

Bonne pratique de prescription des antibiotiques en réanimation

G. Mourembles, D. Gruson
Réanimation Bordeaux

- TATFAR :Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance
- GB : Antibiotic Action Petition
- Scandinavie-EU : Combating Antimicrobial Resistance : Time for Joint Action
- France (2011) Alliance ACdeBMR
- Aucune prescription n'est sans risque -Toute prescription d'ATB joue un rôle sur la résistance
- 25 000 DC / an infection à BMR

Absence de conflit d'intérêt
personnel

Le juste usage = bien (et moins) prescrire

- Diagnostic bien fondé avant tout
- Prélèvements adéquats
- Quatre phases :
 - Empirique : site de l'infection, rares associations, écologie locale, ne pas privilégier les « nouveaux ATB »
 - Thérapeutique :
 - Antibiogramme : lecture interprétative, bactériologiste
 - CMI - dose ATB adéquate
 - Dé escalade +++ ou arrêt
 - Surveillance de la consommation des ATB
 - Pratique à évaluer : humilité

SARM
SERM

ne pas jeter les vieux aux orties...

SARM

- Pose-t-il encore problème ? consommation du LNZ ??
- 100% Glycopeptide – S ; Gentamycine - S > 90% ;
Quinolone - S 5%
 - *JL Trouillet et al 2013; D Trystram et al 2013*
- Vancomycin creep, mais facteur confondant de virulence
- Site de l'infection - CMI > 1-2 mg/L
 - *O. Gash et al 2011; T Lodise et al 2008; A Soriano 2008; PA Moise-Broder et al 2007; LK Hidayat et al 2006; G Sakoulas et al 2004; BP Howden et al 2004*
- CA-SFM : seuil [vanco] = 2 mg/L

Le laboratoire doit fournir
la **CMI de la vancomycine**

Vancomycine

- 55 ans de service ; pas de *résistance* en pratique clinique à Bordeaux
- Bactéricidie compliquée; diffusion tissulaire lente (40 -51% poumon); AUC/cmi > 350; néphrotoxicité; dosages sanguins (15 – 20 - 25 mg/L)
 - *SJ van Hal et al AAC 2013*
- $AUC = [\text{vanco en mg 24h}] / \{[(CL_{CR} \times 0,79 + 15.4) \times 0.06]\}$
- Dose en mg/min SE = $C_{ss} \times C_{CrCl} \times 0,65$
 - *SJ Vandecasteele et al JAC 2013; EA Neuner et al Chest 2010; NE Holmes et al AAC 2013 ; E Ampe et al International J AA 2013*
- Dose de charge ≥ 20 mg/Kg *voire plus* suivie d'une 30 mg/Kg/j (en discontinu ou continu)
 - *JA Roberts et al 2011; C Liu et al 2011; M Wysocki et al 2001*

Réanimateurs vs SARM hospitalier

- Bactériémie « simple » et ILC
 - Ôter la VVC; 14 j de Vanco ou Daptomycine
 - *C Liu et al 2011; VG Fowler et al 1998; DC Dugdale et al 1990*
- Endocardite droite
- Endocardite gauche

Linezolid (Zyvoxid®)

- Bactériostatique; PD *meilleure* en SE; bonne diffusion; forme orale; toxicité; résistance acquise+++;
- Coût 1j = 130€HT
 - *M Sanchez-Garcia et al 2010; C Adembri et al 2008; C Jacqueline et al 2002*
- PAVM (I) : critiques des analyses post hoc
 - *E Rubinstein et al 2001; RG Wunderink et al 2003; RG Wunderink et al 2003*
- PAVM (II) : Etude ZEPHyR
 - *RG Wunderink et al 2012*

CID 2012

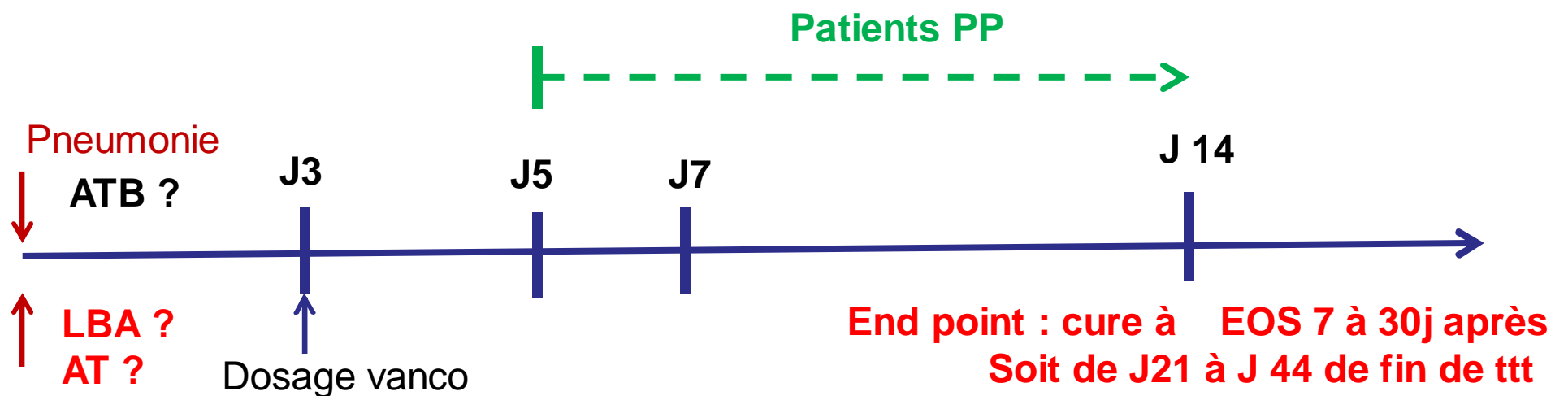
- Pneumonie nosocomiale SARM ; CMI centralisée
- LNZ vs dose optimisée de vanco 15 mg/Kg/12h 7 à 14 j
- **Dose de charge** ? Dosage vanco selon « **local** protocol »
- “In mixed infection, patients were discontinued from the study if the investigator felt that the Gram-negative bacterium was the predominant pathogen ». **comment** ?
- Clinical reponse à fin de ttt (EOT « within 5 j)) ; clinical réponse à la fin de l'étude : EOS = **7 à 30** j après la fin du ttt
- ITT (inclus et au moins 1 dose) ; MITT (ITT avec SARM)
- PP (MITT ayant reçu au moins **5** j de ttt)
- End point = PP en **EOS**
- Non infériorité 10 %

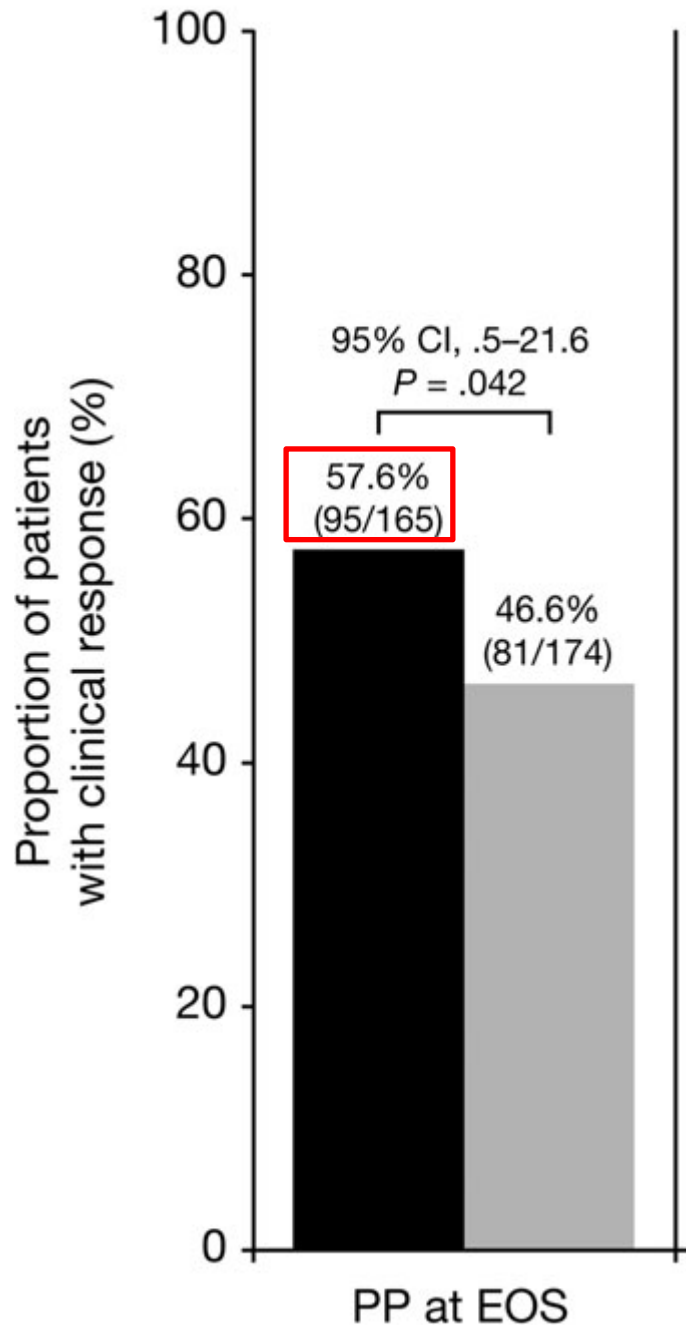
mITT population (n = 224)
 Excluded (n = 373)
 • MRSA not proven on culture (n = 373)

mITT population (n = 224)
 Excluded (n = 363)
 • MRSA not proven on culture (n = 363)

PP population (n = 172)
 Excluded (n = 52)^a
 • No response recorded by investigator at EOS (n = 24)
 • No response recorded by investigator at EOT (n = 19)
 • Outside of EOS window (n = 17)
 • Lack of dosing compliance (n = 17)
 • Received prohibited prior antibiotics (n = 14)
 • Did not have signs/symptoms (n = 6)
 • Received unblinded treatment (n = 5)
 • Did not meet pneumonia criteria (n = 1)
 • No baseline chest x-ray findings (n = 1)

PP population (n = 176)
 Excluded (n = 48)^a
 • No response recorded by investigator at EOS (n = 15)
 • Lack of dosing compliance (n = 15)
 • Outside of EOS window (n = 13)
 • Did not have signs/symptoms (n = 9)
 • Received prohibited prior antibiotics (n = 7)
 • No response recorded by investigator at EOT (n = 6)
 • Received unblinded treatment (n = 6)
 • Did not meet pneumonia criteria (n = 2)
 • Outside of EOT window (n = 1)





≠ de 11%

Résultat négatif en ajoutant 1 pt
95 / 165 ? = 7 pts perdus ?

Qui sont les patients PP ?

+ 12 pts diabétiques

+ 17 pts insuff rénaux

+ 9 pts cardiaques

+ 15 pts sous ventilation mécanique

+ 13 pts avec PAVM

Deux fois + de septicémie associée

CPIS + élevé

Dosage VAN à **J3** = 12 mg/L avec 72 pts < 10 mg/L (41%) idem à **J6** ; **non obtenu : 21%**

Aminosides ?

La moyenne de l'EOS ??

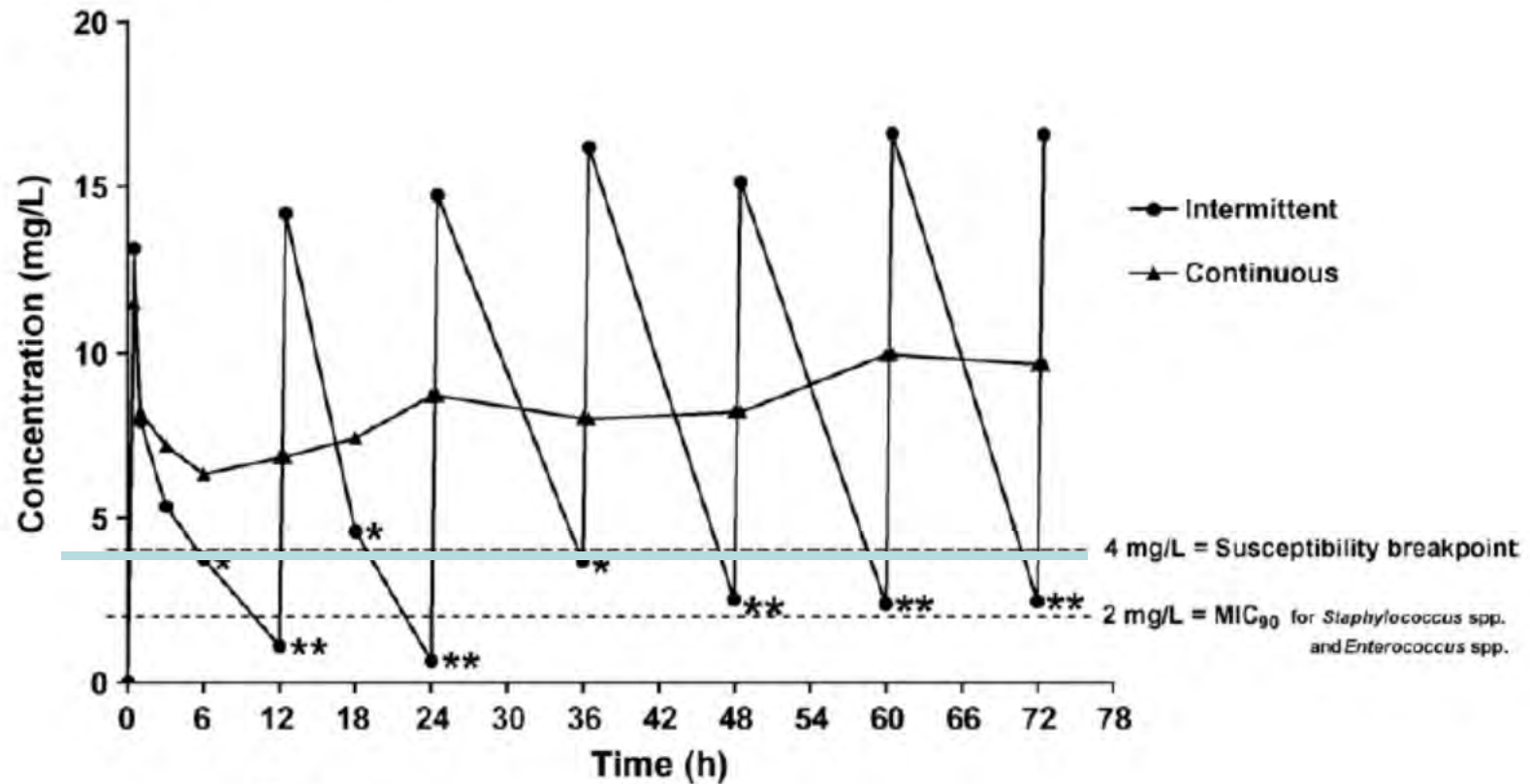
Durée de ttt < pour le groupe VAN < 10j

Effet centre prouvé 58 patients

AUC ₀₋₂₄ /MIC ^a	C _{min,ss} (mg/L)	MIC (μg/mL)	Clinical response ^b
96.16	2.19 ± 0.99	2	+
216.82	11.40 ± 2.40	2	-
31.66	5.34 ± 0.14	2	-
100.55	3.78 ± 1.74	2	+
46.80	3.37 ± 0.60	2	+
113.60	7.59 ± 1.73	2	+
67.68	1.20 ± 0.26	2	-
100.58	9.00 ± 4.61	2	+

H. Dong et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 38 (2011) 296–300

PK/PD de Linezolid n'est pas aussi évident
AUC / CMI > 100



*p < 0.05 **p < 0.01

LNZ reste une bonne
alternative

A mon humble avis...

Sous Prétextes

- de moindre toxicité rénale,
- de PK/PD compliquée de vancomycine
- de pénétration pulmonaire meilleure
- ...

Sans s'assurer du PK/PD de Linezolide

En « croyant » sa supériorité dans les PAVM

Sans se soucier du sur-coût

5% de résistance des SARM ou SERM en 10 ans

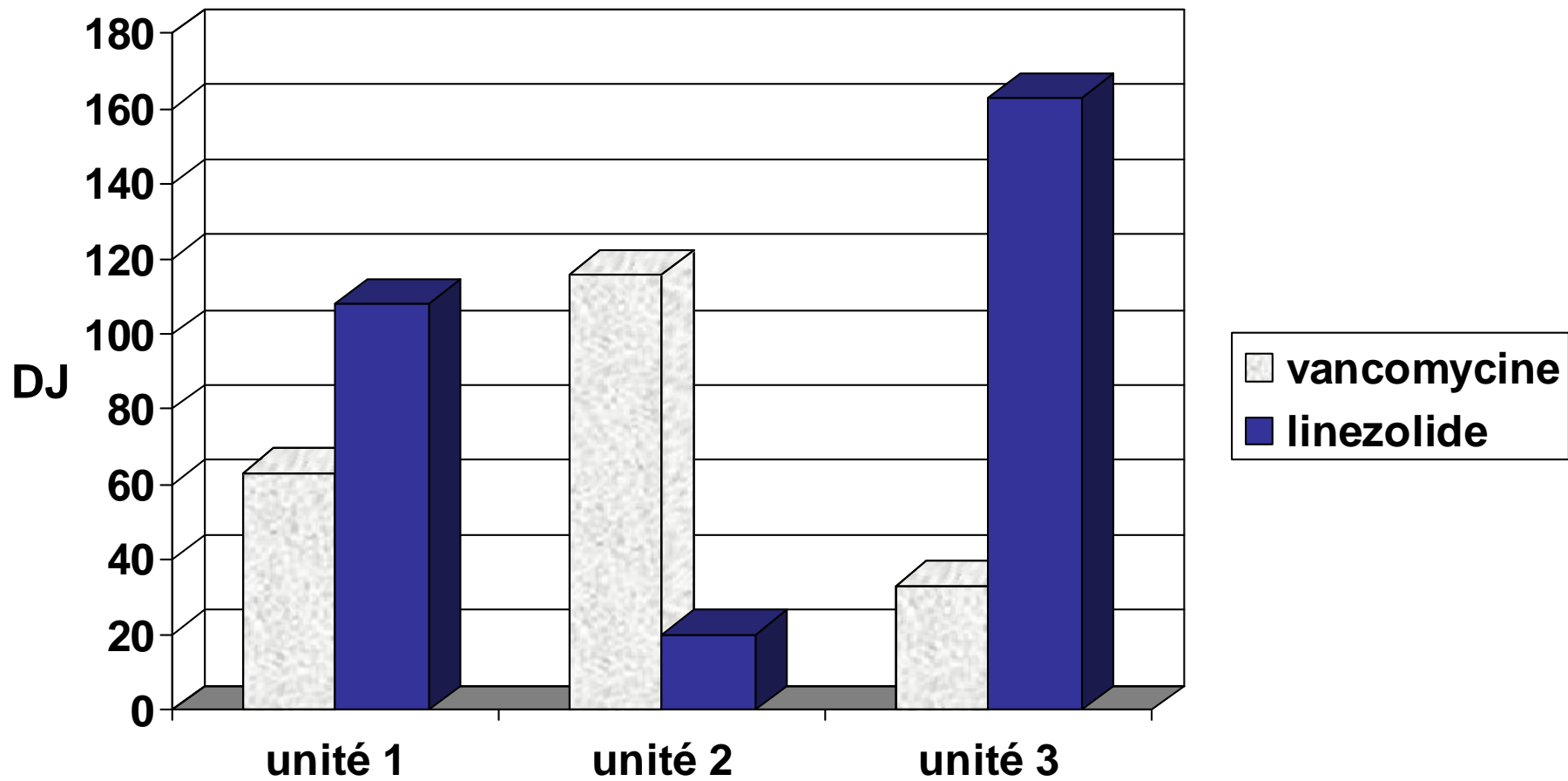
Vancomycine 50 ans : une insolente bonne santé !!



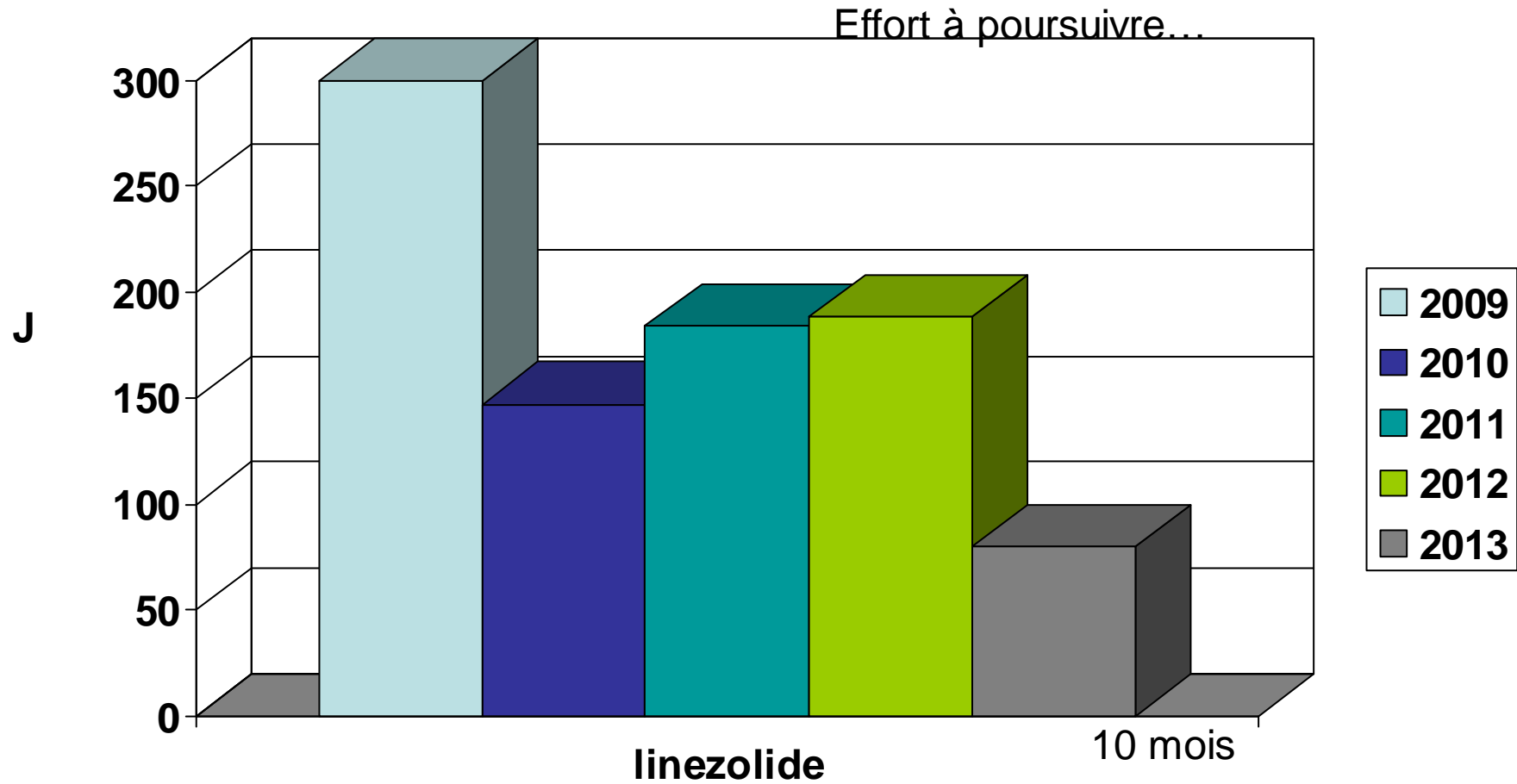
Pas d'anti-SARM idéal

Consommation (DJ / 1000journées) (6 mois 2012)

Pas égaux face au SARM ??



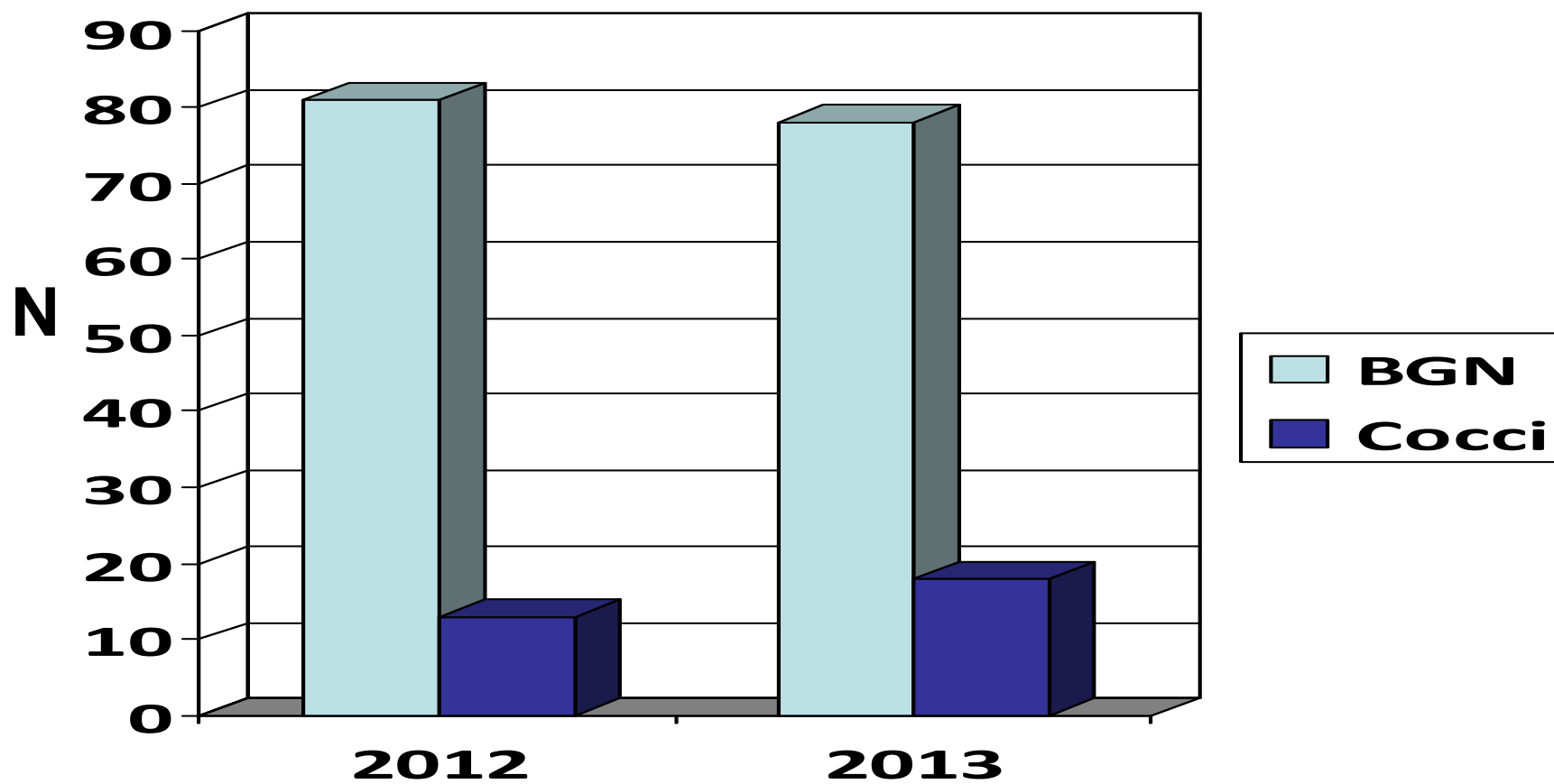
Consommation en journées ttt



Règles

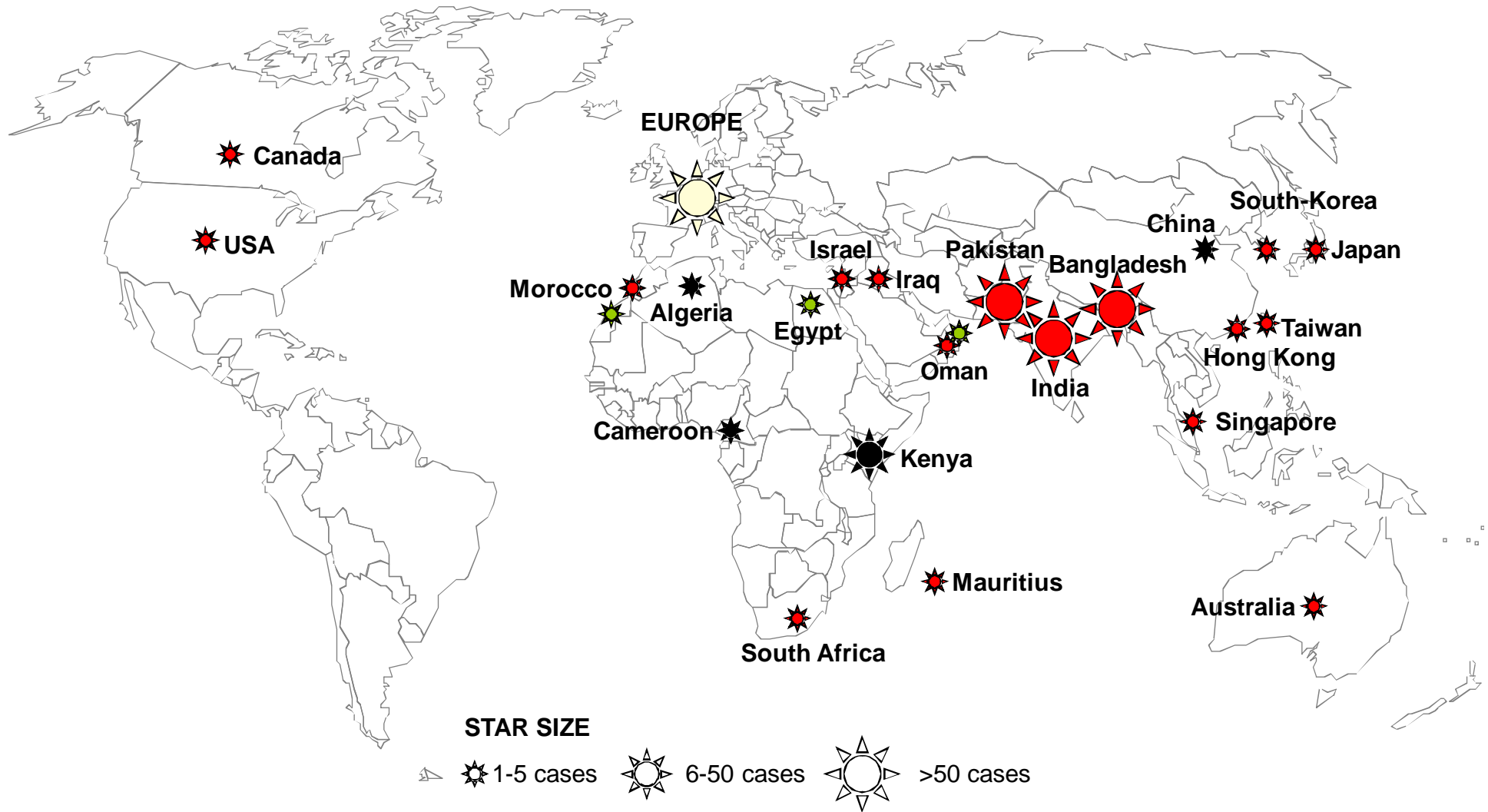
- Quatre phases :
 - Empirique : écologie locale :
 - en 10 mois : 3 SARM, 2 SERM (infections à l'admission)
 - 1 colo acquise SARM en réa
 - Thérapeutique :
 - Antibiogramme S
 - CMI 3 CMI > 1 mg/L obtenues à J5
 - Concentration vanco moyenne = 18 mg/L
 - Dé escalade +++ ou arrêt Possible le plus souvent
 - Consommation des antibiotiques :
 - 80 journées de ttt LNZ : ttt empiriques +++
 - 160 journées de ttt Vanco ?? (Patients hémato)
 - Pratique à évaluer : « humble confrontation »
 - mieux cibler...

Ecologie infections acquises (N bactéries)

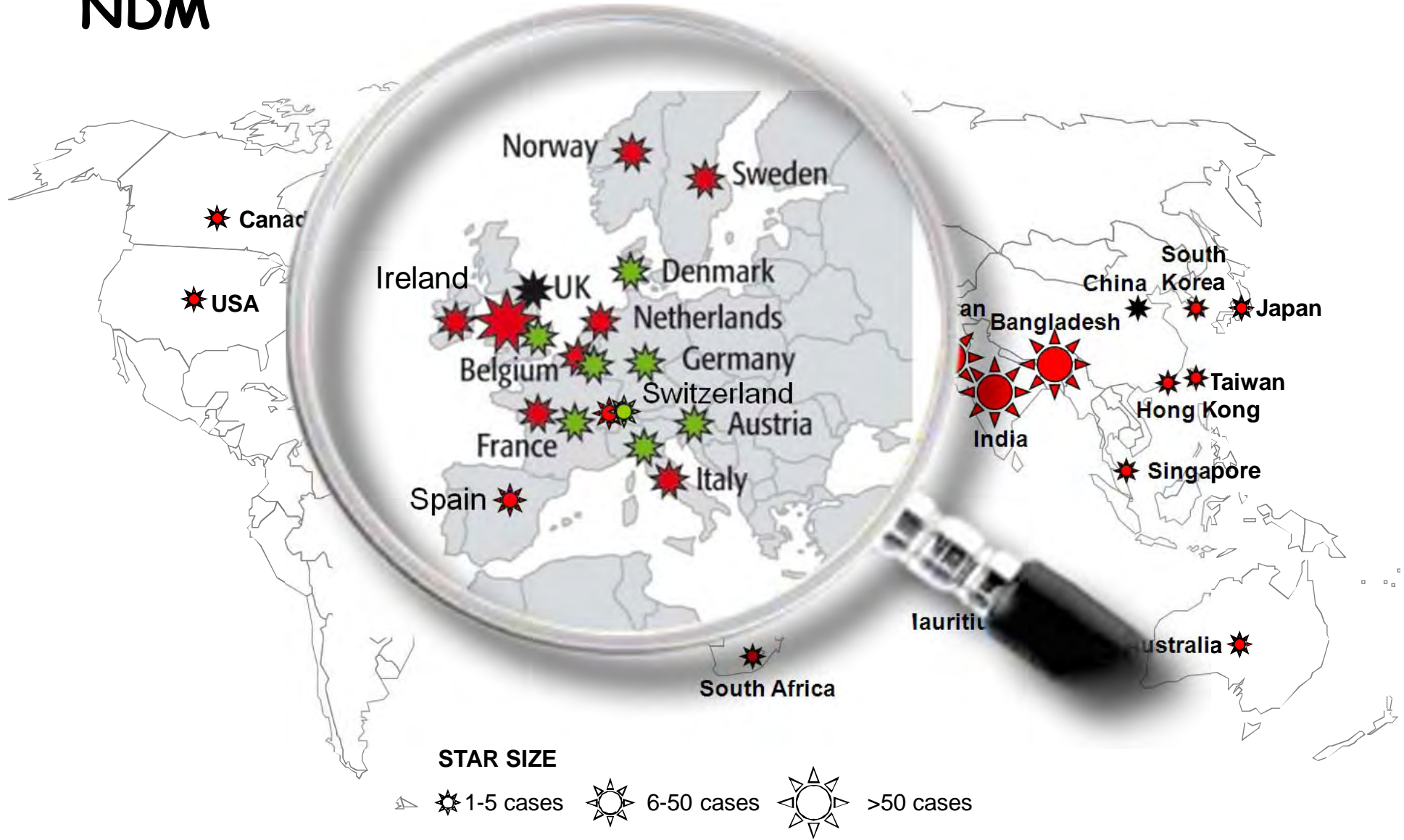


Bacilles Gram négatif

NDM: New Delhi Metallo-carbapénémases



NDM



Bonne pratique de prescription
des antibiotiques

**Préserver les
Carbapénèmes**

Comment ?

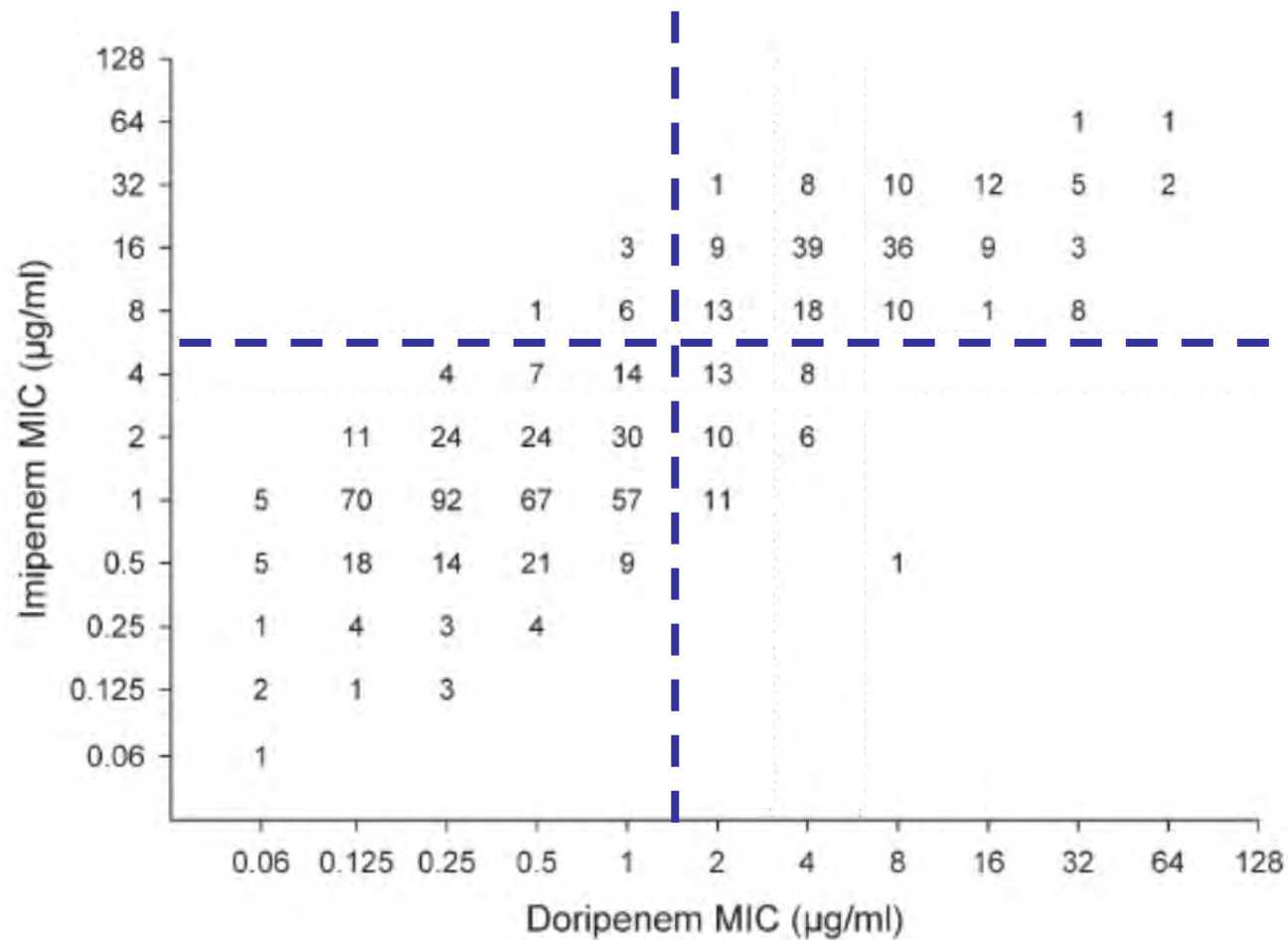
Pseudomonas aeruginosa : demander les CMI

Antibiotiques	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)	
		S	R
Ticarcilline	75 µg	≤ 16	> 16
Ticarcilline/ac. clavulanique	75/10 µg	≤ 16/2	> 16/2
Pipéracilline	75 µg	≤ 16	> 16
Pipéracilline/tazobactam	75/10 µg	≤ 16/4	> 16/4
Imipénème	10 µg	≤ 4	> 8
Méropénème	10 µg	≤ 2	> 8
Doripénème	10 µg	≤ 1	> 4
Aztréonam	30 µg	≤ 1	> 16
Ceftazidime	30 µg	≤ 8	> 8
Céfépime	30 µg	≤ 8	> 8
Cefpirome	30 µg	≤ 8	> 8

CASFM 2012

Pseudomonas aeruginosa

- Arrêtons d'idéaliser
- Doripenème est **systematiquement** cliniquement supérieure ? écologie ?
- Traitement d'une durée courte « à la carte »
- Connaître les CMI surtout si IMP-R
- Utilisation possible des β -lactamines en perfusion continue **si** CMI élevée
- Dé escalade
- Se permettre une association empirique avec aminoside
- Eviter les fluoroquinolones



739 souches de *P. aeruginosa* (**14 hôpitaux US 2010**)
 186 (**25%**) souches résistantes aux 2
 494 (**67%**) souches sensibles aux 2
 10 (**1,3%**) souches DOR-S et IMP-R
 49 (**7%**) souches sont DOR-R et IMP-S
 (31 (5%) souches sont DOR-R et MEM-S)

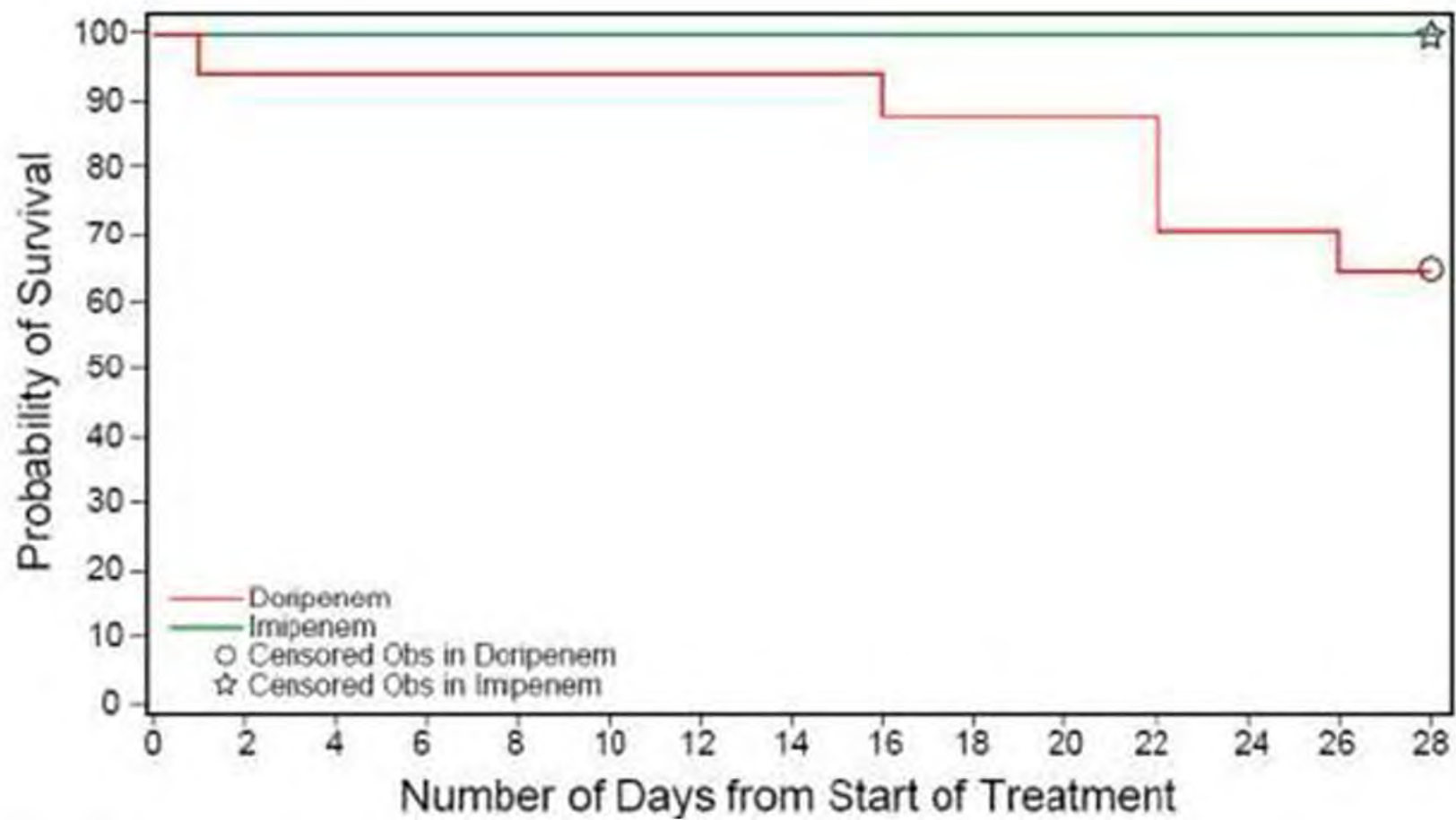
M. Hagihara et al 2012

RESEARCH

Open Access

A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia

Marin H Kollef^{1*}, Jean Chastre², Marc Clavel³, Marcos I Restrepo⁴, Bart Michiels⁵, Koné Kaniga⁶, Iolanda Cirillo⁶, Holly Kimko⁶ and Rebecca Redman⁶



FDA Statement

Safety Announcement

[01-05-2012]

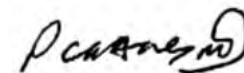
Healthcare professionals should be aware that Doribax is not approved to treat any type of pneumonia, nor is it approved for doses greater than 500 mg every eight hours.

Dear Healthcare Professional:

Janssen Pharmaceuticals, Inc. wishes to inform you of a prospective, randomized, double-blind, double-dummy, multicenter Phase 3 study of an investigational use of DORIBAX® (doripenem) in ventilator-associated pneumonia (VAP) that was prematurely terminated when interim analyses of data from 274 of the planned 524 subjects showed a **numerically higher mortality rate and a numerically lower clinical cure rate among subjects treated with a fixed 7-day course of 1 gram q8h DORIBAX® compared with those treated with a fixed 10-day course of imipenem-cilastatin.**

DORIBAX® is not approved for nosocomial pneumonia, including VAP, nor is it approved for this dose and dosing regimen. DORIBAX® is approved for the treatment of adults with complicated Intra-Abdominal Infections (cIAI) and complicated Urinary Tract Infections (cUTI), including pyelonephritis.

Sincerely,



Paul Chang, MD
Vice President, Medical Affairs
Janssen Scientific Affairs, LLC

**Pas d'anti-*Pseudomonas*
aeruginosa idéal**

ATB large spectre : coût HT du traitement jour

- Ceftazidime 6g : 4 €
- Cefepime 6 g : 36 €
- Pip-Taz 16g : 10 €
- Imipenem 3g : 19,4 €
- Meronem 3g : 30 €
- Doripenem 1,5g : 69 €

Préserver les Carbapénèmes

Entérobactéries sensibles particulières :

Enterobacter spp.

Serratia marcescens

Citrobacter freundii

Providencia spp.

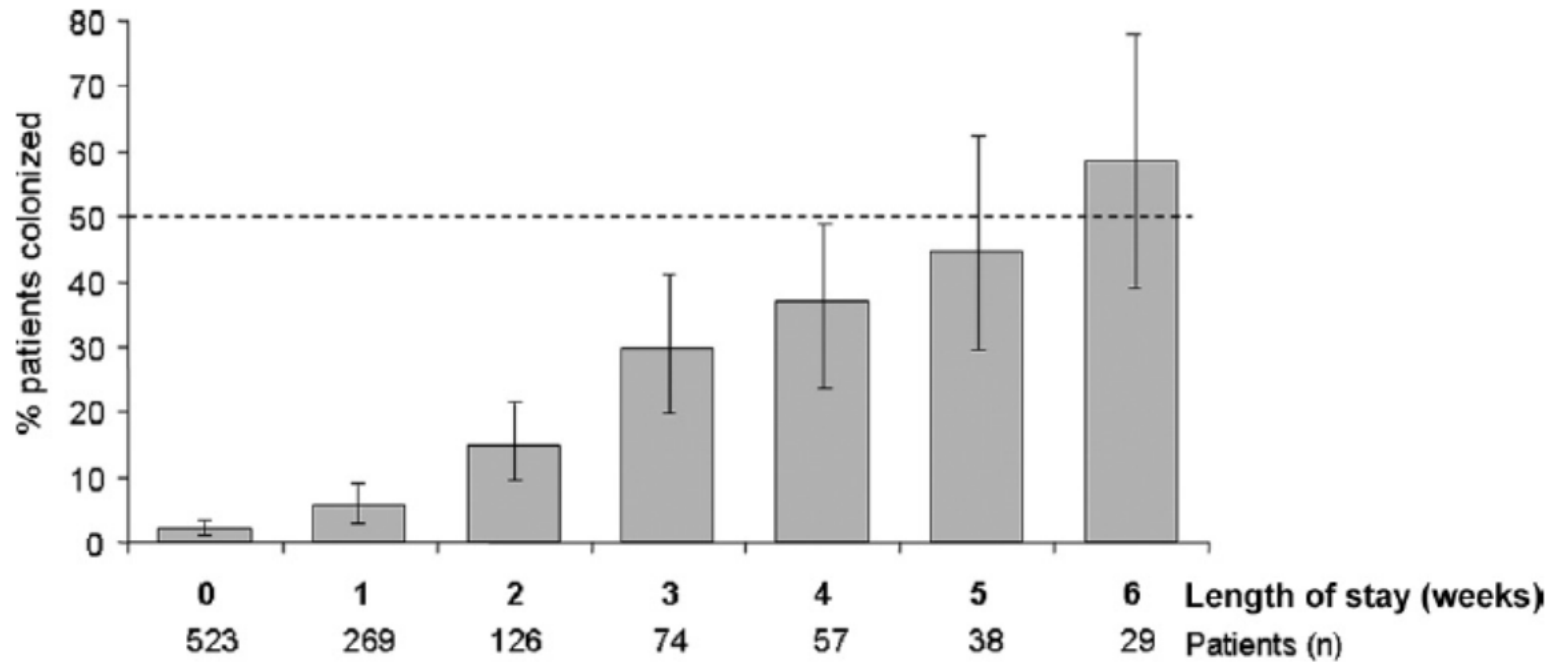
Morganella morganii

AmpC déréprimée : risque 0 – 20%

- Apparition mutants : C3G > Tazo
 - *Chow et al Ann Intern 1991; KS Kaye et al AAC 2001*
- Méninge > Poumon > Urine
- Alternatives possibles : quinolones, aminosides, Carbapénèmes

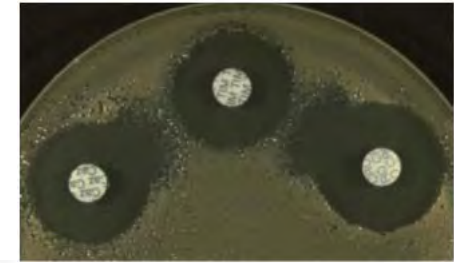
- C3G **non interdites**... mais... surveillance
- C4G : Céfépime 6 g
- Tazo 16g (en perfusion de 4h ou en SE selon CMI)
- Bactrim
- Traitement court ; aminoside associé ; éviter les quinolones
 - *PNA Harris et al International J AA 2012*

Entérobactéries résistantes



Taux de colonisation rectale à BGN imipenem-R selon la durée en réanimation (réanimation médicale et chirurgicale Bichat Paris.

100 souches BLSE



Antibiotics	Proportion of isolates with indicated MIC ($\mu\text{g/mL}$)													
	≤ 0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
→ Amoxicillin/clavulanate								8	32	35	19	4	2	
→ Piperacillin/tazobactam						4	20	31	25	14	6			
Mecillinam				11*	26	26	12	8	7	3	4	0	1	2
Temocillin (systemic)								12	49	31	7	1		
Temocillin (urinary)								12	49	31	7	1		
Cefoxitine						1	16	48	25	5	2	2	1	
Cefotaxime					3*	5	2	4	11	23	13	18	12	9
Ceftazidime				5*	10	12	17	14	15	9	8	4	5	1
→ Cefepime				5	4	14	16	27	15	10	5	2	2	
Aztreonam					1	10	15	21	19	15	12	2	2	3
Imipenem		6	78	12	2	2								
→ Ertapenem	85	10	2	2	1									
Tigecycline				16	65	18	1							
→ Fosfomicin						97*		1		1		1		
Nitrofurantoin							2	19	28	33	8	4	5	1

D Fournier et al 2013

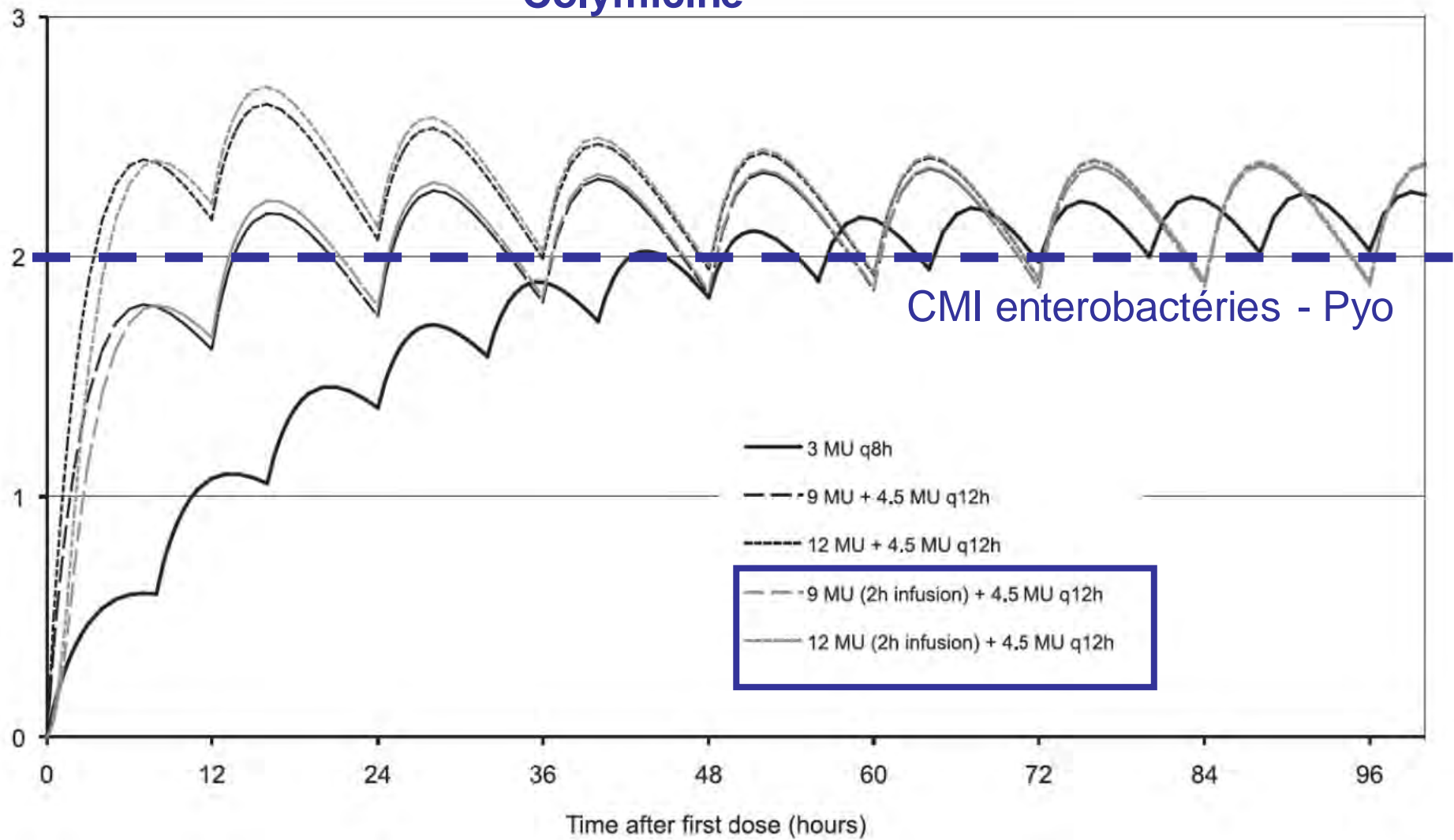
BLSE

- Cefoxitine : oui, en association
- Le % de souches de E. coli productrices de BLSE catégorisées « S » au céfotaxime est de 7 %, à la ceftazidime de 17 % et au céfépime de 31 % (ONERBA)
- Ceftazidime S **si CMI** ≤ 2 mg/L : 2g x 3/ j SE ?
- Cefepime S **si CMI** ≤ 2 mg/L : 2g x 3/ j IV sur 4h
- Tazocilline selon CMI ; 67% Ecoli BLSE tazo-S
- Cefepime + Amox Ac clav
- Cefepime + aminoside
- Ertapenem CMI obligatoirement $< 0,5$
- Dosages sériques des bêta-lactamines

KPC

- *Klebsiella pneumoniae* avec Carbapénémase(s)
- Pas de combinaison miracle
- Tigécycline (100 mg / 12h), Aminoside, Fosfo (8 à 12g/j), Colimycine (9 à 12 MU/j) ± Carbapénème (CMI)
- Tigé-R 27%, Coli-R 67%, Genta-R 20%, Fosfo-R 13%
 - *F Sbrana et al CID 2013*

Colymicine



KPC pan-Résistante

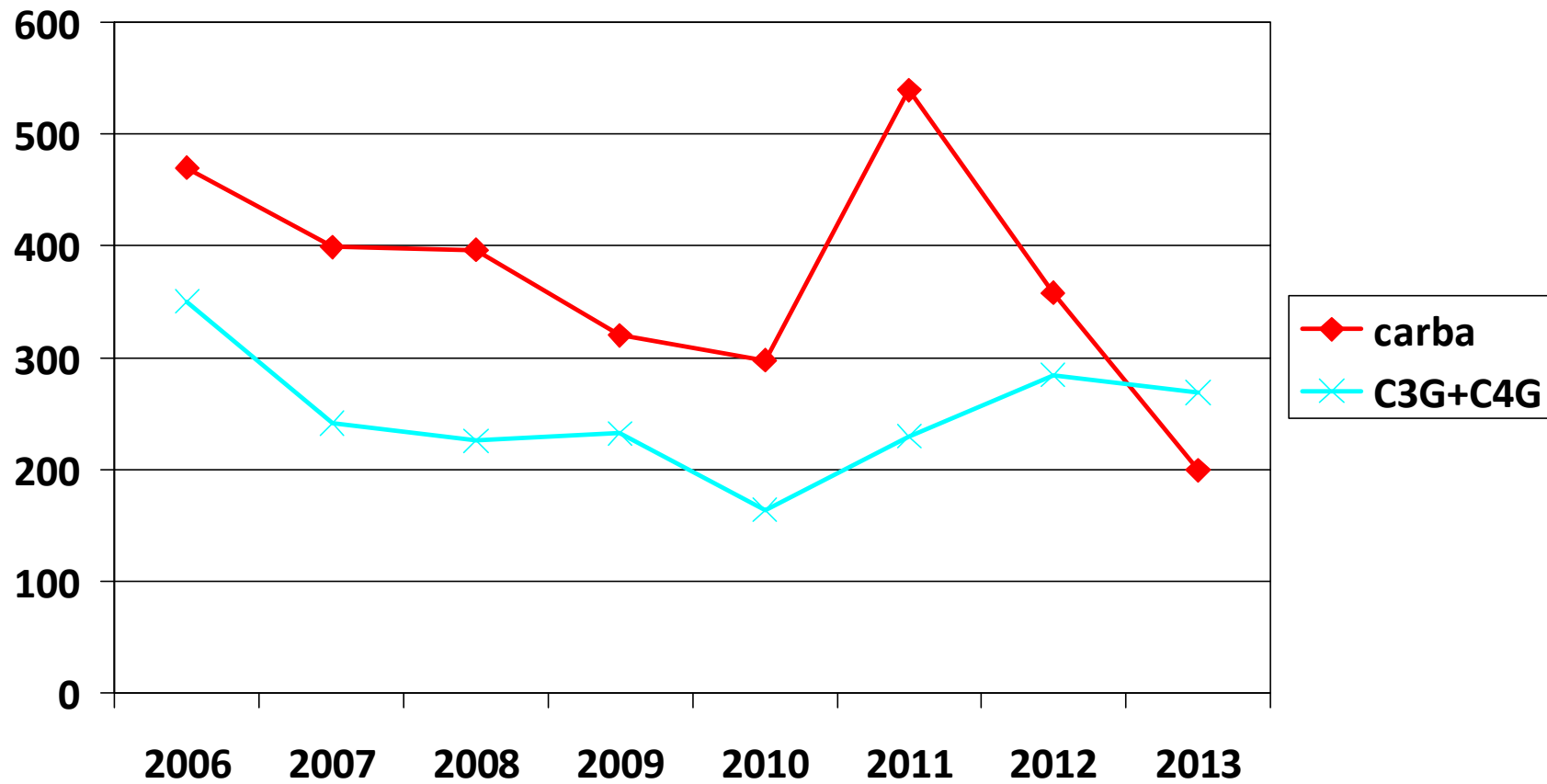
KPC	MIC ^a (mg/liter) for isolates from:		
	Blood and urine specimens from patient:		
	1	2	Urine specimen from patient 3
Antimicrobial			
Amikacin	>64	>64	>64
Aztreonam	>64	>64	>64
Cefepime	>64	>64	>64
Chloramphenicol	>64	>64	>64
Ciprofloxacin	>4	>4	>4
→ Colistin	>16	>16	>16
→ Doripenem	>8	>8	>8
→ Ertapenem	>8	>8	>8
Fosfomycin	>256	>1024	128
Gentamicin	>16 (>256)	>16 (>256)	>16 (>256)
Imipenem	>16	>16	>16
Meropenem	>16 (>32)	>16 (>32)	>16 (>32)
Netilmicin	>32	>32	32
Nitrofurantoin	>512	>512	>512
Piperacillin-tazobactam	>128	>128	>128
→ Tigecycline	>8 (12)	>8 (12)	4 (4)
Tobramycin	>16	>16	>16
Trimethoprim-sulfamethoxazole	>320	>320	>320

Bonne pratique de prescription des antibiotiques

- Devoir de moins prescrire
- Connaître l'écologie; Epargner les carbapénèmes
- ATB : tout nouveau \neq tout beau
- Attention aux messages pour nos jeunes
- Avoir une LCA ++ et rester « libre » en respectant quelques règles et auto évaluation
- Référent indispensable dans nos unités
- Aide du Pharmacien, Microbiologiste

Consommation annuelle en DJ unité 1

(C3G C4G uniquement antipyo)



Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Joel M. Dulhunty,¹ Jason A. Roberts,¹ Joshua S. Davis,² Steven A. R. Webb,³ Rinaldo Bellomo,⁴ Charles Gomersall,⁵
Charudatt Shirwadkar,⁶ Glenn M. Eastwood,⁴ John Myburgh,⁷ David L. Paterson,⁸ and Jeffrey Lipman¹

Etude randomisée, dble aveugle, 5 ICU

Sepsis sévère depuis 48h + atb étudiés 24h, **mais avant ?**

Tazo, claventin, meronem SE vs Bolus, **dose non pré établie dans la méthode**

Pas de protocole si EER discontinuée ; MEM durée de perfusion ? Bolus avt SE ?

Dosages sériques avant, J1, J3, J4

Objectif 1 = [ATB] / CMI ; 60 patients pour une différence absolue de 15%, **ITT**

Objectif 2 = guérison clinique J7-14, **ATB associé ? Dosage ? Mortalité**

Randomisation 1/1 **enveloppes**

Résultats

30 pts / bras, **mais 8 pts / bras ont changé de ttt avant J3 et 1 pt/bras guéri à J1**

Tazo 12g, Claventin 12g (3gx4?, 4gx3?), Meronem 3g

Heure des dosages ?

SARM ++ groupe contrôle

J1 [MEM] = 9 vs 3 mg/L, [tazo] > en bolus, [Clav] (1 pt) > bolus ; CMI ????

[ATB]/CMI ratio = 3 mais significatif seulement J4 mais [ATB] > CMI 88% vs 29%?

Mortalité idem