Problèmes thérapeutiques posés par les carbapénèmases

Jean-Luc Mainardi

Unité Mobile de Microbiologie Clinique,
Service de Microbiologie
Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP
Université Paris Descartes

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes

- 2 grands types qui impliquent la production de β-lactamases

  1**) Production d'une céphalosporinase ou d'une BLSE associée à une imperméabilité de la paroi** (modifications qualitatives ou quantitatives des porines)

  - Résistance réversible car instable

  2) **Production de carbapénèmases**

  - Touche toutes les β-lactamines

  - Entérobactéries, *P. aeruginosa* et *A. baumanii*

  - Stable

  - Bactérie multi-résistante

Les différentes classes de carbapénèmases: généralités

- Appartiennent à trois des classes connues de bêta-lactamases (classe **A**, **B**, **D** de la classification d'Ambler)
- Les plus importantes sont actuellement: les carbapénèmases de type **KPC**, IMP/VIM**, NDM-1** et **OXA-48**.
- Les carbapénémases de classe A : activité qui est totalement ou partiellement inhibée *in vitro* par l'acide clavulanique et le tazobactam
- Autres types de carbapénémases : non inhibées par ces inhibiteurs classiques de bêta-lactamases

Les différentes carbapénèmases (1)

- Les classes A
  - Inhibée par l'acide clavulanique et l'acide boronique
  - Elles hydrolysent, à divers degrés, toutes les bêta-lactamines sauf céphamycines et ceftazidime
  - Leurs gènes sont chromosomiques ou plasmidiques
  - NmcA, Sme-1, Sme-2/Sme-3, IMI-1/IMI-2, ou SFC-1, GES (*K. pneumoniae* et *E. coli*) GES-4, GES-5 et GES-6
  - **KPC** +++: les plus menaçantes

KPC

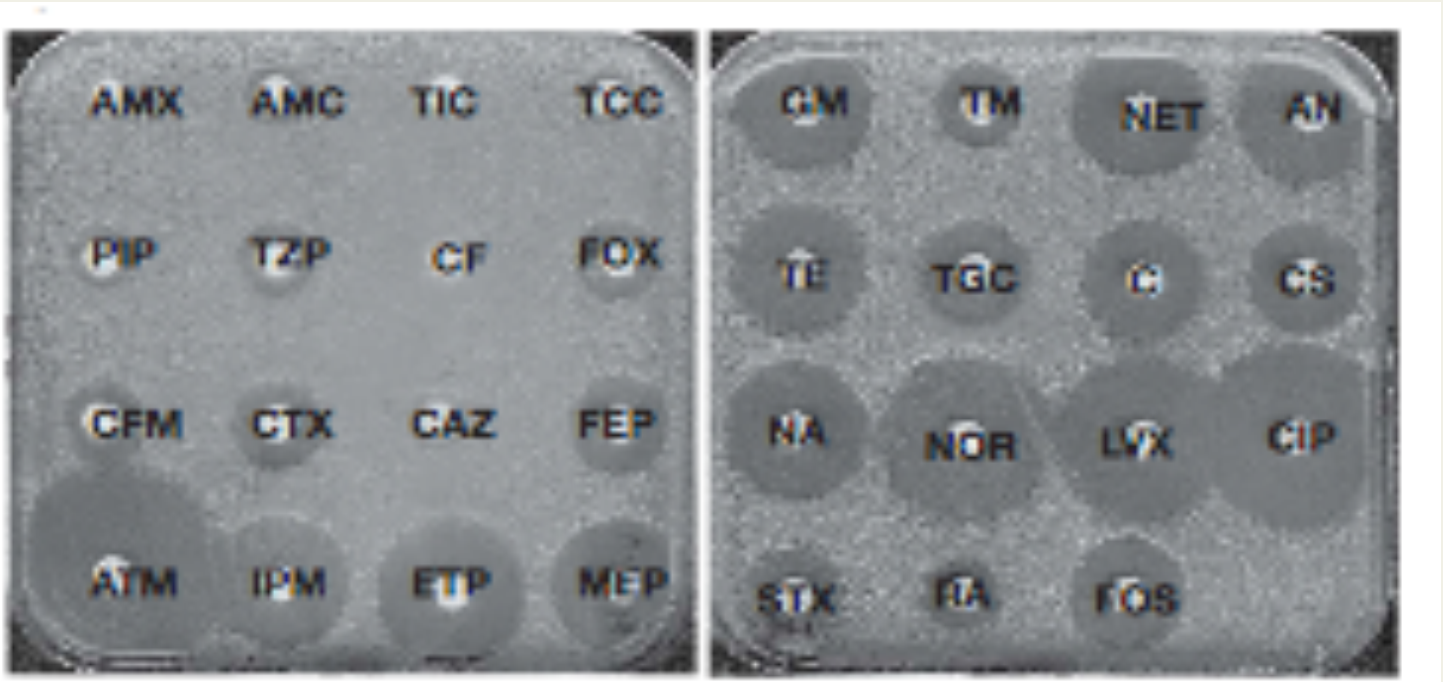
Nordmann et Carrer; Arch pédiatrie 2010

- Souvent associée à une BLSE et une imperméabilité
- Portée par des plasmides et des transposons
- Diffusion et multi-résistante

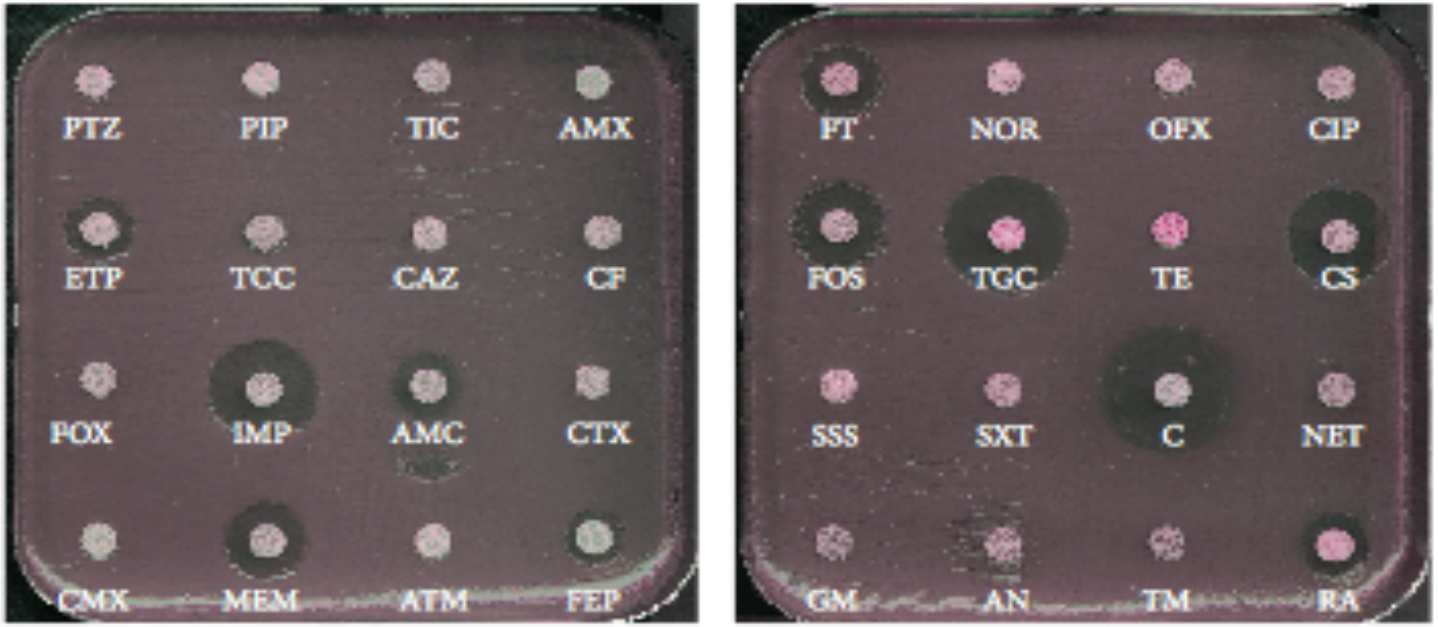
Les différentes carbapénèmases (2)

- **Les classes B**: métallo-β-lactamases
  - IMP, VIM (VIM-2), GIM-1, KHM-1, **NDM-1**
  - Hydrolysent toutes les β-lactamines sauf l'azthréonam
  - Pas inhibées par l'acide clavulanique, ni le tazobactam
  - Ion Zinc dans le site active: inhibition par les chélateurs de cations comme l'EDTA
  - Niveau variable de résistance aux carbapénèmes
  - Les gènes sont souvent plasmidiques et associés au sein d'intégrons et de transposons
  - structures qui assurent la mobilité de ces gènes et la multi-résistance aux antibiotiques

VIM-1



NDM-1



Nordmann et Carrer; Arch pédiatrie 2010; Dortet *et al*., BioMed Research International; 2014

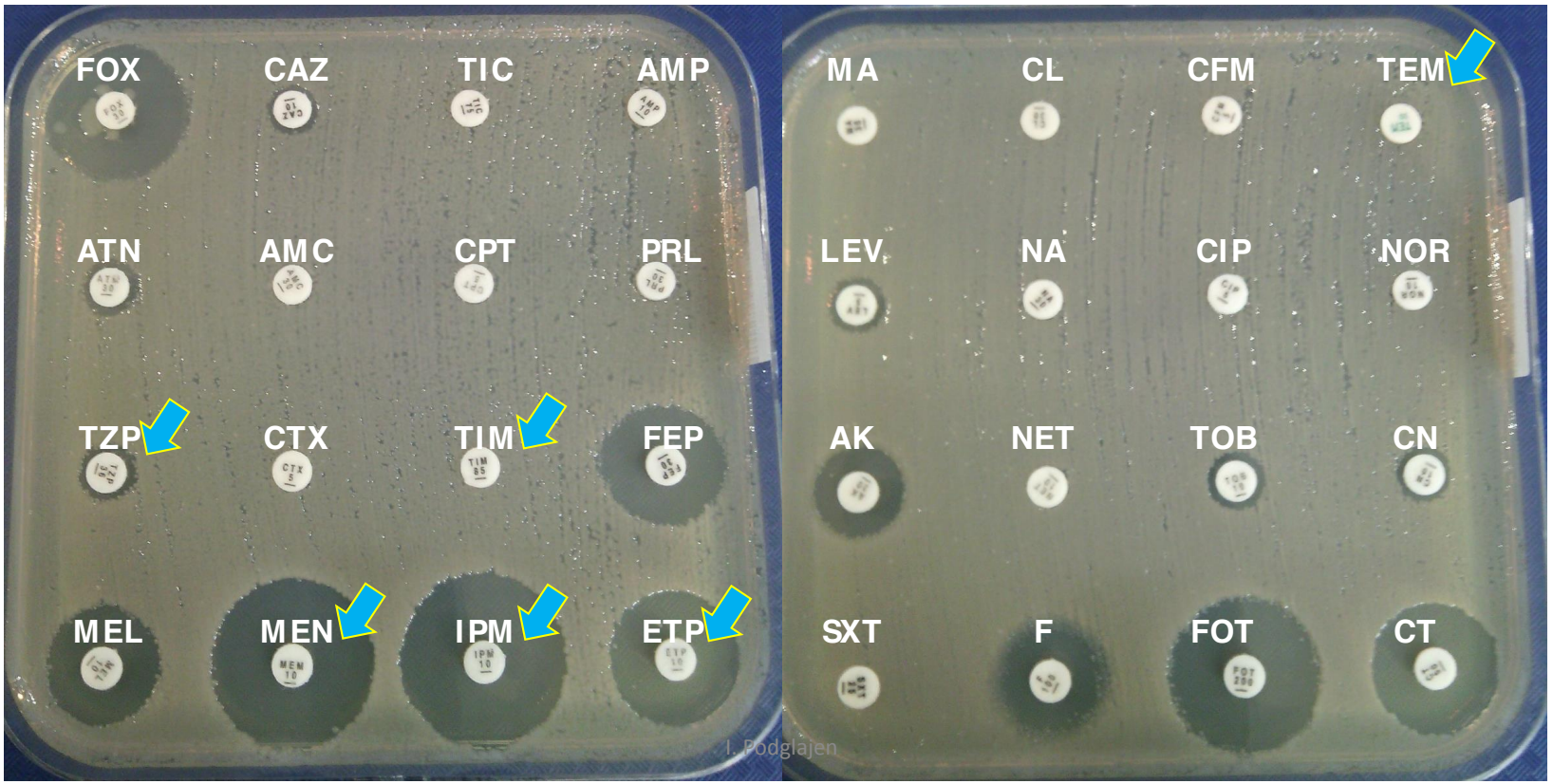
Les différentes carbapénèmases (3)

- **Les classes D**:
  - Classe D: **OXA-48**, OXA-163, OXA-181 entérobactéries; **OXA-23** chez *A. baumanii*
  - Initialement décrite chez *K. pneumoniae*
  - Hydrolyse forte des carbapénèmes
  - Pas ou peu d'hydrolyse des céphalosporines de 3ème génération mais souvent associée à des BLSE
  - Pas inhibée par l'acide clavulanique
  - Le réservoir naturel: *Shewanella* sp.
  - Le gène d'OXA-48 est localisé au sein d'un transposon comportant deux séquences d'insertion identiques assurant mobilité et expression.

OXA 48

Patient rapatrié d'Egypte ;
Rapidec Carba NP et Xpert Carba-R positifs

2. *K. pneumoniae* : BLSE + OXA-48



Diapositive I. Podglajen, HEGP

Résumé des phénotypes et des CMI

Phénotypes de résistance aux bêta-lactamines chez les entérobactéries liés à l'expression de carbapénèmases.

	AMX	AMC	PIP/TZB	CTX	CAZ	IMP	ERT	AZT
KPC	R	I	R	R	R	S/I/R	I/R	R
IMP/VIM/NDM	R	R	S/I	R	I/R	S/I/R	I/R	S
OXA-48	R	R	R	S	I/S	I/S	I/S	S

Tableau II
Variabilité des CMIs aux carbapénèmes des souches cliniques d'entérobactéries exprimant une carbapénèmase.

	CMI (mg/L)		
	Imipénème	Méropénème	Ertapénème
Entérobactéries KPC	0,5 ; >64	1 ; 64	0,5 ; >64
Entérobactéries MBL	0,5 ; >64	0,25 ; >64	0,5 ; >32
Entérobactéries OXA-48	1 ; >64	0,5 ; 64	4 ; >64

Nordmann et Carrer; Arch pédiatrie 2010

Problématique du traitement des carbapénèmases

- Soit des séries rétrospectives souvent avec un faible nombre de patient
- Soit des cas cliniques
- Essentiellement sur les KPC
- Hétérogénité +++ des patients (sévérité), du type d'infection, du type de carbapénèmases,…
- Mortalité de 40 à 50%
- Études comparatives en cours: carbapénème + colistine vs colistine
- Repose essentiellement sur la sensibilité *in vitro*

Sensibilité *in vitro* (1)

Entérobactéries NDM-1- CMI moyenne

	K. pneumoniae (n = 17)	*E. coli* (n = 5)
IPM	57	51
IPM + EDTA	0.5	0.5
MEM	28	27
ETP	>16	>16
ATM	51	>64
CTX	241	>256
CAZ	245	>256
CPR	>64	>64
TZP	>64	>64

	K. pneumoniae (n = 17)	*E. coli* (n = 5)
Cipro	7	>8
GEN	30	>32
TOB	31	>32
AMK	61	>64
MIN	15	18
TIG	(1.7)	0.4
COL	1.2	0.7
FOS	(36)	≤2

Kumarasamy *et al.*, *Lancet ID* 2010; **10:** 597

Sensibilité *in vitro* (2)

K. pneumoniae OXA-48- CMI moyenne

	Outbreak strain (n = 11)	Other (n = 4)
Imipenem	21	50
IPM + EDTA	7	9
Meropenem	9	18
Ertapenem	11	10
Aztreonam	0.4	64
Cefotaxime	2.9	>256
CTX + clav	2.4	17
Ceftazidime	0.7	120
CAZ + clav	0.5	9.7
Cefpirome	5.1	>64
Pip/tazo	>64	>64

	Outbreak strain (n = 11)	Other (n = 4)
Cipro	4.2	7
Gentamicin	0.6	8.7
Tobramycin	0.9	22
Amikacin	2	6.5
Minocycline	10.3	13.5
Tigecycline	1	(1.2)
Colistin	0.7	0.9

Livermore Health Protection Agency

Colistine

- Molécule la plus fréquemment active *in vitro*
- Molécule la plus utilisée dans le traitement des carbapénèmases
- Mais mortalité de 50% sous traitement par colistine a été rapportée
- Forte posologie: 9 millions (avec dose de charge) répartie en 1 ou 2 doses
- Mais apparition de résistance

  - Tangden & Gisle 2015. J J Intern Med

Revue de 15 études rapportant des infections à Kp KPC

TTT	Nb.	Succès clinique (%)
Polymyxines (en association)	11	73
Polymyxines (seules)	7	14

Hirsch et al. J Antimicrob Chemother 2010, 65:1119-25.

High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality

A. Capone[1], M. Giannella[1], D. Fortini[2], A. Giordano[3], M. Meledandri[4], M. Ballardini[4], M. Venditti[5], E. Bordi[6], D. Capozzi[7], M. P. Balice[8], A. Tarasi[9], G. Parisi[10], A. Lappa[10], A. Carattoli[2], N. Petrosillo[1] and on behalf of the SEERBIO-GRAB network[†]

-97 souches de *K. pneumoniae* (89 KPC)
-36 % de résistance à la colistine
-20 % de résistance à la tigécycline
- Mortalité plus importante si résistance à la colistine

Clin. Microbiol. Infect 2013

Fosfomycine

- Synergie *in vitro* entre la fosfomycine et la colistine sur des souches NDM1
  - Bercot *el al*. J Antimicrob Chemother 2011

- Utilisé en association avec la colistine ou la tigécycline

- Traitement des infections urinaires pour la forme orale

Tigécycline

- Pas de diffusion urinaire
- Index thérapeutique étroit (concentration plasmatique faible (0,6-0,9 mg/L) [EUCAST : ≤1 mg/L]
- Synergie avec la rifampicine mais pas d'étude clinique
- Apparition de souches résistantes sous traitement en particulier dans l'indication urinaire (KPC)
- Réflexion sur la posologie: 100 mg X 2 par jour après dose de charge de 200 mg/J

- Van Duin *et al* Clin Microbiol Infect 2014; De Pascale *et* al Crit Care 2014.

Les aminosides

- Peuvent rester actifs sur KPC et OXA-48; pas sur NDM1
- Utilisés seuls ou en association
- Meilleur évolution si utilisation de la gentamicine (avec la tigécycline) sur des souches résistantes à la colistine
- Bonne indicaion en cas d'infection urinaire

- Gonzalez-Padilla et al. J Antimicrob Chemother 2015.

Les carbapénèmes

- Peuvent garder une activité résiduelle
- Etudiées dans les modèles animaux:
  - Doripénème: efficace sur NDM1 dans un modèle de cuisse de souris
    - Wiskirchen *et a*l AAC 2013
  - Mais carbapénèmes inférieures à la ceftazidime sur OXA-48 (péritonite et infection de cuisse de souris)
    - Wiskirchen *et al* AAC 2014; Mimoz *et al* AAC 2012
- **Valeur de CMI ≤ 8 mg/L.**
  - Gonzalez-Padilla *et al*. J Antimicrob Chemother 2015.

TABLE 5 Results of carbapenem monotherapy in 50 CPE-infected patients from 15 studies[a]

MIC of carbapenem (μg/ml)	No. of patients	No. of successes	No. of failures	% Failure
≤1	17	12	5	29.4
2	12	9	3	25.0
4	7	5	2	28.6
8	6	4	2	33.3
Subtotal	42	30	12	28.6[b]
>8	8	2	6	75.0[b]
Total	50	32	18	36

[b] $P = 0.02$, odds ratio = 7.5, and 95% confidence interval = 1.32 to 42.52.

TABLE 4 Outcomes of 79 patients with CP-Kp bloodstream infections treated with carbapenem combinations stratified by carbapenem MIC

Carbapenem MIC (μg/ml)	Result for carbapenem combination with: *In vitro* active agent(s) No. of patients who survived/died	*In vitro* active agent(s) Mortality, %	*In vitro* inactive agent(s) No. of patients who survived/died	*In vitro* inactive agent(s) Mortality, %
≤8	25/6	19.3	5/7	58.3
>8	20/11	35.5	4/2	33.3

Diapositive: P. Tattevin & V. Cattoir

Tzouvelekis et al. Clin Mirobiol Rev 2012, 25:682-707.
Daikos et al. Antimicrob Agents Chemother 2014, 58:2322-8.

Carbapénémases: monothérapies vs associations?

Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: Systematic Evaluation of the Available Evidence

Matthew E. Falagas,[a,b,c] Panagiota Lourida,[a] Panagiotis Poulikakos,[a,b] Petros I. Rafailidis,[a] Giannoula S. Tansarli[a]

Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Marousi, Athens, Greece[a]; Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Mitera Hospital, Hygeia Group, Athens, Greece[b]; Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA[c]

We sought to evaluate the effectiveness of the antibiotic treatment administered for infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. The PubMed and Scopus databases were systematically searched. Articles reporting the clinical outcomes of patients infected with carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* according to the antibiotic treatment administered were eligible. Twenty nonrandomized studies comprising 692 patients who received definitive treatment were included. Almost all studies reported on *Klebsiella* spp. In 8 studies, the majority of infections were bacteremia, while pneumonia and urinary tract infections were the most common infections in 12 studies. In 10 studies, the majority of patients were critically ill. There are methodological issues, including clinical heterogeneity, that preclude the synthesis of the available evidence using statistical analyses, including meta-analysis. From the descriptive point of view, among patients who received combination treatment, mortality was up to 50% for the tigecycline-gentamicin combination, up to 64% for tigecycline-colistin, and up to 67% for carbapenem-colistin. Among the monotherapy-treated patients, mortality was up to 57% for colistin and up to 80% for tigecycline. Certain regimens were administered to a small number of patients in certain studies. Three studies reporting on 194 critically ill patients with bacteremia showed individually significantly lower mortality in the combination arm than in the monotherapy arm. In the other studies, no significant difference in mortality was recorded between the compared groups. Combination antibiotic treatment may be considered the optimal option for severely ill patients with severe infections. However, well-designed randomized studies of specific patient populations are needed to further clarify this issue.

Falagas, AAC 2014

KPC: Bénéfice associations vs monothérapies?

Etude multicentrique (3) italienne, rétrospective (01/01/10-30/06/11)
125 **bactériémies nosocomiales** à *K. pneumoniae* KPC, impact de l'AB définitive
Critère principal d'évaluation: mortalité ≤J30

-Mortalité: **41,6%**

	Souches S	Doses habituellement utilisées
Colistine	88%	Dose de charge puis 6-9M/j
Tigécycline	91,2%	Dose de charge puis 50-100 mgx2/j
Gentamicine	94,4%	4-5 mg/kg/j
Méropénème	0,8% (1 souche)*	

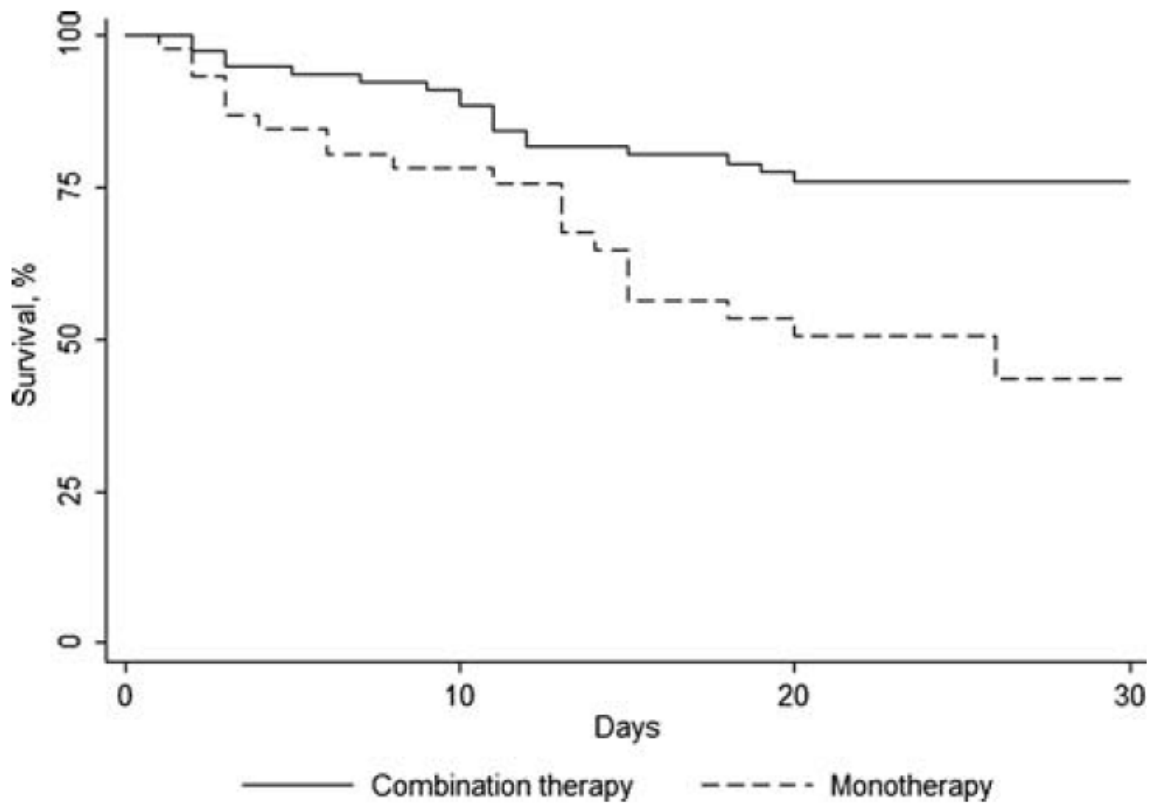
*Selon les recommandations du CLSI (S ≤ 1 µg/ml)
Selon recommandations EUCAST (S ≤ 2 µg/ml): 14 (11,2%) S

- Durée médiane traitement 16j [7-28]

Diapositive Agnès Lefort

Tumbarello, Clin Infect Dis 2012

KPC: Bénéfice associations vs monothérapies?



Association

Monothérapie

Figure 2. Kaplan-Meier curves showing the impact of combination therapy (solid line) versus monotherapy (dotted line) on 30-day mortality of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–producing *K. pneumoniae* isolate bloodstream infections ($P = .002$).

Tumbarello, Clin Infect Dis 2012

KPC: Bénéfice associations vs monothérapies?

Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Mortality in Patients With Bloodstream Infection Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*

Variable	*P* Value	OR (95% CI)
Presentation with septic shock	.008	7.17 (1.65–31.03)
Inadequate initial antimicrobial treatment	.003	4.17 (1.61–10.76)
High APACHE III score	<.001	1.04 (1.02–1.07)
Postantibiogram therapy with tigecycline + colistin + meropenem	.01	0.11 (.02–.69)

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Tumbarello, Clin Infect Dis 2012

KPC: Bénéfice associations vs monothérapies?

Table 4. Outcomes of the 36 Bloodstream Infections Treated With Combination Therapy Including Meropenem Stratified by Meropenem Minimum Inhibitory Concentration

		No. (%)	
Meropenem MIC (mg/L)	Total	Nonsurvivors	Survivors
1	1	0	1 (100)
2	4	0	4 (100)
4	10	2 (20)	8 (80)
8	4	1 (25)	3 (75)
≥16	17	6 (35.2)	11 (64.7)
Total	36	9 (25)	27 (75)

Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

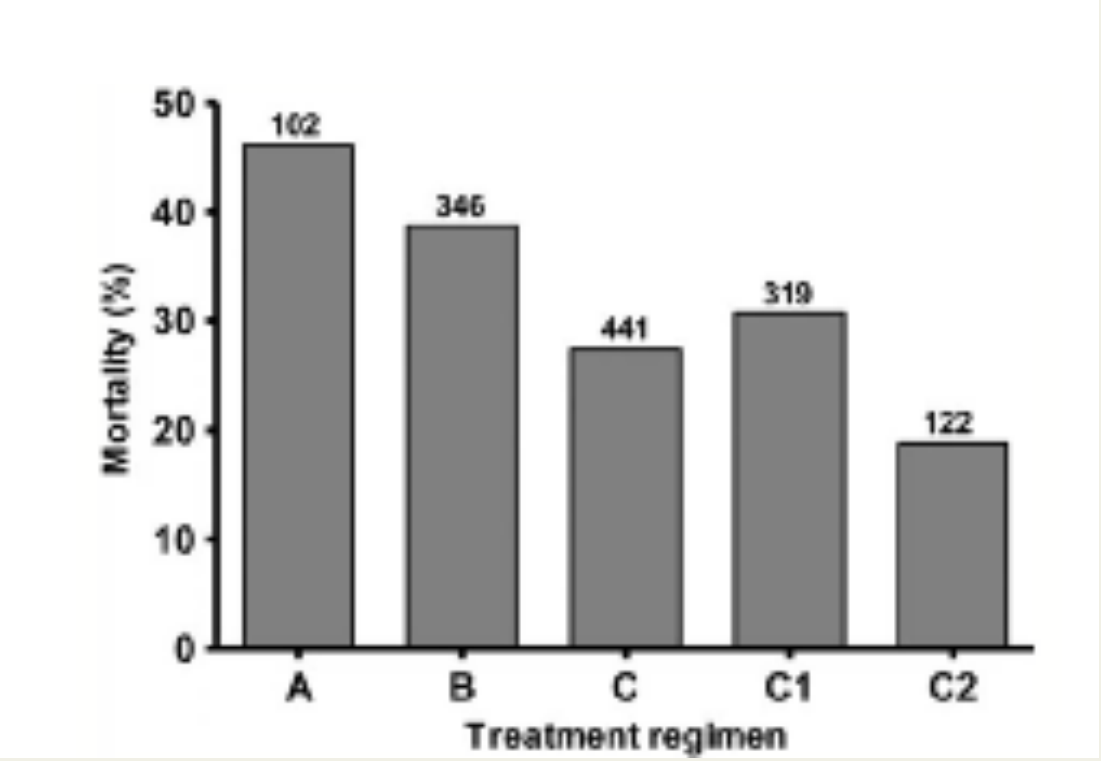
Diapositive Agnès Lefort

Survie cohorte entière: 59,4%

Bénéfice du méropénème même si CMI élevée?

Tumbarello, Clin Infect Dis 2012

Associations d'antibiotiques



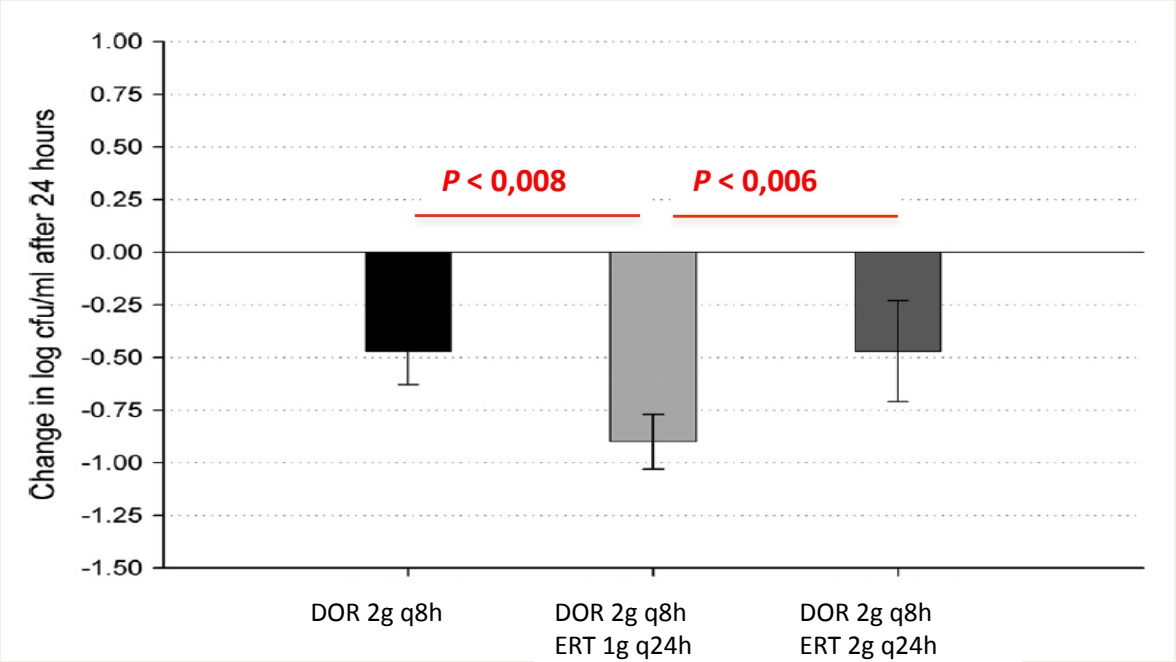
A: inapproprié
B: Monothérapie
C: Associations; p 0.001 vs B
C1: Associations sans carbapénème; p 0.034 vs B
C2: Associations avec carbapénèmes; ; p < 0.0001 vs B

Tzouvelekis *et al* CMI 2014

Associations de carbapénèmes

Association d'ertapénème et de doripénème ou de méropénème: modèle de pneumonie chez la souris et 4 cas rapportés en clinique

Modèle murin (cuisse)



Wiskirchen et al. AAC 2014; Giamarellou et al. AAC 2013; Ceccarelli et al. AAC 2013

Ceftazidime-avibactam et carbapénèmases

	β-lactamase inhibitor IC_{50} (nM)		
	Avibactam	Clavulanic acid	Tazobactam
Class A			
KPC-2	38	6,500	80,000
KPC-2	37.5 ± 2.6	6,500 ± 400	9,200 ± 4,100
KPC-2	170	>100,000	50,000

	β-lactamase enzyme[a]	MIC		MIC reduction (fold)
		Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam[b]	
	OXA-48	4	≤0.008	≥512
Carbapenemases	KPC-2	64	0.25	256
	KPC-2, TEM-1	128	0.5	256
	KPC-3	64	2	32
	GES-3	128	0.25	512
	GES-4	128	1	128
Metallo-β-lactamases	NMC-A	0.25	≤0.015	≥16
	PER-1	>64	4	>16
	VEB-1	2	0.5	4
	IMP-1	256	64	4
	NDM	>256	>256	>1
	VIM-1	>512	512	>1
Acinetobacter baumannii				
OXA carbapenemase-producing		128	8	

Zahnel *et al.*, Drugs 2013

Témocilline et carbapénèmases

Major β-lactamase[a]	Number (%) of isolates with MIC (mg/L)							
	≤1	2	4	8[b]	16	32[c]	64	≥128
All isolates								
KPC (*n*=669)	6 (1)	14 (2)	91 (14)	229 (34)	200 (30)	88 (13)	32 (5)	9 (1)
OXA-48 (*n*=108)	—	—	—	—	—	4 (4)	6 (5)	98 (91)
VIM (*n*=138)	—	—	—	—	1 (1)	3 (2)	3 (2)	131 (95)
IMP (*n*=1)	—	—	—	—	1 (100)	—	—	—
NDM (*n*=113)	—	—	—	—	5 (4)	18 (16)	36 (32)	54 (48)

Woodford *et al* JAC 2014

- Pas d'activité sur OX48, ni métallo bêta-lactamases
- Activité > 90% pour les KPC

Conclusion

- Traitement: complexe
- Traitement optimal : inconnu !!!
- Plutôt des associations que des monothérapies dans les formes sévères
- Intérêt des nouvelles molécules: ceftazidime-avibactam, témocilline
- Prochaines nouvelles molécules ?
  - Plazomicine: aminoside
  - Inhibiteurs de carbapénèmases: MK-7655, boronate

Références

- Falagas *et al*. AAC 2014:
- Tzouvelekis *et al*. Clin. Microb. Infect 2014
- Pitout *et al*. AAC 2015
- Karaiskos & Giamarellou. Expert Opin Pharmacother 2015