

Session de communications orales thématiques
« Les nouvelles recommandations du Comité
de l'Antibiogramme de la Société Française de
Microbiologie (CA-SFM): vers un changement
du paradigme de l'interprétation de
l'antibiogramme? »

Quid des staphylocoques et des glycopeptides?
Le point de vue du clinicien

Eric Senneville
Service Universitaire des Maladies
Infectieuses CH de Tourcoing

Liens d'intérêts

- Laboratoires Novartis :
 - Investigateur étude EU-CORE
 - Orateur, Cubicin Advisory Board, support congrès
- Laboratoires Sanofi-Aventis :
 - Support congrès
- Laboratoires MSD :
 - Support congrès
- Laboratoires Pfizer :
 - Orateur, support congrès

Breaking news

- On vient d'apprendre la dégradation de la note des glycopeptides pour *S. aureus* et de la vancomycine pour les SCN.
- Crise de confiance des usagers avec intérêt grandissant pour les nouvelles valeurs.
- Avis partagé des experts sur la réalité de la menace.
- Les autorités recommandent la plus grande prudence des usagers quant aux informations qui circulent actuellement sur les média.

Envie de changement?

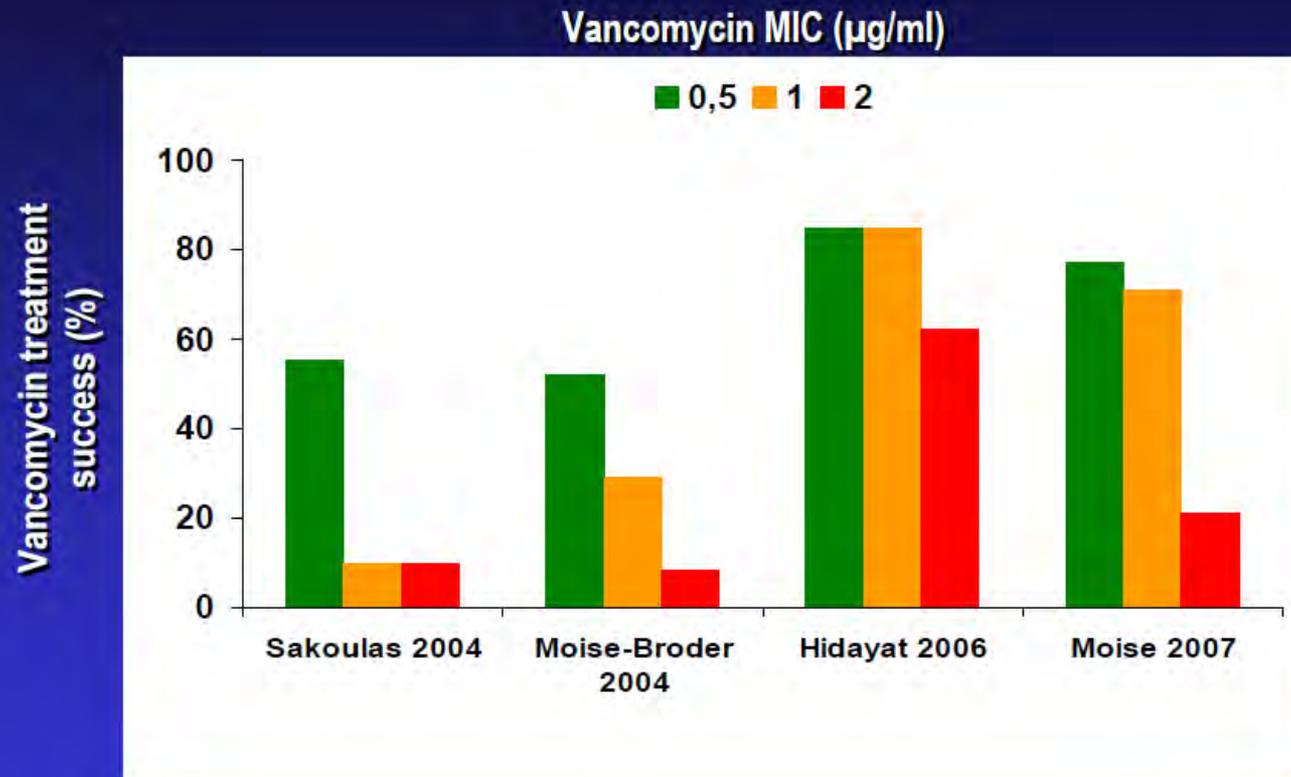
Les Glycopeptides

- Pour :
 - Bactéricidie faible et lente
 - Diffusion tissulaire médiocre
 - Seuil thérapeutique (pour la vancomycine) faible
- Contre :
 - Bien connus de (presque) tous
 - Très anciens donc sont sûrement très efficaces
 - De toute façon, nous sommes en pleine période d'épargne thérapeutique

Modifications du CA-SFM

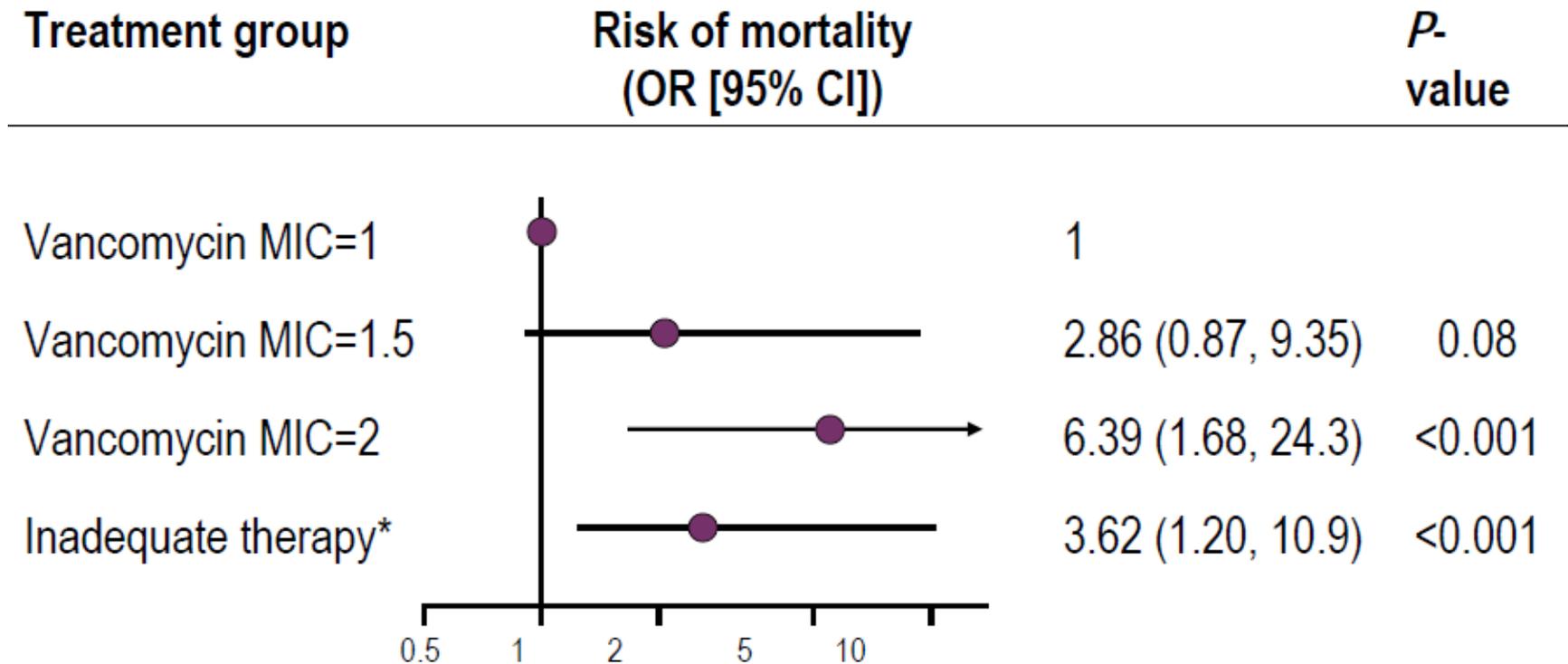
- Si les CMI sont rendues en routine: les cliniciens connaissant les valeurs « limites » de la CMI, l'information S ou R fournie par le laboratoire ne changera pas la prescription des glycopeptides
- Si les CMI ne sont pas rendues en routine ou le clinicien non au fait de la problématique: le « changement » ne viendra que des cas où la souche est $> 2 \leq 4$
- Importance « quantitative » du problème?

Relation CMI-évolution



Sakoulas G *et al.* *J Clin Microbiol* 2004;42:2398–2402; Moise-Broder P *et al.* *Clin Infect Dis* 2004;38:1700–1705; Hidayat L *et al.* *Arch Intern Med* 2006;166:2138–2144; Moise P *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2582–2586

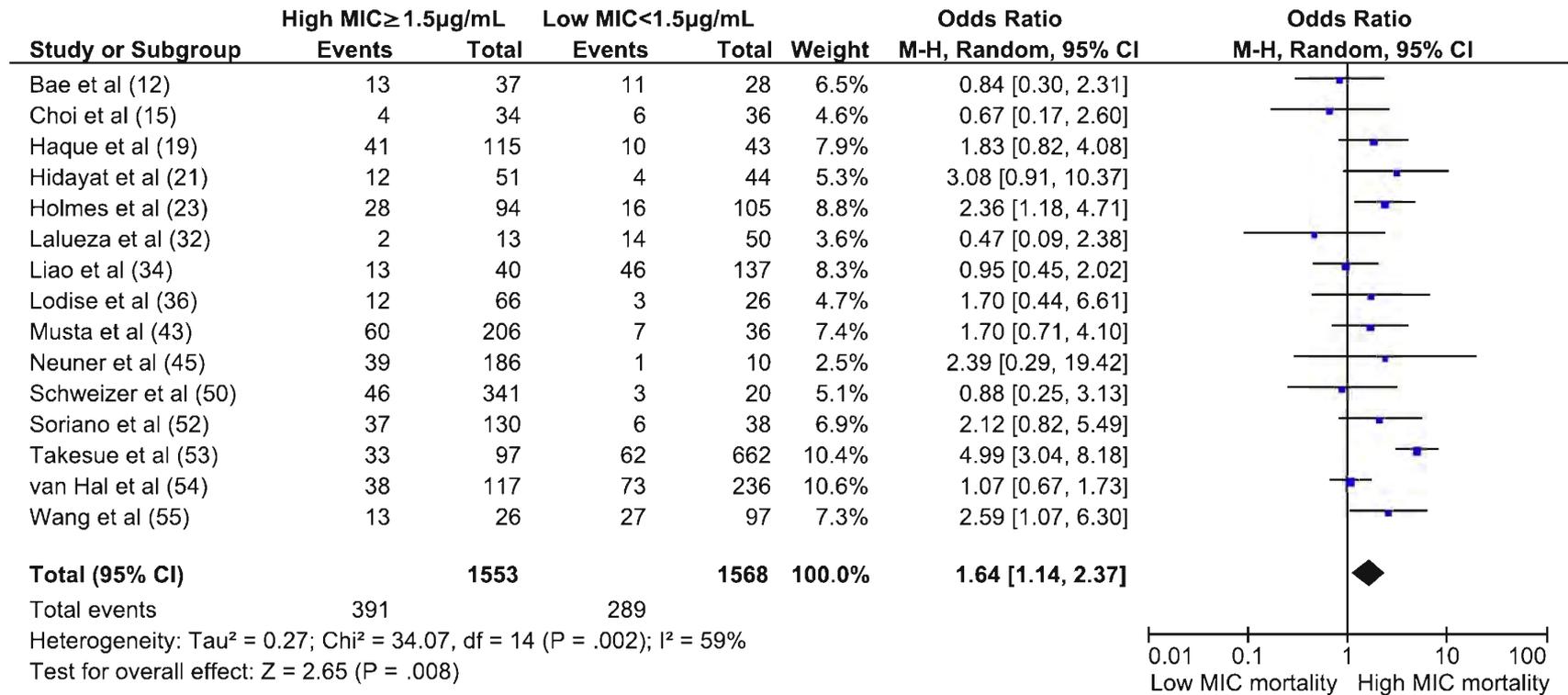
Relation CMI-mortalité des bactériémies à SARM



The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis

S. J. van Hal,^{1,2} T. P. Lodise,³ and D. L. Paterson⁴

CID 2012;54 (15 March) • 755



L'objet du débat

Teicoplanine	30 µg	≤ 2	> 2	≥ 17	-	<i>S. aureus</i> : Cf. règle (1)
Vancomycine	30 µg	≤ 2	> 2	≥ 17	-	<i>S. aureus</i> : Cf. règle (1)
Teicoplanine	30 µg	≤ 4	> 4	≥ 17	-	Staphylocoques à coagulase négative.
Vancomycine	30 µg	≤ 2	> 2	≥ 17	-	Staphylocoques à coagulase négative.

Rôle de la CMI y compris dans la limite des CC actuelles

Reference	N	Method	Interpretive MIC	Outcome
Sakoulas <i>JCM</i> 2004	30	CLSI	> 0.5	Failure
Moise <i>CID</i> 2004	63	CLSI	> 0.5	Failure
Moise <i>AACH</i> 2007	34	CLSI	> 0.5	Failure
Hidayat <i>AIM</i> 2006	95	E-test	>1	Failure
Lodise <i>AACH</i> 2008	92	E-test	>1	Failure
Soriano <i>CID</i> 2008	414	E-test	>1	Mortality
Musta <i>JCM</i> 2009*	489	E-test	>1	Mortality
Kullar <i>R CID</i> 2011	320	E-test	>1	Failure
Haque <i>Chest</i> 2010	163	E-test	>1	Mortality



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



High vancomycin minimum inhibitory concentration is a predictor of mortality in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia

Yu Mi Wi^{a,b}, June Myung Kim^b, Eun-Jeong Joo^c, Young Eun Ha^c, Cheol-In Kang^c, Kwan Soo Ko^d, Doo Ryeon Chung^c, Jae-Hoon Song^c, Kyong Ran Peck^{c,*}

Outcome	MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ (n = 13)	MIC $< 1 \mu\text{g/mL}$ (n = 124)	OR (95% CI)	P-value
Persistent MRSA bacteraemia ≥ 3 days	9 (69.2)	45 (36.3)	2.75 (0.79–9.52)	0.110
Severe sepsis and septic shock	7 (53.8)	47 (37.9)	1.91 (0.61–6.03)	0.269
Complicated bacteraemia	1 (7.7)	20 (16.1)	0.43 (0.05–3.52)	0.434
30-day mortality	6 (46.2)	25 (20.2)	3.39 (1.05–11.00)	0.042

OR, odds ratio; CI, confidence interval; MRSA, meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

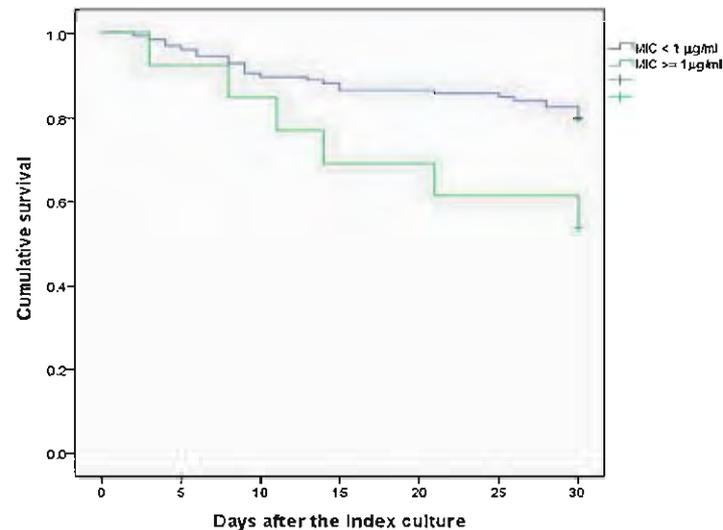
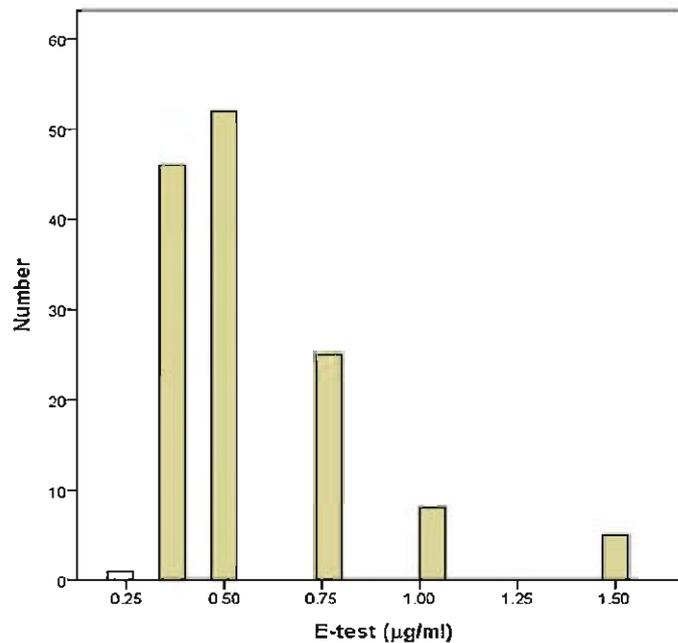


Fig. 2. Kaplan–Meier survival curves of 30-day outcome of patients with meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia receiving vancomycin therapy. The cumulative survival rate of patients with MRSA having a vancomycin minimum inhibitory concentration (MIC) $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ was significantly lower than that of patients with MRSA having a vancomycin MIC $< 1 \mu\text{g/mL}$ (log-rank test, $P=0.026$).

Il n'y a pas que la CMI en cause

MAJOR ARTICLE

The Journal of Infectious Diseases 2011;204:340–47

Antibiotic Choice May Not Explain Poorer Outcomes in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia and High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentrations

Natasha E. Holmes,¹ John D. Turnidge,^{2,3} Wendy J. Munckhof,^{4,5} James O. Robinson,⁶ Tony M. Korman,^{7,8} Matthew V. N. O'Sullivan,⁹ Tara L. Anderson,^{10,11} Sally A. Roberts,² Wei Gao,¹² Keryn J. Christiansen,^{13,14} Geoffrey W. Coombs,¹³ Paul D. R. Johnson,^{1,15,16,a} and Benjamin P. Howden^{1,12,15,17,a}

J Antimicrob Chemother 2011; **66**: 2386–2392
doi:10.1093/jac/dkr301 Advance Access publication 20 July 2011

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Site of infection rather than vancomycin MIC predicts vancomycin treatment failure in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia

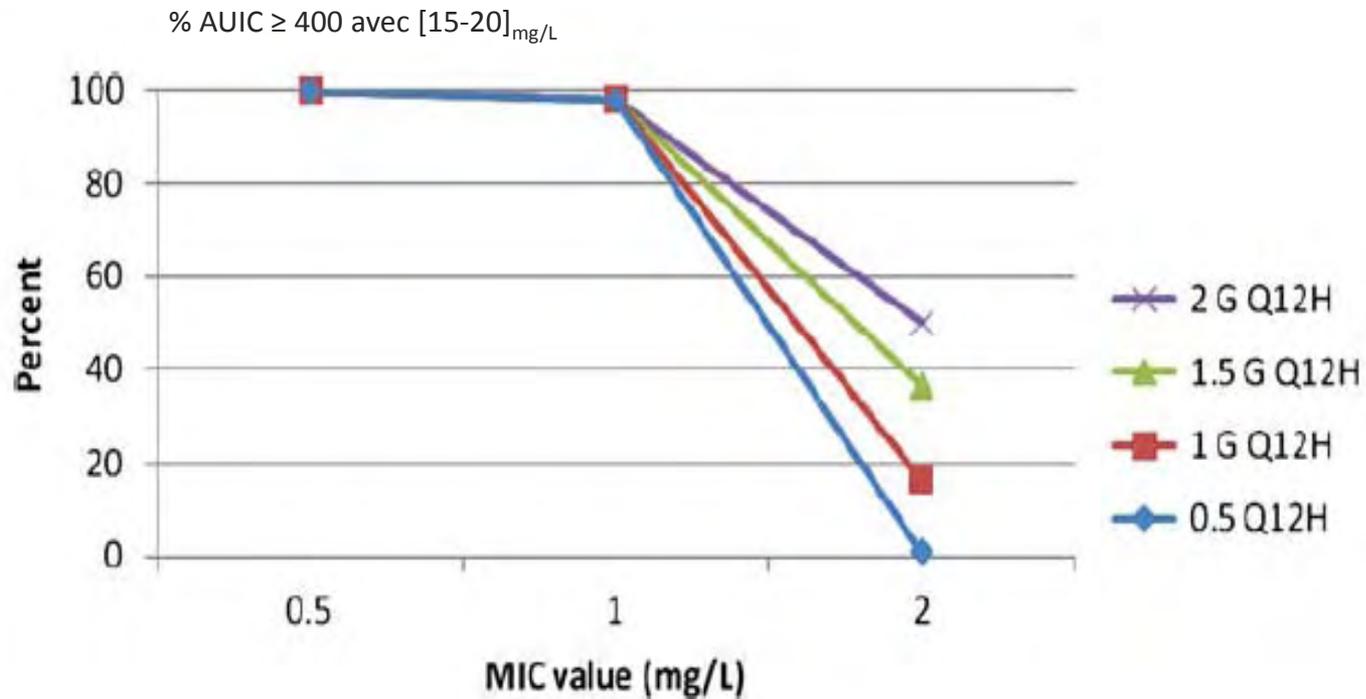
Carla J. Walraven^{1*}, Michael S. North¹, Lisa Marr-Lyon¹, Paulina Deming¹, George Sakoulas²
and Renée-Claude Mercier¹

Au total

- La vancomycine ne serait pas très efficace...
- Peut-on faire mieux ?
 - Dose de charge ?
 - Administration continue versus discontinue ?
 - Cibles de [] ?
- A qui profite le débat?
 - Probablement aux patients
 - A coup sûr aux firmes pharmaceutiques qui produisent des molécules anti-CGP

Vancomycin: We Can't Get There From Here

Nimish Patel,¹ Manjunath P. Pai,¹ Keith A. Rodvold,⁵ Ben Lomaestro,^{3,4} George L. Drusano,² and Thomas P. Lodise^{1,2}



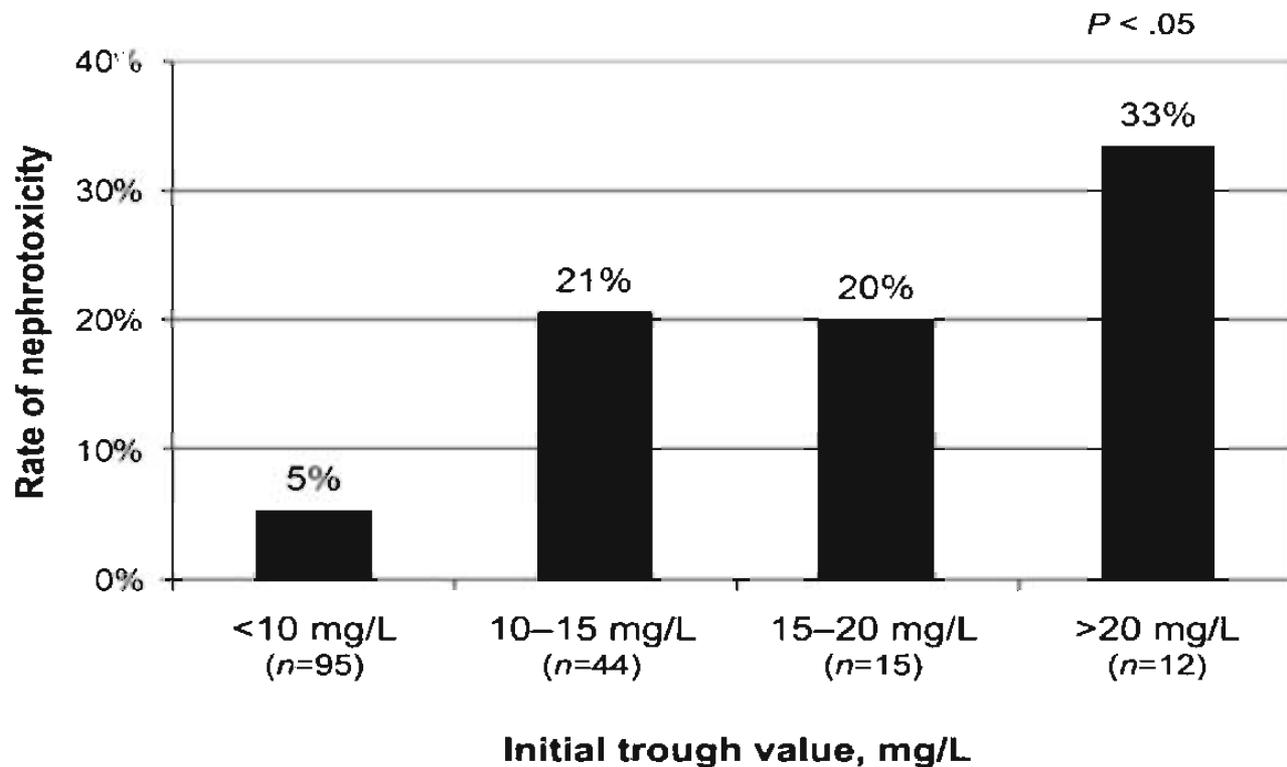
Vancomycin: We Can't Get There From Here

Nimish Patel,¹ Manjunath P. Pai,¹ Keith A. Rodvold,⁵ Ben Lomaestro,^{3,4} George L. Drusano,² and Thomas P. Lodise^{1,2}

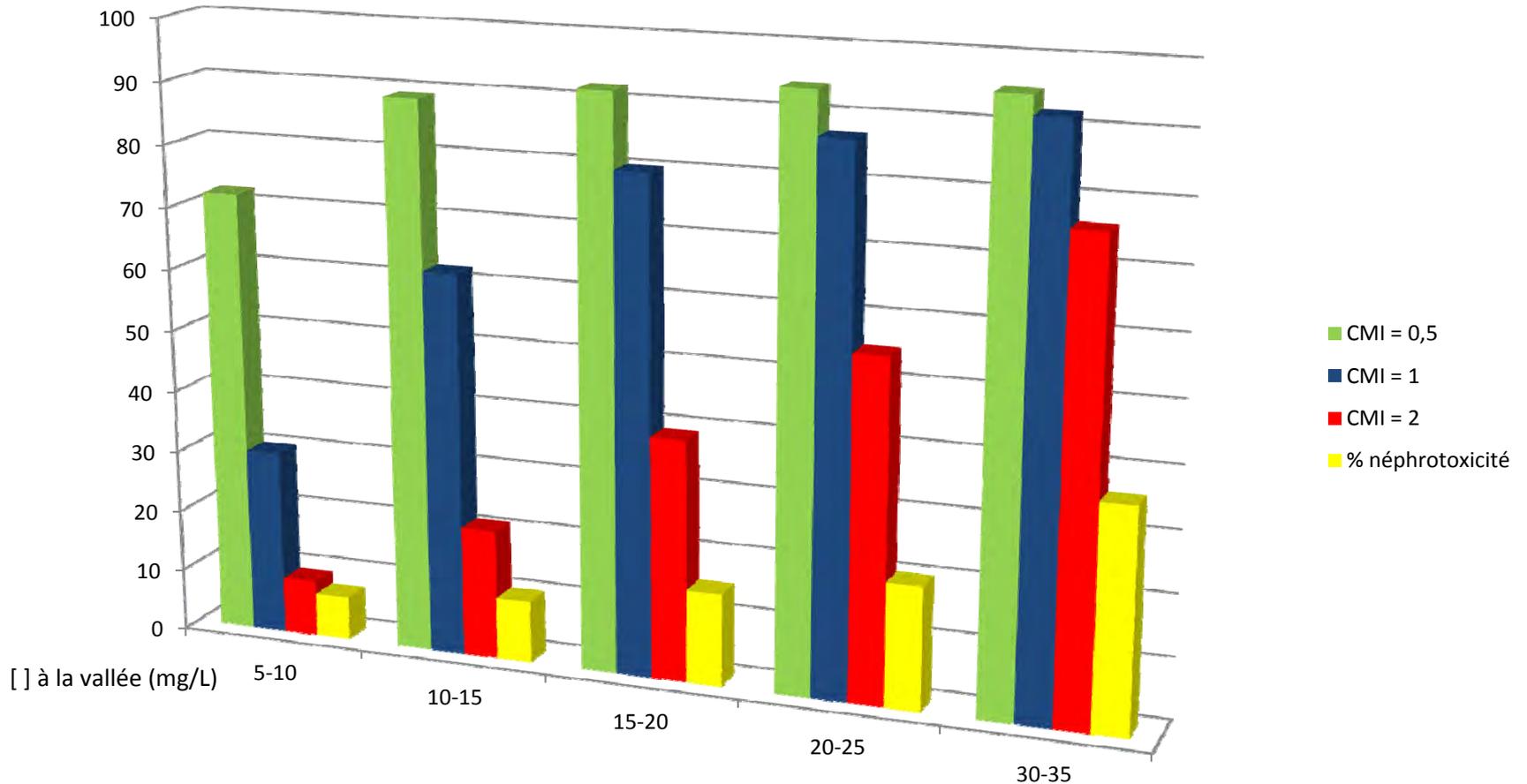
MIC value	AUC/MIC ratio ≥ 400			Nephrotoxic event	
	0.5mg/L (%)	1.0mg/L (%)	2.0mg/L (%)	Non-ICU (%)	ICU (%)
500 mg IV Q12H	57	15	0.7	3	10
1000 mg IV Q12H	90	57	15	6	16
1500 mg IV Q12H	97	79	38	9	25
2000 mg IV Q12H	98	90	57	14	34

Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients

Thomas P. Lodise,^{1,2} Nimish Patel,¹ Ben M. Lomaestro,³ Keith A. Rodvold,⁴ and George L. Drusano²



Vancomycine forte dose: probabilité de guérison et risque néphrotoxicité



Associations ?

- Aminosides
 - Surtout *in vitro*
 - Majore le risque de néphrotoxicité
- Rifampicine
 - Bénéfice non établi
 - Tolérance, interactions médicamenteuses
 - Risque de sélection de souches RIF-R
- Fosfomycine, carbapénèmes...

Au total

- La vancomycine ne serait pas très efficace...
- Peut-on faire mieux ?
 - Dose de charge ?
 - Administration continue versus discontinue ?
 - Cibles de [] ?
- A qui profite le débat?
 - Probablement aux patients
 - A coup sûr aux firmes pharmaceutiques qui produisent des molécules anti-CGP

Joker?

Treatment option	Clinical scenario
Glycopeptide (trough level 15–20 mg/L)	Standard option for initial treatment, in particular for sepsis that is not life-threatening, and MIC ≤ 1 mg/L or unknown MIC
Change to daptomycin	Slow response, complicated bacteraemia, relapse or breakthrough MRSA bacteraemia and/or MIC > 1.0 mg/L. Check daptomycin MIC if patient has had previous glycopeptide exposure
Initial daptomycin	Sepsis is life-threatening, renal impairment, known MIC > 1.0 mg/L of glycopeptide (check daptomycin MIC), and previous, optimally conducted glycopeptide therapy

Joker ?

- Vancomycine si
 - Risque vital non engagé
 - CMI \leq 1mg/L
 - Ajouter bêta-lactamine anti-staph si ?MSSA

- Daptomycine si
 - Risque vital engagé
 - CMI $>$ 1mg/L
 - Insuffisance rénale ou forte probabilité de survenue
 - Traitement bien conduit par la vancomycine (tester CMI)

Moins sexy

- Teicoplanine :
 - CMI < celles de la vancomycine (F. Jehl, Strasbourg)
 - Seuil thérapeutique plus large
 - Caractéristiques PK/PD plus favorables
 - Facilité d'administration
 - Mais coût, dosage?

Recommandations 2011 de l'IDSA pour le traitement des bactériémies/IE à *S. aureus*

• MRSA Bacteremia

- Vancomycin (C_{\min} 15-20 mg/L) (A-II), or
- Daptomycin, 6 mg/kg/d (A-I) or 8-10 mg/kg/d (B-III)*

• MRSA Native Valve IE

- Vancomycin (A-II), or
- Daptomycin, 6 mg/kg/d (A-I) or 8-10 mg/kg/d (B-III)*

• MRSA Prosthetic Valve IE

- Vancomycin plus Rifampin at least 6 weeks plus gentamicin for 2 weeks (B-III).

* Some experts recommend higher dosages of daptomycin for complicated bacteremia and native valve endocarditis.

Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* With a High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration: A Case-Control Study

CID 2012:54 (1 January) • 51

Carol L. Moore,^{1,2} Paola Osaki-Kiyan,¹ Nadia Z. Haque,^{1,2} Mary Beth Perri,¹ Susan Donabedian,¹ and Marcus J. Zervos^{1,3}

- Bactériémies à SARM avec CMI à la vancomycine > 1 (E-test)
- 177 pts, 118 vancomycine ([10-20mg/L] et 59 daptomycine (6mg/kg)
- Échecs cliniques
 - Mortalité à 60 jours
 - Éradication microbiologique
 - Récidive infectieuse
- 58/59 patients du gpe dapto ont reçu de la vanco (médiane avant switch = 5j [3-9]); 48% avaient encore des hémocultures positives au moment du switch, 3% pour EI et le reste pour cause indéterminée.

Financial support. This work was supported by an investigator-initiated research grant by Cubist Pharmaceuticals. Cubist Pharmaceuticals had no role in the data collection, analysis, or interpretation of the results or the writing of this report. Cubist provided feedback initially on the study design and had the opportunity to review the manuscript before submission.

Daptomycine versus vancomycine

bactériémies à SARM CMI vanco > 1mg/L

(See the Editorial Commentary by Weston and Boucher, on pages 59–61.)

- Biais de sélection dans le groupe daptomycine (survie suffisante pour autoriser un « switch »)
- Daptomycine prescrite sur avis d'infectiologue
- $[\text{vancomycine}]_{\text{min}}$ moyenne = 10mg/L

Daptomycine 10 vs 6 mg/kg/j dans le traitement des EIE à SARM

Table 3. Mean \pm standard deviation for tissue burdens in rabbits with aortic valve endocarditis infected with strain B (MIC = 2 μ g/ml) and untreated (No DAP) or treated with daptomycin either 12 mg/kg/d for 4 days (DAP-12) or 18 mg/kg/d for 4 days (DAP-18) in an aortic valve endocarditis model.

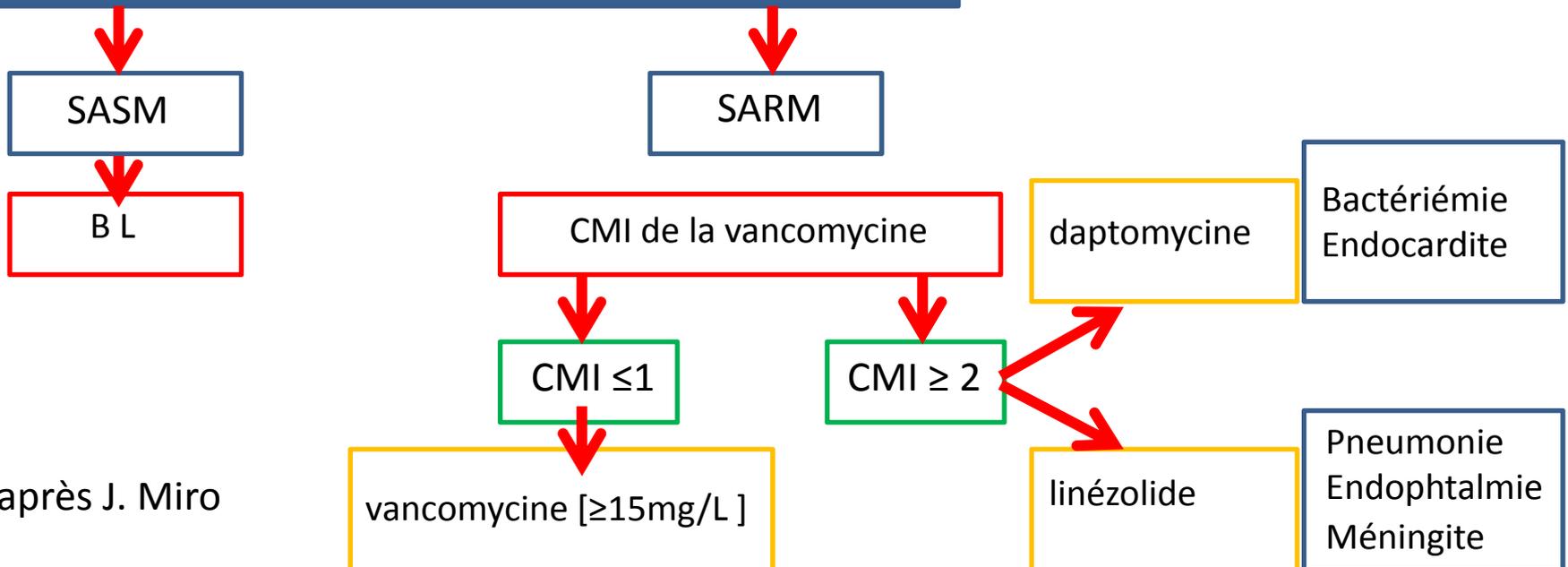
Group	Vegetations	Spleen	Kidney
No DAP (n=5)	7.3 \pm 1.0	5.4 \pm 0.2	5.1 \pm 0.6
DAP-12 (n=9)	6.3 \pm 1.8	3.2 \pm 1.6*	2.1 \pm 1.9*
DAP-18 (n=9)	4.4 \pm 1.6*†	2.3 \pm 1.6*	2.5 \pm 1.2*

* P < 0.05 versus No DAP.

† P < 0.05 for DAP-18 versus DAP-12.

Conséquences pour le clinicien

- ⌘ ATCD infection ou portage à SARM
- ⌘ ≥ 2 parmi:
 - atcd hospitalisation ou contact porteur
 - atcd antibiothérapie
 - insuffisance rénale chronique, dialyse
 - > 65 ans
- ⌘ Sepsis sévère



D'après J. Miro

Et les SCN?

- Bactériémies (Lamp K. Ann Conf Antimicrob Res 2007; Sader HS. J Chemother 2009; 21: 500-6)
- Infections sur matériel
 - Augmenter l'efficacité du traitement d'attaque
 - Augmenter les indications du changement en un temps et du maintien du matériel infecté
 - Régler quelques problèmes liés à l'administration de la vancomycine
 - Accès veineux profond
 - Néphrotoxicité
 - Au risque de:
 - Surcoût
 - Sélection de résistance
 - Effets secondaires encore mal connus

Conclusions

- Les modifications des CC ne font qu'intégrer les données issues de l'expérience clinique et des modèles expérimentaux
- Ont l'intérêt de pointer du doigt les insuffisances des glycopeptides
- L'avantage attendu est un meilleur usage de ces molécules..
- Le risque est de favoriser le recours banalisé aux nouvelles molécules