



Knowing now matters.™



Intêtret du dosage de la CRP En biologie délocalisée au service des urgences

Les jeudis de Fleurus

22 Octobre 2015

Ludovic BAL, European Marketing Director POC and Connectivity



Agenda

1 Revue de littérature sur l'intérêt de la CRP en délocalisé

2 Principaux challenges de la délocalisation d'analyses

3 Situation Européenne

4 Discussion

Etat des lieux

- Incertitude diagnostique
- Démarche de prescription et mauvaises habitudes
- Coûts global excessifs



- Réduction de l'usage excessif des antibiotiques
- Lutte contre l'antibiorésistance
- Baisse des coûts des infections respiratoires



Une volonté européenne forte de changer les règles du jeu !

→ Le but de cette présentation est de colliger les principales études de cas, éléments bibliographiques et retours d'expérience de toute l'Europe.



Knowing now matters.™

Resistance antimicrobienne et POCT

Revue de la littérature et étude de cas européens.

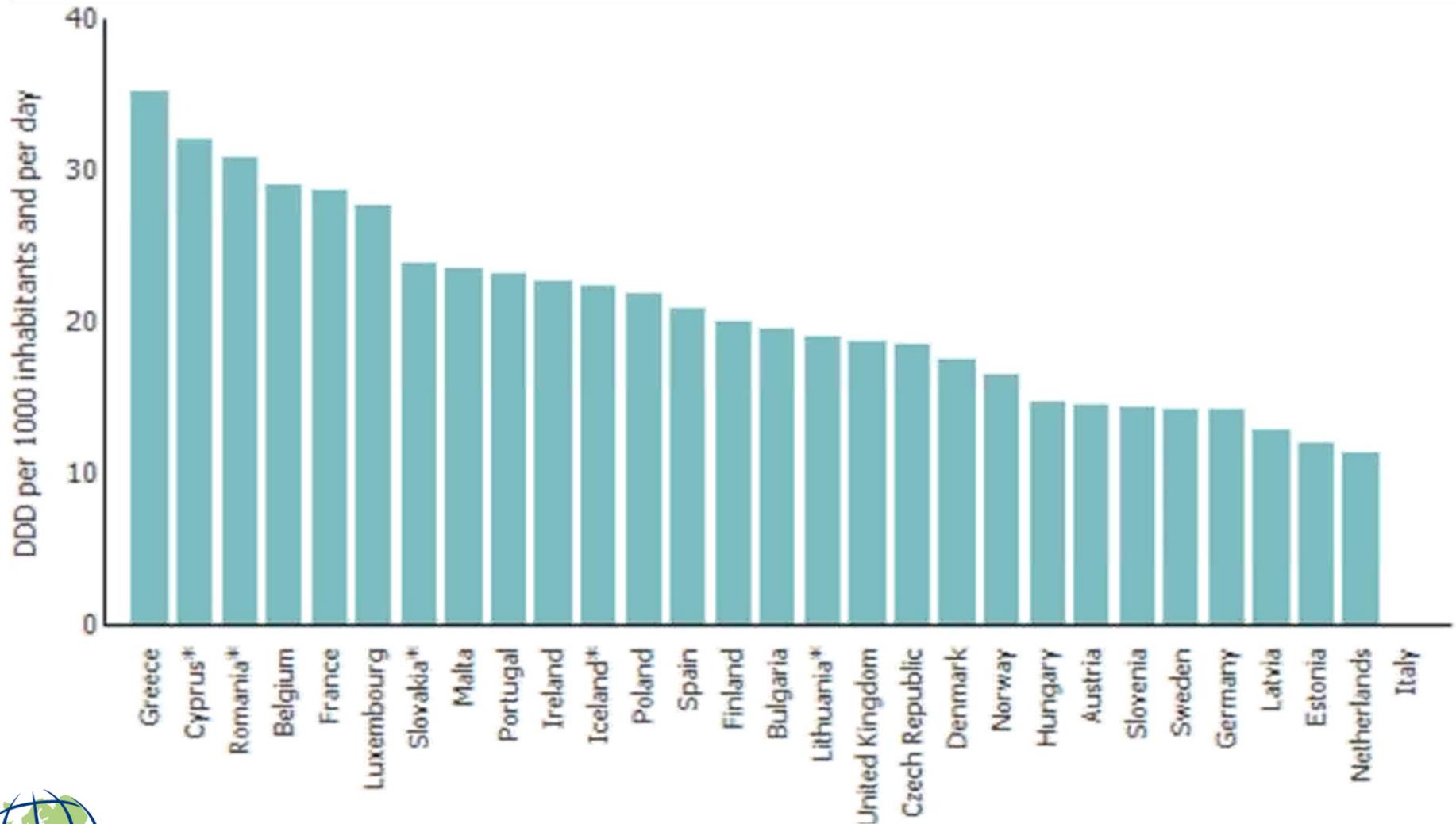
Henri Bendelac – Medical Director – Medical Affairs

Juillet 2015



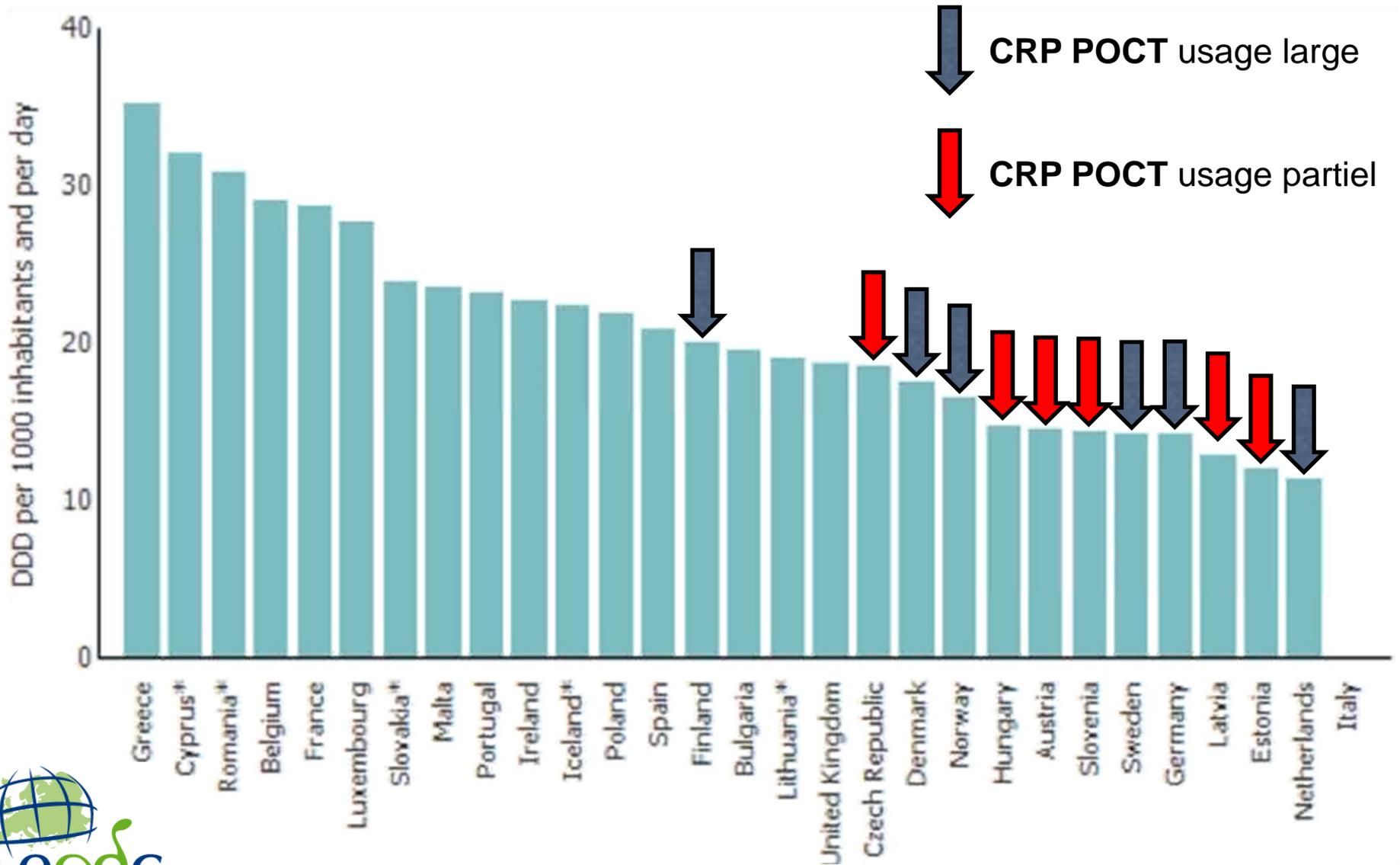
Éléments clés

Alere™ Poids de l'antibiothérapie



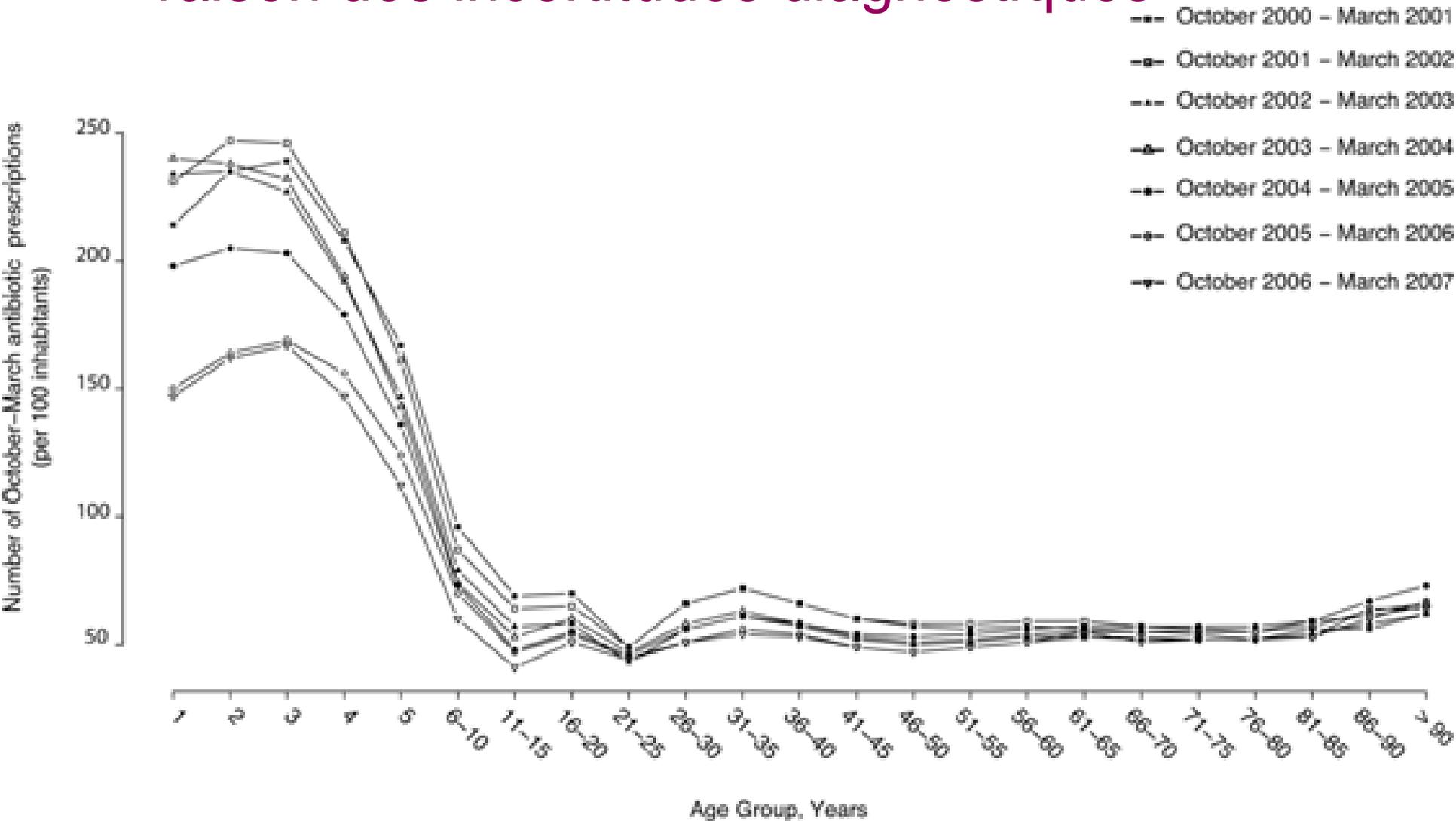
DDD, defined daily dose

Poids de l'antibiothérapie... et usage de la CRP



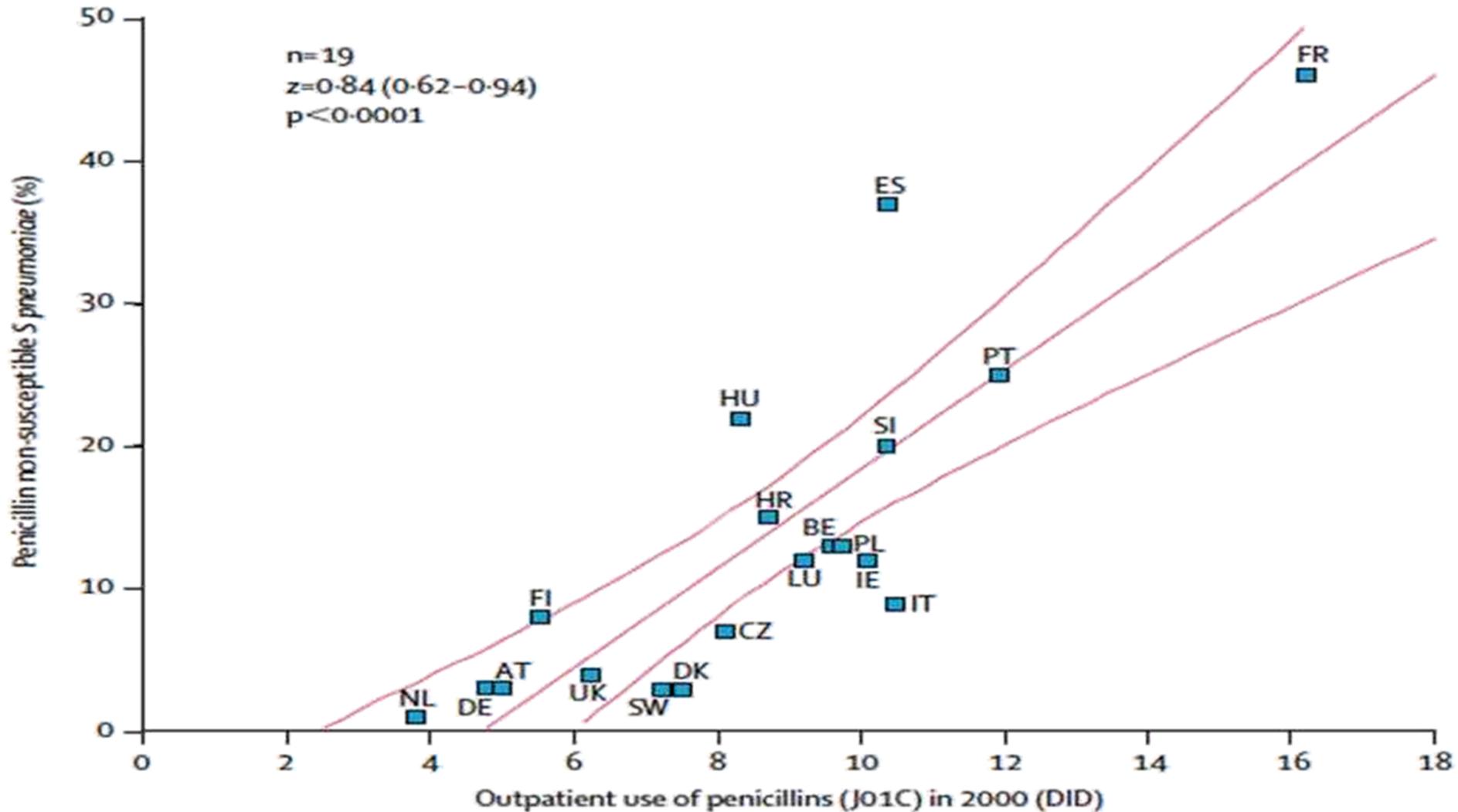


Jeunes enfants: 3 fois plus d'Antibiotiques en raison des incertitudes diagnostiques

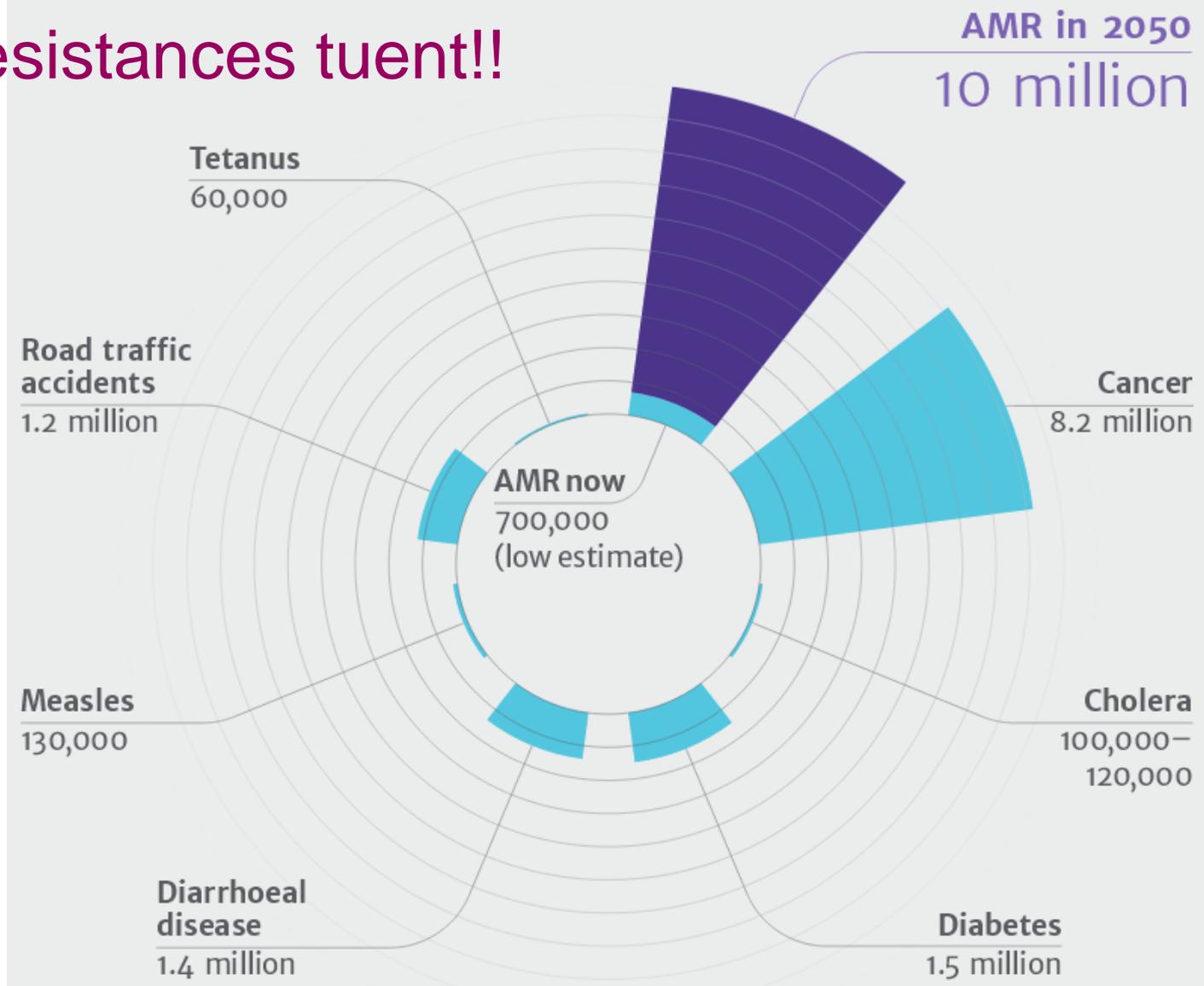




Corrélation entre usage et résistance



Les résistances tuent!!



La résistance aux antibiotiques (AMR) est un danger majeur, actuel et futur et augmente dramatiquement la mortalité et la morbidité de nombreuses infections !

Organisation Mondiale de la Santé : Un plan d'action global pour abattre l'AMR

Mai 2015 :

“La résistance aux antibiotiques s'étend sur toute la planète, compromettant notre capacité à traiter les maladies infectieuses, et minorant d'autres avancées en termes de médecine et de santé”

Le plan prévoit **5 objectifs** :

- améliorer la **vigilance** et la compréhension de la **résistance aux antibiotiques**;
- renforcer la **surveillance** et la **recherche**;
- **réduire l'incidence** des infections;
- **optimiser l'usage** des antibiotiques;
- garantir des investissements durables pour la **lutte contre la résistance aux antibiotiques**.





Principales études publiées



Aabenhus et coll 2014 : Cochrane review

Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care (Review)

Aabenhus R, Jensen JUS, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L.



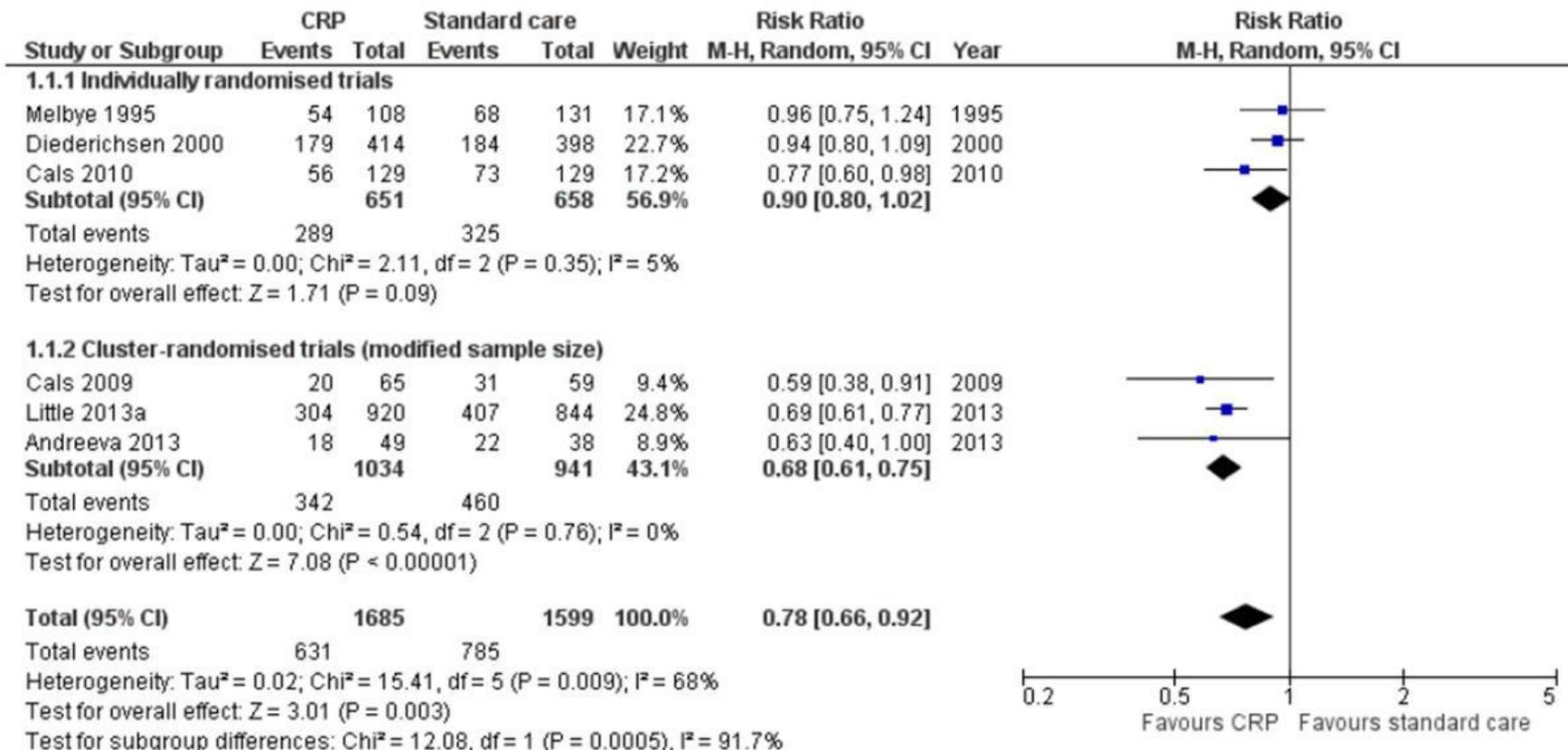
**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 11

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

Figure 4. Forest plot of comparison: I C-reactive protein - antibiotic prescribing: all trials, outcome: I.I C-reactive protein - antibiotics prescribed at index consultation. All trials (cluster-RCTs modified sample size):



Conclusion des auteurs : "La mesure au chevet de la CRP en complément de la clinique réduit potentiellement l'utilisation d'antibiotiques chez les patients atteints d'infections respiratoires aiguës (voies inférieures et supérieures) sans affecter les taux de guérison du patient ou la durée de la maladie."

CRP en délocalisé aux urgence et durée de séjour, une étude Néerlandaise 2008-2011, 1948 Enfants , Alere Afinion

Conclusion: CRP bedside testing substantially lowered the LOS of children with fever at the emergency department.

- Bedside CRP lowered the median LOS with 30 minutes from 178 minutes (interquartile range: 135 – 232 minutes) to 148 minutes (interquartile range: 108 – 201 minutes) (p-value= <0.001; 19% of total LOS).
- A reduction of 18% of the LOS remained after adjusting for other determinants of LOS

Erasmus MC
University Medical Center Rotterdam

C-Reactive Protein bedside testing in febrile children lowers length of stay at the emergency department

R.G. Nijman, MD¹, H.A. Moll, MD, PhD², Y. Vergouwe, PhD², Y.B. de Rijke, PhD², R. Oostenbrink, MD, PhD³

¹ Department of Pediatrics, Erasmus MC – Sophia children's hospital, Rotterdam, The Netherlands, ² Department of Medical Decision Making, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands, ³ Department of Clinical Chemistry, Erasmus MC, The Netherlands

Aim: To study the effect of CRP bedside testing on the length of stay (LOS) of febrile children at the emergency department.

Background

As C-reactive protein (CRP) is an important diagnostic marker for serious bacterial infections in febrile children, CRP bedside testing could accelerate the diagnostic evaluation of febrile children.

Patients and Methods

- Prospective observational study
- Pre-implementation cohort (2008), optional traditional laboratory CRP testing
- Post-implementation cohort (2009 – 2011), CRP bedside testing was introduced, Afinion™ AS100 (Axis-Shield).
- Previously healthy children with fever, aged 1 month to 16 years, emergency department of Erasmus MC – Sophia, Rotterdam, The Netherlands
- Non-ill appearing children with an upper airway infection were not eligible for CRP bedside testing.
- Multivariable linear regression and propensity score analyses were used to determine the effect of CRP bedside testing on the (log)LOS.

Results

- Pre-implementation cohort: 614 children of whom 286 (47%) had traditional laboratory CRP
- Post-implementation cohort included 1,334 children: 724 (54%) children had bedside CRP, 152 (11%) children had traditional laboratory CRP
- Table 1 shows (log)LOS for pre- and post-implementation cohorts
- Bedside CRP lowered the median LOS with 30 minutes from 178 minutes (interquartile range: 135 – 232 minutes) to 148 minutes (interquartile range: 108 – 201 minutes) (p-value= <0.001; 19% of total LOS).
- A reduction of 18% of the LOS remained after adjusting for other determinants of LOS
- Propensity score analysis showed a 13% reduction (p-value=0.006).

Contact: r.g.nijman@erasmusmc.nl

Table 1. Unadjusted and adjusted betas for (log)LOS

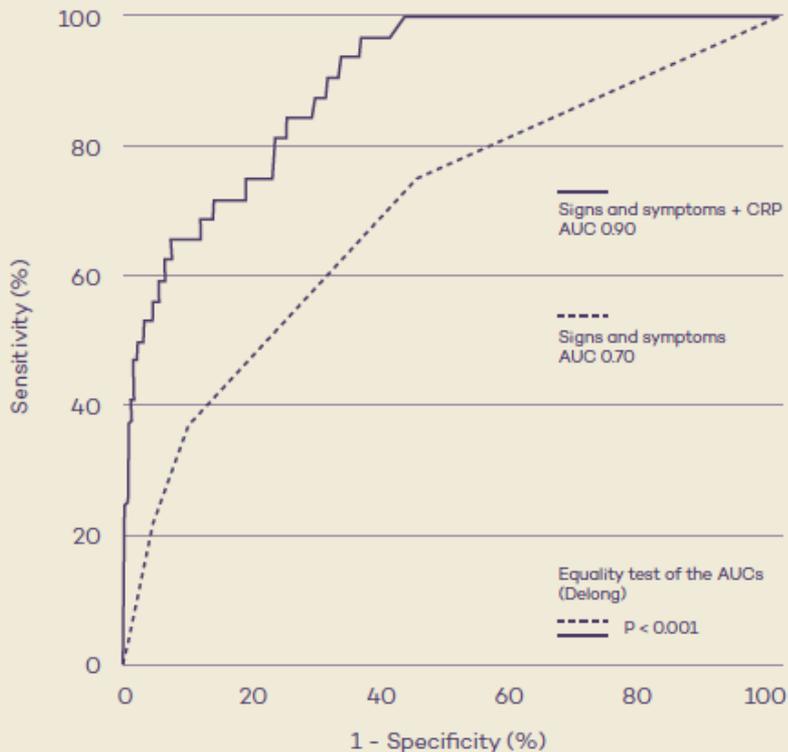
Cohort	Unadjusted beta	p-value	adjusted beta	p-value
	(se)		(se)*	
Pre-implementation, no CRP	Reference		Reference	
Pre-implementation, traditional laboratory CRP	0.59 (0.04)	<0.001	0.49 (0.04)	<0.001
Post-implementation, no CRP	0.00 (0.03)	0.95	-0.01 (0.03)	0.80
Post-implementation, traditional laboratory CRP	0.66 (0.05)	<0.001	0.52 (0.04)	<0.001
Post-implementation, bedside CRP	0.40 (0.03)	<0.001	0.31 (0.03)	<0.001
Intercept	4.58 (0.03)		4.08 (0.07)	

*betas from linear regression analysis, adjusted for signs, season at presentation, shift at presentation, presence of SBI, antibiotics prescription, hospitalization or referral to a different hospital, body temperature, and MTS urgency

Figure 1. Length of stay for different cohorts

Conclusion: CRP bedside testing substantially lowered the LOS of children with fever at the emergency department.

La Capacité discriminante de Clinique + CRP micro est > Clinique seule pour prédire les pneumonies



AUC = 0,90
vs 0,70



Research

Raymond Oppong, Mark Jit, Richard D Smith, Christopher C Butler, Hasse Melbye, Sigvard Mölsted and Joanna Coast

Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein testing to inform antibiotic prescribing decisions

Abstract

INTRODUCTION

A major challenge in managing patients with acute cough and lower respiratory tract infections (LRTI) is determining which patients will benefit from antibiotic treatment. It is often not feasible for clinicians to order microbiological and/or

viral infection (aetiology), and its prognostic value in indicating potential benefit from antibiotics.⁹⁻¹⁴ More evidence is needed about whether CRP is an effective diagnostic and prognostic tool in primary care.

The impact of POCCRP on antibiotic prescribing and patient outcomes has been



Knowing now matters.™



Principaux challenges de la Biologie Délocalisée



Principaux challenges liés à la délocalisation d'analyses

- **Qualité des analyses**
- **Respects des règles d'accréditation iso 22870**
- **Matériel réellement dédié à un usage en service de soin**
 - Maintenance limitée ou inexistante
 - Procédure de contrôle/calibration automatisée
 - Traçabilité totale : utilisateur, kits, patients, message d'erreurs...
 - Facilité d'utilisation et de formation, e-learning , user certification
 - Limitation des besoins en formation et accompagnement des équipes par le laboratoire
- **Connectivité LIS/ADT/HIS, évolutivité et flexibilité de la solution**

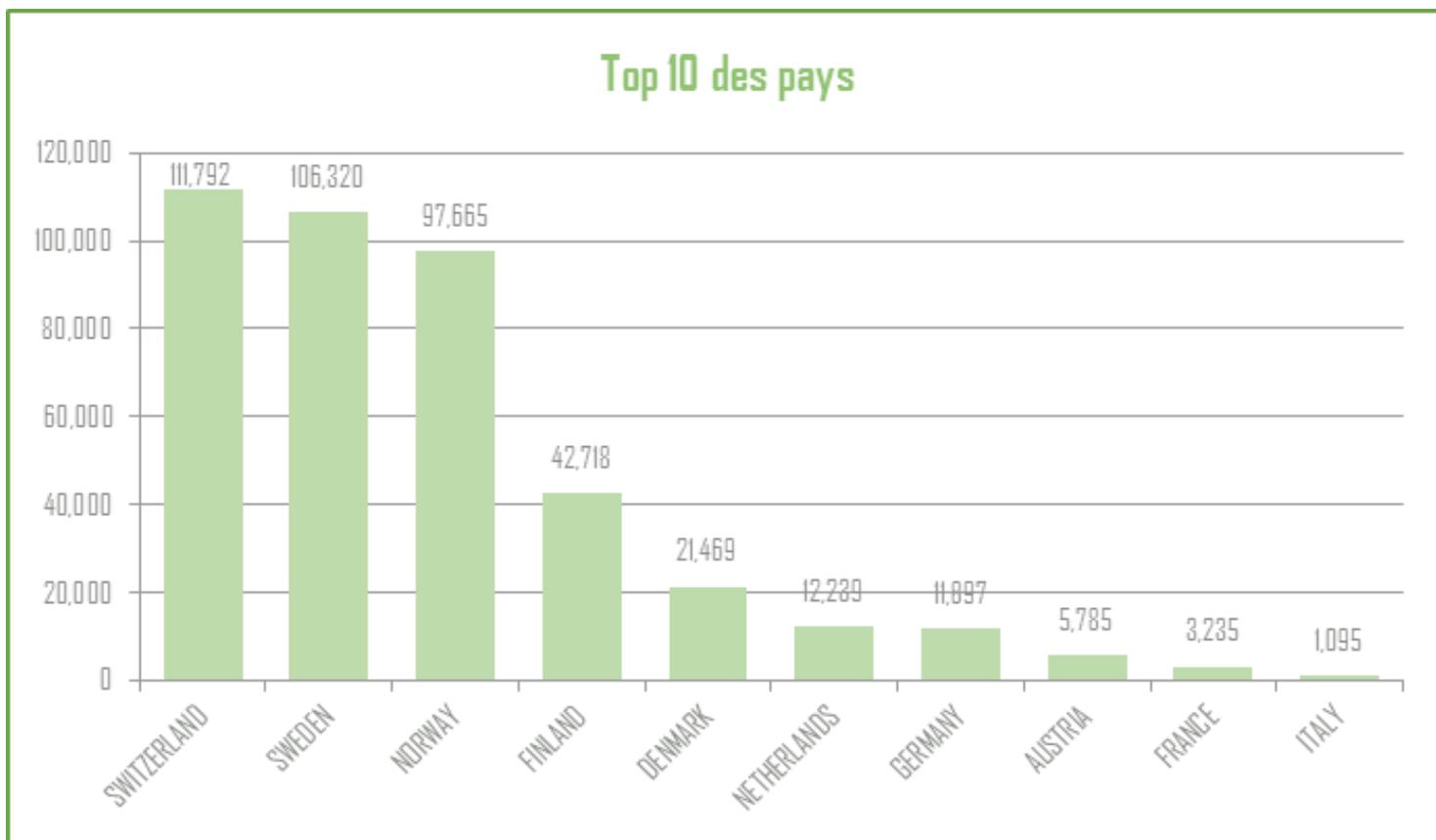
Délocalisermais sous contrôle total du Biologiste !



Alere Afinion CRP, HbA1C, Lipids, ACR

Juste deux chiffres:

- 27 300 Afinion répartis dans 59 pays (Suisse 2700, Nordics: 5000)
- En 2014 Hba1C et CRp en POCT +/- 13Millions tests vendus



Procédure en trois étapes

1



2



3



Caractéristiques principales

- Échantillon avec sang total, sérum ou plasma
- Mesure précise dans le sang total grâce à la correction automatique selon le taux d'hématocrite
- Excellente corrélation avec des méthodes de laboratoire
- Précision élevée sur la gamme de mesure totale de 5 à 200 mg/L
- Stockage de la cassette de dosage à température ambiante jusqu'à 4 semaines
- Solutions de contrôle prêtes à l'emploi avec 2 niveaux de concentration

Simple. Rapide. Fiable.

- Volume d'échantillon : 1,5 µL
- Durée du test : 4 minutes
- Résultats fiables
- Aucun étalonnage nécessaire par l'utilisateur – le code-barres inclut les données d'étalonnage propres à chaque lot





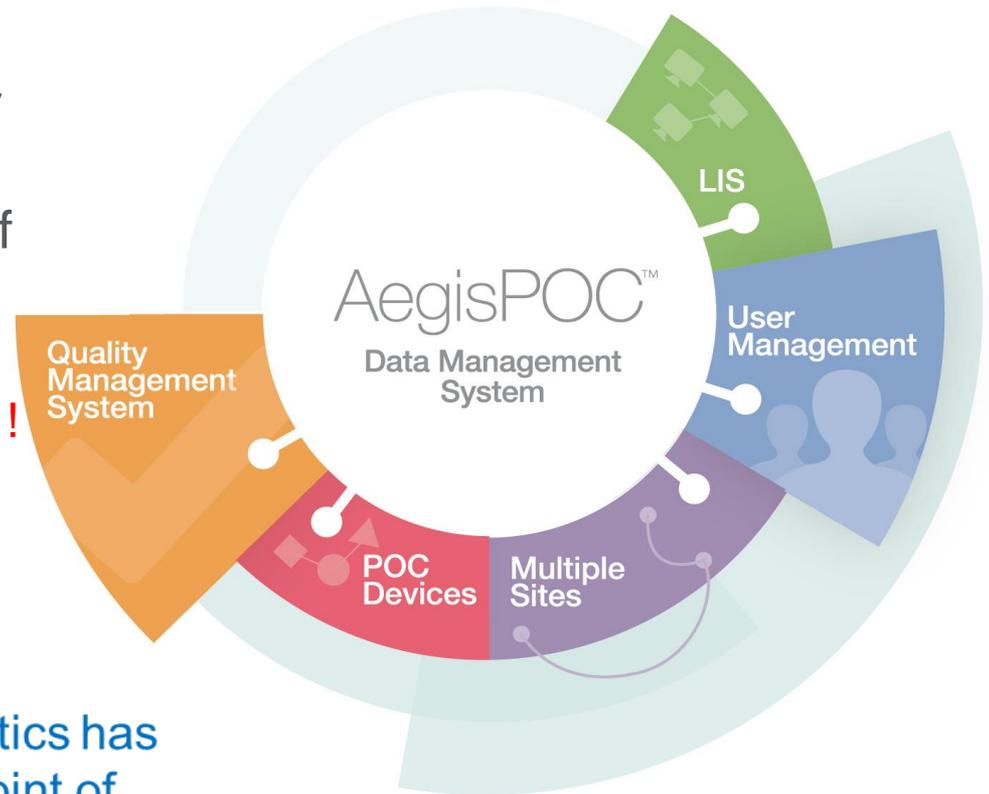
Nos solutions ouvertes de connectivité dédiées au Point of care

What if you could manage all your point of care devices remotely, reducing the workload of your staff without compromising on quality?

Re-centraliser la Biologie Délocalisée !

1st september 2015 : new partnership with Conworx

“Alere a global leader in rapid diagnostics has partnered with Conworx a specialist point of care IT provider, to accelerate the development and to increase deployment and support of point of care device connectivity across the World *





Etude belge, crp en primary care

JAN VERBAKEL May 2015

KU Leuven

Biomedical Sciences

Faculty of Medicine

Department of Public Health and Primary Care

100 Afinion placés en Flandre et 4000 CRP réalisés

SERIOUS INFECTION IN ACUTELY ILL CHILDREN IN PRIMARY CARE VALIDATING CLINICAL PREDICTION RULES AND THE ADDED VALUE OF VITAL SIGNS AND POINT-OF-CARE TESTS

We were able to confirm the analytical accuracy of the Afinion POC CRP test in comparison with an immunoturbidimetric CRP test on a Cobas c702 device in children as well as in adults. Even at high CRP concentrations, **the test demonstrated high agreement and precise measurements.** The few differences between both methods in cases with low CRP levels were not found to be clinically significant, as they would not change decisions on further treatment or testing.

All participating physicians and the principal investigators deemed the device user-friendly.



Knowing now matters.™



Initiatives et réalisations Européennes



Principales études de cas et documentation de pays européens

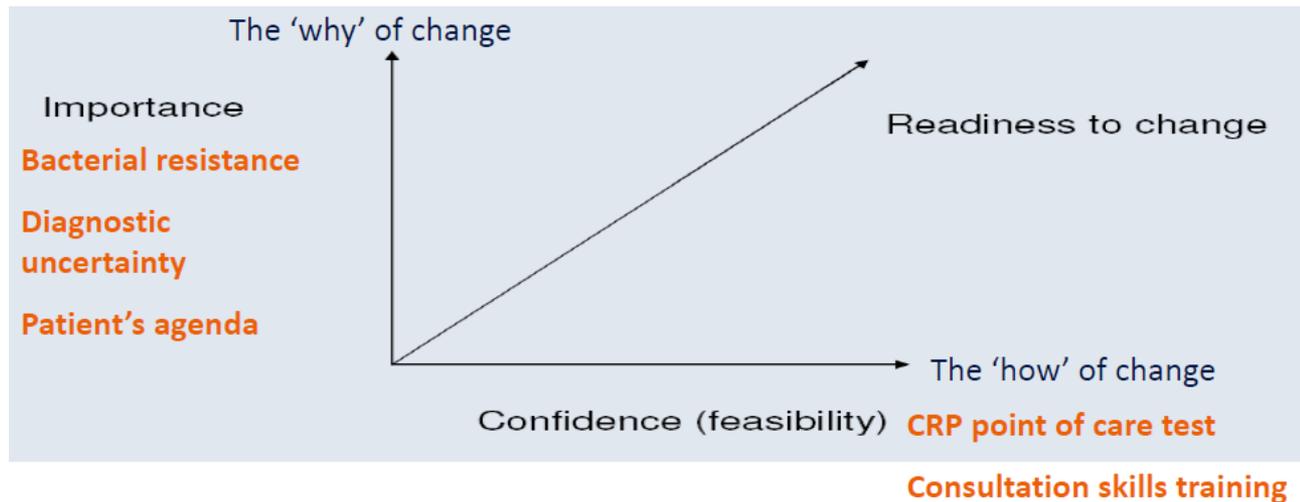
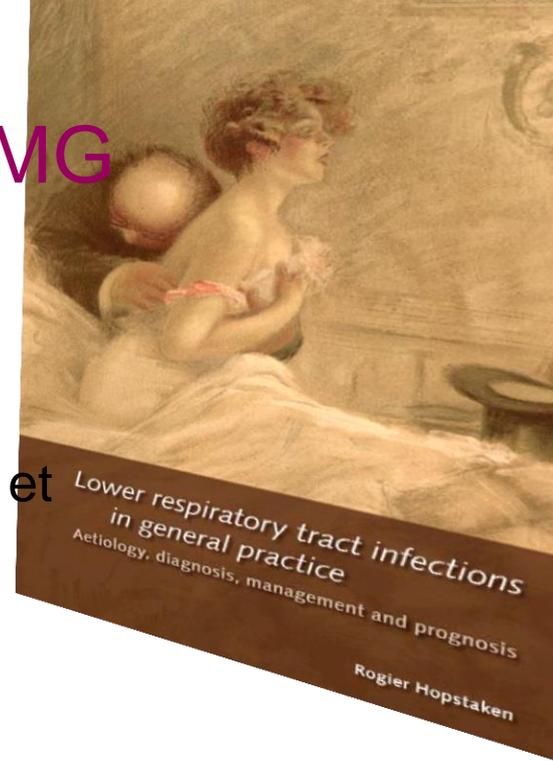


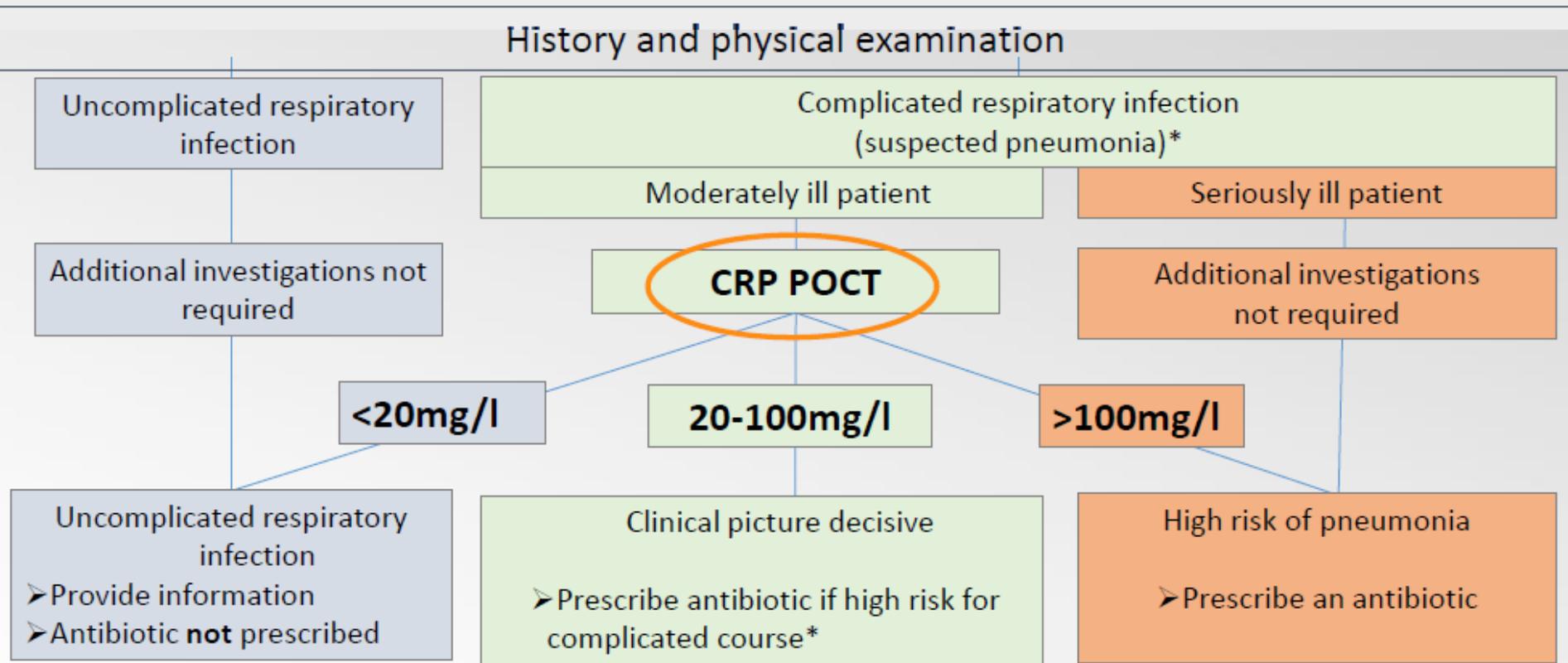
Pays-Bas



Un changement à l'initiative des MG

- L'exemple d'un **politique de santé réussie**
- Mise en lumière par les MG hollandais de l'échec du modèle classique de diagnostic "symptômes et signes" et changement des pratiques.
- Volonté de **changer les habitudes**, sous l'égide du Collège Hollandais de Médecine Générale
- **Modification des habitudes de prescription**

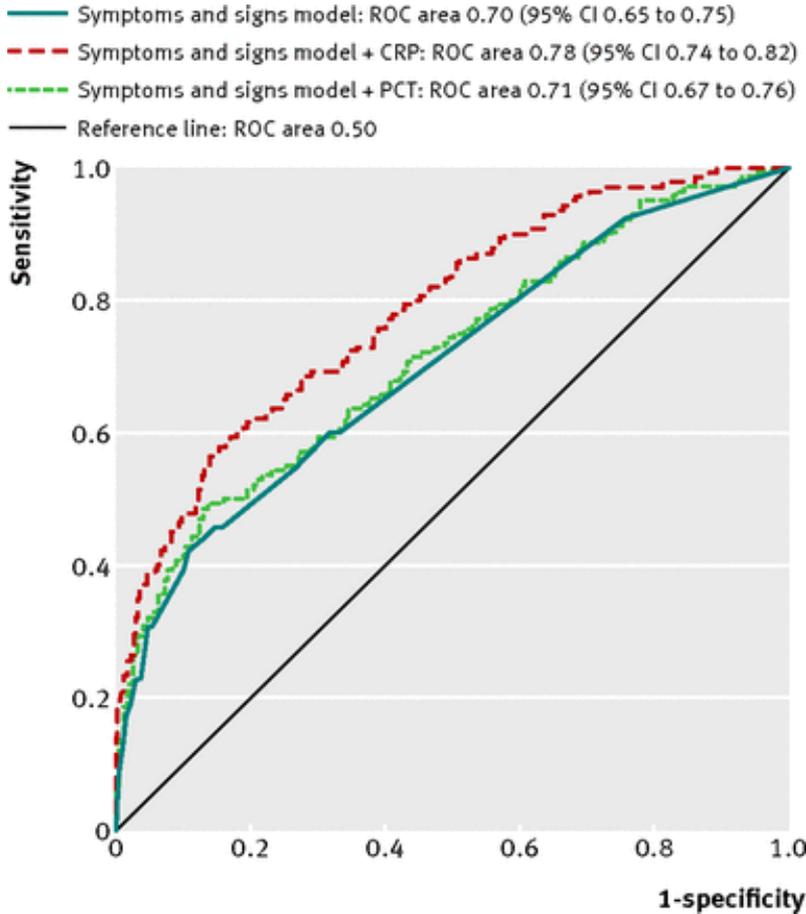




Conduite à tenir devant une infection des voies respiratoires
 Gestion d'une toux aiguë
 Collège Hollandais de Médecine Générale



... fondées sur des preuves.



Source: van Vugt et al, Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ* 2013;346:f2450

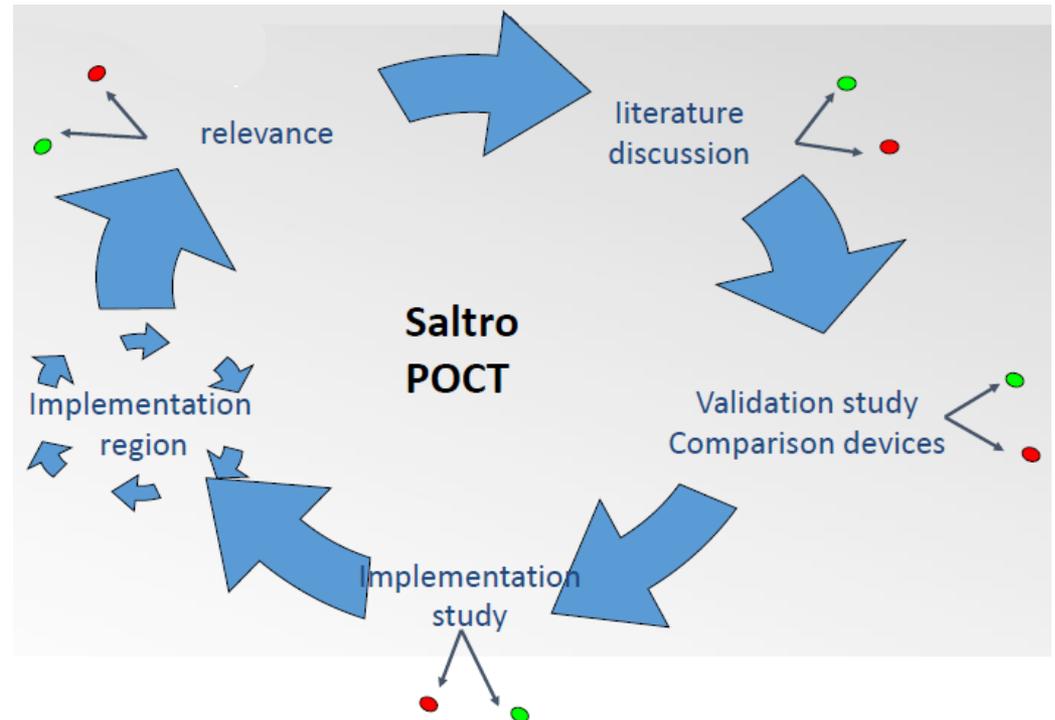
		+ Communication -	
+ CRP -	CRP + Comm.	23%	39%
	Communication	33%	68%
		Antibiotic use	

Source: Cals et al, Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374



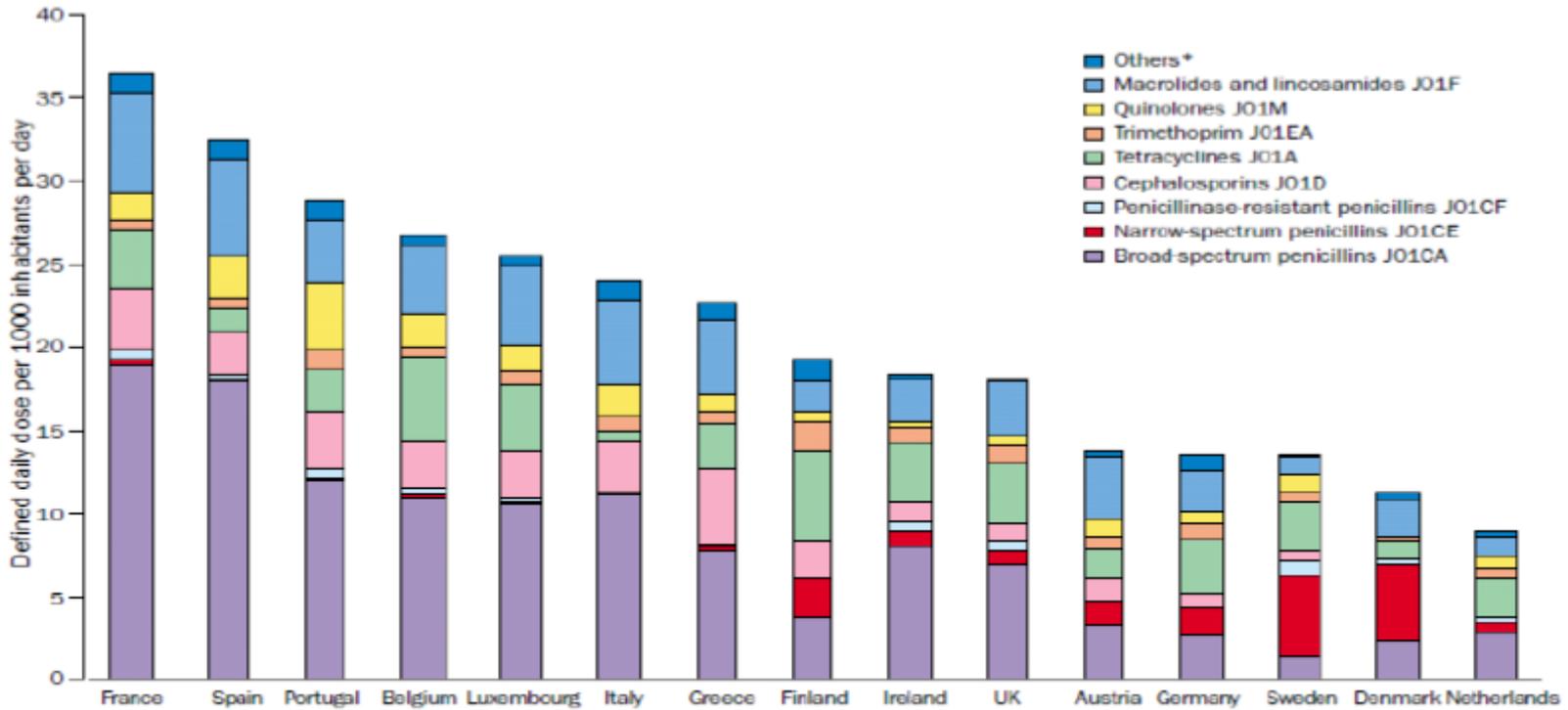
Un succès unique et extraordinaire pour un projet national !

- Un centre accrédité : Saltro
- Dans le respect des recommandations néerlandaises
- Plus de 4000 MG !!!





Des résultats fantastiques et indiscutables



Outpatient antibiotic sales in 1997-2012 and 2012-2020 in the European Union

*Includes cephalosporins, glycolones, penicillinase-resistant penicillins, amphenicols, aminoglycosides, and glycopeptides.

1997-2012

2012-2020

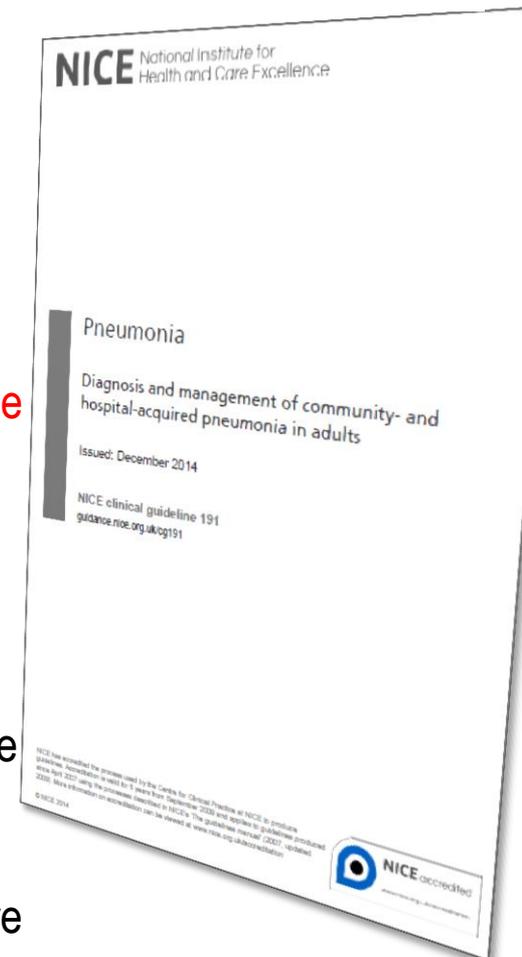
Première place européenne !



Royaume Uni

Le NHS et NICE ont émis des recommandations pour la gestion de la pneumonie acquise en ville ou à l'hôpital, suspectée ou avérée. L'efficacité du test CRP en POC est fermement établie :

- “... envisager un test au chevet de la protéine C-réactive, si, après une évaluation clinique, un diagnostic de pneumonie n'a pu être établi et que l'utilisation ou non d'antibiotiques n'est pas certaine...”
- “... Pour les patients présentant des symptômes d'infection de voies respiratoires inférieures, envisager un test CRP en POC si, après l'évaluation clinique, un diagnostic de pneumonie n'a pas été établi et qu'il n'est pas sûr que des antibiotiques doivent être prescrits. Pour aider à la prescription d'antibiotiques dans les cas sans certitude clinique de pneumonie, utilisez les résultats du test de CRP comme suit :
 - Ne pas proposer systématiquement une antibiothérapie si la valeur de CRP est inférieure à 20 mg/litre.
 - Envisager un report de la prescription antibiotique (administration à une date ultérieure si les symptômes s'aggravent) si la concentration de CRP est entre 20 mg/litres et 100 mg/litres.
 - Proposez une antibiothérapie si la concentration de CRP est supérieure à 100 mg/litre...”





Le rapport de consensus *Straight to the Point!*

- *Straight to the Point!* a été lancé en juin à Westminster
- Été présentes d'influents personnalités du Collège Royal de Médecine Générale, du Département de la Santé, de l'O'Neill Review, de la Société Pharmaceutique Royale, du Collège Royal d'Infirmierie, du Collège Impérial et nombre de représentants de la presse.
- Le nouveau député Maggie Throup, qui vient de l'industrie pharmaceutique, été présente, supportrice moteur des diagnostics in vitro et membre de la Commission Parlementaire à la Santé.
- Une invitation à été faite auprès du Parlement afin de présenter le test POC CRP aux Membres lors d'une rencontre inter-groupes parlementaires sur les Sciences de la Vie, en juillet





Le rapport de consensus *Straight to the Point!*

“

Antimicrobial resistance...
is just as important and
deadly as climate change
and international terrorism

Chief Medical Officer
Dame Sally Davies¹

« La résistance aux antibiotiques est toute aussi importante et mortelle que le réchauffement du climat ou le terrorisme international »

CHAPTER 9

RECOMMENDATIONS

Increasing evidence shows that CRP POCT is a valuable adjunct to clinical observation of signs and symptoms and the patient's history when assessing patients presenting with symptoms of RTIs in primary care. CRP POCT in primary care helps resolve diagnostic uncertainty and, therefore, helps ensure that GPs prescribe antibiotics only when necessary. In addition, CRP POCT in primary care will help inform discussions with patients about their self-management. As such, CRP POCT can make an important contribution to AMS in primary care.⁵

Ainsi, le test CRP POCT peut apporter une contribution importante à la utilisation des antibiotiques.



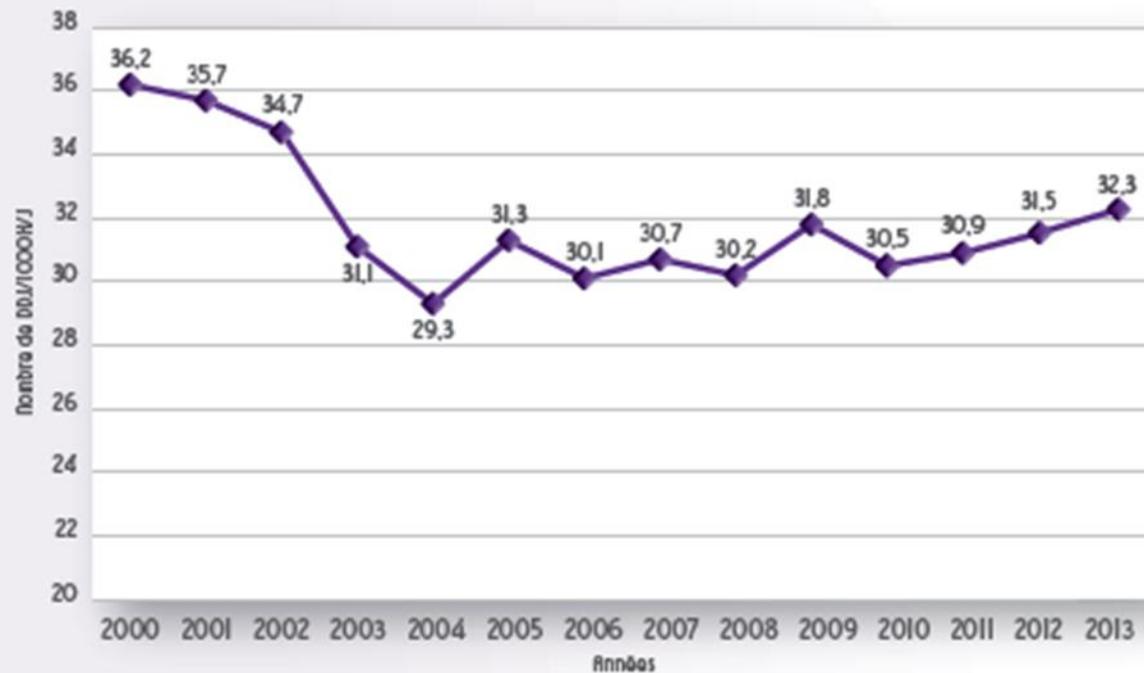
The *Straight to the Point!* Consensus report

« L'Association de Patients accueille positivement ces nouvelles découvertes, le test POC CRP est une méthode rentable qui réduit le niveau de prescription d'antibiotique. Le rapport sur ces découvertes fournira aux cliniciens des informations diagnostiques supplémentaires pour les aider à prescrire l'antibiotique efficace, particulièrement là où il y a des doutes diagnostiques et pronostiques majeurs. L'Association de Patients continuera à soutenir la mise en œuvre de ces tests, un processus de traitement qui non seulement peut faire économiser £ 56 millions par an au NHS, mais aussi réduire le nombre de prescriptions antibiotiques de 10 millions chaque année et améliorer la sécurité des patients, ce qui est une avancée positive pour notre NHS. »

Katherine Murphy chief executive of The Patients Association

France

Figure n° 1 : évolution de la consommation d'antibiotiques en France



Source : ANSM

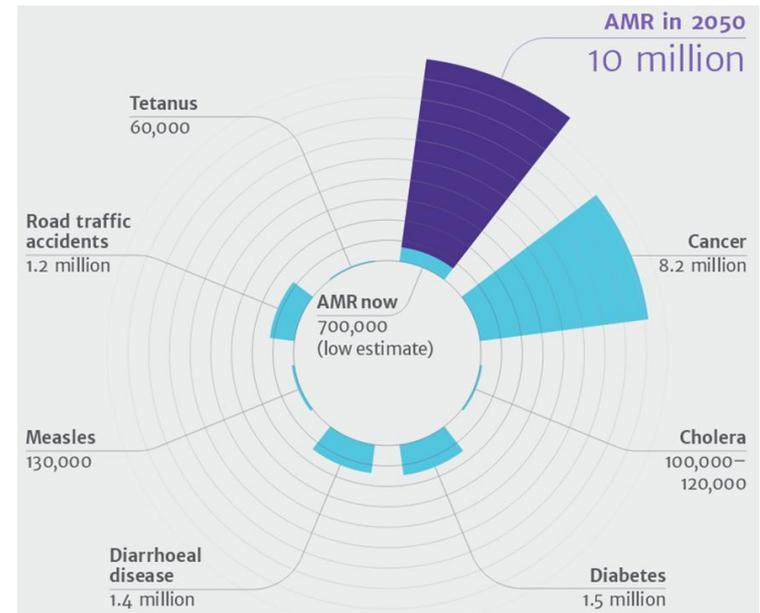
La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDI/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDI, ou posologie standard pour un adulte de 70Kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

Conclusions (1)

L'ensemble de ces éléments, tant au niveau des publications scientifiques internationales qu'à celui des expériences de terrain mises en œuvre et évaluées dans plusieurs pays d'Europe, permettent de tirer plusieurs conclusions fortes :

■ **Il y a une véritable prise de conscience en Europe et dans le monde.**

- Recommandations des sociétés savantes
- Plans d'actions nationaux dans divers pays (Royaume-Uni, pays nordiques...)
- Plan de l'Organisation Mondiale de la Santé



■ **L'incertitude diagnostique est un facteur clé des mauvaises habitudes de prescriptions et de la surconsommation des antibiotiques**

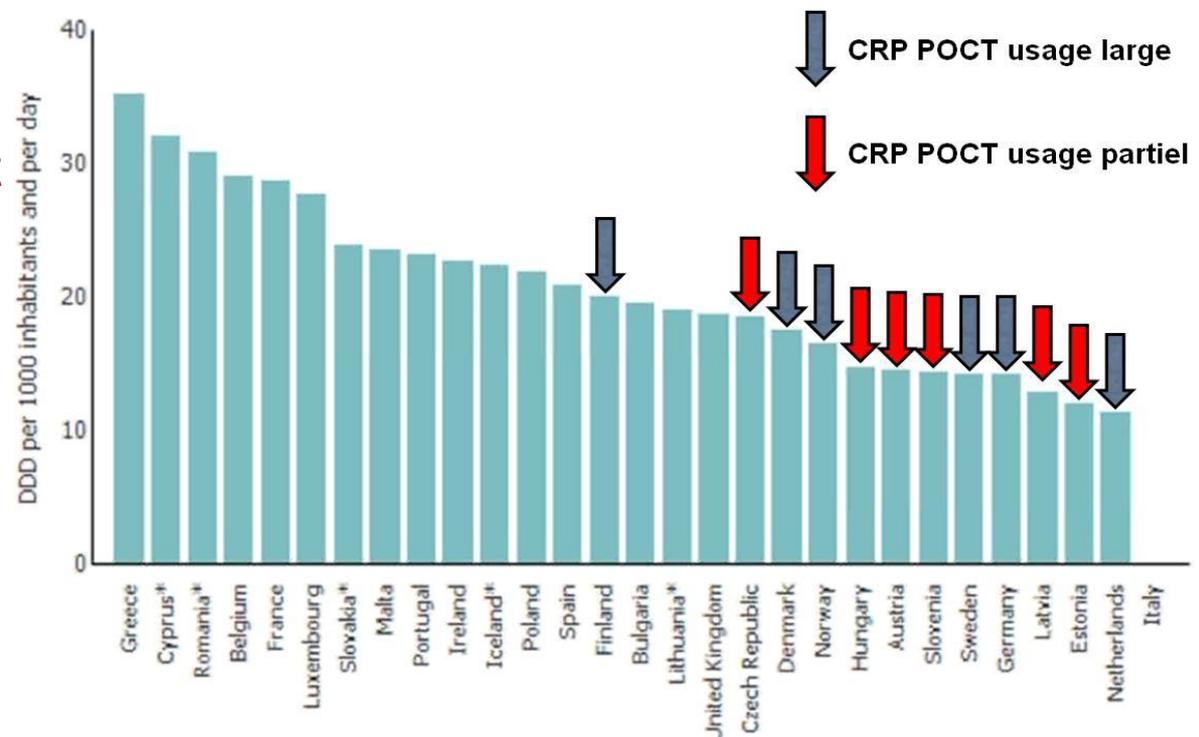
« Face à un patient fébrile ou présentant d'autres symptômes évoquant une pathologie infectieuse, et même si la clinique oriente souvent vers une origine virale, les médecins gardent souvent un doute et par (fausse) prudence prescrivent un antibiotique. » (Pr Cohen)

Alere Conclusions (2)

■ L'intérêt et l'efficacité tant clinique que méthodologique de la mesure de la CRP en POC fait l'unanimité en Europe.

- Recommandations NICE au Royaume Uni, fondées sur des preuves
- Recommandations du Collège Hollandais de Médecine Générale
- Projet européen Happy AUDIT en Espagne
- Initiative sénatoriale en France
- etc...

■ La mesure de la CRP avec des tests rapides s'est imposé quel que soit l'organisation du système de santé (Urgences, MG, « primary care » ...) dans divers pays européens.





Merci !

Ludovic.bal@alere.com

+33608338935