



CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES

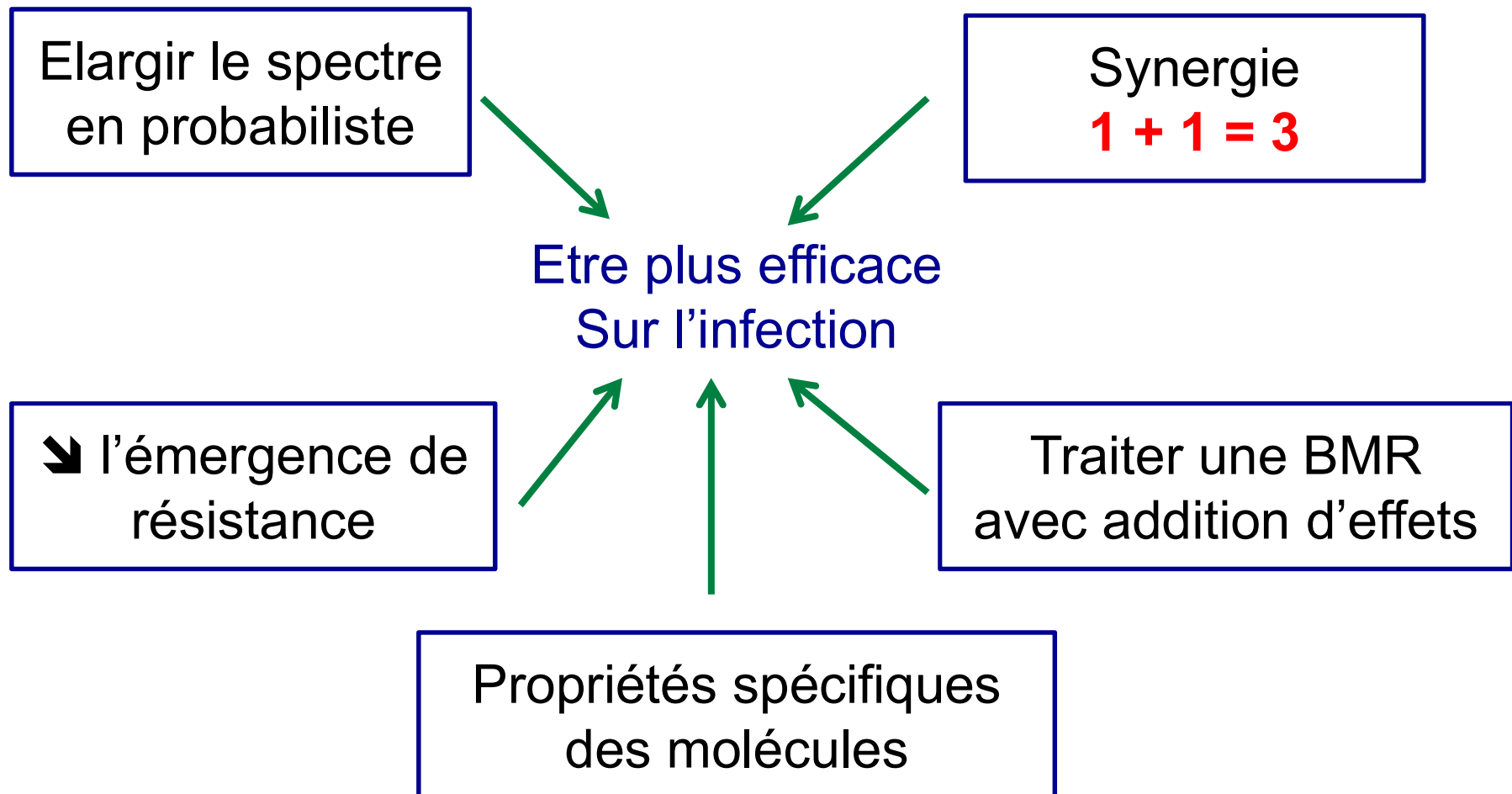
Intérêt des associations dans les infections à Gram négatif
(*P.aeruginosa*, BMR, BHR)

JP Bedos, Réanimation, Hôpital Mignot, CH Versailles

DESC Maladies Infectieuses 2017

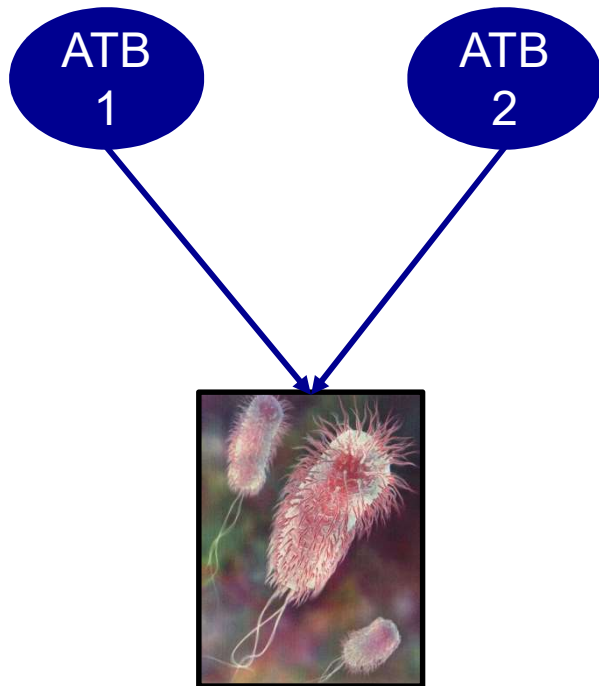
Intérêt des associations ?

Arguments allégués

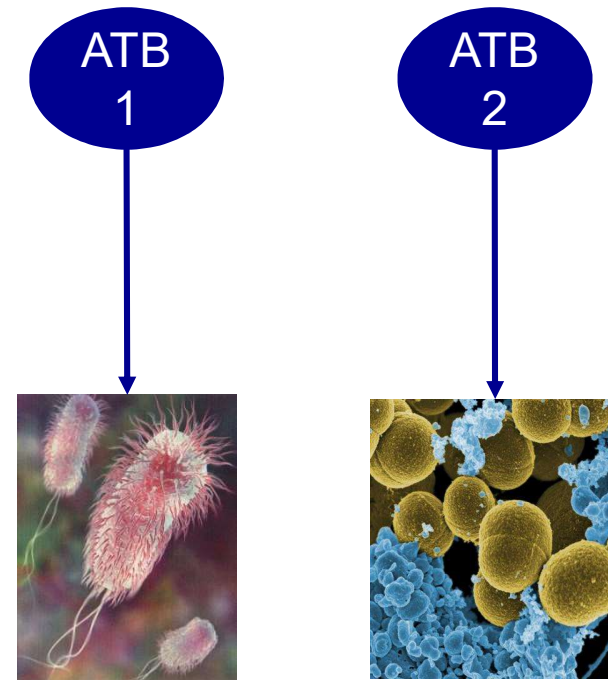


De quoi parle t-on?

Bithérapie



Association de monothérapie



Elargissement du spectre

Pb de l'ATB probabiliste des infections graves

- Le risque est plus à l'échec plus qu'à la toxicité
- **Peur de « l'inadéquation » thérapeutique en monothérapie**
- Le risque est maximal en début de traitement
 - inoculum potentiellement élevé
 - Bactérie (s) et à fortiori CMI inconnus
 - Pk souvent modifiée → incertitudes sur la « diffusion » tissulaire
 - Antibiotique C dépendant , à bactéricidie rapide, peu sensible à l'effet inoculum + antibiotique T dépendant à bactéricidie plus lente

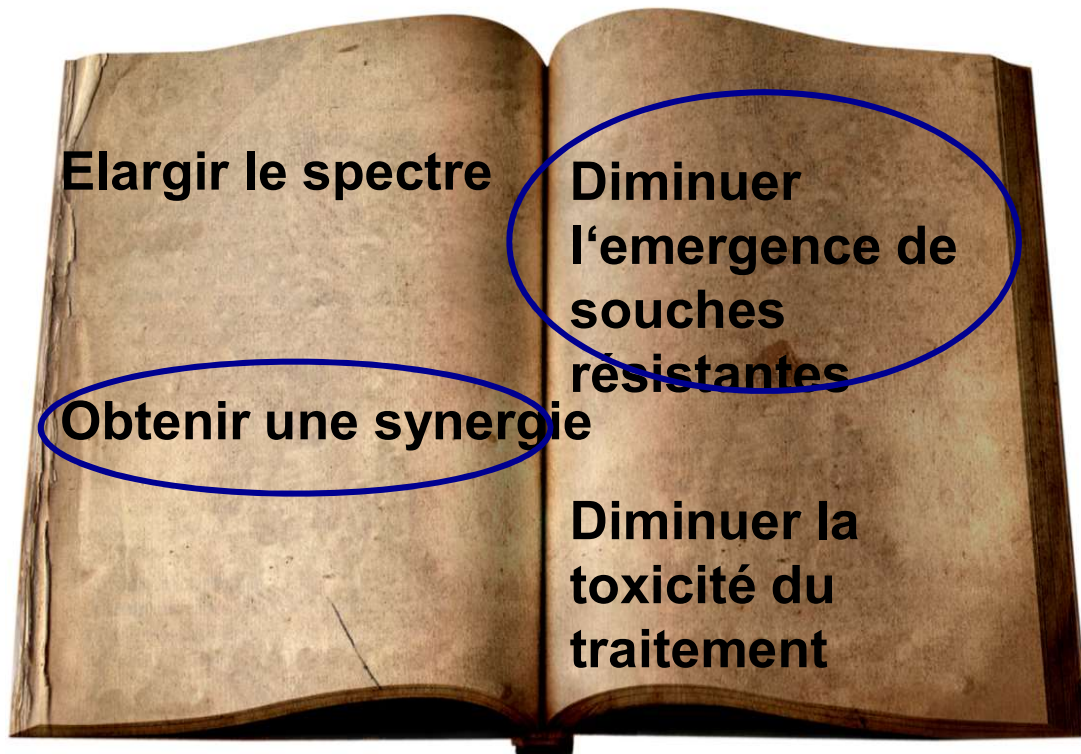
Élargissement du spectre

- Le classique « élargissement » : **toucher un nombre plus important d'espèces**
 - PAC : C3G + macrolide ou FQ
 - Infections mixtes avec anaérobies : C3G + métronidazole
 - BGN + crainte SARM : β -lactamine + anti-SARM
- Par analogie : **↗ probabilité d'obtenir un traitement adéquate sur une bactérie « à risque »**
 - « crainte » BLSE : β -lactamine (en dehors carbapénème) + AMK

Association de propriétés spécifiques de molécules différentes

	Diffusion tissulaire	Effet anti-toxine	Immuno-modulation
Anti Gram +	FQ Rifampicine Linézolide Fosfomycine Cotrimoxazole	Clindamycine FQ Rifampicine Linézolide	Macrolides Linézolide
Anti-Gram -	FQ Fosfomycine Cotrimoxazole	Colistine	Macrolides

Pourquoi associer ?



Quel niveau de preuve ?



Synergie ... So what ?

- Rechercher une synergie :
 - aucun sens si bactérie-S à une molécule rapidement bactéricide (ex: C3G et *E. coli*)
 - pourrait avoir un sens sur des bactéries moins « sensibles » comme *P. aeruginosa* ??...
- Pour les BGN, synergie *in vitro* n'est pas forcément associée à une synergie *in vivo*
- Pour les CG +, la seule synergie prouvée est celle obtenue entre un inhibiteur du PG et un aminoside (streptocoques, entérocoques+++)

Synergie....So what ?

- Une synergie *in vitro* ne l'est pas forcément *in vivo*
 - Inoculum différent ...
 - « fausses associations » si la Pk n' est pas comparable (diffusion +++ tissulaire)
 - conditions physico-chimiques locales (pH acide, hypoxie, débris cellulaires), corps étranger...

La synergie est-elle une réalité clinique ?

β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials

Paul, BMJ 2004

Does combination antimicrobial therapy reduce

Toutes concluent à l'absence d'intérêt de la bithérapie sur la guérison et la mortalité..?

MAIS Toutes avec de mauvaises modalités d'administration des aminosides

JAA 2011

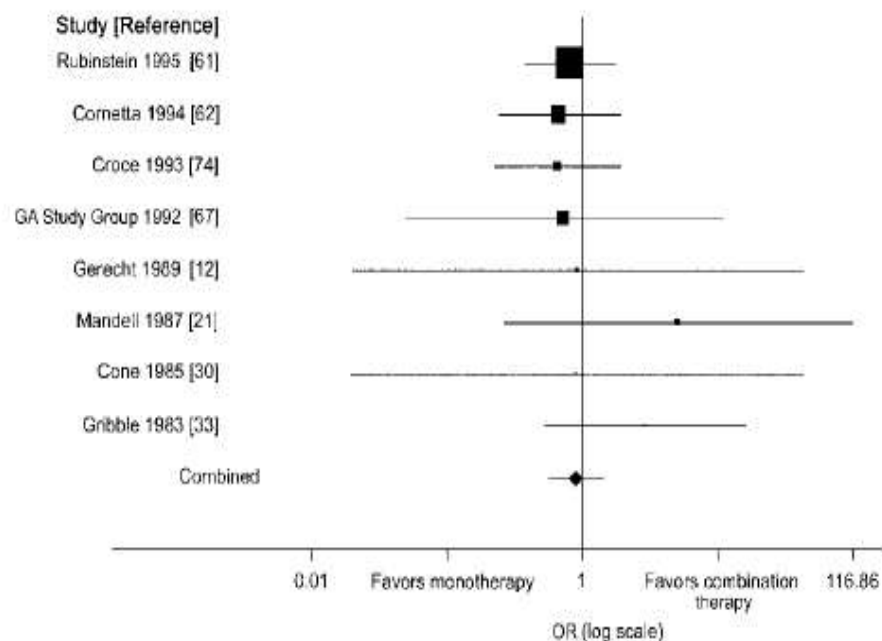
Beta l
**aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis
(Review)**



Paul, 2014

Effect of Aminoglycoside and β -Lactam Combination Therapy versus β -Lactam Monotherapy on the Emergence of Antimicrobial Resistance: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials

Ioannis A. Bliziotis,¹ George Samonis,³ Konstantinos Z. Vardakas,¹ Stavroula Chrysanthopoulou,¹ and Matthew E. Falagas^{1,2,4}



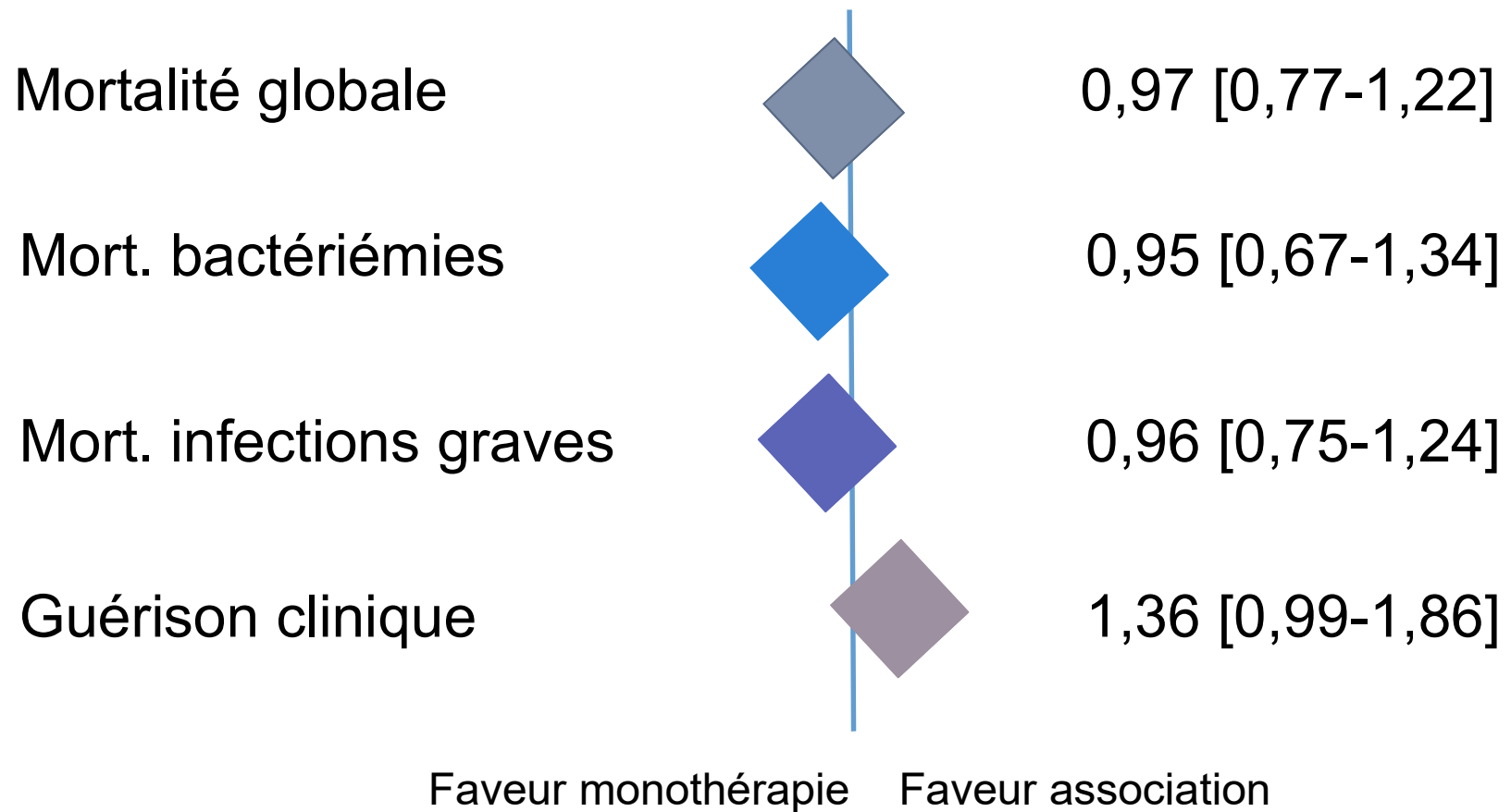
Emergence de résistance ?? = 0

Figure 1. Emergence of antimicrobial resistance in randomized controlled trials comparing β -lactam monotherapy with aminoglycoside/ β -lactam combination therapy. The size of each square denotes the proportion of information given by each trial. *Vertical line*, "no difference" point in emergence of antimicrobial resistance between the 2 regimens; *horizontal lines*, 95% CIs; *squares*, ORs; *diamond*, pooled OR for all studies. GA Study Group, German and Austrian Imipenem/Cilastin Study Group.

Et *Pseudomonas aeruginosa*... ?

β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: A meta-analysis

Méta-analyse BL+ (AG ou FQ) vs BL (1 721 pts inclus)



**Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis
(Review)**

PAUL M 2014



The subgroup of *Pseudomonas aeruginosa* infections was underpowered to examine effects.

- Mr R , 65 ans, BPCO post-tabagique
- SAU pour décompensation sévère de BPCO
- Pas de pneumonie évidente

Quelle antibiothérapie de 1^{ère} ligne ?

Combien de temps ?

Céfotaxime ou ceftriaxone

5 jours

- Amélioration initiale en pneumo
- J6 température 38° C
- J7 transfert réanimation
 - détresse respiratoire → IOT
 - pas de problème hémodynamique
 - température à 39° C
 - résultats expectoration dirigée faite en pneumo 10^6 *P. aeruginosa*



Antibiothérapie ?
Mono ou bithérapie ?

Résistance *P. aeruginosa*

Tableau 2.49 - *Pseudomonas aeruginosa* : évolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques.
 Table 2.49 - *Pseudomonas aeruginosa*: evolution of the susceptibility (%) to antibiotics (réseau ATB CCLIN Paris-Nord, 2002-2011)

Antibiotique / Antibiotic	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2013
N (nombre de souches)	N=12793	N=12169	N=9578	N=16570	N=11980	N=15276	N=14886	N=18075	N=16123	N=14225	N=17 426
Ticarilline	NR	62,9	65,2	63,4	60,6	66,7	61,6	55,6	57,1	NR	
Pipéracilline + tazobactam	NR	NR	NR	NR	NR	NR	85,9	83,3	84,7	81,6	81,3
Ceftazidime	83,6	82,8	84,3	83,0	82,8	84,1	87,3	87,2	90,1	87,5	86,2
Céfépime	NR	66,2	75,9	73,1	69,3	75,7	77,6	78,4	82,2	NR	
Imipénème	84,0	81,6	83,5	82,6	85,4	86,9	86,8	85,4	85,6	80,1	75,3
Ciprofloxacine	65,5	65,7	69,8	69,1	68,4	73,2	74,5	71,1	73,5	74,0	
Amikacine	82,4	84,5	87,4	85,1	85,4	84,6	87,9	88,2	90,7	87,8	

Plus de risques d'isoler un *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes qu'à pipéracilline/tazo ou à la ceftazidime

4. We suggest prescribing 2 antipseudomonal antibiotics from different classes for the empiric treatment of suspected VAP only in patients with any of the following: a risk factor for antimicrobial resistance (Table 2), patients in units where >10% of gram-negative isolates are resistant to an agent being considered for monotherapy, and patients in an ICU where local antimicrobial susceptibility rates are not available (weak recommendation, low-quality evidence).

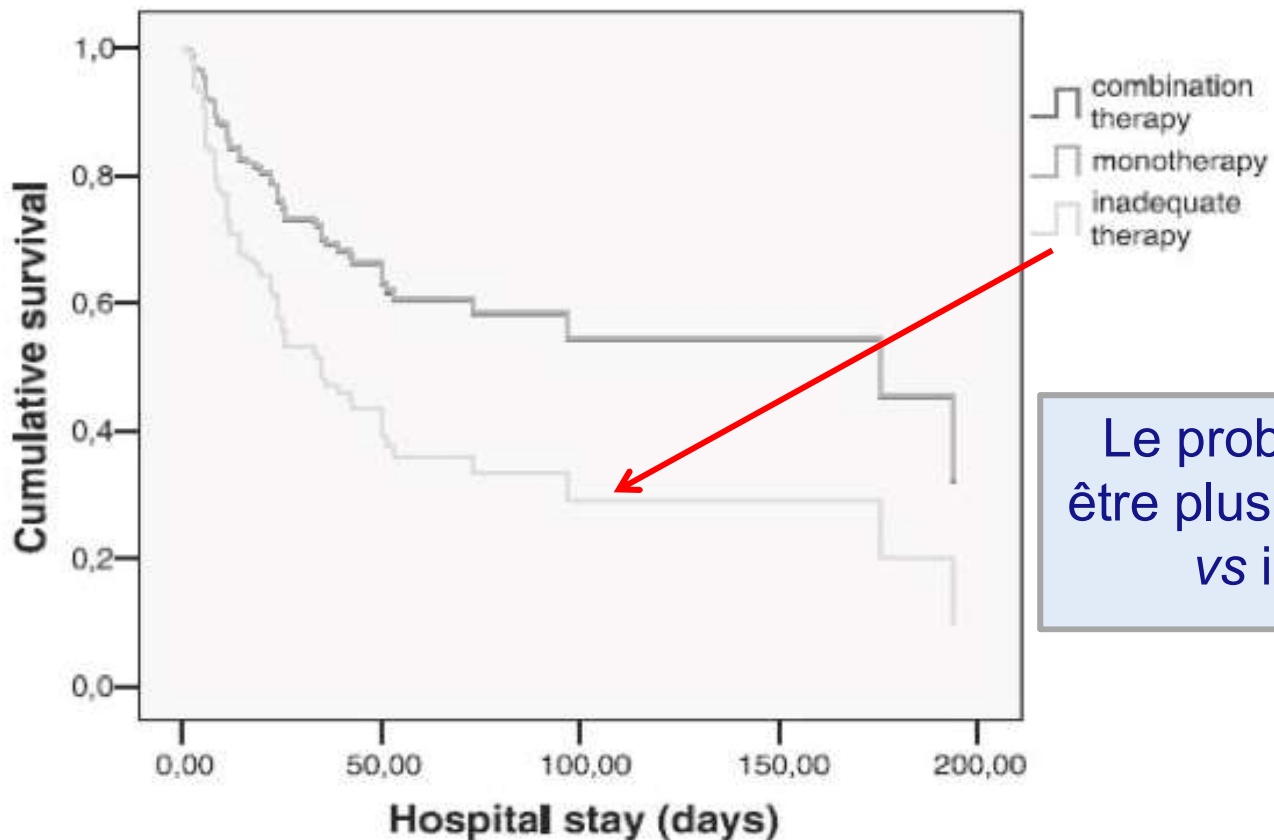
Quel niveau de preuve ?



Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia*

- Etude randomisée, 740 PAVM
Meropénème vs méropénème/ciprofloxacine
- Pas de différence
 - mortalité à 28 jours
 - durée séjour
 - réponse clinique et microbiologique
 - émergence de résistance
- Si *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, ou MDR (n 56)
 - adéquation traitement meilleure dans le groupe association
 - MAIS, pas de différence sur le pronostic

Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy*

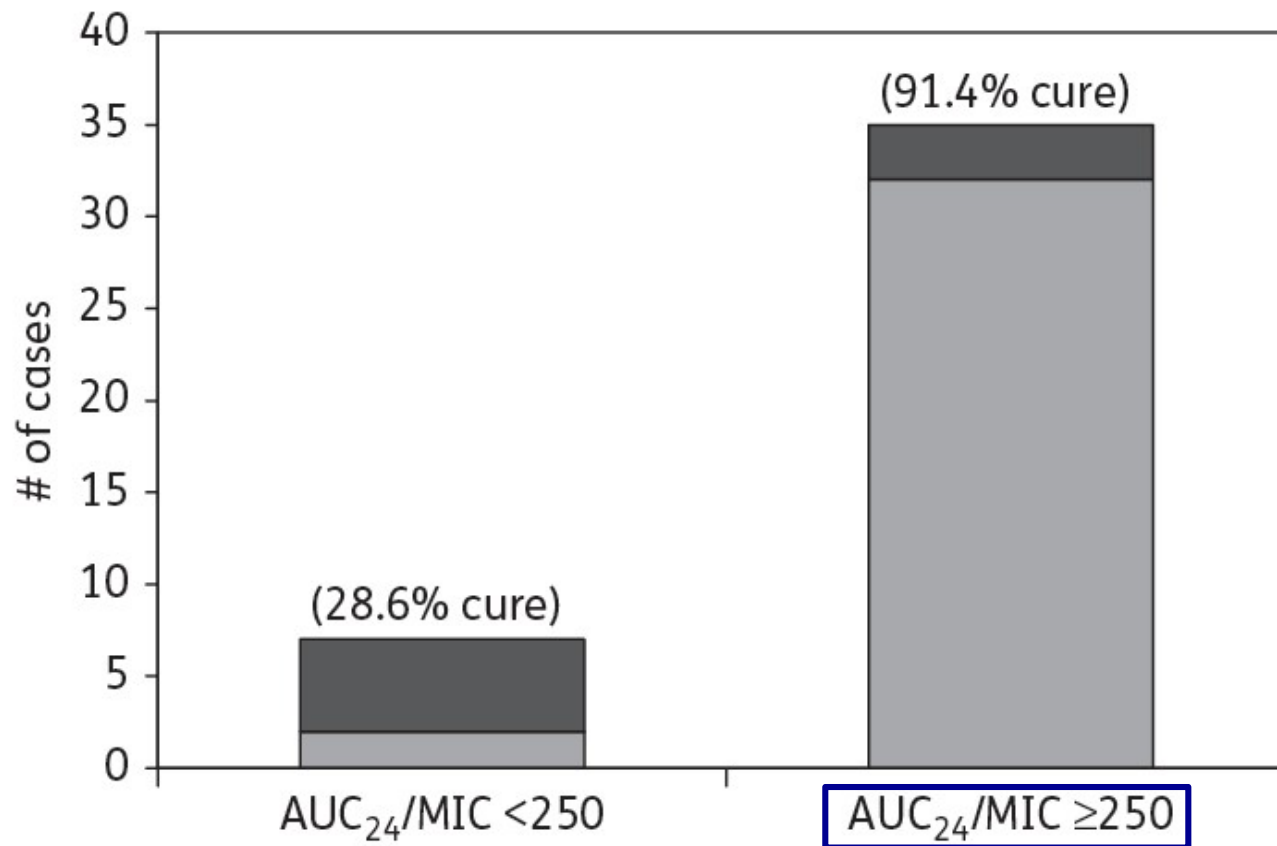


Le problème semble être plus : ATB adaptée vs inadaptée

Figure 1. Cumulative survival curves of patients with inappropriate empirical antibiotic therapy compared with patients with effective monotherapy or effective combined therapy in the empirical therapy.

Support for higher ciprofloxacin AUC_{24}/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

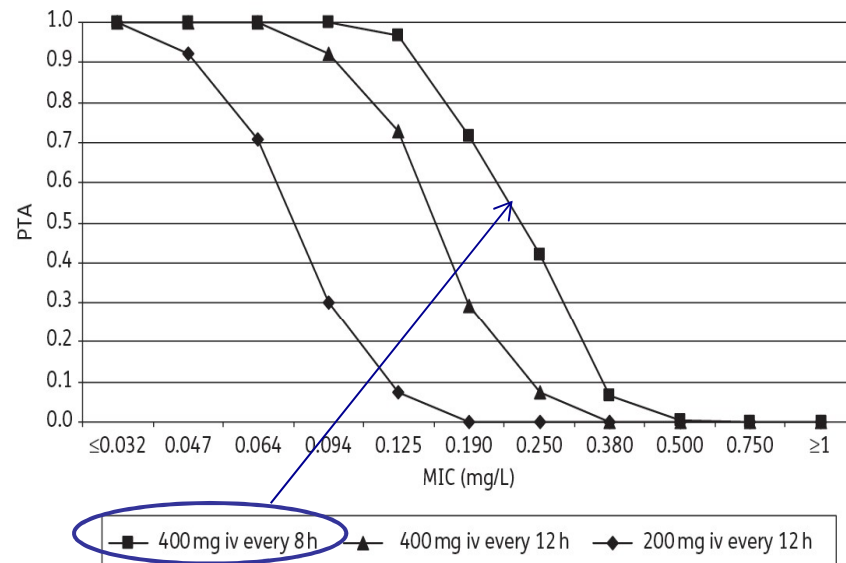
Sheryl A. Zelenitsky^{1,2*} and Robert E. Ariano^{1,2}



Support for higher ciprofloxacin AUC₂₄/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky^{1,2*} and Robert E. Ariano^{1,2}

Probabilités d'atteindre AUC/CMI > 250
stratifiées sur la CMI
(Monte Carlo 5000 pts)



Avec 400 mg/8 h : objectif atteint dans < 50 % des cas si CMI = 0,25

P. aeruginosa : S si CMI ≤ 0.5

CMI 50% : 0,25 mg/l

CMI 90% : 2 mg/l

Nécessité de mesurer la CMI
(le plus souvent non fait)

Association indispensable

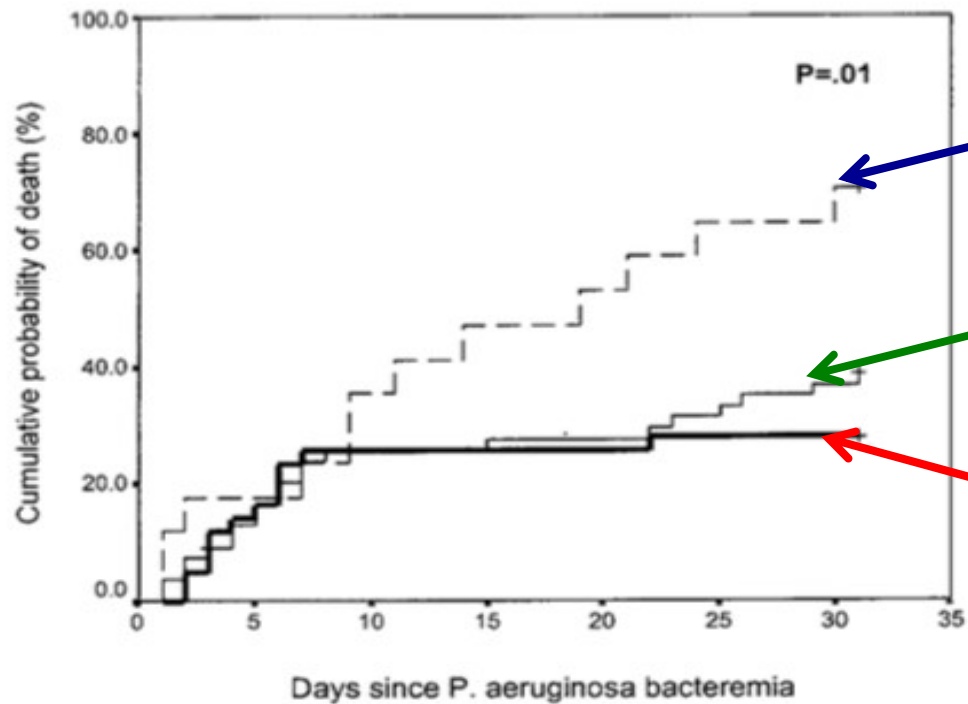
- Même histoire avec en plus des hémocultures positives à *Pseudomonas aeruginosa*

Est-ce que cela change quelque chose ?

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

- Rétrospectif, 99 pts
- Mortalité à J30

Le problème semble être plus : ATB adaptée vs inadaptée



Traitement probabiliste inadéquate

Monothérapie probabiliste active sur le pyo

Chaque ATB de l'association probabiliste actif sur le pyo

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Risque de décès à J30

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Empirical antimicrobial therapy	1.0		
Adequate combination therapy	3.7	1.0–14.1	0.05
Adequate monotherapy	5.0	1.2–20.4	0.02
Inadequate therapy			
Definitive antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	0.70	0.30–1.7	0.42
Inadequate therapy	2.6	1.1–6.7	0.04

Conclusion des auteurs

- Si suspicion bactériémie à *P. aeruginosa* : traitement probabiliste avec 2 anti-pyo
- Si bactériémie à *P. aeruginosa* est prouvée désescalade en monothérapie

Outcomes of Appropriate Empiric Combination versus Monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Après ajustement
sur APACHE II

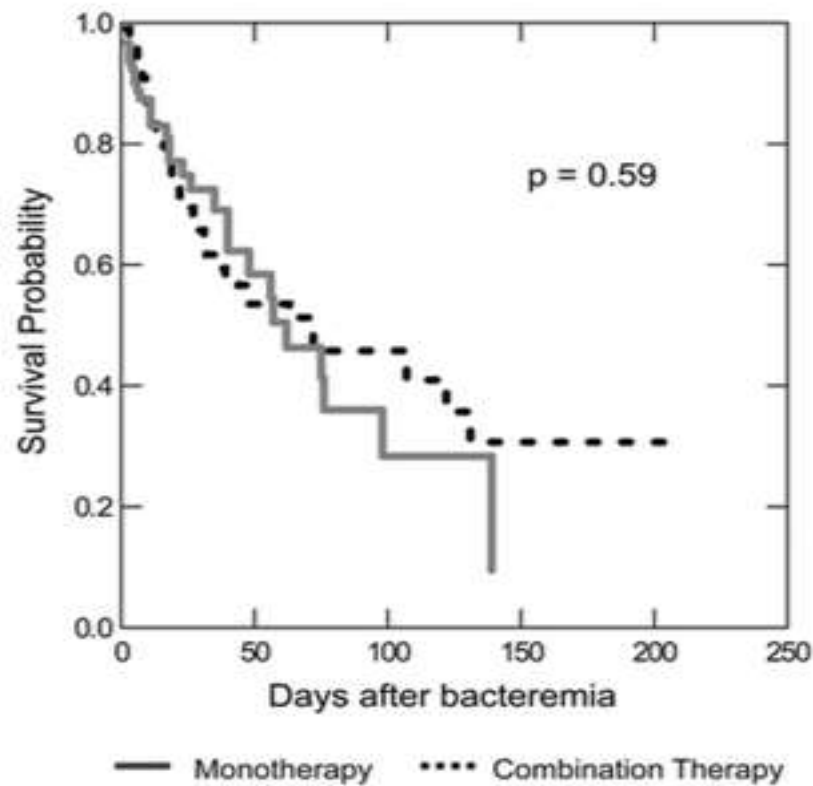


FIG 1 Comparison of times to mortality.

- Rétrospectif, 383 pts

Association probabiliste pas de bénéfice, si bactérie-S à un des partenaires

Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy

Kim YJ *BMC Infect Dis* 2014 : 14 : 161

Table 4 Comparison of outcomes according to adequacy of antibiotics

			Survivor (n = 182)	Non survivor (n = 52)	P value
All patients (n = 234)	Empirical	Combination	31 (17.0%)	7 (13.5%)	0.74
		Monotherapy	78 (42.9%)	25 (48.1%)	
		Inappropriate	31 (17.0%)	7 (13.5%)	
	Targeted	Combination	36 (19.8%)	6 (11.5%)	0.31
		Monotherapy	109 (59.9%)	32 (61.5%)	
		Inappropriate	37 (20.3%)	14 (26.9%)	
Patients with neutropenia (n = 54)	Empirical	Combination	19 (52.7%)	4 (22.2%)	0.001
		Monotherapy	16 (44.4%)	7 (38.8%)	
		Inadequate	1 (2.7%)	7 (38.8%)	
	Targeted	Combination	21 (58.3%)	10 (55.5%)	0.01
		Monotherapy	14 (38.8%)	3 (16.7%)	
		Inadequate	1 (2.7%)	5 (27.7%)	

Conclusions: Disease severity was a critical factor for mortality in our patients with *P. aeruginosa* bacteremia. Overall, combination therapy had no significant effect on 14-day mortality compared with monotherapy. However, appropriate combination therapy showed a favorable effect on survival in patients with febrile neutropenia.

Pseudomonas XDR
apport du très vieux et
du très neuf...

Colistine

- Découverte 1950, abandon dans les années 70
- Jusqu'en 2005 données Pk et Pk/Pd « fausses » : dosages microbiologiques vs HPLC (CMS 32 dérivés potentiels en milieu aqueux)
- Mécanisme d'action unique : déstabilisation de la membrane → synergie avec ATB apparaissant résistants sur l'antibiogramme → tester les associations
- Taux de mutation élevé (10^{-6} - 10^{-7})
- **Il ne reste souvent que l'amikacine pour faire une association sur *P.aeruginosa* ...à risque de toxicité rénale**

Colistine : activité microbiologique

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.

Aeromonas sp.

Alcaligenes denitrificans

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter sp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella sp.

Moraxella sp.

Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*) (\$)

Pseudomonas aeruginosa

Salmonella sp.

Shigella sp.

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(RESISTANCE ACQUISE \geq 10%)

Aérobies à Gram négatif

Stenotrophomonas maltophilia

Breakpoints EUCAST (janvier 15):

Entérobactéries S \leq 2 mg/l R > 2 mg/l

Acinetobacter spp S \leq 2 mg/l R > 2 mg/l

Pseudomonas spp S \leq 4 mg/l R > 4 mg/l

Détermination de la sensibilité :

- mesure systématique de la CMI
- disques : faux positifs si résistance acquise

QUEL(S) TRAITEMENT(S) POUR P. AERUGINOSA ?

Souche « multi-R »

- Ceftazidime/céfépime (IV continue) + amikacine ± **Fosfomycine / Rifampicine**,
- **Colistine IV** / aérosol ultrasonique/micro-plaques... amikacine...

12. Tascini C, Ferranti S, Messina F, Menichetti F. In vitro and in vivo synergistic activity of colistin, rifampin and amikacin against a multidrug resistant P. aeruginosa. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 690-1.

► **New Bêta-lactamines + inhibiteurs.....?**

Les nouvelles associations β -
lactamines +inhibiteur de bêta-
lactamase ont-elles une place pour
traiter les infections à *P.aeruginosa*
« toto-R » ?

	Ceftazidime- avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU,HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU,HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> •BLSE •AmpC •Carbapénèmases (KPC, OXA 48) •<i>P.aeruginosa</i> - R cefta et imipénème 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> •BLSE (coli +++, Kp ±) •<i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème

In Vitro Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014)

Wright W. Nichols,^{a*} Boudewijn L. M. de Jonge,^a Krystyna M. Kazmierczak,^b James A. Karlowsky,^b Daniel F. Sahm^b

Region (no. of isolates)	Antimicrobial agent ^a	MIC ₉₀ (μg/ml)	% Susceptible ^b
All (1,627)	Ceftazidime-avibactam	64	65.4
	Ceftazidime	>128	0
	Cefepime	>16	19.7
	Piperacillin-tazobactam	>128	5.4
	Doripenem	>4	32.4
	Meropenem	>8	31.8
	Imipenem	>8	26.1
	Colistin	1	99.1
	Amikacin	>32	65.7
	Levofloxacin	>4	32.3

Souches résistantes
à la ceftazidime

S ≤ 8 mg/l
R > 8 mg/l

Activité in vitro du ceftolozane seul ou en association avec le tazobactam sur *P. aeruginosa*

TABLE 2. MIC distributions of CXA-201 tested against ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae*, ESBL-producing *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, and *B. fragilis*^a

Organism (no. tested) ^b	No. of isolates (cumulative %) inhibited at the following CXA-101-tazobactam MIC (µg/ml) ^c :								
	≤0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16
<i>P. aeruginosa</i> (449)	0 (0.0)	7 (1.6)	131 (30.7)	113 (55.9)	84 (74.6)	57 (87.3)	25 (92.9)	8 (94.7)	24 (100.0)
CAZ-S, IMI-S (54)	0 (0.0)	6 (11.1)	45 (94.4)	2 (98.2)	1 (100.0)				
CAZ-S, IMI-NS (143)	0 (0.0)	3 (2.1)	75 (54.6)	58 (95.1)	3 (97.2)	0 (0.0)	3 (99.3)	1 (100.0)	
CAZ-NS, IMI-S (39)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	10 (28.2)	13 (61.5)	7 (79.5)	2 (84.6)	1 (87.2)	5 (100.0)
CAZ-NS, IMI-NS (213)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.4)	38 (20.2)	60 (48.4)	58 (75.6)	24 (86.9)	7 (90.9)	21 (100.0)

Tazobactam : 4 mg/L

Souches imipénème-R / ceftazidime-S : 97% de souches sensibles

Souches imipénème-R / ceftazidime-R : 76% de souches sensibles

Breakpoints *P.aeruginosa*: S ≤ 4 et R > 4

C/T is Active Against *Pseudomonas aeruginosa*

- Stable against common *P. aeruginosa* resistance mechanisms, including loss of OprD, chromosomal AmpC, and upregulation of efflux pumps (MexXY, MexAB)¹
- Isolates resistant to other cephalosporins may be susceptible, although cross-resistance may occur²

Resistance Mechanisms	Outer Membrane Porin Loss	β -lactamase Enzyme	Efflux Pump	Efflux Pump
	OprD	AmpC	MexXY	MexAB
Ceftolozane	●	●	●	●
Ceftazidime	○	○	●	○
Cefepime	●	○	○	○
Piperacillin/tazobactam	●	○	●	○
Imipenem	○	●	●	●
Meropenem	○	●	○	○

○ Activity greatly decreased >> ● Retains activity

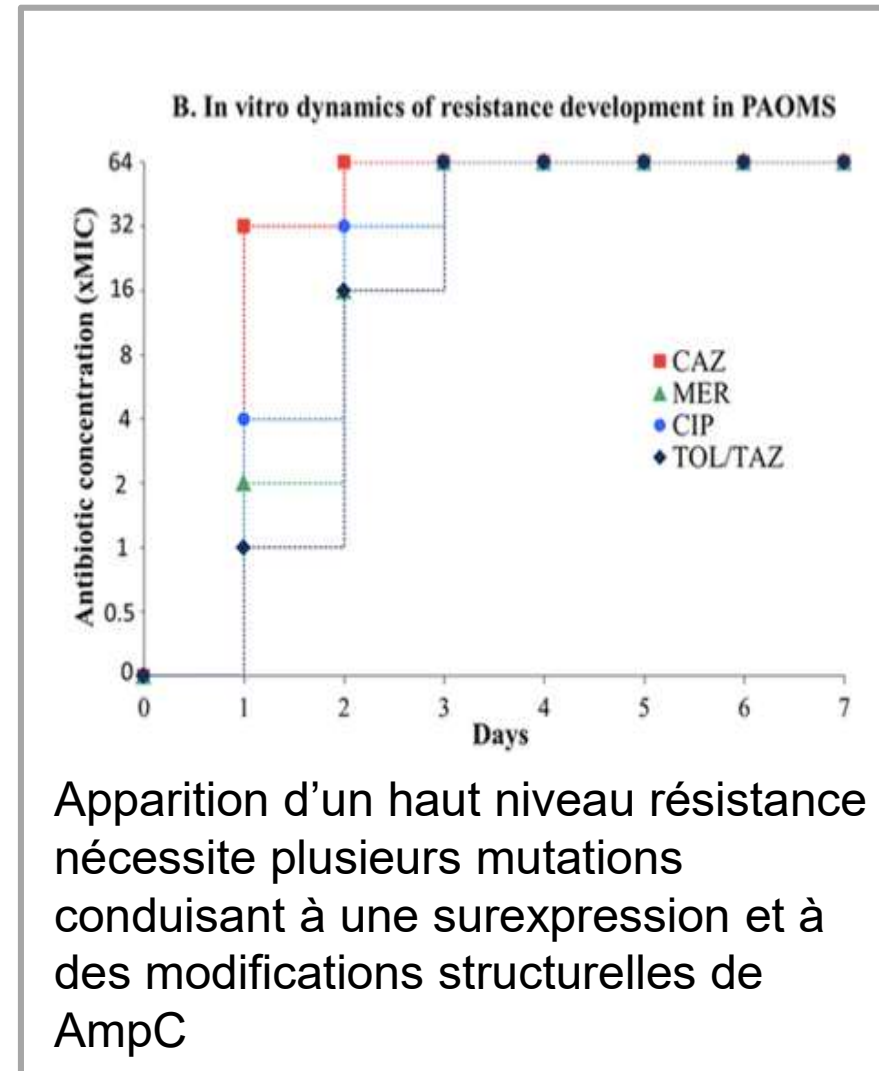
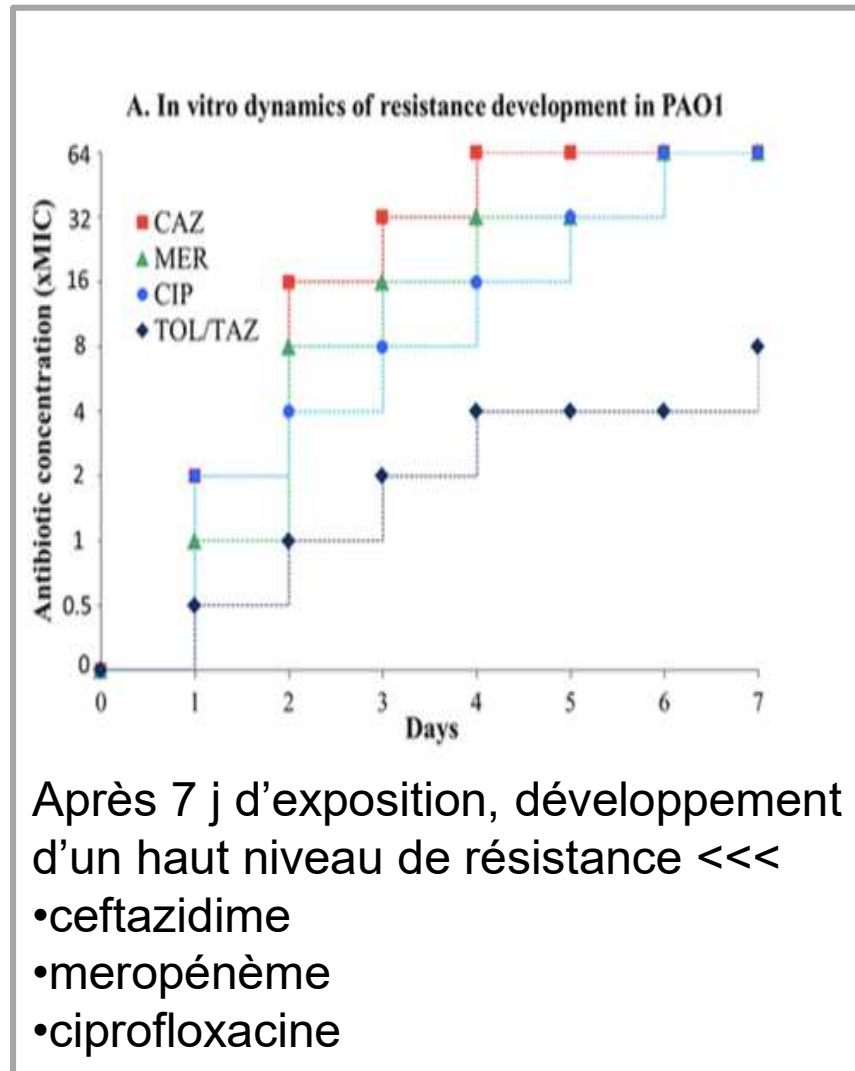
OprD = outer membrane porin.

1. Castanheira et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:6844–50.

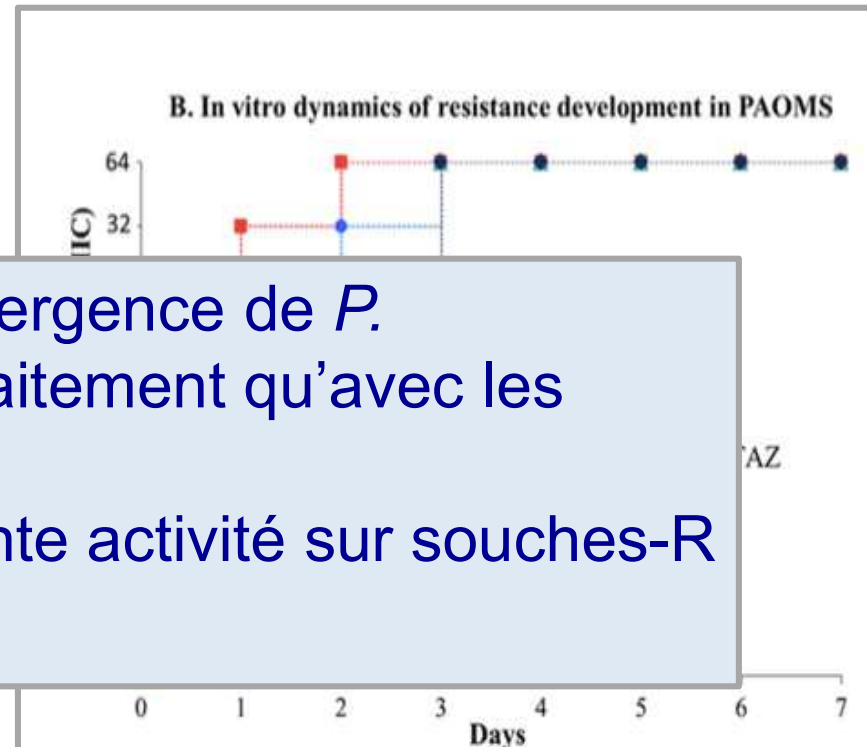
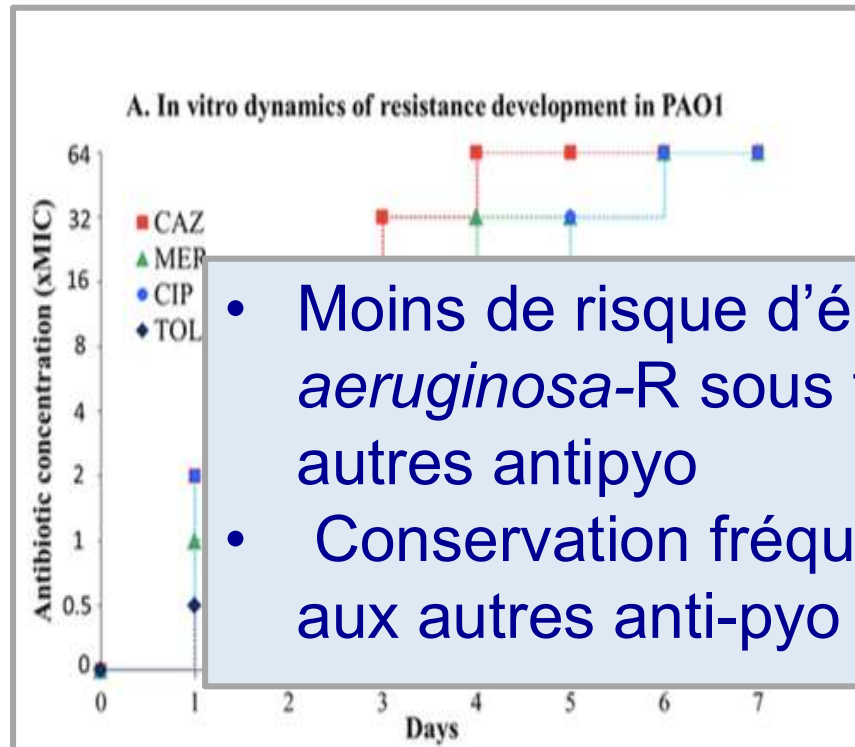
2. ZERBAXA™ [Prescribing Information]. Kenilworth, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

37 Available at https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zerbaxa/zerbaxa_pi.pdf. Accessed May 05, 2016.

***Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC**



Pseudomonas aeruginosa Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC



- Moins de risque d'émergence de *P. aeruginosa*-R sous traitement qu'avec les autres anti-pyo
- Conservation fréquente activité sur souches-R aux autres anti-pyo

Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine

Nécessité de plusieurs mutations (aboutissant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC) pour acquisition haut niveau-R

[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2017 Sep 25. pii: AAC.01183-17. doi: 10.1128/AAC.01183-17. [Epub ahead of print]

Emergence of Ceftolozane-Tazobactam Resistant *Pseudomonas aeruginosa* During Treatment is Mediated by a Single AmpC Structural Mutation.

Triple antibiotic therapy with ceftolozane/tazobactam, colistin and rifampin for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia

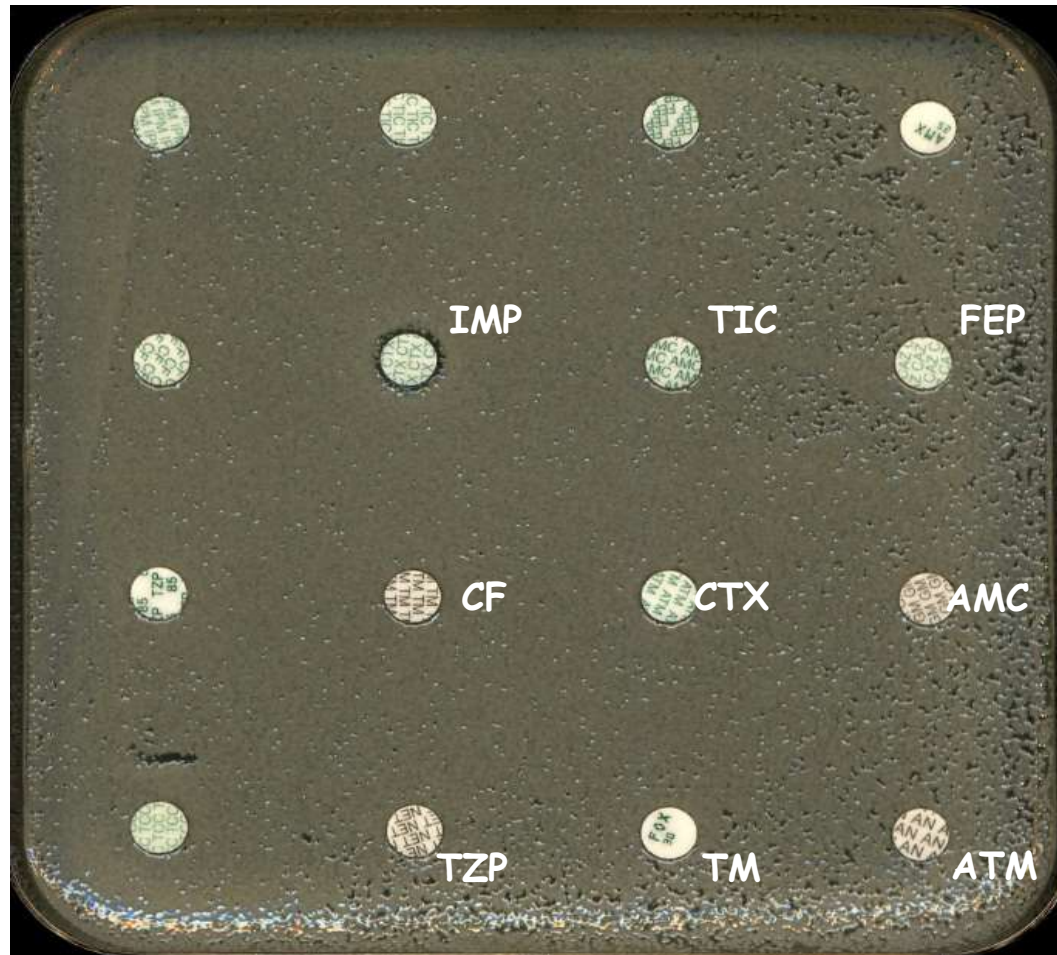
The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles 2015;3(11)



17 h 30, appel téléphonique interne d'uro

- Homme 55 ans
- Septembre 15, Bricker pour tumeur de vessie
3 ré-interventions pour péritonite postopératoire
2 épisodes de PNA
- Valse des antibiothérapies à large spectre (quasi en continu pdt 3 mois)
- Va bien
- Mais changement sonde JJ prévue dans 48 h
- ECBU

K. pneumoniae

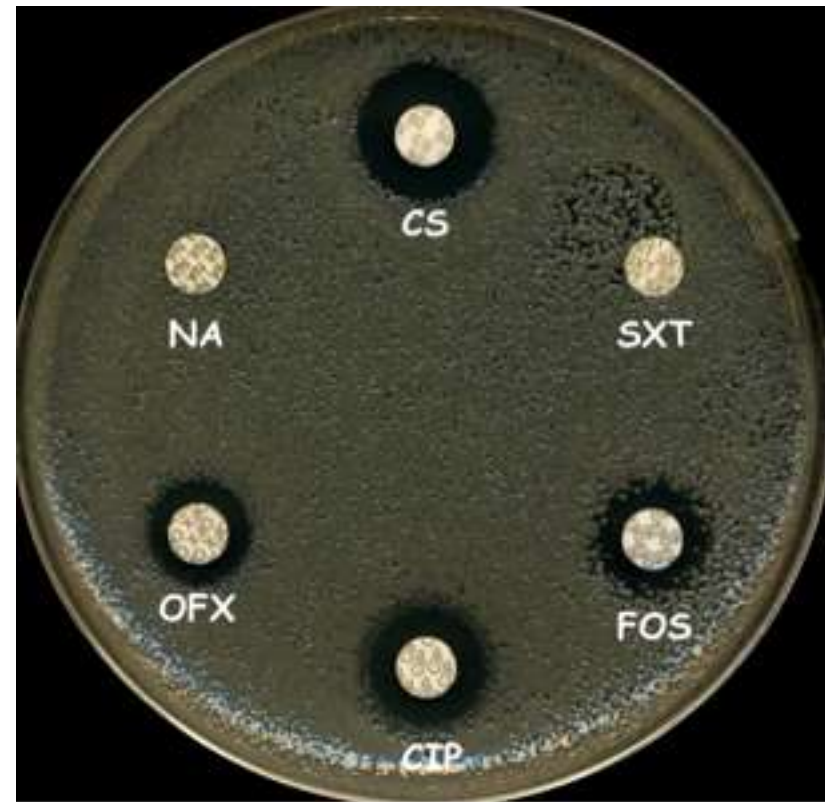


« Houston ... we have a problem... »

OXA-48(+)



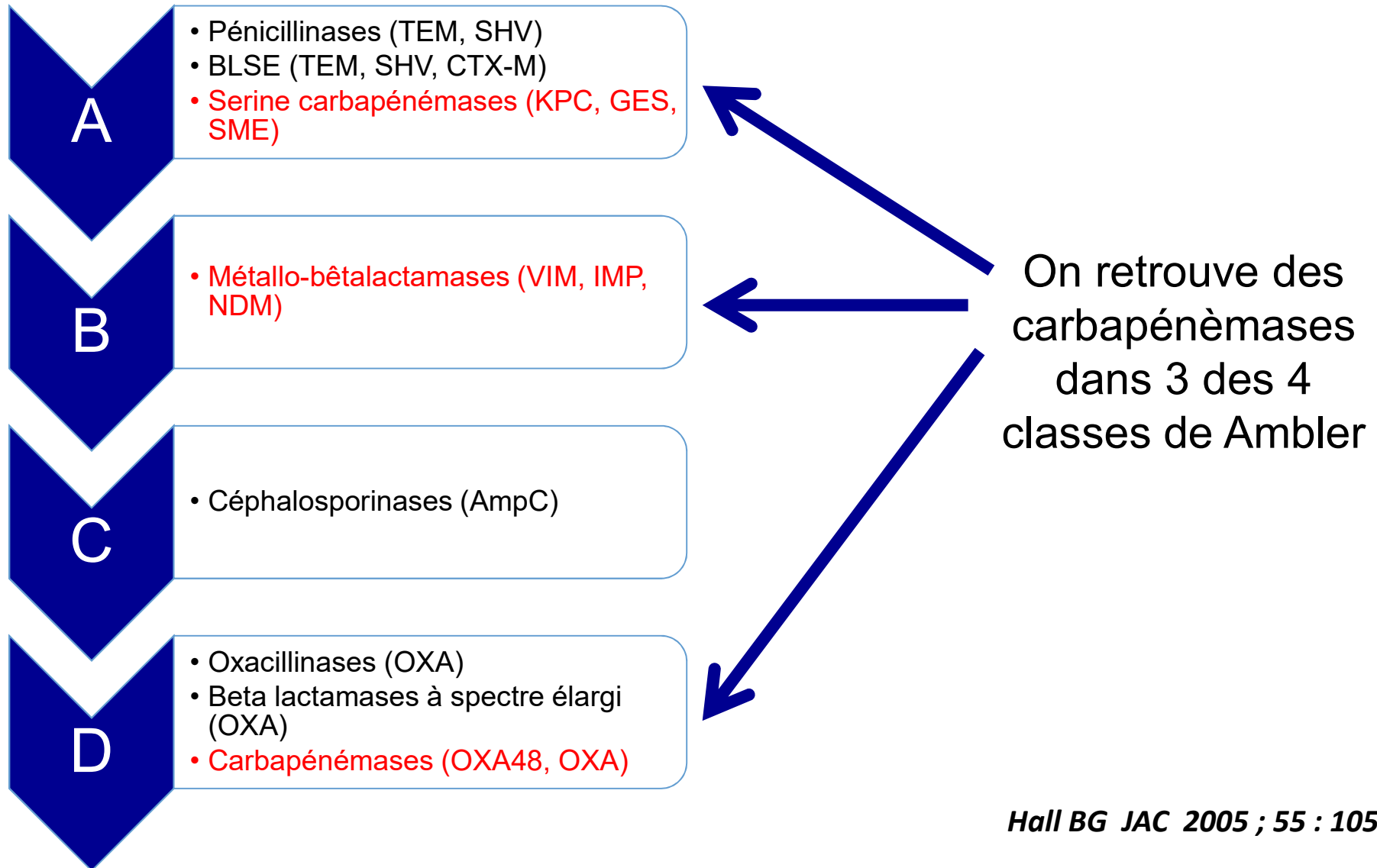
- IMP >32 mg/L (R)
- MEM >32 mg/L (R)
- ETP >32 mg/L (R)



Vous demandez autre chose ?

- **CS 0,25 mg/**
- **TIG 1 mg/l**

Classification des bêta-lactamases



Quelles possibilités de traitement ?

De l'ancien et du
nouveau

Colistine : activité microbiologique

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.

Aeromonas sp.

Alcaligenes denitrificans

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter sp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella sp.

Moraxella sp.

Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*) (\$)

Pseudomonas aeruginosa

Salmonella sp.

Shigella sp.

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(RESISTANCE ACQUISE \geq 10%)

Aérobies à Gram négatif

Stenotrophomonas maltophilia

Breakpoints EUCAST (janvier 15):

Entérobactéries S \leq 2 mg/l R $>$ 2 mg/l

Acinetobacter spp S \leq 2 mg/l R $>$ 2 mg/l

Pseudomonas spp S \leq 4 mg/l R $>$ 4 mg/l

Détermination de la sensibilité :

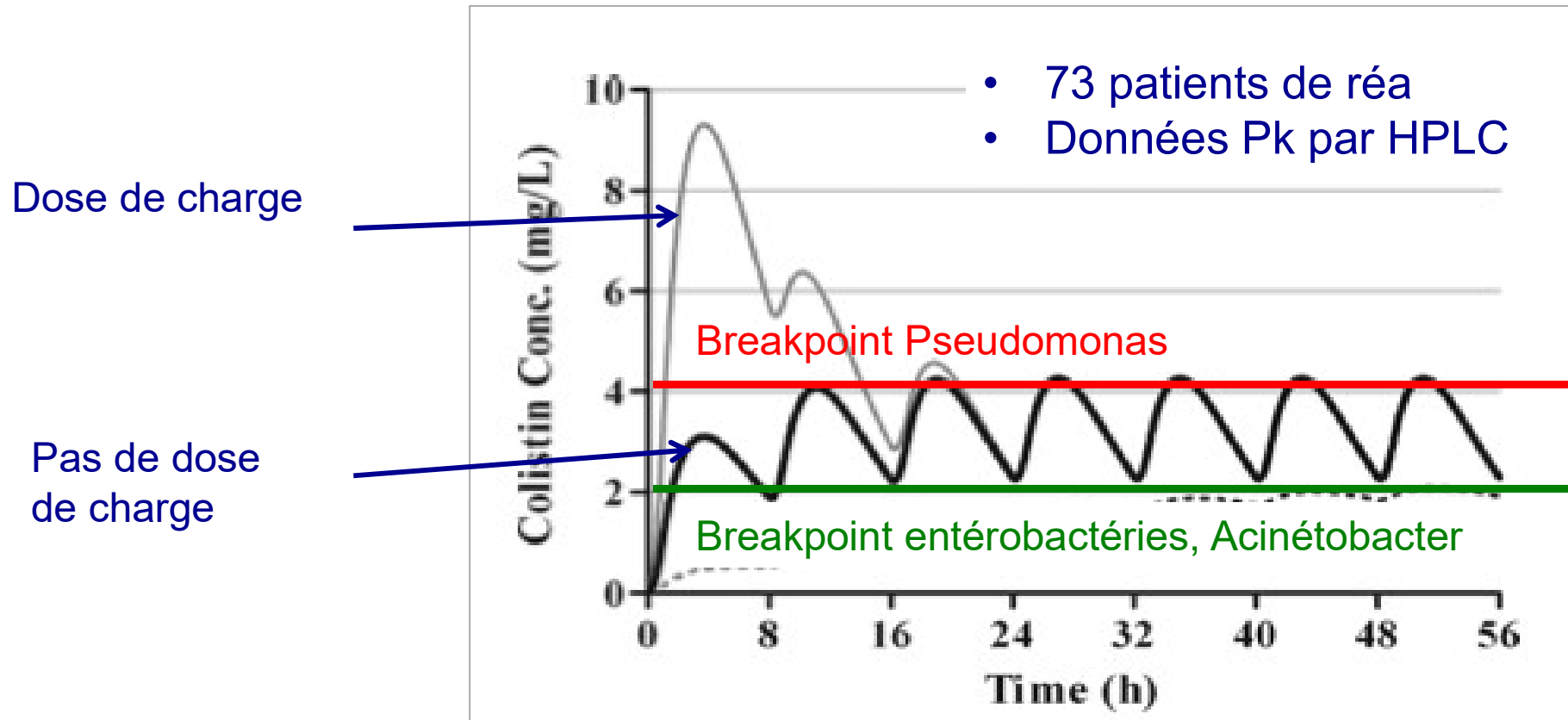
- mesure systématique de la CMI
- disques : faux positifs si résistance acquise

Pk/Pd

AUC/CMI $>$ 50 ou Cres $>$ 4 x CMI

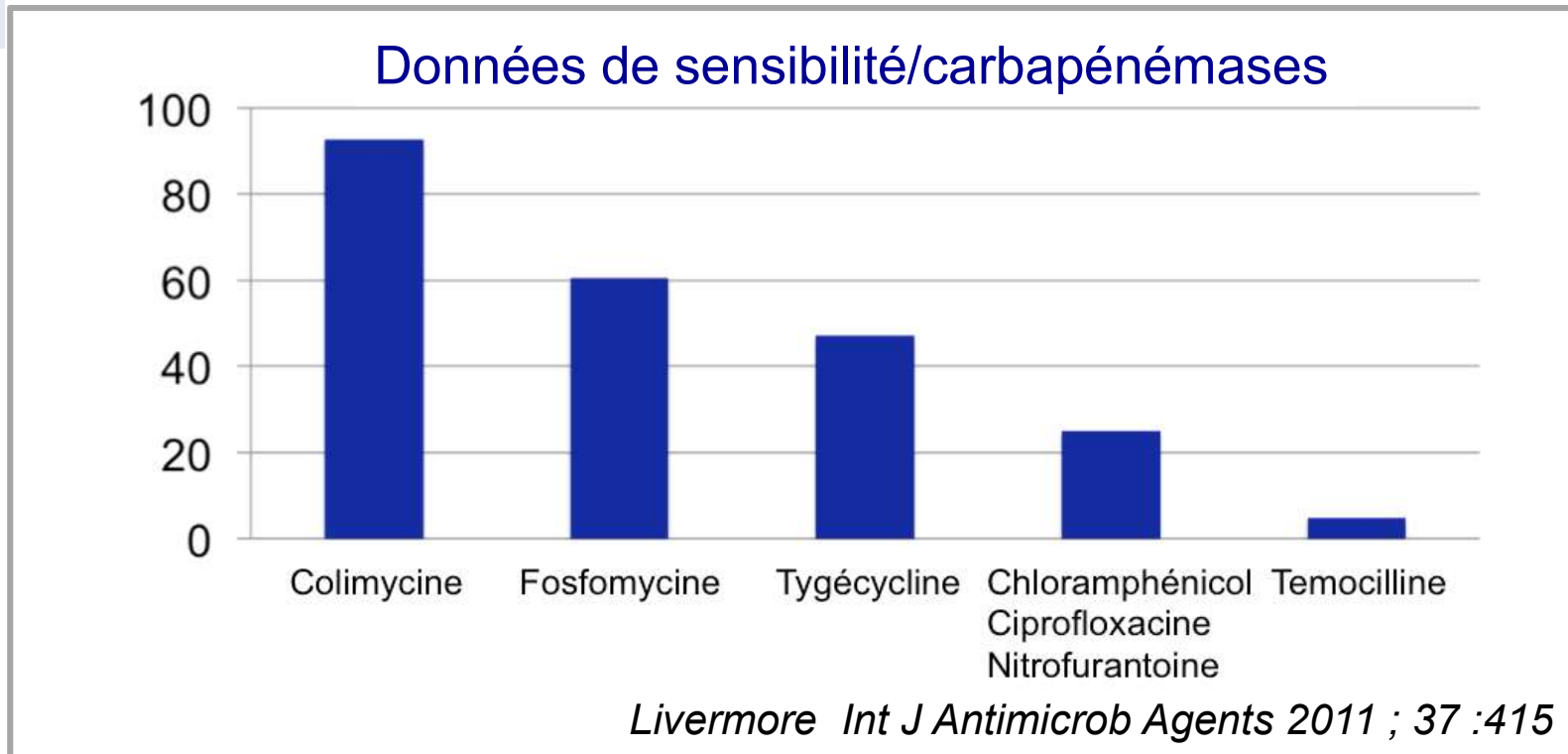
New Colistin Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Suggesting an Alternative Loading Dose Rationale

N. Grégoire,^{a,b} O. Mimos,^{a,b,c} B. Mégarbane,^d E. Comets,^{e,f,g} D. Chatelier,^c S. Lasocki,^h R. Gauzit,ⁱ D. Balayn,^c P. Gobin,^{a,c} S. Marchand,^{a,b,c} W. Couet^{a,b,c}



Dose de charge 9 à 12 MUI , puis 4,5 M UI/12 h

Colistine : molécule pivot



- **Seule ou en association ?**
- **Pourquoi ?**

Colistine en association : YES!!

- **Bactéricidie très rapide C dépendante avec déstabilisation de la membrane**

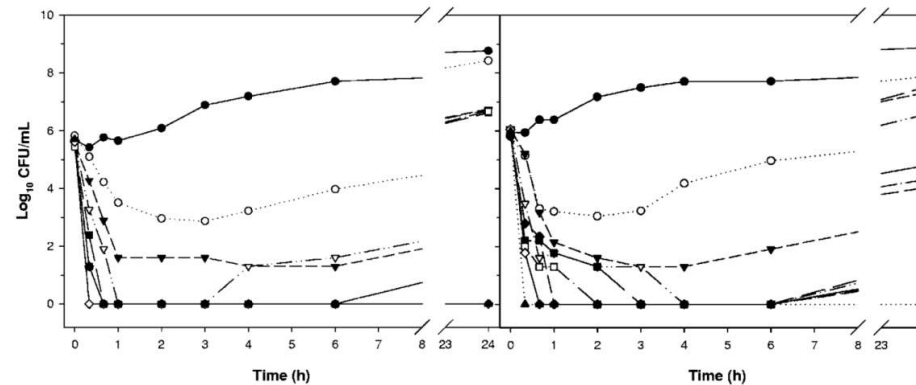


FIG. 2. Killing curves for ATCC 19606 (left panel) and isolate 6 (right panel) by colistin. Symbols: ●, control; ○, 0.5× MIC; ▼, 1× MIC; ▽, 2× MIC; ■, 4× MIC; □, 8× MIC; ◆, 16× MIC; ◇, 32× MIC; ▲, 64× MIC.

- Mais, une repousse survient :
 - les bactéries survivantes ont une CMI ↗
 - cette ↗ de CMI est stable dans le temps
 - mécanisme ?
- **Taux de mutation élevé 10^{-6} - 10^{-7}**

Résistance à la colistine

Accélération récente de la résistance dans le monde entier :

- *A. baumannii*
- *P. aeruginosa*
- Mais aussi : *E.coli*, *K. pneumoniae*...

Etude multicentrique (n=31)
européenne 2011-2012

Giske CMI 2015

Espèces (n)	% R colistine (EUCAST)
<i>E. coli</i> (3843)	0,5
<i>E. coli</i> BLSE (715)	0,6
<i>K. pneumoniae</i> (1408)	5,4
<i>K. pneumoniae</i> BLSE (633)	9,7
<i>K. oxytoca</i> (304)	0,7
<i>Enterobacter</i> spp. (899)	10,9
<i>Citrobacter</i> spp. (389)	0,3

Associations : carba or not carba ?

- 9 études/cas cliniques
- 234 patients (215 bactériémies)
- 132 VIM et 102 KPC

TABLE 3. Efficacy of antimicrobial regimens used to treat infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotic regimen	No. of patients (%)	Outcome success (%)	Failure (%)
Monotherapy			
Colistin	64 (24.2)	35 (54.7)	29 (45.3)
Tigecycline	8 (4.7)	5 (62.5)	3 (37.5)
Aminoglycoside	16 (6.8)	12 (75.0)	4 (25.0)
Carbapenem	23 (9.8)	18 (78.3)	5 (21.7)
Total	111 (47.5)	70 (63.1)	41 (36.9)
Combination therapy			
Two or more active drugs (carbapenem not included)	52 (22.2)	38 (73.1)	14 (26.9)
Two or more active drugs (carbapenem included)	30 (12.8)	28 (93.3)	2 (6.7)
Total	82 (35.0)	66 (80.5)	16 (19.5)
'Inappropriate' therapy	41 (17.5)	23 (56.1)	18 (43.9)
Total	234 (100)	159 (67.9)	75 (32.1)

Confirme l'intérêt des associations
($p = 0,01$; OR = 2,41)

Associations avec carbapénème ++++
($p = 0,04$; OR = 5,15)

Associations : carbapénèmes +++

A. ≥ 2 ATB actifs (dont 1 carba)

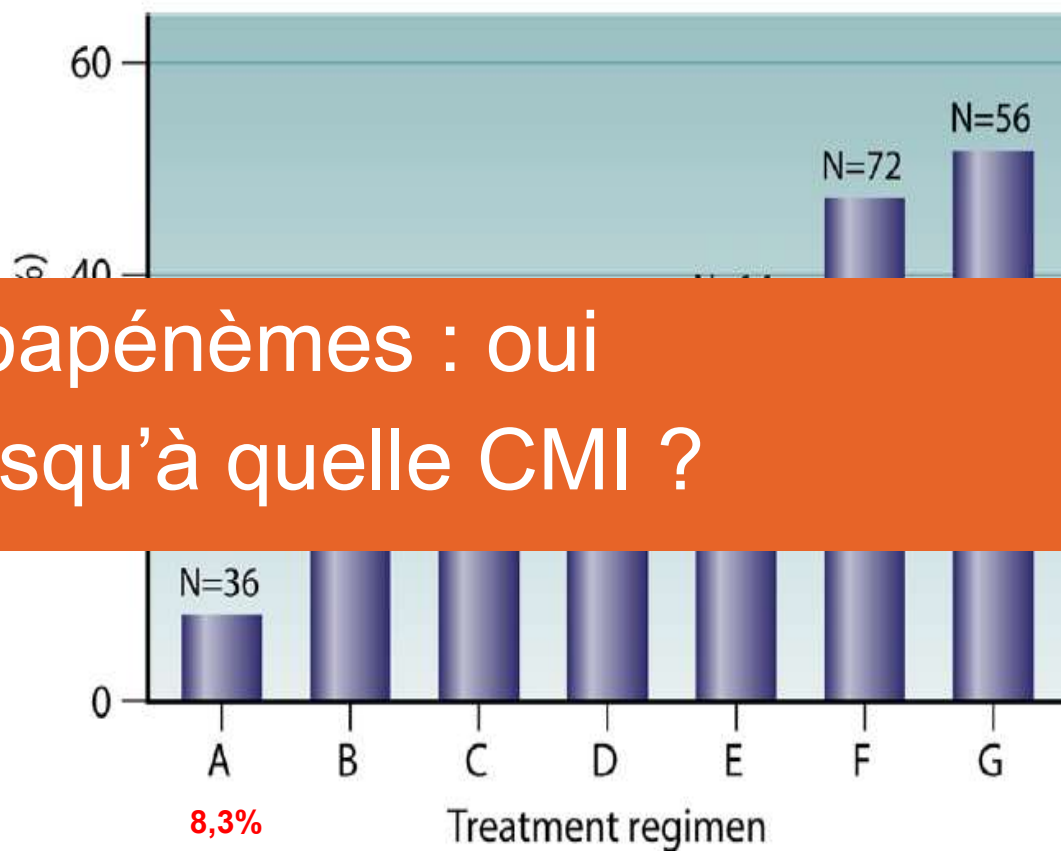
B. ≥ 2 ATB actifs (sans

C.
D.
E.

F. Mono COL

G. TTT inapproprié

Carbapénèmes : oui
Mais jusqu'à quelle CMI ?



Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 2322–2328

April 2014 Volume 58 Number 4

George L. Daikos,^a Sophia Tsaousi,^b Leonidas S. Tzouveleki,^c Ioannis Anyfantis,^a Mina Psychogiou,^a Athina Argyropoulou,^d

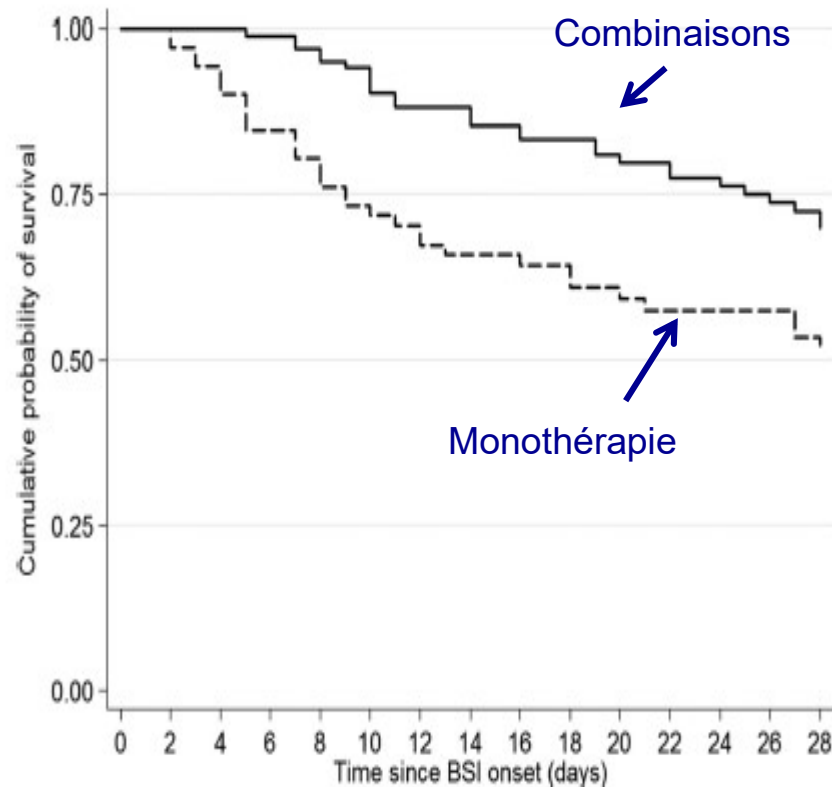


TABLE 4 Outcomes of 79 patients with CP-Kp bloodstream infections treated with carbapenem combinations stratified by carbapenem MIC

Carbapenem MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Result for carbapenem combination with:			
	<i>In vitro</i> active agent(s)		<i>In vitro</i> inactive agent(s)	
	No. of patients who survived/died	Mortality, %	No. of patients who survived/died	Mortality, %
≤ 8	25/6	19.3	5/7	58.3
> 8	20/11	35.5	4/2	33.3

TABLE 5 Cox proportional hazards model of factors associated with all-cause 28-day mortality in 175 patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* bloodstream infections

Variable	HR (95% CI)	P
Monotherapy/combination therapy	2.08 (1.23–3.51)	0.006

Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study

J Antimicrob Chemother 2015; **70**: 2133–2143

Mario Tumbarello^{1*}, Enrico Maria Treçarichi¹, Francesco Giuseppe De Rosa^{2,3}, Maddalena Giannella⁴,

Rétrospectif, multicentrique

- 661 patients
- dont 447 bactériémies

Si CMI méropénème ≤ 8mg/l



Méropénème « protecteur »

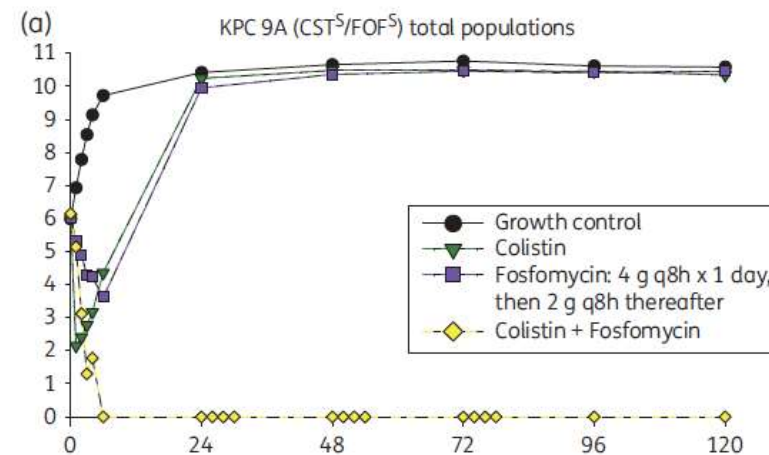
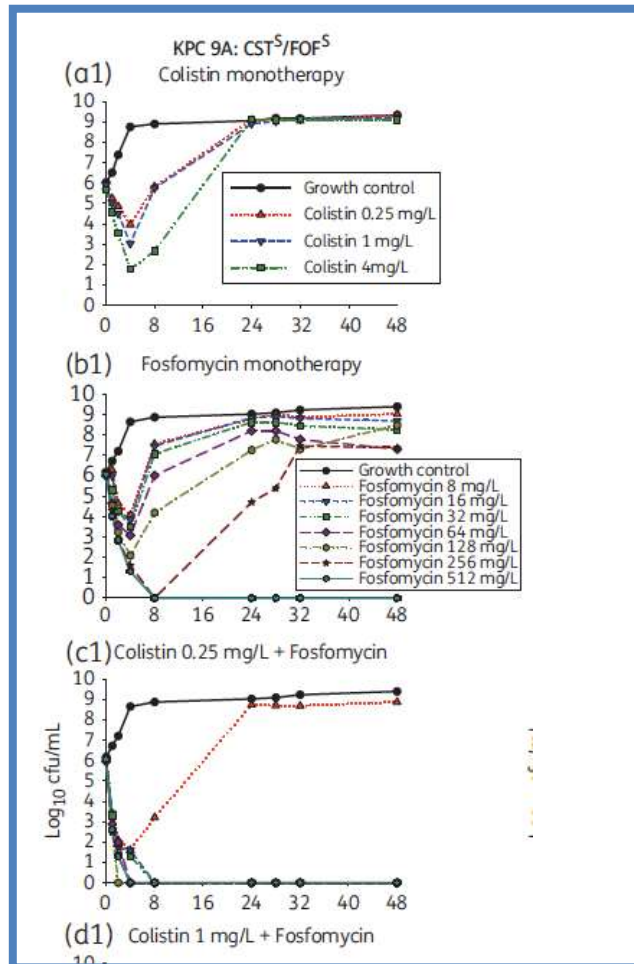
Table 5. Multivariate analysis of risk factors for 14 day mortality in patients with infections caused by KPC-Kp

Variable	P value	OR (95% CI)
Combination therapy	0.001	0.52 (0.35–0.77)
BSI	<0.001	2.09 (1.34–3.29)
Septic shock at infection onset	0.001	2.45 (1.47–4.08)
APACHE III score	<0.001	1.05 (1.04–1.07)
Chronic renal failure	<0.001	2.27 (1.44–3.58)
Colistin-resistant isolate	0.001	2.18 (1.37–3.46)
Inadequate empirical antimicrobial therapy	0.04	1.48 (1.01–2.18)

Autres associations possibles ?

Colistin and fosfomycin : a treasure trove combination ?

M. Zhao et al JAC 2017



Holo-fiber infection models simulating fosfomycin and colistine infusion in human

With susceptible KPC -2 producing Kp
Synergy coli (1-MIC) with complete suppression of regrowth of resistant subpopulation until 120h

Time –kill experiment against KPC 9-A
 MIC coli=0.25 (S) MIC fosfo ≤8 (S)

Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay

8 souches KPC

K. pneumoniae (n = 4)

E. coli (n = 2)

E. cloacae (n = 1)

S. marcescens (n = 1)

Tigécycline + méropénème

- Non bactéricide sur les 4 *K. pneumoniae*
- Pas de synergie sur les 8 souches

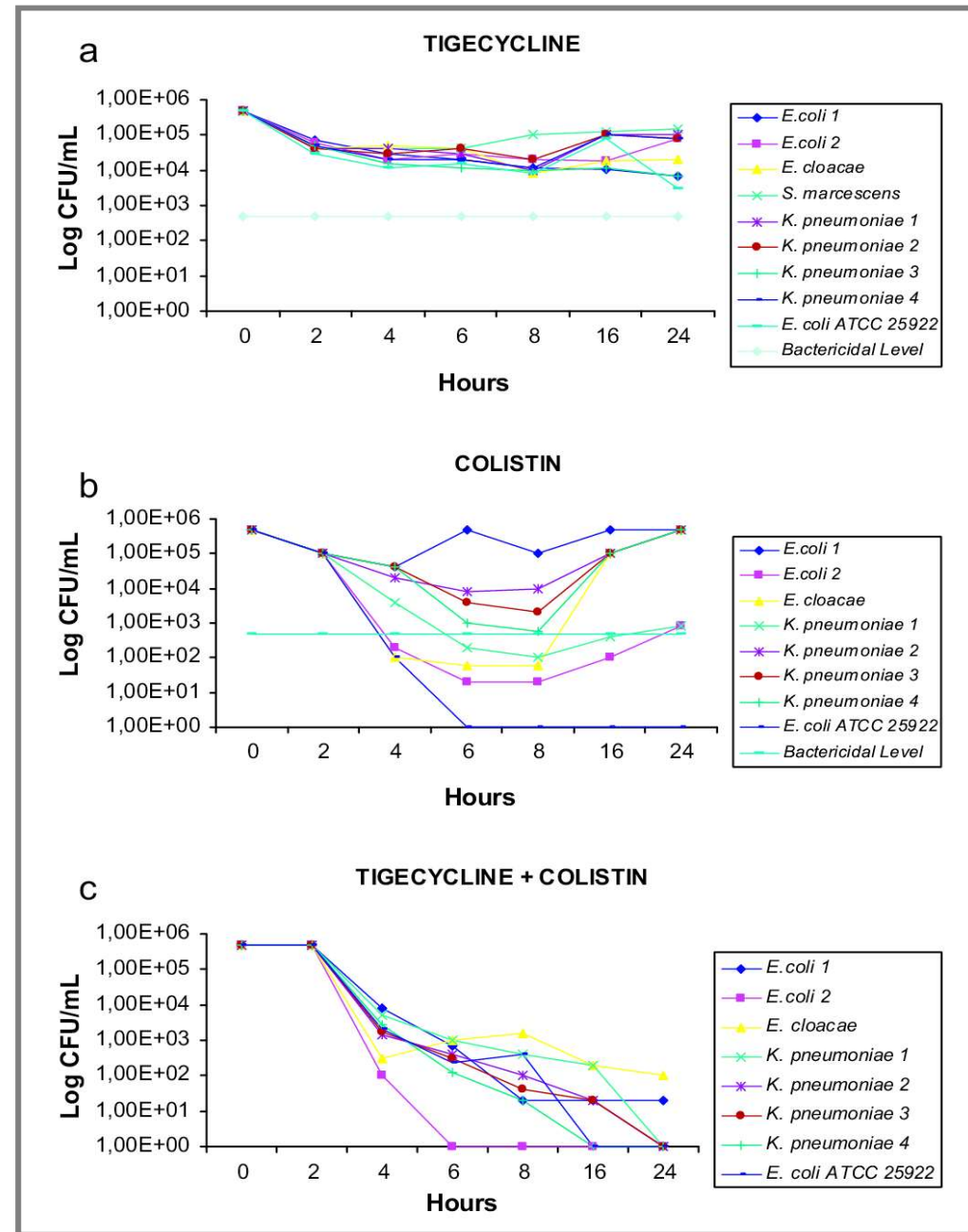
Tigécycline + colistine



Bactéricidie sur les
8 souches

Attention antagonismes
décrits !!! :
Tigécycline/méropénème
Tigécycline/colistine

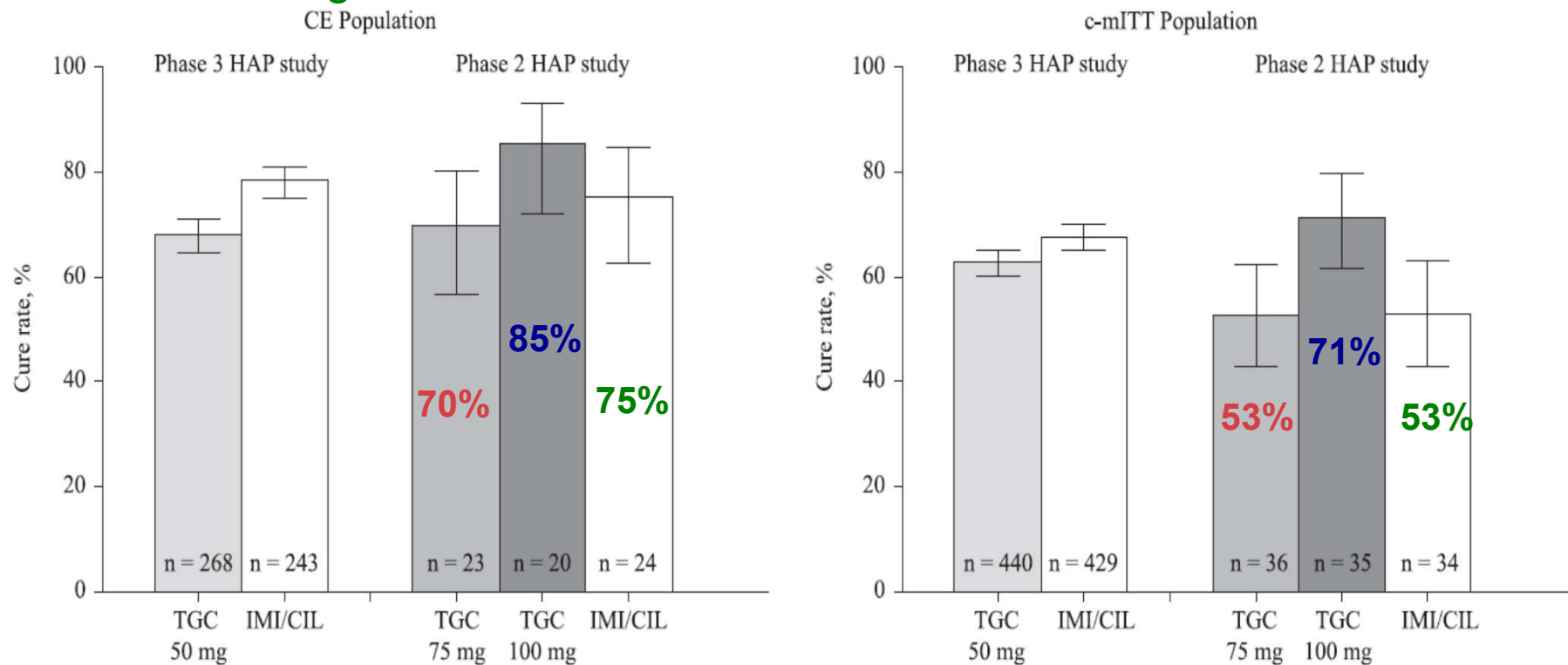
Albur M AAC 2012; 56 : 3441
Michail B AAC 2013; 57 : 6028



Si utilisation tigécycline : fortes posologies

Essais randomisés de phase II :

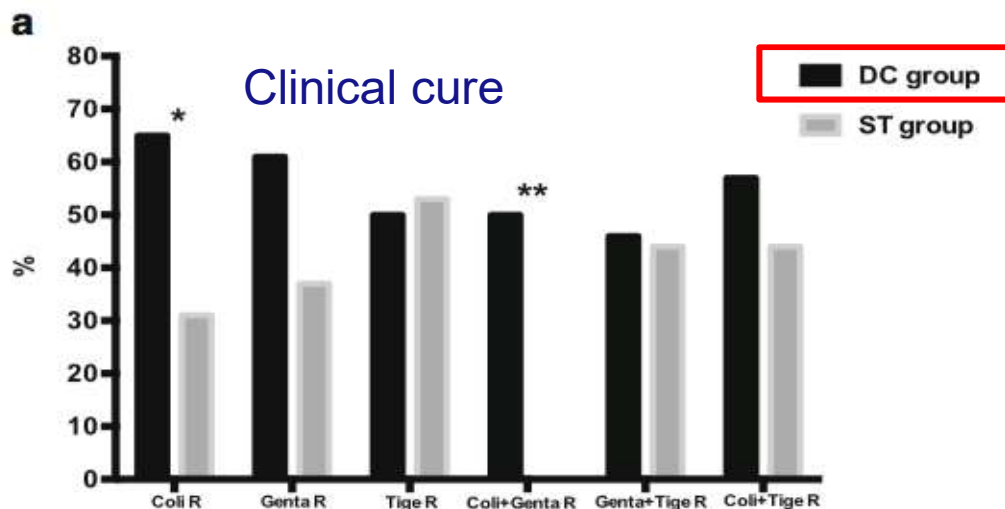
- TIG 150 mg puis 75 mg/12 h
- TIG 200 mg puis 100 mg/12h
- IMP 1 g/8h



Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study

KPC only ...

Ertapénème préférentiellement hydrolysé = activité du méropénème !!



Cas (n=48)

Méropénème 6 g/j

+

Ertapénème 2 g/j

Contrôles (n=96)

Coli, tige, genta

associés par 2 ou tous les 3

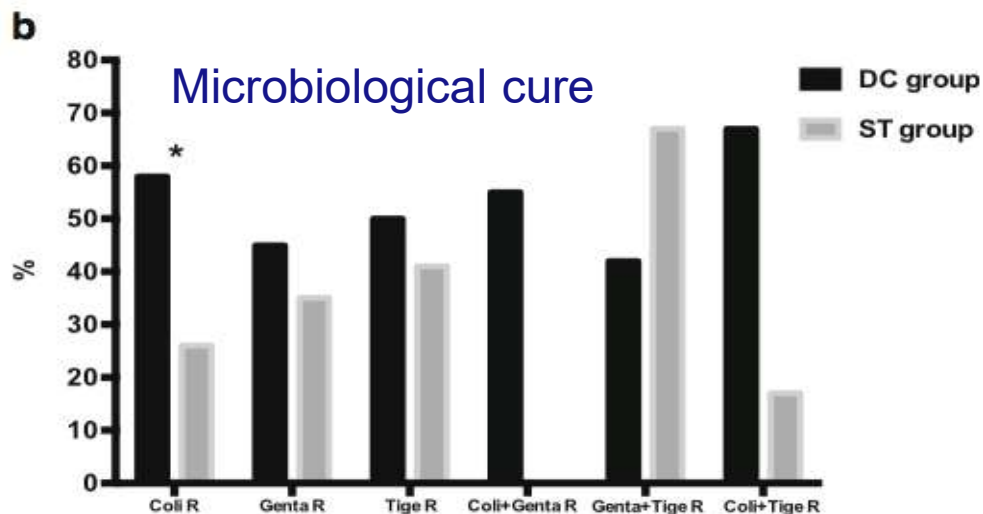
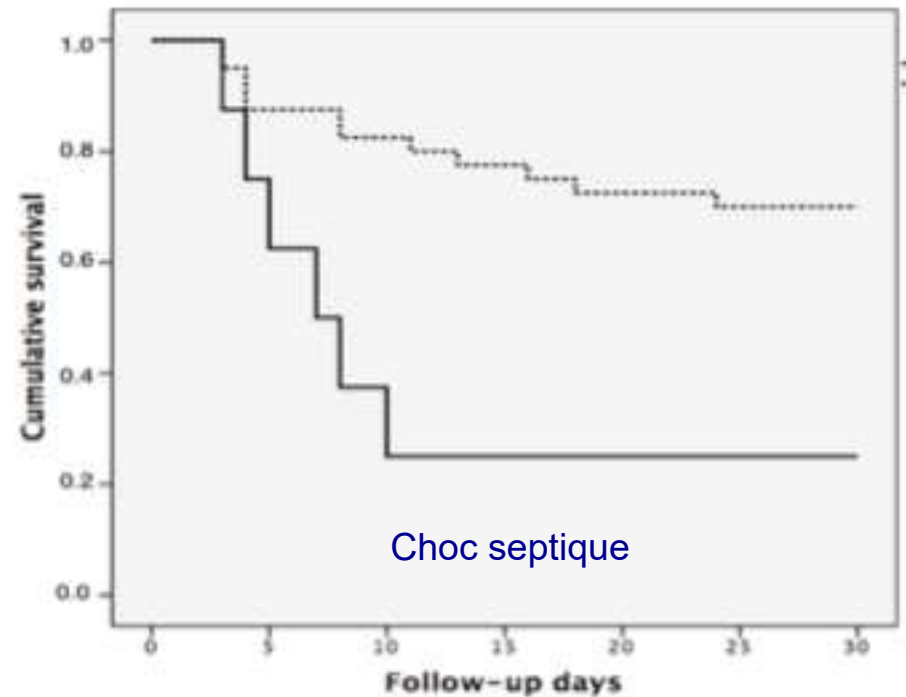
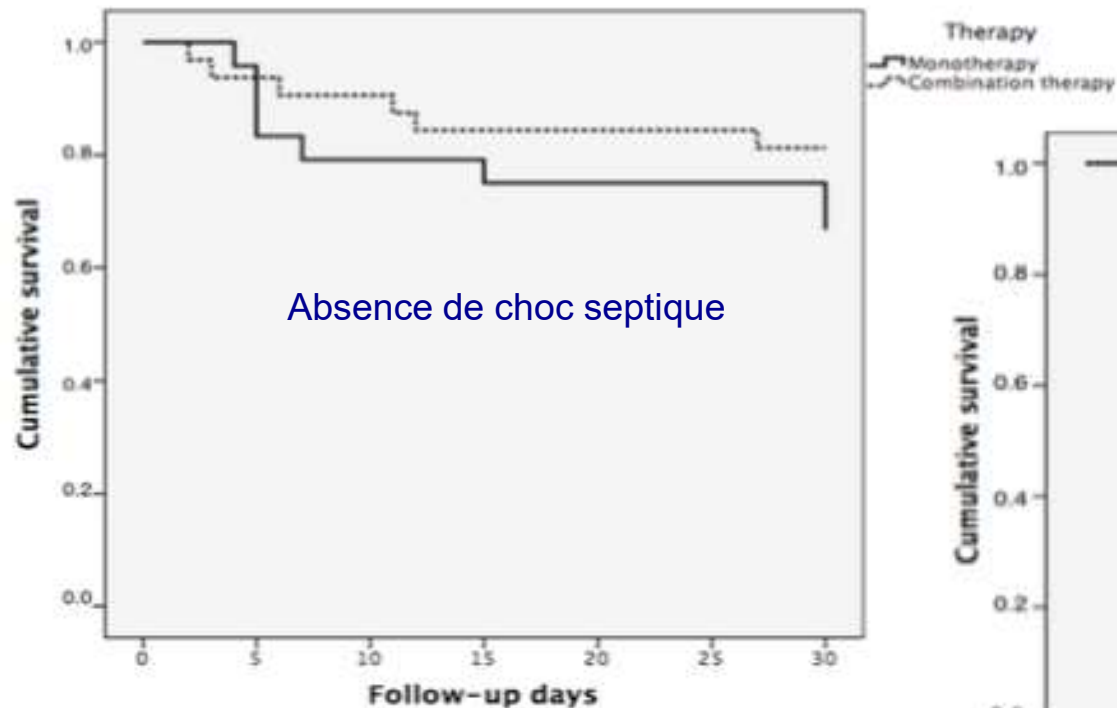


Table 4 Multivariable logistic regression analysis of factors associated with 28-day mortality

Variable	p value	OR (95% CI)
SAPS II score	<0.01	1.08 (1.04–1.23)
SOFA score	≤0.01	1.36 (1.33–1.63)
Double carbapenem treatment	0.02	0.33 (0.13–0.87)

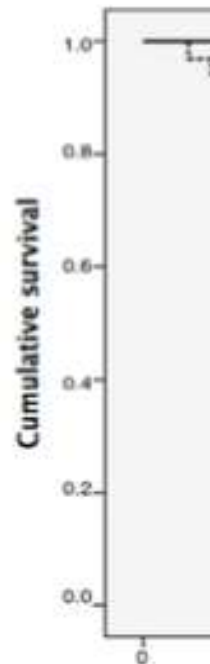
Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems

Souches *K. pneumoniae* : colistine-R et CMI carba > 8 mg/l



Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems

Souches *K. pneumoniae* : colistine-R et CMI carba > 8 mg/l



	No. dead/treated	Mortality (%)
Monotherapy		
-Tigecycline	8/15	53.3
-Gentamicin	4/9	44.4
-Fosfomycin	2/8	25
Total monotherapy	14/32	43.8
Combination therapy		
-Tigecycline + gentamicin	3/13	23.1
-Tigecycline + fosfomycin	6/16	37.5
-Gentamicin + fosfomycin	3/11	27.3
-Tigecycline + fosfomycin + gentamicin	6/32	18.8
Total combination therapy	18/72	25



Et les nouvelles molécules?

	Ceftazidime- avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU,HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)
Forces	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> •BLSE •AmpC •Carbapénèmases (KPC, OXA 48) •<i>P.aeruginosa</i> cefta R et imipénème R 	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> •BLSE (coli +++, Kp ±) •<i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Anaérobies •Metallo-carbapénèmases •Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> •CG+ ??? = 0 	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> •La plupart de anaérobies (<i>B. fragilis</i>+)) •Entérocoques •Staphylocoques •Carbapénèmases •AmpC hyperproduite des EB

L'Avibactam comporte un spectre d'activité plus large que celui des inhibiteurs β -lactamase actuels

		Clavulanic acid	Tazobactam	Avibactam
Class A	TEM, SHV	✓	✓	✓
	CTX-M	✗	✓	✓
	PER, VEB, GES	✗	✓	✓
	KPC	✗	✗	✓
Class B	IMP, VIM, NDM1	✗	✗	✗
Class C	Chromosomal Enterobacteriaceae AmpC	✗	✗	✓
	Chromosomal Pseudomonas AmpC	✗	✗	✓
	Plasmid-encoded ACC, DHA, CMY, FOX, LAT, MOX, MIR, ACT	✗	✗	✓
Class D	OXA-1, -31, -10, -13	Variable OXA-1, -10	Variable	Variable OXA-1, -31
	Carbapenemase-type OXA-23, -40, -48, -58	Variable	Variable OXA-23, -48	Variable OXA-48

Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations

	CMI ₅₀	CMI ₉₀	% S
KPC-producing Enterobacteriaceae (129)	0.5	2	100
KPC-producing Enterobacteriaceae (120)	0.25	1	97.5
<i>Escherichia coli</i> (6486)	0.06	0.12	100
<i>E. coli</i> (375)	0.06	0.12	100
ESBL-producing <i>E. coli</i> (90)	0.12	0.25	100
Gentamicin-resistant <i>E. coli</i> (166)	0.12	0.25	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4421)	0.12	0.25	99.9
<i>K. pneumoniae</i> (254)	0.12	0.5	100
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (84)	0.25	1	100

Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms

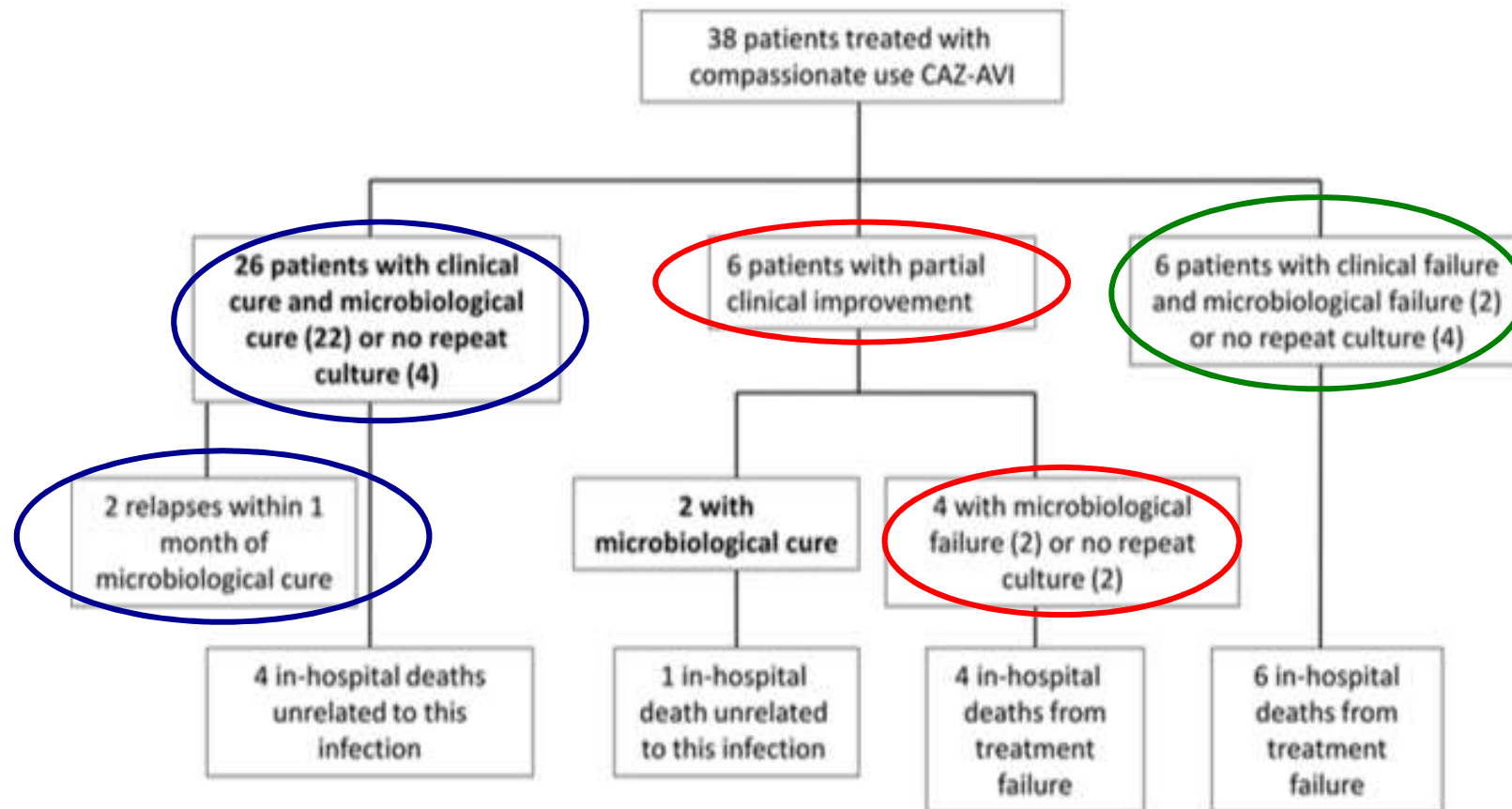
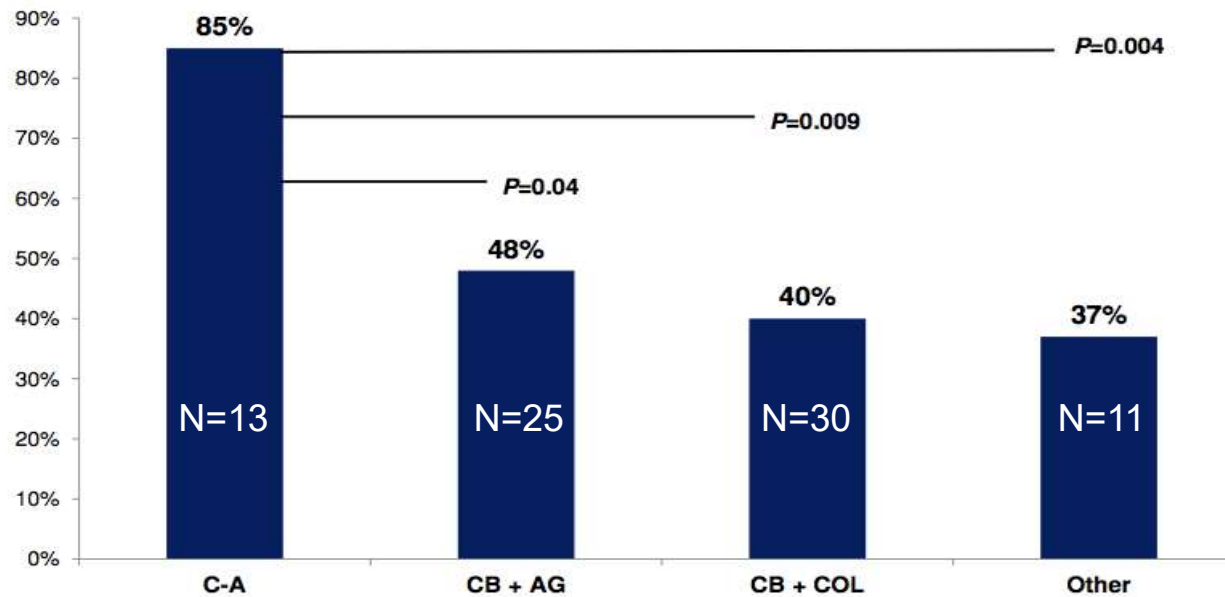


FIG 1 Outcomes of patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI.

Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

Rétrospectif : 109 bactériémies à KPC (50 % ICU)

Figure 1. Rates of 30 day clinical success across treatment regimens



↗
Bithérapie genta x 5

Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and
Emergence of Ceftazidime-Avibactam
Resistance Among Patients Treated for
Carbapenem-Resistant
Enterobacteriaceae Infections

- Etude rétrospective monocentrique (même équipe que dia d'avant)
- 37 inf. à EPC (dont 31 KPC) traitées par cefta/avibactam
IGS II = 34, SOFA = 5
12 inf. pulmonaires (dont 6 PAVM), bactériémies (n=10)
- Monothérapie dans 70 % des cas
- J30 : succès clinique 59 %, avec 23 % récurrence à J90
- Mortalité globale : 24 % à J30, 38 % à J90
- Echecs microbiologiques 27 %
Dont 33 % de souches cefta/avibactam-R
- Meilleure tolérance (rénale) que alternatives (coli et/ou carbapénèmes et ou aminosides)

Ceftazidime-Avibactam and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: “We’re Gonna Need a Bigger Boat”

Editorial qui souligne :

- Ceftazidime pas forcément le meilleur partenaire (émergence de BLSE +++)
- Dans les études pivot du dossier d’AMM : très peu de souches carbapénème-R
- Résultats décevants de cette 1^{ère} série en « en vraie vie »
 - mortalité élevée (alors que IGS II à 34 et SOFA à 5 → prédiction mortalité entre 5 et 10 %)
 - émergence rapide de la résistance
- Question : utilisation en monothérapie sur les carbapénémases ?/ posologies insuffisantes ??



The management of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*

Matteo Bassetti, Maddalena Peghin, and Davide Pecori

Curr Opin Infect Dis 2016, 29:583 – 594

**KPC-Kp meropenem
MIC ≤ 8–16 mg/l**

Primary BSIs

Pneumonia

Abdominal infection

Urinary tract infection

Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.

Inhaled antibiotics^b + meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.

Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.

Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h)

Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.

Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.

Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.

Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.

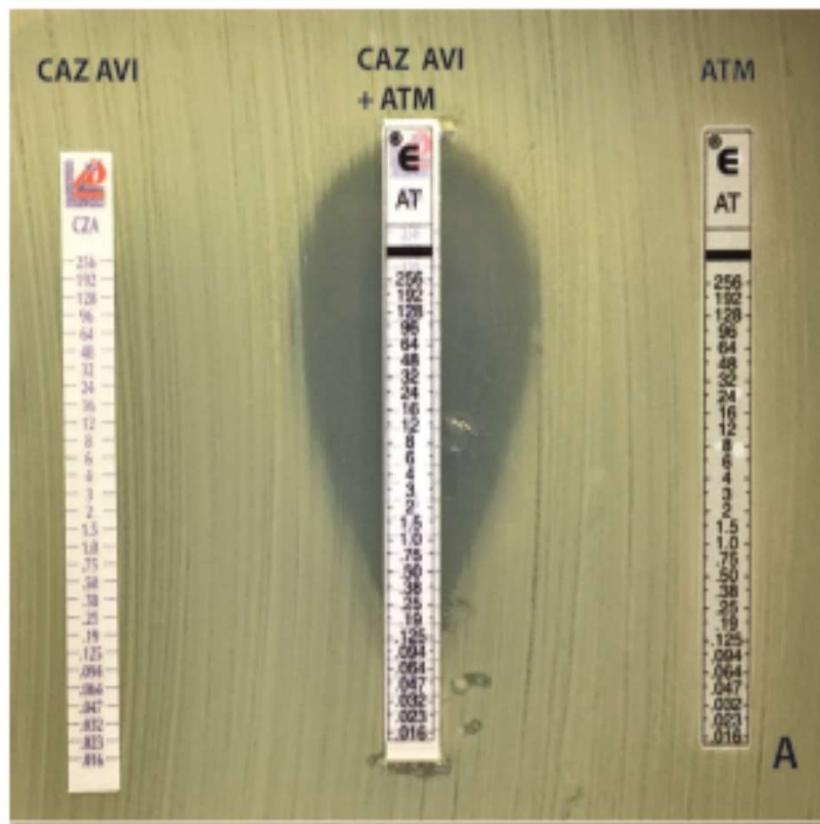
KPC-Kp meropenem MIC ≤ 8–16 mg/l			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Inhaled antibiotics ^b + meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h)
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.
KPC-Kp meropenem MIC > 8–16 mg/l			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i)	Inhaled antibiotics ^b + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) or gentamicin 3 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) +/– rifampin 600–900 mg every 24 h i.v.	Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i)	Colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (i) + fosfomycin 4 g every 6 h i.v. +/– trimethoprim–sulfamethoxazole 20 mg/kg/day (m)
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.

KPC-Kp meropenem MIC ≤ 8–16 mg/l			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Inhaled antibiotics ^b + meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h)
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.
KPC-Kp meropenem MIC > 8–16 mg/l			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i)	Inhaled antibiotics ^b + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) or gentamicin 3 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) +/– rifampin 600–900 mg every 24 h i.v.	Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h (i)	Colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (i) + fosfomycin 4 g every 6 h i.v. +/– trimethoprim–sulfamethoxazole 20 mg/kg/day (m)
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.
KPC-Kp meropenem MIC > 8–16 mg/l Colistin-R			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + rifampin 600–900 mg every 24 h i.v.	As for BSIs + inhaled antibiotics ^b	As for BSIs	As for BSIs
Ertapenem 500 mg every 6 h i.v. (c) + meropenem 2 g q 8 h i.v. (f)			
Ertapenem 500 mg every 6 h i.v. (c) + doripenem 500 mg every 8 h (l)			
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.			

Et les métallo-bêta-lactamases ???.....

Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam, an Interesting Strategy To Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*

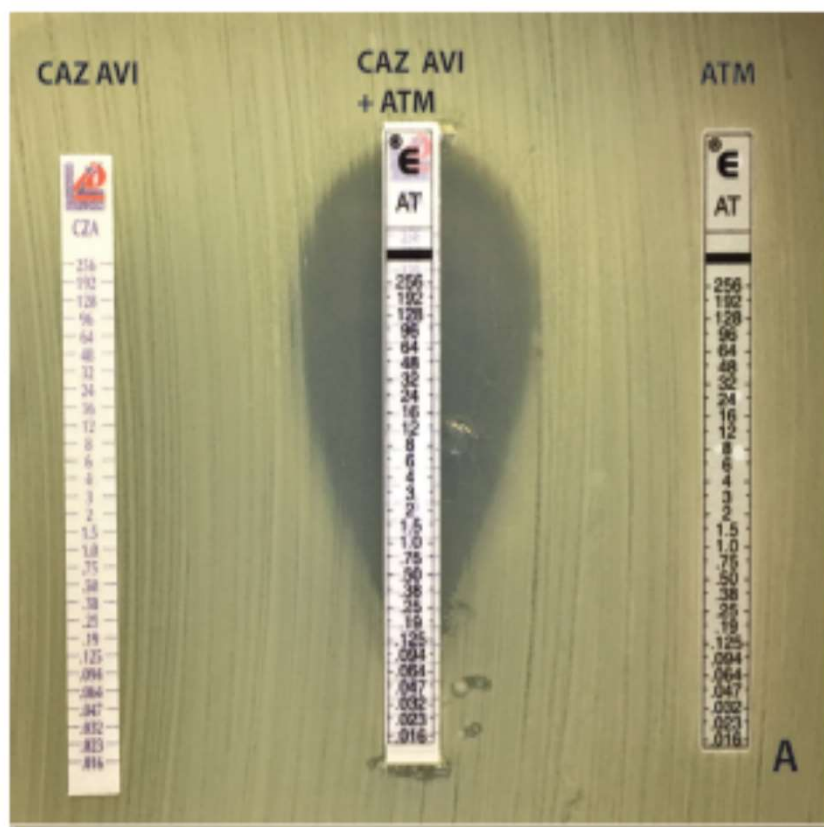
Benjamin Davido,^a Lesly Fellous,^b Christine Lawrence,^{c,d} Virginie Maxime,^e
Martin Rottman,^{d,f} Aurélien Dinh^a



69 ans/Bactériémies persistantes sur thrombophlébites suppurée sur KTC
Kp OXA 48+ NDM1: amika et colistine S
TTR pour ...synergie par: colistine + IMP (32) + FOSFO (> 256) + Levo (> 32) + AMIKA
Persistence Hc + x 32 !!!

Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam, an Interesting Strategy To Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*

Benjamin Davido,^a Lesly Fellous,^b Christine Lawrence,^{c,d} Virginie Maxime,^e
Martin Rottman,^{d,f} Aurélien Dinh^a



69 ans/Bactériémies persistantes sur thrombophlébite suppurée sur KTC
Kp OXA 48+ NDM1: amika et colistine S
TTR pour ...synergie par: colistine + IMP
(32) + FOSFO (> 256) + Levo (> 32) +
AMIKA

Persistance Hc + x 32 !!!
Azthréonam et CAZ+ AVI > 256
MAIS SYNERGIE !!! = 0.125

SWITCH pour CAZAVI 2,5G x 3 + AZT
2g x 3

STOP Hc + des H+ 3!!!!
DC du Pt ins cardiaque à J+32 sans
nouvelles Hc +

Take home messages ...

- En TTr probabiliste si suspicion de *P.aeruginosa*: association antibiotique de 2 anti-pyo: Bêta-lactamine + amikacine (tobramycine ..) > ciprofloxacine...pour augmenter les chances d'avoir une monothérapie adéquate ...
- Après antibiogramme: monothérapie anti-pyo par bêta-lactamine suffisante
- En TTr probabiliste si suspicion d'entérobactéries carbapénémase +/- BLSE + autres mécanismes de résistance ...: chez un Pt à HAUT RISQUE association « complexe »: Colistine + méropénème + tigécycline...
- En TTr avec antibiogramme et types enzymatiques association « SELON » de 2 voire 3 antibiotiques /monothérapie par ceftazidime + avibactam ??