



# Comment prescrire/ne pas prescrire les carbapénèmes ? Le point de vue du réanimateur

**Rémy Gauzit**  
**Unité de réanimation Ste Marthe**  
**Hôtel Dieu - Paris V**  
**Afssaps - GTA**

**Carbapénèmes : large spectre**  
**Stabilité/quasi totalité des  $\beta$ -lactamases**



**Au départ : « Molécules de recours »**  
**Rôle au 1<sup>er</sup> plan dans le traitement probabiliste**  
**des infections nosocomiales +++**



**Dissémination mondiale des**  
**BLSE communautaires**



**Risque d'utilisation trop large**



**Risque de diffusion rapide de souches - R**

# **En pratique quelle utilisation ?**

## **Trois questions**

- **A qui en probabiliste ?**
- **Quelle molécule ?**
- **Comment les prescrire ?**

# Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with *Escherichia coli* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers<sup>∇</sup>

Thomas Tängdén,<sup>1\*</sup> Otto Cars,<sup>1</sup> Åsa Melhus,<sup>2†</sup> and Elisabeth Löwdin<sup>1†</sup>

AAC 2010;54:3564

TABLE 3. Travel destinations of travelers who were negative for ESBL-producing strains before the trip and rate of fecal colonization with ESBL-producing *E. coli* strains upon return<sup>a</sup>

Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates
Africa	25	1 (4)
Asia (India excluded)	31	10 (32)
Central America	6	0 (0)
India	8	7 (88)
Middle East	14	4 (29)
North America	2	0 (0)
South America	1	0 (0)
Southern Europe	16	2 (13)

<sup>a</sup> The rate of acquisition of ESBL-producing strains was highest for travelers visiting India ( $P < 0.001$ ). Three participants visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this table exceeds the actual number of 100.

Commission spécialisée Sécurité des patients :  
infections nosocomiales et autres événements indésirables  
liés aux soins et aux pratiques

Mai 2010

## RECOMMANDATIONS

**Dépistage du portage digestif des bactéries commensales  
multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion  
du rapatriement de patients en provenance de l'étranger  
et maîtrise de leur diffusion**

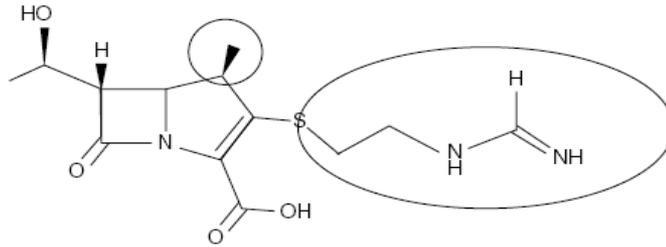
# Quand suspecter une EBLSE ?

- **Infection nosocomiale**
  - écologie locale
  - infection tardives
  - ATB antérieures
  - colonisation connue
- **Infection « communautaire »**
  - hospitalisation dans les 3 mois
  - exposition récente FQ,  $\beta$ -lactamines
  - vie en institution médicalisée
  - co-morbidités (diabète +++)
  - infection urinaire récidivante

**Pas facile : si EBLSE  
ATB initiale adaptée que dans  
30 à 50 % des cas**

**Pas facile  
du tout : FR peu  
discriminatifs**

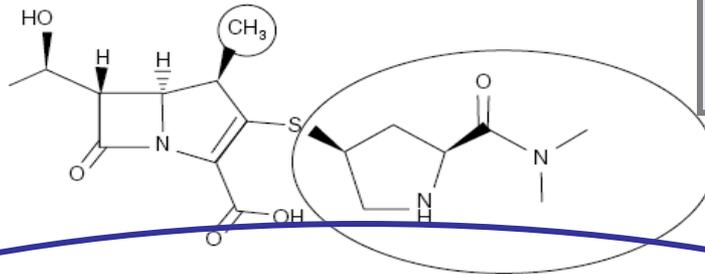
**1985**  
**Imipénème**



**Absence d'activité sur BGN  
non fermentants**

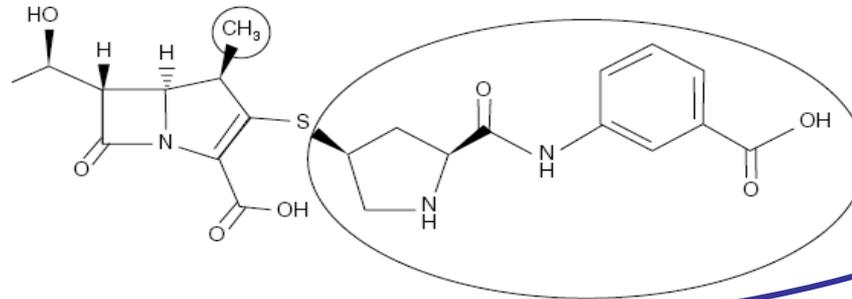
- *P. aeruginosa*
- *B. cepacia*
- *Acinetobacter spp*

**1995**  
**Méropénème**

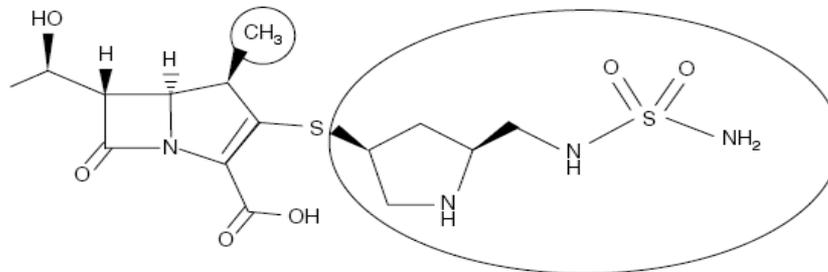


**Inactif sur certaines BLSE**  
**Inactif sur entérocoques**

**2002**  
**Ertapénème**



**2008**  
**Doripénème**



# Ertapénème

- Moins actif sur *K. pneumoniae*
- Activité sur *Enterobacter* BLSE :  
Imip = méro = dori  $\approx 100\%$  > ertapénème  $\approx 87\%$
- Pk/Pd moins performant
  - pendant 30 % T : C sérique < 1 mg/l
  - posologie de 1 g/j : suffisante ?  
1 g  $\rightarrow$  risque +++ si CMI = 0,25 -0,5 mg/l
    - $\searrow$  intervalle entre 2 injections ?
    - $\nearrow$  posologie unitaire ?
- Doute sur effet inoculum

*Livermore AAC 2001, Boselli ICM 2006  
Chen AAC 2006, Burkhardt JAC 2007, Brink 2009*

# Ertapénème

## Emergence de résistances

- **Le + souvent par perte de porine**
- **Impact clinique ?**  
**Diminution de la virulence ?**
- **Apparition possible en cours de traitement**
- **La quasi totalité des souches restent imipénème-S**  
**Quelques souches : résistance croisée avec le méropénème**
- **Intérêt d'une augmentation de la posologie ?**

*Paterson JAC 2003, Jacoby AAC 2004*

*Elliott CID 2006, Lartigue MF Emerg Inf Dis 2007*

*Leavitt J Clin Microbiol 2009, Asheroft Int J Antimicrob Agents 2009*

# Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems



David M. Livermore\*, Shazad Mushtaq and Marina Warner

2005;55: 306

These mutant studies show that ertapenem can select resistance affecting other carbapenems in *P. aeruginosa*, and beg the

**L'utilisation de l'ertapénème risque-t-elle d'augmenter la résistance de *P. aeruginosa* aux autres carbapénèmes ?**

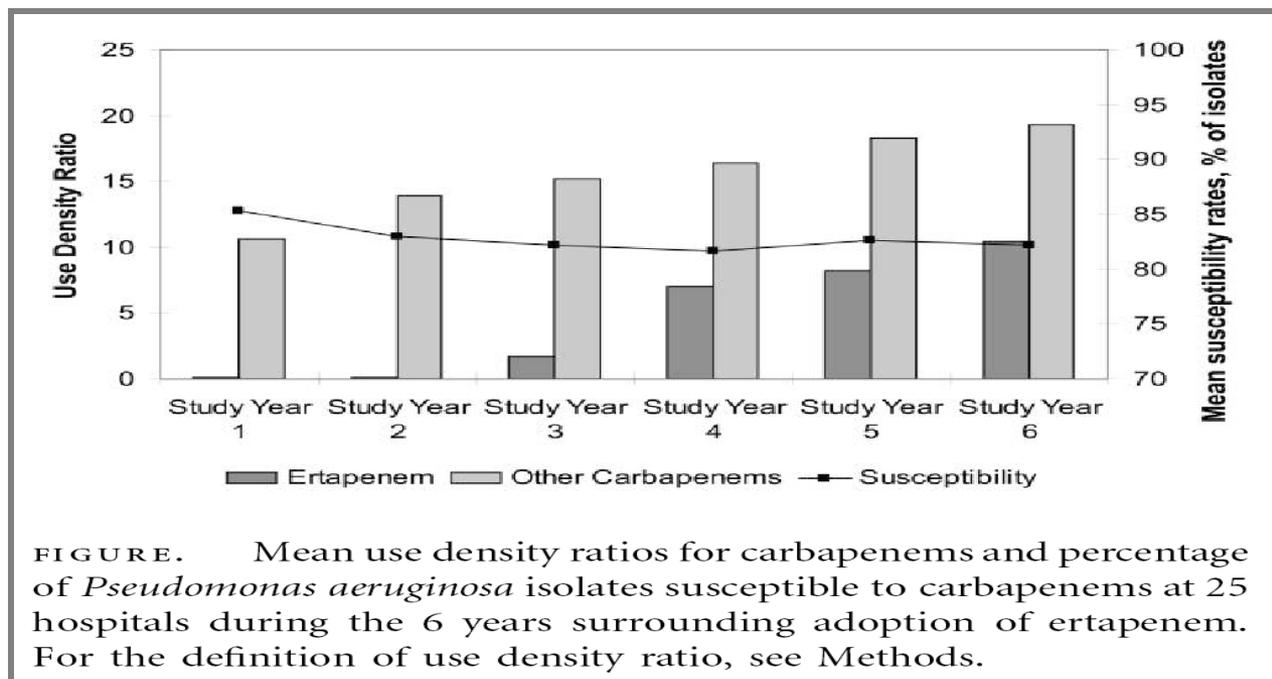
Calculation and published data suggest that the free ertapenem level will only rather briefly exceed the MICs for most *P. aeruginosa* strains (2–32 mg/L, with an MIC<sub>50</sub> of 4–8 mg/L).<sup>21,22</sup>

# Absence of Association between Use of Ertapenem and Change in Antipseudomonal Carbapenem Susceptibility Rates in 25 Hospitals

2010; 31: 485

Kathryn J. Eagye, MPH; David P. Nicolau, PharmD, FCCP, FIDSA

- 25 hôpitaux, étude rétrospective + surveillance prospective
- *P. aeruginosa* imipénème-R : 3 ans avant et 3 ans après introduction ertapénème
- Ertapénème ≈ IIA 77 %, peau 16 %, respiratoire 7 %



# Absence of Association between Use of Ertapenem and Change in Antipseudomonal Carbapenem Susceptibility Rates in 25 Hospitals

2010; 31: 485

Kathryn J. Eagye, MPH; David P. Nicolau, PharmD, FCCP, FIDSA

- 25 hôpitaux, étude rétrospective + surveillance prospective
- *P. aeruginosa* imipénème-R : 3 ans avant et 3 ans après introduction ertapénème
- Ertapénème ≈ IIA 77 %, peau 16 %, respiratoire 7 %

25

100 sites

**Poursuite de la surveillance 3 années supplémentaires**



**Pas augmentation des souches de  
*P. aeruginosa* imipénème-R malgré une  
augmentation de la consommation d'ertapénème**

*Eagye KJ ICAAC 2010*

Of *Pseudomonas aeruginosa* isolates susceptible to carbapenems at 25 hospitals during the 6 years surrounding adoption of ertapenem. For the definition of use density ratio, see Methods.

# Autres données : résultats identiques

- *Goldstein EJC* (AAC 2009)
- *Crank C* (poster IDSA 2006)
- *Carmeli Y* (poster ICAAC 2007)
- *Goff DA* (poster IDSA 2010)
- *Gonzalez F* (poster SRLF 2009)
- *Cook P* (poster IDSA 2010)
- *Graber CJ* (poster IDSA 2010)



Etudes monocentriques

**Pas de réponse formelle**

**Data insuffisants**



**Seule « l'histoire » donnera la réponse**

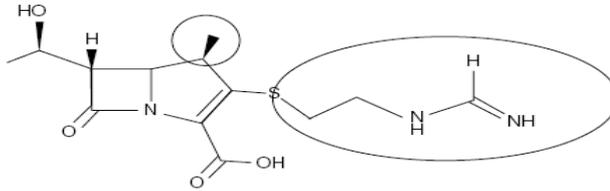


**Importance de la surveillance écologique**

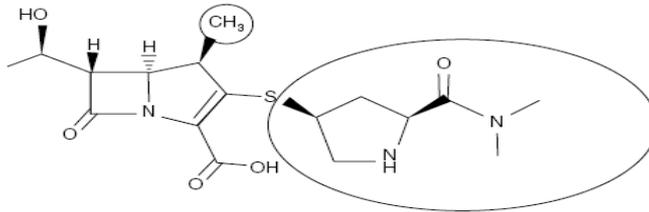
Tous égaux ?

Certains plus égaux  
que d'autres ?

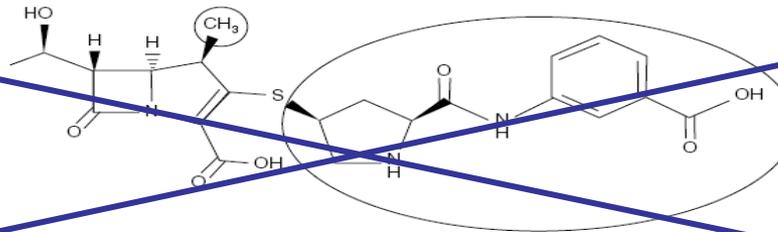
1985  
Imipénème



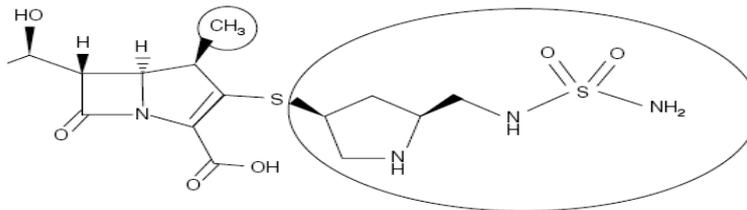
1995  
Méropénème



2002  
Ertapénème



2008  
Doripénème



# Comparative Review of the Carbapenems

George G. Zhanel,<sup>1,2,3</sup> Ryan Wiebe,<sup>1</sup> Leanne Dilay,<sup>1</sup> Kristjan Thomson,<sup>1</sup> Ethan Rubinstein,<sup>1,2</sup> Daryl J. Hoban,<sup>1,3</sup> Ayman M. Noreddin<sup>4</sup> and James A. Karlowsky<sup>1,3</sup>



2007; 67 : 1027

**Table III.** *In vitro* activity of carbapenems against Gram-negative aerobic bacteria<sup>[13,20,22,32,34,37,39,41-46]</sup>

Bacteria	Imipenem		Meropenem		Ertapenem		Doripenem	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>						
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.25	0.25	0.25	1	4	>8	0.25	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	≤0.015	0.03	≤0.015	≤0.015	0.03	0.03
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	0.03	0.06	≤0.015	0.06	0.06	0.12
<i>E. cloacae</i>	0.5	2	0.03	0.06	≤0.015	0.06	0.03	0.06
<i>Escherichia coli</i>	≤0.5	≤0.5	0.016	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.03
<i>E. coli</i> (ESBL)	≤0.5	≤0.5	0.03	0.06	≤0.06	0.25	0.03	0.06
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	4	0.063	0.25	0.06	0.12	0.12	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25	1	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0.5	1	0.03	0.12	≤0.06	0.5	0.06	0.12
<i>K. oxytoca</i>	0.25	0.5	0.03	0.03	≤0.015	≤0.015	0.03	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.06	0.12	≤0.008	≤0.008	0.008	0.008	0.016	0.03
<i>Morganella morganii</i>	4	4	0.06	0.12	≤0.015	0.03	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NA	0.016	NA	NA	0.008	0.03	NA	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	0.06	0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.25
<i>P. vulgaris</i>	2	4	0.125	0.12	0.16	0.25	0.25	0.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	>8	0.5	16	>8	>8	0.5	8
<i>Salmonella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.06	0.06
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	0.06	0.06	0.03	0.12	0.12	0.25
<i>Shigella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>8	>8	>16	>16	>8	>8	>16	>16

**ESBL** = extended-spectrum β-lactamase; **MIC<sub>50</sub>** = minimum inhibitory concentration (mg/L) of 50% of isolates; **MIC<sub>90</sub>** = minimum inhibitory concentration of 90% of isolates; **NA** = information not available.

**CMI imipénème en général + élevées  
méropénème ≈ doripénème**

# Comparative Review of the Carbapenems

George G. Zhanel,<sup>1,2,3</sup> Ryan Wiebe,<sup>1</sup> Leanne Dilay,<sup>1</sup> Kristijan Thomson,<sup>1</sup> Ethan Rubinstein,<sup>1,2</sup> Daryl J. Hoban,<sup>1,3</sup> Ayman M. Noreddin<sup>4</sup> and Jan



2007: 07 : 1027

Table

Bacter

Acinet

Citroba

Enteroc

E. cloac

Esche

E. coli

Haem

Klebsi

K. pne

K. oxy

Morax

Morga

Neisse

Proteu

P. vulgans

## CHMP ASSESSMENT REPORT

FOR

**Doribax**

« Doripenem seems to be slightly more (1-2 fold) potent against *Pseudomonas* isolates than imipenem or meropenem ».

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	>8	0.5	16	>8	>8	0.5	8
<i>Salmonella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.06	0.06
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	0.06	0.06	0.03	0.12	0.12	0.25
<i>Shigella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>8	>8	>16	>16	>8	>8	>16	>16

ESBL = extended-spectrum β-lactamase; MIC<sub>50</sub> = minimum inhibitory concentration (mg/L) of 50% of isolates; MIC<sub>90</sub> = minimum inhibitory concentration of 90% of isolates; NA = information not available.

# Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study

Chastre J et al

Avril 2008

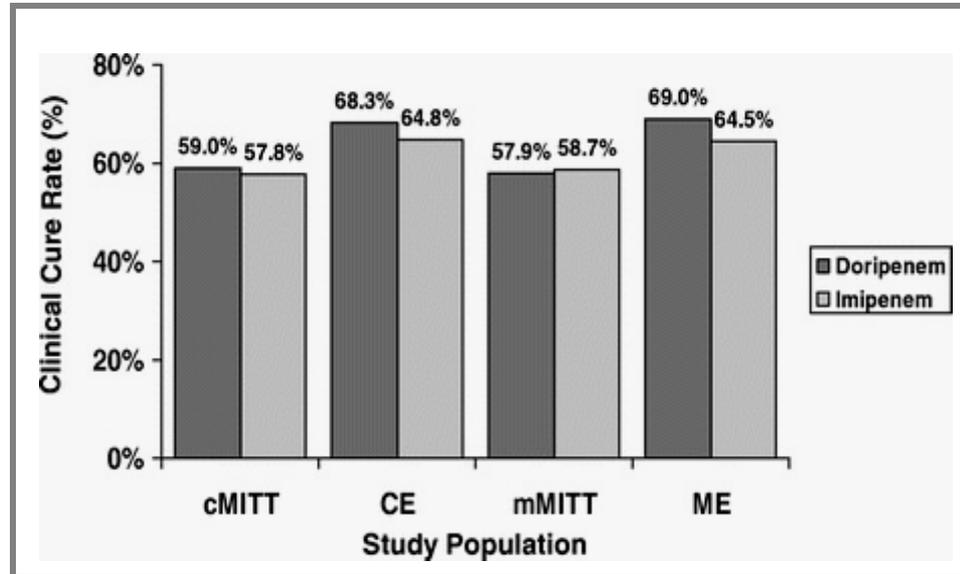


Table 5. Per-pathogen clinical and microbiological cure rates

Pathogen	Clinical Cure							Microbiologic Cure							
	Doripenem			Imipenem			Diff, % <sup>a</sup>	Doripenem			Imipenem			Diff, % <sup>a</sup>	
	N	n	%	N	n	%		N	n	%	N	n	%		
Gram-positive															
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	17	7	41.2	21	12	57.1	-15.9	17	12	70.6	21	15	71.4	-0.8	
Gram-negative															
<i>Enterobacter cloacae</i>	16	11	68.8	10	7	70.0	-1.3	16	12	75.0	10	7	70.0	5.0	
<i>Escherichia coli</i>	12	9	75.0	17	10	58.8	16.2	12	9	75.0	17	10	58.8	16.2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	10	66.7	10	5	50.0	16.7	15	12	80.0	10	6	60.0	20.0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	32	22	68.8	37	26	70.3	-1.5	32	25	78.1	37	30	81.1	-3.0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	16	80.0	14	6	42.9	37.1	20	13	65.0	14	5	35.7	29.3	

N, number of patients with the specific baseline pathogen; n, number of patients with favorable outcome.

<sup>a</sup>Doripenem minus imipenem.

# Pharmacodynamie et Pk/Pd

- $\beta$ -lactamines  $\Leftrightarrow$  activité T - dépendante  
Efficacité microbio et clinique max si :

**Arguments en faveur de la perfusion  
prolongée ou continue**

concentrations variables selon les études

 si CMI > 1 mg/l : risques concentrations  
tissulaires insuffisantes



**Probabilités d'échec augmentent (*Pseudomonas* +++)**

# Perfusion prolongée ... ?

## Ex : doripénème

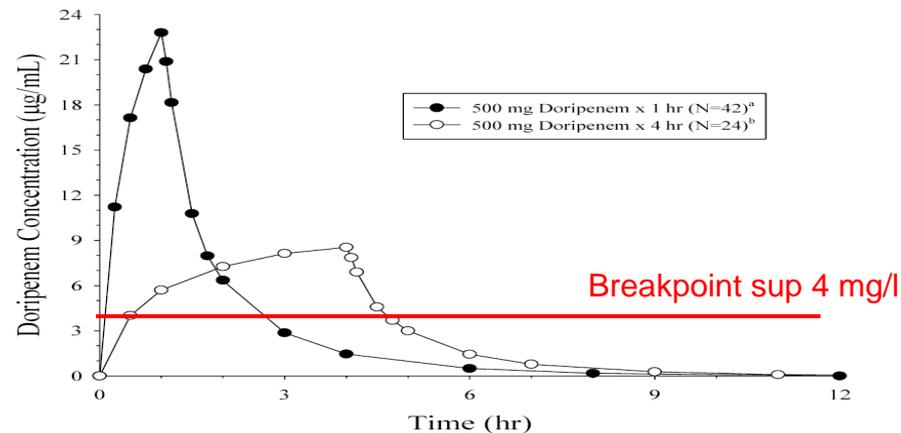
- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?

# Perfusion prolongée ... ?

## Ex : doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?
- Intérêt de la perfusion prolongée (4 h)

**Figure 6:** Mean Doripenem Plasma Concentrations vs Time After Single Dose 500 mg Doripenem as a 1-Hour and 4-Hour Infusion.



<sup>a</sup> Data from studies DORI-NOS-1004, DORI-NOS-1005 and DORI-NOS-1006, with the exception of the 1.08 and 1.17 hour time points which contain data only from DORI-NOS-1004 and DORI-NOS-1006

<sup>b</sup> Data from study DORI-NOS-1004

# Vraiment T - dépendants ?

- Bactéricidie plus rapide et supérieure à celle des autres  $\beta$ -lactamines
- ↗ effet avec ↗ des doses
- EPA (8 à 10 h *in vivo* sur *P. aeruginosa*)
- Le coefficient de corrélation efficacité/temps est de l'ordre de 70 % (autres  $\beta$ -lactamines : coef > 95 %)



Caractéristiques des AB concentration-dépendants

- Carbapénèmes probablement à la fois T et C dépendants
- En jouant sur le mode d'administration, on favorise sans doute le caractère T ou C-dépendant de l'activité

*Louie IDSA 2007, Egushi ICAAC 2007*

*Mitropoulos ICAAC 2008, Muller-Serieys ICAAC 2008*



# Recommandations

## relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination

Février 2010

- Carbapénèmes traitement de référence des BLSE
- **MAIS** « fausse bonne solution » avec risque  
➔ des résistances, si utilisation non contrôlée
- Les réserver aux infections sévères
- Infections « moins » sévères (IU basses +++)  
➔ recherche alternatives
- Infections ambulatoires : pb pratiques +++

### 4 « règles » d'utilisation

- BGN multirésistants
- Si absence d'alternative
- Traitement probabiliste : réévaluation à 48 h
- Ertapénème plutôt réservé aux IU à EBLSE

# Considérations thérapeutiques

- **Carbapénèmes traitement de référence des BLSE**  
**MAIS “fausse bonne solution”**

## La question qui fache !!!

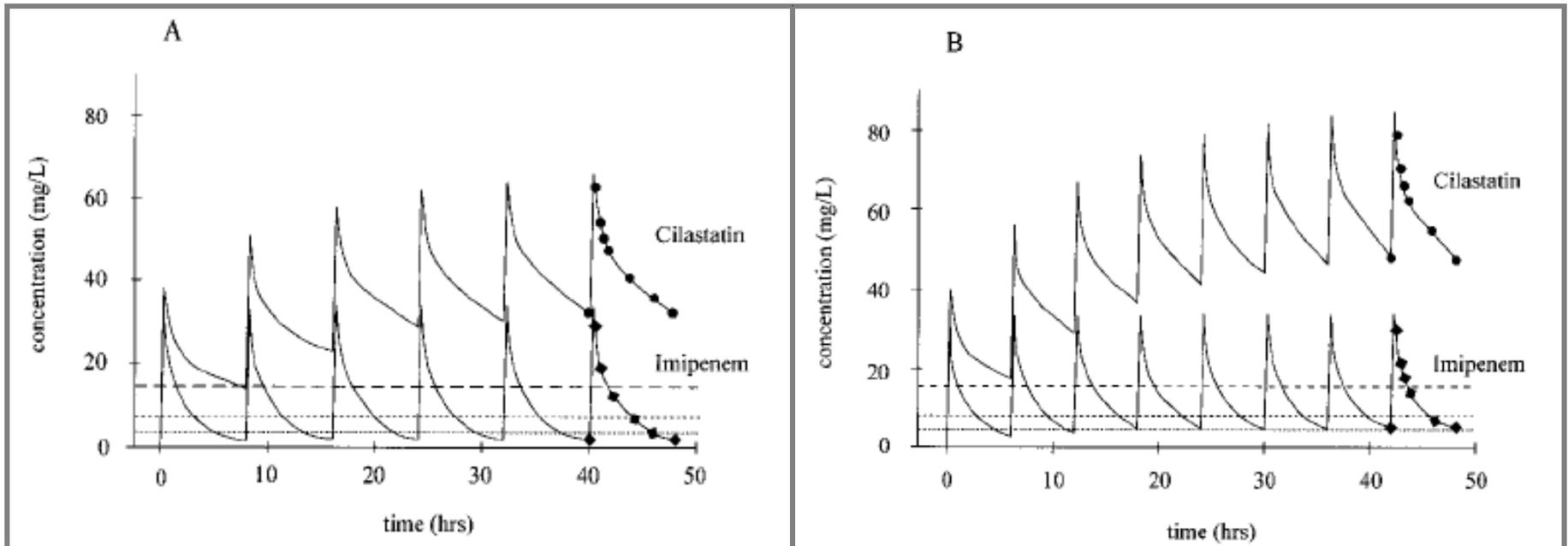
- En probabiliste : faut-il utiliser des antibiotiques actifs sur les BLSE dans les infections graves urinaires et digestives ?
- Cas classique du choc septique dans les péritonites ou pyélonéphrites communautaires

*Opinion « toute » personnelle : oui*

- **BGN multiresistants**
- **Si absence d'alternative**
- **Traitement probabiliste : réévaluation à 48 h**
- **Ertapénème plutôt réservé aux IU à EBLSE**

# Imipenem/cilastatin et insuffisance rénale

**Clearance totale**  
**imipénème  $122 \pm 29$  ml/min**  
**cilastatine  $29 \pm 14$  ml/min**



*Tegeder / AAC 1997*

# Epuration extra rénale

	Imipénème	Méropénème	Ertapénème	Doripénème
<b>Epuration : dialyse conventionnelle</b>	40-70 %	50-70 %	30-40 %	?
<i>Posologie</i>	1-2 g/24 h	1-2 g/24 h	0,5 g/24 h	?
<i>Fin de séance</i>	500 mg	500 mg	0,5 g/	
<b>Epuration : HF continue</b>	30-50 %	40-50 %	?	?
<i>Posologie</i>	1-2 g/24 h	1 g/12 h	?	?

**Doripénème dialysable MAIS accumulation  
métabolite inactif M-1 dont l'effet n'est pas connu**



**Utilisation non recommandée**

# Conclusion

- **Un des derniers rempart contre les BMR  
Mais les résistances existent déjà**
- **Utilisation non contrôlée : risque ↗ des résistances**
- **Aucun argument définitif ne permet de favoriser  
l'imipénème, le méropénème ou le doripénème**
- **Fortes posologies si sepsis grave/choc septique**
- **Se rappeler que la résistance est l'effet indésirable  
le plus fréquent des ATB ...et dans ce domaine,  
avoir une « confiance » absolue dans les bactéries**