

SAARSIU - 19^{ème} Congrès National
FMSAR - 9^{ème} Congrès de la Fédération des
Sociétés Maghrébines d'Anesthésie Réanimation
Alger 13 - 15 Décembre 2018

Optimisation de l'antibiothérapie en réanimation

R. BENHADDOUCHE - DJERFAOUI
Service d'Anesthésie - Réanimation
CHU TLEMCEEN

جامعة أبو بكر بلقايد

UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN



INTRODUCTION

- Constat : ↗ des résistances  BMR
- Patients de réa  caractéristiques propices au développement des résistance aux ATB
- Peu de nouvelles molécules
- **3 facteurs interconnectés** : patient-bactérie-ATB
- 1 seul modifiable: ATB



Buts de l'optimisation thérapeutique

« On consomme beaucoup trop
d'antibiotiques et ce, de plus en plus,
entretenant ainsi une importante **pression
de sélection.** »



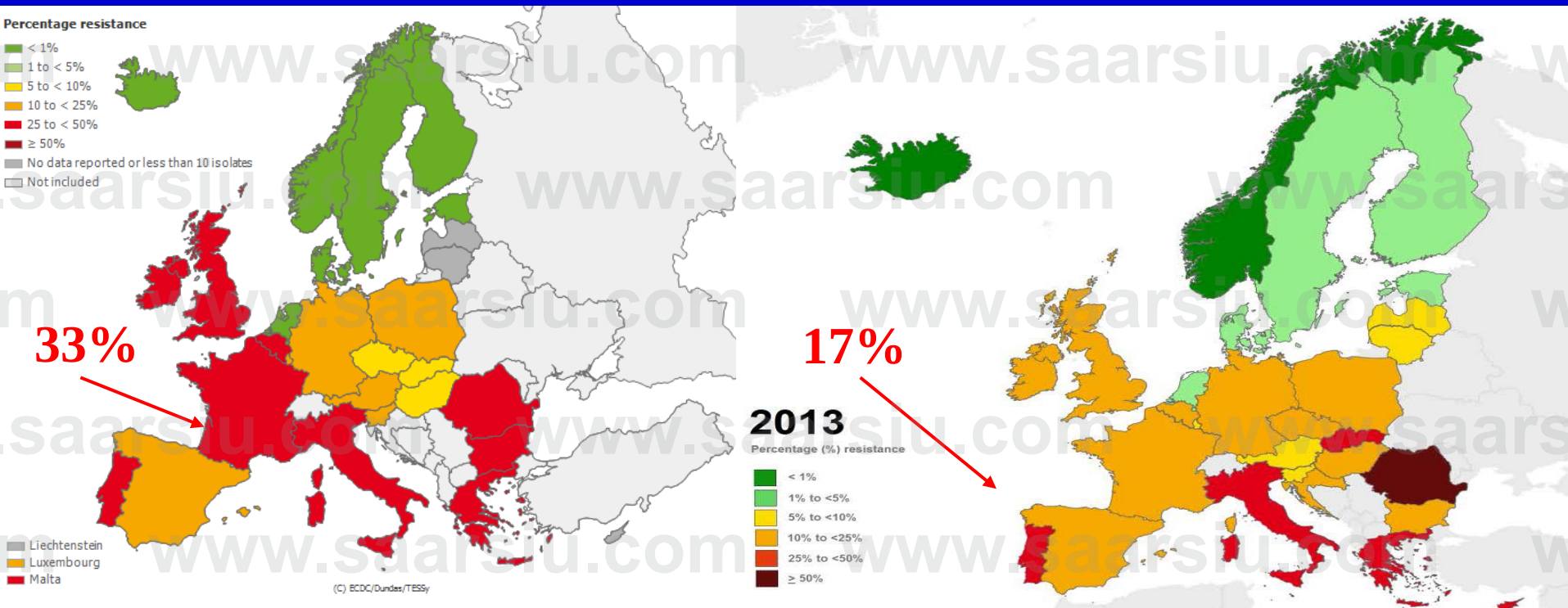
**Répercussions sur
l'épidémiologie des
résistances**

Les données du réseau européen
de surveillance de la résistance
bactérienne aux antibiotiques,
EARS-N et du réseau français de
surveillance des **BMR-Raisin**

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) isolés d'infections invasives (bactériémies et méningites)

2002

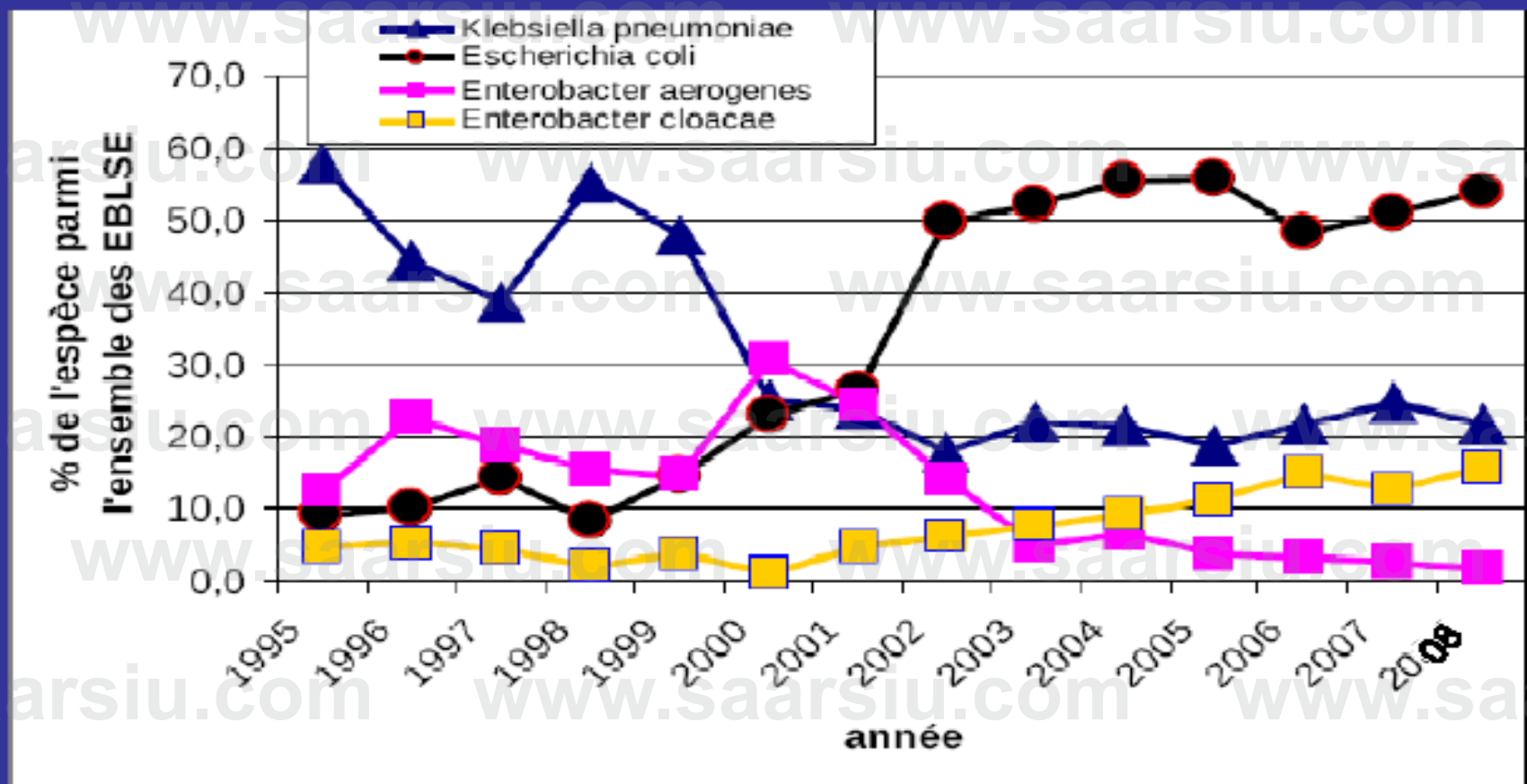
2013



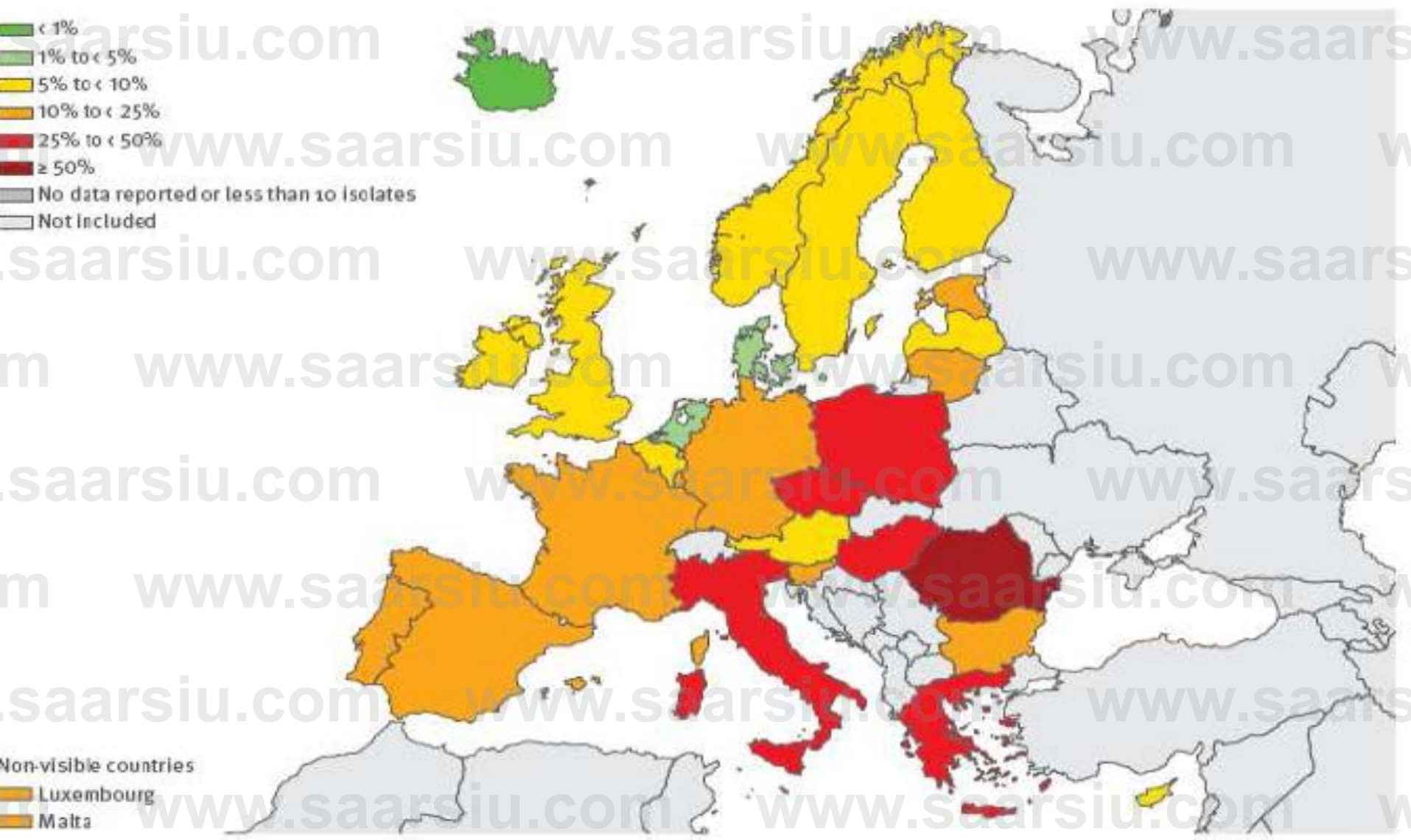
Source : European Antimicrobial Resistance Surveillance - Network (EARS-Net)

Epidémiologie française

Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE, AP-HP



Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* - EARSS 2009



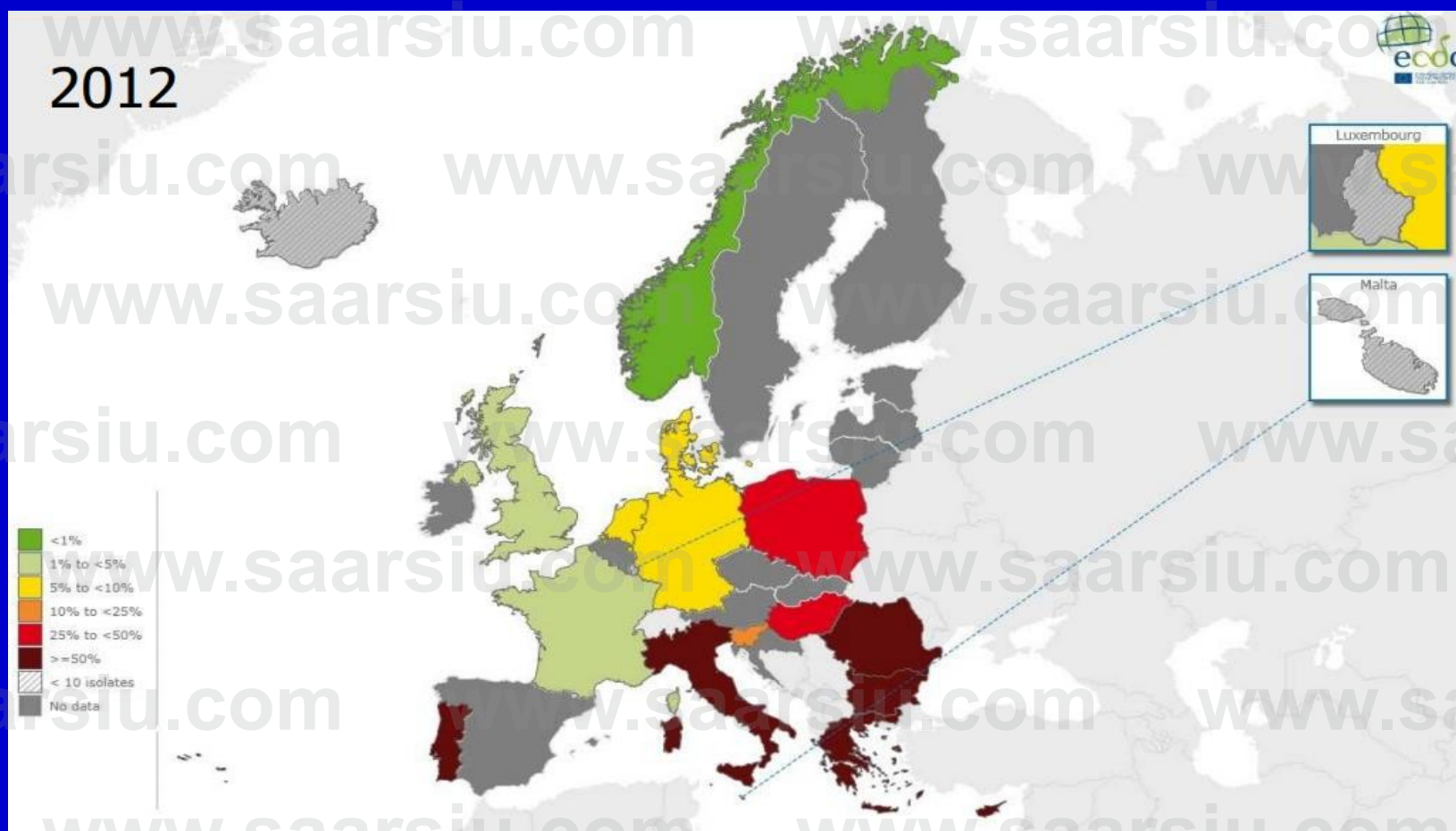


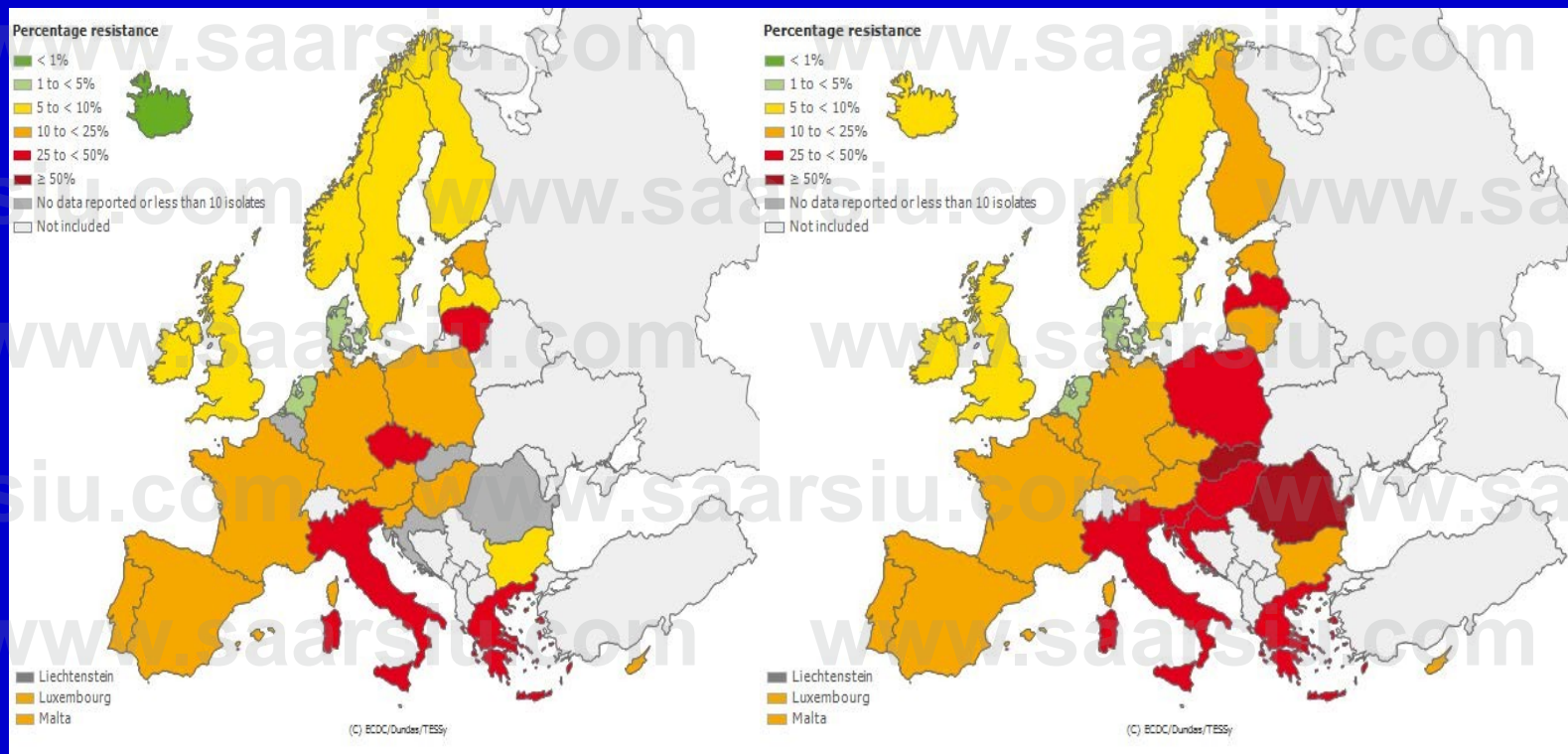
Figure 11 : *Acinetobacter* sp. : pourcentage de souches isolées d'infections invasives avec une résistance aux carbapénèmes, en Europe, en 2012. (ABRI)

Cette résistance aux carbapénèmes est supérieure à 25% dans 8 pays (Portugal, Italie, Pologne, Hongrie, Roumanie, Bulgarie, Grèce, Turquie – **EARSS-Net 2012**)

RAISIN- REA 2009

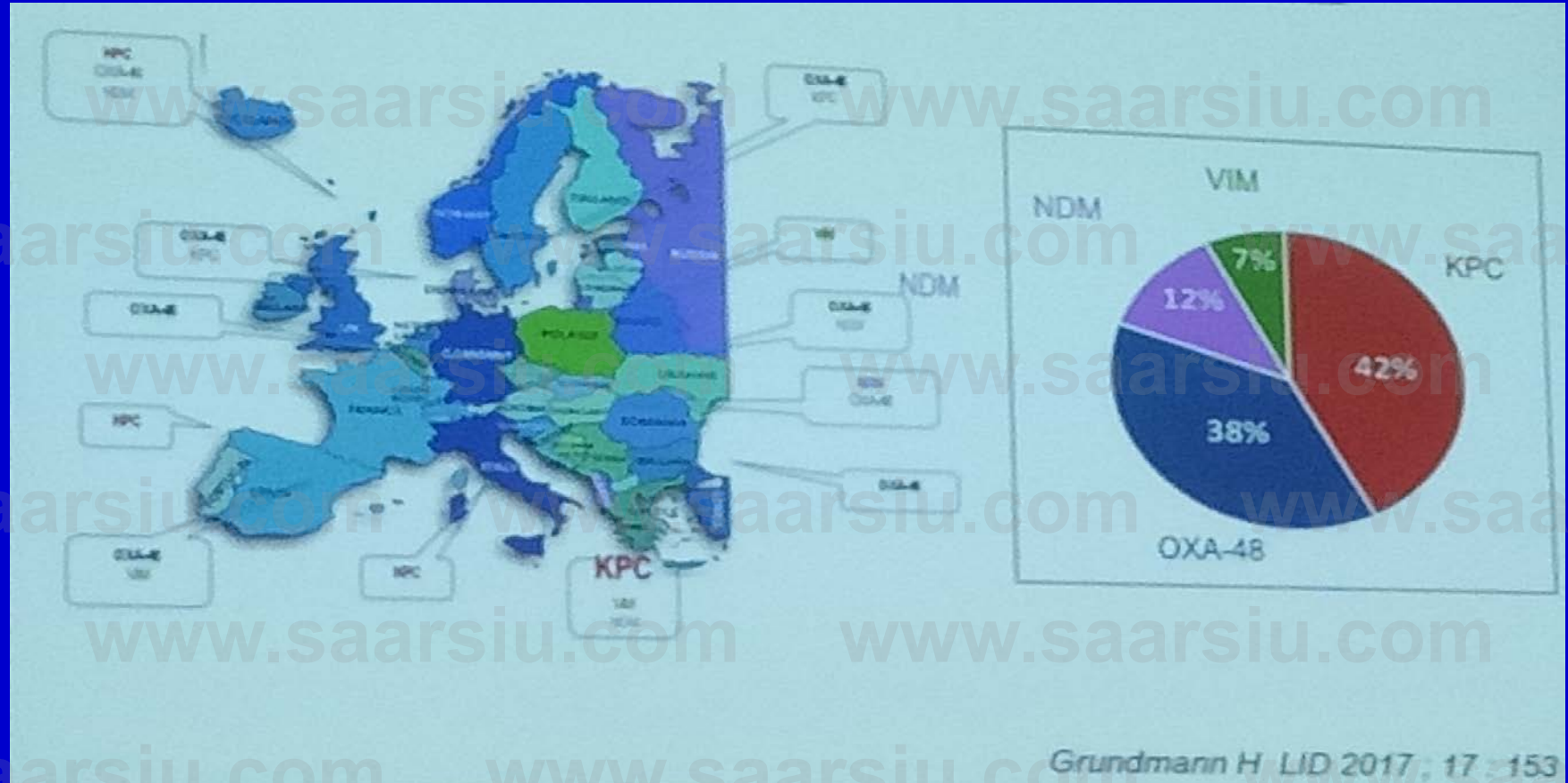
2007

2013



D'après la Figure ci-dessus, le pourcentage de résistance du Pseudomonas aeruginosa aux carbapénèmes semble se stabiliser en Europe entre 2007 et 2013

Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) :
a prospective, multinational study



Grundmann H. LID 2017; 17: 153



La résistance bactérienne aux ATB

Une question de sécurité du patient pour tous les établissements

- Limiter la sélection, l'émergence, et la diffusion des bactéries résistantes dans les établissements = enjeu majeur pour la sécurité du patient
 - Les infections dues aux bactéries résistantes aux ATB peuvent entraîner une augmentation de la morbidité et de la mortalité des patients, mais aussi allonger leur durée de séjour ¹⁻²
 - La résistance aux ATB retarde souvent la mise en place d'une antibio adaptée ³
 - Une antibio inadaptée, ou la mise en place retardée, d'un TRT ATB chez des patients gravement infectés, sont associées à une évolution clinique défavorable, voire au décès ⁴⁻⁶

1. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. Clin Infect Dis. 2003 Jun 1;36(11):1433-7.

2. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, 2nd, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis. 2009 Oct 15;49(8):1175-84.

3. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. 1999 Feb;115(2):462-74.

4. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000 Jul;118(1):146-55.

5. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2003 Jun 1;36(11):1418-23.

6. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired pneumonia Study Group. Intensive Care Med. 1996 May;22(5):387-94.

Comment mieux utiliser les ATB ...?

Population bactérienne « hétérogène » :

- sensible ... mais CMI variables
- effet inoculum,
- population S, mais présence de mutants-R qui ↗ sous traitement

Patients « hétérogènes »:

- expression de susceptibilité génétique infection
- immunodépression
- site infecté variable, tableaux évolutifs dans le temps
- délai de mise en route du TRT ATB

**Mêmes schémas posologiques et thérapeutiques
pour tous quelque soit les situations !!!**

Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

- **Pharmacocinétique**

Ce que l'hôte fait avec le médicament ...

- absorption
 - métabolisme
 - élimination
- 
- Cmax
AUC
Demi-vie

- **Pharmacodynamie**

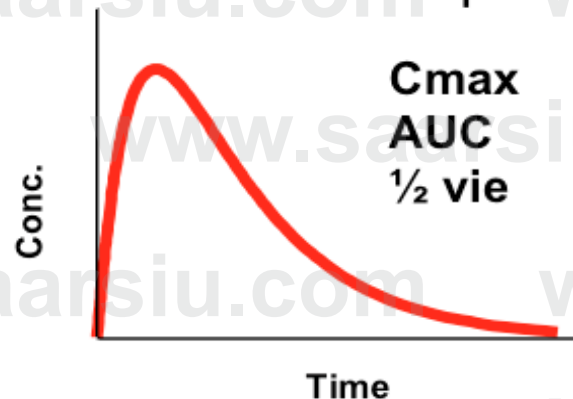
Ce que le médicament fait aux micro-organismes

- effets directs
 - effets post-exposition
 - sélection / induction
- 
- vitesse de bactéricidie
EPA...
résistance

Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

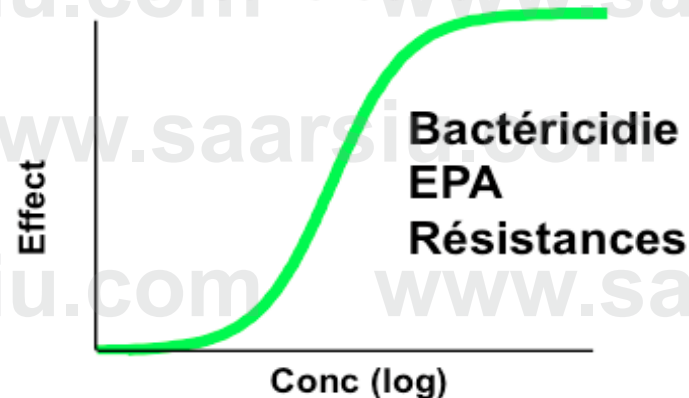
Pharmacocinétique

conc. vs temps



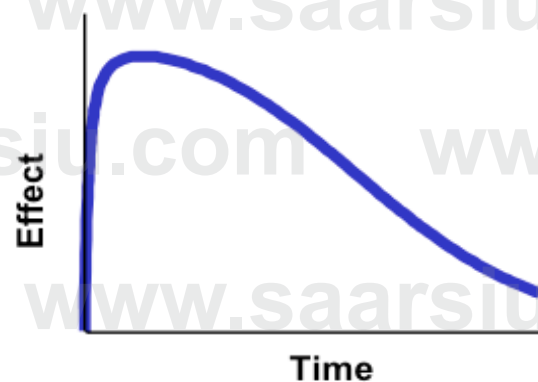
Pharmacodynamie

effet vs conc.



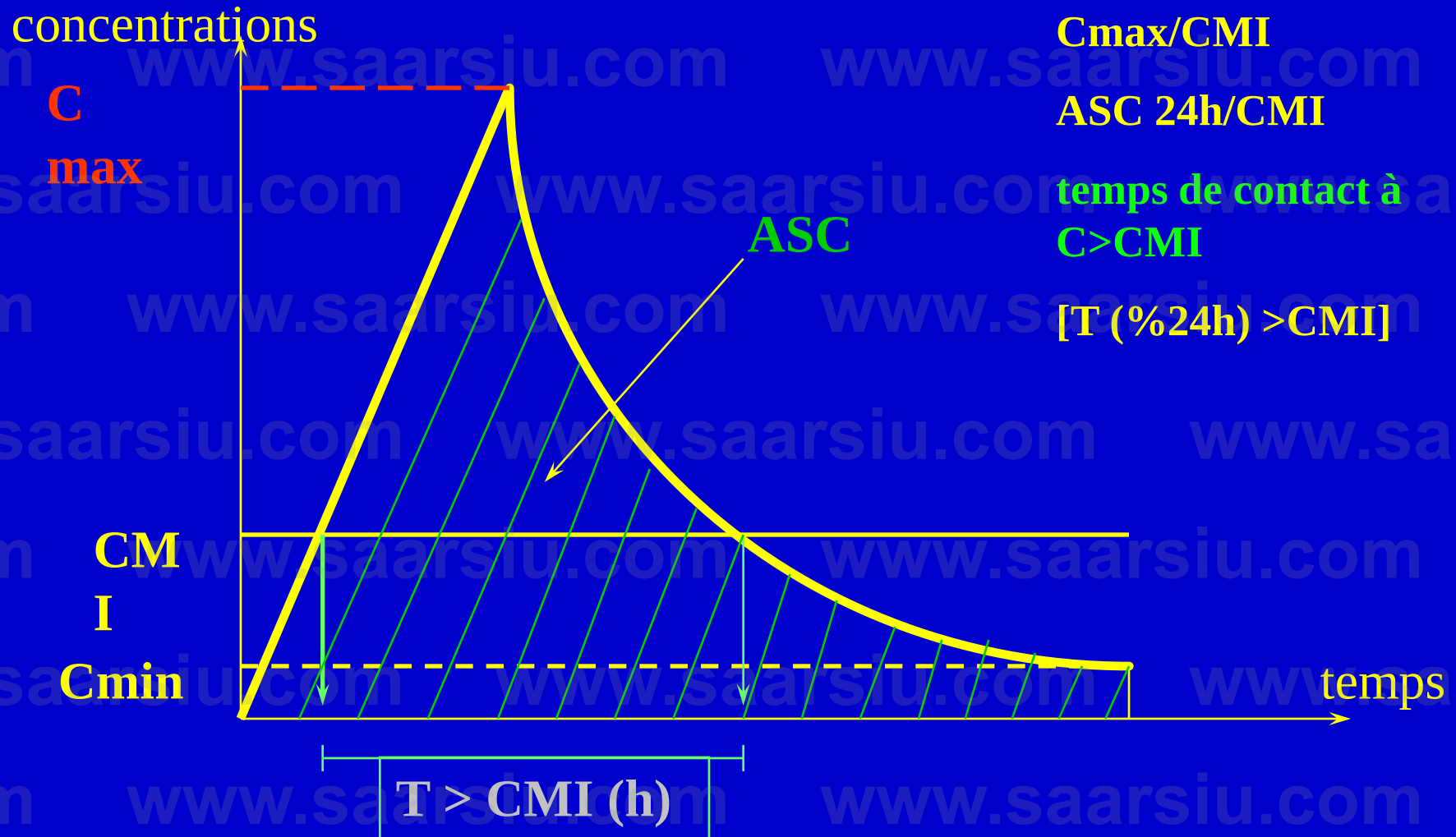
PK/PD

effet vs temps

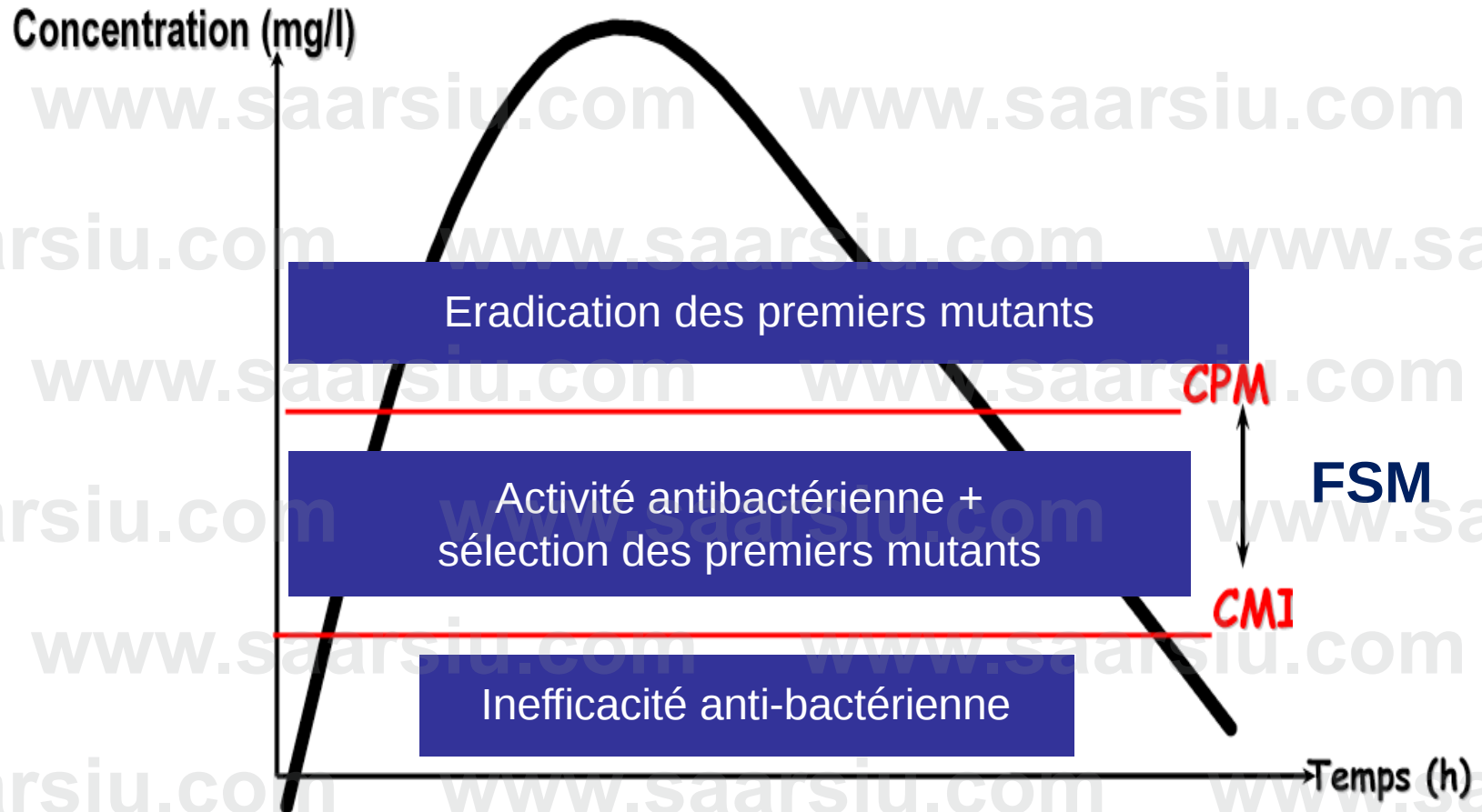


Paramètres pharmacodynamiques

Optimisation des paramètres PK/PD



Concentration de prévention et fenêtre de sélection de mutants-R



Optimisation Pk/Pd

Réanimation, hématologie : conditions défavorables

- Risque d'infections avec souches de sensibilité ⬇
- Patients « particuliers »
 - sepsis, choc, ventilation mécanique, oedèmes
 - dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
 - interactions médicamenteuses
- Diffusion tissulaire altérée
- Modifications Pk
 - Vd ⬆ (x 2 à 4) ➡ Cmax diminuée
 - demie-vie ⬆ (x 2 à 3) ➡ Crésiduelle augmentée
 - clearance rénale ⬆ si sepsis ou ⬇ si I rénale ➡ Risque de sous-dosage

Variabilités +++

- inter-patients
- intra-patient au cours du temps, suivant l'évolution clinique

Et chez l'obèse...

- Prophylaxie : posologie X 2 (*Actualisation SFAR 2010*)
- Curatif : peu de données dans la littérature
quasi absence en réanimation
- Quelques données sur : céfépime, ertapénème,
pipéra/tazocilline, daptomycine



- Posologies utilisées le plus souvent insuffisantes
pour atteindre les objectifs Pd ou Pk/Pd
- Absence de données « valides » sur outcome

Nagel JL ICAAC 2013 K-169

Tieu LL ICAAC 2013 K-176

Chen M AAC 2006 ; 50 : 1222

Rich B Obes Surg 2012 ; 22 : 465

Newman D Ann Pharmacother 2007 ; 41 : 1734

Case-Control Study of Drug Monitoring of β -Lactams in Obese Critically Ill Patients

- Etude cas/témoins : BMI ≥ 30 vs BMI < 25
Appariement : molécule (céfépime, pipéra/tazo, meropénème), SOFA, clearance rénale ou EER, âge, sexe
 - Analyse PK
 - Mesure des concentrations plasmatiques
- Pas de différences des paramètres PK entre les 2 groupes
 - Concentrations plasmatiques ATB :
 - dispersion +++, plus marquées chez les obèses
 - pas de différence significative entre les 2 groupes

Modifications Pk du sepsis >> celles de l'obésité

Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient

Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Jeffrey Lipman FJFICM, MD

Critical Care Medicine
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE
Mars 2009

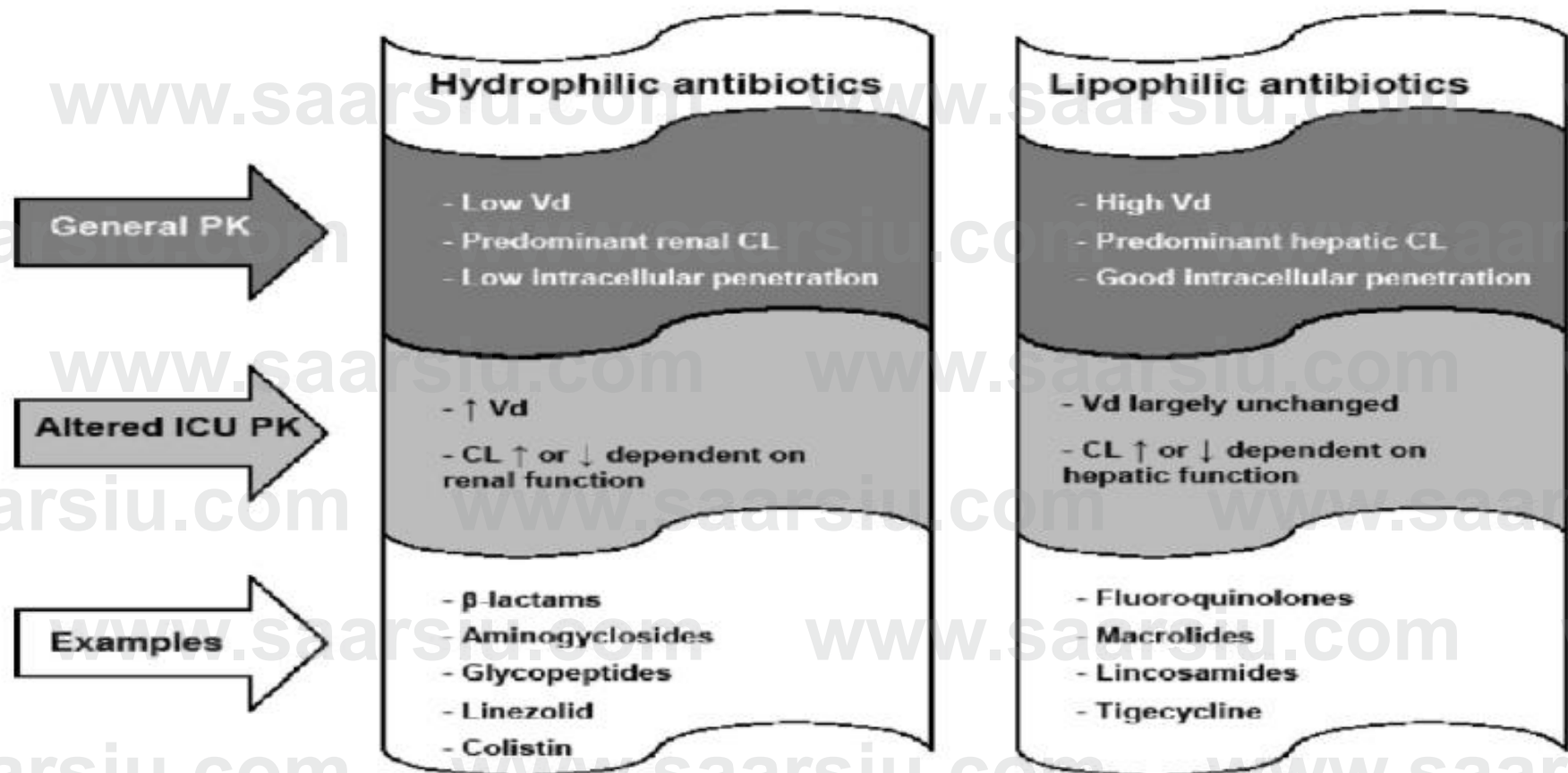


Figure 2. The interrelationship of hydrophilicity and lipophilicity of antibiotic molecules on the pharmacokinetic characteristics in general ward patients (General pharmacokinetic [PK]) and the altered pharmacokinetics observed in critically ill patients in intensive care unit (ICU) (Altered ICU PK). CL, clearance; Vd, volume of distribution.

Stratégies de réduction de l'utilisation des ATB

Stratégies de réduction de l'utilisation des ATB à visée curative en réanimation

RFE SRLF/SFAR/SPILF Juin 14

1. Comment suivre le lien existant entre la résistance des bactéries et la consommation des ATB en réanimation ?
2. Quelles données microbiologiques et comment les utiliser pour un moindre usage des ATB ?
3. Comment choisir l'antibiothérapie pour limiter la consommation des ATB ?
4. Comment optimiser l'administration des ATB ?
5. Comment réévaluer (désescalade) et diminuer la durée des traitements antibiotiques ?



15^{èmes} JNI, Bordeaux

11 - 13 juin 2014

Take home messages

- ▶ 74 recommandations
- ▶ 47 recommandations avec accord fort (63,5%)
- **Importance de l'épidémiologie**
- **Limiter les antibiothérapies indues:**
 - Collaboration cliniciens-microbiologistes « de pointe »
 - Savoir (parfois) attendre
 - Ne pas multiplier les associations.
- **Éviter les carbapénèmes et les fluoroquinolones**
- **Réévaluation toujours**
- **Raccourcir la durée des traitements souvent**
- **Approche pluridisciplinaire**



Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ? (1)

- En TRT probabiliste, d'une infection bactérienne communautaire, il ne faut pas prescrire de carbapénème

Accord fort

- Un carbapénème peut être éventuellement considéré chez les patients qui présentent :

- ✓ un sepsis sévère ou choc septique

ET

- ✓ un antécédent connu de colonisation/infection à EBLSE, ou à *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site.

Accord faible

Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ? (2)

Infection associée aux soins/nosocomiale, pas de carbapénème en probabiliste sauf si **au moins 2 facteurs** parmi:

- TRT antérieur par C3G, FQ (dont monodose) ou TZP dans les 3 mois
- Portage EBLSE, ou d'un *P. aeruginosa* *caz-R*, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site
- Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois
- Patient d'EHPAD médicalisé ou SLD avec sonde U à demeure et/ou gastrostomie
- Epidémie BMR en cours avec carbapénème comme seule option thérapeutique

Accord fort

Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ? (3)

Après documentation bactériologique, il faut rechercher **une alternative aux carbapénèmes** en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens

Accord fort

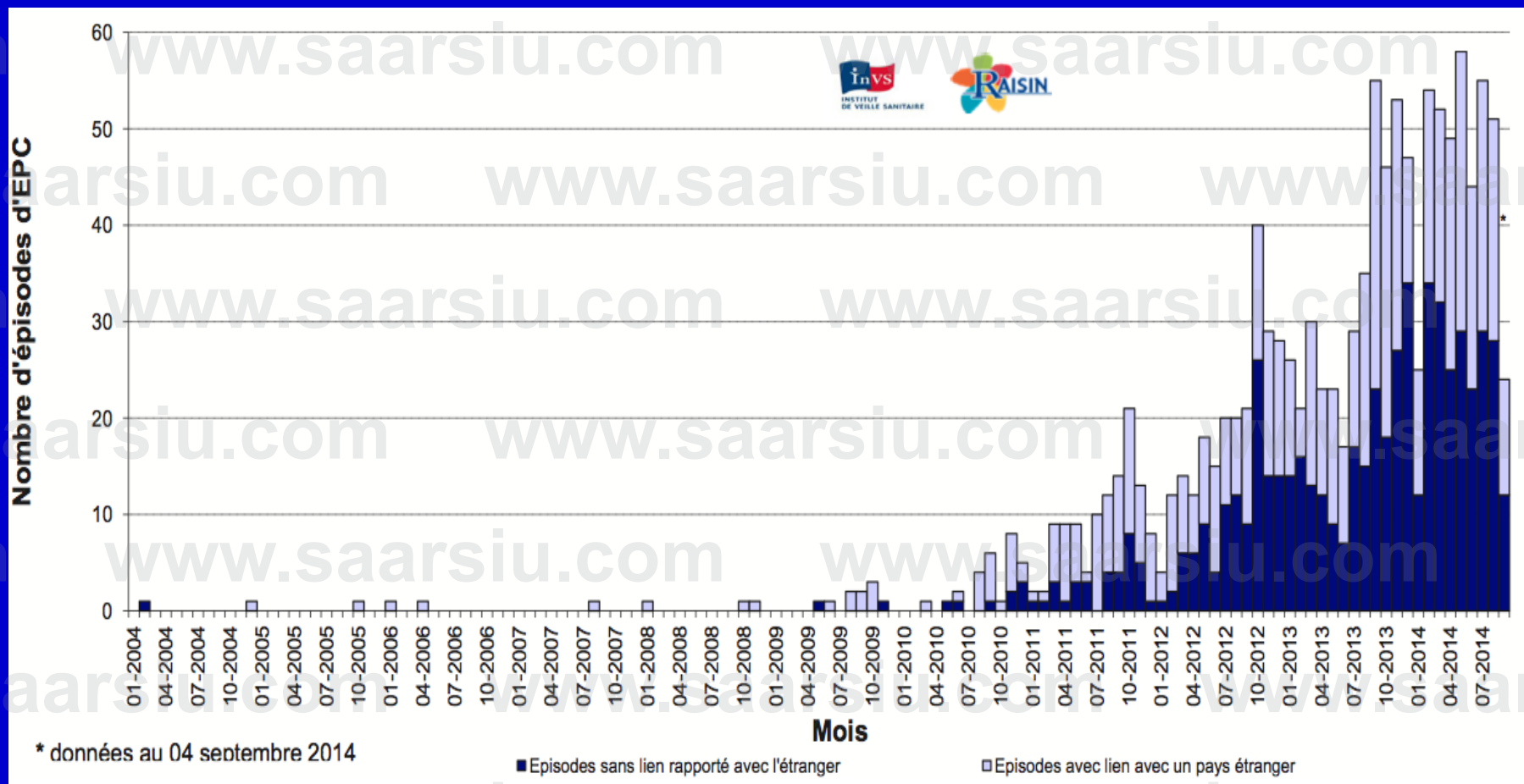
Nécessité +++ de redéfinir :

- Antibiothérapie préalable
- Antécédents d'hospitalisation

**dans le but d'améliorer leurs valeurs
prédictives d'infection à BMR**

Epidémiologie des carbapénémases en France

Bilan septembre 2014



Quand et comment diminuer l'utilisation des fluoroquinolones ? (4)

- Il ne faut pas prescrire en probabiliste de FQ en monothérapie dans les infections nosocomiales sévères.

Accord fort



Comment choisir l'antibiothérapie pour limiter la consommation des ATB ?

- ▶ Il ne faut pas prescrire de FQ sur les souches d'entérobactéries ayant acquis une résistance de 1er niveau (résistance à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique). **(Accord fort)**
- ▶ Dans le choc septique, en cas d'association avec une bêtalactamine, il faut **préférer les aminosides** plutôt qu'une FQ y compris chez **l'insuffisant rénal**.

(Accord faible)



Quand et comment diminuer l'utilisation des antibiotiques anti-SMR ? (5)

- ❖ Prendre en compte la possibilité de SARM si infection sévère :
 - Patients hémodialysés chroniques
 - Patients porteurs de plaies chroniques **Accord fort**
 - Cathéter de longue durée
 - Patients de long séjour
 - Patients hospitalisés dans l'année et connus porteurs de SARM
- ❖ Infection à SARM avec CMI > 1 mg/l : si pas d'amélioration à J3, il faut probablement ➔ alternative à la vancomycine **Accord fort**

Optimisation de l'antibiothérapie en réanimation

Plaidoyer pour les dosages

Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept

Jason A. Roberts^{a,b,c,*}, Marta Ulldemolins^{a,d}, Michael S. Roberts^{e,f}, Brett McWhinney^g, Jacobus Ungerer^g, David L. Paterson^{h,i}, Jeffrey Lipman^{a,c}

Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review

Fekade Bruck Sime^{1,2}, Michael S Roberts^{1,2,3}, Sandra L Peake⁴, Jeffrey Lipman^{5,6} and Jason A Roberts^{1,5,6,7*}

Antibiotic resistance—What's dosing got to do with it?

Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Peter Kruger, MBBS, FJFICM; David L. Paterson, MBBS, FRACP, PhD; Jeffrey Lipman, MBBCh, FJFICM, MD

Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Thierry Dugernier³, Herbert Spapen⁴, Isabelle Delattre⁵, Xavier Wittebole², Daniel De Backer¹, Brice Laveux⁶, Pierre Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹ and Frédérique Jacobs^{*6}

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

Intérêt des dosages pour la surveillance de l'antibiothérapie

❖ Leur but est de permettre :

Contrôle de l'efficacité optimale par respect des paramètres

PK/PD propres à chaque classe ATB

- C_{max}/CMI : pic

- AUC/CMI, %T > CMI : résiduelle

✓ **Réduction du risque d'émergence de mutants-R**

✓ **Plus que contrôle du risque toxique**

❖ **Importance +++ si infections sévères** (inoculum+++, site)

et/ou bactéries ayant des CMI élevées

Comment optimiser l'administration des antibiotiques ?

Infections sévères en réanimation
(surtout si CMI élevées), il faut probablement
administrer ceftazidime, céfépime,
pipéracilline/tazobactam, méropénème (???)
en 3 ou 4 h

Accord fort

Vancomycin AUC₂₄/MIC Ratio in Patients with Complicated Bacteremia and Infective Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Its Association with Attributable Mortality during Hospitalization

- **Revue rétrospective 2006-2008**
- **68 bactériémies à SARM**

**Objectifs Pk/Pd pour la
vancomycine AUC/CMI > 400**

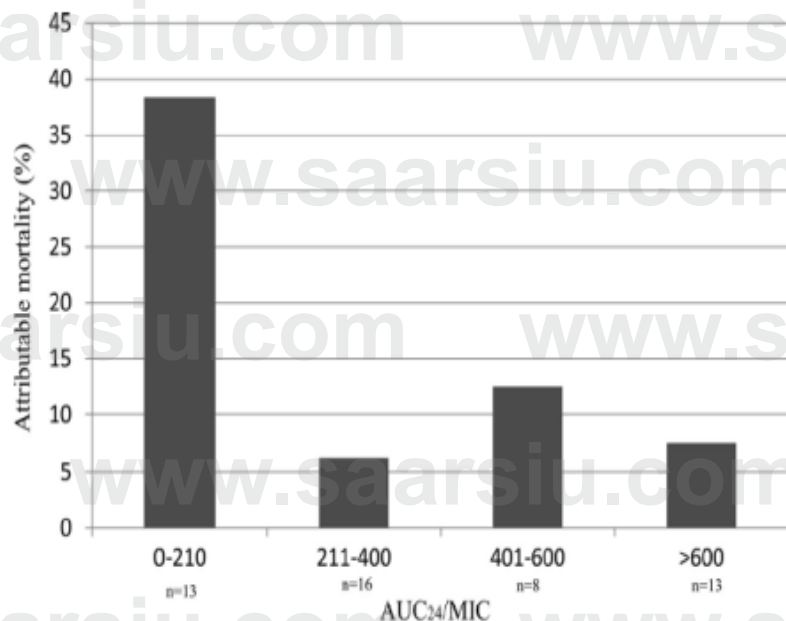


FIG 1 Attributable mortality stratified by the AUC₂₄/MIC ratio.

Rybak ICCAC 1997

Drew ICAAC 2004

Jeffres Chest 2006

Moise-Broder Pharmacokinet 2004

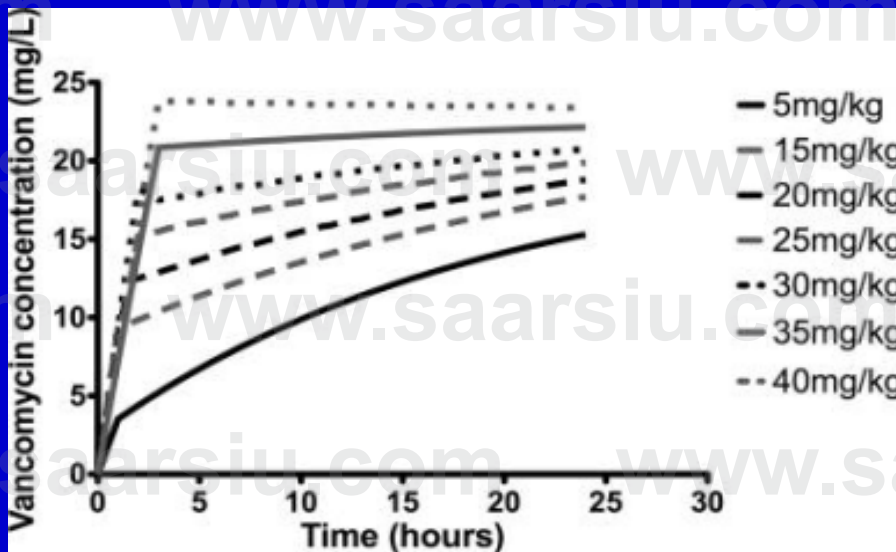
Hidayat Arch Intern Med 2006

Brown J AAC 2012 ; 56 :634

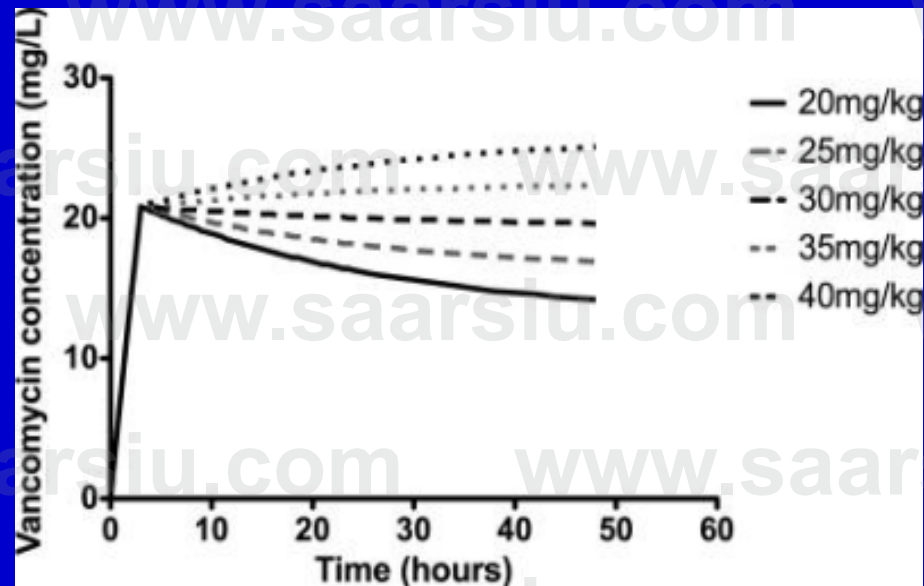
Optimisation PK/PD

Optimisation vancomycine charge + perfusion continue

simulations Monte-Carlo 206 patients recevant 15mg/kg puis 30 mg /kg/j



charge : 35 mg/kg



continue : 35mg/kg/j

35 mg/kg puis 35 mg/kg/j si ClCr = 100 ml/min/1.73 m²

Roberts AAC 2011

Colistine : activité microbiologique

... puis, une repousse survient :

- les bactéries survivantes ont une CMI ↗
- cette ↗ de CMI est stable dans le temps

Poudyal JAC 2008

- Mécanisme ?
 - induction de résistance
 - sélection d'une sous-population
- Phénomène non détectable par les tests standards

Mesure de la sensibilité : mesure CMI ou E-test

Pas de monothérapie...si possible

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{▽†}

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Août 2009

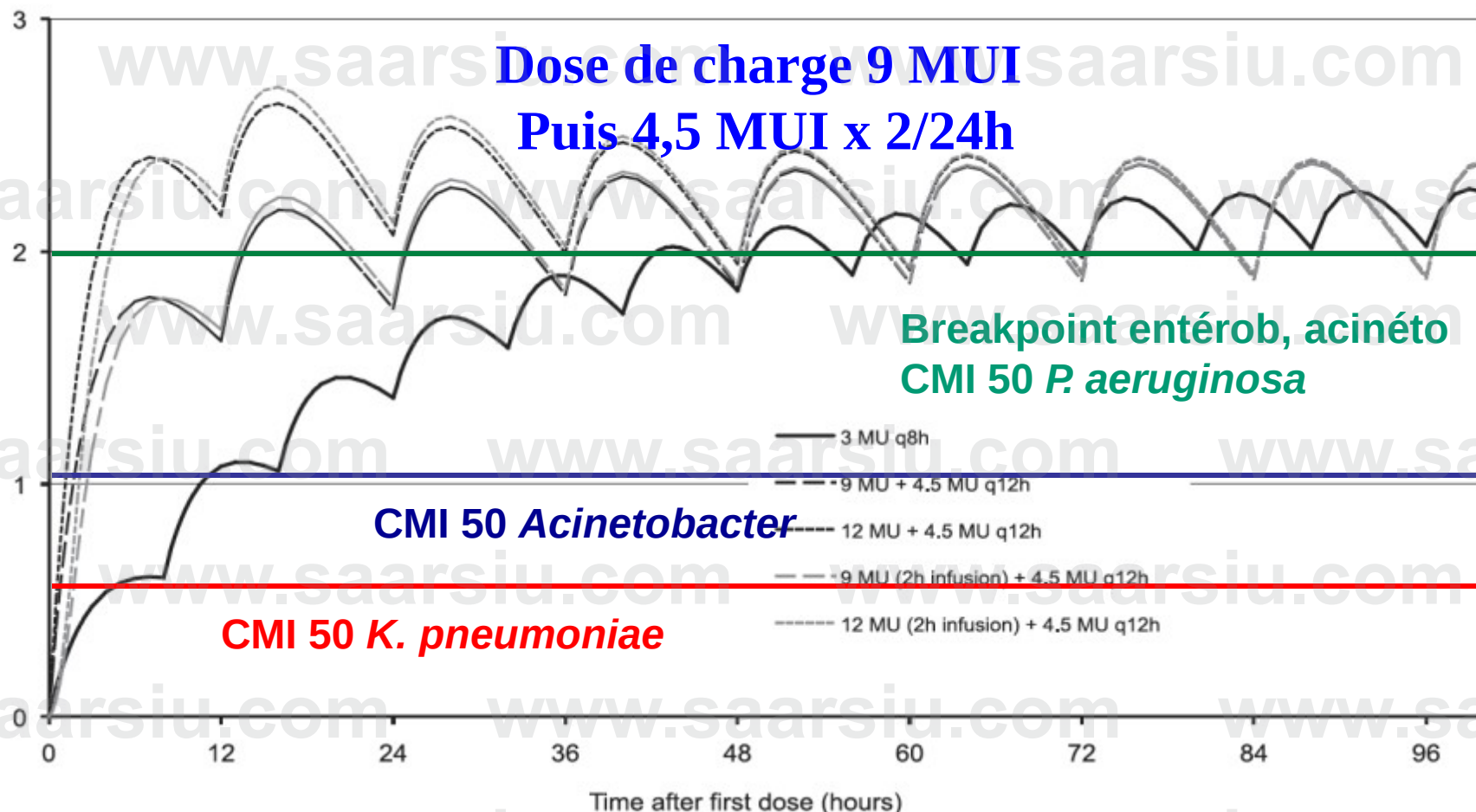
D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹

Dose de charge 9 MUI
Puis 4,5 MUI x 2/24h

Breakpoint entérob, acinéto
CMI 50 *P. aeruginosa*

CMI 50 *Acinetobacter*

CMI 50 *K. pneumoniae*



Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units

Juliana F. Roos^{1*}, Jurgen Bulitta², Jeffrey Lipman³ and Carl M. J. Kirkpatrick¹



2006; 58:987

Table 3. Expected probabilities of target attainment (PTA expectation values) for intermittent administration versus continuous infusion of cefepime in ICU patients (the target chosen was 65% of unbound concentration above the MIC)

Dosing regimens	PTA expectation values (%)			
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
Intermittent administration				
1 g every 4 h (6 g/day)	95.3	95.3	82.6	57.9
2 g every 8 h (6 g/day)	95.8	95.8	84.9	61.1
1 g every 6 h (4 g/day)	91.9	91.9	69.5	41.5
2 g every 12 h (4 g/day)	78.9	78.9	53.6	28.2
1 g every 12 h (2 g/day)	66.1	66.1	35.5	11.6
Continuous infusion with loading dose (0.5 g)				
2 g/day	95.2	95.2	81.3	56.3
4 g/day	96.9	96.9	91.7	68.5
6 g/day	97.9	97.9	94.8	74.6

Alors que cible n'est que 65 % T > CMI

Extended-Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections

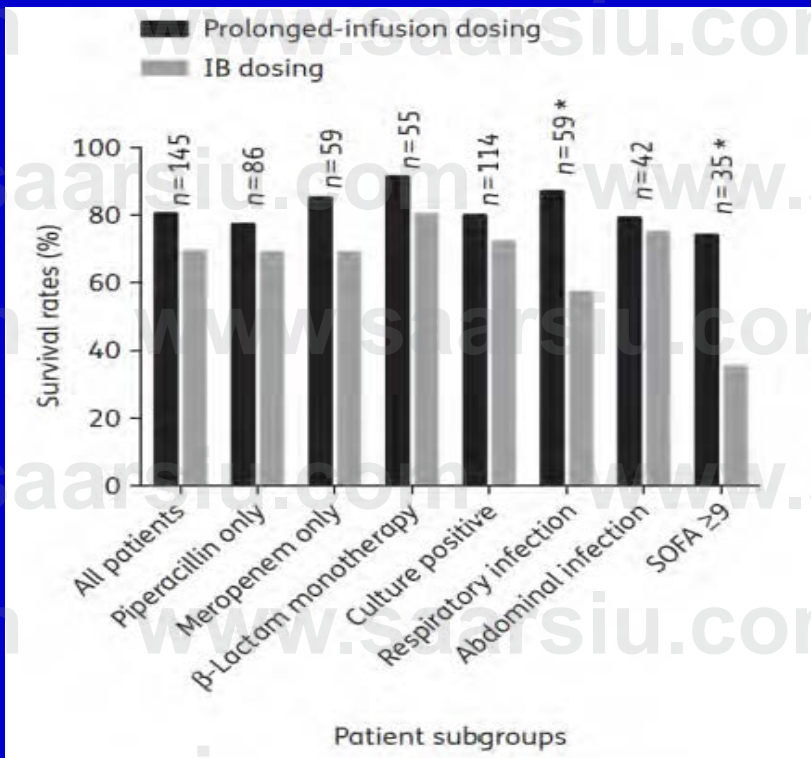
- PAVM et bactériémies à *P.aeruginosa*
- Comparaison de 2 régimes d'administration sur 2 périodes:
 - 2g en 30 mn toutes les 8h
 - 2g en 4h toutes les 8h

Clinical or economic outcome	Infusion treatment ^a		P ^b
	Intermittent (n = 54)	Extended (n = 33)	
Mortality	11 (20)	1 (3)	0.03
LOS			
Hospital	14.5 (6–30)	11 (7–20)	0.36
Infection related	12 (6–21)	10 (6–16)	0.45
ICU	18.5 (5.5–32.5)	8 (4–20)	0.04
Duration (days) of mechanical ventilation	14.5 (5–30)	10.5 (8–18)	0.42
Cost (US\$)			
Total hospital costs	51,231 (17,558–107,031)	28,048 (13,866–68,991)	0.13
Infection-related hospital costs	15,322 (8,343–27,337)	13,736 (10,800–23,312)	0.78

Optimisation PK/PD

β -lactamines perfusions prolongées

PIP/TAZ
méropénème



diminution mortalité en réa

- infections respiratoires
- patients graves SOFA ≥ 9

Carbapénèmes vraiment T - dépendants ?

Caractéristiques des AB concentration-dépendants

	Pénicillines/CIIG	Carbapénèmes	Aminosides	FQ
% T _{>CMI}	100% (4-6 x CMI)	35-40%	35-45%	40% (cipro)
C _{max} /CMI	-	8-12	8-12	10-12
AUC ₂₄ /CMI	-	?	175-250	250

Carbapénèmes à la fois T et C - dépendants

En jouant sur le mode d'administration, on favorise le caractère T ou C - dépendant de l'activité

Carbapénèmes vraiment T - dépendants ?

- Cmax équivalente : perf 30 min ou 1 h à priori équivalente à perf prolongée
- A Cmax/CMI identique l'effet obtenu est le même quel que soit le niveau de % T > CMI
- EPA prolongé *in vivo*

Modèle de type concentration dominant

- Petitjean O, Gauzit R
- In : *Infectiologie en réanimation*. Collection de la SRLF, Ed M Wolff et P Carbonneau ; éditions Springer-Verlag France ; 83-104, 2013

En pratique...?

- Préférer perf courte si patient avec VD pour diminuer les risques de sous-dosages
- Tout gain d'effet passe par ↗ posologie/j + que par un changement de mode d'administration
(+++ pour prévention émergence de mutants-R)

- o **Harmonisation RCP (2011)**

méropénème : 2 g x 3/24 h

pour tout patient grave

si suspicion *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter*

imipénème (2010): 1 g x 4 pour tout patient grave

- o **Doripénème** : efficacité 1 g x 3 en 1 h vs 4 h

Association ou monothérapie

Colistine / carbapénème ?

- 9 études/cas cliniques
- 234 patients (215 bactériémies)
- 132 VIM et 102 KPC

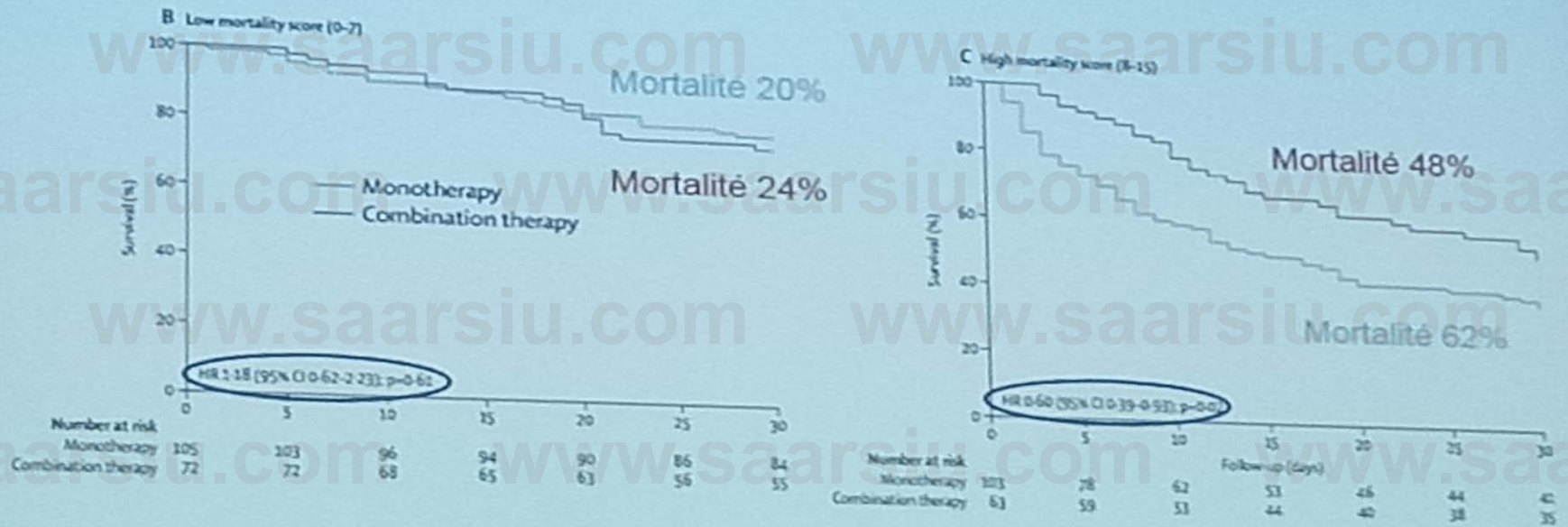
TABLE 3. Efficacy of antimicrobial regimens used to treat infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotic regimen	No. of patients (%)	Outcome success (%)	Failure (%)
Monotherapy			
Colistin	64 (24.2)	35 (54.7)	29 (45.3)
Tigecycline	8 (4.7)	5 (62.5)	3 (37.5)
Aminoglycoside	16 (6.8)	12 (75.0)	4 (25.0)
Carbapenem	23 (9.8)	18 (78.3)	5 (21.7)
Total	111 (47.5)	70 (63.1)	41 (36.9)
Combination therapy			
Two or more active drugs (carbapenem not included)	52 (22.2)	38 (73.1)	14 (26.9)
Two or more active drugs (carbapenem included)	30 (12.8)	28 (93.3)	2 (6.7)
Total	82 (35.0)	66 (80.5)	16 (19.5)
'Inappropriate' therapy	41 (17.5)	23 (56.1)	18 (43.9)
Total	234 (100)	159 (67.9)	75 (32.1)

Confirme l'intérêt des associations
($p = 0,01$; OR = 2,41)

Associations avec carbapénème +++
($p = 0,04$; OR = 5,15)

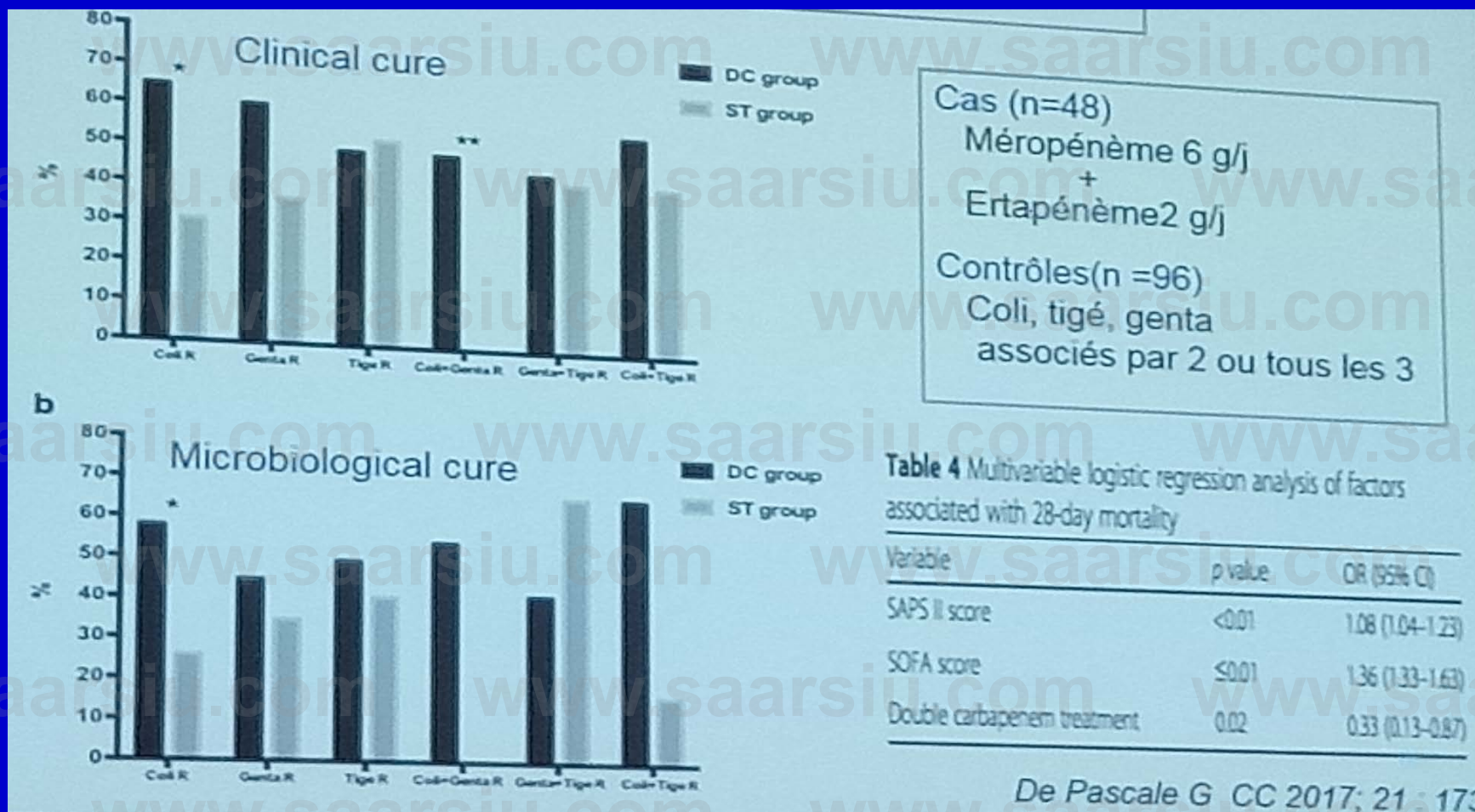
Effect of appropriate combinaison therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase – producing Enterobacteriaceae (INCREMENT) : a retrospective cohort study



Gutierrez-Gutierrez B LID 2017 ; 17 : 726



Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase – producing *Klebsiella pneumoniae* infections : a two-center, matched case-control study



Quelques données récentes

Congrès SFAR 2017

Guidelines 2016-2017



B - lactamines / inhibiteur ?

	EBLSE	Amp C	Carbapénémases			<i>Pseudomonas</i> spp	<i>Acinetobacter</i>	Phase
			KPC	Oxa-48 like	MBL			
Ceftaroline/avibactam	++	++	+	-	-	-	-	
Aztréonam/avibactam	++	++	++	+	++	+	-	
Imip/relebactam (MK 7655)	++	++	++	-	-	+	-	2 3
Mero/vaborbactam (RPX 7009)	++	++	++	-	-	+/-	-	3
Cefépime/zidebactam (WCK 5222)	++	++	++	++	++	++	-	2
Céfiderocol (S 649266) (sidérophore cephalosporin AB)	++	++	++	++	++	++	+	3

Ceftazidime – Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem – Resistant Organisms

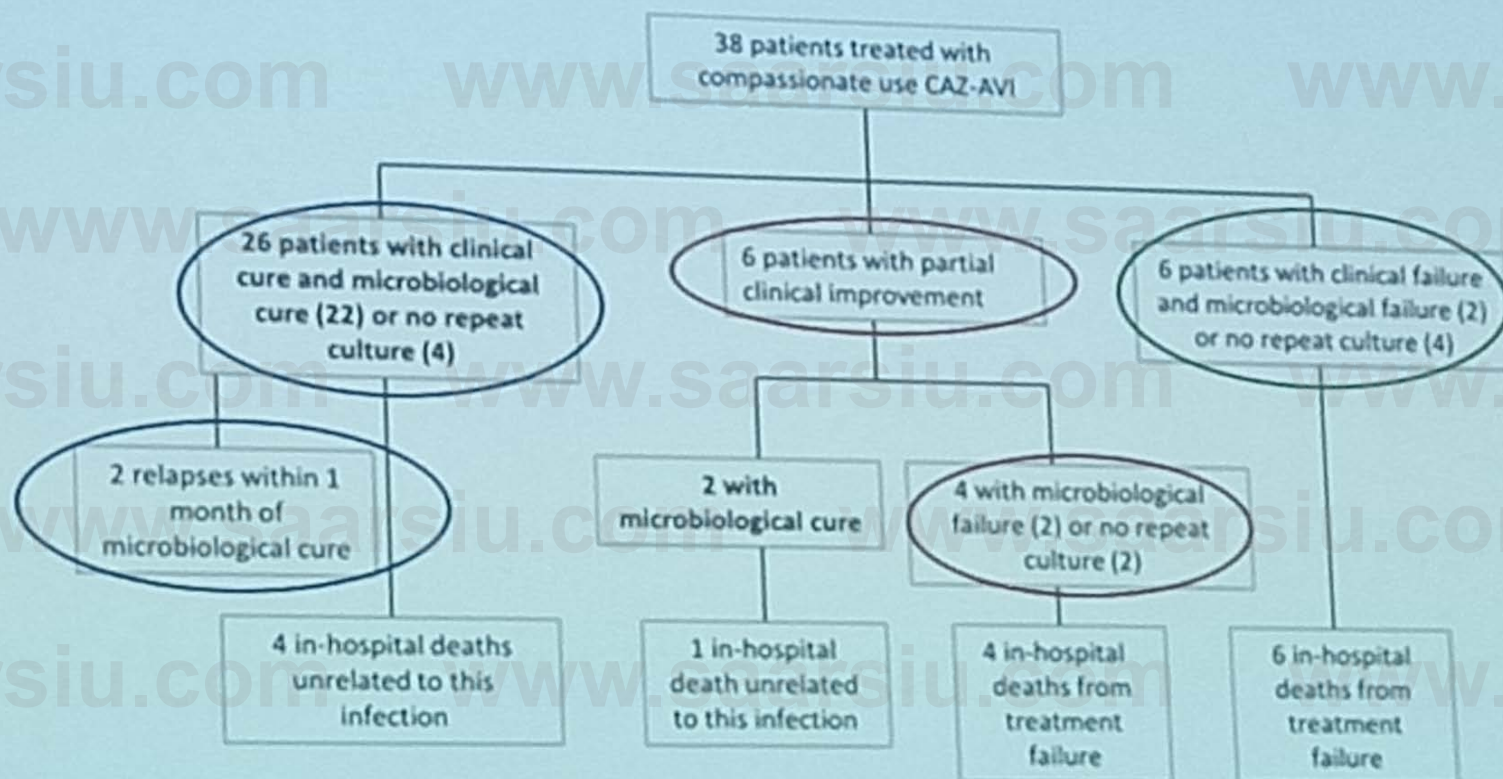


FIG 1 Outcomes of patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI.

Temkin E AAC 2017 ; 61 : e01964-16

Antibiotic doses for MDR and carbapenemase-producing infections – normal renal and hepatic function

- Meropenem: 2 g IV Q8H, infuse over **3 hours**
- Cefepime: 2 g IV Q8H, infuse over **3 hours**
- Ceftazidime/Cefepime: 2 g IV bolus loading dose over 30 minutes, then **6 g IV** as continuous infusion over 24 hours
- Piperacillin/tazobactam: **3.375 g IV bolus loading dose over 30 minutes, then continuous infusion 3.375 g IV Q4H infused over 4 hours OR 4.5 g IV Q6H, infuse over 4 hours**
- Ampicillin/sulbactam: 3 g IV Q4H (for MDR *A. baumannii* only)
- Tigecycline: 100-150 mg IV Q12H
- Ceftolozane/tazobactam 1.5-3 g IV Q8H

References: Antibiotic Guidelines 2015 - 2016
ESBLs and clinical outcomes. Clin Infect Dis 2015; 60(9): 1319-25.
Current therapies for *P. aeruginosa*. Crit Care Clin 2008;24:261.
Combination therapy for CRE. Clin Microbiol Infec 2014;20: 862-72.

Comment réévaluer et diminuer la durée des traitements antibiotiques ?

Il faut une réévaluation de l'ATB chez tous les patients de réanimation au plus tard à 48 – 72 H et faire une désescalade en fonction de la situation clinique et des données microbiologiques

Accord fort

Take home messages

- Mise en place de protocoles → améliore le pronostic des patients et limiter l'émergence de résistances aux ATB.
- Le TRT des infections sévères (bactéries avec CMI_s ↗) → administrer les bêta-lactamines (céfépime, pipéracilline-tazobactam, méropénème et doripénème) en perfusion intraveineuse « allongée » sur 3 ou 4 h
- Chez tout patient sévère adulte ou pédiatrique de réa, compte tenu de la variabilité pharmacocinétique +++ et imprévisible → dosages de certains ATB
- Traiter par une association probabiliste les patients en état de choc, neutropéniques ou suspects d'infections à BMR.
- En dehors de situations cliniques particulières → limiter à 5-7 j le TRT pour une infection communautaire.
- Mettre en place une concertation pluridisciplinaire afin d'améliorer l'adéquation des antibiothérapies, d'↗ le taux de désescalade et limiter la consommation des ATB

CONCLUSION

- la gestion **raisonnée** des antibiotiques est **multidisciplinaire, transversale** et **repose** sur l'application bien comprise de l'ensemble des **règles de bonnes pratiques**, par chacun des acteurs concernés