

Coût de l'échec thérapeutique et optimisation du traitement antibiotique empirique

B.Lambermont

Unité de soins intensifs médicaux

CHU Sart Tilman

Liège

Plan de l'exposé

- Echec de l'antibiothérapie:
 - Définition
 - Causes
- Coût de l'échec
- Comment améliorer la prescription?

Quelques chiffres...

Consommation d'antibiotiques par service

La consommation des antibiotiques sur le site du Sart-Tilman suit une pente légèrement ascendante ces trois dernières années : elle passe en effet de 41 à 42 puis 43 DDA/100 JH de 2005 à 2007. Ceci signifie qu'en moyenne 4 patients sur 10 reçoivent en permanence un traitement antibiotique.

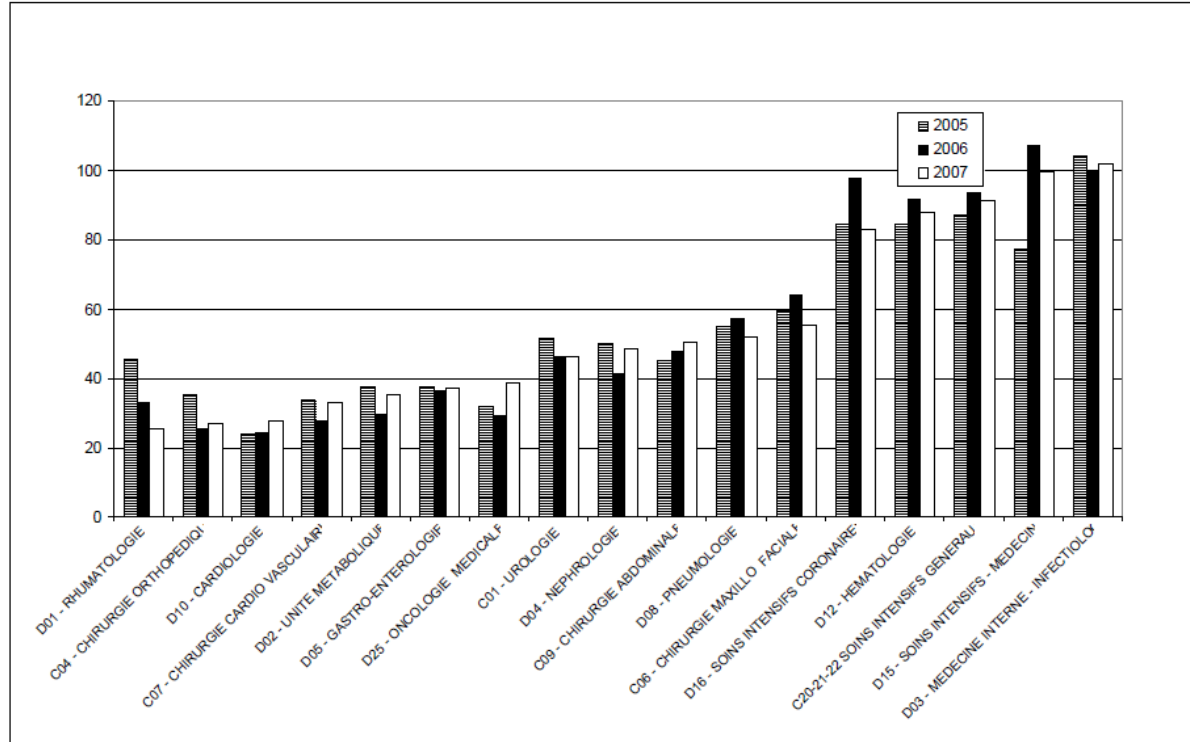
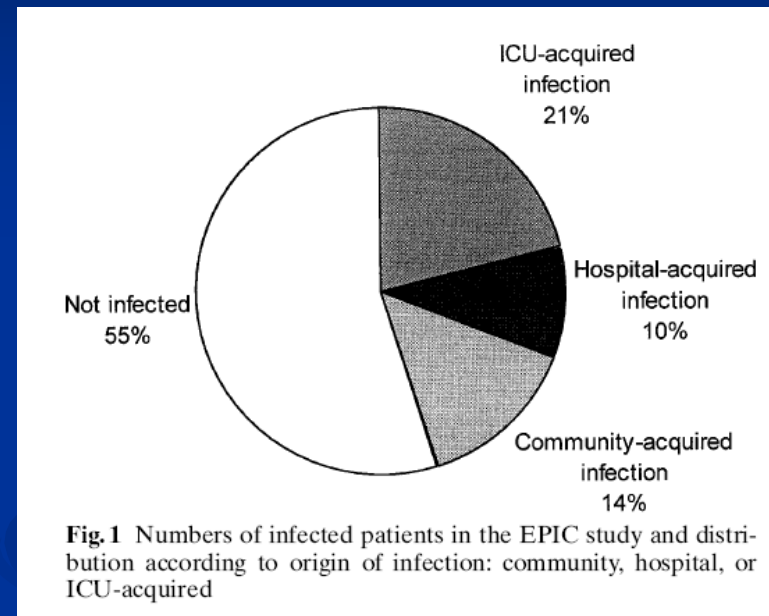


Figure 1 : Consommation des services en DDA/100 JH

- AB = 1/3 des dépenses pharmacie en USI
- USI = 1/4 dépenses pharmacie de l'hôpital

European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study

- 1471 Unités SI en 1992
- 17 pays européens
- 10.000 patients
- 44.8% des patients ont une infection: Pneumonia (46.9%), lower respiratory tract infection (17.8%), urinary tract infection (17.6%), and bloodstream infection (12%)
- 62% reçoivent ABth
- 20.6% ICU acquired infection



Vincent JL, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. JAMA 1995; 274: 639-644

Prevalence of ICU-acquired infection by country

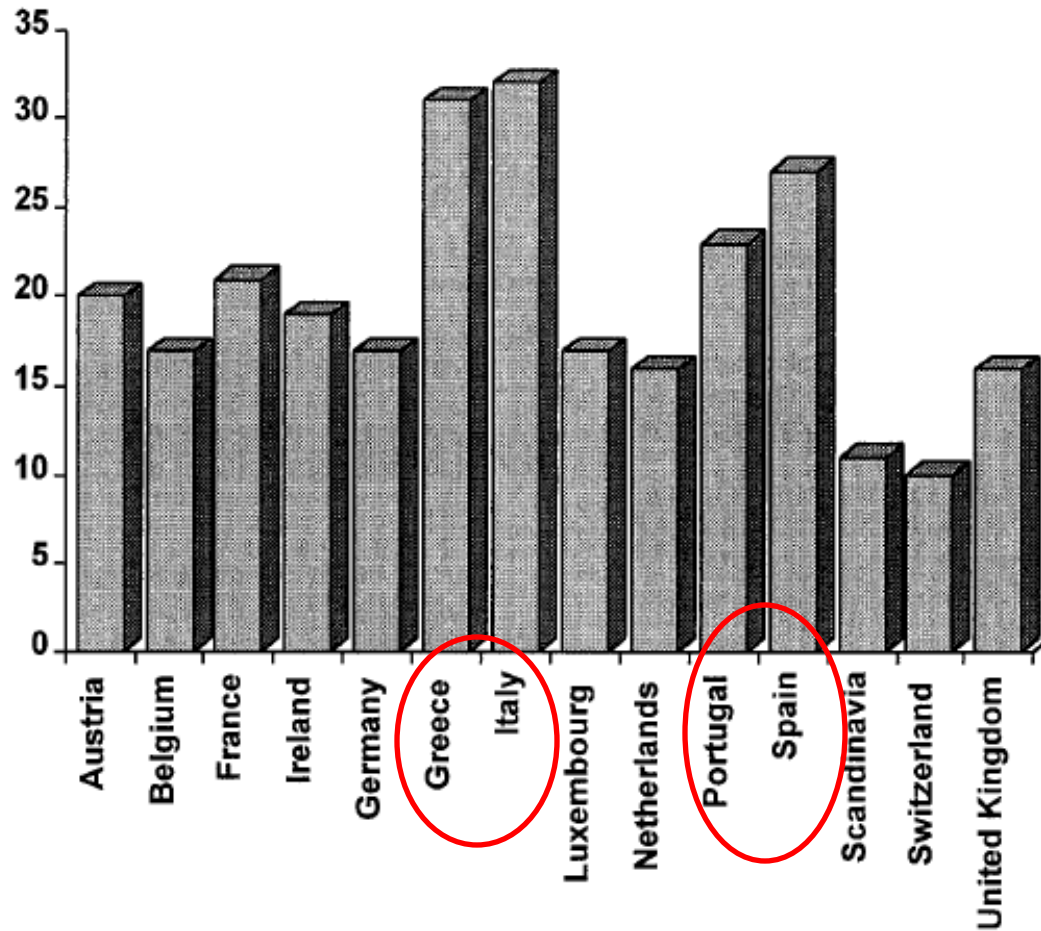


Fig.2 Prevalence of ICU-acquired infection in the EPIC study by country

Prevalence of ICU-acquired infection by country

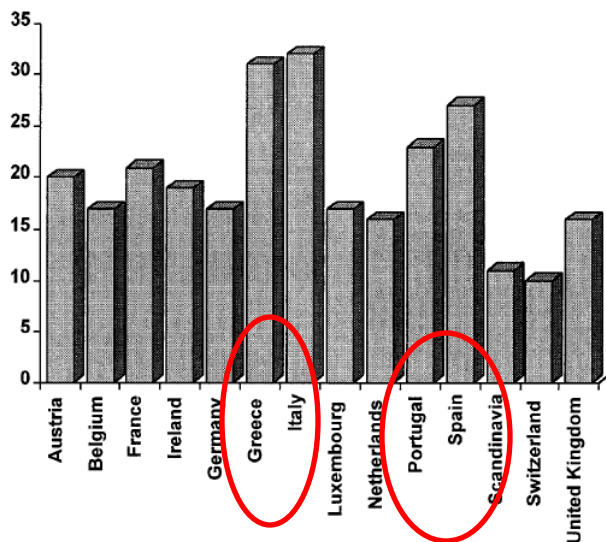
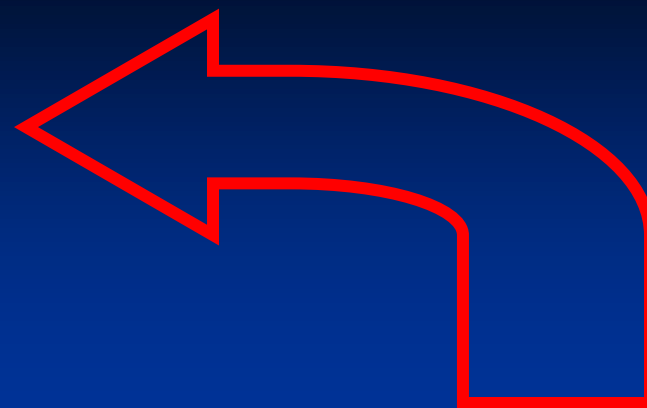


Fig.2 Prevalence of ICU-acquired infection in the EPIC study by country



MRSA as percentage of *S. aureus* according to country

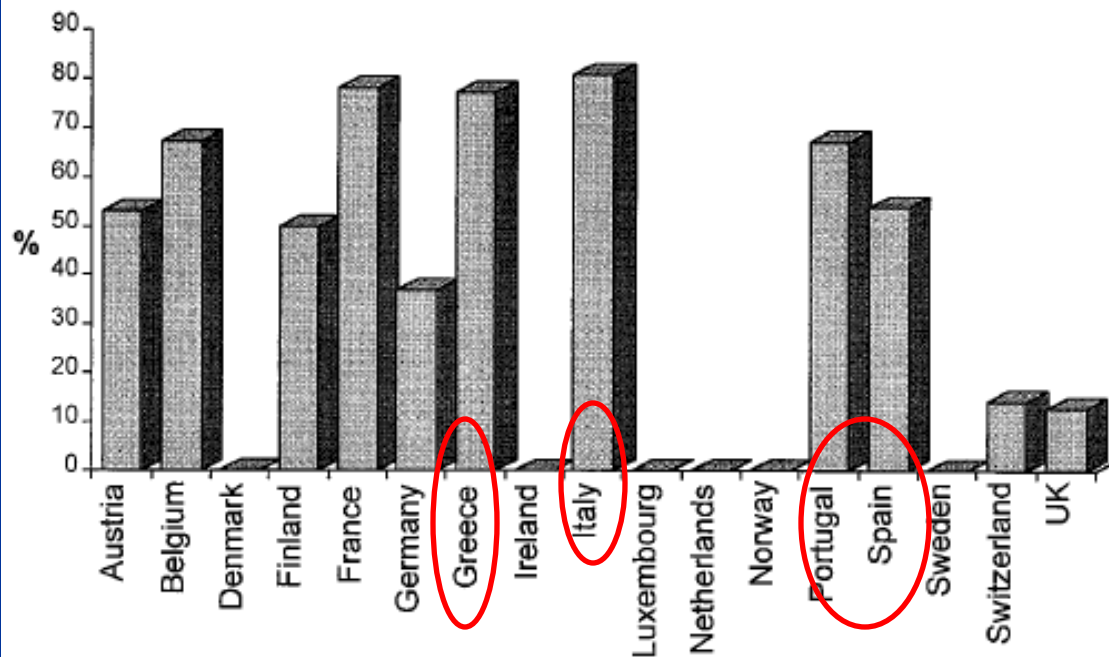


Fig.4 MRSA as percentage of *Staph. aureus* by country, data from the EPIC study

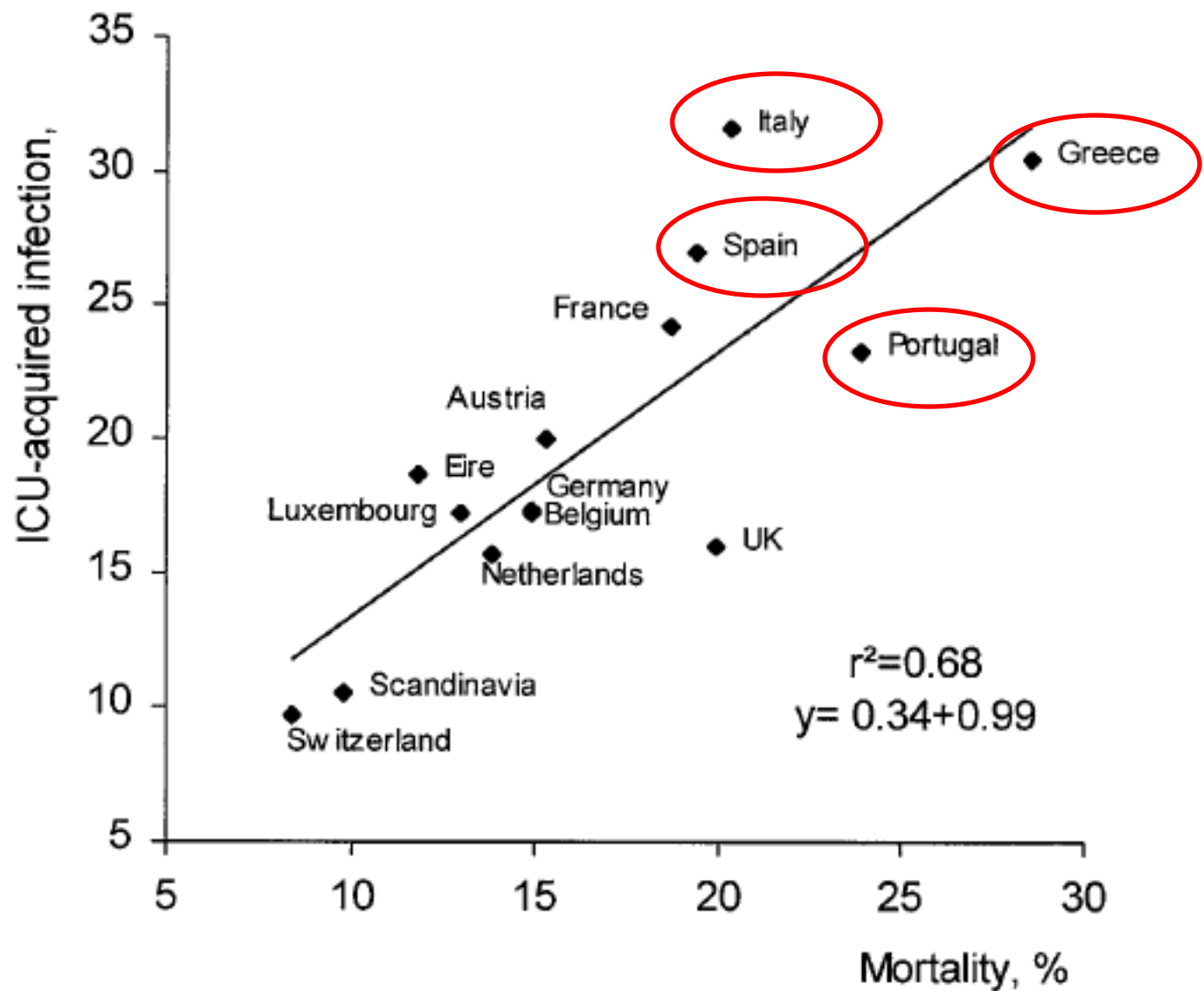


Fig.3 Correlation of incidence of ICU-acquired infection with mortality (Adapted from [6] with permission)

Infections aux soins intensifs

Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; Yasser Sakr, MB, BCh, MSc; Charles L. Sprung, MD; V. Marco Ranieri, MD; Konrad Reinhart, MD, PhD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Rui Moreno, MD, PhD; Jean Carlet, MD, PhD; Jean-Roger Le Gall, MD; Didier Payen, MD; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators

- 3417 patients admis entre le 1 et 15 mai 2002
- 198 USI dans 24 pays d'Europe
- 64% des patients reçoivent des AB pendant leur séjour en soins intensifs (idem EPIC)
- 37% (1177) des patients ont une infection identifiée, dont:
 - 38.6% ont une infection clinique suspectée avec identification du germe
 - 39.8% infection clinique sans identification du germe
 - 21.7% ont un ou plusieurs germes isolés mais sans infection clinique évidente
- Culture positive dans 60% des sepsis

Mortality, %

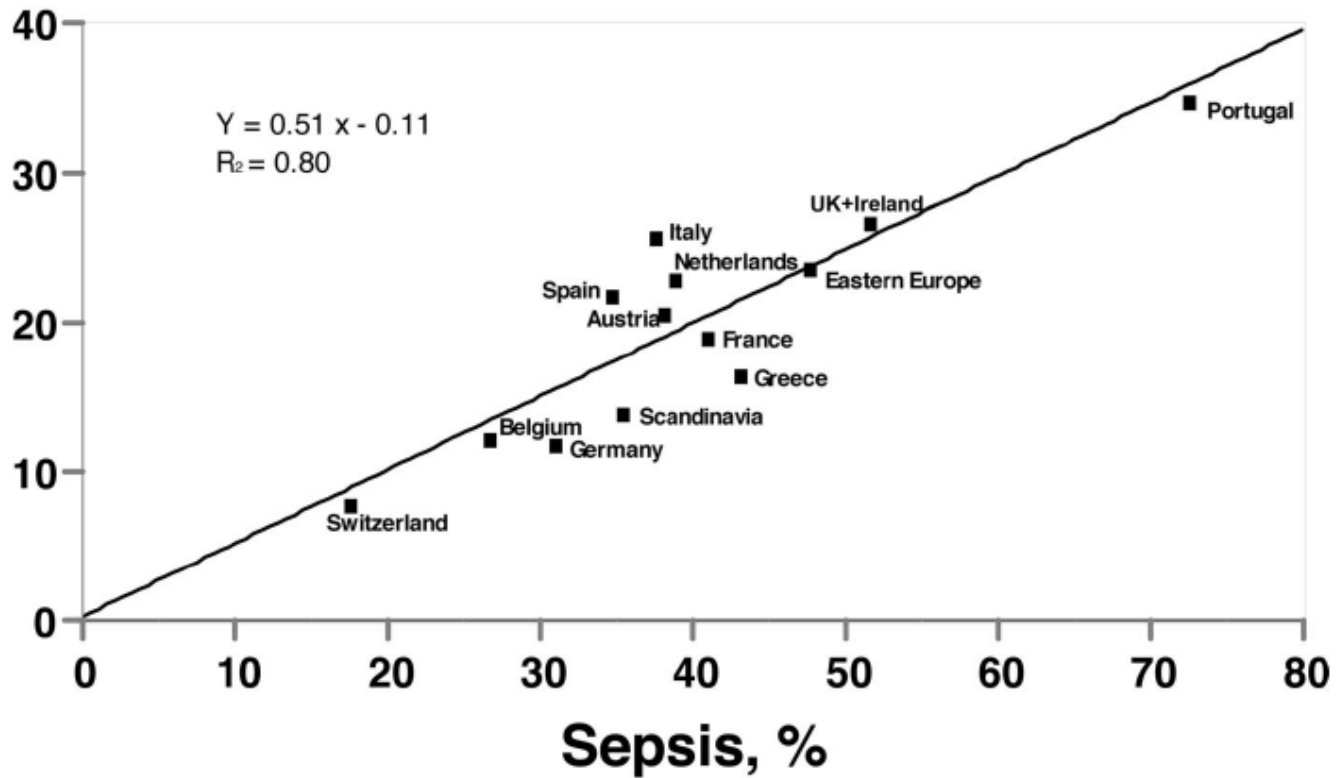


Figure 2. Relationship between intensive care unit mortality rates for all patients and frequency of sepsis in the various European countries.

Lesson from the EPIC and the SOAP study

- Mortalité dans les unités de soins intensifs corrélée au nombre d'infections (SOAP study) acquises (EPIC) aux soins intensifs et au nombre de résistances: relation de cause à effet?
 - L'effet potentiel des infections sur l'évolution des patients souligne l'importance des mesures spécifiques à prendre pour contrôler les infections aux SI
- ⇒ Beaucoup d'études s'intéressent au diagnostic, à la prévention et traitement des infections aux soins intensifs

Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Resource utilization and cost implications*

Andrew F. Shorr, MD, MPH; Scott T. Micek, Pharm D; Marin H. Kollef, MD

JAC

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 61, 436–441
doi:10.1093/jac/dkm460
Advance Access publication 3 December 2007

Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study

José Garnacho-Montero^{1*}, Carlos Ortiz-Leyba¹, Inmaculada Herrera-Melero¹, Teresa Aldabó-Pallás¹, Aurelio Cayuela-Dominguez², Juan A. Marquez-Vacaro¹, Jesus Carbajal-Guerrero¹ and Jose L. Garcia-Garmendia³

Clinical Trial of ... py for Severe c

Continuing Medical Education Article

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment*

Garrett E. Schramm, PharmD; Jennifer A. Johnson, MD; Joshua A. Doherty, BS; Scott T. Micek, PharmD; Marin H. Kollef, MD

Inappropriate Use of Its Effect on Immune

Stephan Harbarth, M

Clinical Investigations

Impact of adequate empirical anti- d to the intensive

José Luis García-Garmen-
D; Carmen Pérez-Paredes

Jérôme Pr...

patients ad

Jose Garne
Francisco

Echec de l'antibiothérapie

- « *Définir l'échec de l'antibiothérapie est complexe et nécessite habituellement de déterminer :*
 - *les éléments du syndrome infectieux dont la persistance doit faire évoquer un échec du traitement,*
 - *et le délai au-delà duquel leur persistance est anormale. »*
- Approche plus clinique, au quotidien
- Démarche prospective d'évaluation d'efficacité de l'antibiothérapie

Echec de l'antibiothérapie

- cadre du développement des nouveaux antibiotiques (à la fin des années 1980), et à des fins méthodologiques et réglementaires (Autorisation de mise sur le marché), que des critères d'échec ont commencé à être définis.
- infections bien définies et dans des contextes cliniques relativement simples => critères, les plus sensibles et les plus spécifiques possibles (à la fois d'inclusion et de jugement).
- critères enrichis et adaptés afin d'évaluer des stratégies thérapeutiques ou diagnostiques, des variables pronostiques ou des schémas d'aide à la décision.
- Pour des situations complexes comme celles rencontrées en réanimation, nombre de ces critères restant de sensibilité et de spécificité médiocres, laissant au jugement clinique une grande importance.

 Critères cliniques, microbiologiques ou biologiques

Critères cliniques

- « *persistance ou l'aggravation des signes cliniques locaux et/ou généraux de l'infection en dépit du traitement antibiotique.* »
- Signes cliniques du sepsis: T^o, tachycardie, tachypnée, leucocytose.
- Signes spécifiques selon le foyer:
 - Images radiologiques
 - Echanges respiratoires
 - Besoins en catécholamines
 - Scores cliniques (Clinical Pulmonary Infection score >6)

Critères microbiologiques

- l'isolement persistant de la (des) bactérie(s) initialement isolée(s) dans le prélèvement diagnostique :
 - Expecto
 - AET
 - LBA
 - Urines
 - Sang
 - LCR

Critères biologiques (marqueurs)

- Certains marqueurs biologiques peuvent contribuer au diagnostic d'échec
 - Cinétique de la CRP, de la procalcitonine, de la leucocytose, du fibrinogène
 - lactates

La notion de délai

■ La fièvre:

- Pyélonéphrite : 3 à 4 jours
- Méningite : 5 à 6 jours
- Endocardite : 7 jours
- PAVM: 50% des patients ont une $T^{\circ} < 38^{\circ}$ après 3j
- Pneumonie communautaire:
 - Fièvre 3j, myalgies 5j, dyspnée 6j, toux et fatigue 14j

■ Microbiologique:

- Germes sensibles (pneumocoques, méningocques, anaérobies): stérilisation après 24h
- PAVM: délai de négativation = 3j
- Endocardites: hémocultures peuvent être positives après 3 à 4j (durée moyenne bactériémie à S.Aureus = 3j)

Les faux échecs de l'antibiothérapie

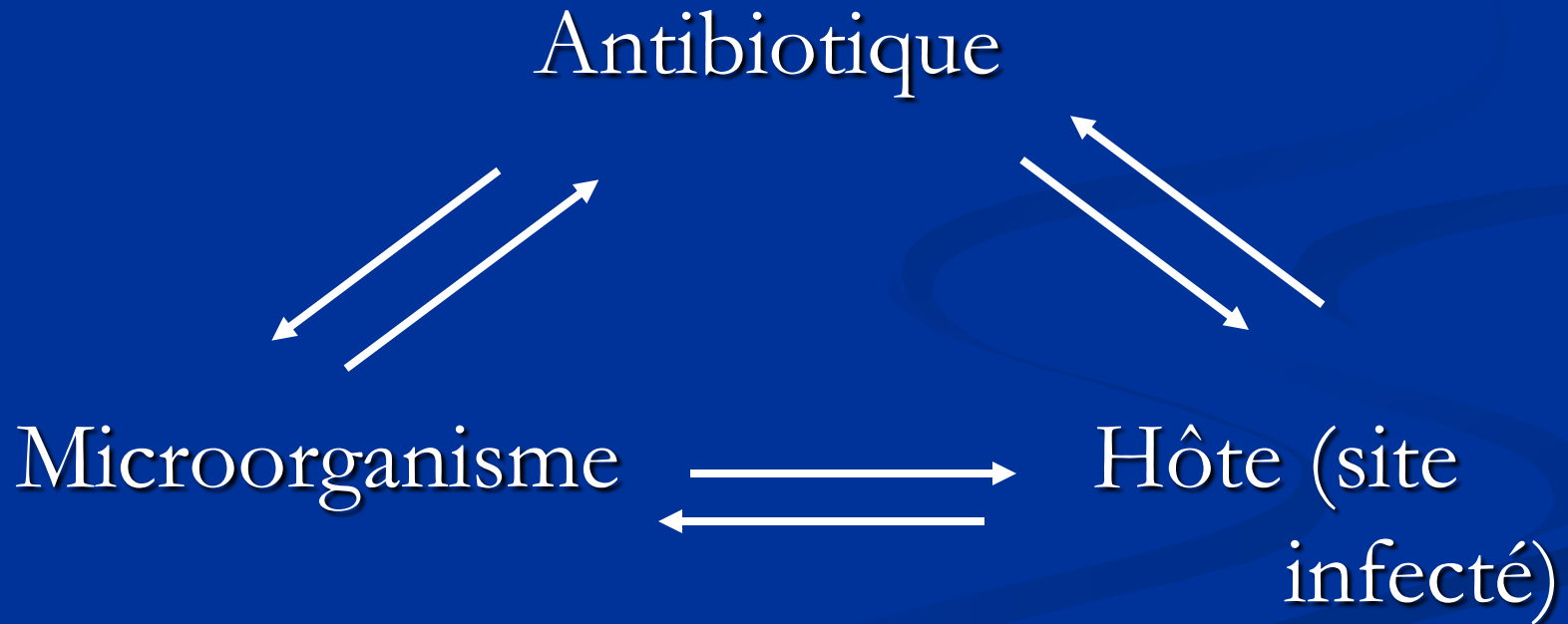
- Définition: « persistance d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) non imputable à un échec du traitement antibiotique. »
- Causes:
 - Diagnostic initial erroné (infection de diagnostic incorrect ou fièvre non infectieuse): documentation initiale incorrecte
 - Pathologie associée non influencée par le traitement:
 - Infectieuse: PAVM, colite pseudomembraneuse, sinusite
 - Non infectieuse: cancer bronchique, ARDS, TVP
 - Allergie médicamenteuse:
 - Fièvre aux beta-lactames (8%)

Définition de l'échec de l'antibiothérapie

- Absence de consensus sur la définition l'échec de l'antibiothérapie:
 - Nécessité de changer l'antibiotique?
 - Décès?
 - Absence de rechute = le seul critère absolu de guérison d'une infection
- => Utilisables dans le cadre d'évaluation mais inadapté à la prise en charge des patients

Les causes de l'échec de l'ABth

- Infection \Leftrightarrow dynamique triangulaire



Les causes d'échec

■ Echec lié à l'hôte:

- Immunodépression: traitements immunosupresseurs, diabète, éthyliste, HIV, neutropénie, ...

=> germes opportunistes, multi-R, diminution des défenses

■ Echec lié au site

- Rétention purulente non drainée
- Présence de matériel étranger
- Localisations secondaires
- Diffusion de l'AB au niveau du site

Les causes d'échec

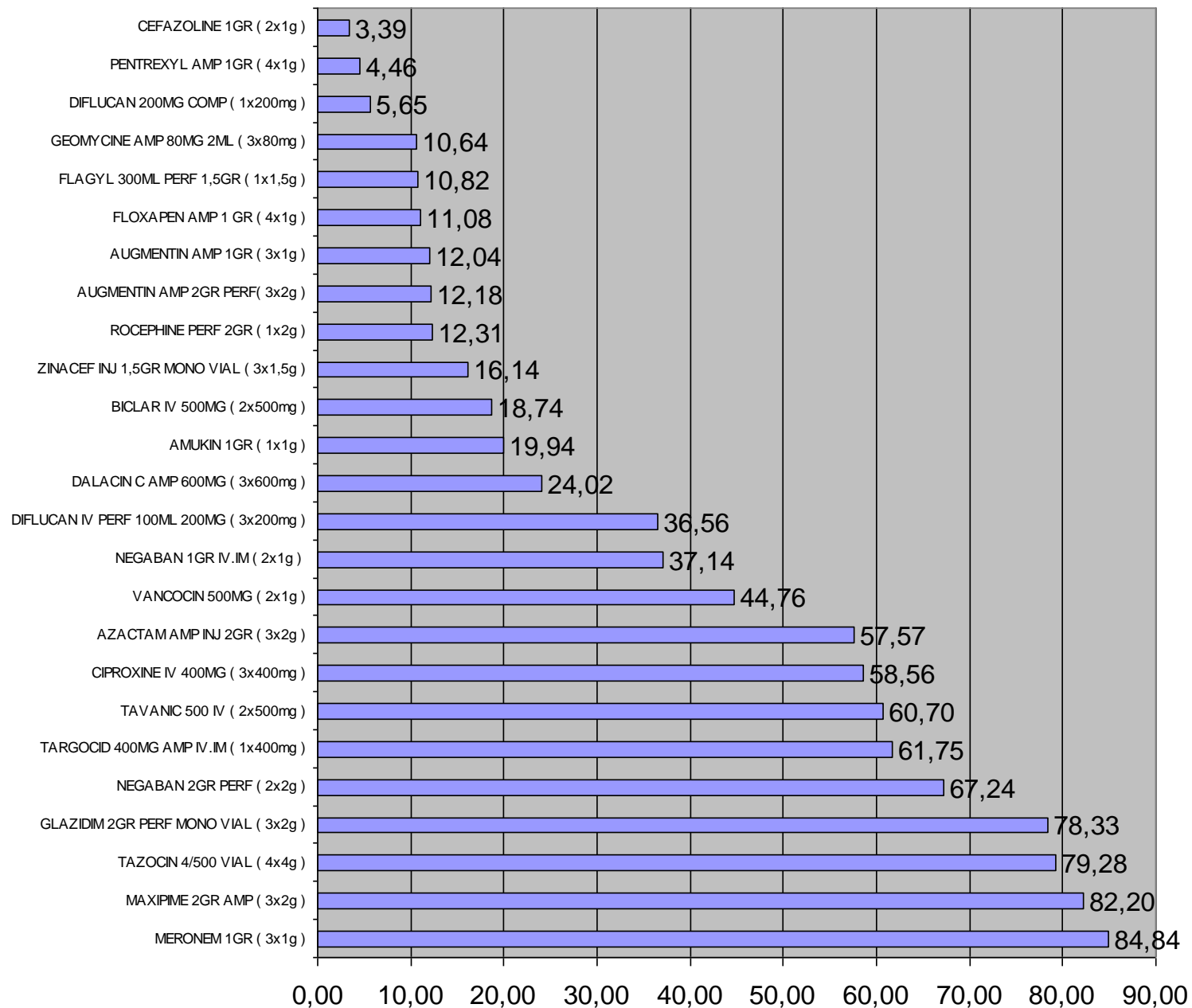
- Échec lié à l'antibiothérapie:
 - Choix empirique de la molécule inadapté (notion d'antibiothérapie inappropriée)
 - Délai d'instauration (même si ABth approprié)
 - Adéquation de l'ABth à la sensibilité du ou des germes
 - Posologies (Paramètres pharmacodynamiques, volume de distribution)
 - Diffusion insuffisante (intracellulaire, SNC, œil, prostate)
 - Inactivation dans certains milieux (sang, pus, pH bas)
 - Voie d'administration inadaptée (orale, intra-musculaire, sucralfate et quinolone p.o.)
 - Durée de traitement inadaptée (trop courte: endocardite, bactériémie MRSA)

Les causes d'échec

- Echec lié aux germes:
 - Erreur d'identification du pathogène
 - Infection non bactérienne
 - Erreur de laboratoire ou d'interprétation d'un résultat microbiologique
 - Acquisition de résistance en cours de traitement
 - Bactéricidie insuffisante
 - Effet inoculum
 - Bactéries quiescentes: ostéomyélites, pyélonéphrites chroniques, endocardite bactéries du groupe HACEK)

Coût de l'échec thérapeutique?

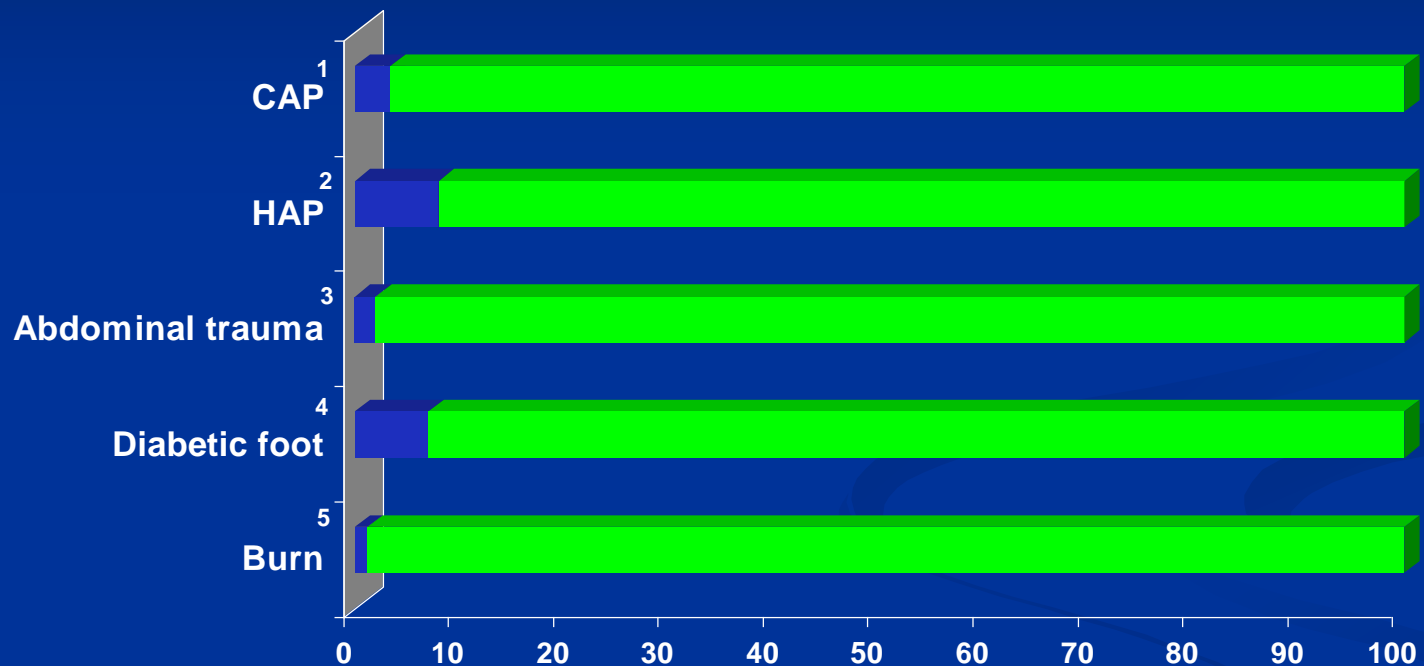
Coût de l'antibiothérapie



La consommation des AB au CHU

- CHU: 35000 patients par an
- 267.000 => 304.000 DDD (de 2006 à 2007)
- 2.477 kEuros => 2.581 kEuros pour les Anti-Bactériens
- Forfait médicament entre 150 et 200 euros par patient pour toute l'hospitalisation (calculé sur base de 355 diagnostics et de leur niveau de sévérité (de 1 à 4))
+ 25% à l'acte

Cost-drivers in infection: antibiotic cost in different infections

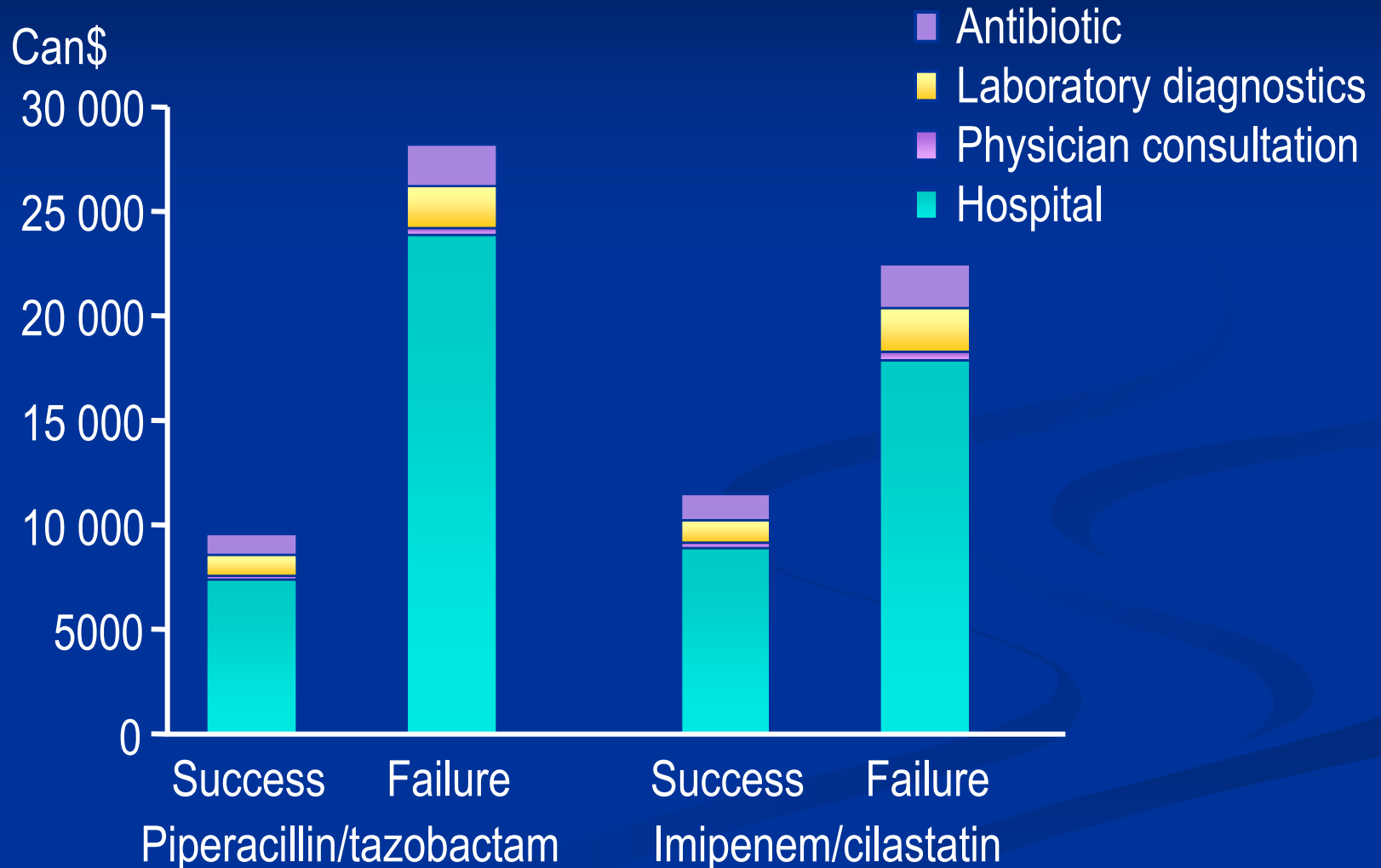


 Antibiotic cost
 Healthcare cost

Total Costs (%)

Dresser *Chest.* 01; Paladino & Fell. *Ann Pharmacother.* 94; Friedrich. *Am J Hosp Pharm.* 92; McKinnon *CID* 97; Nicolau *J Burn Care Rehabil.* 94

Cost-drivers in infection: antibiotic cost in failure/success



Coût de l'échec thérapeutique

- Mortalité (x3), morbidité accrues
- Prolongation:
 - du nombre de jours de ventilation
 - du séjour en USI
 - du séjour en hospitalisation (+5.4 jours)
- Augmentation du coût de l'hospitalisation (+5.285 \$)
- **MAIS** aussi augmentation du nombre de jours d'ABth(+5.7 jours) et/ou du nombre d'antibiotiques administrés => facteur favorisant l'émergence de résistance

Relation entre l'utilisation des AB, la résistance, l'échec du traitement et la charge de soins

Exposition aux
Antibiotiques

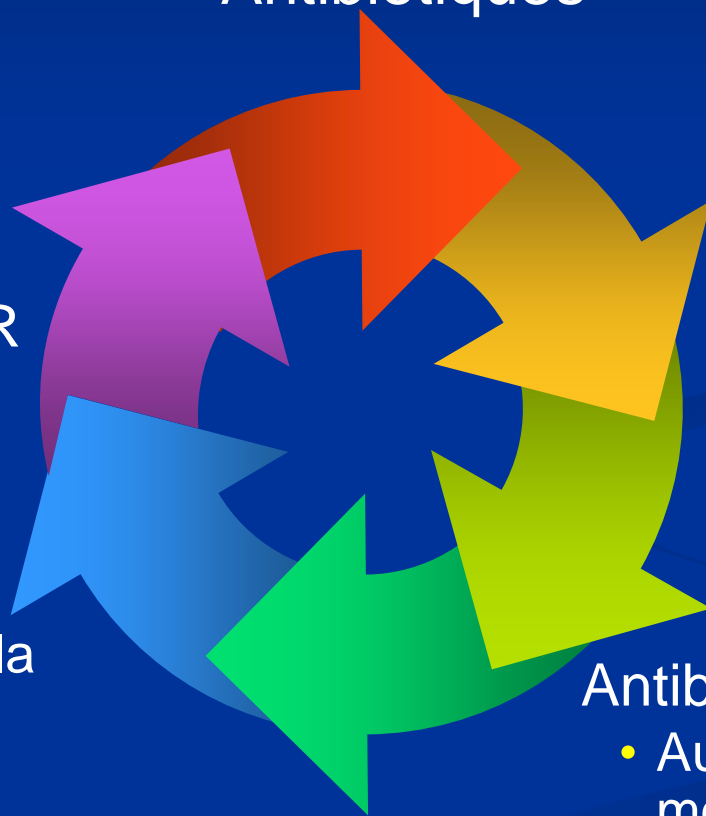
ABth répétée
conduit à des
pathogènes multi-R
avec des options
thérapeutiques
limitées

- Augmente les échecs cliniques, la morbidité et la mortalité
- Plus d'antibiotiques

Résistance aux
antibiotiques

Antibiothérapie inappropriée:

- Augmentation de la morbidité/mortalité
- Augmentation LOS, coût
- Plus d'antibiotiques pour traiter les échecs



- La résistance des germes conduit à des traitements inappropriés ou à un traitement efficace retardé
- Des traitements inappropriés ou efficaces mais retardés conduisent à des coûts supplémentaires:
 - Administration et acquisition des médicaments en sont une part mineure
 - L'augmentation de la morbidité et de la durée de séjour en sont les principaux responsables

=> Un traitement approprié précoce (diagnostic rapide et traitement empirique adéquat) offre la plus grande chance de diminuer les coûts

« The most expensive
antibiotic, is the one that
doesn't work »
or the one we don't need!

=> optimisation de
l'antibiothérapie...

Première étape:

Etablir la présence d'une infection

➤ Limiter les prélèvements de surveillance et ne pas traiter un patient porteur d'un germe particulier (pseudomonas, MRSA)

➤ Diagnostic de l'infection est clinique:

SIRS + prélèvements bactériolo + foyer (respiratoire, urinaire, KT, site opératoire, mais aussi: sinusites, otites, cholécystite, abcès profond, embols septiques, endocardite, ostéomyélite,...)

Les tableaux cliniques qui miment l'infection sont nombreux

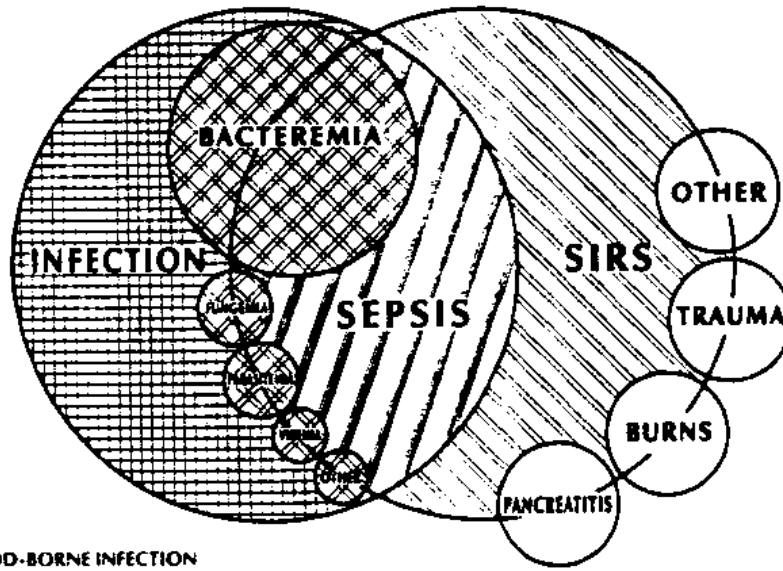


Figure 1. Interrelationships among systemic inflammatory response syndrome (*SIRS*), sepsis, and infection.

- Pancréatite aiguë
- ARDS
- Vascularites, Réactions médicamenteuses
- Atélectasies
- Embolie pulmonaire, phlébite
- Infarctus aigu du myocarde
- Tumeurs
- Réaction transfusionnelle
- Brûlure.....

AB ≠ anti-inflammatoire ou antipyrétique

Le diagnostic de pneumonie

- Infiltrat radiologique
- Signes cliniques: fièvre, leucocytose, tachycardie, tachypnée
- Signes microbiologiques:
 - Examen direct (leuco et/ou germes) AET (10^6) ou LBA (10^4)
 - Antigène urinaire
- CPIS (*clinical pulmonary infection score*): sécrétions trachéales, infiltrat Rx, fièvre, leucocytose, PaO_2/FiO_2 , microbiologie

The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit

Thierry Calandra, MD, PhD; Jonathan Cohen, MB, FRCP; for the International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference

1538

Crit Care Med 2005 Vol. 33, No. 7

- Confirmé:
 - Nouvel infiltrat Rx
 - Haute suspicion clinique (CPIS > 6, coloration de Gram)
 - Mise en évidence de l'agent pathogène (culture quantitative) ou sérologies
- Probable:
 - Nouvel infiltrat Rx
 - Haute suspicion clinique (CPIS > 6, ou coloration de Gram)
 - Absence de confirmation microbiologique
- Possible: infiltrat de cause incertaine, suspicion clinique faible ou modérée, mais évidence microbiologique ou sérologique

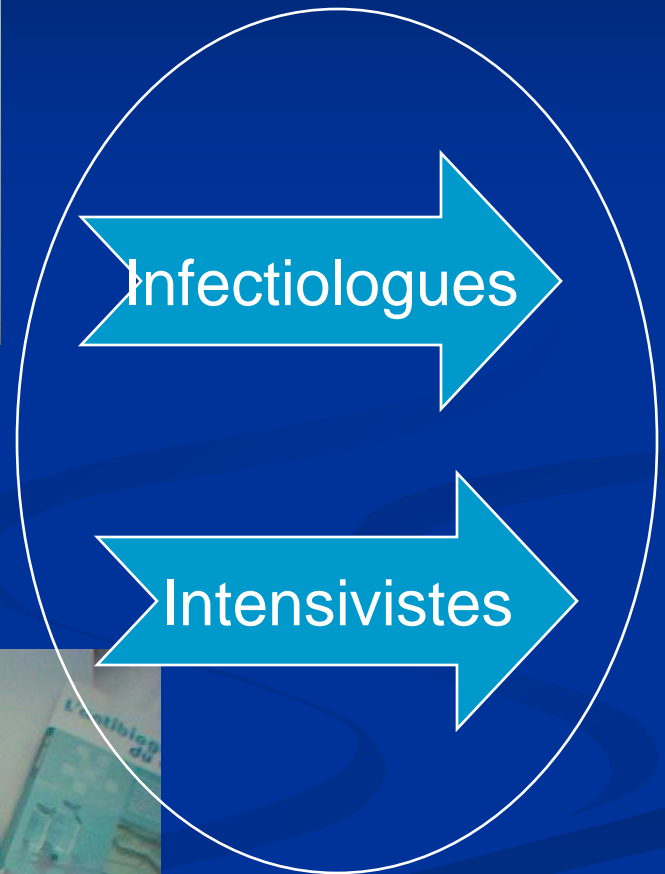
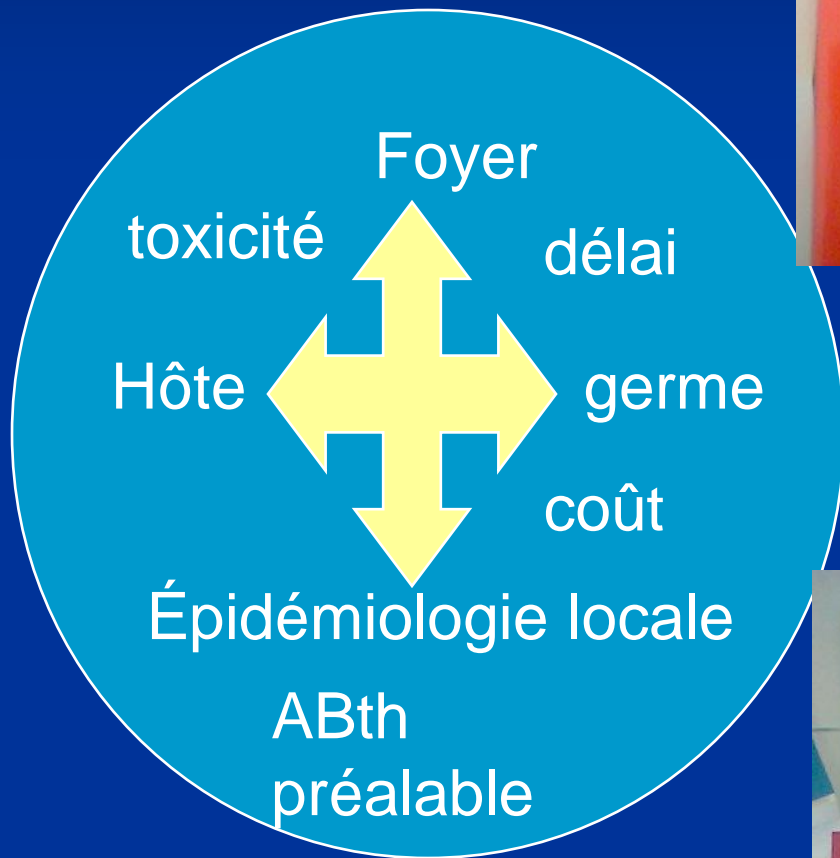
Deuxième étape:

Optimalisation du traitement empirique

1. Pari bactériologique:

1. Utilisation adéquate des AB pour minimiser l'émergence résistance et l'impact global sur l'épidémiologie
2. Délai minimum en cas de sepsis sévère: retarder le traitement d'une infection sévère a un impact démontré sur la mortalité, la morbidité, la longueur de l'hospitalisation, le coût global, ...
2. **Ré-évaluation** à 48-72h pour continuer, arrêter ou modifier (réduire si possible) le spectre
3. **Durée** de l'administration
4. **Posologie** adéquate de l'antibiotique

1. Le choix de l'antibiotique: le pari bactériologique



Impact d'un traitement antibiotique approprié sur la mortalité

Author	Disease	Appropriate (%)	Inappropriate (%)	p value
Kollef 1999	Community and nosocomial infections (169)	17.7	42.0	<0.001
Luna 1997	VAP (132)	38.0	91	0.01
Alvarez-Lerma 1996	HAP (430)	16.2	24.7	0.039
Rello 1997	VAP (113)	41.5	63.0	0.06
Ibrahim 2000	BSI (147)	28.4	61.9	0.001

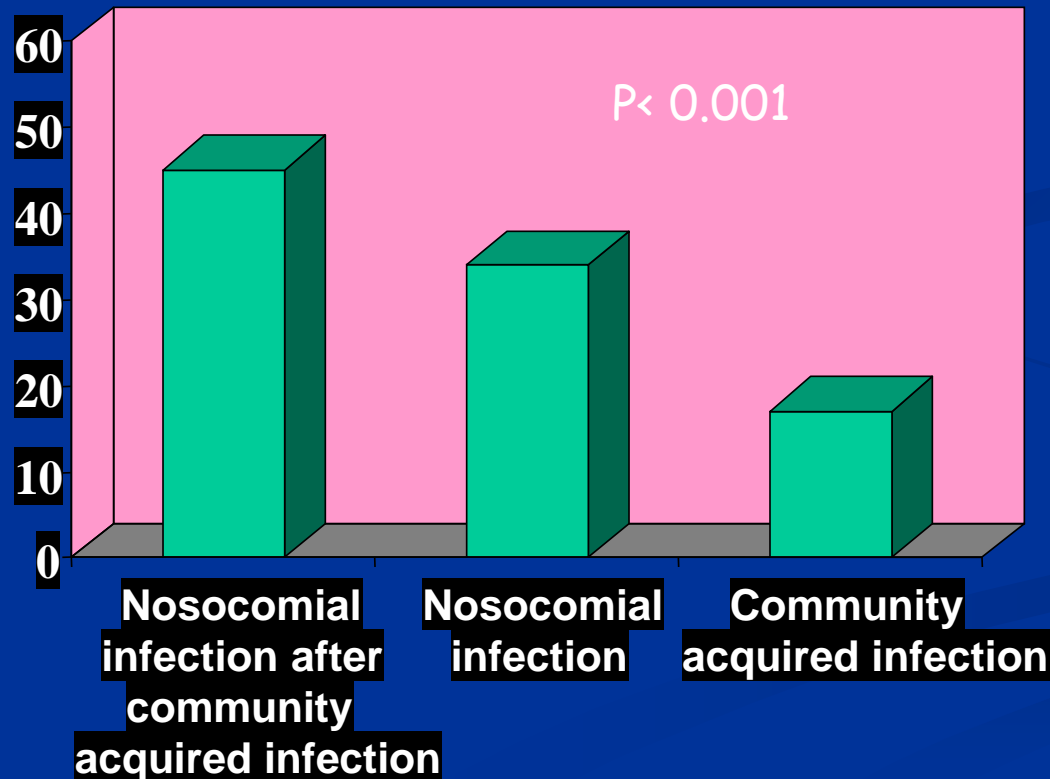
Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients.

- 2000 patients admis en USI
- 655 infections dont 80.5% confirmées microbiologiquement
- Traitement inadéquat = 25.8%
 - antibiothérapie antérieure, Apache II élevé, sujet jeune, bactériémie
- Mortalité:
 - Traitement inadéquat: 52%
 - Traitement adéquat: 21%
- Cause principale: germes résistants

Traitement inadéquat plus fréquent dans les infections nosocomiales

% of inadequate treatment

Medical or surgical ICU
Inadequate treatment in **25.8%**
of the infected patients

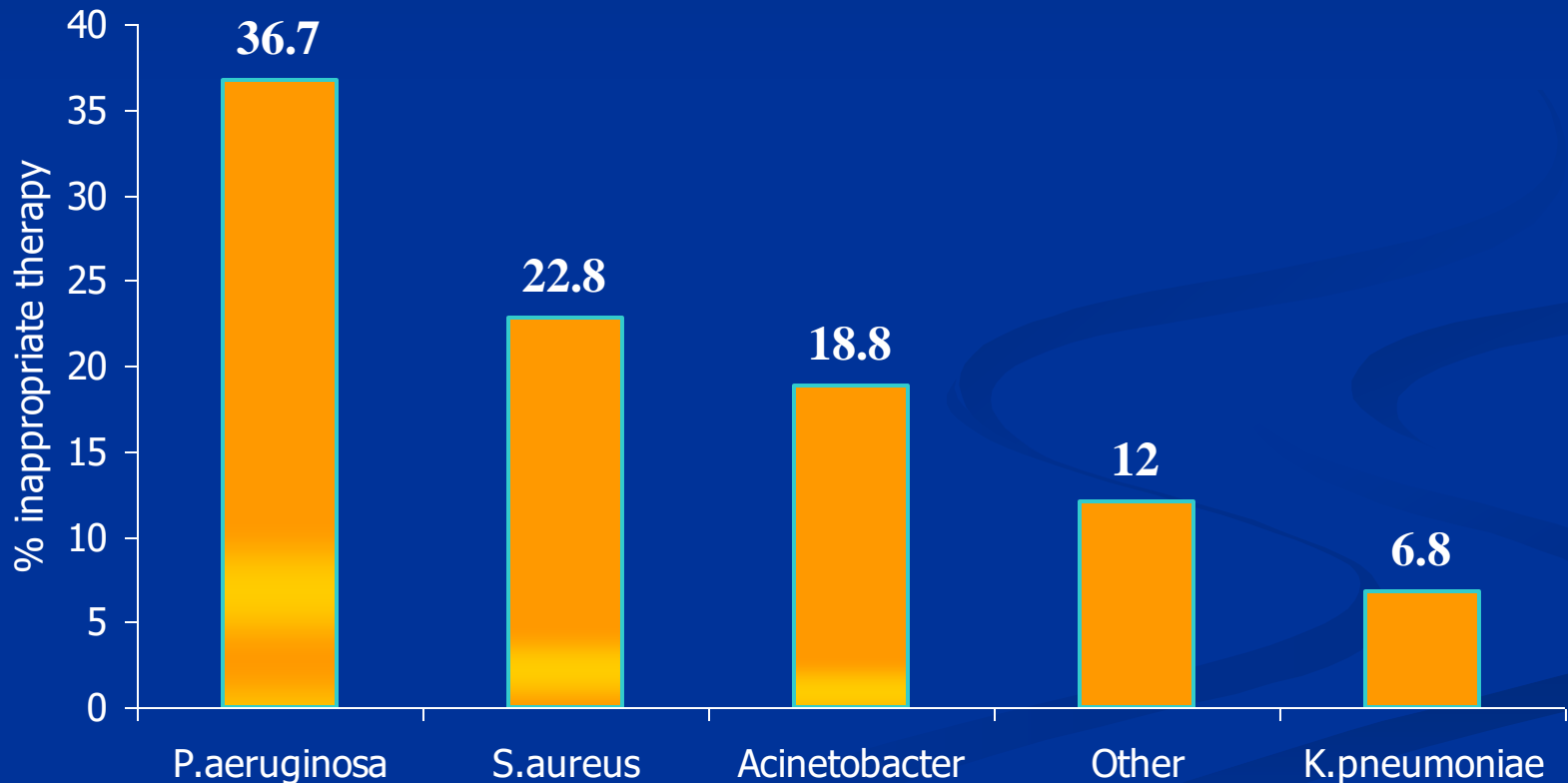


*Kollef Chest 1999;
115, 462-474*

Does Inappropriate Therapy Result from Antibiotic Resistance?

Inappropriate therapy is more likely if antibiotic resistance is present

Antibiotic-resistant organisms are more commonly associated with inappropriate therapy



Délai de l'ABth

- En présence d'un sepsis sévère ou d'un choc septique l'ABth ne doit pas être retardée
- Sinon rechercher le foyer responsable pour y effectuer les prélèvements adéquats puis démarrer ABth

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc

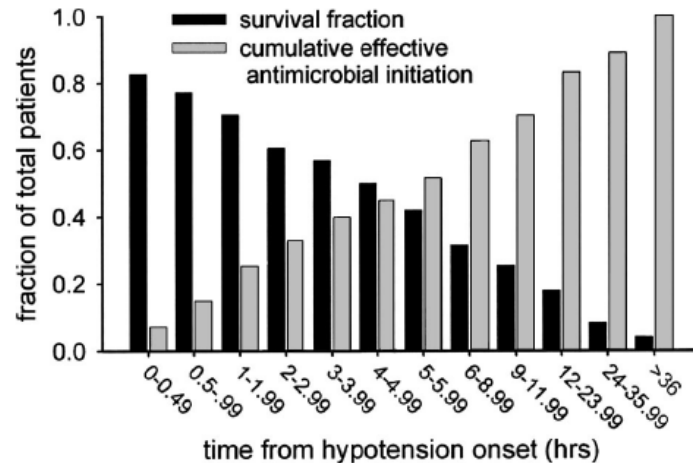


Figure 1. Cumulative effective antimicrobial initiation following onset of septic shock-associated hypotension and associated survival. The x-axis represents time (hrs) following first documentation of septic shock-associated hypotension. *Black bars* represent the fraction of patients surviving to hospital discharge for effective therapy initiated within the given time interval. The *gray bars* represent the cumulative fraction of patients having received effective antimicrobials at any given time point.

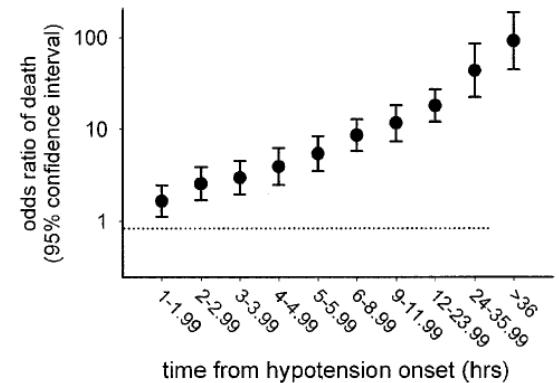
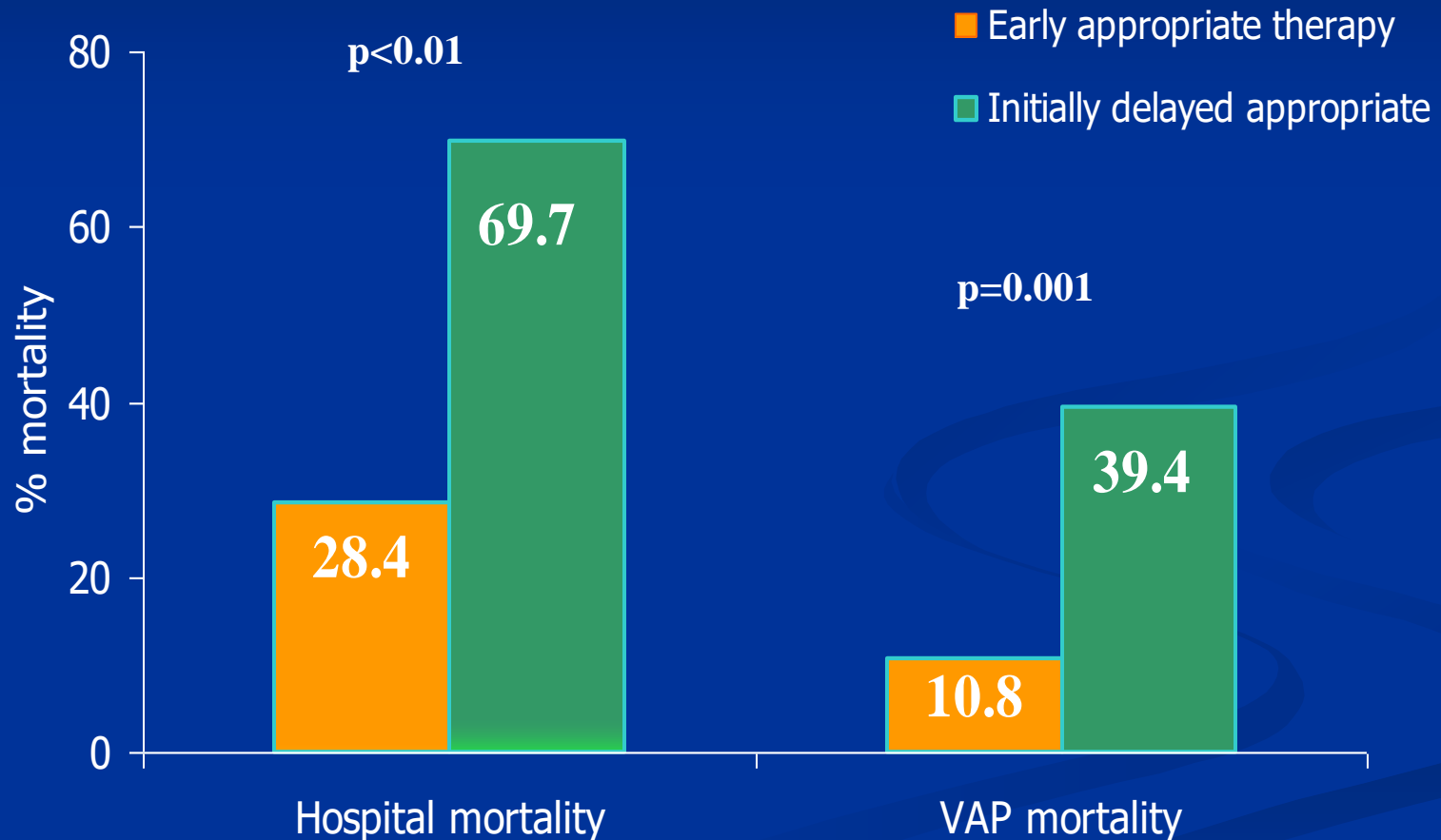


Figure 2. Mortality risk (expressed as adjusted odds ratio of death) with increasing delays in initiation of effective antimicrobial therapy. Bars represent 95% confidence interval. An increased risk of death is already present by the second hour after hypotension onset (compared with the first hour after hypotension). The risk of death continues to climb, though, to >36 hrs after hypotension onset.

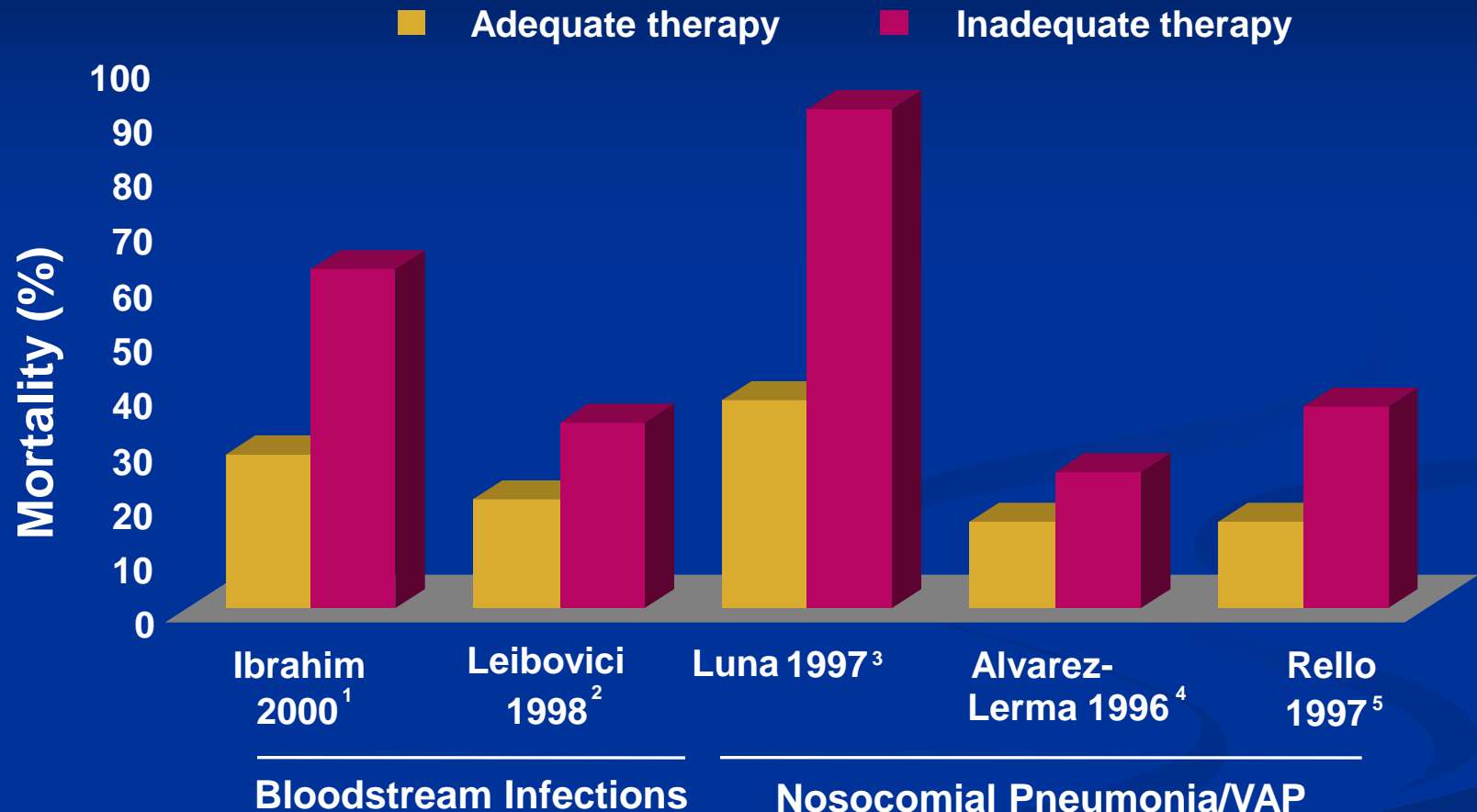
Rétrospectif, 14 ICU, 2731 patients

Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-associated Pneumonia

107 patients dont 33 sont traités après 24h



Effect delayed appropriate & inappropriate Tx: ICU-patients



1. Ibrahim et al. *Chest*. 2000;118:146–155.

2. Leibovici et al. *J Intern Med*. 1998;244:379–386.

3. Luna et al. *Chest*. 1997;111:676–685.

4. Alvarez-Lerma et al. *Intensive Care Med*. 1996;22:387–394.

5. Rello et al. *AJRCCM*. 1997;156:196–200.

2. Revoir la situation après 48-72 heures...

1. Est-ce bien une infection que l'on traite?

Pas d'infection reconnue => arrêt de l'ABth

2. A-t-on identifié le germe responsable?

Pas de germes retrouvés: remettre le diagnostic en cause

Adapter Abth au germe identifié (monothérapie, spectre étroit)

3. ABth est-elle appropriée?

Posologie adéquate, arrêt des aminosides après 3-5 j (toxicité)

4. Y a-t-il une réponse au traitement?

Absence de réponse et Abth bien conduite => fenêtre thérapeutique ou modification Abth (signes de gravité) après nouveaux prélèvements

3. Durée du traitement

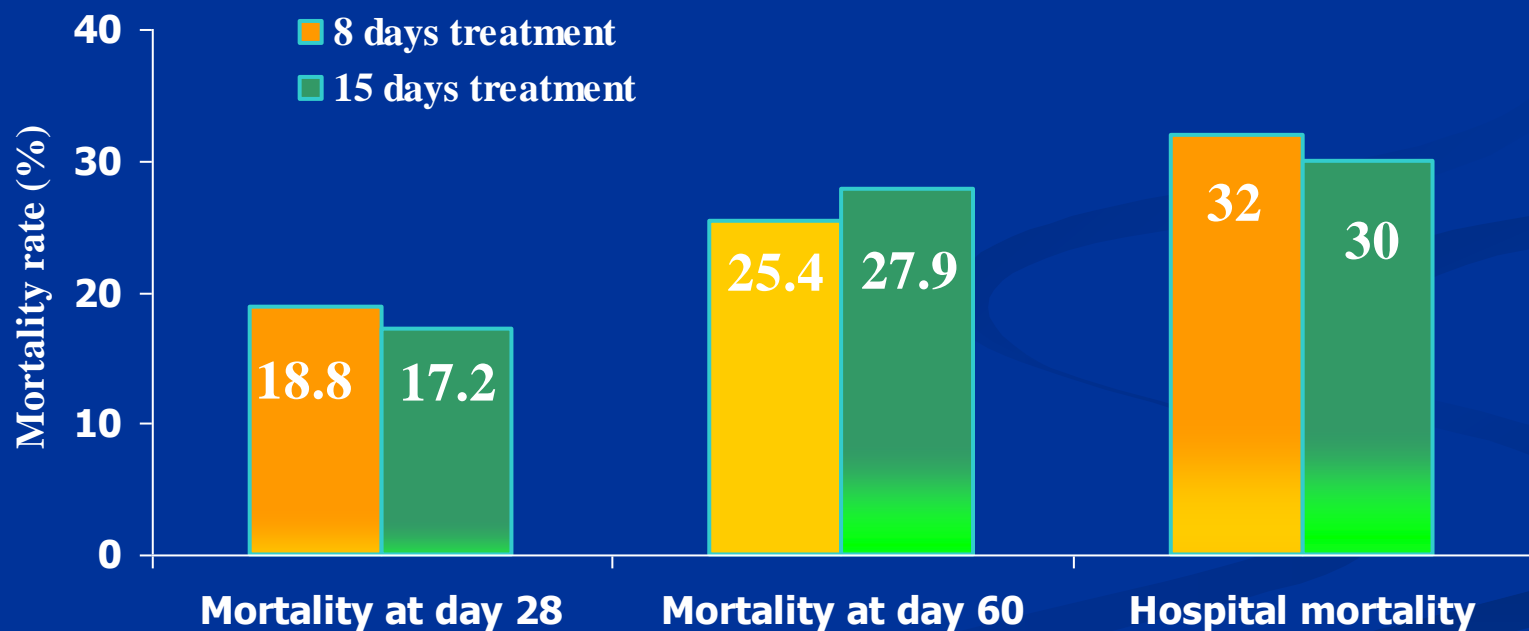
The duration of antibacterial treatment should be limited to the shortest effective course of therapy to reduce the risk of creating resistance

Durée du traitement:

- Bien codifiée pour pathologies comme méningite et endocardite
 - dépend notamment de l'agent infectieux incriminé
- Exemple: la pneumonie:
 - Amélioration clinique attendue: après 3-5j (idéalement pas de changement AB avant 48-72h)
 - 7-8j si rapide bonne évolution, germe sensible à ABthérapie initiale
 - 10-14 j si *Pseudomonas* et *Acinetobacter* (tendance aux rechutes si Tt trop court)

In patients getting initial appropriate therapy shorter duration of antibiotic therapy was not associated with increased mortality

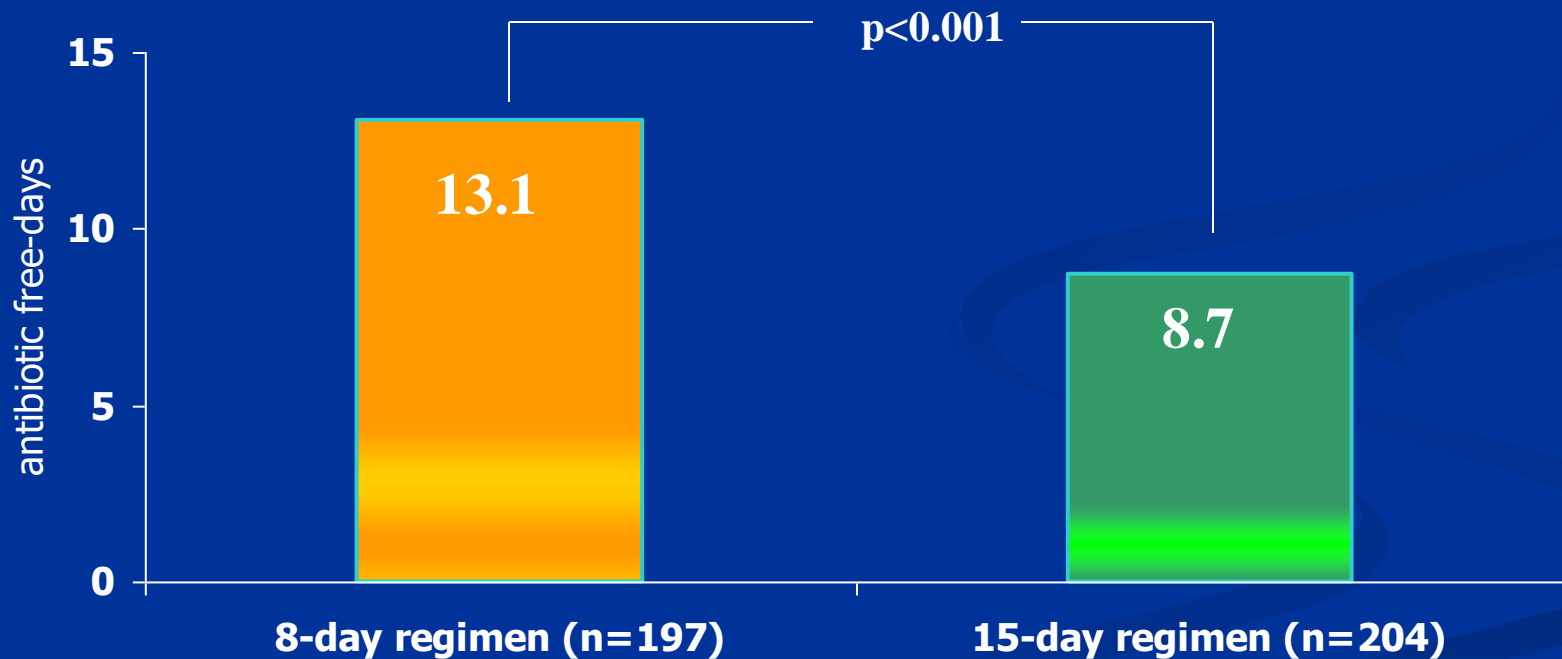
Mortality rates



51 ICU 401 patients, VAP

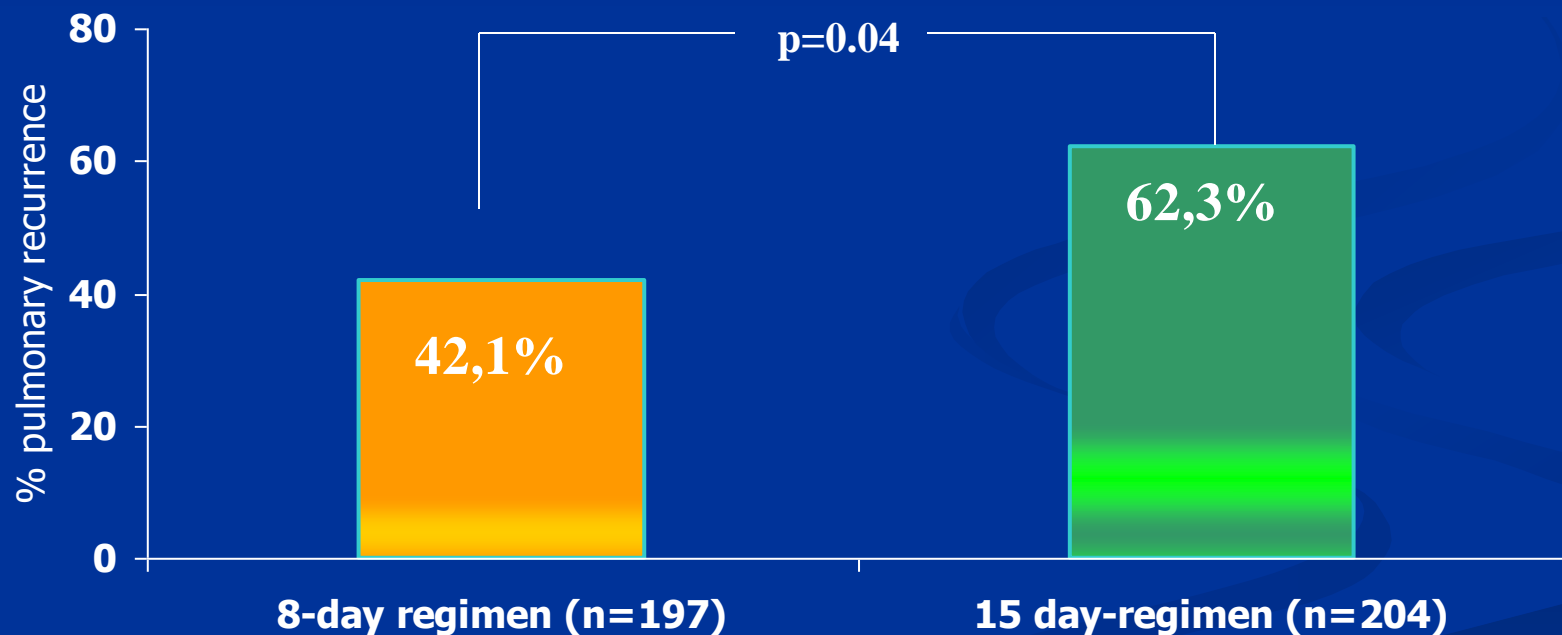
In patients getting initial appropriate therapy shorter duration of antibiotic therapy is associated with significant benefits

**Number of days « alive » without antibiotic therapy
(at 28 days after VAP diagnosis)**



In patients getting initial appropriate therapy shorter duration of antibiotic therapy is associated with significant benefits

Emergence of Multiresistant Pathogens among Patients with Pulmonary Infection Recurrence



Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients

A Randomized Trial

Vandack Nobre¹, Stephan Harbarth², Jean-Daniel Graf³, Peter Rohner⁴, and Jérôme Pugin¹

AT A GLANCE COMMENTARY

Scientific Knowledge on the Subject

The duration of antibiotic therapy in critically ill patients with sepsis is based on empirical rules, which may lead to antibiotic overuse and selection pressure.

Abth arrêtée si PCT = 90% valeur de base
Pas avant J3 si PCT départ < 1 µg/L
Pas avant J5 si PCT départ > 1 µg/L

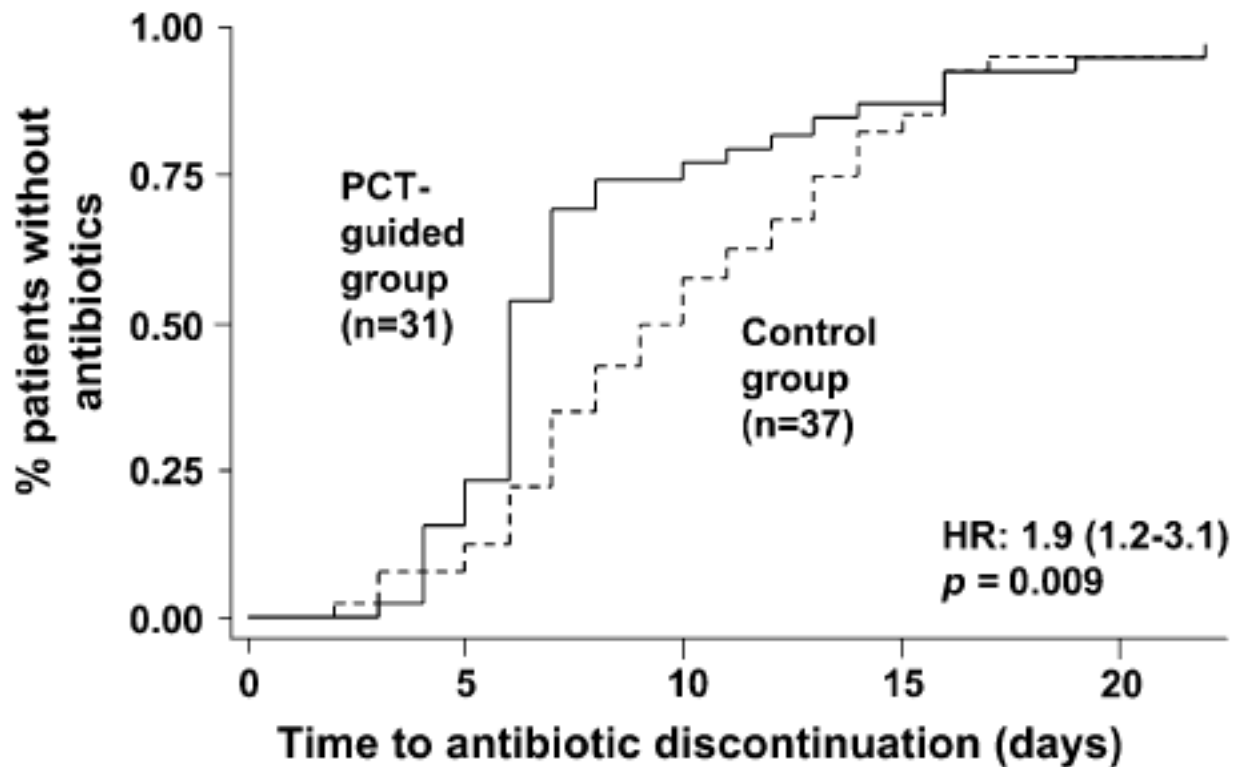
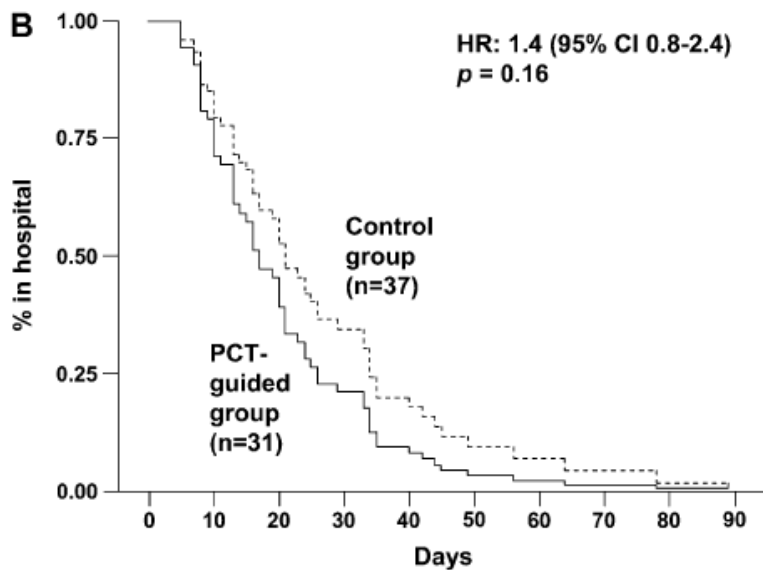
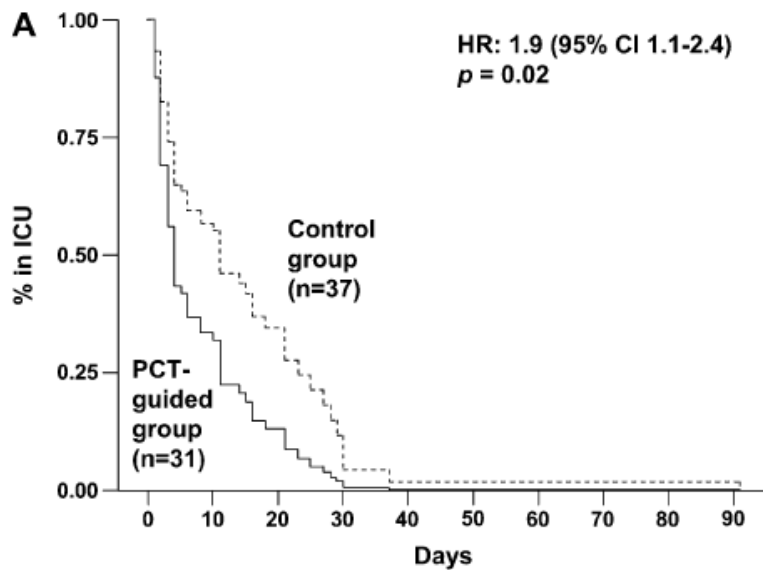


Figure 3. Kaplan-Meier plots showing the evolution with time of the percentage of patients who remained on antibiotics in the procalcitonin (PCT) and control group. HR = hazard ratio.

PCT => réduction moyenne de 4j d'ABth



What This Study Adds to the Field

The application of a decision algorithm based on plasma procalcitonin levels can significantly shorten the duration of antibiotic therapy and intensive care unit stay, without apparent harm to patients with severe sepsis and septic shock.

PCT => Réduction de 2 jours de LOS ICU

Figure 4. Kaplan-Meier plots showing the evolution with time of the percentage of patients remaining in the intensive care unit (ICU) (A) and in the hospital (B), in the procalcitonin (PCT) and the control group. HR = hazard ratio.

4. Posologie adéquate

Selection of dosing regimens that have high target attainment rates and thus maximize pharmacodynamic exposure, may provide increasing benefits in terms of a quicker response

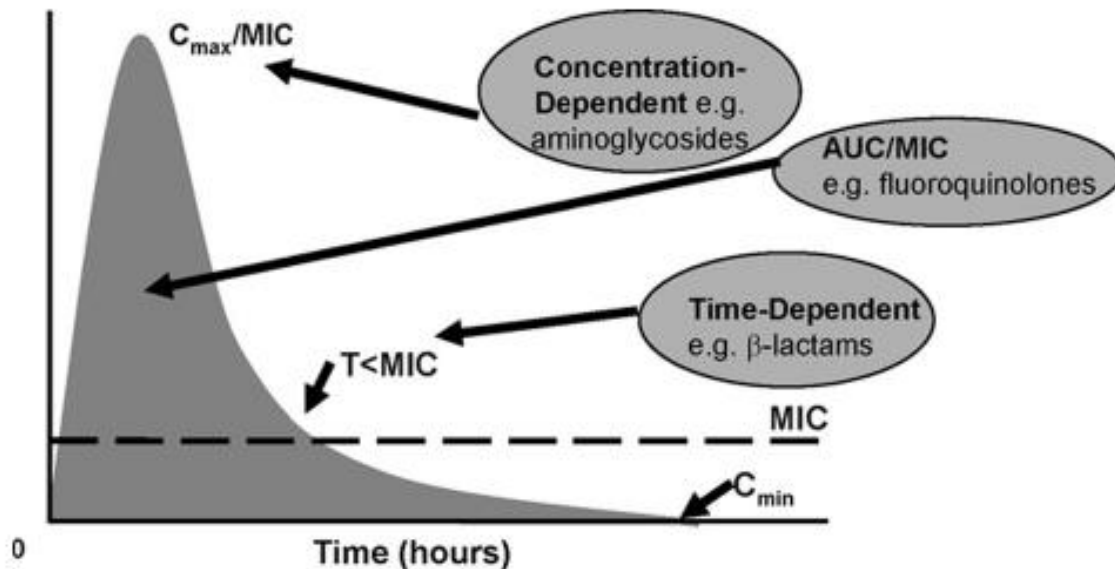
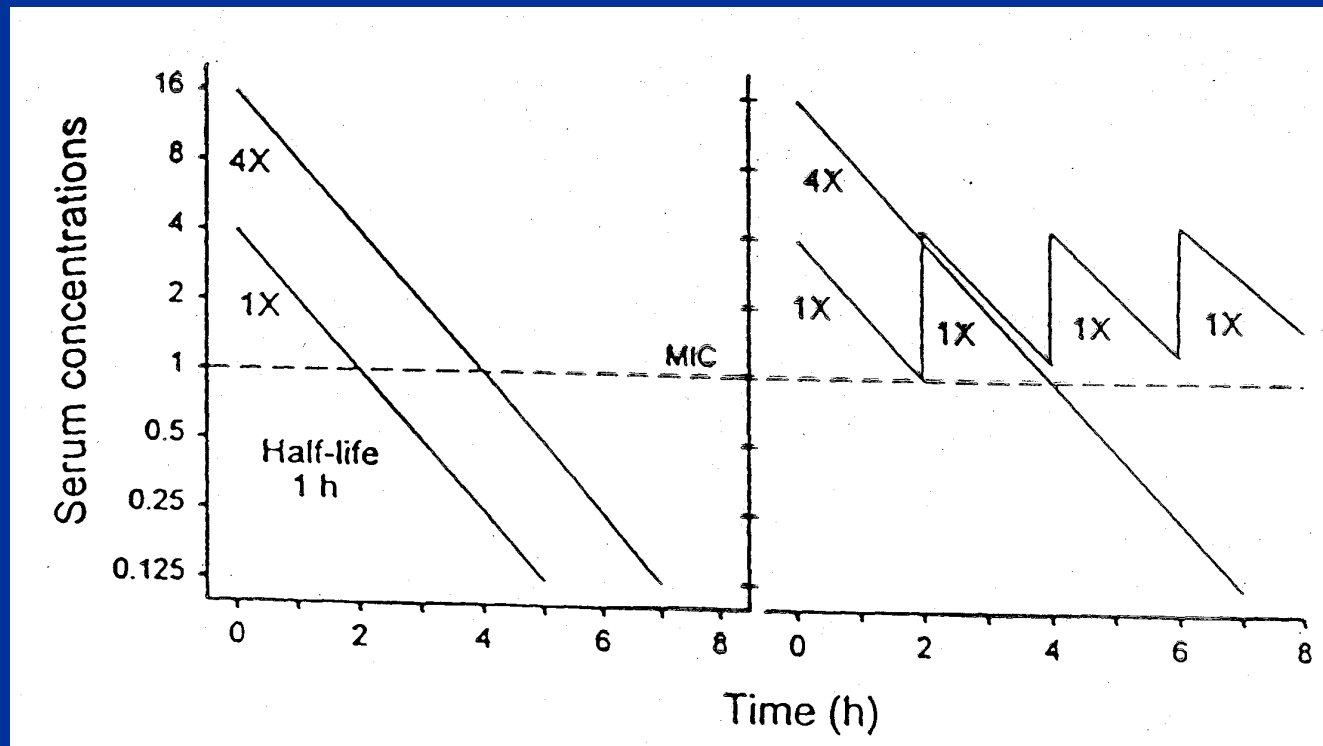


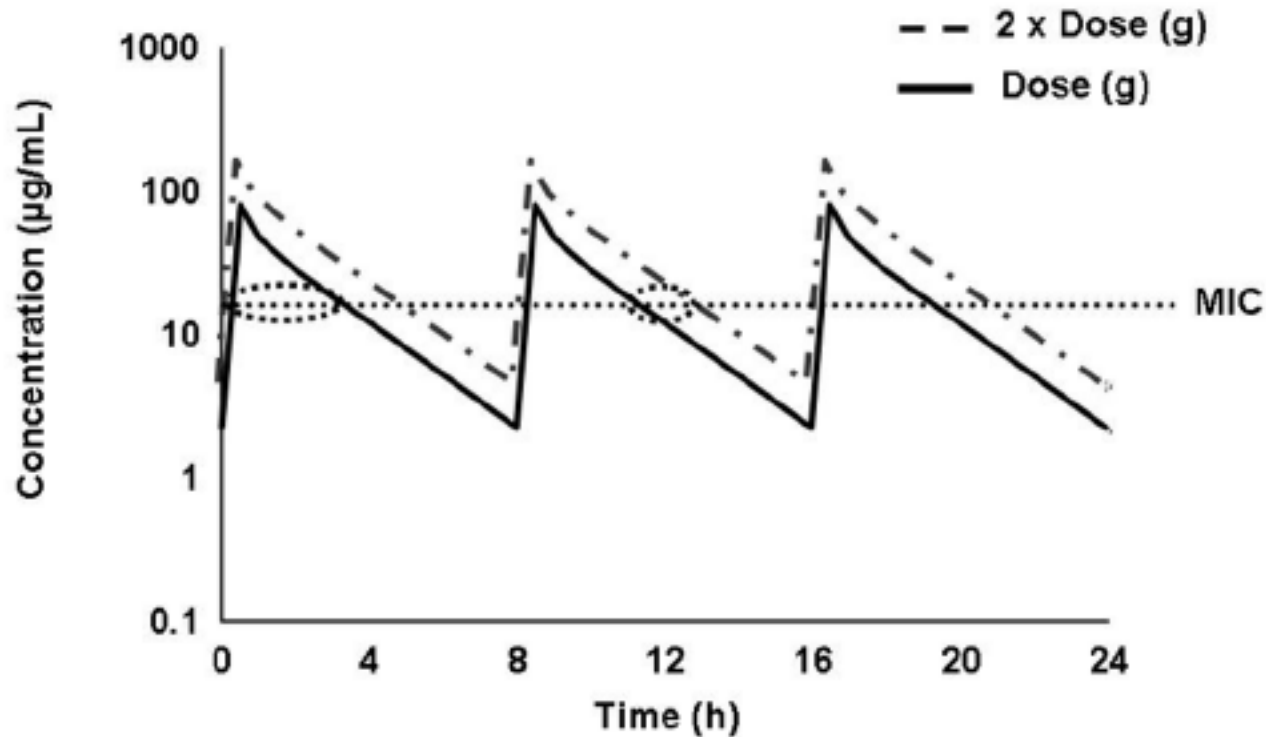
Figure 2. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antibiotics on a concentration vs. time curve. *AUC*, area under the curve; *MIC*, minimum inhibitory concentration.

■ Posologies adéquates !

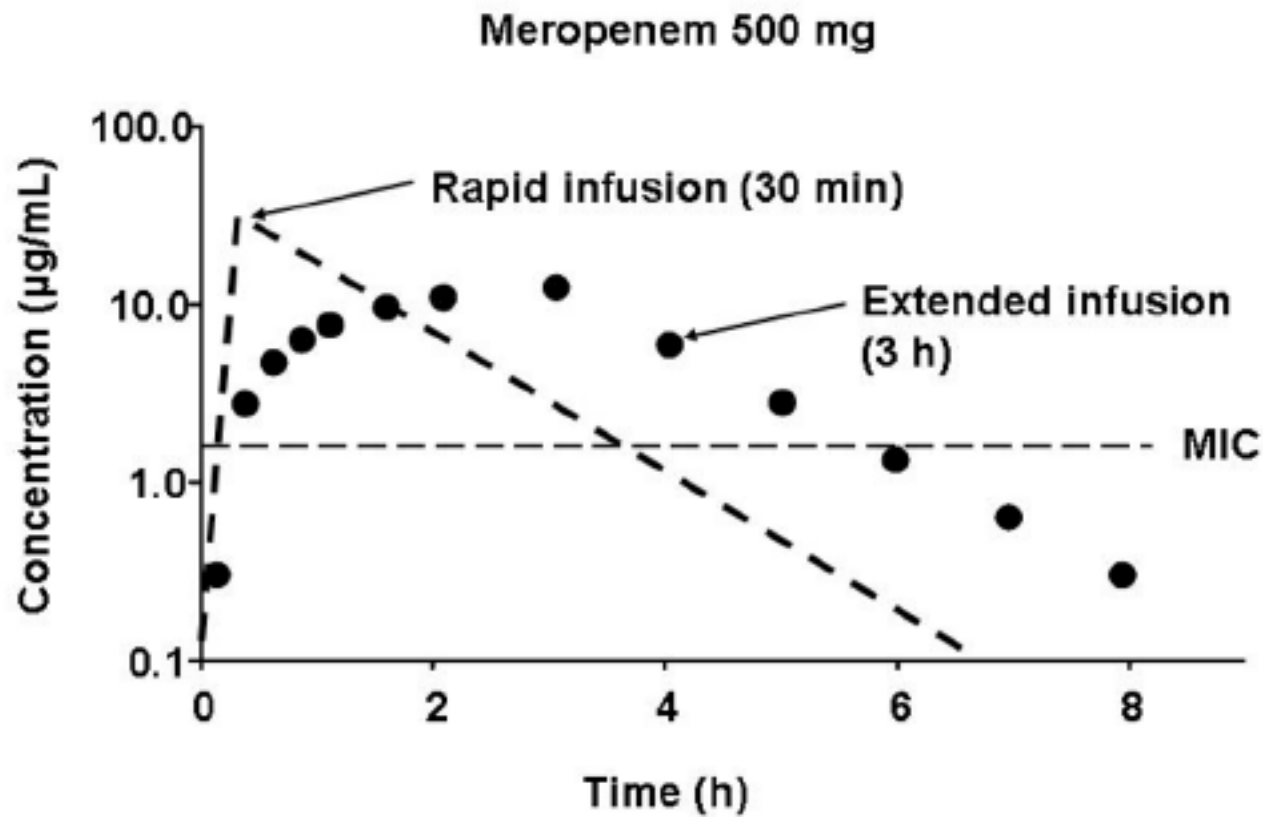
AB temps dépendant:

- *Bactéricidie f° temps au-dessus de la CMI/j* (> 50%)
- Importance du nombre d'administrations journalières (ou AB à longue durée d'action: p.ex: ceftriaxone)
- β -lactams, vancomycine, lincosamides





Dose escalation as a strategy to improve antibiotic efficacy. Dose escalation either by administering higher doses or administering a dose more frequently achieves only small increments in efficacy because there is little increase in the time during which the drug concentration is above the minimum inhibitory concentration (MIC).



Benefits of extended infusion. An extended infusion time for a carbapenem increases the time the drug concentration is above the minimum inhibitory concentration (MIC) compared with a shorter infusion time and overcomes the instability of carbapenems at room temperature [18].

Time above MIC (as percent of dosing interval) required for efficacy of beta-lactams

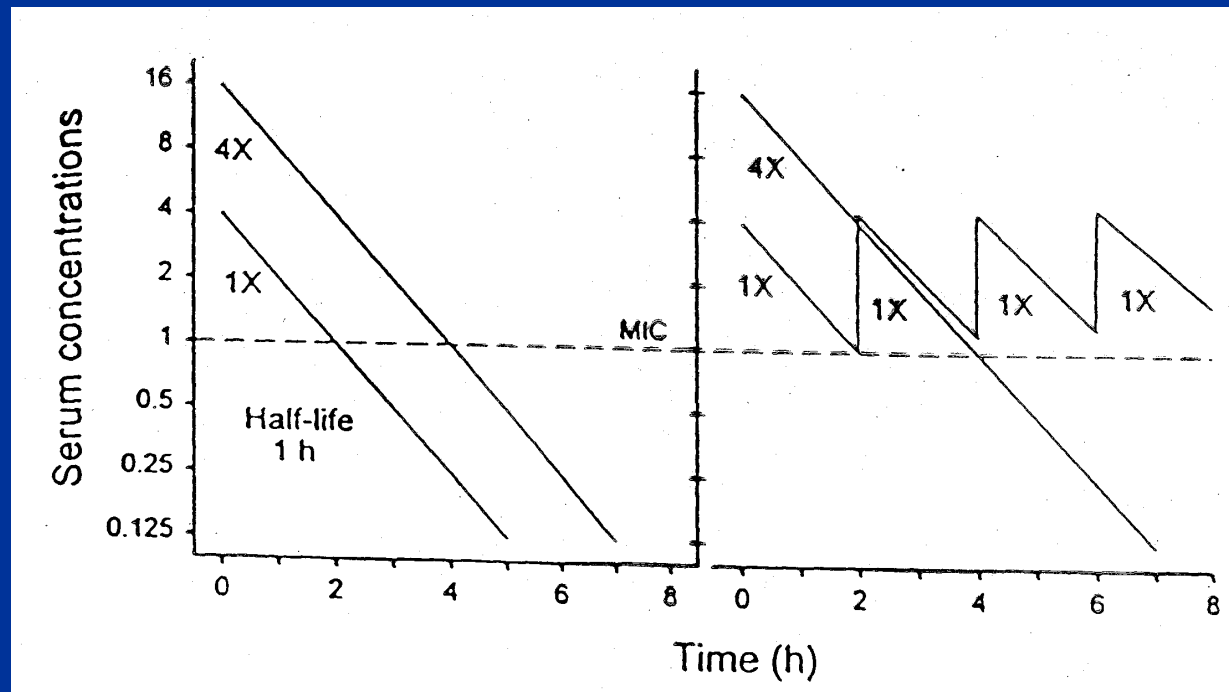
Drug	Bacteriostatic effect (%)	Near maximum bactericidal effect (%)
Cephalosporins	40 - 50	60 - 70
Penicillins	30 - 40	50 - 60
Carbapenems	20 - 30	30 - 40

These differences reflect the variation in rate of killing, which is fastest with the carbapenems and slowest with the cephalosporins

■ Posologies adéquates !

AB concentration dépendant:

- *Bactéricidie^o pic sérique* (Pic > 8-10x CMI)
- Une dose la plus élevée possible
- Aminosides, quinolones, imidazoles



PK/PD Targets

- ❖ Beta-lactams : $T > MIC$ 40-70%
- ❖ Aminoglycosides : $C_{max}:MIC \geq 10$
- ❖ Fluoroquinolones : $AUC:MIC \geq 125$

Et enfin...

Principes généraux à ne pas oublier

- La présence de fièvre seule n'est pas une indication suffisante pour instaurer une ABth
- Des prélèvements microbiologiques doivent être prélevés avant ABth
- Le spectre doit être aussi étroit que possible
- Les raisons de l'ABth doivent être documentées
- L'ABth doit être surveillée et ré-évaluée
- La prophylaxie AB doit être très courte

Mais aussi ne pas négliger la prévention...

- Lavage des mains
- Précautions adaptées pour les patients avec des germes multi-R
- Nutrition entérale précoce
- Utiliser la prévention des ulcères de stress dans les bonnes indications
- Position semi-assise
- Eviter la sédation excessive des patients
- Usage limité des sondes naso-gastriques
- Retrait précoce des cathéters

Geeze Mom, I just washed 'em yesterday.

