



Comment optimiser le bon usage des antibiotiques à l'ère de la multi-résistance chez les BGN : au cours des infections à E-BLSE ?

Aurélien DINH

Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Universitaire R. Poincaré, Garches, APHP

Fev 2010

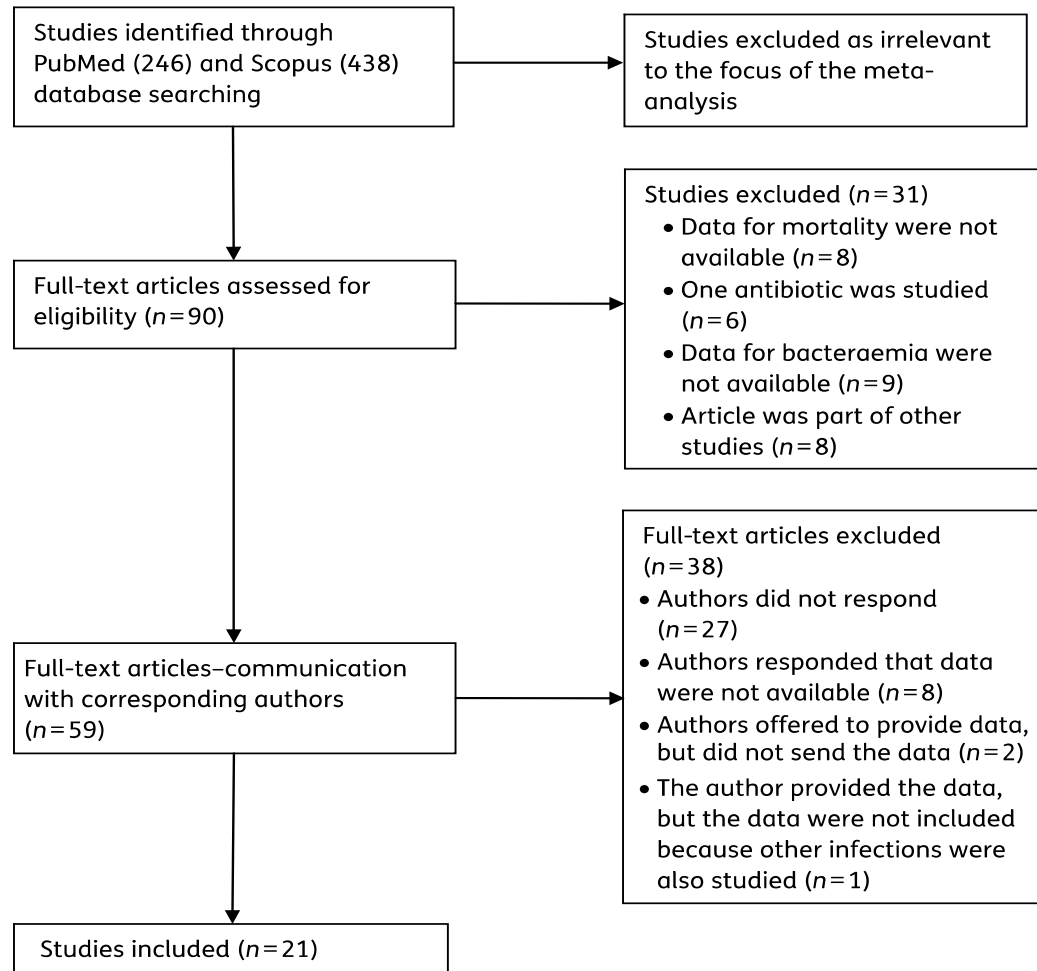
« l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une « **fausse bonne solution** » : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases »

COMAI APHP 2010

« Il est recommandé d'utiliser chaque fois que possible une des **alternatives thérapeutiques** pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE (notamment en cas d'infection urinaire, site le plus souvent concerné) ».

Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis

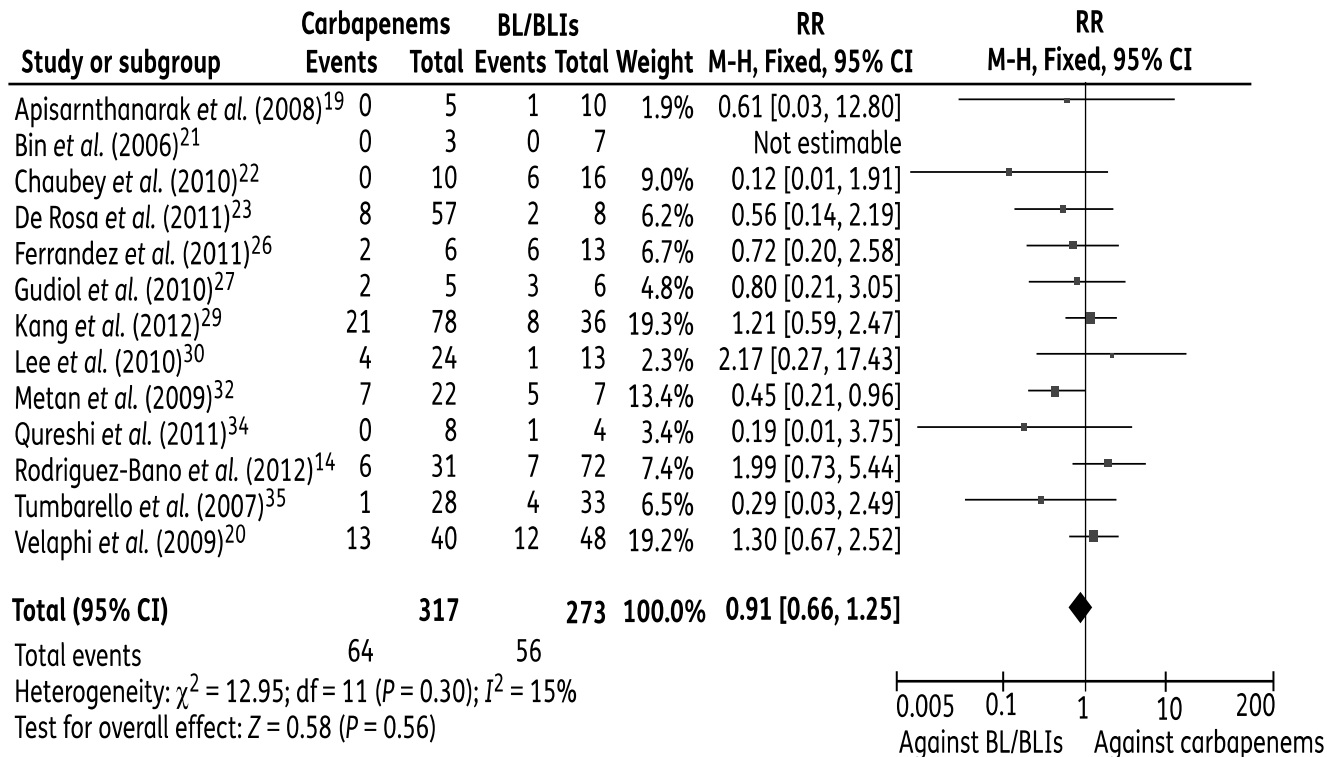
Konstantinos Z. Vardakas^{1,2}, Giannoula S. Tansarli¹, Petros I. Rafailidis^{1,2} and Matthew E. Falagas^{1-3*}



Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis

Konstantinos Z. Vardakas^{1,2}, Giannoula S. Tansarli¹, Petros I. Rafailidis^{1,2} and Matthew E. Falagas^{1-3*}

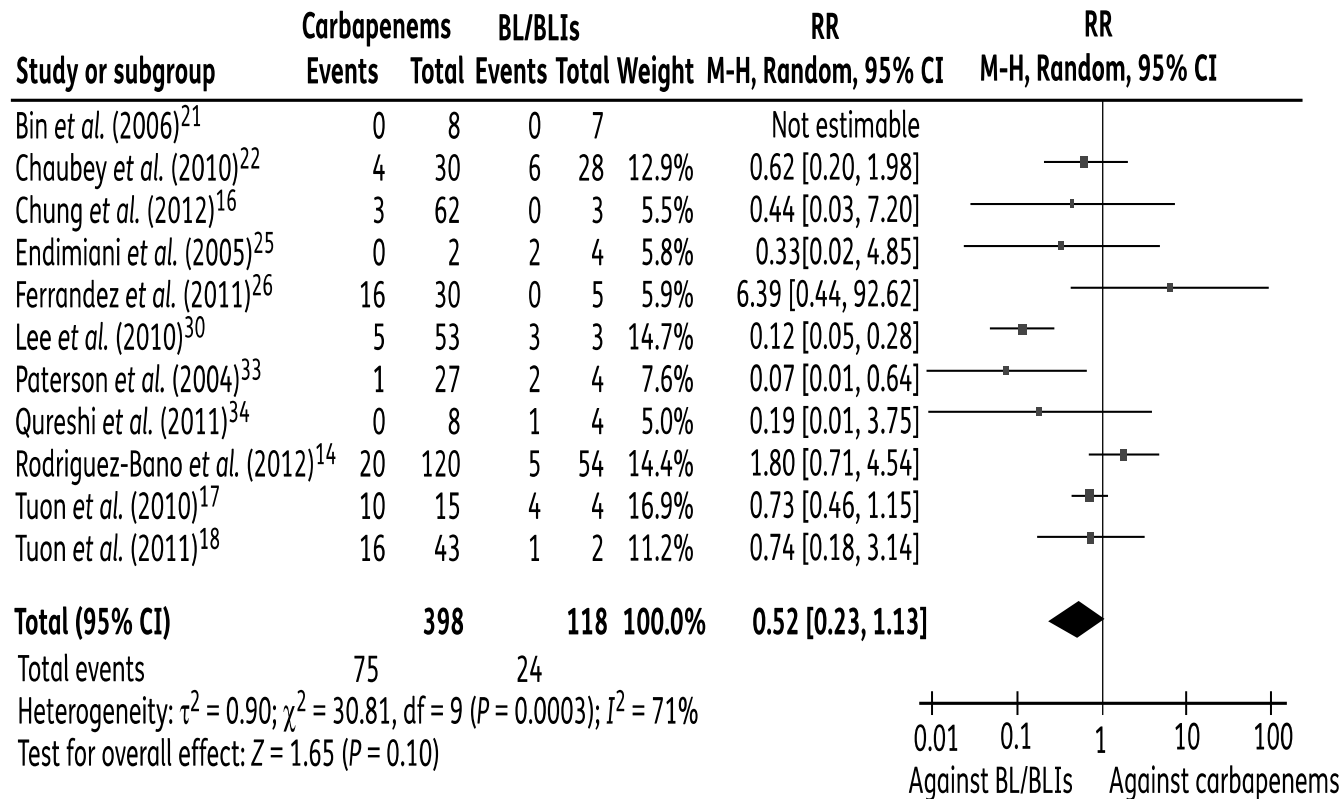
Traitement probabiliste



Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis

Konstantinos Z. Vardakas^{1,2}, Giannoula S. Tansarli¹, Petros I. Rafailidis^{1,2} and Matthew E. Falagas^{1-3*}

Traitement documenté



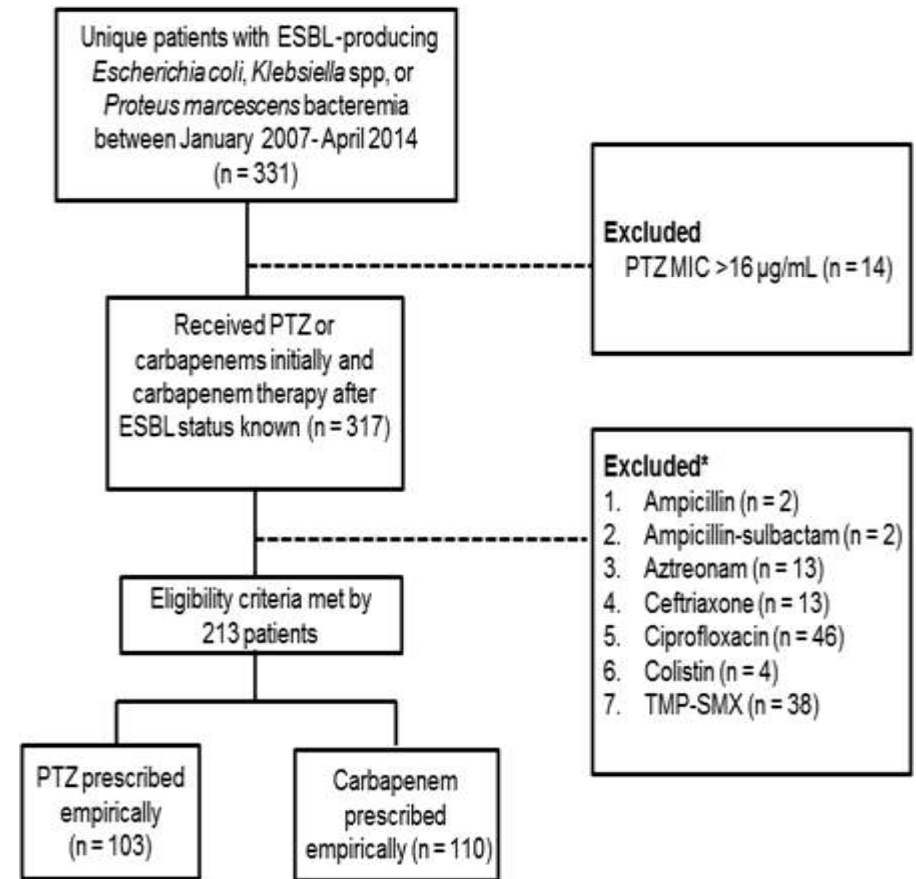
Limites

- Définition de BLSE non homogène
- Pas de randomisation
- Délais avant ATB efficace variables
- Grande proportion de patients traités par associations
- Etudes monocentriques majoritairement rétrospectives
- Taille des échantillons limitée
- Nombreux sous-groupes (*E. coli*, *K. pneumoniae*, SHV, CTX-M...)
- Critères de sensibilité aux ATB variables
- Epidémiologies variable selon les sites
- Peu de données sur les doses utilisées
- Peu de données sur le mode d'administration (IVSE ?)

Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia

Pranita D. Tamma,¹ Jennifer H. Han,² Clare Rock,³ Anthony D. Harris,³ Ebbing Lautenbach,² Alice J. Hsu,⁴ Edina Avdic,⁴ and Sara E. Cosgrove⁵; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

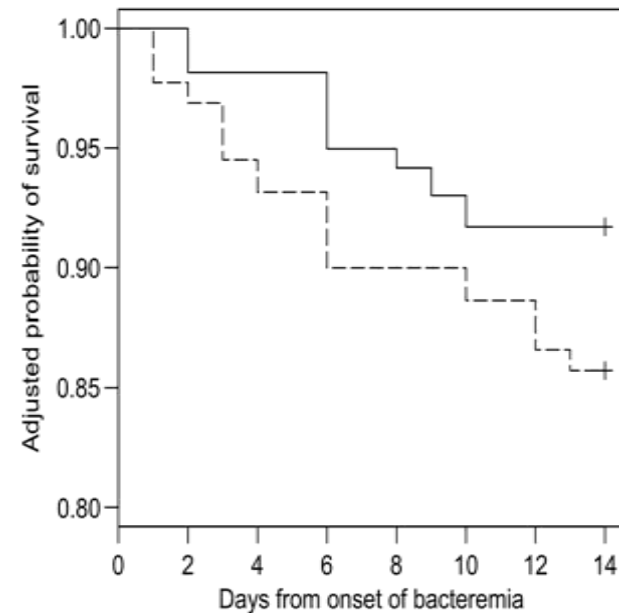
- Cohorte rétrospective
- Patients avec bactériémie à E BLSE
- Patients hospitalisés de 2007-2014
- Bactériémie monomicrobienne à E BLSE
- Traitement probabiliste par PTZ vs Carba
- Carba en relais systématique
- Mortalité à J14
- Score de propension sur le traitement probabiliste (PTZ vs carba)



Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia

Pranita D. Tamma,¹ Jennifer H. Han,² Clare Rock,³ Anthony D. Harris,³ Ebbing Lautenbach,² Alice J. Hsu,⁴ Edina Avdic,⁴ and Sara E. Cosgrove⁵; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

Mortalité à J14

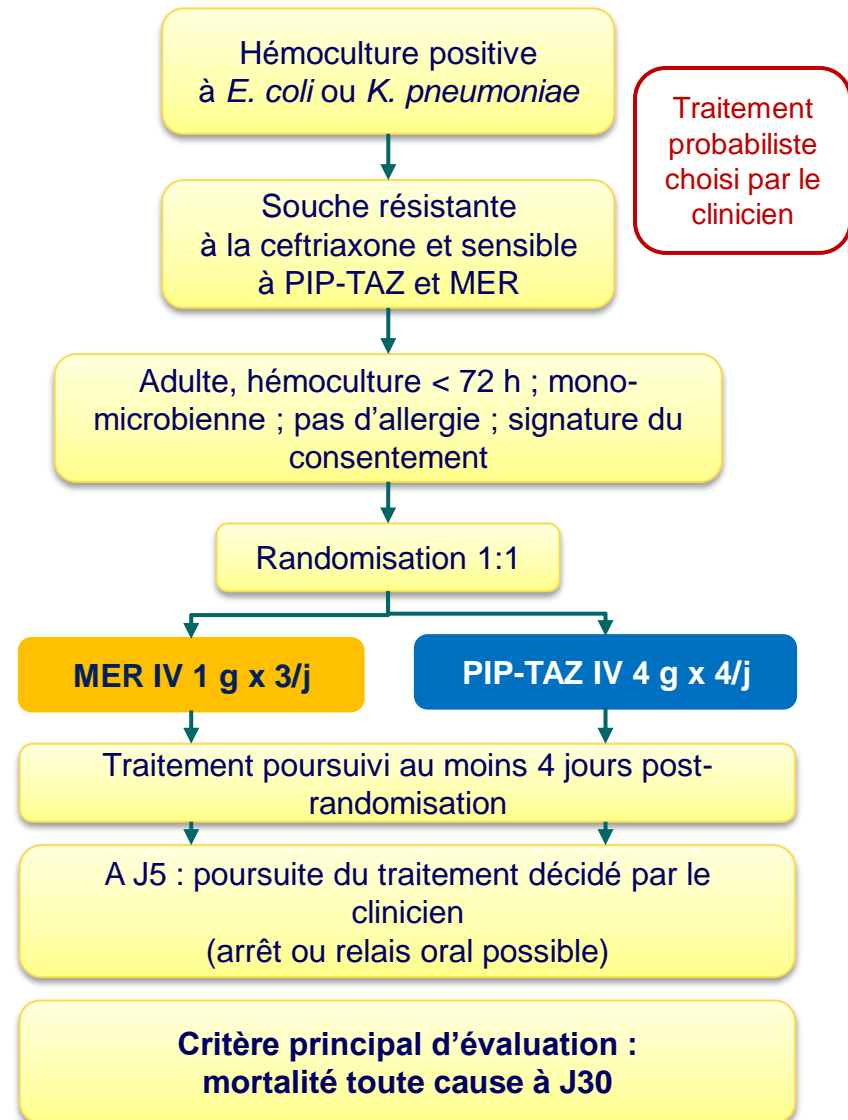


Characteristic	Univariable Analysis			Multivariable Analysis		
	HR	95% CI	P Value	Adjusted HR ^a	95% CI	P Value
Piperacillin-tazobactam	1.78	1.00–3.13	.05	1.92	1.07–3.45	.03
Age (per 10-y increase)	1.28	1.09–1.50	.11	1.18	0.99–1.41	.07
Pitt bacteremia score	1.55	1.39–1.72	<.001	1.49	1.28–1.72	<.001
Intensive care unit level care, day 1	4.49	2.53–7.98	<.001	4.25	1.86–9.71	<.001
Immunocompromised	1.09	0.62–1.93	.76
Inadequate source control ^b	1.18	0.81–1.72	.39

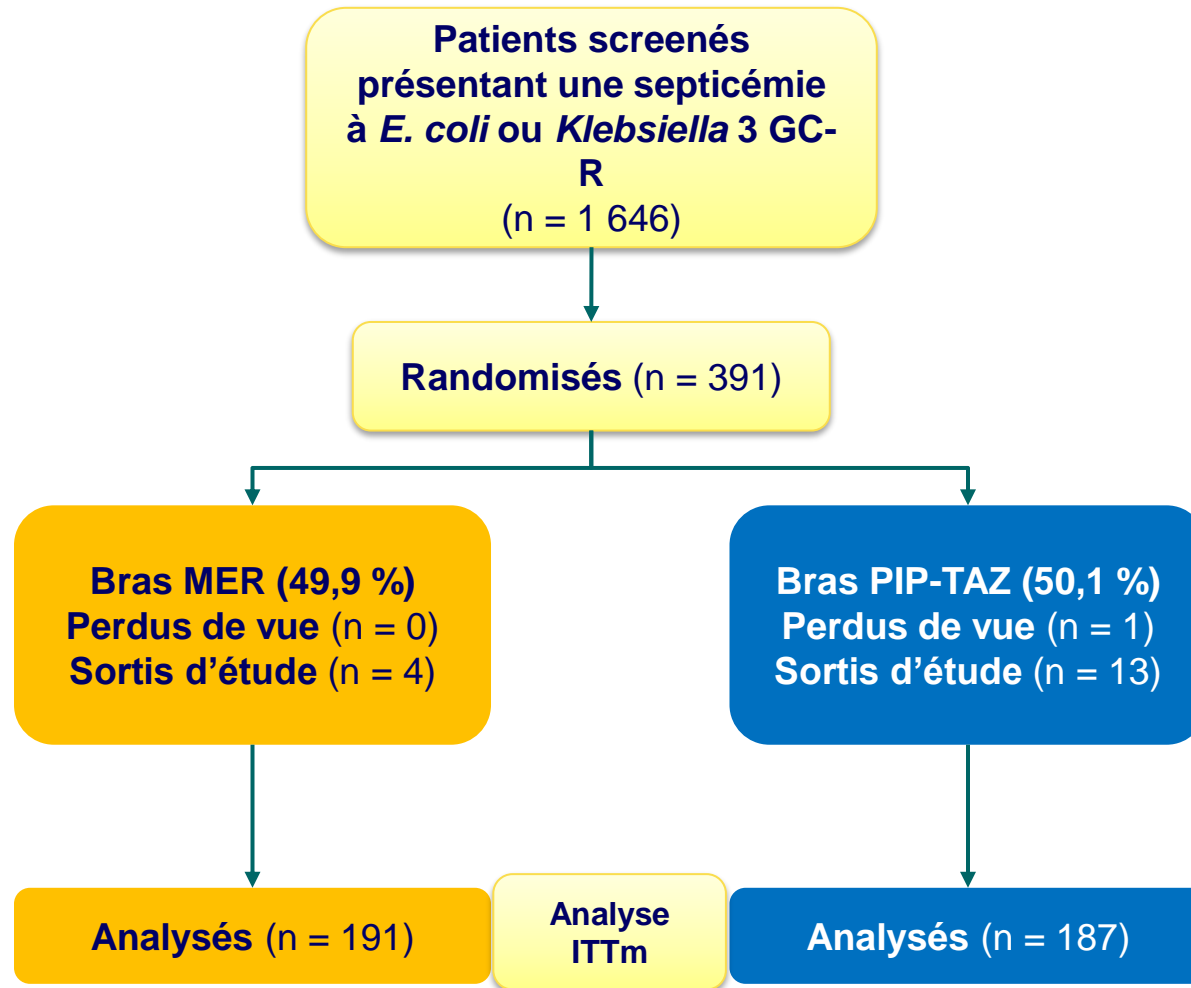
Mortalité à J14 ORa=1,92 (IC95% 1,07-3,45) si PTZ en ATB probabiliste

Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (1)

- Essai multicentrique (9 pays sur les 5 continents), de non infériorité (marge de 5 %, puissance de 80 %) comparant pipéracilline-tazobactam (PIP-TAZ) 4 g x 4/j vs méropénème (MER) 1 g x 3/j
- Randomisation (1:1) dans les 72 h suivant hémoculture positive à *E. coli* ou *K. pneumoniae*
- Critère principal : mortalité à J30
- Critères secondaires : guérison clinique et microbiologique, récurrence de septicémie, émergence de résistance et d'infection à *C. difficile*



Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (2)



Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (3)

Caractéristiques des patients

	MER (n = 191)	PIP-TAZ (n = 188)
<i>E. coli</i> / <i>K. pneumoniae</i>	86,9 % / 13,1 %	86,2 % / 13,8 %
Age moyen, années	67,5	65,5
Infection communautaire	44,0 %	43,1 %
Origine septicémie		
Urinaire	67,0 %	54,8 %
Digestif	14,7 %	18,1 %
Cathéter	1,6 %	1,6 %
Site opératoire	2,1 %	4,3 %
Respiratoire	1,6 %	4,8 %
Hospitalisation en réanimation	7,5 %	7,0 %
Score APACHE II moyen	21,0	17,9
Score Charlson, médiane	2,0	2,0
Immunodépression	20,9 %	27,1 %
Antibiothérapie probabiliste (avant randomisation)		
β-lactamine + inhibiteur	25,7 %	20,2 %
Carbapénème	14,7 %	13,8 %
Autre	59,7 %	66,0 %

Plus de patients dans le groupe mero :

- sont diabétiques (41,1% vs 31,1%)
- ont une IU (67% vs 54,8%)
- score APACHE II plus élevé (21,0 vs 17,9)

Plus de patient dans le groupe PTZ :

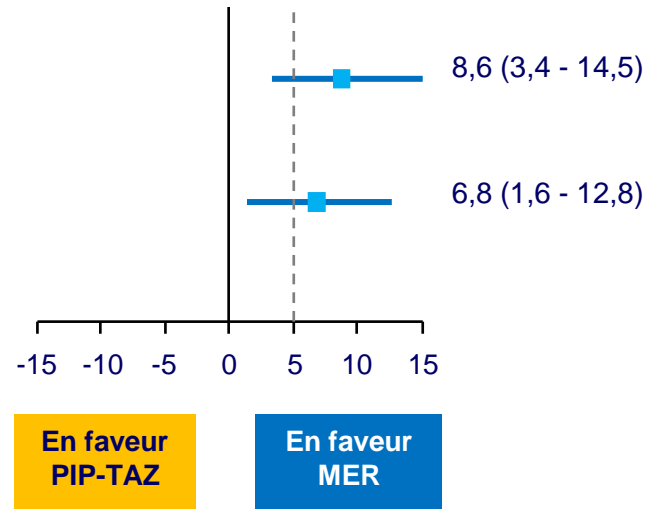
- sont ID (27,1% vs 20,9%)
- délai plus court avant ATB adapté (5,5h vs 9,6h)

Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (4)

Critère principal : mortalité à J30

	n événements / n total (%)	
	MER	PIP-TAZ
Mortalité à J30 (en ITT)	7/191 (3,7)	23/187 (12,3)
Mortalité à J30 (analyse per-protocole)	7/186 (3,8)	18/170 (10,6)

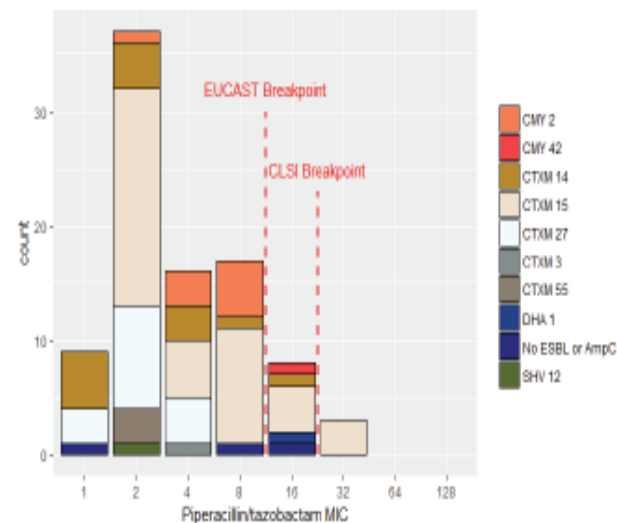
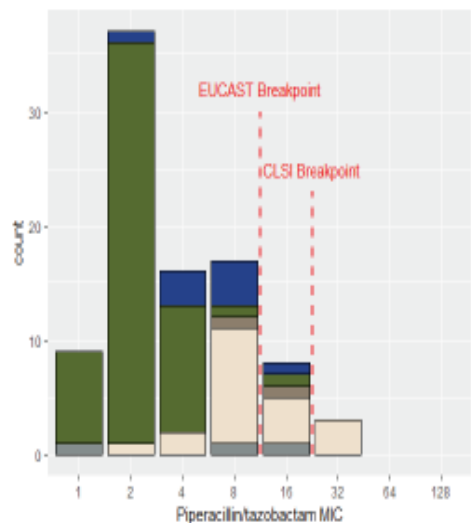
Différence entre les 2 groupes,
% (IC 95 %)



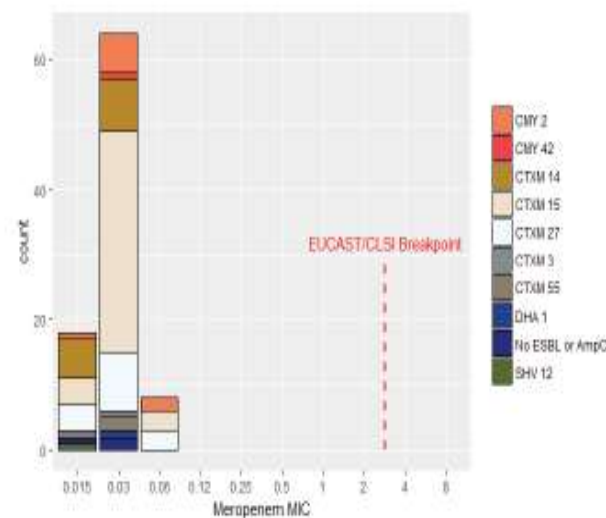
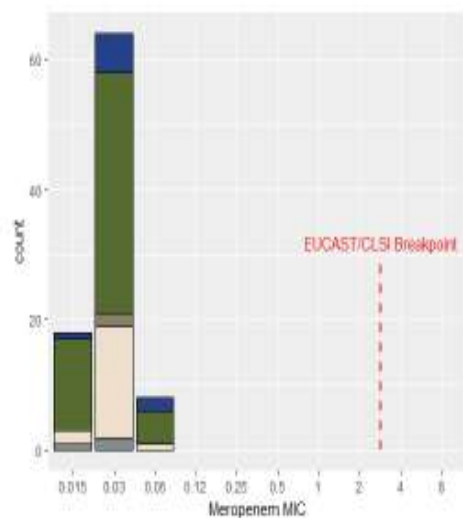
- **Conclusion** : non infériorité non atteinte : surmortalité en faveur du groupe traité par pipéracilline-tazobactam

Distribution des CMI

- CMI à PTZ



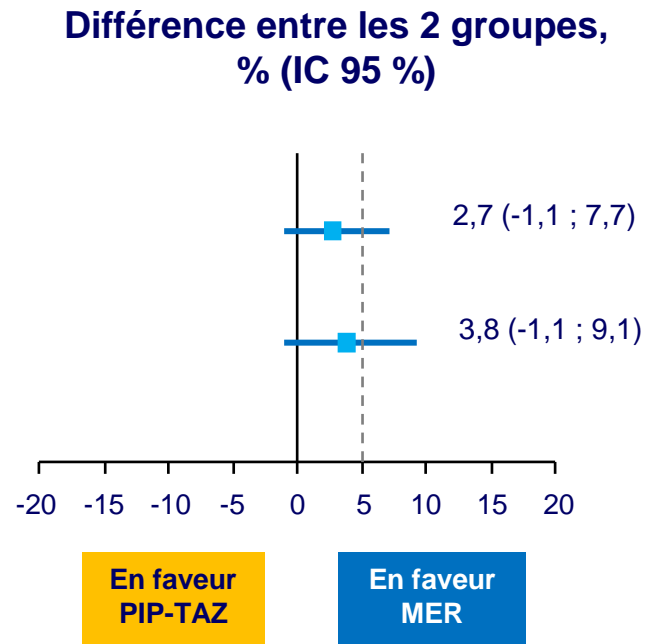
- CMI Mero



Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (5)

Critères secondaires

	n événements / n total (%)	
	MER	PIP-TAZ
Récidive microbiologique	4/191 (2,1)	9/187 (4,8)
Infections secondaires à BMR ou <i>C. difficile</i>	8/191 (4,2)	15/187 (8,0)



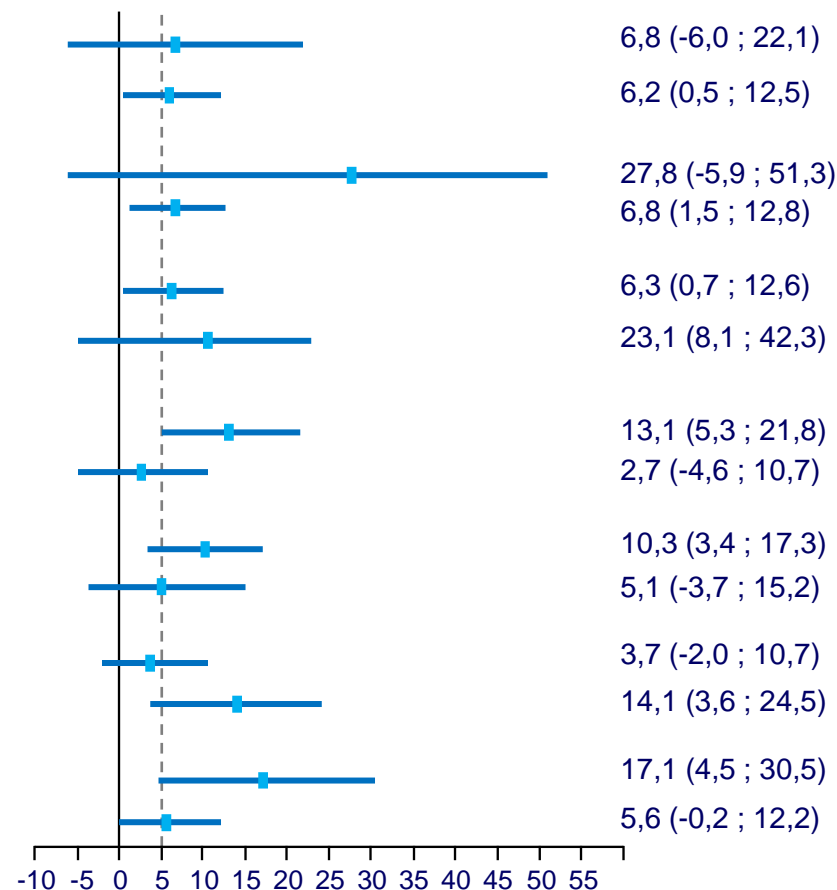
- **Conclusion** : pas de différence significative concernant les récurrences microbiologiques, ni l'incidence des surinfections à bactéries multi-résistantes ou à *Clostridium difficile*

Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (6)

Tendance à surmortalité dans tous les sous-groupes avec PIP-TAZ

Sous-groupes	n	Décès (MER) n/total (%)	Décès (PIP-TAZ) n/total (%)
Revenus du pays			
Revenu moyen	72	1/35 (2,9)	4/35 (11,4)
Revenu élevé	306	6/156 (3,9)	15/150 (10,0)
Score de Pitt			
≥ 4	27	0/9	5/18 (27,8)
< 4	351	7/182 (3,9)	18/169 (10,7)
Bactérie			
<i>E. coli</i>	328	7/166 (4,2)	17/161 (10,6)
<i>K. pneumoniae</i>	51	0/25	6/26 (23,1)
Infection associée aux soins (IAS)			
IAS	214	4/107 (3,7)	18/107 (16,8)
Non-IAS	164	3/84 (3,6)	5/80 (6,3)
Antibiothérapie probabiliste			
Adaptée	253	5/127 (3,9)	18/126 (14,3)
Non adaptée	125	2/64 (3,1)	5/61 (8,2)
Point de départ			
Urinaire	230	4/128 (3,1)	7/102 (6,9)
Non urinaire	148	3/63 (4,8)	16/85 (18,8)
Immunodépression			
Oui	91	1/40 (2,5)	10/51 (19,6)
Non	287	6/151 (4,0)	13/136 (9,6)

Différence entre les groupes, % (IC 95 %)



En faveur PIP-TAZ

En faveur MER

Régression logistique multivariée

- Point de départ urinaire associé à une mortalité moindre (OR 0,34 ; IC 95% : 0,16-0,74 ; p=0.006)
- Augmentation d'un point score de Charlson associée à une augmentation de la mortalité (OR 1,35 ; IC 95% : 1,17-1,55 ; p<0,001)
- Pitt score ≥ 4 (OR 2,96 ; IC95% : 1,03-8,49 ; p=0,043)
- Ajustement sur score de Charlson + point de départ urinaire
>> traitement par PTZ fortement associé à surmortalité (ORa 3,41 ; IC95% : 1,38-8,38 ; p=0,008)

Carbasparing : PTZ prudence !!

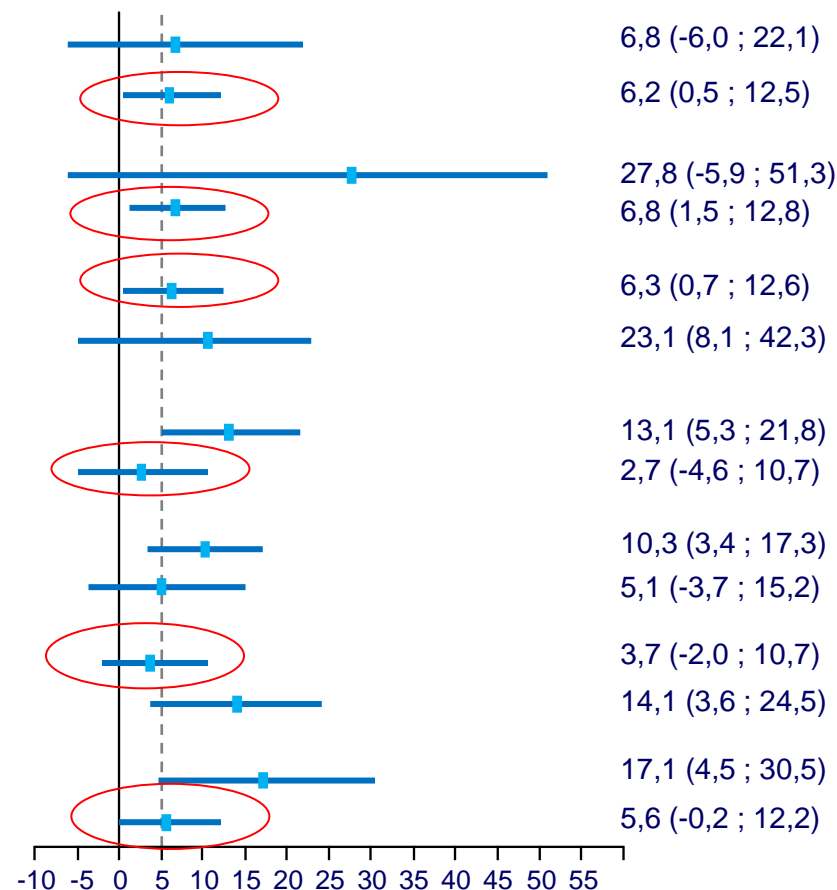
- Sélectionner les indications (infection peu grave : IU ?/inoculum faible/contrôle du point de départ)
- Optimiser l'administration (PK/PD) : perfusion continue/doses élevées
- Sélectionner les souches (CMI/espèce : *E. coli*/mécanisme de résistance)
- Pas si gravité (réanimation)
- Association (dommages écologiques ?)

Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (6)

Tendance à surmortalité dans tous les sous-groupes avec PIP-TAZ

Sous-groupes	n	Décès (MER) n/total (%)	Décès (PIP-TAZ) n/total (%)
Revenus du pays			
Revenu moyen	72	1/35 (2,9)	4/35 (11,4)
Revenu élevé	306	6/156 (3,9)	15/150 (10,0)
Score de Pitt			
≥ 4	27	0/9	5/18 (27,8)
< 4	351	7/182 (3,9)	18/169 (10,7)
Bactérie			
<i>E. coli</i>	328	7/166 (4,2)	17/161 (10,6)
<i>K. pneumoniae</i>	51	0/25	6/26 (23,1)
Infection associée aux soins (IAS)			
IAS	214	4/107 (3,7)	18/107 (16,8)
Non-IAS	164	3/84 (3,6)	5/80 (6,3)
Antibiothérapie probabiliste			
Adaptée	253	5/127 (3,9)	18/126 (14,3)
Non adaptée	125	2/64 (3,1)	5/61 (8,2)
Point de départ			
Urinaire	230	4/128 (3,1)	7/102 (6,9)
Non urinaire	148	3/63 (4,8)	16/85 (18,8)
Immunodépression			
Oui	91	1/40 (2,5)	10/51 (19,6)
Non	287	6/151 (4,0)	13/136 (9,6)

Différence entre les groupes, % (IC 95 %)



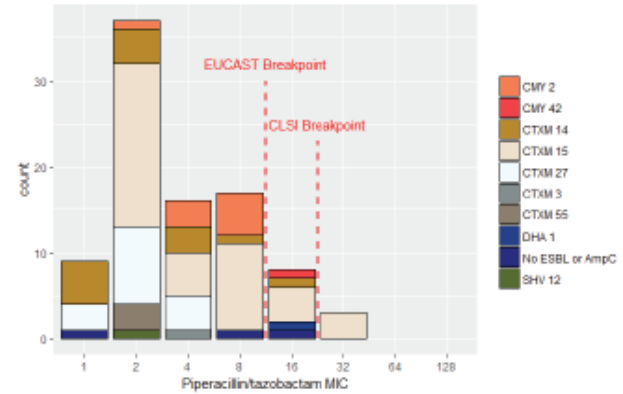
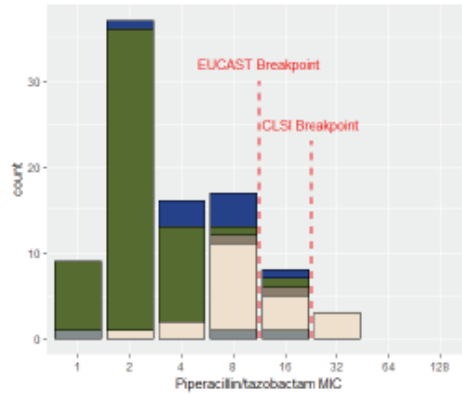
En faveur PIP-TAZ

En faveur MER

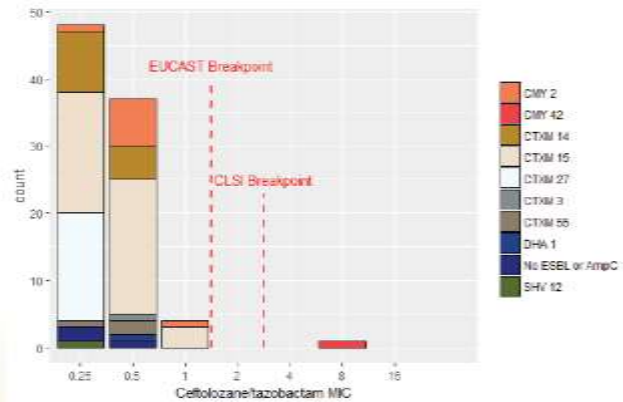
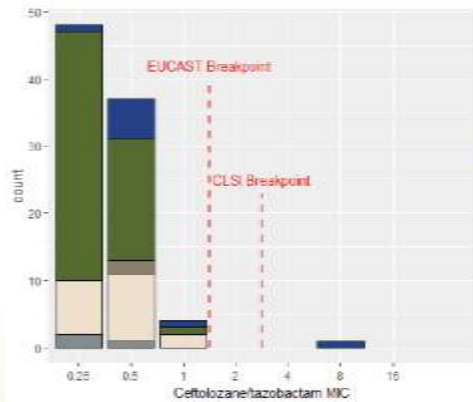
Avec une autre molécule ?

Distribution des CMI (Merino trial)

- CMI PTZ

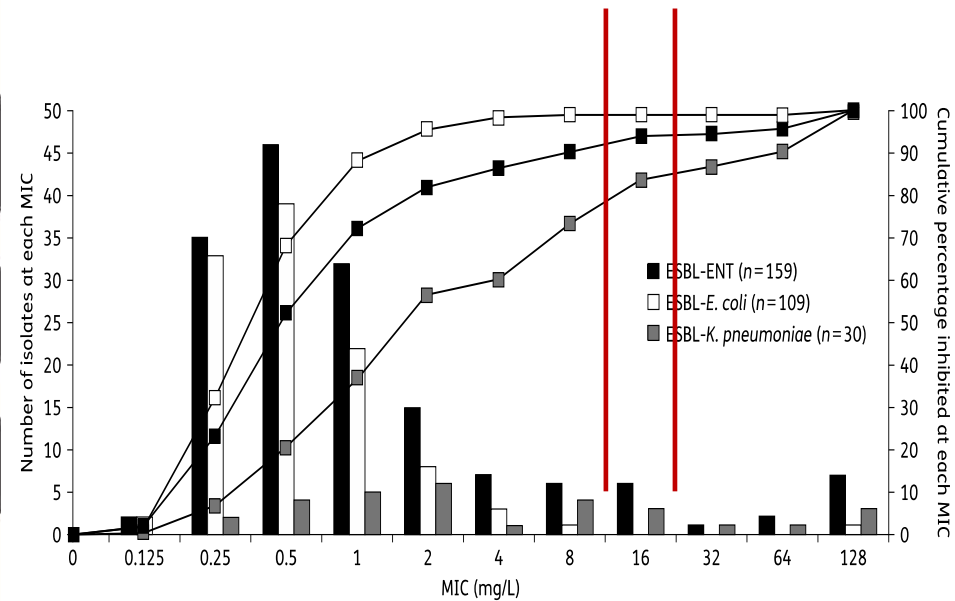
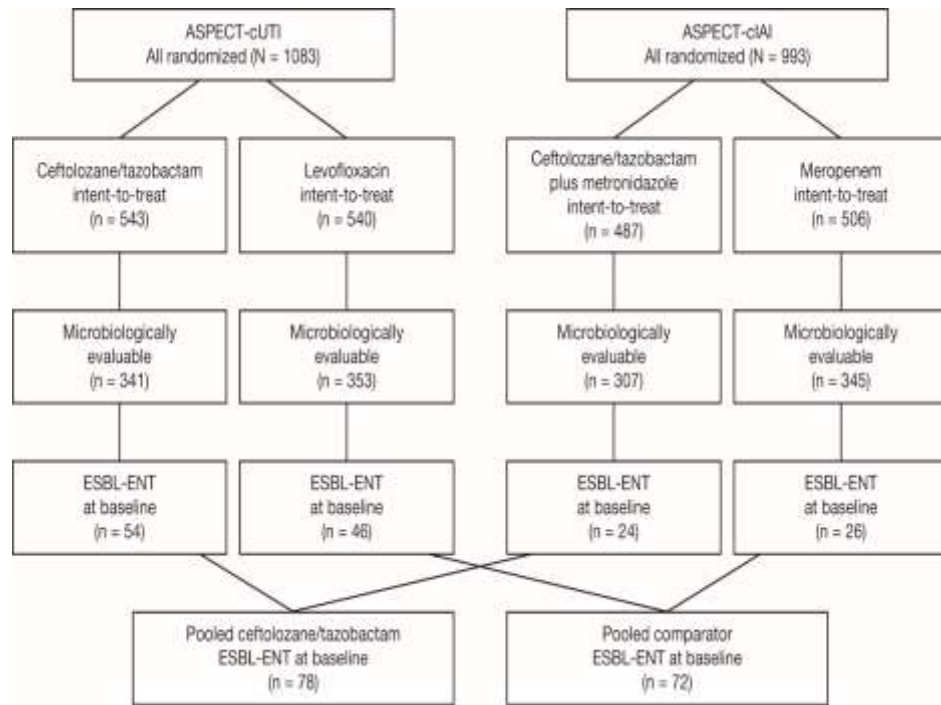


- CMI CT



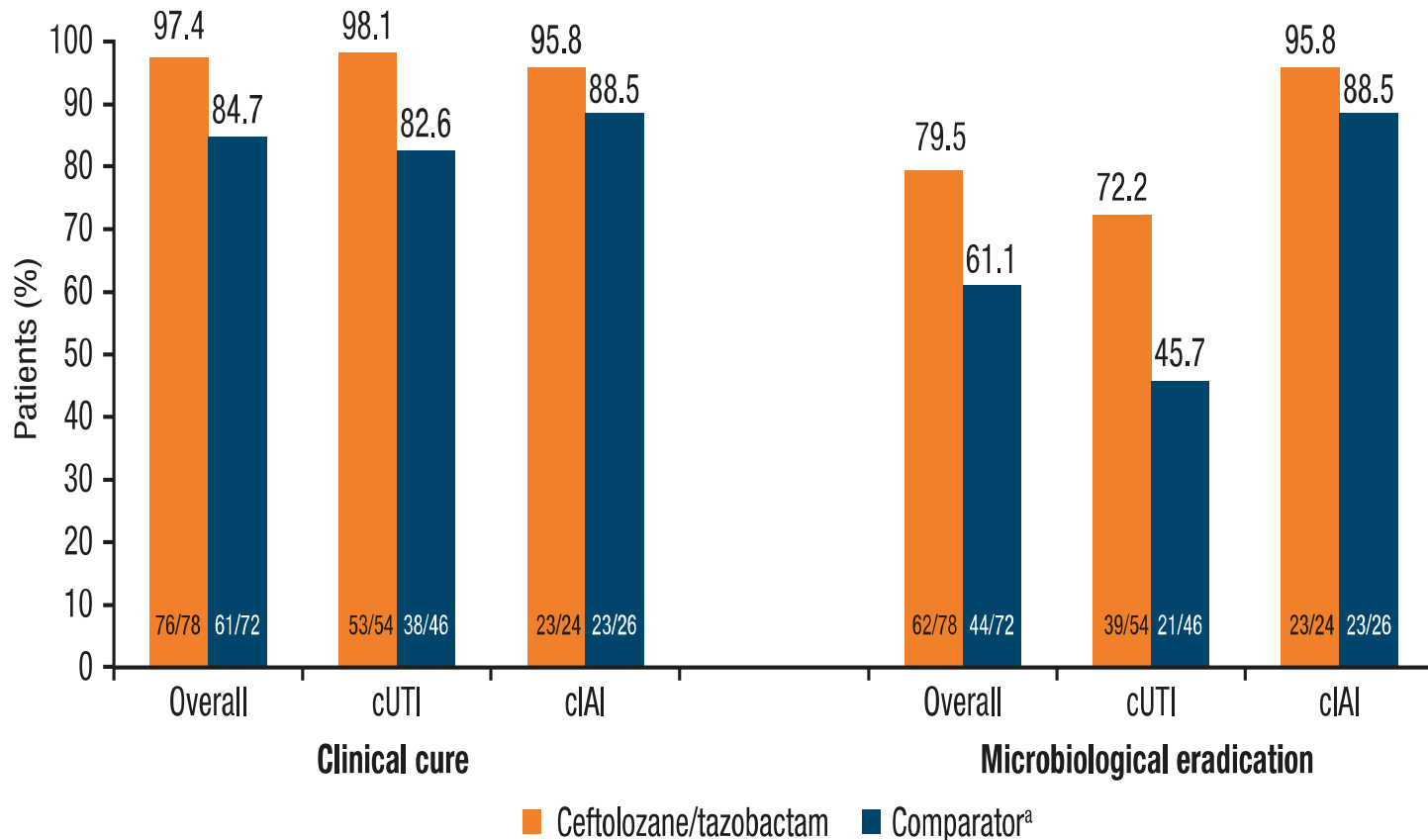
Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials

Myra W. Popejoy^{1*}, David L. Paterson², Daniel Cloutier¹, Jennifer A. Huntington¹, Benjamin Miller¹, Caleb A. Bliss¹, Judith N. Steenbergen¹, Ellie Hershberger¹, Obiamiwe Umeh¹ and Keith S. Kaye³



Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials

Myra W. Popejoy^{1*}, David L. Paterson², Daniel Cloutier¹, Jennifer A. Huntington¹, Benjamin Miller¹, Caleb A. Bliss¹, Judith N. Steenberg¹, Ellie Hershberger¹, Obiamiwe Umeh¹ and Keith S. Kaye³

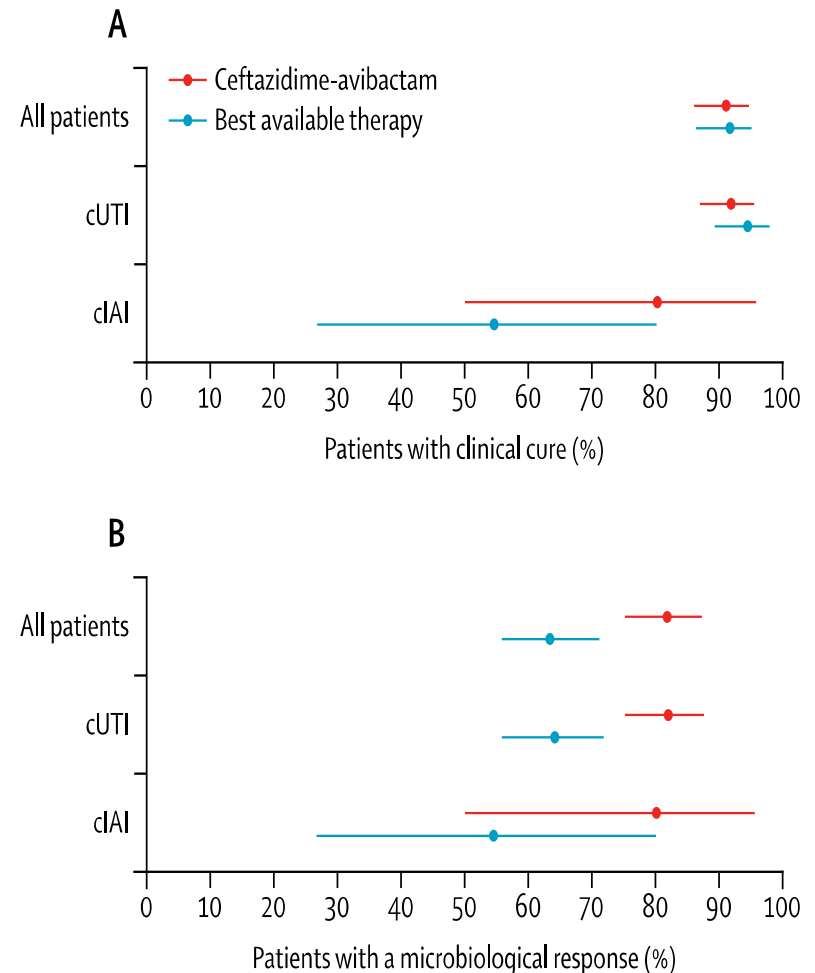


Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study

Yehuda Carmeli, Jon Armstrong, Peter J Laud, Paul Newell, Greg Stone, Angela Wardman, Leanne B Gasink

- **Essai REPRISE (RCT phase 3) ouvert**
- **16 pays (2013-2014)**
- **Patients adultes avec IU ou IIA**
- **Infection à entérobactérie ou *Pseudomonas aeruginosa* cefta R**
- **Durée de traitement 5 à 21j**
- **CAZAVI 2g x3/j perf de 2h vs BAT (carbapénèmes monothérapie = 96%)**
- **Evaluation à 7-10j post fin de traitement**
- **333 patients inclus**

- **Guérison clinique : pas de différence significative**
- **CAZAVI : 140/154 [91%; IC 95% 85·6–94·7]**
- **BAT : 135/148 [91%; 85·9–95·0]**



Carbasparing : pour qui ? Comment ?

- Antimicrobial stewardship = **“antibiotic sommeliers”**
- Carbasparing sans PTZ ou alors situations non sévères
- Optimisation en fonction CMI/PK-PD/type d'infection/bactéries responsables
- Nouvelles associations avec données favorables



Bientôt sur vos écrans :



MERINO II

Avec Ceftolozane et Tazobactam



MERINO Trial

@MerinoTrial

RCT of Meropenem vs. Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Due to ESBL-producing E.coli and Klebsiella spp.

📍 Brisbane, Queensland

Back up

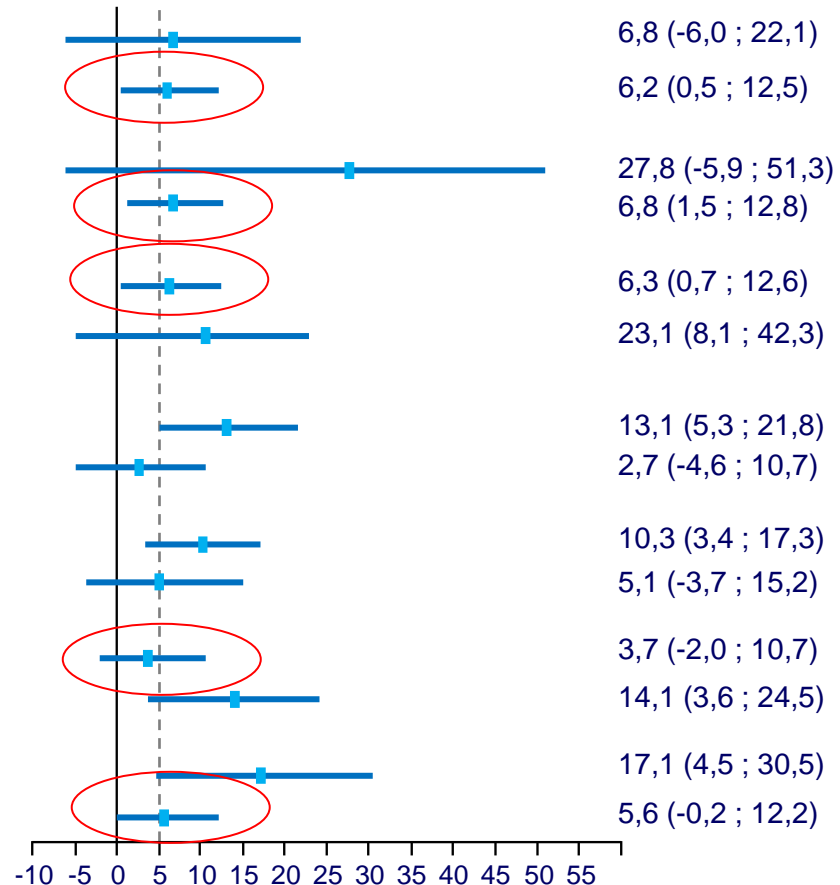
Conclusions : prudence !!

- Peut être une place pour le carbapenem mais il faut des RCT
- Sélectionner les indications (infection peu grave : IU ?/inoculum faible/contrôle du point de départ)
- Optimiser l'administration (PK/PD) : perfusion continue/doses élevées
- Sélectionner les souches (CMI/espèce : *E. coli*/mécanisme de résistance)
- Pas si gravité (réanimation)
- Association (dommages écologiques ?)

Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G

Sous-groupes	n	Décès (MER) n/total (%)	Décès (PIP-TAZ) n/total (%)
Revenus du pays			
Revenu moyen	72	1/35 (2,9)	4/35 (11,4)
Revenu élevé	306	6/156 (3,9)	15/150 (10,0)
Score de Pitt			
≥ 4	27	0/9	5/18 (27,8)
< 4	351	7/182 (3,9)	18/169 (10,7)
Bactérie			
<i>E. coli</i>	328	7/166 (4,2)	17/161 (10,6)
<i>K. pneumoniae</i>	51	0/25	6/26 (23,1)
Infection associée aux soins (IAS)			
IAS	214	4/107 (3,7)	18/107 (16,8)
Non-IAS	164	3/84 (3,6)	5/80 (6,3)
Antibiothérapie probabiliste			
Adaptée	253	5/127 (3,9)	18/126 (14,3)
Non adaptée	125	2/64 (3,1)	5/61 (8,2)
Point de départ			
Urinaire	230	4/128 (3,1)	7/102 (6,9)
Non urinaire	148	3/63 (4,8)	16/85 (18,8)
Immunodépression			
Oui	91	1/40 (2,5)	10/51 (19,6)
Non	287	6/151 (4,0)	13/136 (9,6)

Différence entre les groupes, % (IC 95 %)

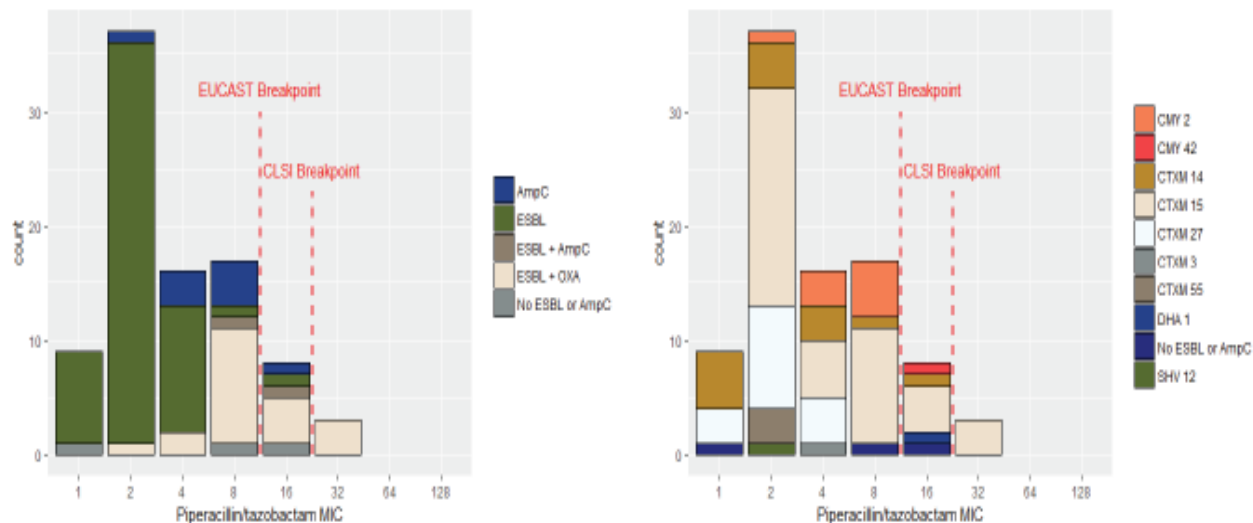


En faveur PIP-TAZ

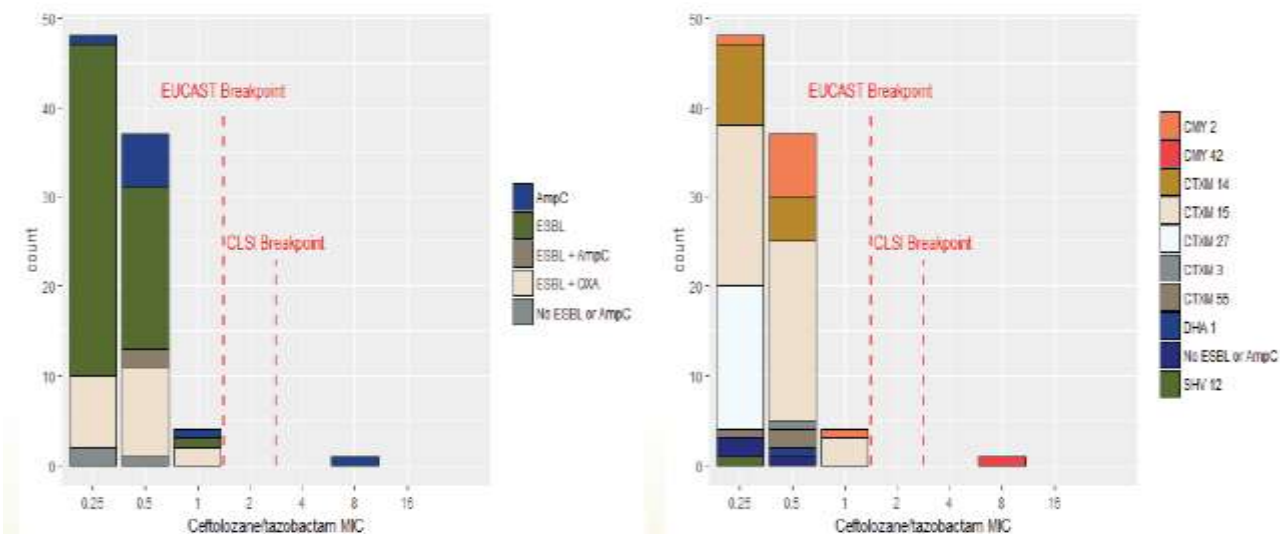
En faveur MER

Distribution des CMI

- CMI à PTZ



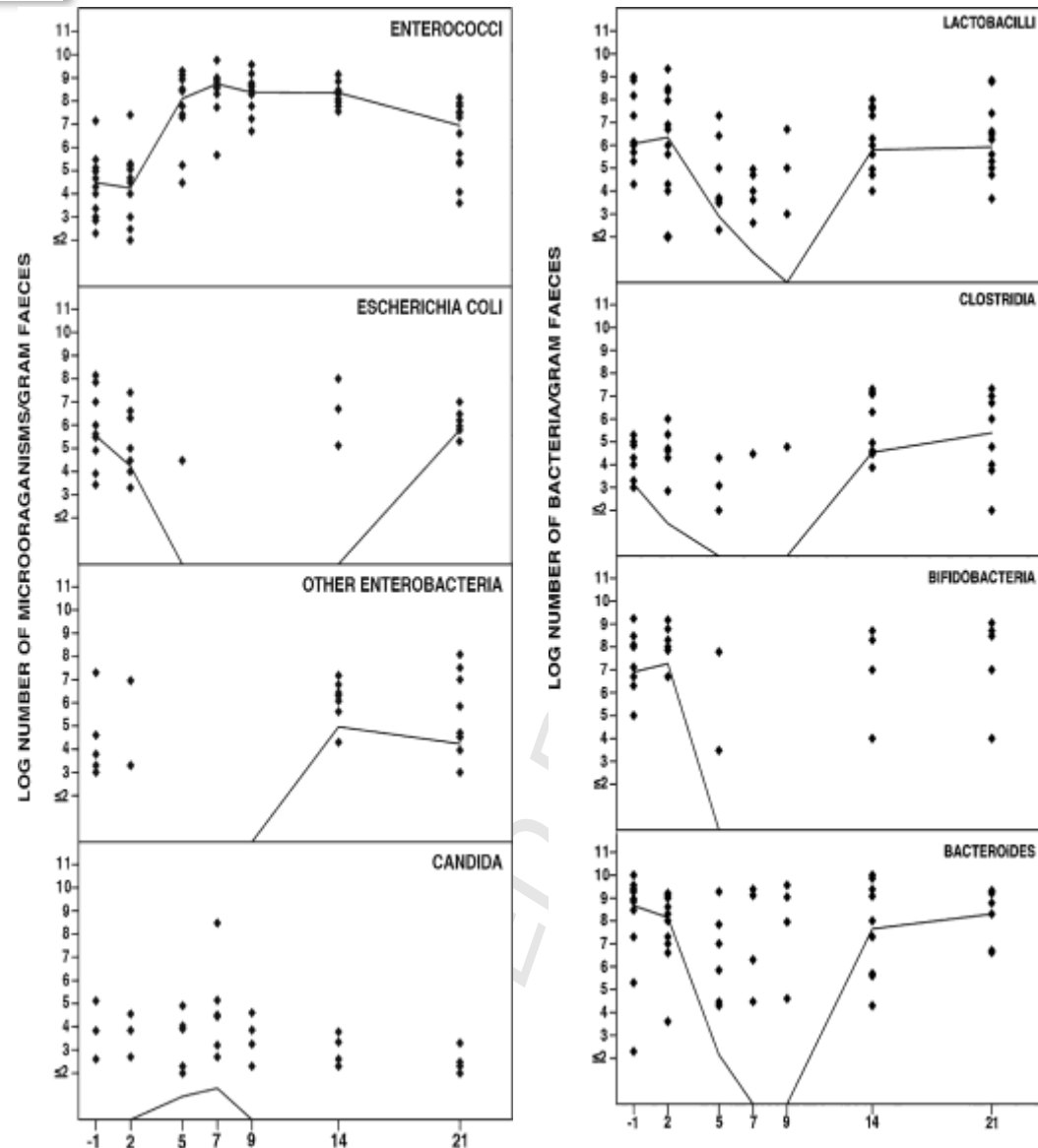
- CMI CT



Ecological effect of ceftazidime/avibactam on the normal human intestinal microbiota

Mamun-Ur Rashid^a, Staffan Rosenborg^{b,c}, Georgios Panagiotidis^{b,c}, Karin Söderberg Löfdal^{b,c}, Andrej Weintraub^a, Carl Erik Nord^{a,*}

- Effet CAZ AVI sur microbiote digestif
- 20 volontaires sains
- Traitement 6j
- Prlv J2, 5, 7
- Et post administration J9 14 21
- Décroissance *E coli* et autres entérobactéries
- Augmentation des entérocoques
- Emergence de *C. difficile* (n=5)
- Emergence de 4 *Clostridium* R



I 
CARBAPENEMS

