

BACTÉRIÉMIES À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

AURÉLIEN DINH

MALADIES INFECTIEUSES
HÔPITAL RAYMOND-POINCARÉ
APHP. PARIS SACLAY

CAS CLINIQUE

- Patient de 75 ans hospitalisé pour décompensation cardiaque sur surinfection bronchique en USIC
- Retour de voyage en Tunisie 10 jours auparavant
- ATCD :
 - BPCO post tabagique stade III
 - HTA traitée
 - Infarctus myocarde en 2013 stenté
 - Diabète type 2 insulino-traité
 - Greffe rénale il y a 10 ans sous cellcept
- Colonisé à *Pseudomonas aeruginosa* (bactériurie asymptomatique) sans résistance microbiologique acquise

FAUT-IL TRAITER UNE BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE ?

- Oui, bien sûr
- Non, bien sûr

FAUT-IL TRAITER UNE BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE ?

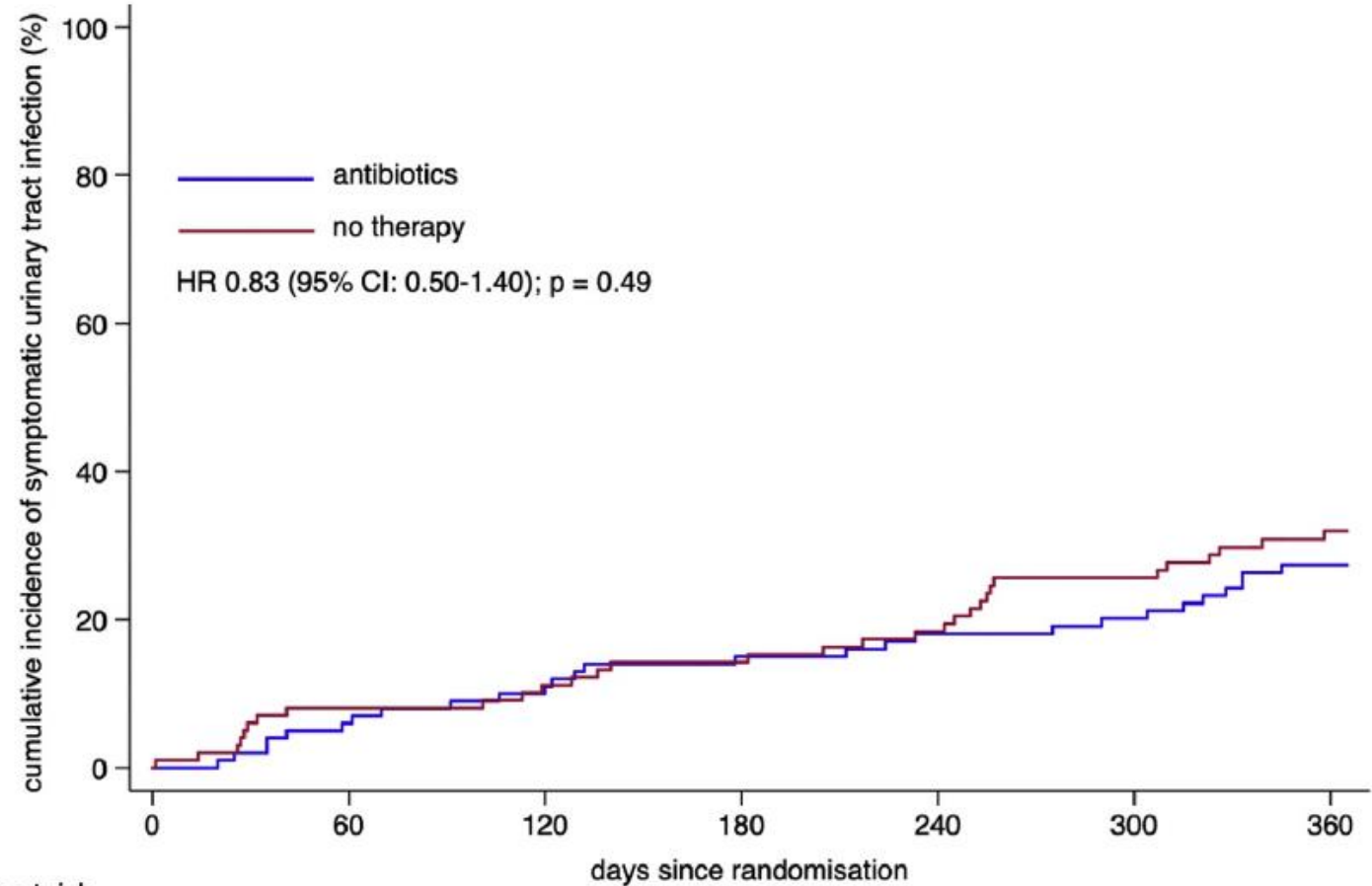
- Oui, bien sûr
- Non, bien sûr



Original article

Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial

Julien Coussement^{1,2,*}, Nassim Kamar³, Marie Matignon^{4,5,6,7}, Laurent Weekers⁸, Anne Scemla⁹, Magali Giral¹⁰, Judith Racapé¹¹, Éric Alamartine¹², Laurent Mesnard¹³, Mireille Kianda¹⁴, Lidia Ghisdal¹⁵, Concetta Catalano², Emine N. Broeders², Olivier Denis¹⁶, Karl M. Wissing¹⁷, Marc Hazzan¹⁸, Daniel Abramowicz¹⁹ on behalf of the Bacteriuria in Renal Transplantation (BiRT) study group†



Patients at risk

antibiotics	100	94	90	85	80	77	66
no therapy	99	91	86	83	79	72	60

EXAMEN CLINIQUE

- A J10 d'hospitalisation en USIC, apparition d'un syndrome fébrile
- Examen clinique :
 - Température à 39°C, TA 90/50 (120/80 après inflation hydrosodée), pouls 120/min, pas de marbrures, pas de troubles de conscience
 - Urines troubles (sonde urinaire à demeure)
 - Pas d'autres points d'appel
- Ionogramme :
 - Na⁺ 140 mM, K⁺ 4,5 mM, créatinine sérique : 200 μM (créatinine de base : 150 μM), CRP = 150 mg/L
- NFS :
 - Leucocytes 118 000/mm³ ; Hb 9,8 g/dL ; plaquettes 200 000/mm³
- ECBU positif au direct (BGN)

QUEL DÉLAI POUR DÉBUTER ANTIBIOTIQUE ?

- 1 heure
- 6 heures
- 12 heures
- 24 heures
- 48 heures

QUEL DÉLAI POUR DÉBUTER ANTIBIOTIQUE ?

- 1 heure
- 6 heures
- 12 heures
- 24 heures
- 48 heures

MODALITÉS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

- Il est fortement recommandé de mettre en route une antibiothérapie probabiliste **dans l'heure** qui suit le diagnostic de **sepsis grave** (A-I).
- Il est fortement recommandé de mettre en route une antibiothérapie probabiliste **dans les 12 heures** qui suivent le diagnostic d'infection parenchymateuse (pyélonéphrite, prostatite, orchi-épididymite) (A-III).
- Dans les autres situations, en l'absence de comorbidité favorisant les infections graves ou de situation à risque, il est fortement recommandé de **différer** l'antibiothérapie afin de l'adapter aux résultats de l'ECBU (A-III).
- Il est fortement recommandé de réserver l'usage des aminosides en association aux cas où existent des signes initiaux de gravité ou en cas de risque de BMR (A-III).
- Il est fortement recommandé de ne pas prescrire les aminosides plus de 72 heures lorsqu'ils sont prescrits en association (A-II).

QUELLE BÉTA-LACTAMINE EN PROBABILISTE ?

- C3G
- Pipéracilline tazobactam
- Ceftazidime
- Carbapénème
- Colisitine

QUELLE BÉTA-LACTAMINE EN PROBABILISTE ?

- C3G
- Pipéracilline tazobactam
- Ceftazidime
- Carbapénème
- Colisistine

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE

- Cystite postopératoire (par ordre de préférence)
 - Si le traitement ne peut être différé : fosfomycine – trométamol (une dose en attendant l'antibiogramme), nitrofurantoïne, fluoroquinolone
- Pyélonéphrite (par ordre de préférence)
 - **pipéracilline + tazobactam** (intérêt du spectre sur *P. aeruginosa* et entérocoque), ceftriaxone, cefotaxime. Si allergie aux bêta-lactamines : aminosides
 - Si l'examen direct de l'ECBU met en évidence des CGP : amoxicilline – acide clavulanique (ajouter un aminoside si risque de SARM). Si allergie aux bêta-lactamines : glycopeptide.
 - EBLSE (facteurs de risque notamment colonisation connue, voyageur en contact avec le milieu de soin, antibiothérapie large spectre récente) : ajout de l'amikacine.
- Prostatite (par ordre de préférence)
 - Ceftriaxone, cefotaxime, pipéracilline + tazobactam. Si allergie aux bêta-lactamines : cotrimoxazole ou fluoroquinolone. Si facteurs de risque d'EBLSE: ajout de l'amikacine.
- En cas de sepsis grave ajouter l'amikacine.

Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections

Shelley S. Magill, M.D., Ph.D., Jonathan R. Edwards, M.Stat., Wendy Bamberg, M.D., Zintars G. Beldavs, M.S., Ghinwa Dumyati, M.D., Marion A. Kainer, M.B., B.S., M.P.H., Ruth Lynfield, M.D., Meghan Maloney, M.P.H., Laura McAllister-Hollod, M.P.H., Joelle Nadle, M.P.H., Susan M. Ray, M.D., Deborah L. Thompson, M.D., M.S.P.H., Lucy E. Wilson, M.D., and Scott K. Fridkin, M.D., for the Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team*

Table 3. Reported Causative Pathogens, According to Type of Infection.*

Pathogen	All Health Care–Associated Infections (N = 504)†		Pneumonia (N = 110)	Surgical-Site Infections (N = 110)	GI Infections (N = 86)	UTIs (N = 65)	Bloodstream Infections (N = 50)
	no. (%)	rank					
<i>Clostridium difficile</i>	61 (12.1)	1	0	0	61 (70.9)	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (10.7)	2	18 (16.4)	17 (15.5)	1 (1.2)	2 (3.1)	7 (14.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> or <i>K. oxytoca</i>	50 (9.9)	3	13 (11.8)	15 (13.6)	1 (1.2)	15 (23.1)	4 (8.0)
<i>Escherichia coli</i>	47 (9.3)	4	3 (2.7)	14 (12.7)	1 (1.2)	18 (27.7)	5 (10.0)
Enterococcus species‡	44 (8.7)	5	2 (1.8)	16 (14.5)	5 (5.8)	11 (16.9)	6 (12.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36 (7.1)	6	14 (12.7)	7 (6.4)	1 (1.2)	7 (10.8)	2 (4.0)
<i>Candida</i> species§	32 (6.3)	7	4 (3.6)	3 (2.7)	3 (3.5)	3 (4.6)	11 (22.0)
<i>Streptococcus</i> species¶	25 (5.0)	8	7 (6.4)	8 (7.3)	2 (2.3)	2 (3.1)	2 (4.0)
Coagulase-negative staphylococcus species	24 (4.8)	9	0	7 (6.4)	0	1 (1.5)	9 (18.0)

Major article

Shifting trends in the incidence of *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in hospitalized adults in the United States from 1996-2010

Brian J. Werth PharmD^{a,*}, Joseph J. Carreno PharmD^b, Kelly R. Reveles PharmD, PhD^{c,d}

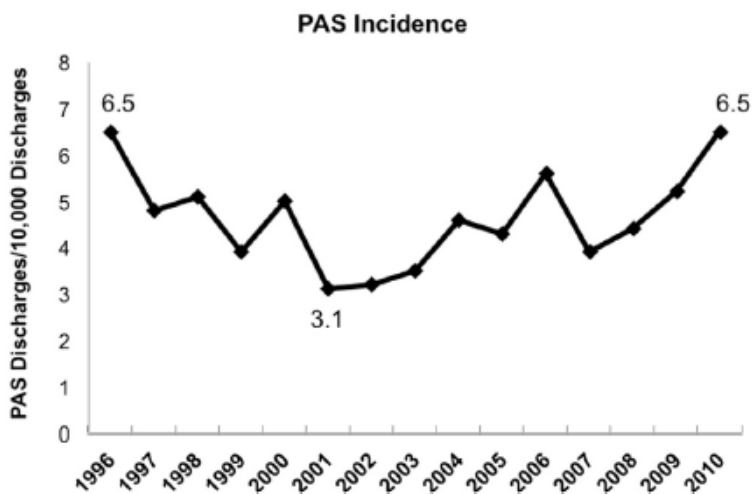


Fig 1. Incidence of PAS per 10,000 patient discharges from 1996-2010. PAS, *Pseudomonas aeruginosa* septicemia.

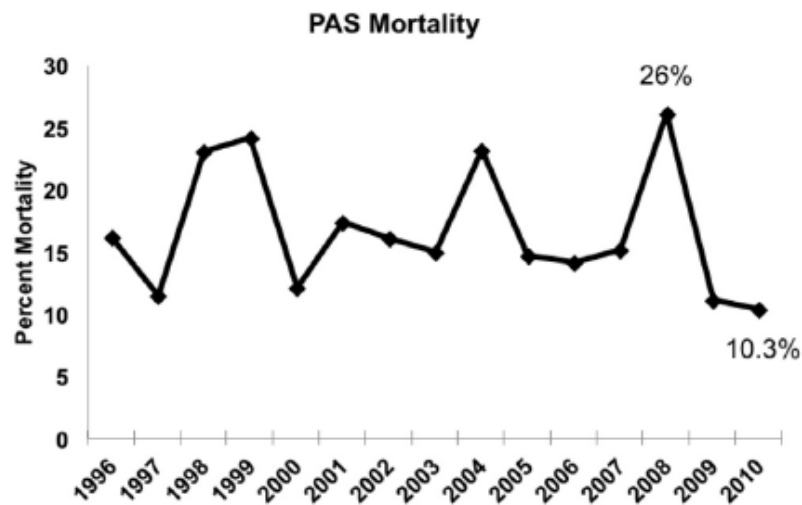


Fig 2. Percent in-hospital mortality among hospitalized adults with a diagnosis of PAS from 1996-2010. PAS, *Pseudomonas aeruginosa* septicemia.

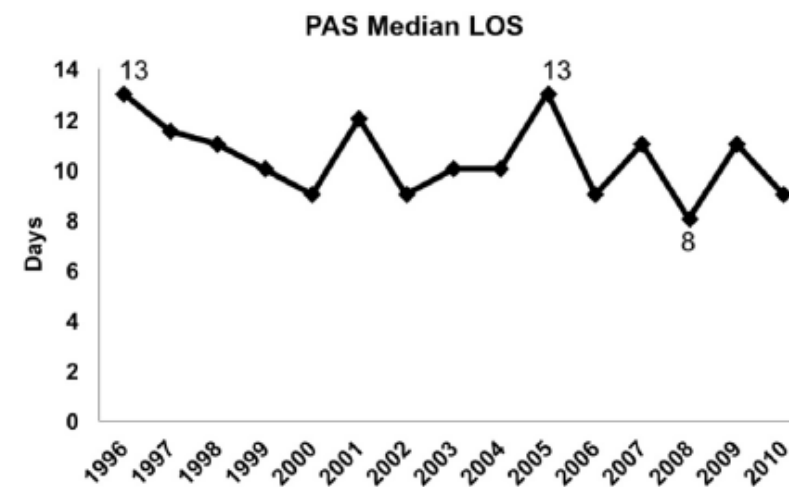


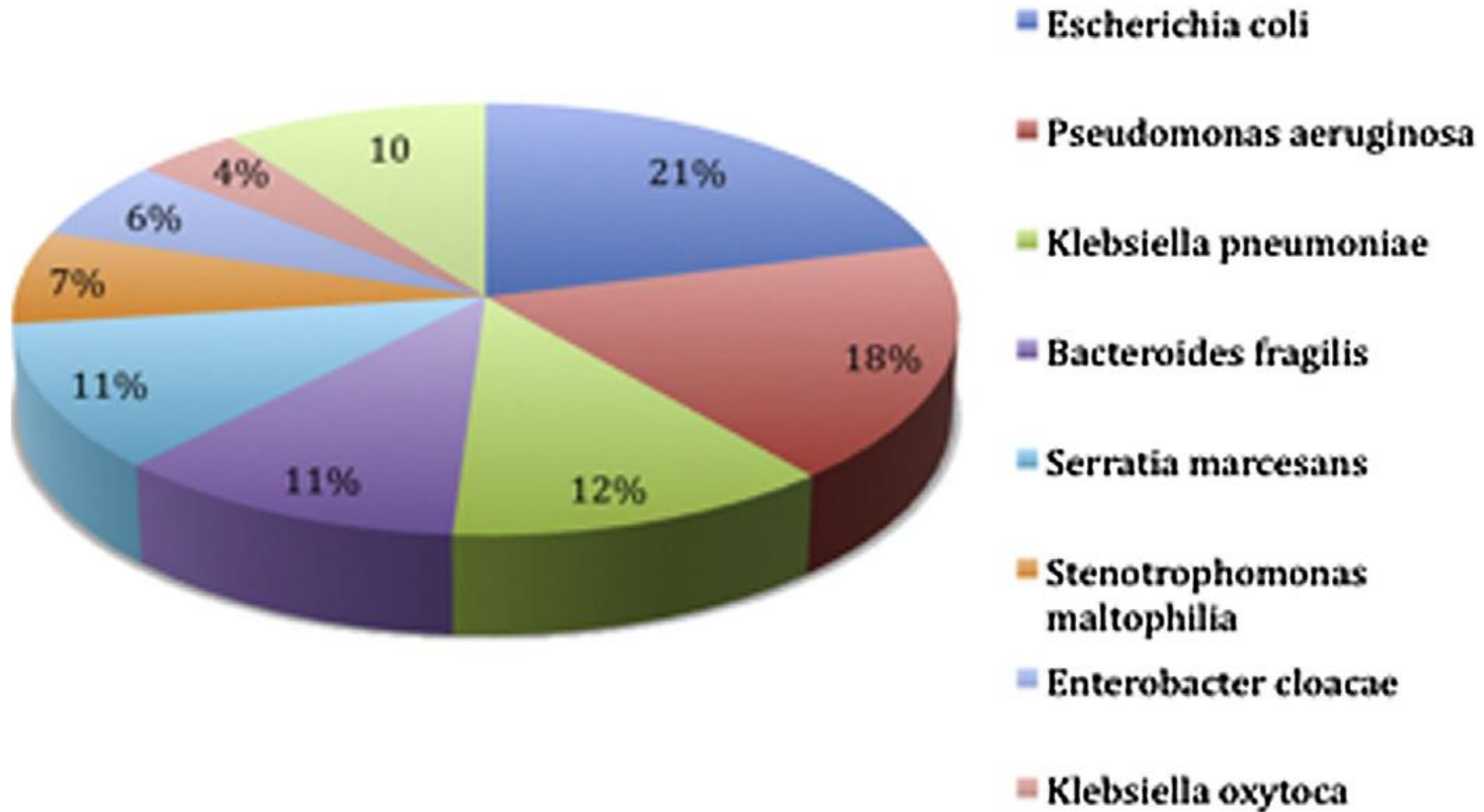
Fig 3. Median LOS in hospitalized adults with a diagnosis of PAS from 1996-2010. LOS, length of stay; PAS, *Pseudomonas aeruginosa* septicemia.

ENQUÊTE NATIONALE DE PRÉVALENCE 2017

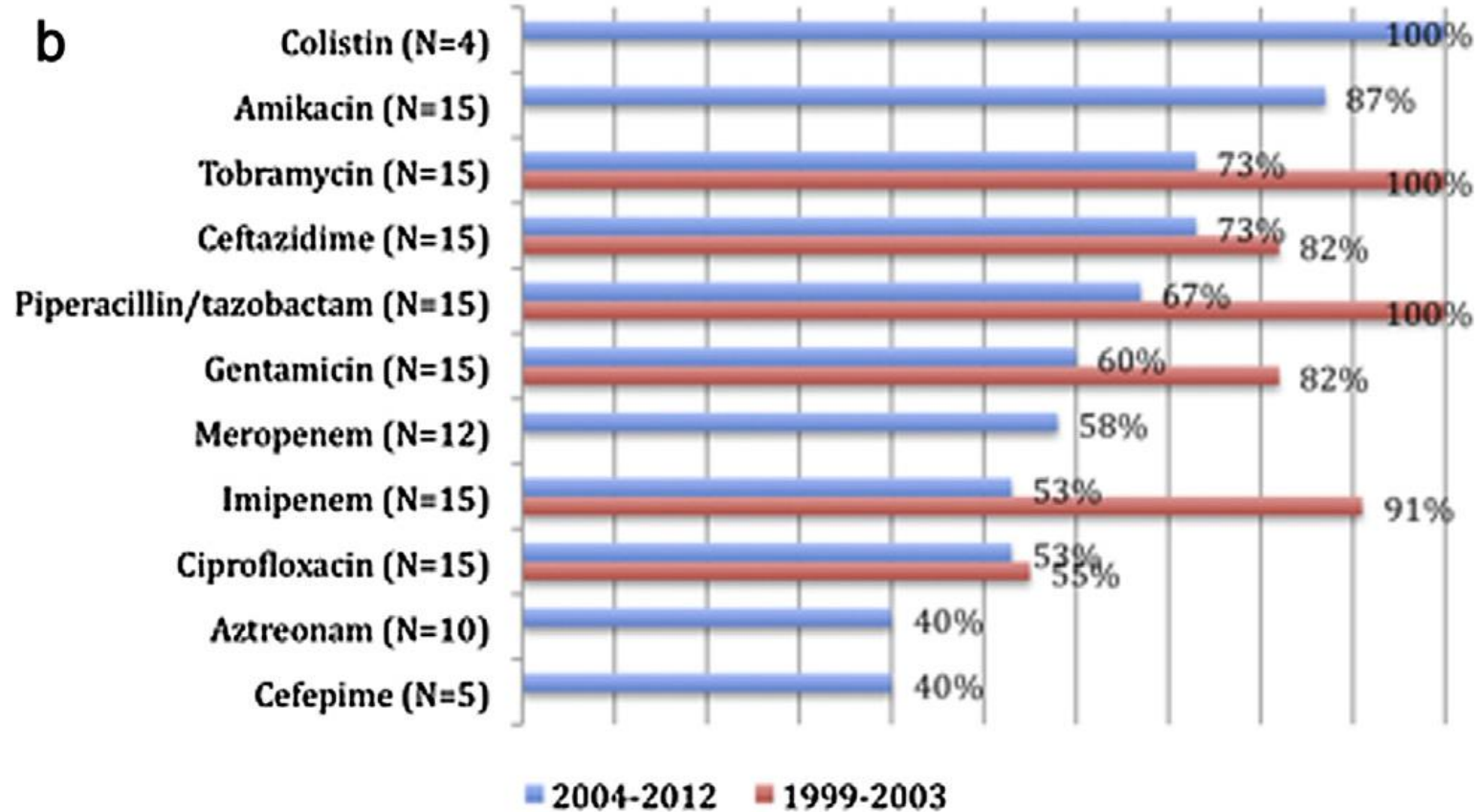
P. aeruginosa

<u>Site infectieux</u>	n	%	IC95%
Inf. urinaire	57	24,55	[19,08-30,99]
Pneumonie	75	23,29	[18,23-29,24]
Inf. du site opératoire	50	17,05	[12,22-23,28]
Bactériémie	39	11,15	[7,16-16,96]
Inf. peau et tissus mous	14	6,73	[4,11-10,82]
Autres	50	17,23	[13,24-22,12]
TOTAL	285	100	-

BACTÉRIÉMIES NOSOCOMIALES



BACTÉRIÉMIES NOSOCOMIALES



BACTÉRIÉMIES NOSOCOMIALES

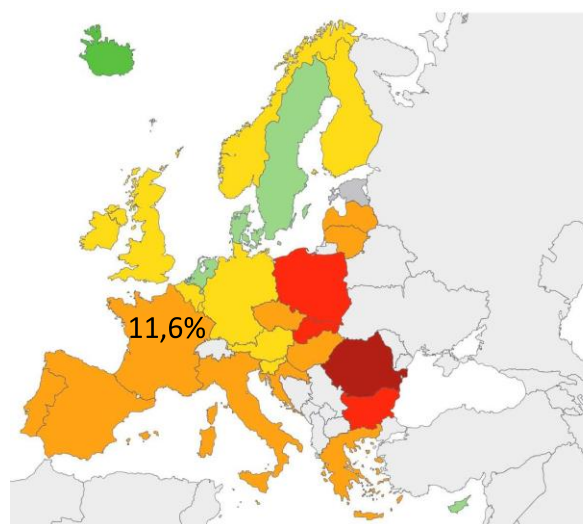
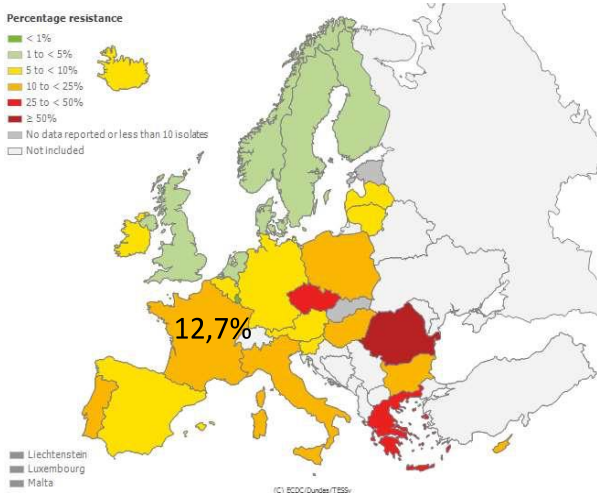
Multivariable regression analysis of 30-day mortality (78 bacteremic events)

Variable	30-day mortality	
	aHR (95% CI)	p-Value
APACHE II score	1.00 (0.96–1.05)	0.9
Adequate empiric therapy	0.38 (0.16–0.89)	0.03 ^a
Immune suppression	3.44 (1.43–8.27)	0.006 ^a
Coronary artery disease	4.48 (1.70–11.85)	0.003 ^a
Pseudomonal bacteremia	1.18 (0.48–2.90)	0.7

Résistance à la ceftazidime chez *P. aeruginosa*

2010

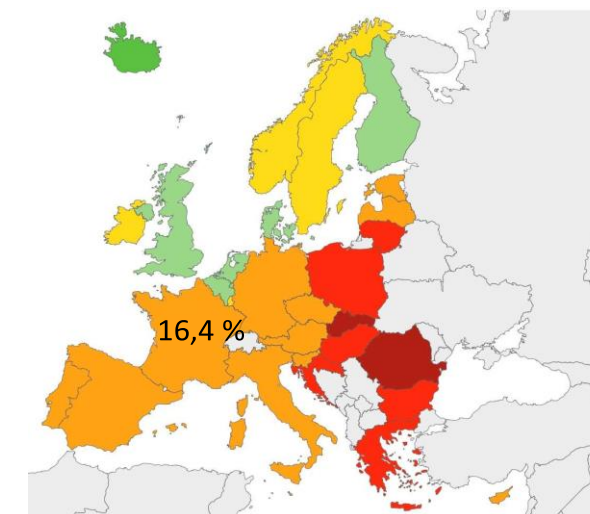
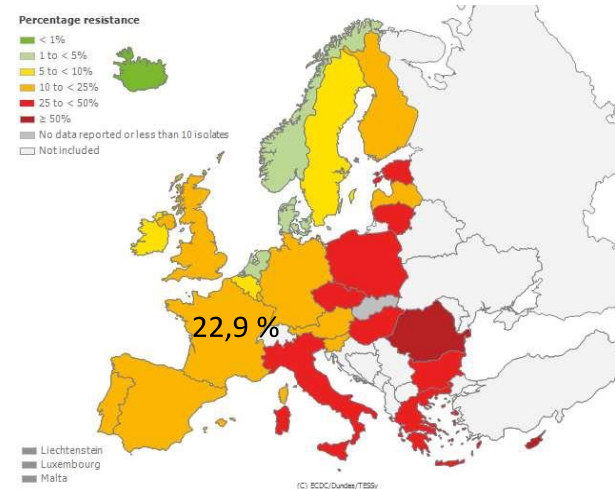
2015



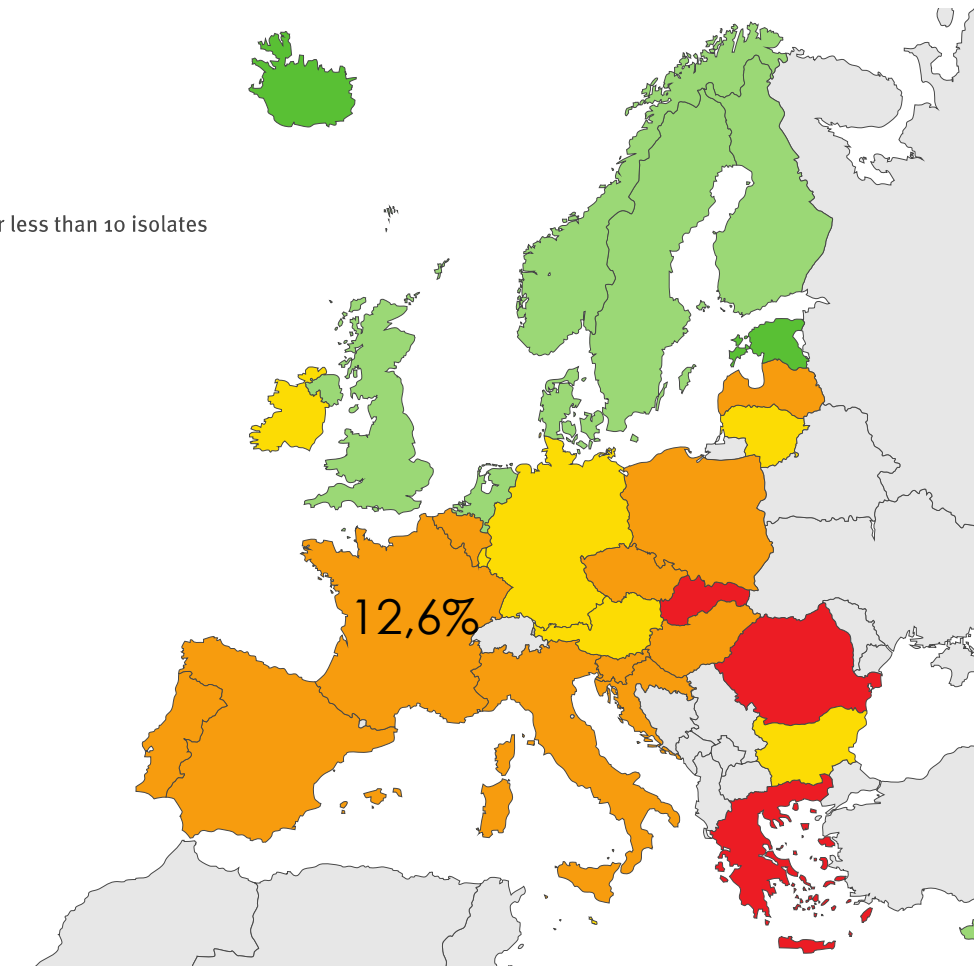
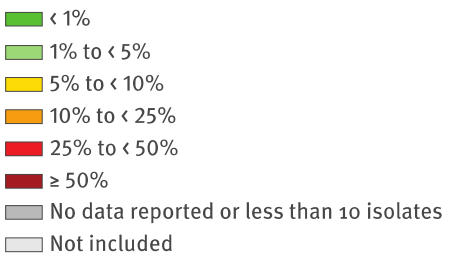
Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*

2010

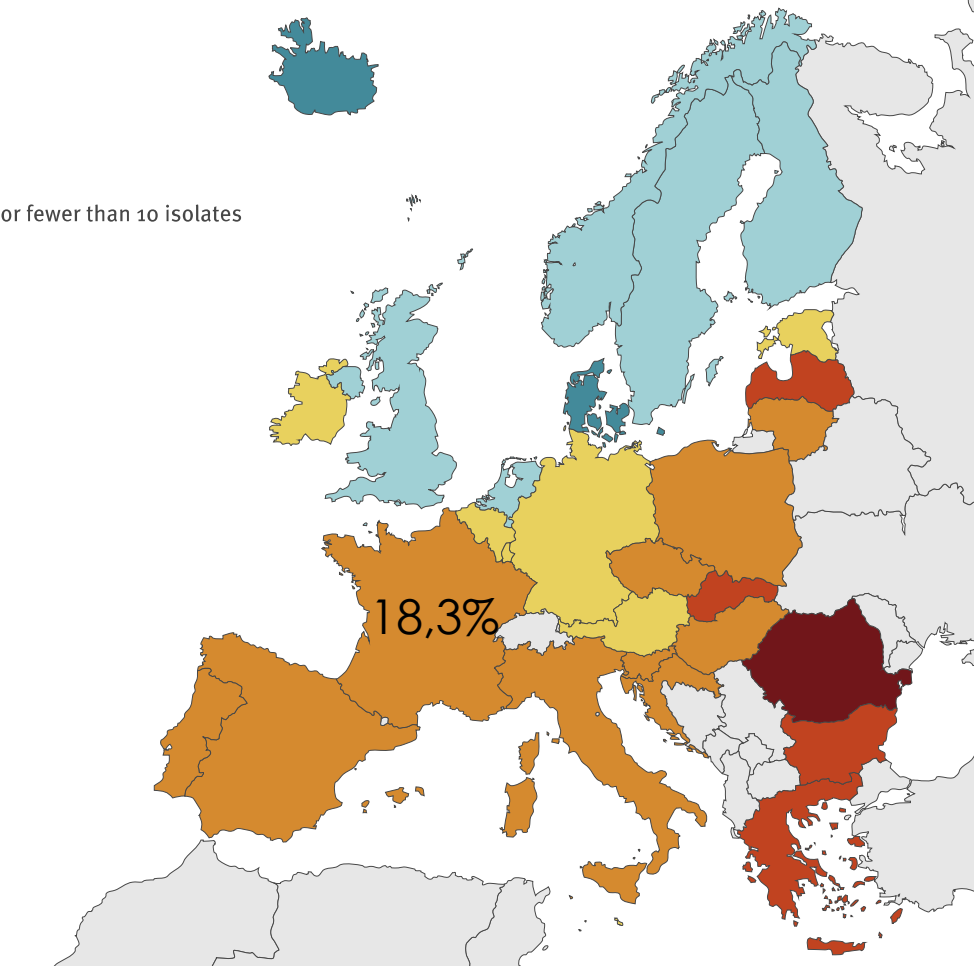
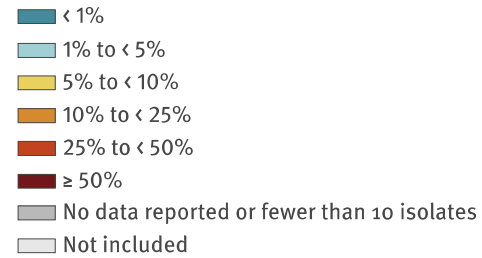
2015



Multi-résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*



2013



2017

Non-visible countries
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

Non-visible countries
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

SUITE

- Hémostoculture direct : aspect de "*Pseudomonas aeruginosa*"
- Vous n'avez pas (encore) l'antibiogramme

VOUS DÉBUTEZ UNE ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE, VOUS PRESCRIVEZ :

- Une monothérapie ?
- Une bithérapie ?

VOUS DÉBUTEZ UNE ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE, VOUS PRESCRIVEZ :

- Une monothérapie
- Une bithérapie

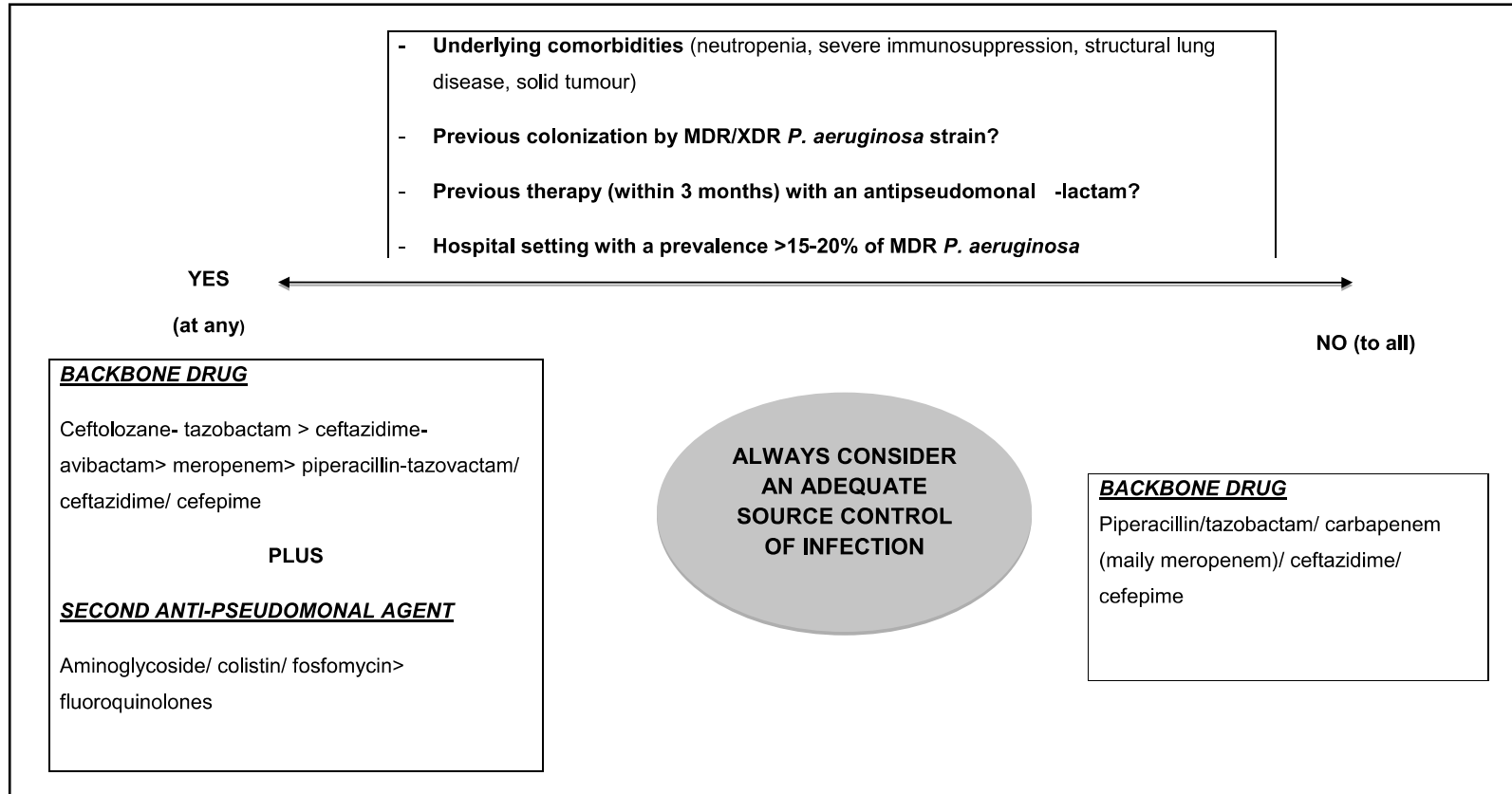
C'EST
COMPLIQUÉ





Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections

Matteo Bassetti^a, Antonio Vena^a, Alessandro Russo^a
 Antony Croxatto^b, Thierry Calandra^c, and Benoit Guery^c



Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalà,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

4. We suggest prescribing 2 antipseudomonal antibiotics from different classes for the empiric treatment of suspected VAP only in patients with any of the following: a risk factor for antimicrobial resistance (Table 2), patients in units where >10% of gram-negative isolates are resistant to an agent being considered for monotherapy, and patients in an ICU where local antimicrobial susceptibility rates are not available (*weak recommendation, low-quality evidence*).

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy

Youn Jeong Kim¹, Yoon Hee Jun¹, Yang Ree Kim¹, Kang Gyun Park², Yeon Joon Park², Ji Young Kang^{3*} and Sang Il Kim¹

			Survivor (n = 182)	Non survivor (n = 52)	P value	
All patients (n = 234)	Empirical	Combination	31 (17.0%)	7 (13.5%)	0.74	
		Monotherapy	78 (42.9%)	25 (48.1%)		
		Inappropriate	31 (17.0%)	7 (13.5%)		
	Targeted	Combination	36 (19.8%)	6 (11.5%)		0.31
		Monotherapy	109 (59.9%)	32 (61.5%)		
		Inappropriate	37 (20.3%)	14 (26.9%)		
Patients with neutropenia (n = 54)	Empirical	Combination	19 (52.7%)	4 (22.2%)	0.001	
		Monotherapy	16 (44.4%)	7 (38.8%)		
		Inadequate	1 (2.7%)	7 (38.8%)		
	Targeted	Combination	21 (58.3%)	10 (55.5%)		0.01
		Monotherapy	14 (38.8%)	3 (16.7%)		
		Inadequate	1 (2.7%)	5 (27.7%)		

« Y A PAS QUE LES CARBAPÉNÉMASES DANS LA VIE ! »

Identification refaite : NON CMI : Céfiderocol
 Amikacine = 16 mg/L

Type de carbapénémase

Bêta-lactamase type KPC Négative

Type de carbapénémase

Bêta-lactamase type KPC Négative
 Bêta-lactamase type OXA gpe OXA-48 Négative
 Bêta-lactamase type VIM Négative
 Bêta-lactamase type NDM Négative
 Bêta-lactamase type IMP Négatif(ve)
 NG Biotech CARBA5

RESISTANCE A LA COLISTINE

CMI Colistine 0.5 mg/L

Amoxicilline (20µg)	R
Amoxicilline/acide clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac. clavulanique	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline/tazobactam	R
Témocilline	R
Céfuroxime	R
Céfoxitine	R
Céfotaxime	R
Ceftolozane/Tazobactam	R (CMI:48 mg/L)
Ceftazidime/Avibactam	R (CMI:12 mg/L)
Aztréonam	R
Céftazidime	R
Céfépime	R
Imipénème	R (CMI:12 mg/L)
Méropénème	R
Ertapénème	R (CMI:> 32 mg/L)
Gentamicine	R
Nétilmicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	I
Tétracycline	R (CMI:> 256 mg/L)
Doxycycline	R (CMI:24 mg/L)
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Lévofloxacine	R
Colistine	S (CMI:0.5 mg/L)
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	R
Fosfomycine	R

Hyperproduction de céphalosporinase naturelle +
 BLSE + imperméabilité

QUELS ANTIBIOTIQUES DEMANDEZ VOUS À TESTER ?

- Imipénème relebactam
- Meropénème vaborbactam
- Cefiderocol
- Plazomicine

QUELS ANTIBIOTIQUES DEMANDEZ VOUS À TESTER ?

- Imipénème relebactam
- Meropénème vaborbactam
- Cefiderocol
- Plazomicine

Drug	Current clinical indications	Usual clinical dosage for serious infections	Other comment
<i>Cephalosporins</i>			
Cefiderocol	Complicated UTI	2 g intravenous every 8 hours	-
<i>Cephalosporin + β-lactamase inhibitor</i>			
Ceftolozane-tazobactam	Complicated UTI and IAI	Loading dose 1.5 g or 3 g intravenous in 1 hour, followed by 1.5 g or 3 g intravenous every 8 hours	Extended infusion (over 3 h) 1.5 g or 3 g every 8 hours is recommended
Ceftazidime-avibactam	Complicated UTI and IAI, HAP and VAP and Gram-negative infections when other treatments might not work	Loading dose 2.5 g intravenous in 1 hour, followed by 2.5 g intravenous every 8 hours	Extended infusion (over 3 h) 2.5 g every 8 hours is recommended
<i>Carbapenem + β-lactamase inhibitor</i>			
Meropenem-vaborbactam	Complicated UTI	2 g/2 g intravenous every 8 hours	Not active against MDR strains
Imipenem-relebactam	Not yet approved by any regulatory authority	500 mg/250 mg intravenous every 6 hours	Not active against MDR strains
<i>Aminoglycoside</i>			
Plazomicin	Not yet approved by any regulatory authority	15 mg/kg every 24 hours	-



Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections

Juan P. Horcajada,^{a,c} Milagro Montero,^{a,c} Antonio Oliver,^d Luisa Sorlí,^{b,c} Sònia Luque,^e Silvia Gómez-Zorrilla,^{b,c}
Natividad Benito,^f Santiago Grau^e

Options thérapeutiques pour les profils de résistance les plus fréquents de *P. aeruginosa* multirésistants

Profil de résistance	Mécanismes de résistance	Options thérapeutiques
Pip-Taz R, Ceftazidime R, Aztreonam R, Méropénème R, Ceftolozane-Ceftazidime-avibactam S, Amikacine S, Colistine S	Surproduction AmpC + déficience OprD	Colistine, Polymyxine B, Ceftolozane-tazobactam , Ceftazidime-avibactam , Amikacine
Pip-Taz R, Ceftazidime R, Aztreonam S, Méropénème R, Ceftolozane-Ceftazidime-avibactam R, Amikacine S, Colistine S	Production MBL	Colistine, Polymyxine B, Aztreonam, Amikacine
Pip-Taz R, Ceftazidime R, Aztreonam R, Méropénème R, Ceftolozane-Ceftazidime-avibactam S, Amikacine S, Colistine S	Carbapénémase Classe A (enzymes combinaison de certaines BLSE avec déficience OprD)	Colistine, Polymyxine B, Ceftazidime-avibactam

COMPLÉMENT

Identification refaite : NON CMI : Céfidérocol
Amikacine = 16 mg/L

Amoxicilline (20µg) R
Amoxicilline/acide clavulanique R
Ticarcilline R
Ticarcilline + ac. clavulanique R
Pipéracilline R

Identification refaite : NON CMI : Céfidérocol = 1 mg/L, Tygécycline = 1 mg/L,
Amikacine = 16 mg/L

Type de carbapénèmase

Bêta-lactamase type KPC Négative
Bêta-lactamase type OXA gpe OXA-48 Négative
Bêta-lactamase type VIM Négative
Bêta-lactamase type NDM Négative
Bêta-lactamase type IMP Négatif(ve)

NG Biotech CARBA5

RESISTANCE A LA COLISTINE

CMI Colistine 0.5 mg/L

Identification refaite : NON CMI : Céfidérocol = 1 mg/L, Tygécycline = 1 mg/L,
Amikacine = 16 mg/L

R
R
R
Imipénème R (CMI:12 mg/L)
Méropénème R
Ertapénème R (CMI:> 32 mg/L)
Gentamicine R
Nétilmicine R
Tobramycine R
Amikacine I
Tétracycline R (CMI:> 256 mg/L)
Doxycycline R (CMI:24 mg/L)
Acide nalidixique R
Ofloxacine R
Ciprofloxacine R
Lévofloxacine R
Colistine S (CMI:0.5 mg/L)
Triméthoprime + sulfaméthoxazole R
Fosfomycine R

Hyperproduction de céphalosporinase naturelle +
BLSE + imperméabilité



Brief Report

Susceptibility Testing Is Key for the Success of Cefiderocol Treatment: A Retrospective Cohort Study

Alexandre Bleibtreu ¹, Laurent Dortet ^{2,3}, Remy A. Bonnin ^{2,3}, Benjamin Wyplosz ⁴,
 Sophie-Caroline Sacleux ⁵, Liliana Mihaila ², Hervé Dupont ⁶, Helga Junot ⁷, Vincent Bunel ⁸,
 Nathalie Grall ^{9,10}, Keyvan Razazi ¹¹, Clara Duran ¹², Pierre Tattevin ¹³, Aurélien Dinh ^{12,*}
 and on behalf of the Cefiderocol French Study Group [†]

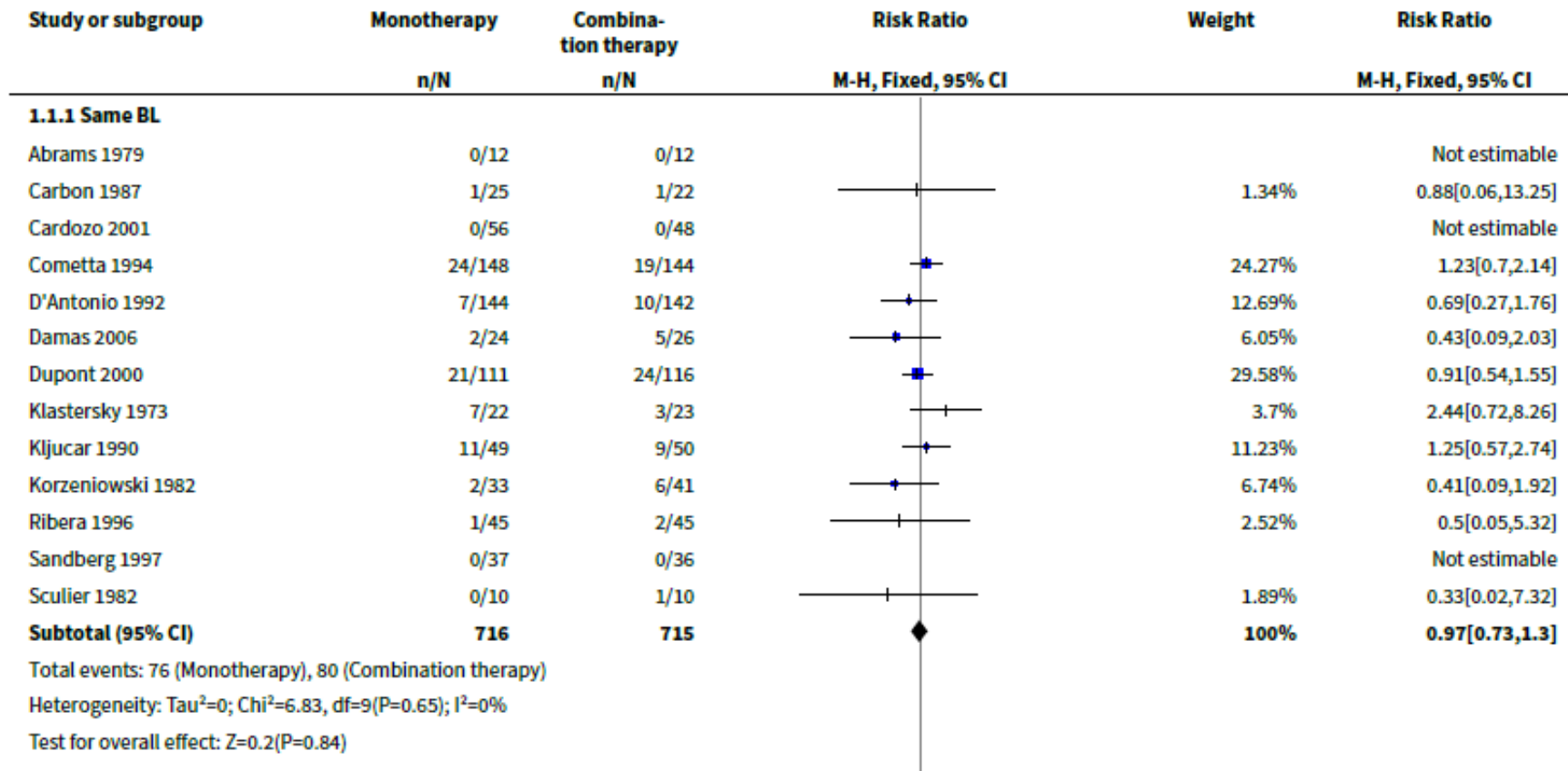
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Type d'infection	RTI	Vascular	RTI + IAA + Vascular	RTI	RTI	PJI	RTI	RTI + IAA	RTI	RTI + UTI	BJI + SSTI	RTI
Isolat	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter hormaechei</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Carbapénémase	VIM-4	OXA-23	OXA-23	-	VIM-2	-	OXA-48	NDM-1	VIM-2	OXA-836	-	VIM-2
Céfiderocol	S (2)	S (1)	S (0.5)	S (4)	S (2)	S (1)	S (0.5)	S (4)	I (8)	R (16)	R (16)	R (>32)
Evolution	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Echec	Décès (infection)	Décès (infection)	Echec	Echec	Traitement suppressif

ANTIBIOTHÉRAPIE DOCUMENTÉE, VOUS PRESCRIVEZ

- Une monothérapie ?
- Une bithérapie ?

ANTIBIOTHÉRAPIE DOCUMENTÉE, VOUS PRESCRIVEZ

- Une monothérapie
- Une bithérapie

Analysis 1.1. Comparison 1 Monotherapy versus combination therapy, Outcome 1 All-cause mortality.

Authors' conclusions

The addition of an aminoglycoside to beta lactams for sepsis should be discouraged. All-cause mortality rates are unchanged. Combination treatment carries a significant risk of nephrotoxicity.

QUELLE MODALITÉ D'ADMINISTRATION ?

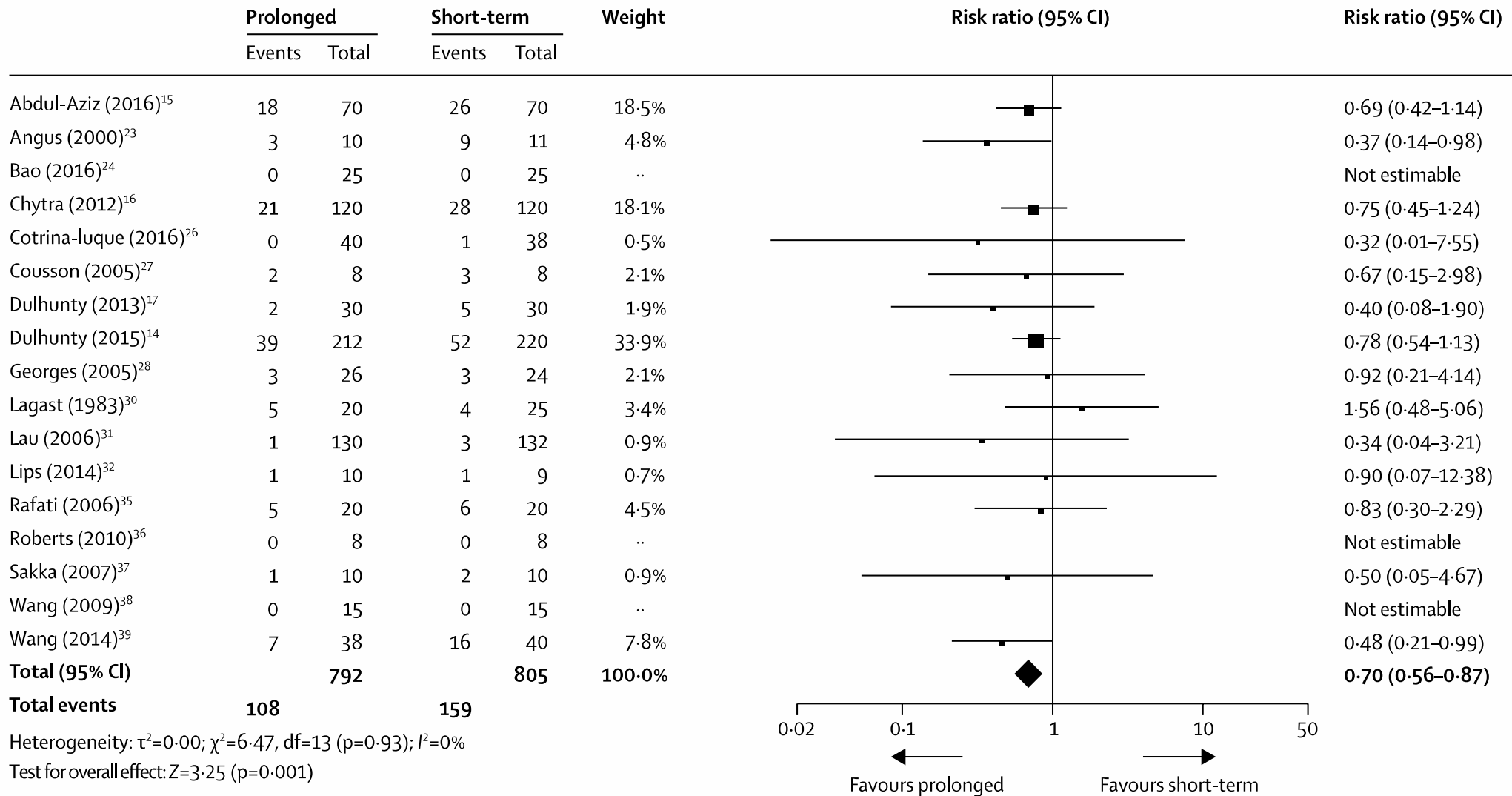
- 1g x3 sur 1h
- 1g x3 sur 2h
- 1g x3 sur 3h
- 2g x3 sur 1h
- 2g x3 sur 2h
- 2g x3 sur 3h

QUELLE MODALITÉ D'ADMINISTRATION ?

- 1g x3 sur 1h
- 1g x3 sur 2h
- 1g x3 sur 3h
- 2g x3 sur 1h
- 2g x3 sur 2h
- 2g x3 sur 3h

Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos Z Vardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Maliaros, George Samonis, Matthew E Falagas



DURÉE DE TRAITEMENT ?

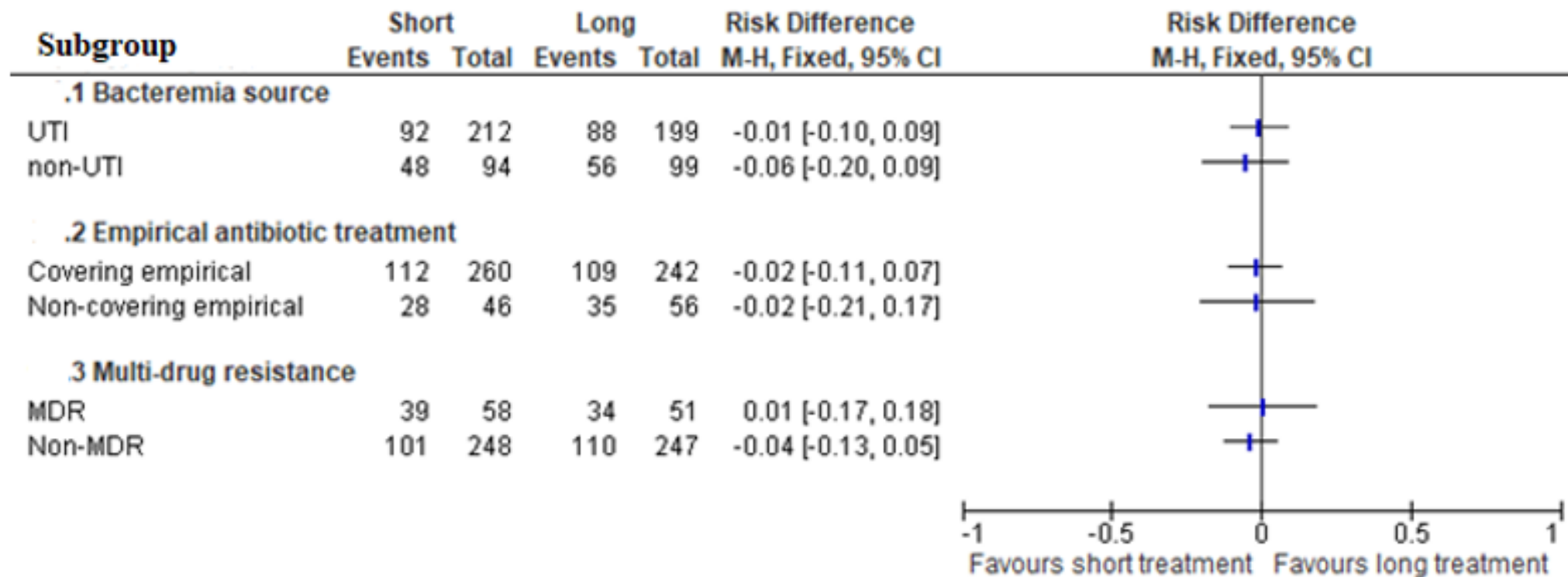
- 7 jours
- 14 jours
- 21 jours
- 28 jours

C'EST
COMPLIQUÉ



Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial

Dafna Yahav^{1,2}, Erica Franceschini³, Fidi Koppel⁴, Adi Turjeman^{2,5}, Tanya Babich^{2,5}, Roni Bitterman⁴, Ami Neuberger^{4,6}, Nesrin Ghanem-Zoubi⁴, Antonella Santoro³, Noa Eliakim-Raz^{1,2}, Barak Pertzov⁵, Tali Steinmetz⁵, Anat Stern⁴, Yaakov Dickstein⁴, Elias Maroun⁴, Hiba Zayyad⁴, Jihad Bishara^{1,2}, Danny Alon⁷, Yonatan Edel^{2,8}, Elad Goldberg⁹, Claudia Venturilli³, Cristina Mussini³, Leonard Leibovici^{2,5}, Mical Paul^{4,6}, Bacteremia Duration Study Group





Contents lists available at ScienceDirect

Contemporary Clinical Trials Communications

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/conctc>



Study Protocol: Seven vs. 14 days treatment for afebrile men with urinary tract infection

Carla Amundson^a, James Johnson^{a,b}, Barbara Trautner^{c,d}, Dimitri Drekonja^{a,b,*}

Results: Enrollment totaled 273, with 272 randomized to 7 (n = 136) vs. 14 (n = 136) days of antimicrobials. Mean age was 67.8 (SD 11.6), with a mean Charlson comorbidity index of 1.3 (SD 1.6). Overall, 254 subjects were in the per-protocol analysis.

Symptom resolution occurred in 122 of 131 (93.1%) subjects receiving 7 days treatment, and 111 of 123 (90.2%) receiving 14 days (difference 2.9%, 95% CI -4.7 to 10.5% P = .50), confirming non-inferiority. Intention-to-treat analysis (n = 272) showed similar results.

Conclusion: Treatment with 7 days of antimicrobials was non-inferior to 14 days for symptom resolution. Afebrile men with UTI should not be treated beyond 7 days.

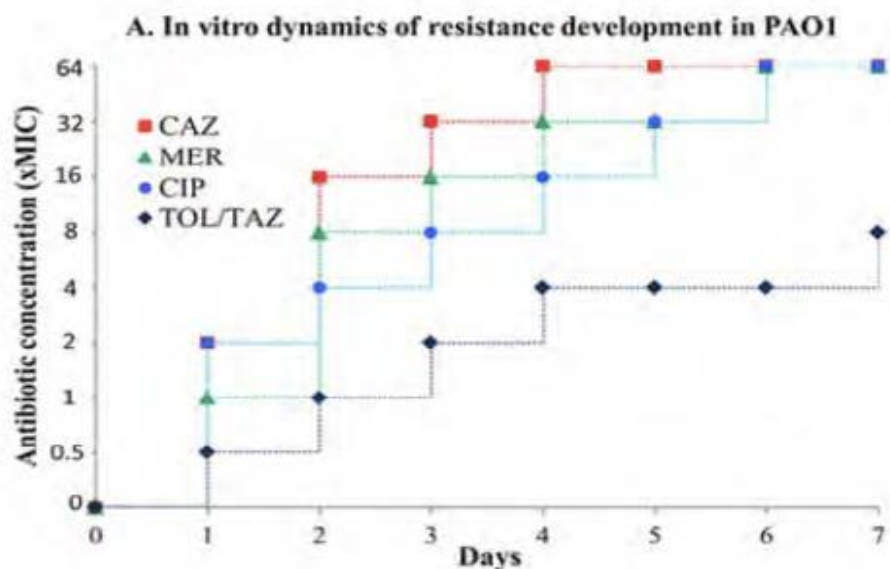
FDR D'ÉMERGENCE DE RÉSISTANCE

Ceftazidime, Carbapenems, or Piperacillin-tazobactam as Single Definitive Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: A Multisite Retrospective Study

Tanya Babich¹, Pontus Naucler², John Karlsson Valik², Christian G Giske³, Natividad Benito⁴, Ruben Cardona⁵, Alba Rivera⁶, Celine Pulcini^{7,8}, Manal Abdel Fattah⁸, Justine Haquin⁸, Alasdair Macgowan⁹, Sally Grier⁹, Julie Gibbs⁹, Bibiana Chazan¹⁰, Anna Yanovskay¹⁰, Ronen Ben Ami^{1,11}, Michal Landes¹¹, Lior Neshet¹², Adi Zaidman-Shimshovitz¹², Kate McCarthy¹³, David L Paterson¹³, Evelina Tacconelli¹⁴, Michael Buhl¹⁴, Susanna Mauer¹⁴, Jesus Rodriguez-Bano¹⁵, Isabel Morales¹⁵, Antonio Oliver¹⁶, Enrique Ruiz De Gopegui¹⁶, Angela Cano¹⁷, Isabel Machuca¹⁷, Monica Gozalo-Marguello¹⁸, Luis Martinez Martinez¹⁸, Eva M Gonzalez-Barbera¹⁹, Iris Gomez Alfaro¹⁹, Miguel Salavert²⁰, Bojana Beovic²¹, Andreja Saje²¹, Manica Mueller-Premru²², Leonardo Pagani²³, Virginie Vitrat²⁴, Diamantis Kofteridis²⁵, Maria Zacharioudaki²⁵, Sofia Maraki²⁵, Yulia Weissman¹, Mical Paul²⁶, Yaakov Dickstein²⁶, Leonard Leibovici²⁷, Dafna Yahav²⁸

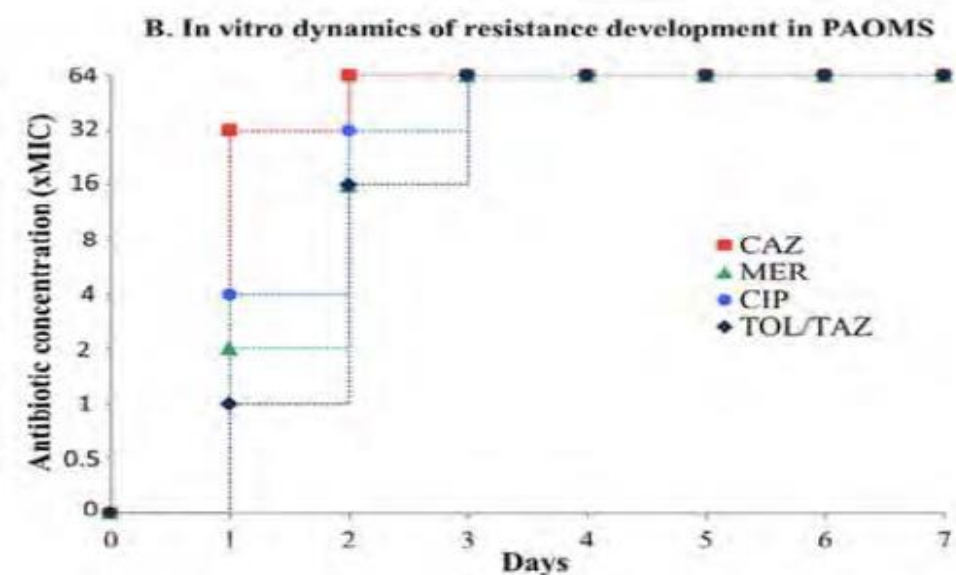
Variable	Ceftazidime (N= 213)	Piperacillin-tazobactam (N=344)	Carbapenem (N=210)	All cohort N=767	P value
Demographic					
Age (median, (IQR))	68 (57-80)	69 (59-78)	66 (56-76)	68 (58-78)	0.042
Weight (kg), N=457, (median, (IQR))	70 (59-82)	73 (62-84)	71 (62.5-82.5)	72 (62-83.25)	0.267
Height (m), N=415 (mean± SD)	1.69±0.1	1.70±0.09	1.68±0.08	1.69±0.09	0.396
Gender (woman)	59 (27.7%)	106 (30.8%)	80 (38.1%)	245 (31.9%)	0.06
Department at time of culture collection-ICU	33 (15.5%)	38/343 (11.1%)	56 (26.7%)	127/766 (16.6%)	<0.01
Bedridden at baseline	6/193 (3.1%)	17/328 (5.2%)	13/186 (7%)	36/707 (5.1%)	0.227
Arrival from nursing home/long term care facility	18/212 (8.5%)	25 (7.3%)	23/209 (11%)	66/765 (8.6%)	0.315
Previous hospitalization (90 days)	121/210 (57.6%)	191/339 (56.3%)	116/207 (56%)	428/756 (56.6%)	0.137
MDR <i>Pseudomonas</i>	18 (8.5%)	14 (4.1%)	26 (12.4%)	58 (7.6%)	0.001

***Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC**



Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine



Apparition d'un haut niveau résistance nécessite plusieurs mutations conduisant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC

MERCI DE VOTRE ATTENTION



Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections

Matteo Bassetti^a, Antonio Vena^a, Alessandro Russo^a
 Antony Croxatto^b, Thierry Calandra^c, and Benoit Guery^c

Recommandations selon type d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* BMR

Type d'infection	Traitements recommandés
PAVM	Ceftolozane-tazobactam 3g/8h IVL > Ceftazidime-avibactam 2,5g/8h ± Colistine dose de charge puis 4,5MU/12h ou Amikacine 25mg/kg/24h ou Fosfomycine 4g charge puis 24g/24h en perfusion continue
Bactériémie	Ceftolozane-tazobactam 1,5g/8h IVL > Ceftazidime-avibactam 2,5g/8h ± Colistine dose de charge puis 4,5MU/12h ou Fosfomycine 4g dose de charge puis 24g/24h perfusion continue
IU compliquée	Ceftolozane-tazobactam 1,5g/8h IVL > Ceftazidime-avibactam 2,5g/8h
IIA compliquée	Ceftolozane-tazobactam 1,5g/8h IVL > Ceftazidime-avibactam 2,5g/8h +

ANTIBIOTHÉRAPIE

Susceptibility profile of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> **		
Type of infection	XDR/MDR phenotype	S to all β -lactam
HAP/VAP	Ceftolozane–tazobactam 3 g/8 h extended infusion greater than ceftazidime–avibactam 2.5 g/8 g with or without colistin 9 MU loading dose followed 4.5 MU/12 h or amikacin 25 mg/kg/24 h or fosfomycin 4 g loading dose followed by 24 g/24 h continuous infusion	Piperacillin/tazobactam 4.5 g loading dose followed by 16 g/24 h = cefepime 2 g loading dose + 6 g/24 h = ceftazidime 2 g loading dose followed by 6 g/24 h greater than meropenem 2 g loading dose followed by 2 g/8 h extended infusion ^a
Blood-stream infection	Ceftolozane–tazobactam 1.5 g/8 h extended infusion greater than ceftazidime–avibactam 2.5 gr/ 8g +/- colistin 9 MU loading dose followed 4.5 MU/12 h or fosofmycin 4 g loading dose followed 24 g/24 h continuous infusion	Piperacillin/tazobactam 4.5 g loading dose followed 16 g/24 h = cefepime 2 g loading dose followed by 6 g/24 h = ceftazidime 2 g loading dose followed by 6 g/24 h greater than meropenem 2 g loading dose followed by 2 g/8 h extended infusion ^a
Complicated UTI	Ceftolozane–tazobactam 1.5 g/8 h extended infusion greater than >ceftazidime–avibactam 2.5 g/8 g	Piperacillin/tazobactam 4.5 g loading dose followed by 16 g/24 h = cefepime 2 g loading dose followed by 6 g/24 h = ceftazidime 2 g loading dose followed by 6 g/24 h greater than meropenem 2 g loading dose followed by 2 g/8 h extended infusion ^a
Complicated IAI	Ceftolozane–tazobactam 1.5 g/8 h extended infusion greater than ceftazidime–avibactam 2.5 g/8 g and metronidazole	Piperacillin/tazobactam 4.5 g loading dose followed by 16 g/24 h greater than meropenem 2 g loading dose followed by 2 g/8 h extended infusion ^a

PATIENT RISK FACTORS

**CRITICALLY ILL
OR
SEPTIC SHOCK**

**AND/
OR**

Associated Comorbidities:

- Diabetes
- COPD
- Moderate/severe renal/liver disease
- Immunosuppression/neutropenia
- Elderly
- Solid tumor
- Structural lung disease
- Trauma
- Organ transplantation
- Hemodialysis

**AND/
OR**

Risk factors for *P. aeruginosa*

- Receipt of broad-spectrum antimicrobial therapy in last 90 days (mainly cephalosporines, fluoroquinolones or carbapenems)
- History of prolonged hospitalization and/or LTCFs
- Invasive devices
- Immunosuppression
- current or prior ICU admission

AT LEAST ONE RISK FACTOR

EMPIRICAL THERAPY

BSI and VAP

Ceftolozane/tazobactam>ceftazidime/avibactam
OR
carbapenem>piperacillin/tazobactam>cefepime>
ceftazidime

PLUS

aminoglycoside/colistin/fosfomycin

Complicated UTI or IAI

Ceftolozane tazobactam>ceftazidime/avibactam
± metronidazole

OR

carbapenem>piperacillin/tazobactam or cefepime>
ceftazidime ± metronidazole

PLUS

aminoglycoside/colistin/fosfomycin

NO RISK FACTORS

Local epidemiology for *P. aeruginosa* strains
Resistance to third generation cephalosporin,
piperacillin/tazobactam or carbapenem
v(imipenem or meropenem) >25%

YES

NO

**De-escalate to
single agent when
the antimicrobial
susceptibility
testing becomes
available**

EMPIRICAL THERAPY

BSI and VAP, skin and soft tissue infections
carbapenem>piperacillin/tazobactam>cefepime>
ceftazidime

Complicated UTI

carbapenem>piperacillin/tazobactam>cefepime>
ceftazidime
aminoglycoside/colistin

CONCLUSIONS

- Oui (absolument oui) il faut tester les nouveaux ATB et d'emblée
 - Être efficace sans retard
 - Limiter la toxicité d'autres molécules
 - Pouvoir changer (cycling/mixing)
- Mais tester avec la bonne technique
- Et les rendre à.... personne autorisée »

MERCI DE VOTRE ATTENTION