

Résistance bactérienne en pratique clinique

Traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénémase

F-Xavier Lescure

université
PARIS
PARIS 7
DIDEROT


HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS NORD VAL DE SEINE
Bichat - Claude Bernard


JN1


iame
UMR 1137
20^{es} JN1, Lyon du 6 au 7 juin 2019


Institut
thérapeutiques
Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale


Université
de Paris

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

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

Intervenant : Lescure F-Xavier

Titre : Traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Mme H. 25 ans

- Vit au Gabon depuis 2017 avec son mari
- ATCD
 - Néant
- 4 avril, Libreville
 - Accouchement à 28 SA par césarienne pour stagnation du travail et confusion/agitation
- 6 avril, Libreville
 - G 11/15, fièvre, polypnée, anémie, thrombopénie, IRA, P. falciparum 2,5%
 - Réanimation : artésunate, EER, évolution favorable
- 12 avril
 - Rapatriée
 - Fièvre dans l'avion

- SAU
 - 41,2° C, frissons, FC 120/mn, PA 95/40, PAm 56, sat 94% /6l/mn O2
- Ronchi diffus et baisse du MV à la base gauche, début d'escarre talon G, hématomes des 2 avant-bras, cicatrice propre. Pas de perte même à l'expression de l'utérus. Pas d'autre anomalie notable.
- GB 20.420/mL, PNN 18540/mL, PNE 20/mL
- CRP 371, PCT 66,1
- TP 35%, fact V 64%, fibrinogène 6,4
- Créatininémie 73, albuminémie 16 g/l
- TROD VIH négatif

Pour participer à la session de vote



1/ A l'ouverture de l'application,
cliquez sur « Programme »



2/ Sélectionnez la session correspondante
Une recherche dans la barre de tâche
permet de faire cette étape rapidement



3/ Cliquez sur « Vote »

Veillez patienter.

Si un vote ou une session de messages
sont ouverts, vous le verrez ici

4/ L'interface est prête, veuillez suivre les
instructions

Préparez-vous à voter

Internet

1

2

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur*

SMS

1

<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.

2

Les votes sont anonymes

JNI



Mme H. 25 ans, traitement probabiliste

- A. Méro + coli + tigé
- B. Méro + cefta/avi + aminoside + coli + tigé
- C. Aztréonam + cefta/avi + tigé
- D. Cefto/tazo + aminoside + coli + tigé
- E. cefta/avi + aminoside + coli + tigé

La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.

Votes: 0

 Fermé

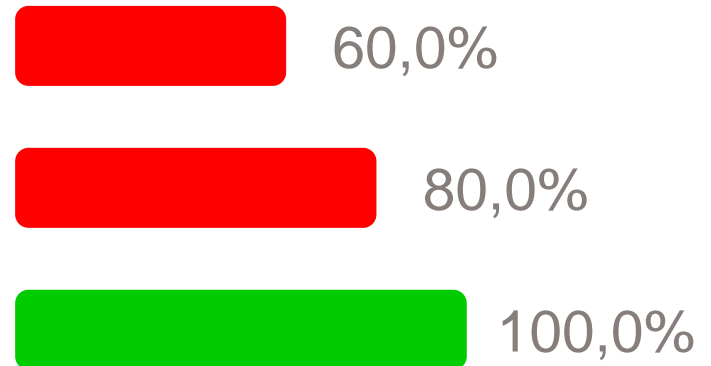
*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

Mme H. 25 ans, traitement probabiliste

- A. Méro + coli + tigé
- B. Méro + cefta/avi + aminoside + coli + tigé
- C. Aztréonam + cefta/avi + tigé
- D. Cefto/tazo + aminoside + coli + tigé
- E. cefta/avi + aminoside + coli + tigé

Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.

En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).



● Fermé

Iconographie



- RP
 - Opacité base gauche
- **TDM TAP (26/04) :**
 - Comblement liquidien quasi-total de l'utérus responsable d'un amincissement du myomètre évoquant une **endométrite** sans pouvoir éliminer formellement la possibilité d'un **abcès**.
 - **Condensation basale gauche.**
 - Lame d'épanchement péricardique.
 - Lame d'épanchement du cul-de-sac de Douglas et en péri-vésiculaire

Prise en charge

- **Hystérectomie** sous laparotomie
- L'examen anatomopathologie de la pièce opératoire objective une **nécrose utérine complète** sans argument pour une rétention utérine
- Prélèvements bactériologiques et mycologiques per-opératoires négatifs (décapités)
- **Bactériémie à *K. pneumoniae***
- Fongémie à Trichosporon

Mme H. 25 ans, résultats des hémocultures

Klebsiella pneumoniae

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Intermédiaire
Méropénème	Intermédiaire
Ertapénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Résistant
Fosfomycine	Résistant

Mme H. 25 ans, *K. pneumoniae* - antibiogramme

K. Pneumoniae productrice de carbapénémase OXA-48 + BLSE

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Intermédiaire
Méropénème	Intermédiaire
Ertapénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Résistant
Fosfomycine	Résistant

Exemple : *E. coli* producteur de carbapénémase OXA-48 seule

Amoxicilline	Résistant
Amox. + Ac. Clav.	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticar. + Ac. Clav.	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipér. + Tazobactam	Résistant
Céfoxitine	Sensible
Céfotaxime	Intermédiaire
Ceftazidime	Sensible
Céfépime	Sensible
Imipénème	Intermédiaire
Ertapénème	Intermédiaire
Amikacine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Levofloxacine	Sensible
Co-trimoxazol	Sensible

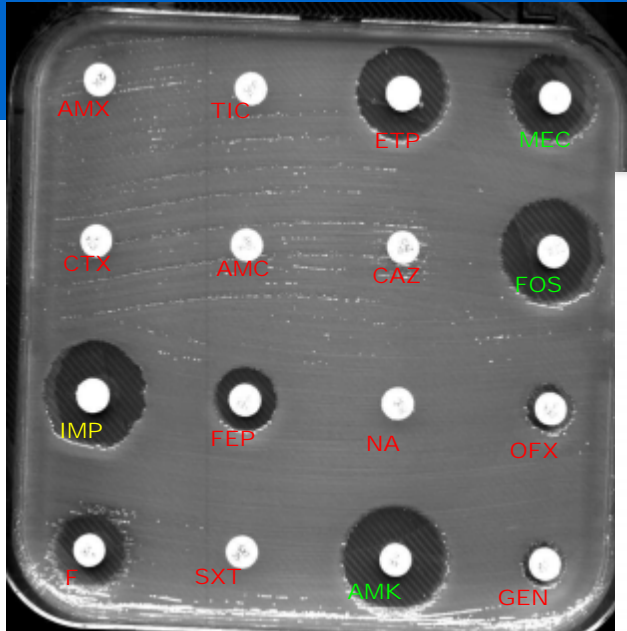


Classification des carbapénémases

Enzyme	Penicillins	Cephalosporins 1st et 2 nd generation*	Cephalosporins 3 rd /4 th generation cefepime cefpirome	β -lactams/ Inhibitors of β -lactamases	Carbapenems
Ambler class					
A	Penicillinases: KPC, IMI, GES..				
B	Metallo-enzymes: VIM, IMP, NDM-1				
D	Oxacillinases = OXA-48, OXA-181				

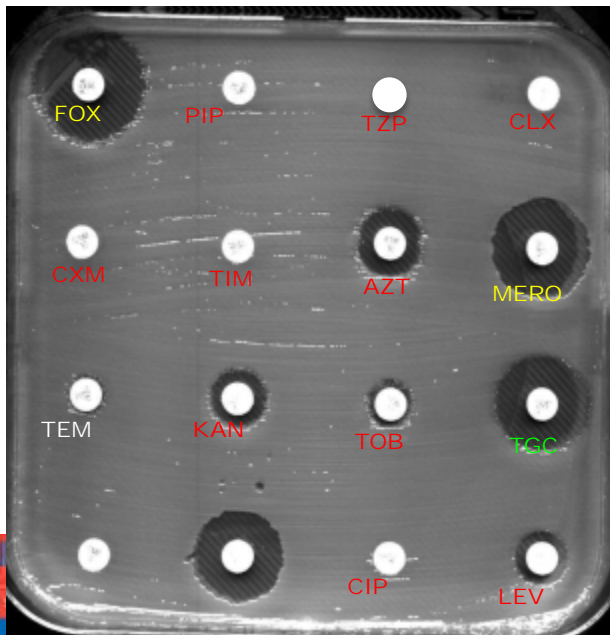
* Cephamycins excluded for most class As

Mme H. 25 ans, *K. pneumoniae* - CMI



Klebsiella pneumoniae

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Ceftazidime/Avibactam	Sensible (CMI:0.5 mg/L)
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Intermédiaire (CMI:2 mg/L)
Méropénème	Intermédiaire (CMI:0.5 mg/L)
Ertapénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Colistine	Sensible
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Résistant
Fosfomycine	Résistant



Recherche de carbapénémase

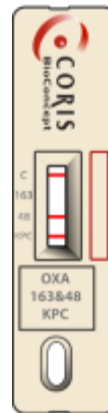
Plusieurs mécanismes de résistance vis-à-vis des carbapénèmes (AmpC +/- BLSE et imperméabilité, carbapénémase)

Très difficile de reconnaître la production de carbapénémase sur un antibiogramme classique

Tests complémentaires



Tests colorimétriques



KPC + OXA-48

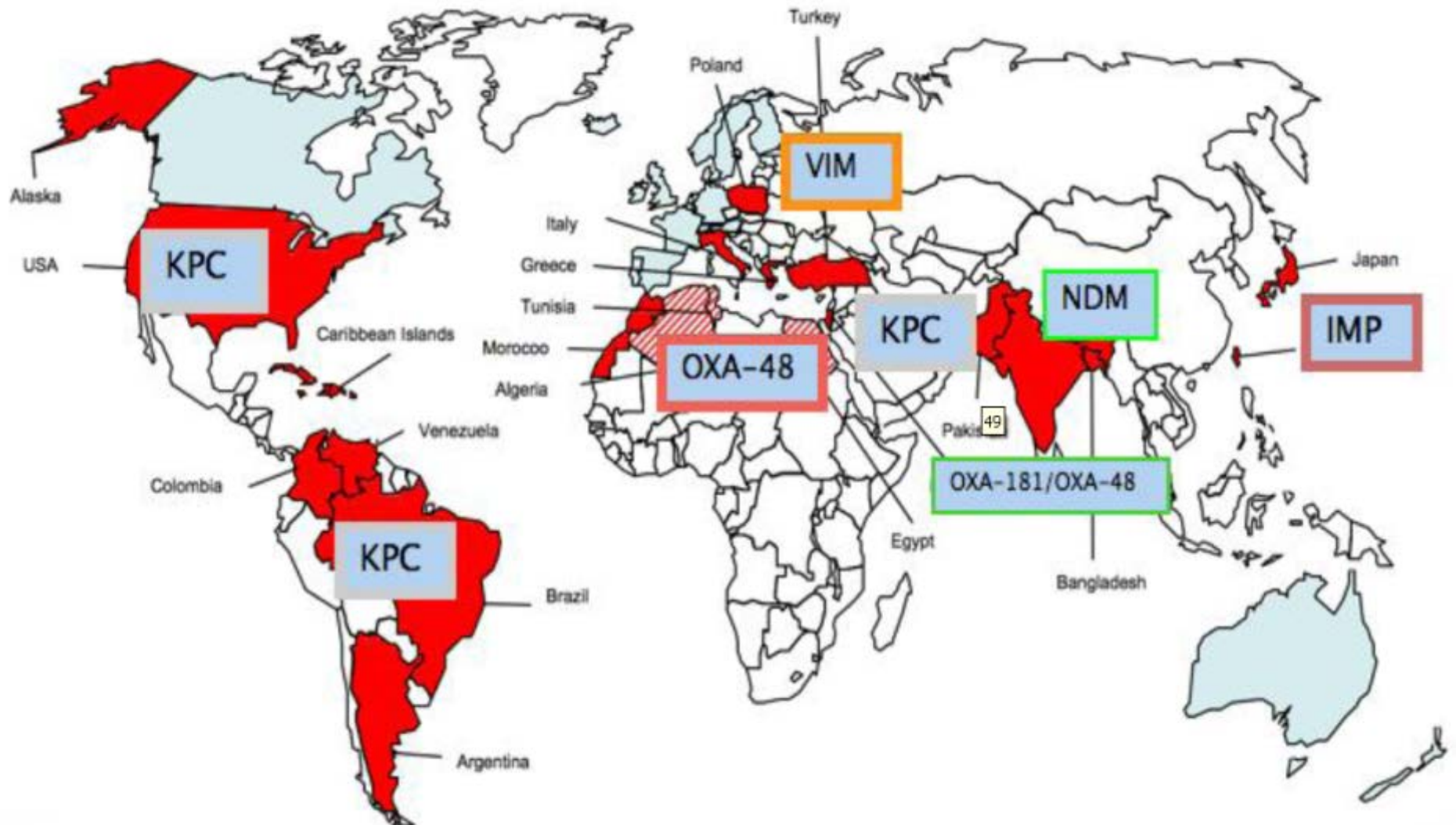
Tests

immunochromatographiques



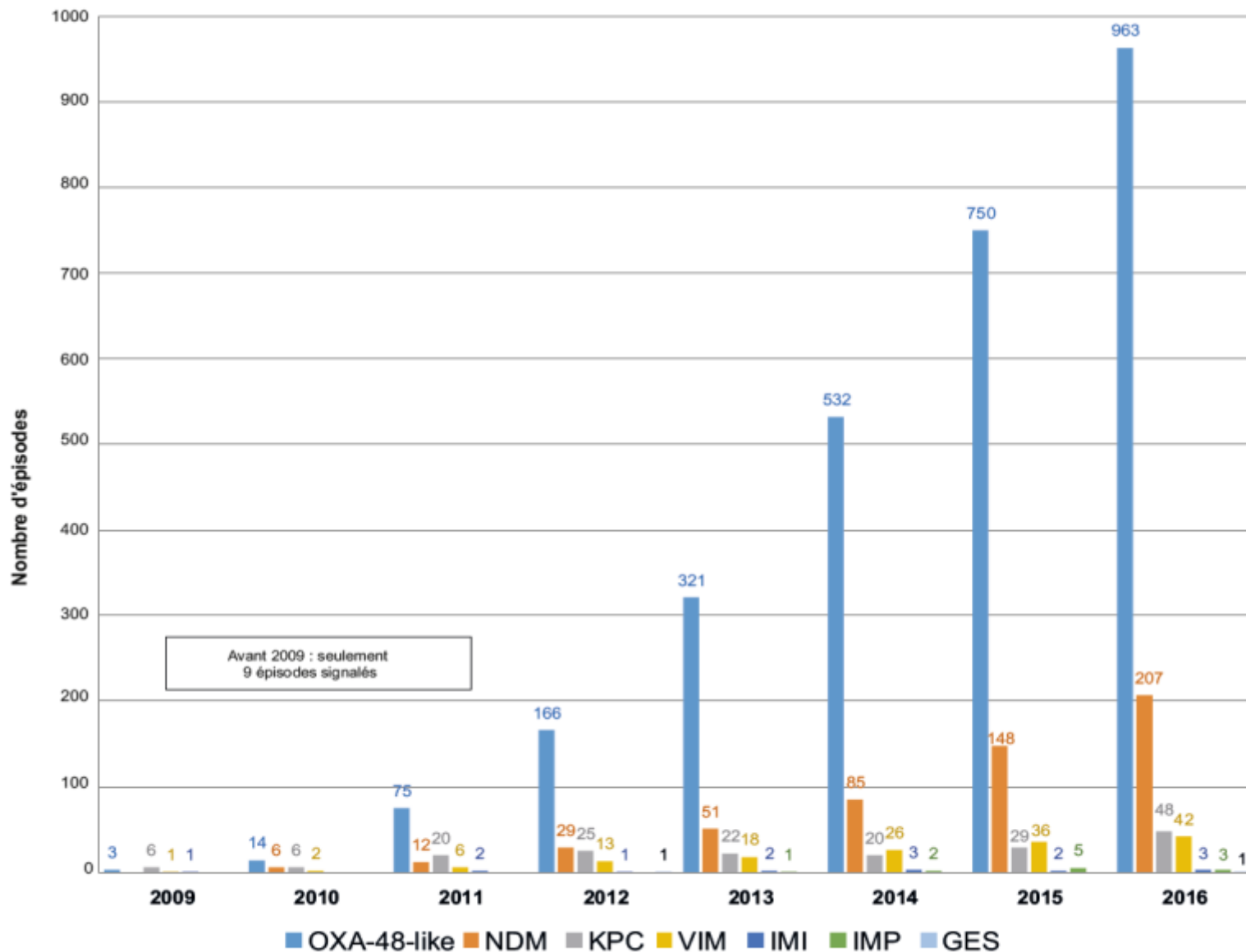
PCR

Réservoir des carbapénémases



Epidémiologie EPC, France

Type d'enzyme



Mme H. 25 ans, traitement définitif

- A. Méropénème 1gx3/j
- B. Méropénème 2gx3/j
- C. Méropénème 2gx3/j + colistine
- D. Ceftazidime / avibactam + amikacine
- E. Colistine + tigécycline

- KP Oxa 48 + BLSE
 - Cefta/avi S
 - Méro I
 - Amikacine S
 - Tigécycline S

La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.

Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

Mme H. 25 ans, traitement définitif

A. Méropénème 1gx3/j

B. Méropénème 2gx3/j

C. Méropénème 2gx3/j + colistine

D. Ceftazidime / avibactam + amikacine

E. Colistine + tigécycline

Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.

En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).

60,0%

80,0%

100,0%

Fermé

Colistine

Ceftazidime
avibactam

Carbapénèmes

Aztréonam avi

EPC

Aminosides

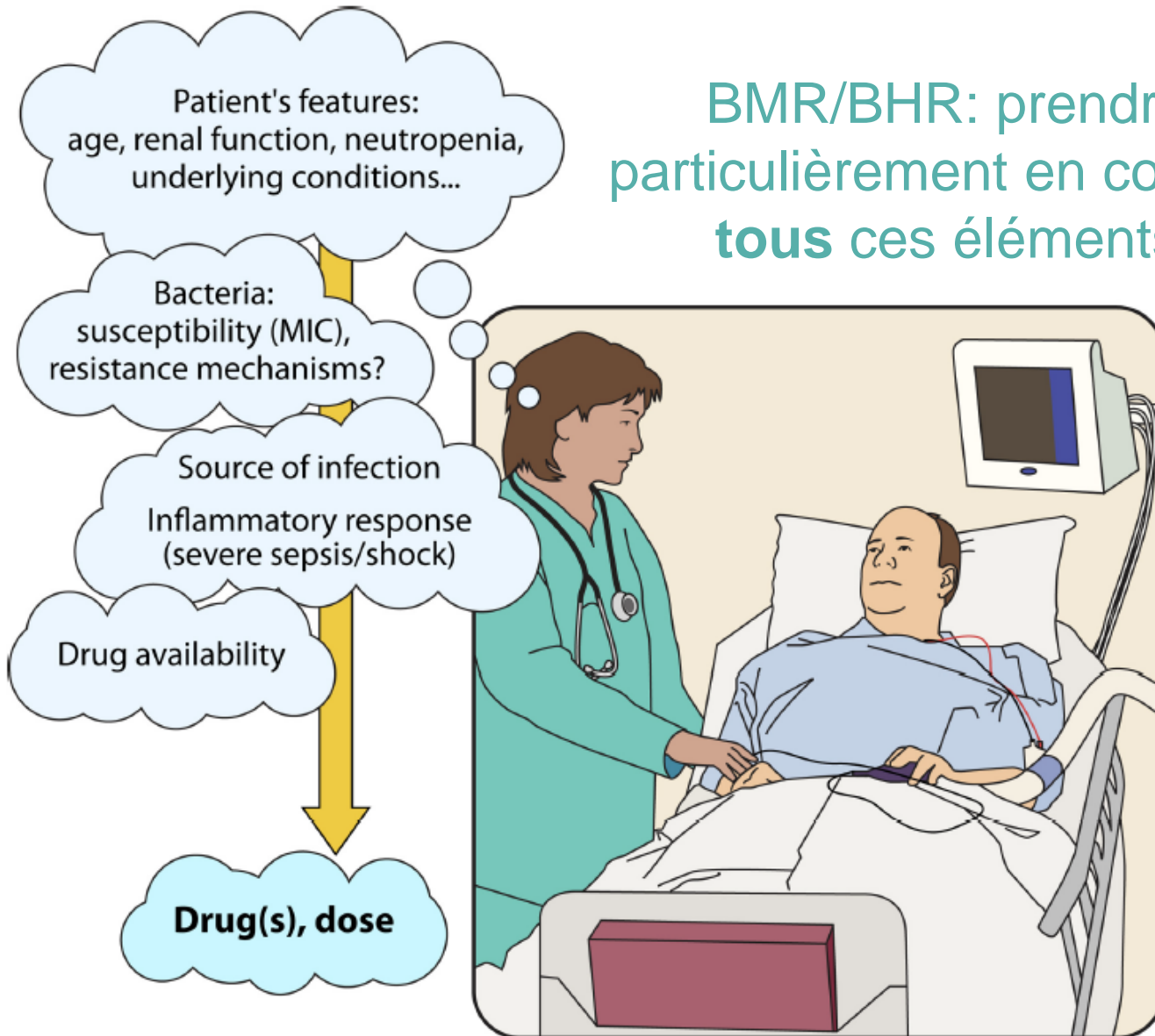
Cefidérocol

Tigécycline

Phénicolés

Minocycline

BMR/BHR: prendre particulièrement en compte tous ces éléments



Ce qui veut dire en pratique: 5 conseils pour traiter une infection grave à BMR/BHR

1. Se donner le maximum de chances **d'éradiquer la source***, si cela est possible
2. Tenir compte des **caractéristiques PK-PD** des molécules (pics élevés d'aminoside, dose suffisante de colistine, perfusion prolongée ou continue de β L...)
3. Obtenir du laboratoire des mesures de **CMI**
4. Essayer de comprendre le **mécanisme de résistance** (lecture interprétative de l'antibiogramme, tests rapides de résistance...)
5. Quand c'est compliqué **doser les antibiotiques** dans le sang, y compris les β -lactamines, et probablement dès la première dose

Colistine

Ceftazidime avibactam

Carbapénèmes

Aztréonam avi

EPC

Aminosides

Cefidérocol

Tigécycline

Phénicolés

Minocycline

Interprétation de la sensibilité aux carbapénèmes quand production de carbapénémase

Les CMI aux carbapénèmes sont très variables selon les enzymes impliquées et les niveaux d'expression de l'enzyme

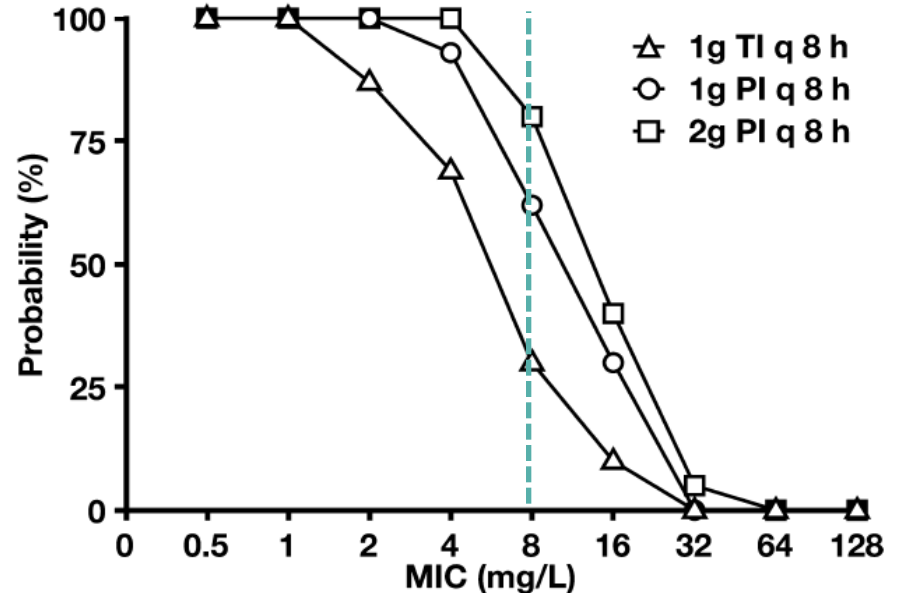
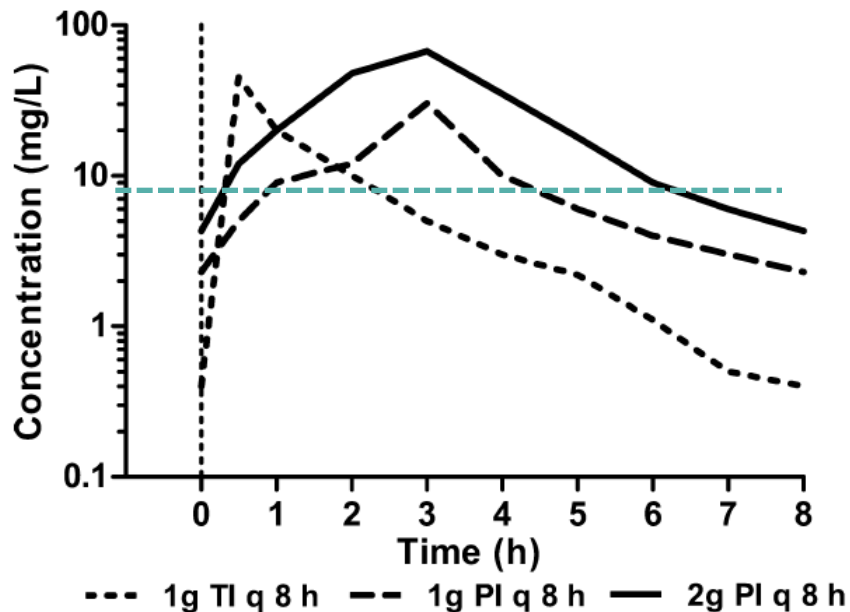
CASFM/EUCAST

« Toutefois, certains isolats d'entérobactéries producteurs de **carbapénémases** (EPC) sont catégorisés «sensibles» aux carbapénèmes et doivent être **rapportés comme tel** »

	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Ertapénème	0,5	0,5
Imipénème	2	4
Méropénème	2	8

Carbapénèmes; modalités d'administration

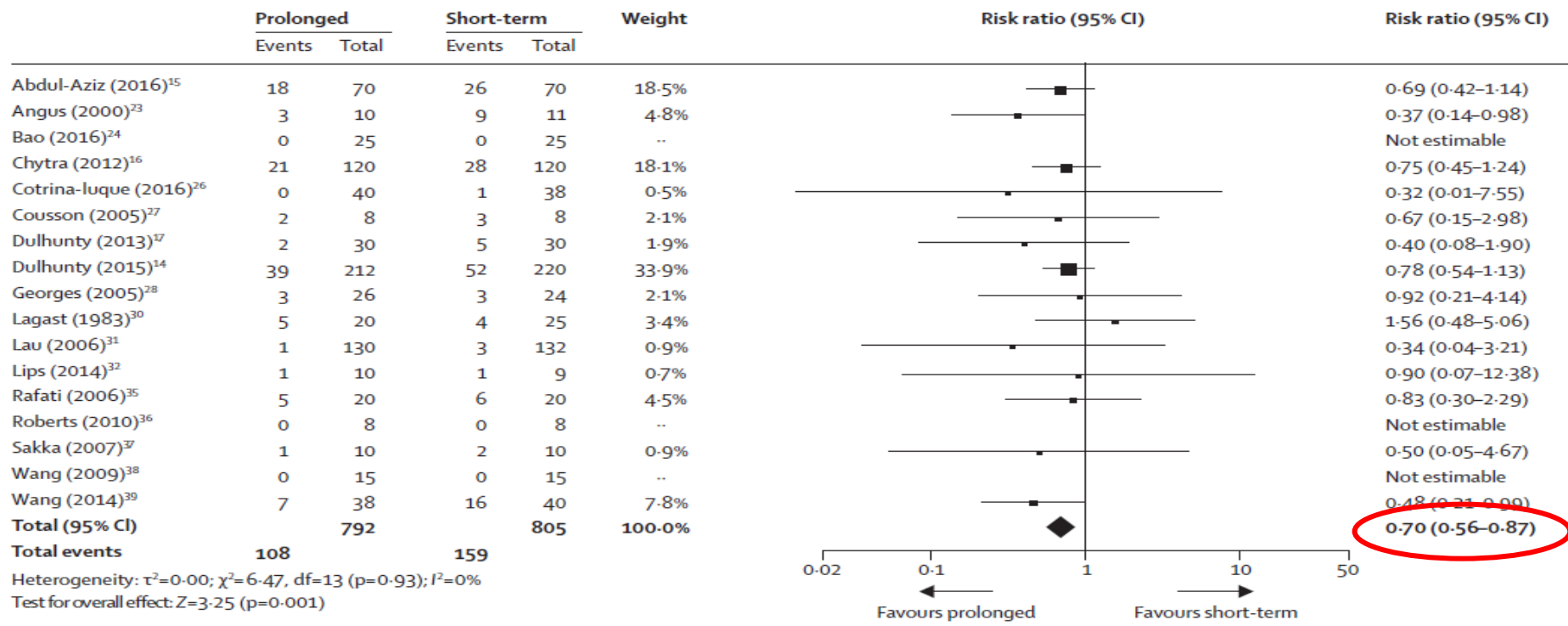
Privilégier les perfusions prolongées



TI : traditional infusion 30'
PI : Prolonged infusion 3h

Carbapénèmes; modalités d'administration

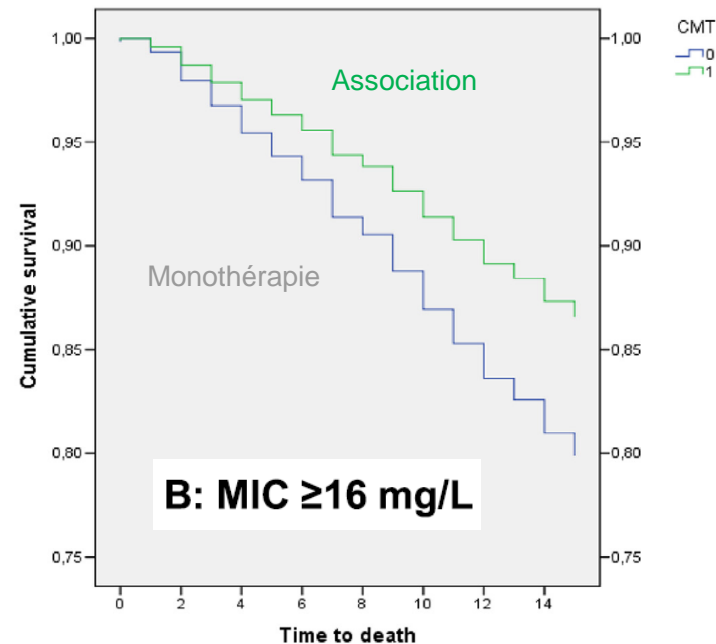
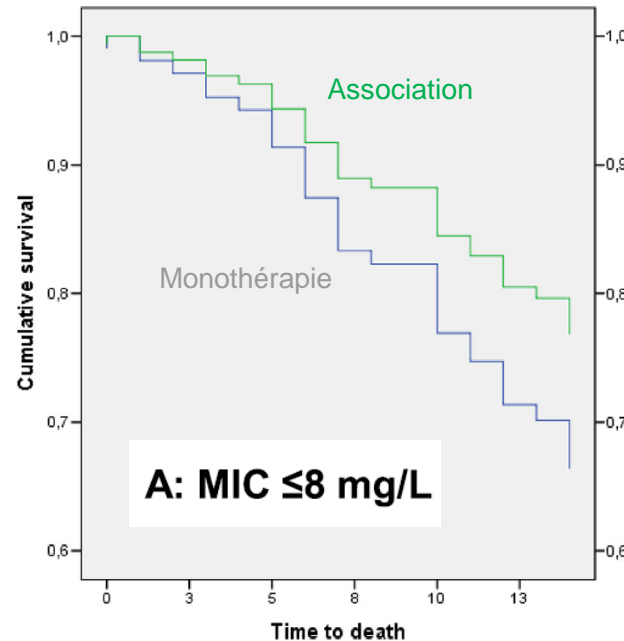
perfusions prolongées; impact sur la mortalité



Méropénème sur EPC

Privilégier les associations; impact sur la mortalité

Cohorte italienne
Analyse post-hoc
BSI à EPC KPC
Association Y/N



Mortalité J14 :

Facteurs protecteurs

PEC chirurgicale : HR 0.44 [0.25–0.78]

HD carbapenem : HR 0.69 [0.47–1.00]

Facteurs péjoratifs

Charlson : HR 1.31 [1.20–1.43]

Choc : HR 3.14 [2.19–4.50]

Colistine R : HR 1.52 [1.02–2.24]



Carbapénèmes²



Affinité d'ertapénème > autres CP pour KPC

Table 2. Quantitative evaluation of meropenem + ertapenem interaction and mean AUBC for 33 CR-Kp strains by killing studies

Concentrations	Bactericidal activity at 24 h, <i>n</i> (%) ^a (<i>n</i> = 33)	Synergistic activity at 24 h, <i>n</i> (%) ^b (<i>n</i> = 33)	ΔLog_{10} cfu/mL ^c	AUBC, mean \pm SD
0.5 \times MIC MEM	0 (0)	NA	2.04	154.4 \pm 12.9
0.5 \times MIC ETP	0 (0)	NA	2.49	161.3 \pm 22.01
1 \times MIC MEM	2 (6)	NA	2.20	134.5 \pm 40.1
1 \times MIC ETP	0 (0)	NA	2.61	140.4 \pm 23.9
2 \times MIC MEM	0 (0)	NA	2.04	126.4 \pm 5.4
0.5 \times MIC MEM + 0.5 \times MIC ETP	5 (15.1)	5 (15.1)	1.43	101.2 \pm 29.5
0.5 \times MIC MEM + 1 \times MIC ETP	13 (39.3)	20 (60.6)	-1.36 ^d	79.82 \pm 30.8
1 \times MIC MEM + 1 \times MIC ETP	27 (81.8)	30 (90.9)	-3.56 ^d	54.9 \pm 26.1 ^e
2 \times MIC MEM + 1 \times MIC ETP	33 (100)	33 (100)	-4.98 ^d	44.2 \pm 15.3 ^e
Growth control	NA	NA	NA	197.8 \pm 10.02



Carbapénèmes²

- Etude cas témoin apparié
- Infections à EPC KPC, N=96x2
- CP² vs ttt au choix

Combined targeted therapy

DC + colistin

DC + gentamicin

DC + tigecycline

DC + colistin + tigecycline

DC + colistin + gentamicin

Colistin + tigecycline

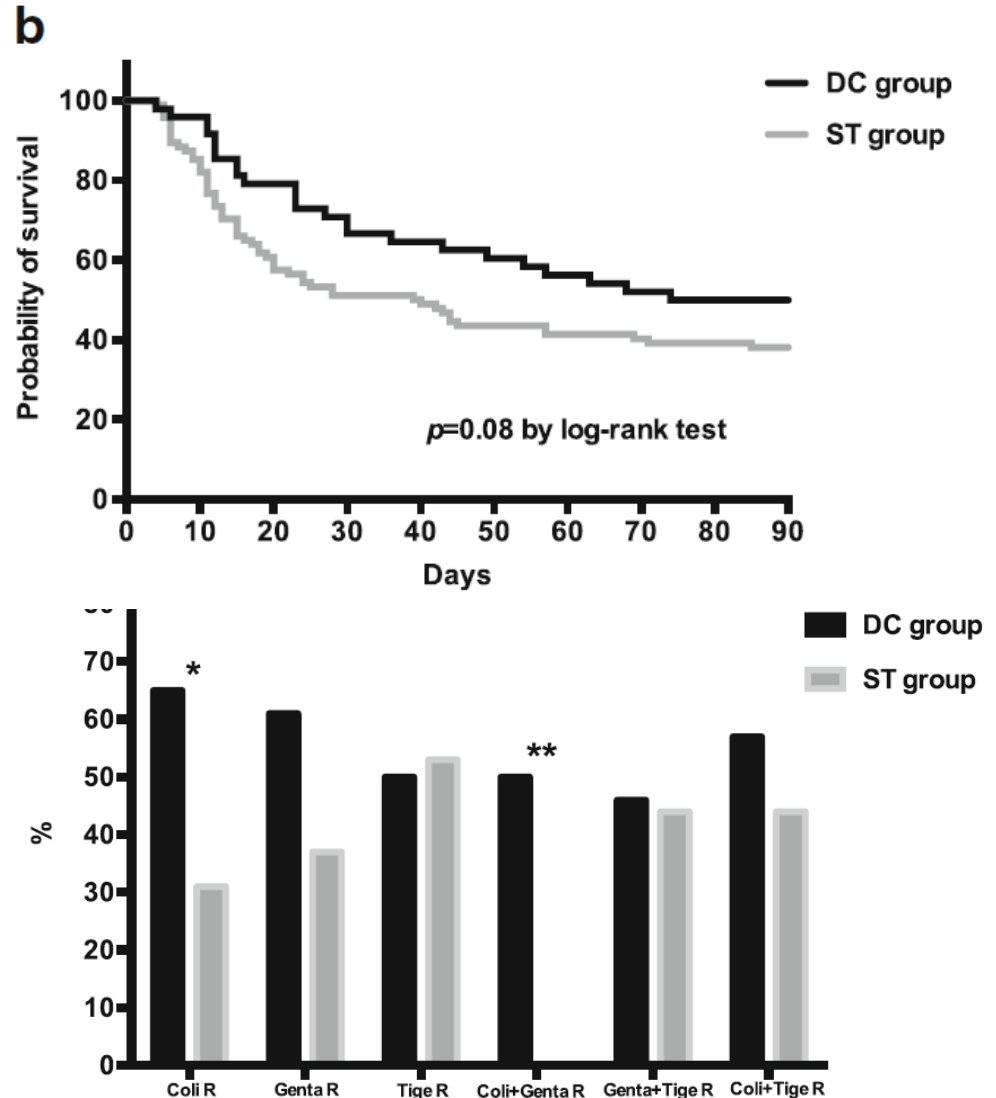
Colistin + gentamicin

Gentamicin + tigecycline

Colistin + tigecycline + gentamicin

ORa / mortalité 28 jours

CP² = 0,33 [0,13-0,87]



DP : double pénème, ST : standard therapy

20^{es} JNI, Lyon du 5 au 7 juin 2019

Ceftazidime avibactam

Colistine

Carbapénèmes

Aztréonam avi

EPC

Aminosides

Cefidérocol

Tigécycline

Phénicolés

Minocycline

Ceftazidime avibactam dans les RCT

	Contrôle	CJP	Résultats	Référence
IUc, N=134	Méropénème	CR/ME at TOC (D7)	70,4% vs 71,4%	Vazquez et al. Cur. Op 2012
IIAc N=203	Imipénème	CR/ME at TOC (D14)	91.2% vs 93.4%	Lucasti et al. JAC 2013
IUc ou IIAc ceftaR MO N=333	BAT (best of available ttt) REPRISE	CR/ME at TOC (D7)	91% vs 91%	Carmeli et al. LID 2016
IUc N=1033	Méropénème RECAPTURE	CR/ME at TOC (D7)	77.4% vs 71.0%	Wagenhener et al. CID 2016
PAVM N=879	Méropénème REPROVE	CR/ME at TOC (D14)	77.4% vs 78.1%	Torres et al. LID 2018

Ceftazidime avibactam pour traiter les EPC dans la vraie vie

- Etude rétrospective monocentrique
- 37 patients infections à EPC (dont 31 KPC) traitées par cefta/avibactam
IGS II = 34, SOFA = 5
12 infections pulmonaires (dont 6 PAVM et 10 bactériémies)
- 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”

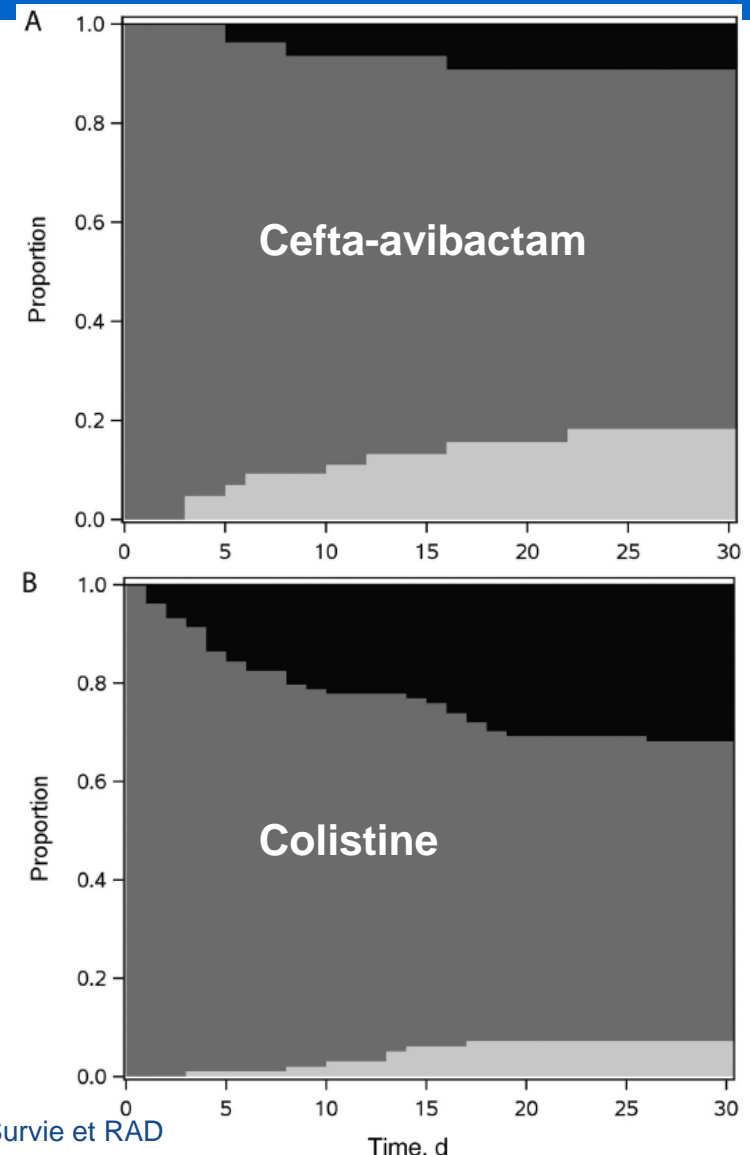
20^{es} J

Brad Spellberg^{1,2} and Robert A. Bonomo³

Shields et al. CID 2016

Cefta-avibactam vs colistine

- CRACKLE : étude observationnelle multicentrique.
- DOOR à J30 post-initiation ATB
- KPC >95%
- BSI 46%, HAP 22%, UTI 14%
- Cefta-Avi, n = 38
- Colistine, n = 99
- Mortalité J28 : 8% vs 32%
- ATB en association
 - Cefta avi : 63% (coli, tigé, genta, méro, amiklin, cotri, fosfo)
 - Colistine : 94% (tigé, méro, amiklin, genta, cotri, fosfo)



Ceftazidime avibactam

Modalités d'administration

- **Schéma « recommandé »**
 - DC de 2/0.5g sur 1 heure
 - puis stop 1 heure
 - puis 2/0.5g toutes les 8 heures en IVSE
- **Dosage systématique à H24 : cible // 8xCMI**
- **Adaptation en fonction du DFGe après 24 heures FD :**
 - <50-30 ml/min : 1/0.25g/8h
 - <30-10 ml/min : 0.8/0.12g/12h
 - <10 ml/min : 0.8/0.12g/48h
 - HD : 0.8/0.12g/48h AD

Colistine

Ceftazidime avibactam

Carbapénèmes

Aztréonam avi

EPC

Aminosides

Cefidérocol

Tigécycline

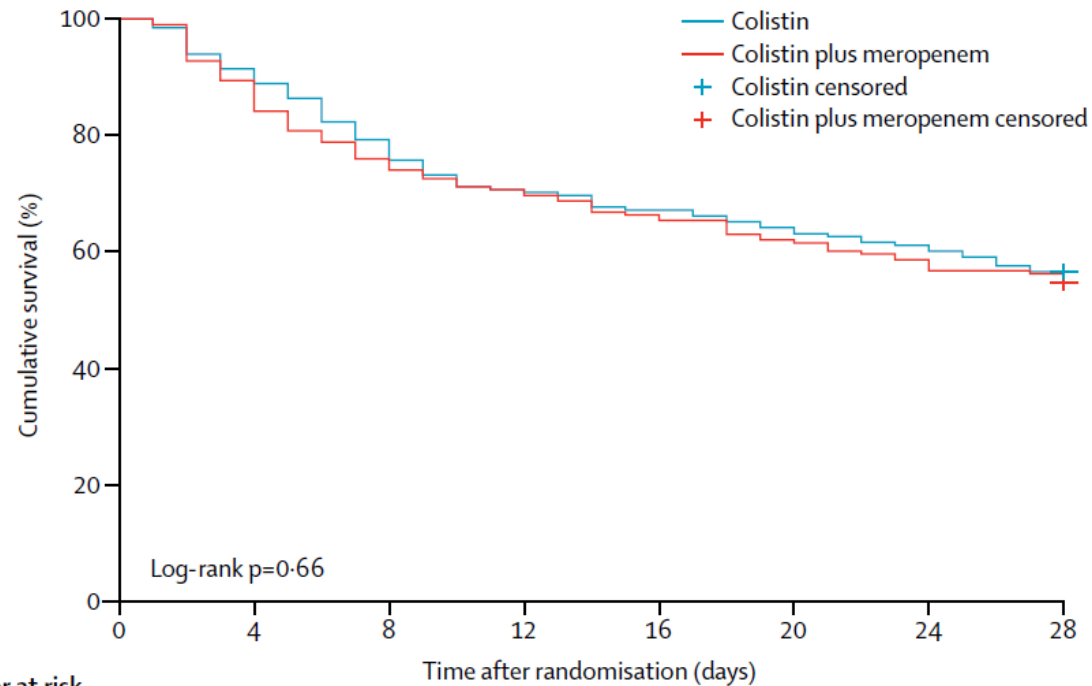
Phénicolés

Minocycline

Colistine monothérapie vs bithérapie (avec carbapénèmes) : ECR

- ECR en Grèce, Italie et Israël
- N=406
- Infections à EPC
- Bactériémies, HAP, PAVM, IU
- Colistine vs coli+méro (2gx3/j)
- Pneumonie bactériemiante +++
- *A. Baumannii* ++
- NS y compris pour les infections sévères
- Plus d'EI : IR 30% vs 20%

Mortalité globale



	0	4	8	12	16	20	24	28
Number at risk								
Colistin	197	175	149	138	132	124	118	111
Colistin-meropenem	207	174	153	144	136	127	118	116

Colistine monothérapie vs bithérapie (avec carbapénèmes) : méta-analyse

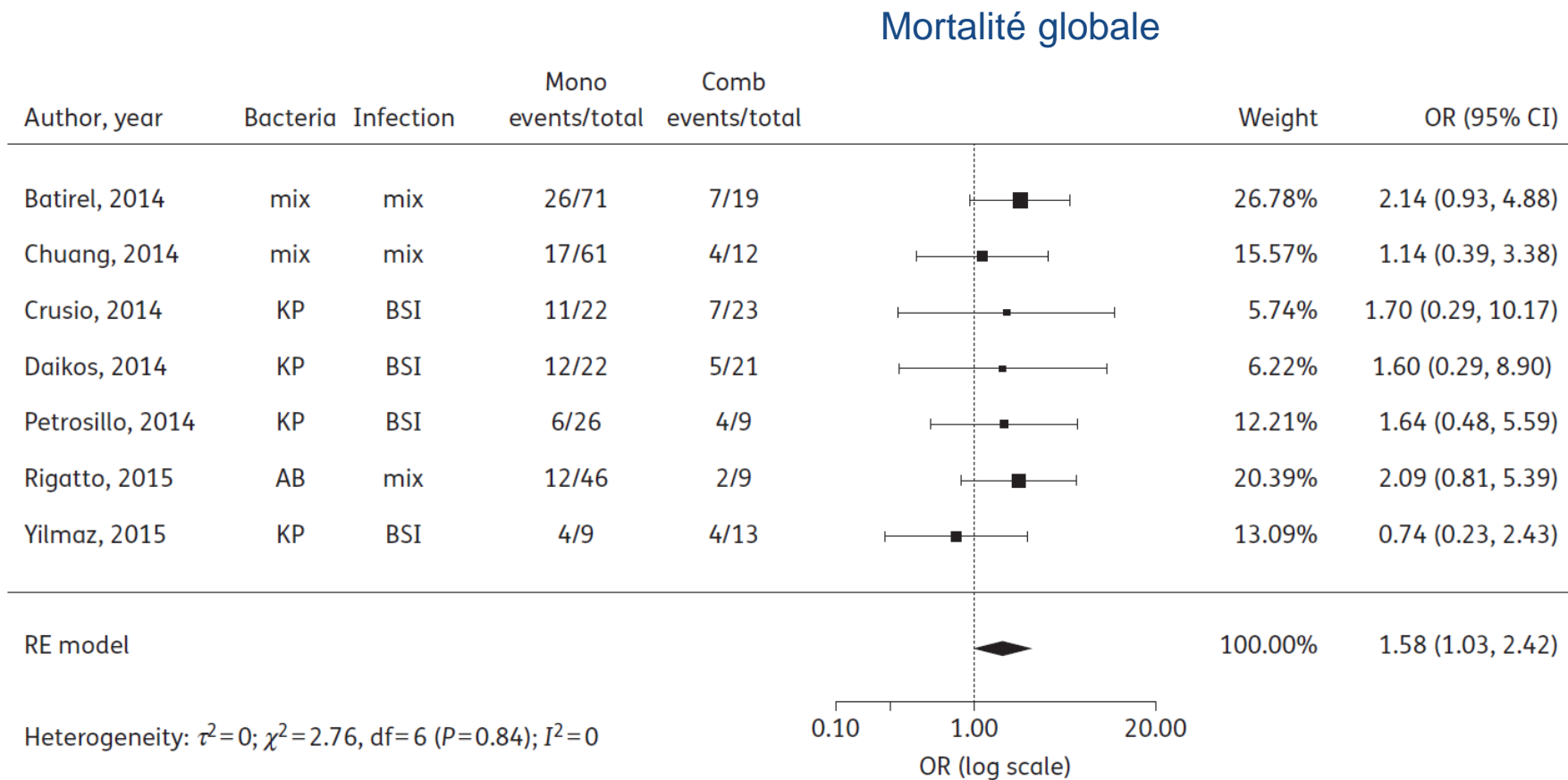


Figure 4. Polymyxin monotherapy versus combination with carbapenems, all-cause mortality. RE, random effects.

Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform?

Creatinine Clearance (mL/min)	European Medicines Agency–Approved	US Food and Drug Administration–Approved
	Daily Dose ^a	Daily Dose ^b
≥80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–5 mg CBA/kg
50 to <80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–3.8 mg CBA/kg
30 to <50	5.5–7.5 MIU (approximately 183–250 mg CBA)	2.5 mg CBA/kg
10 to <30	4.5–5.5 MIU (approximately 150–183 mg CBA)	1 mg CBA/kg ^d
<10	3.5 MIU (approximately 117 mg CBA)	Not stated

Colistine en pratique

- Dose de charge de 9 MUI IVL
- Puis 4.5 MUI toutes les 12 heures
 - (3 MUI toutes les 8 heures si *K. pneumoniae*)
- Adaptation en fonction du DFGe
 - <50-30 ml/min : 5,5-7,5 MUI/j
 - <30-10 ml/min : 4,5-5,5 MUI/j
 - <10 ml/min : 3,5 MUI/j
- Fourchette thérapeutique : 2 à 3 mg/L
- Intérêt d'un traitement adjuvant : 2g vitamine C 2/j
- Intérêt aérosolisation colistine ?. Si fait, utiliser la forme spéciale aérosolisation

Sirijatuphat et al. AAC 2015

Mme H. 25 ans, évolution

- Il persiste cependant une fièvre en plateau à 39° C
- Thrombose fémorale sur un ancien cathéter
- Hémocultures positives à *E. coli*

Mme H. 25 ans, *E. coli* hémoculture

Escherichia coli

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Intermédiaire
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Sensible
Fosfomycine	Sensible

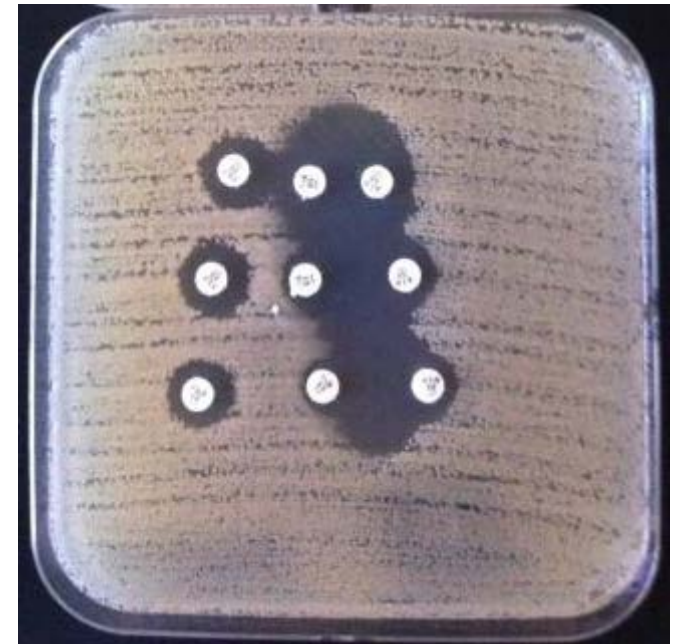
Mr. H, 25 ans – *E. coli* - antibiogramme

***E. coli* producteur
de carbapénémase NDM**

Escherichia coli

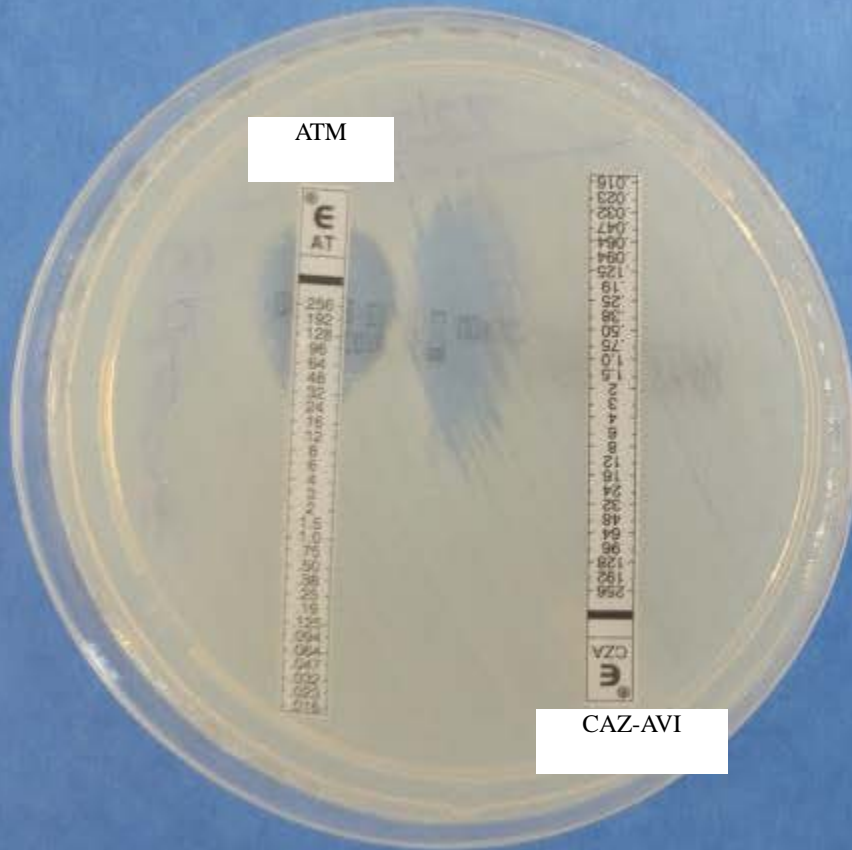
Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Intermédiaire
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant (CMI:> 32 mg/L)
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible (CMI:0.19 mg/L)
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Colistine	Sensible (CMI:0.5 mg/L)
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Sensible
Fosfomycine	Sensible

Ceftazidime + avibactam **Résistant**



Test de synergie avec rapprochement des disques
céfépime - ac. clav - aztréonam

Mme. H, 25 ans – *E. coli* - synergies



ATM

CAZ-AVI



ATM après 1h CAZ-AVI

***E. coli* producteur de
de carbapénémase NDM + BLSE**

Colistine

Ceftazidime avibactam

Carbapénèmes

**Aztréonam
avibactam**

EPC

Aminosides

Cefidérocol

Tigécycline

Phénicolés

Minocycline

Aztreonam et MBL

- Aztréonam non hydrolysé par les MBL
- Efficacité sur les souches EPC NDM et *P. aeruginosa* VIM
- Mais MBL souvent associée à une BLSE

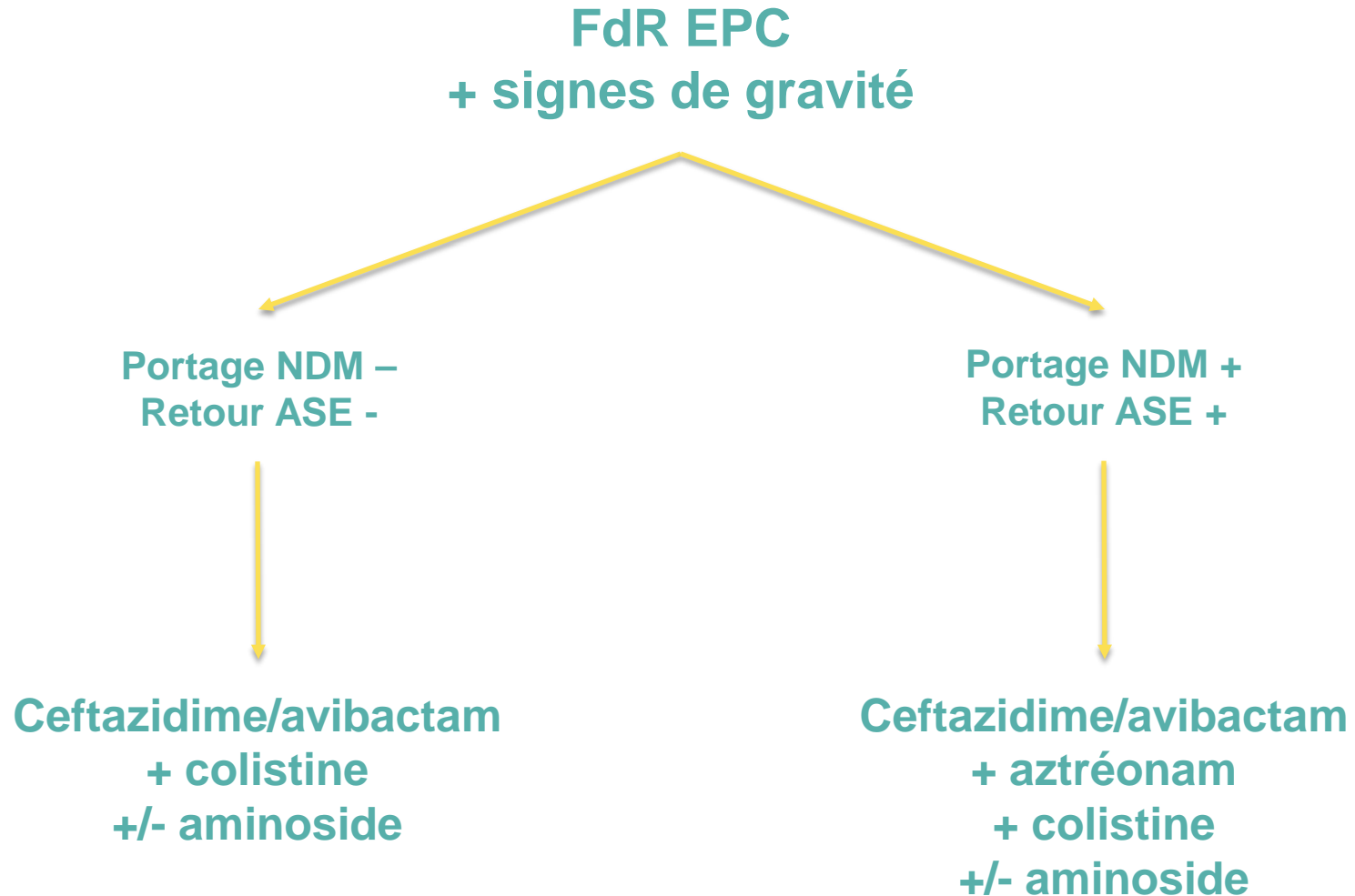
- → Aztreonam + inhibiteur de BLSE
 - avibactam > AAC ou tazabactam

- **RCT, phase 3**
 - Aztreonam-Avibactam \pm Metronidazole vs Meropenem \pm Colistin
 - Treatment of **serious infections due to Gram negative bacteria**
 - Suspended (Recruitment has been suspended in study C3601002 due to a delay in investigational product availability) (Pfizer, april 2019)
- **RCT, phase 3**
 - Aztreonam- avibactam vs best available therapy (BAT)
 - Treatment of hospitalized adults with **infections due to MBL producing GNB**
 - complicated intra-abdominal infections (cIAI),
 - OR nosocomial pneumonia (NP) including HAP and VAP
 - OR complicated urinary tract infections (cUTI)
 - OR bloodstream infections (BSI)
 - » Not yet recruiting (Pfizer), N=60

En attendant : Aztréonam + cefta/avibactam

En synthèse

- **1^{ère} ligne**
 - Oxacillinase : Cefta (+avibactam pour BLSE)
 - Métallo-enzyme : aztréonam (+avibactam pour BLSE)
 - KPC : Cefta +avibactam
- **2^{ème} ligne :**
 - Cefta/avi R : Méro haute dose - perfusion prolongée +/- erta si KPC
- **2^{ème} agent**
 - Aminoside si ceftazidime ou aztréonam
 - Colistine si carbapénème



CMI cefta/avi

≤ 8 mg/L

> 8 mg/L

Ceftazidime/avibactam

Activité
Aminosides

Non

CMI coli

Oui

≤ 2 mg/L

> 2 mg/L

KPC : ++ genta
NDM : ++ amikacine

+ Aminosite

+ colistine

+ tigécycline
OU fosfomycine
Voir minocycline
Voir Phénicolés

