

 CHR
ORLÉANS

V^{ème} Journée Antibio-Résistance & Infections – Paris – Jeudi 3 décembre 2015

Optimiser l'*antibiotic stewardship*: dès l'initiation de l'antibiothérapie?

François Barbier
Réanimation Médicale - Centre Hospitalier Régional d'Orléans
francois.barbier@chr-orleans.fr

***Antibiotic stewardship:* personnaliser l'antibiothérapie**

Un patient, une infection

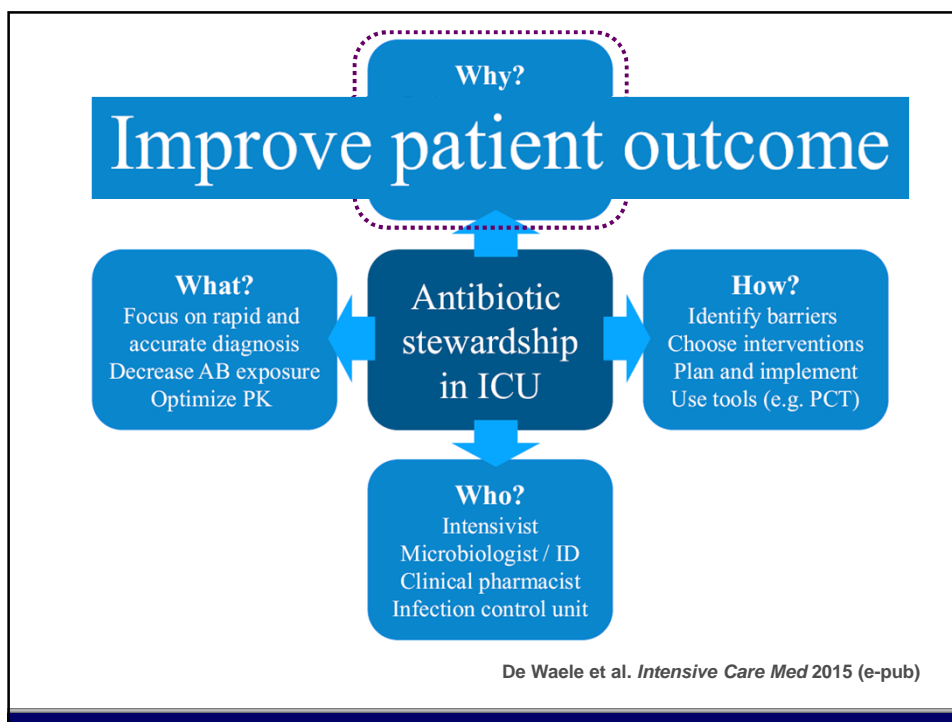


Optimiser le choix de l'antibiotique

Spectre incluant la ou les bactérie(s) en cause
Diffusion au site de l'infection
Impact écologique minimal

Optimiser la posologie et les modalités d'administration

Optimiser la durée de traitement



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2010, p. 4851–4863
0066-4804/10/\$12.00 · doi:10.1128/AAC.00627-10
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 11

Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis[†]

Mical Paul,^{1*} Vered Shani,² Eli Muchtar,² Galia Kariv,² Eyal Robenshtok,² and Leonard Leibovici²

Studies adjusting for background conditions and sepsis severity (26 studies) reported a pooled adjusted OR for fatal outcome of 1.60 (95% CI, 1.37 to 1.86).

Appropriate empirical antibiotic treatment is associated with a significant reduction in all-cause mortality.

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-015-4138-x

UNDERSTANDING THE DISEASE

François Barbier
Thiago Lisboa
Saad Nseir

Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients

Multi-résistance = probabilité accrue d'antibiothérapie probabiliste inadéquate

***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)**
Paul et al. *J Antimicrob Agents* 2010; 65: 2658-2665

Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE)
Schwaber & Carmeli. *J Antimicrob Agents* 2007; 60: 913-920

Entérobactéries productrices de carbapénémases
Girometti et al. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 298-309

***Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant**
Micek et al. *Crit Care* 2015; 19: 219

***Acinetobacter baumannii* et autres bacilles à Gram négatif multi-résistants**
Bassetti et al. *Intensive Care Med* 2015; 41: 776-795

Optimiser le choix de l'antibiothérapie initiale

1. **Suivre les guidelines** (type d'infection, antibiothérapie préalable et autres facteurs de risque de BMR) : algorithmes, logiciels d'aide à la prescription
2. **Expertise en antibiothérapie** (membre de l'équipe ou consultant)
3. **Tenir compte de l'écologie locale**
4. **Intérêt des cultures de surveillance systématiques ?**
5. **Intérêt des techniques de diagnostic rapide ?**

De Waele et al. *Intensive Care Med* 2015 (e-pub)

Pollack et al. *Clin Infect Dis* 2014; 59: S87-100

Yong et al. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1062-1069

De Bus et al. *Critical Care* 2014, **18**:R152
<http://ccforum.com/content/18/4/R152>



RESEARCH

Open Access

Development of antibiotic treatment algorithms based on local ecology and respiratory surveillance cultures to restrict the use of broad-spectrum antimicrobial drugs in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis

Liesbet De Bus^{1*}, Lies Saerens¹, Bram Gadeyne², Jerina Boelens³, Geert Claeys³, Jan J De Waele¹, Dominique D Benoit¹, Johan Decruyenaere¹ and Pieter O Depuydt^{1,4}

De Bus et al. *Critical Care* 2014, **18**:R152
<http://ccforum.com/content/18/4/R152>



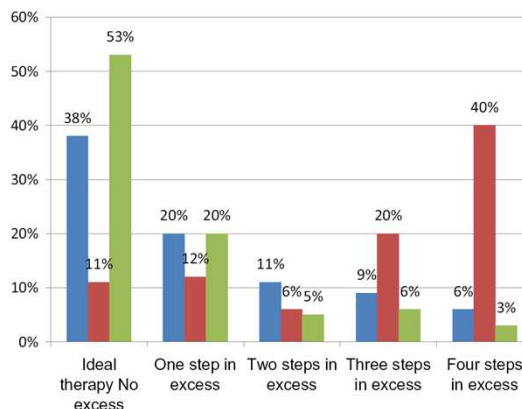
RESEARCH

Open Access

Table 1 Scale quantifying the spectrum of the antibiotic treatment

Step	Treatment
1	Non-antipseudomonal penicillins (amoxicillin-clavulanate) Second generation or third generation non-antipseudomonal cephalosporins (cefuroxime, ceftriaxone) Trimethoprim/sulfamethoxazole
2	Antipseudomonal penicillins (piperacillin-tazobactam) Third generation antipseudomonal cephalosporins (ceftazidime)
3	Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)
4	Antipseudomonal carbapenems (meropenem)
5	Combination therapy of two or more antibiotic agents

- Observed
- Local ecology-based algorithm
- Surveillance culture-based algorithm



Impact of Rapid Organism Identification via Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Combined With Antimicrobial Stewardship Team Intervention in Adult Patients With Bacteremia and Candidemia

Clinical Infectious Diseases 2013;57(9):1237–45

Angela M. Huang,^{1,2} Duane Newton,^{5,6} Anjly Kunapuli,^{1,2} Tejal N. Gandhi,⁷ Laraine L. Washer,^{3,4} Jacqueline Tsip,^{1,2} Curtis D. Collins,^{1,2} and Jerod L. Nagel^{1,2}

Outcome	Total		P Value
	Preintervention (n = 256)	Intervention (n = 245)	
Clinical outcomes			
30-day all-cause mortality	52 (20.3)	31 (12.7)	.021
Time to microbiological clearance, d	3.3 ± 4.8	3.3 ± 5.7	.928
Length of hospitalization, d ^a	14.2 ± 20.6	11.4 ± 12.9	.066
Length of ICU stay, d ^a	14.9 ± 24.2	8.3 ± 9.0	.014
Recurrence of same BSI	15 (5.9)	5 (2.0)	.038
30-day readmission with same BSI	9 (3.5)	4 (1.6)	.262
Treatment-related outcomes			
Time to effective therapy, h	30.1 ± 67.7	20.4 ± 20.7	.021
Time to optimal therapy, h	90.3 ± 75.4	47.3 ± 121.5	<.001

Gram positifs 53%
Gram négatifs 40%
Levures 7%

Intervention d'une équipe d'infectiologues dès l'identification du pathogène (conventionnelle vs MALDI-TOF)

Intensive Care Med (2015) 41:21–33
DOI 10.1007/s00134-014-3553-8

SYSTEMATIC REVIEW

Paul Dark
Bronagh Blackwood
Simon Gates
Danny McAuley
Gavin D. Perkins
Ronan McMullan
Claire Wilson
Daniel Graham
Kate Timms
Geoffrey Warhurst

Accuracy of LightCycler® SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review and meta-analysis

« From 41 phase III diagnostic accuracy studies, summary sensitivity and specificity for SeptiFast compared with blood culture were 0.68 (95 % CI 0.63–0.73) and 0.86 (95 % CI 0.84–0.89), respectively. »

Bretonnière et al.

**Strategies to reduce curative antibiotic therapy
in intensive care units (adult and paediatric)****Suspicion d'infection bactérienne nosocomiale avec signe(s) de gravité ?****Au moins 2 des critères suivants ?**

- Traitement par C3G, fluoroquinolones ou pipéracilline-tazobactam au cours des 3 derniers mois
- **Colonisation documentée par entérobactéries BLSE+ ou *P. aeruginosa* ceftazidime-résistant au cours des 3 derniers mois**
- Hospitalisation au cours des 12 derniers mois
- Hospitalisation en SSR/SLD, cathéter de longue durée, gastrostomie
- Épidémie de BMR « carbapénème-requérante » en cours

**Antibiothérapie empirique par (ou incluant) un carbapénème - grade 1C****Infections nosocomiales à entérobactéries multi-résistantes :
quelle fréquence chez les patients avec portage intestinal documenté ?**

Phénotype de résistance	Population	Patients colonisés, n	Infection si portage, %	Référence
Céphalosporinase déréprimée (AmpC)	Réanimation, monocentrique	131 (10,8%, n = 1207)	15,3%	Poignant et al. (soumis)
BLSE	Réanimation, multicentrique (OutcomeRéa)	594 (3,5%, n = 16734)	16,4%	Barbier et al. JAC 2016 (in press)
BLSE	Réanimation, monocentrique	95 (25%, n = 383)	10%	Razazi et al. ICM 2012
BLSE	Onco-hématologie, monocentrique	63	22,2%	Cornejo et al. Sup Cancer Care 2015
BLSE	Onco-hématologie, multicentrique	55 (11,1%, n = 497)	10,9%	Veherschild et al. JAC 2014
Carbapénémase (KPC)	Hôpital, multicentrique	1813	7,8%	Gianella et al. CMI 2014
Carbapénémase (KPC)	Hôpital, monocentrique	502	8,8%	Schechner et al. CMI 2013

Risque écologique : surconsommation de carbapénèmes chez les patients colonisés à entérobactéries multi-résistantes en l'absence d'infection acquise en réanimation

Phénotype de résistance	Exposition aux carbapénèmes au cours du séjour en réanimation Nb de jours de traitement par carbapénèmes pour 1000 jours-patient		
	Colonisation + infection	Colonisation sans infection	Pas de colonisation
BLSE ¹	627	241	69
Céphalosporinase déréprimée (AmpC) ²	174	65	31

¹ Barbier et al. *J Antimicrob Agents* 2016 (in press)

² Poignant et al. (soumis)

Peut-on prédire le risque d'infection chez les patients colonisés?



Causes, consequences, and perspectives in the variations of intestinal density of colonization of multidrug-resistant enterobacteria

Etienne Ruppé* and Antoine Andremont

Laboratoire de Bactériologie, AP-HP, Hôpitaux Paris Nord Val de Seine, site Bichat-Claude Bernard, Paris, France

Relation entre le risque d'infection à BMR et la densité de colonisation intestinale

▪ **Dans les IU communautaires à *E. coli* BLSE**

Ruppé et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4512-7

▪ **Chez les patients avec hémopathie maligne**

Woerther et al. *J Med Microbiol* 2015; 64: 676-681

▪ **Chez les patients avec allogreffe de MO**

Taur et al. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 905-914

Antibiothérapie initiale : optimiser la posologie

Antimicrobial agent	MIC breakpoint (mg/L) for susceptibility			Usual daily dose ^a (intra-venous)	Comment
	Enterobacteriaceae	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>		
Piperacillin	≤8	≤16	ND	4 g/6 h	Consider extended or continuous infusion after a LD
Piperacillin-tazobactam	≤8	≤16	ND	4 g-500 mg/6 h	Consider extended or continuous infusion after a LD
Aztreonam	≤1	≤1	IR	2 g/6-8 h	Consider extended or continuous infusion after a LD
Ceftazidime	≤1	≤8	ND	2 g/6-8 h	Consider extended or continuous infusion after a LD
Cefepime	≤1	≤8	ND	1-2 g/8 h	Consider extended or continuous infusion after a LD High doses for <i>P. aeruginosa</i> infections
Ertapenem	≤0.5	IR	IR	2 gr/24 h	Once-daily administration
Meropenem	≤2	≤2	≤ 2	1-2 g/8 h	Consider extended infusion after a LD
Imipenem	≤2	≤4	≤ 2	1 g/6-8 h	No extended infusion (instability)
Gentamicin	≤2	≤4	≤ 4	6-8 mg/kg/24 h	Once-daily administration
Tobramycin	≤2	≤4	≤ 4	6-8 mg/kg/24 h	Once-daily administration
Amikacin	≤8	≤8	≤ 8	25-30 mg/kg/24 h	Once-daily administration
Ciprofloxacin	≤0.5	≤0.5	≤ 1	400 mg/8 h	
Colistin	≤2	≤4	≤ 2	4.5 MU/12 h after a LD of 9 MU	Nebulized administration may be considered for VAP

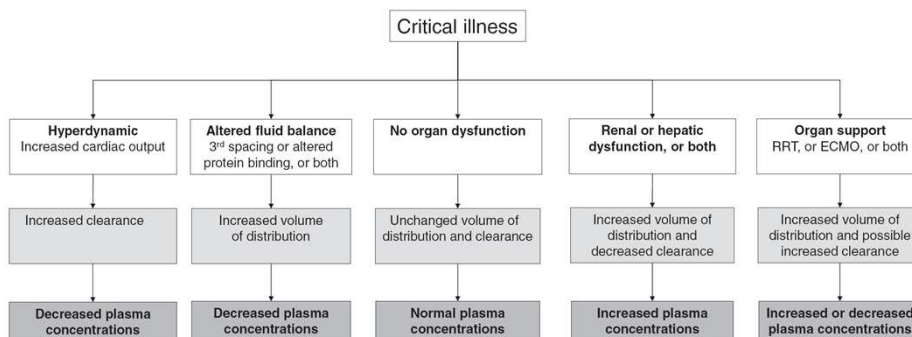
Ruppé, Woerther, Barbier. *Ann Intensive Care Med* 2015; 5: 61

Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions

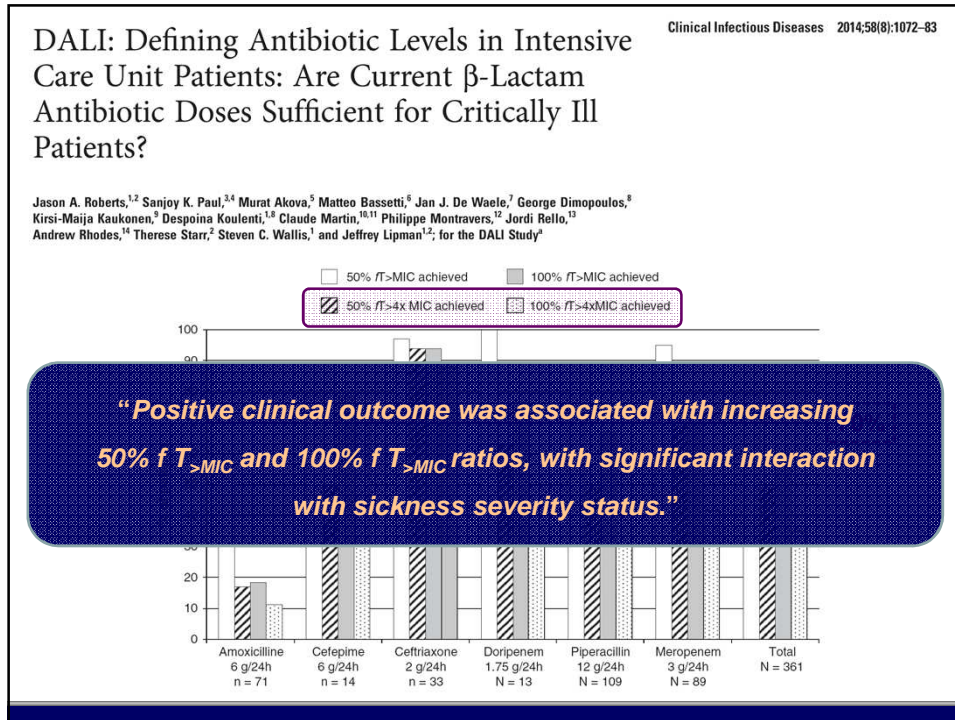
Lancet Infect Dis 2014; 14: 498-509

Jason A Roberts, Mohd H Abdul-Aziz, Jeffrey Lipman, Johan W Mouton, Alexander A Vinks, Timothy W Felton, William W Hope, Andras Farkas, Michael N Neely, Jerome J Schentag, George Drusano, Otto R Frey, Ursula Theuretzbacher, Joseph L Kuti, on behalf of The International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Modifications de la pharmacocinétique des antibiotiques dans les états septiques graves



One dose does not fit all !



Intensive Care Med (2014) 40:1340-1351
DOI: 10.1007/s00134-014-3403-8

ORIGINAL

Jan J. De Waele
J. Lipman
M. Akova
M. Bassetti
G. Dimopoulos

Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients

Table 3 Multivariate analysis, with PK/PD target non-attainment as the dependent variable

	p value	Odds ratio	95 % CI	
FACTORS ASSOCIATED WITH <u>NOT</u> REACHING CONCENTRATIONS > MIC				
1/ During at least 50% of the dosing interval :				
Extended/continuous infusion (vs. intermittent)	0.000	0.340	0.131	0.882
2/ During 100% of the dosing interval :				
GFR (Cockcroft-Gault, per mL/min)	0.000	1.012	1.006	1.019
Extended/continuous infusion (vs. intermittent)	0.000	0.252	0.118	0.538
Prophylaxis indication	0.834	0.926	0.452	1.898
Hosmer-Lemeshow goodness of fit, $p = 0.225$				

Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis

Jocelyn Teo, Yixin Liew, Winnie Lee, Andrea Lay-Hoon Kwa*

International Journal of Antimicrobial Agents 43 (2014) 403–411

Table 3

Subgroup analyses of included studies.

Study subgroup	Mortality			I^2 (%)
	No. of studies	No. of patients	Summary risk ratio (95% CI)	
RCTs	10	779	0.83 (0.57–1.21)	0
Non-RCTs	9	841	0.57 (0.43–0.76)	0
Penicillins	8	974	0.60 (0.45–0.82)	0
Cephalosporins	5	191	0.92 (0.52–1.63)	33
Carbapenems	4	274	0.74 (0.42–1.28)	28
Equivalent daily dose	10	813	0.82 (0.56–1.20)	0
APACHE II score >15	10	861	0.63 (0.48–0.81)	9
All studies	19	1620	0.66 (0.53–0.83)	0

Résultats comparables à ceux d'une autre méta-analyse publiée en 2013

Falagas et al. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 272-282

A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis

ANZICS Clinical Trials Group

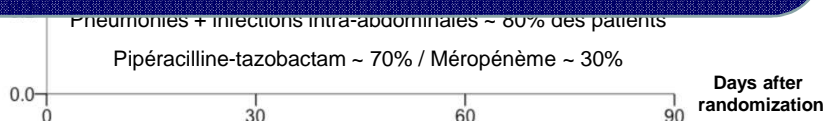


“In critically ill patients with severe sepsis, there was no difference in outcomes between β -lactam antibiotic administration by continuous and intermittent infusion.”

Mais:

1/ Population hétérogène

2/ Infections documentées = 19%



Jan J. De Waele
S. Carrette
M. Carlier
V. Stove
J. Boelens
G. Claeys
I. Leroux-Roels
E. Hoste
P. Depuydt
J. Decruyenaere
A. G. Verstraete

Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial

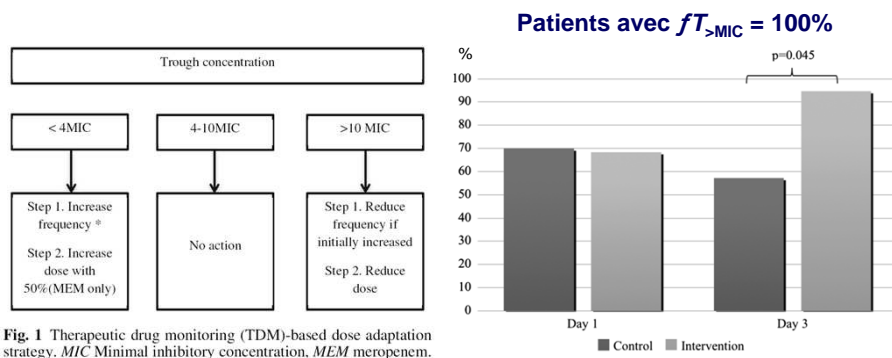


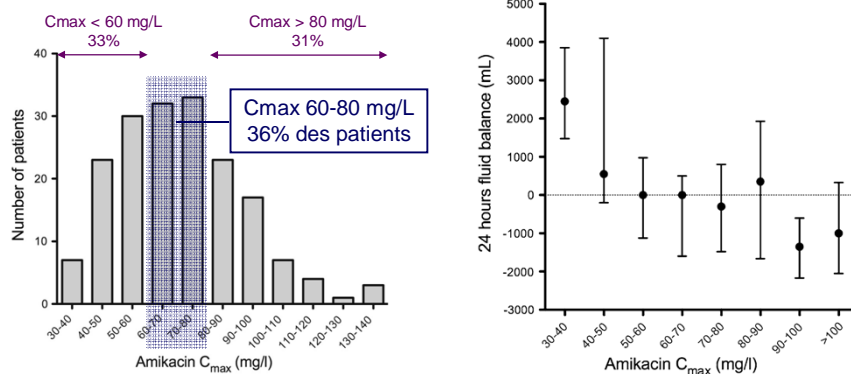
Fig. 1 Therapeutic drug monitoring (TDM)-based dose adaptation strategy. *MIC* Minimal inhibitory concentration, *MEM* meropenem.

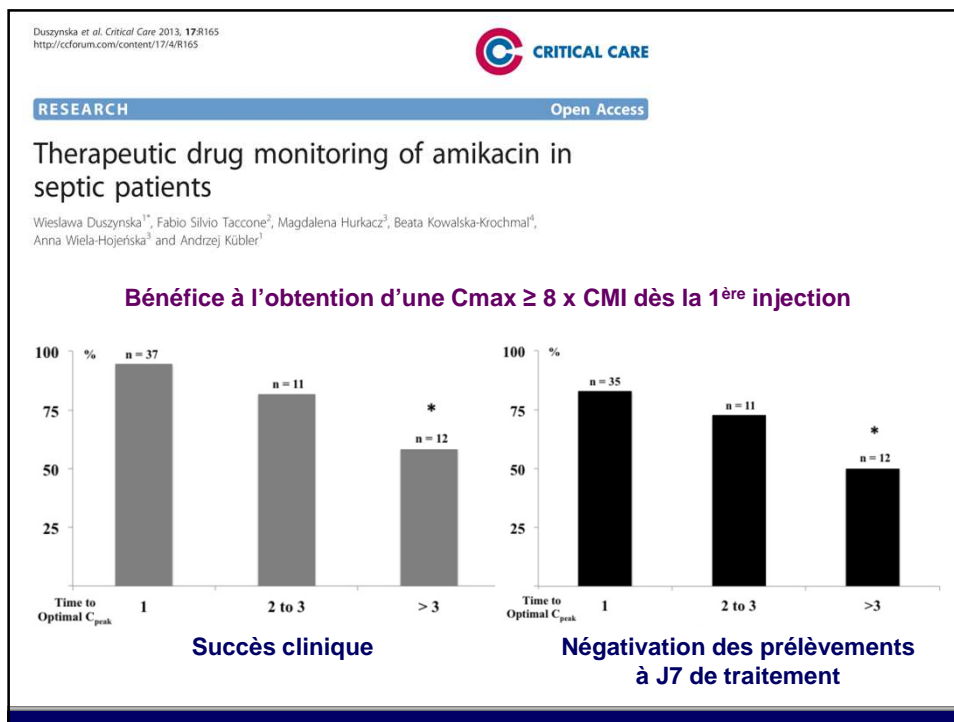
Étienne de Montmollin
Lila Bouadma
Nathalie Gault
Bruno Mourvillier
Eric Mariotte
Sarah Chemam
Laurent Massias
Emmanuelle Papy
Florence Tubach
Michel Wolff
Romain Sonnevile

Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen

Intensive Care Med (2014) 40:998–1005

Étude prospective, 181 injections d'amikacine (25 mg/kg/24h, poids réel) chez 146 patients de réanimation





Optimiser l'*antibiotic stewardship* dès l'initiation de l'antibiothérapie

- 1. Rationnaliser l'utilisation empirique des molécules à large spectre**
 - Portage connu ou facteurs de risque de BMR, sévérité de l'infection
 - Adéquation de l'antibiothérapie initiale : impact pronostique majeur
 - Intérêt des techniques de diagnostic microbiologique rapide ?
- 2. Importance du bilan microbiologique (documenter pour réévaluer)**
- 3. Obtenir rapidement des concentrations d'antibiotique adéquates**
 - Posologies et modalités d'administration adaptées
 - Infections sévères : doser dès J1 pour ajuster rapidement
- 4. Biomarqueurs (ex. PCT) : doser à J0/J1 pour personnaliser la durée de traitement**