



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Les antibiothérapies alternatives aux carbapénèmes

P. Lesprit

Infectiologie transversale
Hôpital Foch



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- Intérêts financiers : Aucun
- Liens durables ou permanents : Aucun
- Interventions ponctuelles : Aucune
- Intérêts indirects : Aucun

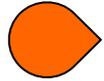




Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Lesprit Philippe

Titre : Alternatives aux carbapénèmes

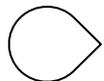


Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI



NON

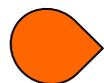


Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI



NON

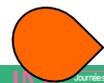


Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI



NON



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

OUI



NON



Un cas presque quotidien ...

- Mr D..., 81 ans
- Laminectomie C4 le 3/1/14 pour métastase C3 sur cholangiocarcinome avec tétra parésie
- Ecouvillon rectal 6/1/14 : *E. coli* BLSE (pas d'antibiogramme)
- Rxthérapie cervicale, pose de CIP 16/3, chimiothérapie (oxaliplatine, 5FU) 18/3; 1/4; 15/4
- Pose endoprothèse biliaire pour ictère le 15/5
- SAU le 2/6 : vomissements, fièvre (PA 13/6, SaO₂ 96%)

Echographie/TDM : aérobilie, pas de dilatation des voies biliaires

GB 13470/mm³, ASAT 78 UI/l, ALAT 30 UI/l, Bilirubine 28 μmol/l

Antibiothérapie probabiliste : imipénème 500 mg x4/j

- Appel labo le 3/6 : hémocultures périphériques et sur CIP + à BGN (DP 8 vs 10h)

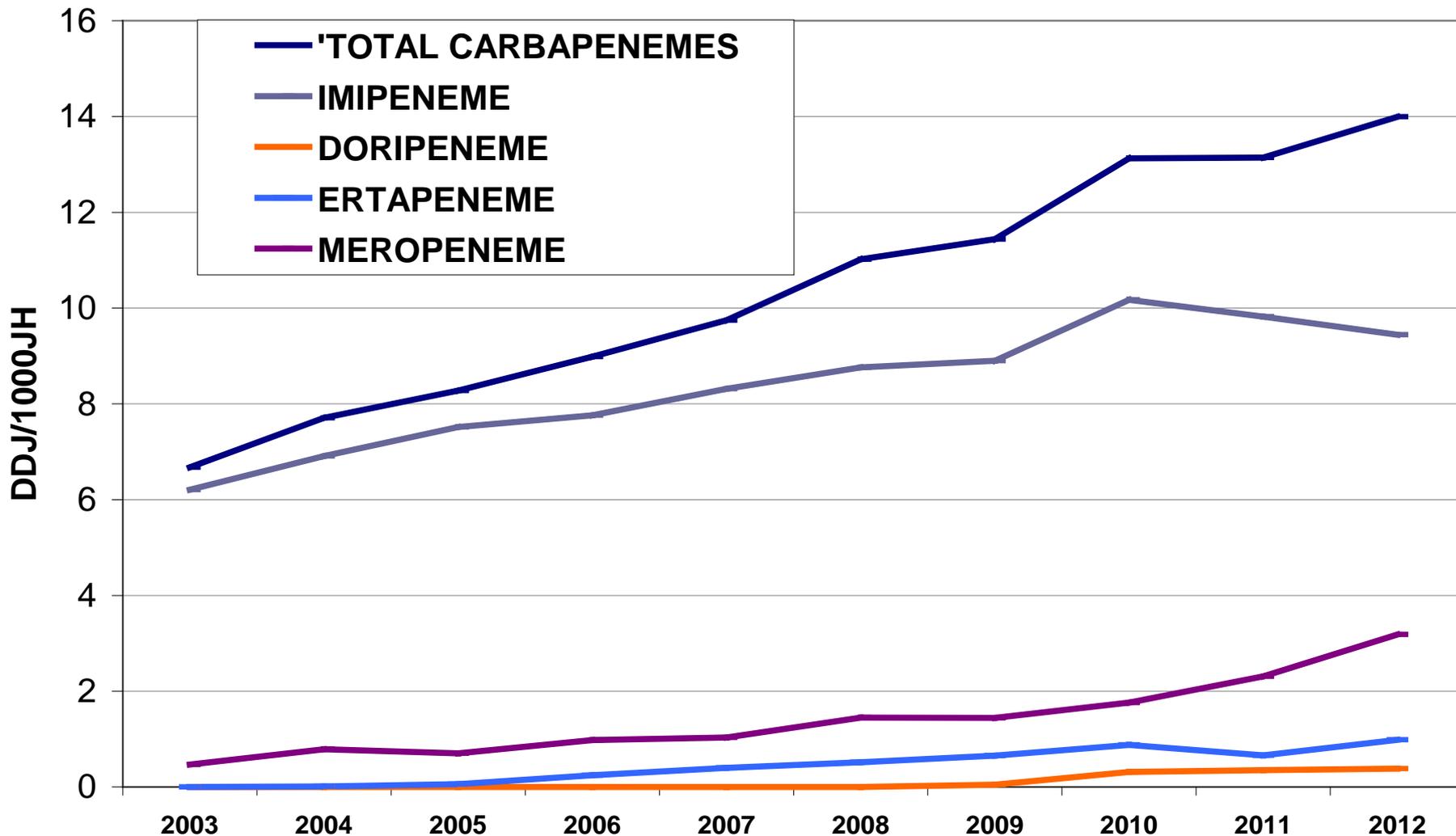
Un cas presque quotidien ... (suite)

02/06/2014 19:16 SAS Urgences
Hémoculture aerobie (PAC chambre implantable)
Temps de Détection(aerobie) 19 h
Bacilles gram négatif Présence
Hémoculture Aerobie 1. Enterobacter cloacae

AMOXICILLINE	R
AMOXICILLINE AC. CLAV	R
TICARCILLINE	S
TICARCILLINE AC. CLAV	S
PIPERACILLINE	S
PIPERACILLINE + TAZOB	S
IMPENEM	S
CEFALOTINE	R
CEFOXITINE	R
CEFOTAXIME	S
CEFTAZIDIME	S
CEFEPIME	S
AZTREONAM	S
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
GENTAMICINE	S
TRIMETHOPRIME + SULFA	S
ACIDE NALIDEXIQUE	S
OFLOXACINE	S
CIPROFLOXACINE	S
RIFAMPICINE	R

- Relais imipénème/céfépime le 4/6
- Apyrexie
- Evolution clinique favorable

Carbapénèmes : évolution de la consommation dans les hôpitaux de l'AP-HP



Source AGEPS – EMER – ESBUI – Service EPBU

Recommandations de bon usage des carbapénèmes

En résumé :

L'emploi des carbapénèmes doit obéir à quatre règles spécifiques de bon usage :

- 1) prescription exclusivement en cas de bacilles à Gram négatif multirésistants en milieu hospitalier ;
- 2) lorsqu'il n'y a pas d'alternative ;
- 3) en cas de traitement empirique, réévaluation à 48 heures dans le but d'une désescalade en favorisant les alternatives thérapeutiques ;
- 4) l'ertapénème doit être réservé au traitement des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi, en l'absence d'alternative.

Dans le but de limiter, autant que faire se peut, la consommation des carbapénèmes et donc la pression de sélection exercée par ces antibiotiques sur les flores

commensales, il est recommandé d'utiliser chaque fois que possible une des alternatives thérapeutiques pour le traitement des infections dues à des EBLSE (notamment en cas d'infection urinaire, site le plus souvent concerné).

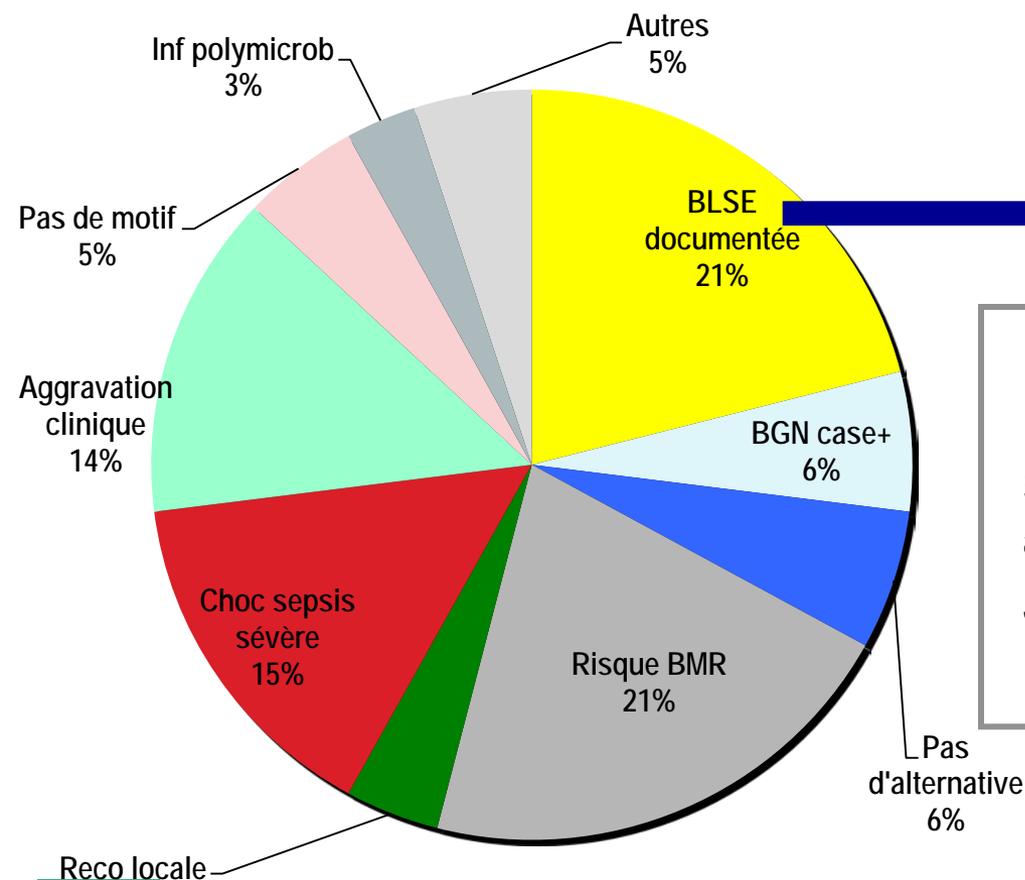
Ces alternatives potentiellement utilisables, sous réserve de la vérification de la sensibilité des souches (Tableau 2), incluent :

- les associations pénicillines-inhibiteurs de β -lactamases ;
- les céphamycines (céfoxitine) ;
- la fosfomycine ;
- les furanes (infections urinaires basses) ;
- la fosfomycine trométamol (infections urinaires basses) ;
- le cotrimoxazole (infections urinaires).

Gauzit R, Antibiotiques 2010

Spa-Carb : motif du choix/arrêt du carbapénème

Motif du choix



BLSE documentée 21 %

Sensible carbapénèmes ET au moins un autre ATB : 2/3

Juste carbapénème-S : 1/3



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014

Gauzit R, JNI 2012



Bactériémie à EBLSE : impact sur la mortalité

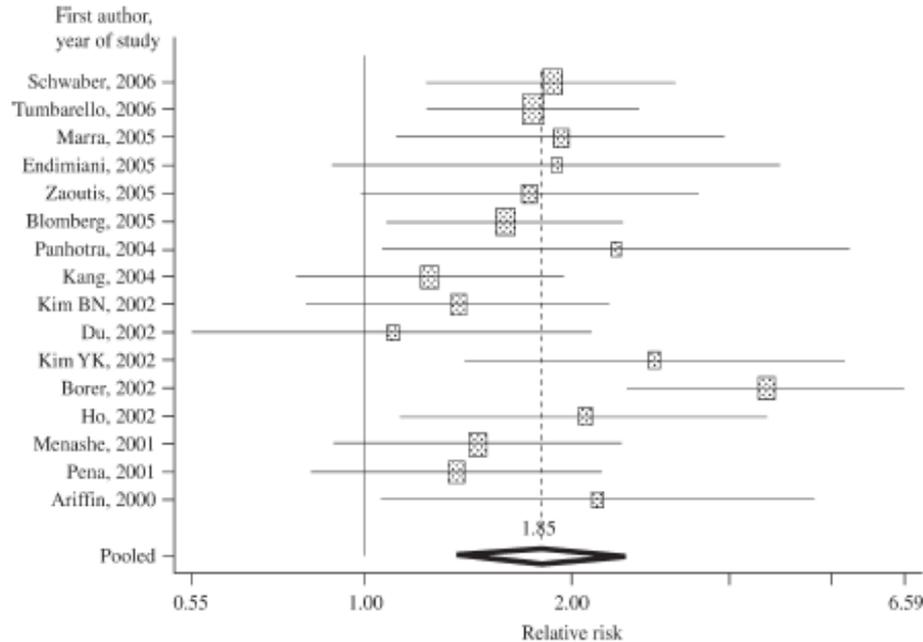


Figure 1. Meta-analysis of mortality in EBLSE-producing versus non-EBLSE-producing Enterobacteriaceae bacteraemia. Forest plot summary of the unadjusted results of the 16 studies included in the meta-analysis. The relative risk (RR) and 95% confidence intervals (CIs) are shown for each study. The pooled RR, represented by the diamond at the bottom of the figure, is 1.85 (95% CI 1.39–2.47, $P < 0.001$). There was significant heterogeneity among the study results ($P = 0.001$).

Pooled RR: 1.85 (1.39-2.47; $p < 0.001$)

Schwaber MJ, J Antimicrob Chemother 2007

Bactériémie à *E. coli* BLSE

Table 2. Microbiological data, clinical features, and outcome of 43 patients with bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*.

Characteristic	All patients (n = 43)	Patients with nosocomial episodes (n = 21)	Patients with health care-related episodes (n = 14)	Patients with community-acquired episodes (n = 8)
Type of ESBL ^a				
CTX-M	25 (70)	13 (68)	6 (60) ^b	6 (86)
SHV	12 (33)	6 (32)	5 (50) ^b	1 (14)
In vitro susceptibility				
Amoxicillin-clavulanate	29 (67)	16 (76)	7 (50)	6 (75)
Piperacillin-tazobactam	41 (95)	19 (91)	14 (100)	8 (100)
Meropenem	43 (100)	21 (100)	14 (100)	8 (100)
Ciprofloxacin	11 (26)	4 (19)	3 (21)	4 (50)
Gentamicin	39 (91)	19 (91)	12 (86)	8 (100)
TMP-SMX	16 (37)	8 (30)	4 (29)	4 (50)
Multidrug resistant	22 (51)	13 (61)	7 (50)	2 (25)
Source of infection				
Primary	6 (14)	4 (19)	1 (7)	1 (13)
Urinary tract	20 (46)	8 (38)	8 (57)	4 (50)
Biliary tract	9 (21)	4 (19)	3 (21)	2 (25)
Intra-abdominal infection	4 (9)	1 (5)	2 (14)	1 (13)
Respiratory tract	2 (5)	2 (9.5)	0	0
Skin and soft tissue	2 (5)	2 (9.5)	0	0
Mean Pitt score \pm SD	2.4 \pm 2.2	3.0 \pm 2.7	2.2 \pm 1.6 ^c	1.1 \pm 0.8
Severe sepsis or septic shock	8 (19)	4 (19)	3 (21)	1 (13)
Appropriate empirical treatment	22 (51)	8 (38)	7 (59) ^d	7 (88)
Mortality				
Crude	9 (21)	5 (24)	4 (29)	0
14-day	8 (19)	5 (24)	3 (21)	0

76%

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

^a The type of ESBL was studied in 37 isolates (19 from patients with nosocomial episodes, 10 from those with health care-associated episodes, and 8 from those with community-acquired episodes).

^b One isolate produced both CTX-M and SHV types of ESBL.

^c For comparison with nosocomial episodes, $P = .05$ (by Mann Whitney U test).

^d For comparison with nosocomial episodes, $P = .03$ (by Fisher's exact test).



**Comité de l'Antibiogramme
de la
Société Française de Microbiologie**

**Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines
de 3^e génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries**

Décembre 2011

EN RÉSUMÉ

- Rechercher la production d'une β -lactamase à spectre étendu (BLSE).
- Ne plus faire d'interprétation des résultats bruts obtenus vis-à-vis des céphalosporines de 3^e génération (C3G) et l'aztréonam (AZT) pour les souches productrices de BLSE = catégoriser les souches en S, I, R sur la base du résultat brut.
- Si une souche productrice de BLSE est catégorisée « S » à une C3G ou à l'AZT, et si cette C3G ou l'AZT est utilisé pour traiter l'infection due à la souche productrice de BLSE, déterminer la CMI de la C3G en question ou de l'AZT.

Les concentrations critiques - entérobactéries et β -lactamines -

Recommandations 2014



Antibiotique	CMI S (\leq) R ($>$)		Diamètre S (\geq) R ($<$)	
Mecillinam (cystites)	8	8	15	15
Amoxiclav (cystites)	8 (32)	8 (32)	17 (16)	17 (16)
Pip/taz	8	16	20	17
Céfoxitine	NA	NA	19	19
Céfotaxime	1	2	20	17
Ceftazidime	1	4	22	19
Céfépime	1	4	24	21
Témocilline	8	8	20	20
Aztréonam	1	4	24	21

Les concentrations critiques - entérobactéries et β -lactamines -

Recommandations 2014



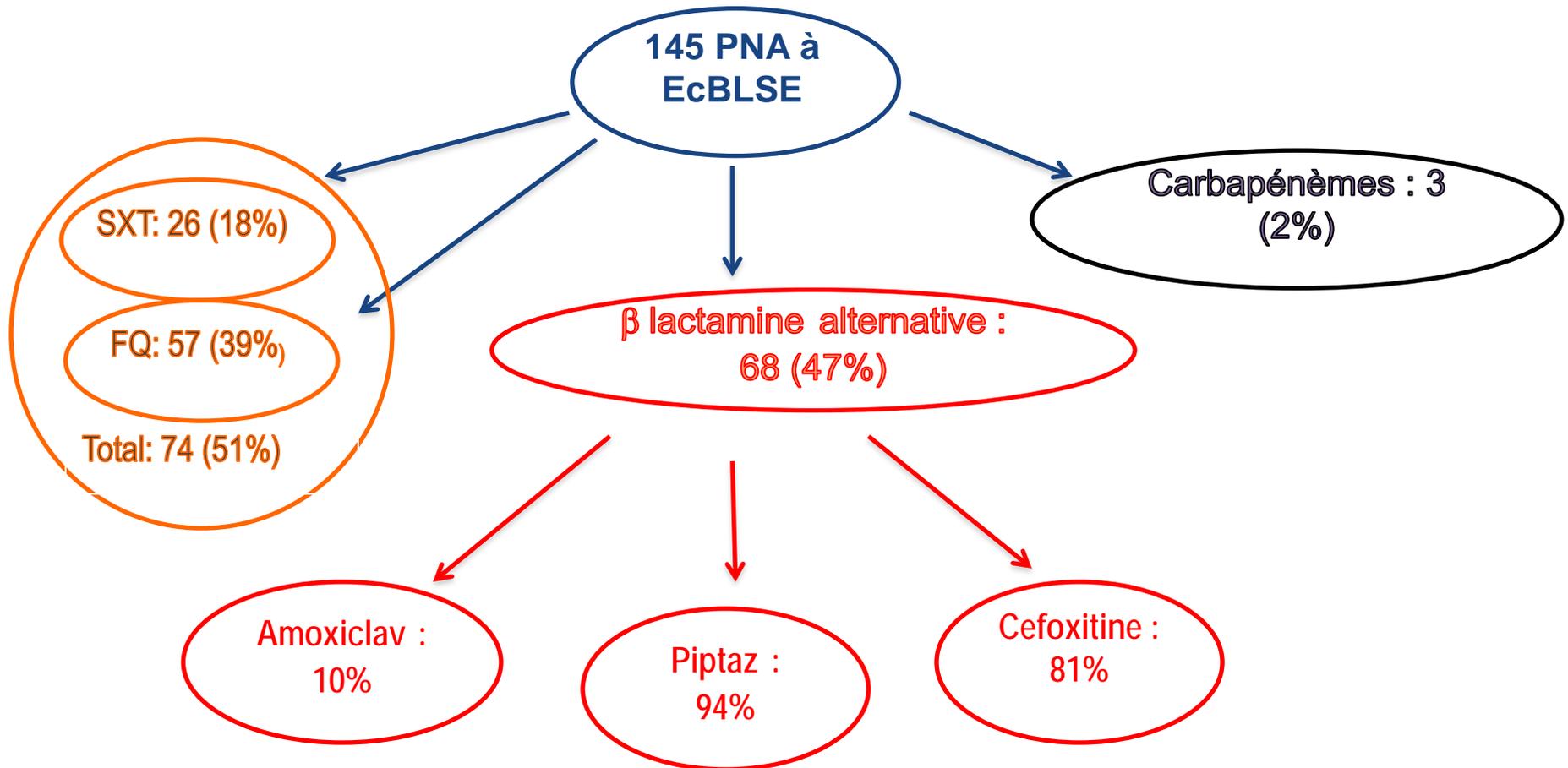
« Alerter (sans modifier le résultat de l'antibiogramme) sur **l'efficacité thérapeutique incertaine** des associations amoxicilline-clavulanate, ticarcilline-clavulanate et pipéracilline-tazobactam **dans le traitement des infections autres que les infections du tractus urinaire** si au moins une des céphalosporines de 3^{ème} ... ou de 4^{ème} génération n'est pas catégorisée sensible ... Les *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE sont souvent catégorisées « sensibles » à ces associations. A l'exception des infections du tractus urinaire ... l'utilisation de ces associations dans les infections causées par les isolats cliniques producteurs de **BLSE reste controversée et doit faire l'objet de précaution.** »

« Si une bactérie des espèces *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., ou *Morganella morganii* est sensible in vitro au céfotaxime, à la ceftriaxone ou à la ceftazidime, indiquer que l'utilisation en monothérapie du céfotaxime, de la ceftriaxone ou de la ceftazidime est déconseillée car elle expose au risque de sélection de mutants résistants ... Le risque de sélection est absent ou très diminué avec les céphalosporines de 4^{ème} génération (céfépime, cefpirome) ... »

Activité *in vitro* : *E. coli* BLSE urinaires

Molécule	% S
Céfotaxime	3
Ceftazidime	22-27
Céfépime	17-23
Cefoxitine	81
Aztreonam	10
Amoxiclav	40
Pip/taz	80-88
Amikacine	90%
Gentamicine	65-70
Pivmécillinam	71-90
Fosfomycine	98
Nitrofurantoïne	> 90

Alternatives *in vitro* aux carbapénèmes : pyélonéphrites à *E. coli* BLSE



Guet-Revillet H. et al, RICAI 2012

Cystites : *E. coli* BLSE

	N	Guérison
Amoxiclav	37	31 (84%)
CMI ≤ 8 mg/l	28	26 (93%)
CMI > 8 mg/l	9	5 (56%)
Fosfomycine	28	26 (93%)

P=0.02

Rodriguez-Bano, Arch Intern Med 2008

Bactériémie à *E. coli* BLSE : BL/BLIs vs carbapénèmes

Table 2. Characteristics of Patients With Bloodstream Infections (BSIs) Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*, According to Therapy^a

Characteristic	Empirical Therapy Cohort			Definitive Therapy Cohort		
	BLBLI (n = 72)	Carbapenem (n = 31)	P	BLBLI (n = 54)	Carbapenem (n = 120)	P
Age, median y (IQR)	69 (59–80)	60 (52–78)	.1 ^b	67 (56–83)	70 (55–78)	.3 ^b
Male sex	29 (40.3)	11 (35.5)	.6	34 (63)	70 (58.3)	.5
Nosocomial acquisition	26 (36.1)	24 (77.4)	<.001	18 (33.3)	67 (55.8)	.006
Charlson index, median, (IQR)	2 (1–5)	2 (1–5)	.6 ^c	2.5 (1–5)	3 (1–5)	.5 ^c
Cancer	21 (31.9)	11 (35.5)	.7	15 (27.8)	43 (35.8)	.2
Immunosuppression	5 (6.9)	5 (16.1)	.1 ^c	3 (5.6)	15 (12.5)	.1
Neutropenia	2 (2.8)	3 (9.7)	.1 ^c	0	7 (5.8)	.1 ^c
Urinary or biliary tract as source	52 (72.2)	18 (58.1)	.1	42 (77.8)	79 (65.8)	.1
ICU admission	7 (9.9)	2 (6.7)	.7 ^c	4 (7.4)	18 (15.4)	.1
Severe sepsis or shock at presentation	14 (19.4)	9 (29.0)	.2	8 (14.8)	32 (26.7)	.08
Pitt score, median (IQR)	1 (0–2)	1 (0–2)	.7 ^b	1 (0–2)	1 (1–2)	.04 ^b
CTX-M enzyme	57 (80.3)	25 (86.2)	.4	43 (82.7)	95 (81.2)	.8
Definitive therapy						
Carbapenem	32 (44.4)	30 (93.7)	<.001
BLBLI	34 ^d (47.2)	0	<.001
Empirical therapy						
Carbapenem	0	30 (25)	<.001
BLBLI	45 ^d (83.3)	38 (31.7)	<.001
Cephalosporins	7 (13)	39 (32.5)	.006
Fluoroquinolones	2 (3.7)	13 (10.8)	.1 ^c
Appropriate empirical therapy	34 (63)	64 (53.3)	.2
Mortality, no. of deaths						
Day 7	2 (2.8)	3 (9.7)	.1 ^c	1 (1.9)	5 (4.2)	.6 ^c
Day 14	7 (9.7)	5 (16.1)	.3	3 (5.6)	14 (11.7)	.2
Day 30	7 (9.7)	6 (19.4)	.1	5 (9.3)	20 (16.7)	.1
Hospital stay after BSI, median (IQR), d	12 (8–28)	13 (9–25)	.7 ^b	13 (8–22)	13 (10–25)	.04 ^b

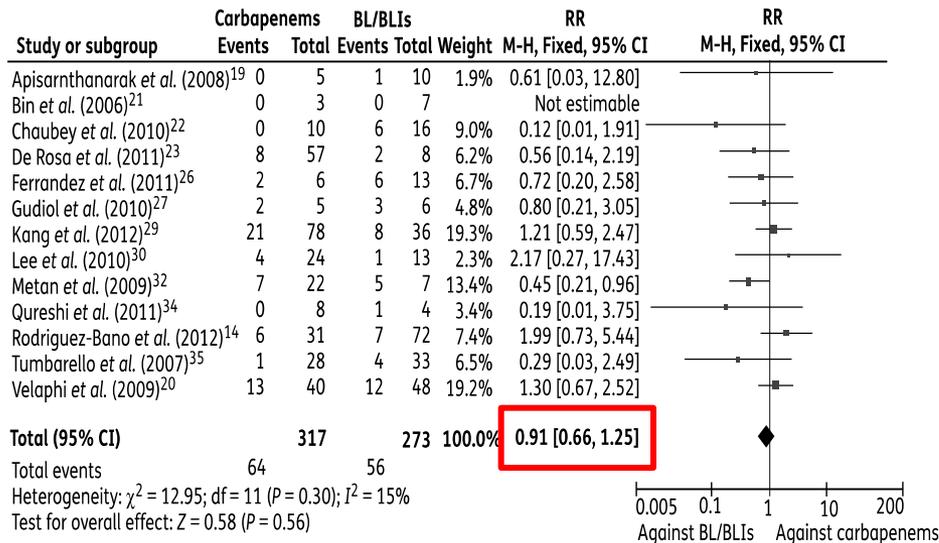
Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis

- **21 études, 1584 patients**
- **Rétrospectives = 16;**
cohortes prospectives = 5
- **Mortalité : hospitalière, 14j, 21j, 28-30 j**
- **Mono-centriques = 14**
- **Années 1996-2010**
- **Association antibiotiques ?**

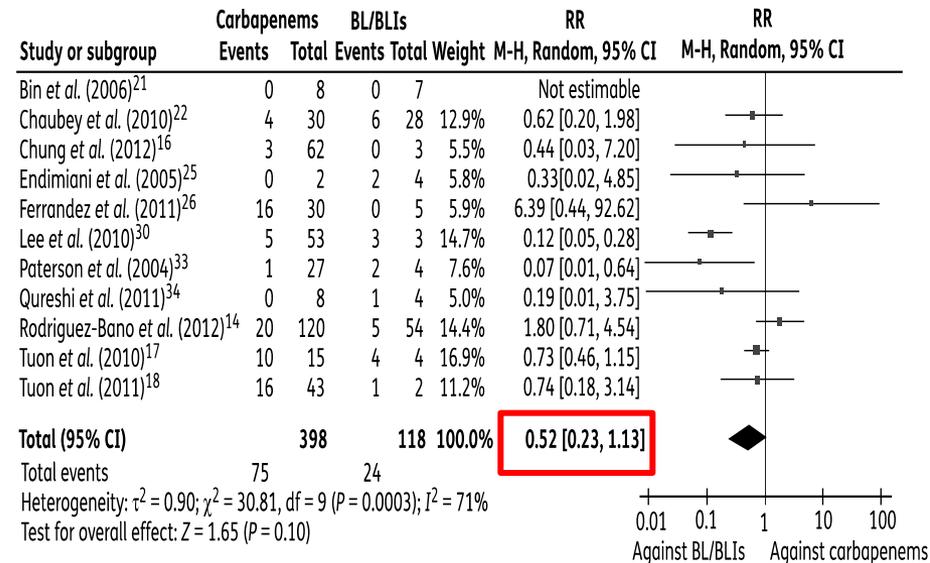
Vardakas KZ, J Antimicrob Chemother 2012

Carbapénèmes vs. BL/BLIs : traitement probabiliste/documenté

Probabiliste



Documenté



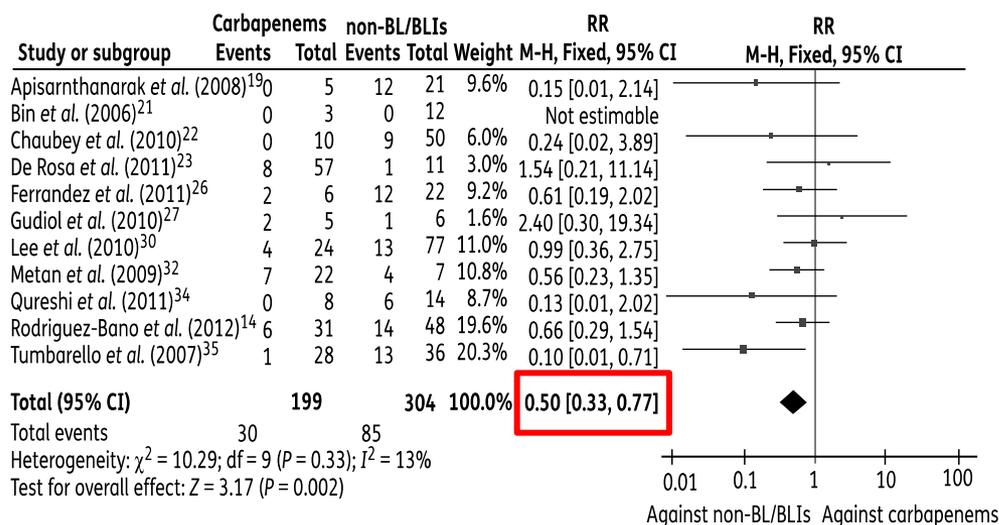
Mortalité globale

Vardakas KZ, J Antimicrob Chemother 2012

Carbapénèmes vs. non BL/BLIs : traitement probabiliste/documenté

Probabiliste

Documenté



Mortalité globale

Vardakas KZ, J Antimicrob Chemother 2012

Echec clinique des C3G, bactériémies à *K. pneumoniae* BLSE

TABLE 4. Outcome of serious infections due to ESBL-producing organisms is inferior when the MIC of antibiotics is 2 to 8 $\mu\text{g/ml}$

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	% (no./total) of patients who:	
	Experienced failure of cephalosporin therapy	Died within 14 days of bacteremia
8	100 (6/6)	33 (2/6)
4	67 (2/3)	0 (0/3)
2	33 (1/3)	0 (0/3)
≤ 1	27 (3/11)	18 (2/11)
Total ^a	54 (15/28)	

^a Includes five patients with whose isolates for which MICs were recorded simply as 0.5 to 4 mg/liter.

Paterson DL, J Clin Microbiol 2001

Céfoxitine

TABLE 3 Effect of antibiotics on viable organisms in bladders of mice infected with the *E. coli* strains used in this study

<i>E. coli</i> strain	Results (log CFU/g of bladder \pm SD [no. sterile/total no.]) for mice treated with:					
	Start-of-treatment control	Cefoxitin q4h	Cefoxitin q3h	Ceftriaxone	Imipenem	Ertapenem
CFT-RR	7.02 \pm 1.16 (0/15)	4.42 \pm 1.49 ^{a,b} (1/15)	3.65 \pm 1.15 ^{a,b} (3/15)	4.57 \pm 0.63 ^{a,b} (0/15)	3.29 \pm 0.92 ^{a,b} (3/15)	3.75 \pm 1.07 ^{a,b} (2/15)
CFT-RR Tc (<i>pbla</i> _{CTX-M-15})	6.49 \pm 1.53 (0/16)	4.06 \pm 1.37 ^{a,b} (1/15) ^c	3.77 \pm 1.28 ^{a,b} (1/15) ^d	3.94 \pm 0.80 ^{a,b} (2/15)	3.25 \pm 0.85 ^{a,b} (3/15)	3.72 \pm 0.79 ^{a,b} (1/15)

^a $P < 0.001$ when compared with results for the start-of-treatment control group.

^b $P = 0.14$ when the different treatment groups are compared.

^c $P = 0.76$ when compared with the results for the same treatment for mice infected with CFT-RR.

^d $P = 0.30$ when compared with the results for the same treatment for mice infected with CFT-RR.

T > CMI > 50% (%)

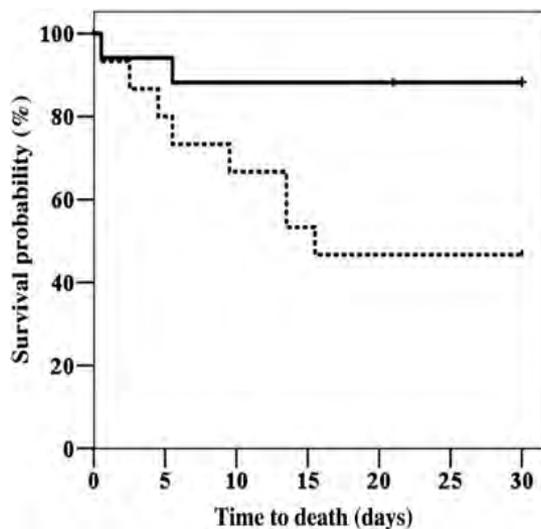
CMI	1	2	4	8
2g x3/j, 1 h	89	82	70	54
2g x 3/j, 4h			100	
6g/j, PC			100	
2g x 4/j, 4h			100	

Lepeule R, Antimicrob Agents Chemother 2012; Guet-Revillet H, RICA 2012

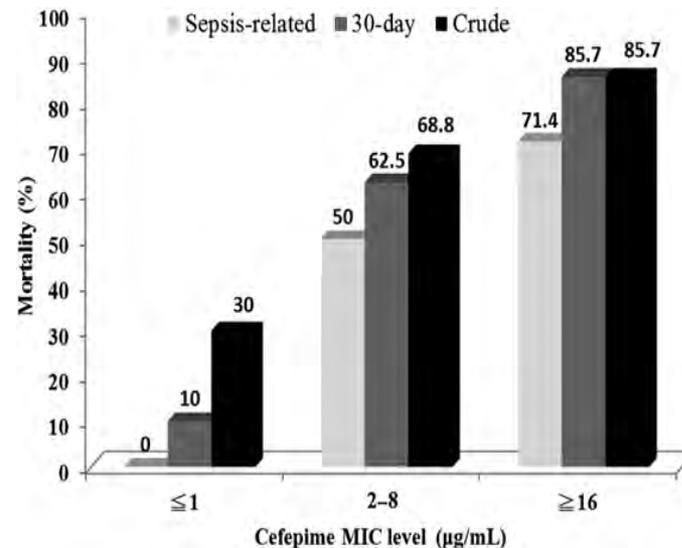
Céfoxitine et BLSE : expérience HEGP

- Rétrospective, 01/12-10/13, n=32 (H 81%)
- Infections urinaires 72%
- *E. coli* 59%, *K. pneumoniae* 41%
- Relais carbapénèmes 22%, bithérapie aminoside 41%
- Posologie 6 g/j (1,5-9), durée 9 j (3-41)
- Evolution clinique favorable :
J2-J3 = 29/32 (91%)
moyen terme = 17/21 (81%)
- Eradication microbiologique à moyen terme : 11/16 (69%)
- 2 échecs cliniques avec émergence de résistance (*K. pneumoniae*)

Céfépime, bactériémie à EBLSE



ase-producing organisms;
bacteremia treated using a carbapenem (solid line) vs cefepime (broken line; log-rank test, $P = .016$).



e 1. Mortality rates of 3 subgroups of patients who received cefepime therapy ($n = 33$) stratified by the cefepime minimum inhibitory concentration. Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

Lee NY, Clin Infect Dis 2013

Céfépime, entérobactéries productrices de céphalosporinases (AmpC)

Table 3. Thirty-Day All-Cause Mortality for Patients With AmpC β -Lactamase–Producing Organisms Treated With Cefepime Compared to Meropenem

Covariate	Unadjusted Analysis of Matched Cohort (n = 64)		Adjusted ^a Analysis of Matched Cohort (n = 64)	
	Odds Ratio (95% CI)	<i>P</i> Value	Odds Ratio (95% CI)	<i>P</i> Value
Cefepime ^b	0.60 (.21–1.63)	.30	0.63 (.23–2.11)	.36
Age, y	0.99 (.96–1.01)	.26
Previous MDRGN	0.80 (.22–2.91)	.74
Intensive care unit stay	2.60 (.88–7.68)	.08
McCabe score ^c	2.63 (1.88–5.68)	.04
Immunocompromised	1.78 (.61–5.11)	.29
Mechanical ventilation	3.00 (1.01–8.95)	.04
Vasopressors	2.65 (.90–7.80)	.08

Tamma PD, Clin Infect Dis 2013

Témocilline

Table 1. Clinical and microbiological efficacies stratified by ESBL/dAmpC status and type of infection (UTI, BSI, HAP)

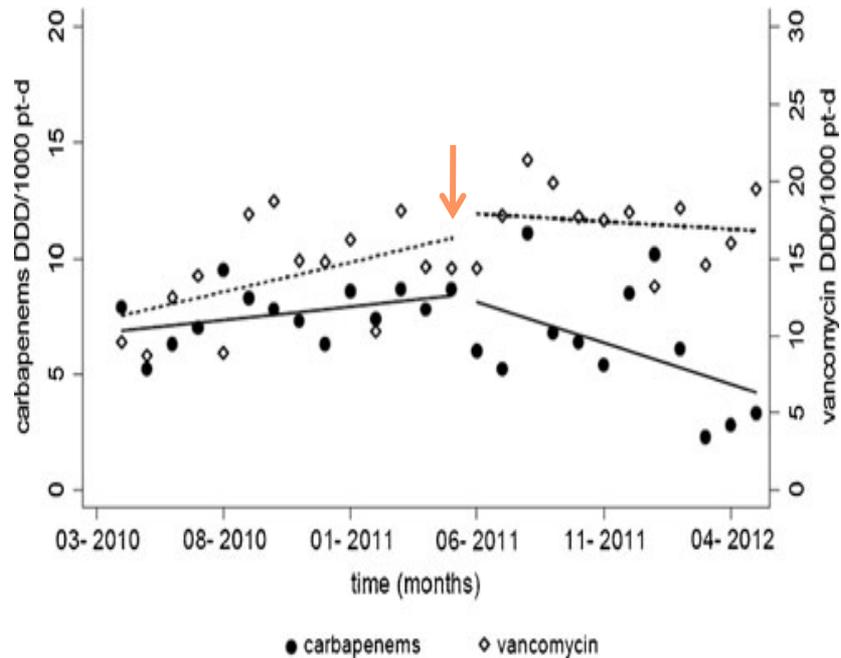
Variable	UTI	BSI	HAP	Total
Clinical cure ^a				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	15/18 (83%)	4/5 (80%)	25/30 (83%)
ESBL/dAmpC positive	26/28 (93%)	19/23 (83%)	2/2 (100%)	47/53 (89%)
Total ^b	38/42 (90%)	35/42 (83%)	6/8 (75%)	79/92 (86%)
Microbiological cure ^a				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	9/11 (82%)	4/5 (80%)	19/23 (83%)
ESBL/dAmpC positive	23/27 (85%)	18/22 (82%)	no data	41/49 (84%)
Total ^b	34/39 (87%)	28/34 (82%)	4/6 (67%)	66/79 (84%)

^aClinical and microbiological cure rates were not statistically different between patients infected with ESBL/dAmpC-positive and -negative strains ($P > 0.05$).

^bNumbers include patients infected with strains of undefined ESBL/dAmpC status.

Balakrishnan I, J Antimicrob Chemother 2011

Contrôle de la prescription des carbapénèmes



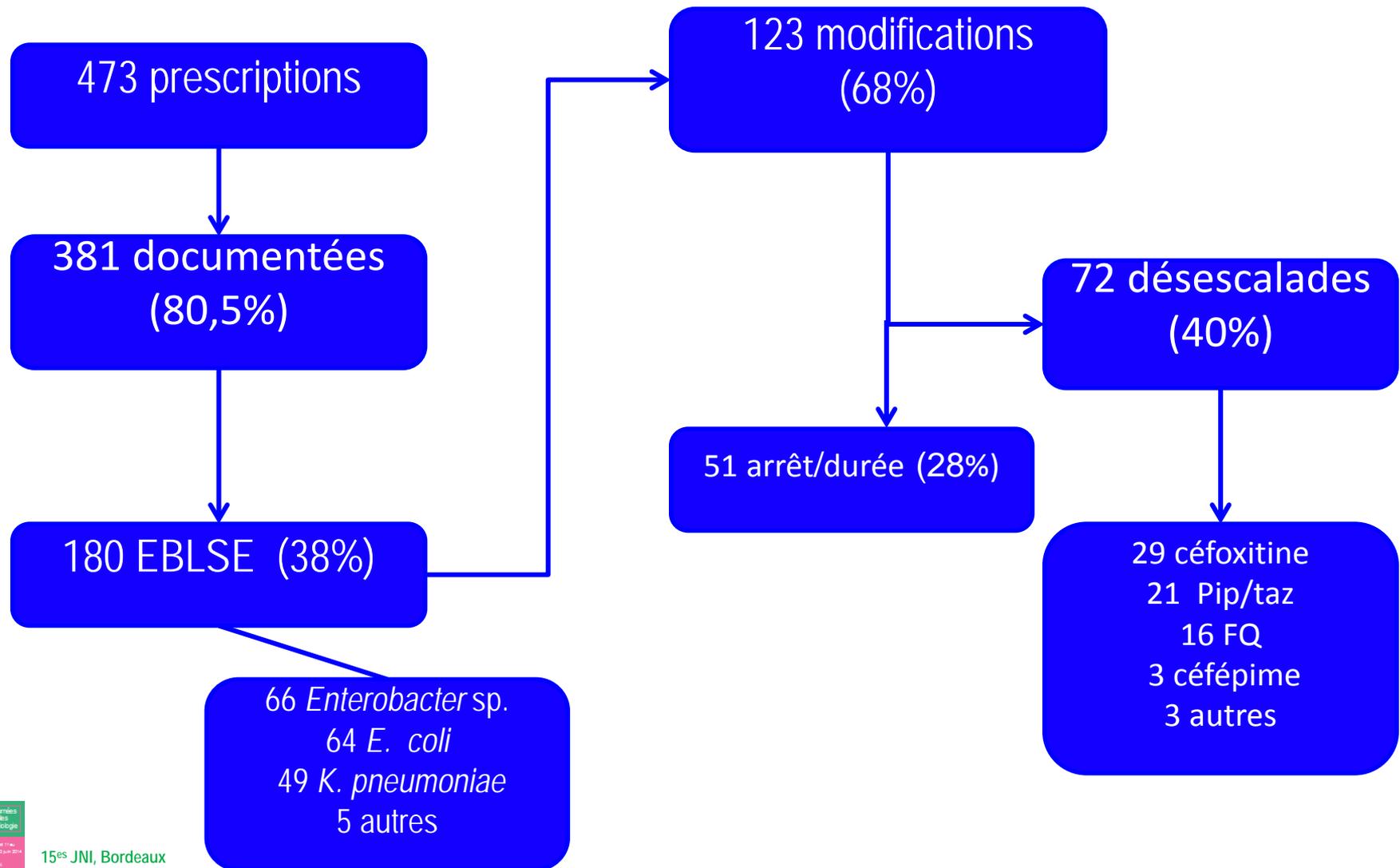
Réévaluation des prescriptions

Réévaluation	Globale, nb (%)	Service, nb (%)	Référent, nb (%)
Désescalade*	176 (52.2)	63 (18.7)	113 (33.5)
Réduction durée	24 (7.1)	0 (0)	24 (7.1)
Relai per-os	20 (6.0)	15 (14.5)	5 (1.5)
Arrêt	51 (15.1)	32 (9.5)	19 (5.6)
Autre	7 (2.1)	0 (0)	7 (2.1)
Total	258 (76.6)	95 (28.2)	163 (48.4)

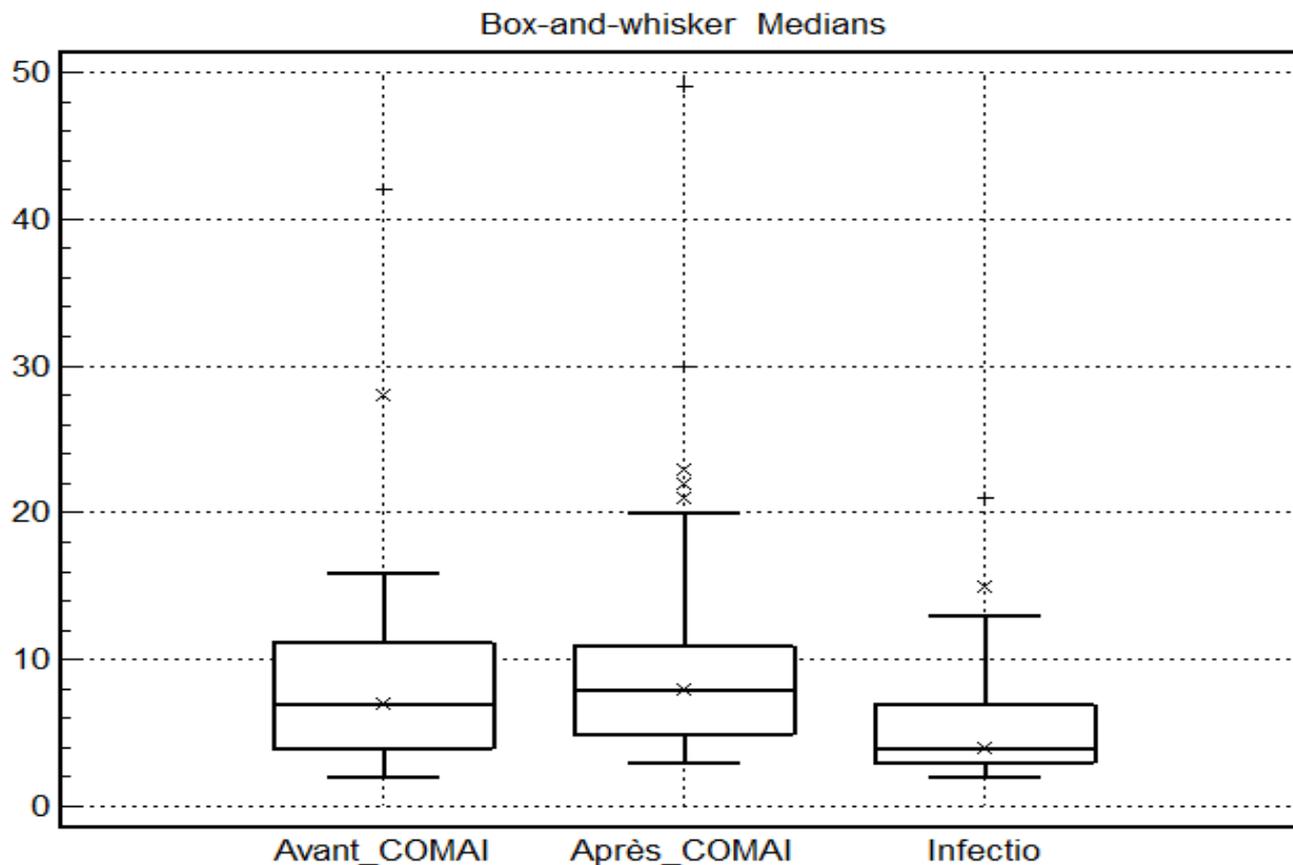
* céfoxitine, céfotaxime/ceftriaxone, céfépime, n=83 (47.2%); pip/taz, n= 48 (27.3%)

76.6% de modifications thérapeutiques, délai médian de 2 jours [1;4]

Réévaluation des prescriptions de carbapénèmes et EBLSE; Henri Mondor



Durée de traitement par carbapénèmes, hôpital Foch



Durée du traitement	Moyenne	IC	Min	Max	Médiane
Avant COMAI (n=41)	8,7	6,4-11	2	42	7
Après COMAI (n=48)	10,1	7,8-12,4	3	49	8
Infectiologue (n=42)	5,3	4,1-6,5	2	21	4

SPILF 2014. Mise au point : infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte

Traitement d'une PNA simple documentée à EBLSE :

Antibiogramme		
	1^{er} choix	
Fluoroquinolones-S	Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)	
Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-S	TMP-SMX	
Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-R	Amoxicilline+acide clavulanique	Si CMI \leq 8 mg/l
	Pipéracilline+tazobactam	Si CMI \leq 8 mg/l
	Céfotaxime	Si CMI \leq 1 mg/l
	Ceftriaxone	Si CMI $<$ 1 mg/l
	Ceftazidime	Si CMI \leq 1 mg/l
	Céfépime	Si CMI \leq 1 mg/l
	2^{ème} choix	
	Céfoxitine	Si souche sensible, et IU à <i>E. coli</i>
	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)	
	3^{ème} choix (en l'absence d'alternative)	
	Carbapénème	
	Traitement d'attaque	Imipénème, méropénème
	Traitement de relais	Ertapénème ^a



15^{es} JNI, Bordeaux, du 11 au 13 juin 2014

^a : risque de résistance en cas de fort inoculum et espèces autres que *E. coli*.

SPILF 2014. Mise au point : infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte

Algorithme 3 : Prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë grave

Ce sont les PNA et les IU masculines associées à :

- un sepsis grave,
- un choc septique,
- une indication de drainage chirurgical ou interventionnel

PNA grave

Traitement probabiliste

- C3G IV (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine
- si allergie :
- aztréonam + amikacine
- si antécédent de BLSE (IU ou colonisation urinaire < 6 mois)
- carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine
- si choc septique, ET présence d'au moins un facteur de risque d'EBLSE*
- carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine

* Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour

Etude en cours

The Merino Trial Protocol

Brown TM¹, Peleg AY²⁻³, Athan E⁴, Gardiner B⁵, Iredell J⁶, Ingram P⁷, Harris P⁸, Jones S⁹, McBryde E¹⁰, McKew G^{11,12}, Miyakis S^{13,14}, Rogers BA¹⁵, Stewardson A¹⁶, Williamson D¹⁷, Paterson DL^{1, 15}

¹University of Queensland, UQCCR, QLD; ²The Alfred Hospital, VIC; ³Monash University, VIC; ⁴Bayton Health, Geelong, VIC; ⁵Monash Medical Centre, VIC; ⁶Westmead Hospital, Westmead, NSW; ⁷The Royal Perth Hospital, WA; ⁸National University Hospital of Singapore, Singapore; ⁹Dandenong Hospital, Southern Health, VIC; ¹⁰Victorian Infectious Diseases Service, The Royal Melbourne Hospital, VIC; ¹¹Concord Hospital, NSW; ¹²School of Medicine, University of Sydney, NSW; ¹³University of Wollongong, NSW; ¹⁴The Wellington and Shepherds Hospital, NSW; ¹⁵The Royal Brisbane and Women's Hospital, QLD; ¹⁶Infection Control Programme, University of Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland; ¹⁷Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand

BACKGROUND

Escherichia coli (*E. coli*) and *Klebsiella* spp. are commonly identified bacteria found in patients with bloodstream infections. Unfortunately, the presence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in these organisms is increasing and up to now, carbapenems have been identified as the treatment of choice. However, given the issues of emerging carbapenem resistance, the role of Beta-lactam/Beta-lactamase inhibitor combinations to treat ESBL bloodstream infections has been questioned. Recent retrospective studies support their efficacy for such infections. This study looks to investigate through a randomized controlled trial (RCT), the hypothesis of piperacillin-tazobactam being non-inferior to meropenem for the definitive treatment of bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible *E. coli* and *Klebsiella* spp.

METHODS

Multi-centre international involvement

Sample size 298
(149 in each group)

Identified participants who meet inclusion/initial screening criteria

Inclusion Criteria:

1. Bloodstream infection with *E. coli* or *Klebsiella* spp., as defined by at least one positive blood culture from a peripheral blood draw.
2. Bacteria confirmed as ceftriaxone non-susceptible, piperacillin/tazobactam susceptible and meropenem susceptible by use of EUCAST definitions (www.eucastr.org).
3. No more than 72 hours since the first positive blood culture was collected for this infection.
4. Patient or their Ethics Committee approved proxy able to give written informed consent.

Exclusion Criteria:

1. Patient not expected to survive more than 4 days.
2. Patient allergic to a penicillin or a carbapenem.
3. Patient with significant polymicrobial bacteraemia (that is, a Gram positive skin contaminant in one set of blood cultures is not regarded as significant polymicrobial bacteraemia).
4. Treatment is not with the intent to cure the infection.
5. Patients younger than 18 years of age.

Excluded

Randomized 1:1 ratio

Piperacillin-tazobactam
4.5 grams every 6 hours
(over 30 min. admin.)

Meropenem 1 gram every
8 hours
(over 30 min. admin.)

Treatment will be for a minimum of 4 days and a maximum of 14 days, dependent upon clinical review

RESULTS

Primary Outcome:

• To compare the 30-day mortality post bloodstream infection of piperacillin/tazobactam and meropenem.

Secondary Outcomes:

- To compare the time to clinical and microbiologic resolution of infection for each regimen.
- To compare the clinical and microbiologic success of each regimen at day 4 of the intervention.
- To compare the risk of relapse with each regimen.
- To compare the risk of super infection with a carbapenem resistant organism with each regimen.

CONCLUSION

The Merino trial's aim is to provide an evidence-based definition for effective treatment use of piperacillin-tazobactam or carbapenems for bloodstream infections caused by ceftriaxone non-susceptible *E. coli* and *Klebsiella* spp.



For further information regarding this poster please contact
Tiffany Brown
t.brown@uq.edu.au



UQCCR University of Queensland
Centre for Clinical Research

PHRC

- Essai Colifox : évaluation de la non-infériorité de la céfoxitine versus imipénème dans le traitement des infections urinaires et des bactériémies à *Escherichia coli* producteurs de BLSE sensibles *in vitro* (investigateur : S. Henard)
- Essai Carbepargne : désescalade des carbapénèmes: étude multicentrique contrôlée randomisée comparant maintien des carbapénèmes et relais par une autre bêta-lactamine dans le traitement des infections à Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (investigateur : P. Lesprit)

Nouveaux inhibiteurs de β -lactamases

TABLE 1 MICs of β -lactam and β -lactam-avibactam combinations against select pathogens^a

Pathogen	MIC (μ g/ml) ^b					
	CAZ	CAZ-AVI	CPT	CPT-AVI	ATM	ATM-AVI
<i>K. pneumoniae</i> with OXA-48	256/512	0.25/0.5				
<i>K. pneumoniae</i> with CTX-M-15	8/64	0.06/0.25				
<i>K. pneumoniae</i> with KPC-2	$\geq 512/\geq 512$	0.25/1			$\geq 512/\geq 512$	$\leq 0.06/\leq 0.06$
<i>E. coli</i> with ESBL	16/64	0.12/0.25				
<i>E. coli</i> with AmpC	16/64	0.12/0.5				
<i>E. coli</i> with OXA-48	4	<0.008				
<i>E. coli</i> with IMP-1	256	64				
<i>Enterobacteriaceae</i> with multiple β -lactamases, including KPC-2			>64/>64	0.5/2		
<i>Enterobacteriaceae</i> with multiple β -lactamases, including AmpC			256/>256	0.5/2		
<i>Enterobacteriaceae</i> with VIM	64–512	64–512			0.25–256	0.12–0.5
<i>P. aeruginosa</i>	8/64	4/8	>64/>64	16/>32	16/32	8/32
<i>P. aeruginosa</i> with ESBL PER-1	128/128	4/16				
<i>A. baumannii</i>			>64/>64	32/>32		
<i>A. baumannii</i> with PER-1, OXA-51, and OXA-58	128/ ≥ 512	32/256				
<i>S. aureus</i>			1/2	1/2		

^a Data were adapted from references 15, 16, 19, 20, 21, and 24. Avibactam was added at 4 μ g/ml. Abbreviations: CAZ, ceftazidime; AVI, avibactam; CPT, ceftaroline; ATM, aztreonam.

^b Numbers separated by a forward slash indicate MIC₅₀/MIC₉₀ values. Empty cells indicate that values were not reported.

Conclusions

- Situations « simples » : infections urinaires
- Situations « complexes » : inoculum élevé, abcès non drainé, PAVM, immunodéprimé
- Confrontation clinicien-bactériologiste +++
- Etudes prospectives nécessaires : impact clinique, bénéfice écologique
- Posologies, modalités d'administration
- La juste utilisation des carbapénèmes ne se résume pas au traitement des infections à entérobactéries