

**ERV : quels problèmes thérapeutiques ?**

Madame R.V.

57 ans

J+ 2 de 3ème cure de chimiothérapie pour Lymphome malin

Présente depuis 6 jours une diarrhée non fébrile : 3 selles molles environ par jour

La coproculture a isolé un *E faecium* résistant à la vancomycine

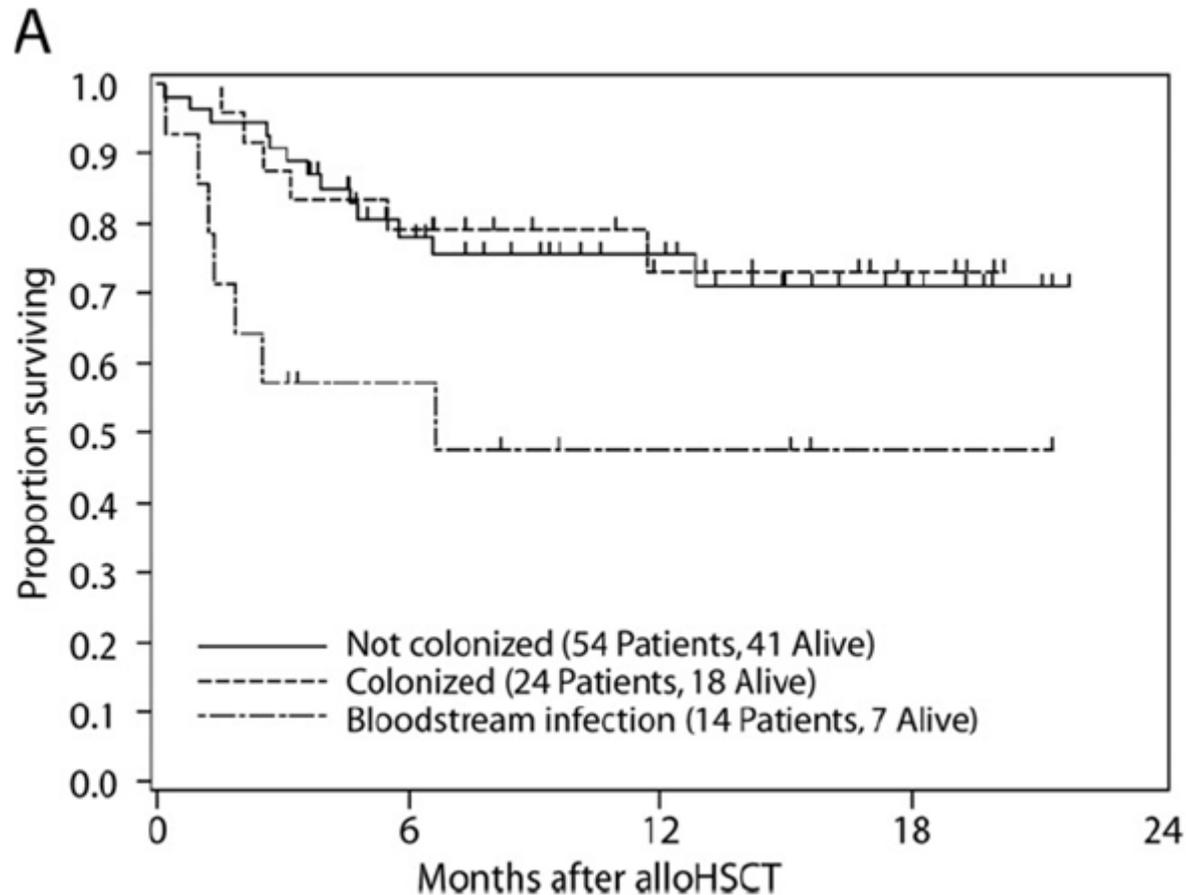
Q1 existe-t-il un risque majoré septique pour la patiente ?

Q2 prescrivez vous une antibiothérapie à objectif de décontamination ?

Oui= vert

Non = rouge

# ERV mortalité



**Colonization, Bloodstream Infection, and Mortality  
Caused by Vancomycin-Resistant Enterococcus Early  
after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant**

**Biology of Blood and Marrow Transplantation 13:615-621 (2007)**

# Intérêt de la décontamination digestive?

- **Expérience de Nancy**

- 28 porteurs d'ERV, résistance bas niveau streptomycine ,streptomycine 1gx3/j , 10 jours (Gendrin V,Ricaï 2006)
  - Succès immédiat: 16 (55%)
  - Antibiothérapie concomitante: FDR d'échec
  - Sur 16 succès immédiats:
    - 10 sans recolonisation
    - 6 recolonisations

⇒ **PAS RECOMMANDÉE**

- **Pas d'efficacité prouvée des probiotiques**

Mr Jacques G. 56 ans

Polytraumatisé (AVP scooter) hospitalisé en réanimation depuis 17 jours.

En ventilation libre

VV centrale

Sonde urinaire

Apyrétique après un épisode de fièvre de 3 jours, spontanément résolutif sans point d'appel clinique

Bilan infectieux négatif sauf:

CBU +

Leucocytes  $10^5$

*E.faecium*  $10^5$

résistance vancomycine

Q : initiez vous une antibiothérapie ?

Oui= vert

Non = rouge

Colonisation à ERV

Ne pas traiter

Mme Jeanine M. 62 ans

ATCD cancer digestif opéré radiothérapie en 2005

Fistule jéjuno cutanée haute, fistule sigmoïdo vésico cutanée

Alimentation parentérale exclusive

Prise en charge en HAD, et multiples séjours hospitaliers

Fièvre oscillante 38 - 39 ° depuis au moins 7 jours

Hémocultures positives à *E faecium* vanco R

Echographie cardiaque: végétation de 11 mm sur la grande valve mitrale.

Pas de défaillance hémodynamique

Pas de défaillance viscérale

Q : quelle antibiothérapie proposez  
vous parmi

teicoplanine

linézolide

quinupristine dalfopristine

tigécycline

daptomycine

Mme Jeanine M. 62 ans

ATCD cancer digestif opéré radiothérapie en 2005

Fistule jéjuno cutanée haute, fistule sigmoïdo vésico cutanée

Alimentation parentérale exclusive

Prise en charge en HAD, et multiples séjours hospitaliers

Fièvre oscillante 38 - 39 ° depuis au moins 7 jours

Hémocultures positives à *E faecium* vanco R

Echographie cardiaque: végétation de 11 mm sur la grande valve mitrale.

Pas de défaillance hémodynamique

Pas de défaillance viscérale

Q : quelle antibiothérapie proposez  
vous parmi

**teicoplanine ?**

linézolide

quinupristine dalfopristine

tigécycline

daptomycine

Oui= vert

Non = rouge

Mme Jeanine M. 62 ans

ATCD cancer digestif opéré radiothérapé en 2005

Fistule jéjuno cutanée haute, fistule sigmoïdo vésico cutanée

Alimentation parentérale exclusive

Prise en charge en HAD, et multiples séjours hospitaliers

Fièvre oscillante 38 - 39 ° depuis au moins 7 jours

Hémocultures positives à *E faecium* vanco R

Echographie cardiaque: végétation de 11 mm sur la grande valve mitrale.

Pas de défaillance hémodynamique

Pas de défaillance viscérale

Q : quelle antibiothérapie proposez  
vous parmi

teicoplanine

**linézolide ?**

quinupristine dalfopristine

tigécycline

daptomycine

Oui= vert

Non = rouge

Mme Jeanine M. 62 ans

ATCD cancer digestif opéré radiothérapé en 2005

Fistule jéjuno cutanée haute, fistule sigmoïdo vésico cutanée

Alimentation parentérale exclusive

Prise en charge en HAD, et multiples séjours hospitaliers

Fièvre oscillante 38 - 39 ° depuis au moins 7 jours

Hémocultures positives à *E faecium* vanco R

Echographie cardiaque: végétation de 11 mm sur la grande valve mitrale.

Pas de défaillance hémodynamique

Pas de défaillance viscérale

Q : quelle antibiothérapie proposez vous  
parmi

teicoplanine

linézolide

**quinu dalfopristine ?**

tigécycline

daptomycine

Oui= vert

Non = rouge

Mme Jeanine M. 62 ans

ATCD cancer digestif opéré radiothérapé en 2005

Fistule jéjuno cutanée haute, fistule sigmoïdo vésico cutanée

Alimentation parentérale exclusive

Prise en charge en HAD, et multiples séjours hospitaliers

Fièvre oscillante 38 - 39 ° depuis au moins 7 jours

Hémocultures positives à *E faecium* vanco R

Echographie cardiaque: végétation de 11 mm sur la grande valve mitrale.

Pas de défaillance hémodynamique

Pas de défaillance viscérale

Q : quelle antibiothérapie proposez  
vous parmi

teicoplanine

linézolide

quinupristine dalfopristine

**tigécycline ?**

daptomycine

Oui= vert

Non = rouge

Mme Jeanine M. 62 ans

ATCD cancer digestif opéré radiothérapé en 2005

Fistule jéjuno cutanée haute, fistule sigmoïdo vésico cutanée

Alimentation parentérale exclusive

Prise en charge en HAD, et multiples séjours hospitaliers

Fièvre oscillante 38 - 39 ° depuis au moins 7 jours

Hémocultures positives à *E faecium* vanco R

Echographie cardiaque: végétation de 11 mm sur la grande valve mitrale.

Pas de défaillance hémodynamique

Pas de défaillance viscérale

Q : quelle antibiothérapie proposez  
vous parmi

teicoplanine

linézolide

quinupristine dalfopristine

tigécycline

**daptomycine ?**

Oui= vert

Non = rouge

# Teicoplanine ?

- Et la Teicoplanine (TARGOCID<sup>®</sup>)?
  - Actif que sur les entérocoques **vanB**
  - **Pas d'étude d'efficacité**
    - 1 seule étude, Européenne, Entérocoques **sensibles** aux glycopeptides  
Schmit. Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. CID 1992.  
Efficacité dans infections urinaires, endocardites (83 et 89,7%), mais moindre dans bactériémies sans endocardites (62,5%)
  - **développement de résistance:**
    - *In vitro* et modèle animal (endocardite lapin):
      - **Aslangul E.** Selection of glycopeptide-resistant mutants of VanB-type Enterococcus faecalis BM4281 in vitro and in experimental endocarditis. J Infect Dis. 1997
      - **Lefort A.** Expression of Glycopeptide-resistance gene in response to Vancomycin and Teicoplanin in the cardiac vegetations of rabbits infected with VanB-type E. faecalis. JID 2004
    - **Chez l'homme:**
      - **Hayden MK.** In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB Enterococcus faecium isolate. J Infect Dis. 1993
      - **Kawalec M.** Selection of a Teicoplanin-resistant E. faecium mutant during an outbreak caused by VRE with the VanB phenotype. JCM2001

# Linézolide les caractéristiques conséquentes.

## Spectre

### Cocci à gram +

---

#### Aérobies à Gram positif

*Staphylococcus aureus*\*\*

*Staphylococcus coagulase*

*négative*

*Streptococcus pneumoniae*\*\*

*Streptococcus pyogenes*\*\*

*Streptococcus agalactiae*\*\*

Streptocoques du groupe C et G

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*\*\*

#### Anaérobies à Gram positif

*Clostridium perfringens*

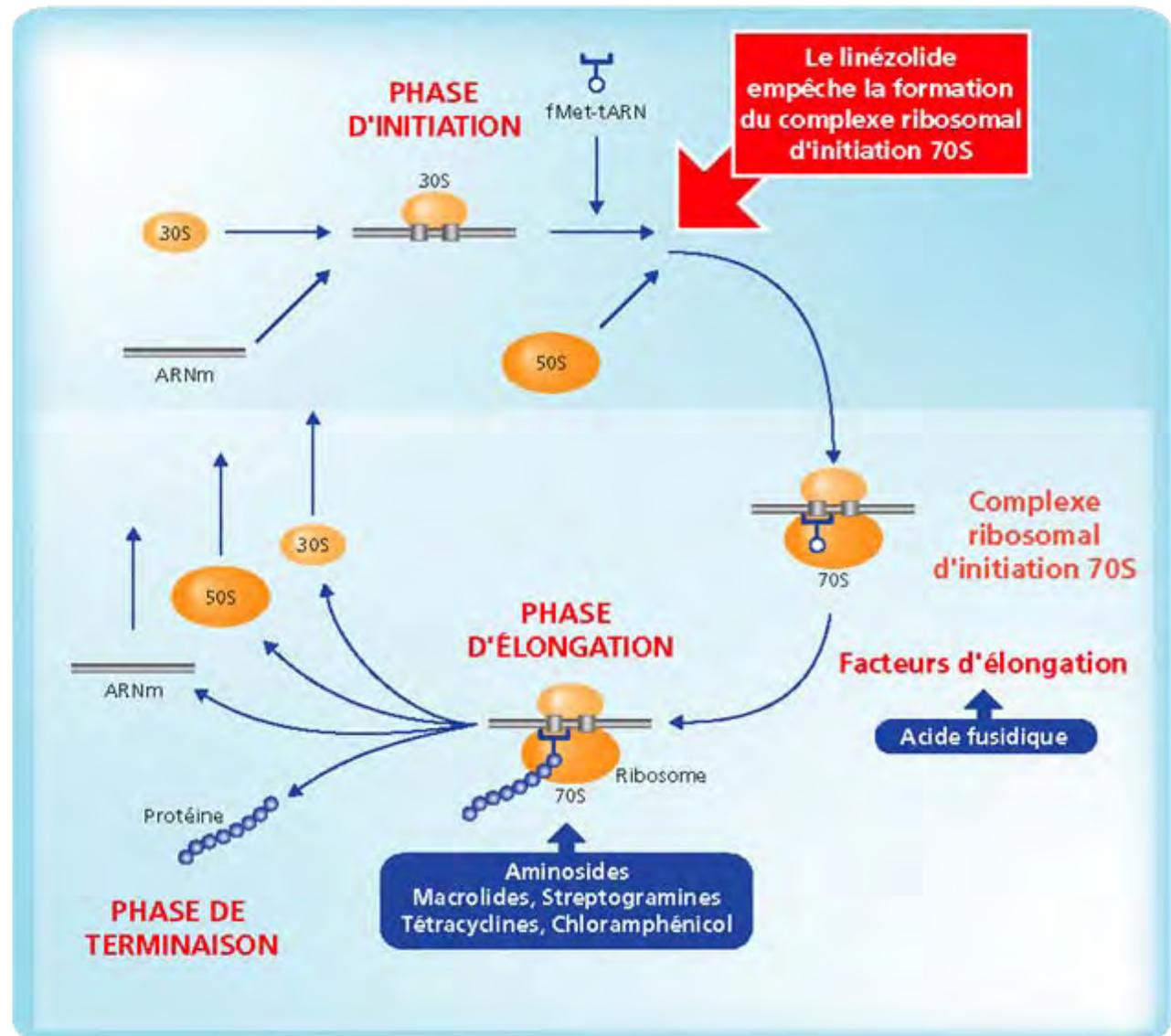
*Peptostreptococcus sp*

*Peptostreptococcus anaerobius*

---

**Mycobactéries, nocardia, listéria**

# Linézolide les caractéristiques conséquentes. mode action

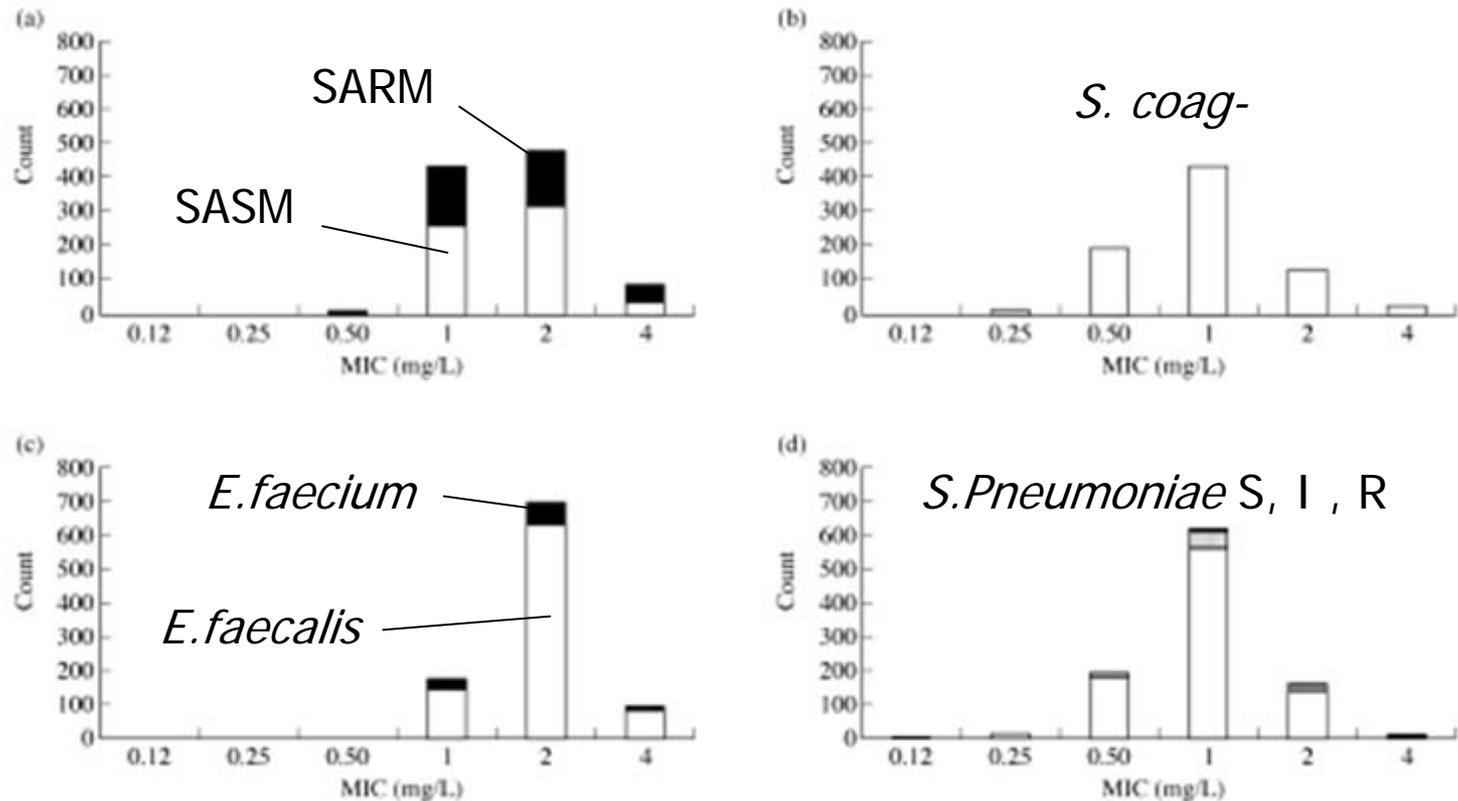


1) Batts DH. Linezolid - A New Option for Treating Gram-positive Infections *Oncology* 2000;14(8 suppl 6): 23-9.

2) Fines M, Leclercq R. Activity of linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors.

*J Antimicrob Chemother* 2000;45(6): 797-802.

# Linézolide les caractéristiques conséquentes.mode action



**Figure 3.** MIC distributions of linezolid for Gram-positive cocci in the UK, based on a survey of 25 hospitals.<sup>8</sup> (a) Methicillin-susceptible *S. aureus* (white) and MRSA (black); (b) coagulase-negative staphylococci; (c) *E. faecalis* (white) and *E. faecium* (black); and (d) penicillin-susceptible (white), -intermediate (grey) and -resistant (black) pneumococci. Note the narrow unimodal MIC distributions.

# Linézolide

**Table 3. Sites of infections in 828 treatment courses.**

Infection or infection site	No. (%) of treatment courses
Bacteremia	378 (45.7)
Line related	117 (14.1)
Endocarditis	40 (4.8)
Intra-abdominal	125 (15.1)
Complicated skin/skin structure	110 (13.3)
Bone	89 (10.7)
Lower respiratory tract	46 (5.6)
Urinary tract	45 (5.4)
Infected device	22 (2.7)
Other	13 (1.6)

– **Birmingham.** Linezolid for the treatment of Gram-positive infections: experience from Birmingham. *Clin Infect Dis.* 2003;36:159-68

- Sur 796 patients --> 549 patients avec infection à ERV (490 *E. faecium*, 27 *E. faecalis*, 32 autres espèces)
- *E. faecium*:
  - Succès clinique 81,4%; échec 5,8%; indéterminé 12,8%.
  - Succès microbiologique 86,4%, échec 12,7%, indéterminé 0,9%
- En ITT: 10/22 succès clinique dans endocardite (45%), et 7/22 succès microbiologique (31,8%)

– Utilisation discutée dans endocardite car bactériostatique

# VREF R Linézolide

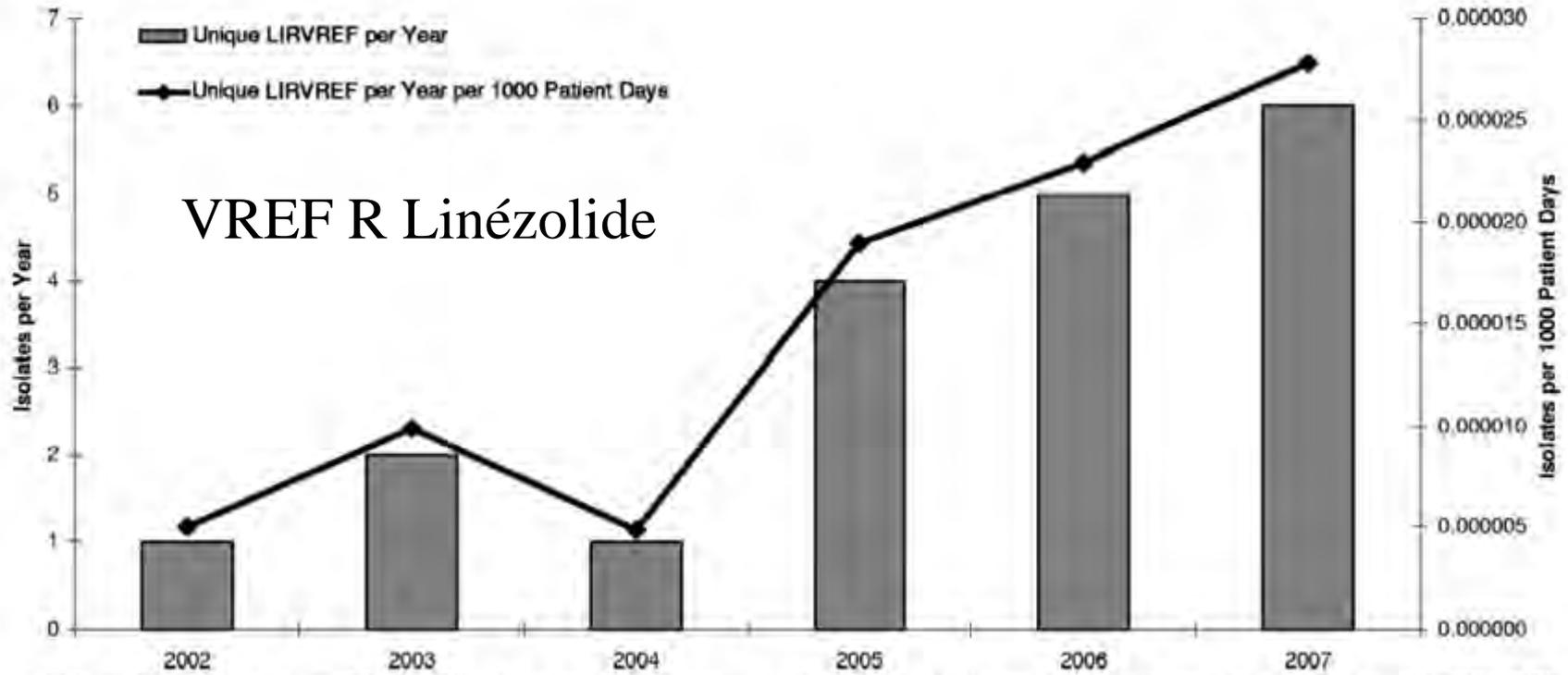
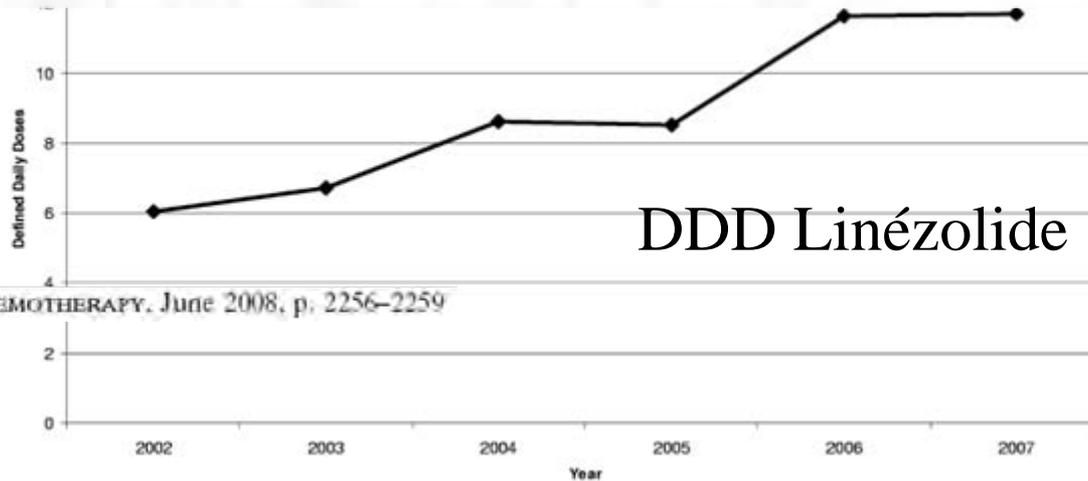


FIG. 1. Number of unique LIRVREF isolates per year. Asterisks indicate that a high correlation between the nonstandardized LIRVREF incidence and the patient-day-standardized LIRVREF incidence was observed ( $r = 0.99, P < 0.001$ ).



# DDD Linézolide

FIG. 2. DDDs of linezolid per 1,000 patient days.

# Quinupristine Dalfopristine

- inactif sur *E. faecalis* ++++ (CMI 14 µg/ml)
- **Moellering, JAC 1999**: 396 patients (156 évaluable C+B). Essai ouvert multicentrique (infections intra-abdominales, bactériémies, infections urinaires, infection de peau et tissus mous)
  - Efficacité:
    - **Patients évaluable**: Succès clinique: **73,6%** (142/193), succès bactériologique: **70,5%** (110/156), succès clinique + bactériologique **65,8%** (102/156)
    - **Patients traités**: Succès clinique: **55,3%** (219/396), succès bactériologique: **60,9%** (241/396), succès clinique + bactériologique **51,5%** (204/396)
  - 6 cas de résistance (4 échecs)

# Treatment of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infections with Quinupristin/Dalfopristin

P. K. Linden,<sup>1</sup> CID 2001

**Table 3. Overall response rates, as related to enrollment indication.**

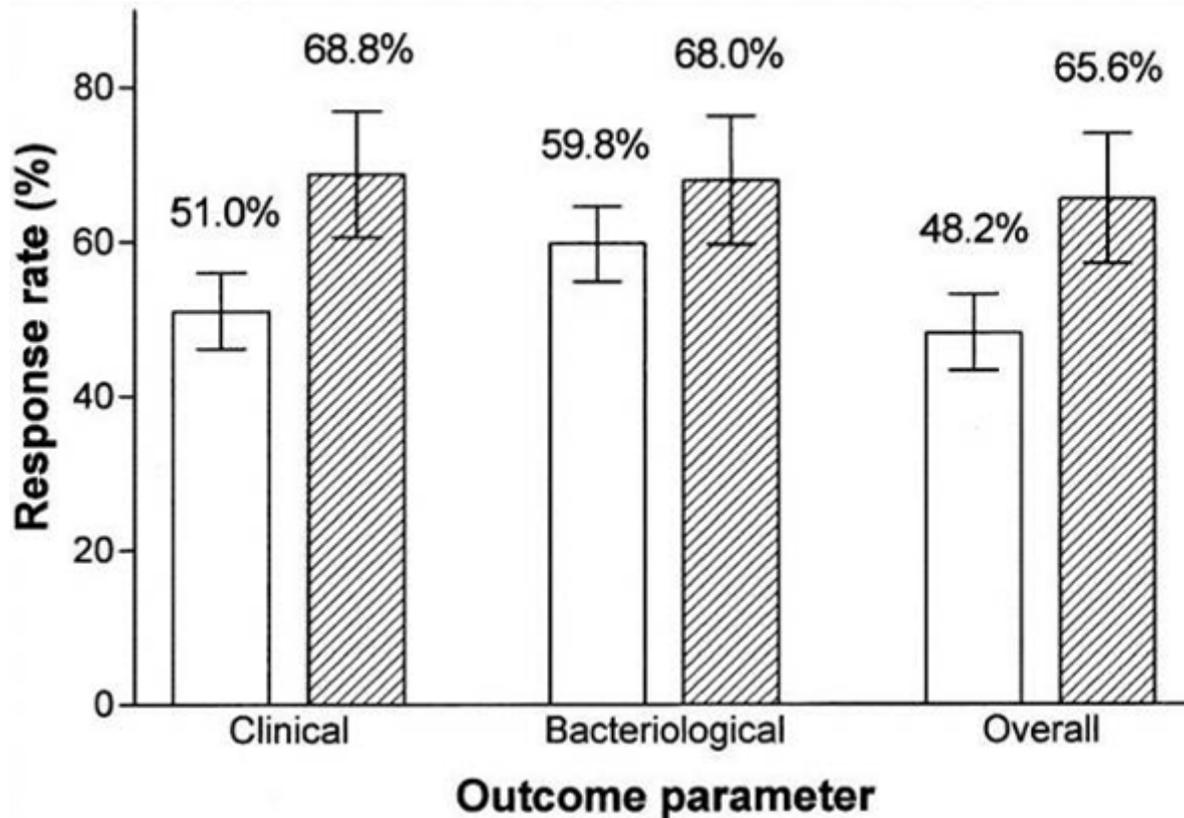
Indication <sup>a</sup>	No. (%) of patients, per population	
	All-treated (n = 396) <sup>b</sup>	Evaluable (n = 125)
Bacteremia of unknown origin	58/119 (48.7)	23/32 (71.9)
Intra-abdominal infection	49/115 (42.6)	25/43 (58.1)
Skin and skin-structure infection	27/47 (57.5)	7/11 (63.6)
Urinary tract infection	20/40 (50.0)	8/10 (80.0)
Central catheter-related bacteremia	18/38 (47.4)	9/13 (69.2)
Bone and joint infection	9/17 (52.9)	6/8 (75.0)
Respiratory tract infection	8/14 (57.1)	4/4 (100.0)
Endocarditis	2/10 (20.0)	0/1 (0.0)
Deep wound infection	2/4 (50.0)	2/3 (66.7)
Intravascular infection (not endocarditis)	0/3 (0.0)	0/2 (0.0)
Other infection	3/10 (30.0)	1/4 (25.0)

<sup>a</sup> The 396 patients were enrolled for 417 indications; 17 patients had 2 indications and 2 patients had 3 indications.

<sup>b</sup> Patients with indeterminate response are included in denominator.

# Treatment of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infections with Quinupristin/Dalfopristin

P. K. Linden,<sup>1</sup> CID 2001



Surinfection *E. faecalis* : 6

Émergence VREF Résistance : 5

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) **52**, 113–115

DOI: 10.1093/jac/dkg305

Advance Access publication 12 June 2003

JAC

**Intra-hospital dissemination of quinupristin/dalfopristin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric ward of a German hospital**

Guido Werner<sup>1\*</sup>, Ingo Klare<sup>1</sup>, Friedrich-Bernhard Spencker<sup>2</sup> and Wolfgang Witte<sup>1</sup>

# Q&D vs Linezolid (1)

**Table 2.** Outcome associated with linezolid and quinupristin–dalfopristin

Outcome	Linezolid ( <i>n</i> = 19)	Quinupristin– dalfopristin ( <i>n</i> = 21)	<i>P</i> value
Clinical response (at end of therapy), <i>n</i> (%)	11 (58)	9 (43)	0.6
Microbiological response, <i>n</i> (%)	17 (90)	15 (71)	0.3
Death caused by infection, <i>n</i> (%)	3 (16)	2 (10)	0.7
Relapse, <i>n</i> (%)	4 (21)	2 (10)	0.4

Prospective, randomized study comparing quinupristin–dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections

**Table 1. Demographics and comorbidities among the various treatment groups for patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bacteremia.**

Clinical characteristic	OTH (n = 22)	QPD (n = 20)	LZD (n = 71)	P
Age, mean years ± SD	34.3 ± 25.6	44.7 ± 19.2	34.0 ± 29.0	.26
APACHE II score at time of bacteremia, mean ± SD	19.5 ± 7.5	21 ± 6.9	17.0 ± 6.6	.05
Severity of Illness score				.17
Low (0–1)	11 (50)	7 (35)	36 (51)	
Medium (2–4)	6 (27)	8 (40)	29 (41)	
High (5–12)	5 (23)	5 (25)	6 (9)	
Transplant type				
All	16 (73)	14 (70)	33 (47)	.04
Liver	11 (50)	9 (45)	22 (31)	
Small bowel	3 (14)	0 (0)	3 (4)	
Bone marrow or stem cell	2 (9)	5 (25)	8 (11)	
Multiple organs	2 (9)	1 (5)	11 (15)	
Malignancy				
All	7 (32)	10 (50)	29 (41)	.52
Solid	3 (14)	1 (5)	11 (16)	.53
Hematologic	4 (18)	9 (45)	19 (27)	.16
ANC <500 cells/μL	5 (23)	7 (35)	12 (17)	.22
Liver dysfunction	17 (77)	14 (70)	39 (55)	.13
Steroid treatment				
All	22 (100)	15 (75)	43 (61)	<.001
Short term	7 (32)	5 (25)	11 (16)	.18
Long term	15 (68)	10 (50)	32 (45)	.18
Prior VRE colonization	11 (50)	8 (40)	24 (34)	.35
Renal dysfunction	10 (46)	11 (55)	16 (23)	.009

antibiotic treatment  
 ) included any  
 patient with a  
 ycline, ampicillin,  
 amphenicol,  
 nem-  
 in, rifampin, or an  
 oglycoside;

dition  
 2008; 46:30–6

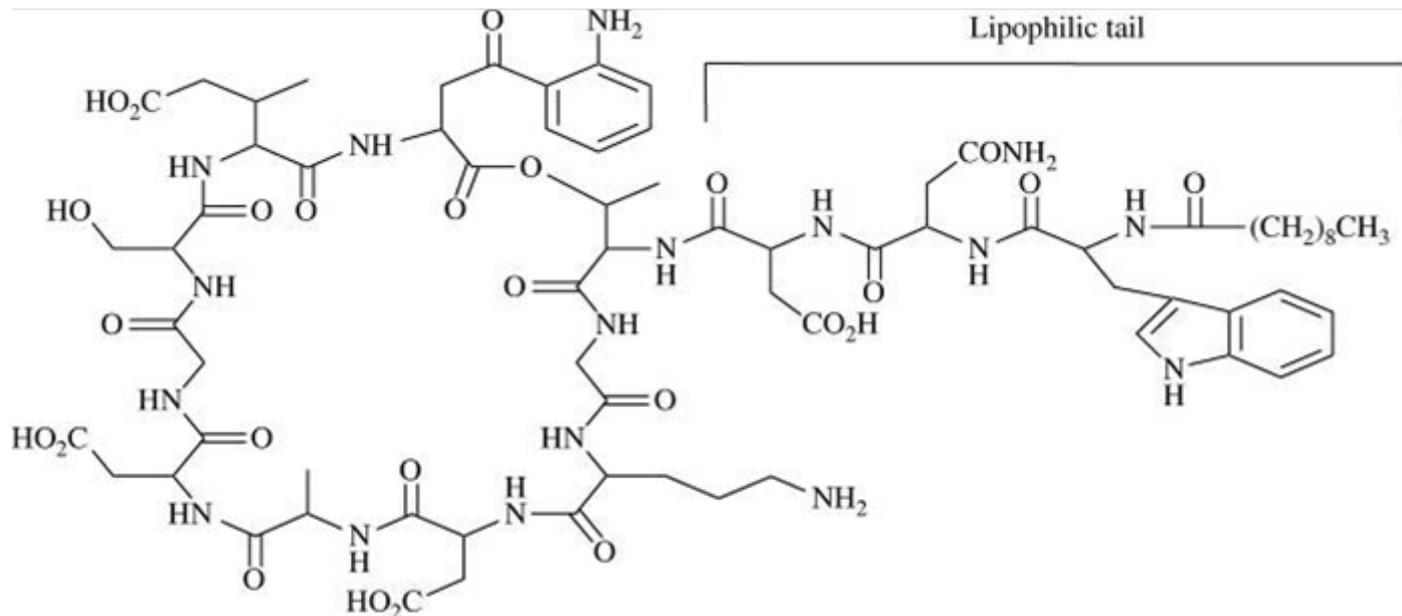
retrospective

# Tigécycline

- Dérivé de la minocycline, Bactériostatique
- Expérience clinique limitée
  - Swoboda. Septic shock due to vancomycin-resistant enterococci infection. Tigecycline monotherapy. *Anaesthetist*. 2007;56:169-74.
  - Jenkins. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med*. 2007;2:343-4.
- Résistance décrite:
  - Werner, JAC 2008: Tigecycline-resistant *E. faecalis* strain isolated from a German ICU patient

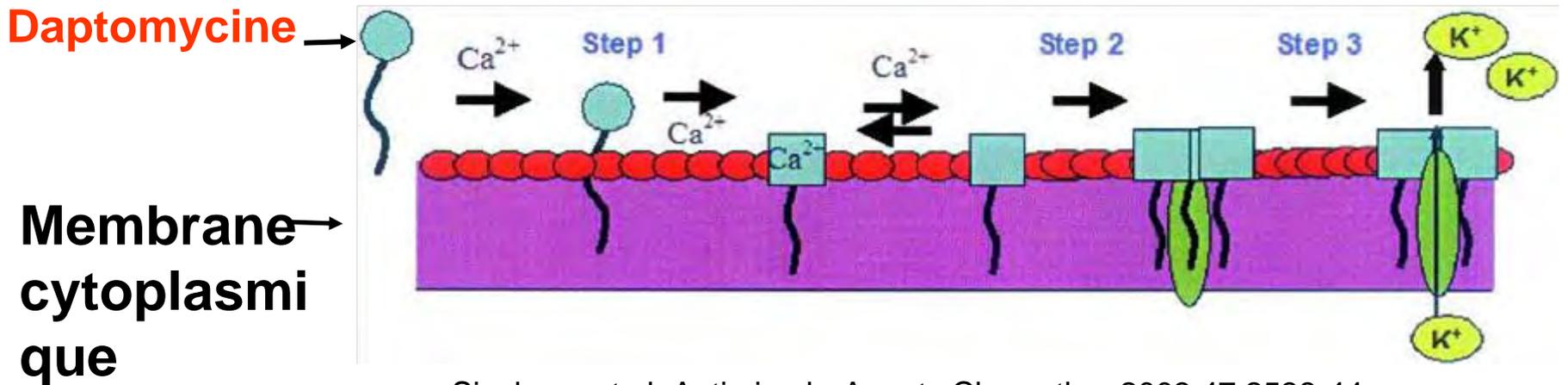
# Daptomycin (Cubicin<sup>®</sup>)

- " Ancienne " molécule: 1<sup>ère</sup> référence  
PubMed: 1986- Lipopeptide
- *Streptomyces roseosporus*



Steenbergen JN. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005 55:283-288

# Mécanisme d'action



Sivelman et al, Antimicrob. Agents Chemother 2003;47;2538-44

Steenbergen, J. N. et al. J. Antimicrob. Chemother. 2005 55:283-288

Ball et al. Org Biomol Chem 2004 2:1872-8

- Présence de calcium dans les milieux de culture
- Absence de corrélation entre diamètres d'inhibition par les disques et les CMI

# Daptomycine ERV expérience clinique

- 9 patients neutropéniques, avec bactériémie à ERV (8 *E. faecium*), dapto 4 ou 6 mg/kg/j: réponse clinique et/ou microbiologique dans 4/9 cas (44%) (open label, emergency-use trial). *Poutsika, J Infect 2007;54:567–571*
- Étude rétrospective sur 11 patients avec bactériémie et/ou endocardite à ERV, dapto 4-6mg/kg toutes les 24-48h. Succès 5/11 (45%) *Segreti, Pharmacotherapy, 2006;26:347-52*

# Daptomycin ERV expérience clinique

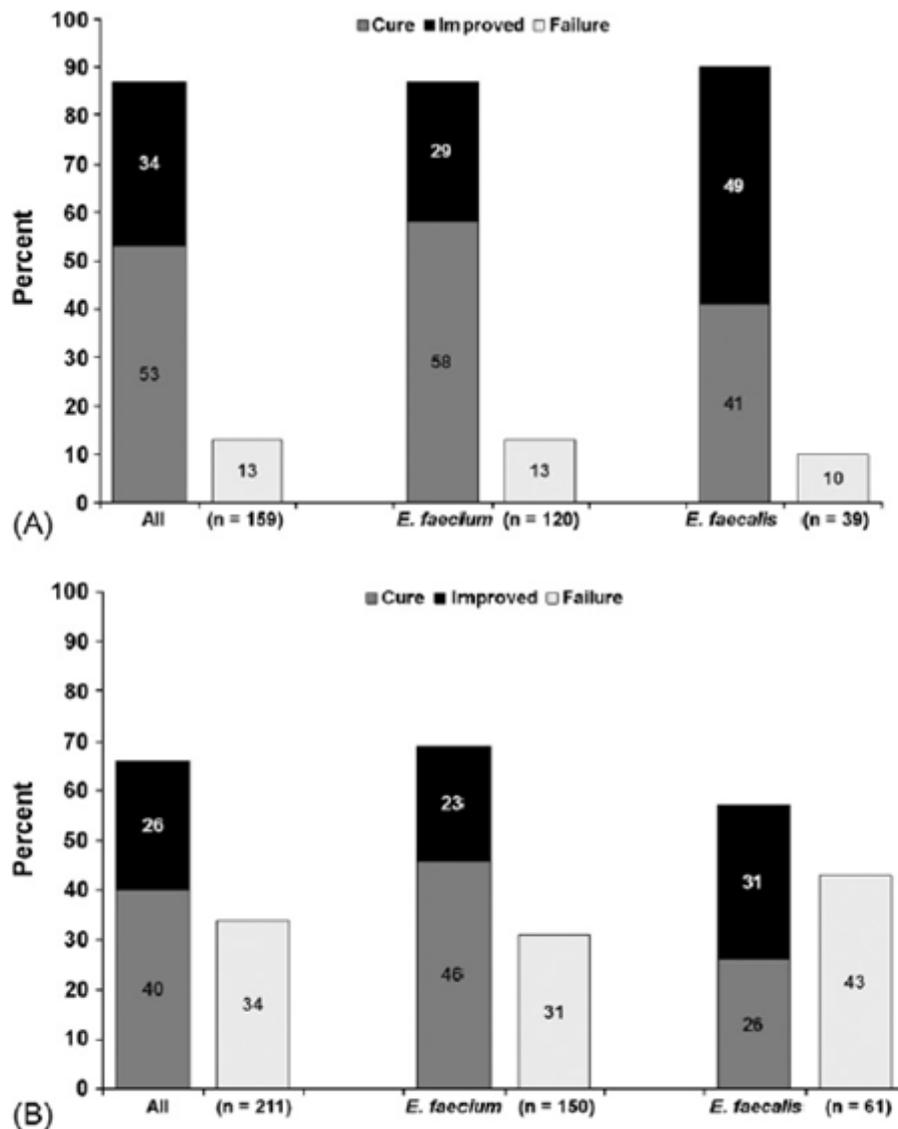


Fig. 1. (A) Clinical success by *Enterococcus* spp. in the evaluable population.  $P=0.78$  for *Enterococcus faecium* versus *Enterococcus faecalis* success rates. (B) Clinical success by *Enterococcus* spp. in the safety population (evaluable plus non-evaluable patients, where non-evaluable patients were considered clinical failures).

# Daptomycine

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

08 / 2008

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- Endocardite infectieuse (EI) du coeur droit due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
- Bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du coeur droit ou à une IcPTM.

# Daptomycine

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

08 / 2008

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les preuves pour pouvoir conclure à l'efficacité clinique de Cubicin dans les infections à entérocoques incluant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont insuffisantes. De plus, la posologie de daptomycine qui pourrait être appropriée dans le traitement des infections à entérocoques, avec ou sans bactériémie, n'a pas été déterminée.

Des échecs au traitement des infections à entérocoques, accompagnés dans la plupart des cas de bactériémie, ont été rapportés avec la daptomycine. Certains cas d'échec au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine (voir rubrique 5.1).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

#### Mécanismes de résistance

Une diminution de sensibilité à la daptomycine a été rapportée pour certaines souches particulièrement au cours du traitement des patients présentant des infections difficiles à traiter et/ou lors d'administrations prolongées de Cubicin. En particulier, chez des patients ayant une infection à *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*, y compris chez des patients bactériémiques, des échecs au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine durant le traitement.

Le mécanisme de résistance à la daptomycine n'a pas encore été identifié.

<b>Espèces habituellement sensibles</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Staphylocoques coagulase négative
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptocoques du groupe G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp
<b>Espèces naturellement résistantes</b>
Bactéries à Gram négatif

\* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques

# Résistance à la daptomycine

- Fréquence de mutants plus importante pour pneumocoque ( $1.2 \cdot 10^{-6}$  à  $16 \times$  CMI) que *S. aureus* ( $7 \cdot 10^{-10}$  à  $16 \times$  CMI)
  - *Liebowitz et al; AAC, 1988;32:24-6*
- Souches cliniques résistantes décrites pour *S. aureus* et entérocoques sous daptomycine svt en traitement prolongé
  - *Mangili et al, Clin. Infect. Dis. 2005;40:1058-60.*
  - *Marty et al J. Clin. Microbiol. 2006;44:595-7*
  - *Hirschwerk D et al, Infect control Hosp Epidemiol 2006,27:315-7*
  - *Vikram et al, J. Clin. Microbiol. 2005;43:5384-7*
  - *Fowler NEJM 2006;355:653-65*
  - *EJCMID avril 2008*
- **CMI > 32 mg/l chez *E. faecium* chez pts neutropéniques**
  - *Long et al, Mayo Clin. Proc, 2005;80:1215-6*
  - *Lewis et al, AAC, 2005;49:1664-5*
  - *Green et al, J Oncol Pharma Pract 2009;12:179-81*
- Mécanisme exact inconnu:
  - fixation réduite à la membrane cytoplasmique chez une souche résistante de *S. aureus* associée à la perte d'une protéine membranaire de 81 kDa (chaperonne ?)
    - *Kaatz et al, Int J Antimicrob Agents 2006;28:280-7.*

Failure of Daptomycin Monotherapy  
for Endocarditis Caused by an  
*Enterococcus faecium* Strain with  
Vancomycin-Resistant and  
Vancomycin-Susceptible  
Subpopulations and Evidence of In  
Vivo Loss of the *vanA* Gene Cluster

**Table 1.** *Enterococcus faecium* isolates and MICs.

Strain	Date of isolation	Sample site	MIC, mg/L				Daptomycin MIC by Etest, mg/L
			Dapto <sup>a</sup>	Van <sup>b</sup>	Amp <sup>c</sup>	Gen <sup>b</sup>	
TX0133a	28 March 2006	Blood	4	512	32	8	6
TX0133b	9 May 2006	Blood	2	2	16	8	6
TX0133a.01	NA	Within the inhibition zone around the vancomycin Etest strip	2	1024	ND	8	6
TX0133a.04	NA	Outside the inhibition zone around the vancomycin Etest strip	4	1	ND	4	4
TX0133c	26 May 2006	Blood	2	512	64	4	3

**NOTE.** Amp, ampicillin; Dapto, daptomycin; Gen, gentamicin; NA, not available; ND, not determined; Van, vancomycin.

<sup>a</sup> Broth microdilution and macrodilution method.

<sup>b</sup> Agar dilution method.

<sup>c</sup> Automated method.

# Linézolide vs Daptomycine

**Table 2.** Prevalence and prevalence (odds) ratio of different outcomes between daptomycin and linezolid group

	Linezolid N = 68	Daptomycin N = 30	<i>P</i>
<b>Microbial cure</b>			
prevalence, %	88.2	90.0	0.80
odds ratio <sup>a</sup> (95% CI)	1.00 (ref.)	0.93 (0.21–4.20)	0.92
<b>Relapse</b>			
prevalence, %	2.9	6.7	0.41
odds ratio <sup>a</sup> (95% CI)	1.00 (ref.)	2.99 (0.32–28.2)	0.34
<b>All-cause mortality</b>			
prevalence, %	20.6	26.7	0.51
odds ratio <sup>a</sup> (95% CI)	1.00 (ref.)	1.71 (0.56–5.19)	0.35

<sup>a</sup>Adjusted for age, gender, race, concomitant use of aminoglycoside, Charlson co-morbidity score and APACHE II score.