

Prise en charge des infections communautaires des voies respiratoires: pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) et durée de traitement

Paul M. Tulkens

Pharmacologie cellulaire et moléculaire

Louvain Drug Research Institute

Université catholique de Louvain,

Bruxelles, Belgique



Avec approbation de la plateforme belge d'éthique médicale - visa n° 13/V1/4123/052277



Avons nous un problème ?

Obituary

J.-M. Ghuysen



Cet homme a découvert le mode d'action des pénicillines

*Ann. Rev. Biochem. 1979. 48:73-101
Copyright © 1979 by Annual Reviews Inc. All rights reserved*

USE OF MODEL ENZYMES IN THE DETERMINATION OF THE MODE OF ACTION OF PENICILLINS AND Δ^3 -CEPHALOSPORINS¹

*Jean-Marie Ghuysen, Jean-Marie Frère, Mélina Leyh-Bouille,
Jacques Coyette, Jean Dusart, and Martine Nguyen-Distèche*

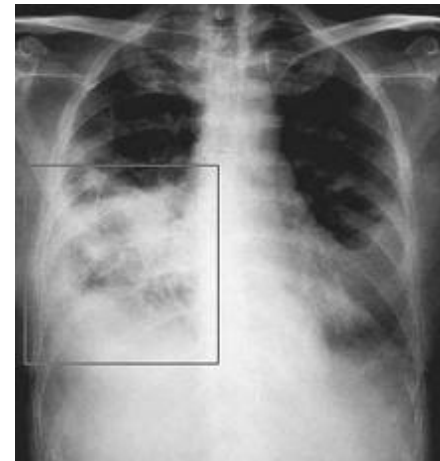
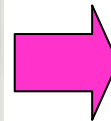
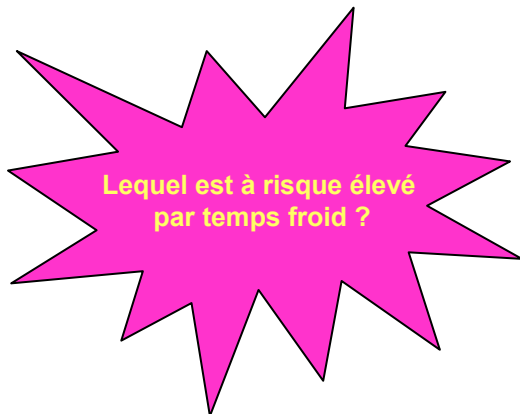
Service de Microbiologie, Faculté de Médecine, Institut de Botanique,
Université de Liège, 4000 Sart Tilman, Liège, Belgium

...mais est décédé d'une infection pneumococcale invasive

<http://www.cip.ulg.ac.be/newsite/pdf/jmghuysen.pdf>

La pneumonie est toujours un risque...

- Pneumonie aiguë communautaire (PAC):
 - demeure une cause majeure de décès (3^{ème} – 7^{ème} rang);
 - la mortalité varie de < 2% à 30% ou plus en fonction des co-morbidités, du statut des défenses de l'hôte et de l'âge;
 - Le *Streptococcus pneumoniae* est l'organisme bactérien le plus fréquemment identifié, mais d'autres pathogènes peuvent être critiques dans des environnements spécifiques (les cultures sont cependant négatives dans 30% à 50% des cas).



Quelles sont nos armes ?

Pneumonie "communautaire": + = 1^{ère} ligne (+) = alternative

Organisation ^a	β-lactame ^b	macrolide	Tetra-cyclines	Fluoro-quinolones ^c	strepto-gramins ^d	Co-trimoxazole
ERS/ESCMID ¹ Europe	+ (+)	(+)	+	(+)		
AFSSAPS ² France	+ (+)	+ (+)		(+)	+ (+)	
BTS ³ Royaume-Uni	+	(+)	(+)			
PESC ⁴ Allemagne	+ (+)	(+)	(+)	(+)		
SEPAR ⁵ Espagne	(+)	+		(+)		
IDSA/ATS ⁶ (Etats-Unis)	+ (dose ↗)	+	+	+		
OMS (enfants) ⁷	+ (amoxicillin)					

^a voir dias de réserve pour les acronymes

^b amoxicilline la plus souvent citée

^c levofloxacine or moxifloxacine

^d pristinamycine

1. Woodhead *et al.* Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59 – doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

2. Rev. Mal. Resp. 2003; 20:462-469 (http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf_51690.pdf)

3. http://www.theprj.org/journ/vol19/19_1_21_27.pdf

4. <http://media.econtext.de/v1/stream/16-236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext>

5 Arch Bronconeumol. 2005;41(5):272-89 (<http://www.archbronconeumol.org/en/pdf/13075322/S300/>)

6. Mandell *et al.* Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72

7. Integrated Management of Childhood Illness Caring for Newborns and Children in the Community. WHO:

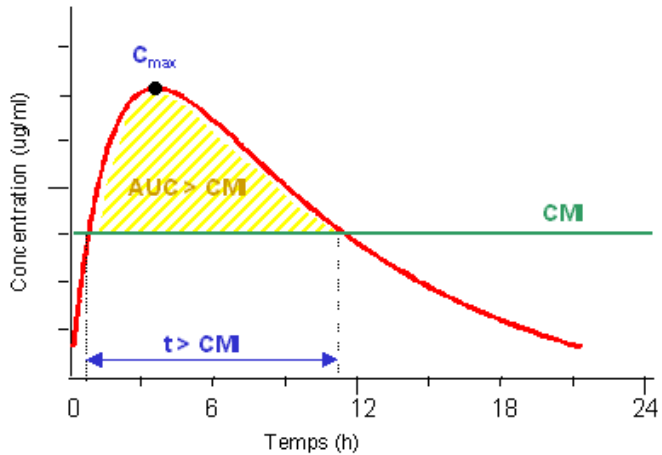
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548045_Manual_eng.pdf

Contenu de la présentation

- Le PK/PD: que faut-il en savoir...
- La durée de traitement
- Que conclure (provisoirement) ?

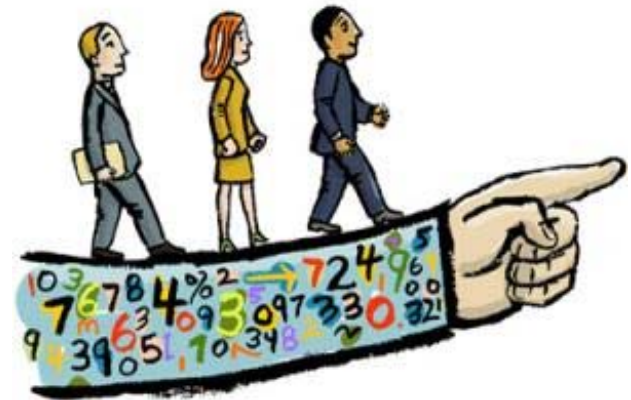
Les diapositives de cet exposé et de celui sur les "Recommandations de Pratique Clinique"e seront disponibles dès samedi sur le site

<http://www.facm.ucl.ac.be> → Lectures → In French



du profil ...

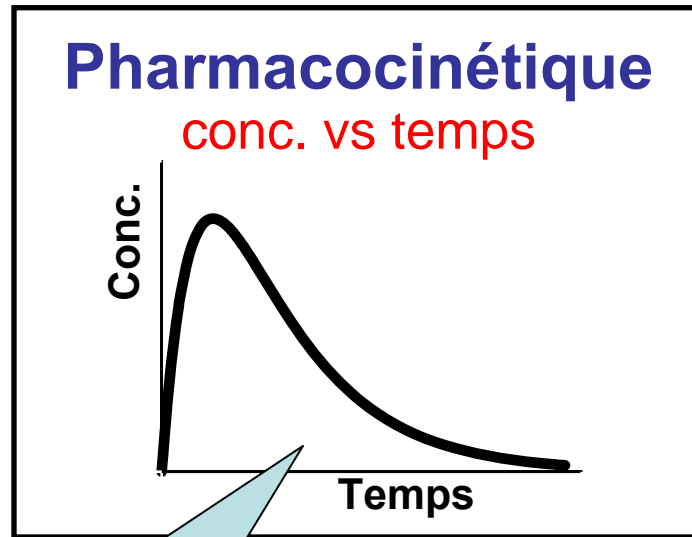
Le PK/PD ...



<http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-PK-PD.html>
http://www.cognigencorp.com/index.php/cognigen/our_services_pk_pd_support/

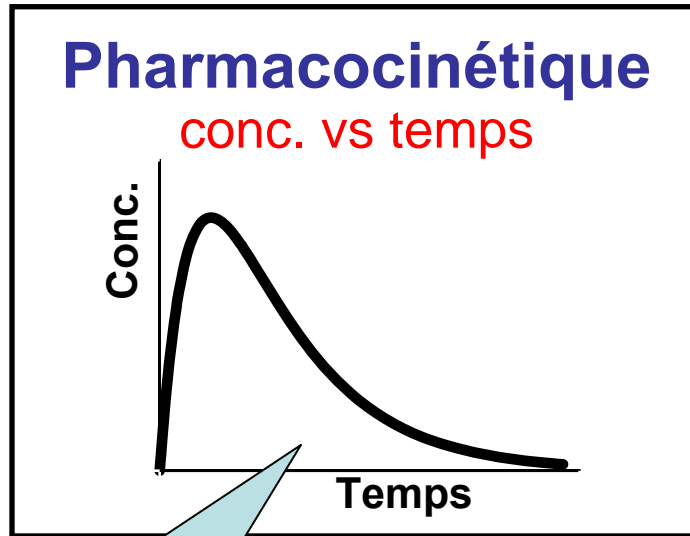
vers la solution.

Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

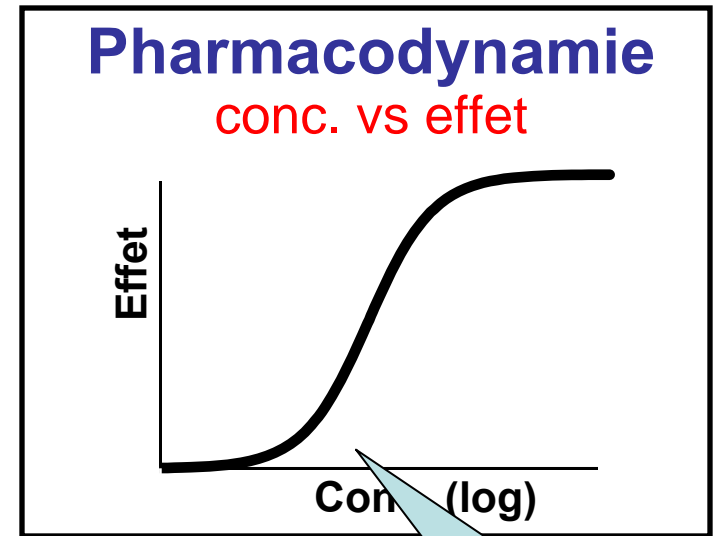


ce que le corps fait
au médicament

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

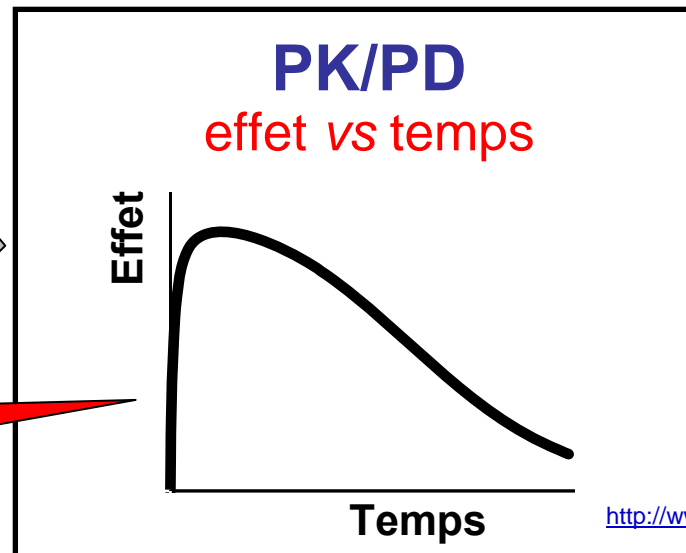
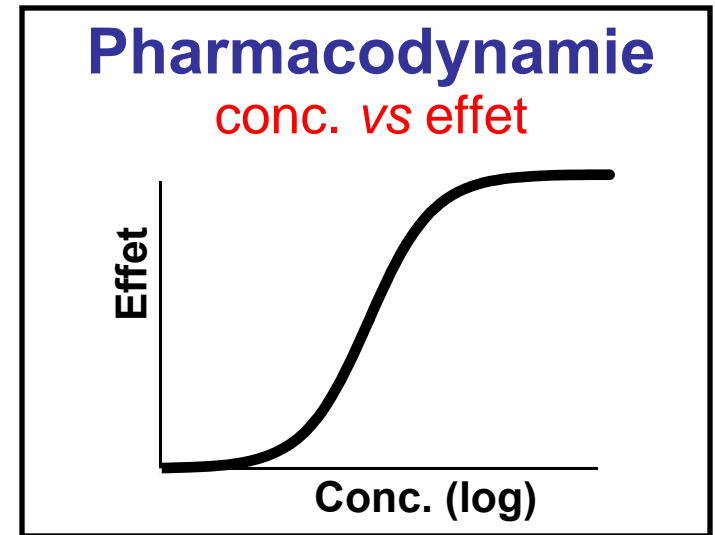
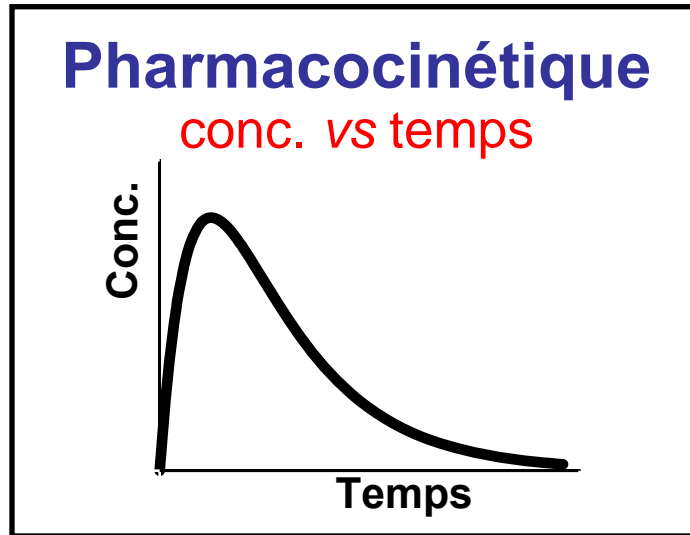


ce que le corps fait
au médicament



ce que le
médicament fait
(au corps)

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

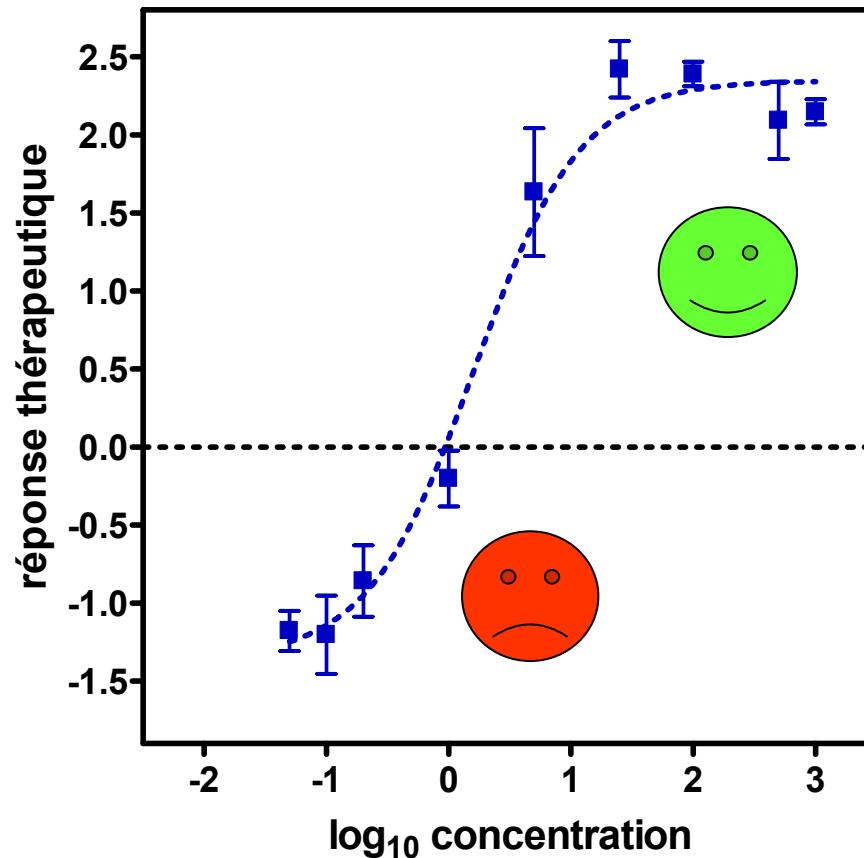


ce que vous (et le patient) souhaitez

<http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-PK-PD.htm>
(adapté de Derendorf, 2002)

Partons de la pharmacodynamie

La concentration doit être adaptée au but



Point d'équilibre ?

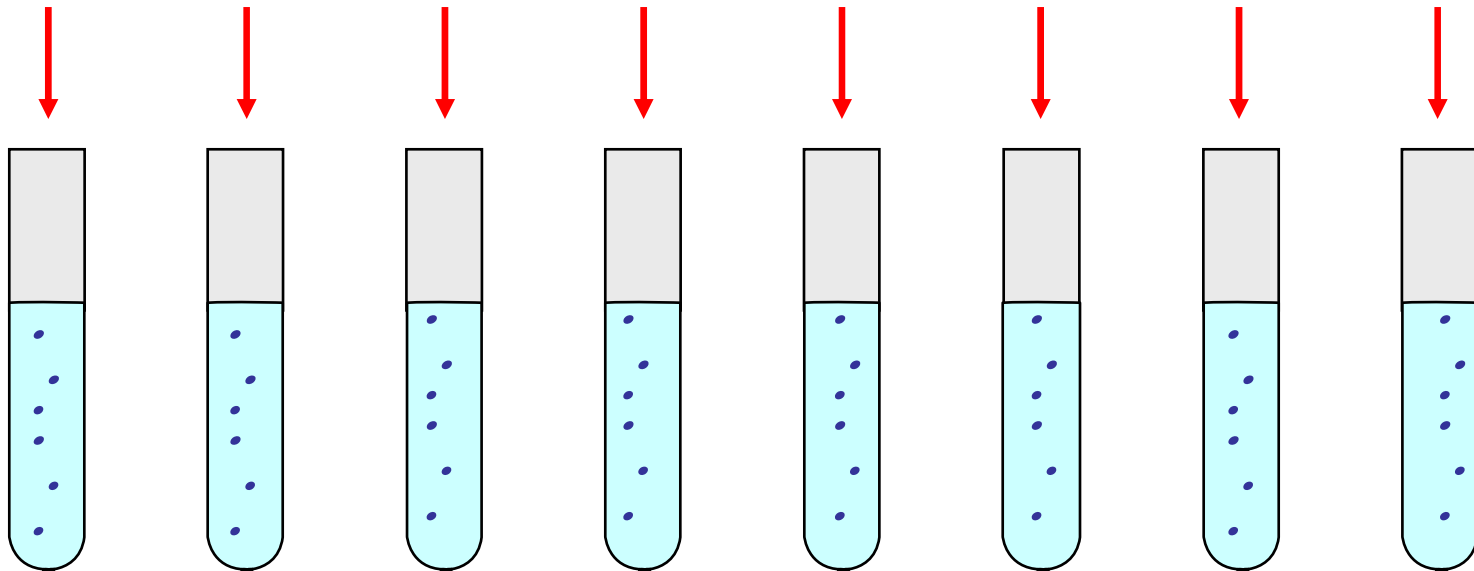
Amélioration

Aggravation

Mias avant de commencer: la CMI...

La cible est la bactérie

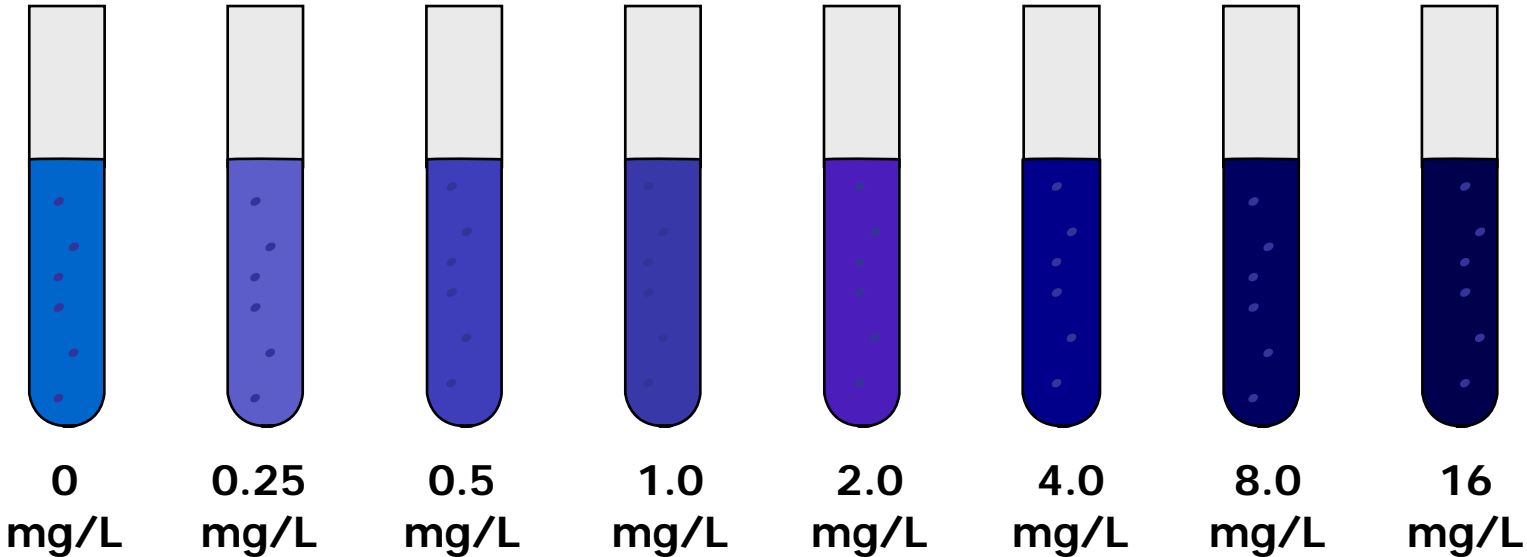
inoculation d'une quantité identique et connue de bactéries ($\sim 10^5$ CFU/mL) dans chaque tube



Mias avant de commencer: la CMI...

La cible est la bactérie

concentration
croissante
d'antibiotiques

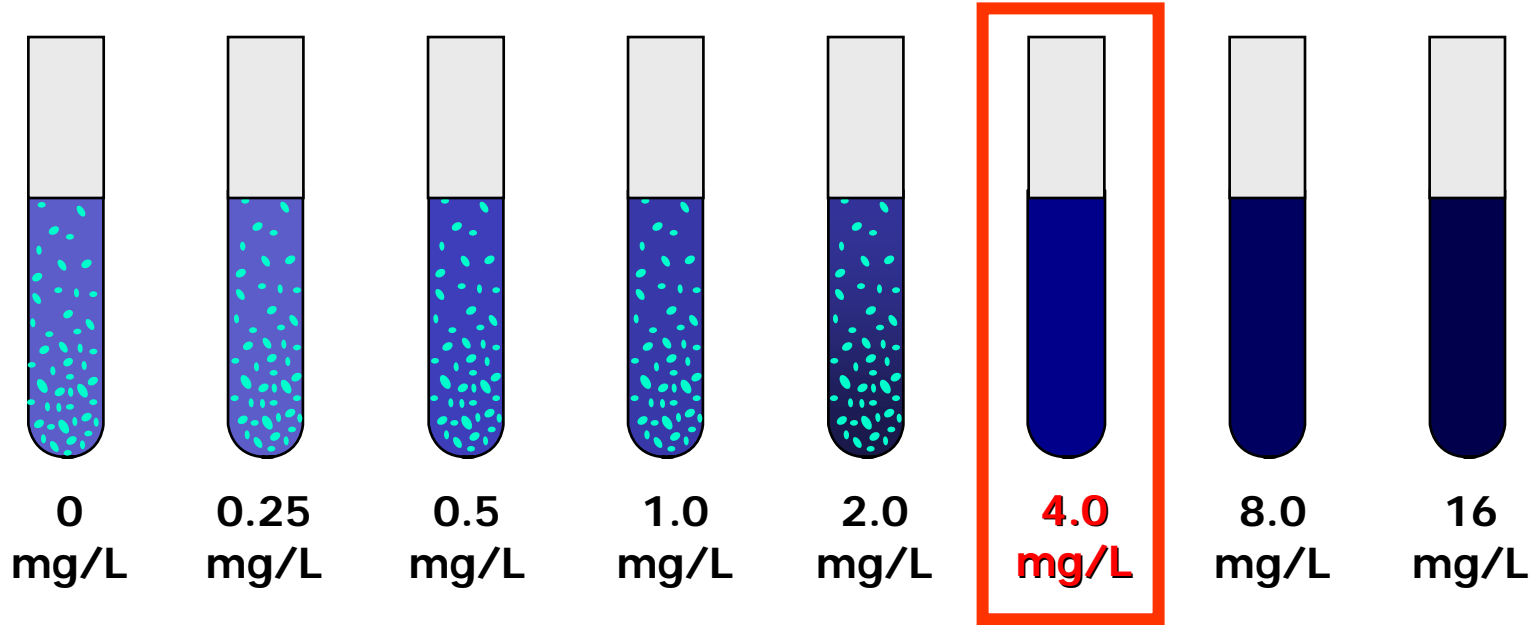


Mais avant de commencer: la CMI

La cible est la bactérie

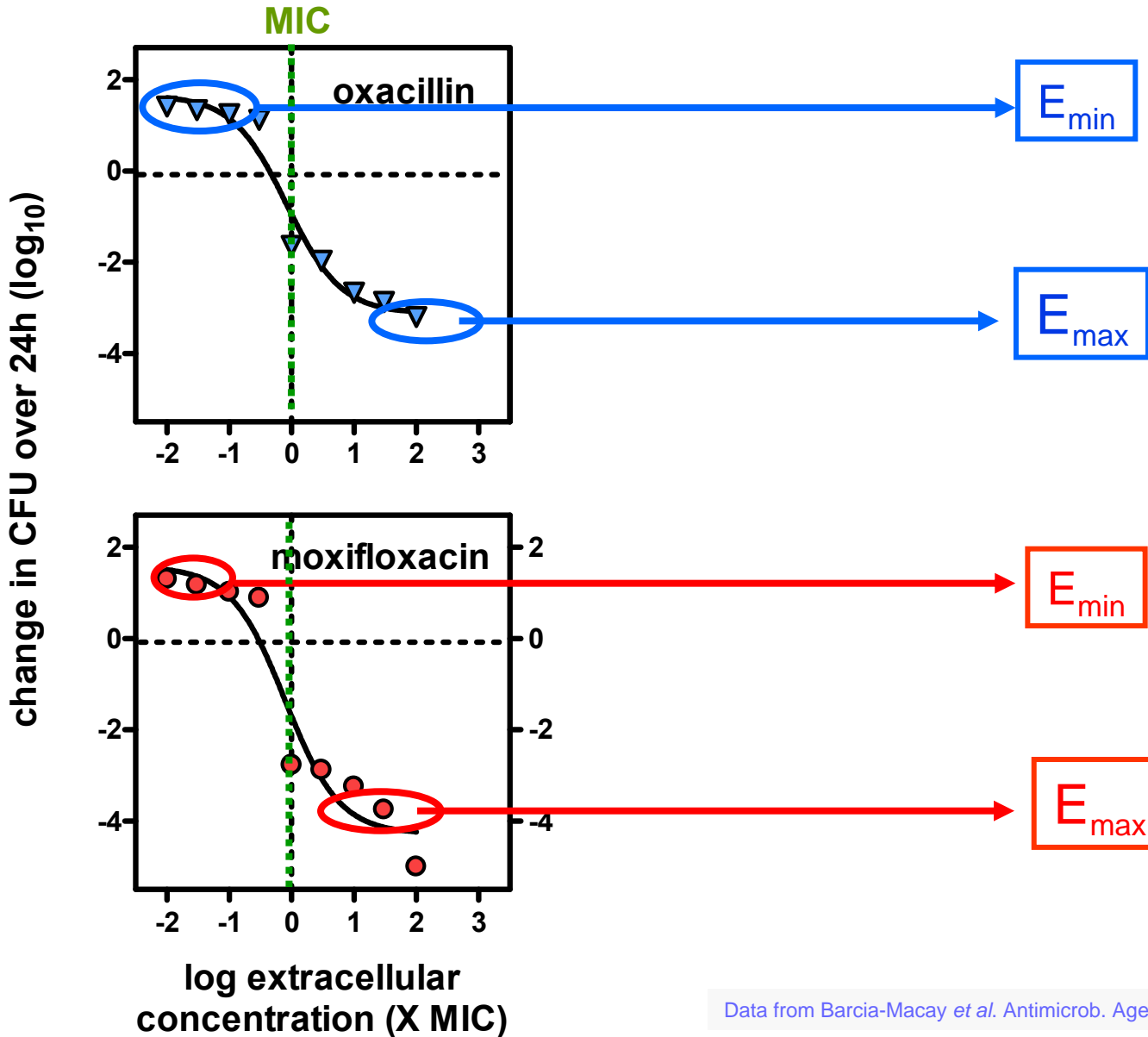
24h plus tard ...

CMI = Concentration la plus faible pour laquelle il y a inhibition de la croissance bactérienne



Quelle est la relation entre une CMI et l'effet ?

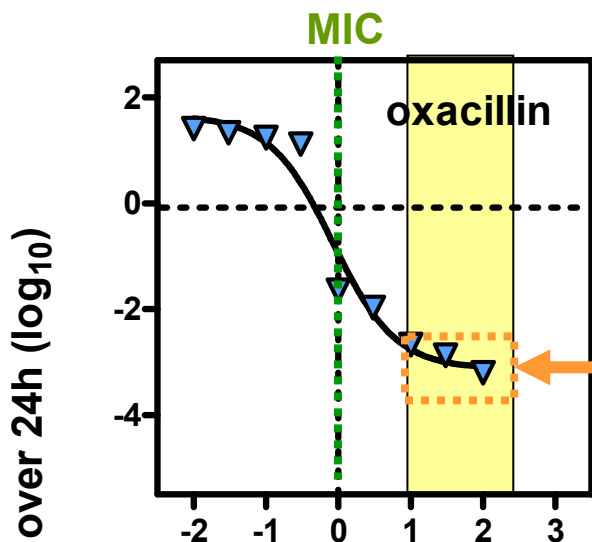
S. aureus



Data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851

Mais voici la pharmacocinétique

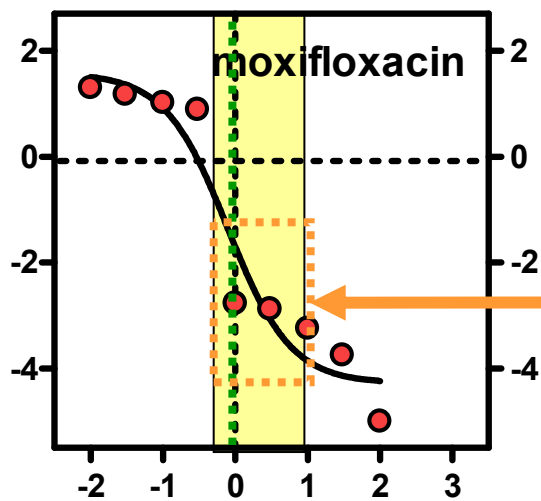
S. aureus



faible effet de la concentration sur la zone C_{\min} - C_{\max}

→ le TEMPS émergera comme paramètre déterminant

C_{\min} - C_{\max}



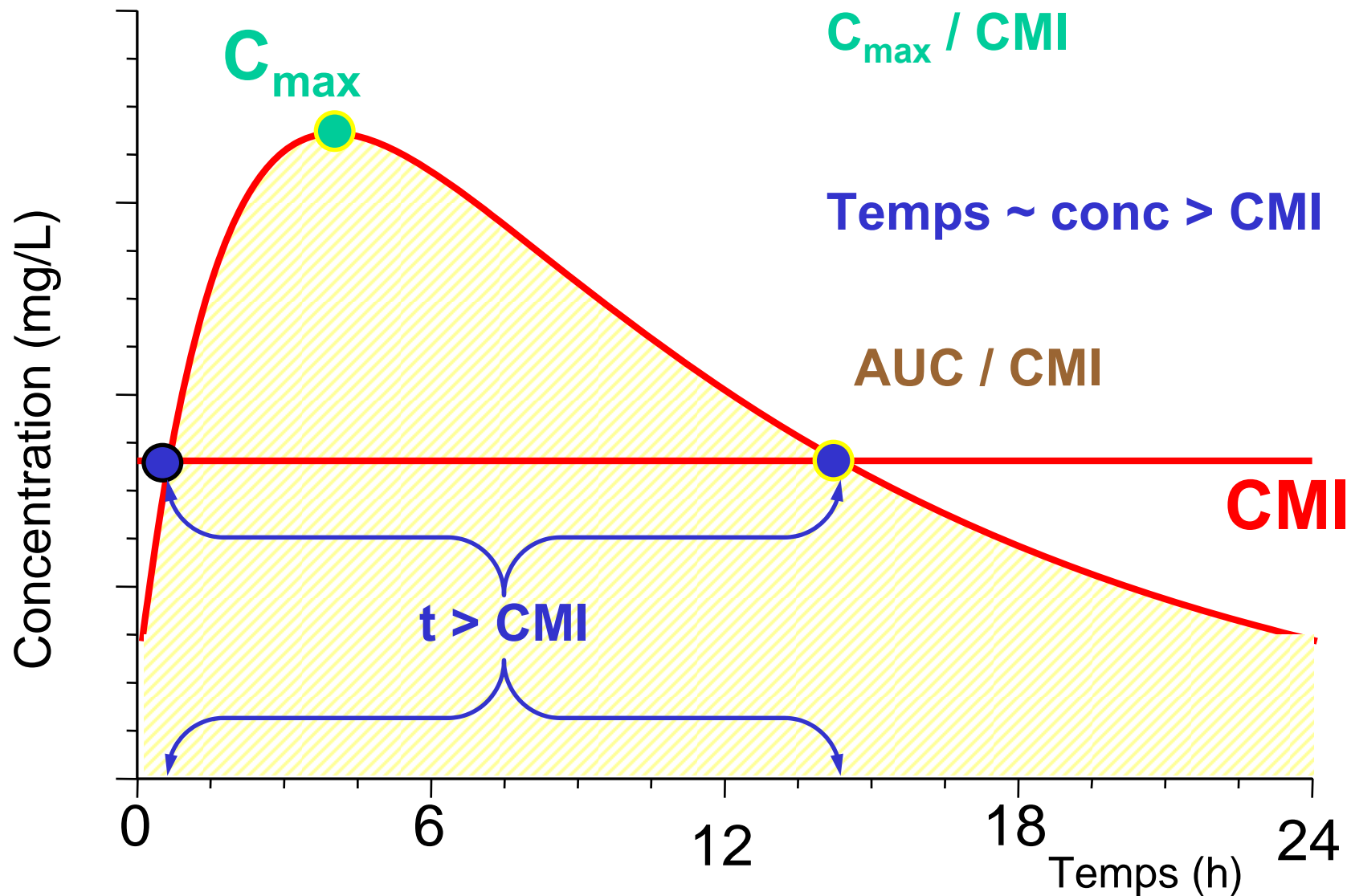
forte dépendance de la concentration sur la zone C_{\min} - C_{\max} range

→ la CONCENTRATION émergera comme paramètre déterminant

- data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851
- C_{\min} - C_{\max} : Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed. Mandell *et al.* eds., Elsevier



Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des β -lactames

- activité dépendant du temps
- peu d'effet de la concentration $>$ CMI
- peu ou pas d'effets persistants

Antibiotiques

Paramètre PK/PD

But

pénicillines

temps

Optimiser

céphalosporines

où

la durée

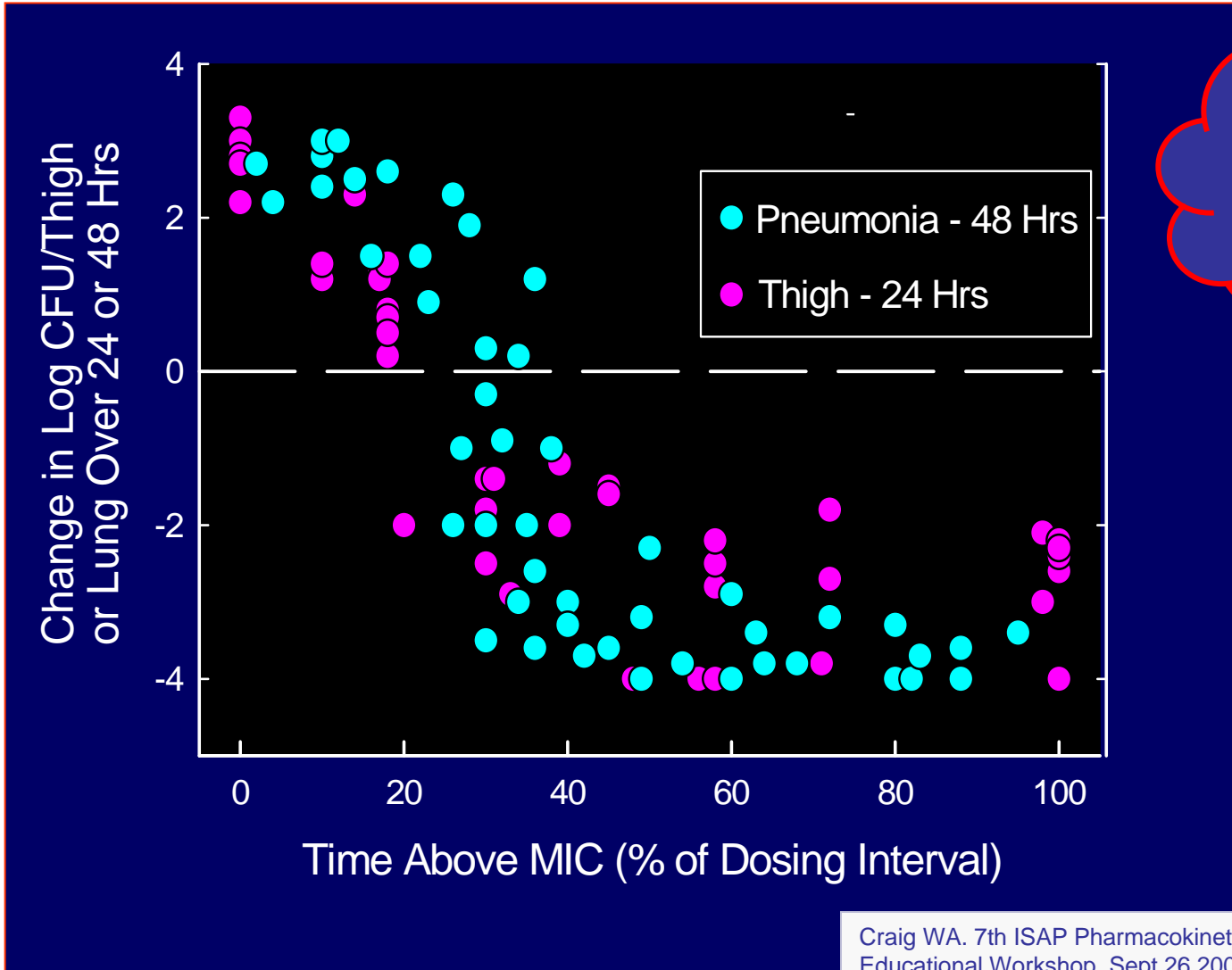
carbapénèmes

conc $>$ MIC

d'exposition

Craig WA. 7th ISAP Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) Educational Workshop. Sept 26 2001, San Diego, CA.

Relation entre le T>CMI et l'efficacité de l'amoxicilline vis-à-vis de *S. pneumoniae* dans des modèles de pneumonie et d'infection de la cuisse de la souris



Craig WA. 7th ISAP Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) Educational Workshop. Sept 26 2001, San Diego, CA.

Ceci est-il vrai
pour toutes les
 β -lactames?

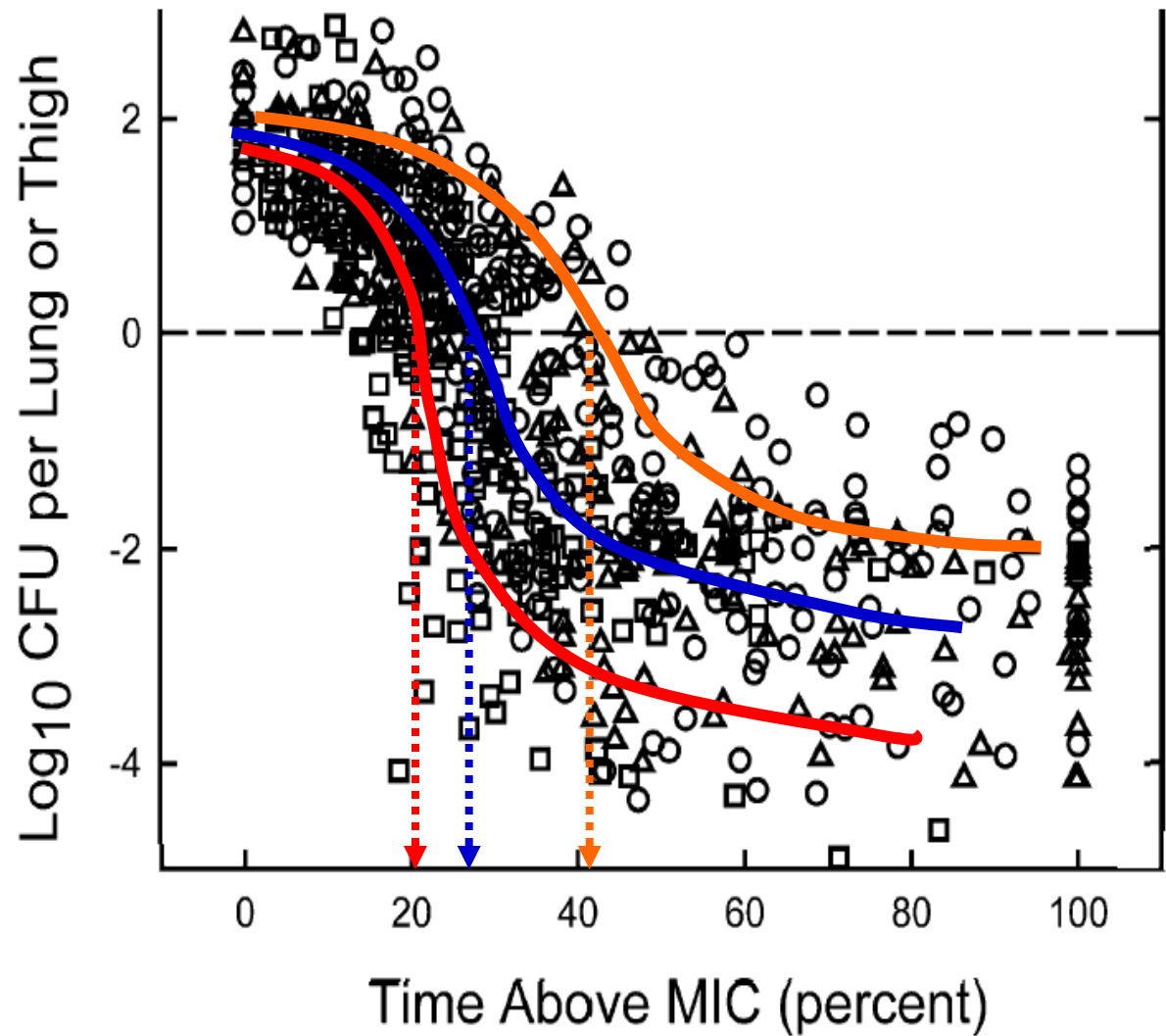
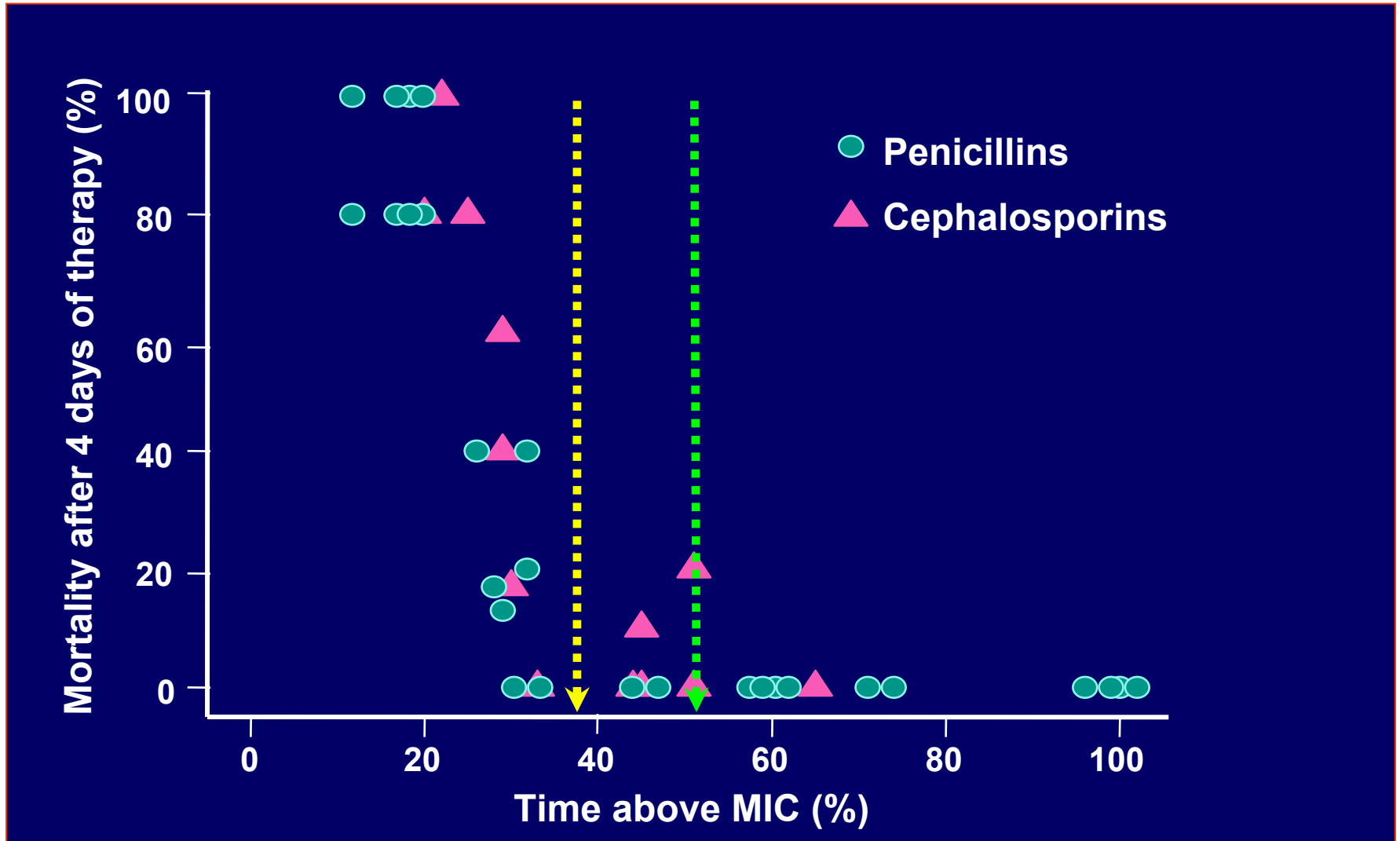
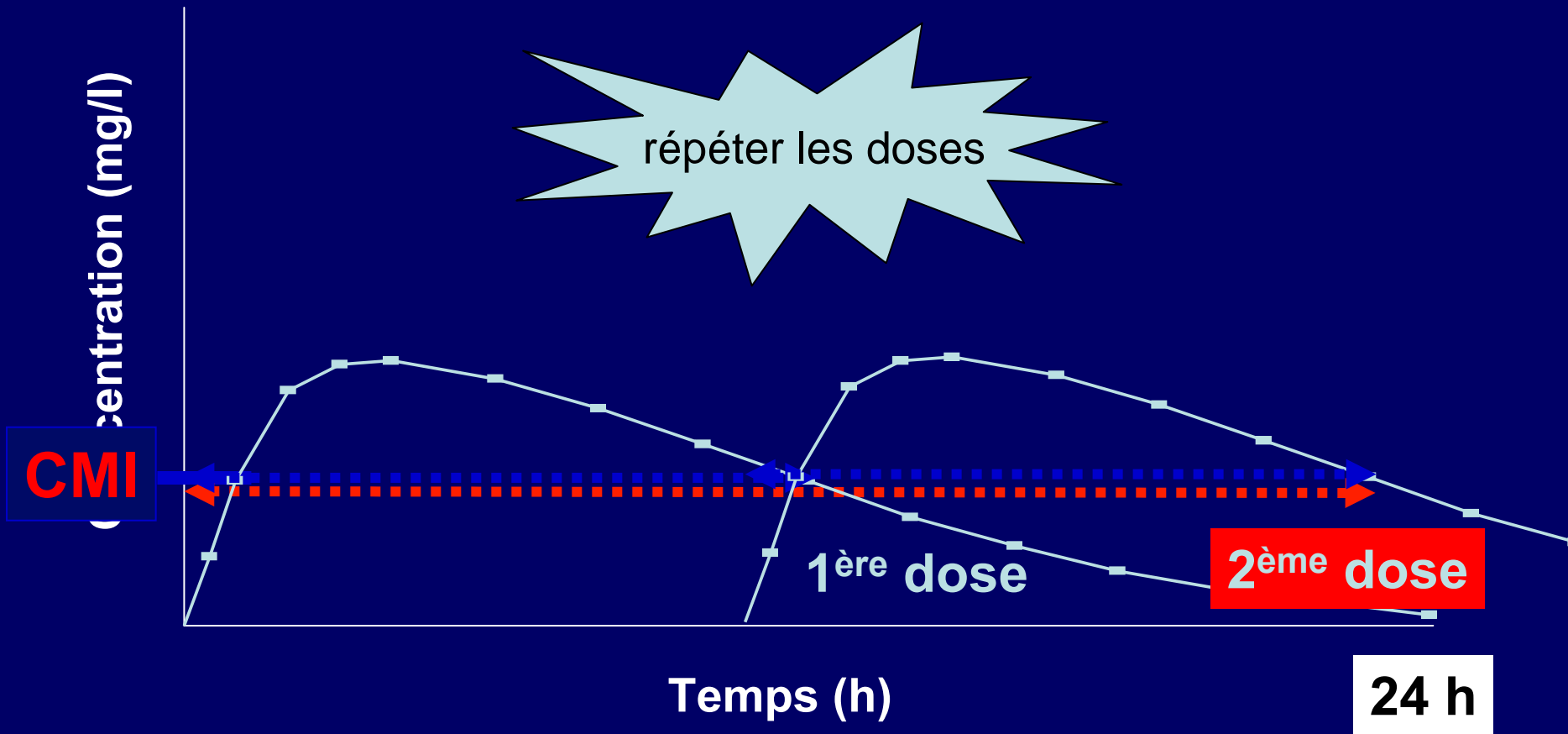


Fig. 7. Relationship between the change in log₁₀ CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins (Δ), cephalosporins (\circ), and carbapenems (\square).

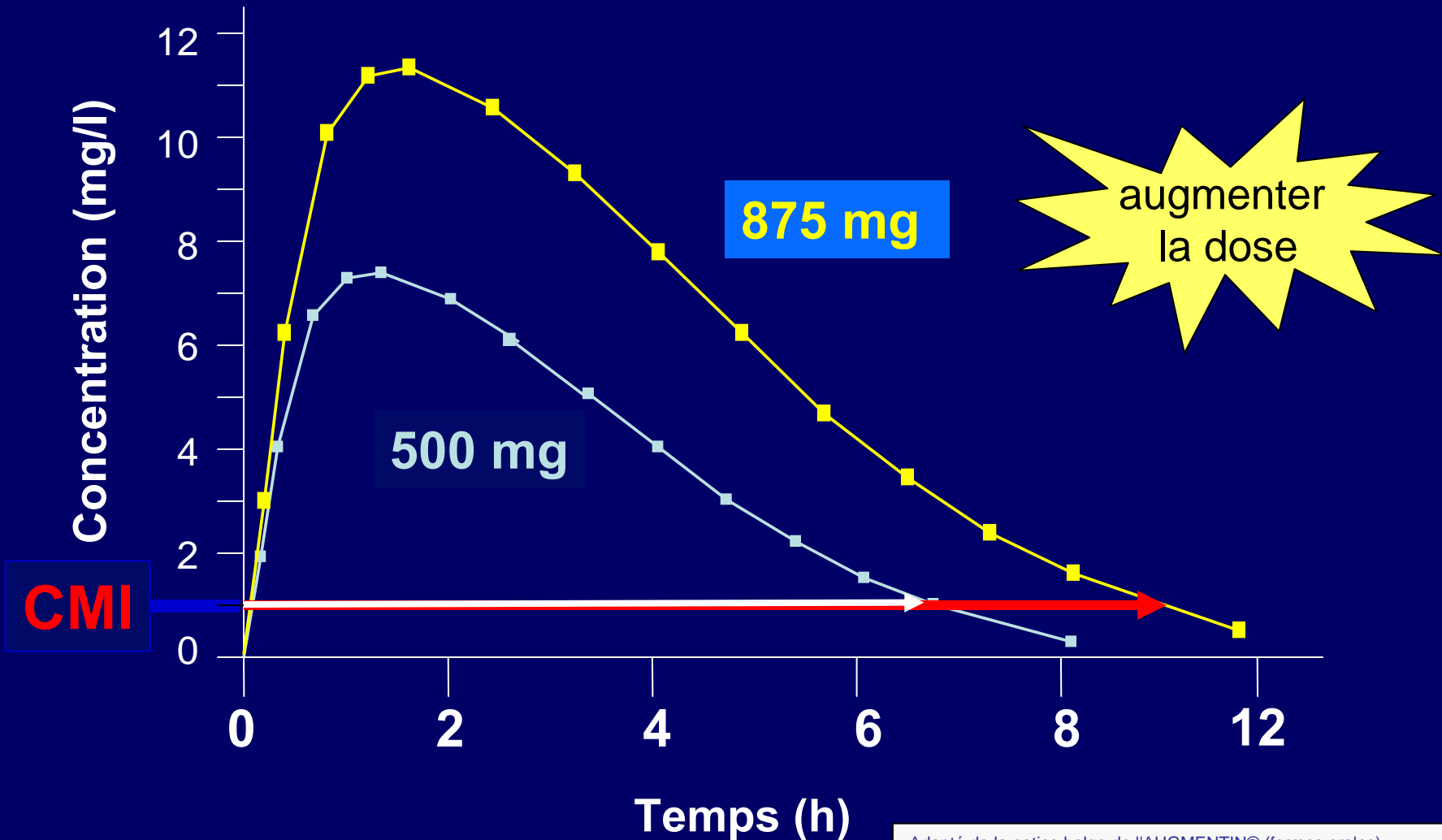
Relation entre $T > CMI$ et la mortalité chez des animaux infectés par *S. pneumoniae*



Pénicillines: comment augmenter le "T > CMI" ?

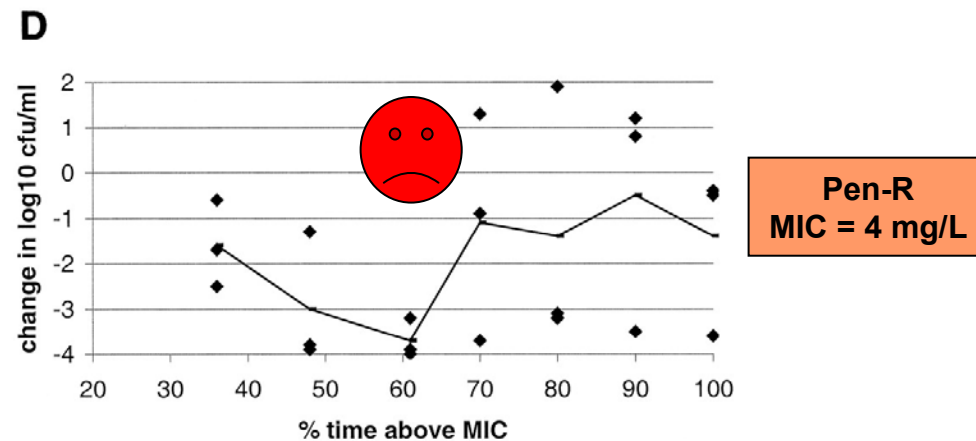
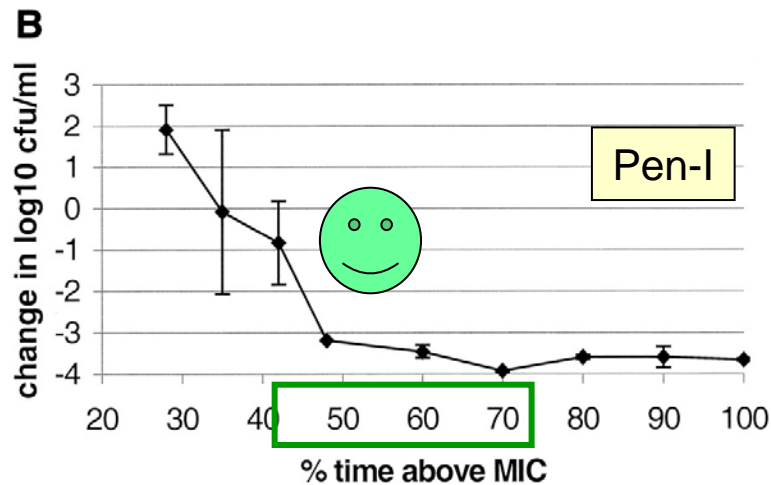
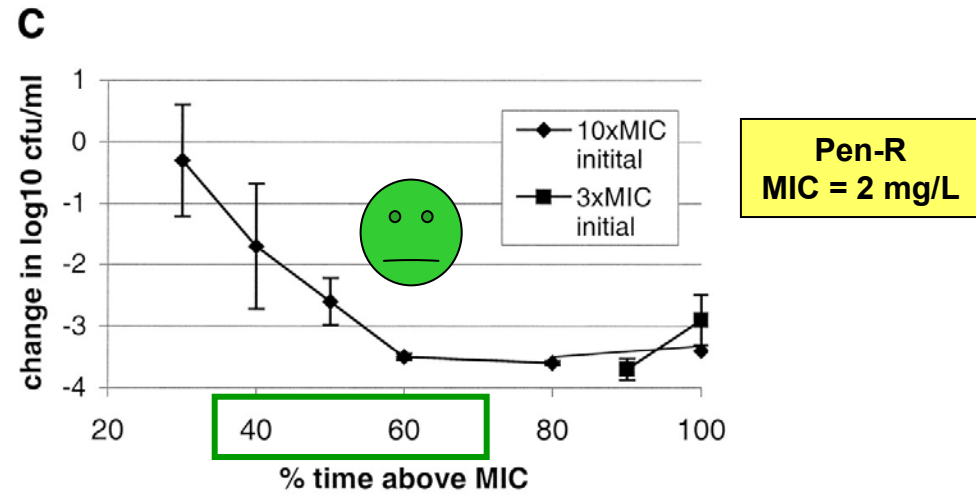
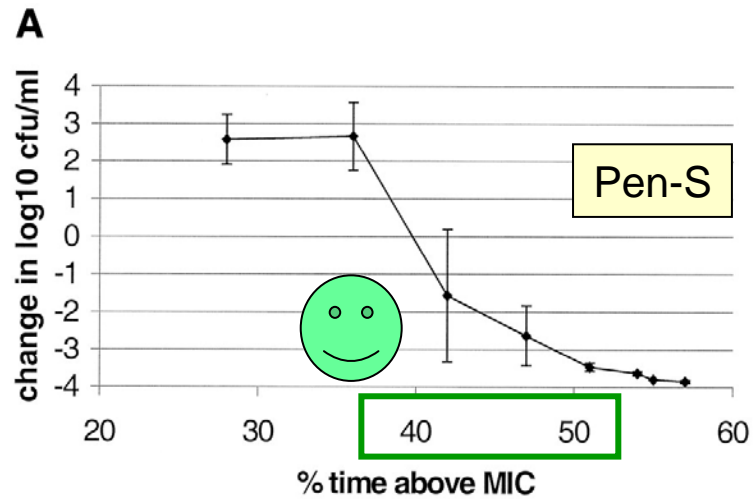


Effet d'une augmentation de la dose d'amoxicilline (875 vs 500 mg)...



Adapté de la notice belge de l'AUGMENTIN® (formes orales)
et de Odenholt *et al.* J Antimicrob Chemother. 2004 Dec;54(6):1062-6.

Davantage de modélisation de la réponse à l'amoxicilline en fonction du temps et de la CI dans un modèle cinétique *in vitro*



Gustafsson *et al.* 2001. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(9):2436-2440

Ceci nous mène vers la notion de concentration critique (*breakpoint*)...

Mais qu'est-ce qu'une concentration critique ?



Bon

mauvais

La situation en Europe il y a 15 ans



AFA - Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål



**Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF)
och metodgruppen (NordicAST)**



The British Society for
Antimicrobial Chemotherapy



DIN

Deutsches Institut für Normung e. V.



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID



Société Française de Microbiologie

Au moins 6 sociétés/groupes établissaient des valeurs de "concentrations critiques" ... qui n'étaient pas nécessairement les mêmes ... même si les antibiotiques, les bactéries et les maladies l'étaient...

La situation actuelle en Europe



Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules

Setting breakpoints

MIC distributions

Zone diameter distributions

Antimicrobial susceptibility testing

Antifungal susceptibility testing (AFST)

Frequently Asked Questions (FAQ)

Meetings

EUCAST Presentations

Documents

fixation des valeurs de concentrations critiques sur base

- PK/PD
- clinique



Une commission unique qui fixe les valeurs de points critiques pour toute l'Europe ... en accord avec les comités nationaux, sous la supervision et pour utilisation par l'EMA et l'European CDC

Amoxicillin EUCAST "rational document"

5. Pharmacodynamics			
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
%T>MIC for stasis : exp	30 – 35	25 – 35	25 – 35
%T>MIC for 2 log drop : exp		35 – 45	35 – 45
%T>MIC from clinical data		40	40
References	<ul style="list-style-type: none"> • Gerber AU et al. <i>J Infect Disease</i> 1986; 153: 90-97 • Craig WA et al. 33rd ICAAC 1993; Abstract 86 • Craig WA. In <i>Antimicrobial Pharmacodynamics Theory and Clinical Practice</i> 2002. Ambrose. Marcel Dekker Inc, Basel: 1-22 • MacGowan AP. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2004; 52: 6-11 		

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Amoxicillin_rationale_Nov2010_v_1.0.pdf

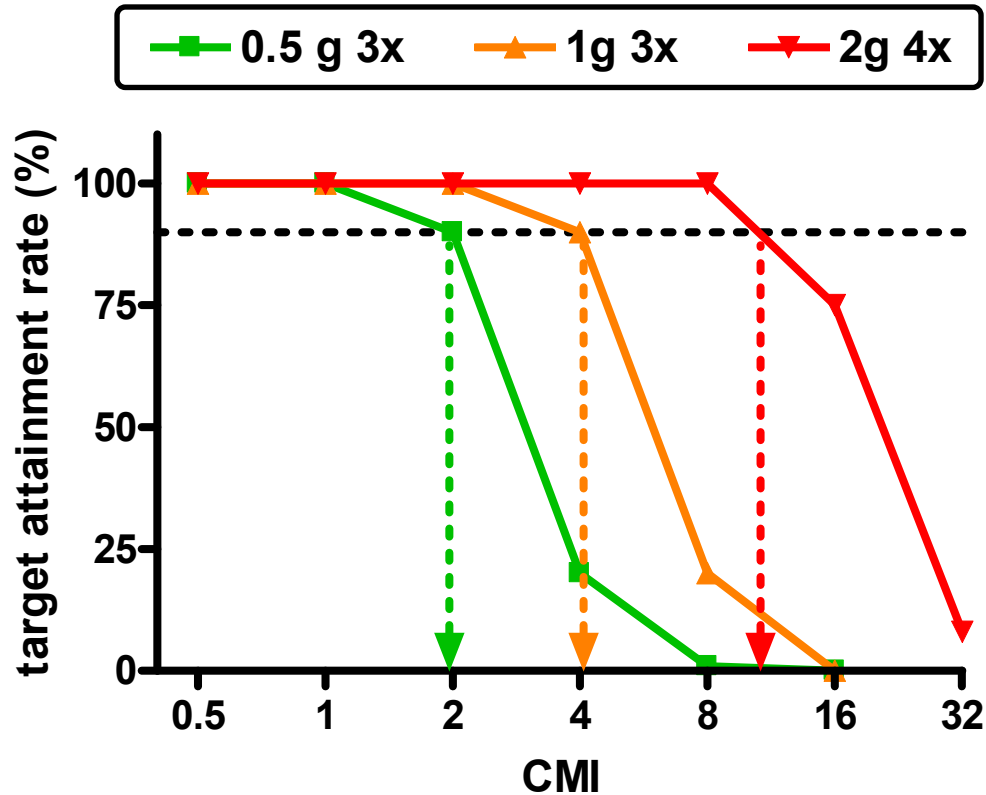
Tous les documents de l'EUCAST sont disponibles

- sur le site Web de l'EUCAST (<http://www.eucast.org>) – mise à jour régulière !
- en traduction française (pour la plupart des documents via le site de la Société française de Microbiologie (<http://www.sfm-microbiologie.org>))





Amoxicillin EUCAST: "Target attainment rate" *

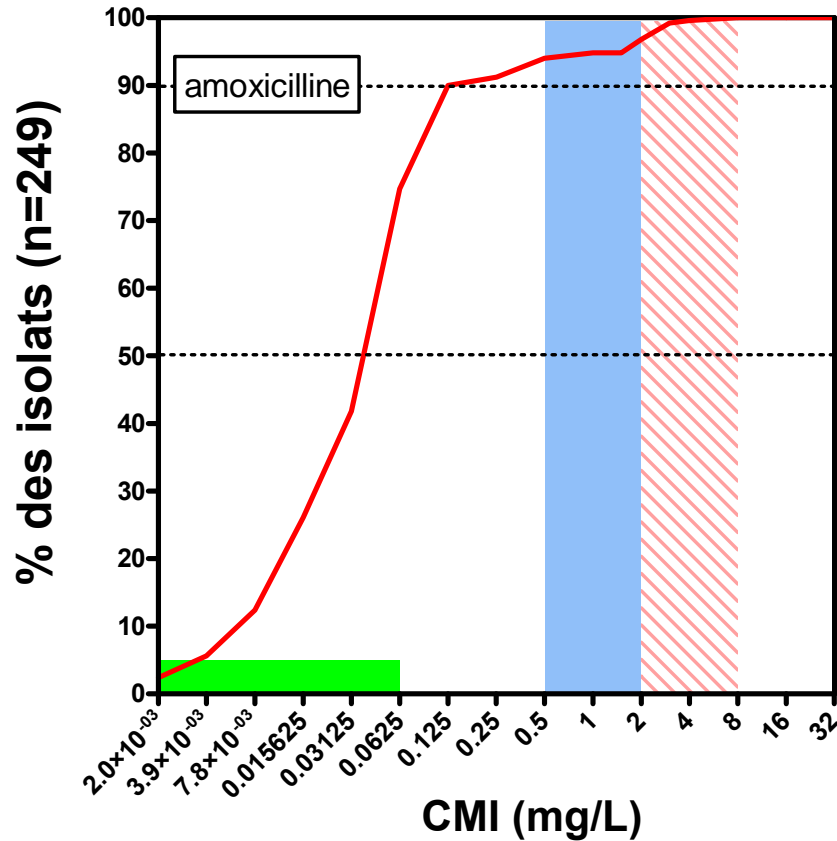


* pour une $fT > CMI = 40\%$

Dépendant de la dose et du schéma thérapeutique, vous pouvez couvrir des bactéries pour des CMI allant de 0.5 à 4 et même 8 mg/L ...

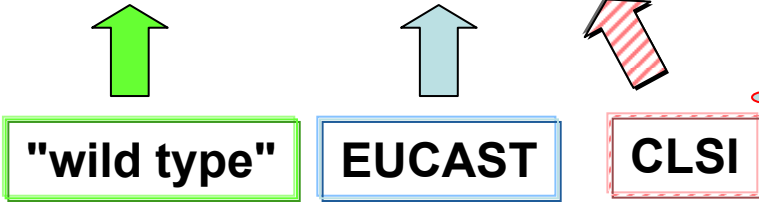
Examen des distributions de CMI locales...

isolats collectés en Belgique (2007-2010) à partir de cas de PAC confirmés cliniquement

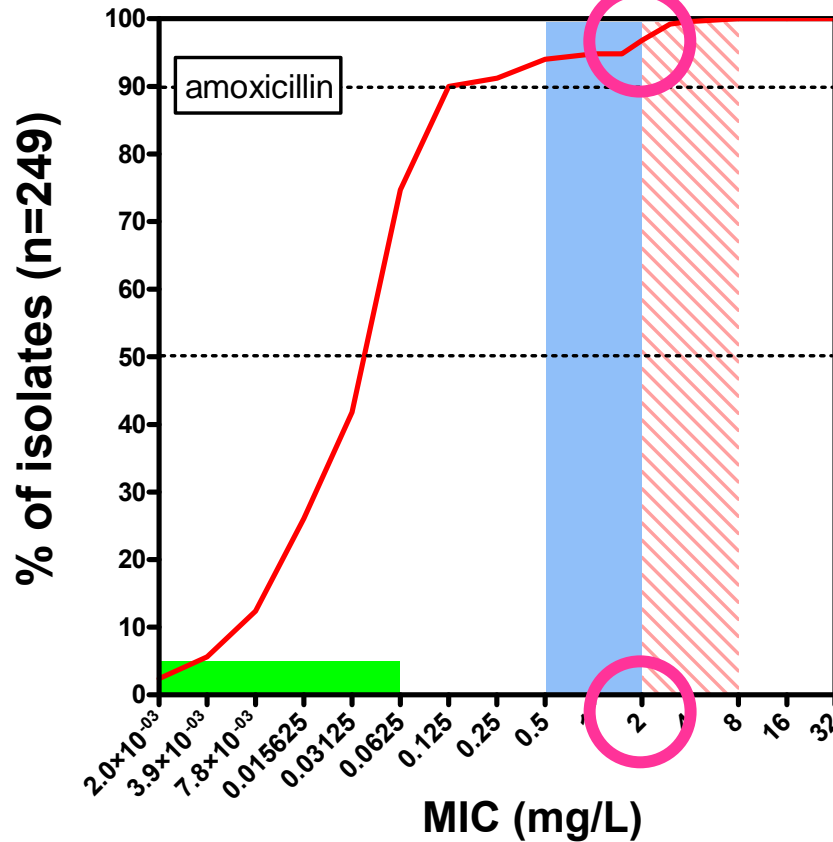


attention aux normes CLSI (E.U.)

Lismond *et al.* Intern J Antimicrob Agents (2012) 39:208– 216



Et prise de décision thérapeutique



La dose de 0.5 g
3x/jour couvrira > 94%
des isolats belges

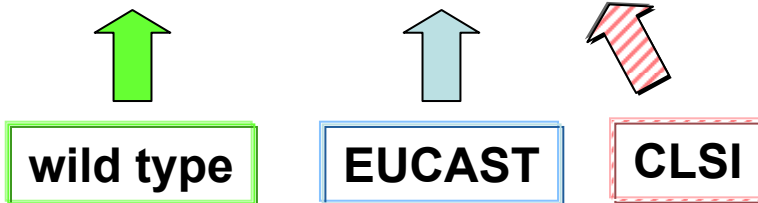
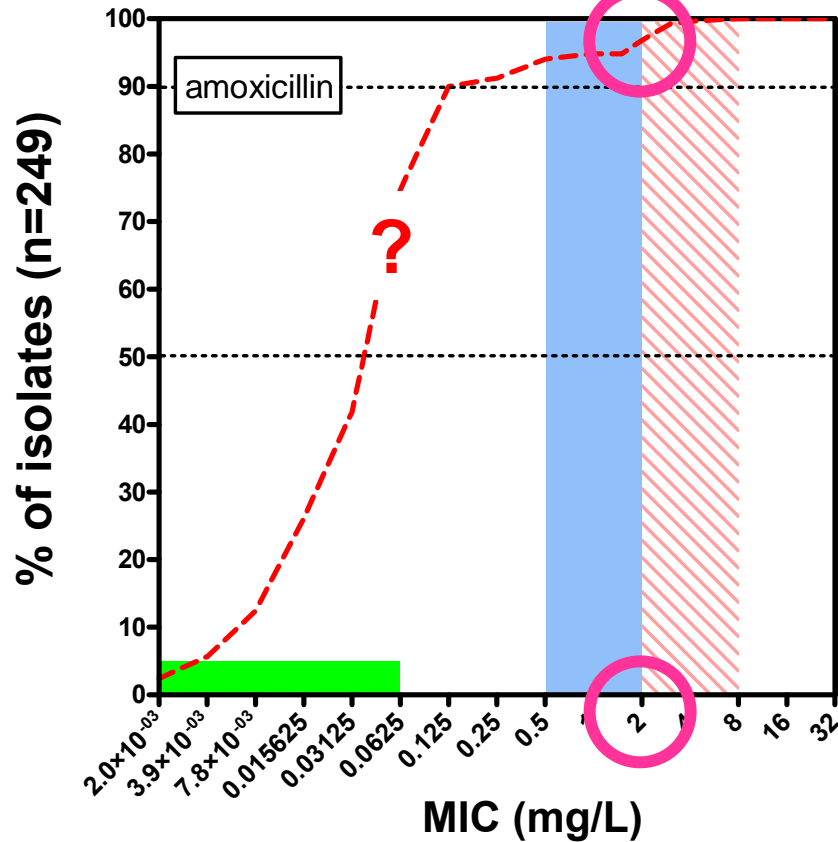


wild type

EUCAST

CLSI

Et prise de décision thérapeutique



Vous pourriez / devriez faire la même chose pour l'Afrique



Durée de traitement

<http://sante-medecine.commentcamarche.net>

Une partie du matériel présenté provient d'une présentation du Prof. C. Strady faite au 10^{ème} Congrès de Pathologie Thoracique de la Société Franco-Marocaine de Pathologie Thoracique (Saida, Maroc, 2-4 Mai 2013)

Pourquoi réduire la durée de Traitement ?

- Diminuer les effets secondaires
 - Diarrhées post antibiotique
 - Colite pseudomembraneuse
 - toxicités rénales et hépatique
- Diminuer pression sélection et prévenir l'apparition de mutants résistants
- Diminuer les coûts

Recommandations de durée de traitement pour la PAC

- AFSSAPS 2010 ^a
 - 7 à 14 jours (du simple au double !!!)
 - 8 à 14 jours pour légionellose (5 j si azithromycine ; 21 j si forme grave)
- ESCMID et ERS 2011 ^b
 - Pas plus de 8j chez patients répondant au traitement
 - Monitoring possible par procalcitonine
- IDSA 2007 ^c
 - au moins 5 jours
 - si apyrexie depuis 48h et état clinique stable

^a Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (renommée en 2012 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSMPS])

Rev. Mal. Resp. 2003; 20:462-469 (http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf_51690.pdf)

^b European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases / European Respiratory Society – Woodhead *et al.* Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59 – doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

^c Infectious Diseases Society of America - http://cid.oxfordjournals.org/content/44/Supplement_2/S27.full

Qu'est-ce qu'un temps court (PAC) ?

- Propositions non consensuelles:
 - AFSSAPS :
 - borne basse recommandations: 7 jours
 - Traitement court: si 7 jours ou moins ?
 - ESCMID, ERS :
 - 7 jours ou moins
 - IDSA
 - 5 jours au minimum ...
 - Autres:
 - 3 jours ! (voir plus loin)

Données des essais thérapeutiques dans la PAC

- Analyse 8 essais randomisés étudiant la durée de traitement



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et maladies infectieuses 43 (2013) 52–59

**Médecine et
maladies infectieuses**

General review

How to reduce antibiotic consumption for community-acquired pneumonia?

Comment réduire la consommation des antibiotiques dans les pneumopathies aiguës communautaires ?

E. Montassier^{a,*}, N. Goffinet^a, G. Potel^{a,b}, E. Batard^{a,b}

^a Service des urgences, hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France

^b EA 3826, thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections, faculté de médecine, université de Nantes, 44000 Nantes, France

Received 11 July 2012; received in revised form 30 October 2012; accepted 7 December 2012

Available online 19 February 2013

Données des essais thérapeutiques dans la PAC

- Analyse 8 essais randomisés étudiant la durée de traitement

Table 2

Main studies comparing short antibiotic treatments to longer antibiotic treatments for community-acquired pneumonia.

Principales études comparant des traitements antibiotique de courte durée à des traitements de plus longue durée dans les pneumopathies aiguës communautaires.

Study	Treatment compared	Number of patients included	Delay before clinical evaluation	Cure rate
El Moussaoui et al. [42]	Amoxicillin 3 days vs amoxicillin 8 days	121	10 days	93% group 3 days and 93% group 8 days (non-inferiority demonstrated)
Leophonte et al. [43]	Ceftriaxone 5 days vs ceftriaxone 10 days	186	10 days	81.9% group 5 days and 82.6% group 10 days (equivalence demonstrated)
Dunbar et al. [44]	Levofloxacin 5 days vs levofloxacin 10 days	528	7 to 14 days	92.4% group 5 days and 91.1% group 10 days (non-inferiority demonstrated)
Dunbar et al. [45]	Levofloxacin 5 days vs levofloxacin 10 days	123	7 to 14 days	95.5% group 5 days and 96.5% group 10 days (non-inferiority demonstrated)
Tellier et al. [46]	Telithromycin 5 or 7 days vs clarithromycin 10 days	559	17 to 21 days	89.3% group 5 days; 88.8% group 7 days; 91.8% group 10 days (equivalence demonstrated)
Drehobl et al. [47]	Azithromycin dose unique vs telithromycin 7 days	499	14 to 21 days	92.6% group single dose and 94.7% group 7 days (non-inferiority demonstrated)
O'Doherty and Muller [48]	Azithromycin 3 days vs clarithromycin 10 days	203	12 to 16 days	94% group 3 days, 95% group 10 days (equivalence demonstrated)
File et al. [49]	Gemifloxacin 5 days vs 7 days	469	24 to 30 days	95% group 5 days and 92% group 7 days (non-inferiority demonstrated)

Une étude de PAC plus détaillée ...

Research

BMJ

Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

Rachida el Moussaoui, Corianne A J M de Borgie, Peterhans van den Broek, Willem N Hustinx, Paul Bresser, Guido E L van den Berk, Jan-Werner Poley, Bob van den Berg, Frans H Krouwels, Marc J M Bonten, Carla Weenink, Patrick M M Bossuyt, Peter Speelman, Brent C Opmeer, Jan M Prins

BMJ. 2006 June 10; 332(7554): 1355.

- 121 patients inclus
- Amoxicilline (pas de *Legionella* détecté)
- Comparaison à 3 j vs 8j
 - PAC hospitalisée PSI I à IV
 - 30% vs 27% de PSI III
 - 11% vs 14% de PSI IV

Amoxicilline 3 jrs vs 8 jrs dans la PAC: évolution des scores ...

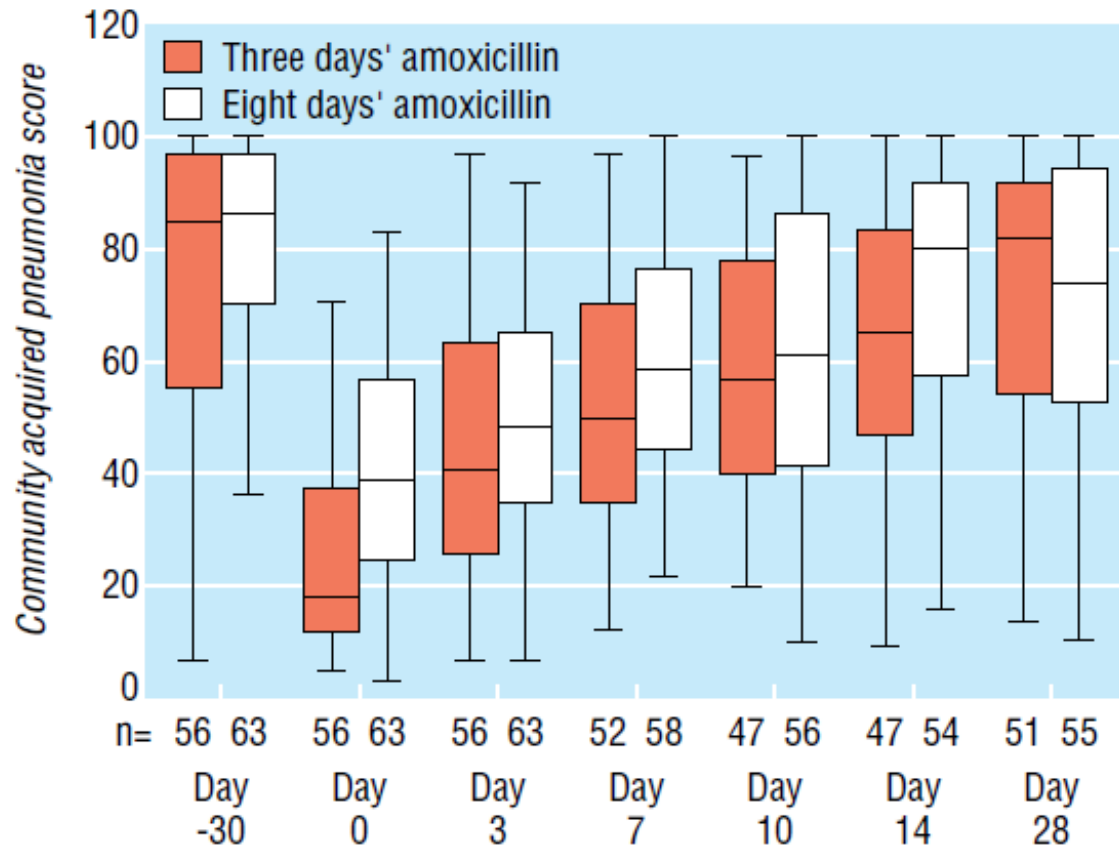


Fig 2 Community acquired pneumonia scores (medians, interquartile ranges, 10th to 90th centiles) during treatment and follow-up. Day -30=score before pneumonia; day 0=start of treatment; day 10=test of cure; day 28=end of follow-up

el Moussaoui *et al.* BMJ. 2006 June 10; 332(7554): 1355.

Amoxicilline 3 jrs vs 8 jrs dans la PAC: résultats cliniques, bactériologiques et radiologiques

Table 2 Clinical, bacteriological, and radiological outcomes for adults with community acquired pneumonia randomised to oral placebo or oral amoxicillin for five days after three days' amoxicillin treatment. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Outcomes	Three day treatment group	Eight day treatment group	Difference (95% CI)
Day 10:			
Clinical cure (per protocol analysis)	50/54 (93)	56/60 (93)	0.1 (-9 to 10)
Clinical cure	50/56 (89)	56/63 (89)	0.4 (-11 to 12)
Bacteriological success	22/25 (88)	19/20 (95)	-7 (-23 to 9)
Radiological success	48/56 (86)	52/63 (83)	3 (-10 to 16)
Day 28:			
Clinical cure (per protocol analysis)	47/52 (90)	49/56 (88)	2 (-9 to 15)
Clinical cure	47/56 (84)	49/63 (78)	6 (-8 to 20)
Bacteriological success	20/25 (80)	15/20 (75)	5 (-20 to 30)
Radiological success	48/56 (86)	50/63 (79)	6 (-7 to 20)

All analyses were by intention to treat, unless indicated otherwise.

el Moussaoui *et al.* BMJ. 2006 June 10; 332(7554): 1355.

3 jours !

[Eur J Emerg Med.](#) 2011 Oct;18(5):244-50. doi: 10.1097/MEJ.0b013e328344fd90.

Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries.

[Sutijono D.](#), [Hom J.](#), [Zehtabchi S.](#)

- Recherche sur PubMed, EMBASE, Cochrane Library ...
- Inclusion si les patients enrôlés sont de pays en développement, d'un age entre 2 mois et 18 ans, et avec un diagnostic de pneumonie non-sévère (critères de l'OMS)
- Evaluation des échecs et relapses et de la la sécurité

- 4 études randomisées identifiées portant sur 9235 patients (cumulatifs).
- pas de différence dans les taux de relapse.
- dans 3 des 4 études (2/3 des patients), pas de différence significative en termes d'échec thérapeutique

3 jours !

Table 3 Comparison of failure and relapse rates

Studies	5-day antibiotic therapy	3-day antibiotic therapy	Relative risk (RR) (95% CI)
Failure rate			
MASCOT [13]	162 of 973 (17%)	177 of 980 (18%)	1.08 (0.89–1.32)
Kartasasmita <i>et al.</i> [17]	82 of 872 (9.4%)	80 of 879 (9.1%)	0.97 (0.72–1.29)
Agarwal <i>et al.</i> (ISCAP) [14]	43 of 1026 (10%)	53 of 1033 (10.5%)	1.22 (0.83–1.81)
Awasthi <i>et al.</i> [15]	97 of 1016 (9.6%)	137 of 993 (13.8%)	1.45 (1.13–1.84) ^a
Relapse rate (in 2 weeks)			
MASCOT [13]	13 of 811 (1.6%)	12 of 803 (1.5%)	0.93 (0.43–2.03)
Kartasasmita <i>et al.</i> [17]	55 of 790 (7.0%)	62 of 799 (7.8%)	1.11 (0.79–1.59)
Agarwal <i>et al.</i> (ISCAP) [14]	29 of 983 (3.0%)	32 of 980 (3.3)	1.11 (0.67–1.82)
Awasthi <i>et al.</i> [15]	39 of 919 (4.2%)	34 of 856 (4.0%)	0.94 (0.59–1.47)

^aNumber Needed to Harm (NNH): 24.

Et la pneumonie sous ventilateur ? une étude devenue un classique...

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults A Randomized Trial

Jean Chastre, MD

Michel Wolff, MD

Jean-Yves Fagon, MD

Sylvie Chevret, MD

Franck Thomas, MD

Delphine Wermert, MD

Eva Clementi, MD

Jesus Gonzalez, MD

Dominique Jusserand, MD

Pierre Asfar, MD

Dominique Perrin, MD

Fabienne Fieux, MD

Sylvie Aubas, MD

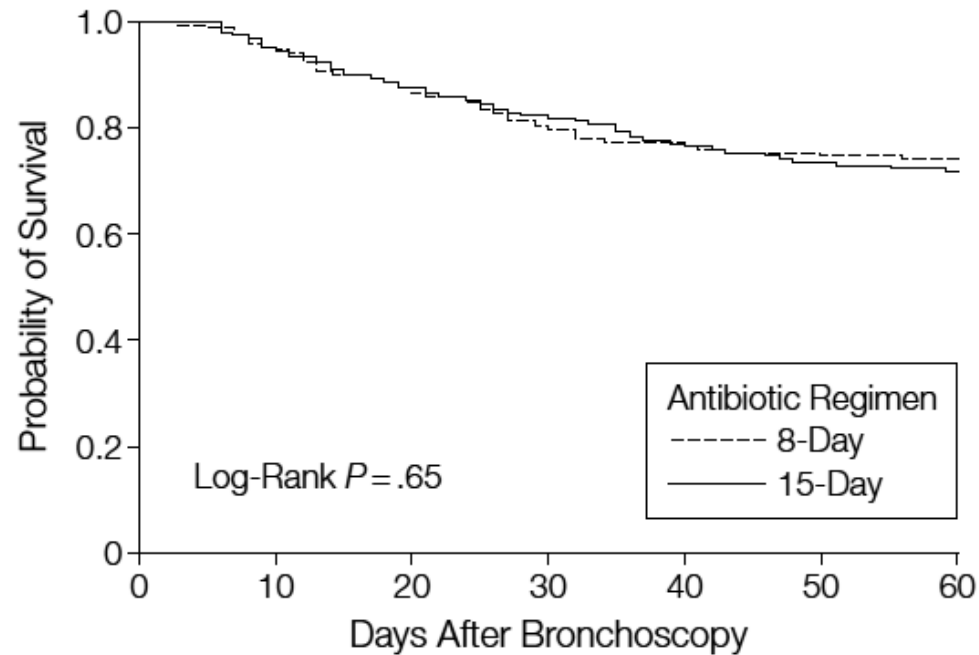
for the PneumA Trial Group

JAMA The Journal of the
American Medical Association

JAMA. 2003;290(19):2588-2598. doi:10.1001/jama.290.19.2588.

Probabilité de survie égale !

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Survival



	No. at Risk						
8-Day Antibiotic Regimen	197	187	172	158	151	148	147
15-Day Antibiotic Regimen	204	194	179	167	157	151	147

Probability of survival is for the 60 days after ventilator-assisted pneumonia onset as a function of the duration of antibiotic administration.

Chastre *et al.* JAMA 2003; 290:2588-2598

JAMA The Journal of the American Medical Association

JAMA. 2003;290(19):2588-2598. doi:10.1001/jama.290.19.2588.

Et la pneumonie sous ventilateur ?

Une étude récente

OPEN ACCESS Freely available online



Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Randomized Clinical Trial: Comparison of 8 versus 15 Days of Antibiotic Treatment

**Gilles Capellier^{1,2*}, Hélène Mockly³, Claire Charpentier⁵, Djillali Annane⁶, Gilles Blasco⁷,
Thibault Desmettre^{1,2}, Antoine Roch^{8,9}, Christophe Faisy¹⁰, Joel Cousson¹¹, Samuel Limat^{3,4},
Mariette Mercier^{12,13}, Laurent Papazian^{8,9}**

1 Réanimation médicale adulte, Pôle Urgences-SAMU-Réanimation CHU, Besançon, Doubs, France, 2 EA 3920, Univ-Fcomte, Besançon, Doubs, France, 3 Pôle pharmaceutique, CHU, Besançon, Doubs, France, 4 EA 4267, Univ-Fcomte, Besançon, Doubs, France, 5 Service de réanimation chirurgicale adulte, Hôpital Central, Nancy, Lorraine, France, 6 Service médico-chirurgical adulte, CHU Raymond Poincaré - Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Garches, Ile de France, France, 7 Service de réanimation chirurgicale adulte, CHU, Besançon, Doubs, France, 8 Service de Réanimation médicale - URMITE, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, Bouches du Rhône, France, 9 CNRS-UMR 6236, Université de la Méditerranée Aix-Marseille II, Marseille, Bouches du Rhône, France, 10 Service de réanimation médicale adulte, HEGP-Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, Ile de France, France, 11 Service de réanimation polyvalente adulte, Hôpital Robert Debré, Reims, Champagne, France, 12 Laboratoire de Biostatistique, CHU, Besançon, Doubs, France, 13 EA3181, Univ-Fcomte, Besançon, Doubs, France

PLOS ONE | www.plosone.org

1

August 2012 | Volume 7 | Issue 8 | e41290

Et la pneumonie sous ventilateur ?

Abstract

Purpose: The optimal treatment duration for ventilator-associated pneumonia is based on one study dealing with late-onset of the condition. Shortening the length of antibiotic treatment remains a major prevention factor for the emergence of multiresistant bacteria.

Objective: To demonstrate that 2 different antibiotic treatment durations (8 versus 15 days) are equivalent in terms of clinical cure for early-onset ventilator-associated pneumonia.

Methods: Randomized, prospective, open, multicenter trial carried out from 1998 to 2002.

Measurements: The primary endpoint was the clinical cure rate at day 21. The mortality rate was evaluated on days 21 and 90.

Results: 225 patients were included in 13 centers. 191 (84.9%) patients were cured: 92 out of 109 (84.4%) in the 15 day cohort and 99 out of 116 (85.3%) in the 8 day cohort (difference = 0.9%, odds ratio = 0.929). 95% two-sided confidence intervals for difference and odds ratio were [-8.4% to 10.3%] and [0.448 to 1.928] respectively. Taking into account the limits of equivalence (10% for difference and 2.25 for odds ratio), the objective of demonstrative equivalence between the 2 treatment durations was fulfilled. Although the rate of secondary infection was greater in the 8 day than the 15 day cohort, the number of days of antibiotic treatment remained lower in the 8 day cohort. There was no difference in mortality rate between the 2 groups on days 21 and 90.

Conclusion: Our results suggest that an 8-day course of antibiotic therapy is safe for early-onset ventilator-associated pneumonia in intubated patients.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT01559753

La procalcitonine (PCT) comme guide...

- très grand nombre d'articles (338 sur PubMed pour "procalcitonine AND pneumonia")
- consensus à peu près unanime sur l'intérêt de la mesure de la PCT comme marqueur d'un besoin d'antibiotique

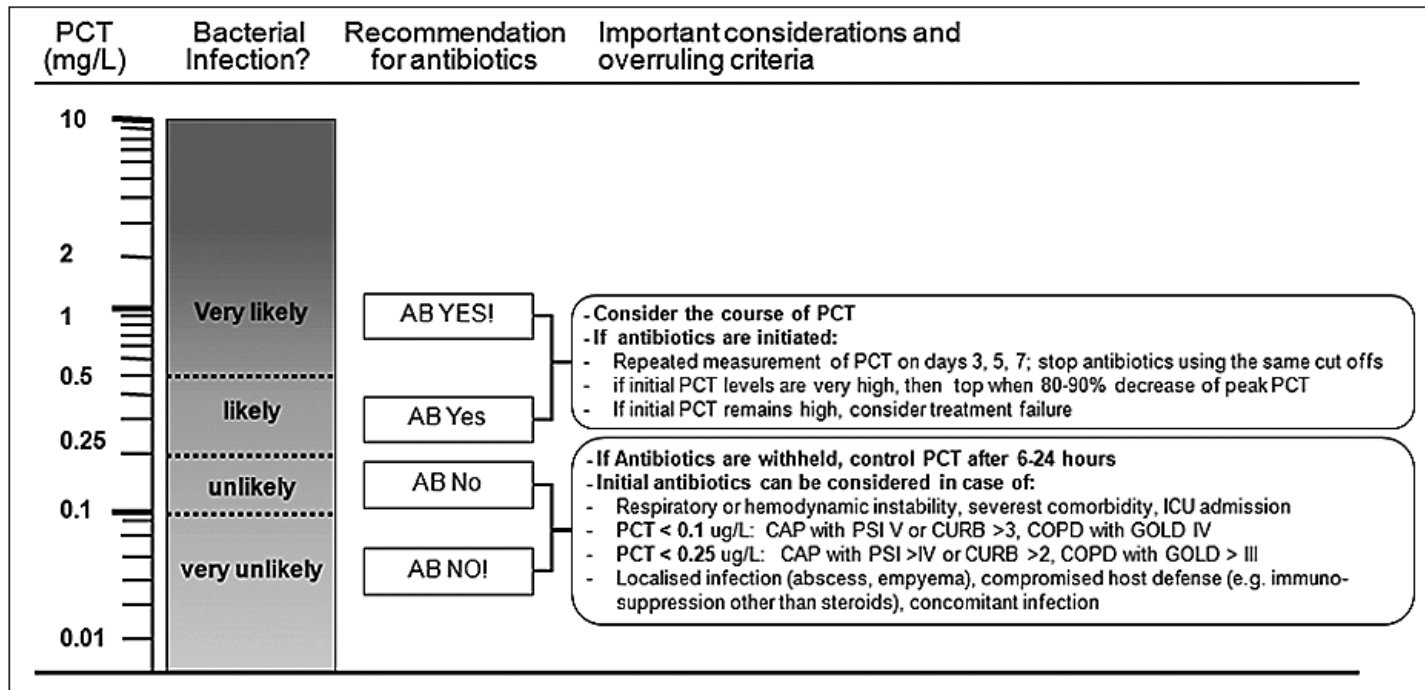


Figure 1. Algorithm for Antibiotic Guidance. AB, Antibiotic; PSI, Pneumonia severity index; CURB65, confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age >65 years.

Mesure de la procalcitonine et diminution de la durée de l'antibiothérapie des infections respiratoires (PAC et E-BPCO)

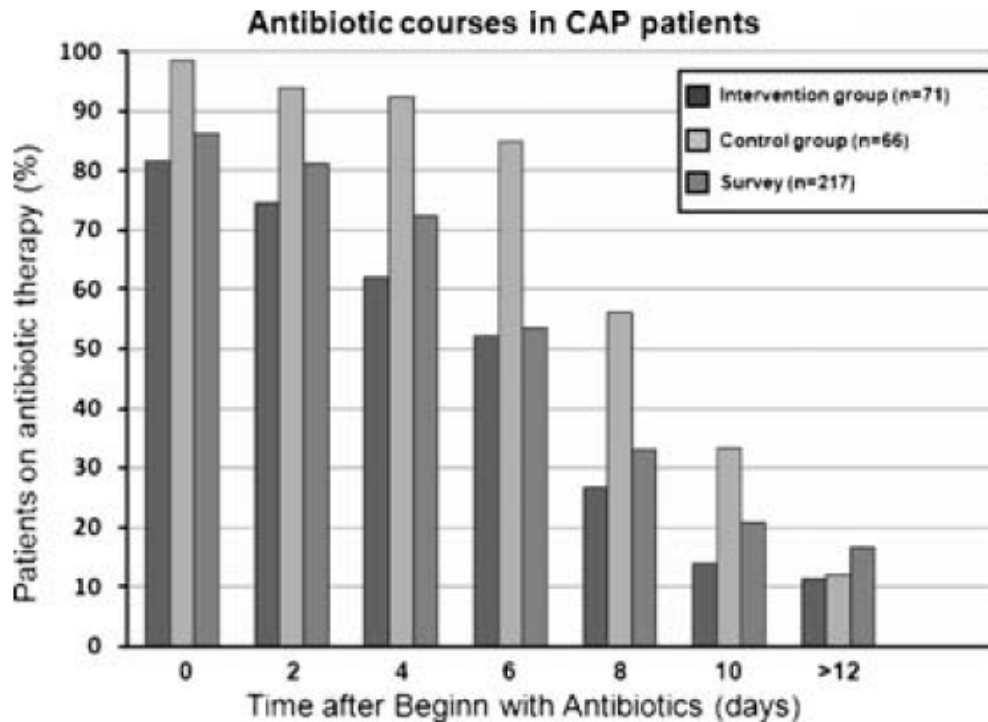


Fig. 2 Course of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia (CAP) patients from the ProHOSP (intervention and control group) study and survey patients

Quand ne pas suivre ce que suggère la mesure de la procalcitonine (PAC et E-BPCO)

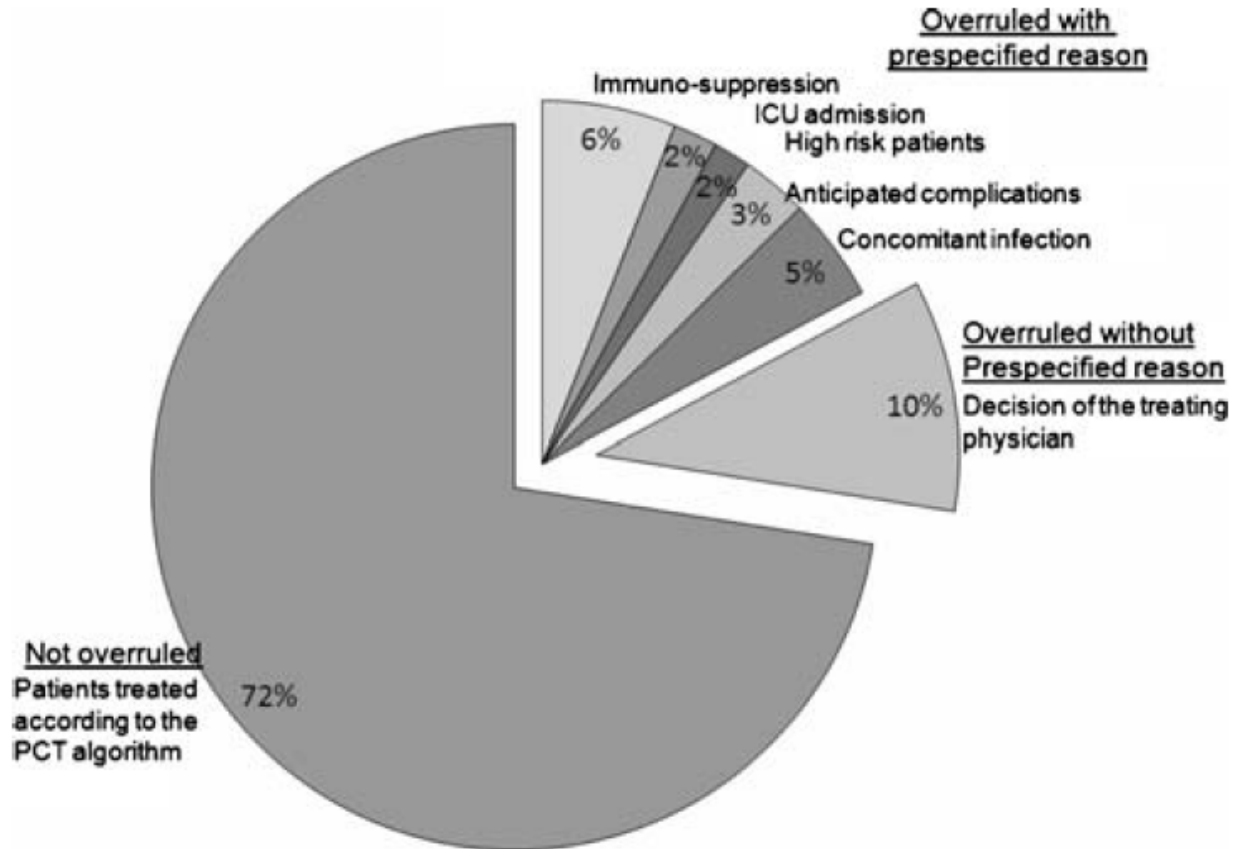


Fig. 3 Reasons for overruling

Schuetz *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29:269-277

Une approche utile: le "switch" oral

BMJ, doi:10.1136/bmj.38993.560984.BE (published 7 November 2006)

BMJ

Research

Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial

Jan Jelrik Oosterheert, Marc J M Bonten, Margriet M E Schneider, Erik Buskens, Jan-Willem J Lammers, Willem M N Hustinx, Mark H H Kramer, Jan M Prins, Peter H Th J Slee, Karin Kaasjager, Andy I M Hoepelman

Oosterheert *et al.* BMJ 2006;333:1193

Switch oral rapide: résultats

Table 3 Outcomes in multicentre randomised trial of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia. Intention to treat analysis. Values are number of patients (percentage) unless stated otherwise

Clinical outcome	Treatment group		Mean difference (95% CI)
	Intervention (n=132)	Control (n=133)	
Death after day 3	5 (4)	8 (6)	2% (-3% to 8%)
Clinical cure	110 (83)	113 (85)	2% (-7% to 10%)
Clinical failure:	22 (17)	20 (15)	-2% (-10% to 7%)
Clinical cure but still in hospital	9 (7)	6 (5)	-2% (-4% to 8%)
Clinical deterioration	8 (6)	6 (5)	-1% (-4% to 7%)
Death	5 (4)	8 (6)	2% (-3% to 8%)
Clinical deterioration and death	13 (10)	14 (11)	1% (-1% to 8%)
Mean (SD) length of hospital stay (days)	9.6 (5.0)	11.5 (4.9)	1.9 (0.6 to 3.2)
Mean (SD) duration of intravenous treatment (days)	3.6 (1.5)	7.0 (2.0)	3.4 (2.8 to 3.9)

Oosterheert *et al.* *BMJ* 2006;333:1193

Et le coût ?

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) **60**, 1131–1136

doi:10.1093/jac/dkm313

Advance Access publication 7 September 2007

JAC

Costs associated with shorter duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with mild-to-moderate–severe community-acquired pneumonia

**B. C. Opmeer^{1*}, R. el Moussaoui², P. M. M. Bossuyt¹, P. Speelman², J. M. Prins²
and C. A. J. M. de Borgie¹**

¹*Academic Medical Centre, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, PO Box 22660, 1100 DD Amsterdam, The Netherlands;* ²*Academic Medical Centre, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine and AIDS, PO Box 22660, 1100 DD, Amsterdam, The Netherlands*

Received 21 May 2007; returned 15 June 2007; revised 30 July 2007; accepted 31 July 2007

Hospitalisation moins chère ...

Table 2. Average resource utilization and generated costs (in euros) per patient during hospital admission and follow-up

Phase and cost category	Unit	Short (3 days) (<i>n</i> = 56)		Standard (8 days) (<i>n</i> = 63)			Difference (short – standard)		
		Mean volume	Total costs	Mean costs	Mean volume	Total costs	Mean costs	Mean costs	<i>P</i> value
Hospital admission									
Hospital stay	Day	8.8	165 798	2961	9.8	196 728	3123	– 162	NS
Study medication days 1–3	Day	3.0	522	9	3.0	587	9	0	NS
Study medication days 4–8	Day	4.8	230	4	4.7	251	4	0	NS
Other antibiotic therapy	Day	0.2	8	0	0.8	51	1	– 1	NS
Blood gas	Assessments	0.8	176	3	0.9	202	3	0	NS
X-ray thorax	Procedure	2.6	5059	90	2.7	5 902	94	– 3	NS
Cultures	Assessments	4.3	6 392	114	4.3	7 096	113	2	NS
Absence from work	Day	9.0	30 178	539	9.8	36 752	583	– 44	NS
Total			208 363	3721		247 569	3930	– 209	

NS, not significant.

^aSingle test for combined hospital stay and follow-up.

Léger surcoût pour le suivi post-hospitalisation

Table 2. Average resource utilization and generated costs (in euros) per patient during hospital admission and follow-up

Phase and cost category	Unit	Short (3 days) (<i>n</i> = 56)		Standard (8 days) (<i>n</i> = 63)			Difference (short – standard)		
		Mean volume	Total costs	Mean costs	Mean volume	Total costs	Mean costs	Mean costs	<i>P</i> value
Follow-up									
Hospital stay	Day	0.0	0	0	0.1	2 870	46	–46	^a
Outpatient specialist consultations	Visit	0.4	1 713	31	0.3	1 198	19	12	<0.05
General practitioner	Visit	0.4	395	7	0.1	126	2	5	<0.01
Company doctor	Visit	0.0	36	1	0.1	90	1	–1	NS
Social services	Visit	0.0	20	0	0.1	177	3	–2	NS
Physiotherapist	Visit	0.0	0	0	0.0	59	1	–1	NS
Psychologist/psychiatrist	Visit	0.0	0	0	0.0	54	1	–1	NS
Other primary healthcare provider	Visit	0.0	0	0	0.0	39	1	–1	NS
Home care	h	0.6	785	14	0.0	37	1	13	NS
Family care	h	1.9	928	17	0.8	455	7	9	NS
Travel expenses	km	7.6	52	1	5.4	42	1	0	NS
Absence from work	Day	2.8	9 405	168	1.5	5 696	90	78	^a
Total			13 333	238		10 842	172	66	

NS, not significant.

^aSingle test for combined hospital stay and follow-up.

Opmeer *et al.* J Antimicrob Chemother. 2007; 60:1131-1136

Conclusions

- Reste-il une place pour une durée d'antibiotique > 8 jours dans les PAC et les E-BPCO ???
- Il faudra encore augmenter le nombre d'études portant sur
 - des PAC avec critères de gravité
 - des PAC et des E-BPCO sur terrain de comorbidités
 - l'utilisation des antibiotiques inclus dans les RPC
- La durée du traitement doit, cependant, rester fondée sur le jugement clinique porté sur le patient individuel

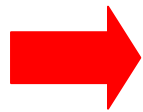
Réserve

Using USA (NCCLS / CLSI) breakpoints was not a real help for the patient ...

cefotaxime vs. <i>E. coli</i>		S_≤ / R
BSAC	United Kingdom	2 / ≥4
CA-SFM	France	4 / >32
CRG	The Netherlands	4 / >16
DIN	Germany	2 / ≥16
NWGA	Norway	1 / ≥32
SRGA	Sweden	0.5 / ≥2
NCCLS	USA	8 / ≥64



Is 64 mg/L really "susceptible" ?



- Formed in 1997
- Convened by the main ad-hoc scientific and breakpoints committees in Europe
- Sets common breakpoints for surveillance of antimicrobial resistance and harmonizes clinical breakpoints for existing drugs
- Sets breakpoints for all newly registered antimicrobials for inclusion in the labeling (SPC) through ongoing agreement with the European Medicines Agency (EMA)
- All breakpoints are based on a combination of
 - PK/PD data (in vitro, animals, ...)
 - PK in humans with Monte-Carlo simulations and target attainment rates with dose simulations
 - Clinical data

<http://www.eucast.org>

The pros and cons of using CLSI or EUCAST breakpoints

CLSI

Pros

- available for antibiotics registered in the US mainly
- proposed and implemented by an independent committee
- backed by an extensive set of guidelines and recommendations for testing...

Cons

- no real control and non-fully transparent procedures for breakpoint setting
- no real access to decision by non- US countries
- high impact of industry
- CLSI can no longer set breakpoints for new molecules in the US (decision is made by FDA)
- not freely available (\$\$\$)

EUCAST

Pros

- available for all current antibiotics used in Europe and free
- proposed and implemented by a committee working in close contact with ECCMID and the ECDC, and with representation of all EU countries
- backed by extensive and strict PK/PD considerations
- EUCAST breakpoints are transferred to the EMA for implementation in labels throughout all EU countries (= legal in EU)

Cons

- insufficient representation of non-EU countries
- less extensive guidelines and method description