



PAVM à *P. aeruginosa*: monothérapie ou association

Benoit Guery

Unil

UNIL | Université de Lausanne



Faculty of Biology and Medicine



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : **Benoit Guery**

Titre VAP à *P. aeruginosa*, monothérapie ou association?

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON



Déclaration d'intérêts de 2014 à 2017

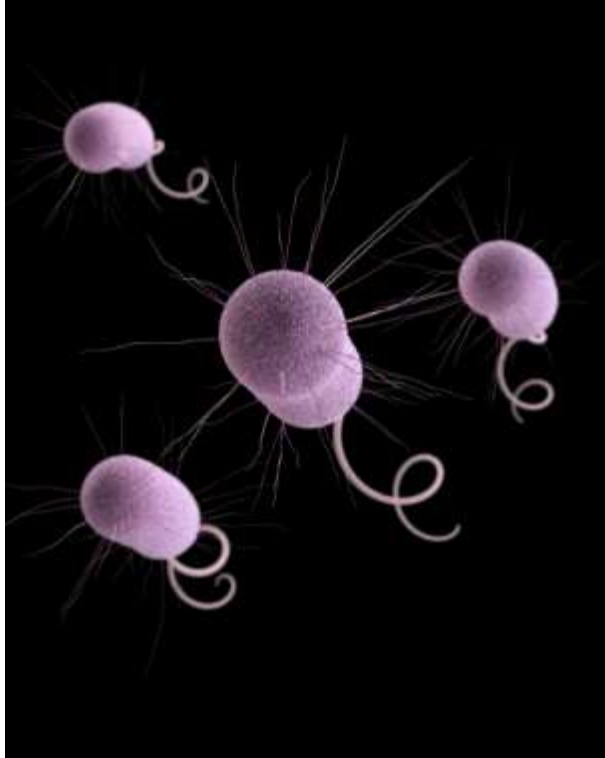
- **Intérêts financiers : Aucun**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles : Pfizer, Astellas, MSD**
- **Intérêts indirects : Aucun**

Hors sujet

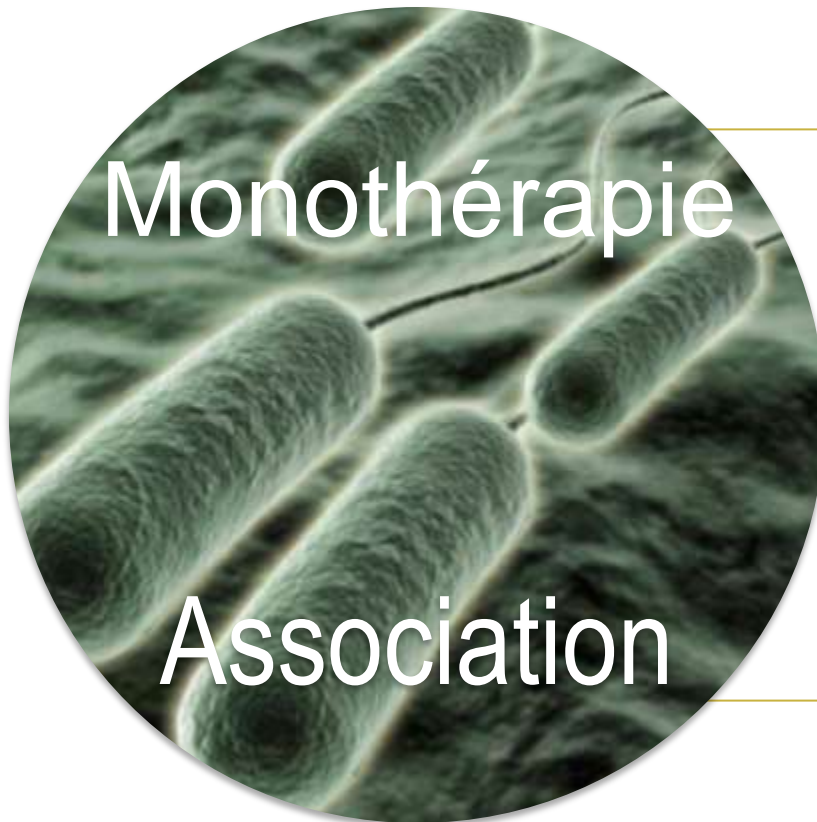
- **Traitement empirique d'une VAP**
- **Traitement empirique d'un choc associé à une VAP**

ASSOCIATION

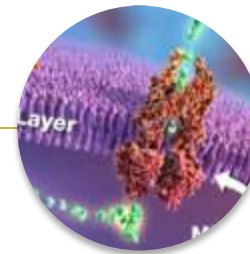
Cadre



Association ou monothérapie



Réponse
clinique



Résistance



Récurrence

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

Heyland et al. *Crit Care Med* 2008

Table 6. Subgroup analysis of patients with difficult-to-treat Gram-negative bacilli on enrollment (*Pseudomonas* species, *Acinetobacter* species, and other multidrug-resistant Gram-negative bacilli)

	Combination Therapy (n = 39)	Monotherapy (n = 17)	Combo/Mono RR (95% CI) ^a
Adequacy of empiric therapy, n (%) ^b	32 (84.2)	3 (18.8)	
Clinical resolution at 28 days, n (%)	20 (51.3)	5 (29.4)	
Microbiological resolution at 28 days, n (%) ^c	25 (64.1)	5 (29.4)	
Duration of mechanical ventilation ^d	10.7 (3.3, .)	15.0 (9.3, .)	
Duration of ICU stay ^d	14.2 (8.1, .)	21.2 (14.1, .)	
Duration of hospital stay ^d	55.0 (33.0, .)	111.4 (27.8, .)	
28-day mortality, n (%)	10 (25.6)	5 (29.4)	
ICU mortality, n (%)	9 (23.1)	5 (29.4)	
Hospital mortality, n (%)	13 (33.3)	7 (41.2)	

Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials

Aarts et al, Crit Care Med 2008

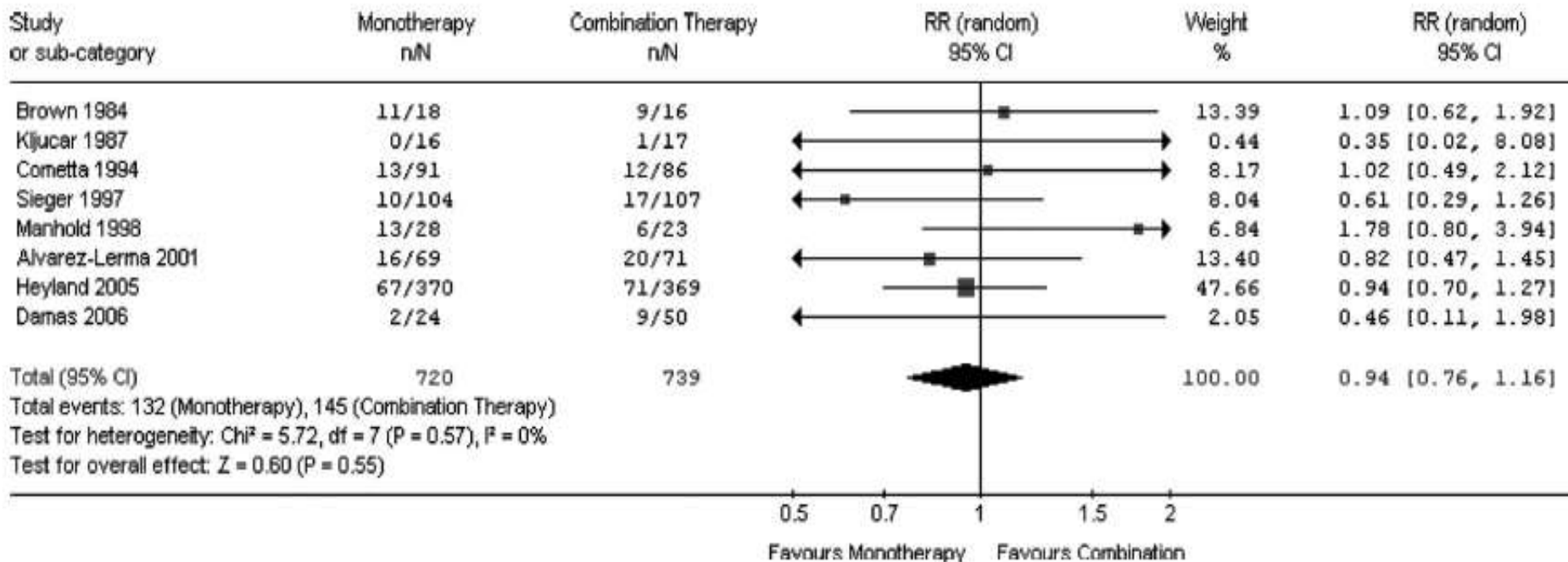


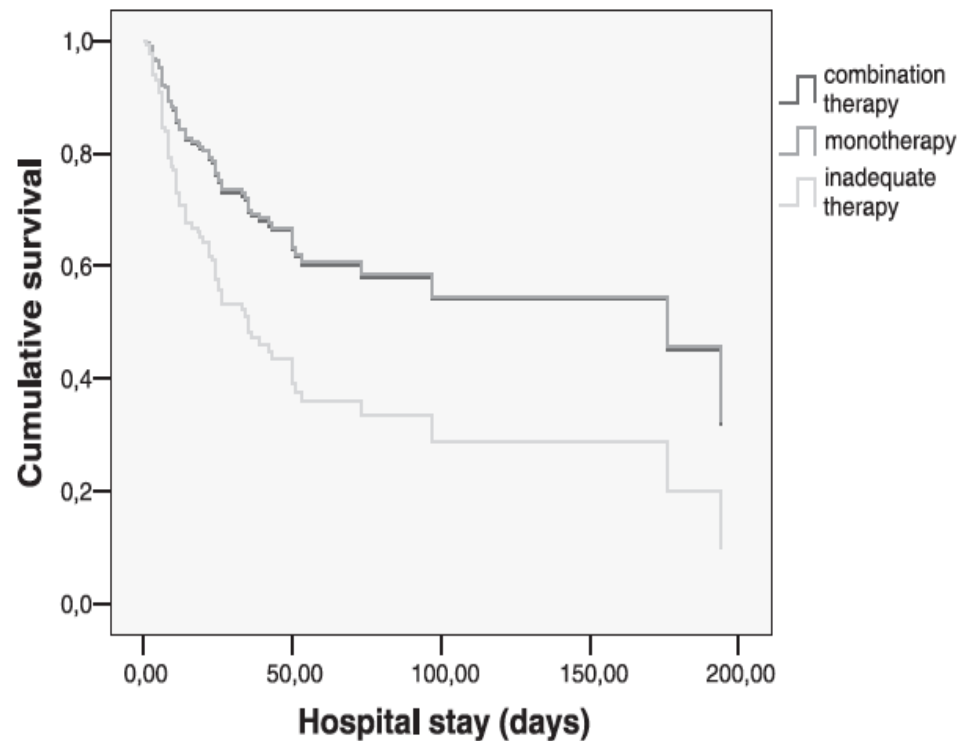
Figure 4. Mortality in pooled trials comparing monotherapy to combination therapy. There is no evidence that combination therapy improves survival when compared with monotherapy. *RR*, relative risk; *CI*, confidence interval.

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

Garnacho-Montero et al, Crit Care Med 2007

183 épisodes de VAP à *P. aeruginosa*

Tt final	Survivants n=106	Décédés n=77
APACHE II	18.7	19.8
Choc septique	38 (35.8)	52 (67.5)
Monothérapie	22 (19.9)	12 (15.6)
Association	84 (81.1)	60 (84.4)



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

Garnacho-Montero et al, Crit Care Med 2007

Table 5. Variables independently associated with mortality using Cox proportional regression analysis

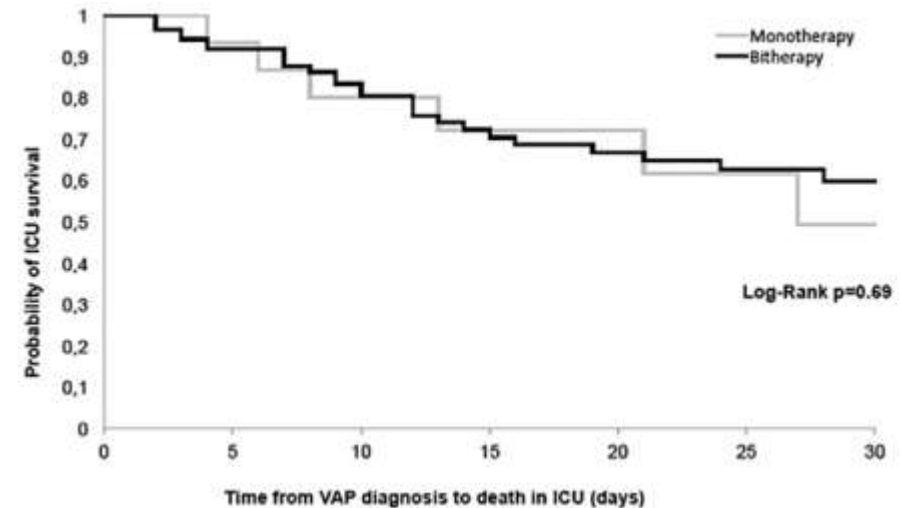
	aHR	95% CI	<i>p</i>
Age	1.02	1.01–1.04	.005
Chronic cardiac failure	1.90	1.04–3.47	.035
Effective empirical therapy			.02
Combined therapy	1		
Monotherapy	0.90	0.50–1.63	.73
Inappropriate therapy	1.85	1.07–3.10	.02

aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval.

Impact of combination therapy and early de-escalation on outcome of ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Deconinck et al, Infection 2017

- **Etude rétrospective de cohorte 1994-2014**
 - 100 patients: 85 association/15 monothérapie, 9 inadéquate
 - SAPS 2: 46, 45% choc, Colonisation 60%, Multi-R 31%
 - Mortalité associée (HR)
 - SAPS>40: 3.08
 - Choc: 4.71



- **L'association augmente la probabilité d'antibiothérapie appropriée sans impact sur la mortalité**

Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *P. aeruginosa* pneumonia

Park et al, BMC Infect Dis 2012

- **Cohorte rétrospective 1997-2011**
 - Pneumonie bactériémique à *P. aeruginosa*
 - 100 patients: 65 Atb adéquate (32 mono-33 asso)

	Adéquate		Inadéquate
Mortalité	Monothérapie	Association	
J7	5 (15.6)	6 (18.2)	10 (28.6)
J14	8 (25)	6 (18.2)	16 (45.7)
J28	17 (53.1)	10 (30.3)	24 (68.6)

- Monothérapie associée à mortalité OR 0.38 (p 0.06)

Pseudomonas aeruginosa Ventilator-associated Pneumonia

Predictive Factors of Treatment Failure

Planquette et al, Am J Respir Crit Care Med 2013

- 314 patients avec 393 VAP à *P. aeruginosa*
- 112 échec de traitement
- Facteurs associés avec un échec de traitement
 - Age (P . 0.02);
 - Présence d'au moins une pathologie chronique (P . 0.02);
 - Limitation de soins (P . 0.0004);
 - Score de défaillance d'organe élevé (P , 0.0001);
 - Bacteremie à *P. aeruginosa* (P .0.003);
 - previous use of FQ before the first PA-VAP (P . 0.0007).
- Risque d'échec non influencé par le profil de résistance de la souche ou par la prescription d'une association
- Risque d'échec diminue si le Tt initial incluse une fluoroquinolone
- Nécessité d'évaluer le potentiel bénéfique des quinolones dans une étude randomisée

Risk factors associated with unfavorable short-term treatment outcome in patients with documented *Pseudomonas aeruginosa* infection

DiMondi et al Int J Clin Pharm 2015

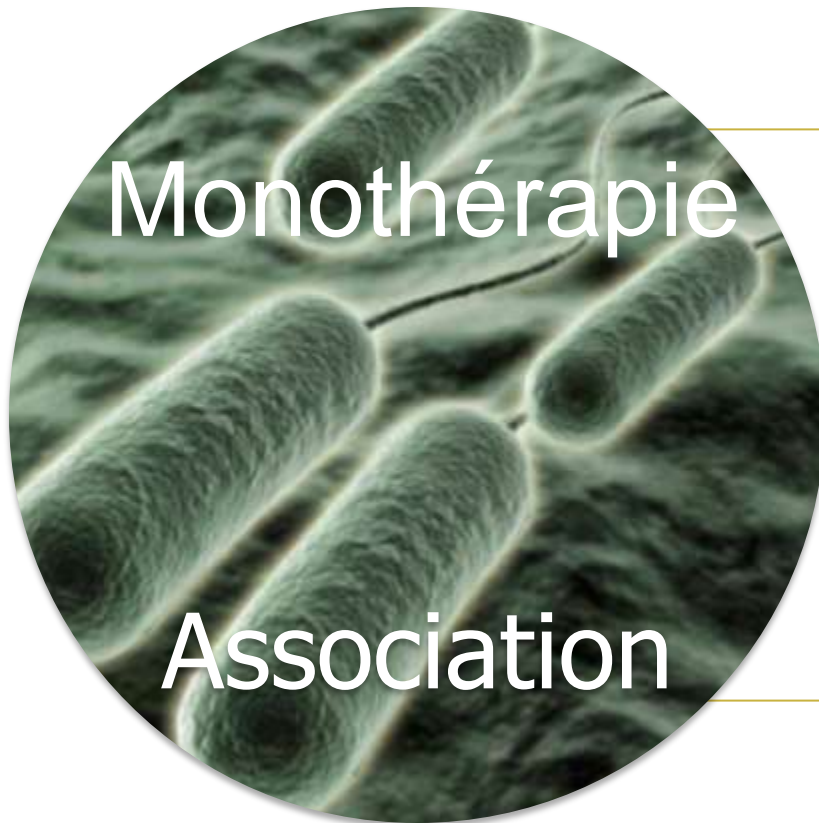
• Etude rétrospective monocentrique

- Bactériémies et pneumonies
- 117 patients
 - 40 (34%) évolution favorable à J5
 - 77 (66%) évolution défavorable à J5

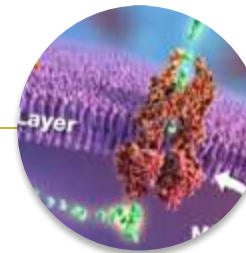
Monothérapies	Associations
Pip- Tazobactam Ceftazidime Meropenem Cefepime Tobramycine Ciprofloxacin	Pip- Taz+Cipro Mero+Cipro Cefta+Cipro

	OR	p
Vasopresseur	6	0.0003
Admission direct USI	2.9	0.052
≥2 Atb actifs	0.39	0.022

Association ou monothérapie



Réponse
clinique



Résistance



Récurrence

Mécanismes de résistance aux β -lactamines

Mécanisme	Exemples
Inactivation enzymatique par production de β -lactamases	ESBL (TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, IBC, AmpC) Carbapénémases (KPC, IMP, VIM, SPM, GIM, OXA-40)
Altération de la perméabilité de membrane (porines)	Diminution de production ou perte de fonctionnalité de OprD
Efflux	mexAB-OprM, mexCD-OprJ, mexXY-OprM

Émergence de la résistance sous traitement

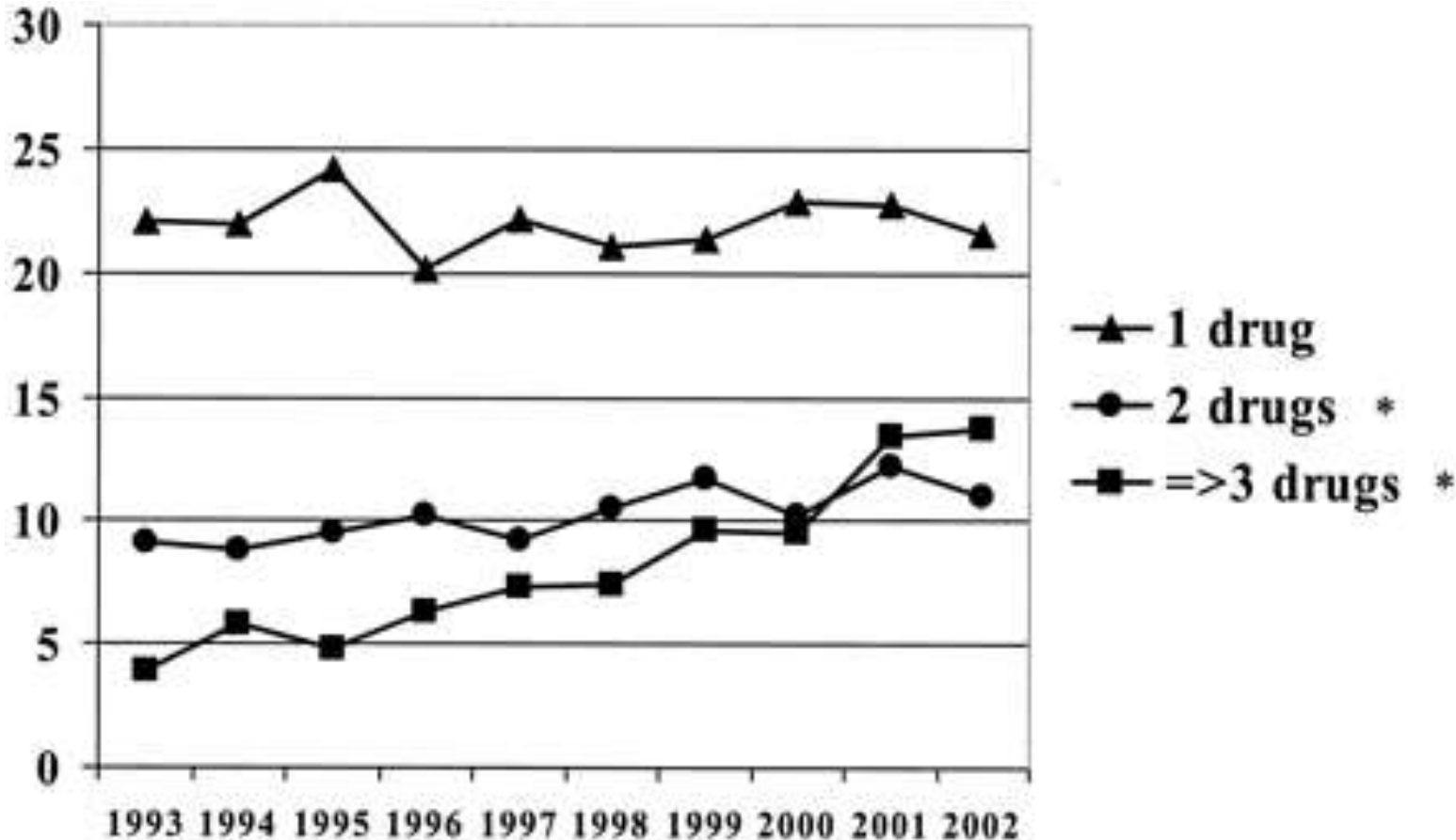
Fish et al, Pharmacotherapy 1995

Étude rétrospective 1970-1992, 14 000 patients
Émergence : 4% des pathogènes, 5,6% des infections

	Cephalo	Peni	FQ	Imp	AG	Ass	Total
<i>E coli</i>	0	2.7	0	0	8	0.6	0.7
<i>Proteus sp</i>	0	0.9	0	1.6	4	0	0.5
<i>Klebsiella</i>	3.2	6	2.8	1.4	1.5	<2	2.7
<i>Enterobacter</i>	10.1	10	4.1	4.1	26.1	2.4	6.8
<i>Serratia</i>	5.8	20	11.7	4	21.7	5	7.8
<i>Acinetobacter</i>	16.7	25	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
<i>Pseudomonas</i>	10.6	14.4	15.5	34.7	13.4	14.3	15.4

National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002

Obritsch et al, AAC 2004



13999 souches



19^{es} JNI, Nantes, du 13 au 15 juin 2018

National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002

Obritsch et al, AAC 2004

TABLE 3. Resistance of *P. aeruginosa* isolates to both agents in potential combination regimens

Yr	Cefepime			Imipenem			Piperacillin-tazobactam			Aztreonam		
	CIP	TOB	AK	CIP	TOB	AK	CIP	TOB	AK	CIP	TOB	AK
1993	NA	NA	NA	5	3	2	NA	NA	NA	7	4	4
1994	NA	NA	NA	6	5	6	NA	NA	NA	11	8	8
1995	NA	NA	NA	6	3	3	NA	NA	NA	10	5	5
1996	NA	NA	NA	6	4	3	NA	NA	NA	10	6	6
1997	NA	NA	NA	9	4	3	5	2	2	11	5	5
1998	10	5	4	8	5	2	7	4	3	14	6	5
1999	15	10	6	10	6	4	8	6	3	16	9	6
2000	16	8	6	10	6	3	8	4	3	17	7	6
2001	19	11	9	13	8	5	9	5	4	20	10	8
2002	17	11	6	16	9	5	7	4	4	17	11	7
P value ^b	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002	0.013	<0.0001	<0.0001	<0.0001

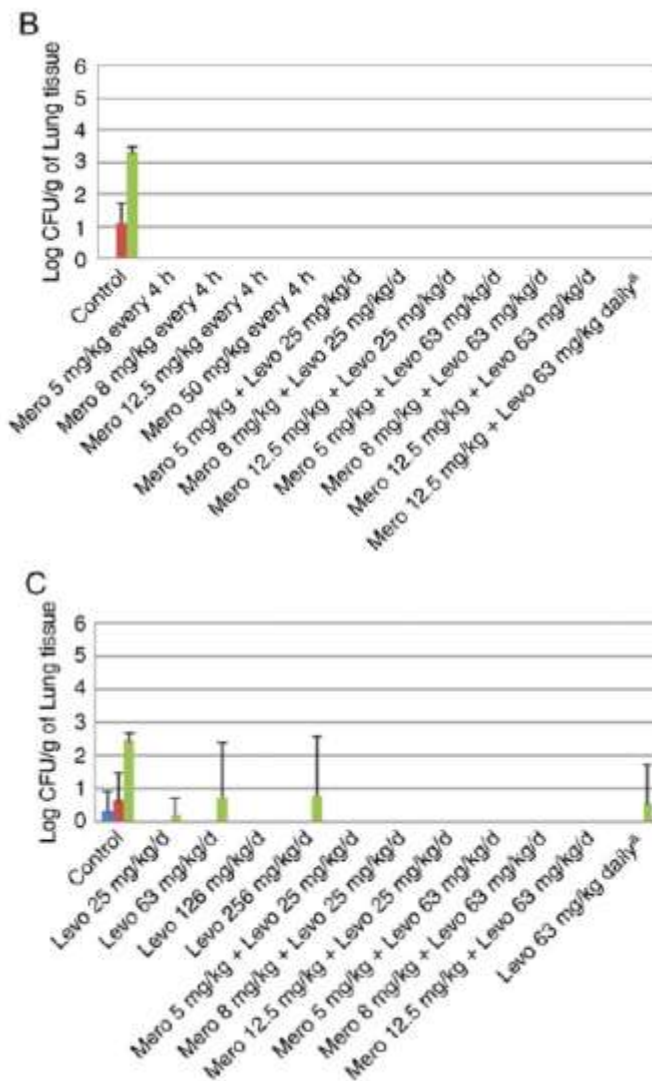
^a AK, amikacin; CIP, ciprofloxacin; TOB, tobramycin; NA, not available. Data presented as percentages.

^b P values representative of available resistance data over the 10-year period.

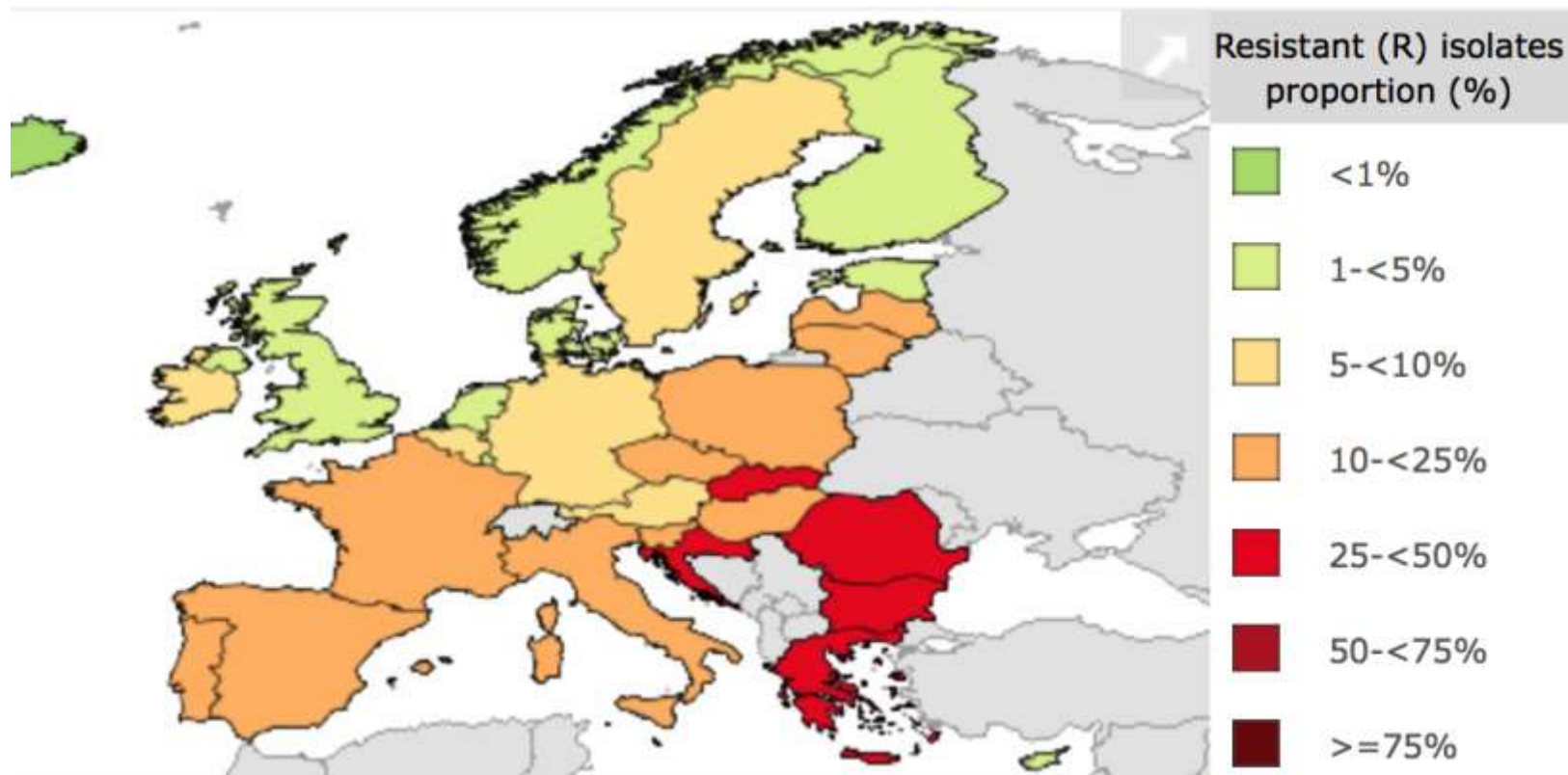
Combination Treatment With Meropenem Plus Levofloxacin Is Synergistic Against *P. aeruginosa* Infection in a Murine Model of Pneumonia

Louie et al, J inf Dis 2015

- **Modèle de pneumonie chez la souris neutropénique**
- **Pénétration ELF:**
 - Mero 39.3%
 - Levo 64.3%
- **Synergie confirmée in vivo**
- **Apparition de résistance dans le bras monothérapie Levo**
- **Pas de résistance si association**



Résistance combinée (>3 parmi Pip-taz, cefta, AG, carbap)- Année 2016



Clinical outcome of *P. aeruginosa* pneumonia in intensive care patients

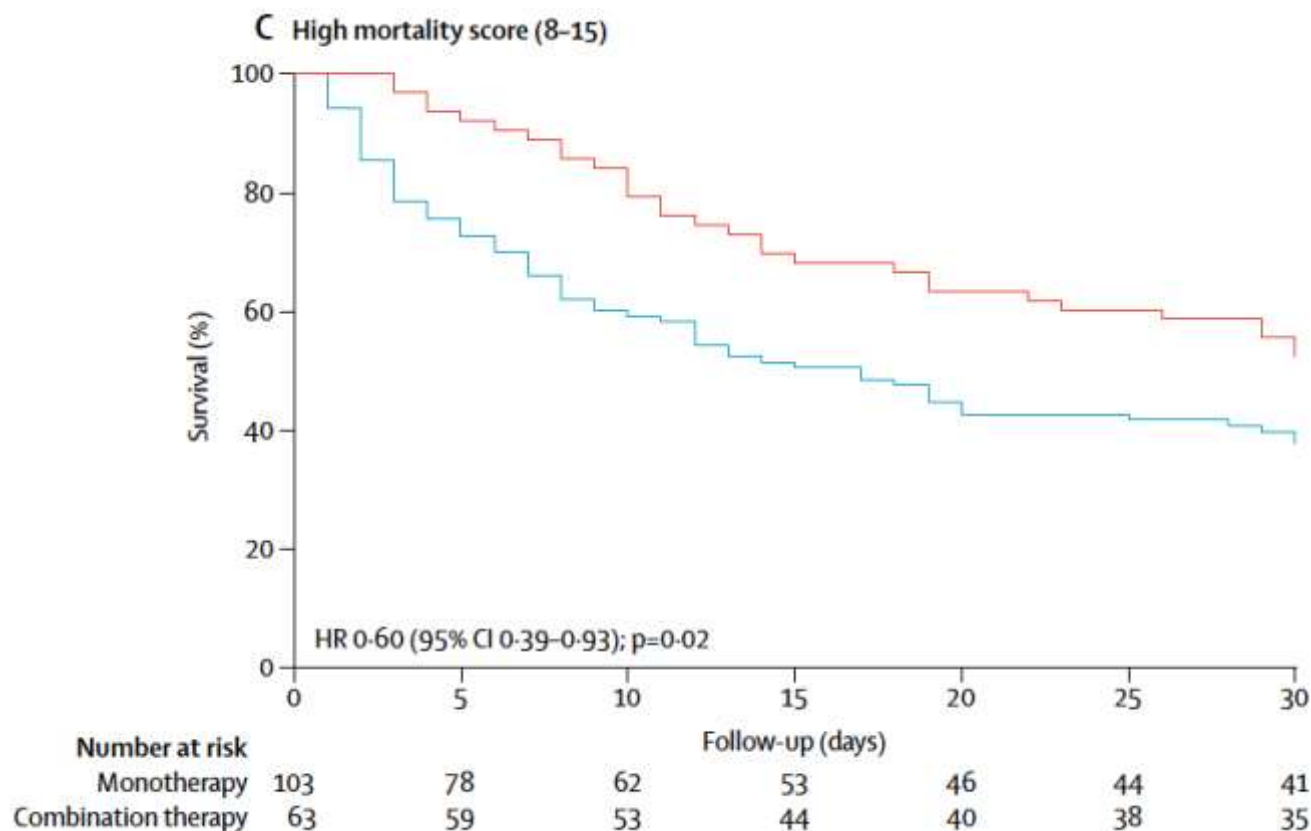
Tumbarello, M. Intensive Care Med 2013

- N=110
- MDR 38%
- Antibiothérapie inadéquate dans 51% des cas (souvent monothérapie)
- Facteurs de risque d'une antibiothérapie inadéquate

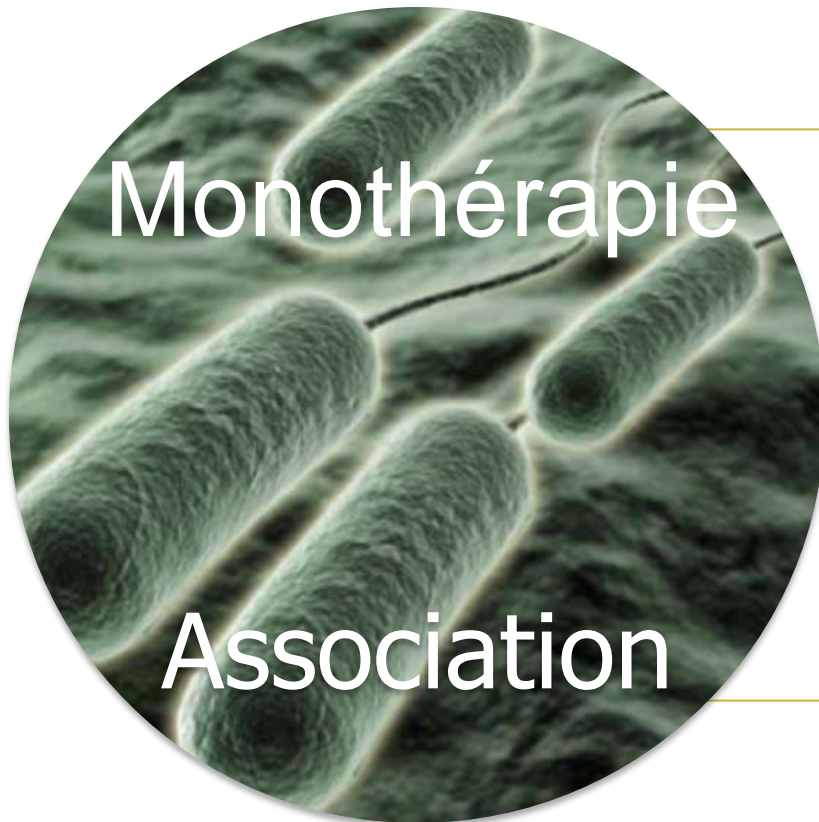
	OR	p
MDR Pa	2.67	0.02
Association	0.31	0.005

Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study

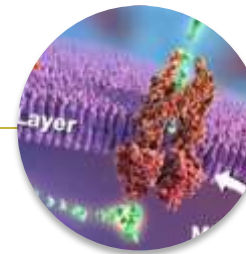
Gutiérrez-Gutiérrez et al, Lancet Inf Dis 2017



Association ou monothérapie



Réponse
clinique



Résistance

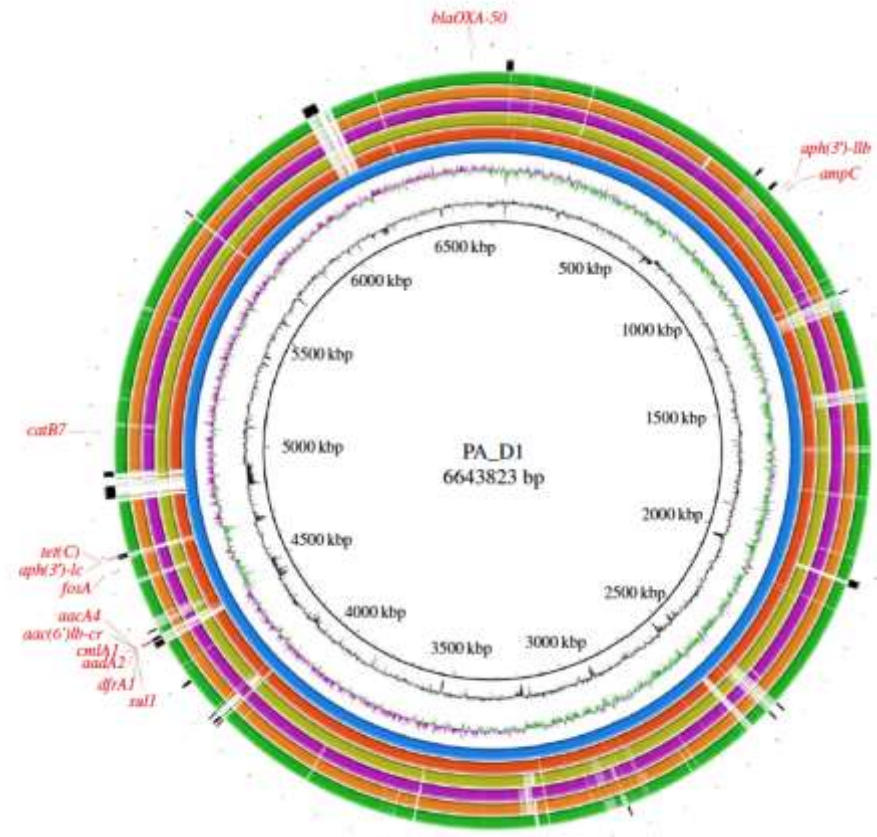


Récurrence

The rapid *in vivo* evolution of *P. aeruginosa* in ventilator-associated pneumonia patients leads to attenuated virulence

Wang et al, Open Biol 2017

- 25 *P. aeruginosa* suivis longitudinalement issus de 4 patients
- Convergence vers 3 stades évolutifs
 - Perte de lasR (Regulateur transcriptionnel QS) (- élastase)
 - Perte mpl (Recyclage peptidoglycane)
 - Phenotype déficient pyoverdine
- Perte de virulence



Loss of Bacterial Diversity during Antibiotic Treatment of Intubated Patients Colonized with *P. aeruginosa*

Flanagan et al, J Clin Microbiol 2007

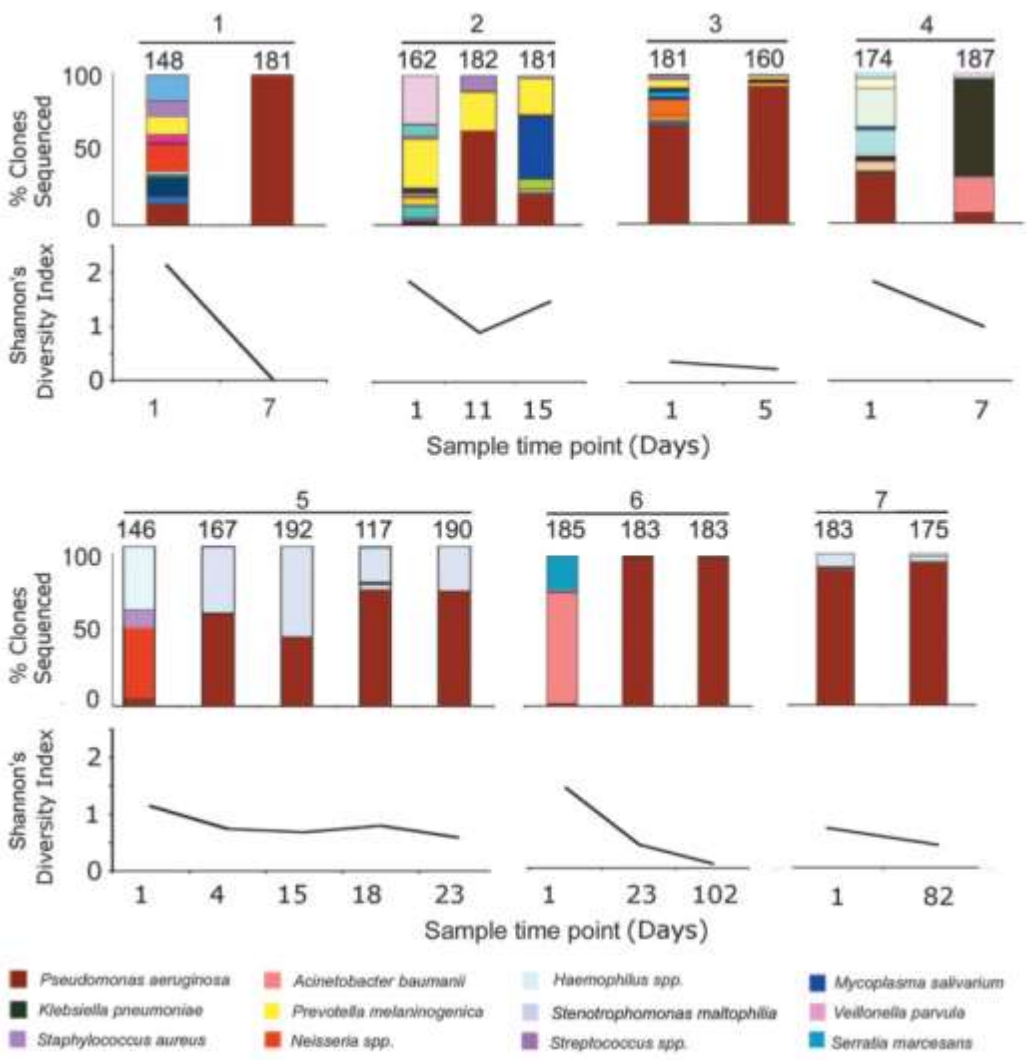
TABLE 1. Patient information and antimicrobial treatment

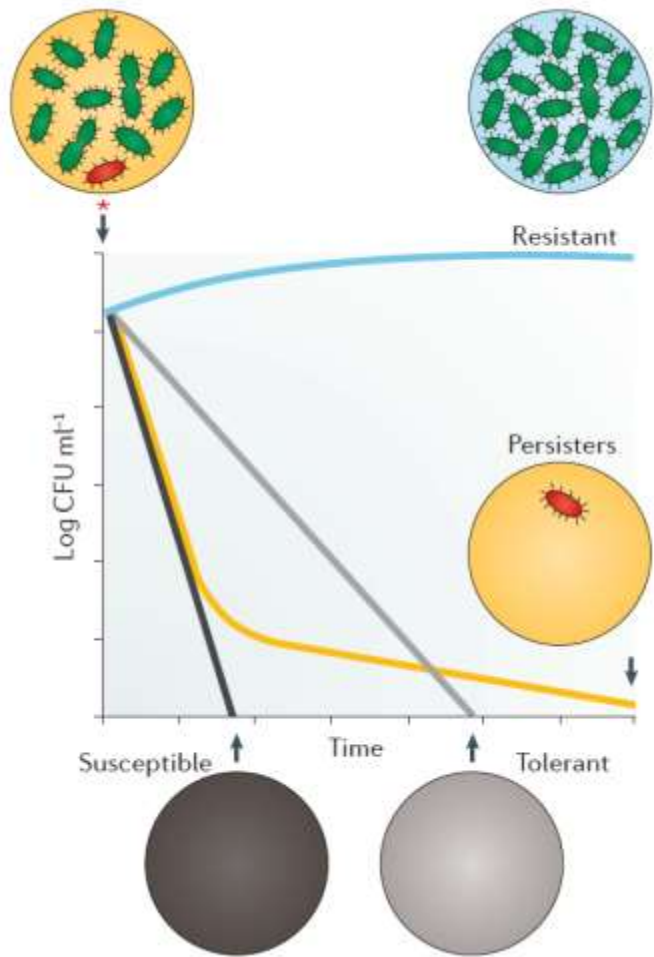
Patient	No. of days after enrollment (sample no.)	Sex	Patient age	Antimicrobial treatment	
				Within 24 h before study enrollment	Following sampling (sensitivity ^a)
1	1 (1)	Female	57 yr	Cefazolin, piperacillin-tazobactam	Piperacillin-tazobactam (S), fluconazole, cefazolin
	7 (2)				Cefazolin (S), fluconazole (S), levofloxacin (S)
2	1 (1)	Male	79 yr	Cefazolin, ceftazidime	Antifungal, ceftazidime (S), vancomycin
	11 (2)				Ceftazidime (R), vancomycin, piperacillin-tazobactam (S), ciprofloxacin (S)
	15 (3)				Vancomycin, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin
3	1 (1)	Female	54 yr	None	Ciprofloxacin (S)
	5 (2)				Ciprofloxacin
4	1 (1)	Male	55 yr	None	Piperacillin-tazobactam, vancomycin
	7 (2)				Piperacillin-tazobactam
5	1 (1)	Female	85 yr	Clindamycin	Clindamycin, piperacillin-tazobactam (S)
	4 (2)				Piperacillin-tazobactam (S), vancomycin, ciprofloxacin (S)
	15 (3)				None
	18 (4)				None
	23 (5)				None
6	1 (1)	Female	45 yr	None	Meropenem (I), fluconazole, linezolid
	23 (2)				Tobramycin(S), imipenem (I), ceftiofime, cefazolin, ceftiofime (I)
	102 (3)				Timentin, trimethoprim-sulfamethoxazole, imipenem, vancomycin, fluconazole, ceftiofime, ceftiofime, amphotericin B, tobramycin
7	1 (1)	Female	2 mo	Ampicillin, gentamicin, trimethoprim-sulfamethoxazole	Ampicillin (R), gentamicin
	82 (2)				Gentamicin (S)

^a S, sensitive; R, resistant; I, indeterminate.

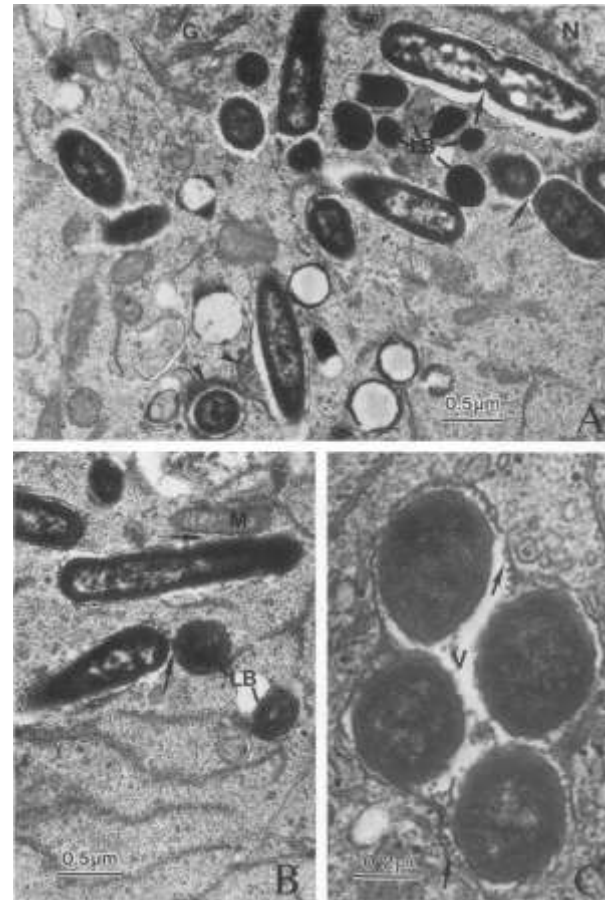
Loss of Bacterial Diversity during Antibiotic Treatment of Intubated Patients Colonized with *P. aeruginosa*

Flanagan et al, J Clin Microbiol 2007





Fisher et al, Nature Reviews 2017

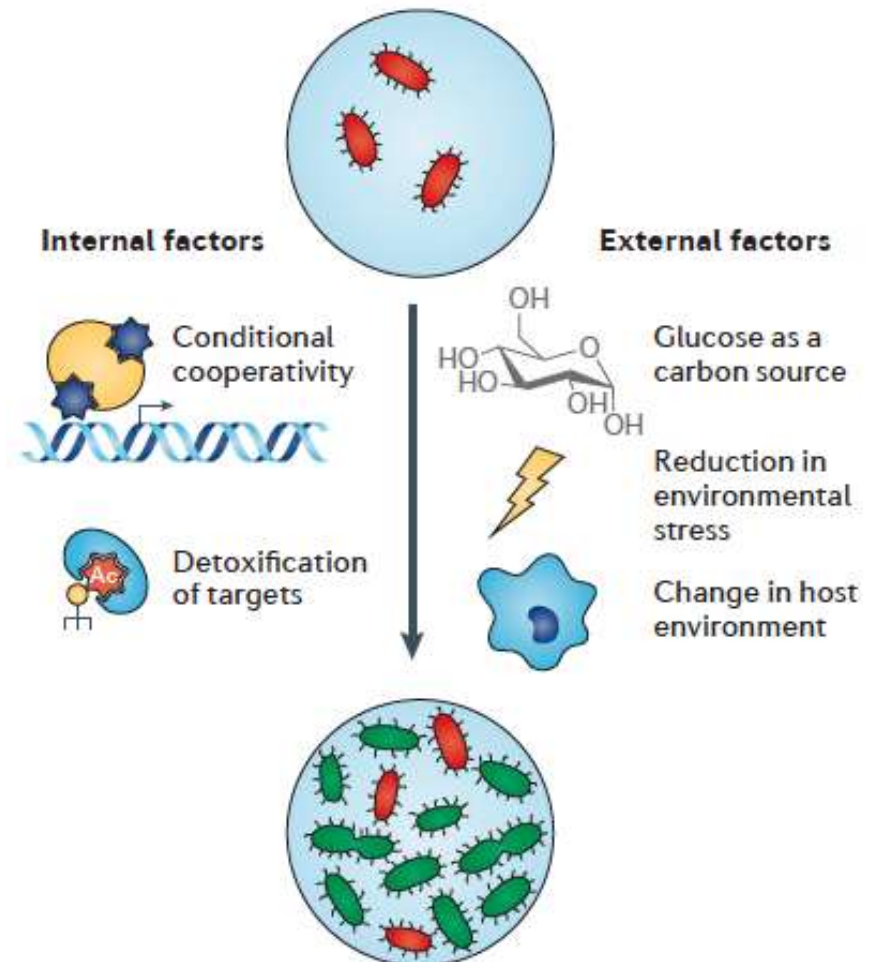


Chi et al, Inf Immunity 1991

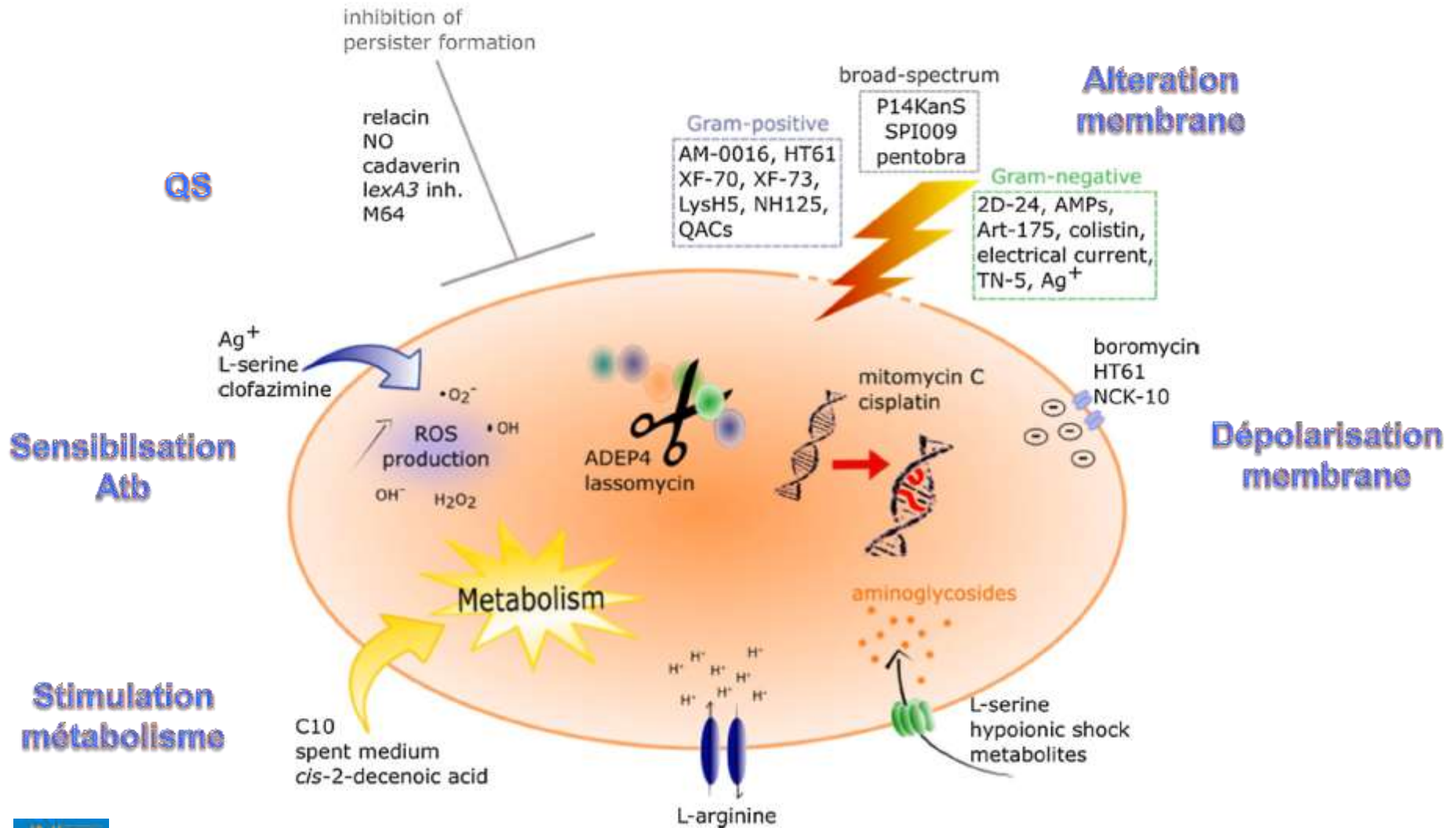
Persisters

Fisher et al, Nature Reviews 2017

- **Cellules transitoirement tolérantes aux antibiotiques**
 - Baisse activité métabolique
 - Inactivité des cibles
 - Baisse de l'influx d'Atb et augmentation de l'efflux
- **Lié aux récurrences et à la résistance**

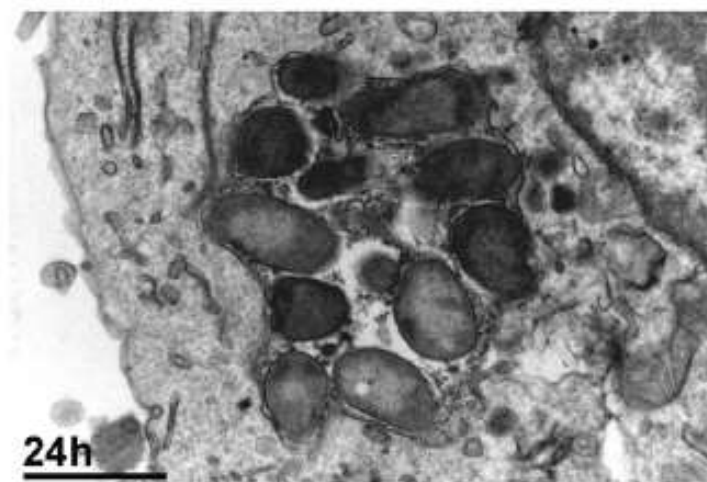
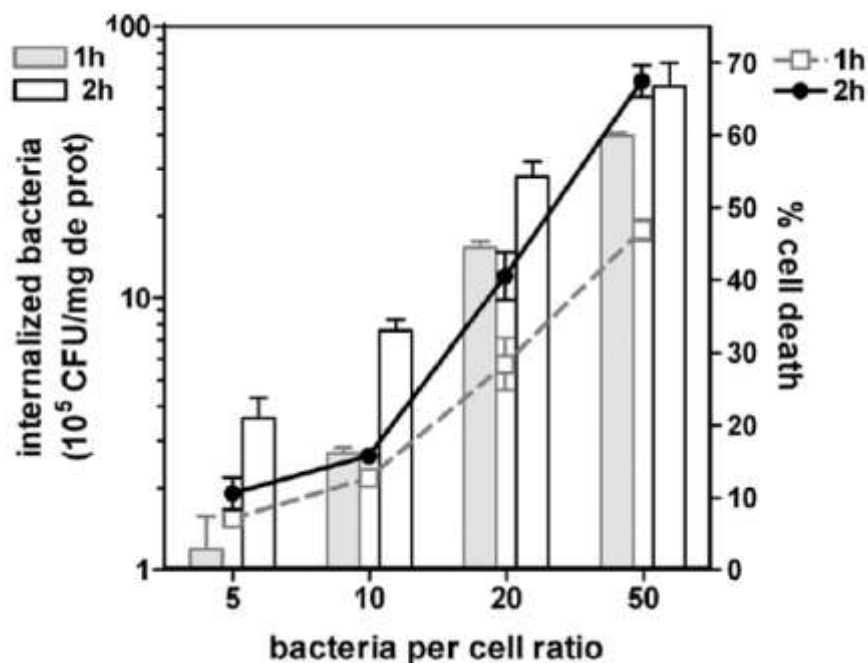


Persisters



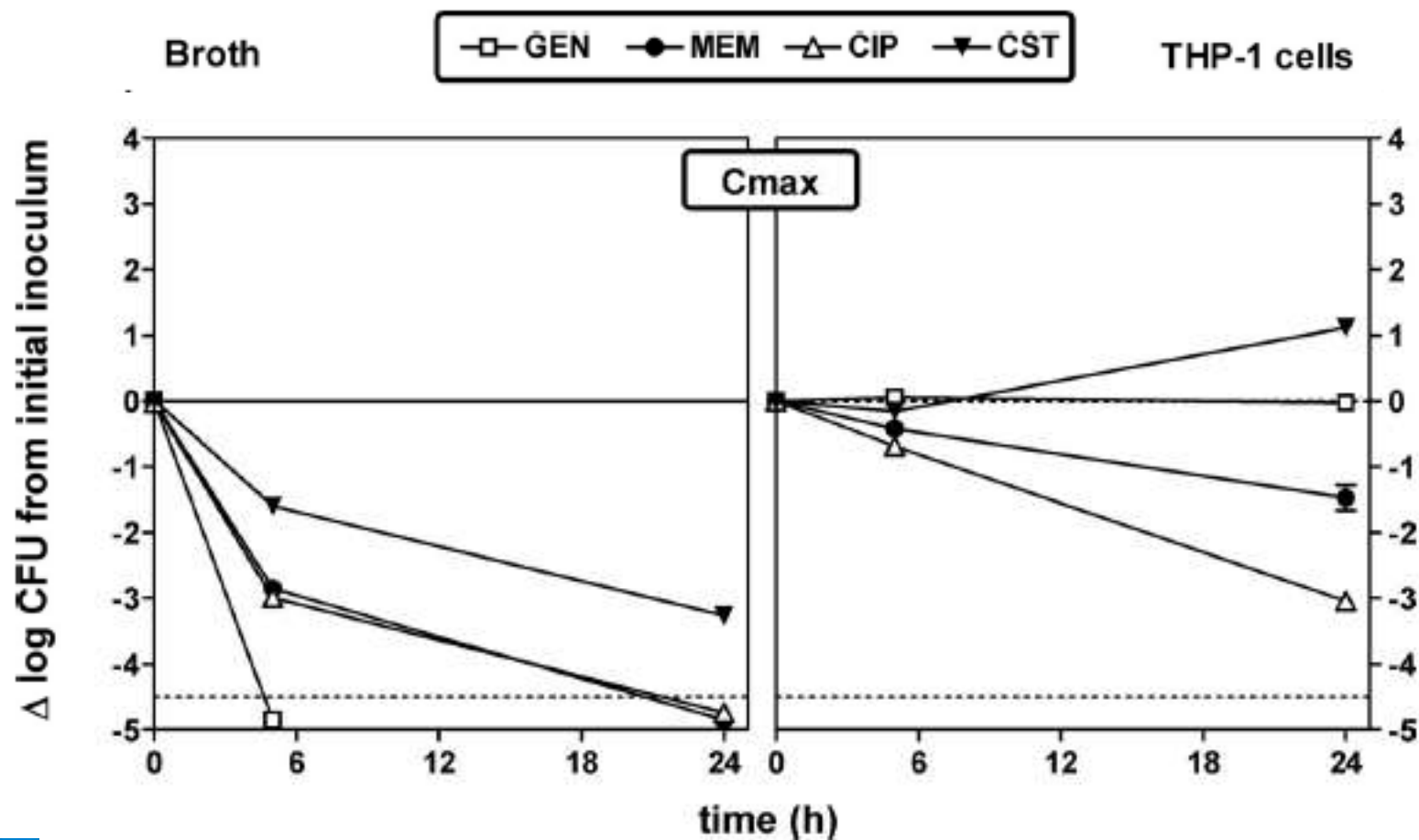
Pharmacodynamic Evaluation of the Intracellular Activity of Antibiotics towards *P. aeruginosa* PAO1 in a Model of THP-1 Human Monocytes

Buyck et al AAC 2013



Pharmacodynamic Evaluation of the Intracellular Activity of Antibiotics towards *P. aeruginosa* PAO1 in a Model of THP-1 Human Monocytes

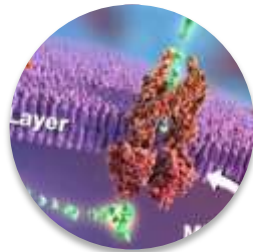
Buyck et al AAC 2013



Association ou monothérapie



Réponse
clinique



Résistance



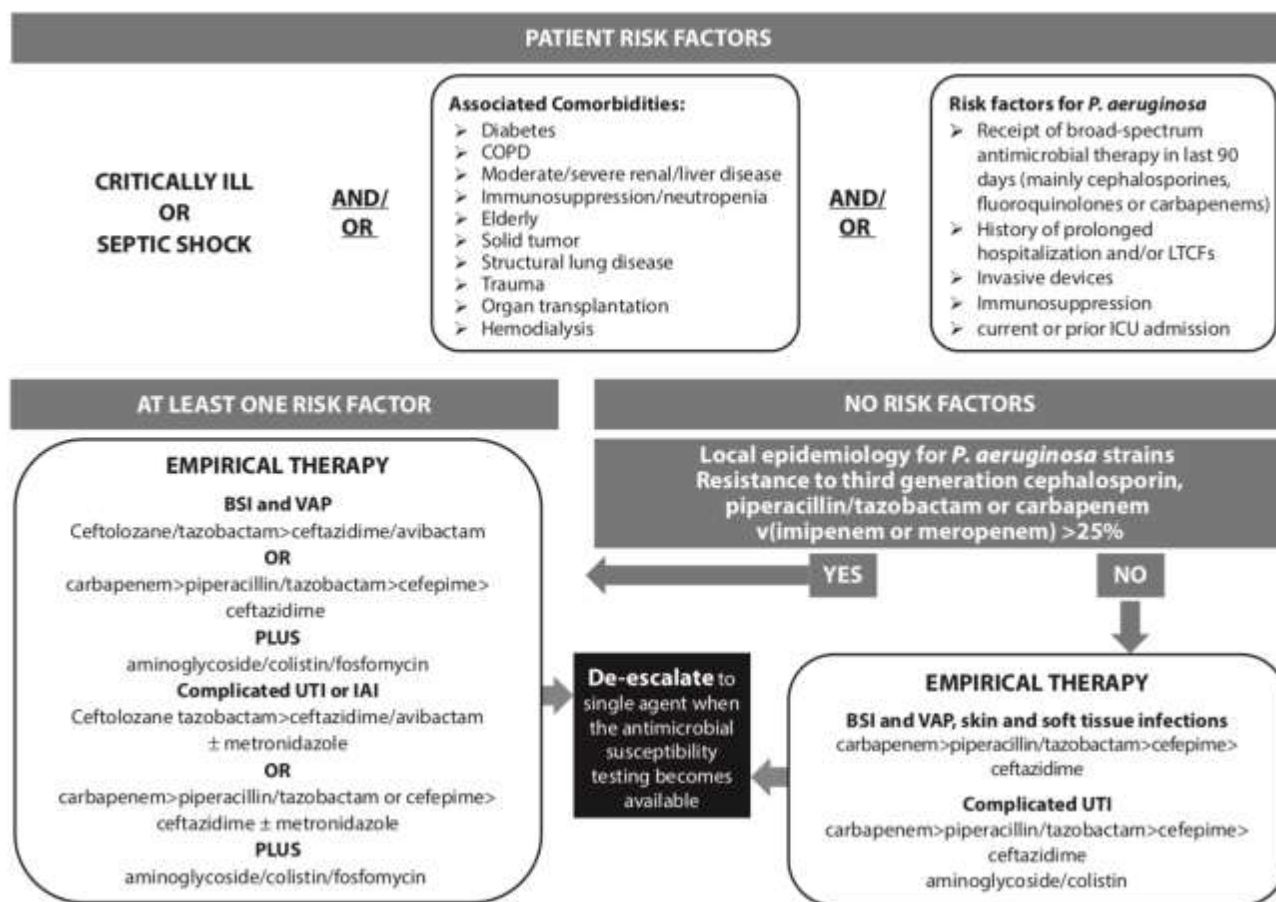
Récurrence



How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections

M Bassetti , An Vena , A Croxatto , E Righi M, B Guery, Drugs in context 2018

Figure 1. Clinical approach to patients with suspected *P. aeruginosa* infection.

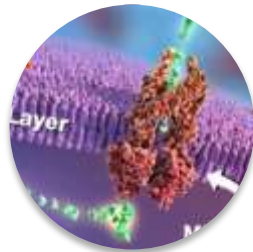


BSI: Bloodstream infection; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; IAI: Intra-abdominal infections; LTCFs: Long term care facilities; UTI: Urinary tract infection; VAP: Ventilator associated pneumonia.

Association ou monothérapie



Réponse
clinique



Résistance



Récurrence

- Manque de données cliniques solides dans la VAP
- Données concordantes BSI
- Plutôt monothérapie
- Empirique: écologie
- Adapté à l'antibiogramme
- Traitement persisters?
- Formes intracellulaires?