

*Quand doit-on soupçonner une  
Infection à Pseudomonas?*

Benoît GUERY  
JNI Dijon  
Juin 2007

# *P. aeruginosa*

- **Responsable d' IN (3e ou 4e rang)**
- **Trois grandes circonstances**
  - Patient hospitalisé
  - Patient neutropénique
  - Mucoviscidose
- **Sites :**
  - Infections urinaires
  - Pneumonies
  - Bactériémies
  - Infections cutanées et suppurations

# Neutropénique fébrile

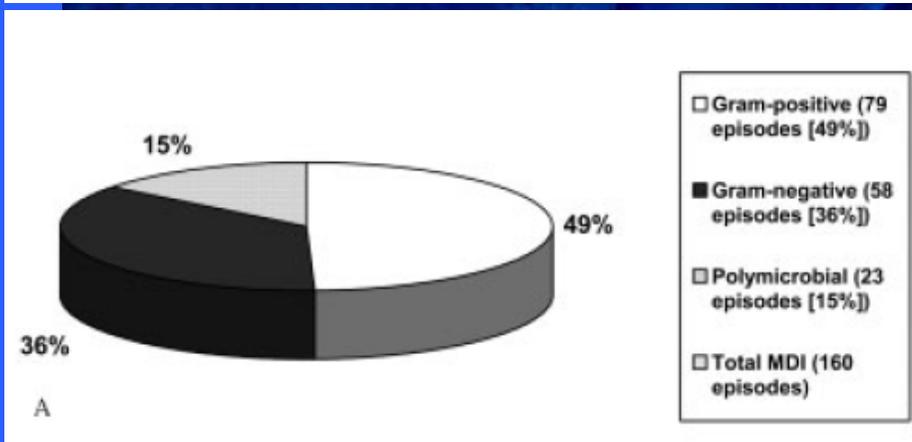
- Les bactéries à Gram positif représentent 60-70% des infections documentées
- Les bactéries à Gram négatif restent une cause importante
  - *P. aeruginosa*
  - *E coli*
  - *Klebsiella spp*

## Bacterial Infections in Low-Risk, Febrile Neutropenic Patients

**Table 4. Scoring index for identification of low-risk febrile neutropenic patients at time of presentation with fever.**

Characteristic	Score
Extent of illness <sup>a</sup>	
No symptoms	5
Mild symptoms	5
Moderate symptoms	3
No hypotension	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor or no fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient at onset of fever	3
Age <60 years <sup>b</sup>	2

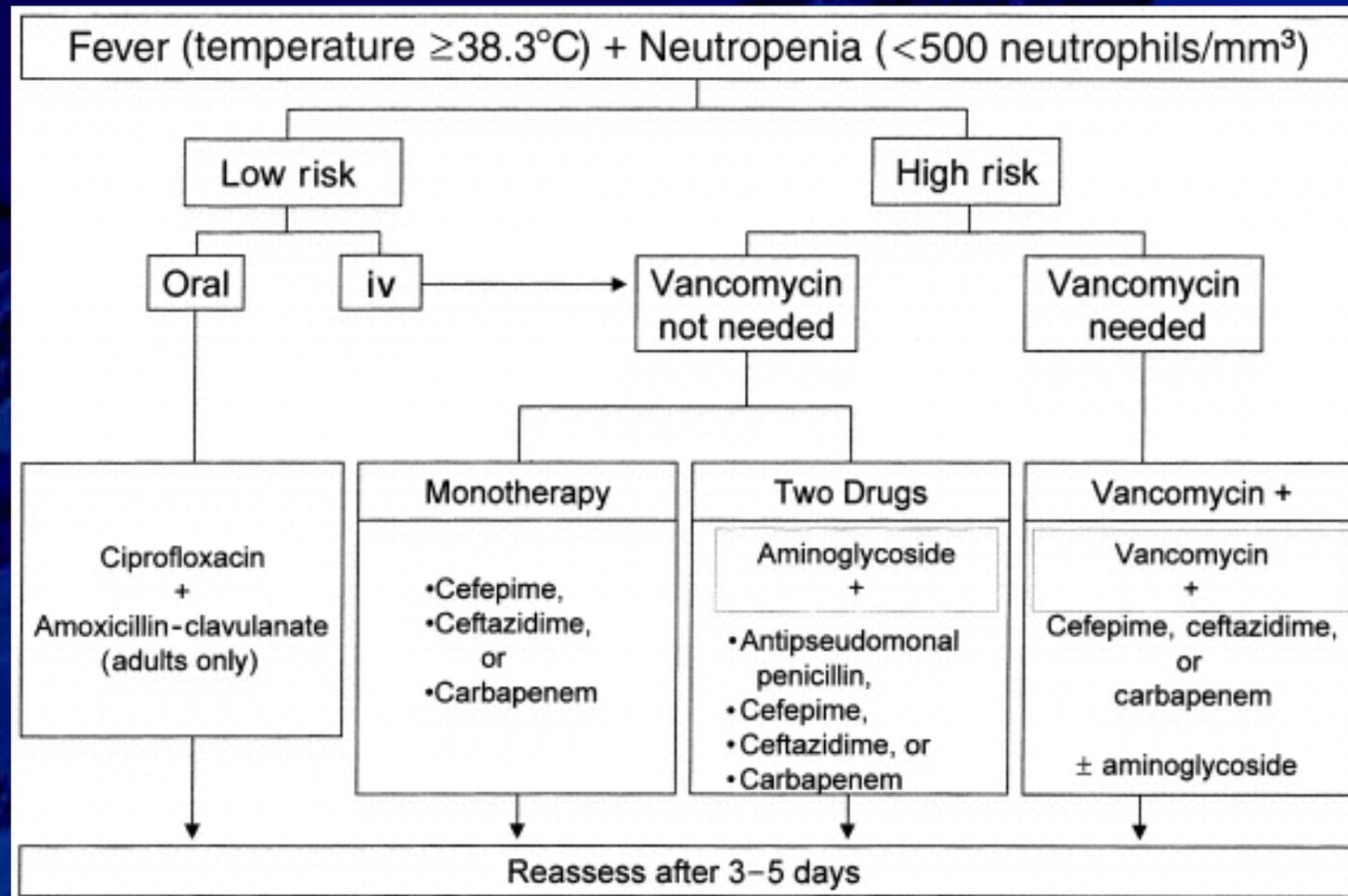
**NOTE.** Highest theoretical score is 26. A risk index score of  $\geq 21$  indicates that the patient is likely to be at low risk for complications and morbidity. The scoring system is derived from [50].



**Species Distribution of Pathogens Isolated from Microbiologically Documented Infections in Low-Risk Neutropenic Patients<sup>a</sup>**

Pathogen	No. of isolates (%) of MDI	Overall % (n = 757 episodes)
<b>Gram-positive organisms</b>		
ALL	79 (49)	10
CONS	36	
<i>S. aureus</i>	18	
<i>Enterococcus</i>	7	
<i><math>\beta</math>-hemolytic streptococci</i>	7	
<i>Micrococcus</i> species	7	
<i>Corynebacteria</i>	2	
Other	3	
<b>Gram-negative organisms</b>		
ALL	58 (36)	8
<i>E. coli</i>	15	
<i>Enterobacter</i> species	8	
<i>Klebsiella</i> species	7	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	
<i>Acinetobacter</i> species	3	
<i>Pseudomonas</i> species	3	
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	
Other	9	
<b>Polymicrobial Infections</b>		
ALL	23 (15)	3
Gram-negative and Gram-positive	12	
Gram-negative (multiple species)	7	
Gram-negative and anaerobe	3	
Gram-negative and yeast	1	
Total MDI	160	21

## 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer



- 45-70% des infections sont causées par des BG+ mais...

- Ne reflète que les infections bactériémiques
  - 15-25% des neutropéniques développent une bactériémie
  - Dans les bactériémies les G+ sont prédominants

- Importance des infections polymicrobiennes

- 80% comportent un G-
  - 33% comportent uniquement des G-

**Table 1. Breakdown of documented bacterial infections in patients with solid tumors and hematologic malignancies.**

Type of bacterial infection	Percentage of infections in patients	
	With solid tumors	With hematologic malignancies
Single organism (monomicrobial)		
Gram positive	42	47
Gram negative	27	30
Polymicrobial	31	23

**NOTE.** Data are from Yadegarynia et al. [15]. A total of 631 episodes of documented bacterial infection (378 episodes in patients with solid tumors and 253 episodes in patients with hematologic malignancies) were included in this survey.

# IL8 et bactériémie à GN

- 133 patients neutropéniques
- IL8 sérique au début de l'épisode fébrile
- Se: 53%, Sp: 97%
- VPP: 73%, VPN: 94%

**Table 1. Levels of IL-8 in serum samples obtained at onset of febrile neutropenia in patients with different types of infection.**

Type of infection	<i>n</i>	Level of IL-8, median (range), pg/mL
Bacteremia		
Gram-negative <sup>a</sup>	15	2353 (41 to >7500)
Other	33	164 (<18 to 1858)
Nonbacteremic focal		
Pneumonia	11	215 (45 to 4964)
Other	34	97 (<18 to 2339)
Unexplained fever	40	113 (<18 to 1516)

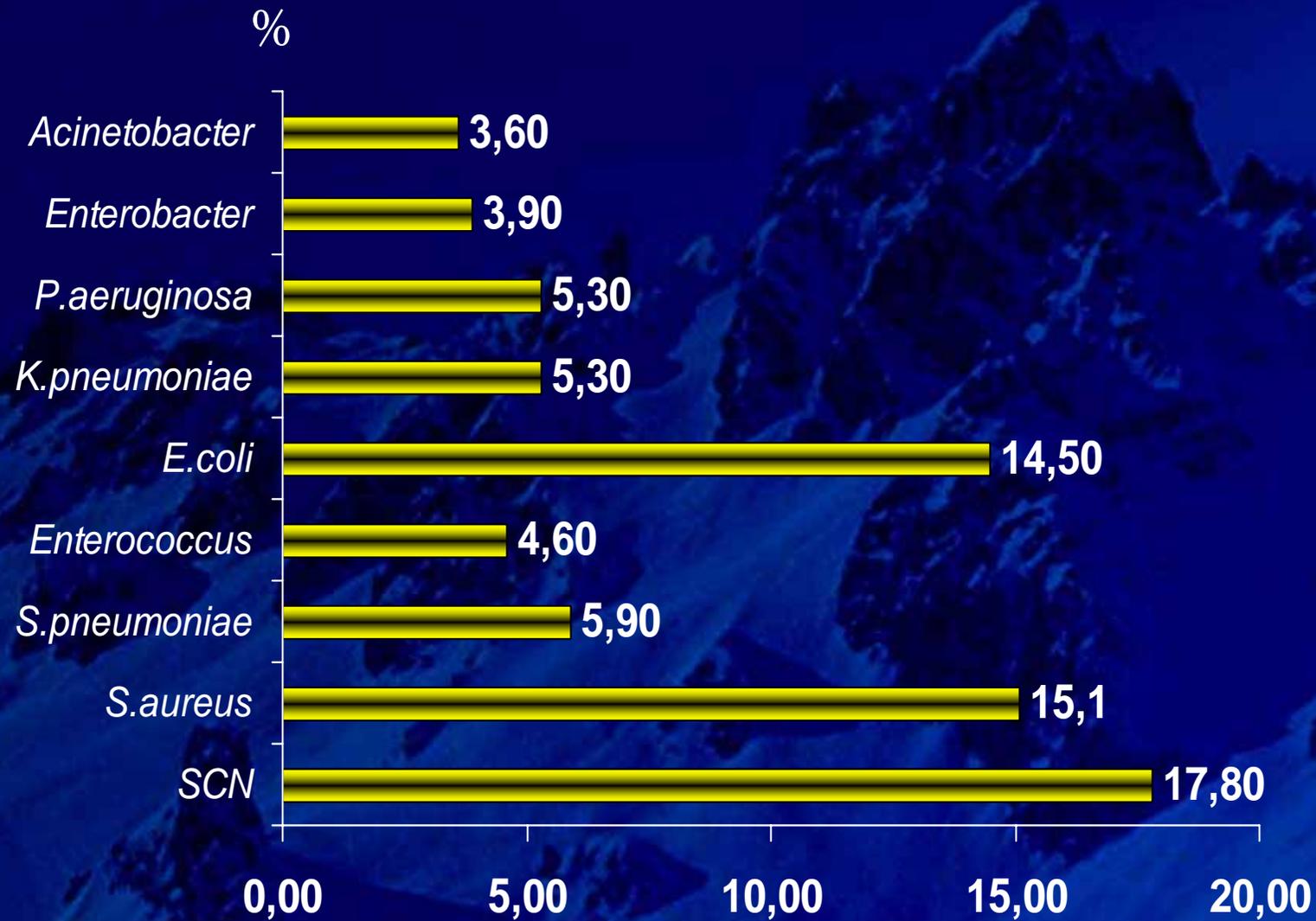
# Epidémiologie USA

Rank Order	Organism	No. Isolates (%)
1	Coagulase-negative staphylococci	136 (27.3)
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	77 (15.4)
3	<i>Enterococcus</i> species	52 (10.4)
4	<i>Escherichia coli</i>	29 (5.8)
4	<i>Candida</i> species	29 (5.8)
5	Viridans streptococci	26 (5.2)
6	<i>Pseudomonas</i> species	25 (5.0)
7	<i>Klebsiella</i> species	15 (3.0)
8	<i>Enterobacter</i> species	13 (2.6)
9	Beta-hemolytic streptococci	9 (1.8)
9	<i>Corynebacterium</i> species	9 (1.8)
10	<i>Bacteroides</i> species	8 (1.6)
11	<i>Acinetobacter baumannii</i>	7 (1.4)
12	<i>Proteus mirabilis</i>	5 (1.0)
12	<i>Clostridium</i> species	5 (1.0)

# Epidémiologie Europe

- Etude un jour donné (25-03-98)
- 112 centres hospitaliers européens
- 3183 hémocultures
  - 496 positives
  - 261 bactériémies significatives
- 304 germes isolés
  - origine nosocomiale = 72.8%

# Epidémiologie Europe



Bouza et al, Clin. Microbiol. Infect 1999

# Bactériémies à *Pseudomonas*

- 4 ans d'étude (1991-94) - 189 bactériémies
- Mortalité = 18%
- Analyse multivariée: 5 facteurs pronostiques
  - Antécédents ultérieurement ou rapidement fatals: OR=19.7
  - Présence d'un sepsis sévère: OR = 18.3
  - Antibiothérapie inappropriée: OR = 6.53
  - Foyer initial = pneumonie: OR = 5.2
  - Acte chirurgical associé: OR = 4.58

*Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia:  
Risk Factors for Mortality and Influence  
of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial  
Therapy on Clinical Outcome

- Data on 136 patients with *P. aeruginosa* bacteremia were retrospectively analyzed to evaluate risk factors for mortality.

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia.**

Characteristic	Value
Age, median years (range)	55 (15–85)
Sex	
Male	90 (66.2)
Female	46 (33.8)
Underlying disease or condition	
Solid tumors	58 (42.6)
Leukemia	21 (15.4)
Benign biliary tract disease	11 (8.1)
Malignant lymphoma	8 (5.9)
End stage renal disease	5 (3.7)
Aplastic anemia	5 (3.7)
Solid-organ transplantation	3 (2.2)
Liver cirrhosis	3 (2.2)
Others	22 (16.2)
Primary site of infection <sup>a</sup>	
Pancreatobiliary tract	32 (23.5)
Lung	22 (16.2)
Urinary tract	16 (11.8)
Soft-tissue	11 (8.1)
Catheter-related	7 (5.1)
Peritoneum	6 (4.4)
Unknown	42 (30.9)
Comorbid or predisposing condition	
Neutropenia	39 (28.7)
Nosocomial infection	107 (78.7)
Long hospital stay ( $\geq 30$ days)	37 (27.2)
Care in intensive care unit	14 (10.3)
Postoperative state	13 (9.6)
Central line catheterization	31 (22.8)
Invasive procedure within previous 72 h	33 (24.3)
Immunosuppressive treatment	9 (6.6)
Corticosteroid use	32 (23.5)

# Pneumonies nosocomiales et *Pseudomonas*

- *Pseudomonas* est le pathogène multi-résistant le plus fréquemment impliqué dans les pneumonies nosocomiales

TABLE 2. RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGENS CAUSING HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA, HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA, AND VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

- Antimicrobial therapy in preceding 90 d
- Current hospitalization of 5 d or more
- High frequency of antibiotic resistance in the community or in the specific hospital unit
- Presence of risk factors for HCAP:
  - Hospitalization for 2 d or more in the preceding 90 d
  - Residence in a nursing home or extended care facility
  - Home infusion therapy (including antibiotics)
  - Chronic dialysis within 30 d
  - Home wound care
  - Family member with multidrug-resistant pathogen
- Immunosuppressive disease and/or therapy

## Empiric Antibiotic Therapy for HAP

HAP, VAP or HCAP Suspected  
(All Disease Severity)

Late Onset ( $\geq 5$  days) or Risk Factors for  
Multi-drug Resistant (MDR) Pathogens  
(Table 2)

No

Limited Spectrum  
Antibiotic Therapy  
(Table 3)

Yes

Broad Spectrum  
Antibiotic Therapy  
For MDR Pathogens  
(Tables 4 & 5)

TABLE 3. INITIAL EMPIRIC ANTIBIOTIC THERAPY FOR HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA OR VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN PATIENTS WITH NO KNOWN RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGENS, EARLY ONSET, AND ANY DISEASE SEVERITY

Potential Pathogen	Recommended Antibiotic*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> †	Ceftriaxone
<i>Haemophilus influenzae</i>	or
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	Levofloxacin, moxifloxacin, or ciprofloxacin
Antibiotic-sensitive enteric gram-negative bacilli	or
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin/sulbactam
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	or
<i>Enterobacter</i> species	Ertapenem
<i>Proteus</i> species	
<i>Serratia marcescens</i>	

TABLE 4. INITIAL EMPIRIC THERAPY FOR HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA, VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA, AND HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA IN PATIENTS WITH LATE-ONSET DISEASE OR RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGENS AND ALL DISEASE SEVERITY

Potential Pathogens	Combination Antibiotic Therapy*
Pathogens listed in Table 3 and MDR pathogens	Antipseudomonal cephalosporin (cefepime, ceftazidime)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	or
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL+)†	Antipseudomonal carbapenem (imipenem or meropenem)
<i>Acinetobacter</i> species†	or
	β-Lactam/β-lactamase inhibitor (piperacillin-tazobactam)
	plus
	Antipseudomonal fluoroquinolone† (ciprofloxacin or levofloxacin)
	or
	Aminoglycoside (amikacin, gentamicin, or tobramycin)
	plus
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Linezolid or vancomycin‡
<i>Legionella pneumophila</i> †	

# Ventilation et *Pseudomonas*

- Etude cas control rétrospective
- Analyse uni et multivariée
- *P. aeruginosa* (58)/ control (33)
- Médiane de 12 jours de ventilation
- 34% précoce – 73% tardive
- Deux facteurs associés par l'étude multivariée
  - Durée de séjour de 5 jours et plus
  - Absence de coma

# Pneumonies communautaires et *Pseudomonas*

- **ATS-IDSA 2007**
  - **Stéroïdes par voie orale en chronique**
  - **BPCO sévère**
  - **Alcoolisme**
  - **Traitement antibiotique fréquents**

## Special concerns

If *Pseudomonas* is a consideration

An antipneumococcal, antipseudomonal  $\beta$ -lactam (piperacillin-tazobactam, cefepime, imipenem, or meropenem) plus either ciprofloxacin or levofloxacin (750 mg)

**or**

The above  $\beta$ -lactam plus an aminoglycoside and azithromycin

**or**

The above  $\beta$ -lactam plus an aminoglycoside and an antipneumococcal fluoroquinolone (for penicillin-allergic patients, substitute aztreonam for above  $\beta$ -lactam)

(moderate recommendation; level III evidence)

- 559 patients hospitalisés pour CAP
- 60 (11%) pneumonies liées à des BGN, dont 39 (65%) à *P. aeruginosa*.
- Fdr pour *Pseudomonas*
  - Pathologie pulmonaire sous jacente OR 5.8
  - Hospitalisation antérieure OR 3.8

# Consensus respiratoire SPILF-SRLF

- **Sujet âgé avec comorbidités**
  - **Cefotaxime ou ceftriaxone plus FQAP**
  - **Si suspicion de pyocyanique**
    - **Sujet âgé avec comorbidité et ayant reçu des betalactamines dans les 30 jours**
    - **Pip-Taz ou CFP ou IMP**
    - **En association avec un aminoside et Macrolide ou FQ**

# ***Pseudomonas* et IU**

- Etude prospective
- 39 infections à *P. aeruginosa* vs 80 *E coli*
- Indicateurs en monovariée
  - Male
  - Sondage
  - Prostatectomie
  - Hospitalisation dans les 2 derniers mois
  - Femme enceinte
- Indicateurs en multivariée
  - Sondage
  - Masculin

# Mucoviscidose

- **Pathogène le plus commun**
- **A l'âge adulte 80% des patients sont porteurs de Pseudomonas**
- **Sources potentielles**
  - Environnementales (communautaires et hospitalières)
  - Nébulisateurs à domicile (25-55% de contamination)
  - Piscine, baignoires
  - Contamination goutelettes inter-patients
  - Manuportées

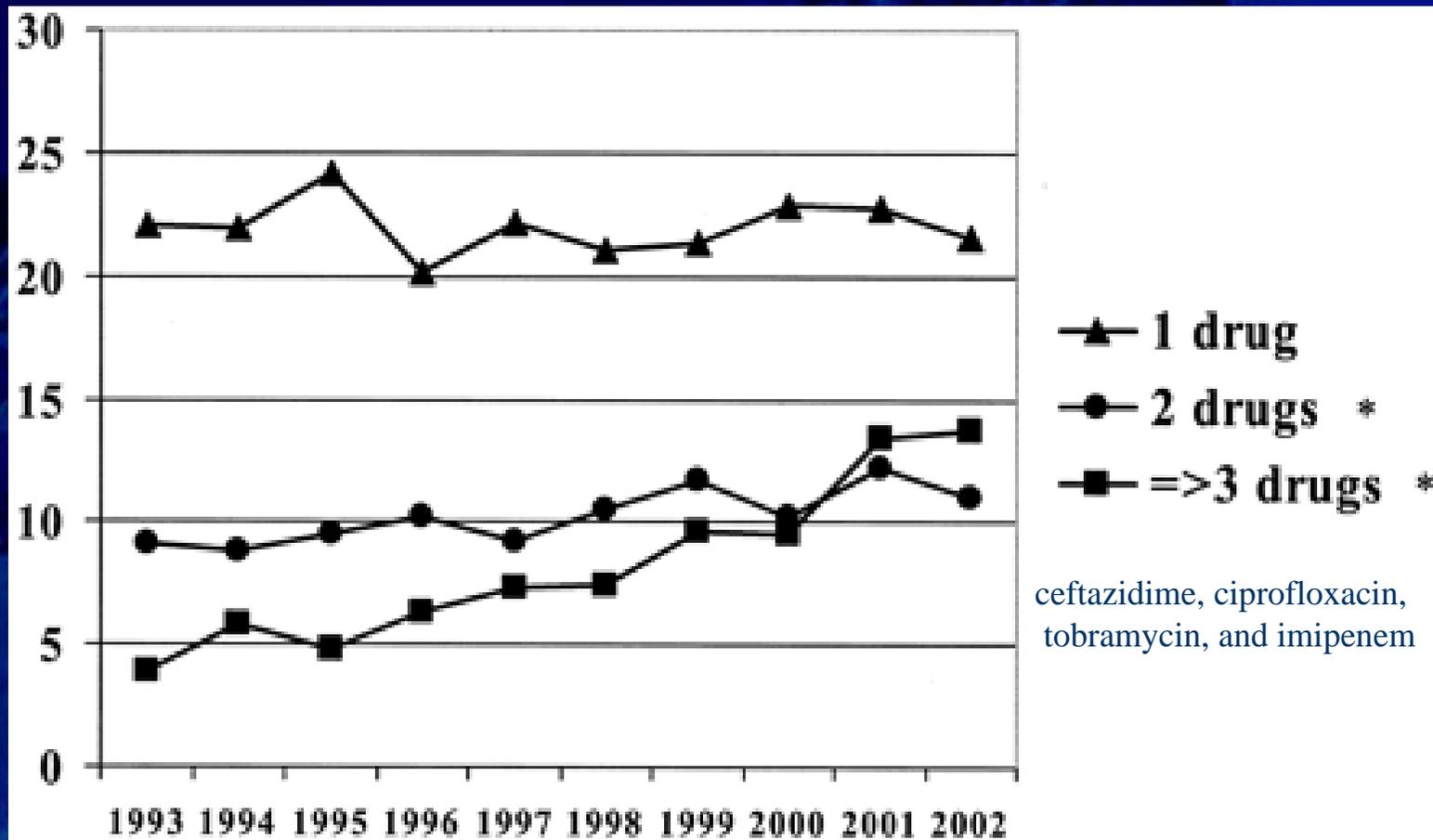
# Contamination

- 231 patients dans 24 hopitaux
- 39 bactériémiques
- 71 (31%) de décès
- Contamination de tampons utilisés pour les soins de bouches
  - 76 contaminations de 12 batch différents...



**Quand soupçonner  
la multirésistance?**

## National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002



13999 souches

Obritsch et al, AAC 2004

# Facteurs associés à la résistance

- 52 637 *Pseudomonas aeruginosa*
- 10 antibiotiques évalués
- Facteurs retrouvés
  - Isolement d'une réanimation
  - Age entre 18 & 39 ans
  - Site: voies respiratoires inférieures
- MDR
  - Maisons de retraite (29.9%)
  - Réanimation (29.5%)

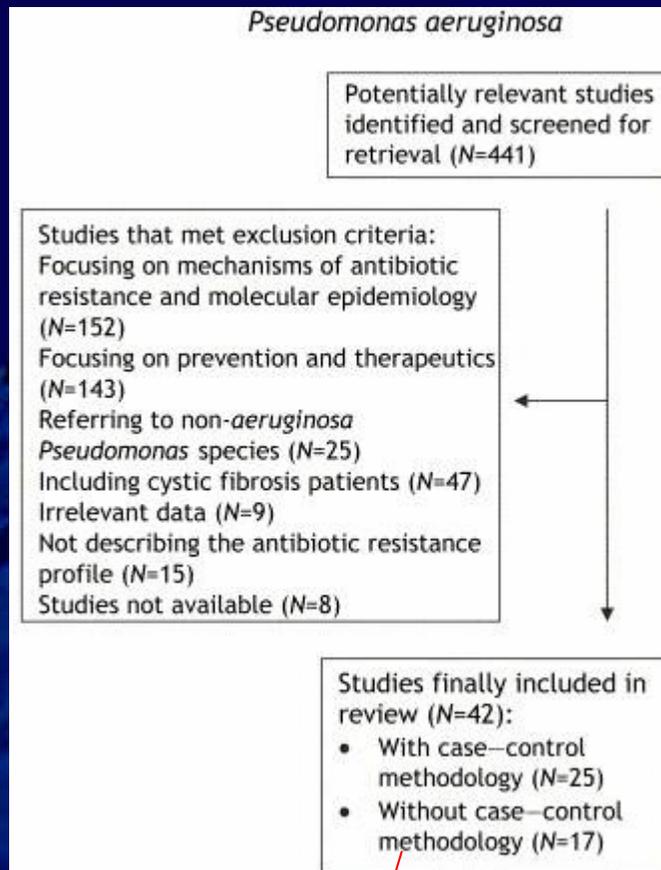
# Facteurs d'acquisition d'un MDR

Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Patients in Intensive Care Units: Role of Antibiotics with Antipseudomonal Activity

Elisabeth Paramythiotou<sup>1,a</sup>, Jean-Christophe Lucet,<sup>2</sup> Jean-François Timsit,<sup>3,6</sup> Dominique Vanjak,<sup>1</sup> Catherine Paugam-Burtz,<sup>4</sup> Jean-Louis Trouillet,<sup>5</sup> Stéphanie Belloc,<sup>1</sup> Najiby Kassis,<sup>1</sup> Andreas Karabinis,<sup>7</sup> and Antoine Andreumont<sup>1</sup>

- Etude cas-control (34/34)
- Analyse multivariée
  - Durée du traitement par ciprofloxacine
  - Valeur borderline pour l'imipénème

# Isolement d'un MDR: revue systématique



Environnement (13/17)

- 17 multivariées /8 univariées
- Utilisation préalable d'antibiotiques (15/17)
  - Carbapenem (6)
  - Fluoroquinolones (6)
  - C3G, puis BL
- Ventilation mécanique (5)
- Durée d'hospitalisation (6)
- Comorbidité

Falagas et al, J Hosp Inf 2006

**Table 2. Relationship of the 24-h area under the curve to MIC (24-h AUC/MIC ratio) to the emergence of resistant *Pseudomonas* and other gram-negative bacilli (GNB) during monotherapy with ciprofloxacin and  $\beta$ -lactams.**

24-h AUC/MIC ratio	Patients with resistance/total patients (%)			
	Ciprofloxacin therapy		$\beta$ -Lactam therapy	
	<i>Pseudomonas</i>	Other GNB	<i>Pseudomonas</i>	Other GNB
<100	10/10 (100)	2/4 (50)	2/3 (67)	
$\geq$ 100	2/8 (25)	2/28 (7)	2/3 (67)	10/28 (36)
<i>P</i>	.002	.07	2/3 (67)	

# Conclusion

- Terrain
- Facteurs de risque du patient
- Contexte épidémiologique
- Pas toujours nosocomial
- Danger de la multirésistance