



GROUPE  
HOSPITALIER  
**PARIS**  
SAINT-JOSEPH



---

# Traitement des bactéries multirésistantes

---

Benoît Pilmis  
28 Mars 2023

université  
PARIS-SACLAY



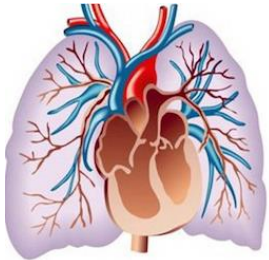
# Cas clinique n°1

# Cas clinique

---

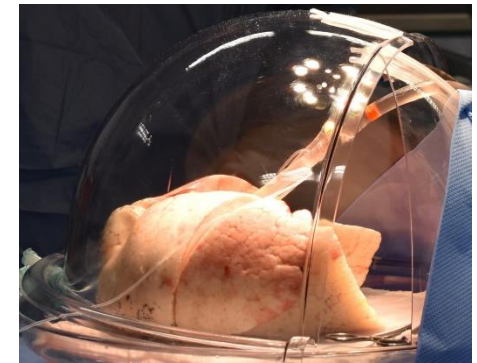


38 ans



Hypertension artérielle pulmonaire – mutation  
BMPR2

Décompensation en post-partum et inscription sur liste de greffe



Transplantation bi-pulmonaire le 20 Juillet 2022

Bronche souche donneur: négatif

Bronche souche receveur: négatif

Liquide de transport: négatif

# Cas clinique – J6 post greffe

---



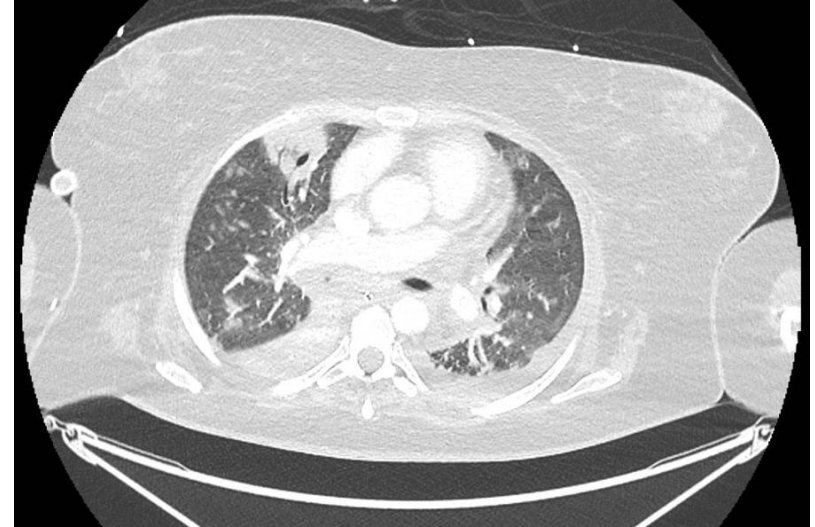
39,3 °C



135/minutes



Augmentation purulence sécrétions  
Aggravation des paramètres ventilatoires



# Diagnostic de PAVM

---

## Suspicion

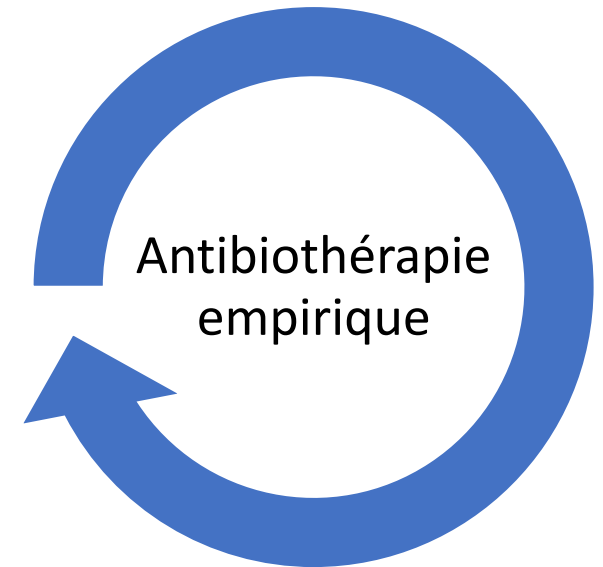
*Chez un patient sous VM > 48h*

### Signes clinico-biologiques

1. Température > 38°C ou ≤ 36°C
2. Leucocytes < 4000 ou > 12000/mm<sup>3</sup>
3. Sécrétions trachéales purulentes
4. Besoin accru en oxygène / aggravation de l'hématose

### Infiltrat radiologique

nouveau ou progressif, et persistant



# Cas clinique – J6 post greffe

---



39,3 °C



135/minutes



Augmentation purulence sécrétions  
Aggravation des paramètres ventilatoires



Que prescrivez-vous ?

# Cas clinique – J6 post greffe

---



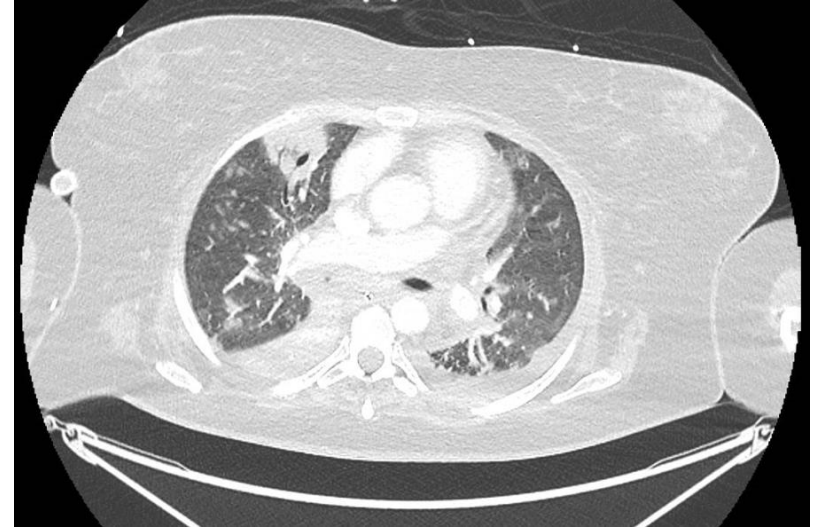
39,3 °C



135/minutes



Augmentation purulence sécrétions  
Aggravation des paramètres ventilatoires



Tazocilline + Amikacine

# Traitement empirique de PAVM

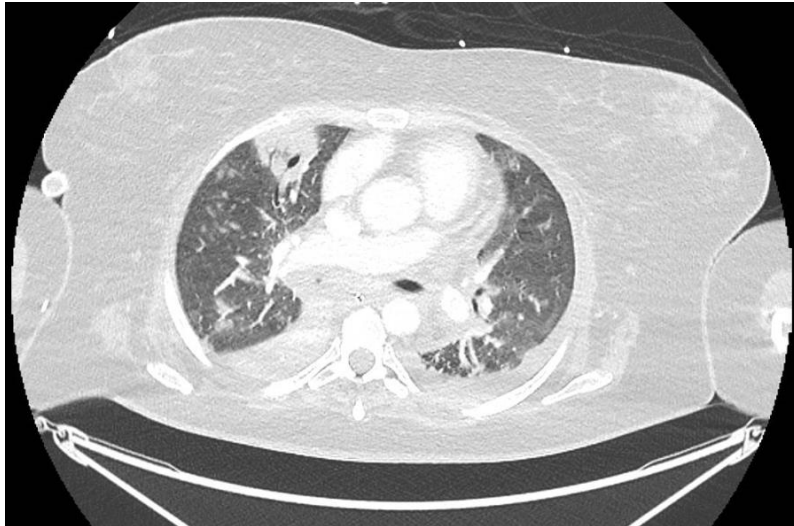
## Choix de la $\beta$ -lactamine

Pneumonie nosocomiale* en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)			
Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** :	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE :	Pneumonie avec colonisation à EBLSE rectale ou respiratoire	
		Si signes de gravité, ou immuno-dépression :	En l'absence de signes de gravité ou d'immuno-dépression
amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam	carbapénème (imipénème ou méropénème)	possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine
	Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode		

Bithérapie probabiliste si signes de gravité:  
 $\beta$ -lactamine + aminosides (> fluoroquinolones)



# Cas clinique



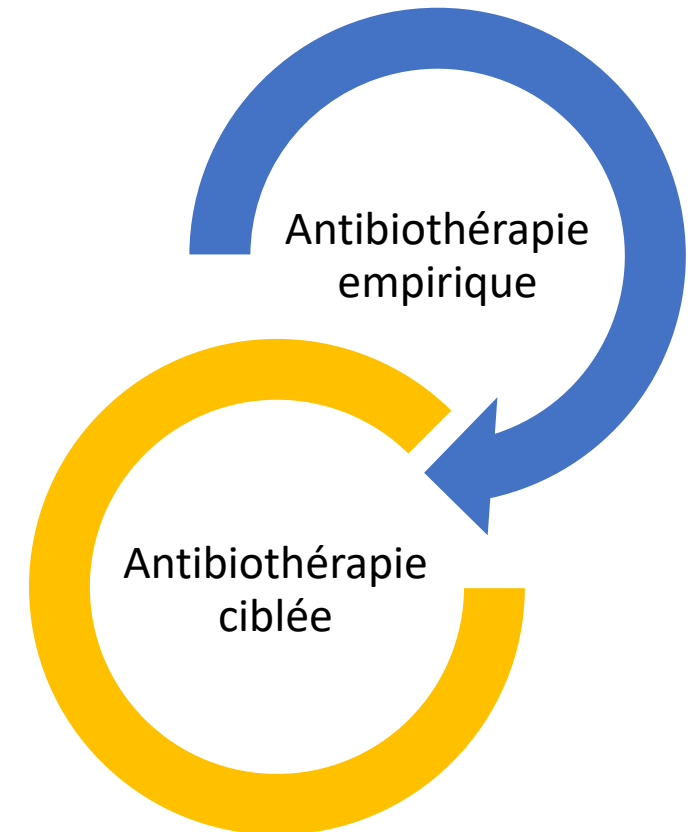
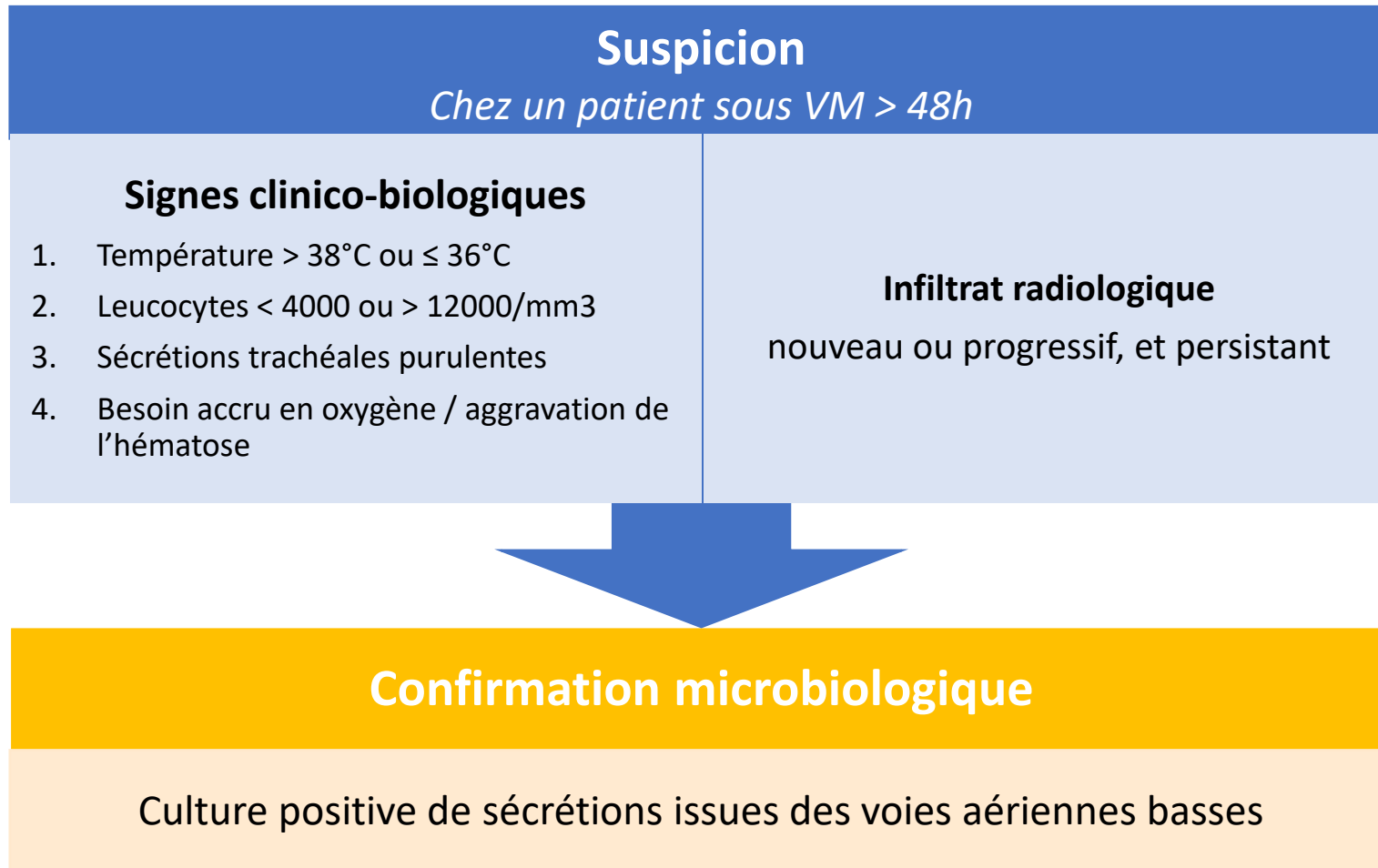
J6 post greffe

## Aspiration bronchique

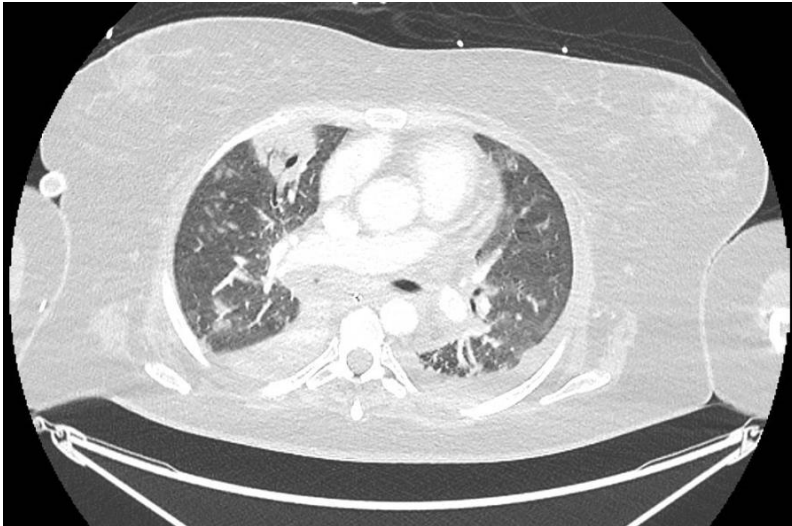
<i>Enterobacter cloacae</i> - 10 <sup>6</sup>	
Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfepime	Résistant
<b>Méropénème</b>	<b>Sensible</b>
Aminoglycosides	Résistant
Fluoroquinolones	Résistant
Triméthoprime + sulfamethoxazole	Résistant

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - 10 <sup>6</sup>	
Ticarcolline	Résistant
Ticarcolline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfepime	Résistant
<b>Méropénème</b>	<b>Sensible</b>
<b>Imipénème</b>	<b>Sensible forte posologie</b>
<b>Tobramycine</b>	<b>Sensible</b>
<b>Amikacine</b>	<b>Sensible</b>
Ciprofloxacine	Résistant

# Diagnostic de PAVM



# Cas clinique



J6 post greffe

## Aspiration bronchique

<i>Enterobacter cloacae</i> - 10 <sup>6</sup>	
Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfepime	Résistant
<b>Méropénème</b>	<b>Sensible</b>
Aminoglycosides	Résistant
Fluoroquinolones	Résistant
Triméthoprime + sulfamethoxazole	Résistant

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - 10 <sup>6</sup>	
Ticarcolline	Résistant
Ticarcolline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfepime	Résistant
<b>Méropénème</b>	<b>Sensible</b>
<b>Imipénème</b>	<b>Sensible forte posologie</b>
<b>Tobramycine</b>	<b>Sensible</b>
<b>Amikacine</b>	<b>Sensible</b>
Ciprofloxacine	Résistant

Que demandez-vous au laboratoire ?

# Cas clinique

## Dépistage BMR positif à *E. cloacae*

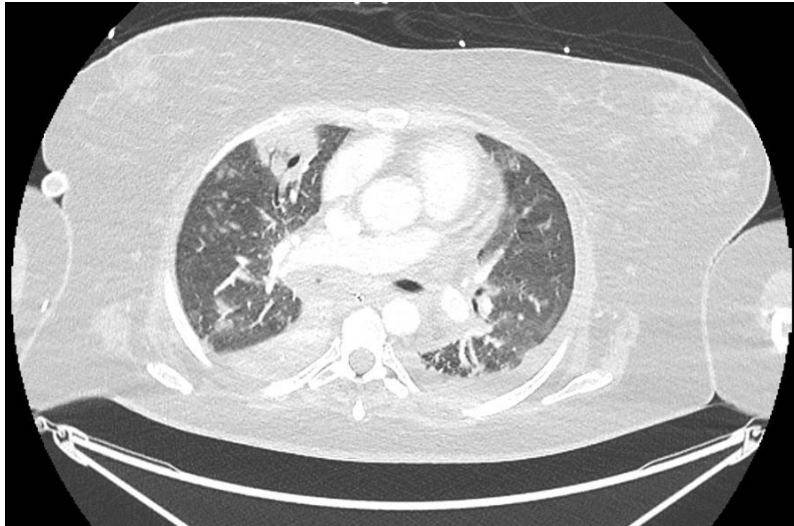
RESEARCH ARTICLE

Relationship between digestive tract colonization and subsequent ventilator-associated pneumonia related to ESBL-producing Enterobacteriaceae

Marion Houard<sup>1,2</sup>, Anahita Rouzé<sup>1</sup>, Geoffrey Ledoux<sup>1</sup>, Sophie Six<sup>1,2</sup>, Emmanuelle Jaillette<sup>1</sup>, Julien Poissy<sup>1,2</sup>, Sébastien Préau<sup>1</sup>, Frédéric Wallet<sup>3</sup>, Julien Labreuche<sup>4</sup>, Saad Nseir<sup>1,2\*</sup>, Benoit Voisin<sup>1</sup>

Variables	OR	95% CI	P-value
Sexe féminin	0,90	0,39 – 2,07	0,80
Hospitalisation en médecine	0,61	0,23 – 1,66	0,33
Exacerbation BPCO	0,13	0,02 – 1,12	0,06
SDRA	1,76	0,59 – 5,29	0,31
Choc	1,43	0,62 – 3,33	0,40
Antibiothérapie préalable	1,10	0,44 – 2,71	0,84
<b>Colonisation digestive préalable</b>	<b>23,32</b>	<b>9,89 – 54,97</b>	<b>&lt; 0,01</b>

# Cas clinique



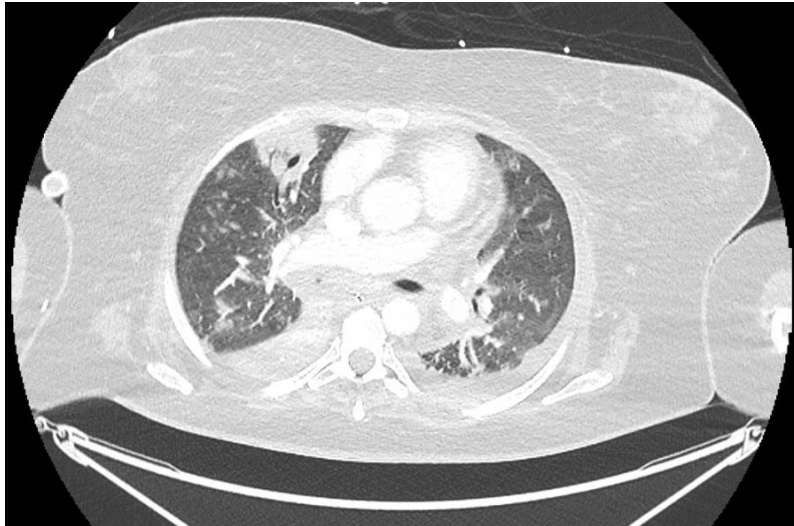
J6 post greffe

## Aspiration bronchique

<i>Enterobacter cloacae</i> - 10 <sup>6</sup>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - 10 <sup>6</sup>	
Amoxicilline	Résistant	Ticarcolline	Résistant
Amoxicilline-acide clavulanique	Résistant	Ticarcolline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant	Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant	Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Cefotaxime	Résistant	Ceftazidime	Résistant
Ceftazidime	Résistant	Céfepime	Résistant
Céfepime	Résistant	Méropénème	Sensible
Méropénème	Sensible	Imipénème	Sensible forte posologie
Aminoglycosides	Résistant	Tobramycine	Sensible
Fluoroquinolones	Résistant	Amikacine	Sensible
Triméthoprime + sulfamethoxazole	Résistant	Ciprofloxacine	Résistant

Que prescrivez vous ? Mono ou bithérapie ? Durée de traitement ?

# Cas clinique



J6 post greffe

## Aspiration bronchique

<i>Enterobacter cloacae</i> - 10 <sup>6</sup>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - 10 <sup>6</sup>	
Amoxicilline	Résistant	Ticarcolline	Résistant
Amoxicilline-acide clavulanique	Résistant	Ticarcolline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant	Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant	Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Cefotaxime	Résistant	Ceftazidime	Résistant
Ceftazidime	Résistant	Céfepime	Résistant
Céfepime	Résistant	Méropénème	Sensible
Méropénème	Sensible	Imipénème	Sensible forte posologie
Aminoglycosides	Résistant	Tobramycine	Sensible
Fluoroquinolones	Résistant	Amikacine	Sensible
Triméthoprime + sulfamethoxazole	Résistant	Ciprofloxacine	Résistant

Méropénème

# Mono ou bithérapie ?

---

## Intérêts théorique de la bithérapie

1. Elargir le spectre de l'antibiothérapie probabiliste

# Mono ou bithérapie ?

---

## Intérêts théorique de la bithérapie

### 1. Elargir le spectre de l'antibiothérapie probabiliste



Etude rétrospective, multicentrique observationnelle  
5 réanimations en Espagne



183 pneumopathies sous VM à *P. aeruginosa*  
49% de choc septiques  
Antibiothérapie probabiliste: 33% monoT et 67% BiT



Monothérapie	Bithérapie	p
56,7%	90,5%	P < 0,0001



# Mono ou bithérapie ?

## Intérêts théorique de la bithérapie

### 1. Elargir le spectre de l'antibiothérapie probabiliste



Etude rétrospective, multicentrique observationnelle  
5 réanimations en Espagne

183 pneumopathies sous VM à *P. aeruginosa*  
49% de choc septiques  
Antibiothérapie probabiliste: 33% monoT et



Monothérapie	Bithérapie	p
56,7%	90,5%	P < 0,0001

Garnacho-Monteiro et al. Crit Care Med 2007

### 2. Prévenir émergence de mutants résistants



Etude prospective de cohorte 1994-1996  
Toutes infections confondues avec 2 isolements successifs de *P. aeruginosa*  
Définition de la résistance = augmentation de deux dilutions



271 patients inclus  
77 bithérapie avec un aminoglycosides  
• Pneumopathie: 22% - Peau et tissu mous: 47% - Urines: 15%

#### Emergence de résistance (10,1%)

Lien entre utilisation d'un ATB et émergence de R à cet ATB

- Imipénème: HR 44 (p = 0,001)
- Ciprofloxacine: HR : 9,2 (p = 0,04)
- Ceftazidime: HR : 0,8 (p = 0,7)

**Risque non prévenu par les aminoglycosides**

Carmeli et al. Antimicrob Agents Chemother 1999

# Cas clinique

---

- La patiente s'améliore sous traitement antibiotique poursuivi pour une durée totale de 8 jours

# Durée de traitement

- La patiente s'améliore sous traitement antibiotique poursuivi pour une durée totale de 8 jours



Etude randomisé contrôlé de non infériorité (marge = 10%)  
Durée de traitement 8 jours versus 15 jours PAVM à *P. aeruginosa*  
Critère de jugement composite: mortalité et récurrent à J90



186 patients inclus (152 *per protocole*) sur 600 patients prévus  
Pas de démonstration de non infériorité



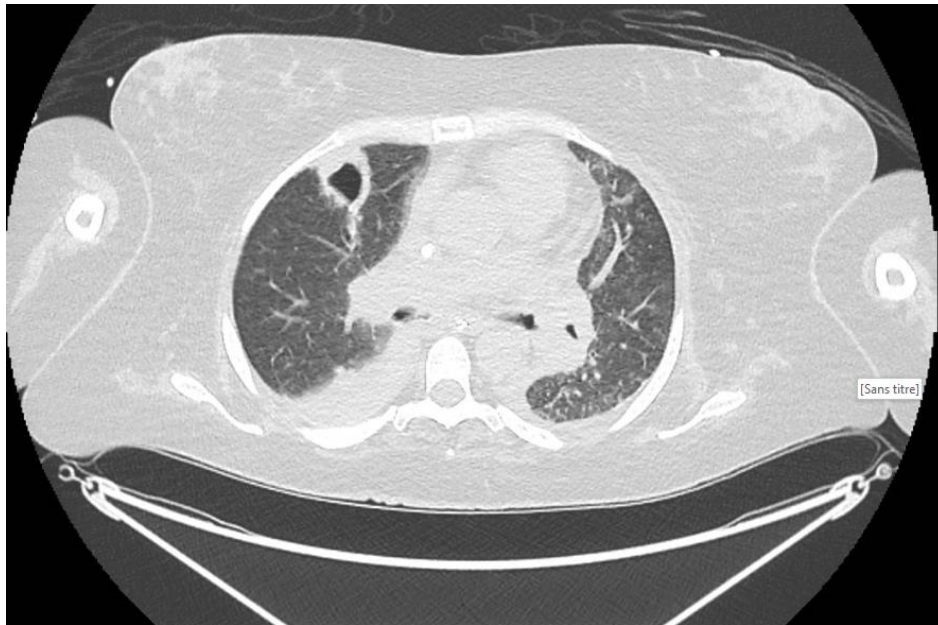
Evenement	Bras 15 jours	Bras 8 jours	Difference (90%CI)
Décès ou récurrence PAVM à J90 (ITT)	25,5%	35,2%	9,7% (-1,9 – 21,2%)
Récurrence de la PAVM (ITT)	9,2%	17%	7,9% (0 – 16,8%)

Durée de ventilation mécanique, durée hospitalisation en réanimation, nombre d'infections extra-pulmonaires et acquisition BMR identique

# Cas clinique

---

- Cinq semaines après la fin de l'antibiothérapie, la patiente récidive



Aspiration bronchique:

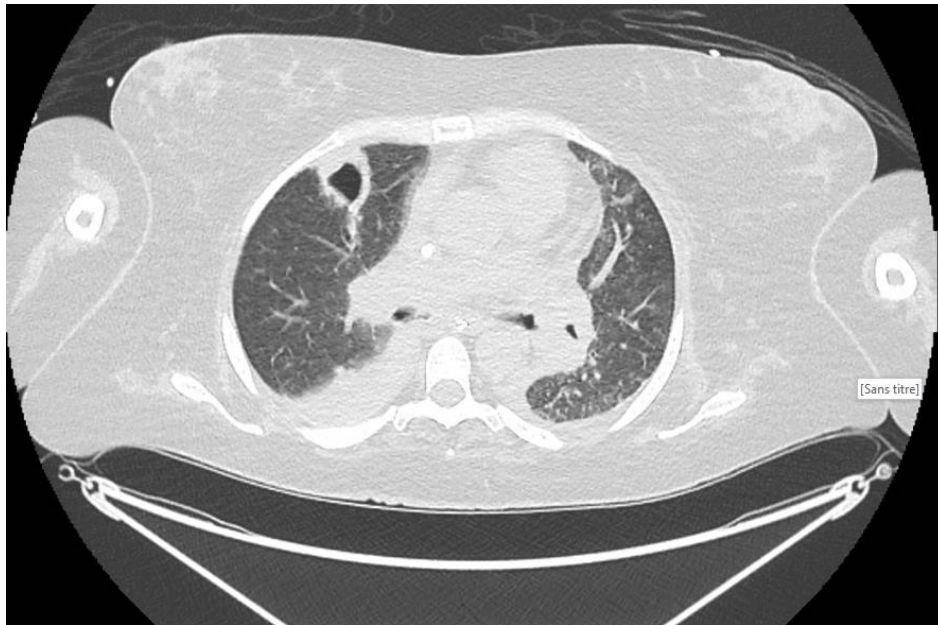
- Examen direct nombreux BGN

Que prescrivez-vous ?

# Cas clinique

---

- Cinq semaines après la fin de l'antibiothérapie, la patiente récidive



Aspiration bronchique:

- Examen direct nombreux BGN

Ceftolozane-tazobactam et amikacine

# Cas clinique – Pourquoi ceftolozane-tazobactam ?

---

HAS – Commission de transparence 22/01/2020

## Place du médicament

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane/tazobactam comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G.

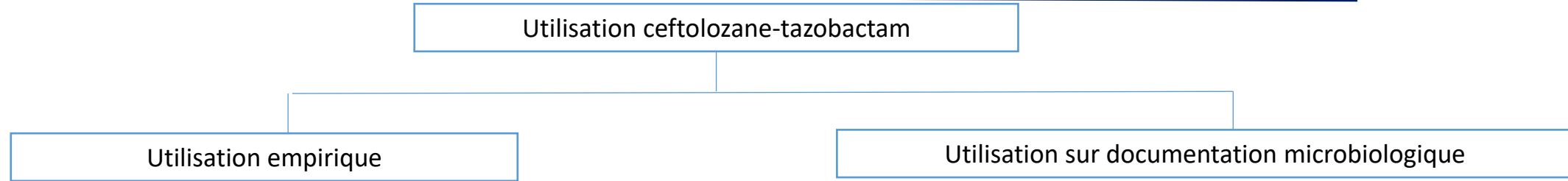
ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est un traitement de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à *P. aeruginosa* sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

MAIS

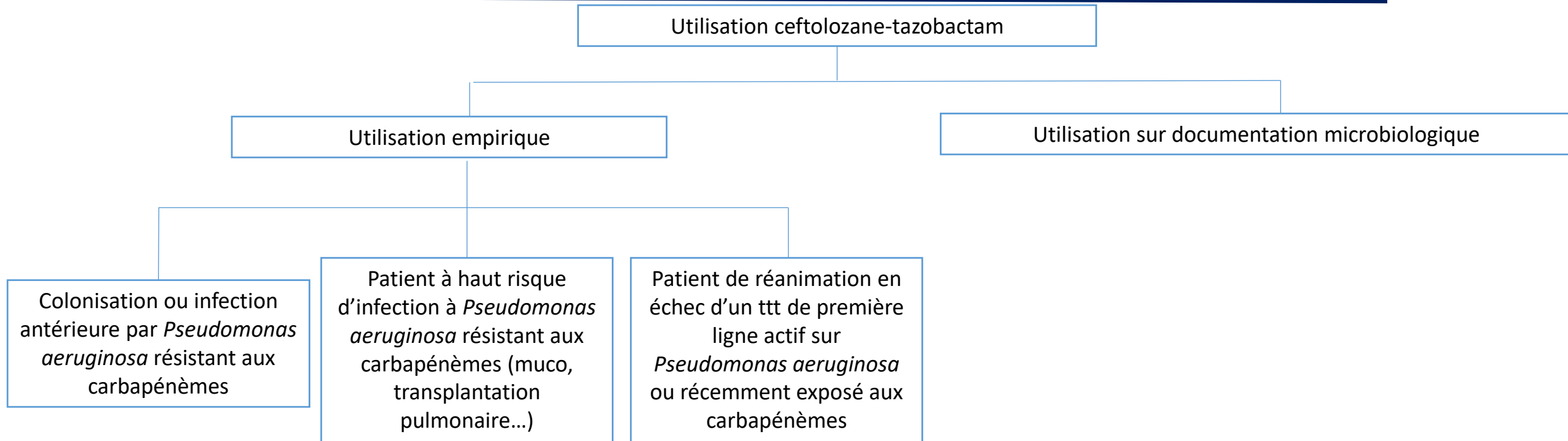
- Il est recommandé de ne pas utiliser la ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*. (AE)

# Cas clinique - Pourquoi ceftolozane-tazobactam ?

---

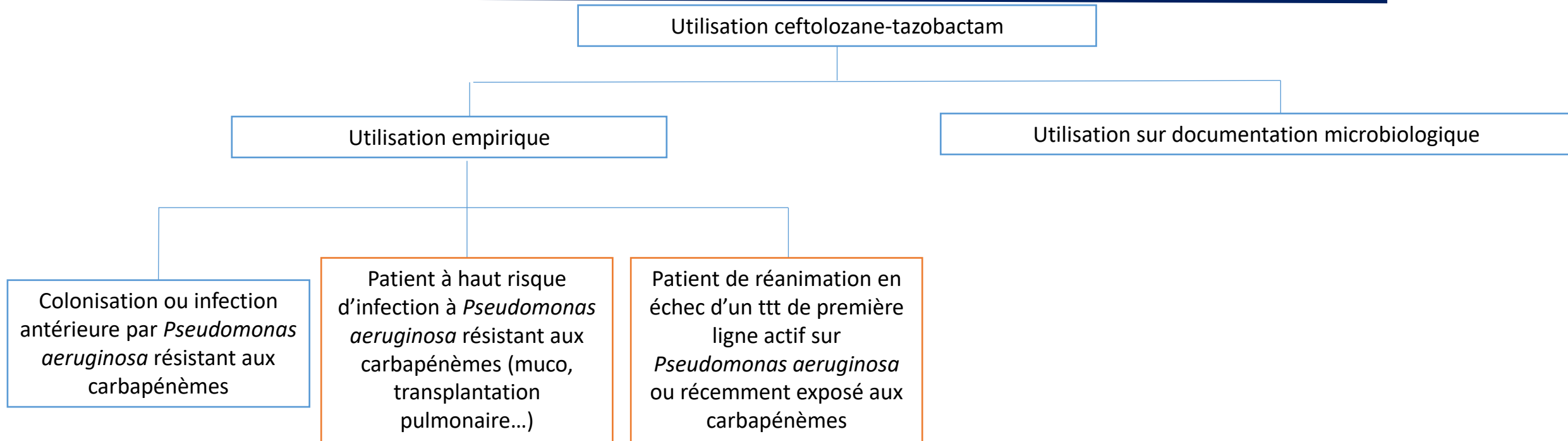


# Cas clinique - Pourquoi ceftolozane-tazobactam ?





# Cas clinique - Pourquoi ceftolozane-tazobactam ?

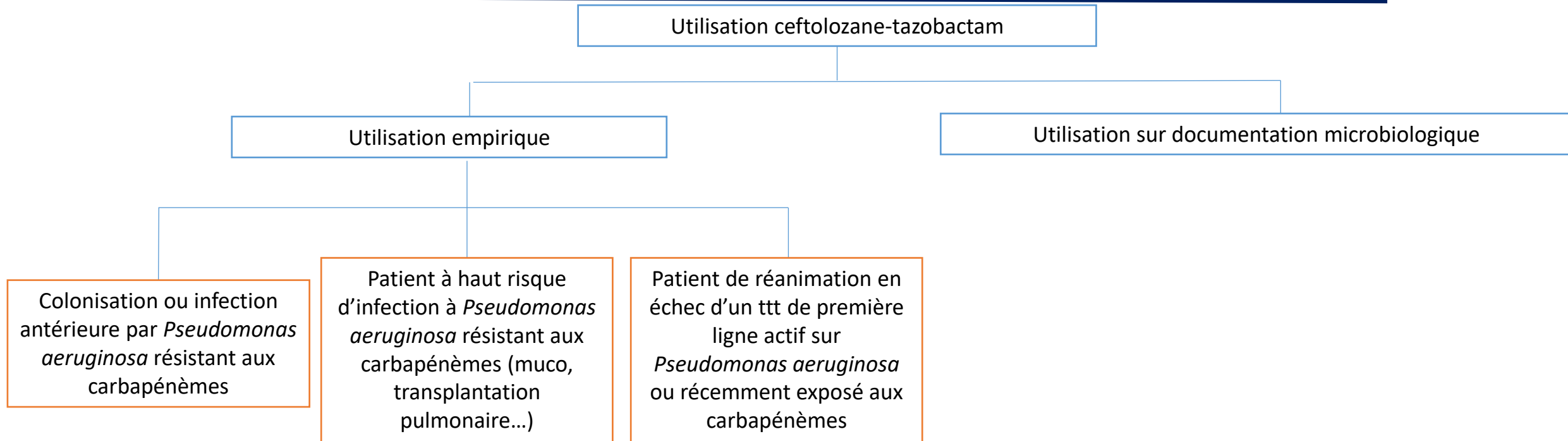


# Cas clinique - Pourquoi ceftolozane-tazobactam ?

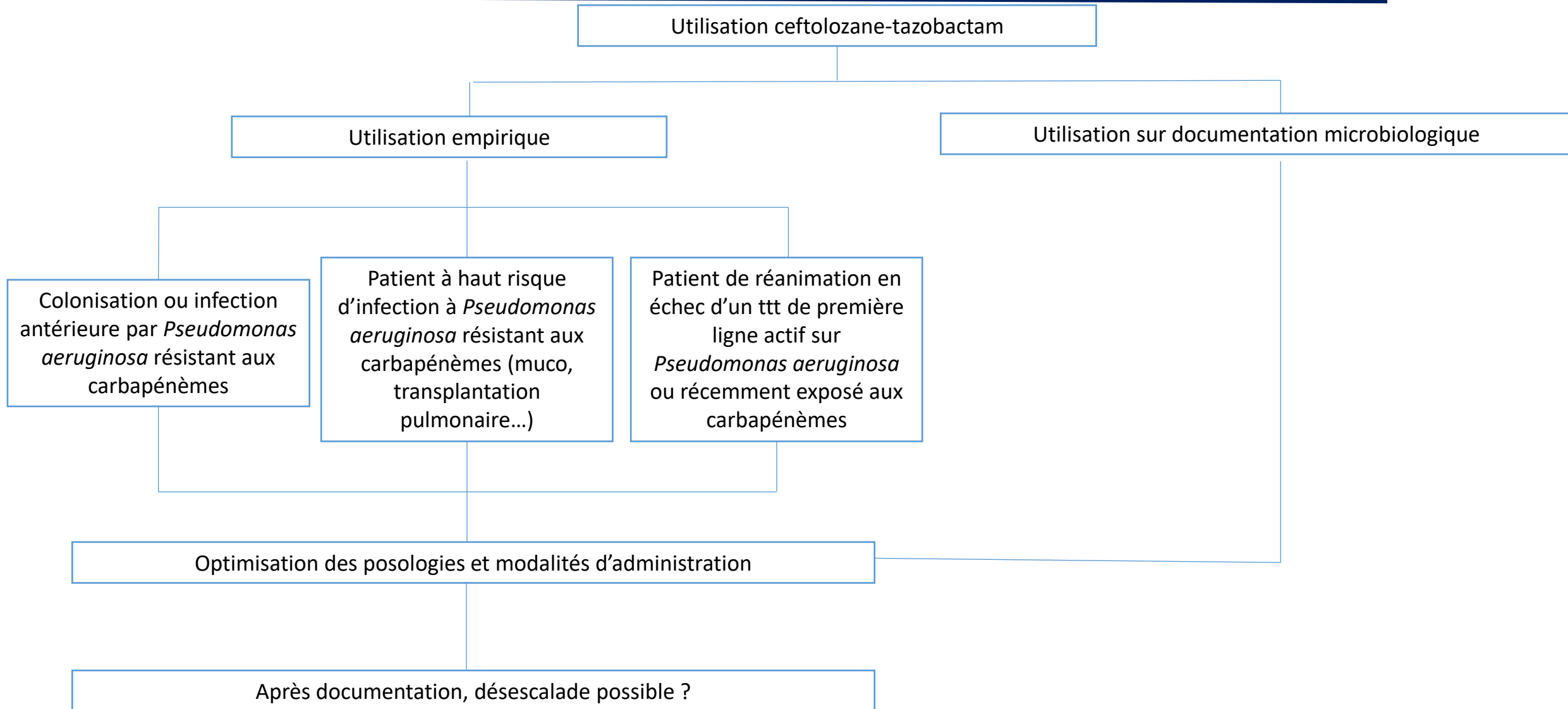
## Aspiration bronchique

<i>E. cloacae</i> - 10 <sup>6</sup>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - 10 <sup>6</sup>	
Amoxicilline	Résistant	Ticarcilline	Résistant
Amoxicilline-acide clavulanique	Résistant	Ticarcilline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant	Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant	Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Cefotaxime	Résistant	Ceftazidime	Résistant
Ceftazidime	Résistant	Céfepime	Résistant
Céfepime	Résistant	Méropénème	Sensible
Méropénème	Sensible	Imipénème	Sensible forte posologie
Aminoglycosides	Résistant	Tobramycine	Sensible
Fluoroquinolones	Résistant	Amikacine	Sensible
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant	Ciprofloxacine	Résistant
<b>Ceftolozane-tazobactam</b>	<b>0,5mg/L</b>	<b>Ceftolozane-tazobactam</b>	<b>1 mg/L</b>
<b>Ceftazidime-avibactam</b>	<b>1 mg/L</b>	<b>Ceftazidime-avibactam</b>	<b>4 mg/L</b>

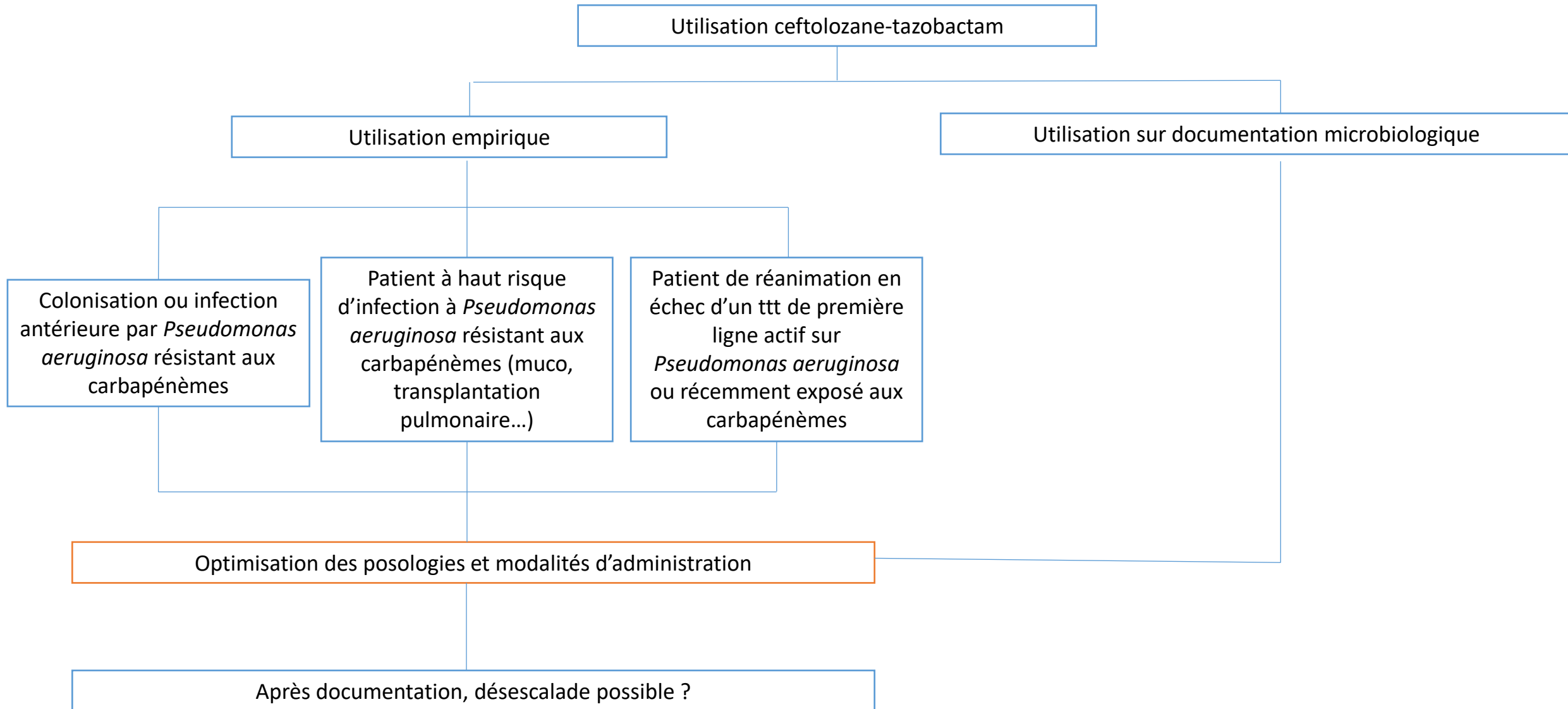
# Cas clinique - Pourquoi ceftolozane-tazobactam ?



# Cas clinique - Pourquoi ceftolozane-tazobactam ?



# Cas clinique - Pourquoi ceftolozane-tazobactam ?



# Cas clinique

---

- Cinq semaines après la fin de l'antibiothérapie, la patiente récidive



Aspiration bronchique:

- Examen direct nombreux BGN

Comment d'administrez-vous le ceftolozane-tazobactam ?

# Cas clinique – Comment administrer ?

**Tableau 1 : Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 50 mL/min**

Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement
Infection intra-abdominale compliquée*	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours
Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	2 g ceftolozane/ 1 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	8 - 14 jours

\* A utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont suspectées.

\*\* A utiliser en association avec un antibiotique actif sur les bactéries à Gram positif si elles sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection.

# Cas clinique – Comment administrer ?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance

Pranita D. Tamma,<sup>1</sup> Stephan Beisken,<sup>2</sup> Yehudit Bergman,<sup>3</sup> Andreas E. Posch,<sup>4</sup> Edina Avdic,<sup>5</sup> Sima L. Sharara,<sup>6</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>7</sup> and Patricia J. Simmer<sup>8</sup>



Etude prospective monocentrique

Facteurs associés à l'augmentation des CMI au CTZ/TZ



28 patients inclus

- 14 avec augmentation de CMI
- 14 sans augmentation de CMI



# Cas clinique – Comment administrer ?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance

Pranita D. Tamma,<sup>1</sup> Stephan Beisken,<sup>2</sup> Yehudit Bergman,<sup>3</sup> Andreas E. Posch,<sup>4</sup> Edina Avdic,<sup>5</sup> Sima L. Sharara,<sup>6</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>7</sup> and Patricia J. Simmer<sup>8</sup>



Etude prospective monocentrique

Facteurs associés à l'augmentation des CMI au CTZ/TZ



28 patients inclus

-14 avec augmentation de CMI

-14 sans augmentation de CMI

Variables	Augmentation CMI Ceftolozane-tazobactam	Pas d'augmentation CMI Ceftolozane-tazobactam	P-value
Age (médiane, IQR)	56 (40 – 65)	56 (48 – 60)	0,95
Perfusion d'une heure	100%	71%	0,04
Perfusion de trois heures	0%	29%	0,04
Contrôle de la source infectieuse	29%	0%	0,04

Perfusion prolongée et prise en charge chirurgicale

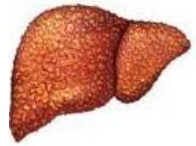
# Cas clinique n°2

# Cas clinique

---



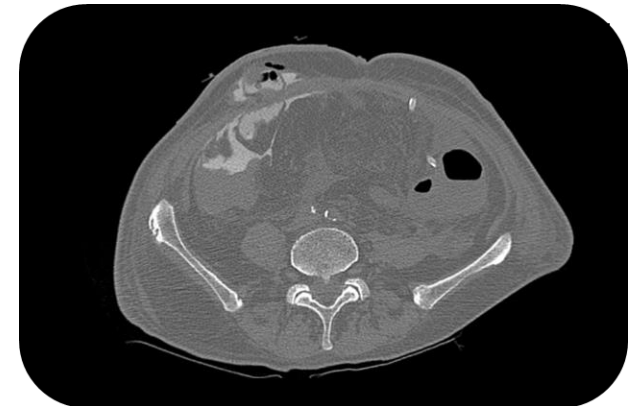
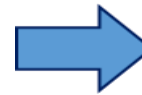
47 ans



Cirrhose hépatique Child B

## HDM:

- 20 Aout 2022: diverticulite sigmoïdienne bactériémiante à *E. coli* (Antibiogramme ?) opéré et traité 7 jours (par ?)
- Reconsulte le 12 Septembre 2022 pour un péritonite



Quelle antibiothérapie choisissez-vous ?

# Antibiothérapie probabiliste



## Prise en charge des infections intra-abdominales

Philippe Montravers<sup>1</sup>, Hervé Dupont<sup>2</sup>, Marc Leone<sup>3</sup>, Jean.-Michel Constantin<sup>4</sup>, Paul-Michel Mertes<sup>5</sup>, le groupe de travail de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Société de réanimation de langue française (SRLF), Pierre-François Laterre<sup>6</sup>, Benoît Misset<sup>7</sup>, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF), Jean-Pierre Bru<sup>8</sup>, Rémy Gauzit<sup>9</sup>, Albert Sotto<sup>10</sup>, Association française de chirurgie (AFC), Cécile Brigand<sup>11</sup>, Antoine Hamy<sup>12</sup>, Société française de chirurgie digestive (SFC), Jean-Jacques Tuech<sup>13</sup>

### FACTEURS DE RISQUE

Traitement antérieur par C3G ou FQ dans les 3 mois

Potage d'EB BLSE, Pyo CeftazidimeR de moins de 3 mois

Hospitalisation à l'étranger dans l'année

EPHAD + sonde à demeure ou gastrostomie

Echec de traitement d'une antibiothérapie large spectre par C3G ou FQ ou Pipéracilline/tazobactam

Récidive précoce < 15 jours d'une infection traitée par Pipéracilline/tazobactam

R42 – Lors du traitement probabiliste du premier épisode d'IIA associée aux soins et en l'absence de facteurs de risque de BMR, il faut probablement utiliser une association pipéracilline/ tazobactam + amikacine (optionnel en l'absence de signes de gravité). Si le patient présente deux critères parmi les six énoncés ci-dessous, il est à risque de BMR et il faut probablement utiliser un carbapénème à large spectre (imipénème ou méropénème ou doripénème) + amikacine (optionnel en l'absence de signes de gravité). Si le patient est en choc septique, 1 seul critère parmi les six énoncés ci-dessous suffit à justifier l'association carbapénème à large spectre + amikacine. Les six cri-

# L'hémoculture pousse

---

<i>E. coli</i>	
Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfepime	Résistant
Témocilline	Résistant
Ertapénème	Résistant
Méropénème	Sensible
Aminoglycosides	Sensible
Fluoroquinolones	Résistant
Triméthoprime + sulfamethoxazole	Résistant

Qu'en pensez-vous ?

# Cas clinique

---

<i>E. coli</i>	
Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfepime	Résistant
Témocilline	Résistant
Ertapénème	Résistant
Méropénème	Sensible
Aminoglycosides	Sensible
Fluoroquinolones	Résistant
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant

Que faites-vous ?

# Cas clinique

<i>E. coli</i>	
Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline-acide clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfepime	Résistant
Témocilline	Résistant
<b>Ertapénème</b>	<b>Résistant</b>
Méropénème	Sensible
Aminoglycosides	Sensible
Fluoroquinolones	Résistant
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant



*E. coli* OXA-48 + BLSE

# Cas clinique

---

				Inhibition	
Enzymes	Classes	Substrats	Tazo	Avibactam	
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Pénicillines	Oui	Oui	
TEM-3, SHV-2, CTX-M14	A	Céphalosporines large spectre, monobactam	Oui	Oui	
KPC-2, KPC-3	A	Large spectre incluant les carbapénèmes	Non	Oui	
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Large spectre incluant les carbapénèmes <b>mais pas le monobactam</b>	Non	Non	
E. Coli AmpC	C	Cephalosporins	Non	Oui	
<b>OXA-48</b>	<b>D</b>	<b>Carbapenems</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>	



# Cas clinique

				Inhibition	
Enzymes	Classes	Substrats	Tazo	Avibactam	
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Pénicillines	Oui	Oui	
TEM-3, SHV-2, CTX-M14	A	Céphalosporines large spectre, monobactam	Oui	Oui	
KPC-2, KPC-3	A	Large spectre incluant les carbapénèmes	Non	Oui	
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Large spectre incluant les carbapénèmes <b>mais pas le monobactam</b>	Non	Non	
E. Coli AmpC	C	Cephalosporins	Non	Oui	
<b>OXA-48</b>	<b>D</b>	<b>Carbapenems</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>	

Résistance	1 <sup>er</sup> choix	Alternatives
<b>KPC</b> Ou carbapénémase positive mais mécanisme non identifié	Ceftazidime-avibactam Méropénème-vaborbactam Imipénème-cilastatin-relebactam	Cefiderocol  Tigécycline, éravacycline
<b>Metallo-β-lactamase (NDM, VIM ou IMP)</b>	Ceftazidime-avibactam + aztreonam Cefiderocol	Tigécycline, éravacycline
<b>OXA-48 like carbapenemase</b>	<b>Ceftazidime-avibactam</b>	<b>Cefiderocol</b>  Tigécycline, éravacycline

# Cas clinique



## Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections



Etude rétrospective – Avril 2015 à Avril 2017

Patients présentant une infection à ERC traité par CZA durant plus de 48 heures

Identifiés les FDR d'échec thérapeutique



77 patients

Age médian 62 (19-91) ans

26% transplantés d'organe solide

***Infections:*** PNP (43%), Bactériémie primitive (26%), UTI (10%), IIA (9%)

# Cas clinique



## Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections



Etude rétrospective – Avril 2015 à Avril 2017

Patients présentant une infection à ERC traité par CZA durant plus de 48 heures

Identifiés les FDR d'échec thérapeutique



77 patients

Age médian 62 (19-91) ans

26% transplantés d'organe solide

Infections: PNP (43%), Bactériémie primitive (26%), UTI (10%), IIA (9%)

TABLE 1 Characteristics of CRE isolates from patients treated with ceftazidime-avibactam

Pathogen (no. of isolates)	Median (range) MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				No. (%) of isolates with the following $\beta$ -lactamase:				
	Ceftazidime-avibactam	Ceftazidime	Ertapenem <sup>a</sup>	Meropenem <sup>a</sup>	CTX-M	OXA <sup>b</sup>	SHV	TEM	KPC <sup>c</sup>
<i>K. pneumoniae</i> (60)	1 (0.12 to 2)	256 (32 to >512)	32 (0.06 to >64)	16 (0.06 to >64)	7 (12)	11 (18)	56 (93)	53 (88)	56 (93)
<i>E. coli</i> (9)	1 (0.25 to 2)	128 (2 to >512)	2 (0.06 to 64)	0.12 (0.06 to 4)	8 (89)	5 (56)	0 (0)	1 (11)	0 (0)
<i>E. cloacae</i> (5)	0.5 (0.5 to 8)	32 (0.5 to 128)	0.5 (0.06 to 8)	0.12 (0.06 to 0.5)	3 (60)	2 (40)	1 (20)	3 (60)	1 (20)
<i>E. aerogenes</i> (1)	0.5	128	4	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>K. oxytoca</i> (1)	0.5	128	8	0.25	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
<i>S. marcescens</i> (1)	1	128	1	0.25	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total (77)	1 (0.12 to 8)	256 (0.5 to >512)	32 (0.06 to >64)	16 (0.06 to >64)	19 (25)	18 (23)	57 (74)	57 (74)	58 (75)



RRT was independently associated with ceftazidime-avibactam clinical failure and the emergence of resistance, suggesting that RRT may lead to inadequate drug exposures. Optimal dosing of ceftazidime-avibactam in patients with renal insufficiency, particularly those receiving continuous RRT (CRRT), is an ongoing challenge for clinicians. There are currently no ceftazidime-avibactam dosing recommendations in the setting of CRRT, and doses administered to patients differ considerably (1). A recent report described a patient on continuous venovenous hemofiltration (CVWH) who received 1.25 g ceftazidime-avibactam i.v. every 8 h and had adequate exposures

### Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Pt <sup>a</sup>	Age (sex) <sup>b</sup>	Underlying disease <sup>c</sup>	CRE pathogen <sup>d</sup>	Type of initial infection	Baseline creatinine clearance (ml/min) <sup>e</sup>	Initial treatment <sup>f</sup> (days)	Clinical outcome at 30 days	Time to microbiologic failure (days)	Causes of microbiologic failure and outcome at 90 days	C-A MIC (µg/ml) for:		KPC-3 variant of posttreatment isolate
										Pretreatment isolate	Posttreatment isolate	
1	49 (F)	Double lung transplant	ST258, KPC-3-producing CRKP	Pneumonia	51	C-A, 2.5 g i.v. q8h (10)	Failure	14	Reinfection: pneumonia, treated with C-A for an additional 14 days	2	1) 32	1) D179Y T243M
								28	Persistent pneumonia, treated with meropenem and gentamicin until death	Not applicable	2) 256 <sup>g</sup>	2) D179Y T243M
2	58 (F)	Morbid obesity s/p gastric sleeve surgery	ST258, KPC-3-producing CRKP	Intra-abdominal infection	CRRT	C-A, 0.94 g i.v. q12h (19)	Failure	41	Urine colonization, not treated and survived	4	1) 32	1) V240G
3	73 (M)	Esophageal cancer s/p esophagectomy	ST258, KPC-3-producing CRKP	Pneumonia	113	C-A, 2.5 g i.v. q8h (15)	Success	34	Respiratory colonization, not treated	Not applicable	1) 64	1) D179Y
								58	Respiratory colonization, not treated	Not applicable	2) 128 <sup>g</sup>	2) D179Y
								76	Recurrent pneumonia, treated with meropenem and colistin for 14 days and survived	Not applicable	1) 2	1) Wild type
4	67 (M)	Esophageal cancer s/p esophagectomy	ST258, KPC-3-producing CRKP	Pneumonia	CRRT	C-A, 1.25 g i.v. q8h (15); inhaled gentamicin (15)	Failure	25	Relapsing intra-abdominal infection, treated with C-A for an additional 15 days	1	256	A177E D179Y
								72	Relapsing bacteremia, treated with meropenem for 14 days and survived	Not applicable	128	A177E D179Y
5	43 (F)	Double lung transplant	ST258, KPC-3-producing CRKP	Pneumonia	iHD	C-A, 0.94 g i.v. q48h (11)	Failure	74	Relapsing pneumonia, treated with C-A for 4 additional days prior to death	2	64	D179Y
6	59 (M)	Coronary artery disease, diabetes mellitus	ST258, KPC-3-producing CRKP	Pneumonia	47	C-A, 2.5 g i.v. q8h (11)	Failure	7	Persistent pneumonia, treated with doripenem and gentamicin for 14 days	2	64	D179Y
								26	Respiratory colonization, not treated and survived	Not applicable	1) 4	1) Wild type
7	60 (F)	Double lung transplant	ST258, KPC-3-producing CRKP	Pneumonia	iHD	C-A, 0.94 g i.v. q48h (7)	Failure	7	Breakthrough bacteremia, treated with C-A for an additional 18 days	4	1	Wild type
								101	Respiratory colonization, not treated and survived	Not applicable	64	166–167 EL ins
8	68 (M)	Double lung transplant	ST258, KPC-3-producing CRKP	Pneumonia	CRRT	C-A, 2.5 g i.v. q8h (14); i.v. and inhaled gentamicin (12)	Failure	33	Respiratory colonization, not treated	2	1) 2	1) Wild type
								42	Relapsing tracheobronchitis, treated with C-A and inhaled gentamicin for 17 days	Not applicable	2) 4 <sup>g</sup>	2) Wild type
								61	Persistent tracheobronchitis, treated with meropenem and gentamicin for 11 days until death	Not applicable	64	D179Y

RRT: OR 4,78 [1,03 – 22,2]

# Conclusion

---

- Diminuer la durée de traitement probabiliste (Antibiogramme rapide...)
- Tester sans a priori
- Contrôler la source
- **Optimiser les posologies +++**
  - Forte posologie
  - Perfusion prolongée/continue si possible
  - Pas d'adaptation à la fonction rénale pour les 24 premières heures
- **Surveillance thérapeutique pharmacologique**
  - CMI proche du cut-off
  - Foyer complexe
  - Suppléance d'organe (ECMO, HD...)