

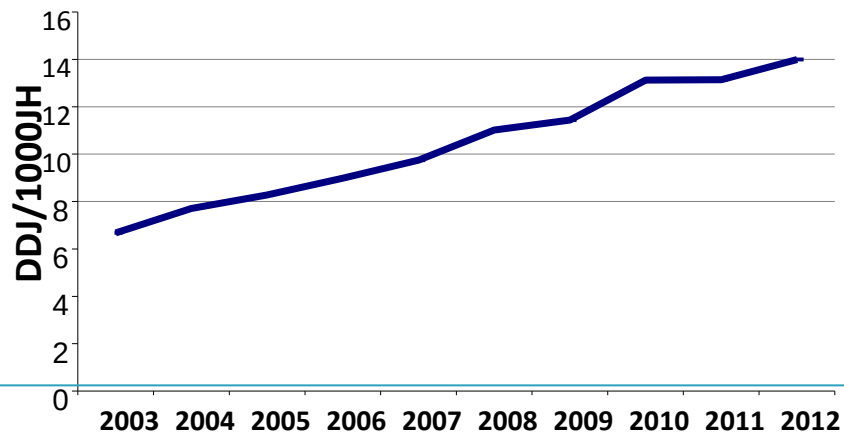


Controverse: **Carbapénèmes pour le traitement des** **bactériémies à entérobactéries BLSE**

Pour l'utilisation d'alternatives

Contre les carbapénèmes systématiques

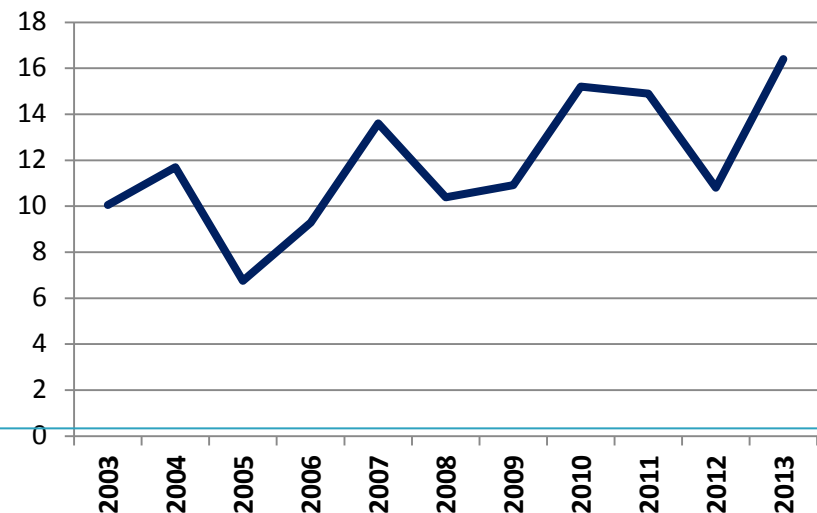
Carbapénèmes: explosion des consommations



Adapté de P Lesprit

Source AGEPS – EMER – ESBUI – Service EPBU

AP-HP

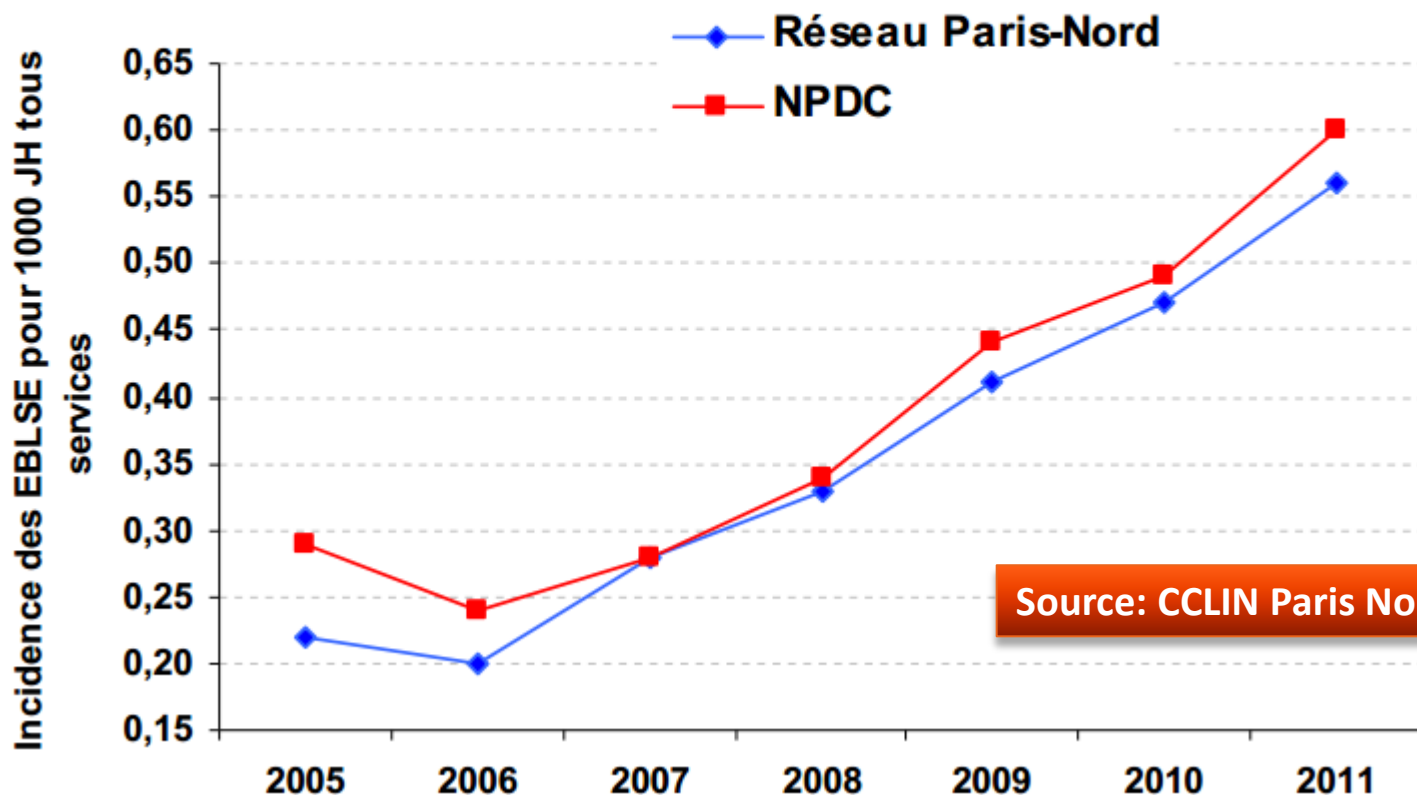


CH Tourcoing

BLSE dans les hôpitaux du Nord Pas de Calais

Nombre d'hôpitaux NPC: 23

Nombre d'hôpitaux réseau non NPC: 70



Source: CCLIN Paris Nord

Les carbapénèmes sont ils si efficaces ?

► Mortalité de bactériémies à BLSE traitées par carbapénèmes

- 28,5% à J28
- 19,4% à J30
- 36,8% « hôpital »
- 35,7% « hôpital »
- 26,9% à J30

Falcone Ann Ig 2014;26:293-304

Rodriguez-Bano CID 2012;52:167-74

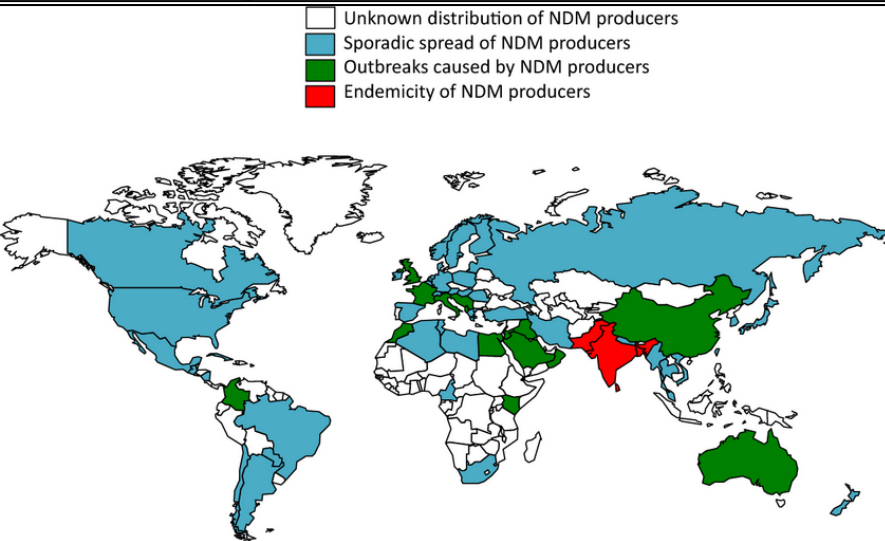
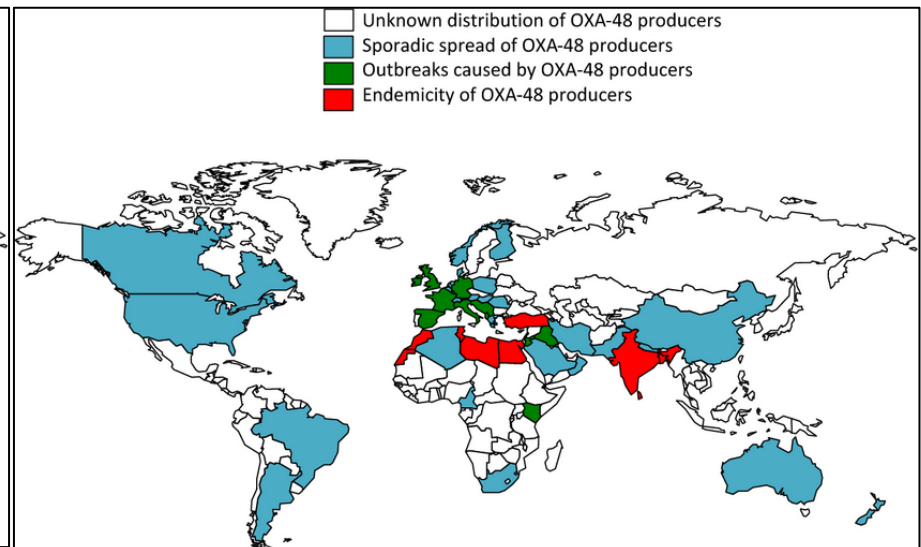
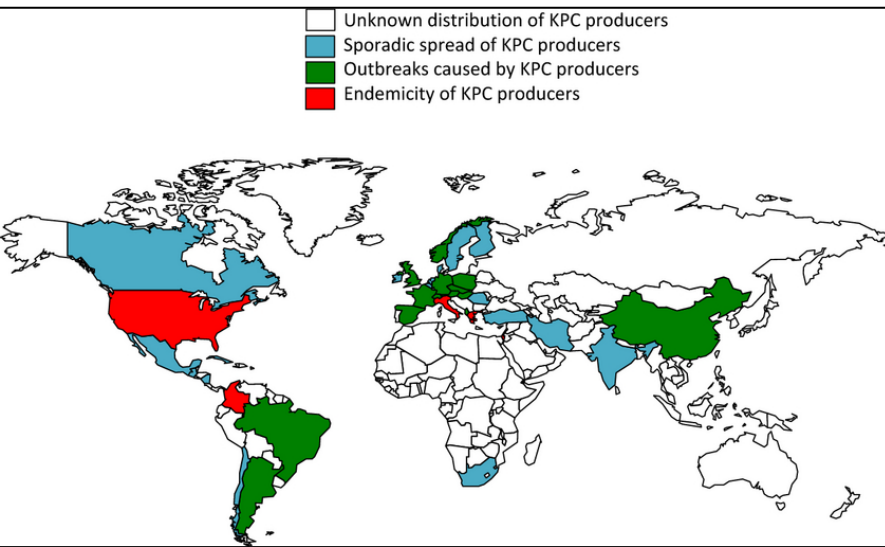
Esterly AAC 2012;56:4885-90

Chopra AAC 2012;56:3939-42

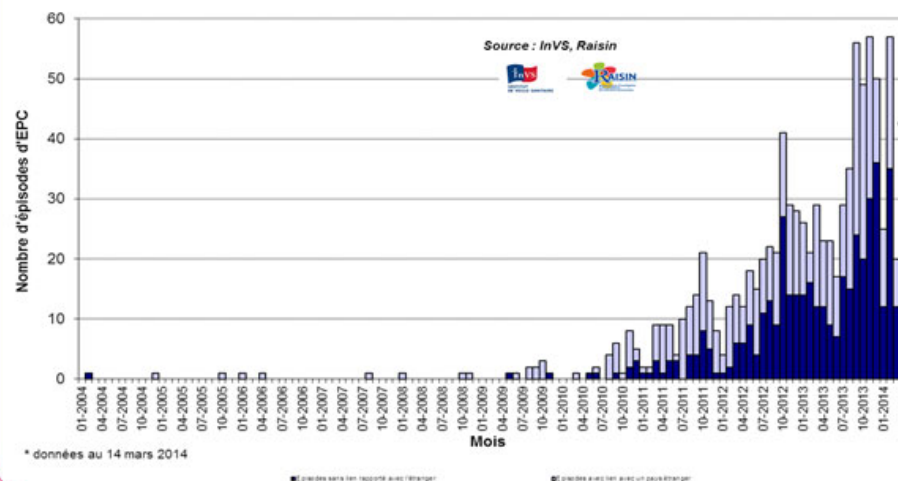
Park JI 2012;65:533-4

► Emergence de carbapénémases

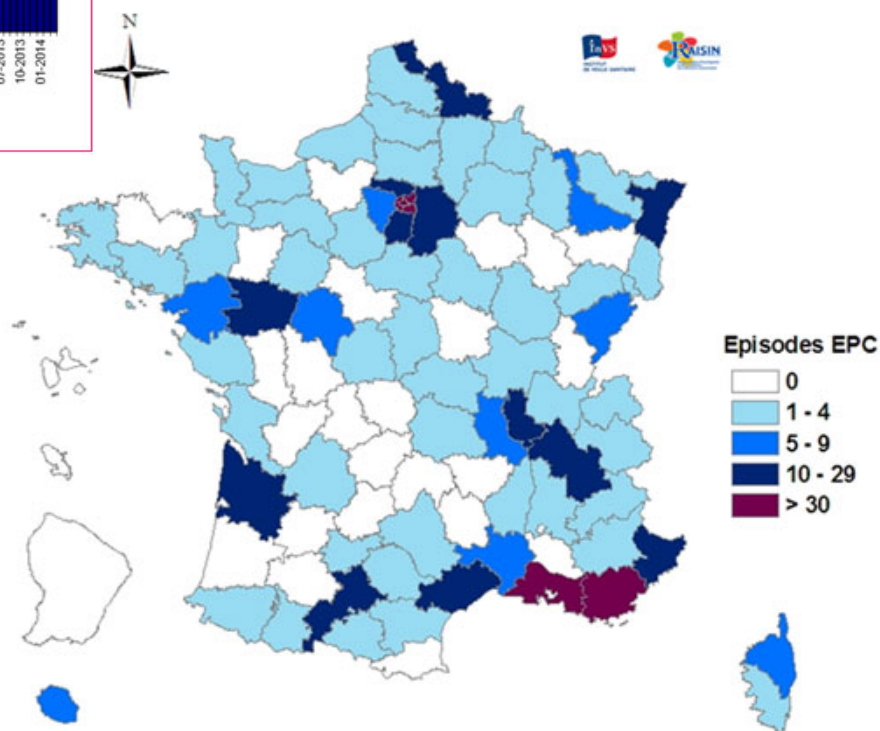
Carbapénémases: un problème mondial



Explosion des épisodes épidémiques



Source: InVS



Une émergence SOUS carbapénèmes

- ▶ Réanimation Bichat
- ▶ Dépistage entrée puis hebdo de 523 patients
- ▶ Colonisation Carba-R: 5,6% -1 sem à 58,6% - 6 sem
 - Majorité PARC
- ▶ Seul FdR en multivarié: exposition imipénème

Days of imipenem exposure	Odds ratio
0	1.0
1 to 3	5.9 (1.5–25.7)
4 to 21	7.8 (2.4–29.8)

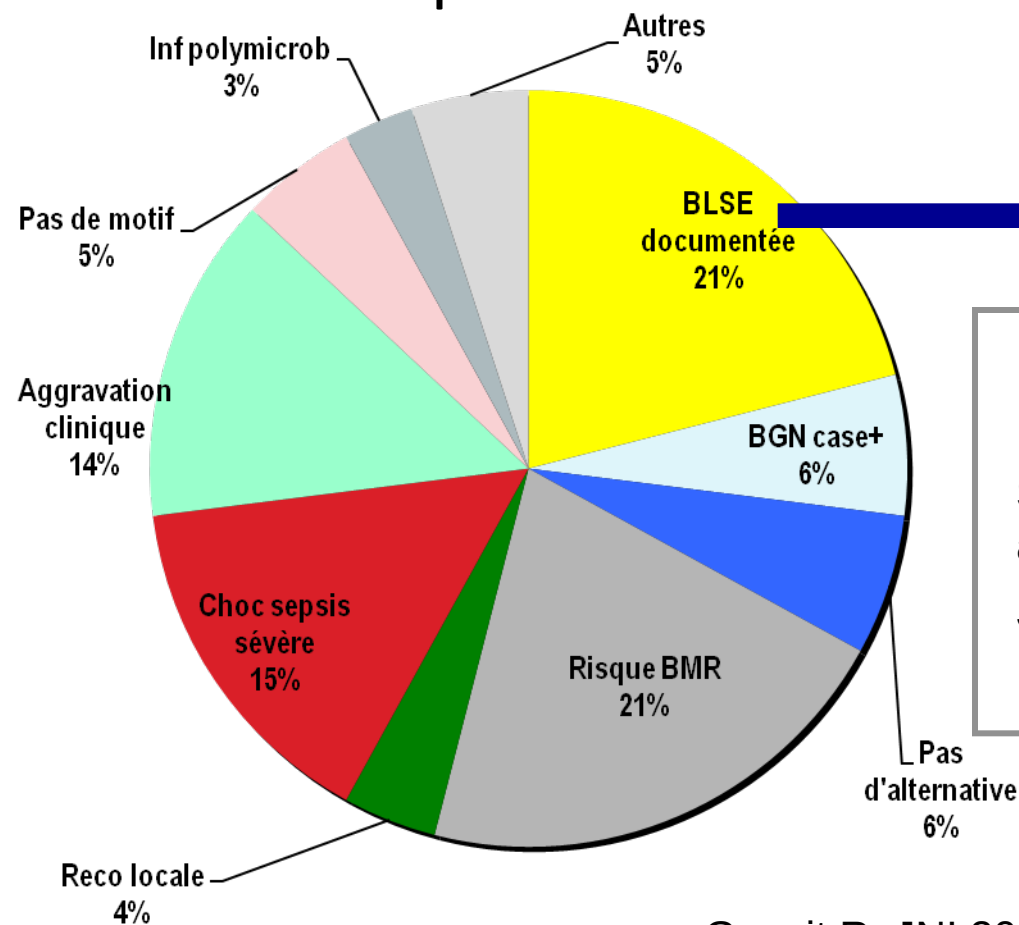
Alternatives aux carbapénèmes ?

Sensibilité des BLSE

Antibiotic	USA						Europe + worldwide		Europe		Europe	
	SENTRY ²⁵ 1998–2004 (all sources)		MYSTIC ²⁶ 2000–04 (all sources)		SMART ²⁷ 2007–08 (intra-abdominal)		SENTRY ²⁵ 1998–2004 (all sources)		MYSTIC ²⁶ 2000–04 (all sources)		SMART ²⁸ 2008 (intra-abdominal)	
	120 <i>E. coli</i>	322 <i>Klebsiella</i>	2134 <i>E. coli</i>	1442 <i>Klebsiella</i>	21 <i>E. coli</i>	32 <i>Klebsiella</i>	603 <i>E. coli</i>	1313 <i>Klebsiella</i>	4582 <i>E. coli</i>	3655 <i>Klebsiella</i>	173 <i>E. coli</i>	57 <i>Klebsiella</i>
Imipenem	100	99	100	100	100	94	100	99	99	99	100	90
Ertapenem	—	—	—	—	100	78	—	—	—	—	99	84
Cefepime	63	89	73	90	48	47	42	51	42	70	9	9
Piperacillin/ tazobactam	73	53	75	62	62	28	69	45	72	52	65	26

Alternatives aux carbapénèmes ?

Etude Spa-Carb : motif du choix du carbapénème



BLSE documentée 21 %

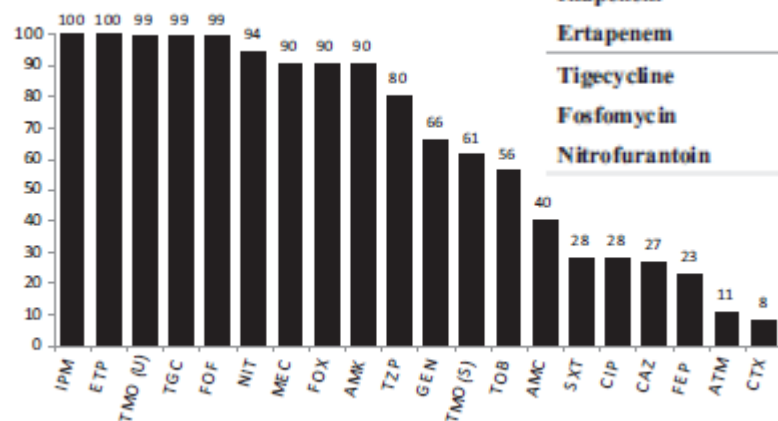
Sensible carbapénèmes **ET au moins un autre ATB : 2/3**

Juste carbapénème-S : 1/3

Sensibilité aux alternatives

► Besancon – 100 *E. coli* BLSE 2009-2010

Antibiotics	Proportion of isolates with indicated MIC ($\mu\text{g/mL}$)														Break-points	%S	%R
	≤ 0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128			
Amoxicillin/clavulanate								8	32	35	19	4	2		8/8 [†]	-	60
Piperacillin/tazobactam						4	20	31	25	14	6				8/16 [†]	80	6
Mecillinam				11*	26	26	12	8	7	3	4	0	1	2	8/8 [†]	90	10
Temocillin (systemic)								12	49	31	7	1			8/8 [‡]	61	39
Temocillin (urinary)								12	49	31	7	1			32/32 [‡]	99	1
Cefoxitine						1	16	48	25	5	2	2	1		8/32 [‡]	90	3
Cefotaxime					3*	5	2	4	11	23	13	18	12	9	1/2 [†]	8	90
Ceftazidime				5*	10	12	17	14	15	9	8	4	5	1	1/4 [†]	27	42
Cefepime				5	4	14	16	27	15	10	5	2	2		1/4 [†]	23	34
Aztreonam					1	10	15	21	19	15	12	2	2	3	1/4 [†]	11	53
Imipenem															2/8 [†]	100	0
Ertapenem															0.5/1 [†]	100	0
Tigecycline				16	65	18	1								1/2 [†]	99	0
Fosfomycin						97*		1		1		1			32/32 [†]	99	1
Nitrofurantoin								2	19	28	33	8	4	5	64/64 [†]	94	6



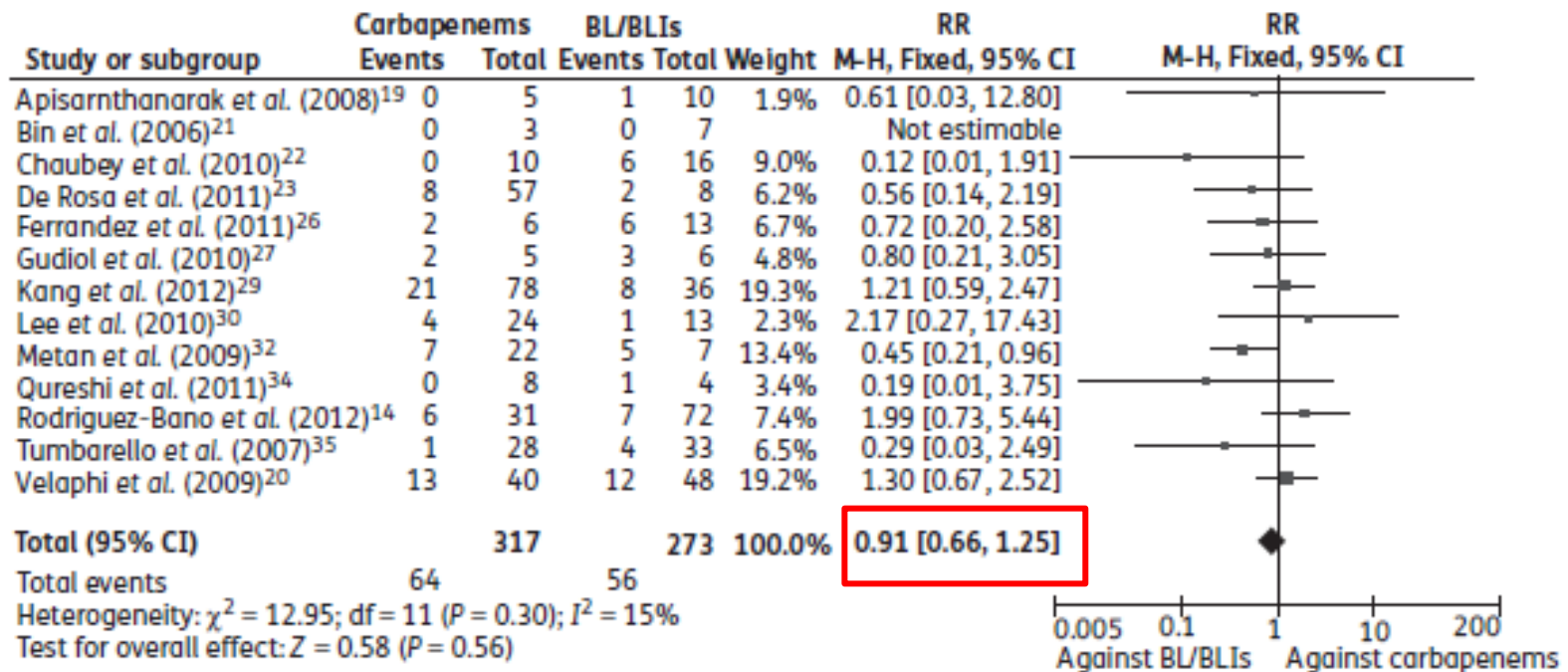
Les alternatives sont recommandées

- ▶ « l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une « fausse bonne solution » : solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases ».
Recos HCSP BLSE 2010
- ▶ « Il est recommandé d'utiliser chaque fois que possible une des alternatives thérapeutiques pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE ».
Gauzit Antibiotiques 2010;12:183-9
- ▶ Pyélonéphrites aiguës (y compris graves et bactériémiques): Les **carbapénèmes** doivent être réservés aux situations où il n'existe aucune alternative.

Recos SPILF infections urinaires 2014

Ca marche en traitement probabiliste

- ▶ Méta-analyse 13 études
- ▶ Pas de différence de mortalité toute cause !



Ca marche en traitement documenté

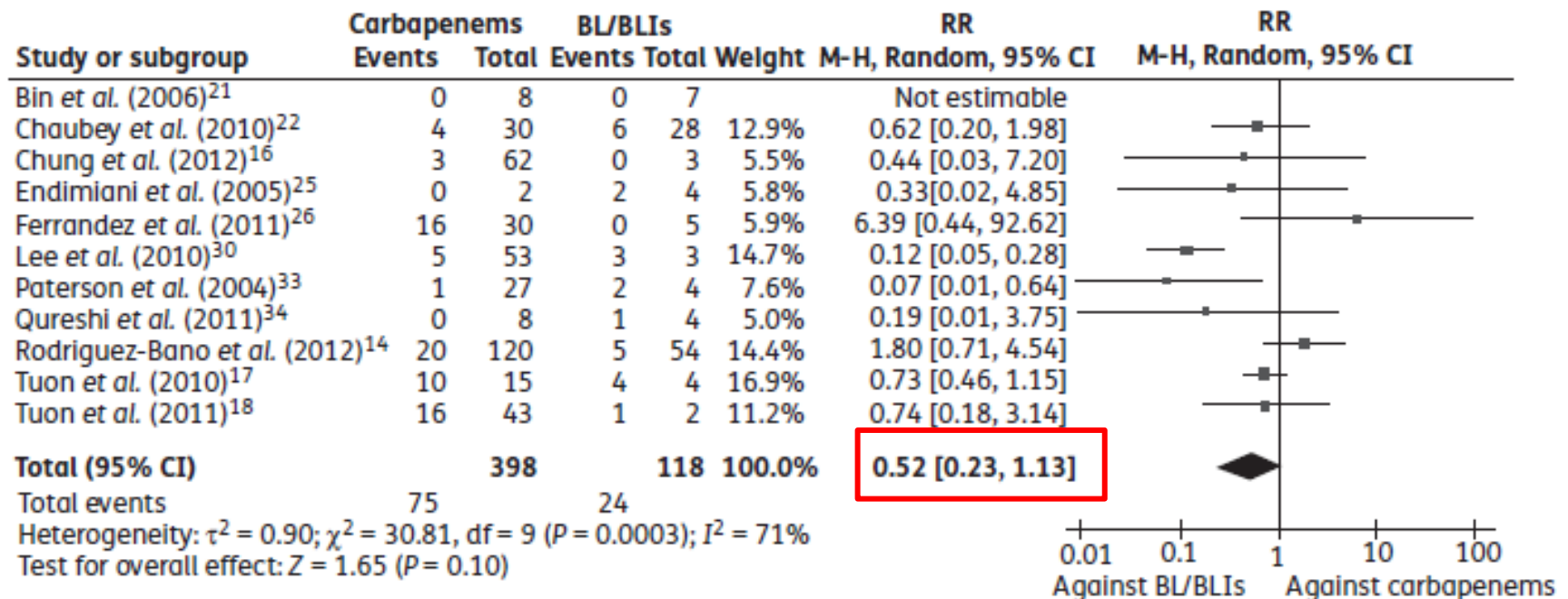
- Analyse post hoc
- 6 cohortes espagnoles

Characteristic	Definitive Therapy Cohort		
	BLBLI (n = 54)	Carbapenem (n = 120)	P
Age, median y (IQR)	67 (56–83)	70 (55–78)	.3 ^b
Male sex	34 (63)	70 (58.3)	.5
Nosocomial acquisition	18 (33.3)	67 (55.8)	.006
Charlson index, median, (IQR)	2.5 (1–5)	3 (1–5)	.5 ^b
Cancer	15 (27.8)	43 (35.8)	.2
Immunosuppression	3 (5.6)	15 (12.5)	.1
Neutropenia	0	7 (5.8)	.1 ^c
Urinary or biliary tract as source	42 (77.8)	79 (65.8)	.1
ICU admission	4 (7.4)	18 (15.4)	.1
Severe sepsis or shock at presentation	8 (14.8)	32 (26.7)	.08
Pitt score, median (IQR)	1 (0–2)	1 (1–2)	.04 ^b
CTX-M enzyme	43 (82.7)	95 (81.2)	.8
Definitive therapy			
Carbapenem	...	...	...
BLBLI	...	...	...
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	1 (1.9)	5 (4.2)	.6 ^c
Day 14	3 (5.6)	14 (11.7)	.2
Day 30	5 (9.3)	20 (16.7)	.1
Hospital stay after BSI, median (IQR), d	13 (8–22)	13 (10–25)	.04 ^a

Rodriguez-Bano CID 2012;52:167-74

Ca marche en traitement documenté

- ▶ Méta-analyse 13 études
- ▶ Pas de différence de mortalité toute cause !



Impact des concentrations critiques

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

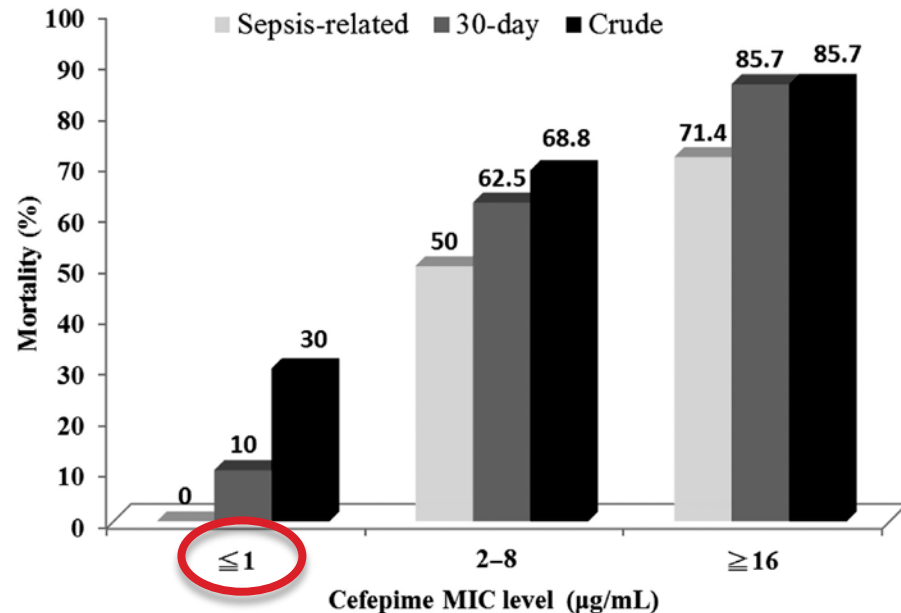
Outcome	MIC $\leq$ 1 mg/L	MIC 2 mg/L	MIC 4 mg/L	MIC 8 mg/L
Success	81%	67%	27%	11%
Failure	19%	33%	73%	89%

Andes CMI 2005;11S6:6-17

Table 3. Mortality at 30 Days in Patients Who Received Empirical Therapy With an Active β -Lactam/ β -Lactam Inhibitor, According to Minimum Inhibitory Concentration of the Antimicrobial Used^a

Antimicrobial	Minimum Inhibitory Concentration, mg/L				
	$\leq$ 1	2	4	8	16
Piperacillin-tazobactam	0/10	0/8	1/4	2/6	1/7
Amoxicillin-clavulanate	...	...	1/12	2/25	...

Rodriguez-Bano CID 2012;52:167-74



Lee CID 2013;56:488-495

Quid de l'effet inoculum ?

- ▶ Notable pour pipéracilline/tazobactam
- ▶ Mais, problème potentiel si (et seulement si)
 - Inoculum élevé (pneumonie, IIA, obstacle urinaire) et
 - Pas de drainage
 - Pas d'autre molécule active
- ▶ Solutions potentielles:
 - Augmentation des doses
 - Perfusion étendue
 - Association initiale

Lodise CID 2007;44:357-63

Nguyen JAC 2014;69:871-80

Faire un traitement adapté à espèce/CMI

Definitive therapy for invasive infection and/or bacteraemia

***E. coli* and *Klebsiella* spp. with cefepime MIC $\leq$ 1 mg/L (EUCAST) or MIC $\leq$ 2 mg/L (CLSI)**

- 1–2 g of cefepime every 12 h

***E. coli* and *Klebsiella* spp. with cefepime MIC = 4 mg/L (CLSI)**

- 2 g of cefepime every 12 h or 1 g of cefepime every 8 h, consider 2 g of cefepime every 8 h

***E. coli* and *Klebsiella* spp. with cefepime MIC = 8 mg/L (CLSI)**

- 2 g of cefepime every 8 h, but consider alternative therapy (i.e. a carbapenem) if inadequate source control or poor clinical response

***E. coli* and *Klebsiella* spp. with piperacillin/tazobactam MIC $\leq$ 8 mg/L (CLSI and EUCAST)**

- 3.375 g of piperacillin/tazobactam every 8 h (prolonged infusion)
- 3.375 g of piperacillin/tazobactam every 6 h (intermittent)

***E. coli* and *Klebsiella* spp. with piperacillin/tazobactam MIC = 16 mg/L (CLSI and EUCAST)**

- 3.375 g of piperacillin/tazobactam every 8 h (prolonged infusion)
- 3.375 g of piperacillin/tazobactam every 4 h (intermittent) or consider switching to a carbapenem for ease of administration or if inadequate source control or poor clinical response

S'il reste des indécis, 2 PHRC en cours

- ▶ Essai **Colifox** : évaluation de la non-infériorité de la céfoxitine versus imipénème dans le traitement des infections urinaires et des bactériémies à *Escherichia coli* producteurs de BLSE sensibles in vitro (investigateur : S. Henard)
- ▶ Essai **Carbépargne** : désescalade des carbapénèmes: étude multicentrique contrôlée randomisée comparant maintien des carbapénèmes et relais par une autre bêta-lactamine dans le traitement des infections à Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (investigateur : P. Lesprit)
 - Randomisation à J3 (après retour antibiogramme et stabilisation patient)

Conclusion

- ▶ Epargner les carbapénèmes
 - On peut le faire
 - Il faut le faire
 - On va le faire



Adhérez à la SPILF

- ▶ La société savante de l'infectiologie
 - Présidente Pr France Roblot

- Recommandations et consensus
- MMI
- DPC
- Formations à thème
- JNI

Adhésion en ligne:

www.infectiologie.com/site/adhesion-spilf.php



8^e Journée
des Référents
en Antibiothérapie

Mercredi 12 juin 2013

Polydome,
centre d'expositions
et des congrès
Clermont-Ferrand

