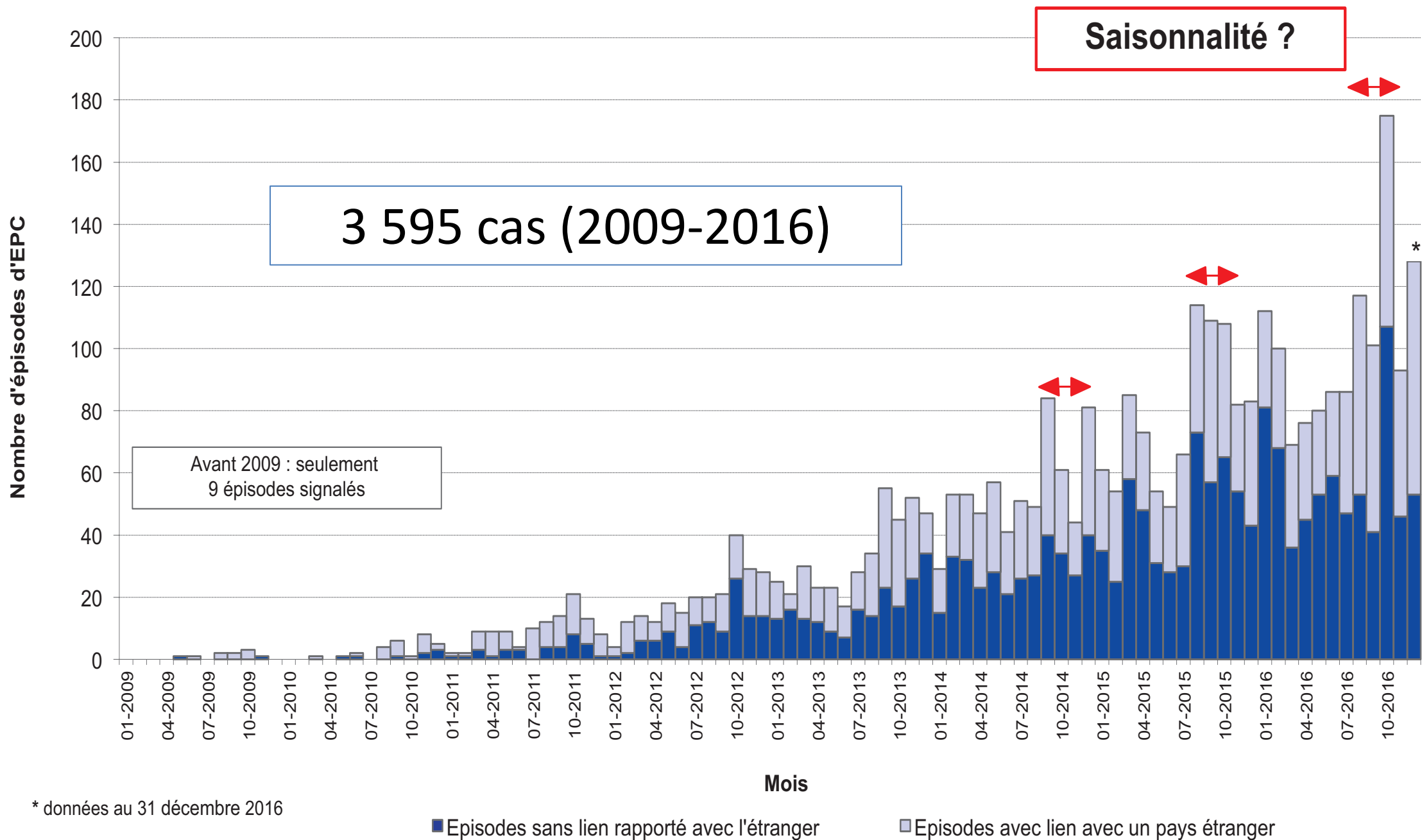

Traitement des infections à Entérobactéries Productrices de Carbapénémase

Aurélien Dinh

Service de Maladies infectieuses
HU Raymond Poincaré, Garches



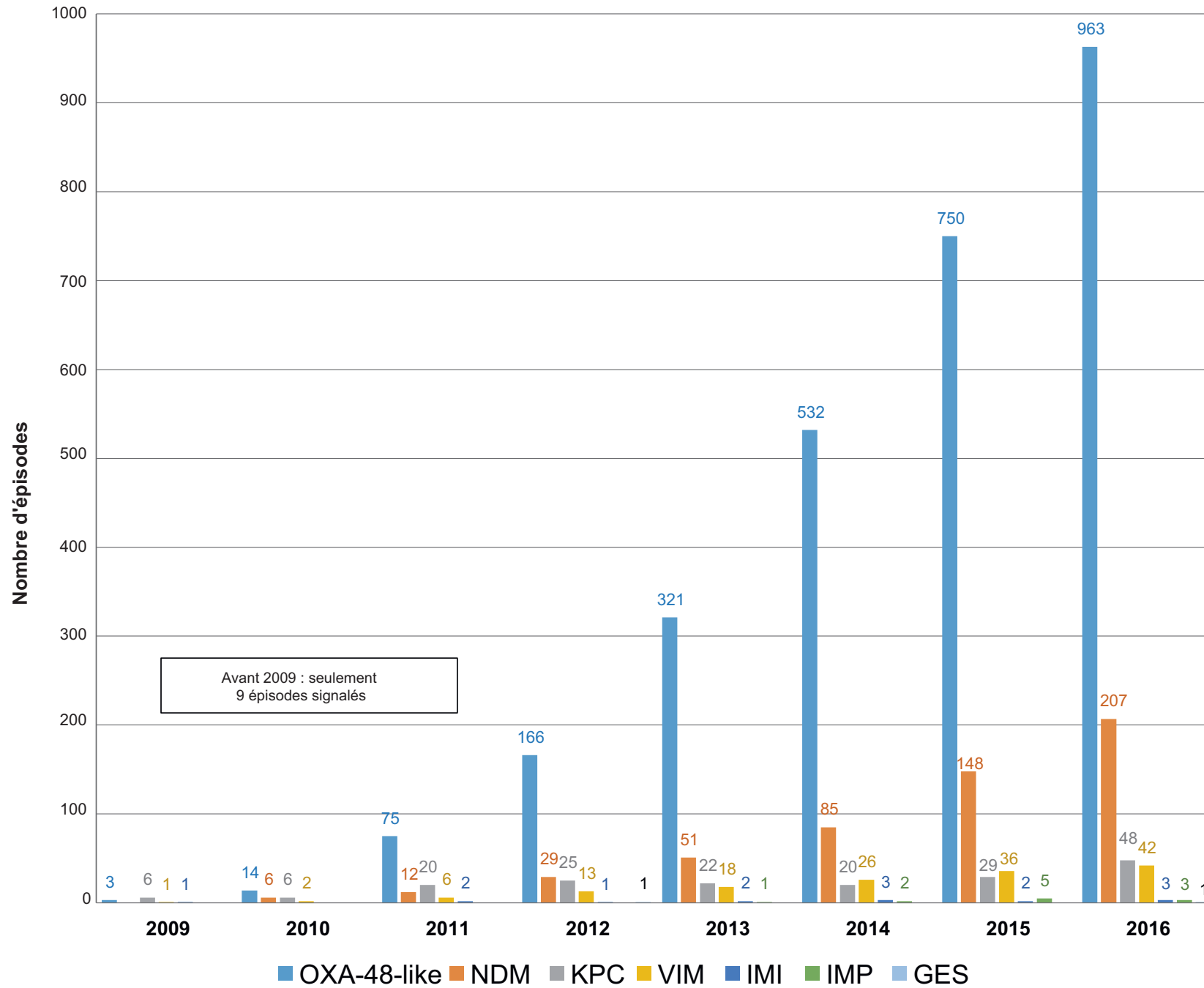


* données au 31 décembre 2016

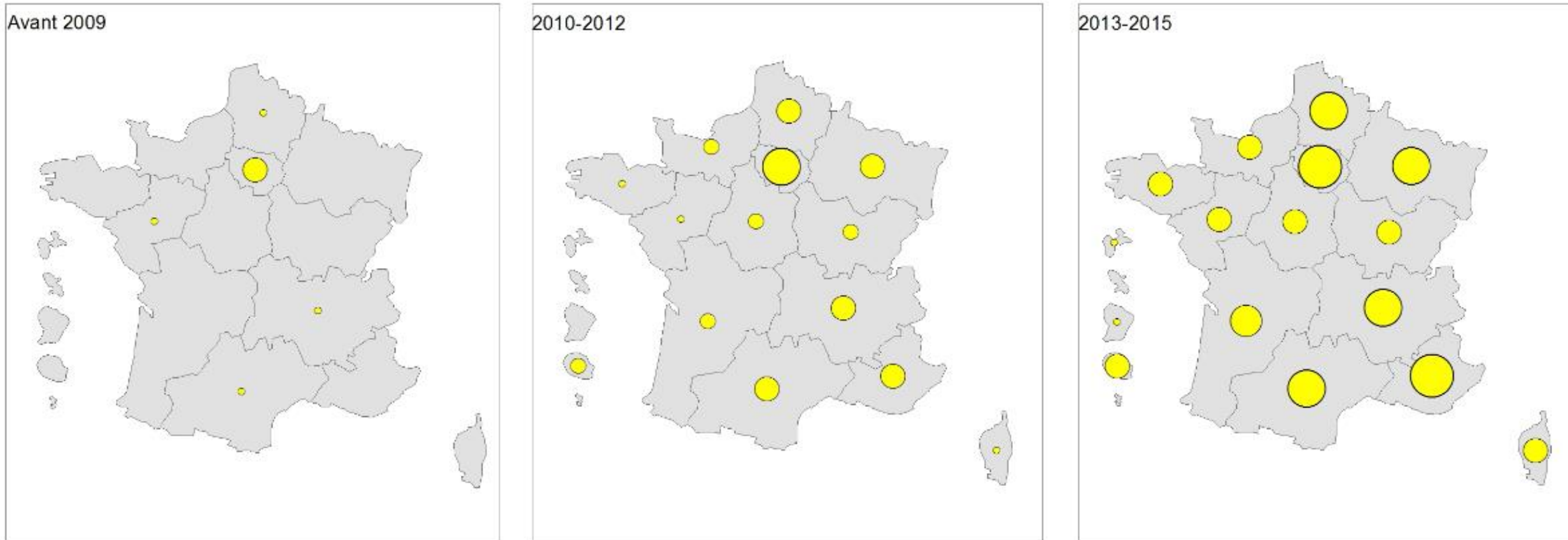
Ambler Classification of β -lactamases

Ambler Class	A	B	C	D
Active Site	Serine	Metallo (zinc-binding thiol)	Serine	Serine
Enzyme Type	TEM, SHV, CTX-M, KPC	NMD-1, IMP, VIM	AmpC, CMY	OXA
Host Organisms	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobater</i> spp.	Enterobacteriaceae and Non-fermenters
Substrates	Ampicillin; cephalotin; penicillins; 3 rd gen cephalosporins; Extended- spectrum cephalosporins; carbapenems	All β -lactams	Cephameycins; 3 rd -generation cephalosporins	Cloxacillin; Extended-spectrum cephalosporins; carbapenems

KPC-2 is the most prevalent class A carbapenemase in the world and can hydrolyze the β -lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam.

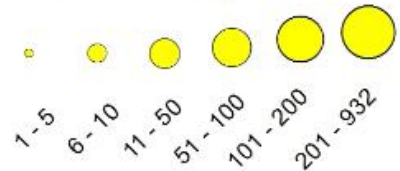


Évolution, par région, du nombre d'épisodes impliquant des Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) en France signalés entre 2004 et 2015 (N=2385 épisodes)

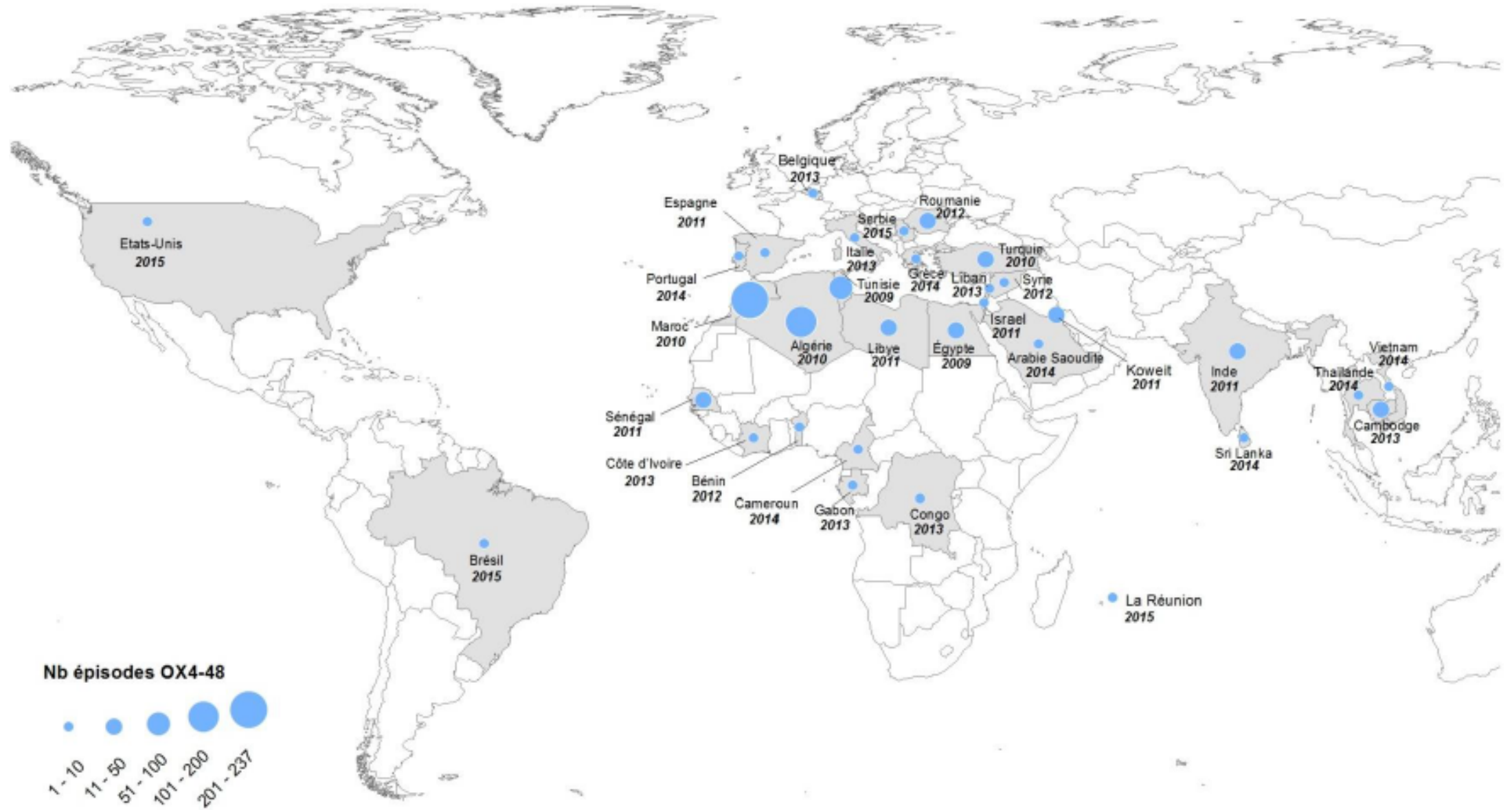


■ Région

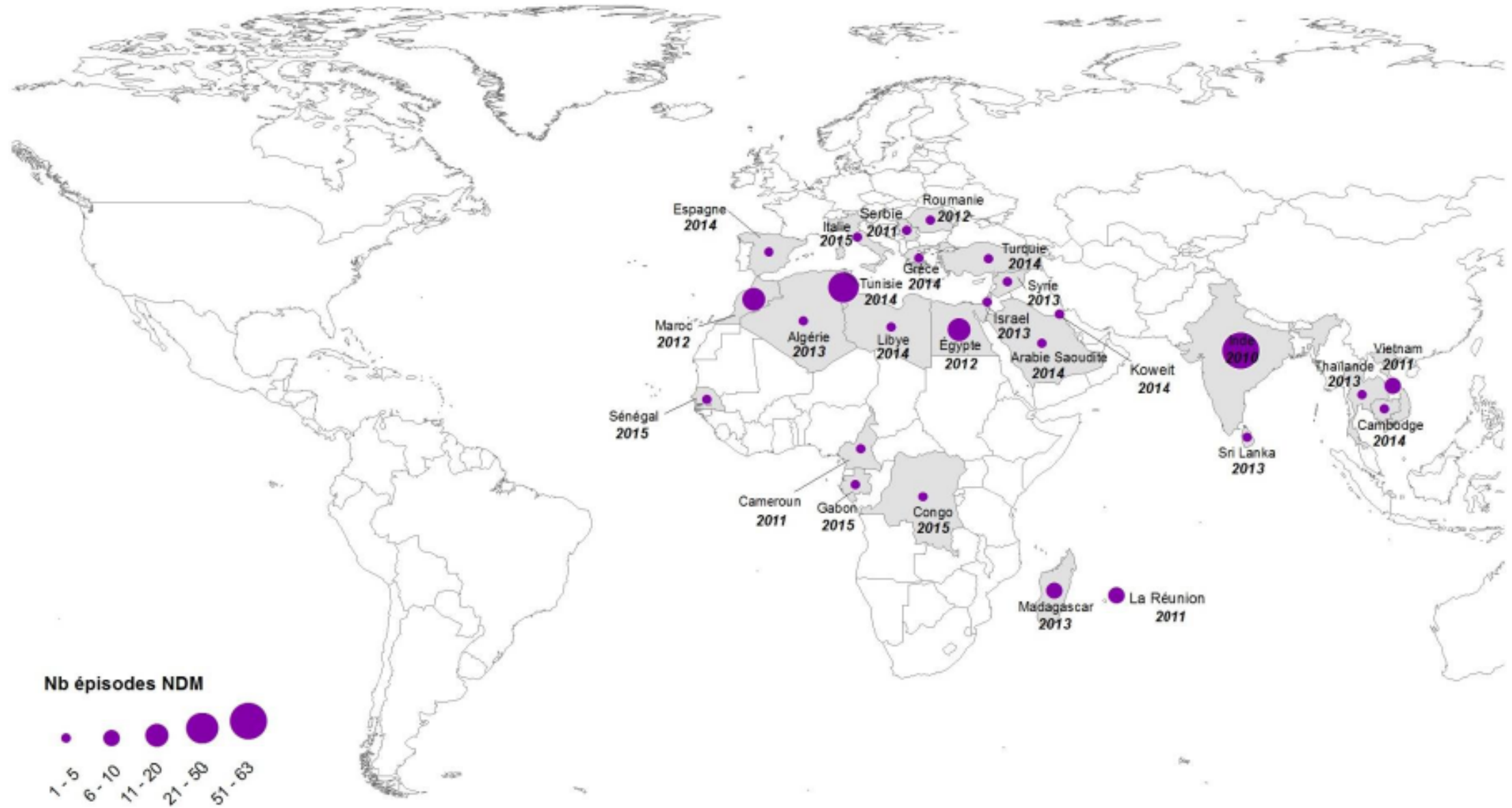
Nombre total d'épisodes



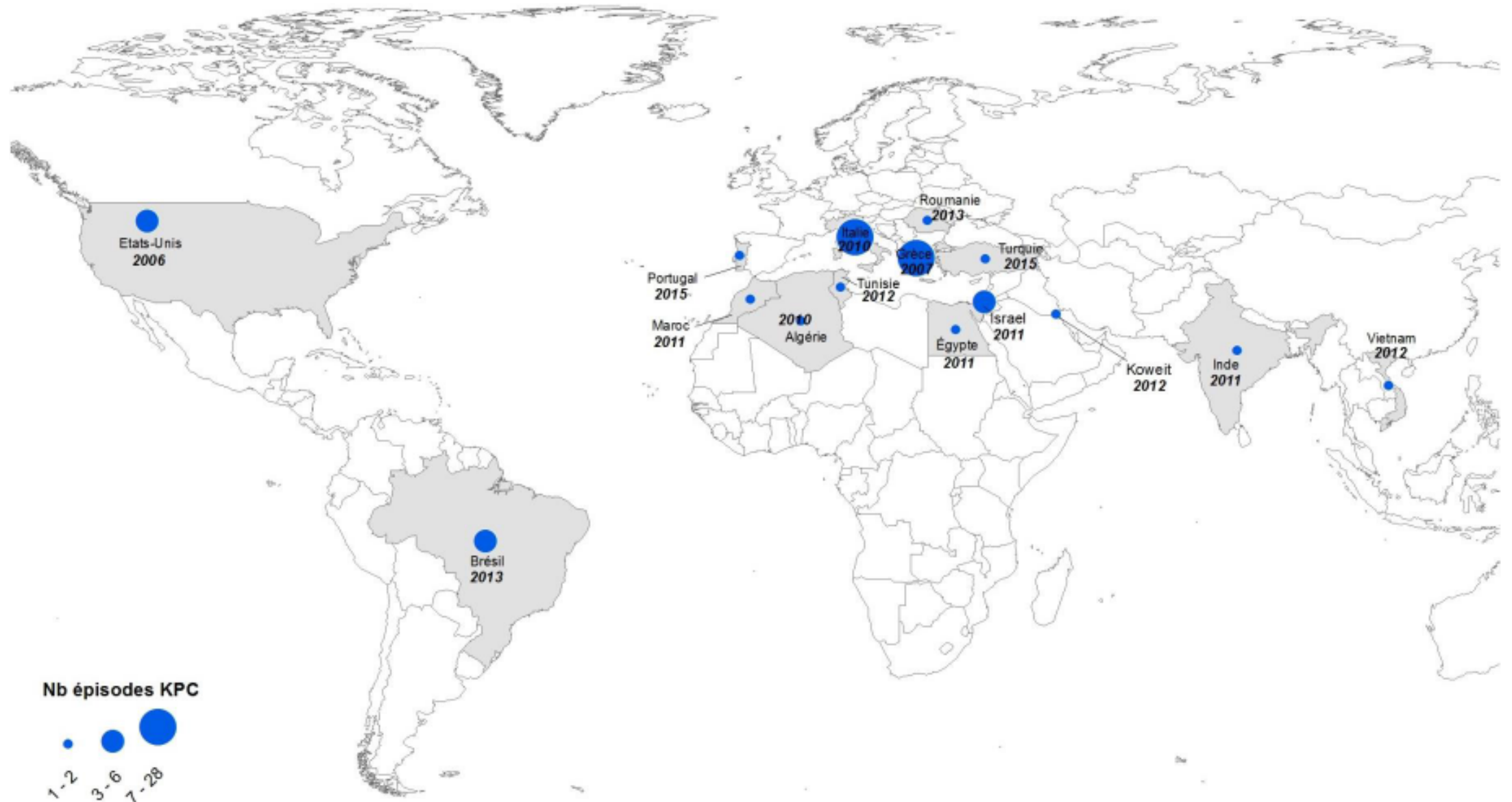
Origine géographique des OXA-48 en France (N=778 cas)



Origine géographique des NDM en France (N=191 cas)



Origine géographique des KPC en France (N=87 cas)



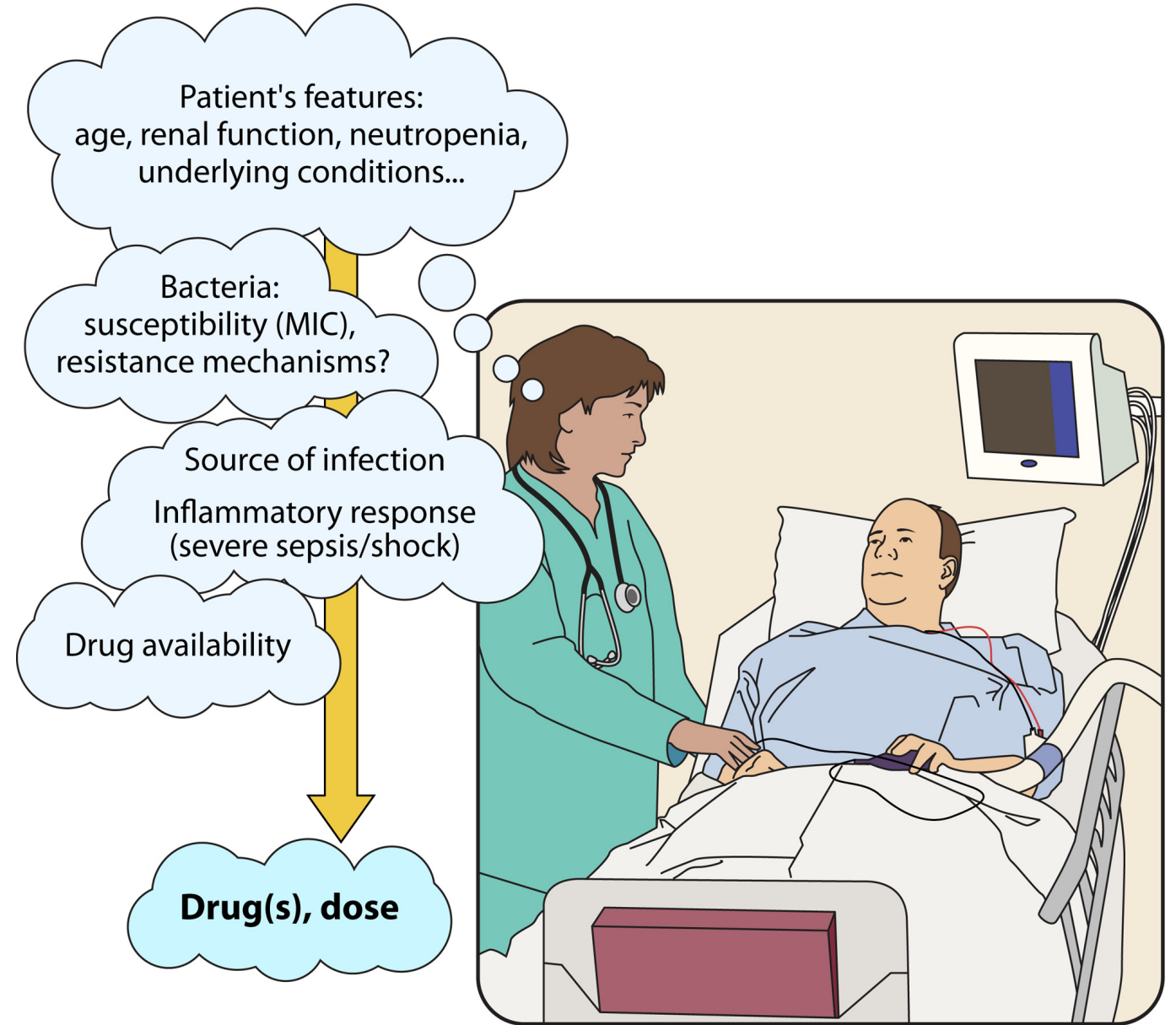
Options thérapeutiques

- Peu d'options thérapeutiques
- Molécules de "deuxième ligne" :
 - polymyxines, tigécycline, fosfomycine, et (parfois) aminoglycosides
- Certaines souches sensibles à :
 - minocycline, doxycycline, chloramphenicol, triméthoprime-sulfaméthoxazole, et témocilline
- Nouveaux inhibiteurs β -lactamase :
 - Avibactam : inhibe KPC + OXA-48
 - Vaborbactam : inhibe KPC
 - Pas d'efficacité sur les MBLs

Une décision
complexe

Traitement
« individualisé »
Fonction de la
sévérité +++

Forte dose



Limites des études

- KPC sur-représentées
- Bactériémies ++++
- Gravité variable
- Immunodépression, comorbidités variables ++++
- ATB : molécules et posologies variables
- Tests microbiologiques hétérogènes
- Pas d'essai randomisé

Faut-il une association ?

- En théorie (*in vitro*) : Fonction de la molécule
- Eviter monothérapie >> efficacité moindre (synergie) et émergence de R rapide +++ avec :
 - polymyxines,
 - tigécycline,
 - fosfomycine

Systematic Review and Meta-Analysis of *In Vitro* Synergy of Polymyxins and Carbapenems

Oren Zusman,^a Tomer Avni,^a Leonard Leibovici,^a Amos Adler,^b Lena Friberg,^c Theodouli Stergiopoulou,^d Yehuda Carmeli,^b Mical Paul^e

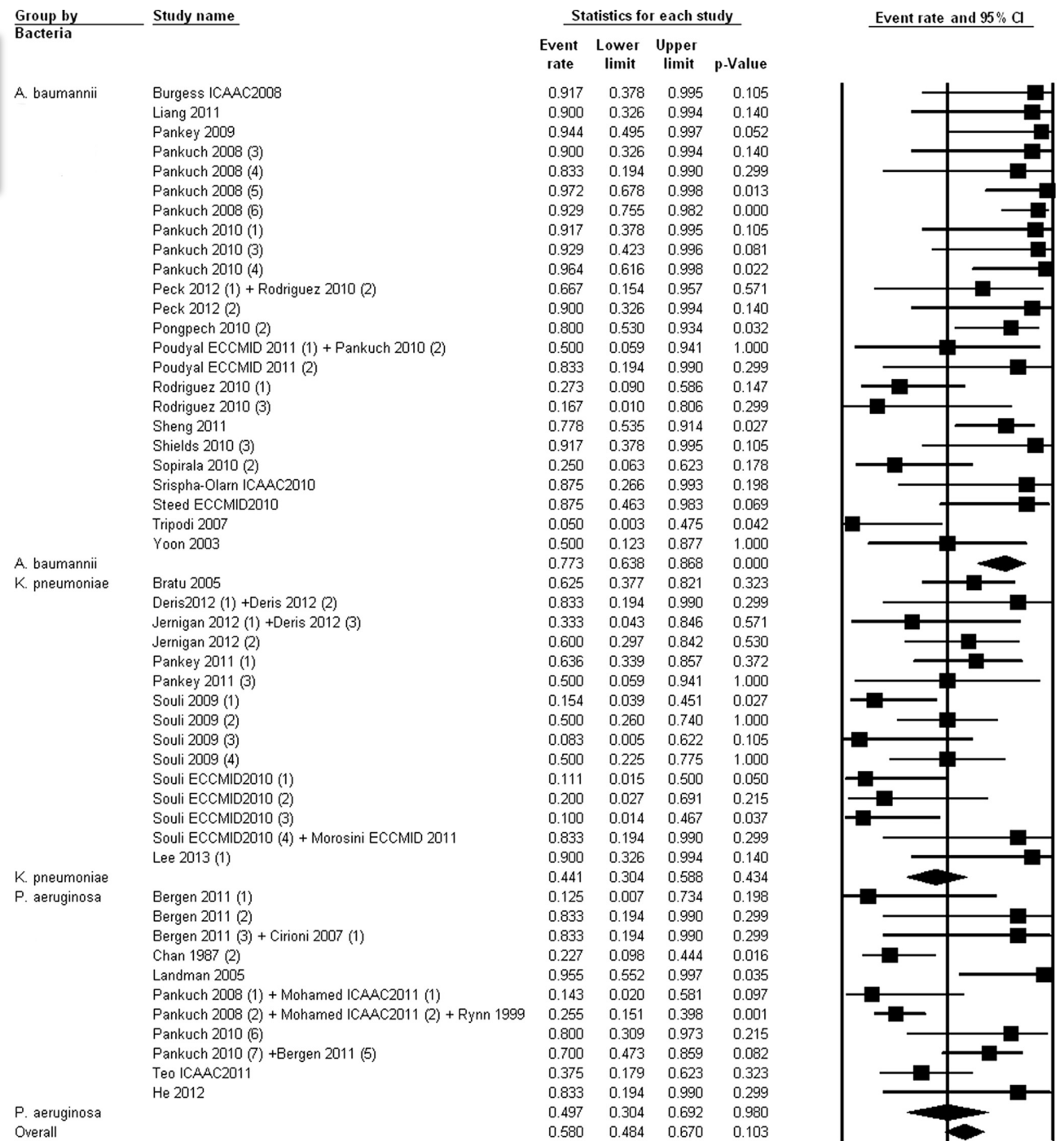
- Revue systématique + méta-analyse
- Etude synergie (*in vitro*) de polymyxine + carbapénème pour BGN
- Définition de synergie : reduction > 2 log UFC
- 39 études
- Synergie :
 - *Acinetobacter baumannii* : 77% (95% CI, 64 to 87%)
 - *Klebsiella pneumoniae* : 44% (95% CI, 30 to 59%)
 - *Pseudomonas aeruginosa* : 50% (95% CI, 30 to 69%)
- Taux de synergie : Courbes de bactéricidie >> échiquier et E-tests
- Association >> moins de R à la colistine (R carbapénème ?)

Bacterium and carbapenem	Synergy	
	Rate	95% CI
<i>A. baumannii</i>		
Imipenem	56	35–74
Meropenem	86	75–93
Doripenem	88	70–96
<i>K. pneumoniae</i>		
Imipenem	41	23–62
Meropenem	34	13–64
Doripenem	63	39–82
Ertapenem	11	3–29
<i>P. aeruginosa</i>		
Imipenem	60	18–91
Meropenem	24	15–38
Doripenem	62	38–81

Systematic Review and Meta-Analysis of *In Vitro* Synergy of Polymyxins and Carbapenems

Oren Zusman,^a Tomer Avni,^a Leonard Leibovici,^a Amos Adler,^b Lena Friberg,^c Theodouli Stergiopoulou,^d Yehuda Carmeli,^b Mical Paul^e

Synergie contre 50% des isolats résistants aux carbapénèmes (95% CI = 30 to 69%)



Association pour bactériémies ?

Design, no. of sites	Included infections	Carbapenemase(s)	Mortality definition	No. of deaths/no. of patients treated with MT (%)	No. of deaths/no. of patients treated with CT (%)	CT protective or not; adjusted OR (95% CI) for mortality with CT ^b
Retrospective, 1 site (Turkey)	BSI due to CRE	Mostly <i>K. pneumoniae</i> OXA-48	28-day	2/5 (40)	16/31 (51.5)	MV analysis not performed
Prospective, 9 sites (Italy)	BSI due to ERT ^r <i>K. pneumoniae</i> (BSI subanalysis)	Mostly KPC	In-hospital	4/9 (44.4)	11/25 (44)	CT not protective (OR not provided)
Retrospective, 2 sites (Greece)	BSI due to CR <i>K. pneumoniae</i>	Mostly KPC, some VIM	28-day	32/72 (44.4)	28/103 (27.2)	CT protective; 0.48 (0.28–0.81)
Retrospective, 3 sites (Brazil)	Infections due to KPC-producing <i>K. pneumoniae</i> (BSI subanalysis)	KPC	30-day	15/34 (44.1)	24/44 (54.4)	CT not protective (OR not provided)
Retrospective, 2 sites (USA)	BSI due to CR <i>K. pneumoniae</i>	Most (probably) KPC	30-day	18/68 (26.4)	28/73 (38.3)	CT not protective; with BL, 1.8 (0.6–5.6); without BL, 1.1 (0.3–3.6)
Retrospective, 16 sites (worldwide)	BSI due to CPE	74% KPC	30-day	85/208 (40.9)	47/135 (34.8)	CT protective only in high-risk patients; 0.54 (0.32–0.89)
Prospective, 1 site (Spain)	BSI due to KPC-producing <i>K. pneumoniae</i> , COL ^r	KPC	30-day	14/32 (43.8)	18/72 (25)	CT protective in septic shock
Retrospective, 1 site (India)	Children, BSI due to CRE; includes inactive drugs	66% <i>K. pneumoniae</i> , 72% NDM	30-day	Not specified	Not specified	Crude OR = 0.23 (0.05–1.0); MV analysis not performed
Retrospective, 1 site (Spain)	BSI due to OXA-48 producers	OXA-48	30-day	2/7 (28.5)	13/27 (48.1)	MV analysis not performed
Retrospective, 1 site (Greece) ^c	BSI due to CS and CR <i>K. pneumoniae</i> in ICU	Mostly KPC	30-day	18/57 (31.5)	7/38 (18.4)	CT protective; 0.23 (0.07–0.75); also with shock
Retrospective, 2 sites (USA)	BSI due to KPC-producing <i>K. pneumoniae</i> ; includes inactive drugs	KPC	28-day	11/19 (57.8)	2/15 (13.3)	CT protective; 0.07 (0.009–0.71)
Retrospective, 8 sites (USA)	BSI due to CRE	Mostly KPC	30-day	21/55 (38.1)	22/43 (51.1)	CT not protective (OR not provided)
Retrospective, 4 sites (Greece)	BSI due to CR <i>K. pneumoniae</i> , neutropenic patients	Mostly KPC	14-day	5/10 (50)	11/30 (36.6)	CT protective; 0.25 (0.07–0.81)
Prospective, 13 sites (Italy)	BSI due to CR <i>K. pneumoniae</i> , hematological patients	Not identified	21-day	69/77 (89.6)	40/72 (55.5)	CT protective; 0.52 (0.35–0.77)
Retrospective, 3 sites (Italy)	BSI due to KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>	KPC	30-day	25/46 (54.3)	27/71 (34.1)	CT with COL plus TIG-MER protective; 0.11 (0.02–0.60)
Retrospective, 5 sites (Italy) ^d	Infections due to KPC-producing <i>K. pneumoniae</i> (BSI subanalysis)	KPC	30-day	80/156 (51.3)	93/291 (32)	MV analysis not performed for BSI
Retrospective, 11 sites (South America)	BSI due to CRE	Mostly KPC	28-day	5/8 (62.5)	17/29 (58.6)	MV analysis not performed
Retrospective, 1 site (Greece)	BSI due to KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>	KPC	Infection related	7/15 (46)	0/20 (0)	CT not included in MV

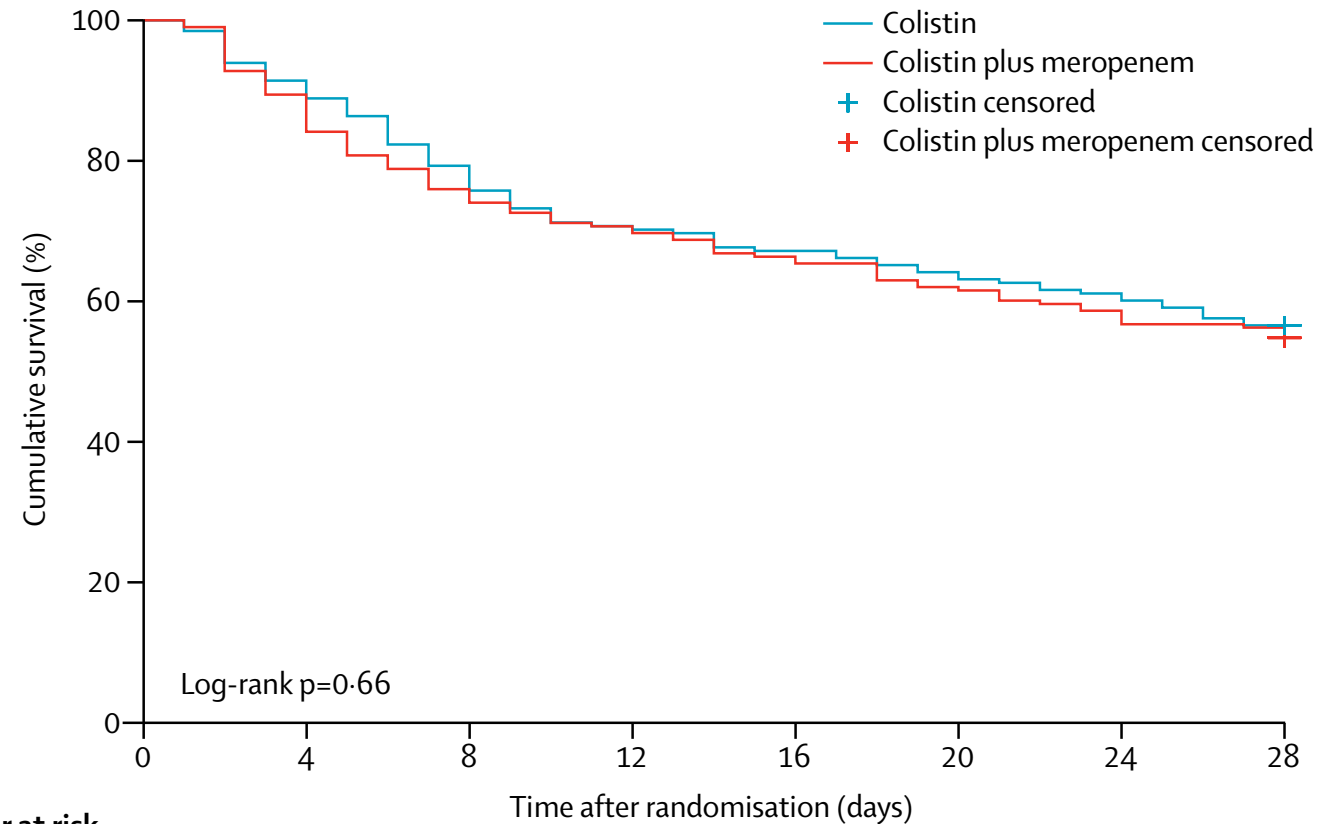
Association pour autres types d'infection ?

Design, no. of sites	Included infections	Carbapenemase(s)	Mortality definition	No. of deaths/no. of patients treated with MT (%)	No. of deaths/no. of patients treated with CT (%)	CT protective or not; adjusted OR (95% CI) for mortality with CT ^b
Prospective, 9 sites (Italy)	Infections due to ERT ^r <i>K. pneumoniae</i>	Mostly KPC	In-hospital	8/37 (21.6)	17/54 (31.4)	CT not protective (OR not provided)
Retrospective, 3 sites (Brazil)	Infections due to KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>	KPC	30-day	21/57 (36.8)	32/61 (52.4)	CT not protective (OR not provided)
Retrospective, 5 sites (Italy) ^c	Infections due to KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>	KPC	30-day	118/307 (38.4)	107/354 (30.2)	CT protective; 0.52 (0.35–0.77)
Retrospective, 17 sites (Taiwan)	ICU infections due to CR <i>K. pneumoniae</i> / <i>E. coli</i>	Mostly AmpC/ESBL plus porin loss	30-day	7/23 (30.4)	5/10 (50)	CT not protective (OR not provided)
Prospective, 1 site (Brazil)	Infections due to CRE	Mostly KPC	Infection related	6/29 (20.6); for UTI, 6/28 (21.4)	38/78 (38.7); for UTI, 6/23 (26)	CT not protective (OR not provided)
Retrospective, 1 site (Colombia)	Children, CR <i>K. pneumoniae</i> infections	Not studied	Not specified	2/19 (10.5)	9/22 (40.9)	MV analysis not performed
Retrospective, 1 site (Brazil)	HAI due to KPC-producing <i>K. pneumoniae</i> , cancer patients	KPC	30-day	8/22 (36.6)	21/38 (55.2)	CT not protective (OR not provided)
Prospective, 1 site (Greece)	CR <i>K. pneumoniae</i> infections, ICU	KPC	Infection related	Not specified	Not specified	CT not protective (OR not provided)
Retrospective, 1 site (South Africa)	Infections due to OXA-48 producers	OXA-48	In-hospital	2/6 (33.3)	5/13 (38.4)	MV analysis not performed
2 sites (Brazil)	VAP due to CRE	Not specified	30-day	40/66 (60.6)	6/17 (35.2)	CT not protective (OR not provided)

Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

Mical Paul, George L Daikos, Emanuele Durante-Mangoni, Dafna Yahav, Yehuda Carmeli, Yael Dishon Benattar, Anna Skiada, Roberto Andini, Noa Eliakim-Raz, Amir Nutman, Oren Zusman, Anastasia Antoniadou, Pia Clara Pafundi, Amos Adler, Yaakov Dickstein, Ioannis Pavleas, Rosa Zampino, Vered Daitch, Roni Bitterman, Hiba Zayyad, Fidi Koppel, Inbar Levi, Tanya Babich, Lena E Friberg, Johan W Mouton, Ursula Theuretzbacher, Leonard Leibovici

- RCT de supériorité dans 6 hôpitaux (Israël, Grèce, Italie) : 406 patients
- Bactériémie, PAVM, HAP, IU à EPC
- Colistine vs colistine + meropénème (2gx3/j)
- Evaluation à J14
- Pneumonie et bactériémie +++ (87%)
- *Acinetobacter baumannii* (77%)
- Pas de différence y compris en cas d'infection sévère à AB
- Plus d'EI si association
 - Diarrhées 27% vs 16% patients
 - Insuffisance rénale 30% vs 20% patients



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

Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

Belén Gutiérrez-Gutiérrez*, Elena Salamanca*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanuel Roilides, Spyros Pourmaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, and the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators†

- Cohorte rétrospective (score de propension) sur Bactériémies monomicrobienne à EPC
- 26 hôpitaux (10 pays)
- Exclusion : décès <24h, ATB efficace >48h, infection récidivantes
- Comparaison mortalité à J30 des patients ayant reçu au moins 1 molécule efficace *in vitro* vs plusieurs molécules
- Score INCREMENT de mortalité (contrôle des biais), modèle de Cox
- ATB adaptée (< 5 j) associée à moindre mortalité vs ATB non adaptée : 38.5% de décès vs 60.6% (p<0.0001)
- Pas de différence de mortalité globale entre association d'ATB et monothérapie (35% vs 41%; p=0.28)

	Appropriate therapy (n=343)	Inappropriate therapy (n=94)	p value
Age (years)	66 (55.5–76.0)	66 (50–77)	0.76
Male sex	197 (57%)	58 (62%)	0.46
Enterobacteriaceae	0.27
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	291 (85%)	84 (89%)	..
Other	52 (15%)	10 (11%)	..
<i>Enterobacter cloacae</i>	24 (7%)	4 (4%)	..
<i>Escherichia coli</i>	14 (4%)	3 (3%)	..
<i>Enterobacter aerogenes</i>	10 (3%)	3 (3%)	..
<i>Citrobacter spp</i>	3 (1%)	0	..
<i>Serratia marcescens</i>	1 (<1%)	0	..
Type of carbapenemase	0.64
OXA-48	57 (17%)	12 (13%)	..
KPC	253 (74%)	76 (81%)	..
Metallo-β-lactamases	33 (10%)	6 (6%)	..
VIM	30 (9%)	6 (6%)	..
Other	3 (1%)	0	..

Définitions

- Haut risque :
 - Choc septique
 - Ou, pour bactériémie, un score de mortalité INCREMENT ≥ 8 points
 - Sepsis sévère ou choc septique à l'hospitalisation : 5 points
 - Score de Pitt ≥ 6 : 4 points
 - Score de Charlson ≥ 2 : 3 points
 - Infection autre qu'urinaire ou biliaire : 3 points
- Risque faible : Score de mortalité INCREMENT < 8 points

Score de Pitt

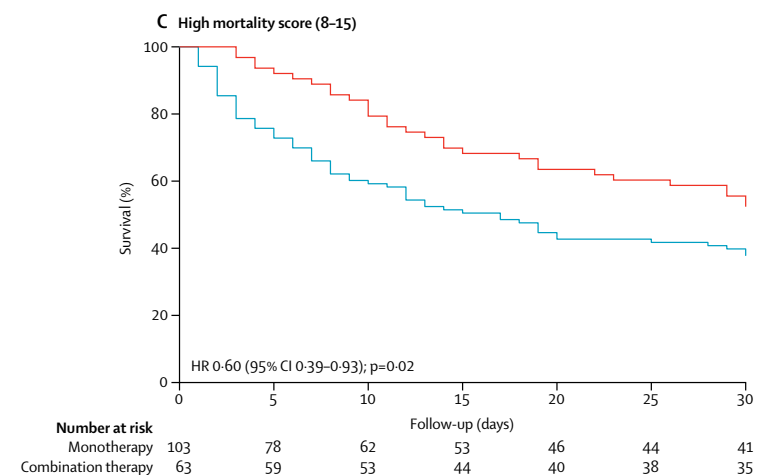
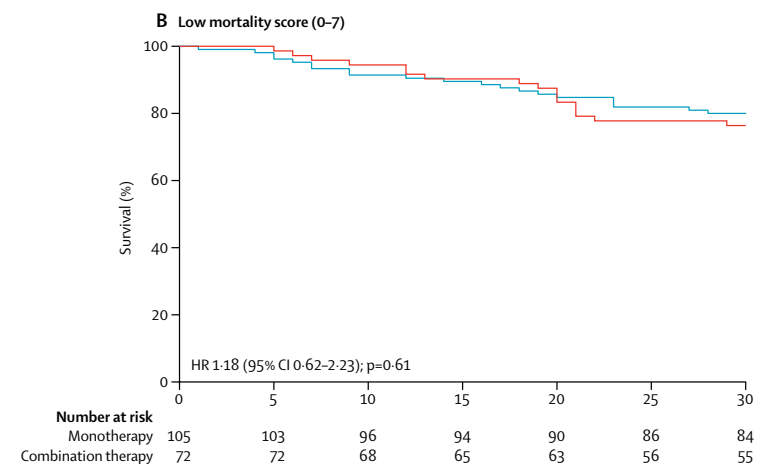
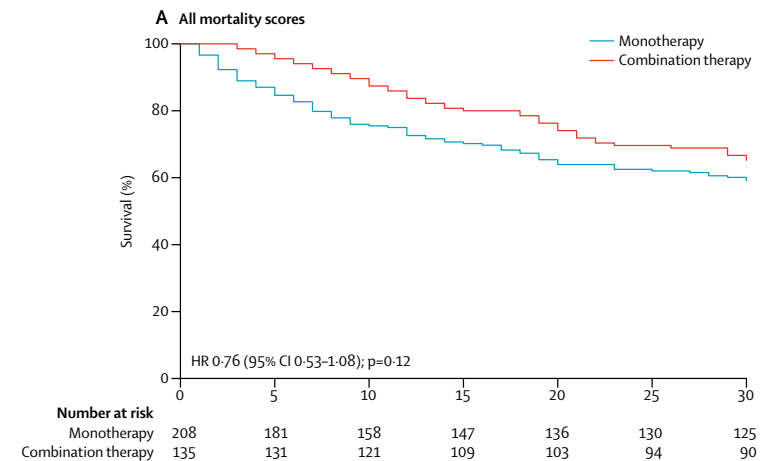
Criterion	Points
Fever (oral temperature)	
$\leq 35^{\circ}\text{C}$ or $\geq 40^{\circ}\text{C}$	2
$35.1\text{--}36.0^{\circ}\text{C}$ or $39.0\text{--}39.9^{\circ}\text{C}$	1
$36.1\text{--}38.9^{\circ}\text{C}$	0
Hypotension	2
Acute hypotensive event with drop in systolic blood pressure > 30 mm Hg and diastolic blood pressure > 20 mm Hg or Requirement for intravenous vasopressor agents or Systolic blood pressure < 90 mm Hg	
Mechanical ventilation	2
Cardiac arrest	4
Mental status	
Alert	0
Disoriented	1
Stuporous	2
Comatose	4

* All criteria are graded within 48 hours before or on the day of first positive blood culture. The highest point score during that time is recorded.

Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

Belén Gutiérrez-Gutiérrez*, Elena Salamanca*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaïskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanuel Roilides, Spyros Pournaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, and the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators†

	All patients (n=343)	Low-mortality score (0-7; n=177)	High-mortality score (8-15; n=166)
Monotherapy			
Any	85/208 (41%)	21/105 (20%)	64/103 (62%)
Colistin	40/74 (54%)	12/32 (38%)	28/42 (67%)
Meropenem or imipenem	16/43 (37%)	5/25 (20%)	11/18 (61%)
Other active β-lactams	3/19 (16%)	2/17 (12%)	1/2 (50%)
Cefepime	1/13 (8%)	0/11	1/2 (50%)
Aztreonam	1/4 (25%)	1/4 (25%)	0/0
Ceftazadime	1/2	1/2	0/0
Tigecycline	14/37 (38%)	0/15	14/22 (64%)
Aminoglycosides	11/27 (41%)	1/9 (11%)	10/18 (56%)
Others	1/8 (13%)	1/7 (14%)	0/1
Cloramphenicol	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/0
Ciprofloxacin	0/4	0/3	0/1
Fosfomycin	0/1	0/1	0/0
Levofloxacin	0/2	0/2	0/0
Combination therapy*†			
Any	47/135 (35%)	17/72 (24%)	30/63 (48%)
Tigecycline included	29/82 (35%)	10/45 (22%)	19/37 (51%)
Colistin included	28/74 (38%)	11/36 (31%)	17/38 (45%)
Aminoglycosides included	19/56 (34%)	4/27 (15%)	15/29 (52%)
Carbapenem included	14/37 (38%)	4/19 (21%)	10/18 (56%)
Fosfomycin included	3/9 (33%)	1/4 (25%)	2/5 (40%)
Others	6/17 (35%)	3/11 (27%)	3/6 (50%)



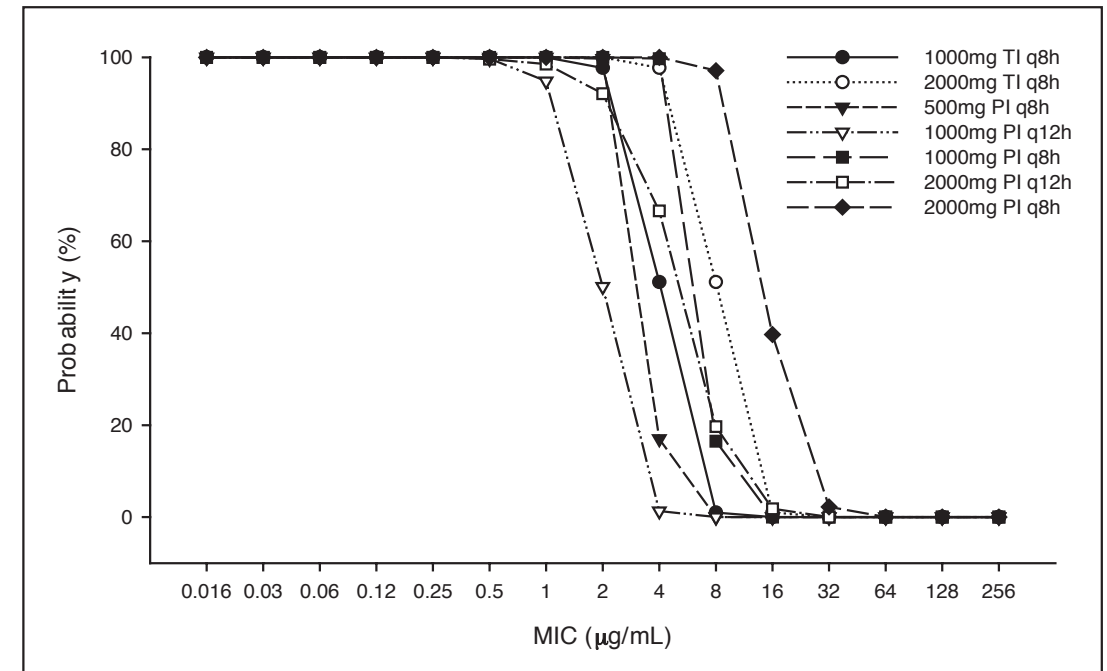
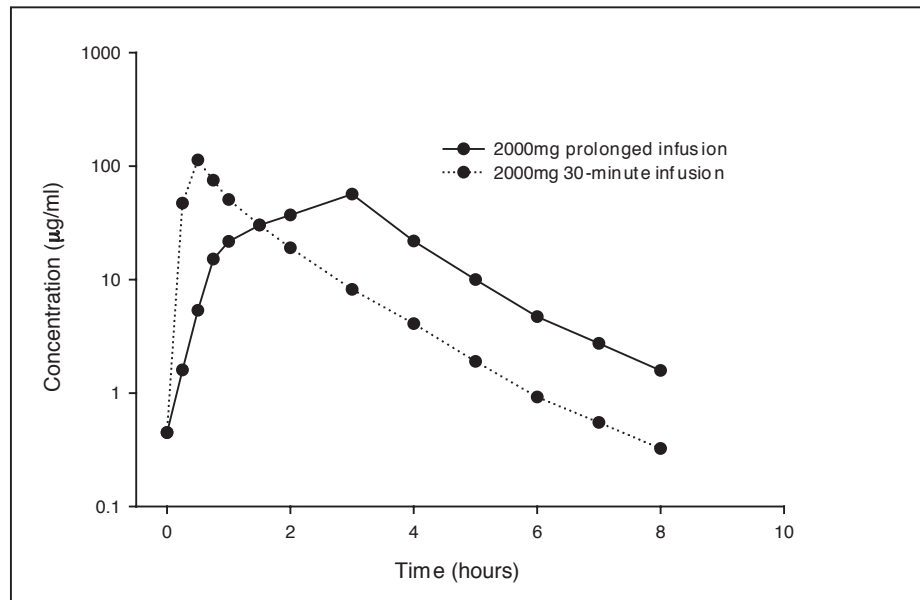
Carbapénèmes

- Certaines EPC sensibles aux carbapénèmes :
 - Seuil CLSI :
 - ≤ 1 mg/L pour méropénem, imipénem, et doripénem
 - ≤ 0.5 mg/L pour ertapénem
 - Seuil EUCAST :
 - ≤ 2 mg/L pour imipénem and méropénem
 - ≤ 1 mg/L pour doripénem
 - ≤ 0.5 mg/L pour ertapénem

Use of Monte Carlo Simulation to Design an Optimized Pharmacodynamic Dosing Strategy for Meropenem

Joseph L. Kuti, PharmD, Prachi K. Dandekar, PharmD,
Charles H. Nightingale, PhD, and David P. Nicolau, PharmD

- Modèle stochastique
- PTA cible : 80% pour isolats avec CMI 8 mg/L si administration de méropénem à 2g toutes les 8 h en perfusion prolongée



Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?

G. L. Daikos¹ and A. Markogiannakis²

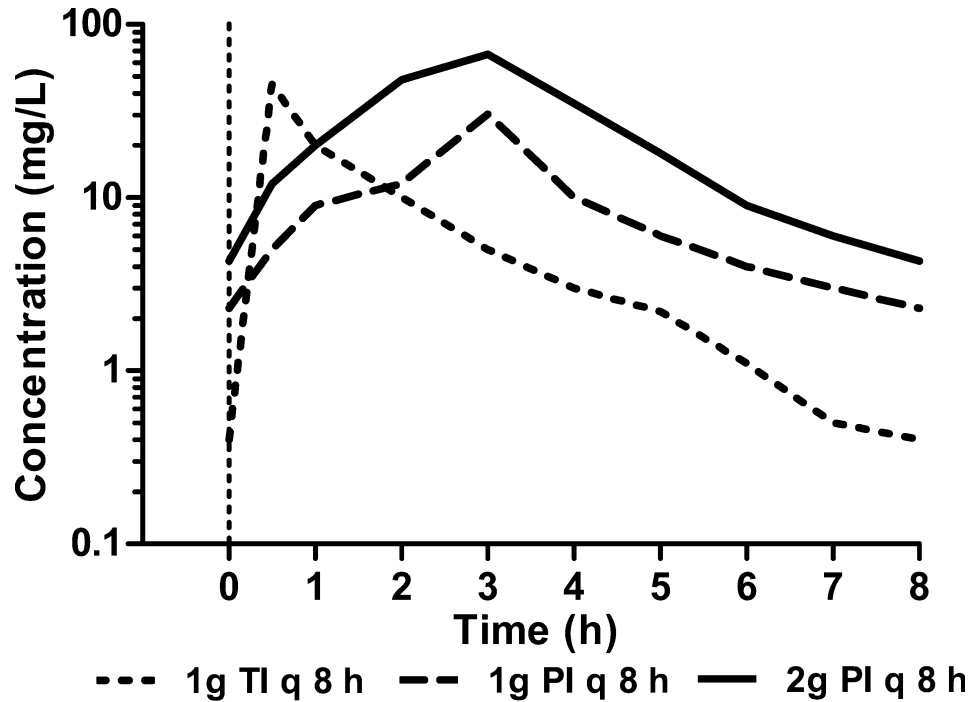


FIG. 1. Simulated concentration–time profiles of three different dosing regimens of meropenem. TI, traditional 30-min infusion; PI, prolonged 3-h infusion. Adapted from [35,45,47].

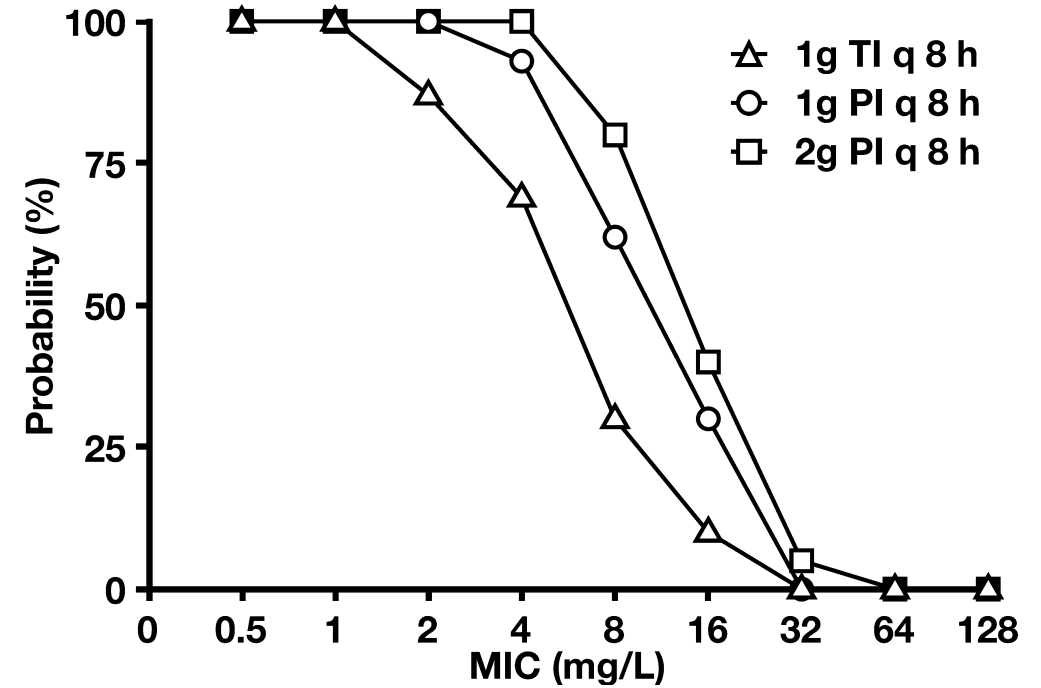


FIG. 2. Simulated target attainment probabilities for 50% time above the MIC (50% $T > \text{MIC}$) of three different regimens of meropenem. TI, traditional 30-min infusion; PI, prolonged 3-h infusion. Adapted from [36].

First author (year of publication)	Study design	No. of patients	Carbapenemase (no. of isolates)	Treatment (no. of patients)	Outcome (no. of successes/ no. of failures)
Vilegas (2004) Lomaestro (2006) Wei (2007) Daly (2007) Mendes (2008) Endimani (2008) Marschall (2009) Mathers (2009) Benenson (2009) Yan (2001)	Case reports Case series	11 16	KPC (11) IMP (16)	Carbapenem (4) Carbapenem combined with another agent (1) Other treatment (6) Carbapenem (3) Other treatment (13)	5/6 9/7
Lee (2004) Bradford (2004)	Case series Case series	3 4	IMP (3) KPC (4)	Carbapenem (3) Carbapenem combined with another therapy (3) Other treatment (1)	3/0 3/1
Bratu (2005) Daikos (2007)	Retrospective Retrospective	58 28	KPC (29) VIM (28)	No precise information on treatment (58) Carbapenem (11) Carbapenem combined with another agent (13) Other treatment (4)	9/20 9/19
Souli (2008)	Case series	17	VIM (17)	Carbapenem combined with another agent (9) Other treatment (8)	14/3
Weizenberg (2009)	Case series	21	KPC (21)	Carbapenem (11) Carbapenem combined with another agent (1) Other treatment (9)	8/13
Maltezou (2010)	Case series	22	KPC (22)	Carbapenem combined with another agent (1) Other treatment (13) No information on treatment (8)	11/3
Endimani (2009)	Case series	7	KPC (7)	Carbapenem combined with another agent (1) Other treatment (1) No information on treatment (5)	4/3
Nadkarni (2009) Daikos (2009)	Case series Prospective observational	6 67	KPC (6) VIM (67)	Other treatment Carbapenem (14) Carbapenem combined with another agent (12) Other treatment (41)	2/4 16/51
Souli (2010)	Case series	18	KPC (18)	Carbapenem (1) Carbapenem combined with another agent (11) Other treatment (6)	11/7
Moubudi (2010)	Case control	37	VIM (18) KPC (19)	Other treatment (37)	21/16

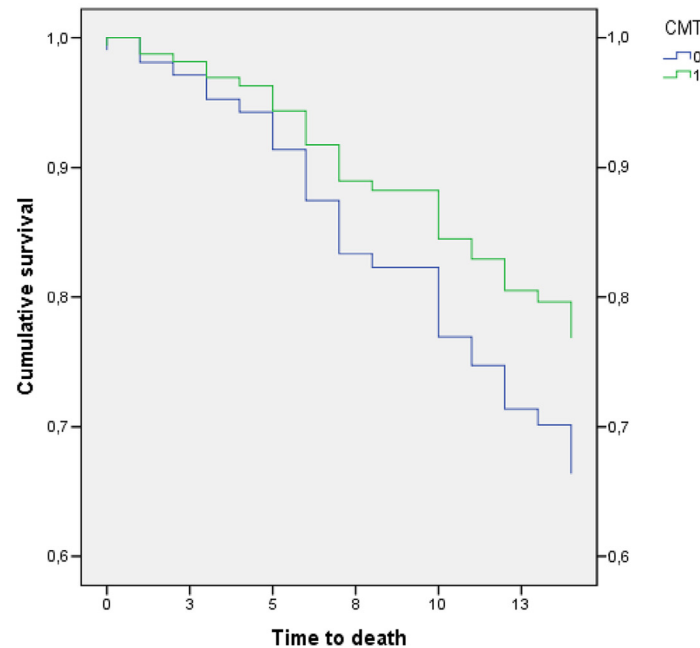
- Revue 22 articles
- Efficacité imipénem ou méropénem en fonction de CMI
- Guérison :
 - 69% pour isolats avec CMI à 4 mg/L (32 patients)
 - 29% pour isolats avec CMI ≤ 8 mg/L (7 patients)

Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection

Maddalena Giannella ^{a,*}, Enrico Maria Treçarichi ^b, Daniele Roberto Giacobbe ^c, Francesco Giuseppe De Rosa ^d, Matteo Bassetti ^e, Alessandro Bartoloni ^f, Michele Bartoletti ^a, Angela Raffaella Losito ^b, Valerio del Bono ^c, Silvia Corcione ^d, Sara Tedeschi ^a, Francesca Raffaelli ^b, Carolina Saffioti ^c, Teresa Spanu ^g, Gian Maria Rossolini ^h, Anna Marchese ⁱ, Simone Ambretti ^j, Roberto Cauda ^b, Claudio Viscoli ^c, Russell Edward Lewis ^a, Pierluigi Viale ^a, Mario Tumbarello ^b on behalf of Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva (ISGRI-SITA)

- Analyse post hoc cohorte italienne (6 ans)
- Patients BSI EPC (KI pn)
- Traités en association
- Evaluation impact forte dose de carbapénèmes (mortalité à J14)
- **Facteurs protecteurs :**
 - Admission en chirurgie (HR 0.44, P = 0.005)
 - Forte dose de carbapénèmes (HR 0.69, P = 0.05)
- Méropénem à forte dose indépendamment associée à moindre mortalité, même chez patients avec **CMI ≥ 16 mg/L**

A: MIC ≤ 8 mg/L



B: MIC ≥ 16 mg/L

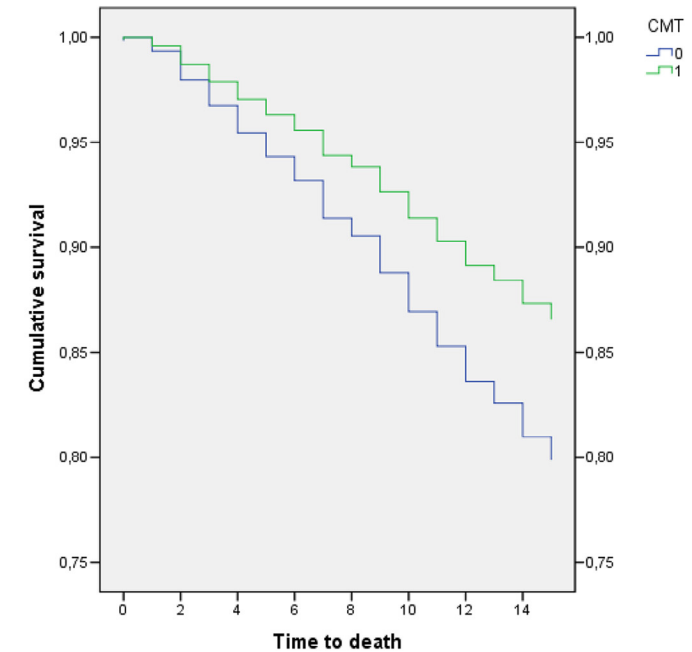


Fig. 1. Cox regression analysis of survival stratified for carbapenem MIC. CMT: combination with meropenem treatment: 0 no, 1 yes. Panel A and Panel B show cumulative survival at 14 days from CR-KP BSI onset for patients who did or did not receive carbapenem combination therapy, it was adjusted for all the covariates included in the Cox regression model and the propensity score. The model was further stratified according to the meropenem MIC ≤ 8 mg/L (Panel A), MIC ≥ 16 mg/L (Panel B), the overall aHR for the variable carbapenem combination therapy (CMT) was: 0.63, 95%CI 0.41–0.96, P=0.03.

Double carbapénèmes

- KPC ont affinité pour ertapénem > autre carbapénèmes
- Hypothèse : restitution de sensibilité aux carbapénèmes en cas d'utilisation d'ertapénem
- Données *in vitro* favorables (pour certaines souches, jusqu'à CMI ≤ 128 mg/L)

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

Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study



Gennaro De Pascale^{1,6*}, Gennaro Martucci², Luca Montini¹, Giovanna Panarello², Salvatore Lucio Cutuli¹, Daniele Di Carlo³, Valentina Di Gravio¹, Roberta Di Stefano⁴, Guido Capitanio², Maria Sole Vallecoccia¹, Piera Polidori⁴, Teresa Spanu⁵, Antonio Arcadipane² and Massimo Antonelli¹

- Etude cas témoins observationnelle
- Patients avec infection documentée à EPC (Kl pn)
- Comparaison double carbapénème vs TTT au choix
- Certaines souches résistantes à la colistine
- Problème écologique ?

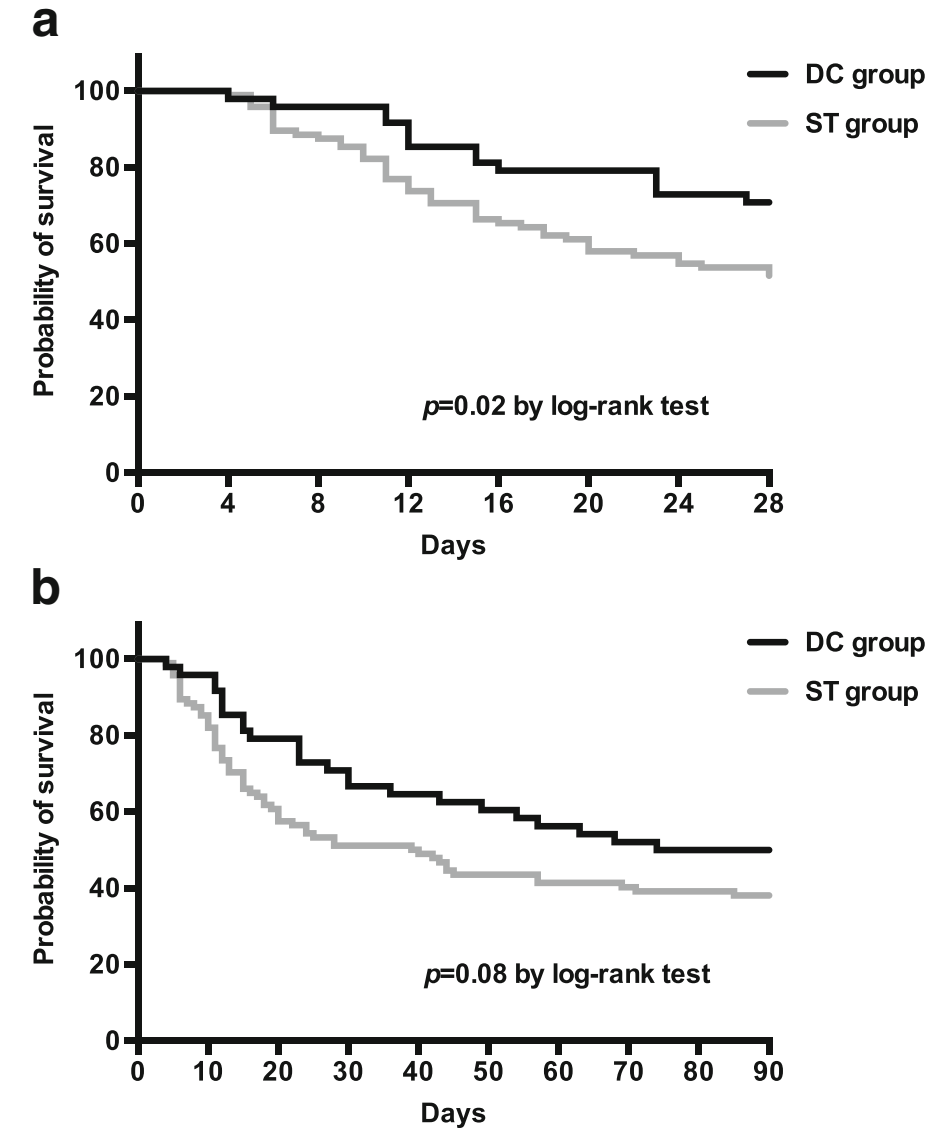


Fig. 2 Kaplan–Meier curves showing the impact of DC therapy (*black line*) versus ST (*gray line*) on **a** 28-day mortality and **b** 90-day mortality. DC double carbapenem, ST standard treatment

Colistine

- Polymyxines : polypeptides cationiques
 - Seuls polymyxine B et polymyxin E (colistine) utilisés en clinique
- Efficaces contre Entérobactéries
- Sauf *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., et *Providencia* spp.
- Pierre angulaire des traitements d'infections dûes aux EPC

Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection

Elizabeth B. Hirsch^{1,2} and Vincent H. Tam^{1,2*}

“A total of 15 papers involving 55 unique patient cases were reviewed. While the total number of patients is relatively small, some useful insights could still be gathered to guide clinicians in the management of KPC infections.

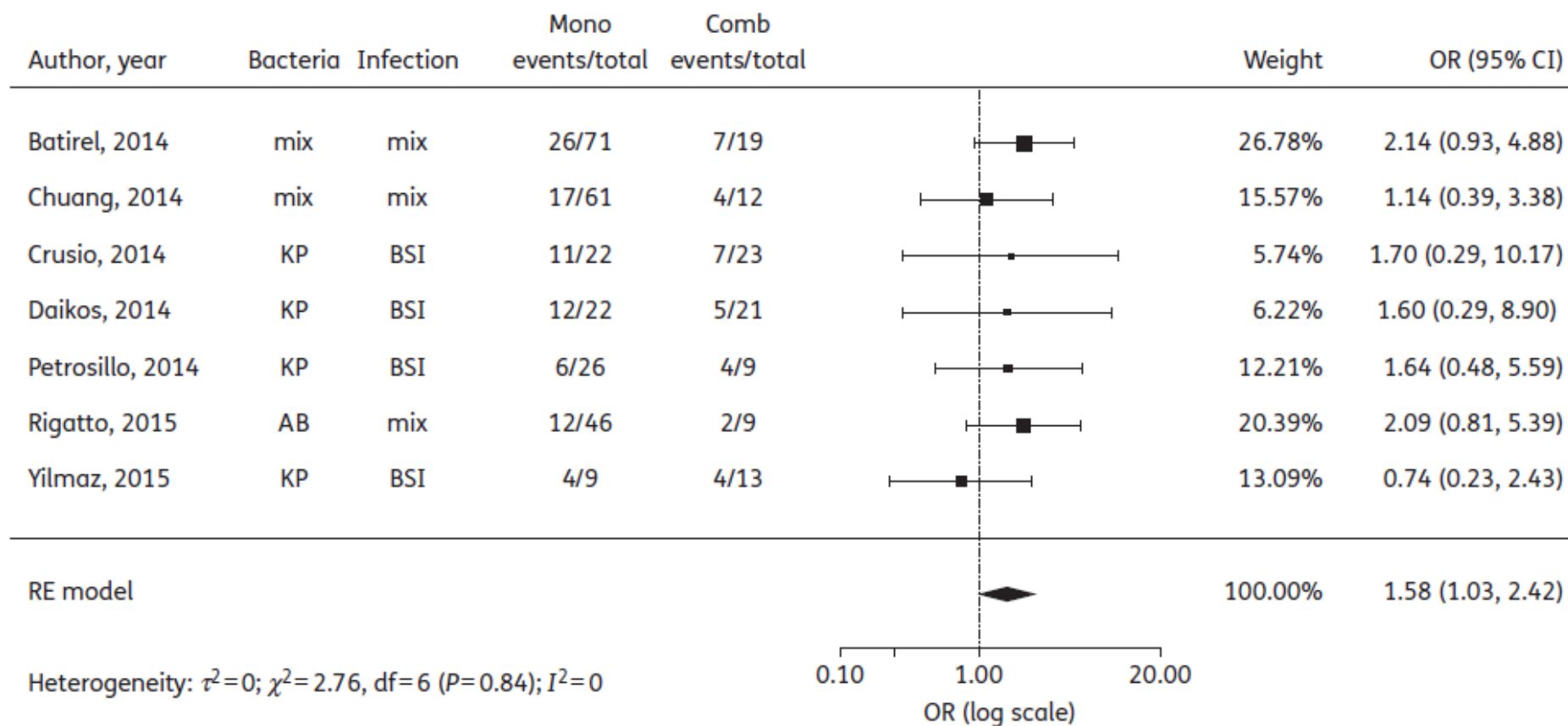
Tigecycline and the aminoglycosides were associated with positive outcomes in the majority of cases.

Clinical success rates were low when the polymyxins were used as monotherapy (14%), but were much higher when they were used in combination (73%)”

Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis

Oren Zusman^{1*}, Sergey Altunin^{2,3†}, Fidi Koppel², Yael Dishon Benattar^{2,4}, Habip Gedik⁵ and Mical Paul^{2,3}

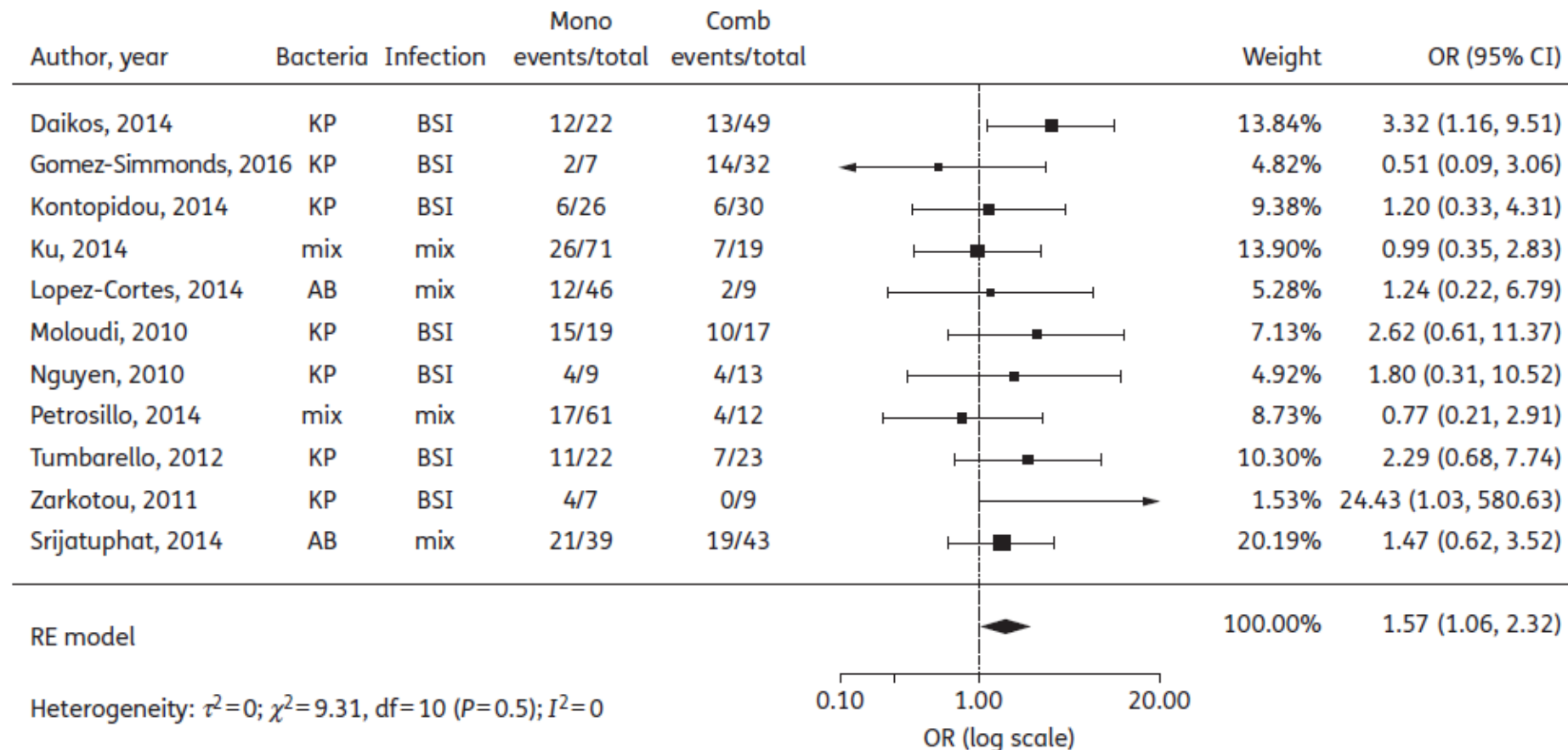
Monothérapie *versus* association avec carbapénèmes : Mortalité globale



Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis

Oren Zusman^{1*}, Sergey Altunin^{2,3†}, Fidi Koppel², Yael Dishon Benattar^{2,4}, Habip Gedik⁵ and Mical Paul^{2,3}

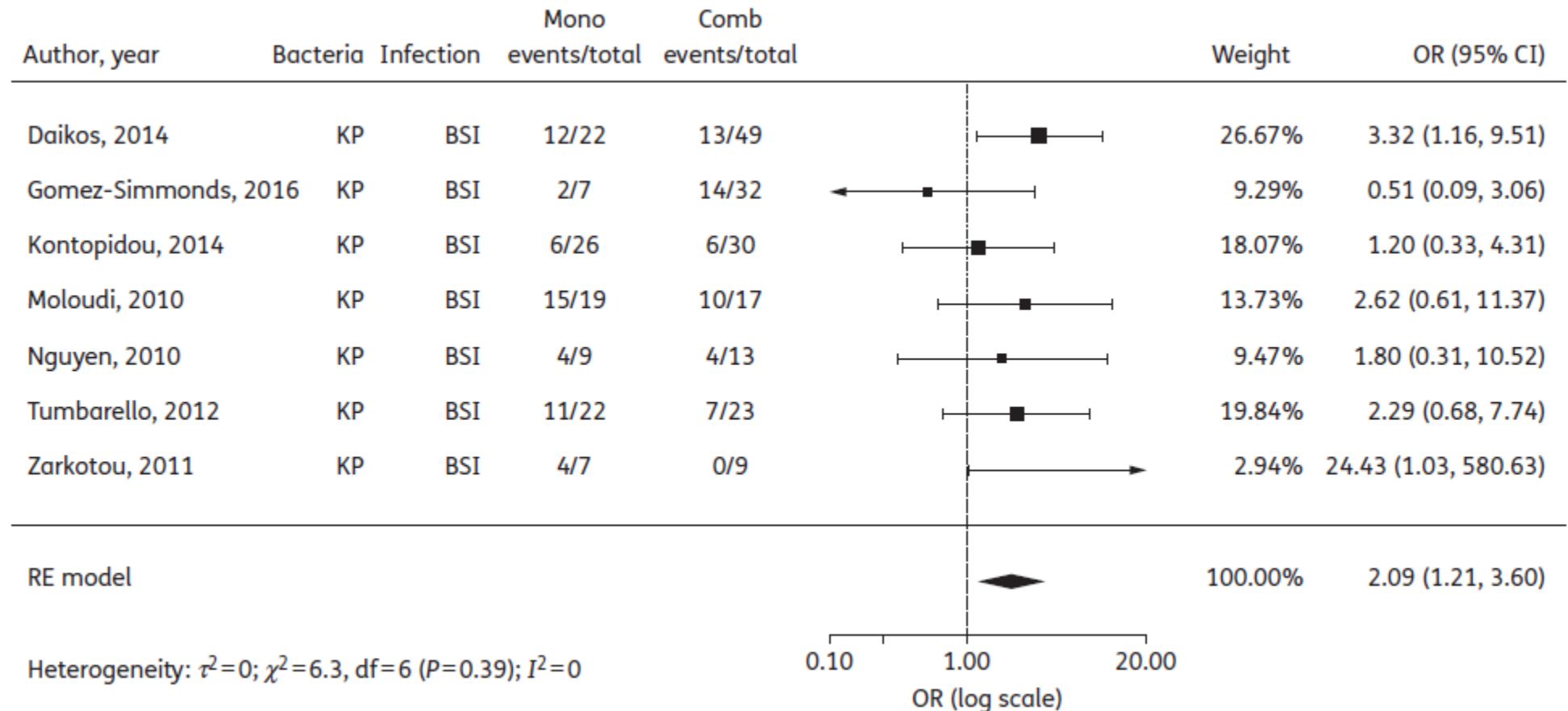
Monothérapie *versus* association avec tigécycline, AG ou fosfomycine : Mortalité globale



Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis

Oren Zusman^{1*}, Sergey Altunin^{2,3†}, Fidi Koppel², Yael Dishon Benattar^{2,4}, Habip Gedik⁵ and Mical Paul^{2,3}

Monothérapie *versus* association avec tigécycline ou AG dans BSI à KP : Mortalité globale



Précisions

- Posologies (EMA) :
 - Dose de charge 9 MU
 - Dose quotidienne 9 MU/j en 2-3 prises
- Sensibilité :
 - Méthode recommandée (EUCAST) : CMI en milieu liquide avec seuil ≤ 2 mg/L (CLSI : pas de seuil)

Émergence en France d'une nouvelle résistance plasmidique à la colistine (gène *mcr-1*) chez les entérobactéries

Bilan épidémiologique au 10/05/2017

C. Humans



	BLSE	NDM*	OXA-48*	KPC-28**	S-C3G
<i>Escherichia coli</i>	6 souches	2 souches	1 souche	1 souche	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 souches	-	-	-	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	-	-	-	3 souches
Espèce inconnue	1 souche	-	-	-	-

Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

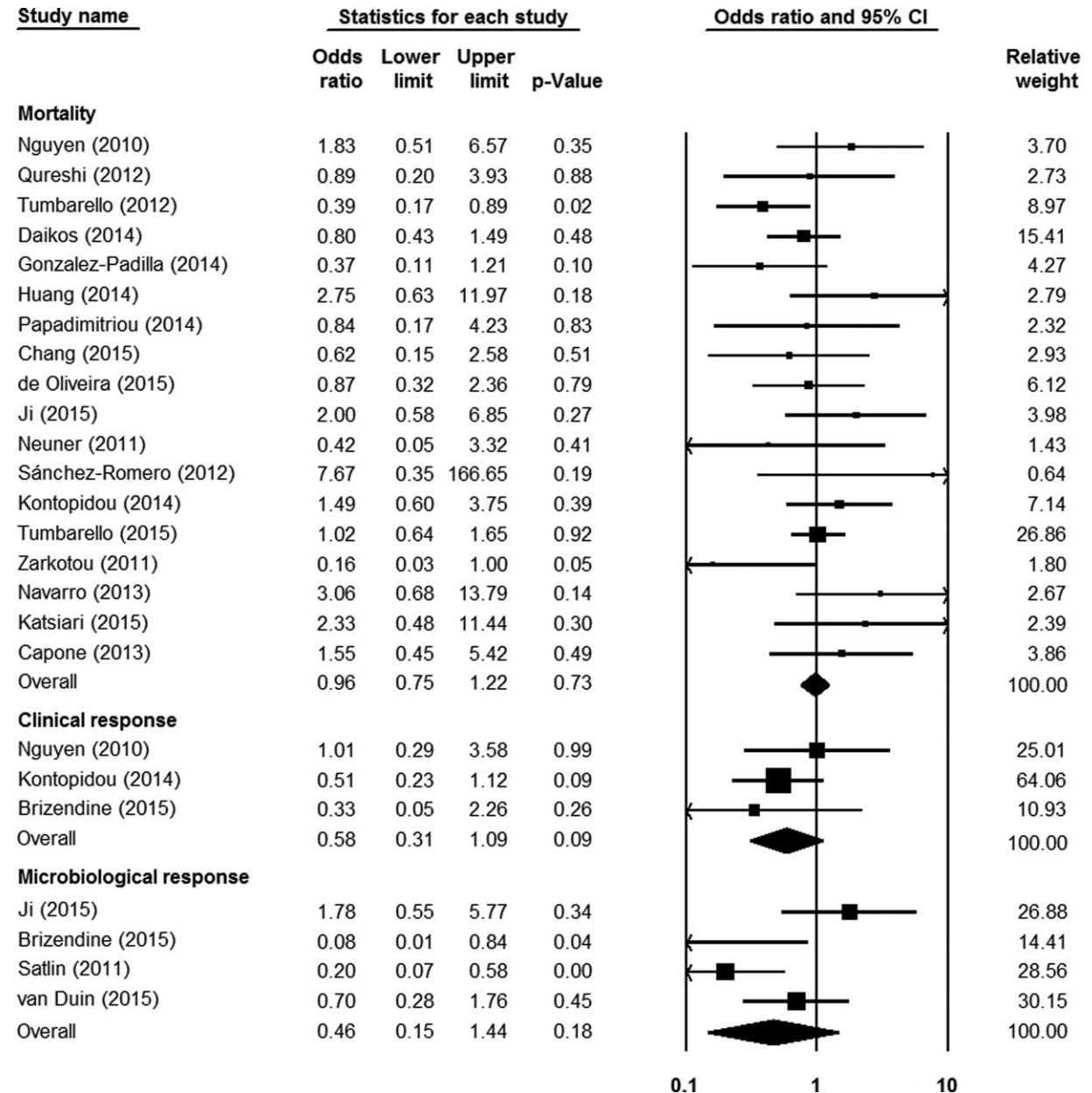
A Systematic Review and Meta-Analysis

Wentao Ni, MD, Yuliang Han, MD, Jie Liu, MD, Chuanqi Wei, MD, Jin Zhao, MD, Junchang Cui, MD, Rui Wang, PhD, and Youning Liu, MD

Tigécycline aussi efficace que les autres traitements

Probable intérêt aux associations et à de fortes doses

Mais hétérogénéité



Aminoglycosides

- EPC fréquemment sensibles
- Sauf en cas de 16S rRNA méthyltransférases >> résistance à tous les AG
- Méthyltransférases particulièrement fréquentes chez les NDM, et en augmentation chez les KPC (Doi *et al* IDCNA 2016 ; Mezzatesta *et al* JAC 2013)
- Utilisation en association ou en monothérapie pour les infections à EPC
- Pas de RCT
- A n'utiliser qu'en cas d'impasse ou de choc (toxicité +++)

Fosfomycine

- Très très très peu de données cliniques
- Emergence de R, y compris lors de l'utilisation en association pour les infections à KPC
- Difficile de le positionner compte tenu du manque d'information

Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria

Konstantinos Pontikis^{a,*}, Ilias Karaikos^b, Styliani Bastani^c, George Dimopoulos^d, Michalis Kalogirou^e, Maria Katsiari^f, Angelos Oikonomou^g, Garyphallia Poulakou^g, Emmanuel Roilides^h, Helen Giamarellou^b

- Etude multicentrique, 48 patients en réanimation
- VAP et BSI +++, Bactéries XDR
- Traités par fosfomycine (sensibles), dose médiane 24 g/j
- ATB associés : colistine et tigécycline +++)
- Mortalité à J28 37.5%,
- Apparition de R dans 3 cas

	Clinical outcome at Day 14				Microbiological outcome at Day 14			All-cause mortality	
	Successful	Failure	Indeterminate	Superinfection	Eradication	Persistence	Indeterminate	Day 14	Day 28
By sepsis classification ^b									
Sepsis (n = 16)	9(56.3)	5(31.3)	1(6.3)	1(6.3)	13(81.3)	3(18.8)	0	0	3(18.8)
Severe sepsis (n = 10)	6(60.0)	2(20.0)	1(10.0)	1(10.0)	5(50.0)	1(10.0)	4(40.0)	4(40.0)	4(40.0)
Septic shock (n = 20)	10(50.0)	8(40.0)	1(5.0)	1(5.0)	8(40.0)	9(45.0)	3(15.0)	6(30.0)	10(50.0)
By fosfomycin administration timing ^c									
Early administration (n = 22)	14 (63.6) *	5(22.7)	1(4.5)	2(9.1)	11(50.0)	7(31.8)	4(18.2)	4(18.2)	8(36.4)
Late administration (n = 26)	12(46.2)	11(42.3)	2(7.7)	1(3.8)	16(61.5)	6(23.1)	4(15.4)	7(26.9)	10(38.5)
By resistance profile of the pathogen									
XDR (n = 32)	16(50.0)	12(37.5)	2(6.3)	2(6.3)	17(53.1)	10(31.3)	5(15.6)	9(28.1)	11(34.4)
PDR (n = 16) ^d	10(62.5)	4(25.0)	1(6.3)	1(6.3)	10(62.5)	3(18.8)	3(18.8)	2(12.5)	7(43.8)
By bacterial species among monomicrobial infections									
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 23)	13(56.5)	8(34.8)	0	2(8.7)	15(65.2)	4(17.4)	4(17.4)	6(26.1)	10(43.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 6)	5(83.3)	1(16.7)	0	0	4(66.7)	2(33.3)	0	2(33.3)	3(50.0)

Témocilline et KPC

- Témocilline active sur faible proportion de E-KPC (seuil BSAC ≤ 8 mg/L et ≤ 32 mg/L en cas d'IU),
- Et en cas de R aux carbapénèmes due à l'association imperméabilité + BLSE ou AmpC
- Pas d'efficacité sur OXA-48 (marquer de l'enzyme)
- 1 étude expérimentale avec résultats encourageants (modèle murin de péritonite à *E. coli* KPC avec CMI ≤ 16 mg/L) (Alexandre *et al.* JAC 2016)
- **Pas de données cliniques !!!**

Aztreonam et MBL

- Aztreonam pas hydrolysé par les MBLs
- *In vitro* : activité bactéricide lente contre Kl pn sécrétrice de VIM-1
- Modèles animaux : efficacité sur les souches NDM et VIM
- Problème : fréquente co-résistance des MBL avec BLSE >>
rendant Aztreonam inefficace
- Très peu de données cliniques

C₃G et Oxa₄₈

- Peu d'activité hydrolytique vis à vis des céphalosporines (Pas de R aux céphalosporines),
- Souvent associée à BLSE
- Attention, certaines Oxa₄₈ ont des CMI basses aux carbapénèmes (si non associées aux BLSE)
- Ceftazidime actif dans modèles expérimentaux vis à vis d'Oxa₄₈ si absence de BLSE et AmpC
- Pas de données cliniques

Ceftazidime-Avibactam

Revue des séries et cas cliniques des infections à EPC traités par Ceftazidime-avibactam

no. of sites; inclusion Reference criteria	<i>n</i>	Types of infections and pathogens	Mortality definition (no. of deaths/no. of patients treated [%] [CAZ-AVI vs other regimens])	Clinical cure (no. of patients with cure/no. of patients treated [%] [CAZ-AVI vs other regimens])
Retrospective cohort, hematological,	31	4 sites; BSI due to CRE, 85% <i>K. pneumoniae</i> ; 60% OXA-48 producers and 40% KPC producers; sources: 14 (45.1%) primary, 6 (19.3%) HAP	Day 30; 2/8 (25) vs 12/23 (52.2); <i>P</i> = 0.24	Day 14; 6/8 (75) vs 8/23 (34.8); <i>P</i> = 0.03
Retrospective cohort, 1 site; BSI due to CR <i>K. pneumoniae</i> , ≤3 days of therapy	109	All <i>K. pneumoniae</i> ; 97% KPC; 50% in ICU; Source: 50 (45.8%) IAI, 28 (25.6%) primary BSI	30-day; 1/13 (7.6) vs 30/96 (31.2)	Day 30; 11/13 (85) vs 30/96 (40.6); <i>P</i> = 0.006; adjusted OR = 8.64 (95% CI = 1.61–43.39)
Retrospective, 1 site; CRE infections treated with CAZ-AVI	37	84% <i>K. pneumoniae</i> ; 78.3% KPC	30-day; 9/37 (24.3)	23/37 (62); for monotherapy, 58%; for combination therapy, 64%; 10 (27%) recurrences, with 3 isolates developing resistance
Retrospective, 1 site; CRE infections treated with CAZ-AVI	6	All <i>K. pneumoniae</i> , KPC; all susceptible to CAZ-AVI	In-hospital; 3/6 (50)	4/6 (66.6); 2 relapses, no development of resistance
Retrospective cohort, 15 sites; CRE infections treated with CAZ- AVI, salvage therapy	38	34 <i>K. pneumoniae</i> ; 23 KPC, 13 OXA-48; type of infection: 15 (39.4%) IAI, 7 (18.4%) HAP	In-hospital; overall, 15/38 (39.5); for IAI, 6/15 (40); for HAP, 5/7 (71.4)	28 (73.7); for monotherapy, 69.2%; for combination therapy, 76%; 2 relapses, no resistance detected
Retrospective cohort, 9 health care systems in USA; CRE infections treated with CAZ-AVI for ≤24 h	60	83% <i>K. pneumoniae</i> ; type of infection: 38% BSI, 28% UTI, 27% HAP	In-hospital; overall, 19/60 (32); for monotherapy, 30%; for combination therapy, 33%; for BSI, 39%; for UTI, 12%; for pneumonia, 56%	39/60 (65); for monotherapy, 67%; for combination therapy, 63%
Prospective cohort, 18 hospitals in USA; CRE infections	137	97% <i>K. pneumoniae</i> , 96% KPC-producers; type of infection: 46% BSI, 22% HAP, 14% UTI	30-day, adjusted; 8% vs 32% (difference, 23%; 95% CI, 9–35%)	30-day adjusted probability of better outcome (using desirable outcome ranking), 64% (95% CI, 57– 71%) with ceftazidime-avibactam

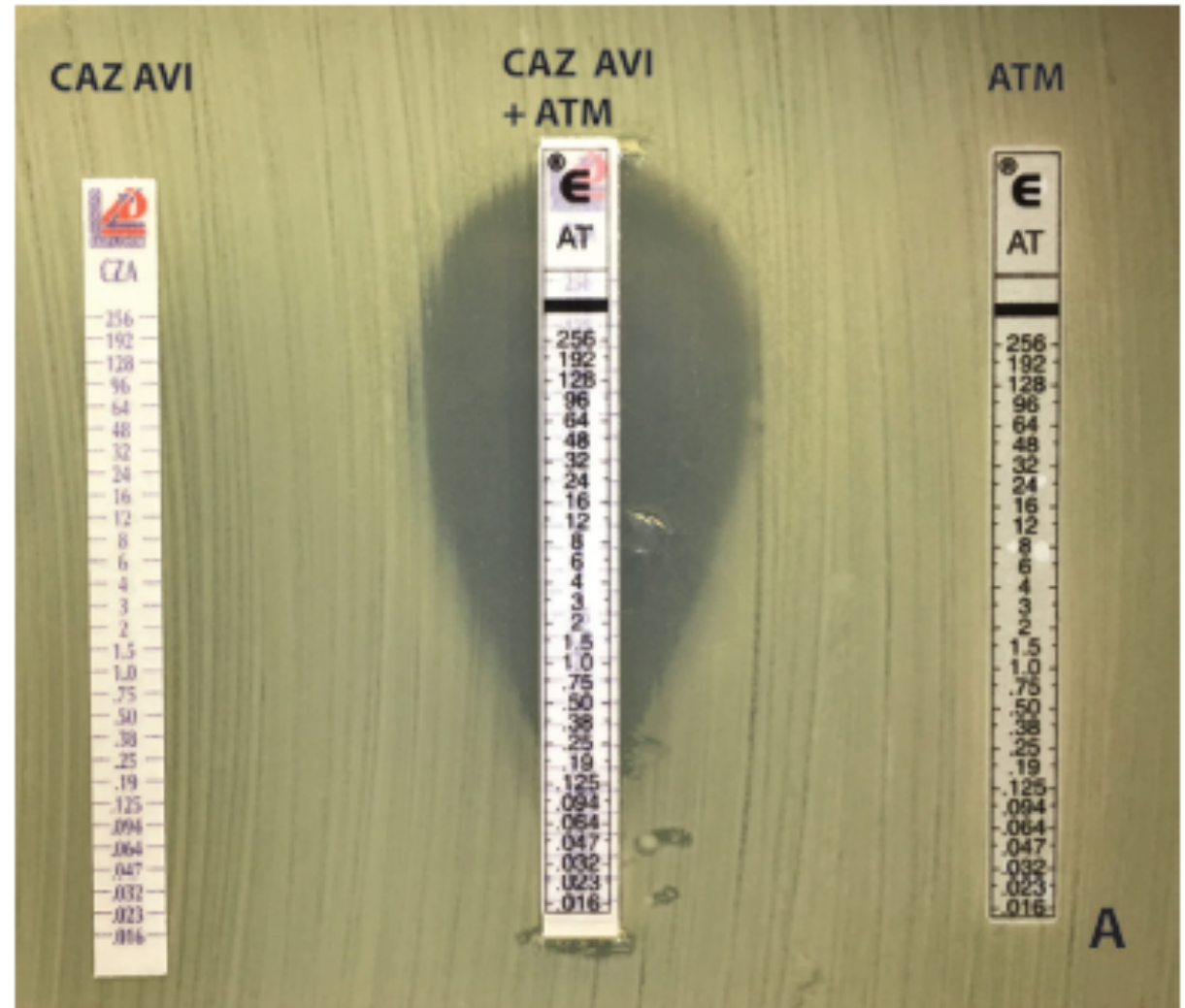
Ceftazidime-
avibactam actif
sur la plupart des
KPC et OXA-48
selon seuils
définis (≤8/4
mg/L)

Ceftazidime-Avibactam

- Absence d'activité *in vitro* vis à vis des MBL
- Intérêt de l'association avec Aztreonam sur les MBL (si pas de BLSE, AmpC, OXA-48, etc.)
- Données cliniques nécessaires
- Mais peut être la nouvelle pierre d'angle dans le traitement des infections sévères à KPC ou OXA-48

Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam, an Interesting Strategy To Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*

Benjamin Davido,^a Lesly Fellous,^b Christine Lawrence,^{c,d} Virginie Maxime,^e Martin Rottman,^{d,f} Aurélien Dinh^a



Avis « d'experts » (Aujourd'hui)

Niveau de risque, type d'ATB, et sensibilité aux ATB	ATBs
Haut risque, association ATB	
Sensible à β -lactamine (selon sensibilité)	Backbone : ceftazidime-avibactam (+++) ou méropénem-vaborbactam ; alternative : meropénem (si CMI < 8 mg/L), ceftazidime ou aztreonam <hr/> En combinaison avec : colistine, tigécycline, aminoglycoside, ou fosfomycine (si isolat intermédiaire à ATB backbone, choisir 2 ATBs) Aucune donnée sur besoin d'association d'Atb en cas d'utilisation de ceftazidime-avibactam ou méropénem-vaborbactam
Résistant à toutes les β -lactamines (y compris isolats avec CMI méropénem \geq 8 mg/L), sensible à 2 ATBs dont colistine	Backbone: colistine <hr/> En combinaison avec : tigécycline, aminoglycoside (haut risque de néphrotoxicité), ou fosfomycine
Résistant à toutes les β -lactamines et colistine, sensible à 2 ATBs	Backbone: tigécycline ou aminoglycoside <hr/> En combinaison avec : tigécycline, aminoglycoside, ou fosfomycine
Pan-résistant ou sensible à 1 seul ATB	Méropénem + ertapénem ou ceftazidime-avibactam + aztreonam <hr/> Associer tout ATB efficace ; tester association in vitro pour synergie
Risque faible, monothérapie	
Selon sensibilité	Ceftazidime-avibactam, méropénem-vaborbactam, méropénem, ceftazidime, aztreonam, colistine, tigécycline, aminoglycoside (si intermédiaire, choisir autre ATB ou association)

Meropénem-vaborbactam

- Vaborbactam : nouvel inhibiteur de β -lactamase
- Restore efficacité du méropénème vis à vis des KPC mais pas vis-à-vis des MBL (NDM ou VIM) et OXA 48
- Essai phase III : différentes infections à EPC
- Meilleure efficacité du meropénem-vaborbactam vs best available therapy (57.1% des 28 patients versus 26.7% des 15 patients; différence absolue, 30.5%; IC95% = 1.5-59.4%),
- Moins de néphrotoxicité

Plazomicine

- Nouvel aminoglycoside (non commercialisé)
- Actif sur la plupart des EPC (échappe aux enzymes de résistance)
- Inactif en cas de méthyltransférases
- Essai de phase 3 (HAP/VAP et BSI) par CPE : plazomicine (n=17) vs colistine + tigécycline ou meropénem (n=20)
- Mortalité 11.8% vs 40%, respectivement (différence, 28%; IC95 : 0.7-52.5)
- Moins de toxicité rénale avec plazomicine

Cefiderocol

- Une céphalosporine type sidérophore
- Active contre BGN MDR (EPC compris)
- Avec une posologie de 2g x3/j on obtient $\geq 50\%$ temps au dessus de la CMI pour des CMI allant jusqu'à 8 mg/L
- Si administrée sur 3h : efficace vis à vis des KPC et des KI pn NDM (modèle murin de pneumonie)
- Essai de phase III vs Imipenème dans les IUc : Non infériorité démontrée et possible supériorité

Relebactam

- Nouvel inhibiteur de β -lactamase
- Actif vis à vis de KPC et BLSE
- Moins actif vis à vis des OXA-48
- Inactif vis à vis des MBLs
- Etudes phase III en association avec Imipénème dans IIA et les IUc

Et bien sûr

- Associer
 - Prise en charge chirurgicale
 - Drainage
 - Contrôle de la source



En résumé

- Choix individuel
- Faire CMI pour toutes les molécules
- Carbapénèmes si CMI < 8mg/L
- Multithérapie sauf infection facile à traiter (rare)
- Privilégier carbapénème/CAZ AVI + colistine (fonction de la sensibilité)
 - Si KPC double carbapénème
 - Si metallo : Azactam+avibactam
 - Si Oxa-48 : Ceftazidime-avibactam
- Toujours à forte dose

MERCI BEAUCOUP !

