

Infections à Cocci Gram positif

D. Gruson-Vescovali
A. Boyer, B. Clouzeau
and F. Mzali

JARCA 2014

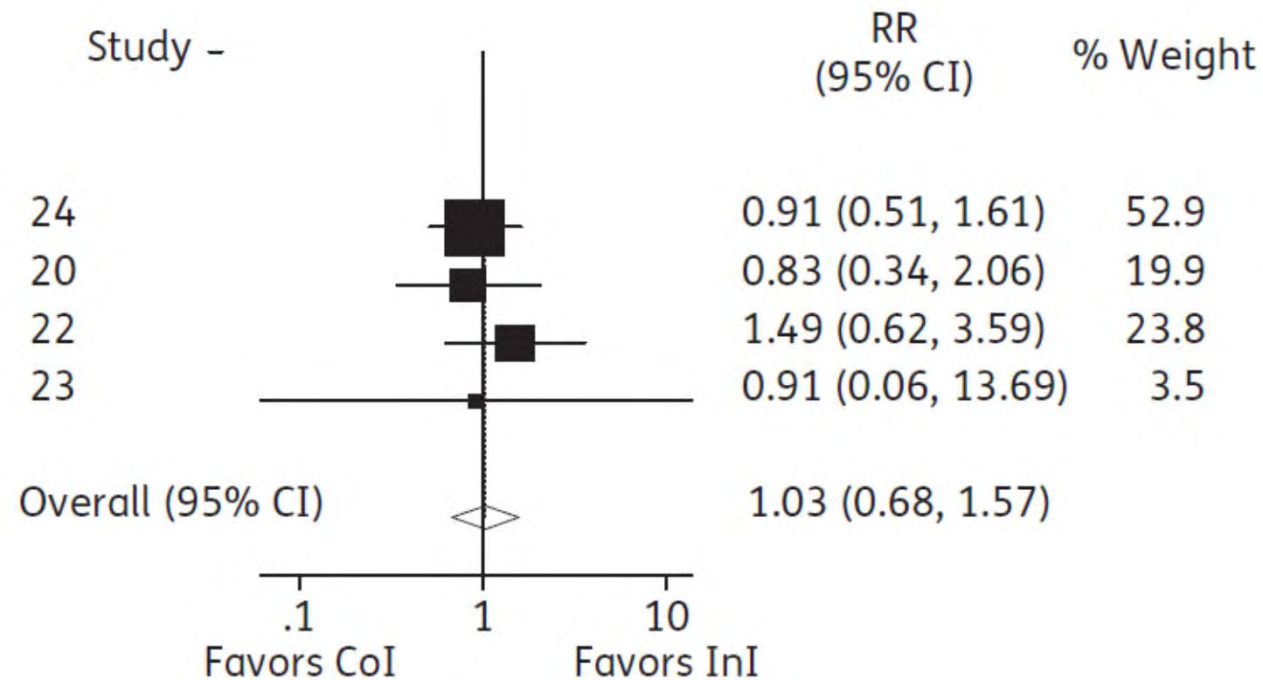
SARM

**Optimisation du traitement
en 2014?**

Ni liens ni conflits d'intérêt

avec industrie
avec institution

Vancomycine : administration SE



Néphrotoxicité ?

Cataldo et al JAC 2012

Vancomycine : administration

- 25 – 30 mg / Kg dose de charge
- 15 – 20 mg / Kg / 8-12 h ou 15 – 30 mg/Kg/j SE
- Dosage avant la 4^{ième} dose ou 24^{ième} h
- Hegalson JAC 2008 : Les concentrations sériques : 15- 25 mg/l,
- Goldstein CID 2003 : 30-40 mg/l pour les souches de SARM de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides
- Risque de néphrotoxicité (% variable ; 3% EER) - > 4^{ième} jour ; réversible

– Carricajo et al AFAR 2010 ; Hanrahan et al CCM 2014

Vancomycine et insuffisance rénale

Vancomycin dosing recommendations

Vancomycin level (mg/L)	Next vancomycin dose (mg)
<5	2000
5–15	1500
15–20	1000
20–25	500
>25	0

The initial dose of vancomycin should be a weight-based loading dose of 25 mg/kg (maximum 2 g). Levels should be done urgently at the commencement of the next dialysis session to guide further dosing, which should be calculated according to the table, and prescribed on the haemodialysis vancomycin medication order (maximum administration rate 1 g/h).

Objectifs thérapeutiques ?

- AUC / CMI ≥ 400 ?
 - Souris neutropéniques *WA Craig 2003*
 - Etudes rétrospectives (pneumonies) *Moise et al 2004*
- AUC en routine ? !! Nomogramme...
 - $\text{Dose}/12\text{h} = [C_{\text{max}} \times V_d \times k \times (1 - e^{-k\tau})] / (1 - e^{-kt})$
 - Sensibilité : CMI < 2 mg/L
- Vallée = 15 – 20 mg/L *M Rybak et al 2009*
- Vallée pourtant peu corrélée à AUC/CMI...
- Vallée > 25 mg/L : néphrotoxicité $\geq$ efficacité

Barriere et al BMC infect Dis 2014 ; Van Hal et al AAC 2013

Study Characteristics	MIC Method	Outcome/Comments
Retrospective study of MRSA/MSSA hospital-acquired pneumonia (n = 50)	BMD	AUC/MIC ≥ 350 associated with clinical success (OR, 7.2; 95% CI, 1.9–27)
Retrospective study of MRSA healthcare-associated pneumonia	Inferred ^a	None of the AUC strata (<200; 201–300; 301–400; >400) were associated with better outcomes
Retrospective study of MRSA bacteremia (n = 320)	Etest	AUC/MIC <421 was associated with increased failures (composite endpoint of 30-d mortality, persistent bacteremia, and ongoing symptoms)
Retrospective study of complicated MRSA bacteremia and IE (n = 50)	Etest	AUC/MIC <211 was associated with attributable mortality (OR, 10.4; 95% CI, 3.9–16.8)
Retrospective study of MRSA bacteremia (n = 222)	Etest	AUC/MIC did not correlate with the presence of persistent bacteremia
Retrospective cohort study of patients with MRSA bacteremia	BMD	AUC/MIC > 373 was associated with reduced mortality (OR, 0.44; 95% CI, .2–.99)

SARM et vancomycine : de la névrose au border line...

- Certes, bactéricide mais 20% dans l'alvéole,
 - Prescription réglementée...
 - La crainte de GISA...
 - Réalité des CMI élevées pour vancomycine
 - Finalisation de la recherche : nouvelles molécules
-
- Au final, après 50 ans de bon service ...
 - Remise en cause face aux nouveaux traitements

SARM et vancomycine : le doute

- Vanco résistant SA : pertinence clinique ?
 - *Chang et al NEJM 2003 ; Ramirez et al Curr Opin Infect Dis 2012*
- hVISA
 - Colonies présentes difficilement détectables
 - Caractérisation d'un type de SARM ?
 - Phénotype particulier – pas que CMI élevée
 - *Hanaki et al Int J Antimicrob Agents 2004 ; Miyazaki et al AAC 2011*

Le doute s'installe...

- Les nouvelles molécules et « la pression »
- Les messages différents (littérature)
- La CMI : 4 puis 2 mais attention si S-1,5
- « vous n'atteindrez jamais » l'AUC/CMI à 400
- La bactériémie persiste (hémoculture encore +)
- Et la néphrotoxicité...

CMI Vancomycine

- Sensibilité : CMI < 2 mg/L
- Seulement 1/3 des bactériémies à SARM sont ttt avec CMI (étude microbiologique UK)
 - *Hussain et al JAC 2010*
- E test – **Microdilution** : 1 à 2 dilutions d'écart
- Microscan, Vitek-2, Phoenix, Etest :
- 61.8%, 54.3%, 66.2% 36.7%

Comparative vancomycin MIC distribution according to Etest and BMD ($n = 182$),

Etest MIC (mg/liter)	No. of isolates with BMD MIC (mg/liter) of:				Total no. of isolates
	0.25	0.5	1	2	
0.38	1				1
0.5		1			1
0.75		5	2		7
1		9	14		23
1.5		9	64	2	75
2		1	52	5	58
3			11	6	17
Total no. of isolates	1	25	143	13	182

^a BMD, broth microdilution.

150 souches Etest $\geq 1,5$ mais
137 souches CMI ≤ 1 soit 91%

Holmes et al AAC 2013

CMI Vancomycine

- 414 cas prospectives, bactériémies à SARM
- Analyse multivariée : mortalité plus élevée avec vancomycine et Etest CMI ≥ 2 mg/L, comparé à CMI plus basse
- Autres études, rétrospectives ; études négatives
- Absence de data des traitements *adjuvants*
- Pas de preuve de résistance à la vancomycine
- Plutôt un marqueur de virulence ou autre facteur
- Modèle AUC:CMI(1) : 60% pts avec [V] < 15mg/L

Hidayat et al Arch Int Med 2006 ; Soriano et al CID 2008 ; Murray et al CID 2013 ; Weston et al CID 2013 ; Neely et al AAC 2014 ; Cameron Ther Adv Drug Saf 2014

CMI élevée – Vancomycine ?

- Les infections causées par *S. aureus* avec CMI haute à Vancomycine sont moins associées au choc, et moins de réponse pro inflammatoire,
- De plus, une mortalité plus élevée est retrouvée lors d'infection à **SAMS** avec CMI haute à la vancomycine (traitée par méticilline)
- Ce qui implique *peut être* plutôt des facteurs pathogéniques qu'un simple choix antibiotique dans la corrélation avec le pronostic

CMI élevée – Vancomycine ?

- La plupart des études sont rétrospectives
- Définitions différentes d'échec de traitement par vancomycine
- Différentes méthodes de CMI de *S. aureus*
- Mortalité identique avec CMI $\leq 1,5$ mg/L
- La source de l'infection à SARM $>$ CMI pour le pronostic

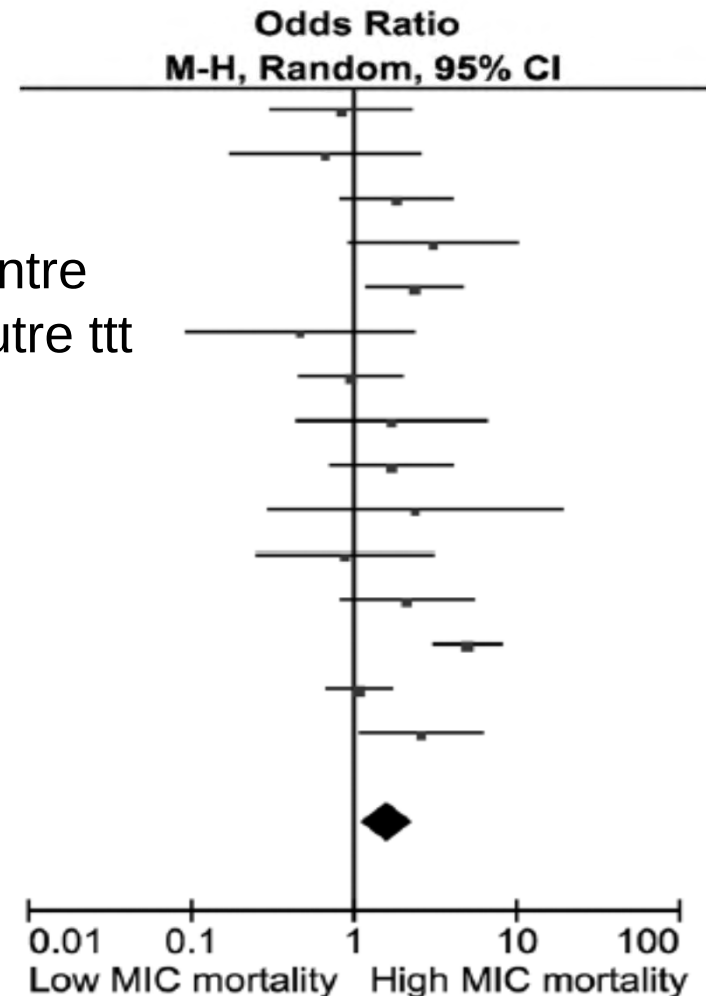
Van Hal et al Plos One 2011

The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis

S. J. van Hal,^{1,2} T. P. Lodise,³ and D. L. Paterson⁴

Clinical Infectious Diseases 2012;54(6):755–71

Aucune étude clinique robuste démontre une meilleure survie en utilisant un autre ttt en cas de CMI haute



CMI vancomycine

- Si j'hésite à traiter avec vancomycine une bactériémie à SARM dont la CMI est à 1,5 mg/L...
- C'est que je pense que les nouvelles molécules ont montré une supériorité...

Quelle molécule
a démontré sa supériorité ?



ECCMID 2011

- « ... vancomycin has important deficiencies and has remained a first-line recommended agent for MRSA infection only because newer agents have not clearly delivered the anticipated advantages, and perhaps because of *inertia amongst physicians*. »

Gould et al Int J Antimicrob Agents 2011

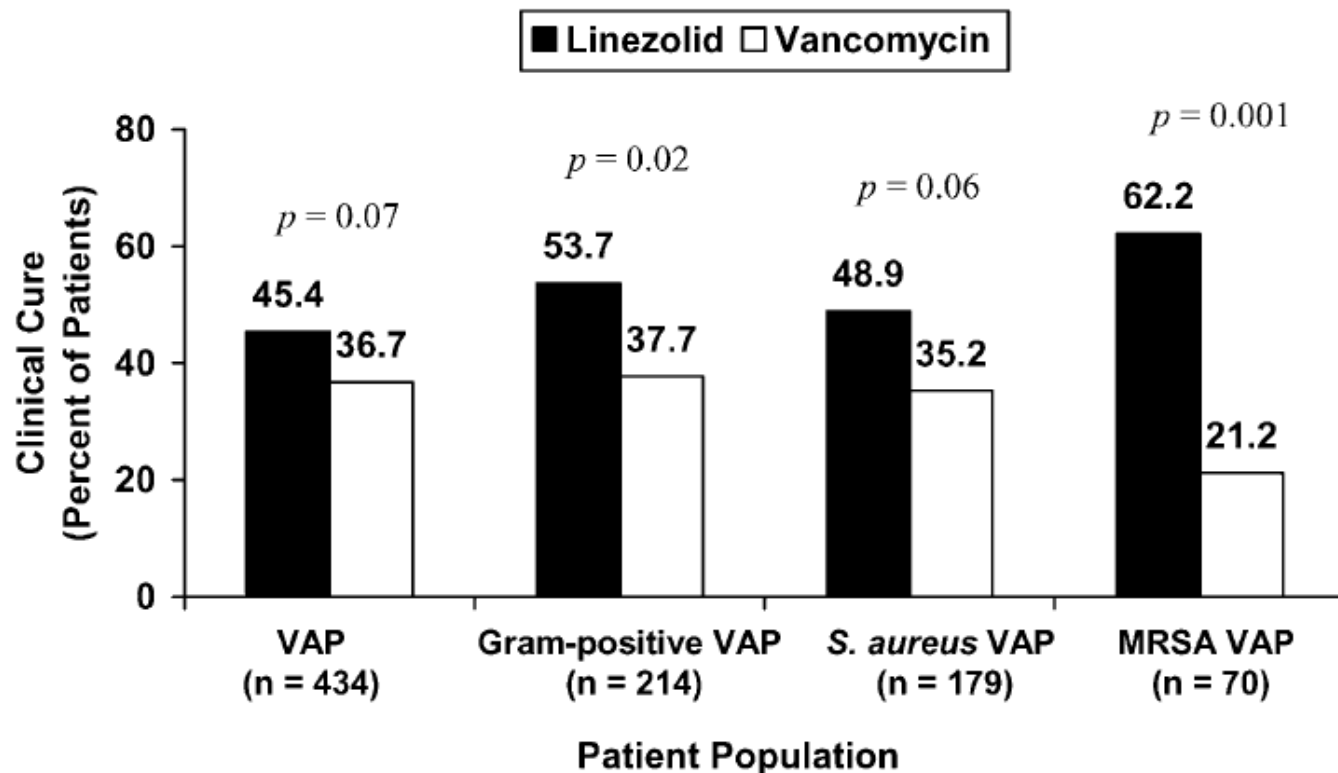


Quelle molécule est supérieure ?

- La plupart des alternatives thérapeutiques ont une AMM pour les infections des tissus mous et pour les pneumonies
- A l'exception de la daptomycine l'ayant pour les bactériémies et endocardites

M Kollef et al ICM 2004

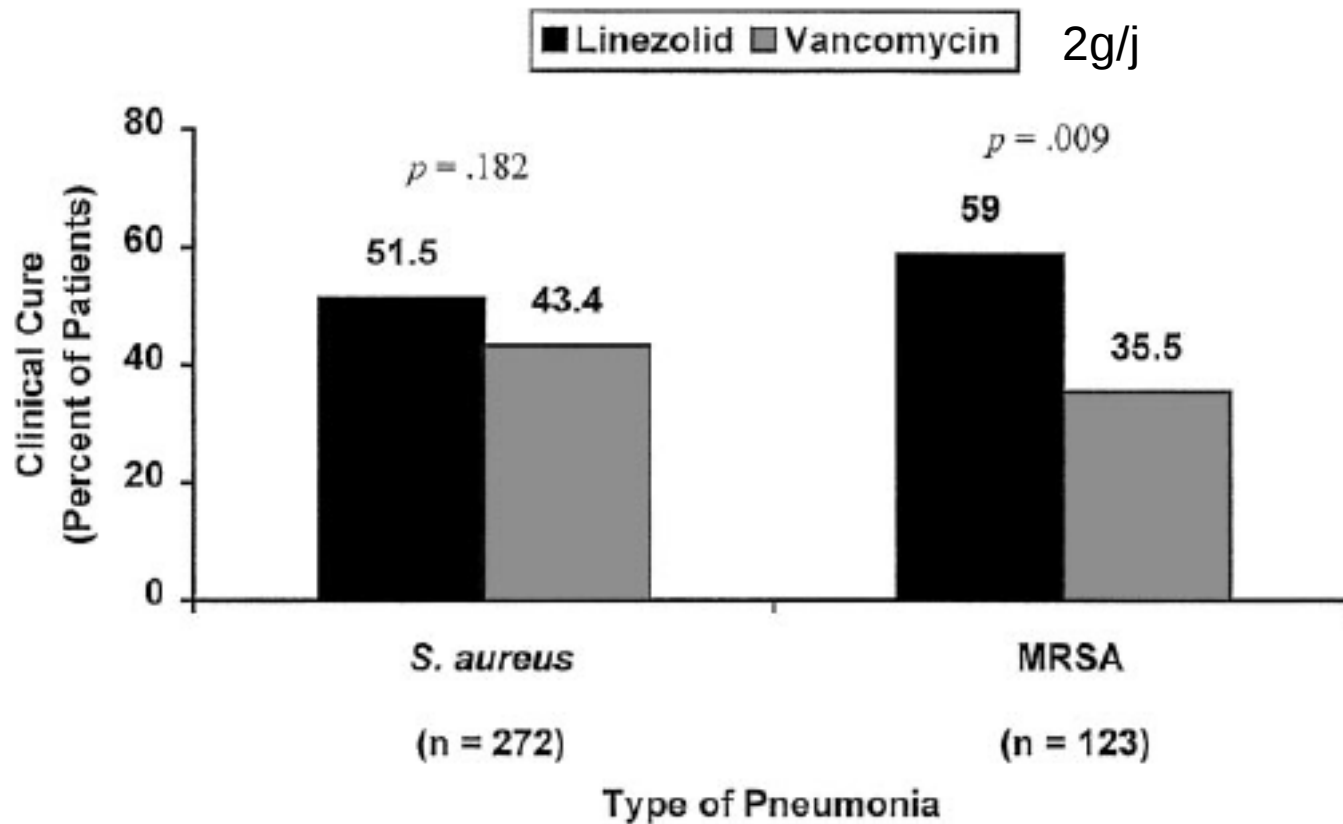
- LNZ vs VAN **1g** /12h ; dosage **non** obligatoire ;
- Si oui : objectif : **5-10** mg/L (vallée)
- Seuil LBA OK mais **pas de seuil AT** et culture **semiQ**...
- Groupes vs groupes : **a posteriori**



M Kollef et al ICM 2004

- A posteriori,
- Aucun résultat de dosage ni de CMI
- Pas de résultat sur la « toxicité » rénale
- 44 patients LNZ vs 47 patients VAN (en ITT)
- Groupes *comparables* mais dans le groupe vancomycine :
 - +4 patients avec septicémie
 - +8 patients avec VM > 7j
 - +4 patients ARDS
 - +11 patients avec co morbidité cardiaque
 - +13 patients diabétiques
 - +4 patients avec insuff rénale

RG Wunderink et al Chest 2003



40% de pneumonie : Dg sans culture (semiQ)
10% SARM CMI > 1 et une souche avait CMI > 2 mg/L
Toujours rien sur les dosages sériques

Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study

Etude ZEPHyR CID 2012

Richard G. Wunderink,¹ Michael S. Niederman,² Marin H. Kollef,³ Andrew F. Shorr,⁴ Mark J. Kunkel,⁵ Alice Baruch,^{5a} William T. McGee,⁶ Arlene Reisman,⁵ and Jean Chastre⁷

Financial support. This study and editorial support with the preparation of this manuscript were funded by Pfizer Inc.

RGW : ancien board Pfizer et Consultant Pfizer

MSN : board Pfizer

MHK : board Pfizer

AFS : board Pfizer

MJK : employée plein temps par Pfizer

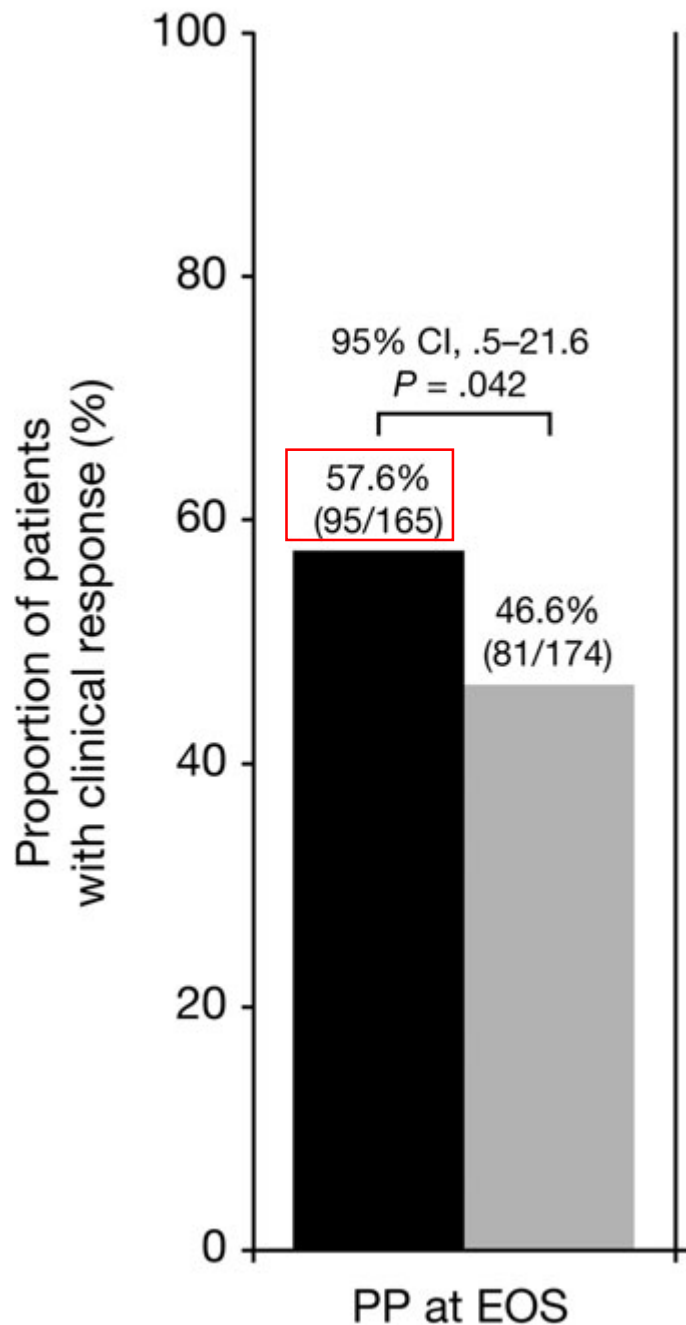
AB : employé plein temps par Pfizer

WTMG : financial support par Pfizer

AR : employée plein temps Pfizer

JC : board Pfizer

- Pneumonie nosocomiale SARM ; CMI centralisée
- LNZ vs dose optimisée de vanco 15 mg/Kg/12h 7 à 14 j
- 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 %



≠ de 11%

Et en ajoutant 1 pt, puis 2 ?

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

95 / 165 ? (172) = 7 pts perdus ?

Effet centre prouvé 58 patients

Etude de non infériorité ≠ supériorité

Mortalité à J28 et J60 : identique

Table 2. Clinical Success Rates in the Per-Protocol Population at End of Study, by Patient Subgroup

Subgroup	Linezolid Arm, No. (%)	Vancomycin Arm, No. (%)	95% CI for Difference ^a
Mechanical ventilation			
Yes	61/110 (55.5)	57/129 (44.2)	−1.4 to 23.9
No	34/55 (61.8)	24/45 (53.3)	−10.9 to 27.0
APACHE II score			
<20	69/112 (61.6)	59/121 (48.8)	.2 to 25.5
≥20	25/50 (50.0)	20/49 (40.8)	−10.4 to 28.7
Subgroup	Linezolid Arm, No. (%)	Vancomycin Arm, No. (%)	95% CI for Difference ^a
Vasopressors			
Yes	13/36 (36.1)	16/40 (40.0)	−25.7 to 17.9
No	82/129 (63.6)	65/134 (48.5)	3.2 to 26.9

Table 2. Clinical Success Rates in the Per-Protocol Population at End of Study, by Patient Subgroup

Subgroup	Linezolid Arm, No. (%)	Vancomycin Arm, No. (%)	95% CI for Difference ^a
Vancomycin MIC			
<1 µg/mL	10/16 (62.5)	7/14 (50.0)	-22.8 to 47.8
1 µg/mL	77/122 (61.5)	64/134 (47.8)	1.6 to 25.8
≥2 µg/mL	3/8 (37.5)	7/13 (53.8)	-59.5 to 26.8



13 souches Vanco- I ou R
Et il manque des CMI...

Linezolide : non inférieur

- Excellente alternative en première intention
- Orale, concentration pulmonaire ++
- Bactériostatique ; anti toxinique (?)
- Dosage optimal ? SE ?
- Myélosuppression, lactate...non néphrotoxique
- Résistances déjà connues
- Coût

– *Steinkraus et al JAC 2007 ; Jones et al 2008 ;
Mendes et al AAC 2008; Yoshida et al J Infect
Chemother 2009 ; Sanchez Garcia Jama 2010*

- Récemment :
- « La vancomycine devrait continuer à être l'antibiotique de choix pour traiter la plupart des patients atteints de pneumonie nosocomiale à SARM.
- ...Le linézolide se place comme une alternative raisonnable pour les patients en échec thérapeutique sous vancomycine,
 - lorsque la CMI à la vancomycine de l'isolat incriminé est > 2 mg/L,
 - en cas d'allergie
 - ou de néphrotoxicité induite par la vancomycine
- *Segarra-Newnham et al Ann Pharmacother 2012*

Lire, lire ... et faire sa propre opinion sans forcément vouloir convaincre

- « essai... montrant la supériorité clinique et microbiologique du linézolide par rapport à la vancomycine pour le traitement des HAP à SARM...ces résultats sont suffisamment solides pour que plusieurs experts suggèrent le linézolide comme traitement de première intention des pneumonies nosocomiales à SARM... »
 - G. Potel, *J Eur Urgences Réanimation* 2013
- « ...Clinicians can conclude with confidence that these agents have similar clinical efficacy for adults with HAP caused by MRSA...in conclusion, newer is not necessarily better, and clinicians can continue to prescribe vancomycin for MRSA HAP ...it is as equally efficacious and safe as any of the newer alternatives. »
 - J Muscedere *BMJ* 2014

PAVM à SARM

- Tigécycline : inférieure à vancomycine
 - *AT Freire et al Diag Microbiol Infect Dis 2010*
 - *Étude en cours*
- Quinupristin – dalfopristin : non ; si SARM : < vanco
 - *Fagon et al 2000*
- Telavancine : 2 études : pas de différence de guérison ; mortalité > si IR
 - *Corey et al AAC 2014 ; Muscedere BMJ 2014*

Linezolide et bactériémie

- Bactériémie de 5 études randomisées comparant linezolide et vancomycine
- 53 patients avec SARM /3228 patients poolés inclus
- Pas de différence de guérison clinique 14/25 [56%]
vs vancomycine, 13/28 [46%] OR1.5 [95%CI,0.5-4.3])
 - *Shorr et al JAC 2005*
- Etude randomisée comparant linezolide et vancomycine
lors de suspicion de bactériémie liée au KT à cocci Gram + :
Pas de différence et “ patients in linezolide group had a higher rate of
death than in the comparator group”

Wilcox et al CID 2009 ; Usery et al Am J Med Sci 2014

IDSA 2011

- “if the patient has not a clinical or microbiologic response to vancomycin despite adequate debridement and removal of other foci of infection, an alternative to vancomycin is recommended regardless of MIC.”

Bactériémies

- “We recommend vancomycin or daptomycin as first-line therapy for MRSA bacteremia. Patients with uncomplicated *S aureus* bacteremia should be treated for at least 14 days from the first negative blood culture”.
- *TL Holland et al JAMA 2014*

Daptomycine

- Endocardite droite ; bactériémie *S. aureus*
- Inefficace pneumonie
- NON inférieur à vancomycine
 - *Fowler et al NEJM 2006*
- Dosage optimal ? 10- 12 mg/kg ?
- Résistance connue – co résistance vanco (walkR-rpoB)
 - *Hayden et al J Clin Microbiol 2005 ; Jones et al AAC 2008 ; Mishra et al AAC 2009 ; Sharma et al Eur J Clin Microb Infect Dis 2008 ; Holmes et al Curr opin Infect Dis 2014*
- CPK – poumon éosinophile

Ceftaroline ?

- Forte affinité pour la PLP2a
- 600 mg / 12h
- Infection des tissus mous
- Pneumonie communautaire donc...pas à SARM
- Pas les PAVM ou HAP
- Bactériémies, ostéomyélites, endocardites ?
- Peut être efficace sur GISA dapto-R et / ou Linezolid-R
- SARM à CMI élevées connus (Mendes et al JAC 2012)
 - *Arshad S et al Expert Rev Anti Infect Ther 2014 ; Casapao et al AAC 2014 ;*
 - *Pasquale et al J Chemother 2013 ; Lin JC et al J Infect Chemother 2013 ; Sader et al AAC 2013*

Ceftaroline

- H 40 ans dialysé chronique ;
- Thrombophlébite sous claviere, OD
- SARM: dapto (12mg/Kg) + ceftaroline
- Hémocs +++ à J5
- CMI dapto de 0,5 mg à 2 mg/L ; CMI vanco = 1 mg/L ; cetfaroline CMI 0,5
- Vanco 750 mg post dialyse + ceftaroline

– *Barber et al JAC 2012 ; Werth et al AAC 2013*

Qui pourra bien faire oublier le « premier partenaire » ?

- Vaccin ?
- Dalbavancine
- Oritavancine
- Tedizolid
- Iclaprim

PAVM

- Valeur prédictive négative du Gram
 - *O'Horo et al CID 2012*
- Correlation Gram – Culture : non évidente
- SARM : à prendre en compte ++ / écologie(s)
 - *Kollef et al CID 2000 ; Rello et al ERJ 2011*
- 406 cas de PAVM documentées
 - 18% *S. aureus*
 - Gram négatif : VPN 93,3%
 - SARM : 15 / 22 cas

PAVM

- 139 patients, CPIS ≥ 6 ; vancomycine empirique
- Culture négative des prélèvements respiratoires
- Colonisation : gorge + nez
- 12 (9%) colonisation à SARM : vancomycine continuée
- 2% colonisation négative et vancomycine continuée
- 91 patients, vancomycine stoppée dans les 48h
colonisation négative (un ou deux sites)
- Absence de pneumonie à SARM
 - *Boyce et al CID 2013, Schlueter et al Infection 2010 , Labelle et al Chest 2010*

Implementation of Clinical Practice Guidelines For Ventilator-Associated Pneumonia: A Multicenter Prospective Study*

Mono therapy vs. Combined Empiric Antibiotic Therapy We recommend appropriate spectrum effective monotherapy for empiric therapy of VAP.	•Patients known to be colonized or previously infected with Pseudomonas sp. or MDR^b organisms, •Immunocompromised patients
Choice of Antibiotics (e.g., Antibiotic “A” vs. “B”) We recommend that the antibiotic treatment of VAP be based on local resistance patterns and patient factors.	•No exclusions
Antibiotic Discontinuation Strategy Based on Clinical Criteria We recommend that an antibiotic discontinuation strategy be utilized for the empiric treatment of suspected VAP.	•No exclusions
Duration of Antibiotic Use for Confirmed VAP We recommend a maximum of 8 days of antibiotic therapy for the treatment of VAP, in patients who receive adequate initial antibiotic therapy.	•Immunocompromised patients

Sinuff et al CCM 2013 ; Muscedere et al J Crit Care 2008

Recommendation	Baseline	6 Months	15 Months	24 Months	Change From Baseline to 24 Months (95% Confidence Interval)	p
Initiation of monotherapy for each VAP suspicion, %	53.7	46.3	57.2	60.9	7.2 (−22.4 to 36.8)	0.60
8 days of antibiotic therapy for VAP, % ^a	41.5 (8 ICUs)	48.6 (7 ICUs)	56.3 (9 ICUs)	51.0 (5 ICUs)	11.7 (−6.0 to 29.5)	0.13
Antibiotic discontinuation if VAP not present, % ^b	45.5 (9 ICUs)	75.0 (7 ICUs)	50.0 (8 ICUs)	76.7 (5 ICUs)	18.5 (−83.0 to 120.0)	0.60

Sinuff et al CCM 2013

« Infection des tissus mous »

- Furoncle – Fasciite nécrosante...
- 22% dues à SARM en Europe
- Pronostic = chirurgie...
- Vancomycine et ce type d'infections : > 500 articles
- 9 études RDC de 2002 à 2010 : 4496 patients
 - *Itani 2010 ; Jaksic 2006 ; Kohno 2007 ; Lin 2008 ; Sharpe 2005 ; Stevens 2002 ; Weigelt 2005 ; Wilcox 2009 ; Yogev 2003*
- Linezolid seems to be more effective than vancomycin for treating people with SSTIs, including SSTIs caused by MRSA.
- The available evidence is at high risk of bias and is based on studies that were supported by the pharmaceutical company that makes linezolid.
- Further well-designed, independently-funded, RCTs are needed to confirm the available evidence.

Yu et al Cochrane 2013

« Infection des tissus mous »

- Daptomycin is a suitable alternative to vancomycin for SSTI. As with linezolid, cost remains the main barrier;
 - Sabol et al AAC 2005 ; O'Brien et al Curr Opin Infect Dis 2014
- Ceftaroline
 - Corey et al CID 2010 ; Friedland et al AAC 2012

« Infection des tissus mous »

- « Despite much debate on breakpoints, development of resistance and MIC measurement, **the glycopeptides are still** the standard of therapy for SSTI. »
- DJ O'Brien and IM Gould *Curr Opin Infect Dis* 2014