares method and finally checked the adequacy of the model and statistical significance of the parameters. Among different models, we chose the most parsimonious one with the fewest parameters. The generated coefficient ( $R^2$ ) measures the overall fit of the regression line, expressing how close the points are to the estimated regression line in the scatter plot. In other terms,  $R^2$  is the fraction of the variance of the dependent variable explained by the regression model.

After identification of the transfer function models, we determined the cross-correlation function estimating the correlations between the antibiotic use series at different time lags, the ABHR intervention model, occupation rate and the MRSA and *C. difficile* series. Significance tests for parameter estimates were used to eliminate the unnecessary terms in the model. A  $P$  value of  $<0.05$  was considered to be statistically significant. All statistical analyses were performed with EViews 3 software (QMS, Irvine, CA, USA).



**Figure 2.** Monthly incidence of non-duplicate clinical isolates of *C. difficile* and MRSA, per 100 patient-days on the left-hand scale and litres of ABHRs per 100 patient-days on the right-hand scale. University of Geneva Hospitals, February 2000 to September 2006. The two peaks of ABHR use in 2004 and 2006 represent artificial increases due to the massive, single-time over-ordering of ABHRs by the adult intensive care units.

## Results

### Incidence of MRSA and *C. difficile*

Figure 2 shows the monthly incidence of non-duplicate MRSA and *C. difficile* clinical isolates per 100 patient-days. The average monthly MRSA incidence was 0.15 clinical isolates per 100 patient-days, varying from 0.09 to 0.21. No overall trend was observed throughout the period ( $P = 0.71$ ). We identified an ARIMA model with one significant autoregressive term of order (lag) 1 month ( $R^2 = 0.25$ ).

During the same period, the monthly incidence of *C. difficile* was 0.027 isolates per 100 patient-days, varying from 0.004 to 0.054, without any trend ( $P = 0.82$ ). From these monthly data, we built a second ARIMA model, which showed an autoregressive term of order (lag) 1 month and a moving average of order 1 ( $R^2 = 0.22$ ).

### Rates of antibiotic use

Monthly rates of antimicrobial use are detailed in Table 1 and Figure 3. The average antimicrobial use over the study period was 33 DDD/100 patients-days and did not change over time ( $P = 0.29$ ). Penicillins (WHO class, J01C) were the most widely used antibiotic class (30%; pooled rate, 9.84 DDD/100 patient-days), followed by cephalosporins and carbapenems (J01D: 25%; pooled rate, 8.25 DDD/100 patient-days), fluoroquinolones (J01M), macrolides (J01F), trimethoprim/sulfamethoxazole (J01E) and glycopeptides (J01X) (Table 1).

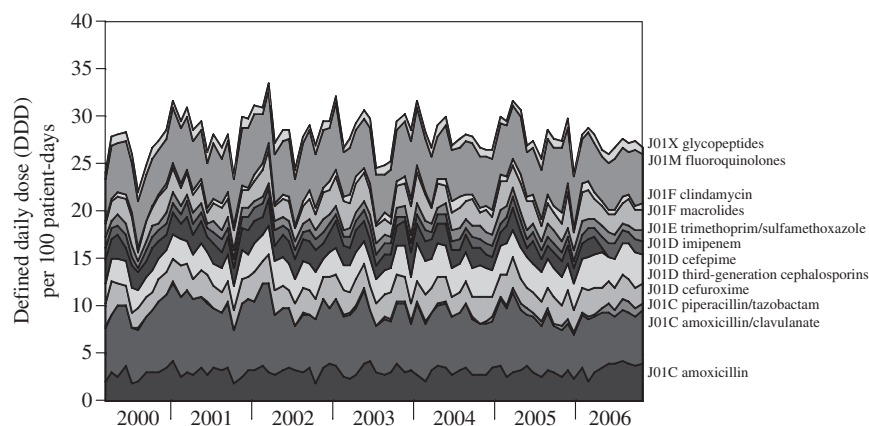
### Intervention model of the use of ABHRs

Consumption of ABHRs increased over the study period, from an average of 1.303 L per 100 patient-days in 2001 to 2.016 L per 100 patient-days in 2006. We identified an ARIMA model ( $R^2 = 0.95$ ) with two significant autoregressive terms of order (lag) 1 and 3 months. The intervention model detailed in Table 2 showed statistically significant effects at a contemporaneous time of the *VigiGerme*<sup>®</sup> campaign and the ‘Clean care is safer care’ campaign.

**Table 1.** Monthly time series of antimicrobial use and temporal relation with MRSA and *C. difficile*, February 2000 to September 2006

WHO classification	Antimicrobial use	Average monthly use (min–max)	Percentage of total use	Trend	<i>P</i>	Temporal relation with MRSA	Temporal relation with <i>C. difficile</i>
J01C	amoxicillin/clavulanate	6.39 (4.50–9.26)	19	−0.0242	0.001	no	no
	amoxicillin	3.22 (1.89–4.28)	10	0.0059	0.026	no	no
	piperacillin/tazobactam	0.23 (0.01–1.30)	1	0.0098	<0.001	yes	no
J01D	cefuroxime	2.46 (1.78–3.39)	7	−0.0002	0.926	no	yes
	third-generation cephalosporins	2.87 (1.79–4.18)	9	0.0132	<0.001	yes	yes
	cefepime	1.82 (0–2.77)	6	−0.0372	0.015	yes	yes
	carbapenems	1.10 (0.61–1.65)	3	0.9259	0.336	no	no
J01M	fluoroquinolones	5.41 (4.06–7.02)	16	−0.0023	0.478	yes	no
J01F	macrolides	2.27 (1.00–3.72)	7	0.0040	0.033	yes	no
	clindamycin	0.58 (0.06–1.27)	2	0.0052	<0.001	no	no
J01E	trimethoprim/sulfamethoxazole	1.01 (0.47–1.50)	3	0.0033	0.004	no	no
J01X	glycopeptides	0.84 (0.33–1.25)	3	−0.0019	0.003	no	no

MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; WHO, World Health Organization.



**Figure 3.** Monthly rates of antimicrobial use in DDDs per 100 patient-days. University of Geneva Hospitals, February 2000 to September 2006. The abbreviations shown (e.g. J01X) correspond to the WHO nomenclature of the different classes of antimicrobial agents.

### Final models

**Methicillin-resistant *S. aureus*.** We built a first transfer function model by combining the analysis on hand rub consumption with monthly rates of antibiotic use, and then determined their effect on MRSA incidence. The generated model showed an autoregressive term of order 1 and a moving average of order 1 with an  $R^2$  of 0.57, which means that the overall model explains 57% of the MRSA variance (Figure 4).

The estimated parameters obtained by unconditional least square method are shown in Table 3. In this model, there are six statistically significant explanatory variables, fluoroquinolone use (lag 1 month), macrolide use (lag 1 and 4 months), third-generation cephalosporin use (lag 4 and 5 months), cefepime use (lag 3 months), piperacillin/tazobactam use (lag 3 months) and the ‘Clean care is safer care’ campaign at a contemporaneous time. Neither the *VigiGerme*<sup>®</sup> campaign, nor the bed occupancy rate or the use of other agents (amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cefuroxime, carbapenem,

clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole and glycopeptides) was statistically significant in this model. All of the included parameter estimates for antibiotic use were positive, meaning that an increase of 1 U would increase MRSA incidence. Thus, an increase of 1 DDD/100 patient-days of antibiotic use will be associated with an increase in the number of MRSA isolates from the current level, i.e. 0.01 for fluoroquinolones, 0.03 for macrolides, 0.03 for third-generation cephalosporins, 0.01 for cefepime and 0.04 for piperacillin/tazobactam. Conversely, the second hand hygiene campaign reduced the MRSA incidence; 1 L of hand rub per 100 patient-days decreased the MRSA by 0.03 isolates per 100 patient-days.

***Clostridium difficile*.** We built another transfer function model for *C. difficile* incidence. This model shows an autoregressive term of order 1, where  $R^2$  was low (0.17), meaning that the overall model explains only 17% of the *C. difficile* variance. In this model, there was only one statistically significant

## Temporal analysis of MRSA and *C. difficile*

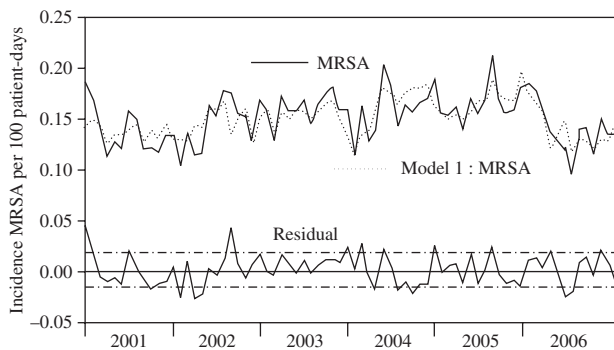
**Table 2.** Intervention model analysing the effect of two promotion campaigns on ABHR use; University Hospitals of Geneva, February 2000 to September 2006

Variable	Parameter (SE) <sup>a</sup>	<i>t</i> statistic	<i>P</i> value
Constant	1.362 (0.044)	31.22	<0.0001
VigiGerme <sup>®</sup> campaign (spring 2003)	0.390 (0.049)	8.03	<0.0001
'Clean care is safer care' campaign (autumn 2005)	0.189 (0.057)	3.34	0.0013
ICU delivery 1 <sup>b</sup>	0.921 (0.071)	12.90	<0.0001
ICU delivery 2 <sup>b</sup>	0.903 (0.076)	11.91	<0.0001
AR (order 1) <sup>c</sup>	0.236 (0.111)	2.13	0.0365
AR (order 3) <sup>c</sup>	0.447 (0.107)	4.17	0.0001

<sup>a</sup>Size and direction of the effect.

<sup>b</sup>ICU deliveries<sup>1</sup> and 2 represent the artificial increases of ABHR use due to massive over-ordering and exceptional delivery of large quantities of alcohol-based hand gels to the adult intensive care units (ICUs) in 2004 and 2006.

<sup>c</sup>The autoregressive (AR) term represents the past value of ABHR use at months 1 and 3.



**Figure 4.** Transfer function model with analysis of MRSA incidence. University of Geneva Hospitals, February 2000 to September 2006.

explanatory variable, i.e. the use of broad-spectrum cephalosporins (lag 1 month; parameter, 0.0045; SE, 0.002; *P* = 0.026). In contrast, neither the use of ABHRs nor other antibiotic classes showed statistically significant correlations with *C. difficile* incidence.

### Discussion

The main result of this study is that we found not only a temporal relation between MRSA incidence and the consumption of several classes of antibiotics, but also demonstrated the efficiency of a campaign focusing on hand hygiene promotion through proper use of ABHRs. The final model allows quantification of the effect of antibiotic use on MRSA and estimated the delay between variations in antimicrobial use and resistance. The transfer function model on MRSA explains 57% of the variance which is relatively high for this type of ecological analysis. Yet, 43% of the variation remain unexplained and could be

**Table 3.** Multivariate transfer function model for incidence of MRSA; University of Geneva Hospitals, February 2000 to September 2006

Variable	Lag <sup>a</sup> (months)	Parameter <sup>b</sup> (SE)	<i>t</i> statistic	<i>P</i>
Constant		-0.079 (0.030)	-2.62	0.011
Fluoroquinolones	1	0.010 (0.004)	2.71	0.009
Macrolides	1	0.014 (0.004)	3.61	<0.001
Macrolides	4	0.012 (0.004)	3.19	0.002
Third-generation cephalosporins	4	0.014 (0.006)	2.15	0.035
Third-generation cephalosporins	5	0.015 (0.007)	2.21	0.031
Cefepime	3	0.014 (0.006)	2.56	0.013
Piperacillin/tazobactam	3	0.041 (0.014)	2.97	0.004
'Clean care is safer care' campaign's effect	0	-0.032 (0.005)	-5.81	<0.001
Autoregressive term <sup>c</sup>	1	0.546 (0.168)	3.24	0.002
Moving average term <sup>d</sup>	1	-0.732 (0.164)	-4.46	<0.001

The transfer function model can also be presented as the following equation:  $MRSA_{(t)} = -0.08 + 0.54 MRSA_{(t-1)} + 0.01 \text{ fluoroquinolones} + 0.03 \text{ macrolides} + 0.03 \text{ third-generation cephalosporins} + 0.014 \text{ cefepime} + 0.04 \text{ piperacillin/tazobactam} - 0.03 \text{ second hand hygiene campaign}$ .

<sup>a</sup>Delay necessary to observe the effect.

<sup>b</sup>Size and direction of the effect.

<sup>c</sup>The autoregressive term represents the past value of the resistance.

<sup>d</sup>The moving average term represents disturbances or abrupt changes of resistance.

linked to patient factors, infection control practices and environmental characteristics. In contrast, our results did not find any correlation between the increasing use of ABHRs and the incidence of *C. difficile* at our institution. The model on *C. difficile* explains only 17% of the variation, thus rejecting a detrimental effect of ABHR use.

Different types of studies have been used to quantify the association between antibiotic use and the incidence of MRSA or *C. difficile* in hospitalized patients. These studies included outbreak reports, prevalence surveys, controlled trials, meta-analyses and prospective or retrospective cohort studies based on analyses of individual patient-level data or aggregated data.<sup>7,26-34</sup> The different methodological approaches are not mutually transposable, and the lack of uniformity makes the comparison of different studies difficult.<sup>2</sup> Our findings confirm, however, the important effect of different antibiotic classes on the selection of MRSA (e.g. cephalosporins, fluoroquinolones), reported in previously published time-series analyses.<sup>7,25,35</sup>

We confirmed the previous reports about the impact of improved hand hygiene practices on MRSA.<sup>4,6</sup> Our models show an immediate effect of increasing ABHR use after the second campaign; in contrast, we observed lag effects up to 5 months of antibiotic usage on MRSA incidence that are not plausible from an epidemiological perspective, particularly in a hospital in which the mean stay is ~8 days. However, it has been shown that environmental contamination may be sustained. An

interventional cohort study reported a 6 month delay in the decline of *C. difficile*-associated diarrhoea after virtual withdrawal of all cephalosporins which may reflect a slowly diminishing environmental reservoir.<sup>36</sup> To a lesser degree, this phenomenon may also apply for MRSA. As shown by two recent studies, withdrawal of fluoroquinolones or reduction of macrolide use may cause a measurable ecological effect on MRSA incidence only after several months.<sup>7,31</sup>

Modelling drug use versus susceptibility relations is a useful tool for complementing traditional surveillance and epidemiological studies. In our institution, it helped policy-making by estimating which drugs have an important impact on MRSA acquisition. Thus, antibiotic stewardship strategies could be tailored to the results of this multivariate time-series analysis, which allows various explanatory variables to be examined in parallel. Moreover, this analysis allowed external benchmarking. In our hospital, compared with other institutions in high-income countries, the volume of antibiotic use is below average (despite the absence of an institutional antibiotic policy) and the consumption of ABHRs is high.<sup>6,12,37,38</sup>

Our study has several limitations. First, group-level analyses of aggregate data may be distorted by ecological bias.<sup>39</sup> Modelling of individual patient-level data or multilevel data should complement time-series analyses to exclude spurious findings.<sup>30</sup> The availability of electronic prescribing records may allow us to perform combined analyses at both individual and group levels.<sup>40</sup> Second, DDD represents a technical unit that may not represent the true prescription data and may be wrong in children, patients with renal impairment and other co-morbidities.<sup>38</sup> Nevertheless, this method is still the most widely applied because of its potential for internal and external benchmarking. Third, we did not exclude the clinical MRSA isolates retrieved within 48 h after admission. This decision was based on the knowledge that community MRSA is still very rare in Geneva and that the vast majority of MRSA-infected patients detected upon admission had a previous hospital stay at HUG and were infected by a single MRSA clone (ST 228-MRSA-I) endemic at HUG.<sup>28,41,42</sup> Finally, the *VigiGerme*<sup>®</sup> campaign did not have a significant effect on MRSA incidence in the multivariate analysis. This finding could be explained either by the neutralizing effect of temporarily increased use of fluoroquinolones or by the fact that this campaign was not focused on hand hygiene promotion and targeted many other aspects of standard and contact precautions. In contrast, the second campaign 'Clean care is safer care' promoted a user-centred concept of hand hygiene.<sup>43</sup>

In conclusion, we found an aggregate-level relationship between monthly MRSA incidence and the consumption of ABHRs and different antibiotic classes, while no association with increased hand rub use was detected for *C. difficile*.

## Acknowledgements

We thank the many nurses, infection control practitioners and laboratory technicians of the University of Geneva Hospitals who contributed to this study. We are particularly grateful to C. Fankhauser, I. Uckay, P. Rohner and G. Renzi, who made significant contributions to this project. Many thanks also to J. M. López-Lozano (Spain) for his enthusiastic help with statistical issues and Rosemary Sudan for editorial assistance.

## Funding

The authors did not receive any particular funding for this project.

## Transparency declarations

None to declare.

## References

1. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, Gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 834–44.
2. Dancer SJ. The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 246–53.
3. López-Lozano JM, Monnet DL, Yague A *et al.* Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; **14**: 21–31.
4. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S *et al.* Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000; **356**: 1307–12.
5. Gordin FM, Schultz ME, Huber RA *et al.* Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; **26**: 650–3.
6. Johnson PD, Martin R, Burrell LJ *et al.* Efficacy of an alcohol/chlorhexidine hand hygiene program in a hospital with high rates of nosocomial MRSA infection. *Med J Aust* 2005; **183**: 509–14.
7. Mahamat A, MacKenzie FM, Brooker K *et al.* Impact of infection control interventions and antibiotic use on hospital MRSA: a multivariate interrupted time-series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2007; **30**: 169–76.
8. Pittet D, Allegranzi B, Sax H *et al.* Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis* 2006; **6**: 641–52.
9. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; **145**: 758–64.
10. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; **46** Suppl 1: S43–9.
11. Harbarth S, Martin Y, Rohner P *et al.* Effect of delayed infection control measures on a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2000; **46**: 43–9.
12. Pittet D, Sax H, Hugonnet S *et al.* Cost implications of successful hand hygiene promotion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; **25**: 264–6.
13. Sax H, Uckay I, Richet H *et al.* Determinants of good adherence to hand hygiene among healthcare workers who have extensive exposure to hand hygiene campaigns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**: 1267–74.
14. Whitby M, Pessoa-Silva CL, McLaws ML *et al.* Behavioural considerations for hand hygiene practices: the basic building blocks. *J Hosp Infect* 2007; **65**: 1–8.
15. Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J *et al.* Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study. *Crit Care* 2006; **10**: R25.
16. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J *et al.* Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital

## Temporal analysis of MRSA and *C. difficile*

admission and nosocomial infection in surgical patients. *J Am Med Assoc* 2008; **299**: 1149–57.

17. Pittet D, Safran E, Harbarth S *et al*. Automatic alerts for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance—role of a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; **17**: 496–502.

18. Harbarth S, Liassine N, Dharan S *et al*. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: 1380–5.

19. Institut National de Santé Publique du Québec. Prévention et contrôle des diarrhées nosocomiales à *Clostridium difficile* au Québec: lignes directrices pour les centres hospitaliers. In: Institut National de Santé Publique du Québec, 2005.

20. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC *et al*. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *Lancet Infect Dis* 2007; **7**: 282–8.

21. Meyer E, Buttler J, Schneider C *et al*. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007; **59**: 1148–54.

22. Shardell M, Harris AD, El-Kamary SS *et al*. Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 901–7.

23. Helfenstein U. Box–Jenkins modelling in medical research. *Stat Methods Med Res* 1996; **5**: 3–22.

24. Monnet DL, López-Lozano JM, Campillos P *et al*. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect* 2001; **7** Suppl 5: 29–36.

25. Monnet DL, MacKenzie F, López-Lozano JM *et al*. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996–2000. *Emerg Infect Dis* 2004; **10**: 1432–41.

26. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; **51**: 1339–50.

27. Weber SG, Gold HS, Hooper DC *et al*. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; **9**: 1415–22.

28. Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodríguez C *et al*. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* 2006; **119**: 275.e15–223.

29. Samore MH, Venkataraman L, Degirolami PC *et al*. Genotypic and phenotypic analysis of *Clostridium difficile* correlated with previous antibiotic exposure. *Microb Drug Resist* 2006; **12**: 23–8.

30. Muller A, Mauny F, Talon D *et al*. Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**: 878–81.

31. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P *et al*. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; **42**: 778–84.

32. LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K *et al*. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; **12**: 1398–405.

33. Fowler S, Webber A, Cooper BS *et al*. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *J Antimicrob Chemother* 2007; **59**: 990–5.

34. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA *et al*. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 26–38.

35. Bosso JA, Mauldin PD. Using interrupted time series analysis to assess associations of fluoroquinolone formulary changes with susceptibility of Gram-negative pathogens and isolation rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**: 2106–12.

36. Khan R, Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *J Hosp Infect* 2003; **54**: 104–8.

37. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**: 657–60.

38. Polk RE, Fox C, Mahoney A *et al*. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 664–70.

39. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y *et al*. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in Gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 1462–8.

40. Harbarth S, Levine GL, Jarvis WR *et al*. Computerized pharmacy databases as source of data on antimicrobial prescriptions in children's hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 2001; **58**: 2069–71.

41. Harbarth S, Francois P, Schrenzel J *et al*. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2005; **11**: 962–5.

42. Francois P, Harbarth S, Huyghe A *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Geneva, Switzerland, 1993–2005. *Emerg Infect Dis* 2008; **14**: 304–7.

43. Sax H, Allegranzi B, Uckay I *et al*. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect* 2007; **67**: 9–21.



## **16.2 Temporal effects of antibiotic use and *Clostridium difficile* infections**

**Nathalie Vernaz, Kirsteen Hill, Stephanie Leggeat, Dilip Nathwani, Gabby Philips,  
Pascal Bonnabry and Peter Davey**

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009;63:1272-5.

Impact factor: 4.35

## Temporal effects of antibiotic use and *Clostridium difficile* infections

Nathalie Vernaz<sup>1</sup>, Kirsteen Hill<sup>2</sup>, Stephanie Leggeat<sup>3</sup>, Dilip Nathwani<sup>2</sup>, Gabby Philips<sup>3</sup>,  
Pascal Bonnabry<sup>1</sup> and Peter Davey<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Hopitaux Universitaires de Geneva, Rue Michel du Crest 24, CH 12211 Geneva 14, Switzerland; <sup>2</sup>Infection Unit, East Block, Ninewells Hospital, Dundee DD1 9SY, Scotland, UK; <sup>3</sup>Medical Microbiology and Infection Control, Ninewells Hospital, Dundee DD1 9SY, Scotland, UK; <sup>4</sup>Division of Community and Population Sciences and Education, University of Dundee, Mackenzie Building, Kirsty Semple Way, Dundee DD2 4BF, Scotland, UK

Received 23 December 2008; returned 20 January 2009; revised 7 March 2009; accepted 7 March 2009

**Objectives:** We tested a previously published model for the analysis of the temporal relationship between antibiotic use and the incidence of *Clostridium difficile* infection in a hospital with stable incidence of infection at >1 case per 1000 admissions per month.

**Methods:** The study period was from April 2004 to June 2008 and used data from Infection Control and Hospital Pharmacy. We first described the monthly variation in *C. difficile* infection and then constructed a multivariate transfer function model that included lag time (cases of *C. difficile* infection in previous months and delays between changes in antibiotic use and changes in *C. difficile* infection).

**Results:** The average incidence of *C. difficile* infection was 1.5 cases per 1000 patients per month with no significant increase over 3 years. The number of cases of *C. difficile* infection in 1 month was dependent on the average number of cases of *C. difficile* infection in the previous 2 months. The models with data from the whole hospital showed a statistically significant relationship between the number of both hospital-acquired *C. difficile* infections and total *C. difficile* infections and consumption of piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin and cefuroxime. The association between *C. difficile* infection and consumption of co-amoxiclav was only significant for hospital-acquired *C. difficile* infection. The model for hospital-acquired *C. difficile* infections explained 61% of the variance in *C. difficile* infections.

**Conclusions:** These results provide support for antibiotic policies that minimize the use of broad-spectrum penicillins (co-amoxiclav and piperacillin/tazobactam), cephalosporins and fluoroquinolones.

Keywords: time series analysis, hospital-acquired infections, piperacillin/tazobactam, cephalosporins, fluoroquinolones, co-amoxiclav

### Introduction

The aim of this study was to apply a model for time series analysis of the temporal relationship between antibiotic use and the incidence of *Clostridium difficile* infection in a hospital with stable incidence of infection at >1 case per 1000 admissions per month. The model was developed and tested in Geneva, where the average incidence of infections over 6 years was <0.27 cases per 1000 admissions per month, ranging from 0.04 to 0.54 cases per 1000 admissions per month.<sup>1</sup> In Geneva, a transfer function model that included all antibiotic use and alcohol-based hand rubs only explained 17% of variation in *C. difficile*

infections, and the use of broad-spectrum cephalosporins was the only statistically significant explanatory variable.<sup>1</sup> Our hypothesis was that stronger relationships between *C. difficile* infection and antibiotic use would be present in a hospital with a higher incidence of *C. difficile* infection.

A common error in the statistical analysis of time series is to assume that one observation in a data set is independent from the other observations. This is often not true in a time series, especially when the observations are cases of infection. It is very likely that the number of cases of *C. difficile* in a ward in 1 month is influenced by the number of cases in previous months, so these observations are dependent on one another.

\*Corresponding author. Tel: +44-1382-420000; Fax: +44-1382-420001; E-mail: p.g.davey@cpse.dundee.ac.uk

## Antibiotic use and *Clostridium difficile* infections

One of the key steps in the statistical analysis of a time series will therefore be to extract this structure and transform the initial time series into a series of independent values.

### Methods

#### Data collection

Ninewells Hospital is a University Hospital with 879 beds; there were 51 498 inpatient admissions and 16 412 day cases in 2004.<sup>2</sup> The hospital has full specialist services with the exception of cardiothoracic surgery and organ transplantation. The data about *C. difficile* infections were provided from the Infection Control database in the Department of Medical Microbiology at Ninewells Hospital and the data about antibiotic use were provided by the Pharmacy Department, extracted with Business Objects from the Ascribe database. The study period was from April 2004 to June 2008. For statistical analysis, we first described the monthly variation in *C. difficile* infection and then constructed a multivariate transfer function model that included lag time (cases of *C. difficile* infection in previous months and delays between changes in antibiotic use and changes in *C. difficile* infection). The model has been described in detail previously.<sup>1</sup> Monthly antibiotic use was expressed in the WHO's recommended metric, the defined daily dose.<sup>3</sup> A *P* value of <0.05 was considered to be statistically significant.

Ethics approval was not required because we only used routine data aggregated by hospital wards.

#### Modelling

The main analysis used only *C. difficile* infections that presented in the hospital (onset of symptoms >48 h after admission to hospital), labelled HA\_CDIF. We also repeated all analyses with total cases of *C. difficile* (TOT\_CDIF), which includes *C. difficile* infection presenting from the community. Data from the Infection Control team showed that of the 43 *C. difficile* infections presenting from the community between February and June 2008, 30 (70%) occurred in people who had been inpatients within the previous 12 weeks. It is therefore plausible that hospital antibiotic use has some influence on the number of *C. difficile* infections that present in the community.

Previous point prevalence surveys of antibiotic use at Ninewells Hospital showed that cefuroxime is mainly used for the treatment of surgical infections, whereas in medical wards there is very little use of cefuroxime because co-amoxiclav is the main therapeutic antibiotic.<sup>4</sup> In contrast, in surgical wards most of the co-amoxiclav use is due to single dose, pre-operative antibiotic prophylaxis. Fluoroquinolone use was also substantially different between the Medicine and Cardiovascular wards, where levofloxacin and moxifloxacin were used to treat respiratory infections, whereas ciprofloxacin was the only fluoroquinolone that was used significantly in other wards. We therefore applied the same models restricted to data from wards in the Medicine and Cardiovascular group (HA\_CDIF M&C and TOT\_CDIF M&C) to test the hypothesis that there would be a stronger association between *C. difficile* infections and co-amoxiclav use or fluoroquinolone use in medical wards than we had seen in the whole hospital.

#### Statistical methods

Since temporally sequenced observations on antibiotic use and resistance are not independent, applying simple regression analysis

would be inappropriate.<sup>5</sup> We chose an autoregressive integrated moving average (ARIMA) model with the Box–Jenkins method, which allows for the stochastic dependence of consecutive data over time.<sup>5</sup> This method estimates the dependence between observations over time and relaxes the assumption of independent observations, which lessens a common threat to valid inferences.<sup>6</sup> The major limitation regarding the use of this approach is that it has large data requirements.<sup>6</sup> The recommended minimum is 50 timepoints. We used 51 monthly timepoints from April 2004 to June 2008.

We used linear transfer function modelling to quantify the dynamic relationship between the use of several antibiotics and the incidence of *C. difficile* infections, taking into account delays of up to 5 months in effect.<sup>1,7</sup> For each individual series, we identified and fitted an ARIMA model according to the Box–Jenkins method.<sup>5</sup> First, we checked if the series were stationary with the augmented Dickey–Fuller test; we accepted changes of <10% in mean and variance as stationary. Second, we determined the ARIMA model orders with the autocorrelation and partial autocorrelation functions. Third, we estimated model parameters by the unconditional least squares method. Finally, we checked the adequacy of the model and eliminated irrelevant variables with the Ljung–Box statistic at a *P* value of <0.05. The generated coefficient *R*<sup>2</sup> measures the overall fit of the regression line, expressing how close the points are to the estimated regression line in the scatter plot. In other terms, *R*<sup>2</sup> is the fraction of the variance of the dependent variable explained by the regression.

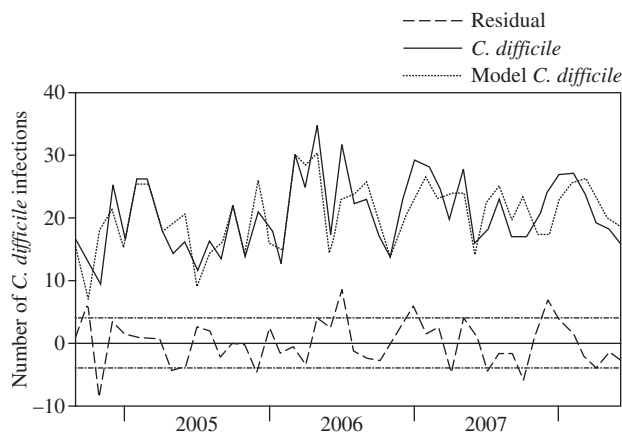
All statistical analyses were performed with EViews 6 software (QMS, Irvine, CA, USA).

### Results

#### *C. difficile* infections

There were between 10 and 36 cases of *C. difficile* infection per month over the 3 year study period with an average incidence of 1.5 cases per 1000 patients per month (Figure 1). There was a non-significant upward trend in HA\_CDIF (*P*=0.0932), a significant upward trend in TOT\_CDIF (*P*=0.0309) and a non-significant upward trend in HA\_CDIF M&C (*P*=0.9054) and TOT\_CDIF M&C (*P*=0.5336).

All the time series analyses have a moving average order of 2, meaning that the number of cases of *C. difficile* infection in 1 month is dependent on the average number of cases of



**Figure 1.** Transfer function model for *C. difficile* infections; Ninewells Hospital April 2004 to June 2008.

*C. difficile* infection in the previous 2 months. By including this moving average in the model, we transformed the original time series of *C. difficile* infections into independent values that can be analysed with standard statistical tests.

### Modelling

In the models with data from the whole hospital, we found a statistically significant relationship between the number of both hospital-acquired *C. difficile* infections and total *C. difficile* infections and consumption of piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin and cefuroxime (Table 1). The association between *C. difficile* infection and consumption of co-amoxiclav was only significant for hospital-acquired *C. difficile* infections (Table 1). The model for hospital-acquired *C. difficile* infections explained 61% of the variance in *C. difficile* infections over time, whereas the model for total *C. difficile* infections only explained 49% of the variance (Table 1).

In the models with data from the Medicine and Cardiovascular wards, we found a statistically significant relationship between the number of both hospital-acquired *C. difficile* infections and total *C. difficile* infections and consumption of piperacillin/tazobactam, co-amoxiclav and fluoroquinolones (Table 1). The association between *C. difficile* infection and consumption of ceftriaxone was only significant for total *C. difficile* infection (Table 1). The model for hospital-acquired *C. difficile* infections explained 53% of the variance in *C. difficile* infections over time and the model for total *C. difficile* infections explained 56% of the variance (Table 1).

Graphical presentation shows a close relationship between the observed number of monthly *C. difficile* infections and the number predicted by the transfer function model. The residual

was <10 *C. difficile* infections in any month (Figure 1). Supplementary data regarding the modelling results with additional charts are available at JAC Online (<http://jac.oxfordjournals.org>).

### Discussion

Our analysis shows a strong relationship between variation in antibiotic use and variation in *C. difficile* infections (Table 1). A weakness of our data is that we did not have data about individual patient exposure to antibiotics and our analysis is therefore subject to ecological bias. However, in general, ecological bias weakens the association between exposure and outcome.<sup>8</sup>

Overall, these results provide support for antibiotic policies that minimize the use of broad-spectrum penicillins (co-amoxiclav and piperacillin/tazobactam), cephalosporins and fluoroquinolones. The differences between the results for the whole hospital versus the Medicine and Cardiovascular wards were expected because of the recommendations of the Hospital Antibiotic Policy at the time and the results of previous point prevalence surveys (see the Modelling sub-section in the Methods section). We also expected minor differences between the results of analyses that used only HA\_CDIF versus TOT\_CDIF because we have found that most cases of *C. difficile* infection presenting from the community had been hospitalized within the previous 12 weeks, as has been reported from other hospitals.<sup>9,10</sup> A substantial proportion of the ceftriaxone use by Medicine and Cardiovascular wards is for out-patient or home parenteral therapy.<sup>11</sup> This probably explains why ceftriaxone use in these wards was associated with total

**Table 1.** Transfer function model for *C. difficile* infections; Ninewells Hospital April 2004 to June 2008

	Lag time (months)	Ninewells HA_CDIF	Ninewells TOT_CDIF	Medicine and Cardiovascular ward level HA_CDIF M&C	Medicine and Cardiovascular ward level TOT_CDIF M&C
Piperacillin/tazobactam	4			0.05014*	
	5	0.091559*	0.092976*		0.054005**
Co-amoxiclav	0	0.002732*		0.005096**	0.010654*
Ciprofloxacin	0		0.007828*		
	5	0.003976*			
Fluoroquinolones <sup>a</sup>	4			0.011412*	0.007004**
Cefuroxime	2	0.005655**			
	3	0.005535*	0.003399**		
	4	0.006130*			
Ceftriaxone	2				0.014068**
	3				0.023926*
Moving average order 2		0.963635*	0.953730*	1.2379*	0.957879*
Overall fitting		61.35%	48.66%	53.45%	55.65%

<sup>a</sup>Ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin.

\*Statistically significant at *P* value <1%.

\*\*Statistically significant at *P* value <5%.

rather than hospital-acquired *C. difficile* infections. There are several plausible explanations for a lag in the association between antibiotic use and *C. difficile* infections. First, there is a delay between drug supply to the wards and consumption by patients. Second, the link between antibiotic consumption and *C. difficile* infection has several steps (environmental contamination, colonization of patients, exposure to antibiotics, symptomatic infection and diagnosis), each of which can add further delay.

We expected that *C. difficile* infection would be associated with the use of cephalosporins, fluoroquinolones and co-amoxiclav.<sup>12</sup> In a meta-analysis, co-amoxiclav had the third highest pooled odds ratio for increased risk of *C. difficile* infection after cefotaxime and ceftazidime.<sup>12</sup> However, we were surprised that variation in piperacillin/tazobactam was so strongly associated with *C. difficile* infections in our model because replacement of third-generation cephalosporin use by piperacillin/tazobactam has been associated with sustained reduction in *C. difficile* infections.<sup>13</sup> It has been proposed that piperacillin/tazobactam is less likely to be associated with *C. difficile* infections because it inhibits growth of *C. difficile* and because it stimulates less toxin production than cefotaxime.<sup>12,14</sup> However,  $\beta$ -lactam plus  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations have been associated with *C. difficile* infections, even in studies of single dose use for surgical prophylaxis.<sup>15</sup>

These data were critical in supporting the Antimicrobial Management Team at Ninewells Hospital with the implementation of a new antibiotic policy that limits the use of cephalosporins, co-amoxiclav and fluoroquinolones. These recommendations are part of the national Scottish Antimicrobial Prescribing guidelines on antimicrobial measures to reduce *C. difficile*-associated disease.<sup>16</sup> Use of piperacillin/tazobactam was already restricted by an Alert Antibiotic Policy but the results of the model have reminded clinicians that it is plausible that use of any broad-spectrum antibiotic will increase the risk of *C. difficile* infection.<sup>12</sup> Modelling drug use by performing a time series analysis is a useful tool for decision-makers and complements traditional surveillance and epidemiological analyses.

### Acknowledgements

We are grateful to Stephan Harbarth for comments on a first draft.

### Funding

Nathalie Vernaz was supported by a travel grant from Hopitaux Universitaires de Geneva. Data for the analyses were funded as part of the routine work of NHS Tayside.

### Transparency declarations

D. N. has received honoraria for Advisory Board meetings from Astellas, Johnson and Johnson, Pfizer and Wyeth. P. D. has received funding for research from Jansen Cilag. All other authors: none to declare.

### Supplementary data

Supplementary data are available at *JAC* Online (<http://jac.oxfordjournals.org/>).

### References

1. Vernaz N, Sax H, Pittet D *et al.* Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**: 601–7.
2. Edinburgh ISD (Information and Statistics Division), 2004. *Scottish Health Services Costs 2003/04*. [http://www.isdscotland.org/isd/files/Costs\\_Section3\\_2004.pdf](http://www.isdscotland.org/isd/files/Costs_Section3_2004.pdf) (7 March 2009, date last accessed).
3. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. <http://www.whocc.no/atcddd/> (7 March 2009, date last accessed).
4. Seaton RA, Nathwani D, Burton P *et al.* Point prevalence survey of antibiotic use in Scottish hospitals utilising the Glasgow Antimicrobial Audit Tool (GAAT). *Int J Antimicrob Agents* 2007; **29**: 693–9.
5. Helfenstein U. Box-Jenkins modelling in medical research. *Stat Methods Med Res* 1996; **5**: 3–22.
6. Shardell M, Harris AD, El-Kamary SS *et al.* Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 901–7.
7. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A *et al.* Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; **14**: 21–31.
8. Donnan PT, Wei L, Steinke DT *et al.* Presence of bacteriuria caused by trimethoprim resistant bacteria in patients prescribed antibiotics: multilevel model with practice and individual patient data. *BMJ* 2004; **328**: 1297–300.
9. Chang HT, Krezolek D, Johnson S *et al.* Onset of symptoms and time to diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease following discharge from an acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**: 926–31.
10. Kutty PK, Benoit SR, Woods CW *et al.* Assessment of *Clostridium difficile*-associated disease surveillance definitions, North Carolina, 2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; **29**: 197–202.
11. Nathwani D, Morrison J, Seaton RA *et al.* Out-patient and home-parenteral antibiotic therapy (OHPAT): evaluation of the impact of one year's experience in Tayside. *Health Bull* 1999; **57**: 332–7.
12. Owens JRC, Donskey CJ, Gaynes RP *et al.* Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; **46** Suppl 1: S19–31.
13. Wilcox MH, Freeman J, Fawley W *et al.* Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004; **54**: 168–72.
14. Baines SD, Freeman J, Wilcox MH. Effects of piperacillin/tazobactam on *Clostridium difficile* growth and toxin production in a human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2005; **55**: 974–82.
15. Harbarth S, Samore MH, Carmeli Y. Antibiotic prophylaxis and the risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2001; **48**: 93–7.
16. Glasgow Scottish Antimicrobial Prescribing Group, 2008. *Guidance to Optimise Antibiotic Use and Reduce Clostridium difficile Associated Disease (CDAD) in Scottish Hospitals, Version 1*. <http://www.documents.hps.scot.nhs.uk/hai/sapg/sapg-cdad-v1-2008-07.pdf> (7 March 2009, date last accessed).

### **16.3 Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community**

**Nathalie Vernaz, Benedikt Huttner, Daniel Muscionico, Jean-Luc Salomon, Pascal Bonnabry, José Maria López-Lozano, Arielle Beyaert, Jacques Schrenzel and Stephan Harbarth**

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Advance Access published January 19, 2011

Impact factor: 4.35

## Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community

Nathalie Vernaz<sup>1\*</sup>, Benedikt Huttner<sup>2</sup>, Daniel Muscionico<sup>3</sup>, Jean-Luc Salomon<sup>3</sup>, Pascal Bonnabry<sup>1</sup>, José Maria López-Lozano<sup>4</sup>, Arielle Beyaert<sup>5</sup>, Jacques Schrenzel<sup>6</sup> and Stephan Harbarth<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland; <sup>2</sup>Infection Control Program, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland; <sup>3</sup>OFAC, Invoice Office, Geneva, Switzerland; <sup>4</sup>Investigation Unit, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, Spain; <sup>5</sup>Department of Quantitative Methods for Economics and Business, University of Murcia, Murcia, Spain; <sup>6</sup>Clinical Microbiology Laboratory, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland

\*Corresponding author. Tel: +41-22-372-39-73; Fax: +41-22-372-39-90; E-mail: [nathalie.vernaz@hcuge.ch](mailto:nathalie.vernaz@hcuge.ch)

Received 6 September 2010; returned 11 October 2010; revised 2 December 2010; accepted 9 December 2010

**Objectives:** To determine the temporal relationship between antibiotic use and incidence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* in both the inpatient and outpatient setting of a large urban area.

**Methods:** A retrospective observational time-series analysis was performed to evaluate the incidence of non-duplicate clinical isolates of *E. coli* resistant to ciprofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole and cefepime from January 2000 through December 2007, combined with a transfer function model of aggregated data on antibiotic use in both settings obtained from the hospital's pharmacy and outpatient billing offices.

**Results:** Ciprofloxacin resistance increased from 6.0% (2000) to 15.4% (2007;  $P < 0.0001$ ) and cefepime resistance from 0.9% (2002) to 3.2% (2007;  $P = 0.01$ ). Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance remained stable (23.7%–25.8%). Total antibiotic use increased in both settings, while fluoroquinolone use increased significantly only among outpatients. A temporal effect between fluoroquinolone resistance in community *E. coli* isolates and outpatient use of ciprofloxacin (immediate effect and time lag 1 month) and moxifloxacin (time lag 4 months) was observed, explaining 51% of the variance over time. The incidence of cefepime resistance in *E. coli* was correlated with ciprofloxacin use in the inpatient (lag 1 month) and outpatient (lag 4 months) settings and with the use of ceftriaxone (lag 0 month), piperacillin/tazobactam (3 months) and cefepime (3 months) in the hospital ( $R^2 = 51\%$ ).

**Conclusions:** These results support efforts to reduce prescribing of fluoroquinolones for control of resistant *E. coli* including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producers and show the added value of time-series analysis to better understand the interaction between community and hospital antibiotic prescribing and its spill-over effect on antibiotic resistance.

**Keywords:** antibiotic resistance, *E. coli*, fluoroquinolone resistance, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria, transfer function model, health policy making, time-series analysis

### Introduction

Switzerland is known as a country with a low level of antibiotic use in the outpatient setting.<sup>1,2</sup> Nevertheless, there seems to be a relative overuse of fluoroquinolones, compared with other European countries.<sup>1</sup> According to the Swiss resistance surveillance network, fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* was 15.9% in 2008, which is similar to countries like Belgium and France that have much higher overall antibiotic use.<sup>3,4</sup> This finding is not surprising since a link between

fluoroquinolone use and resistance to this antimicrobial class has been described in *E. coli* isolates from the inpatient as well as the outpatient setting on both an ecological and an individual patient level.<sup>5–8</sup> Similar evidence has been reported for the link between use of certain antibiotics and the rate of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae.<sup>8,9</sup>

Hitherto, most studies linking antibiotic use to antibiotic resistance have focused on either the outpatient or the inpatient setting as if these were completely separate entities. This separation is, however, artificial since antibiotic resistance is imported from

the community into the hospital and vice versa. Thus, antibiotic use in one setting is likely to impact antibiotic resistance in the other.<sup>10</sup> The particular healthcare structure in the Swiss canton of Geneva offers a unique opportunity to analyse in parallel the association between antibiotic use and resistance in *E. coli* using data from both the community and the only major public hospital. The objective of this study was to determine the time-varying effect of antibiotic use on the incidence of antibiotic-resistant *E. coli* in both the inpatient and outpatient setting of this large urban area in Switzerland.

## Methods

### Setting

In the Swiss canton of Geneva with a population of ~450 000 inhabitants there is only one major public hospital, providing both primary and tertiary care. The University of Geneva Hospitals (HUG) is a 2200 bed health-care centre with ~45 000 admissions and >850 000 outpatient visits each year. Outpatient prescriptions in the canton are systematically recorded by the major invoicing office of the Swiss pharmacists' organization (OFAC, Geneva, Switzerland). Figure 1 summarizes important information about the study population, definitions and policies implemented during the study period.

### Antibiotic use

During the study period, no institutional policy regarding antibiotic use at HUG was implemented. Some recommendations regarding costly antibiotics were provided; restriction was, however, rare. Moreover, at the pharmacy level, refusal to dispense a drug was uncommon and physicians could prescribe any antimicrobial agent available at HUG.<sup>11</sup> In the outpatient setting there was equally no restriction.

### Data collection

#### Antimicrobial consumption in the hospital

Monthly aggregated data of all antimicrobial drugs delivered within HUG were provided by the pharmacy department from January 2000 to December 2007. Long-term care units and the psychiatry department were excluded, due to their low antibiotic use and high number of patient-days, which would have diluted antibiotic usage data. In addition, paediatric wards were excluded since antibiotic use cannot be measured appropriately in defined daily doses (DDDs) in this setting.<sup>12</sup> Following the WHO's recommended metric, the DDD, i.e. the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in an adult, antibiotic usage was expressed as monthly aggregated DDDs according to the 2007 ATC classification and normalized per 1000 patient-days (antibiotic use density).<sup>13</sup>

#### Antimicrobial consumption in the community

The outpatient database used in this study was constructed from prescription files of the OFAC, which serves as an administrative intermediary between Swiss pharmacists and health insurance companies. OFAC prescriptions cover 92% of all prescriptions filled and 80% of the insured population in the canton of Geneva. All protected patient information was removed to create anonymous datasets in accordance with Swiss data protection regulations. Antibiotic use was expressed as monthly aggregated DDDs, normalized per 1000 inhabitants.

#### Bacterial isolates

The microbiology laboratory of HUG provided monthly aggregated data from January 2000 to December 2007 on the number of incident clinical *E. coli* isolates. All isolates are routinely tested for resistance to ciprofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole and cefepime using the disc diffusion method. Results are interpreted according to CLSI criteria.<sup>14</sup>

<b>Geneva surrounding community setting:</b> population of 453 000 inhabitants. Outpatient prescriptions are systematically recorded by OFAC, covering 92% of all prescriptions filled and 80% of the insured population in the canton of Geneva.
<b>HUG setting:</b> primary and tertiary care teaching hospital in Switzerland with 2200 beds. Long-term care units and paediatric and psychiatry departments were excluded from this analysis. Infection control programme with one director, three associate hospital epidemiologists and nine full-time infection control nurses.
<b>Population characteristics:</b> mean hospitalization days, 51 524 per month (range 48 102–55 128); 850 000 outpatient visits each year.
<b>Infection control campaigns during the study:</b> HUG launched two hospital-wide promotion campaigns; Vigigerm® in spring 2003 and 'Clean care is safer care' in autumn 2005 (including hand hygiene observation of healthcare personnel).
<b>Antibiotic use:</b> during the study period there was no institutional antibiotic policy; physicians could prescribe any antimicrobial agent available at HUG. Beginning in March 2006, HUG experienced a shortage of cefepime leading to an increase in piperacillin/tazobactam use.
<b>ESBL screening and isolation policy:</b> systematic on-admission screening of specific patient groups at high risk of ESBL carriage, i.e. patients formerly known to be ESBL carriers or patients coming from regions with endemic rates. ESBL carriers underwent contact precautions routinely and were isolated in single rooms whenever possible.
<b>Definition of ESBL:</b> number of incident clinical <i>E. coli</i> isolates resistant to cefepime.
<b>Study period:</b> January 2000 to December 2007.

**Figure 1.** Population, setting, definitions, antibiotic policy, promotion campaigns, infection control interventions and study period.



The incidence of cefepime resistance in *E. coli* was considered as a surrogate marker for production of ESBL since confirmatory tests for ESBL production were introduced only in 2004.<sup>15</sup>

Isolates resistant to ciprofloxacin, cefepime and trimethoprim/sulfamethoxazole obtained <48 h after admission were defined as community associated (CA) and those obtained ≥48 h after admission were classified as hospital associated (HA). Due to the limited number of cefepime-resistant isolates no distinction was made between CA and HA isolates. Incidence density of resistant isolates was expressed as the number of cultures per 1000 patient-days with the elimination of duplicates by including only the first *E. coli* isolate.<sup>16</sup> All non-susceptible isolates (i.e. resistant and intermediate) were considered resistant.

### Statistical analysis

Since temporally sequenced observations on antibiotic use and resistance are not independent, applying simple regression analysis would be inappropriate.<sup>17</sup> Therefore, as suggested by the ORION statement,<sup>18</sup> we used time-series analysis with autoregressive integrated moving average (ARIMA) models using the Box–Jenkins method integrating the stochastic dependence of consecutive data over time.<sup>19</sup> We developed five different models to analyse the association between antibiotic use and resistance in CA and HA isolates of *E. coli*, focusing on the link with ciprofloxacin, cefepime and trimethoprim/sulfamethoxazole usage. A linear transfer function modelling method proposed by Lopez-Lozano was used to quantify the dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of resistant isolates, taking into account possible time delays (lag times) of up to 5 months.<sup>17,19,20</sup>

To meet the stationarity requirement (constant mean, variance and autocorrelation through time), ciprofloxacin resistance in *E. coli* isolates and other explanatory variables were logarithmically transformed, while ESBL data and associated explanatory variables were transformed by first-order differentiation. Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *E. coli* did not need any transformation.

For each individual series, we fitted an ARIMA model according to Box–Jenkins methodology and performed the following steps.<sup>19</sup> We first checked whether the series needed to be differentiated [i.e. whether the parameter ‘d’ equals 0, 1 or 2 in the ARIMA (p,d,q) model] with the augmented Dickey–Fuller test. We then created the model by determining the values of the remaining parameters ‘p’ and ‘q’ of the ARIMA (p,d,q) model with the autocorrelation (ACF) and partial autocorrelation (PACF); subsequently, we estimated model parameters by an unconditional least squares method; and finally checked the adequacy of the model, i.e. the residuals to be ‘white noise’ (Ljung–Box statistic), and statistical significance of the parameters at a *P* value of <0.05.

After obtaining the univariate ARIMA models, we identified the transfer function model from the cross-correlation function estimating the correlations between the antibiotic use series at different time lags and the incidence of resistant CA and HA isolates. We then estimated the transfer function model. Significance tests for parameter estimates at a *P* value of <0.05 were used to eliminate the unnecessary terms. Among different models we chose the most parsimonious one, i.e. the model with the fewest parameters and highest biological plausibility. All final model residuals passed a ‘white noise’ test (based on Ljung–Box statistics). For each model, the *R*<sup>2</sup> coefficient was calculated as goodness-of-fit measure, expressing the fraction of the variance of the dependent variable explained by the dynamic regression model. All statistical analyses were performed with EVIEWS 6 software (QMS, Irvine, CA, USA).

## Results

### Antibiotic use in both settings

Monthly rates of antimicrobial use in the canton of Geneva and at HUG from January 2000 to December 2007 are detailed in

Table 1. In the outpatient setting average antimicrobial use over the study period was 14.2 DDDs/1000 inhabitants with a positive upward trend (*P* = 0.0061). Penicillins were the most widely used antibiotic class (34%; pooled rate, 4.87 DDDs/1000 inhabitants), followed by fluoroquinolones, macrolides, cephalosporins and trimethoprim/sulfamethoxazole.

At HUG, average antimicrobial use over the study period was 550 DDDs/1000 patient-days with a positive upward trend (*P* = 0.0114). In this setting, penicillins were also the most widely used antibiotic class (161 DDDs/1000 patient-days), followed by cephalosporins and carbapenems (151 DDDs/1000 patient-days) and fluoroquinolones (76 DDDs/1000 patient-days).

### Incidence and dynamic regression of ciprofloxacin resistance in *E. coli*

A significant increase in the incidence of CA ciprofloxacin-resistant *E. coli* isolates (4.8% in 2000 to 14.6% in 2007; *P* < 0.0001) and HA ciprofloxacin-resistant *E. coli* isolates (7% in 2000 to 16.7% in 2007; *P* < 0.0001; *R*<sup>2</sup> = 0.20) was observed (Table 2 and Figure 2). The average monthly incidence was 0.31 (range 0–0.91) for CA ciprofloxacin resistance and 0.44 (range 0.15–0.84) for HA ciprofloxacin resistance in clinical isolates per 1000 patient-days. For the CA ciprofloxacin-resistant isolates, we identified an ARIMA model with one significant autoregressive term of order 1 and one significant moving average term order 1 (*R*<sup>2</sup> = 0.31); the HA ciprofloxacin resistance model had one significant autoregressive term of order 1 (*R*<sup>2</sup> = 0.14).

The transfer function model of CA ciprofloxacin resistance explained 51% of the variation in incidence (Table 3). In this model, two statistically significant explanatory variables were identified, outpatient ciprofloxacin and moxifloxacin usage, whereas outpatient norfloxacin, levofloxacin and ofloxacin use was not statistically significant. For example, an increase of 1% in ciprofloxacin use would generate an immediate increase of 1.28% in the number of CA ciprofloxacin-resistant isolates and an additional 0.97% 1 month later.

The transfer function model of HA ciprofloxacin resistance explained only 18% of the incidence of HA resistance (Table 3). Outpatient ciprofloxacin use was identified as the only statistically significant explanatory variable. According to this model an increase of 1% in community ciprofloxacin use would be followed by an increase 1 month later of 0.74% in HA ciprofloxacin-resistant *E. coli* isolates.

### Incidence and dynamic regression of cefepime resistance in *E. coli*

The monthly average incidence of resistance to cefepime in *E. coli* was 0.15 (range 0–0.41) clinical isolates per 1000 patient-days. Regarding the incidence of cefepime resistance, we identified an ARIMA model (1,1,0) after first-order differentiation with an autoregressive term of order 1 (*R*<sup>2</sup> = 0.15). The transfer function model (*R*<sup>2</sup> = 0.51), yielded statistically significant effects of inpatient use of ceftriaxone, ciprofloxacin, cefepime and piperacillin/tazobactam, as well as outpatient use of ciprofloxacin, on the incidence of cefepime-resistant *E. coli* isolates (Table 4). An increased hospital usage of 1 DDD of the following antibiotics would time-dependently raise the cefepime resistance rate to different extents (Table 4). For instance, the

**Table 1.** Quantity and trends of antibiotic use in the canton of Geneva and at HUG, January 2000 to December 2007

WHO classification	Antimicrobial use	Surrounding community				HUG			
		average monthly use (min-max) <sup>a</sup>	% of J01 use	trend	P	average monthly use (min-max) <sup>b</sup>	% of J01 use	trend	P
J01	total antibiotic use	14.22 (8.6–19.77)	100	upward	0.0061	550 (456–622)	100	upward	0.0114
J01C	amoxicillin/ clavulanate	3.32 (1.86–5.14)	23	upward	<0.001	94 (63–141)	17	downward	0.04
	amoxicillin	1.55 (0.85–2.39)	11	upward	<0.001	62 (39–96)	11	no	0.1214
	piperacillin/ tazobactam	0	0			4.6 (0–18.3)	1	upward	<0.001
J01D	cefazolin	0	0			8.4 (3.3–17.2)	2	downward	<0.001
	second-generation cephalosporins	1.3 (0.56–2.9)	9	downward	<0.001	40 (26.3–61.2)	7	upward	<0.001
	third-generation cephalosporins	0.61 (0.23–1.09)	4	upward	<0.001	52.1 (29.2–72.8)	10	upward	<0.001
	cefepime	0	0			25.1 (0–41.3)	5	downward	<0.001
	carbapenems	0	0			25.5 (16.2–45)	5	upward	0.0029
J01M	fluoroquinolones	2.6 (1.77–3.25)	18	upward	<0.001	76.4 (49.3–100.4)	14	no	0.5057
	ofloxacin	0.1 (0.06–0.16)	1	no	0.5776	3.3 (0.3–7.7)	1	no	0.05071
	ciprofloxacin	1.24 (0.87–1.73)	9	upward	<0.001	47.7 (30.8–66.8)	9	upward	0.0254
	norfloxacin	0.7 (0.53–0.86)	5	upward	<0.001	13.6 (6.2–23.5)	3	downward	<0.001
	levofloxacin	0.26 (0.11–0.54)	2	downward	<0.001	20.3 (1.5–21.9)	2	no	0.1032
	moxifloxacin	0.28 (0–0.54)	2	upward	<0.001	1.5 (0–6.5)	0	upward	<0.001
J01FA	macrolides	2.13 (1.02–3.95)	15	no	0.5004	38.6 (18.7–80)	7	no	0.2035
J01EE01	trimethoprim/ sulfamethoxazole	0.4 (0.28–0.55)	3	downward	<0.001	16.6 (6.7–24.8)	3	upward	0.0103
J01XA	glycopeptides	0	0			16.1 (7.3–25.6)	3	no	0.6961

<sup>a</sup>Quantities of antimicrobials expressed in DDDs per 1000 inhabitants.

<sup>b</sup>Quantities of antimicrobials expressed in DDDs per 1000 patient-days.

**Table 2.** Percentages of non-duplicate clinical isolates of *E. coli* resistant to ciprofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole and cefepime (n); data from the Microbiology Laboratory, HUG, January 2000 to December 2007

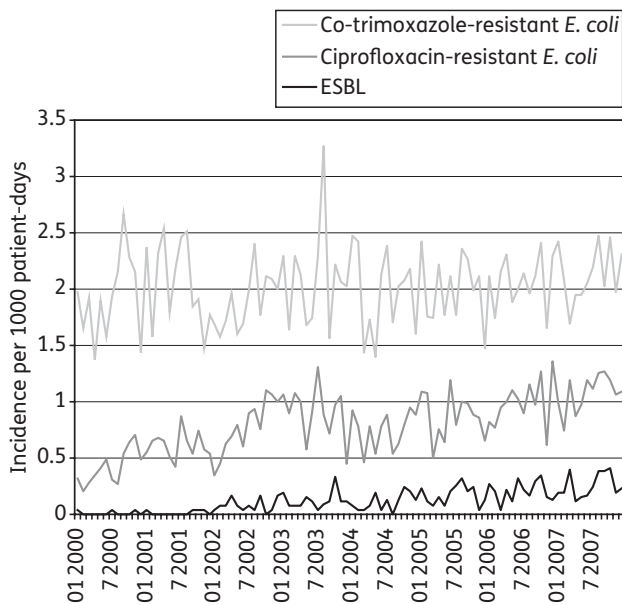
Antibiotic resistance to	Total	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	P for trend
Ciprofloxacin total	10.9 (2097)	6.0 (134)	7.9 (191)	9.4 (241)	11.9 (315)	10.4 (245)	12.8 (271)	13.6 (332)	15.4 (368)	<0.0001
Ciprofloxacin (CA)	9.4 (970)	4.8 (50)	6.1 (46)	6.8 (102)	9.3 (135)	8.8 (121)	10.4 (135)	11.3 (171)	14.6 (215)	<0.0001
Ciprofloxacin (HA)	12.8 (1123)	7.0 (84)	8.7 (145)	12.9 (140)	15.2 (180)	12.8 (124)	16.4 (136)	17.2 (161)	16.7 (153)	<0.0001
Trimethoprim/ sulfamethoxazole total	23.9 (4780)	23.7 (549)	24.5 (611)	21 (554)	23.3 (639)	23.8 (576)	24.4 (593)	24.5 (610)	25.8 (648)	0.2753
Trimethoprim/ sulfamethoxazole (CA)	21.5 (2484)	21.3 (265)	20.7 (247)	19.4 (302)	21.5 (336)	22.2 (317)	21.7 (321)	22.3 (340)	23.2 (356)	0.2198
Trimethoprim/ sulfamethoxazole (HA)	27 (2296)	26.5 (284)	28 (364)	23.3 (252)	25.9 (303)	26.1 (259)	28.6 (272)	28 (270)	29.8 (292)	0.3674
Cefepime total	1.9 (289)	1.39 (3)	1.37 (4)	0.92 (24)	1.44 (38)	1.34 (32)	2.11 (50)	2.51 (60)	3.22 (78)	0.0098

Total = aggregated data for CA and HA resistant isolates.

resistance rate would increase immediately by 0.0041 after increased ceftriaxone usage, and by 0.0043 1 month after increased in-hospital usage of ciprofloxacin and an additional 0.0045 after 5 months.

**Incidence and dynamic regression of resistance in *E. coli* to trimethoprim/sulfamethoxazole**

No significant trends in the incidence of trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant CA and HA *E. coli* isolates were observed (Table 2 and Figure 2). The average monthly incidence of CA trimethoprim/sulfamethoxazole resistance was 1.05



**Figure 2.** Monthly incidence of non-duplicate clinical isolates of ciprofloxacin-, trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole)- and cefepime-resistant *E. coli* isolates per 1000 patient-days. HUG, January 2000 to December 2007. ESBL, ESBL-producing *E. coli*.

isolates per 1000 patient-days (range 0.43–2.08) and 0.97 isolates per 1000 patient-days (range 0.28–1.60) for HA isolates.

No model could sufficiently explain the rate of resistance in the community. For HA trimethoprim/sulfamethoxazole resistance, the model yielded a very low  $R^2$  (0.14). Only outpatient use of trimethoprim/sulfamethoxazole was identified as a statistically significant variable in this model (lag 4 months;  $P=0.0085$ ).

**Discussion**

During this study, we observed an increase in fluoroquinolone resistance among CA and HA isolates of *E. coli*, with slightly higher rates in the latter group. This is in line with data from most other European countries, where a general increase in fluoroquinolone-resistant *E. coli* has been observed.<sup>7</sup> It is noteworthy that the rate of ciprofloxacin resistance in *E. coli* is approaching the resistance rate of trimethoprim/sulfamethoxazole, an antibiotic that has mostly been abandoned as empirical therapy for upper urinary tract infections due to the high resistance rate.

We also observed a notable increase in cefepime-resistant *E. coli* over the study period, which probably reflects the epidemiology of ESBL-producing Enterobacteriaceae in our region, as in the rest of Europe.<sup>21</sup> Rates of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance were, however, stable over the study period in both settings despite a significant decrease in trimethoprim/sulfamethoxazole use in the community. This phenomenon has also been observed in other countries and is possibly related to co-selection of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance by other antibiotics.<sup>22–24</sup> Factors influencing the reversibility of antibiotic resistance in the absence of antibiotic pressure are still incompletely understood.<sup>25</sup> Two recent papers also failed to show a significant association between trimethoprim/sulfamethoxazole use and resistance on an individual patient level.<sup>26,27</sup>

Our findings confirm the relatively high outpatient antimicrobial use (14.2 DDDs/1000 inhabitants) in the canton of Geneva compared with German-speaking Switzerland.<sup>1</sup> The exact causes of the variation in antibiotic use within Switzerland are

**Table 3.** Multivariate transfer function model of fluoroquinolone use in both settings and temporal relationship with the incidence of non-duplicate clinical isolates of *E. coli* resistant to ciprofloxacin per 1000 patient-days; HUG, January 2000 to December 2007

Variable	CA ciprofloxacin resistance, $R^2=0.51$				HA ciprofloxacin resistance, $R^2=0.18$			
	lag <sup>a</sup> (months)	parameter <sup>b</sup> (SE)	t statistic	P value	lag <sup>a</sup> (months)	parameter <sup>b</sup> (SE)	t statistic	P value
Constant		-1.16 (0.24)	-4.94	<0.0001		-0.94 (0.08)	-12.31	<0.0001
Ciprofloxacin <sup>c</sup>	0	1.28 (0.49)	2.62	0.0104				
Ciprofloxacin <sup>c</sup>	1	0.97 (0.48)	2.00	0.0485	1	0.74 (0.28)	2.65	0.0095
Moxifloxacin <sup>c</sup>	4	0.43 (0.16)	2.69	0.0088				
Autoregressive term <sup>d</sup>	1	0.30 (0.11)	2.78	0.0068	2	0.27 (0.10)	2.76	0.0069
Moving average term <sup>e</sup>	8	0.35 (0.11)	3.22	0.0019				

<sup>a</sup>Delay necessary to observe the effect.

<sup>b</sup>Size and direction of the effect, with variables expressed in logarithms.

<sup>c</sup>Outpatient use.

<sup>d</sup>The autoregressive term represents the past value of the resistance.

<sup>e</sup>The moving average term represents disturbances or abrupt changes of resistance.

**Table 4.** Multivariate transfer function model of antibiotic use in both settings and temporal relationship with the incidence of non-duplicate clinical isolates of *E. coli* resistant to cefepime per 1000 patient-days; HUG, January 2002 to December 2007;  $R^2 = 0.51$

Variable	Lag <sup>a</sup> (months)	Parameter <sup>b</sup> (SE)	t statistic	P value
Ceftriaxone <sup>c</sup>	0	0.0041 (0.0017)	2.4047	0.0195
Ciprofloxacin <sup>c</sup>	1	0.0043 (0.0013)	3.2126	0.0022
Ciprofloxacin <sup>c</sup>	5	0.0045 (0.0014)	3.2045	0.0022
Cefepime <sup>c</sup>	3	0.0034 (0.0016)	2.1502	0.0358
Piperacillin/ tazobactam <sup>c</sup>	3	0.0099 (0.0042)	2.3073	0.0247
Ciprofloxacin <sup>d</sup>	4	0.247 (0.0080)	3.0809	0.0032
Autoregressive term <sup>e</sup>	1	-0.5877 (0.0108)	-5.4236	<0.0001

<sup>a</sup>Delay necessary to observe the effect.

<sup>b</sup>Size and direction of the effect.

<sup>c</sup>Hospital use.

<sup>d</sup>Outpatient use.

<sup>e</sup>The autoregressive term represents the past value of the resistance.

unclear, but socioeconomic and cultural factors most likely play a role.<sup>1</sup> Overall antibiotic use is slightly lower than that described by Filippini et al.<sup>1</sup> (15.6 DDDs/1000 inhabitants in 2002), possibly reflecting the different data sources and classification methods. As in other European countries, fluoroquinolone use has increased over the past few years and represented 18% of total outpatient antibiotic use.<sup>7</sup> According to antibiotic prescribing quality indicators established by the European Surveillance of Antimicrobial Consumption, this represents excess fluoroquinolone use.<sup>28</sup> Unlike antibiotic use in the community, overall antibiotic use at HUG is comparable to that of other Swiss tertiary care centres.<sup>29</sup> Fluoroquinolone use remained relatively stable, constituting ~14% of overall antibiotic use. This also represents a relatively high use compared with other European countries, but is much lower than the USA, where fluoroquinolones represent the most frequently prescribed antibiotic class.<sup>30,31</sup>

We found a correlation between outpatient fluoroquinolone use and ciprofloxacin resistance, in both CA and HA isolates. This finding confirms previous data that have shown that regions with higher fluoroquinolone use have higher rates of fluoroquinolone-resistant *E. coli*.<sup>7</sup> One of the few studies correlating community antibiotic use to rates of antibiotic-resistant microorganisms in hospitals serving these communities also observed a significant correlation between community fluoroquinolone use and fluoroquinolone-resistant *E. coli* in 17 hospitals in the USA.<sup>32</sup> Importantly, unlike other studies we did not find a correlation between fluoroquinolone use in the hospital and the rate of ciprofloxacin resistance in HA isolates.<sup>6,33</sup> This finding might be explained by the fact that most *E. coli* detected in clinical isolates during the hospital stay are part of the endogenous patient flora and therefore probably of community origin. Relatively stable fluoroquinolone use in the hospital during the study period might also have contributed to this finding. A recently published study has investigated the

relationship between outpatient fluoroquinolone consumption in a region in south-western France and the incidence of fluoroquinolone-resistant *E. coli* between 2004 and 2007 in the only tertiary-care academic centre in the region.<sup>34</sup> Using similar methods, the researchers found a significant effect of levofloxacin use in the community with resistant HA *E. coli*, albeit with a very long time lag (12 months). In contrast to this investigation, the strength of our study was that a more complete dataset over a longer time period with better population coverage was analysed in a smaller, but more homogeneous, region, yielding biologically plausible findings.

Importantly, we found an association between the incidence of cefepime resistance in *E. coli* (indicating ESBL production in most isolates) and the use of several antibiotic classes in the hospital (notably ceftriaxone, ciprofloxacin, cefepime and piperacillin/tazobactam) and fluoroquinolone use in the community. The short time lags for hospital use of ciprofloxacin (lags 1 and 5 months) and ceftriaxone (lag 0) are noteworthy since—as opposed to time lags of >6 months—they are also biologically plausible.<sup>35</sup> This finding confirms a recent study from Germany that showed an association between the use of third-generation cephalosporins and fluoroquinolones and the incidence of nosocomial ESBL-producing bacteria, however, after a longer time lag (up to 3 months).<sup>20</sup> In addition, several other studies have observed an association between previous use of cephalosporins and fluoroquinolones, and infection with ESBL producers in the outpatient and inpatient settings.<sup>8,36</sup> The frequent cross-resistance observed in ESBL-carrying organisms, which is often mediated by genes carried in the same mobile genetic elements as ESBLs, is thought to be responsible for the effect of fluoroquinolone use on ESBL incidence. Outpatient fluoroquinolone use might be of particular importance with regard to possible interventions to contain the current epidemic of CTX-M-15-producing *E. coli*, a frequent cause of CA urinary tract infection in Europe.<sup>37</sup>

Our study has several limitations. This study is a single-centre, retrospective, observational, ecological study using aggregate data. This design bears the risk of ecological bias, since the use of individual patient data might give different results.<sup>38</sup> DDDs may not represent true prescription data and may not appropriately reflect antibiotic use in adults with renal impairment and other co-morbidities.<sup>39</sup> DDDs remain, however, the most commonly applied unit for measuring antibiotic use, since it allows internal and external benchmarking. Since our main goal was to analyse the impact of antibiotic use on resistance, we did not adjust antibiotic use in the community for the incidence of flu-like illness as done by other groups, which might be important when analysing trends over several years.<sup>40,41</sup> Although we could eliminate prescriptions for children from the hospital antibiotic use data, we were not able to do this for the community data. Fluoroquinolones are, however, rarely used in children and outpatient fluoroquinolone data should mostly reflect use in adults. A further limitation is the fact that we only had access to microbiological data from the laboratory at HUG and thus only patients consulting at that hospital were included. Even though HUG serves also as the major primary care hospital in the region, the patient population might be slightly different from the population seen by general practitioners in Geneva.<sup>15</sup> Nevertheless, yearly susceptibility data provided by the largest external microbiology laboratory in Geneva confirm the resistance data observed in CA isolates at our hospital (data not

shown). We included only clinical isolates of *E. coli* in our analysis and did not include surveillance cultures. We therefore probably underestimated the incidence of resistance, notably with regard to ESBL carriage. We used cefepime resistance as surrogate marker for ESBL production since we did not have reliable data about confirmatory test results for the entire study period. This definition might have overestimated ESBL rates. We know, however, that in our setting cefepime resistance in *E. coli* is nearly universally associated with ESBL production. A further limitation is that we did not type isolates or assess mechanisms of fluoroquinolone resistance, which might change over time and thus modify the impact of fluoroquinolones on resistance selection.<sup>42,43</sup>

Despite these limitations, we believe that this study is valuable since it combines longitudinal data over several years from a distinct metropolitan area and the only major public hospital in the same area. By using appropriate statistical methods, our study provides further evidence that antibiotic use in the community influences resistance rates in hospital (spill-over effect). We were also able to confirm the influence of inpatient and outpatient antibiotic use, notably fluoroquinolones and third-generation cephalosporins, on ESBL-producing *E. coli*.

Controlling antibiotic resistance has proved to be far more difficult than its creation and selection. Nevertheless there is some evidence that antibiotic resistance can be controlled by reducing unnecessary antibiotic use.<sup>44</sup> A recently published retrospective study from Israel showed that reduction in ciprofloxacin use in the community in the context of a restriction policy was associated with a concomitant increase in susceptibility to ciprofloxacin in *E. coli* from urinary isolates.<sup>45</sup> Our results are in line with previous studies and confirm the impact of fluoroquinolone use in the inpatient and outpatient setting on resistant *E. coli*. Efforts to substitute fluoroquinolones for certain indications with antibiotics with less ecological impact such as nitrofurantoin or fosfomycin for urinary tract infections should continue.

## Acknowledgements

We gratefully acknowledge the assistance of Gesuele Renzi and Carolina Fankhauser with data collection.

## Funding

Work by B. H. and S. H. was supported by the European Commission (CHAMP contract SP5A-CT-2007-044317 and SATURN agreement FP7-HEALTH-2009-N°241796). The study did not receive any specific funding.

## Transparency declarations

No conflicts of interest to declare.

## References

- Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy* 2006; **78**: 77–92.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R *et al.* Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; **365**: 579–87.
- Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen (anresis.ch). www.search.ifik.unibe.ch (18 November 2010, date last accessed).
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System. <http://www.rivm.nl/earss/database> (7 July 2009, date last accessed).
- Gagliotti C, Nobilio L, Moro ML. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates from outpatient urine samples. *Clin Microbiol Infect* 2007; **13**: 328–31.
- Jensen US, Skjot-Rasmussen L, Olsen SS *et al.* Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009; **63**: 812–5.
- van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D *et al.* Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; **14**: 1722–30.
- Ortega M, Marco F, Soriano A *et al.* Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009; **63**: 568–74.
- Friedmann R, Raveh D, Zartzer E *et al.* Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae among patients during hospitalization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; **30**: 534–42.
- Cooper BS, Medley GF, Stone SP *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community: stealth dynamics and control catastrophes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 10223–8.
- Vernaz N, Sax H, Pittet D *et al.* Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**: 601–7.
- Harbarth S, Levine GL, Jarvis WR *et al.* Computerized pharmacy databases as source of data on antimicrobial prescriptions in children's hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 2001; **58**: 2069–71.
- ATC Index with DDDs, 2007. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests—Tenth Edition: Approved Standard M02-A10*. CLSI, Wayne, PA, USA, 2009.
- Fankhauser C, Zingg W, Francois P *et al.* Surveillance of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a Swiss tertiary care hospital. *Swiss Med Wkly* 2009; **139**: 747–51.
- Harbarth S, Martin Y, Rohner P *et al.* Effect of delayed infection control measures on a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2000; **46**: 43–9.
- Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A *et al.* Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; **14**: 21–31.
- Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC *et al.* The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother* 2007; **59**: 833–40.
- Helfenstein U. Box-Jenkins modelling in medical research. *Stat Methods Med Res* 1996; **5**: 3–22.
- Kaier K, Frank U, Hagist C *et al.* The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009; **63**: 609–14.
- Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill* 2008; **13**: pii=19044.

- 22** Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000; **46**: 223–8.
- 23** Enne VI, Livermore DM, Stephens P et al. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet* 2001; **357**: 1325–8.
- 24** Bean DC, Livermore DM, Hall LM. Plasmids imparting sulfonamide resistance in *Escherichia coli*: implications for persistence. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 1088–93.
- 25** Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol* 2010; **8**: 260–71.
- 26** Colgan R, Johnson JR, Kuskowski M et al. Risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in patients with acute uncomplicated cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**: 846–51.
- 27** Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM et al. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 1150–8.
- 28** Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care* 2007; **16**: 440–5.
- 29** Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**: 837–42.
- 30** Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**: 159–67.
- 31** Pakyz A, Powell JP, Harpe SE et al. Diversity of antimicrobial use and resistance in 42 hospitals in the United States. *Pharmacotherapy* 2008; **28**: 906–12.
- 32** MacDougall C, Powell JP, Johnson CK et al. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 435–40.
- 33** Lautenbach E, Strom BL, Nachamkin I et al. Longitudinal trends in fluoroquinolone resistance among Enterobacteriaceae isolates from inpatients and outpatients, 1989–2000: differences in the emergence and epidemiology of resistance across organisms. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 655–62.
- 34** Gallini A, Degris E, Desplas M et al. Influence of fluoroquinolone consumption in inpatients and outpatients on ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 2650–7.
- 35** Harbarth S, Samore MH. Interventions to control MRSA: high time for time-series analysis? *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**: 431–3.
- 36** Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; **49**: 682–90.
- 37** Peirano G, Pitout JD. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing CTX-M  $\beta$ -lactamases: the worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. *Int J Antimicrob Agents* 2010; **35**: 316–21.
- 38** Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y et al. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in Gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 1462–8.
- 39** Polk RE, Fox C, Mahoney A et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 664–70.
- 40** Bauraind I, Lopez-Lozano JM, Beyaert A et al. Association between antibiotic sales and public campaigns for their appropriate use. *JAMA* 2004; **292**: 2468–70.
- 41** Sabuncu E, David J, Bernede-Bauduin C et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000084.
- 42** Lautenbach E, Metlay JP, Weiner MG et al. Gastrointestinal tract colonization with fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in hospitalized patients: changes over time in risk factors for resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; **30**: 18–24.
- 43** Lautenbach E, Metlay JP, Mao X et al. The prevalence of fluoroquinolone resistance mechanisms in colonizing *Escherichia coli* isolates recovered from hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2010; **51**: 280–5.
- 44** Davey P, Brown E, Fenelon L et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* 2006; **12**: 211–6.
- 45** Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P et al. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis* 2009; **49**: 869–75.

## **16.4 Patented drug extension strategies on healthcare spending: a cost evaluation analysis**

Vernaz Nathalie, Haller Guy Girardin François, Huttner Benedikt, Combescure Christophe, Dayer Pierre, Muscionico Daniel, Salomon Jean-Luc, Bonnabry Pascal

PLoS Medicine; 2013 10(6)

Impact factor: 15.253

# Patented Drug Extension Strategies on Healthcare Spending: A Cost-Evaluation Analysis

Nathalie Vernaz<sup>1,2\*</sup>, Guy Haller<sup>3,4,5</sup>, François Girardin<sup>6,7,8</sup>, Benedikt Huttner<sup>9</sup>, Christophe Combescure<sup>4</sup>, Pierre Dayer<sup>6,7</sup>, Daniel Muscionico<sup>10</sup>, Jean-Luc Salomon<sup>10</sup>, Pascal Bonnabry<sup>1,2</sup>

**1** Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, **2** School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland, **3** Department of Anesthesiology, Pharmacology, Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, **4** CRC and Division of Clinical Epidemiology, Department of Health and Community Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland, **5** Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Health Services Management and Research Unit, Monash University, Melbourne, Australia, **6** Clinical Psychopharmacology Unit, Service of Clinical Pharmacy and Toxicology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, **7** Medical Directorate, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, **8** Centre for Health Economics, University of York, York, United Kingdom, **9** Infection Control Program, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, **10** Invoice Office, OFAC, Geneva, Switzerland

## Abstract

**Background:** Drug manufacturers have developed “evergreening” strategies to compete with generic medication after patent termination. These include marketing of slightly modified follow-on drugs. We aimed to estimate the financial impact of these drugs on overall healthcare costs and also to examine the impact of listing these drugs in hospital restrictive drug formularies (RDFs) on the healthcare system as a whole (“spillover effect”).

**Methods and Findings:** We used hospital and community pharmacy invoice office data in the Swiss canton of Geneva to calculate utilisation of eight follow-on drugs in defined daily doses between 2000 and 2008. “Extra costs” were calculated for three different scenarios assuming replacement with the corresponding generic equivalent for prescriptions of (1) all brand (i.e., initially patented) drugs, (2) all follow-on drugs, or (3) brand and follow-on drugs. To examine the financial spillover effect we calculated a monthly follow-on drug market share in defined daily doses for medications prescribed by hospital physicians but dispensed in community pharmacies, in comparison to drugs prescribed by non-hospital physicians in the community. Estimated “extra costs” over the study period were €15.9 (95% CI 15.5; 16.2) million for scenario 1, €14.4 (95% CI 14.1; 14.7) million for scenario 2, and €30.3 (95% CI 29.8; 30.8) million for scenario 3. The impact of strictly switching all patients using proton-pump inhibitors to esomeprazole at admission resulted in a spillover “extra cost” of €330,300 (95% CI 276,100; 383,800), whereas strictly switching to generic cetirizine resulted in savings of €7,700 (95% CI 4,100; 11,100). Overall we estimated that the RDF resulted in “extra costs” of €503,600 (95% CI 444,500; 563,100).

**Conclusions:** Evergreening strategies have been successful in maintaining market share in Geneva, offsetting competition by generics and cost containment policies. Hospitals may be contributing to increased overall healthcare costs by listing follow-on drugs in their RDF. Therefore, healthcare providers and policy makers should be aware of the impact of evergreening strategies.

Please see later in the article for the Editors’ Summary.

**Citation:** Vernaz N, Haller G, Girardin F, Huttner B, Combescure C, et al. (2013) Patented Drug Extension Strategies on Healthcare Spending: A Cost-Evaluation Analysis. PLoS Med 10(6): e1001460. doi:10.1371/journal.pmed.1001460

**Academic Editor:** Gordon Schiff, Brigham and Womens Hospital, United States of America

**Received:** April 29, 2012; **Accepted:** April 24, 2013; **Published:** June 4, 2013

**Copyright:** © 2013 Vernaz et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** The funding source was the University of Geneva hospitals. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

**Abbreviations:** DDD, defined daily dose; HUG, Geneva University Hospitals; RDF, restrictive drug formulary.

\* E-mail: nathalie.vernaz@hcuge.ch



## Introduction

To balance the at times competing goals of increasing access to new drugs on the one hand, and rewarding drug innovation via patents on the other hand, drug manufacturers are granted exclusive manufacturing rights for periods of up to 20 y [1]. This can generate large revenues that often exceed initial investments, thus providing an incentive for pharmaceutical companies to develop new drugs [2]. However, profits have increasingly come under pressure because of stricter regulatory procedures for drug approval, implementation of price control policies, and increased competition by generic drugs [3,4]. Pharmaceutical companies have responded by developing a number of tactics to extend market monopoly. These are known as “evergreening” strategies, or more euphemistically as “life cycle management”, with sometimes questionable benefit to society [5].

One common strategy is the patenting and marketing of a single enantiomer of an already approved drug [6]. When large-scale production of enantiopure compounds was first possible in the 1980s, it was expected that the use of these drugs would translate into direct health benefits for the patient, e.g., in the form of better tolerability [6]. However, there is currently no clear evidence of increased efficacy or tolerability of enantiopure compounds over racemic combinations [5,7]. The marketing of enantiopure compounds with questionable advantages over the original drug is just one example of an evergreening strategy [8]. Other evergreening techniques include patenting combination formulations, structural analogues, active metabolic types, and slow-release forms [9]. The specific impact of these second-generation products, or “follow-on” drugs, on overall healthcare costs has not been well studied.

Hospitals usually adopt a payer perspective strategy, trying to minimise acquisition costs for their medications [11]. Usually, pharmaceutical companies offer high rebates to hospitals on their brand or follow-on drugs to assure that the hospitals will buy and use their drugs, speculating that hospital prescription patterns may influence prescription patterns in the community in their favour [12]. The objective of our study was to assess the overall costs associated with the prescription of follow-on drugs as a result of an “evergreening” strategy over a 9-y period in the Swiss canton of Geneva. In addition, we aimed to calculate the financial impact of the Geneva University Hospitals (HUG) restrictive drug formulary (RDF) on overall healthcare costs, the so called “spillover effect” [10].

## Methods

### Study Population and Settings

The Swiss canton of Geneva has a single public hospital system (HUG) providing primary and tertiary care to a total population of 464,000 inhabitants (2010), with 2,000 beds (2008) and approximately 50,000 admissions and 800,000 outpatient visits each year. Community physicians account for an additional 1.2 million outpatient consultations per year [12].

The Swiss healthcare system provides mandatory health insurance with universal access to healthcare for everyone [13]. To encourage utilisation of generic medications, Swiss regulations have allowed pharmacists to substitute brand drug prescriptions with generic equivalents since 2001. In 2006, a 20% patient co-payment was introduced instead of the usual 10% for brand drug prescriptions, when brand drugs did not lower their price.

Like many other hospitals, HUG has implemented a RDF trying to minimise acquisition costs for medications (which may be well below the official market price for some drugs) and to limit the number of medications available in the hospital. Drugs are

selected based on their efficacy, safety, and costs. For the purpose of this study we differentiated three settings: (1) inpatient setting: all the prescriptions generated during a hospitalisation, (2) hospital spillover setting: medications prescribed by HUG physicians but dispensed by community pharmacies (e.g., at hospital discharge or in outpatient clinics), and (3) community setting: drug prescriptions dispensed by community pharmacies and not issued by HUG physicians. These settings have different rules. Drug prices are negotiated and prescriptions are restricted for the inpatient setting, while in the other settings, prices are fixed and prescriptions are unrestricted.

### Follow-On Drugs Based on Evergreening Strategies

For each evergreening situation we differentiated three categories of drugs marketed at different prices: the initially patented drug, commonly called the brand drug (e.g., brand omeprazole); the generic version of the brand drug, marketed after patent expiration (e.g., generic omeprazole); and the follow-on drug, defined as the brand drug to which an evergreening strategy is applied (e.g., esomeprazole as an active isomer of omeprazole). The follow-on drug is usually marketed by the pharmaceutical company that owns the brand drug, and both drugs are marketed at the same time in most cases, effectively making them competitors.

We identified eight follow-on drugs available in the canton of Geneva between 1 January 2000 and 31 December 2008: three drugs for which an isomer had been marketed (levocetirizine as follow-on drug for cetirizine, escitalopram for citalopram, esomeprazole for omeprazole), one active metabolite (desloratadine for loratadine), two combination formulations of the originally patented drug (alendronic acid combined with colecalciferol for alendronic acid alone, simvastatin combined with ezetimibe for simvastatin alone), one slow-release formulation (zolpidem extended release), and one structural analogue (pregabalin for gabapentin).

To analyse the impact of evergreening strategies on overall healthcare spending, we calculated a monthly follow-on market share score—as an indicator of market competitiveness—as the percentage of follow-on drugs (in defined daily doses [DDDs]) of all prescriptions of follow-on, generic, and brand drugs in that category. Follow-on market share scores could therefore range from 0% (no use of the follow-on drug) to 100% (exclusive use of the follow-on drug) [14].

### Data Sources

We combined three different administrative registries for our analyses: the HUG hospital registry for patient characteristics, the HUG hospital pharmacy database for drugs dispensed in the inpatient setting, and the OFAC database for drugs dispensed both in the hospital spillover and the community settings. OFAC is a Swiss pharmacist professional organization that serves as an administrative intermediary for 92% of affiliated pharmacies and health insurance companies and covers 80% of the insured population in the canton of Geneva. The pharmacies not affiliated with OFAC are comparable with regard to patient population and location, but patients obtaining prescriptions at a non-affiliated pharmacy send their bills directly to their health insurer.

### Institutional Review Board Approval

The HUG Ethics Committee considered the study to be exempt from formal institutional review since it was based upon administrative data without direct patient involvement. All confidential health information was removed to create anonymous

analytic datasets in conformity with Swiss data protection regulations.

### Costs Calculation and RDF Spillover Effect

“Extra costs” associated with brand and follow-on drug prescriptions in the community were calculated using the World Health Organization’s recommended metric, the 2008 DDD, defined as the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in an adult [15]. To analyse the impact of evergreening strategies on healthcare spending, we combined the hospital spillover and community settings. Costs were analysed under three scenarios assuming a replacement with the corresponding generic, when available, of (1) all brand drug prescriptions, (2) all follow-on drug prescriptions, and (3) both follow-on and brand drug prescriptions. The “extra cost” was assessed as the difference between the total cost based on the observed data and the total cost estimated in the three scenarios. Costs were converted from Swiss francs to Euros at the established 2011 exchange rate of €1 = 1.20 CHF. Inflation was not taken into account.

### RDF Spillover Effect

We defined the RDF spillover effect by comparing the follow-on market share for the three settings outlined above, i.e., inpatient, hospital spillover, and community. We hypothesised that hospital physicians accustomed to prescribing according to the RDF for their inpatients would be influenced when prescribing in the outpatient clinic, the emergency department, and at discharge, even if under these conditions prescriptions are unrestricted. We analysed the monthly dynamic RDF spillover effects for the only two evergreening strategies that were directly affected by a change in the HUG RDF during the study period. At admission, all patients using a proton-pump inhibitor were switched to the follow-on drug esomeprazole from 1 October 2002 onwards, and all patients on cetirizine and levocetirizine were switched to generic cetirizine from 1 December 2004 onwards.

### RDF-Spillover-Associated Costs

To explore the spillover costs or benefits we hypothesised that if the hospital would not have implemented a RDF, the follow-on market share of the hospital spillover and community settings would be equivalent and thus represent the market-driven force. We defined the financial spillover-associated costs as the difference in market share between these two settings. We therefore applied the community follow-on market share to that of the hospital spillover setting and calculated the corresponding “extra costs”.

### Statistical Analysis

Demographic variables were expressed as percentages or means with standard deviation. The global “extra costs” and those related to the spillover were assessed using a simulation-based approach. First, monthly community drug consumption was simulated (for each drug and reference) to reproduce the observed data and to introduce the variability of monthly drug consumption into the cost calculation. Monthly drug consumption values were generated from a normal distribution with mean and variance derived from the observed data. A one-way sensitivity analysis was conducted by varying the correlation between successive months from 0.0 to 0.5, and a correlation of 0.5 was selected in a conservative way (95% confidence interval was larger). The changes in consumption over time were captured by this simulation procedure. These simulated data corresponded to the base-case scenario. We checked graphically whether the generated

monthly drug consumption values fitted to the effective medication use. Second, drug consumption was extrapolated under the three scenarios (generic replacement of brand drugs, follow-on drugs, or both) by applying new prescription rates to the simulated data. In the first scenario, the prescription rate of brand drugs was set to 0 if a generic was available, and the brand drug DDDs were transferred to generic equivalence. The model uncertainty related to the extrapolations was accounted for by introducing a random effect on the prescription rates of generic references: the DDDs transferred to generic drugs were split in the references with rates that varied by 30% (relatively) compared to the observed data. The “extra costs” were the cost differences between the base-case scenario and each of the three scenarios, and the simulations were run 10,000 times. The reported results were the mean extra costs and the 95% confidence interval (percentiles 0.025 and 0.975 of the set of 10,000 values of extra costs). We used a similar approach to derive extra costs from the spillover. Details are given in Text S1. Simulations were performed with R 2.15.1 software (R Foundation for Statistical Computing).

The spillover effect dynamic was analysed under robust time series analysis using autoregressive integrated moving average models according to the Box-Jenkins methodology, which allows the stochastic dependence of consecutive data to be modelled [16,17]. We used dummy variables (0 before intervention, 1 after) to assess changes in level and slope after introduction of a RDF in the hospital and generics coming to market. Significance tests for parameter estimates at a  $p$ -value of  $<0.05$  were used to eliminate the unnecessary terms. Among different models, we chose the most parsimonious one, i.e., the model with the fewest parameters. All final model residuals passed a “white noise” test (based on Ljung-Box statistics).  $R^2$  represents the overall fitting of a model. Statistical analysis was performed with Eviews 7 software (QMS).

## Results

### Study Population Characteristics

During the study period the number of patients receiving either a brand or follow-on product increased from 56,686 patients in 2001 to 131,193 patients in 2008. The most commonly prescribed follow-on medications were esomeprazole and escitalopram (55% and 32% of all patients prescribed follow-on drugs over the entire study period, respectively). Table 1 summarises study population characteristics and medications prescribed.

### Costs and “Extra Costs” Associated with Brand and Follow-On Drug Prescriptions in the Community

Figure 1 demonstrates that between 2000 and 2008, the total cost for all studied drugs was €171.5 (95% CI 170.2; 172.9) million. By category of drug, the total cost was €103.2 (95% CI 102.0; 104.3) million for brand drugs, €41.1 (95% CI 40.6; 42.0) million for follow-on drugs, and €27.2 (95% CI 26.8; 27.6) million for generics. Based on the “extra costs” calculated from scenario 1 (generic replacement of brand drugs) and scenario 2 (generic replacement of follow-on drugs), the healthcare system could have saved, over the entire study period, €15.9 (95% CI 15.5; 16.2) million and €14.4 (95% CI 14.1; 14.7) million if brand and follow-on drug prescriptions, respectively, had been replaced. This amounts to €30.3 (95% CI 29.8; 30.8) million over the entire study period if both brand and follow-on drug prescriptions were replaced at their corresponding community generic selling price equivalents when available (scenario 3).

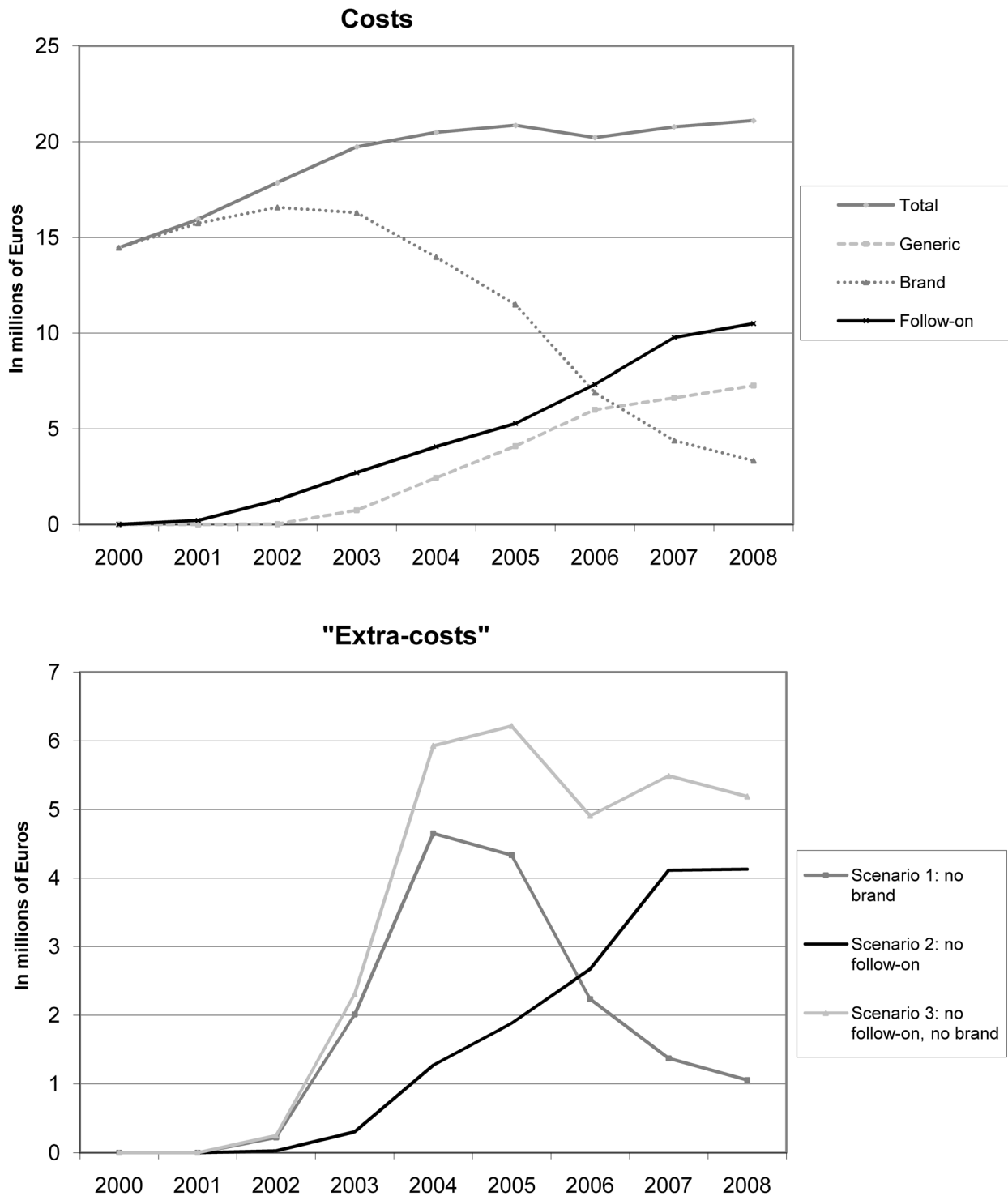
It is noteworthy that “extra costs” attributable to brand drug prescriptions increased sharply between 2002 until 2004. This is a consequence of the increasing availability of generic counterparts:

**Table 1.** Characteristics of patients and medication prescriptions in the hospital and community.

Characteristic	Year									
	2001 (n = 56,686)	2002 (n = 72,778)	2003 (n = 82,269)	2004 (n = 94,920)	2005 (n = 103,455)	2006 (n = 118,483)	2007 (n = 130,070)	2008 (n = 131,193)		
<b>Gender, n (percent)<sup>a</sup></b>										
Male	24,861 (44)	28,488 (39)	32,436 (39)	37,276 (39)	39,685 (38)	46,494 (39)	51,683 (40)	52,864 (40)		
Female	31,825 (56)	44,290 (61)	49,833 (61)	57,644 (61)	63,770 (62)	71,989 (61)	78,387 (60)	78,329 (60)		
<b>Mean age<sup>a</sup> (± standard deviation)</b>	52.0 (27.0)	52.19 (20.0)	53.3 (20.1)	54.8 (21.4)	54.8 (21.3)	55.1 (21.3)	55.1 (21.3)	56.3 (21.2)		
<b>Number of patients receiving brand and follow-on drugs<sup>b</sup> (hospital and community)</b>										
Alendronic acid (brand)	1,789	2,824	4,009	5,064	5,727	6,140	5,548	4,373		
Alendronic acid and colecalciferol (follow-on)	—	—	—	—	—	594	1,186	1,019		
Cetirizine (brand)	11,449	10,900	12,138	9,633	7,051	8,814	9,319	8,723		
Levocetirizine (follow-on)	—	—	—	2,977	5,966	6,188	6,922	6,201		
Citalopram (brand)	8,472	8,705	8,193	8,487	8,116	7,871	7,638	7,189		
Escitalopram (follow-on)	—	1,335	3,762	4,888	5,125	5,985	6,714	7,103		
Loratadine (brand)	5,305	6,247	4,772	4,953	4,515	3,743	3,520	3,428		
Desloratadine (follow-on)	290	3,744	5,049	6,158	5,892	6,646	7,188	6,729		
Gabapentin (brand)	617	1,107	1,656	2,322	2,544	2,411	2,422	2,758		
Pregabalin (follow-on)	—	—	—	—	2,500	6,154	8,558	13,739		
Omeprazole (brand)	15,450	15,839	15,394	18,889	22,872	25,083	27,797	27,064		
Esomeprazole (follow-on)	1,200	3,968	6,944	10,557	13,894	18,845	22,765	27,385		
Simvastatin (brand)	5,220	5,787	6,615	6,610	7,330	8,662	8,663	8,931		
Simvastatin and ezetimibe (follow-on)	—	—	—	—	—	1,204	2,068	2,371		
Zolpidem (brand)	9,144	10,598	11,770	12,854	13,971	14,533	16,269	16,350		
Zolpidem extended release (follow-on)	—	—	—	—	—	1,163	2,470	2,353		

<sup>a</sup>Each patient is counted once, even if several medications from the list are used.

<sup>b</sup>Patients count several times, if several medications from the list are used.  
doi:10.1371/journal.pmed.1001460.t001



**Figure 1. Costs and "extra costs" of brand, follow-on, generic, and total prescriptions in millions of Euros.**

doi:10.1371/journal.pmed.1001460.g001

citalopram from 1 October 2002, omeprazole from 1 July 2003, simvastatin from 1 May 2004, cetirizine from 1 September 2004, zolpidem from 1 August 2005, loratadine from 1 July 2006, and alendronic acid and gabapentin from 1 July 2007. After 2004, the potential savings of replacing brand-name drugs with generics gradually decreased, particularly from 2006 onwards, when

generic substitution through an additional co-payment cost containment policy was incentivised in Switzerland (Figure 1). This decrease was fully offset by the progressive increase in costs due to the replacement of brand drugs by follow-on prescriptions in the community. Table 2 illustrates the impact of each follow-on drug on total "extra costs" over the study period by scenario.

Esomeprazole (41.5%), escitalopram (31.7%), and the combination of simvastatin and ezetimibe (17.6%) were the major contributors to these “extra costs”.

**Spillover Effect and Associated “Extra Costs”**

**Esomeprazole spillover.** The RDF spillover effect is illustrated for esomeprazole (Figure 2A) and generic cetirizine (Figure 2B) in Figure 2. From October 2002, when the HUG RDF switched to esomeprazole, until July 2003, when generic omeprazole was marketed, the esomeprazole hospital spillover market share moved from 5.2% ( $p<0.05$ ) to 35.8% ( $p<0.05$ ). During this same period, no statistically significant change in trend or level was observed in the community setting. From July 2003 onwards, we observed a statistically significant increase in trend in both hospital spillover and community settings, leading to 70.3% ( $p<0.05$ ) and 41.0% ( $p<0.05$ ) esomeprazole market share, respectively, in December 2008. We found a significant first-order correlation ( $p<0.05$ ) for the hospital spillover setting, and R2 for both autoregressive integrated moving average models was 99%.

**Generic cetirizine spillover.** Six months prior to the generic drug entering the market (September 2004), the pharmaceutical company producing brand cetirizine removed the drug from the reimbursement list, shifting the levocetirizine market share from 12.8% ( $p<0.05$ ) to 56.7% ( $p<0.05$ ) in the hospital spillover setting, and from 10.2% ( $p<0.05$ ) to 43.2% ( $p<0.05$ ) in the community setting. From December 2004 onwards, when the RDF switched from brand to generic cetirizine, we observed a statistically significant decrease in trend only in the hospital discharge setting, leading to a 26.4% ( $p<0.05$ ) levocetirizine market share in December 2008, compared to 48.6% ( $p<0.05$ ) in the community setting. There was no autocorrelation for the hospital spillover setting, R2 was 90% for the hospital spillover setting and 98% for the community setting.

**Spillover-associated extra costs.** Table 3 shows the time frame of the specific decisions taken by the hospital for its RDF and the associated “extra costs” of these decisions. It demonstrates that the diffusion of hospital prescription patterns into the community resulted in an “extra cost” of €503,600 (95% CI 444,500; 563,100) over the study period, mainly attributable to esomeprazole (€330,300 [95% CI 276,100; 383,800]) and escitalopram (€192,300 [95% CI 168,500; 215,900]). However, we demonstrated that spillover can also be beneficial for the healthcare system, e.g., if a generic drug is listed in the RDF (cetirizine −€7,700 [95% CI −11,100; −4,100]).

**Discussion**

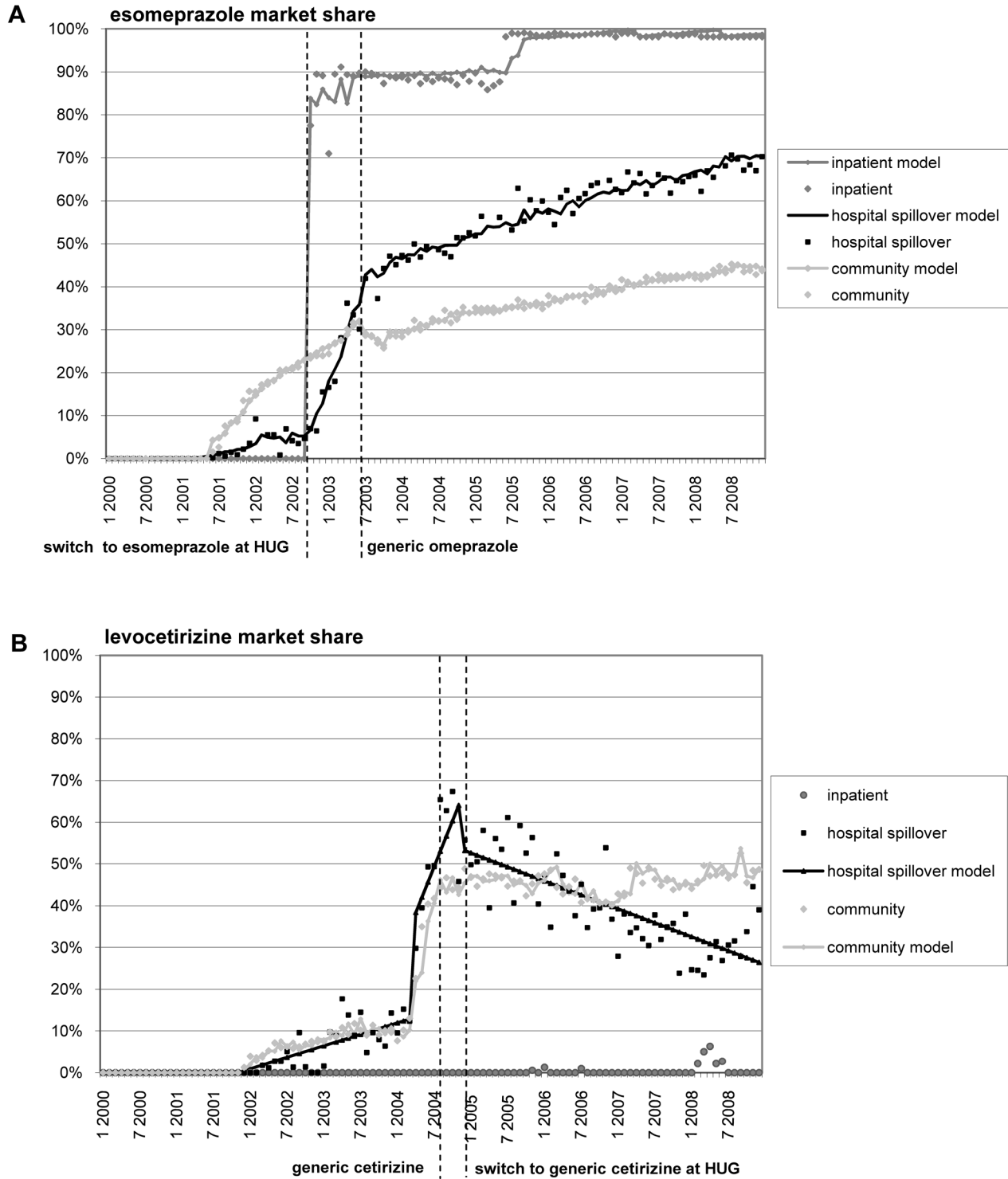
Our study demonstrates that the evergreening strategies of the pharmaceutical industry have been successful in the canton of Geneva with regard to several brand drugs facing intense price competition from generics after losing their patent protection. The generic competition and co-payment incentive implemented in Switzerland in 2006 most likely contributed to an increasing replacement of brand with generic drugs and also reduced prices for brand drugs [18]. However, we found that this effect was fully offset by the successful marketing of follow-on drugs.

We demonstrate that the total healthcare expenditure “volume” for the examined drugs was constant over the study period, despite the increasing availability of cheap generics; this is comparable to the “squeezing the balloon” phenomenon [19]. These results suggest that, absent other policies and strategies to offset evergreening marketing tactics, the potential of generic medicines as a key strategy to decrease drug costs is unlikely to be successful.

**Table 2. “Extra costs” in millions of Euros, 95% CIs, and percent of total prescriptions for three scenarios.**

Brand—Follow-On Drug	Scenario 1 (Brand Drugs Replaced with Generic)			Scenario 2 (Follow-On Drugs Replaced with Generic)			Scenario 3 (Brand and Follow-On Drugs Replaced with Generic)		
	Euros (Millions)	95% CI	Percent of Total	Euros Millions	95% CI	Percent of Total	Euros (Millions)	95% CI	Percent of Total
Omeprazole—esomeprazole	7.4	7.2; 7.6	46.3%	5.2	5.0; 5.4	36.2%	12.6	12.3; 12.9	41.5%
Citalopram—escitalopram	4.8	4.6; 5.0	30.0%	4.8	4.7; 5.0	33.6%	9.602	9.3; 9.9	31.7%
Simvastatin—simvastatin and ezetimibe	2.7	2.5; 2.9	17.0%	2.6	2.5; 2.8	18.3%	5.337	5.1; 5.6	17.6%
Alendronic acid—alendronic acid and colecalciferol	0.2	0.2; 0.2	1.3%	0.2	0.2; 0.22	1.4%	0.406	0.4; 0.4	1.3%
Zolpidem—zolpidem extended release	0.4	0.4; 0.5	2.6%	0.1	0.1; 0.1	0.4%	0.482	0.5; 0.5	1.6%
Loratadine—desloratadine	0.1	0.1; 0.1	0.3%	0.3	0.2; 0.4	2.2%	0.354	0.3; 0.4	1.2%
Gabapentin—pregabalin	0.2	0.1; 0.2	1.0%	0.7	0.6; 0.7	4.7%	0.823	0.8; 0.9	2.7%
Cetirizine—levocetirizine	0.2	0.2; 0.3	1.5%	0.5	0.4; 0.5	3.3%	0.710	0.7; 0.8	2.3%
Total	15.9	15.5; 16.2		14.4	14.1; 14.7		30.3	29.8; 30.8	

doi:10.1371/journal.pmed.1001460.t002



**Figure 2. Esomeprazole and levocetirizine market share.** This figure shows changes in esomeprazole (A) and levocetirizine (B) market share before and after changes for these drugs in the HUG RDF and generics coming to market.  
doi:10.1371/journal.pmed.1001460.g002

While the patent system’s main purpose is to incentivise innovation, it is sometimes used (or abused) to stifle competition. A recently published study identified 108 patents for two

antiretroviral drugs (ritonavir and lopinavir/ritonavir) that could delay competition with generics until at least 2028, well beyond the usual 20-y period [9]. Some of these patents were judged by Amin

**Table 3.** Time frame of changes in the hospital drug formulary (RDF) and spillover-associated “extra costs” (95% CI) in thousands of Euros.

Brand—Follow-On Drug	Changes in the RDF	Spillover-Associated Extra Costs, in Thousands of Euros (95% CI), for Each Year								
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2000–2008
Omeprazole—esomeprazole	All the proton-pump inhibitor prescriptions are switched to esomeprazole at admission from 1 October 2002	13.2 (8.4; 18.9)	52.1 (40.7; 63.9)	0.2 (-19.4; 19.6)	24.6 (1.3; 48.1)	32.1 (5.5; 57.5)	68.3 (45.5; 90.7)	84.5 (64.2; 104.8)	55.2 (43.9; 66.7)	330.3 (276.1; 383.8)
Citalopram—escitalopram	RDF switched to generic citalopram from 1 December 2003; escitalopram is unrestricted	0 <sup>a</sup>	1.7 (0.7; 2.9)	6.3 (4.6; 8.2)	26.2 (19.4; 33.4)	37.0 (27.2; 47.3)	51.2 (37.9; 64.8)	40.0 (28.0; 52.4)	29.8 (21.4; 38.0)	192.3 (168.5; 215.9)
Gabapentin—pregabalin	RDF switched to generic gabapentin from 1 February 2008; pregabalin is unrestricted	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0.9 (-0.2; 1.9)	1.4 (-1.2; 4.1)	1.4 (-0.3; 3.3)	1.3 (-0.4; 3.1)	5.0 (1.3; 8.8)
Zolpidem—zolpidem extended release	RDF switched from brand zolpidem to generic from 1 June 2006; extended-release zolpidem is restricted	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0.7 (0.3; 1.1)	1.6 (0.6; 2.5)	1.1 (0.5; 1.6)	1.0 (0.5; 1.5)	4.3 (3.0; 5.6)
Loratadine—desloratadine	RDF switched from brand to generic loratadine, and from desloratadine to generic cetirizine at admission from 1 February 2006	0.0 (-0.2; 0.0)	0.0 (0.0; 0.2)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.0 (-0.1; 0.2)	0.0 (-0.1; 0.2)	0.6 (-0.1; 1.8)	1.0 (0.0; 2.6)	0.7 (0.0; 1.6)	2.4 (0.7; 4.5)
Alendronic acid—alendronic acid and colecalciferol	Neither alendronic acid nor its combination is included in the RDF; prescriptions are unrestricted	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0.0 (-0.1; 0.0)	-0.8 (-2.1; 0.5)	0.1 (-0.9; 1.1)	-0.7 (-2.4; 1.0)
Cetirizine—levocetirizine	RDF switched from brand cetirizine and follow-on levocetirizine to generic at admission from 1 December 2004	0.1 (0.0; 1.2)	0.6 (0.2; 2.5)	0.0 (0.0; 0.0)	0.2 (-0.1; 0.7)	0.0 (-1.3; 1.5)	-0.4 (-2.4; 1.5)	-8.2 (-10.3; -6.1)	0.0 (-0.1; 0.1)	-7.7 (-11.1; -4.1)
Simvastatin—simvastatin and ezetimibe	RDF switched from brand simvastatin to generic from 1 August 2004; combined simvastatin and ezetimibe is unrestricted	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	8.4 (3.0; 14.2)	22.0 (15.8; 28.1)	-10.7 (-15.0; -6.7)	-22.5 (-29.4; -16.0)	-19.6 (-27.8; -11.7)	-22.3 (-36.7; -8.2)
Total		13.3 (8.5; 19.0)	54.5 (43.0; 66.1)	6.5 (-13.1; 26.0)	59.5 (34.3; 84.6)	92.7 (63.7; 121.2)	112.0 (85.4; 139.1)	96.7 (71.9; 121.6)	68.5 (52.2; 84.9)	503.6 (444.5; 563.1)

<sup>a</sup>No generic available.  
doi:10.1371/journal.pmed.1001460.t003

et al. [9] to shelter “innovations” of very limited value. A similar argument may be made for some of the follow-on drugs examined in this study. The results of several studies suggest that the clinical benefit of follow-on drugs over the original brand drugs (or their generics) is unclear or marginal at best [5,6,20,21]. To determine the true benefits of follow-on drugs, well-conducted randomised controlled clinical trials comparing them with the corresponding brand-name or generic drugs at equivalent dosages would be necessary, but few of these trials exist, and for most follow-on drugs, it is unlikely that these trials will ever be conducted [21,22]. In order to minimise the impact of follow-on drug prescriptions on healthcare costs in the United Kingdom, Hughes and colleagues have suggested that before “evergreened” drugs are marketed, they should first undergo a cost-efficacy comparison process with their generic or brand-name counterparts [5,23]. In the absence of direct comparative data, however, this may prove difficult.

While cost containment policies seem vital in a time of steadily increasing healthcare costs in many Western countries, it should be kept in mind that excessive pressure on pharmaceutical companies may also lead to the unintended consequence of reduced investment in innovation. Therefore, Hitchings et al. recently recommended that policy makers not cut follow-on drug access, but alert prescribers and medical students about evergreening strategies [7]. It remains to be seen if such an approach can be successful, given that it would have to compete with the intense promotional activities by pharmaceutical representatives in many settings [24].

Our study also confirmed the “spillover effect” of the hospital RDF on prescriptions in the community, leading to an increase in healthcare expenditures as a whole. Other studies have found similar results. Feely et al. found that hospital-initiated prescriptions were responsible for an increase in the volume and subsequent cost of prescriptions in general practices in Ireland [25]. Another study in California demonstrated that physicians who had many patients receiving Medicaid (the program for low-income families and individuals) generated a significant increase in prescriptions of drugs on Medicaid’s drug list in their non-Medicaid-affiliated patients [10].

To our knowledge, our study is the first to show the specific impact on costs of follow-on drugs integrated into a hospital RDF. We demonstrated that this can influence prescription patterns in the community and benefit drug manufacturers: gains generated by increased prescription of follow-on drugs in the community through the “spillover phenomenon” can greatly exceed the cost of rebates offered to hospitals. On the other hand, we also showed with the example of generic cetirizine that a RDF can contribute to reduced overall costs for the healthcare system. Furthermore, our study illustrates that the drug manufacturer’s removing brand cetirizine from the reimbursement list prior to the generic drug coming onto the market accelerated the therapeutic switch from brand cetirizine to levocetirizine both in the hospital spillover and community settings.

## Strengths and Limitations

This study has several strengths. First, we used a single data source to analyse the financial impact of follow-on and brand prescriptions in the canton of Geneva over a 9-y period. This database includes more than 73% of the total of insured patients, thus guaranteeing a uniform and large data collection system [26]. Second, we analysed a specific geographical area that includes not only one major public, university-affiliated hospital but also private clinics and physician practices. This made it possible to measure

the interaction between hospital and community prescriptions and to show how the hospital contributed to increased healthcare costs by taking an exclusive payer perspective when selecting follow-on drugs into its RDF. Third, by measuring prescriptions over an 9-y time period we not only were able to measure the follow-on market share at a given time point, but—using time series analysis—could also demonstrate that a hospital RDF can have a significant impact on drug prescriptions.

Our study also has several limitations. First, we assumed that health outcomes for patients would be the same regardless of which type of drug was prescribed (brand, generic, or follow-on). Whether this assumption is correct in all cases still needs to be demonstrated [5,27]. Second, the three scenarios analysed were based on the assumption that all brand and/or follow-on prescriptions would be switched to generics. This approach does not take into account the fact that some patients may prefer the galenic formulation of certain brand or follow-on drugs and may thus be reluctant to switch to the generic equivalent [28]. Third, we were also unable to measure the impact on adherence to treatment and health outcome of the substitution of patients’ personal medications for RDF drugs at hospital admission [29]. Fourth, our study analysed only a single Swiss canton, limiting the generalisability of our findings. Finally, we did not examine complementary strategies developed by drug manufacturers to promote brand and follow-on drugs, such as physician education and visits of pharmaceutical representatives.

## Conclusion

Drug manufacturers have developed various “evergreening” strategies that contribute to increased overall healthcare costs. The study provides further evidence that cost-saving policies encouraging generic medicine prescriptions, which can have substantial savings for healthcare expenditures, may be offset by increased costs from follow-on drugs. A hospital’s attempts to minimise its own medication costs can, as an unintended consequence, lead to increased overall community healthcare expenditure through “spillover effects”.

## Supporting Information

**Text S1 Statistical method for the estimation of the costs, “extra costs” associated with brand and follow-on drug prescriptions in the community, and spillover “extra costs”.**

(DOCX)

## Acknowledgments

We thank Dr. Richard Stern for proofreading the manuscript.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: NV GH. Analyzed the data: NV GH CC. Contributed reagents/materials/analysis tools: NV GH CC DM JLS. Wrote the first draft of the manuscript: NV BH. Contributed to the writing of the manuscript: NV GH FG BH CC PD DM JLS PB. ICMJE criteria for authorship read and met: NV GH FG BH CC PD DM JLS PB. Agree with manuscript results and conclusions: NV GH FG BH CC PD DM JLS PB.

## References

1. Agranat II, Caner H (1999) Intellectual property and chirality of drugs. *Drug Discov Today* 4: 313–321.
2. Munos B (2009) Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov* 8: 959–968.



3. Timonen J, Karttunen P, Bengtstrom M, Ahonen R (2009) The impact of generic substitution on the turnover and gross margin of pharmaceutical companies a survey 1 year and 5 years after the introduction of generic substitution in Finland. *Health Policy* 92: 116–123.
4. Lexchin J (2004) The effect of generic competition on the price of brand-name drugs. *Health Policy* 68: 47–54.
5. Hughes DA, Ferner RE (2010) New drugs for old: disinvestment and NICE. *BMJ* 340: c572.
6. Somogyi A, Bochner F, Foster D (2004) Inside the isomers: the tale of chiral switches. *Australian Prescriber* 27: 47–49.
7. Hitchings AW, Baker EH, Khong TK (2012) Making medicines evergreen. *BMJ* 345: e7941.
8. Agranat I, Caner H, Caldwell J (2002) Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. *Nat Rev Drug Discov* 1: 753–768.
9. Amin T, Kesselheim AS (2012) Secondary patenting of branded pharmaceuticals: a case study of how patents on two HIV drugs could be extended for decades. *Health Aff (Millwood)* 31: 2286–2294.
10. Wang YR, Pauly MV (2005) Spillover effects of restrictive drug formularies: a case study of PacificCare in California. *Am J Manag Care* 11: 24–26.
11. Tordoff JM, Murphy JE, Norris PT, Reith DM (2006) Use of centrally developed pharmaco-economic assessments for local formulary decisions. *Am J Health Syst Pharm* 63: 1613–1618.
12. Ljungberg C, Lindblad AK, Tully MP (2007) Hospital doctors' views of factors influencing their prescribing. *J Eval Clin Pract* 13: 765–771.
13. The Federal Authorities of the Swiss Confederation (1994) Loi fédérale du 18 mars 1994 sur l'assurance-maladie (LAMal). RS 832.10. Available: [http://www.admin.ch/ch/f/rs/c832\\_10.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/c832_10.html). Accessed 30 April 2013.
14. Muijers PE, Grol RP, Sijbrandij J, Janknegt R, Knotterus JA (2005) Differences in prescribing between GPs: impact of the cooperation with pharmacists and impact of visits from pharmaceutical industry representatives. *Fam Pract* 22: 624–630.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2013) ATC/DDD index 2013 [database]. Available: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed 30 April 2013.
16. Helfenstein U (1996) Box-Jenkins modelling in medical research. *Stat Methods Med Res* 5: 3–22.
17. Morgan OW, Griffiths C, Majeed A (2007) Interrupted time-series analysis of regulations to reduce paracetamol (acetaminophen) poisoning. *PLoS Med* 4: e105. doi:10.1371/journal.pmed.0040105
18. Dylst P, Simoons S (2011) Does the market share of generic medicines influence the price level?: a European analysis. *Pharmacoeconomics* 29: 875–882.
19. Peterson LR (2005) Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect* 11 (Suppl 5): 4–16.
20. Svensson S, Mansfield PR (2004) Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom* 73: 10–16.
21. Landefeld CS, Steinman MA (2009) The Neurontin legacy—marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med* 360: 103–106.
22. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K (2009) Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 361: 1963–1971.
23. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, et al. (2001) Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 96: 656–665.
24. Sondergaard J, Vach K, Kragstrup J, Andersen M (2009) Impact of pharmaceutical representative visits on GPs' drug preferences. *Fam Pract* 26: 204–209.
25. Feely J, Chan R, McManus J, O'Shea B (1999) The influence of hospital-based prescribers on prescribing in general practice. *Pharmacoeconomics* 16: 175–181.
26. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, Gyger P, Muhlemann K, et al. (2011) Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect* 17: 855–861.
27. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, Livesey J, Barbezat G, et al. (2006) Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 28: 189–193.
28. Greene JA, Kesselheim AS (2011) Why do the same drugs look different? Pills, trade dress, and public health. *N Engl J Med* 365: 83–89.
29. Wu EQ, Yu AP, Lauzon V, Ramakrishnan K, Marynchenko M, et al. (2011) Economic impact of therapeutic substitution of a brand selective serotonin reuptake inhibitor with an alternative generic selective serotonin reuptake inhibitor in patients with major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 45: 441–451.

## Editors' Summary

**Background.** The development of a new medical drug—from discovery of a new compound to regulatory approval for its use—can take many years and cost millions of dollars. In 1995 the World Trade Organization adopted an international law (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights—TRIPS) by which pharmaceutical companies can protect their intellectual property through patents. Under TRIPS, pharmaceutical companies are granted exclusive manufacturing rights for up to 20 years for each new drug, generating large revenues that often exceed initial investments costs, thus providing an incentive for pharmaceutical companies to continue to invest in the research and development of new drugs. However, recent stricter regulatory procedures for drug approval, national price control policies, and increased competition from generic manufacturers (that produce drugs similar to the brand drug once the patent has expired) have meant that pharmaceutical company profits have increasingly come under pressure.

**Why Was This Study Done?** One of the tactics that pharmaceutical companies currently use in response to this situation is to extend their market monopoly. This practice is known as “evergreening” and refers to the situation in which pharmaceutical companies slightly change the formulation of their brand drug into “follow on” drugs, for example, by combining formulations or producing slow-release forms, so that they can extend the patent. The impact of such follow-on drugs on overall healthcare costs in high-resource settings is unclear and has received little attention. In this study, the researchers assessed the overall costs associated with the prescribing of follow-on drugs in the Swiss canton of Geneva.

**What Did the Researchers Do and Find?** The researchers identified prescriptions of eight follow-on drugs issued by hospital and community pharmacists in Geneva between 2000 and 2008. To analyze the impact of evergreening strategies on healthcare spending, they calculated the market share score (an indicator of market competitiveness) for all prescriptions of the originally patented (brand) drug, the follow-on drug, and generic versions of the drug. The researchers then used hospital and community databases to analyze the costs of replacing brand and/or follow-on drugs with a corresponding generic drug (when available) under three scenarios (1) replacing all brand drug prescriptions, (2) replacing all follow-on drug prescriptions, and (3) replacing both follow-on and brand prescriptions. Using these methods, the researchers found that over the

study period, the number of patients receiving either a brand or follow-on drug increased from 56,686 patients in 2001 to 131,193 patients in 2008. The total cost for all studied drugs was €171.5 million, of which €103.2 million was for brand drugs, €41.1 million was for follow-on drugs, and €27.2 million was for generic drugs. Based on scenario 1 (all brand drugs being replaced by generics) and scenario 2 (all follow-on drugs being replaced by generics), over the study period, the healthcare system could have saved €15.9 million and €14.4 million in extra costs, respectively. The researchers also found some evidence that hospital prescribing patterns (through a restrictive drug formulary) influenced prescribing in the community: over the study period, the influence of hospital prescription patterns on the community resulted in an extra cost of €503,600 (mainly attributable to two drugs, esomeprazole and escitalopram). However, this influence also resulted in some savings because of a generic drug listed in the hospital formulary: use of the generic version of the drug cetirizine resulted in savings of €7,700.

**What Do These Findings Mean?** These findings show that in a high-income setting, evergreening strategies developed by pharmaceutical companies for follow-on drugs substantially contributed to an increase in overall healthcare costs. These findings also provide further evidence that policies encouraging prescribing of generic medicines could have substantial savings on healthcare expenditure and, if implemented in hospital formularies, could also influence prescribing outside of the hospital setting, resulting in further savings. However, in their analysis, the researchers assumed that the health outcomes of patients would be the same whatever type of drug they used (brand, generic, or follow-on), as they had no information on health outcomes. Nevertheless, this study provides useful information for healthcare providers and policy makers about the cost implications of the evergreening strategies used by the pharmaceutical industry, particularly for follow-on drugs.

**Additional Information.** Please access these websites via the online version of this summary at <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001460>.

- This study is further discussed in a *PLOS Medicine* Perspective by Aaron Kesselheim
- Wikipedia provides an explanation of evergreening (note that Wikipedia is a free online encyclopedia that anyone can edit; available in several languages)
- The World Trade Organization has detailed information on TRIPS

## **17 Autres Articles**

## **17.1 Universal screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients**

Harbath S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, Renzi G, Vernaz N, Sax H, Pittet D

JAMA 2008; 299 (10): 1149-57

Impact factor: 31.71

# Universal Screening for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at Hospital Admission and Nosocomial Infection in Surgical Patients

Stephan Harbarth, MD, MS

Carolina Fankhauser, MS

Jacques Schrenzel, MD

Jan Christenson, MD

Pascal Gervaz, MD

Catherine Bandiera-Clerc, RN

Gesuele Renzi, MS

Nathalie Vernaz, PharmD

Hugo Sax, MD

Didier Pittet, MD, MS

CARRIAGE OF ANTIMICROBIAL-resistant pathogens such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) places patients at high risk of infection.<sup>1,2</sup> Early identification of patients colonized with MRSA and subsequent prevention of patient-to-patient spread through infection control measures are believed to be potent interventions to control MRSA.<sup>3</sup> In addition, rapid MRSA screening of surgical patients may decrease MRSA infections by facilitating appropriate selection of antibiotic agents for preoperative prophylaxis.<sup>4</sup>

Experts and policy makers, nationally and internationally, recommend universal admission screening as a means to control MRSA.<sup>5,6</sup> However, no controlled trial has tested the hypothesis that rapid MRSA screening may improve patient outcome by decreasing MRSA cross-transmission and increasing the adequacy of preoperative pro-

**Context** Experts and policy makers have repeatedly called for universal screening at hospital admission to reduce nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection.

**Objective** To determine the effect of an early MRSA detection strategy on nosocomial MRSA infection rates in surgical patients.

**Design, Setting, and Patients** Prospective, interventional cohort study conducted between July 2004 and May 2006 among 21 754 surgical patients at a Swiss teaching hospital using a crossover design to compare 2 MRSA control strategies (rapid screening on admission plus standard infection control measures vs standard infection control alone). Twelve surgical wards including different surgical specialties were enrolled according to a prespecified agenda, assigned to either the control or intervention group for a 9-month period, then switched over to the other group for a further 9 months.

**Interventions** During the rapid screening intervention periods, patients admitted to the intervention wards for more than 24 hours were screened before or on admission by rapid, multiplex polymerase chain reaction. For both intervention (n=10 844) and control (n=10 910) periods, standard infection control measures were used for patients with MRSA in all wards and consisted of contact isolation of MRSA carriers, use of dedicated material (eg, gown, gloves, mask if indicated), adjustment of perioperative antibiotic prophylaxis of MRSA carriers, computerized MRSA alert system, and topical decolonization (nasal mupirocin ointment and chlorhexidine body washing) for 5 days.

**Main Outcome Measures** Incidence of nosocomial MRSA infection, MRSA surgical site infection, and rates of nosocomial acquisition of MRSA.

**Results** Overall, 10 193 of 10 844 patients (94%) were screened during the intervention periods. Screening identified 515 MRSA-positive patients (5.1%), including 337 previously unknown MRSA carriers. Median time from screening to notification of test results was 22.5 hours (interquartile range, 12.2-28.2 hours). In the intervention periods, 93 patients (1.11 per 1000 patient-days) developed nosocomial MRSA infection compared with 76 in the control periods (0.91 per 1000 patient-days; adjusted incidence rate ratio, 1.20; 95% confidence interval, 0.85-1.69;  $P=.29$ ). The rate of MRSA surgical site infection and nosocomial MRSA acquisition did not change significantly. Fifty-three of 93 infected patients (57%) in the intervention wards were MRSA-free on admission and developed MRSA infection during hospitalization.

**Conclusion** A universal, rapid MRSA admission screening strategy did not reduce nosocomial MRSA infection in a surgical department with endemic MRSA prevalence but relatively low rates of MRSA infection.

**Trial Registration** isrctn.org Identifier: ISRCTN06603006

JAMA. 2008;299(10):1149-1157

www.jama.com

**Author Affiliations:** Infection Control Program (Drs Harbarth, Sax, and Pittet and Mss Fankhauser and Bandiera-Clerc), Microbiology Laboratory (Dr Schrenzel and Mr Renzi), Department of Surgery (Drs Christenson and Gervaz), and Hospital Pharmacy (Dr Vernaz), University of Geneva Hospitals and Medical

School, Geneva, Switzerland.

**Corresponding Author:** Stephan Harbarth, MD, MS, Infection Control Program, University of Geneva Hospitals and Medical School, 24 rue Micheli-du-Crest, CH-1211 Geneva 14, Switzerland (stephan.harbarth@hcuge.ch).

For editorial comment see p 1190.

phylaxis. This study was designed to evaluate the effect of a MRSA early detection strategy on nosocomial MRSA infections in a cohort of surgical patients at a large Swiss teaching hospital with endemic MRSA.

## METHODS

### Study Design and Setting

We conducted a prospective, interventional cohort study using a crossover design to compare the effect of 2 different MRSA control strategies (rapid screening plus standard infection control measures vs standard infection control alone) on the development of nosocomial MRSA infection. The study was conducted in the surgical department of the University of Geneva Hospitals (365 beds and 13 280 admissions in 2004). Twelve wards in 8 different specialties (abdominal surgery, orthopedics, urology, neurosurgery, cardiovascular surgery, thoracic surgery, plastic surgery, and solid organ transplantation) were enrolled in the study. The study population included all adult patients admitted to the surgical department for more than 24 hours. Patients admitted for ambulatory surgery were excluded, as they were considered to be at low risk of MRSA infection.<sup>7</sup>

Each surgical specialty was assigned to either the intervention or control study group and enrolled according to a prespecified plan encompassing 4 study phases. From July to September 2004, a baseline surveillance period without MRSA screening on admission was implemented in all wards. Intervention period 1 (October 2004–June 2005) consisted of a 9-month intervention with application of the rapid screening tool in the orthopedic, neurosurgery, plastic surgery, cardiovascular, and thoracic surgery wards, with the remaining wards serving as concurrent controls. Follow-up for MRSA infections was continued in all wards during the next 2 months (washout period). In September 2005, the wards were switched for an additional 9 months (crossover phase) to balance the effect of possible ward-related confounding variables. In intervention pe-

riod 2 (September 2005–May 2006), rapid MRSA screening was applied to patients on admission to the urology, transplant, and abdominal surgery wards and the remaining wards became controls.

The study protocol was approved by the institutional review board as a continuous quality improvement project with a waiver of informed consent. However, an information sheet entitled “An Action to Prevent Infections” was used to inform all patients or next of kin about the scope of the study and test results.

### Study Intervention and MRSA Control Measures

The study intervention consisted of application of a molecular technique for early detection of MRSA carriage by rapid screening of patients admitted to the intervention wards (including both elective and emergency admissions). Standard infection control measures were used for patients with MRSA in all wards and consisted of contact isolation of identified MRSA carriers in flagged side or single rooms whenever available, use of dedicated material (gown, gloves, and, if indicated, mask), adjustment of perioperative antibiotic prophylaxis of MRSA carriers, computerized MRSA alert system, and topical decolonization (nasal mupirocin ointment and chlorhexidine body washing) of known MRSA carriers for 5 days.<sup>8,9</sup> If a patient started a 5-day decolonization regimen and went to the operating room before day 5, treatment was completed after surgery. MRSA carriers who were identified only after surgical intervention also underwent decolonization for 5 days. No preemptive isolation was instituted for patients without a history of MRSA carriage.

### Other Control Measures

The University of Geneva Hospitals has a history of hand hygiene observation and promotion.<sup>10-13</sup> During the study, there was no promotion campaign in the surgical department targeting hand hygiene or other aspects of basic infec-

tion control, nor were there initiatives to alter antibacterial use or implement an antibiotic stewardship program.

### Screening Process in the Intervention Wards

Admission screening for MRSA carriage was carried out for all patients admitted to the intervention wards by systematic sampling of the anterior nares and perineal region and other sites (catheter insertion sites, skin lesions, or urine) when clinically indicated.<sup>14</sup> Specimens were collected with a sterile Dacron-tipped swab premoistened with sterile saline solution.<sup>15</sup> If a patient had been screened at another hospital site within 3 days prior to admission to the surgical service, he/she was not rescreened on admission to the intervention ward. Eligible patients admitted through the emergency department were screened on-site 7 days per week. Patients admitted directly to a ward were screened within the first 12 hours of admission or as an outpatient during preoperative workup.

### Microbiologic Procedures

We used a multiplex immunocapture-coupled quantitative polymerase chain reaction (qPCR) developed at our institution that enables a rapid diagnosis of MRSA carriage through detection of the *mecA* gene.<sup>14,16</sup> Swab samples were resuspended in a buffer, then *S aureus* was immunocaptured using monoclonal antibodies coupled to magnetic beads and directed against protein A. After bacterial lysis, the presence of MRSA was assessed by a multiplex real-time qPCR assay.<sup>16</sup> In a prior study, the test yielded a sensitivity of 96% and a specificity of 91% compared with conventional culture-based methods.<sup>17</sup> Rapid MRSA tests were performed twice daily 6 days per week. Samples collected on Sunday were processed on Monday morning.

### Outcomes and Definitions

The primary outcome measure was the overall rate of nosocomial MRSA infection per 1000 patient-days. Infection was defined as hospital acquired if it occurred more than 48 hours after

admission and less than 72 hours after discharge from the surgical service. The primary end point was assessed among patients with previously known or newly identified MRSA carriage and was measured within each surgical specialty. The rate of surgical site infection due to MRSA (per 100 procedures) constituted a secondary outcome. Surgical site infection due to MRSA was attributed to surgery if it was documented within 30 days following the surgical procedure. An additional secondary outcome was the nosocomial MRSA acquisition rate, expressed as the rate of new MRSA cases detected by clinical cultures retrieved more than 48 hours after admission in previously MRSA-free patients. For the latter end point, a case of nosocomial MRSA acquisition was defined as any patient previously not known to have MRSA colonization or infection prior to hospital admission but who subsequently had positive clinical cultures (excluding surveillance swabs) for MRSA during hospitalization. Patients with clinical cultures or surveillance swabs positive for MRSA during the first 48 hours of hospital admission were considered to have colonization on admission and were not eligible for nosocomial MRSA acquisition.

### Infection Surveillance and Data Collection

Active surveillance for nosocomial infections due to MRSA was conducted by trained infection control practitioners who visited the surgical wards at least twice a week and performed prospective surveillance of nosocomial MRSA infections using criteria established by the Centers for Disease Control and Prevention.<sup>18</sup> We did not record infections caused by other microorganisms except for cases of polymicrobial infection that included MRSA as a pathogen. Nurses screened the data gathered from microbiology reports, medical records, and nursing charts. Active surveillance continued for patients transferred to rehabilitation, long-term care, or critical care units.

**Table 1.** Study Characteristics by Period of Study

Characteristics	Control Periods	Intervention Periods
Cumulative duration, mo	18 mo	18 mo
No. of admissions	10 910	10 844
Total No. of patient-days	83 120	83 757
No. of patients with surgical procedures	6072	6130
Length of stay, mean (SD), d	6.1 (1.1)	6.4 (1.3)
Bed occupancy rate, mean (SD), %	89 (19)	90 (16)
Consumption of antibiotics without MRSA activity, daily defined doses <sup>a</sup>	33 805	34 346
Use of alcohol-based hand rubs, L per 1000 patient-days (95% CI)	18.7 (17.7-19.8)	19.4 (18.0-20.9)
No. of previously known MRSA carriers admitted	149 <sup>b</sup>	178 <sup>b</sup>

Abbreviations: CI, confidence interval; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.  
<sup>a</sup>Includes all  $\beta$ -lactam agents, carbapenems, fluoroquinolones, and macrolides and excludes glycopeptides, linezolid, and cotrimoxazole.  
<sup>b</sup>For comparison of control vs intervention periods, relative risk, 1.2; 95% confidence interval, 0.97-1.49.

Postdischarge surveillance to identify MRSA surgical site infections was conducted until 30 days following the operation during regular follow-up visits at the outpatient clinic or if the patient was readmitted because of infectious complications (passive surveillance). Consultants who cared for the patients in the outpatient clinic were asked to culture any surgical site infection to exclude MRSA. Comprehensive data collection during the passive surveillance period was facilitated because the University of Geneva Hospitals are the only public hospital in the Geneva region offering primary and tertiary care.

Data elements collected for all MRSA-infected patients included patient demographics, previous hospital stay, reason for admission, underlying illness and comorbidities, exposure to invasive devices, previous antimicrobial and immunosuppressive therapy, culture results, and adherence to contact precautions. The latter was assessed during ward visits and rated "low" in the absence of sign-posting and protective equipment (eg, gowns, gloves) at room entry. We also recorded if MRSA-infected patients had received perioperative prophylaxis active against MRSA. These data were extracted from nursing charts and computerized anesthesiology records. Throughout the study, monthly use of alcohol-based hand rubs (in liters) was recorded as a surrogate marker for hand hygiene adherence.<sup>10,19</sup>

### Statistical Analysis

Based on MRSA surveillance information from our institution in 2003, to detect a clinically relevant reduction in the nosocomial MRSA infection rate by one-third from a prestudy incidence of 1.2 nosocomial MRSA infections per 100 admissions, a minimum of 10 428 patients was required in each study group, providing a confidence level of 95% and a power of 80%. The actual number of 21 754 patients gave the study 70% power to detect a reduction in the MRSA infection rate from 0.9% to 0.6% in the rapid detection group. Assumptions included use of a 2-tailed test with a .05 significance level and Poisson distribution of MRSA-infected patients across all wards.

Nosocomial MRSA infection and acquisition rates were calculated based on prospectively collected and validated surveillance data.<sup>9</sup> Outcome measures were computed for the intervention and control groups separately and compared. We analyzed comparability of MRSA-infected patients in the control and intervention periods by  $\chi^2$  test, Fisher exact test, *t* test, or Wilcoxon rank sum test, as appropriate.

Incidence rate ratios of nosocomial MRSA infection were calculated using Poisson regression.<sup>14</sup> To account for clustering of MRSA-infected patients within surgical subspecialties, we used the generalized estimating equation (GEE) approach.<sup>20</sup> The number of patients with nosocomial MRSA infec-

tion in a given month was the dependent variable. Only 1 MRSA infection was considered per patient per hospital stay. Intervention or control group status was the primary independent variable. The monthly number of admitted patients with previously known MRSA carriage was included in the model as an independent variable to adjust for colonization pressure.<sup>14</sup> Moreover, we adjusted for potential confounding and secular trends by including as variables the study month, monthly use of alcohol-based hand rubs, and antibiotic selection pressure exerted by antibiotics without activity against MRSA. Antibiotic use was measured in daily defined doses, 1 daily defined dose being the standard adult daily dose of an antimicrobial agent for 1 day's treatment.<sup>21</sup>

To assess robustness of the results with respect to choice of statistical model, a secondary analysis was conducted using multivariable analysis of covariance for repeated-measures variables (accounting for the crossover design and the between- and withinward variance), including several continuous covariates (antibiotic use, consumption of alcohol-based hand rubs, colonization pressure). The main effect term was rapid MRSA screening. No significant period or intervention order effects were detected. The fi-

nal multivariate analysis of covariance model confirmed the absence of an intervention effect ( $F=0.77$ ;  $P=.38$ ) after accounting for the crossover design and adjusting for potential confounders. Thus, compared with the GEE model, none of the principal conclusions about statistical significance were altered. Only the results of the multivariate GEE Poisson analyses are presented here. All analyses were performed using Stata, version 9 (Stata Corp, College Station, Texas).

We also used statistical process control methods to examine random variability and the temporal effect of rapid screening on nosocomial MRSA infections.<sup>22,23</sup> A run chart based on Poisson distribution was constructed showing the rate of patients with nosocomial MRSA infection for each month of the study (per 1000 patient-days). The mean MRSA infection rate (center line) and the upper and lower control limits (plus/minus 3 SDs) were established as previously described.<sup>22,23</sup>

**RESULTS**

**Intervention Periods**

The cohort consisted of 21 754 surgical patients. TABLE 1 compares pooled data from the control and intervention periods. The numbers of direct admissions, total patient-days, surgical procedures, bed occupancy rates, mean

length of hospital stay, and use of antibiotics and alcohol-based hand rubs were similar in the 2 periods. There were more previously known MRSA carriers admitted during the intervention periods compared with the control periods (178 vs 149 patients; relative risk, 1.2; 95% confidence interval [CI], 0.97-1.49). Total use of alcohol-based hand rub solution was similar for the control and intervention periods (18.7 L vs 19.4 L per 1000 patient-days, respectively;  $P=.30$ ).

**Screening**

Overall, 10 193 of 10 844 patients (94%) were screened with the rapid molecular test during the intervention periods (TABLE 2). Six percent of patients were not screened because they were considered at very low risk of MRSA carriage according to a previously established risk index (age <50 years, no previous hospitalization, no antibiotic therapy within the last 6 months)<sup>15</sup> or for other reasons (Table 2). A total of 1331 patients (12%) were screened during prehospitalization visits to the surgical outpatient clinic.

**MRSA Detection Rates at Screening Before or at Admission**

Admission screening during the intervention periods identified a total of 515

**Table 2.** MRSA Screening During Intervention Periods

Characteristics	Intervention Period 1: October 2004–June 2005 (n = 6483)	Intervention Period 2: September 2005–May 2006 (n = 4361)	Total (n = 10 844)
Surgical subspecialties included	Neurosurgery, orthopedics, plastic, cardiovascular, and thoracic surgery	Urology, transplant, and abdominal surgery	
Total No. of screened patients (%)	6028 (93)	4165 (96)	10 193 (94)
Screening at outpatient clinic	843	488	1331
Screening at admission	5185	3677	8862
Total No. of patients without screening (%)	455 (7)	196 (4)	651 (6)
Very low risk <sup>a</sup>	363	128	491
Other reasons <sup>b</sup>	92	68	160
MRSA-positive patients detected at			
Outpatient visit	12	14	26
Hospital admission	280	209	489
Time from screening to notification, median (IQR), h	23.1 (15.1-31.4)	22.2 (11.3-27.1)	22.5 (12.2-28.2)
MRSA result notification after surgery <sup>c</sup>	78	42	120

Abbreviations: IQR, interquartile range; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

<sup>a</sup> Considered very low risk according to previously established criteria (age <50 years, absence of hospitalization and antibiotic therapy within the last 6 months).<sup>15</sup>

<sup>b</sup> Other reasons include time constraints due to life-threatening conditions (n = 16), refusal (n = 5), or early discharge or death (n = 139).

<sup>c</sup> Only among patients undergoing surgery.



MRSA-positive patients among 10 193 screened patients (5.1%). Preadmission screening in the outpatient clinics and screening on admission to the surgical service detected MRSA carriage in 26 of 1331 patients (1.9%) and 489 of 8862 patients (5.5%), respectively (Table 2). The majority of patients (n=337 [65%]) had not been previously identified as MRSA carriers and would have been missed without systematic screening on admission. To detect 1 previously unidentified MRSA carrier on admission, 30 patients would have to be screened.

The proportion of MRSA carriers detected on admission was similar in intervention period 1 (292/6028 [4.8%]) and intervention period 2 (223/4165

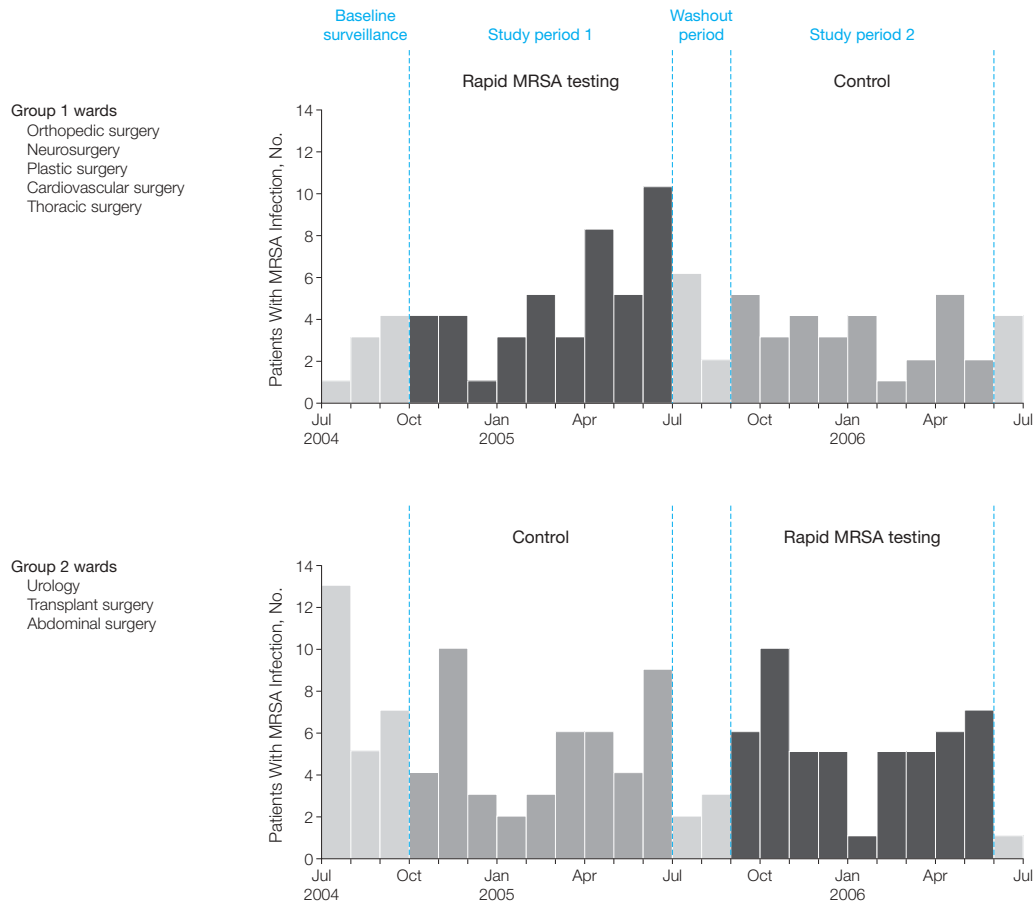
[5.3%]) (Table 2). Median time from PCR-based admission screening to notification of test results was 22.5 hours (interquartile range, 12.2-28.2 hours), including Sundays. Among 386 detected MRSA carriers undergoing surgery, 120 patients (31%) were identified only after surgical intervention because of emergency surgery and time delays in result notification. The remaining 266 patients who were identified prior to surgery received perioperative antibiotic prophylaxis active against MRSA in 115 instances (43%).

**Nosocomial MRSA Infection and Acquisition Rates**

FIGURE 1 shows the monthly number of patients who acquired any type of

MRSA infection, stratified by study group and period. In intervention periods 1 and 2, 169 patients acquired at least 1 nosocomial MRSA infection (incidence rate, 1.01 per 1000 patient-days). The overall rates of nosocomial surgical site and bloodstream infection due to MRSA were 1.06 per 100 surgical procedures and 0.36 per 10 000 patient-days, respectively. A total of 93 patients (1.11 per 1000 patient-days) developed nosocomial MRSA infection in the intervention periods compared with 76 patients (0.91 per 1000 patient-days) in the control periods (incidence rate ratio, 1.2; 95% CI, 0.9-1.7; P=.21) (TABLE 3). After adjustment for colonization pressure, use of al-

**Figure 1.** Incidence of MRSA Infections



Data are incident cases of any type of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, stratified by period and intervention group. The total number of admissions in the control periods was 10910 and in the intervention periods was 10844.

cohol-based hand rubs, temporal trends, and potential clustering effects, the main outcome measure remained virtually unchanged (adjusted incidence rate ratio, 1.2; 95% CI, 0.9-1.7;  $P = .29$ ). Table 3 shows the frequency of MRSA infections according to surgical subspecialty and the distri-

bution of infection sites, stratified by study periods. The rate of surgical site infections due to MRSA and the total nosocomial MRSA acquisition rate were not statistically different between the control and intervention periods (Table 3).

FIGURE 2 shows the monthly rate (per 1000 patient-days) of patients who developed MRSA infection in the surgical service with control limits representing 3 SDs from the mean (center line). In intervention period 1, an increasing trend of MRSA infections was observed among intervention wards, whereas in intervention period 2, data points were equally distributed above and below the mean, indicating no specific effect of MRSA screening.

**Table 3.** Rates of Nosocomial MRSA Infection and Acquisition

Characteristics	Control Periods (n = 10910)	Intervention Periods (n = 10844)	Incidence Rate Ratio (95% Confidence Interval)
Patients with any type of nosocomial MRSA infection, No. (%)	76 (0.7)	93 (0.9)	
Total incidence per 1000 patient-days	0.91	1.11	1.2 (0.9-1.7)
Ward of infected patients by subspecialty, No.			
Orthopedics	18	27	
Cardiovascular and thoracic surgery	9	6	
Neurosurgery	2	2	
Abdominal surgery	32	38	
Urology	13	12	
Other	2	8	
Total No. of MRSA infections <sup>a</sup>	88	103	
Sites of MRSA infection, No. <sup>a</sup>			
Surgical	60	70	
Urinary tract	10	14	
Respiratory tract	6	2	
Bacteremia	2	4	
Other	10	13	
Rate of surgical site infections due to MRSA/surgical interventions × 100	0.99	1.14	1.2 (0.8-1.7)
Patients with nosocomial MRSA acquisition <sup>b</sup>	132	142	
Incidence of nosocomial MRSA acquisition per 1000 patient-days	1.59	1.69	1.1 (0.8-1.4)

Abbreviation: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

<sup>a</sup>Patients may have had multiple sites of infection.

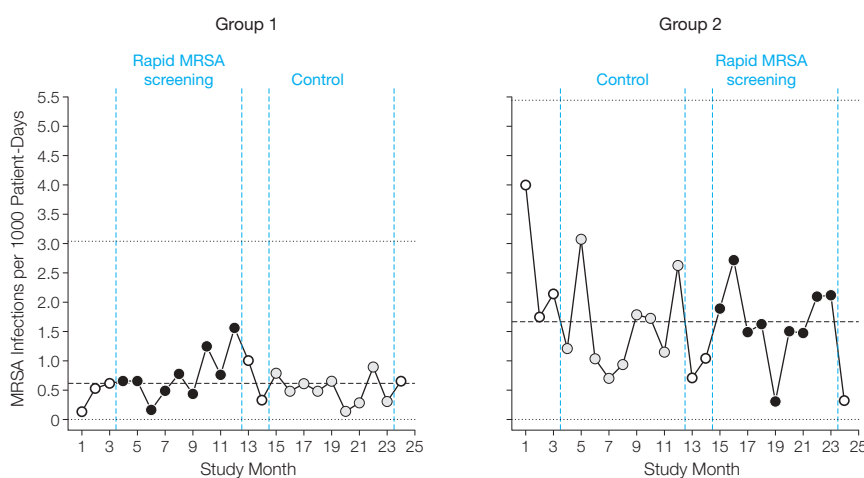
<sup>b</sup>Includes MRSA colonization or infection, identified in any type of clinical isolate, without screening specimens, in patients previously free of MRSA. Patients with previously known MRSA colonization or infection were excluded.

**Characteristics of MRSA-Infected Patients**

TABLE 4 shows clinical and demographic characteristics of MRSA-infected patients detected during the control and intervention periods. Among the 93 patients who developed any type of nosocomial MRSA infection during the intervention periods, 23 (25%) had previously known MRSA carriage and 17 (18%) had been identified by admission screening. The 53 remaining patients (57%) who acquired MRSA infection during hospitalization had a negative MRSA screening result on admission (Table 4). Thus, during the intervention periods, 17 (5%) of 337 patients newly identified as MRSA-positive on admission screening, 23 (13%) of 178 previously known carriers, and 53 (0.5%) of 9678 patients found to be negative on admission developed MRSA infection during hospitalization. None of the 26 MRSA carriers detected during outpatient visits developed MRSA infection; all had received decolonization treatment and adequate prophylaxis.

Among 70 patients who developed a MRSA surgical site infection during the intervention periods, 41 patients (59%) had no evidence of MRSA prior to surgery. Among the 29 remaining patients identified as MRSA-positive be-

**Figure 2.** Statistical Process Control Chart



Statistical process control chart shows the nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection rate for each month of the study. The upper and lower control limits (dotted lines) represent 3 SDs from the mean (dashed line).

fore operation, 19 (66%) received perioperative prophylaxis active against MRSA and 12 (41%) received more than 1 day of topical decolonization treatment. The rates of adequate prophylaxis (15%) and decolonization treatment (7%) were lower during the control periods because only 15 of 60 patients (25%) who later developed MRSA surgical site infection were known carriers prior to surgery (Table 4).

## COMMENT

The present study is, to our knowledge, the largest controlled evaluation of the effect of MRSA screening on admission in patients undergoing surgery. Despite a large-scale screening campaign with use of a rapid molecular test, high adherence to screening, and identification of 337 previously unknown MRSA carriers, the incidence of nosocomial MRSA infections did not decrease during the intervention periods. There are several possible explanations for this worrisome finding.

First, overall MRSA infection rates at our center were relatively low for a surgical department at a tertiary care hospital with endemic MRSA prevalence. Recently, published data from the United Kingdom indicated that the MRSA bacteremia rate in most surgical specialties varies between 0.5 and 1.5 cases per 10 000 patient-days, whereas it was 0.36 cases per 10 000 patient-days in our surgical department.<sup>27</sup> This made a significant intervention effect less likely.<sup>28</sup>

Second, 53 of 93 infected patients (57%) were MRSA-free on admission and acquired MRSA infection during hospitalization, demonstrating the limited value of screening on admission for patients hospitalized for extended periods in surgical services that do not perform weekly surveillance cultures.<sup>29</sup> Moreover, these data confirm the hypothesis raised by others that postoperative transmission may play an important role in the cause of MRSA infection.<sup>7,30</sup>

Third, although we used a rapid molecular test, the positive results for 31%

of patients were only available after surgery because of a high proportion of emergency surgeries and time delays in notification of results. Likewise, 34% of patients with MRSA surgical site infection who could have benefited from antibiotic prophylaxis covering MRSA

did not receive this regimen. Especially in abdominal surgery, surgeons were reluctant to add vancomycin to the standard prophylactic regimen. In contrast, no MRSA infection developed in patients undergoing elective procedures who were found to be MRSA-

**Table 4.** Characteristics of Patients With Nosocomial MRSA Infection<sup>a</sup>

Characteristics	Control Periods	Intervention Periods	P Value
MRSA-infected patients, No.	76	93	
Age, mean (SD), y	67 (16)	68 (17)	.65
Women	30 (39)	41 (44)	.55
Emergency admission	51 (67)	64 (69)	.81
Previous hospital stay	50 (66)	55 (59)	.38
Absence of comorbidities	14 (18)	19 (20)	.74
Rapidly or ultimately fatal disease (McCabe score <sup>24</sup> )	22 (29)	35 (38)	.23
Diabetes mellitus	27 (36)	29 (31)	.55
Chronic obstructive pulmonary disease	8 (11)	10 (11)	.96
Previous antibiotic exposure in past 6 mo	29 (38)	34 (37)	.83
Intensive care unit stay >24 h	23 (30)	35 (38)	.32
Central venous catheter >24 h	17 (22)	26 (28)	.41
Urinary catheter >24 h	57 (75)	62 (67)	.24
Surgery-related factors			
Patients undergoing surgery	69 (91)	86 (92)	.69
Duration of operation >75th percentile <sup>25</sup>	33 (48)	45 (52)	.58
Atmeier class of contamination (clean or clean-contaminated) <sup>26</sup>	40 (58)	43 (50)	.32
ASA physical status class <sup>b</sup>			.67
1	1 (1)	2 (2)	
2	22 (32)	29 (34)	
3	40 (58)	50 (58)	
4	6 (9)	5 (6)	
Infection control measures			
Duration of contact isolation, median (IQR), d	8 (0-27)	15 (6-38)	.02
Low adherence to contact precautions <sup>c</sup>	8 (11)	5 (5)	.21
Patients with any type of nosocomial MRSA infection, No.			
Time to develop nosocomial MRSA infection, median (IQR), d	13 (7-24)	15 (8-31)	.25
Previously known MRSA carriers	18 (24)	23 (25)	.87
Newly identified MRSA carriers	58 (76)	70 (75)	.87
Newly identified by outpatient screening prior to admission	NA	0	
Newly identified by screening on admission	NA	17	
Newly identified by clinical isolate during hospitalization	58	53	
Patients with MRSA surgical site infection, No.			
Identified as MRSA-positive prior to surgery	15 (25)	29 (41)	.05
Received perioperative prophylaxis active against MRSA	9 (15)	19 (27)	.09
Received >1 d of decolonization treatment before surgery	4 (7)	12 (17)	.07

Abbreviations: IQR, interquartile range; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NA, not applicable.

<sup>a</sup>Data are expressed as No. (%) unless otherwise indicated.

<sup>b</sup>The American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification is as follows: class 1, a healthy patient; class 2, a patient with mild systemic disease; class 3, a patient with severe systemic disease; class 4, a patient with severe systemic disease that is a constant threat.

<sup>c</sup>Adherence was rated as low in cases of absence of sign-posting and protective equipment at room entry.

positive during their outpatient visit and received adequate prophylaxis and decolonization.

Fourth, during the intervention periods, more previously known MRSA carriers were admitted, suggesting higher colonization pressure and limiting the availability of isolation rooms. However, adjustment for this variable did not change the results. Moreover, overall adherence to hand hygiene and contact precautions was good throughout the study.

Our study design had limitations. Individual wards were not randomly assigned to the study interventions. It was impossible to randomize the 6 orthopedic and abdominal surgery wards to different study groups because patients had to be screened in the outpatient clinic or the emergency department without knowing a priori which specific ward they would be admitted to after surgery. Nevertheless, by using a crossover design, we minimized the influence of unmeasured confounders. The trial was not designed to detect true MRSA cross-transmission rates. Screening 21 000 patients on discharge would have represented a logistic challenge beyond available resources. Because of the large sample size, we were also able to perform only passive postdischarge surveillance of MRSA surgical site infections. This lack of systematic telephone contact with all operated patients could have missed superficial MRSA surgical site infections. Yet, a systematic misclassification bias favoring 1 of the 2 study groups is unlikely, considering the crossover design. Finally, we did not perform conventional cultures to confirm positive results of the molecular tests, leading to possible detection bias.<sup>31</sup> However, it is unlikely that false-positive screening results would have distorted the primary outcome measure.

Experts have repeatedly called for widespread MRSA screening to reduce the high MRSA rates in hospitals across Europe and North America, an approach that has been part of the "search-and-destroy" strategy success-

fully implemented in countries with low MRSA prevalence.<sup>32,33</sup> Although targeted active surveillance has been proven useful during outbreaks or in high-risk populations such as intensive care units,<sup>14,34</sup> the reduction of endemic MRSA through universal active surveillance cultures remains subject to great controversy.<sup>6,35,36</sup> Recently, several US states have introduced legislative mandates for use of active surveillance cultures as routine screening for MRSA.<sup>5</sup> Although some studies have suggested that active surveillance cultures can decrease nosocomial MRSA infections in surgical patients,<sup>37-41</sup> other evidence suggests that MRSA screening without a focused effort to modify other important factors, including human behavior, basic infection control practices, and cohorting of patients and health care workers, has, at best, only a moderate effect on MRSA infection rates.<sup>14,42</sup>

In this study, the almost universal adoption of active surveillance cultures on admission, with good adherence to standard and contact precautions, failed to reduce nosocomial MRSA transmission, suggesting that isolated introduction of active surveillance (including rapid testing) may not be sufficient to decrease nosocomial MRSA transmission and surgical site infections. It remains to be seen whether a strategy combining early detection, preemptive isolation, and intense promotion of basic infection control measures might be more successful.

Although we did not conduct any refined economic analysis, our intervention was not cost-beneficial from the hospital perspective. Considering the costs of our intervention and the extra expenses generated by infection control practitioners' time, laboratory material, and need for additional isolation capacities, we recommend further cost-effectiveness analyses to demonstrate that universal MRSA screening policies are offset by patient or societal benefits.<sup>31</sup>

Overall, our real-life trial did not show an added benefit for widespread

rapid screening on admission compared with standard MRSA control alone in preventing nosocomial MRSA infections in a large surgical department. To increase effectiveness, MRSA screening could be targeted to surgical patients who undergo elective procedures with a high risk of MRSA infection. In such cases, earlier identification would allow sufficient time for optimal preoperative handling, including preoperative decontamination and adjustment of surgical prophylaxis. Finally, we suggest that surgical services and infection control teams should carefully assess their local MRSA epidemiology and patient profiles before introducing a universal screening policy.

**Author Contributions:** Dr Harbarth had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study concept and design:** Harbarth, Schrenzel, Christenson, Pittet.

**Acquisition of data:** Harbarth, Fankhauser, Schrenzel, Christenson, Gervaz, Bandiera-Clerc, Renzi, Vernaz. **Analysis and interpretation of data:** Harbarth, Fankhauser, Schrenzel, Sax, Pittet.

**Drafting of the manuscript:** Harbarth, Sax, Pittet.

**Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** Harbarth, Fankhauser, Schrenzel, Christenson, Gervaz, Bandiera-Clerc, Renzi, Vernaz, Sax, Pittet.

**Statistical analysis:** Harbarth, Fankhauser, Pittet.

**Obtained funding:** Harbarth, Schrenzel, Sax, Pittet.

**Administrative, technical, or material support:** Harbarth, Fankhauser, Schrenzel, Christenson, Gervaz, Bandiera-Clerc, Renzi, Vernaz, Pittet.

**Study supervision:** Harbarth.

**Financial Disclosures:** Dr Harbarth reports that he has received consulting fees from 3M, BioMerieux, and Roche Diagnostics. Dr Schrenzel reports that he is the developer and patent holder of the rapid MRSA test used in the study. No other disclosures were reported.

**Funding/Support:** The University of Geneva Hospitals (grants CI 13003 and CI 70897) and the Swiss National Science Foundation (grant 4049-40-106294/1) provided financial support.

**Role of the Sponsors:** The sponsors had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; or preparation, review, or approval of the manuscript.

**Additional Contributions:** We are grateful to the staff of the department of surgery, the microbiology laboratory, and the infection control unit of the University of Geneva Hospitals for their full help and enthusiastic collaboration. In particular, we thank the following staff members for their contributions: Americo Agostinho, RN, Louis Bernard, MD, Odile Brulhart, RN, Marie-Noelle Chraïti, RN, Pierre Dayer, MD, Patrice François, PhD, Pierre Hoffmeyer, MD, Claude Klopffenstein, MD, Daniel Lew, MD, Marc Licker, MD, Philippe Morel, MD, Julien Schwartz, MD, Rosemary Sudan, AB, Manuela Tangomo-Bento, MS, and Ben Vermeulen, MD. None of those acknowledged received any financial compensation for their contributions.

## REFERENCES

1. Fierobe L, Decre D, Muller C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a causative agent of postoperative intra-abdominal infection: relation to nasal colonization. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1231-1238.
2. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):281-285.
3. Harbarth S. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: recent advances and future challenges. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(12):1154-1162.
4. Zanetti G, Goldie SJ, Platt R. Clinical consequences and cost of limiting use of vancomycin for perioperative prophylaxis: example of coronary artery bypass surgery. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(5):820-827.
5. Weber SG, Huang SS, Oriola S, et al. Legislative mandates for use of active surveillance cultures to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: position statement from the Joint SHEA and APIC Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):249-260.
6. Diekema DJ, Edmond MB. Look before you leap: active surveillance for multidrug-resistant organisms. *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1101-1107.
7. Manian FA, Meyer PL, Setzer J, Senkel D. Surgical site infections associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: do postoperative factors play a role? *Clin Infect Dis*. 2003;36(7):863-868.
8. Pittet D, Safran E, Harbarth S, et al. Automatic alerts for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance: role of a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(8):496-502.
9. Harbarth S, Martin Y, Rohner P, Henry N, Auckenthaler R, Pittet D. Effect of delayed infection control measures on a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2000;46(1):43-49.
10. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet*. 2000;356(9238):1307-1312.
11. Pittet D, Simon A, Hugonnet S, Pessoa-Silva CL, Sauvan V, Perneger TV. Hand hygiene among physicians: performance, beliefs, and perceptions. *Ann Intern Med*. 2004;141(1):1-8.
12. Sax H, Allegranzi B, Uckay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. "My five moments for hand hygiene": a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect*. 2007;67(1):9-21.
13. Sax H, Uckay I, Richez H, Allegranzi B, Pittet D. Determinants of good adherence to hand hygiene among healthcare workers who have extensive exposure to hand hygiene campaigns. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(11):1267-1274.
14. Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J, et al. Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study. *Crit Care*. 2006;10(1):R25.
15. Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, Pittet D. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med*. 2006;119(3):275.e15-275.e23.
16. Francois P, Pittet D, Bento M, et al. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from sterile or nonsterile clinical samples by a new molecular assay. *J Clin Microbiol*. 2003;41(1):254-260.
17. Francois P, Bento M, Renzi G, Harbarth S, Pittet D, Schrenzel J. Evaluation of three molecular assays for rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):2011-2013.
18. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Toran TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-140.
19. Pittet D, Sax H, Hugonnet S, Harbarth S. Cost implications of successful hand hygiene promotion. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(3):264-266.
20. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics*. 1988;44(4):1049-1060.
21. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11-12):843-850.
22. Benneyan JC. Statistical quality control methods in infection control and hospital epidemiology, part II: chart use, statistical properties, and research issues. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(4):265-283.
23. Curran ET, Benneyan JC, Hood J. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a feedback approach using annotated statistical process control charts. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(1):13-18.
24. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia, I: etiology and ecology. *Arch Intern Med*. 1962;110:847-855.
25. Brandt C, Hansen S, Sohr D, Daschner F, Ruden H, Gastmeier P. Finding a method for optimizing risk adjustment when comparing surgical-site infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(4):313-318.
26. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(4):250-278.
27. Health Protection Agency. *Commentary on Quarterly, Six-Monthly and Annual Data for MRSA Bacteraemia Derived From Mandatory Surveillance*. London, England: Health Protection Agency Centre for Infections; July 2007.
28. Spiegelhalter DJ. Problems in assessing rates of infection with methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *BMJ*. 2005;331(7523):1013-1015.
29. Biant LC, Teare EL, Williams WW, Tuite JD. Eradication of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* by "ring fencing" of elective orthopaedic beds. *BMJ*. 2004;329(7458):149-151.
30. Jernigan JA. Is the burden of *Staphylococcus aureus* among patients with surgical-site infections growing? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(6):457-460.
31. Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, et al. Real-time polymerase chain reaction detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact on nosocomial transmission and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(10):1134-1141.
32. Harbarth S, Pittet D. MRSA—a European currency of infection control. *QJM*. 1998;91(8):519-521.
33. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(10):653-663.
34. Cunningham R, Jenks P, Northwood J, Wallis M, Ferguson S, Hunt S. Effect on MRSA transmission of rapid PCR testing of patients admitted to critical care. *J Hosp Infect*. 2007;65(1):24-28.
35. Strausbaugh LJ, Siegel JD, Weinstein RA. Preventing transmission of multidrug-resistant bacteria in health care settings: a tale of 2 guidelines. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):828-835.
36. Farr BM. Political versus epidemiological correctness. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(5):589-593.
37. Wernitz MH, Swidsinski S, Weist K, et al. Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(6):457-465.
38. Sankar B, Hoppgood P, Bell KM. The role of MRSA screening in joint-replacement surgery. *Int Orthop*. 2005;29(3):160-163.
39. Malde DJ, Abidia A, McCollum C, Welch M. The success of routine MRSA screening in vascular surgery: a nine year review. *Int Angiol*. 2006;25(2):204-208.
40. Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL, et al. Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2006;43(8):971-978.
41. Shitrit P, Gottesman BS, Katzir M, Kilman A, Ben-Nissan Y, Chowers M. Active surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) decreases the incidence of MRSA bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(10):1004-1008.
42. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, et al. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet*. 2005;365(9456):295-304.

## **17.2 Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit**

Uçkay I\*, Vernaz-Hegi N\*, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, Ferry T, Lübbecke A, Assal M, Lew D, Hoffmeyer P, Bernard L

\* Premiers co-auteurs

Journal of Infection 2009; 58 (3): 205-212

Impact factor: 3.06



ELSEVIER



www.elsevierhealth.com/journals/jinf

# Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit<sup>☆</sup>

Ilker Uçkay<sup>a,b,\*,1</sup>, Nathalie Vernaz-Hegi<sup>c,1</sup>, Stephan Harbarth<sup>b</sup>, Richard Stern<sup>a</sup>, Laurence Legout<sup>a</sup>, Laetitia Vauthey<sup>a</sup>, Tristan Ferry<sup>b</sup>, Anne Lübbecke<sup>a</sup>, Mathieu Assal<sup>a</sup>, Daniel Lew<sup>b</sup>, Pierre Hoffmeyer<sup>a</sup>, Louis Bernard<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Orthopaedic Surgery Service, Geneva, Switzerland

<sup>b</sup> Service of Infectious Diseases, Geneva, Switzerland

<sup>c</sup> Pharmacy, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

<sup>d</sup> Division of Infectious Diseases, Raymond Poincaré University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, UVSQ, Garches, France

Accepted 25 January 2009

Available online 20 February 2009

## KEYWORDS

Infectious disease specialist;  
Orthopaedic;  
Antibiotic use;  
Prophylaxis

**Summary** The Orthopaedic Service of the Geneva University Hospitals engages dedicated infectious disease (ID) specialists to assist in the treatment of infected patients. We investigated the daily clinical activity and the impact on antibiotic costs in the Septic Unit since 2000.

**Methods:** Retrospective analysis of various databases. Prospective survey of clinical activity from January 2008 to March 2008.

**Results:** According to the survey, the ID specialist performed 265 first-time and 1420 follow-up consultations (average of 11.4 consultations per working day). In 88% of cases the antibiotic regimen initiated by the surgeons was approved. When the ID specialist had to change antibiotic treatment, it was for de-escalation in 43.7%, discontinuance in 32.4%, and initiation in 24.4% of cases. From April 2007 to March 2008, the ID specialist decreased total antibiotic use by 43 DDD/100 patients-days ( $p = 0.0006$ ) in the Septic Unit. Direct antibiotic costs decreased by US\$64,380 over the same period, equal to the annual salary of the ID specialist. There was no change in the number of recurrent infections.

<sup>☆</sup> Parts of the topic will be presented as a poster at the Annual Congress of the Swiss Society of Orthopaedic Surgery in Basel, Switzerland, 24–26 September 2008.

\* Correspondence to: Ilker Uçkay, Orthopaedic Surgery Service, Geneva University Hospitals and Medical School, 24 Rue Micheli-du-Crest, 1211 Geneva 14, Switzerland. Tel.: +41 22 372 3311; fax: +41 22 372 3987.

E-mail address: [ilker.uckay@hcuge.ch](mailto:ilker.uckay@hcuge.ch) (I. Uçkay).

<sup>1</sup> First co-authors.

**Conclusions:** The main antibiotic-related activity of the dedicated orthopaedic ID specialist in Geneva our institution was to discontinue or adjust a pre-existing antimicrobial therapy. This activity significantly reduced antibiotic use and related costs on a septic orthopaedic unit.

© 2009 The British Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

Infections following orthopaedic procedures represent a heavy burden for patients, hospitals and society in terms of morbidity<sup>1</sup> and financial costs.<sup>2</sup> Although their incidence is low, their management can be complicated and prolonged.<sup>1</sup>

While the utility of an infectious disease (ID) consultation has been previously contested,<sup>3</sup> ID specialists are useful in medical units<sup>3</sup> because they may enhance the appropriateness of antibiotic therapy<sup>4–7</sup> and thus help to reduce hospital length of stay<sup>4</sup> and medical costs.<sup>5,8–11</sup> Expenditures for antimicrobial agents can account for as much as 50% of a hospital's total drug budget.<sup>9,12</sup> Furthermore, a positive impact of ID specialists has been reported for intensive care units (ICU),<sup>4,11,13</sup> the management of bacteraemia,<sup>5–7</sup> and for specialist units in tertiary hospitals.<sup>9,10</sup> To the best of our knowledge there is only one published article describing the effect of ID advice for infections on orthopaedic units.<sup>14</sup>

Beginning in 2000, the Orthopaedic Surgery Service of the Geneva University Hospital has successively engaged dedicated ID specialists. We investigated the impact of the ID specialists on antibiotic use in the orthopaedic units. In a second step, we analysed separately the impact and clinical activity of the current ID consultant who has special experience in hospital epidemiology and antibiotic policy, in order to know if this type of experience further decreased antibiotic use and related costs than ID consultations by specialists without this experience.

## Methods and setting

### Setting

The Geneva University Hospital is a 2200-bed tertiary hospital serving a population of 800,000 people. The Orthopaedic Surgery Service has four general orthopaedic units with 97 acute care beds and a septic unit with 22 beds. In 2007, the service had 4600 annual admissions, 5400 surgical interventions, and 15,000 ambulatory consultations.

### History of infectious diseases consultations in the orthopaedic service

The study encompasses the period from January 2000 to March 2008. Prior to this, ID consultations were performed by the on-call physician from the Service of Infectious Diseases who was responsible for the entire hospital. These ID consultants were accompanied by rotating junior assistants who changed every two to four weeks, without the presence of a dedicated ID fellow. In 2000, the Orthopaedic Service engaged for the first time a full-time dedicated ID specialist.

## Specific activity of the dedicated ID consultant

His/her specific activity consisted in ID consultations for problems of orthopaedic patients in the field of infectiology and internal medicine. He/she could have been called by all healthcare workers in charge of the patients. Alternatively, he/she could have discovered infectious and internist problems during daily rounds in the septic unit or might have been informed by the microbiologists about the growth of unusual pathogens in specimens obtained from the Orthopaedic Service. Additionally, there were established routine encounters between the orthopaedic surgeons and the ID specialist twice a day: at the morning report at 7:30 a.m. and during the late afternoon round.

Besides the clinical work, the ID consultant conducted epidemiologic or laboratory research in septic orthopaedics and foreign body infections. The last ID consultant additionally assumed the task of infection control and hospital epidemiology in the Orthopaedic Service.

### Four ID physicians in orthopaedics

Four physicians have so far conducted these dedicated ID consultations. From September 2000 to September 2003 it was a senior ID specialist in osteoarticular infections, followed by another osteoarticular ID specialist from October 2003 to September 2006. Between October 2006 and March 2007 an internist without specialised ID training assumed the task with backup support from the Service of Infectious Diseases. And lastly, from April 2007 to March 2008, the task was assumed by an ID consultant without special expertise in osteoarticular infections but with a three-year experience in hospital epidemiology and antibiotic policy. This latter physician was engaged half-time by the Orthopaedic Service with an annual salary of US\$66,530, and in addition regularly worked for the Infection Control Program and the Service of Infectious Diseases (12 weeks of general ID consultations).

### Institutional antibiotic policy

During the study period there was no institutional policy in our hospital regarding antibiotic use; restriction was rare. At the pharmacy level, refusal to dispense a drug was uncommon and all physicians were able to prescribe and initiate any antimicrobial agent; except for the geriatric setting.<sup>15</sup> This was particularly true for orthopaedic surgeons, as they did not need to consult the ID specialist before prescribing antimicrobial agents. In turn, the dedicated ID consultant was free to modify antibiotic therapy at any time in the Orthopaedic Service without prior consulting the surgeons.



## Activity assessment

Since our study was retrospective, no detailed data of clinical activity could have been retrieved for preceding years, and would have been erroneous. For example, consultations by phone were not notified in medical records. In order to circumvent this methodological problem, we performed a prospective survey during three consecutive months and considered it as representative of the study period. From January to March 2008 the current ID physician noted the daily activity at the end of each working day, and entered this information into an Excel worksheet.

## Audit of antibiotic prophylaxis

During the last five weeks of the study compliance with antibiotic prophylaxis recommendations was assessed by retrospectively reviewing individual patient files. An intravenous dose of 1.5 g of cefuroxime was the standard antibiotic regimen for preoperative prophylaxis in orthopaedic surgery. In cases of colonisation and/or infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 1 g of IV vancomycin was the agent of choice. The prophylaxis was prescribed by the surgeons, and other than in cases of heavily contaminated open fractures the maximum duration was limited to 24 h.<sup>16</sup>

## Data collection

Antibiotic usage data were provided by the pharmacy. The assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in an adult was expressed as a monthly aggregated defined daily dose (DDD) and normalized per 100 patients-days (antibiotic use density).<sup>17</sup> In order to neutralize the effect of varying antibiotic purchasing costs over time, all costs were standardized to the level of 2008. Electronic databases from the Laboratory of Bacteriology, the Geneva Arthroplasty Registry,<sup>18</sup> the Septic Orthopaedic Cohort and the Hospital's Administrative Coding were retrospectively searched for orthopaedic infections.

For the analysis of aggregate data on antibiotic use no ethical committee approval was necessary.

## Surveillance of infections

Infection surveillance on the Orthopaedic Service does not routinely assess all pathogens or infections. For example, urinary tract infections, conjunctivitis, superficial surgical site infections, bronchitis, sinusitis, etc. are not routinely recorded in the hospitals coding system and are not mandatorily mentioned in the surgical discharge letters. Moreover, a significant part of consultations for infections in the ambulatory setting occur orally. Hence we cannot count all possible infections, let alone attribute their management directly to the ID specialist.

Instead, our surveillance system concentrates on key infections of epidemiologic interest: Since 1995 the hospital has conducted a prospective bacteraemia surveillance based on modified definitions<sup>19</sup> from the Center of Disease Control.<sup>20</sup> Staphylococci are responsible for at least two-thirds of all orthopaedic infections,<sup>21,22</sup> and MRSA is endemic at Geneva University Hospital.<sup>23,24</sup> Hence, we conduct a surveillance for

staphylococcal (MRSA, methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA), and coagulase-negative *S. aureus*) implant-related infections. Moreover, infections of total joint arthroplasties are surveyed in a cohort study.<sup>18</sup> This staphylococcal implant and arthroplasty infection surveillance also includes infections attributed to other hospitals, but which were treated in our service. Concerning infection surveillance, the study was approved by the local Ethical Committee (No. 08-029R, 05-041, and 08-017R). No informed consent was required.

## Statistical analyses

Since temporally sequenced observations on antibiotic use are not independent, applying simple regression analysis is inappropriate.<sup>25</sup> Therefore, time series analysis was used to examine trends and autocorrelations over time. We chose autoregressive integrated moving average (ARIMA) models using the Box–Jenkins method allowing the stochastic dependence of consecutive data over time.<sup>26</sup> We constructed an intervention model to determine if the presence of an ID specialist significantly changed antibiotic use and costs, as previously described.<sup>24</sup> In an intervention model, the time series is constituted by an indicator variable containing discrete values. It may change due to an intervention, which will interrupt the stationary evolution of the series, which, in the absence of the intervention, is usually assumed to be a pure ARIMA process.<sup>26</sup> To evaluate the effect of the intervention we created dummy variables, with 0 and 1 representing pre-intervention and post-intervention periods, respectively. For each individual series we identified and fitted an ARIMA model according to Box and Jenkins<sup>26</sup> and therefore performed the following steps: we first checked if the series were stationary (= having a constant mean and variance); then identified the model by determining the ARIMA model orders (p,d,q) with the autocorrelation (ACF) and partial autocorrelation (PACF); then estimated model parameters by unconditional least squares method; and finally checked the adequacy of the model, i.e. the residuals to be white noise, and statistical significance of the parameters. Among different models we chose the most parsimonious one with the fewest parameters. The generated coefficient *R*<sup>2</sup> measures the overall fit of the regression line, expressing how close the points are to the estimated regression line in the scatter plot. In other terms, *R*<sup>2</sup> is the fraction of the variance of the dependent variable explained by the regression.

The number of various infections throughout the calendar years was described by strata. Since the numbers of events were small, we did not perform the Poisson regression analysis.

EViews 6 software (QMS, Irvine, USA) was used, and a *p*-value of <0.05 (two-tailed) was considered as statistically significant.

## Results

### Changes in antibiotic costs

#### Overall changes after arrival of the ID consultants on the septic ward

A reduction of antibiotic costs was documented following the arrival of the first dedicated ID consultant on the septic

unit (Fig. 1). They rose in parallel to an increase of patient numbers during the period of the internist and fell down by the arrival of the ID consultant with experience in antibiotic use. Compared to data from 1999, the corresponding antibiotic-related cost changes per 100 patients-days were −194 US\$ in 2000 (−8%), −600\$ in 2001 (−25%), −407\$ in 2002 (−16%), −586\$ in 2003 (−24%), −380\$ in 2004 (−16%), +156\$ in 2005 (+6%), +39\$ in 2006 (+2%), and −588\$ in 2007 (−24%).

This success of the ID consultants was partly due to a decrease in intravenous medication, since ID consultants disposed about a more detailed knowledge of oral bio-availability and bone penetration of antibiotic agents. On average, the daily peroral administration of a given antibiotic was cheaper than the intravenous application throughout the study period. Moreover, the nurses' time commitment for intravenous administration cost approximately US\$5 per intravenous administration. Prior to the engagement of the first ID specialist, antibiotic treatment for at least the first two weeks had been almost exclusively administered by the intravenous route. Following ID specialist arrival, the annual number of venous lines diminished from 13,519 in 1999 to 10,046 in 2000 (−5.7%), and further to 7284 by 2002 (−46.1%). The early switch from intravenous to peroral regimens remained enhanced throughout the study period (Fig. 2). However, because of lack of data about antibiotic prophylaxis before 2005, we were unable to evaluate whether this decrease in total antibiotic use was also partly due to better adherence to peri-operative antibiotic prophylaxis.

#### Changes following the engagement of an ID specialist with experience in infection control

In the final year, with an ID specialist experienced in infection control and antibiotic stewardship, overall antibiotic use and subsequent costs further decreased on the septic unit, but not on other orthopaedic units (Table 1). On the Septic Unit average antimicrobial use over the entire study period was 135 DDD/100 patients-days. The current ID specialist decreased total antibiotic use in the last year additionally by 43 DDD/100 patients-days ( $p = 0.0006$ ), and direct antibiotic costs decreased by US\$64,380. In

time series analysis, statistical significance was already achieved after one month (Table 1). Of note, the relatively expensive use of linezolid vanished almost entirely.

For the general orthopaedic units average antimicrobial use over the study period was 23 DDD/100 patients-days (17% of the DDD of the Septic Unit). In this setting, cefuroxime use significantly increased in the last year, whereas the use of other antibiotics remained statistically unchanged.

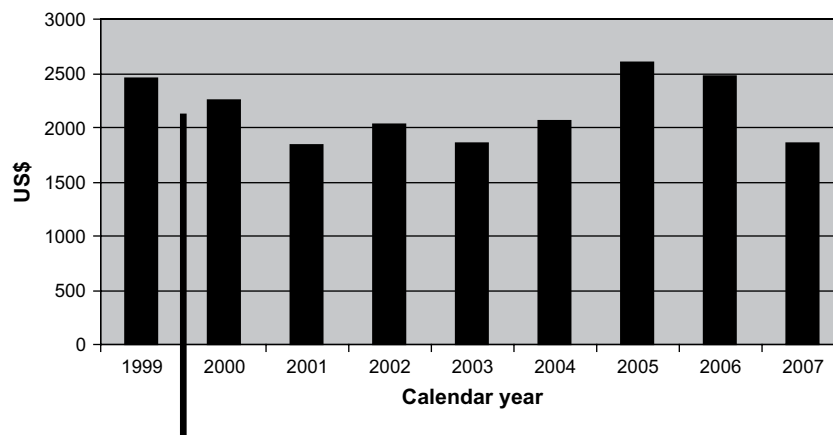
#### Detailed clinical activity of the current ID specialist

In the last year of the study, the current ID specialist performed 265 initial and 1420 follow-up consultations. Of a total number of 592 consultations in the prospective survey sample which covered 52 working days, 466 (78.7%) were conducted at bedside and 100 (16.9%) with ambulatory patients. An average of 11.4 consultations was conducted per working day (range, 1–27). Four hundred thirty consultations (72.6%) were conducted on the Septic Orthopaedic Unit, 71 (12%) on other orthopaedic units, and 91 (15.4%) on other services or for ambulatory patients with osteoarticular or soft tissue infections.

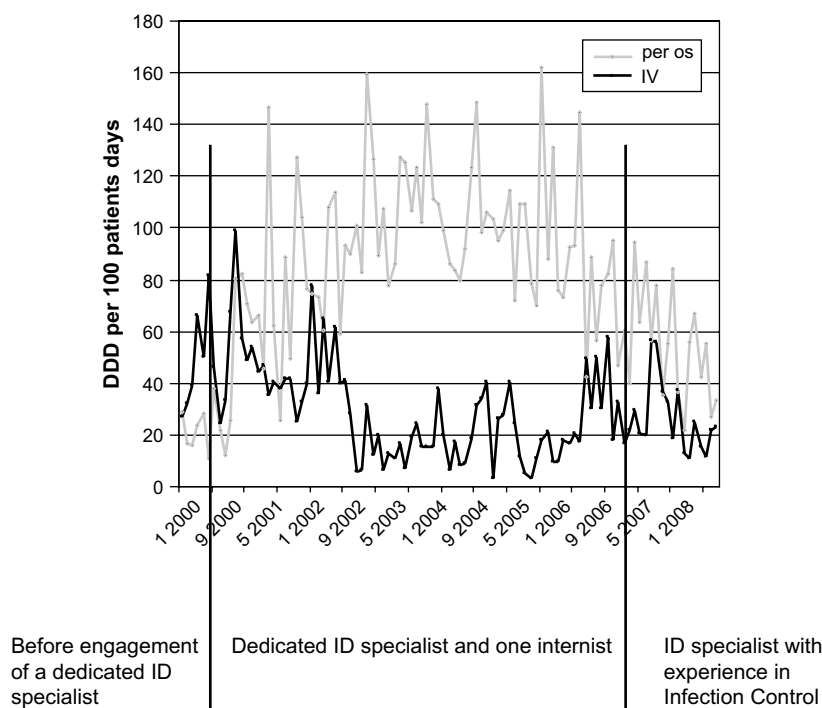
In 521 situations (88%), the antibiotic regimen initiated by orthopaedic surgeons was approved. Whenever the ID specialist had to change antibiotic therapy in the remaining 71 cases (12%), it consisted of adaptation or de-escalation in 31 cases (43.7%), discontinuation in 23 cases (32.4%), and initiation of a particular antibiotic treatment in 17 cases (23.9%).

#### Audit of preoperative antibiotic prophylaxis

A total of 172 operations were reviewed and the results were reassuring, with full compliance to all aspects of antibiotic prophylaxis recommendations in 163 cases (95%). This compliance was 100% regarding the choice of antibiotic agent, but optimal timing and duration was achieved only in 157 (91%) and 31 cases (18%), respectively. The excess of prophylaxis duration was witnessed for cefuroxime in the non-septic units.



**Figure 1** Reduction of antibiotic costs in US\$ per 100 patients-days in the septic ward; before (1999) and after (since 2000) the engagement of the first dedicated infectious diseases (ID) specialist. The vertical thick line represents the time of engagement.



**Figure 2** Antibiotic use on the entire Orthopaedic Service at the Geneva University Hospital. Three periods are displayed: Period before the arrival of the first infectious diseases (ID) specialist, a period of ID specialist, and the last year with the engagement of an ID specialist with experience in Infection Control and antibiotic policy. DDD: Daily defined doses. IV: Intravenous application.

## Operations and patients

The number of patients hospitalised annually rose continuously from 3646 in 1999 to 4384 in 2007. In addition, the number of annual surgical interventions increased from 2832 to 5374. The number of annual hospitalisation-days remained stable at 50,022 in 1999 and 50,450 in 2006. The case-mix of the patients did not substantially change over the study years according to the Geneva Arthroplasty Register.<sup>18</sup> The average age of patients undergoing hip or knee arthroplasty was 68 years in 1999 and 69 years in 2007, with a mean number of co-morbidities of 1.39 and 1.49 per patient, respectively.

## Infections

When stratified into double-calendar years, the number and rates of staphylococcal implant-related infections fell sharply after the arrival of the first ID consultant, but then slightly rose during the study period. Eight MRSA infections occurred before 1999, 5 during 2000–2001, 9 during 2002–2003, 12 during 2004–2005, and 12 infections occurred during 2006–2007, corresponding to 0.11, 0.03, 0.06, 0.08, 0.08 MRSA infections per 100 patients-days. The corresponding absolute numbers for MSSA infections were 4, 4, 9, 22, and 16 during 2006–2007, or 0.05, 0.03, 0.06, 0.14, and 0.12 infections per 100 patients-days. For implant infections due to coagulase-negative staphylococci, the numbers in the aforementioned time periods were 6, 6, 8, 14, and 12, respectively; or 0.08, 0.04, 0.05, 0.09, and 0.09 per 100 patients-days. The number of arthroplasty infections in the double-calendar years was 9, 12, 28, 27, and

36. This corresponds to incidence densities of 0.12, 0.08, 0.18, 0.17, and 0.26 infections per 100 patients-days. The number of infections and their rates is not automatically attributed to the Orthopaedic Service, nor do they explain an insufficient antibiotic treatment. For example, the number of infection recurrences among previously treated arthroplasty infections was 0, 1, 4, 3, and 0 episodes in the aforementioned double-year calendar periods. Only the surveillance of bacteraemia reflects the infectious burden generated by the service. Here, the number of bacteraemia episodes attributed to the Orthopaedic Service in the same double-calendar years was 26, 24, 25, 14 and 17, respectively. Thus, there was even a tendency to decline in bacteraemia in recent years.

## Discussion

We have demonstrated the positive impact of a dedicated orthopaedic ID specialist in reducing antibiotic use and related costs on a septic orthopaedic unit. We further demonstrated an additional decrease in total antibiotic use and direct costs following the engagement of an ID specialist with experience in infection control, which may presumably be explained by a better sensitization of the latter to antibiotic control policies, be it microbiological or financial. Since the costs data were standardized, periodical changes in the antibiotic prices were excluded. Our annual antibiotic-related costs savings alone were equal to the annual salary of the ID specialist. This decrease in antibiotic costs was achieved despite a constant rate of infection surrogates and did not lead to an increase in the overall number of infections or recurrence of arthroplasty

**Table 1** Use of antibiotics (daily defined dose per 100 patients-days) throughout the study period and specific changes at the engagement of a dedicated infectious diseases specialist with experience in Infection Control.

Antibiotic (class)	Year 2000	Year 2001	Year 2002	Year 2003	Year 2004	Year 2005	Year 2006	Year 2007	Changes <sup>a</sup>	Begin of effect <sup>b</sup>	p-Value
<i>Septic Ward</i>											
All penicillins	4575, 55%	5623, 50%	5635, 47%	3888, 35%	3998, 36%	2697, 25%	3711, 42%	3151, 40%		ns	ns
Benzylpenicillin	38, 0%	312, 3%	318, 3%	17, 0%	0, 0%	0, 0%	0, 0%	385, 5%	+5.7	1 month	0.0003
Flucloxacillin	1619, 19%	1487, 13%	1325, 11%	640, 6%	777, 7%	453, 4%	498, 5%	433, 5%	-9.6	1 month	0.0115
Amoxicillin-clavulanate	1958, 23%	3338, 30%	2561, 21%	2906, 26%	2519, 23%	1592, 15%	1978, 22%	1509, 19%	-13.3	1 month	0.0304
Cephalosporins	675, 8%	795, 7%	1072, 9%	1028, 10%	497, 5%	530, 5%	241, 3%	777, 10%		ns	ns
Carbapenems	574, 7%	258, 2%	185, 2%	150, 1%	179, 2%	261, 2%	235, 3%	410, 5%		ns	ns
Ciprofloxacin	585, 7%	1684, 15%	1021, 8%	1677, 15%	1658, 15%	2239, 21%	1836, 21%	1202, 15%	-13.0	3 months	0.0170
Clindamycin	191, 2%	543, 5%	1375, 11%	1770, 16%	1646, 15%	2120, 20%	1084, 12%	742, 9%		ns	ns
Cotrimoxazol	68, 1%	165, 2%	610, 5%	853, 7%	670, 6%	783, 8%	330, 4%	190, 2%		ns	ns
Vancomycin	660, 8%	755, 7%	357, 3%	537, 5%	651, 6%	659, 6%	619, 7%	604, 7%		ns	ns
Rifampin	332, 4%	1046, 9%	1319, 11%	830, 7%	1153, 10%	724, 7%	427, 5%	504, 6%	-7.1	1 month	0.0465
Linezolid	0, 0%	0, 0%	85, 1%	80, 1%	130, 1%	291, 3%	112, 1%	10, 0%		ns	ns
<i>Non-septic wards</i>											
Cefuroxime	1303, 22%	1450, 22%	1311, 19%	1186, 22%	1766, 28%	1648, 27%	2228, 35%	3322, 38%	+4.3	Immediately	0.0000

DDD = Daily defined dose, ns = not significant % indicate the proportion of all antibiotics used per calendar year.

<sup>a</sup> Changes in DDD of corresponding antibiotic use per 100 patients-days after the ID specialist with experience in Infection Control.

<sup>b</sup> Time delay until the effect of antibiotic reduction after the engagement of the dedicated ID specialist with experience in Infection Control.

infections, the most powerful surrogate for orthopaedic implant-associated infections. Since we did not differentiate between nosocomial vs. community infections, or between home-grown vs. external infections, we cannot extrapolate the potential influence of our local infection control policies. However, a hospital-wide hand hygiene enhancement, led in 2006 to a transient reduction of MRSA transmission, suggesting that strict nosocomial infections might not explain the persistence of constant infection rates.<sup>24</sup> This assumption is supported by a decrease of bacteraemia episodes attributed to the service. Moreover, the higher rate of arthroplasty infections was probably due to an influx of infected patients from peripheral hospitals due to change of refunding policies in Switzerland in recent years. The lack of infection recurrence among previously treated arthroplasty infections underlines a successful curative approach of our antibiotic therapies.

In the cost calculation, other treatment-related costs such as nursing resources, diagnostic examinations or surgical interventions are not even included. The reduction effect on costs was substantial and similar to ID consultations-related savings in the ICU setting.<sup>4,11</sup> This reduction was not surprising since three-quarter of the specialist's antibiotic-related activity concerned adaptation, de-escalation or discontinuation of antibiotics. Moreover, our success was enhanced by an early change to peroral therapy after the initial two to five days of antibiotic treatment. Since the dedicated ID specialist prescribed the majority of the antibiotics in close patient contact, non-compliance was not an issue. In the literature, non-compliance has been reported to be substantial, reaching approximately 20% in some large hospitals.<sup>27,28</sup>

The second key message of our study is that success requires the continuous presence of an ID specialist on the unit. In non-septic orthopaedic units where the ID specialist consulted only 12% of the time, and where the surgeons themselves determined the duration of prophylaxis, there was an increase in use of cefuroxime due to a prolonged duration of perioperative prophylaxis.

Our study has several limitations. First, any potential factors influencing antibiotic use may have remained undetected. This included hospital-wide interventions to reduce healthcare-associated infections (hand hygiene campaign, educational programs, etc.) that occurred in our hospital with an increase in alcohol-based hand rub consumption and a transient reduction in general antibiotic use.<sup>24,29</sup> However, there were no interventions regarding antibiotic use or prophylaxis. Furthermore, the numbers of patients, staphylococcal infections, and bacteraemia episodes did not change, making a major alternative explanation unlikely. Second, we were unable to separate out the individual impact of the duration of antibiotic treatment, the reduction of daily doses, or the choice of antimicrobial agent. The duration of antibiotic therapy may play a role for minor soft tissue infections, since the ID consultant more frequently stopped a treatment than initiated it. On the other hand, the duration of antibiotic treatment for staphylococcal infections remained constant during the study periods (*data not shown*). Third, we did not directly measure the influence of the dedicated ID specialist on clinical outcomes such as cure rates as this was not an objective of the study. But the lack of an increase in the

recurrence rate of staphylococcal implant-associated infections would be an argument against significant changes in cure rates since staphylococci are the most frequent pathogens in orthopaedic infections. In a prospective study of two groups of patients with musculoskeletal infections, Ziran et al. treated one group with the assistance of an on-call ID specialist and the other with a dedicated ID specialist. Overall, there was a 78% success rate in the group with a dedicated ID specialist as compared to 42% in the other group.<sup>14</sup> Forth, this study was uncontrolled because all ID consultations on our service were performed by a dedicated physician since 2000. And lastly, patients with a good clinical course following initiation of antibiotic treatment, and patients with recurrent infection occurring in another hospital may have been undetected. However, since the Geneva University Hospital is the largest hospital in the area we consider this possible selection bias as minimal.

## Acknowledgments

We are indebted to all healthcare workers of the Orthopaedic Service for their help. Special thanks are extended to Muriel Ares (Anesthesiology), Claudine Bréant (Coding Office), Pascal Bonnabry (Pharmacy), Philippe Garnerin (Anesthesiology) for their support and to Jacques Schrenzel for providing the microbiological data.

No funding was obtained for this study. No author has professional or financial affiliations that may be perceived to have biased the presentation.

## References

1. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1157–61.
2. Bengtson S. Prosthetic osteomyelitis with special reference to the knee: risks, treatment and costs. *Ann Med* 1993;**25**:523–9.
3. Petrak RM, Sexton DJ, Butera ML, Tenenbaum MJ, MacGregor MC, Schmidt ME, et al. The value of an infectious diseases specialist. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1013–7.
4. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 2008;**36**:283–90.
5. Nathwani D, Davey P, France AJ, Phillips G, Orange G, Parratt D. Impact of an infection consultation service for bacteraemia on clinical management and use of resources. *QJM* 1996;**89**:789–97.
6. Flückiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;**19**:493–500.
7. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:60–6.
8. Özkurt Z, Erol S, Kadanalı A, Ertek M, Özden K, Taşyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis* 2005;**58**:338–43.
9. Wolf S, Leitritz L, Rupp C, Schlöndorff D, Bogner JR. Cost reduction after introduction of a multidisciplinary infectious

- disease service at a German university hospital. *Infection* 2000; **28**:379–83.
10. Lemmen SW, Becker G, Frank U, Daschner FD. Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital. *Scand J Infect Dis* 2001; **33**:219–21.
  11. Lemmen SW, Hafner H, Kotterik S, Lütticken R, Töpfer R. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. *Infection* 2000; **28**:384–7.
  12. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; **124**:884–90.
  13. Curcio D, Belloni R. Strategic alliance between the infectious diseases specialist and intensive care unit physician for change in antibiotic use. *J Chemother* 2005; **17**:74–6.
  14. Ziran BH, Rao N, Hall RA. A dedicated team approach enhances outcomes of osteomyelitis treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003; **414**:31–6.
  15. Lutters M, Harbarth S, Janssens JP, Freudiger H, Herrmann F, Michel JP, et al. Effect of a comprehensive, multidisciplinary, educational program on the use of antibiotics in a geriatric university hospital. *J Am Geriatr Soc* 2004; **52**:112–6.
  16. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg* 2005; **189**:395–404.
  17. Meyer E, Buttler J, Schneider C, Strehl E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, et al. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007; **59**:1148–54.
  18. Lübbecke A, Stern R, Garavaglia G, Zürcher L, Hoffmeyer P. Differences in outcomes of obese women and men undergoing primary total hip arthroplasty. *Arthritis Rheum* 2007; **57**:327–34.
  19. Harbarth S, Ruef C, Francioli P, Widmer A, Pittet D. Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. *Swiss Med Wkly* 1999; **129**:1521–8.
  20. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; **16**:128–40.
  21. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect* 2007; **55**:1–7.
  22. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; **364**:369–79.
  23. Blanc DS, Pittet D, Ruef C, Widmer AF, Mühlemann K, Petignat C, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results of a nation-wide survey in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002; **132**:223–9.
  24. Vernaz N, Sax H, Pittet D, Bonnabry P, Schrenzel J, Harbarth S. Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**:601–7.
  25. Shardell M, Harris AD, El-Kamary SS, Furuno JP, Miller RR, Perencevich EN. Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin Infect Dis* 2007; **45**:901–7.
  26. Helfenstein U. Box–Jenkins modelling in medical research. *Stat Methods Med Res* 1996; **5**:3–22.
  27. Lo E, Rezai K, Evans AT, Madariaga MG, Phillips M, Brobbey W, et al. Why don't they listen? Adherence to recommendations of infectious disease consultations. *Clin Infect Dis* 2004; **38**:1212–8.
  28. Sipahi OR, Taşbakan M, Pullukcu H, Arda B, Yamazhan T, Mızrakci S, et al. Accuracy of consultations performed by infectious diseases trainees and factors associated with adherence to them. *Int J Infect Dis* 2007; **11**:518–23.
  29. Uçkay I, Sax H. Bad news for nosocomial infections. *Krankenpflege* 2006; **99**:10–3.

## **17.3 Clopidogrel et inhibiteurs de la pompe à protons: danger d'interactions?**

Virginie Ancrenaz, Nathalie Vernaz

Pharma-Flash. 2009, volume 36 (3) :9-12

Article d'enseignement

## Clopidogrel et inhibiteurs de la pompe à protons : danger d'interactions ?

Certaines études épidémiologiques et pharmacologiques suggèrent une interaction néfaste entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons. Cet article se penche sur ce risque et tente d'en envisager le mécanisme ainsi que l'implication thérapeutique.

### Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses non diagnostiquées sont à l'origine d'un tiers des hospitalisations pour effets indésirables (4-7% des admissions aux urgences) et de 1% de l'ensemble des entrées à l'hôpital.<sup>1</sup> Elles comprennent :

- les interactions pharmacodynamiques, c'est-à-dire additives ou synergiques, entre médicaments dont la cible, l'effet pharmacologique ou les effets indésirables sont de même nature. Elles sont en général facilement identifiables, telle l'addition des effets antiagrégants de l'aspirine et anticoagulants de l'acénocoumarol, d'où un risque accru de saignement en cas de prise concomitante.
- Les interactions pharmacocinétiques, qui dépendent des propriétés physico-chimiques de chaque molécule et peuvent se produire à chaque étape du trajet du médicament : absorption, distribution, métabolisation et excrétion. Les prévenir demanderait de connaître parfaitement la cinétique de chaque médicament administré, ce qui n'est guère possible dans la majorité des cas. On peut cependant en anticiper une partie grâce à une meilleure compréhension de certaines étapes primordiales du métabolisme, comme le système des enzymes impliquées au niveau hépatique, notamment les isoenzymes appelées cytochromes P450, responsables de près de 80% du métabolisme des médicaments. Un tableau de nombreuses substances pharmacologiques et de leur effet sur les principaux cytochromes P450 est d'ailleurs publié et régulièrement mis à jour sur la base de la littérature expérimentale et clinique.<sup>1</sup>

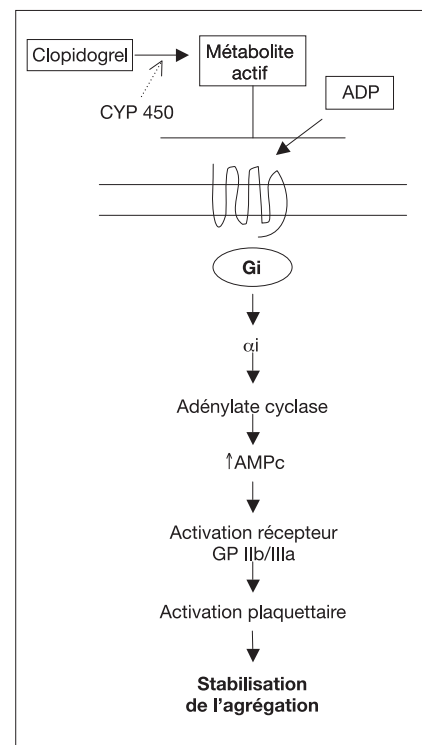
### Clopidogrel

Le clopidogrel (Plavix) est indiqué et largement utilisé en association avec l'aspirine comme antiagrégant plaquettaire pour prévenir une thrombose artérielle suite à la pose d'un stent (traitement à long terme de 3 à 6 mois) ou après un syndrome coronarien aigu (traitement  $\geq 4$  semaines). En 2007, plus de 65 millions de personnes avaient déjà été traitées par clopidogrel.<sup>2</sup> On observe cependant une grande variabilité interindividuelle de la réponse conduisant parfois à l'inefficacité thérapeutique. Ce phénomène est généralement appelé « résistance au clopidogrel »<sup>3</sup> et plusieurs hypothèses pharmacogénétiques ont tenté de l'expliquer.

Le clopidogrel est une prodrogue qui nécessite une bioactivation par les cytochromes P450 hépatiques. Le métabolite actif se fixe sur les récepteurs à l'adénosine diphosphate P2Y<sub>12</sub> des plaquettes sanguines pour exercer son effet antiagrégant (figure 1).

Il est principalement métabolisé par les cytochromes P450 2C19, 3A4 et 1A2. L'implication du CYP1A2 a été découverte en 1991 par Savi *et al.* qui montrèrent que la sous-famille CYP1A était très impliquée dans la bioactivation du clopidogrel par la mesure de son activité antiagrégante. Cette observation a été confirmée récemment par une étude randomisée contrôlée réalisée sur un sous-groupe de l'étude CLARITY-TIMI 28 comportant seulement des sujets fumeurs sous clopidogrel à la suite d'un infarctus du myocarde. Les auteurs ont observé que chez les fumeurs, qui présentent une induction du CYP1A2 due au tabac, l'effet bénéfique du clopidogrel sur les conséquences cliniques comme le décès par maladies cardiovasculaires ou la survenue d'infarctus du myocarde était augmenté.<sup>4</sup> Quant au CYP3A4, son implication fut d'abord observée lors d'études expérimentales *ex vivo* : l'agrégation plaquettaire des sujets sous clopidogrel était inversement corrélée à l'activité du CYP3A4.<sup>5</sup> Les analyses rétrospectives de sous-groupes de patients de l'étude CREDO (*Clopidogrel for the reduction of events during observation*) n'ont cependant pas confirmé l'influence d'une modulation de l'activité

Figure 1. Voie d'inhibition irréversible du récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y<sub>12</sub> par le clopidogrel. ADP : Adénosine diphosphate ; AMPc : Adénosine monophosphate cyclique ; GP : Glycoprotéine.



du CYP3A4 sur les indices de morbidité ou de mortalité cardiovasculaires.<sup>6</sup> Par ailleurs, le rôle du CYP2C19 a été démontré. Une étude prospective menée par Geisler *et al.* sur plusieurs centaines de patients avec un syndrome coronarien aigu, sous clopidogrel et génotypés pour les CYP450 2C19 et 3A4/5, souligne qu'un polymorphisme induisant une perte de fonction du CYP2C19 provoque une diminution de l'effet antiagrégant du clopidogrel.<sup>7</sup> Simon *et al.* aussi, dans le cadre d'une étude observationnelle prospective sur 2208 patients sous clopidogrel ayant eu un infarctus du myocarde, ont montré que le taux de survenue d'événements cardiovasculaires était plus important chez les patients qui présentaient ce même polymorphisme.<sup>8</sup> L'étude de Mega *et al.* sur un sous-groupe de l'étude randomisée en double aveugle TRITON-TIMI mon-



tre que le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de mortalité cardiovasculaire est augmenté de 53% chez les patients avec un syndrome coronarien aigu traités par clopidogrel et porteurs d'un allèle CYP2C19\*2 induisant une perte de fonction du CYP2C19, par comparaison avec les non-porteurs.<sup>9</sup> Ces résultats renforcent la probabilité d'une implication primordiale du CYP2C19 dans la bioactivation du clopidogrel. Ainsi, les sujets porteurs de l'allèle CYP2C19\*2 répondent moins bien au clopidogrel.<sup>10</sup> De plus, des variations dans les séquences de la cible au niveau du gène du récepteur P2Y12 pourraient avoir un effet sur cette réponse.<sup>11</sup>

## Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont indiqués dans le traitement et la prévention de l'œsophagite de reflux, de l'ulcère peptide hémorragique, pour l'éradication d'*Helicobacter Pylori*, etc.<sup>12</sup> Les IPP les plus courants sont l'oméprazole, son isomère actif l'ésoméprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et le lansoprazole, dont la structure chimique et le mécanisme d'action sont similaires et l'efficacité comparable.<sup>13</sup> Toutes ces molécules sont métabolisées par les cytochromes P450, fortement par le CYP2C19 et

en faible proportion par le CYP3A4, sauf le rabéprazole qui est biotransformé par une réduction sulfoxyde non enzymatique, quoiqu'il soit partiellement pris en charge par les CYP2C19 et 3A4.<sup>14</sup>

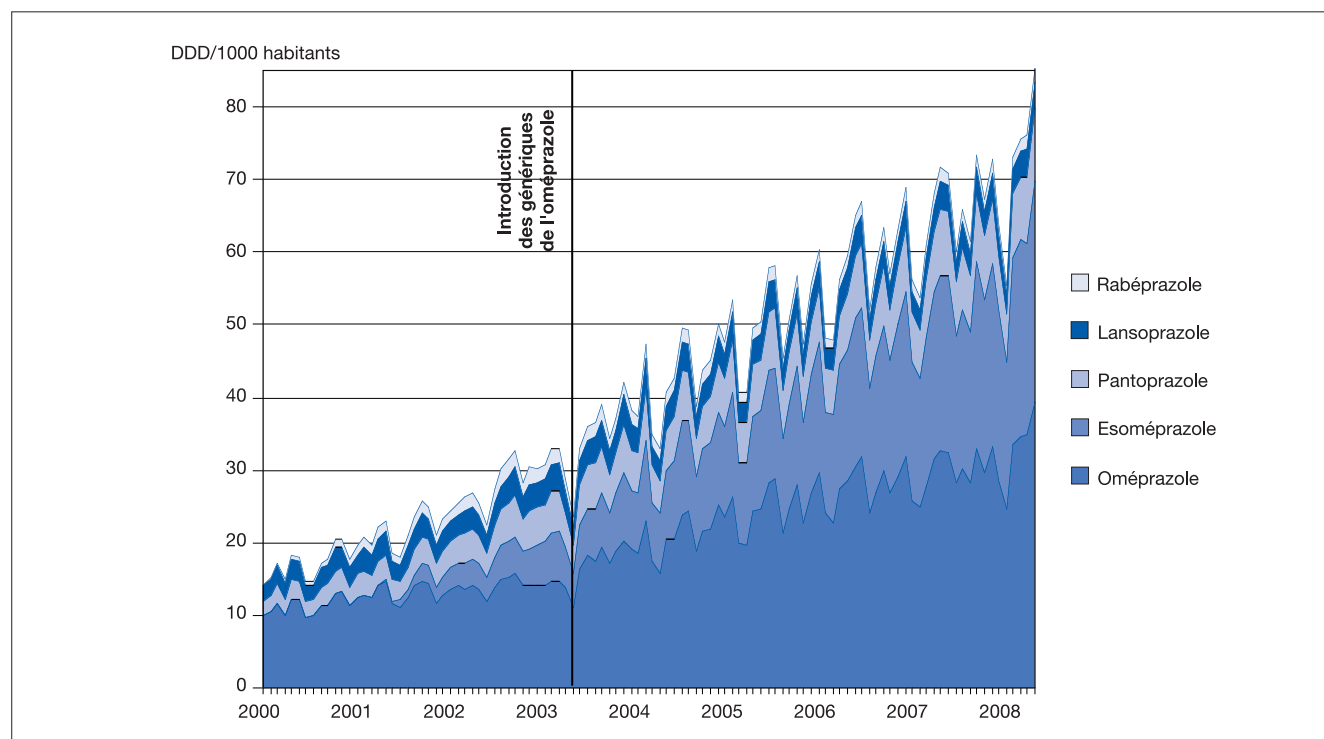
Les IPP ont pour la plupart un potentiel inhibiteur du CYP2C19, bien que plus faiblement pour le pantoprazole. Le CYP2C19 étant très impliqué dans la métabolisation du clopidogrel, la question d'une interaction pharmacocinétique et de sa pertinence clinique se pose.

Ce risque est vraisemblable étant donné que les IPP sont prescrits à une large population souffrant de problèmes gastro-intestinaux et cardiovasculaires et que, pour ne prendre que les données pharmaco-économiques genevoises, leur utilisation institutionnelle et hospitalière a plus que doublé depuis 2002 et leur prescription triplé entre 2000 et 2008, sans que leurs indications aient changé. Ainsi, malgré l'arrivée des génériques en 2003, la charge économique de ces médicaments pour l'assurance maladie a augmenté de 61% entre 2000 et 2008 (figure 2).<sup>15</sup> Les prescriptions d'IPP en dehors de leur autorisation de mise sur le marché peuvent atteindre 70%.<sup>16</sup> De plus, face à la recrudescence des problèmes cardiovasculaires nécessitant la pose d'un stent au niveau coronaire, l'utilisation du clopidogrel a triplé au cours des cinq dernières années et le coût correspondant pour

l'assurance maladie a augmenté de plus de 300% entre 2000 et 2008.<sup>15</sup> Sa durée d'administration tend à s'allonger alors que son efficacité n'est clairement documentée que pour les six premiers mois après la pose d'un stent.

En pratique clinique, l'administration d'IPP en complément du clopidogrel ou de la double thérapie antiplaquettaire aspirine-clopidogrel est courante et s'inscrit vraisemblablement dans l'idée de diminuer le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Même si cette indication des IPP n'est pas reconnue, quelques indices tendent à la légitimer chez certains patients. Une étude de cohorte de Ng *et al.* sur 987 patients sous cothérapie clopidogrel + aspirine montre une survenue de saignements gastro-intestinaux majeurs au bout de  $5,8 \pm 6,5$  mois chez 4% des patients;<sup>17</sup> en présence d'IPP, les auteurs ont montré que ce risque était significativement réduit par rapport au groupe contrôle (Réduction absolue du risque – RAR – de 5,5%; NNT = 18). De plus, selon une étude « cas-contrôles » de Lanas *et al.* menée sur des milliers de patients présentant des saignements gastro-intestinaux,<sup>18</sup> les IPP sont les seuls antiacides associés à une réduction des saignements gastro-intestinaux majeurs chez les patients sous clopidogrel ou ticlopidine (12,15% vs 28,39% pour le groupe contrôle) (RAR: 16,2%; NNT = 6).

Figure 2. Prescriptions des différents IPP (en DDD Defined daily dose)/1000 habitants) à Genève de janvier 2000 à décembre 2008. Etude interne des Hôpitaux universitaires de Genève.



Il est donc vraisemblable de voir associé le clopidogrel à des IPP en pratique clinique mais quels sont les risques encourus par les patients qui recevraient une telle prescription ?

## Pantoprazole, l'IPP de choix chez les patients sous clopidogrel ?

Li *et al.* ont montré en 2004 que le pantoprazole était le seul IPP à n'inhiber que faiblement le CYP2C19.<sup>14</sup> Quelques groupes de recherche ont alors étudié son intérêt lors de la prescription concomitante avec le clopidogrel.

Dans une étude « cas-contrôles » de Juurling *et al.* sur 13 636 patients sous clopidogrel à la suite d'un infarctus du myocarde,<sup>19</sup> les résultats sur 734 patients réadmis pour infarctus du myocarde après un syndrome coronarien aigu et 2057 cas contrôles montrent une association entre le nombre de réadmissions pour infarctus du myocarde et la prise concomitante d'un IPP. Cette augmentation du risque d'infarctus du myocarde n'a été observée ni avec les antihistaminiques H2 ni en l'absence de clopidogrel. Dans cette même étude, tous les IPP, sauf le pantoprazole, l'accroissent dans les quatre-vingt-dix jours après la sortie de l'hôpital. Les auteurs proposent donc de privilégier le pantoprazole chez les patients prenant du clopidogrel. Cette étude souffre cependant de l'inhomogénéité des groupes : on note plus de patients diabétiques et une consommation plus importante de diurétiques dans le groupe qui reçoit des IPP avec le clopidogrel et, au contraire, d'IPP et de statines dans le groupe contrôle ; les IPP y sont considérés en tant que classe thérapeutique, sauf le pantoprazole qui a été étudié séparément ; de plus, aucun patient sous ésomeprazole n'y a été inclus.

Ho *et al.* ont réalisé une étude de cohorte rétrospective sur 8205 patients, dont 5244 prenant simultanément un IPP, présentant un syndrome coronarien aigu pour lequel du clopidogrel a été prescrit<sup>20</sup>. Ils ont observé un accroissement de 20,8% du taux de décès et de réhospitalisations pour syndrome coronarien aigu chez les patients sous clopidogrel seul et de 29,8% chez les patients recevant du clopidogrel et des IPP durant l'année et demi suivant leur sortie de l'hôpital (RAR: 9%; NNT = 11). Une analyse multivariée a pu montrer que l'association clopidogrel + IPP augmentait le risque par rapport au clopidogrel seul. De plus, les patients sous clopidogrel + IPP étaient davantage hospitalisés pour une récurrence de syndrome coronarien aigu ou une procédure de revascularisation que ceux sous clopidogrel seul. Cette

association n'a par contre pas influencé le taux de mortalité globale. En outre, pour déterminer si l'utilisation d'IPP seuls pouvait augmenter les taux de décès ou de réhospitalisations pour syndrome coronarien aigu, les auteurs ont analysé un groupe de 6450 patients avec un syndrome coronarien aigu sans prescription de clopidogrel, composé de 80% de patients sous IPP et 20% sans. Les résultats montrent que l'utilisation d'un IPP seul n'est pas associée à une augmentation de décès ni de réhospitalisations pour syndrome coronarien aigu. Cette étude présentait néanmoins quelques limitations : tout d'abord, les différents groupes n'étaient pas homogènes, les patients sous clopidogrel et IPP étant plus âgés et ayant des comorbidités plus fréquentes que ceux sous clopidogrel seul. D'autre part, chaque IPP était pris par une proportion différente de patients (de 0,2% sous prescription de pantoprazole à 59,7% sous oméprazole), mais les résultats étaient donnés pour les IPP comme classe thérapeutique et aucun patient n'était sous ésomeprazole.

Les résultats d'une étude rétrospective réalisée par l'assureur *Medco health solutions* concernant l'interaction clopidogrel-IPP ont été présentés lors du congrès de la *Society for cardiovascular angiography and intervention* (SCAI) en mai 2009 : Stanek *et al.* ont évalué le risque de réhospitalisation pour événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, angor instable, AVC,...) chez 16 690 patients sous clopidogrel après la pose d'un stent avec prescription concomitante d'IPP ou non.<sup>21</sup> Au bout d'un an de traitement, le taux de réhospitalisations était plus élevé dans le groupe clopidogrel + IPP que chez les sujets sous clopidogrel seul (25,1% vs 17,9%;  $p < 0,0001$ ). Ils ont aussi remarqué que le type d'IPP n'influe pas sur les résultats, ce qui va dans le sens d'un effet de classe sur l'activité antiagrégante du clopidogrel. Cette étude présente cependant quelques limites : les patients du groupe sous IPP étaient plus âgés (67-69 vs 65 ans), présentaient plus de comorbidités et il comprenait davantage de femmes (37-40 vs 26%).

## Etudes expérimentales *ex vivo*

Gilard *et al.* ont entrepris une étude *ex vivo* contrôlée en double aveugle sur 124 patients avec un stent coronaire qui recevaient du clopidogrel et de l'aspirine.<sup>22</sup> Ils ont analysé l'effet de l'oméprazole, l'IPP le plus prescrit, sur l'agrégation plaquettaire. Leurs résultats ont montré qu'après une semaine de traitement, l'oméprazole augmentait significative-

ment l'index de réactivité plaquettaire, qui est inversement corrélé à l'effet du clopidogrel, de 39,8% pour les patients sous clopidogrel seul à 51,4% pour ceux avec oméprazole.

En outre, Siller-Matula *et al.* ont effectué une étude *ex vivo* sur 300 patients prévus pour une coronarographie de contrôle et prenant du clopidogrel.<sup>23</sup> Ils ont recherché les effets du pantoprazole et de l'ésomeprazole sur l'inhibition plaquettaire par le clopidogrel. Contrairement à ce que Gilard *et al.* avaient observé avec l'oméprazole, leurs résultats ne montraient pas de différences significatives au niveau de l'index de réactivité plaquettaire ni de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (ag) entre les patients sous clopidogrel seul (IRP = 49%; ag = 41U), clopidogrel et ésomeprazole (IRP = 54%; ag = 42U) ou clopidogrel et pantoprazole (IRP = 50%; ag = 47U).

Enfin, Sibbing *et al.* ont confirmé ces dernières données par mesure de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP sur 1000 patients avec une maladie coronarienne traités par clopidogrel et aspirine.<sup>24</sup> L'agrégation plaquettaire était plus élevée (295,5 AU\*min) chez les patients prenant clopidogrel + oméprazole que chez ceux sous clopidogrel seul (220,0 AU\*min) ( $p = 0,001$ ), ce qui n'était pas le cas en présence d'ésomeprazole ou de pantoprazole (226,0 et 209,0 AU\*min respectivement). Selon ces dernières études *ex vivo*, l'oméprazole semble donc interagir avec le clopidogrel en diminuant son effet antiagrégant plaquettaire, ce qu'on ne note pas avec le pantoprazole et l'ésomeprazole.

## Comment limiter les risques ?

Etant donné que les récentes études sur l'interaction entre le clopidogrel et les IPP sont souvent incomplètes et contradictoires, des études prospectives randomisées contrôlées sont nécessaires pour confirmer ce risque et mieux définir s'il s'agit d'un effet de classe ou si certains IPP comportent davantage de risques.

Les autres antiacides tels que les antihistaminiques H2 devraient être privilégiés chez les patients sous clopidogrel car aucune interaction n'a été démontrée à ce jour;<sup>19</sup> de précédents résultats montrent toutefois qu'ils sont inefficaces en association avec le clopidogrel pour diminuer le risque de saignements gastro-intestinaux.<sup>18</sup> Une possible alternative au traitement concomitant de clopidogrel et IPP serait un décalage dans l'horaire de leur prise, du fait de leur demi-vie très courte, de l'ordre de 1 heure pour le clopidogrel et de 1 à 2 heures pour les différents IPP. Etant donné l'interaction pharmacocinétique

suspectée, cette mesure pourrait diminuer les risques en évitant un blocage du CYP2C19 par les IPP lors de la métabolisation du clopidogrel. On manque toutefois de données cliniques pour confirmer cette hypothèse.

Dans l'attente de ces résultats, le *Medical Letter* de février 2009, le *Canadian medical association journal* (éditorial de mars 2009), la *European medicines agency*, la *European society of cardiology* et la SCAI recommandent un usage prudent et respectueux des indications reconnues des IPP et une vérification régulière de la nécessité de prescrire cette classe de médicaments.

La *Société européenne de cardiologie* recommande un usage prudent des IPP chez les patients à la symptomatologie gastrique incertaine et, dans la mesure du possible, l'utilisation d'autres gastroprotecteurs chez les patients avec un ulcère gastrique vérifié.

Une autre étude, randomisée en double aveugle (*Clopidogrel and the optimization of gastrointestinal events*), était prévue pour tester un comprimé unique

composé de clopidogrel + oméprazole sur 5000 patients sous clopidogrel pendant au moins un an après la mise en place d'un stent, un syndrome coronarien aigu ou un infarctus du myocarde. Elle était attendue par l'*American college of cardiology* pour une prise de position quant à la prescription concomitante de clopidogrel et d'oméprazole mais a été stoppée en janvier 2009 pour raisons économiques.

## Que retenir



Bien que très efficace et utilisé très largement comme antiagrégant plaquettaire, le clopidogrel montre une très grande variabilité individuelle qui est souvent d'origine multifactorielle. L'implication démontrée du CYP2C19 dans sa bioactivation et l'inhibition de ce même cytochrome par la plupart des IPP permettent de poser l'hypothèse d'une

interaction pharmacocinétique au niveau du CYP2C19 entre ces deux médicaments et un risque d'inefficacité du clopidogrel lors de leur association. Cependant, les études demeurent contradictoires et il paraît à ce jour raisonnable de considérer que cette interaction peut potentiellement survenir avec tous les IPP. Les études à disposition ne permettent pas d'en identifier un qui soit clairement dénué de risque lors de prescription concomitante avec le clopidogrel.

Il est important de rappeler que seule une utilisation légitime des IPP dans le cadre des indications reconnues (chez des patients à risque d'hémorragie digestive) peut se justifier et que, dans tous les cas, la révision régulière de la nécessité de prescription de cette classe de médicaments est essentielle.<sup>25</sup>

Compte tenu du mécanisme suspecté de l'interaction et des données cinétiques des molécules en question, la prise décalée du clopidogrel et d'un IPP à des intervalles d'au moins douze heures est conseillée si une utilisation simultanée s'avérait inévitable.

## Références

1. Pharma flash 2008 vol.35 n°6.
2. Sanofi Aventis. Communiqué de presse. 4 juillet 2007.
3. Ford. J Clin Pharm 2009.
4. Desai NR. JACC 2009;53:1273-8.
5. Lau. Circulation 2004;109:166-71.
6. Saw. Circulation 2003;108:921-4.
7. Geisler. Pharmacogenomics 2008;9:1251-9.
8. Simon. N Engl Med 2009;360:363-75.
9. Mega. N Engl J Med 2009;360:354-3629.
10. Hulot. Blood 2006;108:2244-7.
11. Fontana. Circulation 2003;107:2908-13.
12. Astra Zeneca. Nexium. Compendium Suisse des Médicaments. Juillet 2008.
13. Miner. Am J Gastroenterol 2003;98: 2616-20.
14. Li. Drug Metabolism and Disposition 2004; 32:821-7.
15. Vernaz. Etude statistique interne. Pharmacie HUG. 2009.
16. Pham Co. Ann Pharmacother 2006;40: 1261-6.
17. Ng. Digestion 2008;77:173-7.
18. Lanas. Am J Gastroenterol 2007; 102: 507-15.
19. Juurlink. CMAJ.2009;180:713-8.
20. Ho. JAMA 2009;301:937-44.
21. Stanek. SCAI 2009.
22. Gilard. JACC 2008;51:256-60.
23. Siller-Matula. American Heart Journal 2009;157;148.e1.
24. Sibbing. Thromb Haemost 2009;101: 714-9.
25. Vogt-Ferrier. CAPP INFO n°51. Octobre 2008.

La rédaction remercie Mmes Virginie Ancrenaz et Nathalie Vernaz pour leur contribution à ce numéro.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Prof J. Desmeules

**Rédacteur responsable:** Prof J. DESMEULES – E-mail: [Jules.Desmeules@hcuge.ch](mailto:Jules.Desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction:** Prof J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr T. BUCCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof J. DESMEULES, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof J. DIEZI, Institut de pharmacologie et toxicologie, Lausanne. Prof J.P. GUIGNARD, Service de pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr C. LUTHY, Clinique de médecine interne de réhabilitation, Genève. Dr M. NENDAZ, Clinique de médecine I, HUG, Genève. Dr P. SCHULZ, Unité de psychopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr N. VOGT, Unité de gériatopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction:** Mme F. Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal, 1211 Genève 14, Suisse. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch).

**Administration et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, 1225 Chêne-Bourg, Suisse.

Tél. 022 702 93 11 - Fax 022 702 93 55 - Email: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch)

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse: institutionnel CHF 59.- ; individuel CHF 52.-, (étudiants et assistants: CHF 29.-) étranger CHF 98.-, € 61.-.

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2009 – Genève

## **17.4 Quasiexperimental Study of the Effects of Antibiotic Use, Gastric Acid-Suppressive Agents, and Infection Control Practices on the Incidence of Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Hospitalized Patients**

Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Funston C, Savage K, Kelly D, Aldiab MA, McElnay JC

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009; 53(5):2082-2088

Impact factor: 4.80

## Quasiexperimental Study of the Effects of Antibiotic Use, Gastric Acid-Suppressive Agents, and Infection Control Practices on the Incidence of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Hospitalized Patients<sup>∇</sup>

Mamoon A. Aldeyab,<sup>1</sup> Stephan Harbarth,<sup>2</sup> Nathalie Vernaz,<sup>3</sup> Mary P. Kearney,<sup>4</sup> Michael G. Scott,<sup>4</sup> Chris Funston,<sup>4</sup> Karen Savage,<sup>4</sup> Denise Kelly,<sup>5</sup> Motasem A. Aldiab,<sup>6</sup> and James C. McElnay<sup>1\*</sup>

Clinical and Practice Research Group, School of Pharmacy, Queen's University Belfast, BT9 7BL Belfast, Northern Ireland, United Kingdom<sup>1</sup>; Infection Control Program, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland<sup>2</sup>; Pharmacy Department, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland<sup>3</sup>; United Hospitals Trust, 45 Bush Road, Antrim BT42 2RL, Northern Ireland, United Kingdom<sup>4</sup>; Whiteabbey Hospital, Doagh Road, Newtownabbey, County Antrim BT37 9RH, Northern Ireland, United Kingdom<sup>5</sup>; and German-Jordanian University, School of Informatics and Computing, P.O. Box 35247, Amman 11180, Jordan<sup>6</sup>

Received 12 September 2008/Returned for modification 13 January 2009/Accepted 1 March 2009

The objective of this study was to evaluate the effects of antimicrobial drug use, gastric acid-suppressive agent use, and infection control practices on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in a 426-bed general teaching hospital in Northern Ireland. The study was retrospective and ecological in design. A multivariate autoregressive integrated moving average (time-series analysis) model was built to relate CDAD incidence with antibiotic use, gastric acid-suppressive agent use, and infection control practices within the hospital over a 5-year period (February 2002 to March 2007). The findings of this study showed that temporal variation in CDAD incidence followed temporal variations in expanded-spectrum cephalosporin use (average delay = 2 months; variation of CDAD incidence = 0.01/100 bed-days), broad-spectrum cephalosporin use (average delay = 2 months; variation of CDAD incidence = 0.02/100 bed-days), fluoroquinolone use (average delay = 3 months; variation of CDAD incidence = 0.004/100 bed-days), amoxicillin-clavulanic acid use (average delay = 1 month; variation of CDAD incidence = 0.002/100 bed-days), and macrolide use (average delay = 5 months; variation of CDAD incidence = 0.002/100 bed-days). Temporal relationships were also observed between CDAD incidence and use of histamine-2 receptor antagonists (H2RAs; average delay = 1 month; variation of CDAD incidence = 0.001/100 bed-days). The model explained 78% of the variance in the monthly incidence of CDAD. The findings of this study highlight a temporal relationship between certain classes of antibiotics, H2RAs, and CDAD incidence. The results of this research can help hospitals to set priorities for restricting the use of specific antibiotic classes, based on the size-effect of each class and the delay necessary to observe an effect.

*Clostridium difficile*, a spore-forming gram-positive anaerobic bacillus, is a common pathogen in hospitals, with gastrointestinal colonization giving rise to increased morbidity, mortality, and health care costs (32). The clinical spectrum of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) ranges from uncomplicated diarrhea to severe life-threatening pseudomembranous colitis (23). Established risk factors for CDAD include host factors (for example, advanced age and comorbidities [21, 28]), poor infection control practices (relating to the health care environment, health care workers' hand hygiene, etc.) (4, 21), exposure to factors that disrupt the normal protective intestinal microflora (i.e., broad-spectrum antibiotics) (6, 24, 25), and the use of gastric acid-suppressive agents, i.e., proton pump inhibitors (PPIs) (1, 8, 9) and histamine-2 receptor antagonists (H2RAs) (10). In a systematic review, which was

undertaken to summarize the strength of the evidence for a relationship between antibiotic use and the occurrence of CDAD, most studies cited were limited in their ability to establish a causal relationship due to the presence of bias, small sample sizes, and the inadequate control of confounding factors (31). The authors of the review concluded that well-designed studies are needed to identify true risk factors for CDAD and to provide reliable estimates of the strength of association (31).

The objective of the present study was to combine data on the use of antibiotic agents, PPIs, and H2RAs and infection control practices in order to comprehensively evaluate temporal relationships between these factors and CDAD incidence over time. Since temporally sequenced observations of CDAD and antimicrobial drug use are not independent, applying simple regression analysis would be inappropriate to evaluate such data (2, 29). A time-series analysis was therefore used to transform our data into a series of independent values and to examine the trends and autocorrelations over time, including characteristics for each explanatory variable and the outcome of interest (CDAD incidence).

\* Corresponding author. Mailing address: Clinical and Practice Research Group, School of Pharmacy, Queen's University Belfast, Belfast BT9 7BL, United Kingdom. Phone: 44 28 90975177. Fax: 44 28 9043 4454. E-mail: j.mcelnay@qub.ac.uk.

<sup>∇</sup> Published ahead of print on 16 March 2009.

## MATERIALS AND METHODS

**Setting and study period.** The study was carried out in the Antrim Area Hospital in Northern Ireland, United Kingdom, a 426-bed district general teaching hospital serving a population of approximately 420,000. The hospital provides all acute, general medical, and surgical services; supports a range of outpatient facilities; and acts as a center for the coordination of health service provision throughout a defined geographical area in Northern Ireland. The present retrospective investigation involved collecting data on a monthly basis on the usage of antibiotics and gastric acid-suppressive agents and on infection control practices together with the incidence of CDAD within the hospital over a 5-year period (February 2002 to March 2007). The study was ecological in design.

**Microbiology and pharmacy data.** The number of CDAD cases (on a monthly basis) was obtained from the clinical microbiology information system over the study period. Duplication was removed from these data such that more than one positive *C. difficile* test from the same patient was considered as a single episode if the positive tests were  $\leq 28$  days apart. Within the hospital laboratory, clinical samples were processed according to routine microbiology procedures. The presence of *C. difficile* was identified via the detection of toxins A and B directly from the feces of patients with colitis-like symptoms. The microbiology laboratory utilizes the Premier Toxin A and B kit, an enzyme-linked immunosorbent assay technique; the standard methodology supplied with the kit was used throughout the study period. The low sensitivity of the enzyme-linked immunosorbent assay was recognized; therefore, it was standard operational hospital policy for patients who had diarrhea and an initial toxin-negative test to have subsequent stool samples, collected at least 8 hours apart, retested to a maximum of three samples.

Prior to January 2005, it was hospital policy to test samples of feces for *C. difficile* only when this was specifically requested by the physician. From the beginning of January 2005, in accordance with new government guidelines, the testing of feces from all patients of 65 years of age and over with diarrhea was introduced, while physician-requested testing continued in patients of  $\geq 2$  years of age.

Bed occupancy data over the study period were obtained at monthly intervals to calculate the incidence of CDAD per 100 bed-days. For the purpose of this study, CDAD was defined as a toxin-positive test plus diarrhea (an increased number [two or more] of watery/liquid stools [i.e., types 6 and 7 according to the Bristol Stool Scale (16)] that is greater than normal for the patient, within the duration of 24 h). The definition excluded children less than 2 years old. The monthly quantities of each antibiotic delivered for patient care to each ward of the hospital were obtained from the hospital pharmacy information system. These quantities were converted into defined daily doses (DDDs) following the recommendations of the World Health Organization (WHO) (35). The numbers of DDDs of individual antibiotics were then grouped into classes belonging to group J01 (antibacterials for systemic use) of the Anatomical Therapeutic Chemical classification system from the WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology and were finally expressed as a number of DDDs per 100 bed-days (35). The same approach was taken for PPIs and H2RAs.

**Infection control practices.** Data were also collected on the monthly quantities of chlorhexidine (liters) and alcohol-based hand rub (ABHR) (liters) dispensed, again using the hospital pharmacy information system. The latter parameters were finally expressed as volumes per 100 bed-days. Additionally, data relating to staffing levels of nurses/auxiliary nurses were collected on a monthly basis over the 5-year study period and expressed as whole-time equivalents per 100 bed-days.

**Statistical analysis.** Autoregressive integrated moving average (ARIMA) models, using the Box-Jenkins method for analysis (14), were used to evaluate whether relationships existed between antibiotic use, the use of gastric acid-suppressive agents, and the level of infection control practices and the incidence of CDAD. By using multivariate transfer function models, the association between the "explanatory" time series of usage of antibiotics, H2RAs, PPIs, and ABHR and the "response" time series of the monthly incidence density of CDAD was assessed, taking into account the possible time delays (of up to 5 months) of the effects of the explanatory variables.

A transfer function model, which consists of modeling a time series as a function of its past values and random errors, was built. For each individual series, an ARIMA model was identified and fitted according to the Box-Jenkins methodology (14). At the outset, the series were checked for stationarity (i.e., having a constant mean and variance) using the augmented Dickey-Fuller test for unit roots. Following this, the model was identified by determining the ARIMA model orders (p, d, q) using autocorrelation and partial autocorrelation. The model parameters were then estimated by the unconditional least-squares method. Finally, the adequacy of the model was checked and the statistical

significance of the parameters was determined. Among different models, the most parsimonious one was chosen with the fewest parameters, the lowest Akaike information criterion, and the best  $R^2$ . The generated coefficient ( $R^2$ ) measures the overall fit of the regression line, i.e., the fraction of the variance of the dependent variable explained by the regression model.

After identification of the multivariate transfer function models, the cross-correlation function was determined by estimating the correlations between the series describing antibiotic, H2RA, PPI, and ABHR use at different time lags and the CDAD series. Significance tests for parameter estimates were used to eliminate the unnecessary terms in the model. A  $P$  value of 0.05 was considered to be statistically significant. All statistical analyses were performed using EVIEWS 3 software (QMS, Irvine, CA).

## RESULTS

Over the 5-year study period, there were 393 CDAD cases identified out of a total of 203,296 admissions. The average observed monthly CDAD incidence was 0.06/100 bed-days (range, 0.00 to 0.17). Trends in the use of each class of antibiotic and gastric acid-suppressive agent are presented in Table 1. The use of some antibiotic classes remained constant during the study period, whereas other classes, e.g., combinations of penicillins with beta-lactamase inhibitors (mostly amoxicillin-clavulanic acid), macrolides, and fluoroquinolones, showed a significant increasing trend in their use. Similarly, analysis of the data showed a significant positive trend for some infection control practices, i.e., number of samples tested for *C. difficile* and nursing/auxiliary nursing levels, whereas other practices remained fairly stable (Table 2).

Multivariate time-series analysis showed significant relationships between the incidence of CDAD and a number of potential explanatory variables. Statistically significant positive relationships were observed for the use of expanded-spectrum cephalosporins, broad-spectrum cephalosporins, fluoroquinolones, amoxicillin-clavulanic acid, macrolides, and H2RAs with various time lags (Table 3). The model showed that temporal variations in CDAD incidence followed temporal variations in expanded-spectrum cephalosporin use with an average delay of 2 months. This means that, on average, an increase (or decrease) of expanded-spectrum cephalosporin use by 1 DDD/100 bed-days resulted 2 months later in an increase (or decrease) of the incidence of CDAD by 0.01/100 bed-days. Effects of different sizes with different delays were observed for broad-spectrum cephalosporin use (average delay = 2 months; variation of CDAD incidence = 0.02/100 bed-days), fluoroquinolone use (average delay = 3 months; variation of CDAD incidence = 0.004/100 bed-days), amoxicillin-clavulanic acid use (average delay = 1 month; variation of CDAD incidence = 0.002/100 bed-days), and macrolide use (average delay = 5 months; variation of CDAD incidence = 0.002/100 bed-days) (Table 3). Temporal relationships were also observed between CDAD incidence and use of H2RAs (average delay = 1 month; variation of CDAD incidence = 0.001/100 bed-days) (Table 3). No correlation was found between PPI use, nursing levels, and infection control practices and the incidence of CDAD.

Three stochastic terms were introduced into the model, i.e., an autoregressive term with a lag time of 4 months, a moving average term with a lag time of 1 month, and a seasonal moving average term with lag time of 12 months (Table 3). Those terms reflected autocorrelation in the incidence of CDAD, i.e., this incidence was related to the incidence observed in the

TABLE 1. Characteristics of the monthly antimicrobial, PPI, and H2RA use in the Antrim Area Hospital (February 2002 to March 2007)

Antimicrobial class (ATC <sup>a</sup> group)	Avg monthly use in DDDs/ 100 bed-days (range)	Trend	
		Coefficient	P value
Tetracyclines (J01A)	0.85 (0.00–2.68)	0.01	0.013
Penicillins with extended spectrum (J01CA)	2.64 (1.29–5.32)	–0.002	0.690
Beta-lactamase-sensitive penicillins (J01CE)	0.86 (0.13–2.03)	–0.007	0.031
Beta-lactamase-resistant penicillins (J01CF)	3.17 (1.33–6.28)	0.004	0.551
Combinations of penicillins including beta-lactamase inhibitors (J01CR)	24.50 (15.25–35.85)	0.267	0.043
Narrow-spectrum cephalosporins (J01DB)	0.34 (0.01–0.92)	–0.002	0.402
Expanded-spectrum cephalosporins (J01DC)	2.82 (1.24–4.66)	0.014	0.539
Broad-spectrum cephalosporins (J01DD)	0.61 (0.20–1.21)	–0.001	0.517
Carbapenems (J01DH)	0.42 (0.00–3.00)	0.016	<0.0001
Trimethoprim and derivatives (J01EA)	1.69 (0.73–2.67)	–0.008	0.103
Combinations of sulfonamides and trimethoprim including derivatives (J01EE)	0.21 (0–1.00)	0.003	0.135
Macrolides (J01FA)	9.96 (5.64–21.37)	0.103	<0.0001
Lincosamides (J01FF)	0.41 (0.00–1.20)	0.005	0.008
Aminoglycosides (J01GB)	1.03 (0.35–2.56)	–0.0013	0.0004
Fluoroquinolones (J01MA) <sup>b</sup>	6.95 (3.35–12.05)	0.095	<0.0001
Glycopeptide (J01XA)	1.18 (0.29–2.46)	0.019	<0.0001
Steroid antibacterials (J01XC)	0.84 (0.19–2.05)	0.011	<0.0001
Imidazole derivatives (J01XD)	4.25 (2.56–7.37)	0.03	0.001
Nitrofurans derivatives (J01XE)	0.26 (0.00–0.88)	0.004	0.001
Other antibacterials (J01XX)	0.24 (0.00–1.00)	0.006	<0.0001
Antibacterials for systemic use, total (J01)	63.32 (41.15–88.46)	0.466	<0.0001
PPIs (A02BC)	56.73 (23.28–99.02)	1.279	<0.0001
H2RAs (A02BA)	7.99 (3.01–40.69)	0.019	0.564

<sup>a</sup> ATC, anatomical therapeutic chemical.

<sup>b</sup> Mostly ciprofloxacin (J01MA02).

previous months. The determination coefficient ( $R^2$ ) of the final model was 0.78, i.e., 78% of the variation in the monthly incidence of CDAD over the study period was explained by the factors included in the model. Projections for Antrim Area Hospital on the DDDs of the implicated agents and the numbers of patients needed to be treated to cause or prevent one CDAD case at the hospital are presented in Table 4.

Graphical representations of the relationships between the monthly use of expanded-spectrum cephalosporins, broad-spectrum cephalosporins, fluoroquinolones, amoxicillin-clavulanic acid, macrolides, and H2RAs and the monthly incidence of CDAD are presented in Fig. 1. In this, data were plotted using a 5-month moving average transformation, i.e., the value plotted for a specific month is the average of the value observed this month, the two previous months, and the two following months.

Finally, a curve of the summed monthly use of all explana-

tory variables, taking into account their respective lags, was constructed and plotted on the same graph as the monthly incidence of CDAD (Fig. 2). This showed the parallel nature of the relationship between these lagged explanatory variables and the incidence of CDAD at the Antrim Area Hospital and provided visual confirmation of the model.

## DISCUSSION

The main objective of this research was to model the impact of antibiotics, gastric acid-suppressive agents, and infection control practices on the incidence of CDAD in hospitalized patients. The study showed temporal relationships between the use of certain antibiotic classes and H2RAs, and the incidence of CDAD. The use of expanded-spectrum cephalosporins, broad-spectrum cephalosporins, fluoroquinolones, amoxicillin-clavulanic acid, and macrolides was positively correlated with

TABLE 2. Characteristics of the monthly infection control practices and related factors in the Antrim Area Hospital (February 2002 to March 2007)

Variable (measurement unit)	Monthly avg (range)	Trend	
		Coefficient	P value
Infection control practices			
ABHR (liters/100 bed-days)	0.27 (0.00–4.01)	–0.004	0.433
Chlorhexidine (liters/100 bed-days)	1.22 (0.90–1.80)	0.005	0.094
No. of samples tested for <i>C. difficile</i> (no./100 bed-days)	2.98 (1.66–4.46)	0.0029	<0.0001
Other variables			
Nursing levels (whole-time equivalents/100 bed-days)	3.12 (2.14–3.72)	0.009	<0.0001
Auxiliary nursing levels (whole-time equivalents/100 bed-days)	0.95 (0.54–1.18)	0.003	0.004

TABLE 3. Multivariate time-series analysis model for monthly CDAD incidence ( $R^2 = 0.78$ )

Term	Lag time <sup>a</sup> (mo)	Coefficient (SE) <sup>b</sup>	T ratio	P value
Use of drugs (DDDs/100 bed-days)				
Expanded-spectrum cephalosporins	2	0.010299 (0.003365)	3.061	0.0038
Broad-spectrum cephalosporins	2	0.018226 (0.006284)	2.900	0.0059
Fluoroquinolones	3	0.003835 (0.001139)	3.367	0.0016
Amoxicillin-clavulanic acid	1	0.001518 (0.000471)	3.223	0.0024
Macrolides	5	0.001835 (0.000826)	2.221	0.0317
H2RAs	1	0.001035 (0.000335)	3.093	0.0035
AR <sup>c</sup>	4	0.775923 (0.059765)	12.983	<0.0001
MA <sup>d</sup>	1	0.558183 (0.142460)	3.918	0.0003
SMA <sup>e</sup>	12	-0.933954 (0.016596)	56.277	<0.0001

<sup>a</sup> Represents the delay necessary to observe the effect.

<sup>b</sup> Indicates the size and the direction of the effect.

<sup>c</sup> AR, autoregressive term, representing past incidence density of CDAD.

<sup>d</sup> MA, moving average term, representing past disturbances in the incidence density of CDAD.

<sup>e</sup> SMA, seasonal moving average term, representing seasonality in past disturbances in the incidence density of CDAD.

the incidence of CDAD. The findings were consistent with those reported by others in relation to the role of the antibiotics in increasing CDAD incidence rates in hospitals (3, 6, 7, 12, 15, 19, 24–26, 30, 31).

Given the extensive background knowledge regarding the possible lines of evidence between antimicrobial use in hospitals and resistance which were proposed by McGowan (22), we were able to demonstrate evidence that might be consistent with cause-effect relationships which followed both increases and decreases in antibiotic use. Although resistance of *C. difficile* to certain antibiotics may play an important role in CDAD development, it is presumed that an antimicrobial promotes *C. difficile* infection by disrupting the indigenous microflora of the colon, which provides an important host defense against colonization by, and overgrowth of, *C. difficile* and other pathogens (25). Although a low volume of use of both clindamycin and expanded-spectrum/broad-spectrum cephalosporins (both of which are considered risk factors for CDAD)

was observed, a significant association was established only with the latter. Such findings required further investigations.

As previously reported by others (10), the results of this analysis showed a significant correlation between the use of H2RAs and the subsequent incidence of CDAD. A possible explanation for such findings is that these agents may suppress gastric acid, thus increasing host susceptibility to upper gastrointestinal tract infections (10). Although a number of studies have demonstrated an association between CDAD and the use of PPIs (1, 8, 9), our findings showed that there was no such significant association, confirming similar findings in several other studies (18, 20, 26). The reason why one group of the gastric acid-suppressive agents (i.e., H2RAs) was positively correlated with the CDAD incidence while the other major class of agents (i.e., PPIs) was not remains unclear and requires further investigation with a larger sample size.

In addition to antibiotic and H2RA use, the model included surrogate markers of infection control practices, i.e., the use of ABHRs and chlorhexidine and the number of samples tested for *C. difficile*, together with the related factors of nurse/auxiliary nurse staffing levels. None of these variables were statistically associated with the incidence of CDAD. These findings confirm results published by Vernaz et al. (33) which demonstrated no association between ABHRs and the incidence of CDAD. This finding is plausible due to the fact that ABHRs (and chlorhexidine) are not reliably effective against *C. difficile* spores (34). The inclusion of ABHRs and chlorhexidine in the analysis was, however, necessary, as these products can select for *C. difficile* spores due to their lack of sporicidal activity and thus may in fact facilitate the spread of *C. difficile* as hypothesized by some experts (5, 11). Within the present study, there was, however, no evidence of such facilitation.

The study design has several strengths, including the use of a robust analysis method which allows a comprehensive evaluation of the temporal relationship between explanatory variables and the incidence of CDAD. In addition, the study involved all patients hospitalized during the study period, with the exception of the pediatric patients, who were excluded since the WHO DDD system is not applied for this group of patients. Furthermore, data were collected as part of routine hospital practice and independently from the study; thus, selection and information biases are unlikely. At the Antrim

TABLE 4. Projections for the Antrim Area Hospital on the required usage of DDDs and on the number of patients needed to be treated to cause or prevent the occurrence of one CDAD case

Variable	No. of DDDs <sup>a</sup>	No. of patients <sup>b</sup>	Direction of effect <sup>c</sup>	Lag time <sup>d</sup> (mo)
Antimicrobials				
Expanded-spectrum cephalosporins	97	14	Positive	2
Broad-spectrum cephalosporins	55	8	Positive	2
Fluoroquinolones	261	37	Positive	3
Amoxicillin-clavulanic acid	659	94	Positive	1
Macrolides	545	78	Positive	5
Gastric acid-suppressive agents: H2RAs	966	NA <sup>e</sup>	Positive	1

<sup>a</sup> Number of DDDs needed in a given month to contribute to the occurrence of one CDAD case.

<sup>b</sup> For antimicrobials, this represents the number of patients needed to be treated in a given month to cause the occurrence of one CDAD case. This number was based on the assumption of an average treatment course of 7 DDDs.

<sup>c</sup> A positive direction of effect means that an increase in the mentioned DDDs and number of patients contributes to an increase of one CDAD case.

<sup>d</sup> Delay necessary to observe the effect.

<sup>e</sup> NA, not applicable.



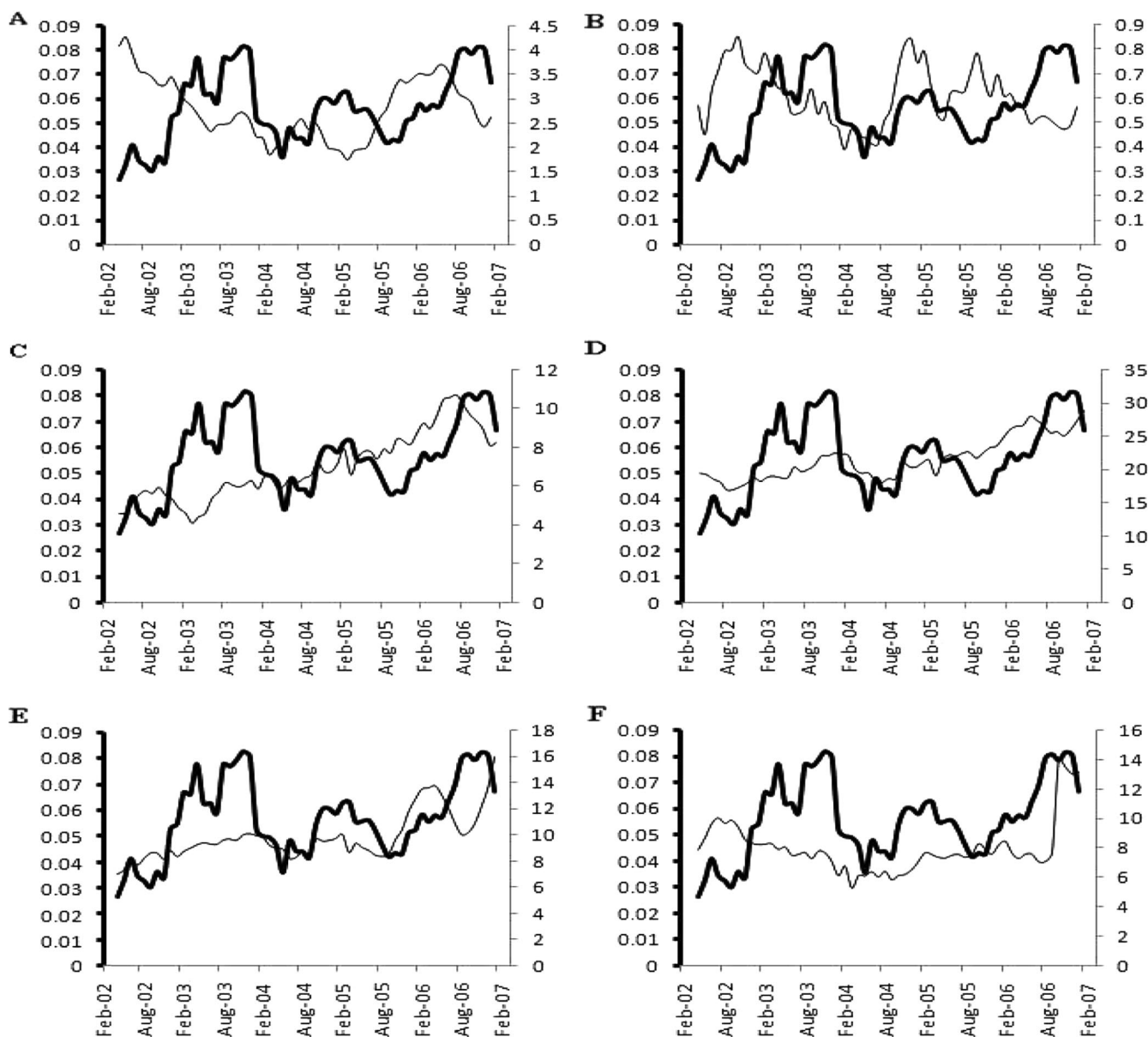


FIG. 1. Monthly CDAD incidence versus use of selected antibiotic classes and H2RAs, Antrim Area Hospital, February 2002 to March 2007 (thick line, CDAD, number of cases/100 bed-days, 5-month moving average, left y axis; thin line, antimicrobial use and H2RAs, DDDs/100 bed-days, 5-month moving average, right y axis). (A) Expanded-spectrum cephalosporins; (B) broad-spectrum cephalosporins; (C) fluoroquinolones; (D) amoxicillin-clavulanic acid; (E) macrolides; (F) H2RAs.

Area Hospital, infection control practices during the study period were in line with national and international guidelines. General hospital cleaning involved detergent and water; however, for patients in isolation for CDAD, detergent followed by a chlorine releasing agent was used. The policies were implemented in all clinical areas, and there was an ongoing program of audit of clinical practices, decontamination of clinical equipment, and environmental hygiene.

The study has some limitations. First, since the study was ecological and observational in design, it was not possible to control for different patient group characteristics and changes in patient population and case mix which may have affected the incidence of CDAD. Such parameters may be involved in the

22% of the variance which was not explained by our model. Second, associations demonstrated by quasiexperimental studies at the population level may not correlate with associations at the level of individual patients (13). Third, antibiotic resistance patterns in relation to CDAD were not available for the analysis as testing for CDAD antibiotic susceptibility was not a routine practice in the hospital. However, expanded-spectrum/broad-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones (particularly ciprofloxacin) have poor activity against *C. difficile*, and macrolides have demonstrated only moderate activity against this pathogen (25, 27). Fourth, specimen ribotyping to identify the presence of the virulent *C. difficile* 027 ribotype was not carried out during the study period. A sample ribotype survey

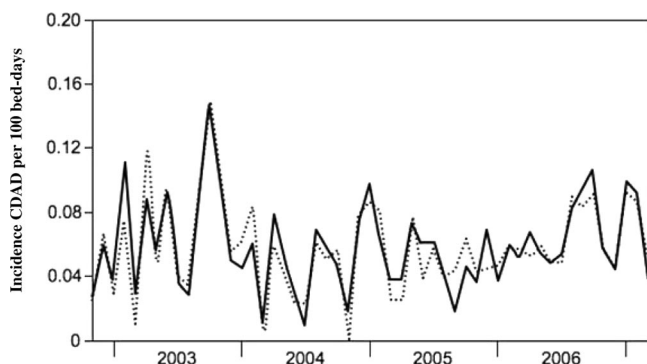


FIG. 2. Monthly CDAD incidence (solid line) and monthly sum of the lagged explanatory variables with their respective coefficients (dashed line) as identified in the multivariate time-series analysis model: expanded-spectrum cephalosporin use, broad-spectrum cephalosporin use (lag of 2 months), fluoroquinolone use (lag of 3 months), amoxicillin-clavulanic acid use, H2RA use (lag of 1 month), and macrolide use (lag of 5 months), Antrim Area Hospital, February 2002 to March 2007.

was, however, carried out across Northern Ireland from September to December 2006 (local data provided by Communicable Disease Surveillance Centre Northern Ireland); no cases of *C. difficile* 027 were identified. The first case of this ribotype in Ireland was reported in 2007 (17). Fifth, although it was not possible to control for the change in the hospital CDAD screening policy which took place in January 2005, clinical staff in the hospital have a high clinical awareness of the occurrence of CDAD, and as such the risk of missed cases is low. Finally, the number of CDAD cases was small. The research would have benefited if a larger sample size had been possible.

In conclusion, the present research attempted to clarify, in a comprehensive fashion, the combined role of antibiotics, gastric acid-suppressive agents, and infection control practices in the incidence of CDAD. The findings of this study highlighted a potential causal relationship between certain classes of antibiotics, H2RAs, and CDAD incidence. Whereas there is a significant body of research supporting a cause-effect relationship between antibiotic use and the incidence of CDAD, there is no consensus in relation to the association between gastric acid-suppressive agent use and CDAD. More research is needed to investigate the gastric acid-suppressive agents before limiting their use in hospitals. The findings confirm that the restriction of specific antibiotics could reduce the incidence of CDAD, but further prospective work is required to investigate the feasibility of restricting those antibiotics and to identify appropriate alternatives during restriction periods. The results of this research, however, can help hospitals to set priorities for restricting the use of specific antibiotic classes, based on the size-effect of each class and the delay necessary to observe an effect. Measuring the delay required to observe an effect following the restriction/use of particular antibiotics, which was possible using the time-series analysis technique, could be a possible way forward in determining the optimal time required for an antibiotic restriction policy.

#### REFERENCES

- Akhtar, A. J., and M. Shaheen. 2007. Increasing incidence of clostridium difficile-associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy. *J. Natl. Med. Assoc.* **99**:500–504.
- Aldeyab, M. A., D. L. Monnet, J. M. López-Lozano, C. M. Hughes, M. G. Scott, M. P. Kearney, F. A. Magee, and J. C. McElnay. 2008. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **62**:593–600.
- Al-Eidan, F. A., J. C. McElnay, M. G. Scott, and M. P. Kearney. 2000. Clostridium difficile-associated diarrhoea in hospitalised patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* **25**:101–109.
- Apisarntharak, A., J. E. Zack, J. L. Mayfield, J. Freeman, W. M. Dunne, J. R. Little, L. M. Mundy, and V. J. Fraser. 2004. Effectiveness of environmental and infection control programs to reduce transmission of Clostridium difficile. *Clin. Infect. Dis.* **39**:601–602.
- Bartlett, J. G. 2006. Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. *Ann. Intern. Med.* **145**:758–764.
- Baxter, R., G. T. Ray, and B. H. Fireman. 2008. Case-control study of antibiotic use and subsequent Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **29**:44–50.
- Braegger, C. P., and D. Nadal. 1994. Clarithromycin and pseudomembranous enterocolitis. *Lancet* **343**:241–242.
- Cadle, R. M., M. D. Mansouri, N. Logan, D. R. Kudva, and D. M. Musher. 2007. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in Clostridium difficile colitis. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **64**:2359–2363.
- Dial, S., K. Alrasadi, C. Manoukian, A. Huang, and D. Menzies. 2004. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* **173**:33–38.
- Dial, S., J. A. Delaney, A. N. Barkun, and S. Suissa. 2005. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* **294**:2989–2995.
- Gerding, D. N., C. A. Muto, and R. C. Owens, Jr. 2008. Measures to control and prevent Clostridium difficile infection. *Clin. Infect. Dis.* **46**(Suppl. 1): S43–S49.
- Guyot, A., M. D. Rawlins, and S. P. Barrett. 2000. Clarithromycin appears to be linked with Clostridium difficile-associated diarrhoea in the elderly. *J. Antimicrob. Chemother.* **46**:642–643.
- Harris, A. D., E. Lautenbach, and E. Perencevich. 2005. A systematic review of quasi-experimental study designs in the fields of infection control and antibiotic resistance. *Clin. Infect. Dis.* **41**:77–82.
- Helfenstein, U. 1996. Box-Jenkins modelling in medical research. *Stat. Methods Med. Res.* **5**:3–22.
- Kazakova, S. V., K. Ware, B. Baughman, O. Bilukha, A. Paradis, S. Sears, A. Thompson, B. Jensen, L. Wiggs, J. Bessette, J. Martin, J. Clukey, K. Gensheimer, G. Killgore, and L. C. McDonald. 2006. A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of Clostridium difficile. *Arch. Intern. Med.* **166**:2518–2524.
- Levis, S. J., and K. W. Heaton. 1997. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand. J. Gastroenterol.* **32**:920–924.
- Long, S., L. Fenelon, S. Fitzgerald, N. Nolan, K. Burns, M. Hannan, L. Kyne, S. Fanning, and D. Drudy. 2007. First isolation and report of clusters of Clostridium difficile PCR 027 cases in Ireland. *Euro Surveill.* **12**:E070426.3.
- Loo, V. G., L. Poirier, M. A. Miller, M. Oughton, M. D. Libman, S. Michaud, A. M. Bourgault, T. Nguyen, C. Frenette, M. Kelly, A. Vibien, P. Brassard, S. Fenn, K. Dewar, T. J. Hudson, R. Horn, P. René, Y. Monczak, and A. Dascal. 2005. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* **353**:2442–2449.
- McCusker, M. E., A. D. Harris, E. Perencevich, and M. C. Roghmann. 2003. Fluoroquinolone use and Clostridium difficile-associated diarrhea. *Emerg. Infect. Dis.* **9**:730–733.
- McFarland, L. V., J. E. Clarridge, H. W. Beneda, and G. J. Raugi. 2007. Fluoroquinolone use and risk factors for Clostridium difficile-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin. Infect. Dis.* **45**:1141–1151.
- McFarland, L. V. 2008. Update on the changing epidemiology of Clostridium difficile-associated disease. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* **5**:40–48.
- McGowan, J. E., Jr. 1983. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev. Infect. Dis.* **5**:1033–1048.
- McMaster-Baxter, N. L., and D. M. Musher. 2007. Clostridium difficile: recent epidemiologic findings and advances in therapy. *Pharmacotherapy* **27**:1029–1039.
- Muto, C. A., M. Pokrywka, K. Shutt, A. B. Mendelsohn, K. Nouri, K. Posey, T. Roberts, K. Croyle, S. Krystofiak, S. Patel-Brown, A. W. Pasculle, D. L. Paterson, M. Saul, and L. H. Harrison. 2005. A large outbreak of Clostridium difficile-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **26**:273–280.
- Owens, R. C., Jr., C. J. Donskey, R. P. Gaynes, V. G. Loo, and C. A. Muto. 2008. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. *Clin. Infect. Dis.* **46**(Suppl. 1):S19–S31.
- Pépin, J., N. Saheb, M. A. Coulombe, M. E. Alary, M. P. Corriveau, S.

- Authier, M. Leblanc, G. Rivard, M. Bettez, V. Primeau, M. Nguyen, C. E. Jacob, and L. Lanthier. 2005. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin. Infect. Dis.* **41**:1254–1260.
27. Samore, M. H., L. Venkataraman, P. C. DeGirolami, M. M. Merrigan, S. Johnson, D. N. Gerding, Y. Carmeli, and S. Harbarth. 2006. Genotypic and phenotypic analysis of *Clostridium difficile* correlated with previous antibiotic exposure. *Microb. Drug Resist.* **12**:23–28.
28. Schwaber, M. J., A. Simhon, C. Block, V. Roval, N. Ferderber, and M. Shapiro. 2000. Factors associated with nosocomial diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **19**:9–15.
29. Shardell, M., A. D. Harris, S. S. El-Kamary, J. P. Furuno, R. R. Miller, and E. N. Perencevich. 2007. Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin. Infect. Dis.* **45**:901–907.
30. Starr, J. M., H. Martin, J. McCoubrey, G. Gibson, and I. R. Poxton. 2003. Risk factors for *Clostridium difficile* colonisation and toxin production. *Age Ageing* **32**:657–660.
31. Thomas, C., M. Stevenson, and T. V. Riley. 2003. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* **51**:1339–1350.
32. Thompson, I. 2008. *Clostridium difficile*-associated disease: update and focus on non-antibiotic strategies. *Age Ageing* **37**:14–18.
33. Vernaz, N., H. Sax, D. Pittet, P. Bonnabry, J. Schrenzel, and S. Harbarth. 2008. Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *J. Antimicrob. Chemother.* **62**:601–607.
34. Vonberg, R. P., E. J. Kuijper, M. H. Wilcox, F. Barbut, P. Tüll, P. Gastmeier, European *C difficile*-Infection Control Group, European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), P. J. van den Broek, A. Colville, B. Coignard, T. Daha, S. Debast, B. I. Duerden, S. van den Hof, T. van der Kooi, H. J. Maarleveld, E. Nagy, D. W. Notermans, J. O'Driscoll, B. Patel, S. Stone, and C. Wiuff. 2008. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin. Microbiol. Infect.* **14**(Suppl. 5):2–20.
35. World Health Organization. 2002. Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classifications and DDDs assignment. World Health Organization Collaborating Center, Oslo, Norway.

## **17.5 Multi-hospital outbreak of Clostridium difficile ribotype 027 infection: epidemiology and analysis of control measures**

Aldeyab MA, Devine M, Flanagan, Mannion M, Craig A, Scott M, Harbarth S, Vernaz N, Davies E, Brazier J, Smyth B, McElnay J, Gilmore B, Conlon G, Magee F, Darwish Elhajji F, Small S, Edwards C, Funston C, Kearney MP

Infection Control & Hospital Epidemiology: in press

Impact factor: 2.77

---

Multihospital Outbreak of *Clostridium difficile* Ribotype 027 Infection: Epidemiology and Analysis of Control Measures

Author(s): Mamoon A. Aldeyab PhD, Michael J. Devine MB BCh BAO MPH FFPH, Peter Flanagan MD FRCP, Michael Mannion MB FRCPsych, Avril Craig DPhil, Michael G. Scott PhD, Stephan Harbarth MD MS, Nathalie Vernaz PharmD, Elizabeth Davies MB BCh BAO FRCPATH, Jon S. Brazier PhD, Brian Smyth MB BCh BAO MSc FRCP FFPH, James C. McElnay PhD, Brendan F. Gilmore PhD, Geraldine Conlon MSc, Fidelma A. Magee BSc, Feras W. Darwish Elhajji MSc, Shaunagh Small BSc...

Source: *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol. 32, No. 3 (March 2011), pp. 210-219

Published by: Cambridge University Press on behalf of The Society for Healthcare Epidemiology of America

Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/10.1086/658333>

Accessed: 02-04-2017 11:27 UTC

---

JSTOR is a not-for-profit service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content in a trusted digital archive. We use information technology and tools to increase productivity and facilitate new forms of scholarship. For more information about JSTOR, please contact support@jstor.org.

Your use of the JSTOR archive indicates your acceptance of the Terms & Conditions of Use, available at <http://about.jstor.org/terms>



Cambridge University Press, The Society for Healthcare Epidemiology of America are collaborating with JSTOR to digitize, preserve and extend access to *Infection Control and Hospital Epidemiology*

## Multihospital Outbreak of *Clostridium difficile* Ribotype 027 Infection: Epidemiology and Analysis of Control Measures

Mamoon A. Aldeyab, PhD;<sup>1</sup> Michael J. Devine, MB, BCh, BAO, MPH, FFPH;<sup>2</sup> Peter Flanagan, MD, FRCP;<sup>3</sup> Michael Mannion, MB, FRCPsych;<sup>3</sup> Avril Craig, DPhil;<sup>2</sup> Michael G. Scott, PhD;<sup>3</sup> Stephan Harbarth, MD, MS;<sup>4</sup> Nathalie Vernaz, PharmD;<sup>5</sup> Elizabeth Davies, MB, BCh, BAO, FRCPath;<sup>3</sup> Jon S. Brazier, PhD;<sup>6</sup> Brian Smyth, MB, BCh, BAO, MSc, FRCP, FFPH;<sup>7</sup> James C. McElnay, PhD;<sup>1</sup> Brendan F. Gilmore, PhD;<sup>8</sup> Geraldine Conlon, MSc;<sup>3</sup> Fidelma A. Magee, BSc;<sup>3</sup> Feras W. Darwish Elhajji, MSc;<sup>1</sup> Shaunagh Small, BSc;<sup>3</sup> Collette Edwards, BSc;<sup>3</sup> Chris Funston, MSc, FIBMS, CSci;<sup>3</sup> Mary P. Kearney, MB, BCh, BAO, FRCPath<sup>3</sup>

**OBJECTIVE.** To report a large outbreak of *Clostridium difficile* infection (CDI; ribotype 027) between June 2007 and August 2008, describe infection control measures, and evaluate the impact of restricting the use of fluoroquinolones in controlling the outbreak.

**DESIGN.** Outbreak investigation in 3 acute care hospitals of the Northern Health and Social Care Trust in Northern Ireland.

**INTERVENTIONS.** Implementation of a series of CDI control measures that targeted high-risk antibiotic agents (ie, restriction of fluoroquinolones), infection control practices, and environmental hygiene.

**RESULTS.** A total of 318 cases of CDI were identified during the outbreak, which was the result of the interaction between *C. difficile* ribotype 027 being introduced into the affected hospitals for the first time and other predisposing risk factors (ranging from host factors to suboptimal compliance with antibiotic guidelines and infection control policies). The 30-day all-cause mortality rate was 24.5%; however, CDI was the attributable cause of death for only 2.5% of the infected patients. Time series analysis showed that restricting the use of fluoroquinolones was associated with a significant reduction in the incidence of CDI (coefficient,  $-0.054$ ; lag time, 4 months;  $P = .003$ ).

**CONCLUSION.** These findings provide additional evidence to support the value of antimicrobial stewardship as an essential element of multifaceted interventions to control CDI outbreaks. The present CDI outbreak was ended following the implementation of an action plan improving communication, antibiotic stewardship, infection control practices, environmental hygiene, and surveillance.

*Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(3):210-219

*Clostridium difficile* is the primary cause of nosocomial infectious diarrhea, causing significant morbidity and increasing healthcare costs.<sup>1</sup> In recent years, a change in virulence of prevalent *C. difficile* strains has been associated with the occurrence of a number of outbreaks with increased severity and significant mortality.<sup>2-6</sup> This change involved the emergence of a new strain, referred to as PCR ribotype 027.<sup>2,3</sup> The increased virulence of *C. difficile* ribotype 027 is associated with mutations to the *tcdC* gene, which interferes with the downregulation of toxins A and B (the main *C. difficile* virulence factors), leading to the production of high levels of these toxins.<sup>3,5,7</sup> The first case of *C. difficile* infection (CDI) due to ribotype 027 that was recognized in the Republic of

Ireland was reported in 2005 in a patient with diarrhea transferred from a hospital in the United Kingdom (UK).<sup>8</sup> In Northern Ireland, a survey of *C. difficile* ribotypes was undertaken between September and December 2006; no cases of CDI ribotype 027 were identified.<sup>2</sup> In June 2007, however, the first case of infection due to this ribotype was reported in the Antrim Area Hospital. The index patient was of advanced age and had multiple comorbidities. Ribotyping was requested because of the severity of the patient's illness. Subsequently, a rise in the incidence of CDI was noted in 3 acute care hospitals within the Northern Health and Social Care Trust (hereafter, "the Trust"), with an accompanying increase in the reported number of cases of *C. difficile* ribotype 027

Affiliations: 1. Clinical and Practice Research Group, School of Pharmacy, Queen's University Belfast, Belfast, Northern Ireland, United Kingdom; 2. Northern Health and Social Services Board (currently Public Health Agency), County Hall, Ballymena, Northern Ireland, United Kingdom; 3. Northern Health and Social Care Trust, Ballymena, Northern Ireland, United Kingdom; 4. Infection Control Program, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland; 5. Pharmacy Department, University of Geneva Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland; 6. Anaerobe Reference Laboratory, Public Health Wales, Microbiology Cardiff, University Hospital of Wales, Cardiff, United Kingdom; 7. Health Protection Agency Communicable Disease Surveillance Centre (Northern Ireland) (currently Public Health Agency), Belfast, Northern Ireland, United Kingdom; 8. Biomaterials and Drug Delivery Group, School of Pharmacy, Queen's University Belfast, Belfast, Northern Ireland, United Kingdom.

Received April 21, 2010; accepted August 25, 2010; electronically published February 10, 2011.

© 2011 by The Society for Healthcare Epidemiology of America. All rights reserved. 0899-823X/2011/3203-0003\$15.00. DOI: 10.1086/658333

infection. In recognition of higher than expected numbers of cases of CDI, the Trust declared an outbreak in January 2008. The objectives of this article are to report the occurrence of a large multihospital outbreak of CDI due to ribotype 027 in Northern Ireland, to describe infection control practices, and to evaluate the impact of restricting the use of fluoroquinolones by utilizing time series analysis.<sup>9-11</sup>

## METHODS

As this work was considered a case review and outbreak investigation, ethical approval and the approval of the Trust's research and development department were not required; the study has been registered with the research and development department.

### Setting and Study Period

The Trust consists of 4 acute care hospitals (907 beds) and 4 rehabilitation/palliative care hospitals (141 beds). The investigation consisted of 2 components: (1) a description of the CDI outbreak and the infection control measures applied during the outbreak (June 16, 2007 through August 31, 2008) and (2) a retrospective ecological analysis that involved collecting monthly data on the usage of antibiotics and the incidence of CDI over a 5.5-year study period (January 2004 through June 2009). The former component included only 3 affected acute care hospitals (Antrim Area Hospital [411 beds], Mid-Ulster Hospital [124 beds], and Whiteabbey Hospital [130 beds]) and 2 rehabilitation/palliative care facilities (Braid Valley Hospital [36 beds] and Moyle Hospital [45 beds]). The latter component included only the affected acute care hospitals.

### Microbiology and Pharmacy Data

The monthly incidence of CDI was obtained from the clinical microbiology information system over the study period. Data duplication was eliminated by using data for only the first test result positive for *C. difficile* if there was more than 1 positive test result within 28 days, as this was considered a single episode. Within the hospital laboratory, clinical samples were processed according to routine microbiologic procedures. All assays for *C. difficile* toxins A and B in feces from patients with colitis-like symptoms were performed in the microbiology laboratory at Antrim Area Hospital using an enzyme-linked immunoabsorbant assay (Premier). Isolates of putative *C. difficile* were referred to the Anaerobe Reference Laboratory at the University Hospital of Wales, Cardiff, for confirmation and typing.

Prior to December 2007, ribotyping was requested on the basis of medical assessment of clinical severity. From the beginning of December 2007, all *C. difficile* toxin-positive samples were cultured anaerobically, and those yielding growth of putative *C. difficile* were sent for ribotyping. PCR ribotyping was performed according to the method described by others,<sup>12</sup> and the banding patterns produced were assigned to the PCR ribotyping library.<sup>13</sup>

Prior to January 2008, in accordance with government guidelines, the testing of feces from all patients 65 years of age and older with diarrhea was the routine practice. The testing of feces for patients at least 2 years of age and younger than 65 years of age was done at physician request; toxin assays were done twice per day. Following the declaration of the outbreak in January 2008, diarrheal stool from all patients 12 years of age and older was tested; toxin assays were done twice per day and when requested by the physician.

For the purpose of this investigation, CDI was defined as being present if a patient had a toxin-positive test plus diarrhea (defined as an increased number [2 or more] of watery or liquid stools [ie, type 6 or 7, according to the Bristol Stool Scale]<sup>14</sup> that is greater than normal for the patient, over a period of 24 hours). CDI was classified as severe if any of the following criteria were present: white blood cell count greater than 1,500 cells/mm<sup>3</sup>, temperature higher than 38.5°C, acutely rising blood creatinine (eg, an increase of more than 50% above baseline), and evidence of severe colitis (abdominal signs and radiologic findings). Clinical signs were obtained by retrospective chart review using a standardized form. Cases of CDI were classified as follows:<sup>15</sup> (1) hospital-associated *C. difficile* disease was considered present in any patient with CDI symptom onset more than 48 hours after admission to the hospital or any patient with CDI symptom onset up to 48 hours after admission to a hospital, provided that symptom onset was less than 4 weeks after the last discharge from a hospital; (2) community-associated *C. difficile* disease was considered present in any patient with CDI symptom onset up to 48 hours after admission to a hospital, provided that symptom onset occurred more than 12 weeks after the previous discharge from a hospital; (3) indeterminate *C. difficile* disease was considered present in any case patient that did not fit any of the above criteria.

The following epidemiological case definition was used for the outbreak: patients with a positive *C. difficile* toxin test result from June 16, 2007 and compatible symptoms who were inpatients in the affected hospitals when the sample was obtained. The case definition includes case patients up to August 31, 2008. This case definition was chosen to include the first confirmed case of infection with *C. difficile* ribotype 027, which occurred on June 16, 2007; the outbreak was declared over in August 2008. The criteria for declaring the end of the outbreak were (1) a sustained reduction in the number of new cases of CDI each month to the level that could have been regarded as the Trust's baseline before the outbreak commenced, (2) a reduction in the number of case patients with ribotype 027 newly acquired in the hospital environment, (3) no evidence of patient-to-patient transmission, and (4) evidence of successful implementation of the agreed control measures.

To assess relationships existing between antibiotic use and the incidence of CDI, the monthly quantities of each antibiotic delivered for patient care to each ward of the affected acute care hospitals were obtained from the hospital phar-

macy information system. These quantities were converted into defined daily doses (DDDs) following the recommendations of the World Health Organization.<sup>16</sup>

### Antibiotic Restriction Policy

The Trust had guidelines for the empirical treatment of all major clinical infectious syndromes. In January 2008, the empirical use of fluoroquinolones was restricted, with the exceptions of treatment for epididymo-orchitis, prostatitis, pelvic inflammatory disease, orbital cellulitis, and cellulitis in patients with penicillin allergy. Otherwise, use of a restricted antibiotic required exemption by a medical consultant, with monitoring by the hospital pharmacy in consultation with the Consultant Medical Microbiologist.

### Routine Infection Control Practices

The Trust's infection control policies were consistent with national and international guidelines, which included regular hand hygiene between every patient contact. All patients with a diagnosis of CDI were placed in single room or cohort contact isolation. Detergent and water were used for general ward cleaning, while detergent followed by 1,000-ppm hypochlorite solution was used for cleaning the isolation rooms on a daily basis and on discharge or transfer of the patient.

### Infection Control Practices during the Outbreak

An action plan addressing communication, infection control practices, clinical management, environmental hygiene, and surveillance was agreed to by the Outbreak Control Team (OCT). Information leaflets on the nature of CDI and the measures to control it were issued to staff, patients, and visitors. Patient care equipment and environmental cleaning in all patient care areas, which included general wards and isolation rooms, was enhanced by the introduction of an intensive cleaning including the use of vaporized hydrogen peroxide and chemical disinfection with a chlorine-releasing agent. In general wards, patient care equipment and the environment were cleaned daily and on patient discharge or transfer using a chlorine dioxide product in a one-step process; in isolation areas cleaning took place twice daily and on discharge or transfer using a two-step process: detergent followed by 1,000-ppm hypochlorite solution. An isolation ward with 8 single rooms and 4 bays, each containing 4 beds, was designated for CDI patients. All patients with laboratory-confirmed cases of CDI and patients with presumptive CDI who were unable to maintain personal hygiene were isolated; other patients with presumptive CDI were placed in open wards, with contact precautions being applied, until laboratory confirmation was received. A care bundle, the Saving Lives High Impact Intervention number 7, was reinforced Trust-wide to control the spread of CDI.<sup>17</sup> The latter identified 5 main key elements as being necessary to reduce the incidence of CDI: prudent antibiotic use, correct hand hygiene, environmental decontamination, personal protective equipment, and isolation and co-

hort nursing.<sup>17</sup> The Infection Control Team (ICT) monitored use of the care bundle with support from 3 senior nurses seconded from their normal duties. Hospital Site Implementation Teams (HSITs), comprising a senior manager, ward nursing and medical staff, and Hotel Services staff, were formed to ensure that the OCT action plan was implemented. The Trust infection control policies were implemented in all clinical areas, and there was an ongoing program of audit of hand hygiene practices and environmental cleanliness.

### Mortality Determination

Mortality was determined on the basis of the information provided by Northern Ireland Statistics and Research Agency from the General Register Office for registered deaths during the outbreak period. This information is based on the Medical Certificate of Cause of Death (MCCD), which is completed by a Registered Medical Practitioner who has treated the deceased in the 28 days prior to death.<sup>18</sup> On the MCCD, the cause of death can be included in part I (indicating that *C. difficile* infection was the disease or condition directly leading to death) or part II of the certificate (indicating that *C. difficile* was significant condition contributing to death but not related to the disease or condition causing it).

### Statistical Analysis

The  $\chi^2$  test was used to determine whether there were significant differences in clinical severity and 30-day mortality between patients infected with ribotype 027 and others infected with non-027 ribotypes. This was performed using SPSS for Windows, version 17 (SPSS Institute). Autoregressive integrated moving average (ARIMA) models, using the Box-Jenkins method for analysis,<sup>19</sup> were used to evaluate whether relationships existed between antibiotic use and the incidence of CDI, as described elsewhere.<sup>11</sup> To evaluate the effect of the antibiotic restriction policy, dummy variables were created, whereby 0 and 1 represent the pre- and postintervention periods, respectively. A transfer function model that models a time series as a function of its past values and random errors was built. For each individual series, an ARIMA model was identified and fitted according to the Box and Jenkins methodology.<sup>19</sup> The model was identified by determining the ARIMA model orders ( $p$ ,  $d$ , and  $q$ ) using autocorrelation and partial autocorrelation. The model parameters were then estimated by the unconditional least squares method. Finally, the adequacy of the model was checked,<sup>11</sup> and the statistical significance of the parameters was determined. After identification of the multivariate transfer function models, the cross-correlation function was determined by estimating the correlations between the series describing antibiotic use at different time lags and the CDI series. Significance tests for parameter estimates were used to eliminate the unnecessary terms in the model. A  $P$  value of .05 was considered to be statistically significant. The final model was derived by the econometric "gen-



eral-to-specific" approach. All time series analyses were performed using EViews 6 software (QMS).

## RESULTS

In the affected hospitals, a marked increase in CDI incidence rates was observed in late 2007 and early 2008 (Figure 1); the mean annual CDI incidence rates, for the affected acute care hospitals for the 5 years from January 2004 to December 2008 were 0.05, 0.07, 0.08, 0.12, and 0.11 cases per 100 bed-days. The mean annual CDI incidence rates for each affected acute care hospital for these years were 0.05, 0.06, 0.09, 0.13, and 0.10 cases per 100 bed-days for Antrim Area Hospital; 0.05, 0.06, 0.07, 0.09, and 0.13 cases per 100 bed-days for Whiteabbey Hospital; and 0.06, 0.10, 0.06, 0.10, and 0.11 cases per 100 bed-days for Mid-Ulster Hospital. In 2007, the mean fluoroquinolone usage rates for Antrim Area Hospital, Whiteabbey Hospital, and Mid-Ulster Hospital were 12, 13, and 9 DDDs per 100 bed-days, respectively. In 2008 (following restrictions on the use of fluoroquinolone), the mean fluoroquinolone usage rates for these 3 hospitals was 2, 3, and 1 DDDs per 100 bed-days, respectively.

The median age of patients was 81 years, with 84% of the affected patients aged over 65 years. Of the 318 affected patients, the onset of illness occurred within 2 days after admission for 57 patients (18%). Of these 57 patients, 26 (8%) had been discharged from a Trust hospital within the 4 weeks prior to onset of CDI. A further 8 (3%) patients had been discharged from a Trust hospital between 4 and 12 weeks prior to onset of CDI. Twenty-three of the patients (7%) whose onset of symptoms occurred within 48 hours after admission had not been hospitalized in a Trust hospital in the 12 weeks before the onset of CDI. General characteristics of the affected patients ( $n = 318$ ) during the outbreak period and a comparison of characteristics of *C. difficile* ribotype 027-infected patients and those of non-027 *C. difficile*

ribotype-infected patients are shown in Tables 1 and 2, respectively.

A total of 154 of the 318 patients with CDI were identified as deceased from all causes up to October 21, 2008. One of those patients who died within 30 days was not identified by MCCD, giving a total of 155 deaths (48.7% of patients). Details of mortality rates in relation to overall mortality, mortality within 30 days, and mortality after admission are shown in Table 3. Clinical outcomes (ie, nonsevere or severe) and 30-day mortality for patients infected with ribotype 027 and for those infected with other identified ribotypes are shown in Table 4. No statistically significant differences were observed. Of the 15 patients infected with ribotype 027 identified as deceased within 30 days (Table 4), 3 had *C. difficile* mentioned on part I of the MCCD and 8 had *C. difficile* mentioned on part II; 4 had no mention of *C. difficile* on the death certificate. Of the 19 patients infected with non-027 ribotypes identified as deceased within 30 days (Table 4), 2 had *C. difficile* mentioned on part I of the MCCD, 7 had *C. difficile* mentioned on part II, and 10 had no mention of *C. difficile* on the death certificate.

The time series analysis model showed that restricting the use of fluoroquinolones by 1 DDD per 100 bed-days resulted 4 months later in a significant reduction in the incidence of CDI, by 0.054 cases per 100 bed-days (Table 5). The determination coefficient ( $R^2$ ) of the final model was 0.66; that is, 66% of the variation in the monthly incidence of CDI over the study period was explained by the factors included in the model. A graphical representation of the relationship between the monthly use of fluoroquinolones and the monthly incidence of CDI is presented in Figure 1.

## DISCUSSION

Recent reports of CDI outbreaks of greater severity and significant mortality associated with *C. difficile* ribotype 027 have

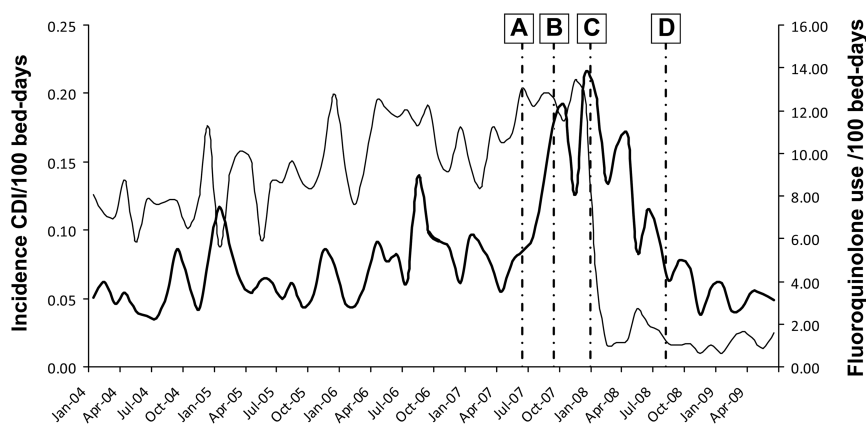


FIGURE 1. Comparison of the monthly incidence of *Clostridium difficile* infection (CDI; thick line) and fluoroquinolone usage rate (thin line) at Antrim Area Hospital, Mid-Ulster Hospital, and Whiteabbey Hospital, January 2004 through June 2009. A, Admission of a patient with CDI ribotype 027 in June 2007. B, Laboratory results for this patient reported to the Northern Health and Social Care Trust. C, CDI outbreak declared; infection control measures and a fluoroquinolones restriction policy introduced. D, Outbreak declared over.

TABLE 1. General Demographic and Clinical Characteristics of Patients with *Clostridium difficile* Infection (CDI) during the Outbreak Period (June 16, 2007, through August 31, 2008)

Characteristic	Value
Median age (IQR), years <sup>a</sup>	81 (71–87)
>65 years old	266/318 (84)
Male sex	120/318 (38)
Female-to-male ratio	1.7 : 1
LOS, median (IQR), days	
In hospital	36 (16–72)
In hospital prior to first positive CDI toxin test	11 (2–32)
In hospital from first positive CDI toxin test to discharge	19 (8–36)
Onset of illness within 2 days after admission	
Any status	57/318 (18)
Discharged from a Trust hospital within 4 weeks prior to onset of CDI	26/318 (8)
Discharged from a Trust hospital 4–12 weeks prior to onset of CDI	8/318 (3)
Not hospitalized in a Trust hospital in the 12 weeks prior to onset of CDI <sup>b</sup>	23/318 (7)
Comorbidity score <sup>c</sup> at admission, median (IQR) ( <i>n</i> = 263)	1 (0–2)
Type of ward admission	
Medical	216/258 (84)
Surgical	37/258 (14)
ICU	5/258 (2)
Normal residence	
Nursing or residential home	63/258 (24)
Long-stay hospital facility	5/258 (2)
Own home	190/258 (74)
Ribotyping results	
Samples sent for ribotyping <sup>d</sup>	213/318 (67)
Samples failed to grow or were not able to be ribotyped	39/213 (18)
Samples ribotyped	174/213 (82)
Ribotype identified	
Ribotype 027	71/174 (41)
Non-027 ribotype	103/174 (59)
Ribotype 001	24/174 (14)
Ribotype 078	20/174 (12)
Others	59/174 (34)
Clinical events in the 12 weeks prior to diagnosis	
Receipt of antibiotics <sup>e</sup>	238/261 (91)
Receipt of proton pump inhibitors	160/268 (60)
Gastrointestinal surgery	14/269 (5)
Receipt of immunosuppressive therapy	23/263 (9)
Receipt of prolonged laxative therapy	78/259 (30)
Admission to hospital	132/256 (52)

NOTE. Data are proportion (%) of patients, unless otherwise indicated. ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; LOS, length of stay; Trust, Northern Health and Social Care Trust.

<sup>a</sup> Only completed and available records were included for each variable.

<sup>b</sup> It was not possible to establish whether any of these patients had been in a hospital of another trust in the 28 days before onset of CDI.

<sup>c</sup> Comorbidity was scored using the Charlson Index as described by others.<sup>20</sup>

<sup>d</sup> The ribotyping of all *C. difficile* isolates started only in late 2007 and early 2008.

<sup>e</sup> Mostly amoxicillin-clavulanic acid (145/261 patients; 56%), piperacillin-tazobactam (81/261 patients; 31%), macrolides (69/261 patients; 26%), and fluoroquinolones (46/261 patients; 18%).

focused attention on the changing epidemiology of this pathogen. The objectives of this research were to report (in line with recent recommendation on outbreak investigations)<sup>21</sup> a large multihospital outbreak of infection due to *C. difficile* ribotype 027 in Northern Ireland, to describe infection con-

trol practices, and to evaluate the impact of restricting the use of fluoroquinolones to control the outbreak. The majority of patients affected during the outbreak were exposed to 1 or more risk factors, such as host factors (eg, advanced age and comorbidities),<sup>3,22</sup> exposure to factors that disrupt the normal

TABLE 2. Characteristics of Patients with *Clostridium difficile* Ribotype 027 Infection and Patients with Non-027 Ribotype Infection during the Outbreak Period (June 16, 2007, through August 31, 2008)

Characteristic	Ribotype 027 infection	Non-027 ribotype infection
Median age (IQR), years	82 (75–87)	82 (72–88)
Male sex	23/67 (34)	35/95 (37)
LOS, median (IQR), days		
In hospital	37 (17–76)	37 (25–81)
In hospital prior to onset of CDI	10 (3–25)	12 (3–31)
In hospital following first onset of CDI to discharge	24 (9–55)	22 (10–42)
Comorbidity score at admission, median (IQR) (ribotype 027, <i>n</i> = 54; other ribotypes, <i>n</i> = 74)	1 (0–2)	1 (1–3)
Normal residence		
Nursing or residential home	10/40 (25)	22/73 (30)
Long-stay hospital facility	1/40 (3)	1/73 (1)
Own home	29/40 (73)	50/73 (69)
Clinical events in the 12 weeks prior to diagnosis		
Receipt of antibiotics	45/45 (100)	71/76 (93)
Receipt of proton pump inhibitors	22/44 (50)	41/78 (53)
Gastrointestinal surgery	3/45 (7)	5/78 (6)
Receipt of immunosuppressive therapy	4/41 (10)	6/77 (8)
Receipt of prolonged laxative therapy	15/39 (38)	20/75 (27)
Admission to hospital	19/35 (54)	38/70 (54)

NOTE. Data are proportion (%) of patients, unless otherwise indicated. Only completed and available records were included for each variable. CDI, *C. difficile* infection; IQR, interquartile range; LOS, length of stay.

protective intestinal microflora (ie, broad-spectrum antibiotics),<sup>23–25</sup> the use of gastric acid-suppressive agents,<sup>26–28</sup> and poor infection control practices (eg, relating to the healthcare environment, and healthcare workers' compliance with hand hygiene).<sup>3,29</sup> Auditing of compliance for adequate environmental cleanliness and antibiotic stewardship before the outbreak occurred showed that these practices were sub-optimal.<sup>30,31</sup>

The analysis of the ribotyped *C. difficile* isolates (during the outbreak period) showed that ribotype 027 was the most frequently identified strain (41% of isolates), highlighting the predominance of this ribotype in the outbreak. The 30-day all-cause mortality rate observed in this outbreak (24.5%) was similar to that in other outbreaks.<sup>32–34</sup> However, CDI was the attributable cause of death for 2.5% of the *C. difficile*-infected patients who died within 30 days. Although a number of studies have reported on the contribution of ribotype 027 to greater disease severity and mortality,<sup>35–38</sup> our analysis showed no statistically significant difference in the 30-day mortality and clinical severity between patients infected with ribotype 027 and patients infected with non-027 ribotypes. This finding could be related to the patients' different susceptibility profiles—which patients were affected by exposure to one or more of the previously mentioned risk factors—and the impact of the isolation ward in maximizing clinical management skill and experience. A single group of clinicians and nurses were looking after CDI patients in the designated isolation ward. This may have led to the development of high levels of skill in the clinical assessment and management of

people with CDI and the ability to react more quickly to the clinical impact of CDI ribotype 027 to mitigate its effect. Of note is that 12% of the non-027 ribotype isolates were *C. difficile* ribotype 078, an emerging strain that was reported as having mechanisms for toxin hyperproduction similar to those of ribotype 027.<sup>2</sup> The assessment of comparative clinical severity between patients infected with *C. difficile* ribotype 027 and those infected with other ribotypes requires further investigation with a larger sample size to allow the construction of multivariate models, which should include other factors that may have influenced our findings, for example, age, morbidity on admission, and effects of ribotype 078 infection. Thus, a definitive conclusion in relation to this assessment was not possible, and these findings must therefore be interpreted with caution.

The investigation showed temporal relationships between the use of certain antibiotic classes and the incidence of CDI. Restricting the use of fluoroquinolones was associated with a significant reduction in the incidence of CDI, confirming fluoroquinolones as high-risk agents.<sup>25,39</sup> In addition, the analysis showed that the use of amoxicillin-clavulanic acid and macrolides was also positively correlated with the incidence of CDI. However, second- and third-generation cephalosporins did not appear as significant variables in the model, since their usage rate was already very low within the Trust. The control of antibiotics within the Trust has been scrutinized over a long period of time.<sup>40</sup> This analysis led to more robust guidance on the use of antibiotics to be developed and introduced in the study site hospitals in 1995, with a significant

TABLE 3. Mortality Rates of the Affected Patients during the *Clostridium difficile* Infection (CDI) Outbreak (June 16, 2007, through August 31, 2008)

Variable	No. (%) of patients ( <i>n</i> = 318)		
	Mortality within 30 days	Mortality after 30 days	Overall mortality <sup>a</sup>
<i>C. difficile</i> mentioned on MCCD	38 (11.9)	13 (4.0)	51 (16.0)
<i>C. difficile</i> recorded in part I of the MCCD	8 (2.5)	5 (1.5)	13 (4.1)
<i>C. difficile</i> recorded in part II of the MCCD	30 (9.4)	8 (2.5)	38 (11.9)
Total, all causes	78 (24.5)	77 (24.2)	155 (48.7)

NOTE. MCCD, Medical Certificate of Cause of Death.

<sup>a</sup> The 30-day and the after-30-day mortality rates grouped together.

revision in 1999 specifically to restrict the use of broad-spectrum cephalosporins in response to an outbreak of CDI, as there was strong association with the use of these agents.<sup>41</sup> All antibiotic usage policies were regularly reviewed and updated.

Importantly, it has been emphasized that an approach combining optimal infection control practices with antimicrobial stewardship is required in order to interrupt transmission and successfully control CDI outbreaks.<sup>25,42,43</sup> The current CDI outbreak ended after the implementation of a series of controlling measures that targeted high-risk antibiotic agents (ie, restricting the use of fluoroquinolones), infection control practices, and environmental hygiene; this was achieved through the extended ICT and HSIT ensuring that ward staff understood their role in controlling the outbreak. The implementation of the infection control and environmental hygiene measures was uniform among the affected hospitals, with the exception of the isolation ward, which was established only in Antrim Area Hospital. This isolation ward received patients from all hospitals within the Trust when they were fit to be transferred; patients unfit for transfer were isolated in single rooms in their admitting hospitals. Auditing of the compliance for adequate environmental cleanliness<sup>30</sup> and antibiotic stewardship (data provided by the European

Surveillance of Antimicrobial Consumption network [ESAC] May 2009 survey) following the declaration of the outbreak showed a remarkable improvement in these practices. The ESAC 2009 survey results showed that compliance with the Antrim Area Hospital antibiotic guidelines was 70%, while a previous audit for compliance with the hospital guidelines in surgical wards (in 2006) showed a lower compliance rate (31%).<sup>31</sup> Similarly, external audits of environmental cleanliness (January 2008) showed that all hospitals within the Trust improved their compliance scores for adequate environmental cleanliness. Antrim Area Hospital scored 89% in a January 2008 audit, while in a previous audit (January 2007), the hospital score was 77%.<sup>30</sup> These results may provide an indication that the implementation of the outbreak-controlling measures was successful. Nevertheless, as the emergence of CDI is multifactorial, it is difficult to determine the relative contributions made by infection control measures and antimicrobial stewardship. This remains an area that needs further investigation.

The study has some limitations. First, although analysis of data included both nosocomial cases of CDI in Trust hospitals and other CDI cases, the percentage of patients who had not been hospitalized in a Trust hospital in the 12 weeks prior to onset of CDI was only 7% (Table 1). These patients were

TABLE 4. Clinical Outcome and 30-Day Mortality for Patients Identified with *Clostridium difficile* Ribotype 027 Infection and Patients with Non-027 Ribotype Infection during the Outbreak Period (June 16, 2007, through August 31, 2008)

Variable	Proportion (%) of patients		<i>P</i> <sup>a</sup>
	Ribotype 027 infection	Non-027 ribotype infection	
Clinical severity at date of first CDI-positive sample			.836
Nonsevere	34/46 (74)	74/98 (76)	
Severe	12/46 (26)	24/98 (24)	
Clinical severity at worst point during this episode			.297
Nonsevere	26/39 (67)	68/90 (76)	
Severe	13/39 (33)	22/90 (24)	
30-day mortality			.713
Alive	52/67 (78)	76/95 (80)	
Dead	15/67 (22)	19/95 (20)	

NOTE. Only completed and available records were included for each variable. CDI, *C. difficile* infection.

<sup>a</sup> Statistically significant at *P* < .05.

TABLE 5. Estimated Multivariate Time Series Analysis Model for the Impact of Restricting the Use of Fluoroquinolones on the Monthly Incidence of *Clostridium difficile* Infection (CDI) ( $R^2 = 0.66$ )

Term	Lag time, months <sup>a</sup>	Coefficient $\pm$ SE <sup>b</sup>	T ratio	P
Fluoroquinolone use restriction	4	-0.054044 $\pm$ 0.017585	-3.073	.0033
Macrolide use	4	0.002935 $\pm$ 0.000848	3.460	.0010
Amoxicillin-clavulanic acid	2	0.001797 $\pm$ 0.000528	3.401	.0012
AR	1	0.495220 $\pm$ 0.118818	4.167	.0001
MA	3	0.515774 $\pm$ 0.116495	4.427	<.0001

NOTE. AR, autoregressive term representing past incidence density of CDI; MA, moving average term representing past disturbances in the incidence density of CDI.

<sup>a</sup> Delay necessary to observe the effect.

<sup>b</sup> Size and the direction of the effect.

included in the study, as it was not possible to establish whether any of these patients had been in a hospital of another trust in the 28 days before onset of CDI. However, it is unlikely that such a low percentage (7%) can influence the findings. Second, it was not possible to rule out the possibility that there had been unrecognized cases of CDI due to ribotype 027 before June 2007. Third, the CDI mortality was determined on the basis of MCCDs, which may lack accuracy and data completeness. The Trust addressed this issue from early in the outbreak by having an independent review of case notes of toxin-positive patients who were known to have died in 2007 in the Trust (of all causes) by 2 senior clinicians, one of whom was an external gastroenterologist. *C. difficile* was reported as significant condition contributing to death more frequently in the MCCD than in the reviewed case notes. The observed differences may have influenced the findings; however, such an error in completion of the MCCD is more likely to affect infections due to all *C. difficile* ribotypes rather than being selective for a specific ribotype. Following the declaration of the outbreak in 2008, the Trust reinforced guidance on completion of MCCD and established more robust measures to monitor deaths associated with CDI using direct reporting to a senior clinician and the reviewing Infection Control Prevention team data. The Trust would note that all reported figures are provisional, pending the completion of the "Public Inquiry into the Outbreak of *C. difficile* in Northern Trust Hospitals." Finally, the assessment of the impact of restricting fluoroquinolones did not take into account the changes in infection control practices that took place as a result of the CDI outbreak. However, such parameters may contribute to the 34% of the variance in CDI rates that was not explained by the final model.

In conclusion, the occurrence of this multihospital CDI outbreak was the result of the interaction between *C. difficile* ribotype 027 being introduced into the affected hospitals for the first time and other predisposing risk factors (ranging from host factors to less than optimal compliance with hospital infection control and environmental hygiene policies) that facilitated its spread. These findings provide additional

evidence to support the value of antimicrobial stewardship as an essential element of multifaceted interventions to control CDI outbreaks. The CDI outbreak was controlled by the implementation of an action plan improving communication, antibiotic stewardship, infection control practices, environmental hygiene, and surveillance.

#### ACKNOWLEDGMENTS

*Potential conflicts of interest.* All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Address reprints request to Mamoon Aldeyab, PhD, Clinical and Practice Research Group, School of Pharmacy, Queen's University Belfast, Belfast BT9 7BL, United Kingdom (maldeyab02@qub.ac.uk).

#### REFERENCES

1. Thompson I. *Clostridium difficile*-associated disease: update and focus on non-antibiotic strategies. *Age Ageing* 2008;37:14-18.
2. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Eurosurveillance* 2008;13(31)pii: 18942.
3. McFarland LV. Update on the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:40-48.
4. Labbé A-C, Poirier L, MacCannell D, et al. *Clostridium difficile* infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3180-187.
5. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079-1084.
6. Debast SB, Vaessen N, Choudry A, Wieggers-Ligtvoet EA, van den Berg RJ, Kuijper EJ. Successful combat of an outbreak due to *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 and recognition of specific risk factors. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:427-434.
7. MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, et al. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from eastern and western Canada. *J Clin Microbiol* 2006;44:2147-2152.

8. Long S, Fenelon L, Fitzgerald S, et al. First isolation and report of clusters of *Clostridium difficile* PCR 027 cases in Ireland. *Eurosurveillance* 2007;12(17):pii = 3183.
9. Aldeyab MA, Monnet DL, López-Lozano JM, et al. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:593–600.
10. Harris AD, Shardell M, El-Kamary SS, Furuno JP, Miller RR, Perencevich EN. Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin Infect Dis* 2007;45:901–907.
11. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, et al. Quasiexperimental study of the effects of antibiotic use, gastric acid-suppressive agents, and infection control practices on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2082–2088.
12. O'Neill GL, Ogunson FT, Brazier JS, Duerden BI. Modification of a PCR ribotyping method for application as a routine typing scheme for *Clostridium difficile*. *Anaerobe* 1996;2:205–209.
13. Stubbs SLJ, Brazier JS, O'Neill GL, Duerden BI. PCR targeted to the 16S-23S rRNA gene intergenic spacer region of *Clostridium difficile* and construction of a library consisting of 116 different PCR ribotypes. *J Clin Microbiol* 1999;37:461–463.
14. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920–924.
15. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, et al., and the Ad Hoc *Clostridium difficile* Surveillance Working Group. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:140–145.
16. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classifications and DDD assignment. Oslo: WHO Collaborating Center; 2002.
17. Department of Health (United Kingdom). 2007. High Impact Intervention No 7: care bundle to reduce the risk from *Clostridium difficile*. [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_078126.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_078126.pdf). Accessed January 30, 2010.
18. Department of Health Social Services and Public Safety (United Kingdom). Guidance on Death, Stillbirth and Cremation Certification. [http://www.dhsspsni.gov.uk/show\\_publications?txid=32940](http://www.dhsspsni.gov.uk/show_publications?txid=32940). Accessed January 30, 2010.
19. Helfenstein U. Box-Jenkins modelling in medical research. *Stat Methods Med Res* 1996;5:3–22.
20. Tobacman JK. Assessment of comorbidity: a review. *Clin Perform Qual Health Care* 1994;2:23–32.
21. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *Lancet Infect Dis* 2007;7:282–288.
22. Schwaber MJ, Simhon A, Block C, Roval V, Ferderber N, Shapiro M. Factors associated with nosocomial diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:9–15.
23. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:273–280.
24. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:44–50.
25. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(suppl 1):S19–S31.
26. Akhtar AJ, Shaheen M. Increasing incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy. *J Natl Med Assoc* 2007;99:500–504.
27. Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, Kudva DR, Musher DM. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:2359–2363.
28. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989–2995.
29. Apisarnthanarak A, Zack JE, Mayfield JL, et al. Effectiveness of environmental and infection control programs to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2004;39:601–602.
30. Regulation and Quality Improvement Authority (United Kingdom). *Clostridium difficile*—RQIA Independent Review. Review of the Outbreak of *Clostridium difficile* in the Northern Health and Social Care Trust. <http://www.dhsspsni.gov.uk/assemblydocumentcdiff14108.pdf>. Accessed July 1, 2010.
31. Aldeyab MA, Elshibly SM, McElnay JC, et al. An evaluation of compliance with an antibiotic policy in surgical wards at a general teaching hospital in Northern Ireland. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:921–922.
32. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*, EU Member States, European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(suppl 6):2–18.
33. Morgan OW, Rodrigues B, Elston T, et al. Clinical severity of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: a case-case study. *PLoS One* 2008;3(3):e1812.
34. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442–2449.
35. Hubert B, Loo VG, Bourgault A-M, et al. A portrait of the geographic dissemination of the *Clostridium difficile* North American pulsed-field type 1 strain and the epidemiology of *C. difficile*-associated disease in Québec. *Clin Infect Dis* 2007;44:238–244.
36. Barbut F, Gariazzo B, Bonnè L, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000–2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:131–139.
37. Goorhuis A, Van der Kooi T, Vaessen N, et al. Spread and epidemiology of *Clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 027/toxinotype III in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2007;45:695–703.
38. Miller M, Gravel D, Mulvey M, et al. Health care-associated

- Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010;50:194–201.
39. Kallen AJ, Thompson A, Ristaino P, et al. Complete restriction of fluoroquinolone use to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection at a community hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:264–272.
  40. McElnay JC, Scott MG, Sidara JY, Kearney P. Audit of antibiotic usage in medium-sized general hospital over an 11-year period: the impact of antibiotic policies. *Pharm World Sci* 1995;17:207–213.
  41. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:101–109.
  42. Valiquette L, Cossette B, Garant M-P, Diab H, Pépin J. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis* 2007; 45(suppl 2):S112–S121.
  43. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(suppl 5):2–20.

## **17.6 Impact of Combined Low-Level Mupirocin and Genotypic Chlorhexidine Resistance on Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Carriage After Decolonization Therapy: A Case-Control Study**

Andie S. Lee, Marina Macedo, Patrice François, Gesuele Renzi, Jacques Schrenzel, Nathalie Vernaz, Didier Pittet, and Stephan Harbarth

Clinical Infectious Diseases: in press

Impact factor: 8.20



# Impact of Combined Low-Level Mupirocin and Genotypic Chlorhexidine Resistance on Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage After Decolonization Therapy: A Case-control Study

Andie S. Lee,<sup>1,2</sup> Marina Macedo-Vinas,<sup>1</sup> Patrice François,<sup>3</sup> Gesuele Renzi,<sup>4</sup> Jacques Schrenzel,<sup>3,4</sup> Nathalie Vernaz,<sup>5</sup> Didier Pittet,<sup>1</sup> and Stephan Harbarth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Infection Control Program, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases and Microbiology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia; <sup>3</sup>Genomic Research Laboratory, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; <sup>4</sup>Department of Microbiology, and <sup>5</sup>Department of Pharmacy, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

**Background.** The clinical importance of low-level mupirocin resistance and genotypic chlorhexidine resistance remains unclear. We aimed to determine whether resistance to these agents increases the risk of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage after their use for topical decolonization therapy.

**Methods.** A nested case-control study was conducted of MRSA carriers who received decolonization therapy from 2001 through 2008. Cases, patients who remained colonized, were matched by year to controls, those in whom MRSA was eradicated (follow-up, 2 years). Baseline MRSA isolates were tested for mupirocin resistance by Etest and chlorhexidine resistance by *qacA/B* polymerase chain reaction. MRSA carriers with high-level mupirocin resistance were excluded. The effect of the primary exposure of interest, low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance, was evaluated with multivariate conditional logistic regression analysis.

**Results.** The 75 case patients and 75 control patients were similar except that those persistently colonized were older ( $P = .007$ ) with longer lengths of hospital stay ( $P = .001$ ). After multivariate analysis, carriage of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance before decolonization independently predicted persistent MRSA carriage (odds ratio [OR], 3.4 [95% confidence interval {CI}, 1.5–7.8]). Other risk factors were older age (OR, 1.04 [95% CI, 1.02–1.1]), previous hospitalization (OR, 2.4 [95% CI, 1.1–5.7]), presence of a skin wound (OR, 5.7 [95% CI, 1.8–17.6]), recent antibiotic use (OR, 3.1 [95% CI, 1.3–7.2]), and central venous catheterization (OR, 5.7 [95% CI, 1.4–23.9]).

**Conclusions.** Combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance significantly increases the risk of persistent MRSA carriage after decolonization therapy. Institutions with widespread use of these agents should monitor for resistance and loss of clinical effectiveness.

Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) increases the risk of adverse health outcomes, with 10%–30% of carriers subsequently

developing MRSA infection [1, 2]. MRSA carriers also add to the colonization pressure in healthcare facilities, acting as reservoirs for transmission to other patients [3]. MRSA control interventions have therefore included therapies to eradicate colonization, and recent studies have shown that this strategy can be successful [4]. There are concerns, however, regarding the emergence of resistance to agents used for this purpose.

Intranasal mupirocin and chlorhexidine washing are widely used to decolonize MRSA carriers [4]. Increasing resistance to these agents is being reported [5–8]. Low-level mupirocin-resistant MRSA isolates, defined

Received 26 October 2010; accepted 8 March 2011.

Correspondence: Stephan Harbarth, MD, MS, Infection Control Program, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland (stephan.harbarth@hcuge.ch).

**Clinical Infectious Diseases** 2011;52(12):1422–1430

© The Author 2011. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

1058-4838/2011/5212-0004\$14.00

DOI: 10.1093/cid/cir233

by minimum inhibitory concentrations (MICs) between 8 and 256 µg/mL, have mutations in native tRNA synthetase [9, 10]. High-level mupirocin-resistant isolates (MICs  $\geq$  512 µg/mL) harbor a plasmid-encoded *mupA* gene [9, 10]. Chlorhexidine resistance is associated with plasmid-borne *qacA/B* genes that code for multidrug efflux pumps [11], resulting in at least 2- to 4-fold increases in minimum bactericidal concentrations [12, 13].

Previous studies have concluded that high-level mupirocin resistance is associated with decolonization failure [14–16]. However, the elevated MICs that result in low-level mupirocin resistance and minimum bactericidal concentrations associated with *qacA/B* gene carriage remain well below concentrations achieved in vivo, which suggests that they may be clinically unimportant. Studies evaluating low-level mupirocin resistance have been underpowered to detect a significant association with decolonization failure [14, 15, 17]. A recent report suggested that MRSA strains carrying the *qacA/B* genes may be transmitted more rapidly [13]. Thus, the clinical relevance of low-level mupirocin resistance and genotypic chlorhexidine resistance remains unclear [9, 18].

The University of Geneva Hospitals has been using intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing to decolonize MRSA carriers since 1994 [19]. The prevalence of mupirocin resistance in MRSA was noted to steadily increase from 9% in 1999 to 81% in 2008. MIC testing in 2008 showed that >99% of resistant MRSA isolates had low-level mupirocin resistance, and a sample of 12 nonclonal low-level mupirocin-resistant isolates all possessed the V588F point mutation associated with this resistance phenotype [20]. Thus, we aimed to determine whether low-level mupirocin resistance and chlorhexidine resistance are associated with persistent MRSA carriage after decolonization therapy with these agents by conducting a nested case-control study of MRSA carriers admitted to our institution during the period from 2001 through 2008.

## METHODS

### Study Setting

The University of Geneva Hospitals is a tertiary care center with 1901 beds and 47,706 admissions in 2009. MRSA screening is performed for patients with a history of MRSA carriage or who are hospitalized in the intensive care unit, for contacts of newly identified carriers, and for patients who are about to be transferred to rehabilitation facilities. Universal screening at admission previously occurred hospital-wide from January through August 2003 and in surgical wards from July 2004 through May 2006 [21, 22]. Screening swab samples are collected from the nares, groin, and other clinically indicated sites [19]. MRSA carriers routinely receive decolonization therapy consisting of intranasal mupirocin twice daily for 5 days and chlorhexidine bathing (4% Lifo-Scrub;

B. Braun) daily for 7 days. Topical mupirocin is applied intranasally only, and not to skin or catheter exit sites. Systemic antibiotics are not used for decolonization therapy. Patients are rescreened for MRSA daily for 3 days after decolonization treatment, then weekly if they remain MRSA negative. All MRSA isolates from newly identified MRSA carriers were routinely stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  until June 2005. MRSA strains isolated from sterile sites and strains with unusual phenotypic or genotypic characteristics were stored during the entire study period.

### Study Design and Sample Selection

The nested case-control study was conducted between 2001 and 2008. This time period was chosen because of the availability of electronic medical records. Patients with MRSA isolates stored during the study period were eligible for inclusion. Patients were also required to have received at least 3 days of decolonization therapy within 4 weeks after the sampling date of their stored isolate and to have provided at least 1 post-decolonization MRSA screening sample or clinical culture 1–12 months after decolonization therapy.

Patients were excluded if they carried high-level mupirocin-resistant MRSA before decolonization. Patients who had received decolonization therapy within the past 6 months were also excluded, because we were interested in evaluating patients who had not been recently exposed to eradication therapies. Exogenous recolonization, rather than persistent colonization with the same strain, was also an exclusion criterion. This was determined by examining pre- and post-decolonization MRSA isolates for changes in antibiotic sensitivities, staphylococcal cassette chromosome (*mec*) classification, or multiple-locus variable number of tandem repeats analysis (MLVA) pattern.

The primary study outcome was failure of decolonization therapy as documented by at least 1 positive MRSA screening result or clinical culture result 1–12 months after decolonization therapy. This outcome defined the patient as a potential case patient. Control patients were patients who had successfully eradicated their MRSA carriage as strictly defined by at least 6 consecutive negative MRSA swab samples if the last follow-up sample was obtained <2 years after decolonization therapy or only negative MRSA swab samples if the last sample was collected  $\geq$  2 years after attempted eradication. Patients were followed up for 2 years. Any positive MRSA culture result (screening or clinical) during the follow-up period made the patient a potential case patient. Successful eradication was the rarer outcome; thus, all eligible control patients were included. One case patient was randomly selected for each control patient and frequency matched by year of decolonization to control for time as a potential confounder.

### Microbiological Methods

MRSA screening specimens from individual patients were pooled in the laboratory and inoculated directly and after

overnight enrichment onto MRSA ID plates (bioMérieux). Identification and antibiotic susceptibility testing of MRSA from colonies suggestive of staphylococci were performed using standard methods [21] according to Clinical and Laboratory Standards Institute recommendations [23] and confirmed with multiplex quantitative polymerase chain reaction (PCR) for the genes *femA* and *mecA* [24].

Baseline MRSA isolates, collected prior to decolonization therapy, were screened for mupirocin resistance using a 0.5 McFarland suspension on Mueller-Hinton agar with a 5- $\mu$ g disk (Becton Dickinson) incubated at 35°C for 18–24 h [25]. Resistance was defined as a zone of inhibition of <14 mm. Resistant isolates underwent MIC determination with Etests (AB Biodisk) [26]. MIC breakpoints were defined as susceptible,  $\leq 4$   $\mu$ g/mL; low-level resistant, 8–256  $\mu$ g/mL; and high-level resistant,  $\geq 512$   $\mu$ g/mL [9, 10].

Phenotypically mupirocin-resistant isolates underwent *mupA* PCR to detect the gene encoding high-level resistance, and all baseline isolates were tested with an assay for the V588F point mutation, which confers low-level resistance. The presence of the *qacA/B* genes was assessed for all baseline isolates (see Appendix 1 for details of the molecular methods, including primer and probe sequences). SCC *mec* determination was performed for all pre-decolonization and available post-decolonization isolates [27]. Stored isolates from samples that had been collected from patients before and after decolonization therapy were typed by means of MLVA consisting of a multiplex PCR using 10 primer pairs. Representative isolates of all MLVA clusters were selected and subjected to multilocus sequence typing as previously reported [28].

### Data Collection

Data regarding demographic characteristics and risk factors for persistent MRSA carriage were collected retrospectively from electronic medical records. Variables included age, sex, admission date, admission department, comorbidities, McCabe score [29], length of stay, hospitalization during the past 2 years, nursing home residency, presence of skin wounds, previous MRSA infection, surgical procedure during hospitalization, receipt of antibiotics during the hospitalization prior to decolonization, and presence of devices during decolonization therapy. The Infection Control Program database was used to obtain prospectively collected decolonization therapy details [19]. MRSA culture and sensitivity results were obtained from the laboratory information system. The study was approved by the hospital institutional review board (approval no. MED 09-057R).

### Statistical Analysis

Baseline characteristics were compared with the Student *t* test or Wilcoxon test as appropriate for continuous variables. For differences in proportions, the  $\chi^2$  test was used. Odds ratios

using Mantel-Haenszel methods matching by year were calculated for risk factors for persistent MRSA carriage. Multivariate conditional logistic regression analysis, group-matched by year, was conducted using variables with  $P < .2$  on univariate analysis. Likelihood ratio tests were used with a significance level of  $P = .05$  to guide sequential exclusion of covariates from the model. Interaction terms were tested to assess for effect modification. All *P* values were 2-tailed, and a *P* value of  $\leq 0.05$  was considered to reveal a statistically significant difference. Results were analyzed using Stata, version 11.0 (StataCorp).

## RESULTS

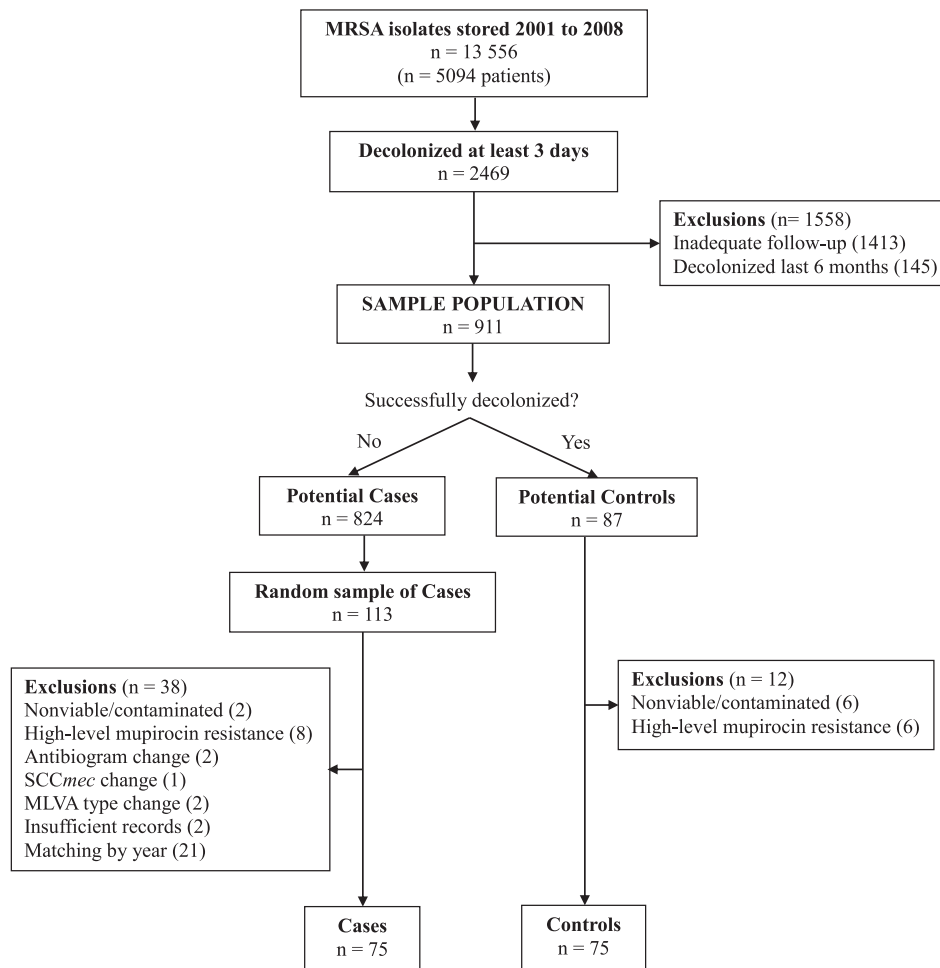
### Patient Characteristics and Decolonization Details

A flowchart showing the sample selection process is presented in Figure 1. There were 13,556 MRSA isolates stored from 5094 patients between 2001 and 2008. Of these, 2469 patients (48%) received decolonization therapy for  $\geq 3$  days within 1 month after providing the specimen from which their stored isolate originated and were eligible for study inclusion. After exclusions for receipt of decolonization therapy during the past 6 months, inadequate post-decolonization follow-up, contaminated and/or nonviable baseline MRSA isolates, high-level mupirocin resistance, and changes in antibiotic sensitivities, SCC *mec* type, or MLVA pattern after decolonization, a total of 75 control patients were identified and matched to 75 case patients by year of decolonization.

Characteristics of case patients and control patients are shown in Table 1. Those persistently colonized after eradication therapy (case patients) were older than those successfully decolonized (control patients) (median age, 76 vs 68 years;  $P = .01$ ). Case patients also had greater lengths of stay than control patients (median, 49 vs 27 days;  $P = .001$ ). Pre-decolonization MRSA isolates from case patients were more likely to carry SCC *mec* type I ( $P = .001$ ; Table 2), compared with those from controls, in which SCC *mec* type IV was more common ( $P = .03$ ). The median duration of decolonization therapy was 7 days in both groups ( $P = .77$ ). There was no difference in the department where decolonization therapy was administered, number of screening samples collected after decolonization therapy, and time to the last follow-up screening or clinical sample after the end of therapy.

### Risk Factors for Persistent MRSA Colonization

Low-level mupirocin resistance was found in MRSA isolates from 49 (64%) of 75 case patients and 26 (35%) of 75 control patients prior to decolonization ( $P < .001$ ; Table 3). Genotypic chlorhexidine resistance was more common than mupirocin resistance, with 68 case patients (91%) and 51 control patients (68%) carrying MRSA with the *qacA/B* genes ( $P < .001$ ). In almost all instances, low-level mupirocin resistance coexisted



**Figure 1.** Study population and sample selection for the case-control study.

with genotypic chlorhexidine resistance. Only 1 of the case patients had a baseline MRSA isolate that was resistant to mupirocin and not to chlorhexidine, and there were none among the control patients. Therefore, for further analyses, the combination of resistance to both agents was taken as the exposure of interest.

After multivariate analysis, the presence of both low-level mupirocin resistance and genotypic chlorhexidine resistance at baseline remained strongly associated with persistent MRSA colonization after eradication therapy, with an adjusted odds ratio (aOR) of 3.4 (95% confidence interval [CI], 1.5–7.8;  $P = .004$ ; Table 4). Other independent risk factors for persistent colonization were older age (aOR, 1.04 per 1-year increment [95% CI, 1.02–1.1;  $P = .001$ ], prior hospitalization (aOR, 2.4 [95% CI, 1.1–5.7];  $P = .04$ ), presence of skin wounds (aOR, 5.7 [95% CI, 1.8–17.6];  $P = .003$ ), receipt of antibiotics inactive against MRSA (aOR, 3.1 [95% CI, 1.3–7.2];  $P = .01$ ), and central venous catheterization during decolonization therapy (aOR, 5.7 [95% CI, 1.4–23.9];  $P = .02$ ). There was no effect modification of SCC *mec* type on the association between combined low-level

mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance and failure of decolonization.

#### Genotypic Analyses and Resistance After Decolonization

All low-level mupirocin-resistant isolates contained SCC *mec* type I and the V588F point mutation. Interestingly, the *mupA* gene, usually associated with high-level mupirocin resistance, was present in all low-level resistant isolates with MIC  $\geq 64$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ . This represented low-level mupirocin-resistant isolates from 12 (24%) of 49 case patients and 2 (8%) of 26 control patients.

Forty-six of 75 case patients had post-decolonization culture isolates stored and available for further evaluation. MLVA typing of pre- and post-decolonization isolate pairs from these patients were identical, consistent with MRSA persistence or relapse rather than exogenous recolonization. Among these 46 case patients, 7 (15%) had mupirocin-sensitive isolates at baseline and developed resistance (5 low-level and 2 high-level resistance) after decolonization. In addition, 3 case patients (7%) had low-level mupirocin-resistant MRSA at baseline and high-level mupirocin-resistant MRSA after decolonization. All 3

**Table 1. Clinical Characteristics of Case Patients and Control Patients**

Characteristic	Case patients (n = 75)	Control patients (n = 75)	P
Age, median years (IQR)	76 (64–83)	68 (45–81)	.01
Male sex	39 (52)	43 (57)	.51
Admission department			.27
Internal medicine	32 (43)	24 (32)	.18
Surgery	28 (37)	27 (36)	.87
Intensive care	5 (7)	7 (9)	.55
Pediatrics	0 (0)	3 (4)	.08
Other <sup>a</sup>	10 (13)	14 (19)	.37
Comorbidities			
Cardiovascular disease	42 (56)	34 (45)	.19
Chronic pulmonary disease	13 (17)	12 (16)	.83
Chronic renal failure	13 (17)	7 (9)	.15
Requirement of hemodialysis	2 (3)	0 (0)	.16
Diabetes mellitus	13 (17)	12 (16)	.83
Chronic liver disease	9 (12)	10 (13)	.81
Neurological disease	27 (36)	19 (24)	.11
Malignant disease	15 (20)	11 (15)	.39
Autoimmune disease	3 (4)	0 (0)	.08
HIV/AIDS	2 (3)	4 (5)	.41
Intravenous drug use	1 (1)	3 (4)	.31
Chronic skin disease	4 (5)	6 (8)	.51
McCabe score			
1	44 (59)	48 (64)	.50
2	25 (33)	25 (33)	>.99
3	6 (8)	2 (3)	.15
Length of stay, median days (IQR)	49 (23–94)	27 (10–49)	.001

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise specified. HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range.

<sup>a</sup> Includes Dermatology, Psychiatry, Rehabilitation, Intermediate Care, and Outpatient Departments.

case patients were colonized with MRSA carrying both the V588F point mutation and *mupA* gene at baseline.

Induced expression of the *mupA* gene resulting in a high-level resistant phenotype possibly occurred in vivo during decolonization therapy in MRSA strains from the 12 case patients and 2 control patients whose baseline isolates carried this gene. The univariate and multivariate conditional regression analyses were therefore repeated excluding these patients and rematching the remaining case patients and control patients by year (see Appendix 2). After these exclusions, the presence of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance remained an independent risk factor for failure of decolonization therapy (aOR, 3.2 [95% CI, 1.3–7.6];  $P = .01$ ).

## DISCUSSION

Controlling MRSA transmission and infection is important in healthcare facilities, and decolonization is often recommended to achieve this goal (strength of evidence, IB–II [30]). However, the results of this study emphasize the need to exercise caution when

using this strategy. Our findings demonstrate that carriage of MRSA with both low-level mupirocin resistance and genotypic chlorhexidine resistance is strongly associated with persistent colonization after eradication therapy. Resistance to both these agents was closely linked in our study. Thus, it was difficult to separate the effects of resistance to individual agents. Genotypic chlorhexidine resistance alone did not predict persistent carriage, suggesting that the combination of low-level mupirocin and chlorhexidine resistance may be necessary to result in clinical failure. These agents are often recommended and commonly administered concurrently for MRSA eradication [4, 30, 31]; thus, our findings are likely to have important clinical implications.

Mupirocin resistance has been reported in 65% of MRSA isolates in 1 study [5], but the relative contribution of low- and high-level resistance was not determined. Another study found low-level mupirocin resistance in only 18.6% of their MRSA isolates [32]. Higher rates were found in our institution. In contrast, rates of genotypic chlorhexidine resistance comparable to that seen in our institution have been described previously, in 63% of isolates in Europe [11] and up to 80% of isolates

**Table 2. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Culture and Decolonization Details**

Characteristic	Case patients (n = 75)	Control patients (n = 75)	P
Duration of MRSA carriage before decolonization, median days (IQR)	5 (4–6)	5 (4–7)	.27
Patients MRSA positive on the basis of samples collected in month before decolonization			
At screening <sup>a</sup>	66 (88)	64 (85)	.63
At clinical culture <sup>a</sup>	24 (32)	15 (20)	.09
Molecular characteristics of MRSA isolates from samples collected in month before decolonization			
SCC <i>mec</i> classification			.03
Type I	67 (89)	50 (67)	.001
Type IV	5 (7)	14 (19)	.03
Other	3 (4)	11 (14)	.03
MLST sequence type			.01
ST228	65 (87)	49 (65)	.002
ST8	5 (7)	8 (11)	.38
ST5	5 (7)	6 (8)	.75
ST22	0 (0)	4 (5)	.04
ST7	0 (0)	3 (4)	.08
Other	0 (0)	5 (7)	.02
Details of decolonization therapy			
Duration, median days (IQR)	7 (7–7)	7 (7–7)	.77
Department of decolonization administration			.25
Internal medicine	19 (25)	23 (31)	.47
Surgery	28 (37)	26 (35)	.73
ICU	4 (5)	1 (1)	.17
Pediatrics	0 (0)	3 (4)	.08
Other <sup>b</sup>	24 (32)	22 (29)	.72
Patients who underwent decolonization therapy during past 12 months	1 (1)	0 (0)	.32
Samples collected ≤2 years after decolonization			
No. of screening samples, median (IQR)	10 (7–16)	9 (6–14)	.36
Time to last follow-up sample, median days (IQR)	234 (107–483)	284 (132–472)	.81

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise specified. ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MLST, multi-locus sequence typing; SCC, staphylococcal cassette chromosome.

<sup>a</sup> These groups are not mutually exclusive. Patients may have had positive results on both screening and clinical cultures during the month prior to decolonization.

<sup>b</sup> Includes Dermatology, Psychiatry, Rehabilitation, Intermediate Care, and Outpatient Departments.

elsewhere [8]. This is of particular concern in view of increasing chlorhexidine use, not only for MRSA control but also for a variety of other indications [31], as well as reports of possible antibiotic cross-resistance with chlorhexidine [33]. Our high resistance rates are likely due to selection of resistant strains. The V588F mutation, seen in all low-level mupirocin-resistant MRSA in this study, is not associated with substantial fitness costs [34]. In addition, MRSA strains that carry the *qacA/B* genes have the potential for increased transmission when chlorhexidine-based surface antiseptic protocols are used [13]. These factors may explain why resistant strains were able to predominate in our institution where targeted decolonization of MRSA carriers has been routine for more than 15 years.

As far as we are aware, this is the first study demonstrating an association between both low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance and persistent MRSA carriage after decolonization therapy. Previous research studying low-level

mupirocin resistance has suggested its possible link with persistent MRSA colonization [14, 17]. Because of small patient numbers, these studies were unable to make firm conclusions about the relevance of low-level resistance. In addition, the duration of follow-up was short (≤4 weeks). Other studies have observed relapse 2–12 months after therapy [15, 16, 35, 36]. To ensure that case patients and control patients were classified correctly, we used a strict definition for MRSA eradication and patients were followed up for 2 years. The large sample of patients with resistant MRSA, a long-standing MRSA storage policy, and prospectively collected decolonization data enabled this study to detect a significant association between resistance to agents for eradication therapy and persistent MRSA colonization.

Other independent risk factors for persistent MRSA colonization in this study were older age, previous hospitalization, skin wounds, recent antibiotic use, and central venous catheterization. These factors have been described previously [16, 17, 35, 36] and

**Table 3. Risk Factors Associated With Failure of Decolonization-Univariate Analysis**

Risk factor	Case patients (n = 75)	Control patients (n = 75)	Crude OR (95% CI)	P
<b>Mupirocin resistance</b>				
Phenotypic resistance				
Low-level resistance <sup>a</sup>	49 (64)	26 (35)	3.4 (1.7–7.1)	<.001
Genotypic resistance				
<i>mupA</i> gene <sup>b</sup>	12/49 (24)	2/26 (8)	5.1 (1.0–25.8)	.03
V588F point mutation	52 (69)	26/73 (36) <sup>c</sup>	4.6 (2.1–9.9)	<.001
<b>Chlorhexidine resistance</b>				
<i>qacA/B</i> genes	68 (91)	51 (68)	10.2 (2.6–40.7)	<.001
<b>Resistance combinations</b>				
Fully sensitive	6 (8)	24 (32)	0.1 (.01–.3)	<.001
Low-level mupirocin resistance only	1 (1)	0 (0)		.32
Genotypic chlorhexidine resistance only	21 (28)	25 (33)	0.7 (0.3–1.6)	.44
Resistance to mupirocin and chlorhexidine	47 (63)	26 (35)	3.2 (1.6–6.5)	.001
Hospitalization during past 2 years	54 (72)	40 (53)	2.3 (1.1–4.6)	.02
Nursing home residence during past 6 months	21 (28)	18 (24)	1.2 (0.6–2.5)	.58
Wound or pressure sore	19 (25)	8 (11)	2.8 (1.1–6.7)	.02
Previous MRSA infection	2 (3)	0 (0)		.16
Surgery during hospitalization	39 (52)	34 (45)	1.3 (0.7–2.5)	.41
<b>Antibiotic use</b>				
MRSA-active antibiotic	19 (25)	18 (24)	1.1 (0.5–2.3)	.85
MRSA-inactive antibiotic	53 (71)	39 (52)	2.2 (1.1–4.3)	.02
<b>Devices present</b>				
Central venous catheter	14 (19)	5 (7)	3.0 (1.1–8.4)	.03
Urinary catheter	21 (28)	8 (11)	3.3 (1.3–8.3)	.01

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise specified. CI, confidence interval; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; OR, odds ratio.

<sup>a</sup> These patients carried MRSA with low-level mupirocin resistance determined by Etest minimum inhibitory concentrations.

<sup>b</sup> The *mupA* gene polymerase chain reaction was performed in low-level mupirocin-resistant isolates only.

<sup>c</sup> The allelic discrimination assay was indeterminate in MRSA isolates from 2 patients.

may in part reflect reduced ability to effectively administer eradication therapies and endogenous recolonization from extranasal sites where topical therapy may have reduced efficacy, such as wounds or devices. Adherence to and quality of decolonization therapy administration has been associated with success of eradication [37, 38]. This information was not available retrospectively. However, the presence of comorbidities and the department where decolonization was administered were used as proxy measures for this parameter and no difference in these variables was seen between case patients and control patients.

There are limitations to this study. The strict definitions for case patients and control patients resulted in the exclusion of patients who did not provide specimens on multiple occasions after eradication therapy. Thus, there is potential for selection bias from inclusion of patients with multiple comorbidities and frequent healthcare contact. Decolonization success rates are higher among relatively healthy MRSA carriers at our institution, compared with that of our study population [39]. Therefore, the association between resistance and decolonization failure may be underestimated in the current

**Table 4. Independent Risk Factors Associated With Failure of Decolonization-Multivariate Analysis**

Risk factor	Adjusted OR (95% CI)	P
Combined mupirocin and chlorhexidine resistance	3.4 (1.5–7.8)	.004
Age (per 1-year increment)	1.04 (1.02–1.1)	.001
Prior hospitalization (previous 2 years)	2.4 (1.1–5.7)	.04
Wound or pressure sore	5.7 (1.8–17.6)	.003
Exposure to MRSA-inactive antibiotic	3.1 (1.3–7.2)	.01
Central venous catheterization	5.7 (1.4–23.9)	.02

**NOTE.** Only risk factors found to be statistically significant on multivariate analysis are shown. CI, confidence interval; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; OR, odds ratio.

study, in which control patients were more likely to experience a failure of eradication therapy than the general population of MRSA carriers in our facility, including healthy carriers of community-associated MRSA [39]. Misclassification of cases may have occurred as a result of exogenous recolonization. Although we attempted to identify this by means of MLVA typing, we may not have identified all instances of recolonization with the same endemic strain. Information regarding samples processed outside the hospital was unavailable. This may also have caused the misclassification of some patients. However, our institution is the only public hospital for our catchment population; therefore, the majority of patients were likely followed up within our facility for ongoing medical care. In addition, there was no significant difference in follow-up between case patients and control patients in terms of frequency of sampling and time to last post-decolonization sample. Thus, the likelihood of differential misclassification is low. Although there are potential biases in this study, the strength of the effect estimate makes these factors less likely explanations for our findings.

MRSA control is a priority in healthcare facilities, and eradication of carriage can be beneficial for the individual, as well as for patients at risk of MRSA acquisition. However, with any intervention using antimicrobial agents, the risk of emergence of resistance is invariably a potential threat. In this study of MRSA-colonized inpatients, carriage of strains with combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance significantly increased the risk of persistent MRSA carriage after decolonization therapy. Therefore, widespread use of decolonization therapies should be coupled with procedures to monitor for emergence of resistance. Alternative agents or practices are required in settings where resistance has rendered this MRSA control measure ineffective.

## Supplementary Data

Supplementary materials are available at Clinical Infectious Diseases online ([http://www.oxfordjournals.org/our\\_journals/cid/](http://www.oxfordjournals.org/our_journals/cid/)). Supplementary materials consist of data provided by the author that are published to benefit the reader. The posted materials are not copyedited. The contents of all supplementary data are the sole responsibility of the authors. Questions or messages regarding errors should be addressed to the author.

## Acknowledgments

We thank Eve-Julie Bonetti from the Genomic Research Laboratory and Fatiha Hassene and the staff in the Staphylococcal Laboratory. We would also like to acknowledge Carolina Fankhauser and the Infection Control staff at the University of Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland.

**Financial support.** This work received financial support for MRSA research activities from the European Commission under the Life Science Health Priority of the 6th Framework Program (MOSAR network contract LSHP-CT-2007-037941 to A. L. and S. H.) and the Centre de Recherche Clinique of the University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine (to M. M. -V.).

**Potential conflicts of interest.** S. H. has received consulting fees from Roche, is a member of the speakers' bureau for bioMérieux, and is a member of the advisory board of Destiny Pharma.

All other authors: No reported conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed in the Acknowledgements section.

## References

1. Datta R, Huang SS. Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. *Clin Infect Dis* **2008**; 47:176–81.
2. Weber SG, Huang SS, Oriola S, et al. Legislative mandates for use of active surveillance cultures to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: position statement from the Joint SHEA and APIC Task Force. *Am J Infect Control* **2007**; 35:73–85.
3. Merrer J, Santoli F, Appere de Vecchi C, Tran B, De Jonghe B, Outin H. "Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2000**; 21:718–23.
4. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:922–30.
5. Vivoni AM, Santos KR, de-Oliveira MP, et al. Mupirocin for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: lessons from a decade of use at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2005**; 26:662–7.
6. Simor AE, Stuart TL, Louie L, et al. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Canadian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**; 51:3880–6.
7. Wang JT, Sheng WH, Wang JL, et al. Longitudinal analysis of chlorhexidine susceptibilities of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 62:514–7.
8. Miyazaki NH, Abreu AO, Marin VA, Rezende CA, Moraes MT, Villas Bôas MH. The presence of *qacA/B* gene in Brazilian methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2007**; 102:539–40.
9. Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA. Mupirocin resistance. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:935–41.
10. Thomas CM, Hothersall J, Willis CL, Simpson TJ. Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin. *Nat Rev Microbiol* **2010**; 8:281–9.
11. Mayer S, Boos M, Beyer A, Fluit AC, Schmitz FJ. Distribution of the antiseptic resistance genes *qacA*, *qacB* and *qacC* in 497 methicillin-resistant and -susceptible European isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 47:896–7.
12. Smith K, Gemmell CG, Hunter IS. The association between biocide tolerance and the presence or absence of *qac* genes among hospital-acquired and community-acquired MRSA isolates. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 61:78–84.
13. Batra R, Cooper BS, Whiteley C, Patel AK, Wyncoll D, Edgeworth JD. Efficacy and limitation of a chlorhexidine-based decolonization strategy in preventing transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* **2010**; 50:210–7.
14. Walker ES, Vasquez JE, Dula R, Bullock H, Sarubbi FA. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: does mupirocin remain effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* **2003**; 24:342–6.
15. Simor AE, Phillips E, McGeer A, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:178–85.



16. Robicsek A, Beaumont JL, Thomson RB Jr., Govindarajan G, Peterson LR. Topical therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: impact on infection risk. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2009**; 30:623–32.
17. Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* **2000**; 31:1380–5.
18. Vali L, Davies SE, Lai LL, Dave J, Amyes SG. Frequency of biocide resistance genes, antibiotic resistance and the effect of chlorhexidine exposure on clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 61:524–32.
19. Harbarth S, Martin Y, Rohner P, Henry N, Auckenthaler R, Pittet D. Effect of delayed infection control measures on a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* **2000**; 46:43–9.
20. Antonio M, McFerran N, Pallen MJ. Mutations affecting the Rossman fold of isoleucyl-tRNA synthetase are correlated with low-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46:438–42.
21. Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, Pittet D. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* **2006**; 119:275.e15–23.
22. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* **2008**; 299:1149–57.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 15th informational supplement M100–S15. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
24. Francois P, Pittet D, Bento M, et al. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from sterile or nonsterile clinical samples by a new molecular assay. *J Clin Microbiol* **2003**; 41:254–60.
25. de Oliveira NE, Cardozo AP, Marques Ede A, dos Santos KR, Giambiagi-deMarval M. Interpretive criteria to differentiate low- and high-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* **2007**; 56:937–9.
26. Finlay JE, Miller LA, Poupard JA. Interpretive criteria for testing susceptibility of staphylococci to mupirocin. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**; 41:1137–9.
27. Francois P, Renzi G, Pittet D, et al. A novel multiplex real-time PCR assay for rapid typing of major staphylococcal cassette chromosome *mec* elements. *J Clin Microbiol* **2004**; 42:3309–12.
28. Koessler T, Francois P, Charbonnier Y, et al. Use of oligoarrays for characterization of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* **2006**; 44:1040–8.
29. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. etiology and ecology. *Arch Intern Med* **1962**; 110:847–55.
30. Calfee DP, Salgado CD, Classen D, et al. Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**; 29(suppl 1):S62–80.
31. Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis* **2008**; 46:274–81.
32. Mongkolrattanothai K, Mankin P, Raju V, Gray B. Surveillance for mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**; 29:993–4.
33. Sheng WH, Wang JT, Lauderdale TL, Weng CM, Chen D, Chang SC. Epidemiology and susceptibilities of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan: emphasis on chlorhexidine susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2009**; 63:309–13.
34. Hurdle JG, O'Neill AJ, Chopra I. The isoleucyl-tRNA synthetase mutation V588F conferring mupirocin resistance in glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* is not associated with a significant fitness burden. *J Antimicrob Chemother* **2004**; 53:102–4.
35. Mody L, Kauffman CA, McNeil SA, Galecki AT, Bradley SF. Mupirocin-based decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:1467–74.
36. Gilpin DF, Small S, Bakkshi S, Kearney MP, Cardwell C, Tunney MM. Efficacy of a standard methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* decolonisation protocol in routine clinical practice. *J Hosp Infect* **2010**; 75:93–8.
37. Buehlmann M, Frei R, Fenner L, Dangel M, Fluckiger U, Widmer AF. Highly effective regimen for decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**; 29:510–6.
38. Kluytmans J, Harbarth S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* decolonization: "yes, we can," but will it help? *Infect Control Hosp Epidemiol* **2009**; 30:633–5.
39. Longtin Y, Sudre P, Francois P, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors for infection, and long-term follow-up. *Clin Microbiol Infect* **2009**; 15:552–9.

