

# Antibiothérapie des infections urinaires à E-BLSE : Carbapénèmes, What else ?

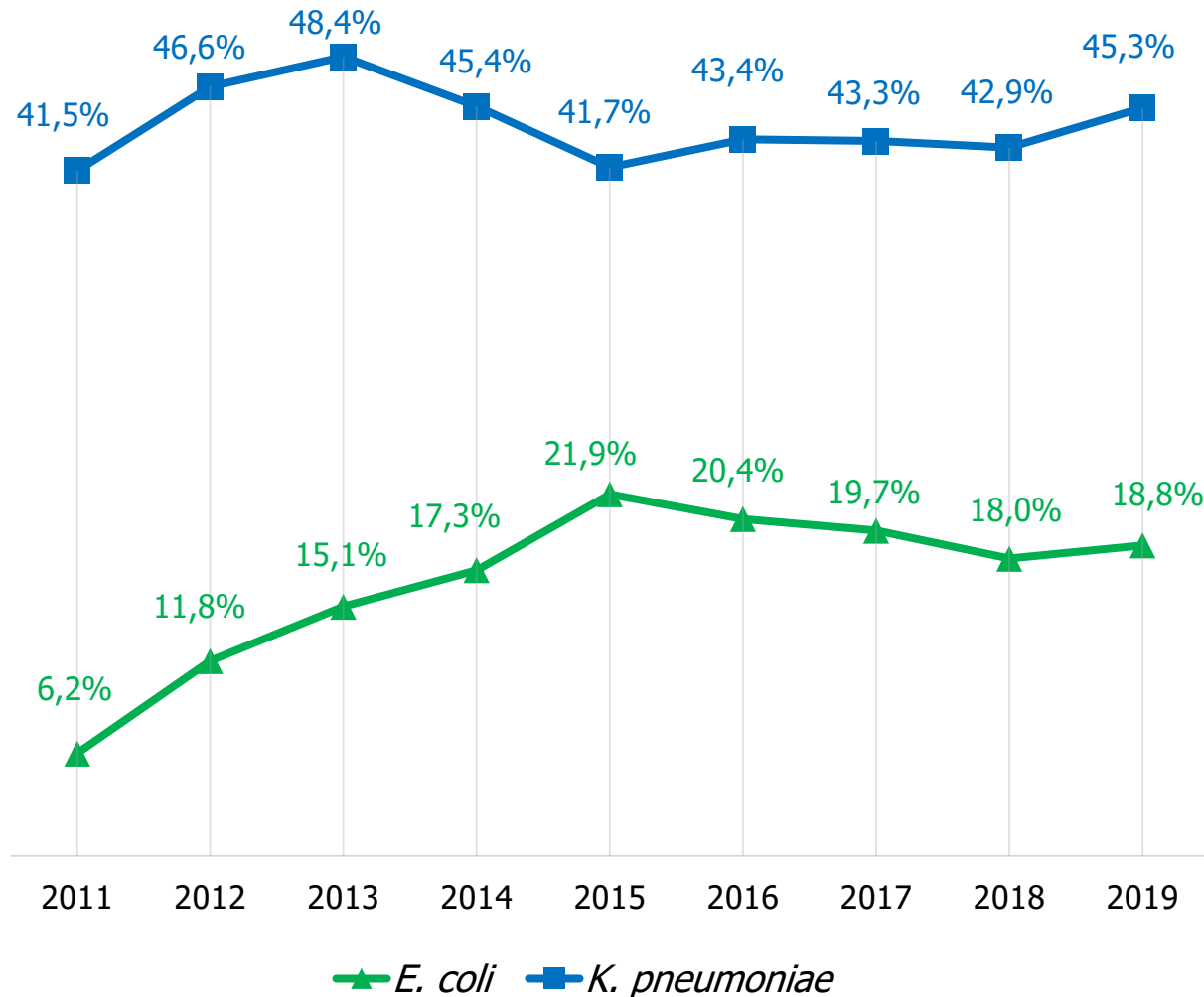
Pr Wissem HACHFI

Service de Maladies Infectieuses  
CHU Farhat Hached de Sousse  
Faculté de Médecine de Sousse



Hammamet, 6 mai 2023

# Résistance des entérobactéries aux C3G en Tunisie

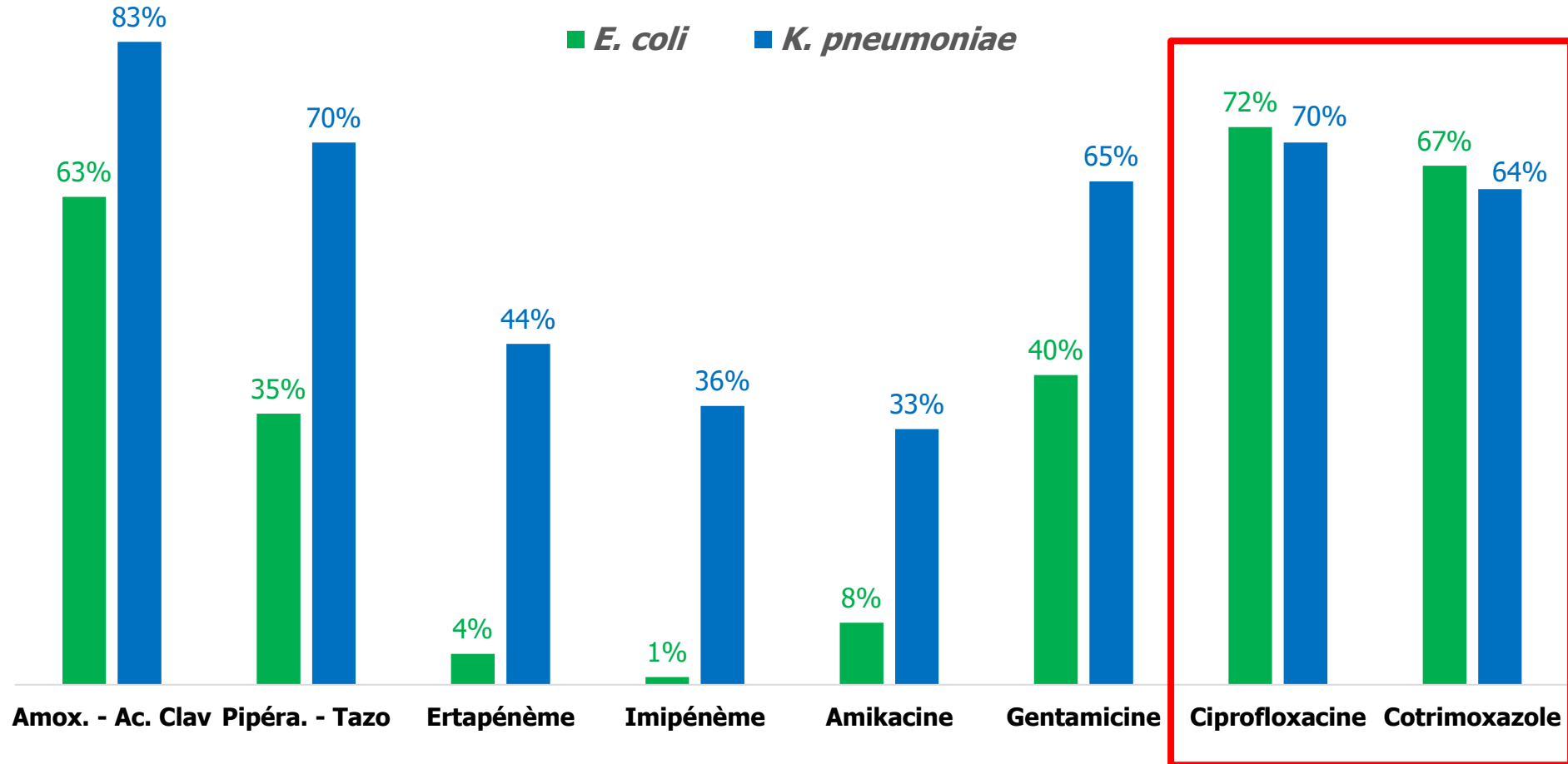


• ***K. pneumoniae* C3G-R:**  
- 2011-2019: **[41-48%]**

• ***E. coli* C3G-R:**  
- 2011-2015: augmentation significative  
- 2016-2019: **[18-22%]**

# Entérobactéries C3G-R en Tunisie

## Taux de résistances associées en 2019



# La résistance des Entérobactéries aux C3G en ville

Antimicrobial stewardship and economic evaluation of urinary tract infection management in primary health care in Tunisia

SKANDER ESSAFI<sup>1, A-G</sup>, AMEL OMEZZINE LETAIEF

- Etude descriptive transversale, auprès de 76 médecins généralistes (secteur privé 75%) à Sousse, **sur 3 mois en 2019**
- **159 IU documentées d'origine communautaire** prises en charge en médecine de ville
- **70 cystites**  
**28 IUM**  
**13 PNA**
- ***E. coli* (69,8%),**  
***K. pneumoniae* (9,4%)**

Tableau XX : Profil de résistance global aux antibiotiques des principaux germes en cause (n=159)

Résistance	<i>E. coli</i> (%)	<i>K. pneumoniae</i> (%)	Non testé (%)	Total germes N (%)
Amoxicilline	60 (57,1)	11 (84,6)	9 (5,7)	90 (61,6)
Amox-acide clav	49 (46,2)	7 (9)	9 (5,7)	72 (49,3)
Céfotaxime	12 (12,4)	3 (21,4)	17 (10,7)	27 (19,6)
Ciprofloxacine	11 (10,4)	5 (37,5)	27 (17)	25 (19,5)

# La résistance des Entérobactéries aux C3G en ville

Antimicrobial stewardship and economic evaluation of urinary tract infection management in primary health care in Tunisia

SKANDER ESSAFI<sup>1, A-G</sup>, AMEL OMEZZINE LETAIEF

- Etude descriptive transversale, auprès de 76 médecins généralistes (secteur privé 75%) à Sousse, **sur 3 mois en 2019**
- **159 IU documentées d'origine communautaire** prises en charge en médecine de ville
- **70 cystites**  
**28 IUM**  
**13 PNA**
- *E. coli* (69,8%),  
*K. pneumoniae* (9,4%)

Tableau XX : Profil de résistance global aux antibiotiques des principaux germes en cause (n=159)

Résistance	<i>E. coli</i> (%)	<i>K. pneumoniae</i> (%)	Non testé (%)	Total germes N (%)
Amoxicilline	60 (57,1)	11 (84,6)	9 (5,7)	90 (61,6)
Amox-acide clav	49 (46,2)	7 (9)	9 (5,7)	72 (49,3)
Céfotaxime	12 (12,4)	3 (21,4)	17 (10,7)	27 (19,6)
Ciprofloxacine	11 (10,4)	5 (37,5)	27 (17)	25 (19,5)

**Rce associée**

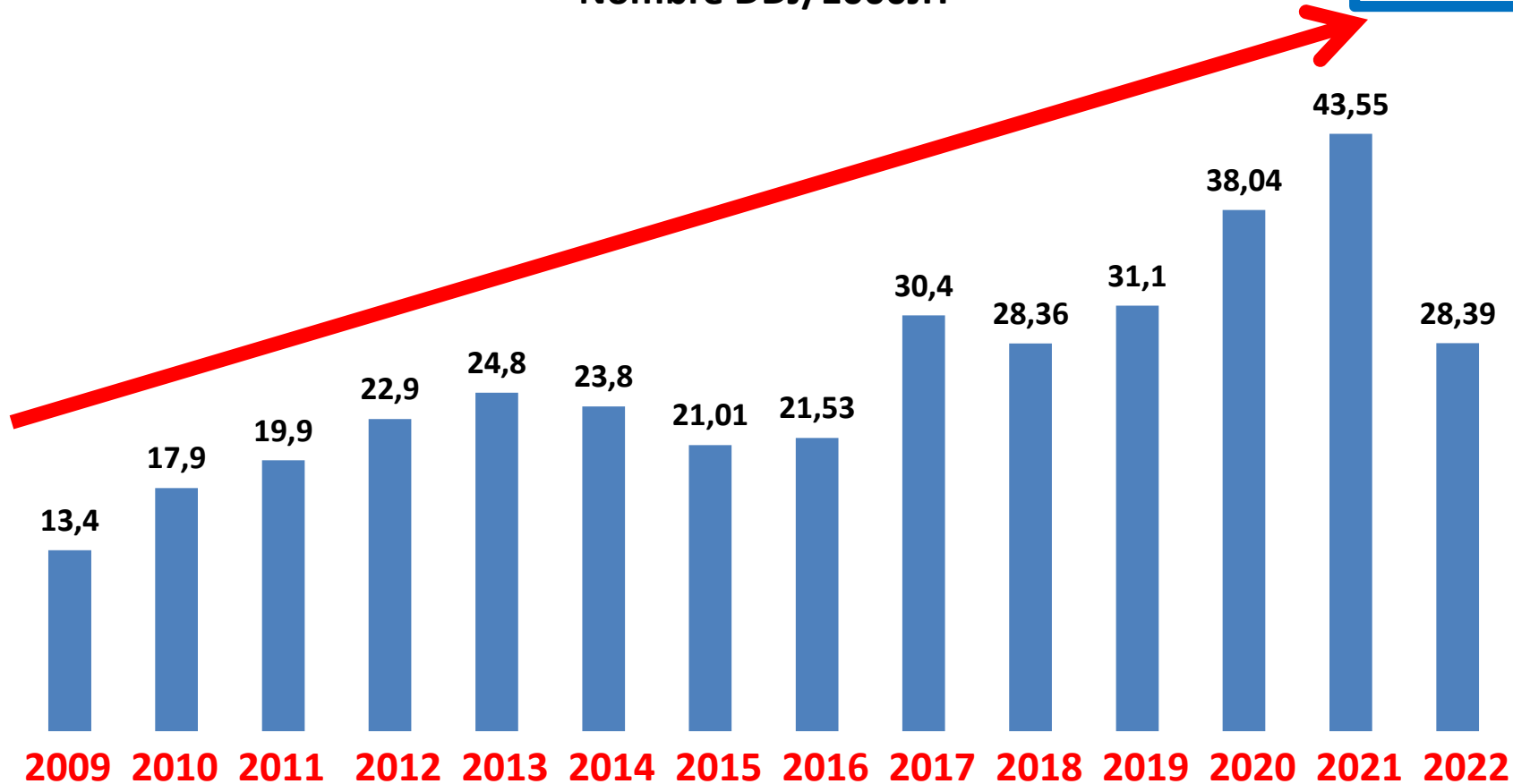
- **34% à la ciprofloxacine**
- **29% à la SMX-TMP**

- **Rce aux C3G ++ > 10%**

# Consommation des carbapénèmes à l'hôpital Farhat Hached

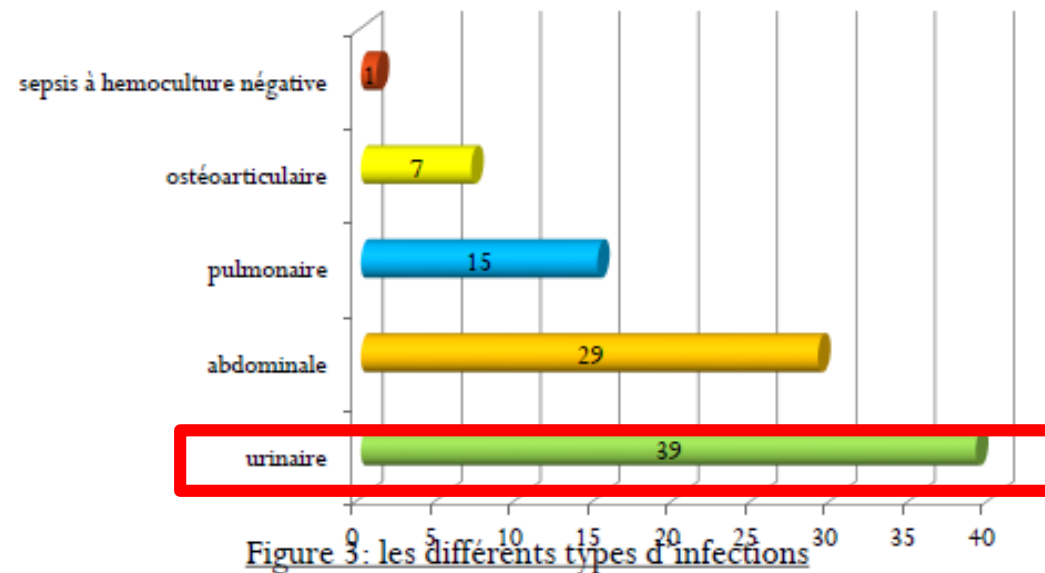
Nombre DDJ/1000JH

x 3 !!



# Usage des carbapénèmes à l'hôpital

- Etude prospective, CHU de Monastir (**aout à octobre 2017**)
- **92** prescriptions de carbapénèmes était notifiée
- Infection **documentée** dans 25 cas (**27,4%**): *E. coli* BLSE +++ (n=20)
- **La prescription était justifiée dans 55 cas (59,7%)**



URINES





## ANTIBIOGRAMME

Germe : *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*




Antibiotiques	Résultats	CMI (mg/l)	Concentrations critiques (mg/l)
Ampicilline	Résistant	$\geq 32$	8-8
Amoxicilline/Acide clavulanique	Résistant	$\geq 32$	8-8
Ticarcilline	Résistant	$\geq 128$	8-16
Piperacilline	Résistant		8-16
Piperacilline/Tazobactam	Résistant	$\geq 128$	8-16
Cefalexine	Résistant	$\geq 64$	16-16
Cefoxitine	Résistant	$\geq 64$	8-16
Cefotaxime	Résistant	$\geq 64$	1-2
Ceftazidime	Résistant	$\geq 64$	1-4
Ertapeneme	Résistant	$\geq 8$	0,5-1
Imipeneme	Résistant	$\geq 16$	2-8
Amikacine	Résistant	$\geq 64$	8-16
Gentamicine	Résistant	$\geq 16$	2-4
Ciprofloxacine	Résistant	$\geq 4$	0,25-0,5
Trimethoprime/Sulfamethoxazole	Résistant		40-80
Fosfomycine IV	Résistant	$\geq 16$	32-32
Colistine	Résistant	32	2-2



# ***Pourquoi les alternatives des carbapénèmes dans les IU ?***

- **Augmentation spectaculaire de**
  - . E-BLSE dans les **IU**
  - . Rce associée ++
- **Escalade** : consommation de carbapénèmes +++
- **Sélection et émergence de EPC**

# ***Pourquoi les alternatives des carbapénèmes dans les IU ?***

- **Augmentation spectaculaire de**
    - . E-BLSE dans les **IU**
    - . Rce associée ++
  - **Escalade** : consommation de carbapénèmes +++
  - **Sélection et émergence de EPC**
  
  - **Menace majeure pour la santé publique**
  
  - **Intérêt de stratégie d'épargne des carbapénèmes**  
(à réserver aux formes graves)
-  ***Alternatives***

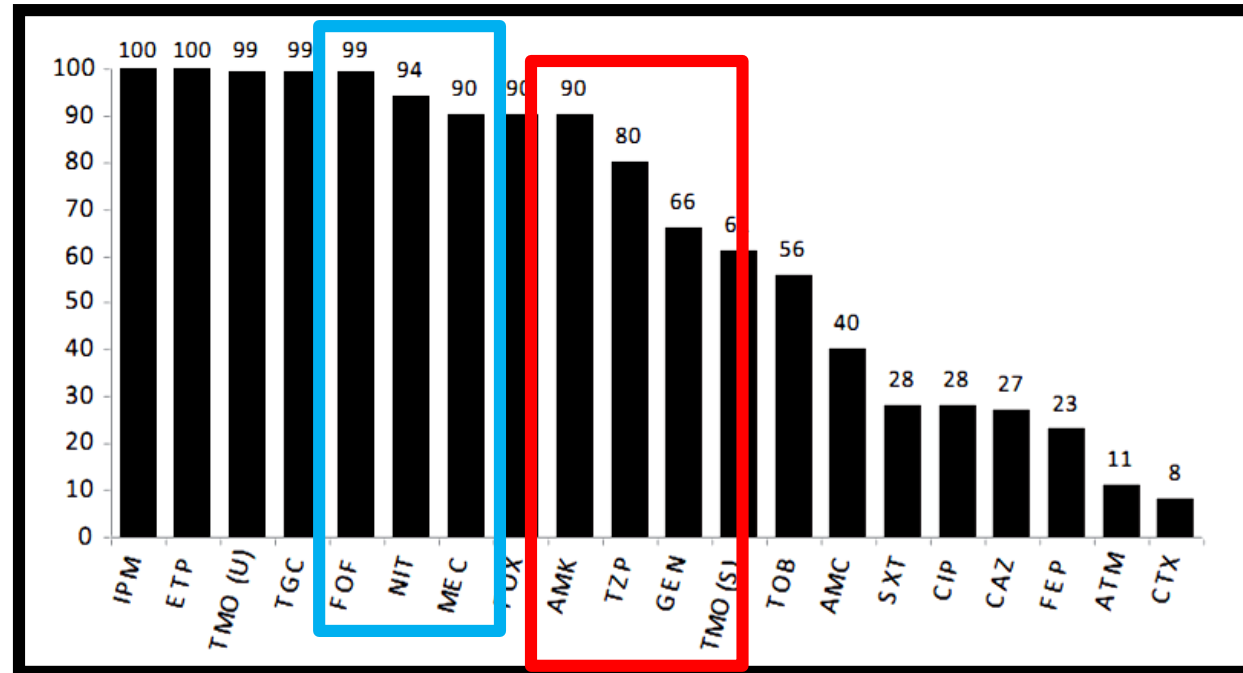
***Alternatives aux carbapénèmes ?***

**IU à E-BLSE**

# *In vitro, quelles alternatives ?*

Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections

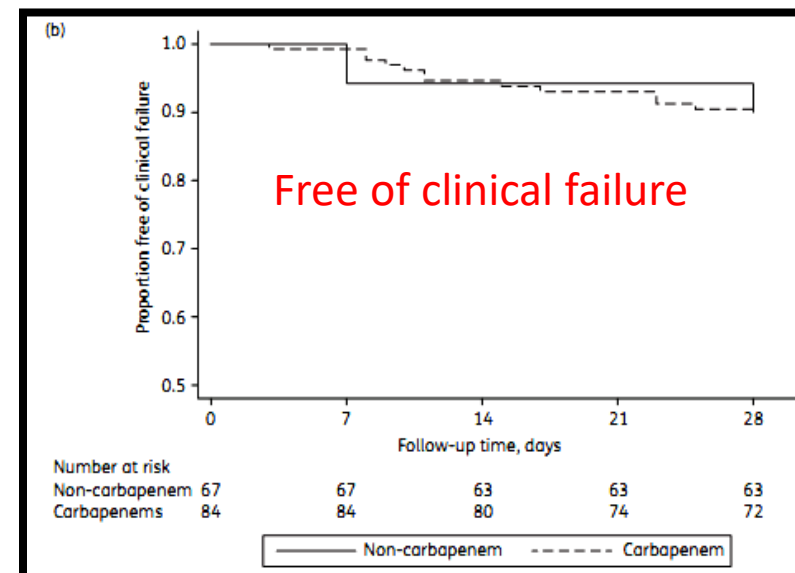
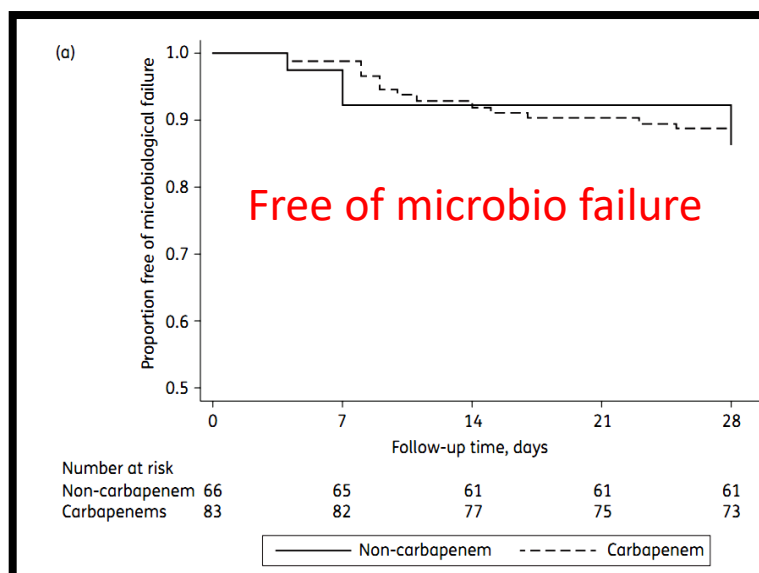
- Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique, hôpital français 2009-10
- **Étude de l'activité des ATBs non-carbapénèmes** (sensibilité, CMI) sur **100 souches *E. coli* BLSE issues d'IU**



# *In vivo, alternatives efficaces ?*

The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*

- Étude de cohorte rétrospective, monocentrique, hôpital coréen 2007-2013
- Efficacité de **tts non-carbapénèmes** dans les **IU communau** à ***E. coli*** à **BLSE**
- **152 adultes**, IU documentée : **85 carbapénèmes**, **67 non carbapénèmes** (aminoglycosides (30), b-lactam/b-lactamase inhibitors (13), fluoroquinolones (12) and trimethoprim/sulfamethoxazole (5))



# *Traitement des cystites à E-BLSE ?*

- **Carbapénèmes** : déconseillées, épargne
- **FQs** : Rce associée ++, épargne
- **TMP-SMX** : Rce associée
  
- **Efficacité des molécules de référence ?**
  - Pivmecillinam
  - Fosfomycine
  - Furanes
  - Amox-ac clav
  - Autres: aminosides,...

# Pivmecillinam

Efficacy of Pivmecillinam for Treatment of Lower Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase–Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

- 8 patients, cystites
- *E. coli* ou *K. pneumoniae* BLSE
- **Guérison clinique pour tous les patients**
- Guérison microbiologique: 2/8

# Fosfomycine trométamol

Community Infections Caused  
by Extended-Spectrum  
 $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*

- Etude observationnelle, multicentrique (11 hopitaux, Espagne, 2002-2003)
- **28** patientes avec **cystite communautaire à E-BLSE, traitées avec fosfomycine-trometamol (3 g, 1 dose)**
- **Taux de guérison clinique : 26/28 (93 %)**



Fosfomycin in the treatment of extended spectrum  
beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related  
lower urinary tract infections

- **Etude rétrospective**, à Izmir, entre 2004 et 2006
- **52 adultes** : une dysurie ou pollakiurie ou d'urgenturie
- **E. coli BLSE traités par fosfomycine trométhamine  
(3 g à J1, J3 et J5)**
- **Succès clinique et microbiologique** (7 à 9 jrs après la fin du tt):  
**94,3 % (49/52) et de 78,5 % (41/52)**

# Furanes

JAMA | Original Investigation

## Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women A Randomized Clinical Trial

- Essai clinique randomisée,
- 513 femmes non enceintes, cystite
- Randomisation selon un rapport 1:1
  - . nitrofurantoïne orale, 100 mg 3x/j x 5 jours (n = 255)
  - . fosfomycine orale, une dose unique de 3 g (n = 258)
- Evaluation clinique et microbio à J14 et J28

Table 3. Clinical and Microbiologic Outcomes

Clinical and Bacteriologic Outcome	No./Total No. (%)		Difference, % (95% CI)	P Value <sup>a</sup>
	Nitrofurantoin (n = 255)	Fosfomycin (n = 258)		
<b>Primary Outcome</b>				
Clinical response at 28 d <sup>b</sup>				
Clinical resolution	171/244 (70)	139/241 (58)	12 (4-21)	.004
Clinical failure	66/244 (27)	94/241 (39)		
Indeterminate	7/244 (3)	8/241 (3)		
Missing <sup>c</sup>	11 (4)	17 (7)		
<b>Secondary Outcomes</b>				
Clinical response at 14 d				
Clinical resolution	184/247 (75)	162/247 (66)	9 (1-17)	.03
Clinical failure	56/247 (23)	75/247 (30)		
Indeterminate	7/247 (3)	10/247 (4)		
Missing <sup>c</sup>	8 (3)	11 (4)		
Microbiologic response at 28 d <sup>b</sup>				
Culture obtained/baseline culture positive				
Bacteriologic success through 28 d	129/175 (74)	103/163 (63)	11 (1-20)	.04
Bacteriologic success failure by 28 d	46/175 (26)	60/163 (37)		
Microbiologic response at 14 d				
Culture obtained/baseline culture positive				
Bacteriologic success through 14 d	146/177 (82)	121/165 (73)	9 (0.4-18)	.04
Bacteriologic success failure by 14 d	31/177 (18)	44/165 (27)		

**Nitrofurantoin >>> Fosfo dose unique**

# Furanes

## Short-Course Nitrofurantoin for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis in Women

Kalpana Gupta, MD, MPH; Thomas M. Hooton, MD; Pacita L. Roberts, MS; Walter E. Stamm, MD

- **Essai clinique randomisé, 338 femmes, 18-45 ans, cystite aiguë non compliquée**
- Traitement soit par **triméthoprime-sulfaméthoxazole, 1 cp (800 mg) x 2/j pdt 3 jrs** soit par **nitrofurantoïne, 100 mg x 2/j pdt 5 jours**

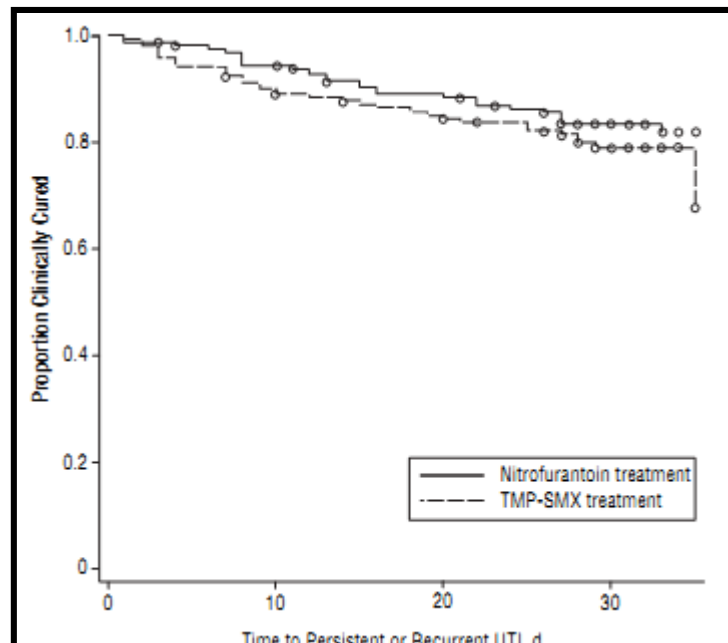


Table 3. Treatment Outcomes by Treatment Group<sup>a</sup>

Outcome	Patients, No./Total No. (%)		Difference (95% CI), %
	TMP-SMX Group (n = 148)	Nitrofurantoin Group (n = 160)	
Primary outcome			
Overall clinical cure	117/148 (79)	134/160 (84)	-5 (-13 to 4)
Secondary outcomes			
Early clinical cure	133/148 (90)	144/160 (90)	-0.1 (-7 to 7)
Early microbiological cure	131/144 (91)	141/154 (92)	-1 (-7 to 6)

**Amoxicilline-Acide clavulanique**

## Community Infections Caused by Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*

- **Etude observationnelle, multicentrique** (11 hopitaux, Espagne, 2002-2003)
- **37 patientes** avec **cystite communautaires à EBLSE, traités avec amoxicilline-clav** (500 mg/125 mg/8 h, 5 à 7j)

• **Taux de guérison clinique : 31/37 (84 %)**

• **L'échec : 26/28 [93 %] CMI  $\leq$  8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  vs 5/9 [56 %]**

• ** CMI  $\geq$  16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  !!! (P = 0,02, test de Fisher)**

## Oral Amoxicillin-Clavulanic Acid Treatment in Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Organisms

Ali Beytur<sup>1\*</sup>; Yusuf Yakupogullari<sup>2</sup>; Fatih Oguz<sup>1</sup>; Baris Oflu<sup>2</sup>; Halim Kaysadu<sup>2</sup>

- Etude rétrospective, Turquie
- **23 patients, Cystite à E-BLSE traitées par Amox-Ac clav**
- Succès clinique (87%) et microbio (95%)

*Beytur A et al.*


**Table 1.** Outcomes of the Amoxicillin-Clavulanic Acid Treatment According to the Infection Types and the Infecting Organisms

Infection Type	Therapy Responses		
	Microbiologic Response	Clinical Cure	No Response
<b>Cystitis (n = 23)</b>			
<i>E. coli</i>	15	15	-
<i>K. pneumoniae</i>	6	5	1
<i>K. oxytoca</i>	1	-	-

- **CMI > 8 mg/mL était associé à un échec thérapeutique** (p=0,0001)

# Aminosides

# A Systematic Review of **Single-Dose Aminoglycoside** Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy?

 Kellie J. Goodlet,<sup>a</sup> Fatima Z. Benhalima,<sup>a</sup> Michael D. Nailor<sup>b</sup>



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy<sup>®</sup>

- **Revue systématique de 13 études évaluant le traitement par aminosides à dose unique** pour les infections urinaires (**13 804 patients**)
- **Le taux de guérison microbiologique** (aminosides à dose unique) était de **94,5 % +/- 4,3 %**
- **Pas de récurrence à J30** : pour **73,4 % +/- 9,6 %** des patients
- **EI = 63/13 804 (0,5 %)** néphrotoxicité, toxicité vestibulaire ou de réaction au site d'injection (aucun cas de surdité)



## *Aminosides dose unique* ***cystite à E-BLSE***

- Semble être une option de traitement **efficace, avec peu de toxicité**
- A envisager : **. en absence d'alternative per os**  
**. en absence d'Ice rénale**
- Des données robustes, essais cliniques nécessaires

# Traitement des cystites à E-BLSE ?

- Cystite E-BLSE : **Pas de carbapénème**  
**Pas de FQs** en 1<sup>ère</sup> intention
- **Molécules à privilégier :**
  - Furanes ++
  - TMP-SMX
  
  - Fosfomycine (*E. coli* seulement)
  - Pivmecillinam (peu de données !!)
  - Amox-ac clav (prudence !!, microbiote)
  - Aminosides dose unique (pas d'alternatives per os),...

# Traitement des PNA et IUc à E-BLSE ?

- Carbapénèmes : Tt de référence formes graves, état de choc +++
- FQs, TMP-SMX +++
- ***Efficacité et place des autres molécules ?***
  - Céphamycines
  - Témocilline
  - Céfépime
  - BL-IBL : Pipér-tazo, amox-ac clav
  - Aminosides
  - Fosfomycine

# Céphamycines

- Céphamycines, bêta-lactamine, très proche des céphalosporines, développée dans les années 1970
- Très vite remplacé par C3G
- **Bonne stabilité à l'hydrolyse par les BLSE**
- **Bonne activité in vitro sur *Ec*-BLSE** à partir des cultures d'urine

# Céphamycines / E-BLSE

- Modèles murins : Efficacité similaire de Céfoxitine vs carbapénèmes sur infections urinaires

*Lapeule et al. AAC 2012*

- Cas d'échec de traitement par Céfoxitine d'infection à *K. pneumoniae* TEM-3 par mutation de porine (diminution de la perméabilité)

*Pangon et al. JID 1989*

*Lee et al. JAC 2007*

# Céphamycines

- **Six études observationnelles rétrospectives, IU ou bactériémie d'origine urinaire à E-BLSE: résultats cliniques similaires entre céphamycines et carbapénèmes**

*Lee CH et al. J Antimicrob Chemother 2006*

*Doi A et al. Int J Infect Dis 2013*

*Matsumura Y et al. Antimicrob Agents Chemother 2015*

*Fukushi T et al. BMC Infect Dis 2016*

*Senard O et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020*

- **Deux études avec de moins bons résultats :**
  - . 57 bactériémies à *K. pneumoniae*, la mortalité à J14 jours :  
**55 % céphamycine et 39 % carbapénème**

*Yang CC, et al. BMC Infect Dis 2012*

- . 380 bactériémies à *E. coli* et *K. pneumoniae*, la mortalité à J30 : **29 % céphamycine et 13 % carbapénème**

*Lee CH et al. International Journal of Antimicrobial Agents 2015*

# PK/PD céfoxitine

Pharmacological Study of Cefoxitin as an Alternative Antibiotic Therapy to Carbapenems in Treatment of Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*

- Un modèle pharmacologique et les CMI à partir de PNA
- Probabilité d'atteindre les cibles pharmaco de:  
**CC° > CMI 50% et 100%**

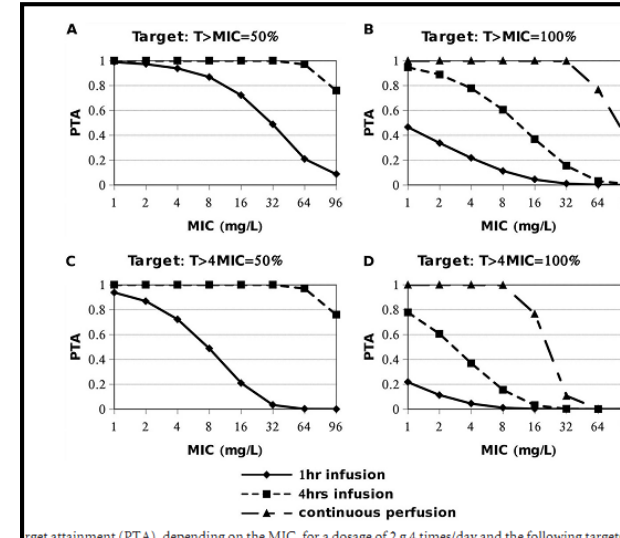


TABLE 2 Probability of pharmacological success

Dosage	Duration of infusion	% of strains with pharmacological success by target <sup>a</sup>	
		T>MIC = 50%	T>MIC = 100%
2 g 4 times/day	1 h	92	22
2 g 4 times/day	4 h	100	76
8 g/day	Continuous	100	100

<sup>a</sup> The probability of target attainment was calculated with all strains susceptible to cefoxitin according to antimicrobial

# PK/PD céfoxitine

Pharmacological Study of Cefoxitin as an Alternative Antibiotic Therapy to Carbapenems in Treatment of Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*

- En utilisant un modèle pharmacologique et les CMI à partir de PNA
- Les probabilités d'atteindre les cibles pharmaco de:  
**CC° > CMI 50% et 100%**

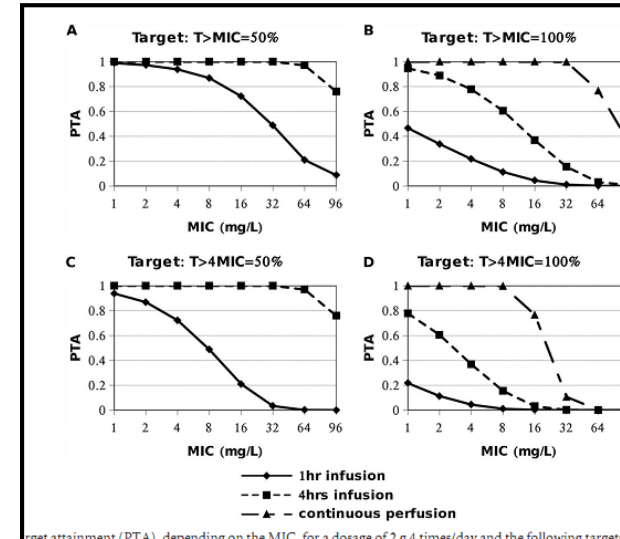


TABLE 2 Probability of pharmacological success

Dosage	Duration of infusion	% of strains with pharmacological success by target <sup>a</sup>	
		T>MIC = 50%	T>MIC = 100%
2 g 4 times/day	1 h	92	22
2 g 4 times/day	4 h	100	76
8 g/day	Continuous	100	100

<sup>a</sup> The probability of target attainment was calculated with all strains susceptible to cefoxitin according to antimicrobial

**➡ Céfoxitine (PNA à *E. coli* BLSE): perfusion continue à haute dose**



**Efficacy of cefoxitin versus carbapenem in febrile male urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase–producing *Escherichia coli*: a multicenter retrospective cohort study with propensity score analysis**

- **Etude de cohorte retrospective multicentrique**, 6 hopitaux français, 2013-2015
- **Infection urinaire masculine fébrile à *E. coli* BLSE**
- **23 patients cefoxitine (6 g/j en continue) vs 27 patients carbapénème**
- Utilisation modèle de régression logistique multivariée

**Efficacy of cefoxitin versus carbapenem in febrile male urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase–producing *Escherichia coli*: a multicenter retrospective cohort study with propensity score analysis**

- **Etude de cohorte retrospective multicentrique**, 6 hopitaux français, 2013-2015
- **Infection urinaire masculine fébrile à *E. coli* BLSE**

- **23 patients cefoxitine (6 g/j en continue) vs 27 patients carbapénème**

	Number (%)	Crude OR [95%CI]	p value	Adjusted OR [95%CI] <sup>a</sup>	p value
<b>Clinical success</b> (N = 39/50)					
Carbapenem	22/27 (81.5)	1 (ref)		1 (ref)	
Cefoxitin	17/23 (73.9)	0.64 [0.17; 2.47]	0.52	0.90 [0.12; 6.70]	0.92
<b>Microbiological success</b> (N = 17/31)					
Carbapenem	6/12 (50.0)	1 (ref)		1 (ref)	
Cefoxitin	11/19 (57.9)	1.38 [0.32; 5.88]	0.67	0.85 [0.05; 14.00]	0.91

**Pas de différence significative**

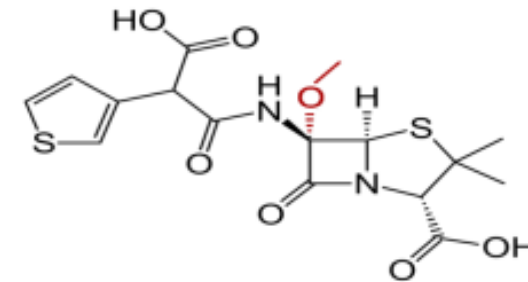
# Recommandations

## Céfoxitine / IUc à E-BLSE

PNA et IUc à E-BLSE	HAS 2019	IDSA 2021	ESCMID 2022
<b>Céfoxitine</b>	<b>Oui, <i>E. coli</i> BLSE (Grade C)</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>
	<u>Poso élevée</u> (100 mg/kg/j, < 8 g/j) en <u>perf prolongée ou continue</u>		

# Témocilline

- Pénicilline dérivée de la ticarcilline : 6- $\alpha$ -methoxy-ticarcillin
- Actif sur les BGN (entérobactéries +++)
- **Stable vis-à-vis des  $\beta$ -lactamase** grâce à un groupe 6- $\alpha$ -methoxy (BLSE, AmpC,...)
- Diffusion urinaire excellente
- Impact écologique faible +++



Temocillin revived

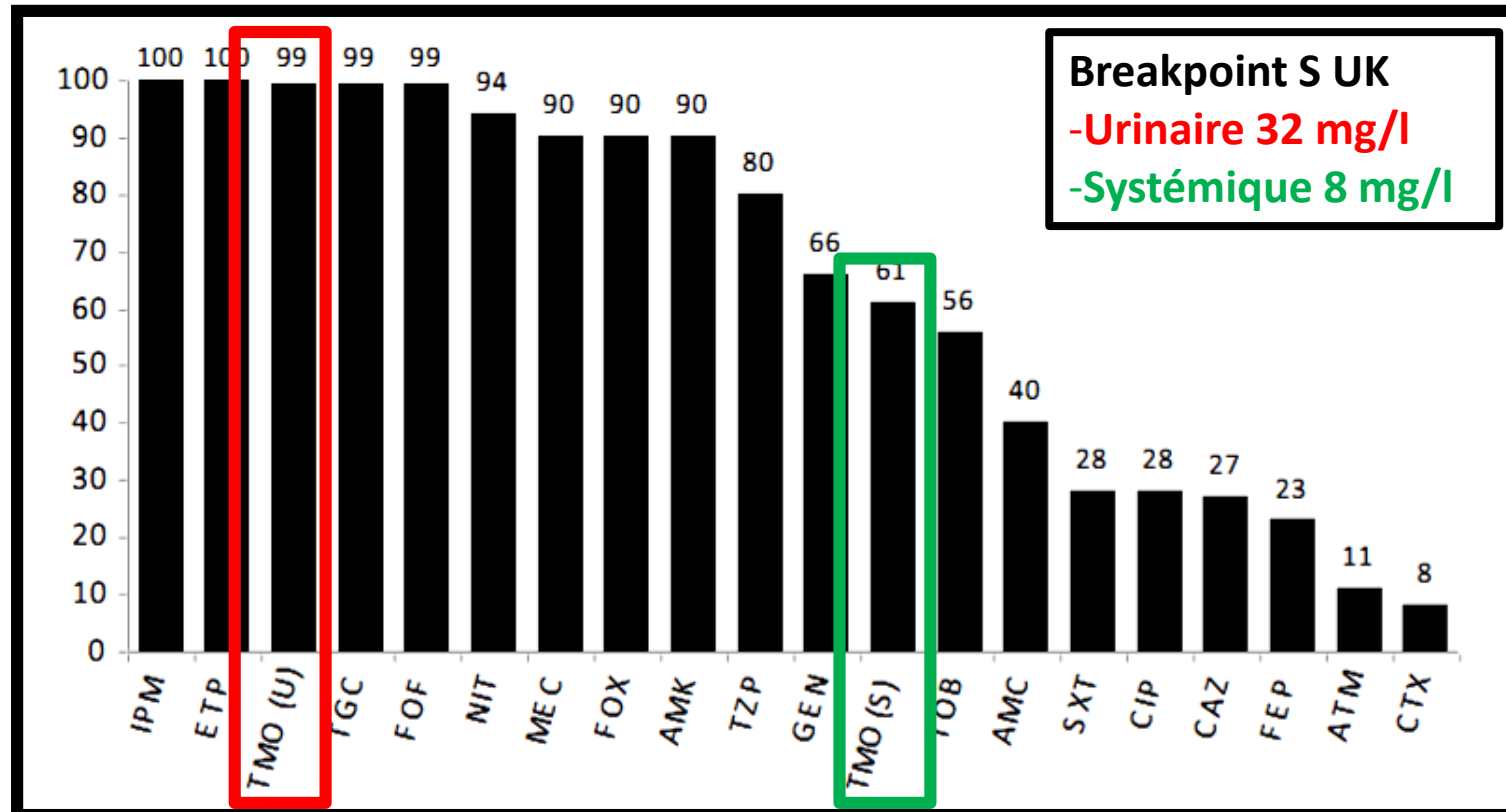
David M. Livermore<sup>1\*</sup> and Paul M. Tulkens<sup>2</sup>

Livermore DM JAC 2009 ; 63 : 243

Vallée M, et al. Progrès en urologie 2017

## Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections

- Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique, hôpital français 2009-10
- **Étude de l'activité des ATBs non-carbapénèmes** (sensibilité, CMI) sur **100 souches *E. coli* BLSE issues d'IU**



## Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae

- Etude de cohorte rétrospective multicentrique (Six hôpitaux UK), 2008-2010
- **92 adultes ( $\geq 3$  jrs de témocilline): 42 ITU, 42 bactériémie, 8 pneumonie à E-Rtant aux C3G**

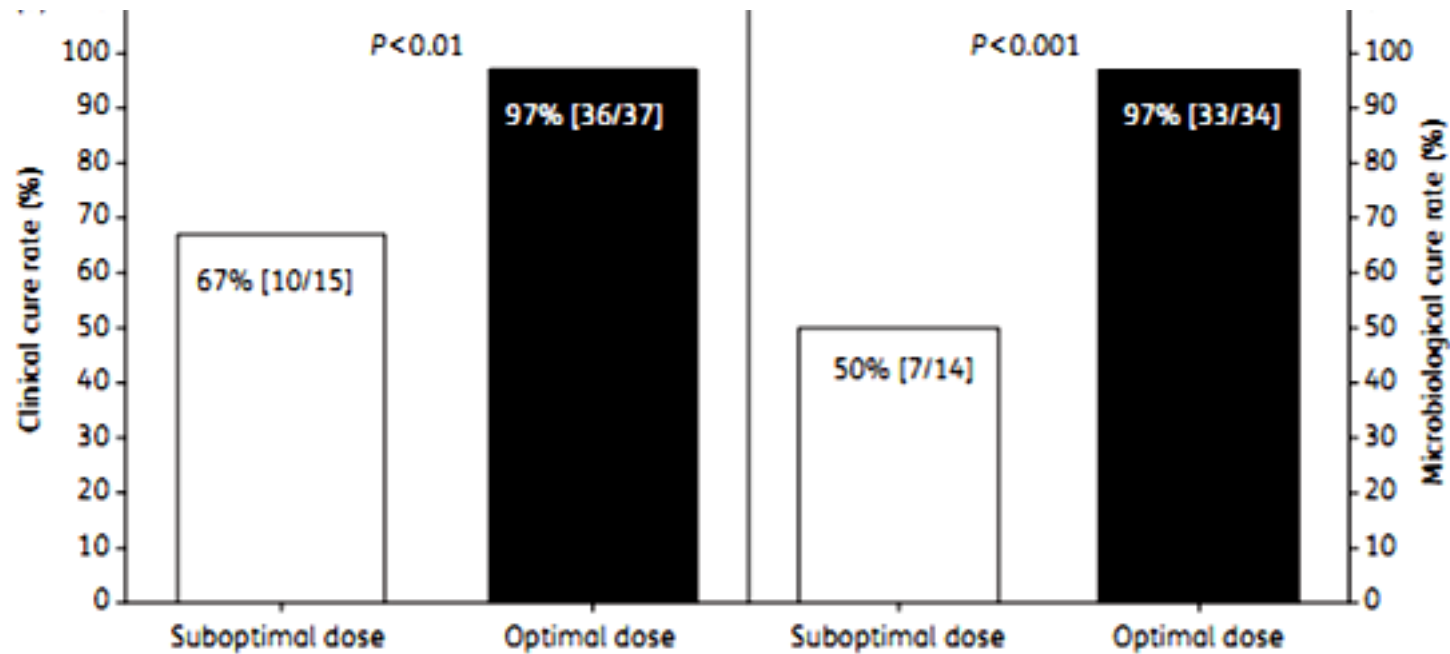
**Table 1.** Clinical and microbiological efficacies stratified by ESBL/dAmpC status and type of infection (UTI, BSI, HAP)

Variable	UTI	BSI	HAP	Total
<b>Clinical cure<sup>a</sup></b>				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	15/18 (83%)	4/5 (80%)	25/30 (83%)
ESBL/dAmpC positive	26/28 (93%)	19/23 (83%)	2/2 (100%)	47/53 (89%)
Total <sup>b</sup>	38/42 (90%)	35/42 (83%)	6/8 (75%)	79/92 (86%)
<b>Microbiological cure<sup>a</sup></b>				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	9/11 (82%)	4/5 (80%)	19/23 (83%)
ESBL/dAmpC positive	23/27 (85%)	18/22 (82%)	no data	41/49 (84%)
Total <sup>b</sup>	34/39 (87%)	28/34 (82%)	4/6 (67%)	66/79 (84%)

<sup>a</sup>Clinical and microbiological cure rates were not statistically different between patients infected with ESBL/dAmpC-positive and -negative strains ( $P > 0.05$ ).

**Taux élevé de guérison clq et microbio**

# Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae



Patients infectés par E-BLSE ou AmpC

Posologie

1 g x 2/j

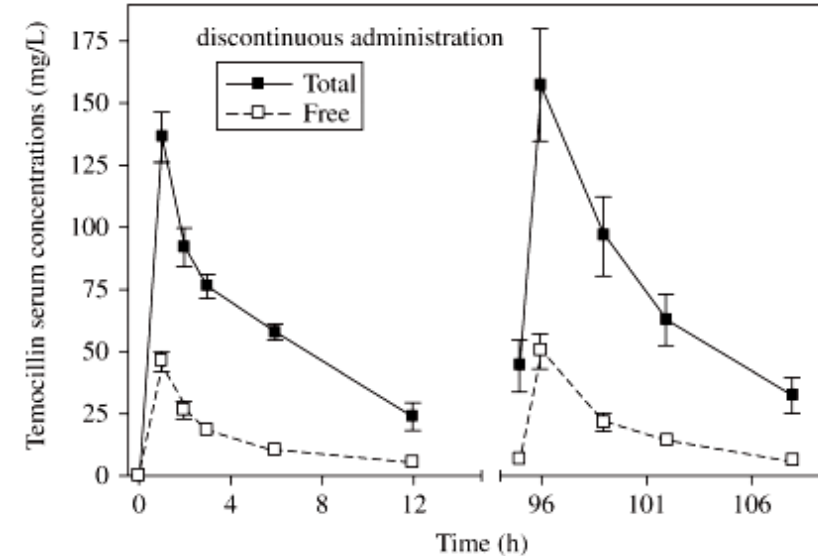
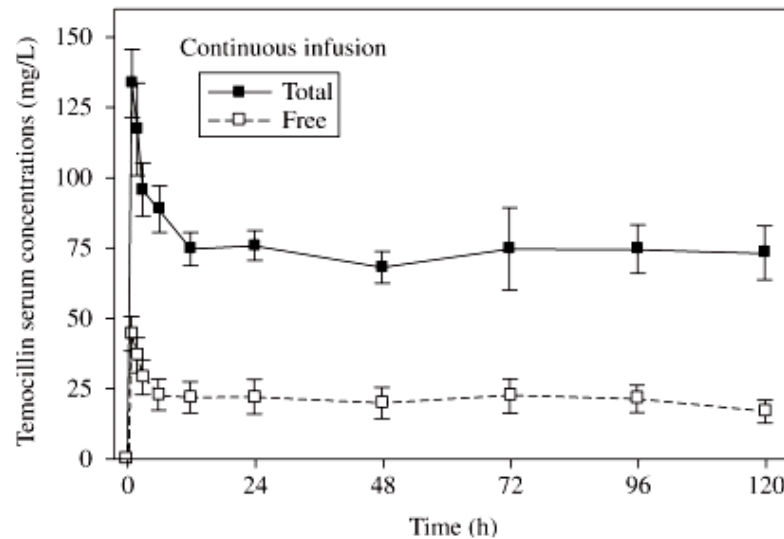
2 g x 2/j

# PK/PD de la témocilline

Continuous versus intermittent infusion of temocillin a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection

Patients de réa: **4 g/j (n=6) en Continu** vs

**2 g x 2/j (n=7)**



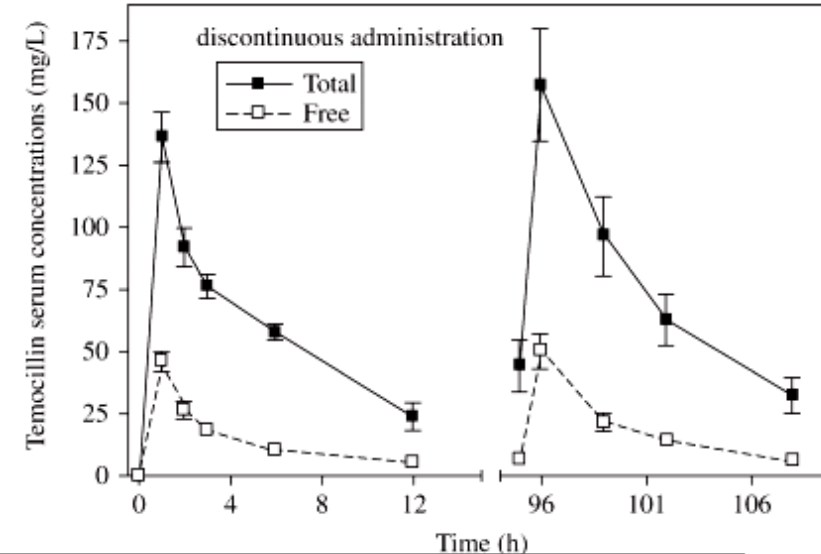
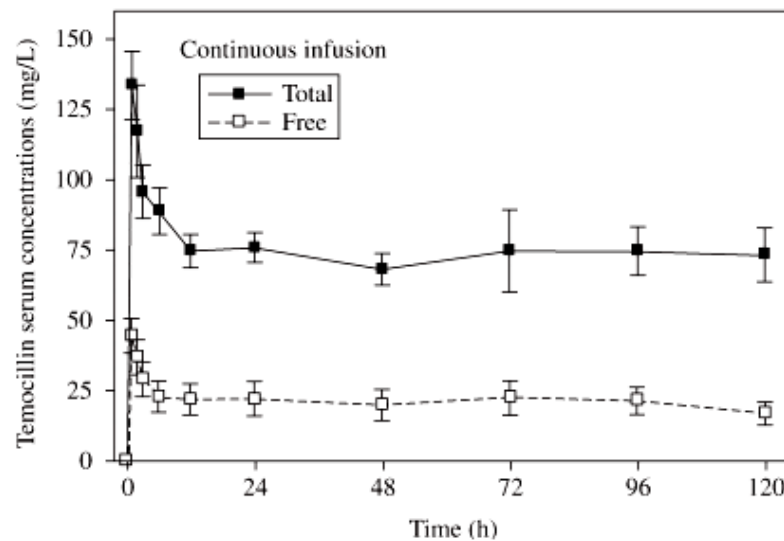


# PK/PD de la témocilline

Continuous versus intermittent infusion of temocillin a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection

Patients de réa: **4 g/j (n=6) en Continu** vs

**2 g x 2/j (n=7)**



**Guérison:**

**100%**

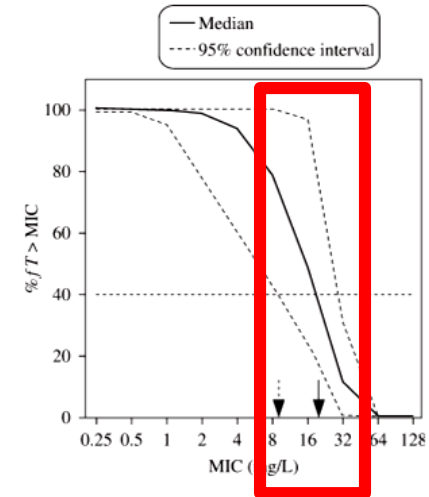
**vs**

**85,7%**

Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection

- Analyse pharmacocinétique avec simulation Monte Carlo

➡ Témocilline 2g x 2/j :  $CC^{\circ} > CMI = 16 \text{ mg/l}$ , 40% du temps !!



De Jongh JAC 2008

Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection

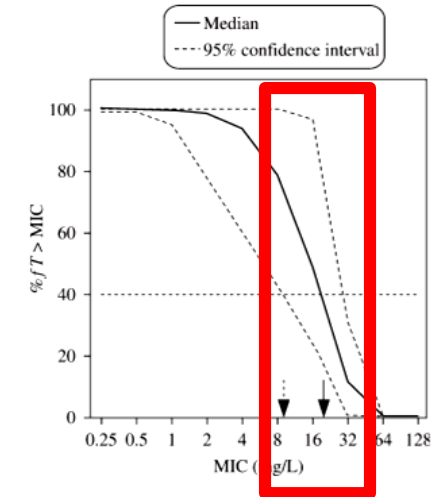
- Analyse pharmacocinétique avec simulation Monte Carlo

➡ Témocilline 2g x 2/j :  $CC^{\circ} > CMI = 16 \text{ mg/l}$ , 40% du temps

Modèle animal:

- $fT > CMI$  à 40% (corrélée à un effet bactériostatique)
- $fT > CMI$  à 80% (corrélée à un effet bactéricide)

*Soubirou et al. JAC 2015*



*De Jongh JAC 2008*

Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection

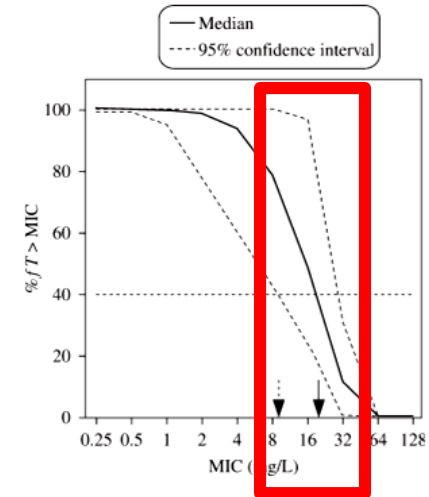
- Etude et analyse pharmacocinétique avec simulation Monte Carlo

➡ **Témocilline 2g x 2/j : CC° > CMI = 16 mg/l 40% du temps**

**Modèle animal:**

- fT>CMI à 40% (corrélée à un effet bactériostatique)
- fT>CMI à 80% (corrélée à un effet bactéricide)

*Soubirou et al. JAC 2015*



*De Jongh JAC 2008*

• Poso de 6 g/24 h en continue : fT de 99 % avec CC° sérique > CMI (CMI = 16 mg/L)

*Laterre P F, et al. JAC 2015*

# Recommandations

## Témocilline / IUc à E-BLSE

PNA et IUc à E-BLSE	HAS 2019	IDSA 2021	ESCMID 2022
<b>Témocilline</b>	<b>OUI</b>	-	-
	. <u>4 à 6 g/j</u> . <b>Signes de gravité : 6 g/j</b> <b><u>en perf contin</u> (2 g, dose</b> <b>de charge)</b>		Pas de données suffisantes

**Céfépime**

Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam **cefepime and ertapenem** for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*

- **Essai contrôlé randomisé**
- Efficacité du **céfépime, PTZ et de l'ertapénème** (10 à 14 jrs) dans **IU fébriles à *E. coli* BLSE** (S in-vitro aux 3 ATBs)
- 3 hôpitaux entre 2013 et 2015
- 66 participants
- **Groupe céfépime, interrompue après 6 patients recrutés**
- **Taux d'échec élevé de céfépime (2 g x 2/j en IV)**, malgré que souches avec CMI 1-2 mcg/mL

# Cefepime versus carbapenems for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae

- **Etude retrospective**, adultes avec **IUc à E-BLSE**, traités par **céfépime ou carbapénème** entre 2014 et 2017
- 106 patients : **17 céfépime (2g x 3/j IV)** et 89 carbapénème

Cefepime minimum inhibitory concentration (MIC) distribution by treatment group.

MIC category	n (%)	
	Cefepime (n = 17)	Carbapenems (n = 89)
$\leq 2$ $\mu\text{g/mL}$	16 (94)	50 (56)
4–8 $\mu\text{g/mL}$	1 (6)	17 (19)
$\geq 16$ $\mu\text{g/mL}$	0 (0)	22 (25)

- **Pas d'échec clinique, ni microbio**
- **Pas de rechute** (suivi de 30 jours): 0 patients céfépime  
6 patients traités par carbapénème



# Recommandations

## Céfépime / IUc à E-BLSE

PNA et IUc à E-BLSE	HAS 2019	IDSA 2021	ESCMID 2022
<b>Céfépime</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>
	(AmpC: oui, 4-6 g/j)	(Cystite avec évolution favorable : oui)	

**Piperacillin-tazobactam**

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance  
A Randomized Clinical Trial

- L'étude MERINO : **un essai** multinational, **randomisé et contrôlé** de patients **bactériémie à E-BLSE**
- **Pipéracilline/tazobactam (PTZ) vs méropénème** dans le traitement définitif des bactériémies à entérobactéries résistantes aux C3G mais sensibles à PTZ
- **Mortalité à J30 significativement plus élevée chez patients PTZ vs Méropénème** : 12,3% (23/187) vs 3,7% (7/191)

## Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study

- **Analyse post-hoc**
- **Les souches isolées d'HC au cours de l'essai MERINO** rassemblées dans un labo de référence pour **mesurer la CMI par méthode de microdilution (MD)**,
- **Comparaison des CMI par MD** à celles du Vitek2 et de la méthode des disques
- **Analyse multivariée avec régression logistique pour évaluation de l'augmentation du risque de mortalité**

## Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study

- **La mauvaise fiabilité des tests de routine**  
(Vitek2, antibiogramme par diffusion en gélose, Etest) **pour la détection de la sensibilité à PTZ / la méthode de MD**
- **Une association significative entre CMI de PTZ (>16 mg/L en MD) et mortalité**
- **Après exclusion des souches avec CMI > 16 mg/L, Risque de mortalité à J30 passe de 9% à 5% (IC95% -1 à 10%)**

Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*

- Etude de cohorte rétrospective, un hôpital coréen (2011-2013)
  - 150 adultes, PNA à *E. coli* BLSE
  - 68 piperacilline/tazobactam (4 g/500 mg/8h) vs 82 ertapénème (1 g/j)
  - Efficacité clinique (critère composite : mortalité hospitalière, changement d'antibiotique ou échec d'éradication bactérienne)
- ➔ Pas de différence en efficacité clinique

## Is Piperacillin-Tazobactam Effective for the Treatment of Pyelonephritis Caused by Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-Producing Organisms?

- **Etude observationnelle multicentrique, utilisant un score de propension**
- **PTZ (n=47) vs Carbapénème (n=141)**
- **PNA à E-BLSE sans bactériémie**
- **La CMI PTZ était de 2 mg/L en médiane dans le groupe PTZ (IQR 2-8).**

## Is Piperacillin-Tazobactam Effective for the Treatment of Pyelonephritis Caused by Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-Producing Organisms?

- Etude observationnelle multicentrique, utilisant un score de propension
- **PTZ (n=47) vs Carbapénème (n=141)**
- **PNA à E-BLSE sans bactériémie**

➔ **Pas de différence sur :** - la guérison clinique à J7  
- la mortalité à J3  
- le taux de rechute à J30

- **Taux d'isolement de BGN résistants aux CP sur les prélèvements cliniques à J60 : PTZ, 1 patient (2%) << CP 11 patients (8%), (p=0,09)**



Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*

- Essai clinique contrôlé randomisé (2013-2015)
  - **66 patients, PNA ou IUc à *E. coli*-BLSE**
  - 33 patients **pipera-tazo 4,5 g/6h** vs 33 patients **Ertapénème 1 g/j**
  - Efficacité clinique et microbio similaire : **94% TZP , 97% ertapénème**
- ➡ Non infériorité de TZP pour PNA ou IUc à *E. coli*-BLSE**

# Recommandations

## Pipéracilline-tazobactam / IUc à E-BLSE

PNA et IUc à E-BLSE	HAS 2019	IDSA 2021	ESCMID 2022
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>
	<u>Sans signes de gravité</u> (CMI non nécessaire)	Le risque d'échec faible avec P/Taz pour PNA !!	<u>Sans signes de gravité</u>
	<u>16 g/24h</u> <u>Perf prolongée ou continue</u> (après 4 g sur 30 min)	Si commencé pour cystite, avec évolution favorable: poursuivre !!	

**Amoxicilline-acide clavulanique**

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

- **Analyse des résultats de 6 cohortes prospectives**
  - **Bactériémie à *E. coli*-BLSE IIaire à une IU** ou biliaire
  - **BLBLI IV** (amox-ac clav ou pipéra-tazo) **vs carbapénème**
  - Critère de jugement était la **mortalité à J7, J14 et J30.**
  - **Amoxicilline-acide clavulanique : 73/126**
- ➔ Pas de différence significative de mortalité entre BLBLI et carbapénèmes**

# Recommandations

## Amox-Ac clav / IUc à E-BLSE

PNA et IUc à E-BLSE	HAS 2019	IDSA 2021	ESCMID 2022
<b>Amoxivilline-Ac clavulanique</b>	<b>Oui</b>	-	<b>Oui</b>
	PNA simple, <u>sans signes de gravité</u> à <i>E. coli</i> BLSE		<u>Sans signes de gravité</u>
Traitement initial en perfusion	2 g/200 mg x 3/j		
En relai oral d'une antibiothérapie parentérale efficace	1 g/200 mg x 3/j		
Grade	(AE)		(moderate certainty of evidence)

*Paul M., et al. CMI 2022*

*Tamma P.D., et al. CID 2021*

# Aminosides

**Aminoglycoside versus carbapenem or piperacillin/tazobactam  
treatment for bloodstream infections of urinary source caused by  
Gram-negative ESBL-producing Enterobacteriaceae**

- **Etude rétrospective de 193 patients , IUc (PNA, urosepsis +/- bactériémie) à E-BLSE**
- **Aminoside (n=108) vs carbapénème ou pipéra/tazo (n=85)**
- Critères de jugement: **mortalité à J30, Sca créat (IRA à J14)**
- L'âge moyen était de 79,3 ans

**Aminoglycoside versus carbapenem or piperacillin/tazobactam treatment for bloodstream infections of urinary source caused by Gram-negative ESBL-producing Enterobacteriaceae**

- **Etude rétrospective de 193 patients , ITU (PNA, urosepsis +/- bactériémie) à E-BLSE**
- **Aminoside (n=108) vs carbapénème ou pipéra/tazo (n=85)**
- Critères de jugement: **mortalité à J30, Sca créat (IRA à J14)**
- L'âge moyen était de 79,3 ans

Outcome	Aminoglycoside (N=108), n (%)	Carbapenem or piperacillin/tazobactam (N=85), n (%)	Non-adjusted OR (95% CI)
30 day mortality	14 (13.0)	18 (21.2)	0.55 (0.26-1.19)
30 day mortality or treatment switch	26 (24.1)	22 (25.9)	0.91 (0.47-1.75)
Recurrence of bacteriuria within 90 days <sup>b</sup>	22 (48.9)	17 (44.7)	1.18 (0.50-2.81)
AKI 14 days after starting treatment	13 (12.0)	9 (10.6)	1.14 (0.46-2.81)

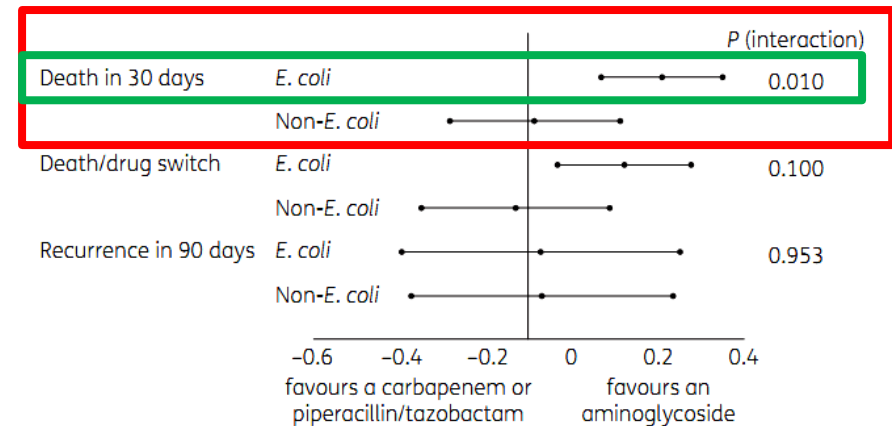
**➔ Non infériorité des aminosides**



## Aminoglycoside versus carbapenem or piperacillin/tazobactam treatment for bloodstream infections of urinary source caused by Gram-negative ESBL-producing Enterobacteriaceae

- **Etude rétrospective de 193 patients , ITU (PNA, urosepsis +/- bactériémie) à E-BLSE**
- **Aminoside (n=108) vs carbapénème ou pipéra/tazo (n=85)**
- Critères de jugement: **mortalité à J30, Sce créat (IRA à J14)**
- L'âge moyen était de 79,3 ans

Outcome	Aminoglycoside (N=108), n (%)	Carbapenem or piperacillin/tazobactam (N=85), n (%)	Non-adjusted OR (95% CI)
30 day mortality	14 (13.0)	18 (21.2)	0.55 (0.26-1.19)
30 day mortality or treatment switch	26 (24.1)	22 (25.9)	0.91 (0.47-1.75)
Recurrence of bacteriuria within 90 days <sup>b</sup>	22 (48.9)	17 (44.7)	1.18 (0.50-2.81)
AKI 14 days after starting treatment	13 (12.0)	9 (10.6)	1.14 (0.46-2.81)



**Figure 2.** Primary and secondary efficacy outcomes comparing an aminoglycoside with a carbapenem or piperacillin/tazobactam, analysed according to type of bacteria (*E. coli* versus non-*E. coli*).

# Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections

- (EPIC): Essai randomisé (1:1), multi-centrique, multi-national
- 609 patients IU compliquées (PNA ++) **E-BLSE**
- **191 Plazomicine IV (15 mg/kg/j, 1x/j) ou 197 méropénème (1 g/8h)**, au moins 4 jours de traitement IV, (7 à 10 jrs)
- ➡ **Guérison clinique et éradication microbio : (82,4 % vs 75,0 %)**
- **Plazomicine non inférieur au méropénème**
- **Augmentation de créat ( $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ ): 7% (plazomicine) vs et 4 % (méro)**

# Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections

**Table 2. Primary and Additional Efficacy End Points (Microbiologic Modified Intention-to-Treat Population).\***

Time of Assessment and End Point	Plazomicin (N=191) <i>number (percent)</i>	Meropenem (N=197) <i>number (percent)</i>	Difference (95% CI) <sup>†</sup> <i>percentage points</i>
Late follow-up <sup>‡</sup>			
Composite cure	147 (77.0)	119 (60.4)	16.6 (7.0 to 25.7)
Sustained clinical cure <sup>§</sup>	169 (88.5)	168 (85.3)	3.2 (-4.0 to 10.3)
Sustained eradication <sup>¶</sup>	161 (84.3)	128 (65.0)	19.3 (10.4 to 27.9)
Clinical relapse	3 (1.6)	14 (7.1)	Not calculated
Microbiologic recurrence <sup>  </sup>	7 (3.7)	16 (8.1)	Not calculated

**Fréquence des récurrences cliniques et microbiologiques**

➡ **moins avec la plazomicine**

# Recommandations

## Aminosides / IUc à E-BLSE

PNA et IUc à E-BLSE	HAS 2019	IDSA 2021	ESCMID 2022
<b>Aminosides</b>	<b>Oui</b>	-	<b>Oui</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Amikacine ou gentamicine ou tobra</li> <li>. PNA simple</li> <li>. <b>Durée de 5 jours</b></li> <li>. <b>A éviter en cas d'IR</b></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>. <b><u>Sans signes de gravité</u></b></li> <li>. Short durations</li> <li>. Conditional reco for use</li> </ul>
			(moderate certainty of evidence)

**Fosfomycine**

# Fosfomycine orale

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

 IDSA  
Infectious Diseases Society of America

 hivma  
hiv medicine association

 OXFORD

Fosfomycin vs Ertapenem for Outpatient Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: A Multicenter, Retrospective Cohort Study

- Etude de cohorte rétrospective multicentrique (3 hôpitaux)
- **322 patients, IUc +++ *E. coli* BLSE traités (relais) avec de la fosfomycine orale en ambulatoire ou de l'ertapénème**
- Entre janvier 2018 et septembre 2020
- Evaluation: **résolution des symptômes cliniques J30 après le diagnostic**
- Tt de relais : fosfomycine (n = 110) ou ertapénème (n = 212)

# Fosfomycin vs Ertapenem for Outpatient Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: A Multicenter, Retrospective Cohort Study

	Fosfomycin (n = 110)	Ertapenem (n = 212)	PValue
Gender			
Female	63 (57)	125 (59)	.8
Male	47 (43)	87 (41)	
Age, mean ± SD, y	52.9 ± 15.9	55.2 ± 16.8	.2
cUTI type			
Bladder catheter at diagnosis	27 (24)	31 (15)	.03
Pyelonephritis, no PCNT	48 (44)	139 (66)	<.001
PCNT	15 (14)	32 (15)	.7
Cystitis with nephrolithiasis	5 (5)	1 (<1)	.02
Other urinary obstruction <sup>a</sup>	11 (10)	5 (2)	.004
Other cUTI <sup>b</sup>	4 (4)	4 (2)	.3

## Fosfomycin vs Ertapenem for Outpatient Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: A Multicenter, Retrospective Cohort Study

	Fosfomycin (n = 110), No. (%)	Ertapenem (n = 212), No. (%)	PValue
Clinical success at 30 d by cUTI type (primary end point) <sup>a</sup>	72 (65.4)	157 (74.1)	.1
Bladder catheter at diagnosis	16 (59.3)	21 (67.7)	.1
Pyelonephritis, no PCNT	33 (68.8)	110 (79.1)	.1
PCNT	8 (53.3)	19 (57.6)	.8
Other cUTI	15 (75)	7 (70)	.9

**Les résultats de la fosfomycine étaient similaires quelle que soit**

- . la durée du traitement initial par voie IV**
- . ou l'intervalle de dosage de la fosfomycine (1/ j, /2jrs, /3jrs)**



# Fosfomycin vs Ertapenem for Outpatient Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: A Multicenter, Retrospective Cohort Study

	Fosfomycin (n = 110), No. (%)	Ertapenem (n = 212), No. (%)	PValue
Clinical success at 30 d by cUTI type (primary end point) <sup>a</sup>	72 (65.4)	157 (74.1)	.1
Bladder catheter at diagnosis	16 (59.3)	21 (67.7)	.1
Pyelonephritis, no PCNT	33 (68.8)	110 (79.1)	.1
PCNT	8 (53.3)	19 (57.6)	.8
Other cUTI	15 (75)	7 (70)	.9

**Table 5. Lengths of Therapy and Hospitalization**

	Fosfomycin (n = 110)	Ertapenem (n = 212)	PValue
Average lengths of treatment and hospitalization			
Length of inpatient stay	4.3 ± 3.8	5.7 ± 3.9	.002
Duration of inpatient IV therapy	3.3 ± 2.1	4.7 ± 3.3	<.0001
Duration of therapy postdischarge	5.3 ± 4.1	7.8 ± 8.3	.003
Total duration of IV therapy	3.3 ± 2.1	12.4 ± 8.9	<.0001
Total duration of antibiotic therapy	8.6 ± 4.4	12.4 ± 9.8	<.0001

Durations are reported as mean ± SD in days.

Abbreviation: IV, intravenous.

La durée moindre +++

# Fosfomycine IV

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

 IDSA  
Infectious Diseases Society of America

 hivma  
hiv medicine association

Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial

- **Essai Zeus : Adultes hospitalisés pour IUc (PNA) suspectés ou confirmés microbiologiquement randomisés 1:1**
- **ZTI-01 (Fosfomycine IV) 6 g/8 h ou 4,5 g/8 h de PIP-TAZ IV x 7 jours** (pas de relai par voie orale) ; si bactériémie durée jusqu'à 14 jours
- **362 patients randomisés, 184 (ZTI-01) et 178 (PIP-TAZ)**

## Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial

**Table 4. Clinical and Microbiologic Outcomes Among Patients With Baseline Pathogens Demonstrating Phenotypic Resistance Characteristics (Test of Cure, Microbiologic Modified Intent-to-Treat) [9]**

	ESBL		Amino-R		CRE		MDR	
	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)
ZTI-01	93 (52/56)	55 (32/58)	97 (29/30)	67 (20/30)	100 (9/9)	56 (5/9)	92 (34/37)	54 (20/37)
PIP-TAZ	93 (51/55)	47 (27/57)	94 (29/31)	38 (12/32)	85 (11/13)	31 (4/13)	90 (28/31)	36 (12/33)

- **Taux de guérison clinique étaient élevés et similaires (90,8 % vs 91,6 %)**
- **Bonne tolérance** : hypokaliémie et l'élévation des transaminases, étaient **légers et transitoires**



Original Investigation | Infectious Diseases

## Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections

A Randomized Clinical Trial

Jesús Sojo-Dorado, MD, PhD; Inmaculada López-Hernández, MD, PhD; Clara Rosso-Fernandez, MD, PhD; Isabel M. Morales, MD, PhD; Zaira R. Palacios-Baena, MD, PhD;

- **Essai clq randomisé**, 22 hôpitaux en **Espagne**, 2014-2018
- **161 patients IU bactériémique à *E. coli* BMR**, randomisés 1:1
- **70 fosfomycine IV 4 g/6h vs 73 ceftriaxone ou meropeneme**  
(**efficacité clq et microbio 7 jrs après la fin du tt**, marge de non infériorité de 7%)



Original Investigation | Infectious Diseases

# Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections A Randomized Clinical Trial

Jesús Sojo-Dorado, MD, PhD; Inmaculada López-Hernández, MD, PhD; Clara Rosso-Fernandez, MD, PhD; Isabel M. Morales, MD, PhD; Zaira R. Palacios-Baena, MD, PhD;

Table 2. Patients Reaching CMC and Reasons for Not Reaching It

	Patients, No./total No. (%)		Risk difference (1-sided 95% CI) <sup>a</sup>	P value, 1-sided
	Receiving fosfomycin	Receiving comparator		
<b>CMC at TOC among MITT (measures of success)</b>				
All patients	48/70 (68.6)	57/73 (78.0)	-9.4 (-21.5 to ∞)	.10
Patients with ceftriaxone-susceptible isolates <sup>b</sup>	25/31 (80.6)	27/31 (87.0)	-6.4 (-21.7 to ∞)	.24
Patients with ceftriaxone-resistant isolates <sup>b</sup>	23/39 (59.0)	30/42 (71.4)	-12.4 (-29.8 to ∞)	.12
<b>Reasons for not reaching CMC at TOC among MITT (measures of failure)</b>				
<b>Clinical or microbiological failure</b>				
All patients	10/70 (14.3)	14/73 (19.7)	-5.4 (-∞ to 4.9)	.19
Patients with ceftriaxone-susceptible isolates <sup>b</sup>	3/31 (9.7)	4/31 (12.9)	-3.2 (-∞ to 10.0)	.34
Patients with ceftriaxone-resistant isolates <sup>b</sup>	7/39 (17.9)	10/42 (23.8)	-8.9 (-∞ to 6.9)	.25
<b>Other reasons</b>				
Withdrawn because of adverse events	6/70 (8.5) <sup>c</sup>	0/73 (0)	8.5 (-∞ to 13.9)	.006
Missed assessment at TOC	3/70 (4.2)	2/73 (2.7)	1.5 (-∞ to 6.5)	.31
TOC assessed but urine culture at TOC not available	3/70 (4.2)	0/73 (0) <sup>d</sup>	4.2 (-∞ to 8.1)	.03

. Efficacité clq et microbio +++

. Effets indésirables imposant l'arrêt : 8,5% vs 0



Original Investigation | Infectious Diseases

# Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections

## A Randomized Clinical Trial

Jesús Sojo-Dorado, MD, PhD; Inmaculada López-Hernández, MD, PhD; Clara Rosso-Fernandez, MD, PhD; Isabel M. Morales, MD, PhD; Zaira R. Palacios-Baena, MD, PhD;

Table 2. Patients Reaching CMC and Reasons for Not Reaching It

	Patients, No./total No. (%)		Risk difference (1-sided 95% CI) <sup>a</sup>	P value, 1-sided
	Receiving fosfomycin	Receiving comparator		
<b>CMC at TOC among MITT (measures of success)</b>				
All patients	48/70 (68.6)	57/73 (78.0)	-9.4 (-21.5 to ∞)	.10
Patients with ceftriaxone-susceptible isolates <sup>b</sup>	25/31 (80.6)	27/31 (87.0)	-6.4 (-21.7 to ∞)	.24
Patients with ceftriaxone-resistant isolates <sup>b</sup>	23/39 (59.0)	30/42 (71.4)	-12.4 (-29.8 to ∞)	.12
<b>Reasons for not reaching CMC at TOC among MITT (measures of failure)</b>				
<b>Clinical or microbiological failure</b>				
All patients	10/70 (14.3)	14/73 (19.7)	-5.4 (-∞ to 4.9)	.19
Patients with ceftriaxone-susceptible isolates <sup>b</sup>	3/31 (9.7)	4/31 (12.9)	-3.2 (-∞ to 10.0)	.34
Patients with ceftriaxone-resistant isolates <sup>b</sup>	7/39 (17.9)	10/42 (23.8)	-8.9 (-∞ to 6.9)	.25
<b>Other reasons</b>				
Withdrawn because of adverse events	6/70 (8.5) <sup>c</sup>	0/73 (0)	8.5 (-∞ to 13.9)	.006
Missed assessment at TOC	3/70 (4.2)	2/73 (2.7)	1.5 (-∞ to 6.5)	.31
TOC assessed but urine culture at TOC not available	3/70 (4.2)	0/73 (0) <sup>d</sup>	4.2 (-∞ to 8.1)	.03

. Efficacité clq et microbio +++

. Effets indésirables imposant l'arrêt : **8,5% vs 0**

**Non infériorité non démontrée**

➡ **Fosfomycine pour des patients ciblés**



Original Investigation | Infectious Diseases

## Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections A Randomized Clinical Trial

Jesús Sojo-Dorado, MD, PhD; Inmaculada López-Hernández, MD, PhD; Clara Rosso-Fernandez, MD, PhD; Isabel M. Morales, MD, PhD; Zaira R. Palacios-Baena, MD, PhD;

Une analyse des **38 patients ayant eu un prélèvement rectal, une colonisation par BGN résistant au C3G ou au méropénème** était de:

- **0/21 patients fosfomycine**
- **4/17 patients comparateur (p=0,01)**

# Recommandations

## Fosfomycine / IUc E-BLSE

PNA et IUc à E-BLSE	HAS 2019	IDSA 2021	ESCMID 2022
<b>Fosfomycine orale</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>
<b>Fosfomycine IV</b>	-	-	<b>OUI</b>
			<u>Sans signes de gravité</u>
			(strong reco for use, high certainty of evidence)



**IUc/PNA à E-BLSE**  
**Carbapénèmes,**  
***What else ?***



# Alternatives aux carbapénèmes IUc/PNA à E-BLSE

- 1<sup>er</sup> choix : cotrimoxazole
- 2<sup>ème</sup> choix : ciprofloxacin, lévofloxacin, ofloxacin, par voie orale
- 3<sup>ème</sup> choix : . amoxicilline-acide clavulanique  
ou  
. pipéracilline-tazobactam ; **PK/PD+++**
- 4<sup>ème</sup> choix : Amikacine ou gentamicine (PNA simple, 5 jrs)

# Alternatives aux carbapénèmes IUc/PNA à E-BLSE

- 1<sup>er</sup> choix : cotrimoxazole
- 2<sup>ème</sup> choix : ciprofloxacin, lévofloxacin, ofloxacin, par voie orale
- 3<sup>ème</sup> choix : céfoxitine (*E. coli*-BLSE), ou témocilline **PK/PD+++**
- 3<sup>ème</sup> choix : . amoxicilline-acide clavulanique)  
ou  
. pipéracilline-tazobactam ; **PK/PD+++**
- 4<sup>ème</sup> choix : Amikacine ou gentamicine (PNA simple, 5 jrs)  
ou  
**Fosfomycine IV**

# La conformité de l'antibiothérapie dans les infections urinaires à entérobactéries R aux C3G

- Etude rétrospective, 2022, concordance avec recos STPI 2018, HAS de 2019
- 98 patients Hsés pour IU à entérobactéries: PNA 89 (90,8%) et IUM 9 (9,1%)
- **29 (29,5%) étaient à Entérobactéries résistantes au C3G**
- **16/29 cas (55%) : non respect** de l'ordre hiérarchique dans le choix de l'ATB

ATBs	TMP-SMX	Cipro	AAC	Piper/taz	Amikacine	Pénèmes
Germe sensible N (%)	Non testé : 20 (69%) 3/9 (33,3%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	15 (51,7%)	23 (79,3%)	27 (93%)
Tt prescrit (N)	0	0	2	7	7	12

- **12/29 tt par pénème : 10 S à amikacine, 3 S à pip/tazo (non disponible),  
TMP-SMX non testé dans 10 cas !!**

# Conclusion

- **Infections urinaires non sévères à E-BLSE :**

- . *Alternatives aux carbapénèmes +++*

- . *Optimisation de la PK/PD ++*

- . *Hiérarchie*

- **Obstacles +++**

Une  politique de bon usage, d'épargne,  
Antibiotic stewardship,...