

Traitement des infections à BLSE



Pr Agnès Lefort

Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon
IAME UMR1137, Faculté Bichat, Université Paris-Diderot

Carbapénèmes: traitement de référence



Restent sensibles
aux carbapénèmes

● Avantages:

- très stables à l'hydrolyse par les BLSE
- bonnes concentrations tissulaires
- pas d'effet inoculum

**Infections à E-BLSE: carbapénèmes la référence
car non hydrolysés par les BLSE**

1980

● **Imipénème/cilastatine = Tiénam***

1990

● **Méropénème = Méronem***

2000

● **Ertapénème = Invanz***

2008

● **Doripénème = Doribax***

Infections à E-BLSE: carbapénèmes la référence car non hydrolysés par les BLSE

Mais....

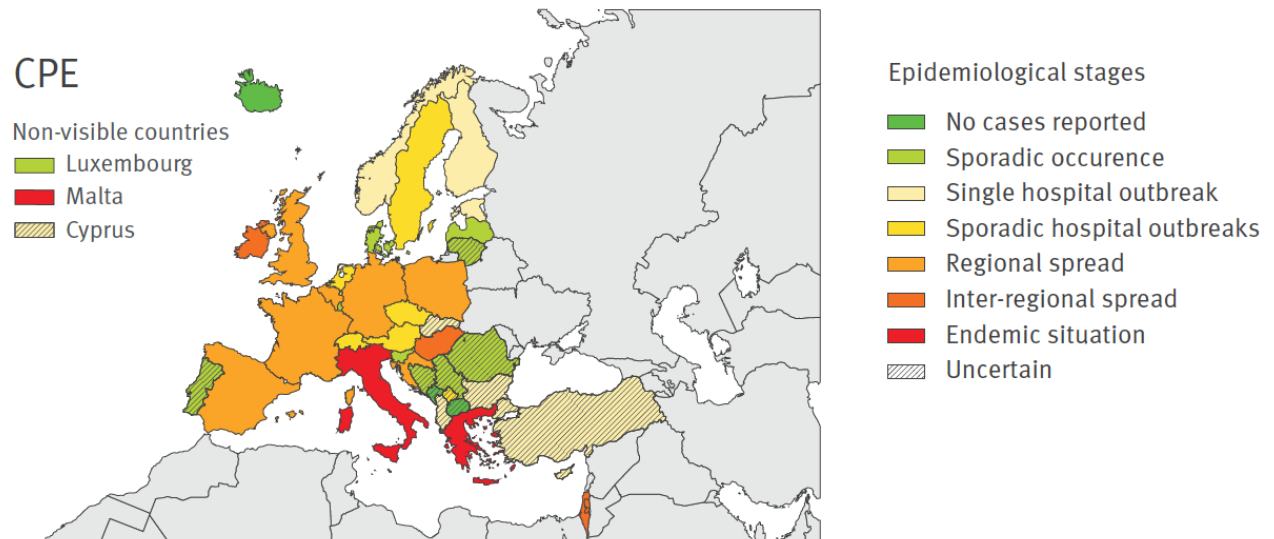
1. ne font pas des miracles...

Bactériémies à *E. coli* BLSE+ traitées par carbapénèmes :

Mortalité J30 16,7% (20/120)

2. associés à l'émergence de la résistance aux carbapénèmes (pression de sélection)

Carbapénémases:



Rodriguez-Bano, CID 2011; Glasner, 2013, www.eurosurveillance.org

Emergence favorisée par l'utilisation des carbapénèmes

Emergence de la résistance....

Cas-témoin,
Réanimation Bichat,
FdR acquisition
BGN I/R pénèmes

	Cases N = 36 (%)		Controls N = 36 (%)		univariate OR ^a	univariate P ^b	multivariate OR ^c
Socio-demographic characteristics							
Average age, years (range)	58.3	(30–86)	59.9	(37–86)		0.57	
Sex ratio (F/M)	0.33		0.64			0.31	
Characteristics at admission							
ICU							
Surgical	14	(38.9)	14	(38.9)	1.0		1.00
Medical	22	(61.1)	22	(61.1)	1.0	(0.3–2.9)	
Origin							
Home	8	(22.2)	10	(27.8)	1.0		0.69
Hospital	27	(75.0)	24	(66.7)	1.4	(0.4–4.8)	
Others	1	(2.8)	2	(5.6)	0.6	(0.1–14.4)	
Median time to acquisition, days (range)	13.5	(3–52)	12.5	(3–52)			0.97
Cancer	2	(5.6)	2	(5.6)	1.0	(0.1–14.5)	1.00
HIV	3	(8.3)	4	(11.1)	0.7	(0.1–4.7)	1.00
Respiratory failure	7	(19.4)	3	(8.3)	2.6	(0.5–17.2)	0.31
Renal failure	6	(16.7)	1	(2.8)	6.8	(0.8–330.4)	0.11
Cardiac failure	3	(8.3)	4	(11.1)	0.7	(0.1–4.7)	1.00
Obesity	6	(16.7)	6	(16.7)	1.0	(0.2–4.2)	1.00
Pulmonary transplantation	3	(8.3)	2	(5.6)	1.5	(0.2–19.5)	1.00
DID	4	(11.1)	5	(13.9)	0.8	(0.1–4.0)	1.00
Cirrhosis	2	(5.6)	2	(5.6)	1.0	(0.1–14.5)	1.00
McCabe							
0	7	(19.4)	15	(41.7)	1.0		0.07
≥1	29	(80.6)	21	(58.3)	2.9	(0.9–10.0)	
Median SAPS II at admission (range)	48.5	(13–120)	41	(13–104)			0.36
ESBL carriage	8	(22.2)	6	(16.7)	1.4	(0.4–5.7)	0.77
Antibiotic treatments							
Median exposure time to antibiotics, days (range)	11.5	(0–51)	9.0	(0–37)			0.84

Days of imipenem exposure

<0.01

0	8	(22.2)	22	(61.1)	1.0		1.0
1 à 3	10	(27.8)	6	(16.7)	4.4	(1.1–20.5)	5.9 (1.5–25.7)
4 à 21	18	(50.0)	8	(22.2)	6.0	(1.7–23.3)	7.8 (2.4–29.8)

Fluoroquinolons exposure	9	(25.0)	8	(22.2)	1.2	(0.3–4.0)	1.00
Aminoglycosides exposure	25	(69.4)	21	(58.3)	1.6	(0.6–4.8)	0.46
Glycopeptides exposure	20	(55.6)	11	(30.6)	2.8	(1.0–8.4)	0.06
Metronidazole exposure	5	(13.9)	6	(16.7)	0.8	(0.2–3.6)	1.00
Macrolide exposure	5	(13.9)	3	(8.3)	1.8	(0.3–12.3)	0.71
Colistin exposure	5	(13.9)	2	(5.6)	2.7	(0.4–30.4)	0.43
Issue							
Median ICU stay, days (range)	33.5	(4–173)	15.5	(5–137)			0.14
Death	13	(36.1)	11	(30.6)	1.3	(0.4–3.9)	0.80

Infections à E-BLSE: privilégier les alternatives



Février 2010

Recommandations



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

« l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une « **fausse bonne solution** » : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases ».

« Il est recommandé **d'utiliser chaque fois que possible une des alternatives thérapeutiques** pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE ».

Deux situations différentes

Infections urinaires basses:

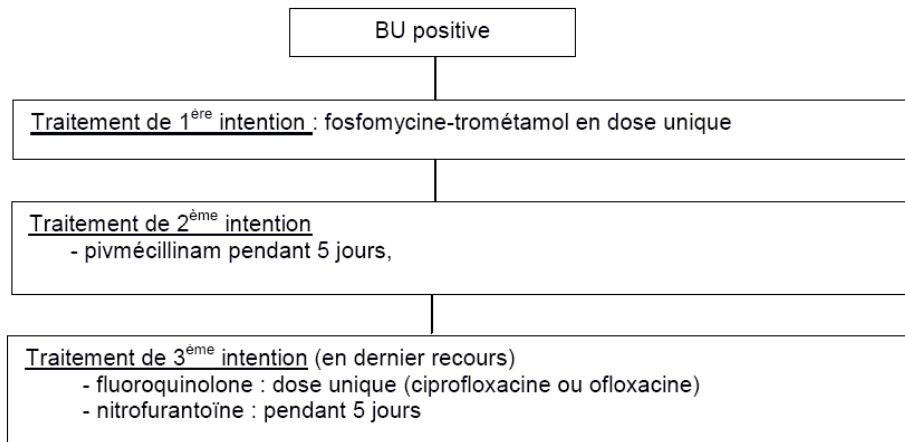
- Situation la plus fréquente
- Le plus souvent *E. coli*
- Peu graves
- Pas d'urgence vitale → traitement peut être différé
- Ambulatoire, privilégier traitement oral

Infections invasives:

- Entérobactéries diverses
- Graves
- Inoculum plus important
- Concentrations suffisantes dans le foyer infectieux
- Milieu hospitalier

Infections urinaires basses

- Algorithme cystite « tout-venant »



- Fosfomycine >98% S
- Pivmécillinam 70-90%
- Fluoroquinolones 40% S
- Nitrofurantoïne >90% S
- Amoxicilline/clavulanate 40% S
- TMP/SMX 35-40% S

Infections urinaires basses: fosfomycine, amx/clav

Référence	Design et type d'infection	Nombre de patients, traitement	Evolution: Guérison clinique
Rodriguez-Bano, Arch Intern Med 2008 Espagne	Prospectif non randomisé , cystites communautaires <i>E. coli</i> BLSE	28 patients: Fos/T 3g dose unique 37 patients Amx/clav: 625 mgx3/j 5-7j	Fos/T: 93% Amx/clav: 93% si S
Pullukcu, Int J Antimicrob Agents 2007 Turquie	Rétrospectif , infections urinaires basses, y compris compliquées, nosocomiales et communautaires <i>E. coli</i> BLSE	52 patients: Fos/T 3g toutes les 48h, 9g au total	Fos/T: 94% Pas de rechute à J28
Senol, J Chemother 2010 Turquie	Prospectif observationnel , idem Pullukcu	27 patients: Fos/T 3g toutes les 48h, 9g au total 20 patients: IMP (500 mgx4/j) ou méropénème (1gx3/j), 14j	Fos/T: 95% Carbapénème: 80%

Infections urinaires basses: pivmécillinam

Amidinopénicilline,
Sélexid* 200 mg, 3-4 cp/j (2-3 prises par jour)

8 patients, infections urinaires basses
E. coli, *K. pneumoniae* BLSE

Evaluation à J30:

- Guérison clinique 8/8
- Guérison bactériologique 2/8

- Aucune rechute clinique à 6 mois

Infections urinaires basses: nitrofurantoïnes

Rétrospectif

Nitrofurantoïne 50 mgx4/j PO

75 patients: 45 femmes, 30 hommes, traitement 14j

Succès clinique 69%

Succès microbiologique (J7-9) 68%

Rechutes (J28-31) 3,2%

Tasbakan, Int J Antimicrob Agents 2012

Infections invasives

Les alternatives

Fluoroquinolones
40%S (*E. coli*)

AMK 90%S (*E. coli*)

Cotrimoxazole 35-40%S
(*E. coli*)

Fosfomycine (assoc.) >98%S

Colimycine

Tigécycline

β -lactamines :

β -lactamines + inhibiteurs?

Tazo 80%S (*E. coli*)

Amx/clav 40%S (*E. coli*)

C3G/Aztréonam? 31%S (*E. coli*)

Céphamycines 90%S* (*E. coli*)

Témocilline 99%S (CC 32) (*E. coli*)

Recommandations SPILF 2014

*Fournier, MMI 2013

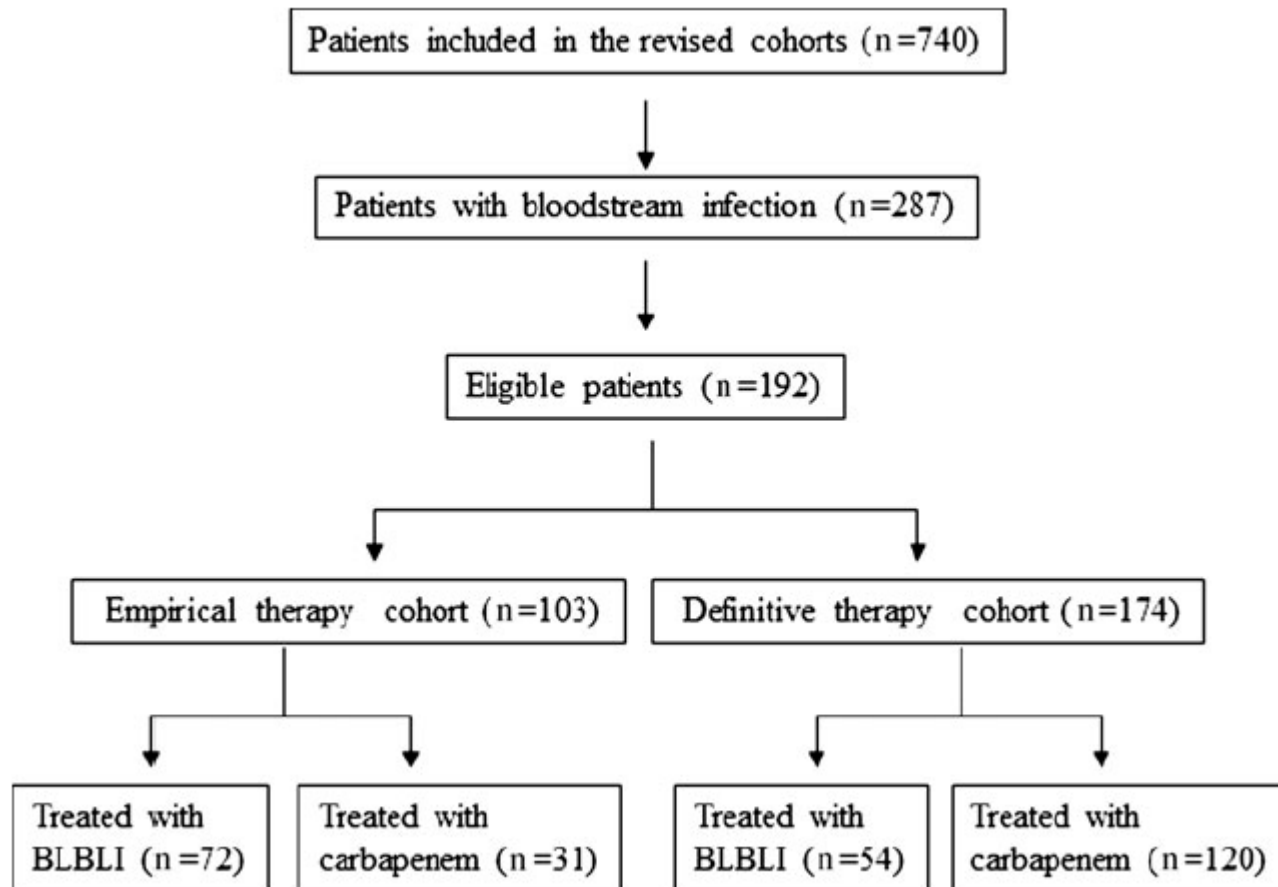
β-lactamines + inhibiteurs

β-Lactam/β-Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum β-Lactamase–Producing *Escherichia coli*: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohorts

Jesús Rodríguez-Baño,^{1,2} María Dolores Navarro,¹ Pilar Retamar,¹ Encarnación Picón,¹ Álvaro Pascual,^{1,3} and the Extended-Spectrum Beta-Lactamases–Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group^a

β -lactamines + inhibiteurs

- 6 études de cohorte prospective (2001-2007), Espagne, publiées:
- Carbapénème: IMP 500x4/j, MERO 1gx3/j, ERTA 1g/j
- ou β -lactamine+inh par voie IV: PIP/TAZ 4,5gx4/j, AMX/CLAV 1,2gx3/j
- Bactériémie, isolat sensible à l'antibiothérapie empirique utilisée



β-lactamines + inhibiteurs

Characteristic	Empirical Therapy Cohort			Definitive Therapy Cohort		
	BLBLI (n = 72)	Carbapenem (n = 31)	P	BLBLI (n = 54)	Carbapenem (n = 120)	P
Age, median y (IQR)	69 (59–80)	60 (52–78)	.1 ^b	67 (56–83)	70 (55–78)	.3 ^b
Male sex	29 (40.3)	11 (35.5)	.6	34 (63)	70 (58.3)	.5
<u>Nosocomial acquisition</u>	26 (36.1)	24 (77.4)	<u><.001</u>	18 (33.3)	67 (55.8)	<u>.006</u>
Charlson index, median, (IQR)	2 (1–5)	2 (1–5)	.6 ^b	2.5 (1–5)	3 (1–5)	.5 ^b
Cancer	21 (31.9)	11 (35.5)	.7	15 (27.8)	43 (35.8)	.2
Immunosuppression	5 (6.9)	5 (16.1)	.1 ^c	3 (5.6)	15 (12.5)	.1
Neutropenia	2 (2.8)	3 (9.7)	.1 ^c	0	7 (5.8)	.1 ^c
Urinary or biliary tract as source	52 (72.2)	18 (58.1)	.1	42 (77.8)	79 (65.8)	.1
ICU admission	7 (9.9)	2 (6.7)	.7 ^c	4 (7.4)	18 (15.4)	.1
Severe sepsis or shock at presentation	14 (19.4)	9 (29.0)	.2	8 (14.8)	32 (26.7)	.08
<u>Pitt score, median (IQR)</u>	1 (0–2)	1 (0–2)	.7 ^b	<u>1 (0–2)</u>	<u>1 (1–2)</u>	<u>.04^b</u>
CTX-M enzyme	57 (80.3)	25 (86.2)	.4	43 (82.7)	95 (81.2)	.8
Definitive therapy						
Carbapenem	32 (44.4)	30 (93.7)	<.001
BLBLI	34 ^d (47.2)	0	<.001
Empirical therapy						
Carbapenem	0	30 (25)	<.001
BLBLI	45 ^d (83.3)	38 (31.7)	<.001
Cephalosporins	7 (13)	39 (32.5)	.006
Fluoroquinolones	2 (3.7)	13 (10.8)	.1 ^c
Appropriate empirical therapy	34 (63)	64 (53.3)	.2
Mortality, no. of deaths						
Day 7	2 (2.8)	3 (9.7)	.1 ^c	1 (1.9)	5 (4.2)	.6 ^c
Day 14	7 (9.7)	5 (16.1)	.3	3 (5.6)	14 (11.7)	.2
Day 30	7 (9.7)	6 (19.4)	.1	5 (9.3)	20 (16.7)	.1
Hospital stay after BSI, median (IQR), d	12 (8–28)	13 (9–25)	.7 ^b	13 (8–22)	13 (10–25)	.04 ^b

β-lactamines + inhibiteurs

Table 4. Cox Regression Analysis of Associations Between Different Variables and Mortality in the Definitive Therapy Cohort

Variable	Crude Analysis		Adjusted Analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
Male sex	1.2 (.46–2.29)	.9
Age ^a	1.00 (.97–1.02)	.9
Nosocomial BSI	0.99 (.45–2.22)	.9
Charlson index ^a	1.02 (.88–1.28)	.7
Neutropenia	1.78 (.88–13.32)	.5
High-risk source ^b	2.07 (.94–4.54)	.06
Pitt score ^a	1.49 (1.26–1.78)	<.001	1.38 (1.12–1.70)	.002
Severe sepsis or shock ^c	3.64 (1.66–7.99)	.001	2.10 (.87–5.05)	.09
Empirical therapy with BLBLI	0.56 (.18–1.73)	.3
Inappropriate empirical therapy	1.76 (.78–3.93)	.1
Definitive therapy with BLBLI ^d	0.66 (.24–1.76)	.4	0.76 (.28–2.07)	.5

Abbreviations: BLBLI, β-lactam/β-lactamase inhibitor association; BSI, bloodstream infection; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

^a Per unit.

^b Other than urinary and biliary tract.

^c At presentation.

^d Reference: definitive therapy with carbapenem.

β -lactamines + inhibiteurs: importance de la CMI

Bacteremia due to ESBLEC treated with PTZ

N = 39

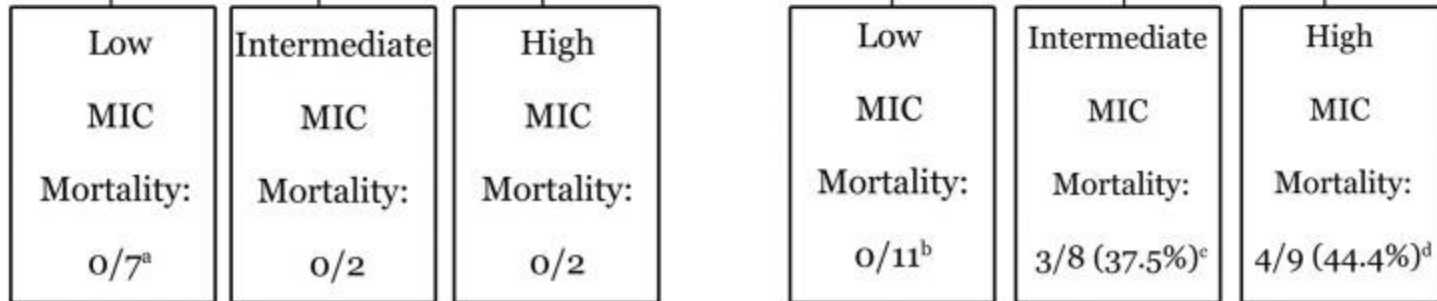
Sous-étude de Rodriguez-Bano,
patients traités par pip/taz
en empirique

Urinary tract

N = 11

Other source

N = 28



Low: ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$

Intermediate: 4-8 $\mu\text{g/ml}$

High: ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$

Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia

CID 2015

Pranita D. Tamma,¹ Jennifer H. Han,² Clare Rock,³ Anthony D. Harris,³ Ebbing Lautenbach,² Alice J. Hsu,⁴ Edina Avdic,⁴ and Sara E. Cosgrove⁵; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

Bactériémies à EBLSE, PIP/TAZ ou carbapénème en probabiliste, puis carbapénème, Exclusion souches TAZO-R (CMI >16 $\mu\text{g/ml}$). **Rétrospectif**

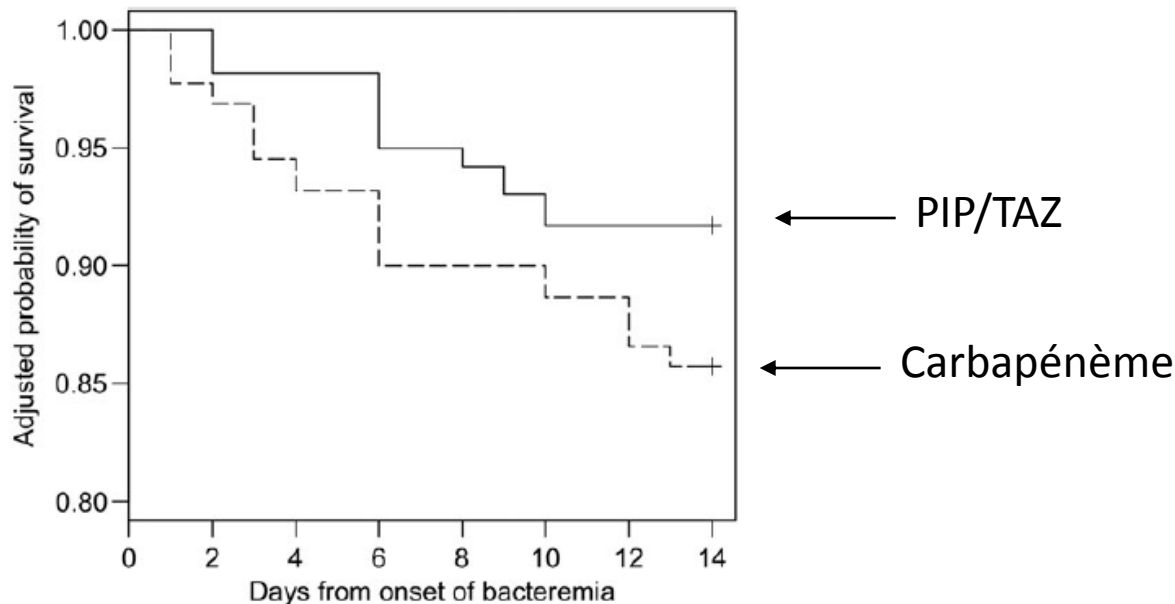
Characteristic	Complete Cohort (N = 213)			Cohort Adjusted With the Use of Stabilized Inverse Probability of Exposure Weighting		
	PTZ/Carbapenem (n = 103 [48%])	Carbapenem (n = 110 [52%])	P Value	PTZ/Carbapenem	Carbapenem	P Value
Age, mean (SD)	48.1 (22.8)	48.2 (19.0)	.96	48.2	48.0	.89
Male sex, No. (%)	59 (57.3)	72 (60.5)	.63	56.9	57.4	.94
Pitt bacteremia score, mean (SD)	2.3 (1.9)	2.1 (1.3)	.15	2.2	2.1	.79
ICU-level care, day 1	33 (32.0)	39 (35.5)	.70	33	36	.70
ANC \leq 100 cells/ μL , No. (%)	16 (15.5)	16 (13.4)	.66	14.5	14.4	.99
Likely source of bacteremia, No. (%)						
Central line associated	45 (43.7)	52 (43.7)	1.00	46.3	44.1	.77
Urinary tract	20 (19.4)	24 (20.2)	.89	19.3	18.4	.87
Biliary	7 (6.8)	12 (10.1)	.38	8.3	8.3	.98
Intra-abdominal	20 (19.4)	16 (13.4)	.23	16.3	15.1	.82
Pneumonia	11 (10.7)	9 (7.6)	.43	9.8	11.3	.77
Preexisting medical conditions, No. (%)						
End-stage liver disease	16 (15.5)	14 (11.8)	.42	13.8	13.3	.93
End-stage renal disease	4 (3.9)	7 (5.9)	.49	5.3	7.5	.61
Structural lung disease	13 (12.6)	5 (4.2)	.03	7.7	7.0	.86
Neurologic	11 (10.7)	9 (7.6)	.43	7.5	6.6	.77
Congestive heart failure	8 (7.8)	8 (6.7)	.77	6.4	6.2	.93
Immunocompromised ^b , No. (%)	49 (47.6)	76 (69.0)	.04	54.6	57.9	.92

CMI PIP/TAZ:
 - 2 $\mu\text{g/ml}$: 1%
 - 4 $\mu\text{g/ml}$: 39%
 - 8 $\mu\text{g/ml}$: 46%
 - 16 $\mu\text{g/ml}$: 14%

Conclusion: PIP/TAZ moins efficace

Table 2. Fourteen-Day Mortality for 213 Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia Treated Empirically With Piperacillin-Tazobactam or Carbapenem Therapy in a Stabilized Inverse Probability-Weighted Cohort^a

Characteristic	Univariable Analysis			Multivariable Analysis		
	HR	95% CI	P Value	Adjusted HR ^a	95% CI	P Value
Piperacillin-tazobactam	1.78	1.00–3.13	.05	1.92	1.07–3.45	.03
Age (per 10-y increase)	1.28	1.09–1.50	.11	1.18	0.99–1.41	.07
Pitt bacteremia score	1.55	1.39–1.72	<.001	1.49	1.28–1.72	<.001
Intensive care unit level care, day 1	4.49	2.53–7.98	<.001	4.25	1.86–9.71	<.001
Immunocompromised	1.09	0.62–1.93	.76
Inadequate source control ^b	1.18	0.81–1.72	.39



Survie à J14

Différences entre les 2 études

- **Microorganismes différents:** *E. coli* vs entérobactéries, CMI différentes
- **Contenu génétique différent:** Espagne vs Baltimore
- **Portes d'entrée différentes:** urines/bile vs KTC/poumon

PIP/TAZ si

- bactériémie à *E. coli* de porte d'entrée urinaire,
- ou CMI PIP/TAZ $\leq 2 \mu\text{g/ml}$

????

C3G et BLSE

Influence de:

- CMI
- type d'infection (inoculum)
- ➔ drainer les collections

C3G *versus* nouvelles valeurs critiques

Analyse de 5 études publiées :

Table 1. Clinical outcome in 42 patients with ESBL-producing *Klebsiella* spp. or *E. coli* bacteraemia and treated with cephalosporin monotherapy

Outcome	MIC \leq 1 mg/L	MIC 2 mg/L	MIC 4 mg/L	MIC 8 mg/L
Success	81%	67%	27%	11%
Failure	19%	33%	73%	89%

Céfépime *versus* nouvelles valeurs critiques

Etude rétrospective, bactériémies à E-BLSE, comparaison céfépime vs carbapénèmes

33 patients traités par céfépime (18 *E. cloacae*, 8 *E. coli*, 7 *K. pneumoniae*)

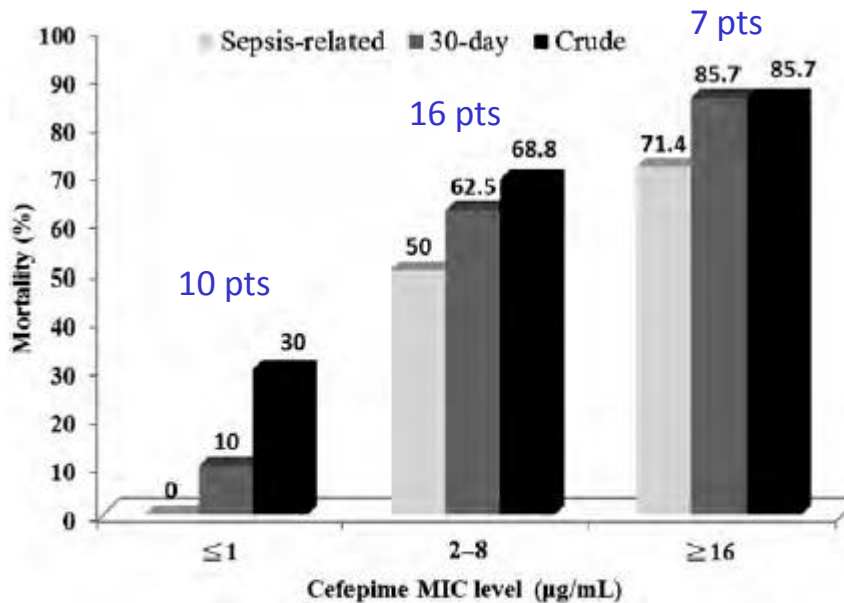
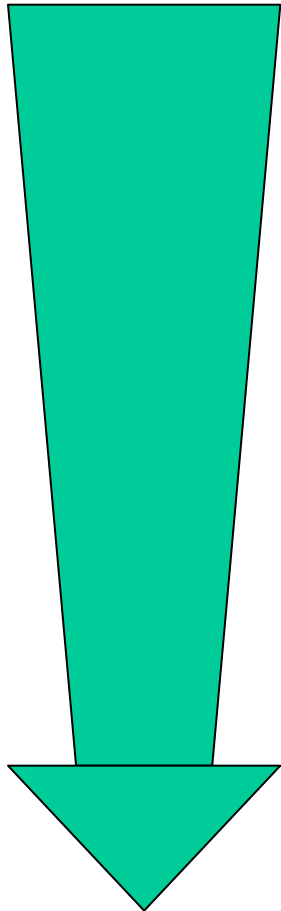


Figure 1. Mortality rates of 3 subgroups of patients who received ceftazidime therapy (n=33) stratified by the ceftazidime minimum inhibitory concentration. Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

β -lactamines

- Effet inoculum versus EBLSE *in vitro*:



C3G +++

Pipéracilline/tazobactam ++

Amoxicilline/clavulanate +/-
Aztréonam +/-
Témocilline +/-

Céfotétan, flomoxef (céphamycines) -

Bolivar, Antimicrob Agents Chemother 1982
Thomson, Antimicrob Agents Chemother 2001
Lopez-Ferrero, Clin Microbiol Infect 2010
Lee, J Antimicrob Chemother, 2006

Modèle animal: effet inoculum in vitro

K. pneumoniae 5657, BLSE TEM-26, isolat clinique crachat

TABLE 1. MICs of various agents for *K. pneumoniae* 5657

Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$) for <i>K. pneumoniae</i> 5657 at an inoculum of:	
	10^5 CFU/ml	10^7 CFU/ml
Cefoperazone	2	256
Sulbactam	32	
Cefoperazone-sulbactam (2:1) ^a	0.5	256
Cefotaxime	1	256
Cefpirome	1	>256
Ceftazidime	>256	
Imipenem	0.5	16

^a MICs are micrograms of cefoperazone per milliliter.

Modèle animal: relevance in vivo

Traitement IV continu 3 jours, céfotaxime ou cefpirome 400 mg/kg/j

TABLE 2. Intra-abdominal abscess treatment outcomes

Antibiotic	No. of rats	Mean serum antibiotic level (µg/ml) ± SD	log ₁₀ CFU/g of abscess ± SD
None	30		8.02 ± 1.02
Cefoperazone	11	13.5 ± 4.72	7.41 ± 0.74 ^a
Cefoperazone-sulbactam	11	8.9 ± 3.22 ^b	5.84 ± 0.95 ^c
Cefotaxime	18	17.7 ± 8.42	7.26 ± 1.02 ^a
Cefpirome	11	28.3 ± 2.06	7.80 ± 1.18 ^a
Ceftazidime	10	19.4 ± 3.09	8.85 ± 0.64 ^a
Imipenem	19	7.1 ± 2.08	4.99 ± 0.97 ^c

^a $P > 0.05$ for comparison with value for untreated controls.

^b Concentration of cefoperazone.

^c $P < 0.05$ for comparison with values for untreated controls, cefoperazone, cefotaxime, cefpirome, and ceftazidime. *Rice, Antimicrob Agents Chemother 1991*

C3G + inhibiteurs

Principe: Coexistence fréquente de OXA-1 et CTX-M sur le même plasmide

OXA-1:

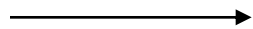
- résistantes à l'amox/clav car non inhibées par l'ac clavulanique
- sensibles aux C3G (n'hydrolysent pas les C3G)

CTX-M:

- résistantes à l'amoxicilline et la plupart du temps aux C3G
- inhibées par l'ac clavulanique

S. AMX/CLAV
des CTX-M:

- France 40%
- UK 30%
- Inde 16%



Efficacité de C3G + ac clavulanique?

C3G + inhibiteurs

In Vitro Interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infection

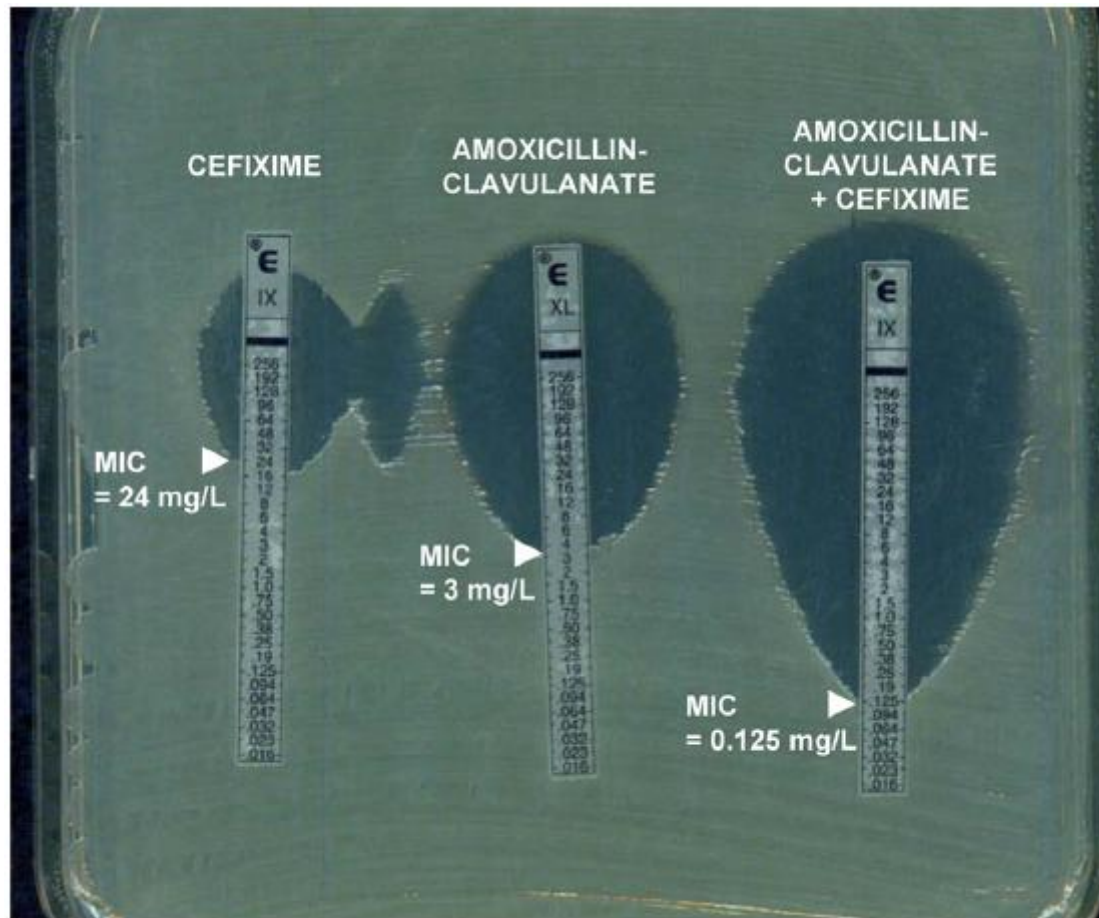


FIG 1 Example of synergy between cefixime and AC by Etest.

C3G + inhibiteurs

Combined Relay Therapy
With Oral Cefixime and
Clavulanate for Febrile
Urinary Tract Infection
Caused by Extended-
Spectrum β -lactamase-
producing *Escherichia coli*

C3G + inhibiteurs

Ainsi, l'utilisation de l'association AAC + céfixime peut s'envisager après avis spécialisée pour le relais oral d'un traitement d'une PNA à *E. coli* BLSE,

lorsque la bactérie est résistante aux autres molécules de relais que sont le cotrimoxazole et la ciprofloxacine (accord professionnel). Il faut cependant respecter des conditions strictes :

- vérification de la synergie in vitro de l'association AAC + céfixime à l'aide de deux bandelettes imprégnées d'un gradient d'antibiotiques (type E-test®) ;
- dans des laboratoires maîtrisant la technique [15] (cette méthode n'a cependant pas donné lieu à ce jour à une recommandation de pratique du CA-SFM) ;

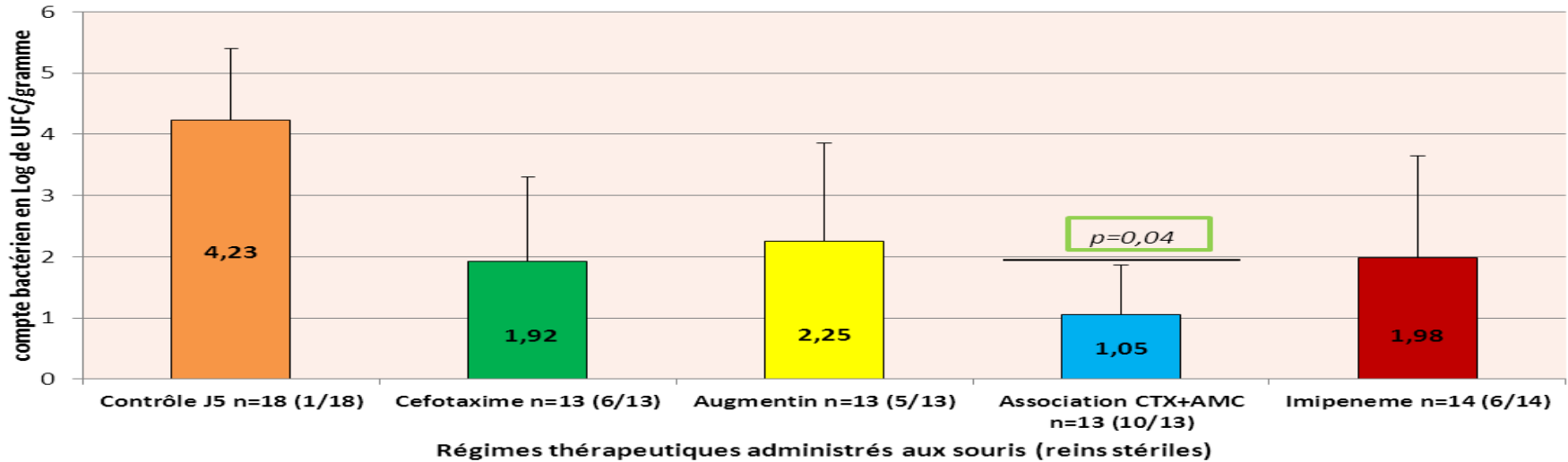
C3G + inhibiteurs: in vitro

	AMX/CLA*	CTX	CTX/CLA*	IMP
CFT073-RR	4	0,125	0,125	0,5
CFT073-RR Tc (CTX-M-15, OXA-1)	>1024	1024	0,125	0,5

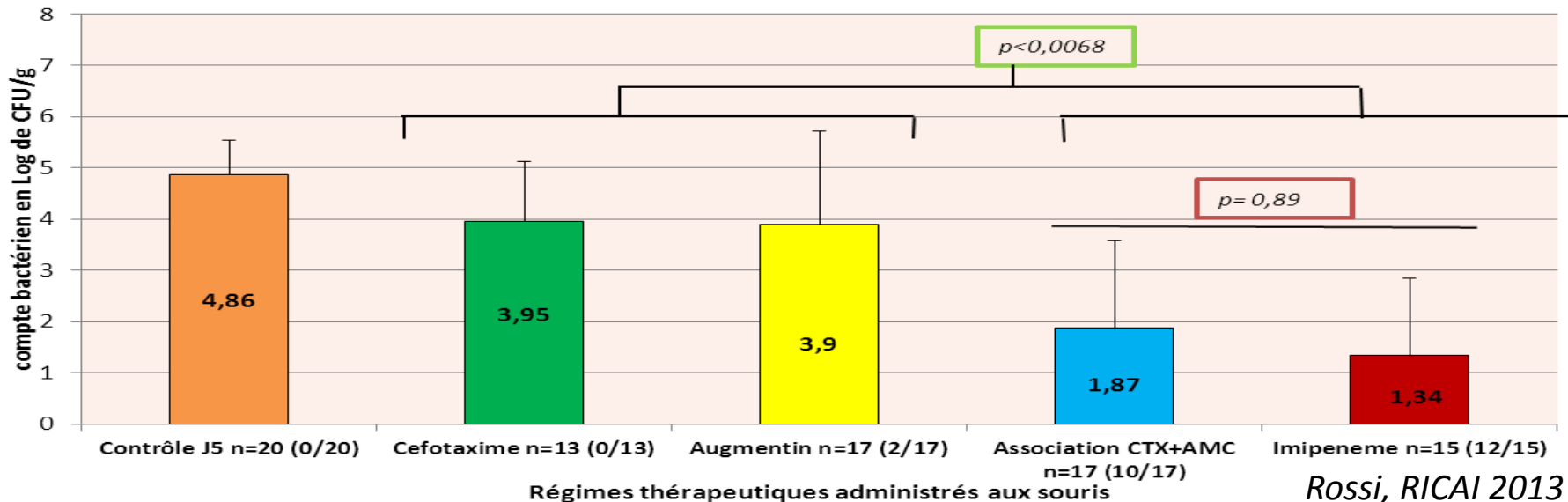
*CLA 2 µg/ml

C3G + inhibiteurs: pyélonéphrite souris

Infections de reins par la CFT073

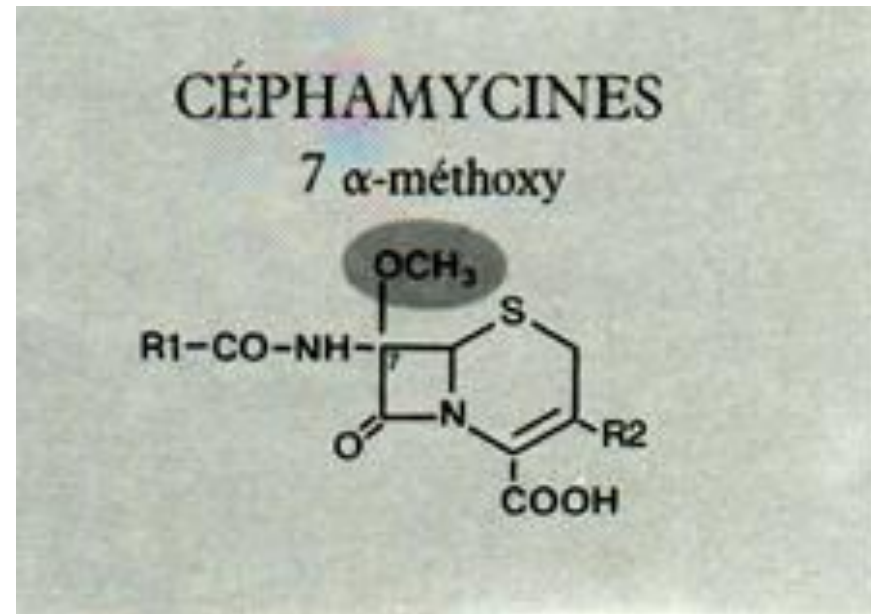


Infection des reins par la CFT073-P89

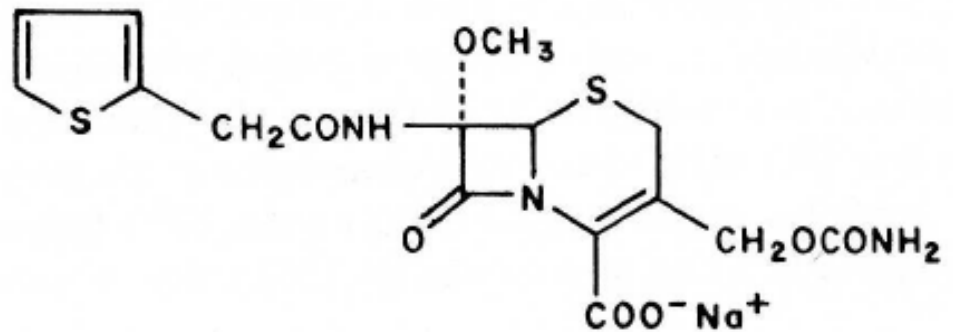


Céphamycines

Pas d'hydrolyse par les BLSE
(encombrement stérique du groupement
7- α -methoxy)



Céfoxitine seule disponible
en France
Antibioprophylaxie per
opératoire



Céphamycines vs *K. pneumoniae* BLSE: données cliniques

Treatment of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates

Chen-Hsiang Lee^{1,2}, Lin-Hui Su^{3,4}, Ya-Fen Tang² and Jien-Wei Liu^{1,2*}

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006)

Collateral damage of flomoxef therapy: *in vivo* development of porin deficiency and acquisition of *bla*_{DHA-1} leading to ertapenem resistance in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-3 and SHV-5 β -lactamases

Chen-Hsiang Lee¹, Chishih Chu², Jien-Wei Liu¹, Yi-Shung Chen², Chiung-Jung Chiu² and Lin-Hui Su^{3,4*}

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007)

Discrepancy between effects of carbapenems and flomoxef in treating nosocomial hemodialysis access-related bacteremia secondary to extended spectrum beta-lactamase producing *klebsiella pneumoniae* in patients on maintenance hemodialysis

Chih-Chao Yang¹, Shau-Hsuan Li², Feng-Rong Chuang¹, Chih-Hung Chen³, Chih-Hsiung Lee³, Jin-Bor Chen¹, Chien-Hsing Wu^{1*} and Chien-Te Lee^{1*}

BMC Infectious Diseases 2012, **12**:206

Rétrospectif, bactériémies à KP-BLSE
flomoxef (n=7) vs carbapénèmes (n=20)
=> pas de différence de mortalité
=> patients plus graves dans le groupe carbapénèmes

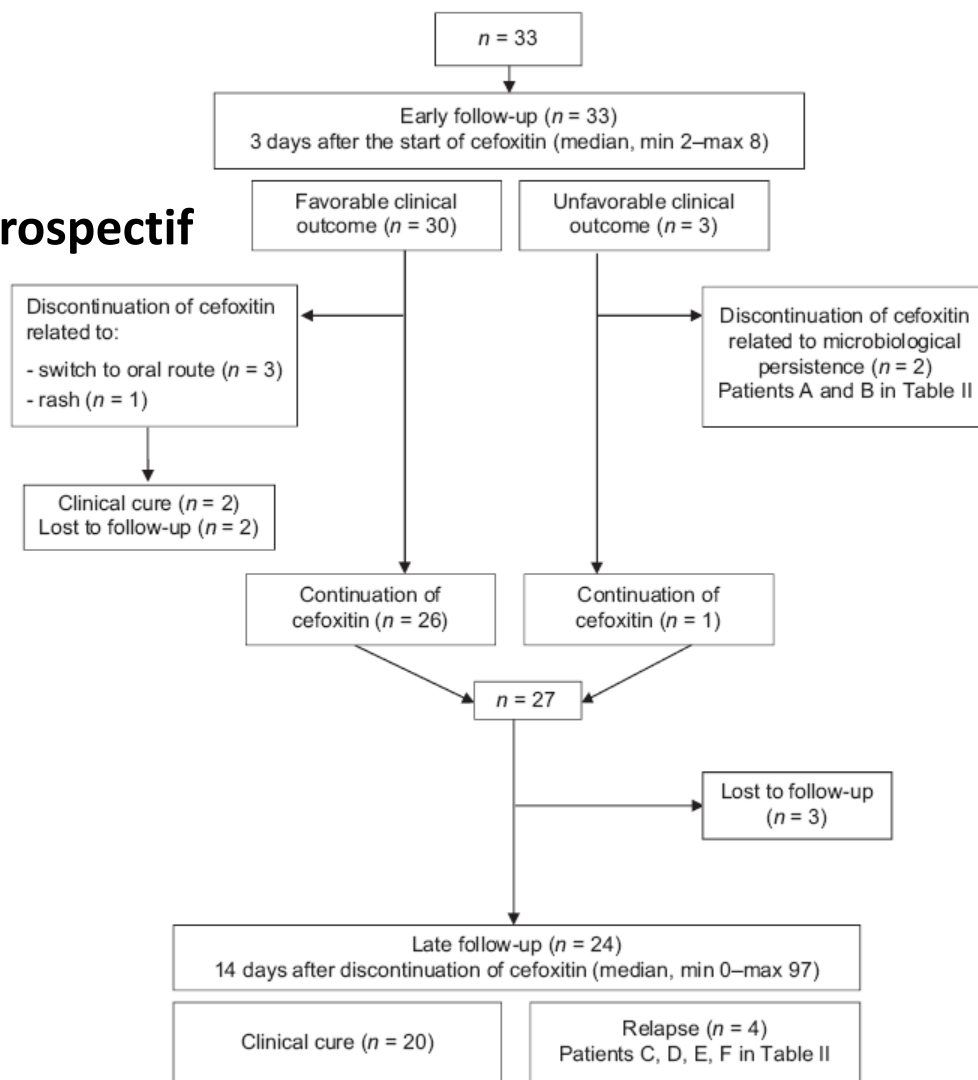
Sélection d'une KP-BLSE résistante aux céphamycines et à l'értapénème au cours d'un traitement par flomoxef
=> Perte de porines (ompK35 et ompK36) + acquisition AmpC plasmidique
=> Décès sous flomoxef.

Rétrospectif, bactériémies à KP-BLSE sur cathéter/fistule de dialyse
57 patients traités par flomoxef ou carbapénème
Multivariée: flomoxef associé à mortalité plus élevée

Céphamycines vs E- BLSE: données cliniques

Cefoxitin as a carbapenem-sparing antibiotic for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Kleb*

Rétrospectif



Emergence de la R.
chez 2 patients infectés
par *K. pneumoniae*,
en échec

Céphamycines vs *E. coli* BLSE: données cliniques

Rétrospectif, Japon, pyélonéphrites à *E. coli* BLSE

Cefmetazole vs carbapénèmes

Comparison of patient characteristics between the cefmetazole group and the carbapenem group

	Cefmetazole	Carbapenem	p-Value
Number of patients	10	12	
Sex	3/10 (30)	7/12 (58.3)	0.231
Age, mean years	77.0	78.75	0.603
ADL ^a	1/10 (10)	5/12 (41.7)	0.162
Bacteremia	0/7 (0)	8/12 (66.7)	0.013
Pitt bacteremia score	NA	1.92	
Urine culture	<i>E. coli</i> 9/10 (90) <i>K. pneumoniae</i> 1/10 (10) <i>P. mirabilis</i> 0/10 (0)	<i>E. coli</i> 12/12 (100) <i>Klebsiella sp</i> 0/12 (0) <i>P. mirabilis</i> 1/12 (8.3)	0.455 0.455 1.000
Inpatient	9/10 (90)	8/12 (66.7)	0.323
Complicated UTI	5/10 (50)	10/12 (83.3)	0.172
Urinary catheter inserted	5/10 (50)	6/12 (50)	1.000
Diabetes mellitus	5/10 (50)	0/12 (0)	0.010
Renal failure	1/10 (10)	4/12 (33.3)	0.323
Immunosuppression	0/10 (0)	2/12 (16.7)	0.481
Other complications	3/10 (30)	1/12 (8.3)	0.293
Prior antibiotic use within 3 months	7/10 (70)	7/12 (58.3)	0.675
Change of antimicrobials	9/10 (90)	5/12 (41.7)	0.031
Duration, mean days	11.9	12.5	0.771

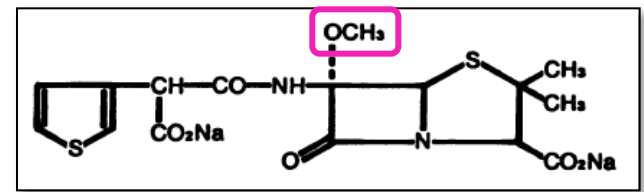
Comparison of the outcome between the two treatment groups

	Cefmetazole	Carbapenem	p-Value
Clinical cure rate at 4 weeks after treatment	9/10 (90)	12/12 (100)	0.46
Microbiological cure rate at 4 weeks after treatment	5/7 (71.4)	6/7 (85.7)	1.00
Adverse effects	2/10 (20)	2/12 (16.7)	1.00

Doi, Int J Infect Dis 2012

Emergence de la R. jamais rapportée sous traitement par céphamycine chez *E. coli* BLSE

Témocilline



- ✦ Négaban*, dérivé 6- α -méthoxylé de la ticarcilline
- ✦ Commercialisée en Belgique et au Royaume Uni, AMM France: Décembre 2014

✦ Principales caractéristiques :

1. stabilité à l'hydrolyse par les β -lactamases incluant AmpC et BLSE
2. spectre d'activité réduit aux entérobactéries

Indications: infections urinaires, respiratoires, bactériémies
+ France: infections des plaies

Livermore DM. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63 : 243-5

Livermore DM. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57 : 1012-4

Témocilline vs *E. coli* CTX-M-15

Modèle de pyélonéphrite ascendante de la souris:

Log₁₀ UFC/g de rein (médianes) [no. stériles/total]

<i>Souches E. coli</i>	Contrôles Fin Ttt	Témocilline q2h	Imipénème	Céfotaxime
CFT073-RR (CMI témo 8)	5,03 (1,55-6,21) [2/18]	1,66 (1,51-5,22)* [2/15]	1,87 (1,53-5,25)* [6/14]	1,86 (1,52-3,30)* [8/15]
CFT073-RR Tc p89 (CMI témo 8)	5,02 (1,44-7,19) [2/21]	1,55 (1,46-5,32)* [14/22]	1,60 (1,45-4,66)* [12/15]	4,12 (1,61-6,74) [3/15]

*p<0,05 versus contrôles fin Ttt

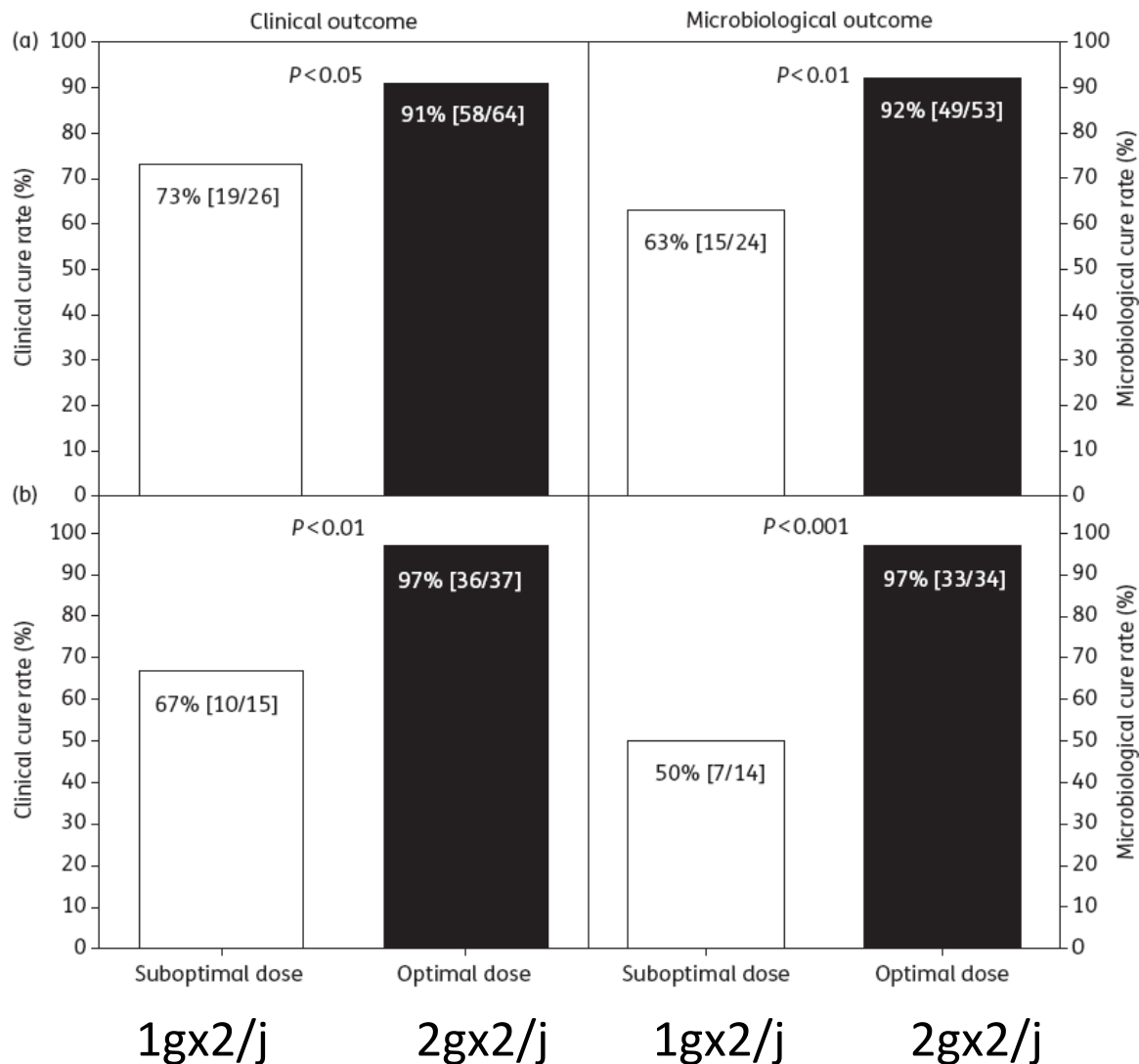
Pas de mutants *in vivo*

Témocilline

- Etude rétrospective, 92 patients, 53/92 BLSE et/ou dAmpC

Total
n = 90

BLSE/
dAmpC
n = 52



- Doses plus fortes chez patients de réanimation, perf continue?

Conclusion

	Littérature	Positionnement
PIP/TAZ	Oui	Infections urinaires ou biliaires CMI $\leq 2 \mu\text{g/ml}$
AMX/Clav	Peu	Infections urinaires ou biliaires Autres?
C3G	Peu	Faible inoculum (drainage) CMI $\leq 1 \mu\text{g/ml}$
C3G + inh commercialisés	Pratiquement pas, urines seulement	Infections urinaires Autres?
Céfoxitine	Peu	<i>E. Coli</i> , pas <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Témocilline	Peu	Infections urinaires, peau/tissus mous, PNP, bactériémies \uparrow doses si grave/réa? Perf continue?

Merci de votre attention