Les nouvelles associations Carbapénème / Inhibiteur de β-lactamases

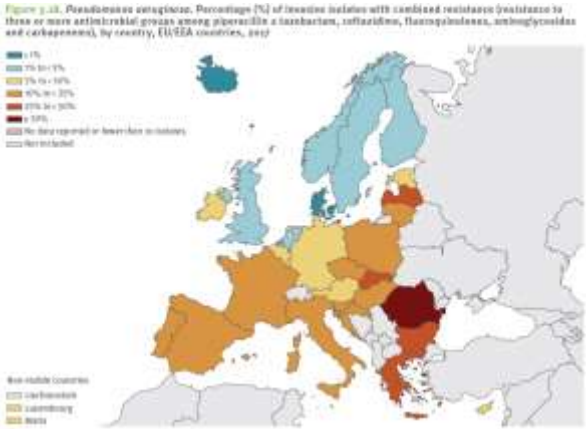
David Boutoille
Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes

Liens d'intérêt

- Boards : Astellas, MSD, Shionogi
- Invitations congrès : Correvio, Gilead, MSD

Résistance de *P. aeruginosa* aux carbapénèmes : Données EARSS 2018

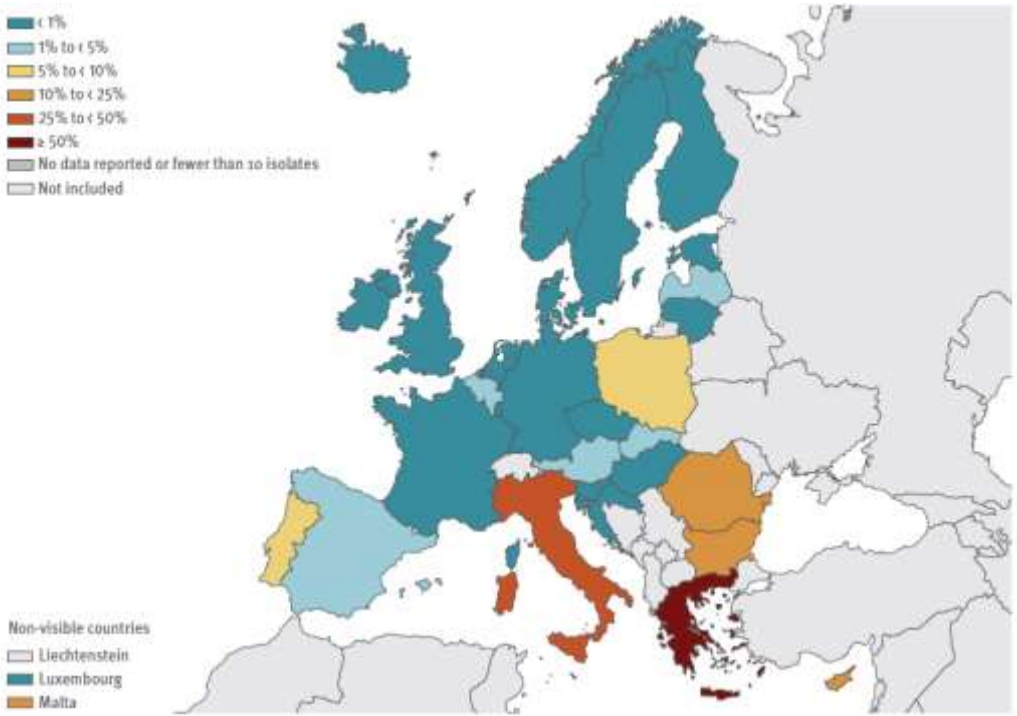
Données françaises	
Souches sauvages	**69,2 %**
Résistance Pipéracilline-tazobactam (PIP/TAZ)	**21,5 %**
Résistance Ceftazidime (CAZ)	**13 %**
Résistance Carbapénèmes (CARBA)	**16 %**
Résistance Fluoroquinolones (FQ)	**15,1 %**
Résistance Aminosides (AMG)	**9,3 %**
Résistance PIP/TAZ + CAZ + FQ + AMG + CARBA	**11 %**



Résistance aux carbapénémes chez *P. aeruginosa* :

- Seulement 11 % médiée par des carbapénémases
- Associations complexes de différents mécanismes :
  - mutations d'OprD
  - hyperproduction d'AmpC
  - Efflux
  - Mutations des PBP

Entérobactéries productrices de carbapénèmases



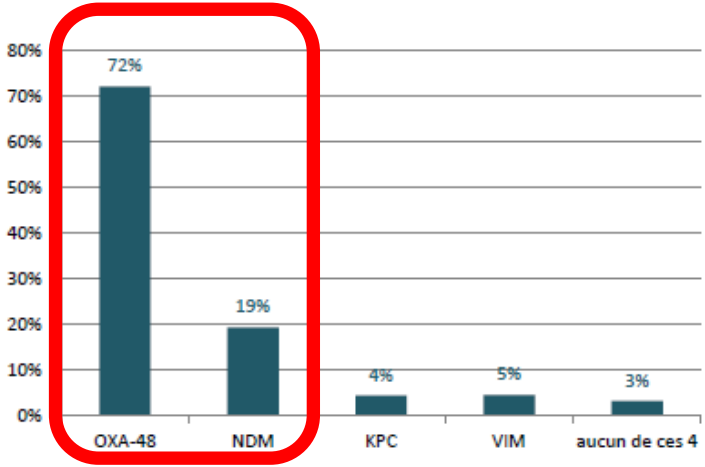
Répartition géographique de la prévalence des EPC *(Source eCDC : bilan 2017)*

Bêta-lactamases : classification d'Ambler

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β-lactamases	Metallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases (*C. koseri*, *Klebsiella*)		AmpC non inductible (*E. coli*) AmpC inductible AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV **BLSE** TEM, SHV, CTX-M		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	**Carbapénémases** VIM, IMP, NDM-1		**Carbapénémases** Ex. OXA-48

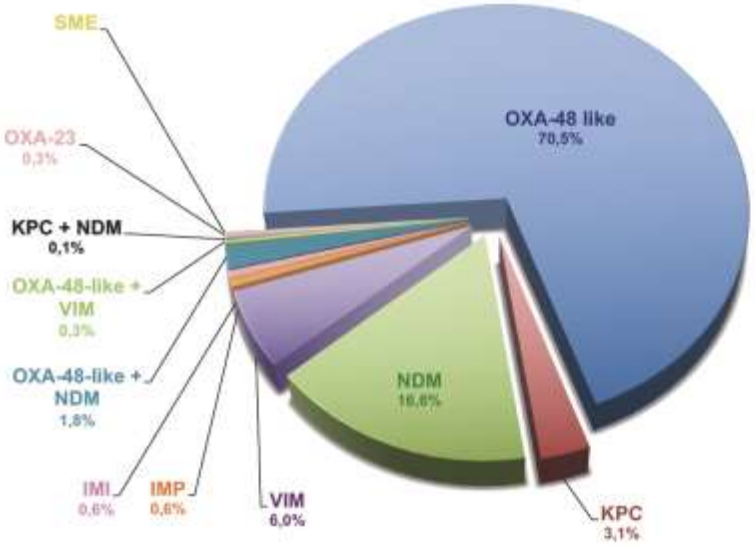
EPC : répartition en France

EPC
n=1704



NB : un même SIN peut rapporter plusieurs mécanismes

Distribution des EPC par types des carbapénèmases en 2019



Type de carbapenemase	n	%
OXA-48-like	2138	70,5
KPC	94	3,1
NDM	502	16,6
VIM	183	6,0
IMP	19	0,6
IMI	17	0,6
NMC-A	0	0,0
OXA-48-like + NDM	55	1,8
OXA-48-like + VIM	9	0,3
KPC + NDM	2	0,1
KPC + OXA-48-like	1	0,0
NDM + IMP	1	0,0
SFH	1	0,0
OXA-23	10	0,3
SME	1	0,0
	3033	100

CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Ceftolozane-Tazobactam : spectre

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β-lactamases	Metallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (*C. koseri*, *Klebsiella*)		AmpC non inductible (*E. coli*)	
			AmpC inductible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique +/-	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	**Carbapénémases** VIM, IMP, NDM-1		**Carbapénémases** Ex. OXA-48

Ceftazidime/Avibactam : spectre

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β-lactamases	Metallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (*C. koseri*, *Klebsiella*)		AmpC non inductible (*E. coli*)	
			AmpC inductible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	**Carbapénémases** VIM, IMP, NDM-1		**Carbapénémases** Ex. OXA-48

Collection de 309 souches de *P. aeruginosa* multi-résistantes (USA)

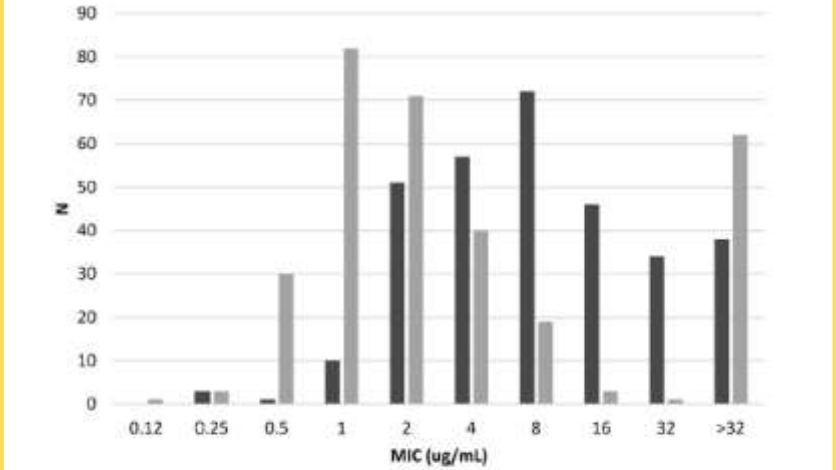


FIG 1 MIC distribution for ceftolozane-tazobactam (light gray bars) and ceftazidime-avibactam (dark gray bars) for a collection of 309 *P. aeruginosa* isolates with beta-lactam resistance.

Taux de sensibilité	
Imipénème	12 %
Méropénème	15,9 %
Pipéracilline/Tazobactam	20,7 %
Ceftazidime	24,6 %
Céfépime	25,9 %
Ceftolozane/Tazobactam	72,5 %
Ceftazidime/Avibactam	61,8 %

RM Humphries *et al*. Antimicrob Ag Chemother 2017

Emergence de résistances

Ceftolozane – Tazobactam :

- Emergence de résistances par mutations sur *ampC*
- Facteurs de risque : foyers mal drainés, faibles posologies.

Haidar G *et al*. Clin Infect dis 2017

Ceftazidime – Avibactam :

- Jusqu'à 10 % d'émergence de résistance par mutation D179Y dans la boucle ω de KPC (site de fixation de l'enzyme)
- Facteurs de risque : hémodialyse, posologies insuffisantes

Shields RK *et al.* Clin Infect Dis 2016
Shields RK *et al*. Antimicrob Ag Chemother 2017

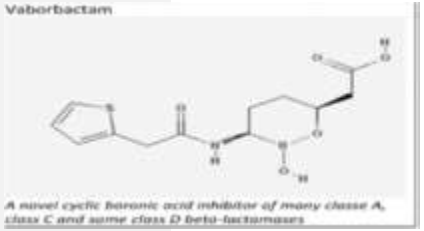
Associations carbapénème / inhibiteur de β-lactamase

- **Méropénème/Vaborbactam :**
  - Avis favorable HAS février 2020

- **Imipénème/Cilastatine/Relebactam :**
  - Disponibilité 2021

Meropenem + Vaborbactam

- Vaborbactam = inhibiteur de la famille de l'acide boronique



- Action sur enzymes de classes A et C : **très actif sur les KPC**
- Inactif sur les enzymes de classes B et D

- **Résiste à la mutation D179Y de KPC : seulement 20 % de résistance croisée avec Ceftazidime/Avibactam (par mutation de la porine ompK36)**

- **N'augmente pas l'efficacité du méropénème sur les souches de *P. aeruginosa* méropénème-R**

Méropénème/Vaborbactam : AMM

- Infections urinaires
- Infections intra-abdominales
- Pneumopathies, y compris PAVM

- Traitement de recours réservé aux patients atteints d'infections à **entérobactéries sensibles à Méropénème/Vaborbactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC**.

- **Vaborem* ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénémes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G, et pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa***.

Méropénème/Vaborbactam : essais cliniques

TANGO I :

- Phase III vs Pipéracilline-Tazobactam dans les infections urinaires
- Supériorité clinique
- Non infériorité microbiologique

Kaye JKS *et al.*JAMA 2018

TANGO II :

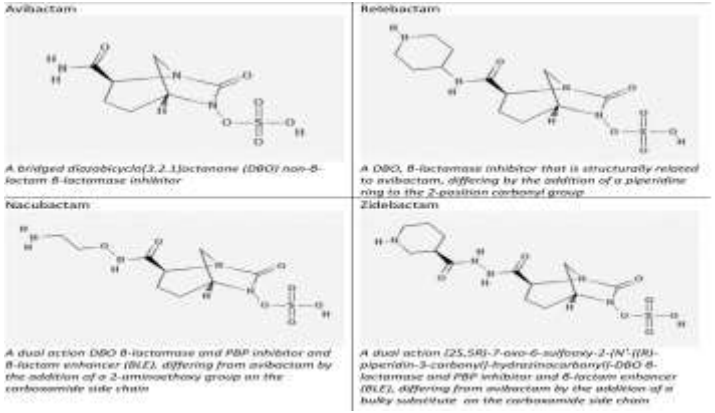
- Entérobactérie Carbapénème-I ou R, quel que soit le site d'infection

Essai arrêté à 77 patients du fait de la supériorité de Meropenem-Vaborbactam vs Best Available Therapy.

Wunderink RG *et al.* Infect Dis Ther 2018

TANGO III : Phase III en cours sur les pneumonies associées aux soins et/ou acquises sous ventilation

Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)



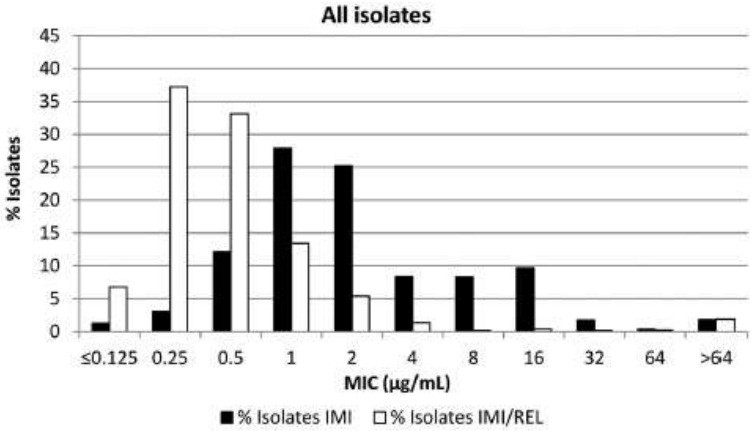
- **Avibactam**
- **Relebactam**
- Zidebactam
- Nacubactam

- Inhibiteurs de bêta-lactamases non bêta-lactamines
- Affinité élevée pour les enzymes de classes A et C
- **Ne sont pas des molécules suicides :** liaisons réversibles leur permettant d'aller se fixer sur d'autres cibles

Imipénème-Relebactam

- Relebactam = molécule proche de l'avibactam, mais avec une affinité plus faible pour OXA-48
- Relebactam **baisse les CMI de l'imipénème de 64 X** sur les *K. pneumoniae* productrices de KPC
- Possibilité de récupération de la sensibilité à l'imipénème sur *P. aeruginosa* **(baisse la CMI d'un facteur 8)** si imperméabilité + AmpC déréprimée.

Lob SH *et al*. J Antimicrob Chemother



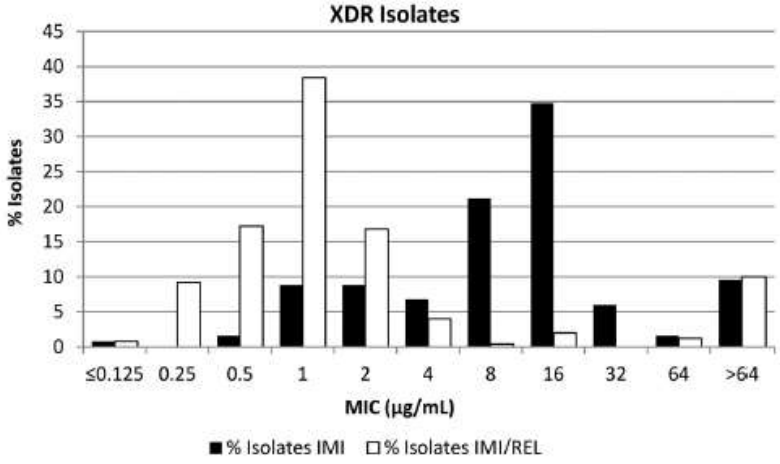


FIG 1 Distribution of imipenem (IMI) and imipenem-relebactam (IMI/REL) MICs for complete collection of clinical isolates and those showing an XDR phenotype.

CMI_{90} 16 fois inférieure à celle de l'imipénème seul.

L'Imipénème – Relebactam reste actif sur 80,5 % des souches résistantes à l'Imipénème.

Association testée sur 1460 souches espagnoles de *P. aeruginosa*

Fraile-Ribot PA *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2020

Imipénème/Relebactam : activité sur *P. aeruginosa*

Table 3. In Vitro Susceptibility of All, Difficult-to-Treat Resistance, and Multidrug-resistant Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Imipenem/Relebactam, Ceftolozane/Tazobactam, and Comparator Antimicrobial Agents

	% Susceptible		
Antimicrobial Agent	**All Isolates**	**DTR Isolates**	**MDR Isolates**
Imipenem/relebactam	93.9	62.2	82.2
Imipenem	72.0	0	38.9
Meropenem[a]	77.0	0	42.7
Ceftolozane/tazobactam[a]	94.7	67.5	84.0
Cefepime	75.6	0	29.6
Ceftazidime	76.9	0	32.4
Piperacillin/tazobactam	70.2	0	15.8
Aztreonam	63.1	0	8.1
Ciprofloxacin	65.7	0	34.2
Levofloxacin	56.8	0	20.1
Amikacin	96.0	84.8	89.8
Colistin	99.6	98.7	99.0

D. Boutoille - JNI 2020

- Sur les souches mutées sur OprD, le relebactam réduit les CMI en inhibant la céphalosporinase AmpC.

Smith JR *et al*. Pharmacotherapy 2020

Imipénème/Relebactam : activité sur les KPC

Gram-negative Bacilli (n, All Isolates/n, DTR Isolates/n, MDR Isolates) Antimicrobial Agent	% Susceptible		
	All Isolates	DTR[a,b] Isolates	MDR[c] Isolates
Klebsiella pneumoniae (2083/62/264)			
Imipenem/relebactam	99.4	85.5	96.2
Imipenem	96.6	0	74.6
Meropenem[d] (1394/35/189)	97.2	0	79.4
Ertapenem	95.3	0	64.0
Ceftolozane/tazobactam[d] (1394/35/189)	94.5	0	60.8
Cefepime	89.3	0	21.6
Ceftazidime	88.7	0	16.3
Ceftriaxone	86.0	0	8.3
Cefotaxime	86.7	0	7.6
Piperacillin/tazobactam	90.2	0	42.4
Aztreonam	88.6	0	14.0
Ciprofloxacin	82.3	0	9.8
Amikacin	98.9	72.6	92.0
Colistin	98.9	90.3	95.5

Excellente activité sur les entérobactéries productrices de KPC-2 et KPC-3
Canver MC *et al*. Antimicrob Ag Chemother 2019,
Lomovskaya O *et al*. Antimicrob Ag Chemother 2017)

Imipénème/Relebactam : essais cliniques

- **Phases 2** dans les infections urinaires et infections intra-abdominales.

Sims M *et al*. J Antimicrob Chemother 2017
Lucasti C *et al*. Antimicroc Ag Chemother 2016

- **Phase 3 (RESTORE-IMI 1)**vs Colistine-Imipénème dans les infections à EPC

Motsch J *et al.* Clin Infect Dis 2019

- **Phase 3 (RESTORE-IMI 2)** vs Pipéracilline/Tazobactam dans les pneumonies acquises à l'hôpital ou sous ventilation mécanique

Titov I *et al.* Clin Infect Dis 2020

Imipénème/Relebactam : étude RESTORE – IMI 1

- Etude randomisée 2:1, internationale (33 hôpitaux, 17 pays), en double-aveugle

- IMI/REL 500/250 toutes les 6 h
- Colistine + Imipénème

- **Critère principal :** Réponse globale à J28
  - Pneumonies : mortalité J28
  - Infections intra-abdominales : réponse clinique à J28
  - Infections urinaires : réponse clinique + bactériologique en fin de traitement

J Motsch *et al.* Clin Infect Dis 2020

Imipénème/Relebactam : étude RESTORE – IMI 1

Baseline characteristic	IMI/REL (n = 21)	Colistin + IMI (n = 10)	Total (n = 31)
Primary diagnosis			
HAP, n (%)	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
VAP, n (%)	7 (33.3)	2 (20.0)	9 (29.0)
cUTI (urinary tract abnormalities), n (%)	5 (23.8)	3 (30.0)	8 (25.8)
cUTI (acute pyelonephritis), n (%)	6 (28.6)	2 (20.0)	8 (25.8)
cIAI, n (%)	2 (9.5)[a]	2 (20.0)[b]	4 (12.9)
Bacteremia[c]			
Yes, n (%)	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
No, n (%)	5 (23.8)	2 (20.0)	7 (22.6)
Unknown, n (%)[c]	15 (71.4)	7 (70.0)	22 (71.0)
Qualifying causative pathogens			
Citrobacter freundii, n (%)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
Enterobacter cloacae, n (%)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
Klebsiella oxytoca, n (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.2)
Klebsiella pneumoniae, n (%)	3 (14.3)	1 (10.0)	4 (12.9)
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	16 (76.2)	8 (80.0)	24 (77.4)

Enzymes :

- AmpC 84 %
- BLSE 35 %
- KPC 16 %
- OXA-48 48,3 %

Imipénème/Relebactam : étude RESTORE – IMI 1

	IMP-Relebactam	IMP + CS	
Réponse globale	71,4 % (n=15)	70 % (n=7)	
Réponse clinique J28	71,4 % (n=4)	40 % (n=4)	
Mortalité J28	9,5 % (n=2)	30 % (n=3)	
Néphrotoxicité	10 %	56 %	P=0,001

J Motsch *et al.* Clin Infect Dis 2020

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study)

CID, mis en ligne Août 2020

- Etude de phase 3, internationale, randomisée, double-aveugle, de non-infériorité
- Pneumopathies acquises à l'hôpital ou sous ventilation mécanique.
- Prélèvement respiratoire bas < 48h
- < 24h antibiothérapie efficace dans les 72h précédant l'inclusion

RESTORE-IMI 2 : design

- Randomisation 1:1 :

Imipénème/Cilastatine/Relebactam 500 mg/500 mg/ 250 mg toutes les 6h

Pipéracilline/Tazobactam 4g/500 mg toutes les 6h

- Durée 7-14 j

- Critère de jugement principal : Mortalité à J28

Charactéristiques des patients

Characteristic	IMI/REL (n = 264)	PIP/TAZ (n = 267)	Total (N = 531)
Geographic region			
Americas	59 (22.3)	71 (26.6)	130 (24.5)
United States	5 (1.9)	15 (5.6)	20 (3.8)
Europe	166 (62.9)	160 (59.9)	326 (61.4)
Asia and Australia	39 (14.8)	36 (13.5)	75 (14.1)
APACHE II score			
<15	139 (52.7)	140 (52.4)	279 (52.5)
≥15	125 (47.3)	127 (47.6)	252 (47.5)
Mean (SD)	14.6 (6.2)	14.8 (6.7)	14.7 (6.4)
Median (range)	14.0 (2–31)	14.0 (1–37)	14.0 (1–37)
Primary diagnosis			
Nonventilated HABP	142 (53.8)	131 (49.1)	273 (51.4)
Ventilated HABP/VABP	122 (46.2)	136 (50.9)	258 (48.6)
Ventilated HABP	31 (11.7)	35 (13.1)	66 (12.4)
VABP	91 (34.5)	101 (37.8)	192 (36.2)

Microbiologie

Characteristic	IMI/REL (n = 264)	PIP/TAZ (n = 267)	Total (N = 531)
No. of baseline LRT pathogens			
Monomicrobial	160 (60.6)	160 (59.9)	320 (60.3)
Polymicrobial	55 (20.8)	58 (21.7)	113 (21.3)
None	49 (18.6)	49 (18.4)	98 (18.5)
Baseline LRT pathogen (≥10% in either treatment arm)[c]	(n = 215)	(n = 218)	(N = 433)
Klebsiella pneumoniae	58 (27.0)	53 (24.3)	111 (25.6)
Pseudomonas aeruginosa	34 (15.8)	48 (22.0)	82 (18.9)
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	32 (14.9)	36 (16.5)	68 (15.7)
Escherichia coli	30 (14.0)	37 (17.0)	67 (15.5)
MSSA	23 (10.7)	22 (10.1)	45 (10.4)

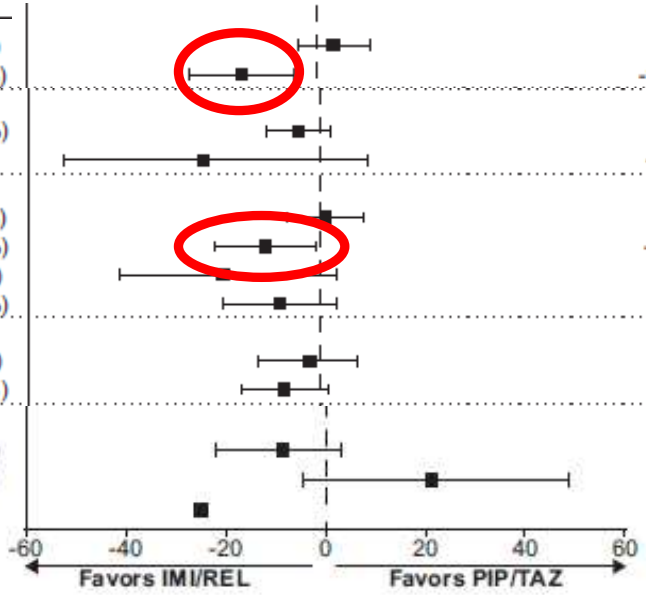
Résultats

Endpoint	IMI/REL, no./No. (%)[a]	PIP/TAZ, no./No. (%)[a]	Adjusted Difference[b], % (95% CI)
Primary endpoint			
Day 28 all-cause mortality (MITT)	42/264 (15.9)	57/267 (21.3)	−5.3 (−11.9 to 1.2)[c]
Key secondary endpoint			
Favorable clinical response at EFU (MITT)	161/264 (61.0)[d]	149/267 (55.8)[d]	5.0 (−3.2 to 13.2)[e]
Other secondary endpoints			
Day 28 all-cause mortality (mMITT)	36/215 (16.7)	44/218 (20.2)	−3.5 (−10.9 to 3.6)
Favorable microbiologic response at EFU (mMITT)	146/215 (67.9)[d]	135/218 (61.9)[d]	6.2 (−2.7 to 15.0)
Favorable clinical response at EFU (CE)	101/136 (74.3)	100/126 (79.4)	−3.7 (−13.6 to 6.4)

Non-infériorité pour le critère principal et les critères secondaires

Résultats : mortalité à J28

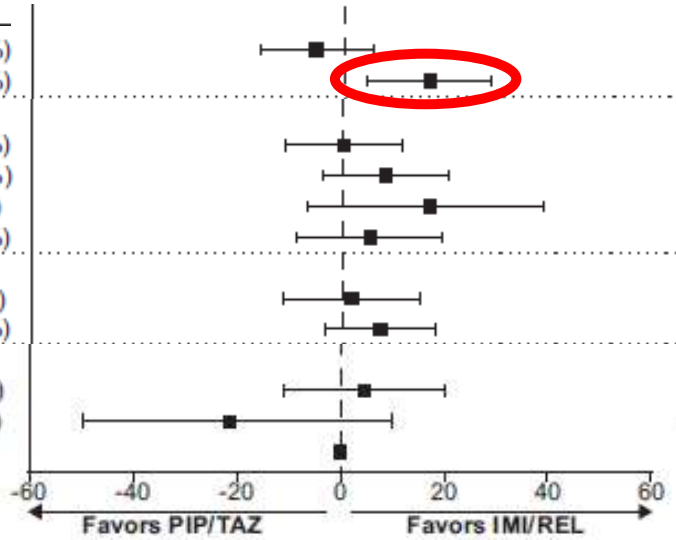
	IMI/REL n/N (%)	PIP/TAZ n/N (%)	
APACHE II score			
<15	17/139 (12.2%)	12/140 (8.6%)	3.7 (-3.7, 11.2)
≥15	25/125 (20.0%)	45/127 (35.4%)	-15.4 (-26.2, -4.4)
Concurrent bacteremia			
No	39/249 (15.7%)	50/251 (19.9%)	-4.3 (-11.0, 2.5)
Yes	3/15 (20.0%)	7/16 (43.8%)	-23.8 (-52.6, 9.9)
Diagnosis			
Nonventilated HABP	18/142 (12.7%)	15/131 (11.5%)	1.2 (-6.8, 9.1)
Ventilated pneumonia	24/122 (19.7%)	42/136 (30.9%)	-11.2 (-21.6, -0.5)
Ventilated HABP	8/31 (25.8%)	16/35 (45.7%)	-19.9 (-41.1, 3.6)
VABP	16/91 (17.6%)	26/101 (25.7%)	-8.2 (-19.7, 3.7)
CPIS			
<6	17/114 (14.9%)	16/95 (16.8%)	-1.9 (-12.4, 8.0)
≥6	25/150 (16.7%)	41/172 (23.8%)	-7.2 (-15.9, 1.7)
Pathogen			
Enterobacterales[d]	8/68 (11.8%)	13/66 (19.7%)	-8.5 (-21.9, 3.3)
Pseudomonas aeruginosa[e]	5/15 (33.3%)	3/25 (12.0%)	21.3 (-4.5, 48.9)
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex[e]	0/1 (0.0%)	1/4 (25.0%)	-25.0[f]



Supériorité dans le sous-groupe avec score APACHE ≥ 15, et le sous-groupe des patients ventilés

Résultats : réponse clinique favorable

	IMI/REL n/N (%)	PIP/TAZ n/N (%)	
APACHE II score			
<15	90/139 (64.7%)	98/140 (70.0%)	-5.3 (-16.2, 5.8)
≥15	71/125 (56.8%)	51/127 (40.2%)	16.6 (4.3, 28.5)
Diagnosis			
Nonventilated HABP	95/142 (66.9%)	87/131 (66.4%)	0.5 (-10.7, 11.7)
Ventilated pneumonia	66/122 (54.1%)	62/136 (45.6%)	8.5 (-3.7, 20.5)
Ventilated HABP	15/31 (48.4%)	11/35 (31.4%)	17.0 (-6.8, 39.1)
VABP	51/91 (56.0%)	51/101 (50.5%)	5.5 (-8.6, 19.4)
CPIS			
<6	67/114 (58.8%)	54/95 (56.8%)	1.9 (-11.4, 15.3)
≥6	94/150 (62.7%)	95/172 (55.2%)	7.4 (-3.4, 18.0)
Pathogen			
Enterobacterales[d]	45/68 (66.2%)	43/66 (65.2%)	4.7 (-10.9, 20.0)
Pseudomonas. aeruginosa[e]	7/15 (46.7%)	17/25 (68.0%)	-21.3 (-49.7, 10.0)
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex[e]	1/1 (100.0%)	4/4 (100.0%)	0.0[f]



Conclusion

- Intérêt des associations carbapénèmes – inhibiteurs de β-lactamases pour enrichir notre arsenal thérapeutique.

- Meropénème/Vaborbactam : KPC
- Imipénème/Relebactam : KPC, *P. aeruginosa* IMP-R

- Bon usage +++ : contrôle de la source, posologies adaptées, attention aux hémodialysés / insuffisants rénaux