

# Les infections à bactéries hautement résistantes : Point de vue de l'infectiologue !

Pr Wissem HACHFI

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

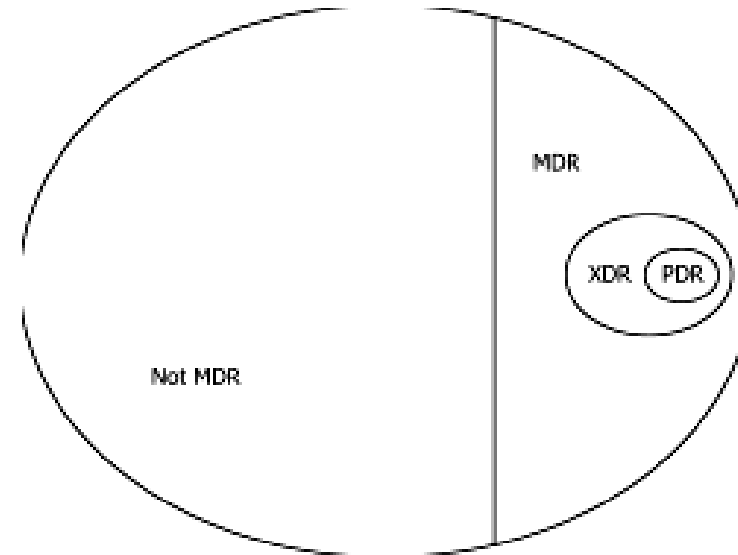


Hammamet, 9 mai 2024

# Définitions de **BHR**

- **MDR = BMR :**  
Rce à au moins 1 molécule  
parmi 3 familles
- **XDR = BHR :**  
Rce à au moins 1 molécule dans toutes les  
familles **sauf 1 ou 2**
- **PDR:** Rce à tout

Impasse  thérapeutique



**FIG. 1.** Diagram showing the relationship of MDR, XDR and PDR to each other.

# Définitions de **BHR**

- **MDR = BMR :**  
Rce à au moins 1 molécule  
parmi 3 familles

- **XDR = BHR :**  
Rce à au moins 1 molécule dans  
toutes les familles **sauf 1 ou 2**

- **PDR:** Rce à tout

 **Impasse thérapeutique**

- **DTR** (Rce Difficile à Traiter)  
**= Rce aux ATBs 1ère ligne**

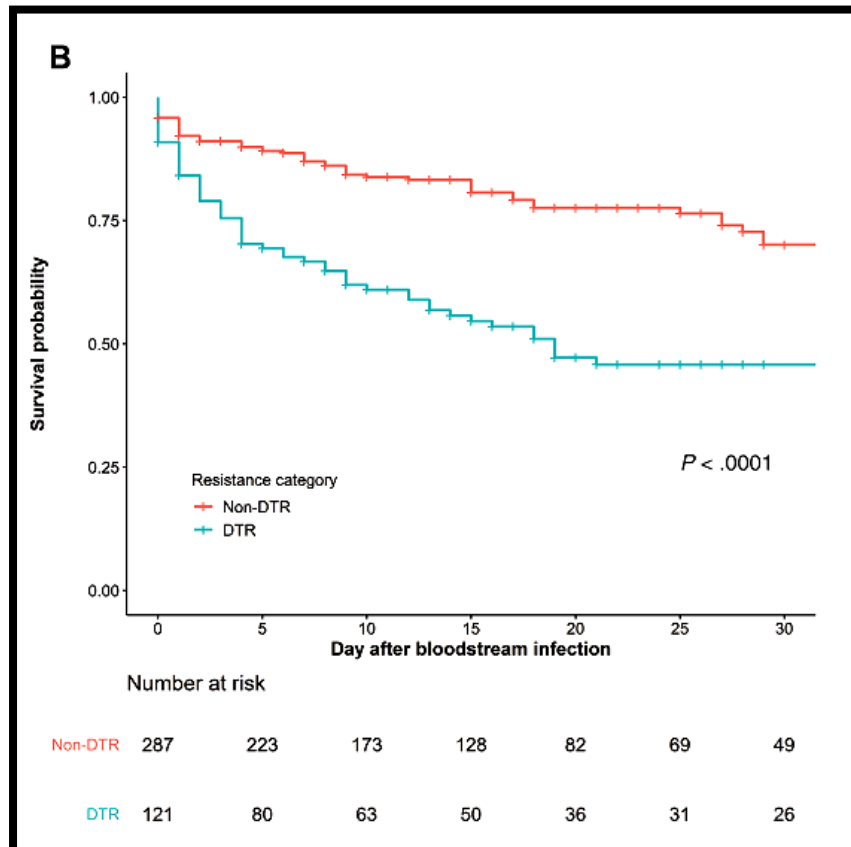
*Pseudomonas aeruginosa* **DTR**

**R aux B lactamines et aux FQs**

(Ceftazidime, cefepime, piperacilline-tazobactam, imipeneme-cilastatin, meropenem, cipro, levofloxacin, aztreonam)

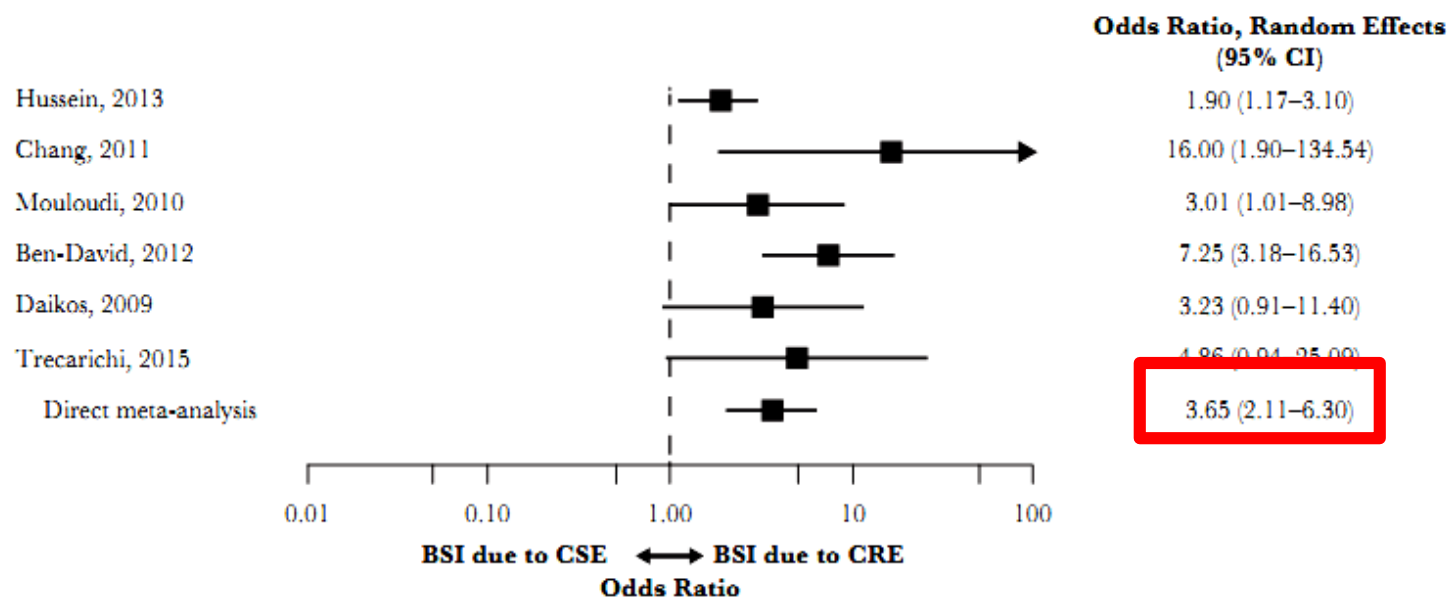
# Mortalité des infections à DTR

Impact of Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia on Mortality: Retrospective Analysis of Nationwide Surveillance Data



# Mortalité des infections à BHR

Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to *Enterobacteriaceae*: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis



**Figure 3.** Mortality in patients with BSIs due to CRE vs CSE. Abbreviations: BSI, blood stream infection; CI, confidence interval; CRE, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; CSE, carbapenem-susceptible *Enterobacteriaceae*.

# Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis

Evelina Tacconelli, Elena Carrara\*, Alessia Savoldi\*, Stephan Harbarth, Marc Mendelson, Dominique L Monnet, Céline Pulcini,

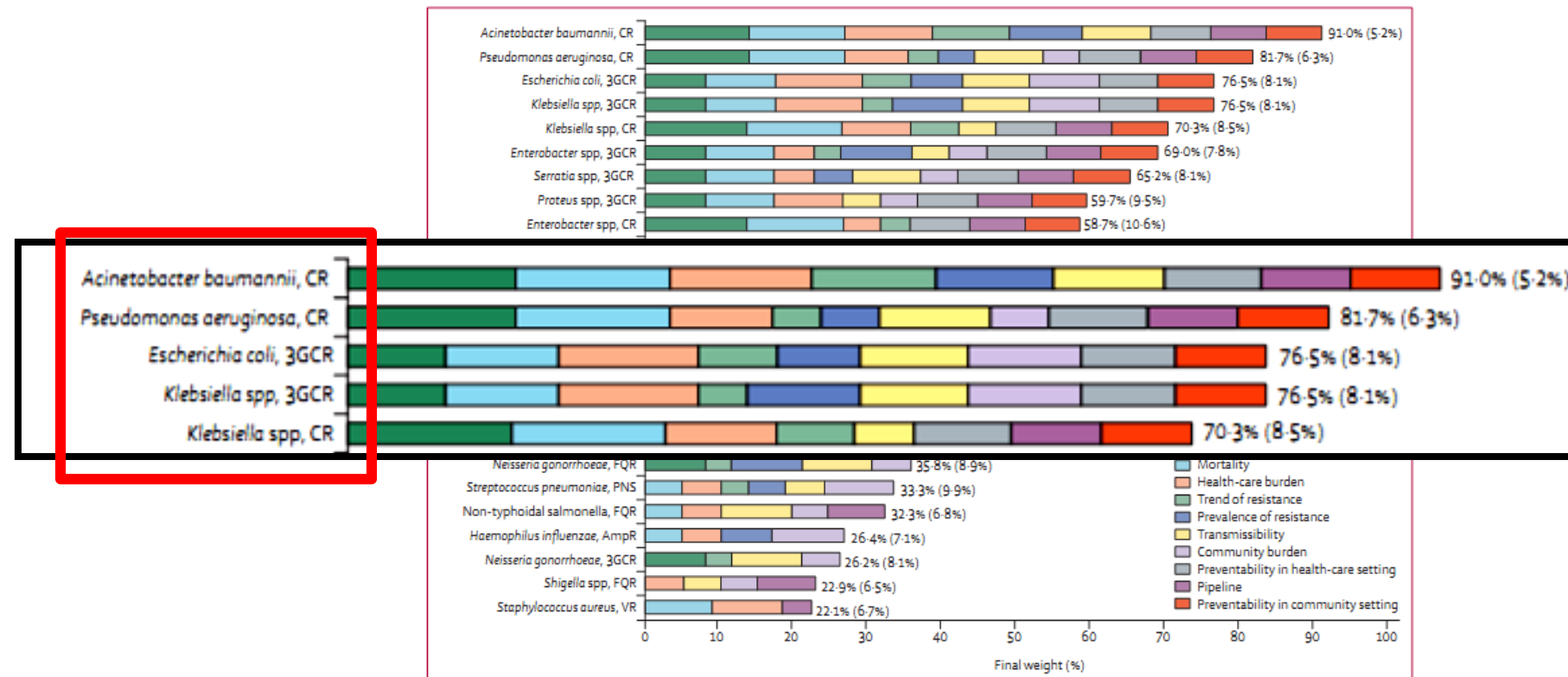


Figure 2: Final ranking of antibiotic-resistant bacteria

Mean (SD) pathogen weights were derived by the software from the survey participants' preferences. The segments represent the contribution of each criterion to each pathogen's final weight. CR=carbapenem resistant. 3GCR=third-generation cephalosporin resistant. VR=vancocmycin resistant. MR=meticillin resistant. ClaR=clarithromycin resistant. FQR=fluoroquinolone resistant. PNS=penicillin non-susceptible. AmpR=ampicillin resistant.

# Les BHR

**CRITICAL  
PRIORITY**



***Acinetobacter baumannii***  
carbapenem-resistant



***Pseudomonas aeruginosa***  
carbapenem-resistant

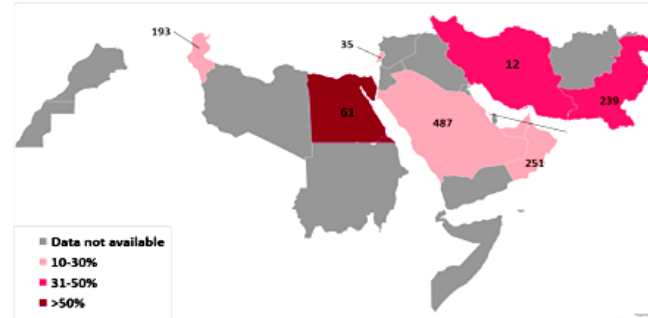


***Enterobacteriaceae***  
carbapenem-resistant,  
3rd gen. cephalosporin-resistant

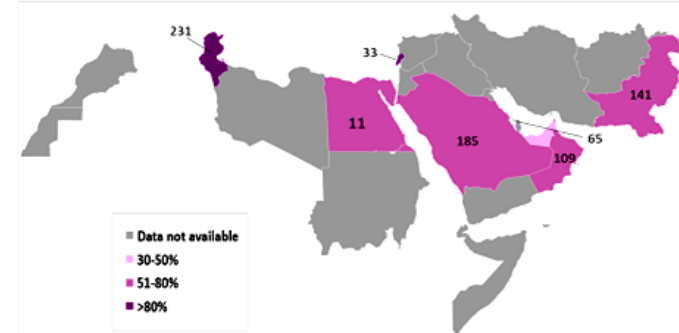
# BHR en Tunisie



## AMR in the Eastern Mediterranean Region-GLASS /LART



Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* among blood isolates



Carbapenem-resistant *A. baumannii* among blood isolates



Colistin-resistant *K. pneumoniae* among blood isolates

- BGN
- Hémocultures
- LART 2022

### 👉 Production de Carbapénémases

- *A. baumannii* **86.1%** [OXA-23 +++]
- *K. pneumoniae* **26.8%** [OXA-48+++, NDM-1+++ & KPC]
- *P. aeruginosa* **24.8%** [VIM-2 +++]
- *E. coli* **3.8%**

among EMR countries ranging from 44.6% - 94%

from 33%-93%

• MRSA is ranging from 21%–30%

GLASS 2020

I. Boutiba LART 2022



# **Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC)**

# ERC – mécanismes de résistance

Deux types de mécanisme de résistance acquise :

## - Production de carbapénèmase +++

- . classe A : KPC
- . classe B : métallo-enzymes (VIM, IMP, NDM)
- . classe D : OXA-48 et ses variants

## - Défaut d'accumulation de l'antibiotique

- . la modification des porines et/ou sur-expression pompes d'efflux associé à
- . la production de céphalosporinase et/ ou de BLSE

# Antibiotiques – infections à ERC

## Nouvelles $\beta$ Lactamines

- Ceftazidime-avibactam
- Méropénème-vaborbactam
- Imipénème-relebactam
- Céfidérol

## Anciennes molécules

- Colistine
- Aminosides
- Tigécycline
- Fosfomycine

Tamma et al, CID 2021

Paul et al, CMI, 2022

Lawandi et al, CMI 2022

***ERC: Carbapénèmes peuvent-ils encore être considérées  
?***

# ***ERC: Carbapénèmes peuvent-ils encore être considérées ?***

- **Les CMI aux carbapénèmes très variables** en fct des enzymes impliqués et leurs niveaux d'expression
  - Une proportion de Kp productrice de carbapénémase, gardent une **CMI relativement basse pour les carbapénèmes**
- ➡ Carbapénèmes peut être utilisée pour Kp-PC ??

## Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?

G. L. Daikos<sup>1</sup> and A. Markogiannakis<sup>2</sup>

- Revue de 22 articles (efficacité imipeneme et mero en fct de la CMI)  
**Données in-vitro et in-vivo suggèrent que les carbap demeurent efficace qd la CMI est  $\leq 4$  mg/L**
- Guérison: 69% pour isolats avec CMI  $\leq 4$  mg/L (32 patients)  
29% pour isolats avec CMI  $\leq 8$  mg/L (7 patients)

# Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?

G. L. Daikos<sup>1</sup> and A. Markogiannakis<sup>2</sup>

- Données PK/PD ( $CMI \leq 4 \text{ mg/L}$ ) : **Les doses élevée en perf prolongée**
  - un temps  $> 50\%$  de  $CC^\circ > CMI$
  - un temps d'exposition acceptable - une réponse favorable au tt

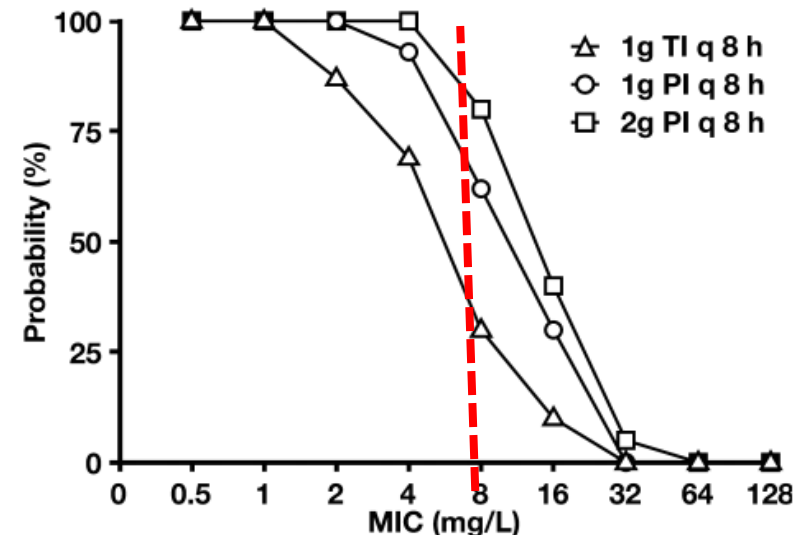
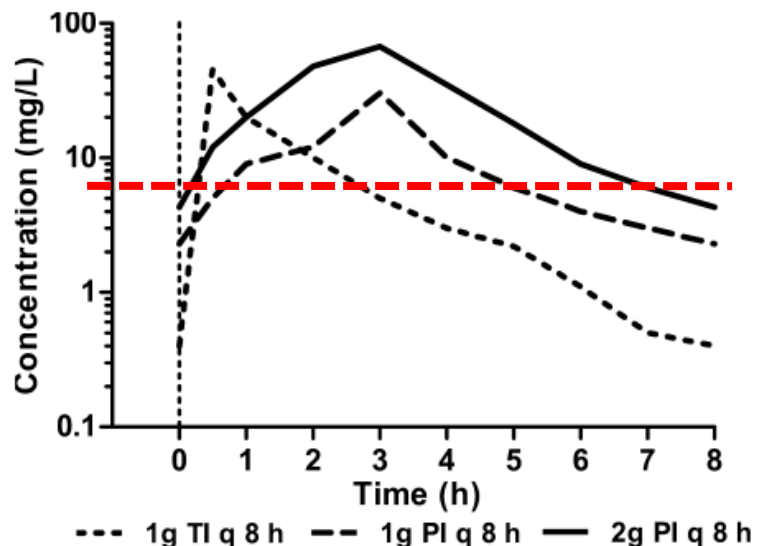
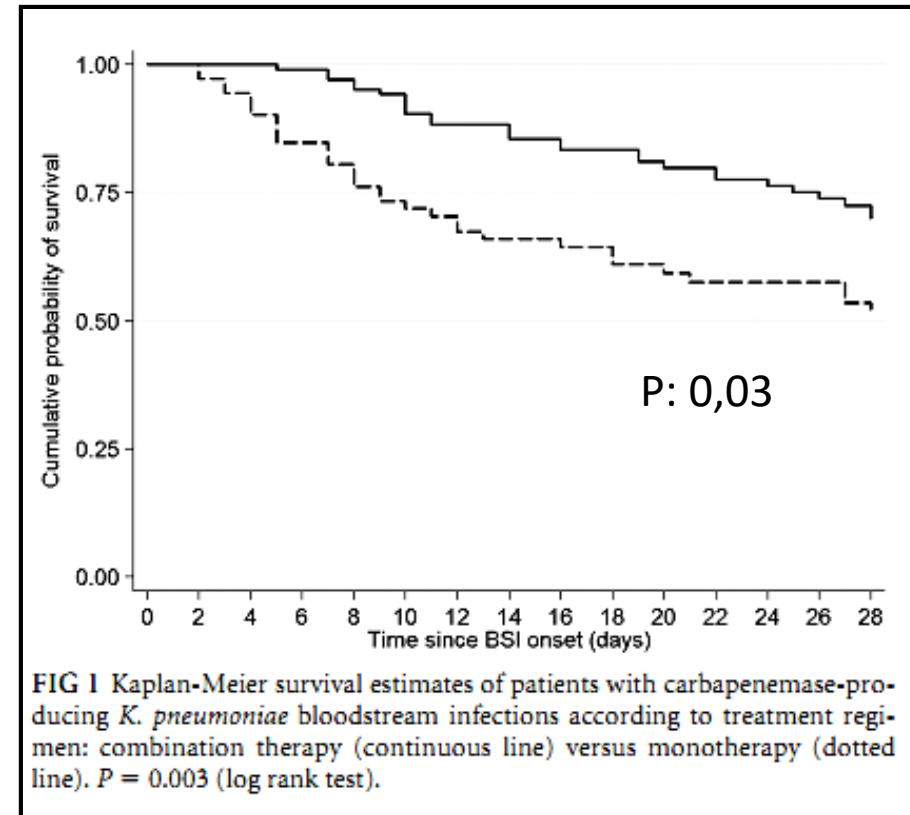


FIG. 2. Simulated target attainment probabilities for 50% time above

**TI: Traditional infusion 30'**  
**PI: prolonged infusion 3h**

## Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems

- 205 patients, Bactériémie à Kp-PC
- 103 association avec CP  
Vs 72 monothérapie
- **Un taux de mortalité plus faible en cas d'association de carbapénème**



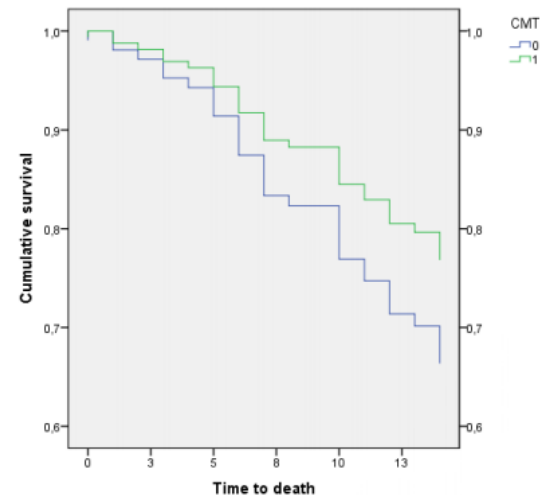


Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection

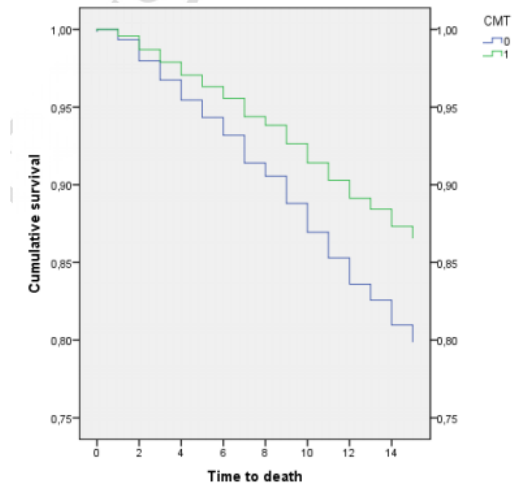
Maddalena Giannella <sup>a\*</sup>, Enrico Maria Treçarichi <sup>b</sup>, Daniele Roberto Giacobbe <sup>c</sup>

- Analyse post-hoc, Cohorte italienne
- BSI à EPC KPC.
- **Mortalité J14 (facteurs protecteurs):**
  - PEC chirurgicale HR 0,44 (0,25-0,78),
  - **HD carbapenem HR 0,69 (p = 0,05)**

Panel A: MIC ≤8 mg/L



Panel B: MIC ≥16 mg/L



p = 0,03

**Méropénème à forte dose indépendamment associé à une moindre mortalité (CMI ≤ 8 mg/L)**

# *Carbapénèmes et ERC ?*

- **Les carbapénèmes** et ERC : non recommandés
- Sauf si **CMI-méropénème  $\leq 8$  mg/l**  
**Méropénème :**
  - à dose élevée
  - en **perfusion prolongée**
  - en **association**



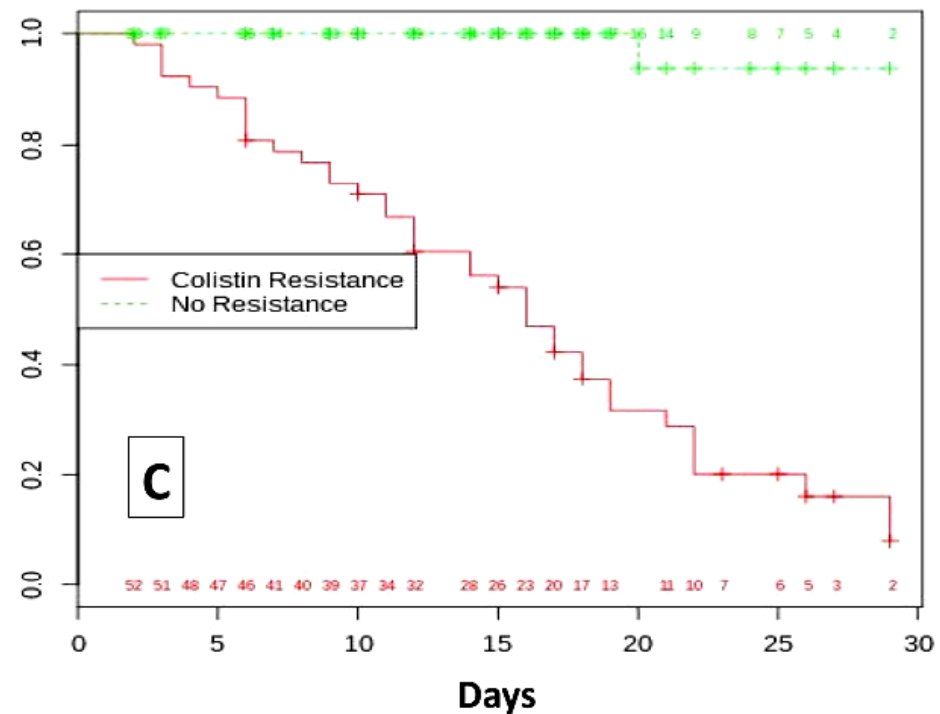
## *Colistine et ERC ?*

- Colistine : fréquemment efficace in-vitro
- **Pierre angulaire** pour le traitement de ERC

# Colistine et ERC ?

Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–producing *K. pneumoniae*

- Etude rétrospective en réa, (2010-2014)
- 111 patients, KPC-Kp, choc septique, Coli R 51,3%
- **Mortalité J30** : 39,6%

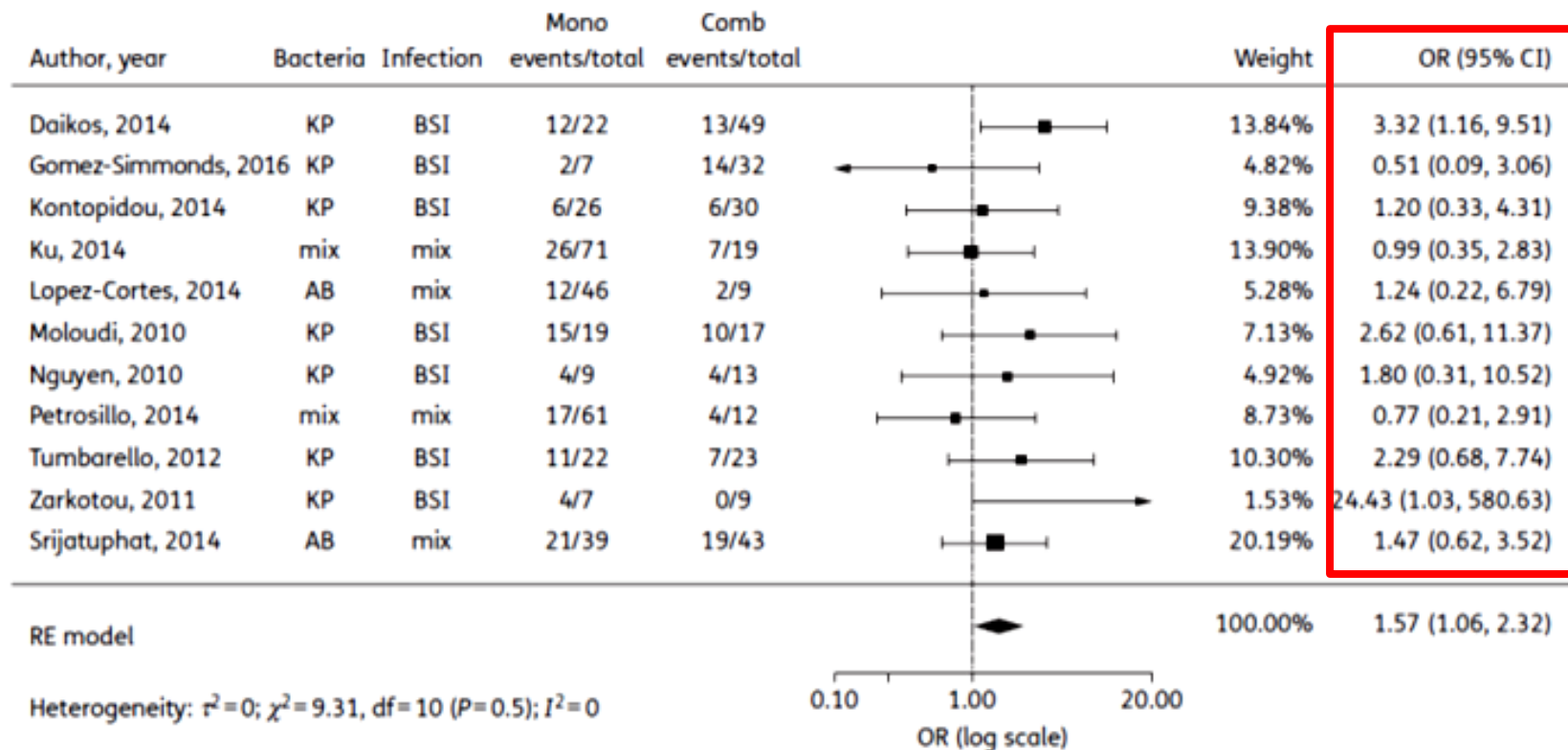


**Colistine et ERC :**  
***Monothérapie ou Association ?***

# Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis

- Meta-analyse
- **Mortalité globale :**

**Monothérapie colistine** versus **Association avec Aminosides, Tigécycline ou fosfo**



# Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis

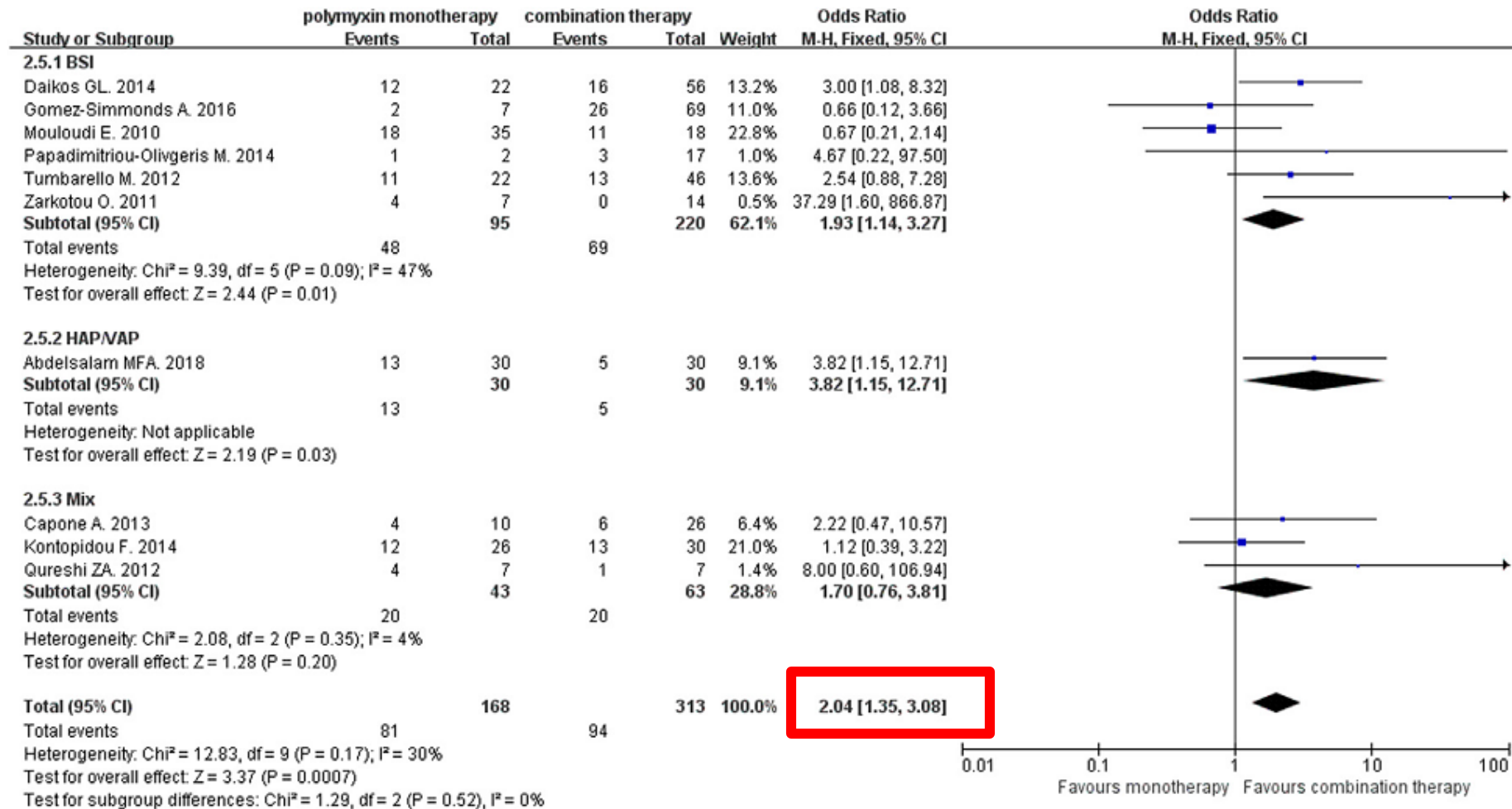


Fig. 2. Polymyxin monotherapy versus combination therapy, all-cause mortality by infection type.

# ***Tigécycline et ERC ?***

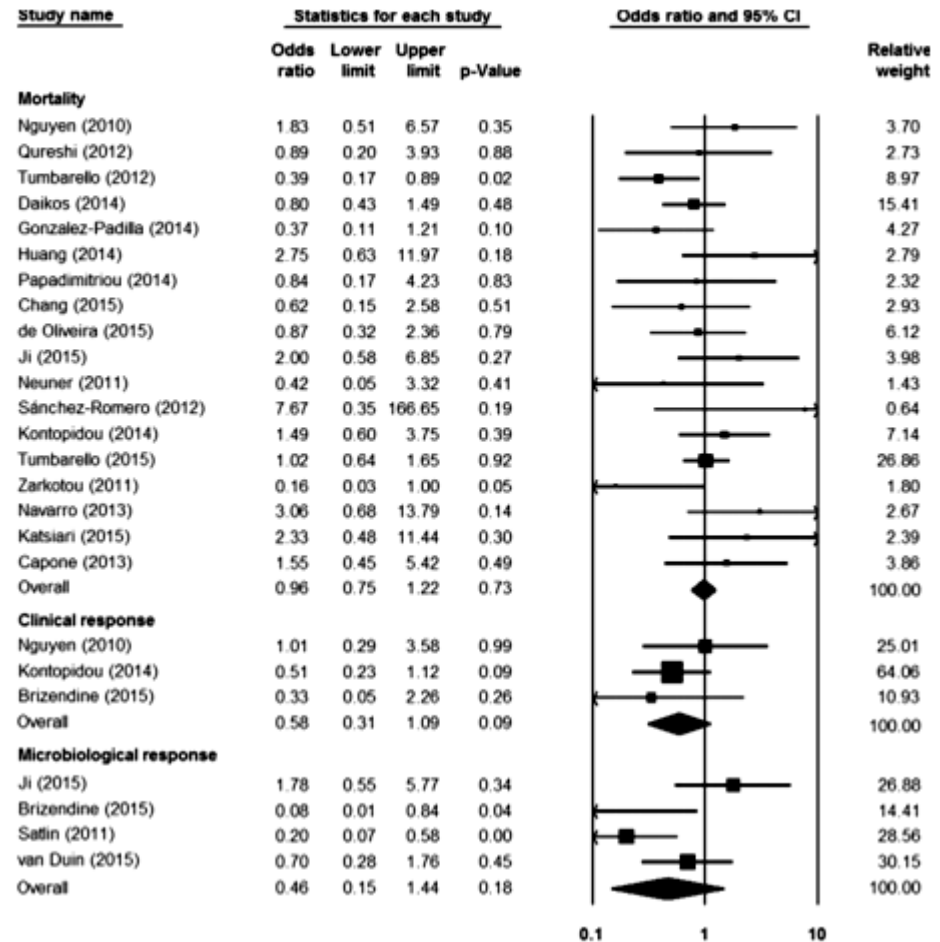


# Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

## A Systematic Review and Meta-Analysis

- Méta-analyse
- **Mortalité infections à ERC : Tigécycline versus autres tt**
- Etudes hétérogènes

**Moindre efficacité de la Tigécycline** (en monothérapie)



# High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

- Etude rétrospective, **BGN-MDR** USI à Rome
- Étude : tolérance, efficacité
- **54 patients SD (50 mg x 2), 46 patients HD (100 mg x 2)**
- Analyse univariée : succès HD 65,5%, SD 34,4% (p:0,05)
- **Différence significative : seulement pour groupe PAVM**

**Table 3 Logistic regression analysis of factors associated with clinical cure in 63 patients with ventilator-associated pneumonia**

| Variable                           | Multivariate analysis |             |         |
|------------------------------------|-----------------------|-------------|---------|
|                                    | Odds ratio            | 95% CI      | P-value |
| SOFA score at infection occurrence | 0.66                  | 0.51, 0.87  | 0.003   |
| Initial inadequate treatment       | 0.18                  | 0.05, 0.68  | 0.01    |
| High-dose tigecycline group        | 6.25                  | 1.59, 24.57 | 0.009   |

SOFA, sequential organ failure assessment.

# High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

- **Effets indésirables : Pas de différence**

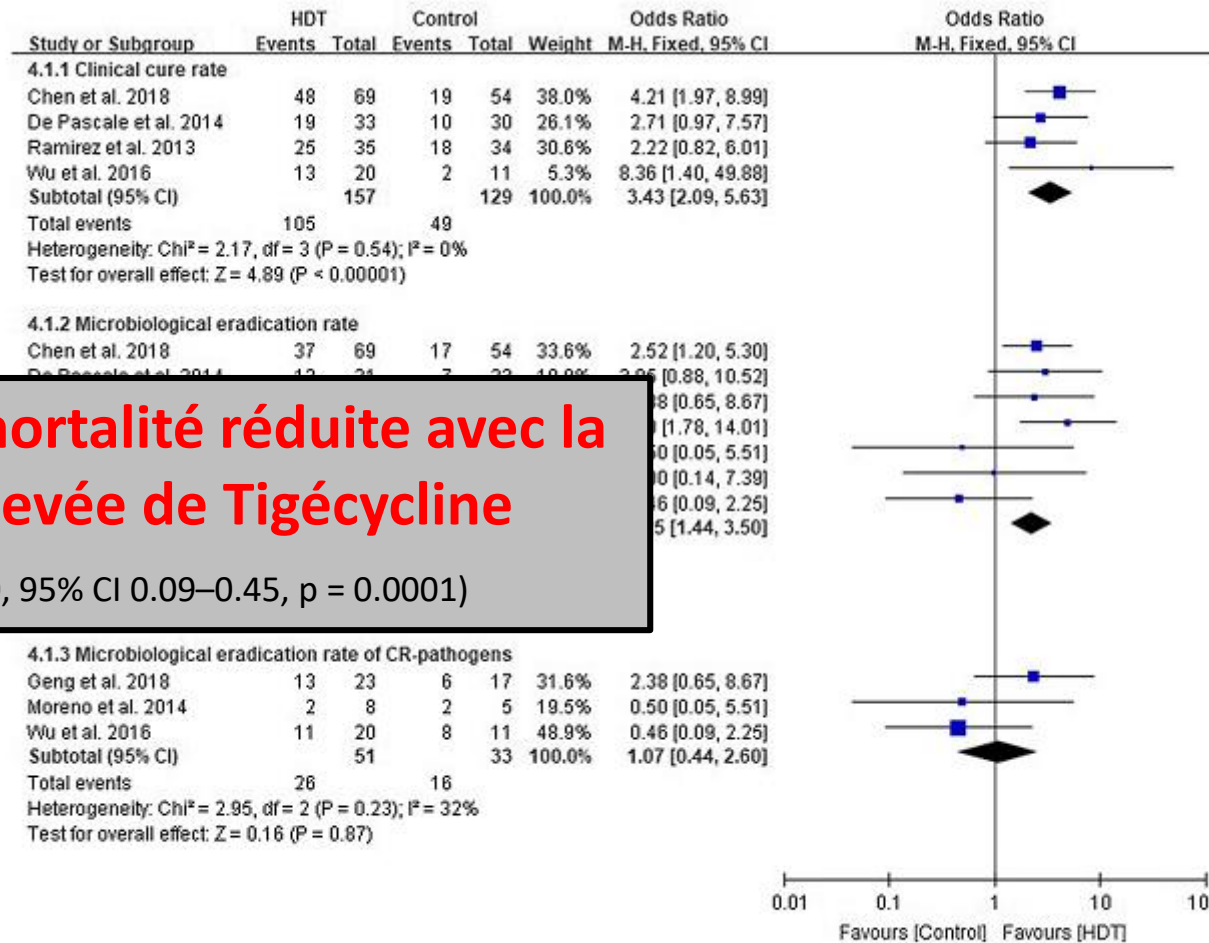
**Table 4 Comparison of adverse events in the SD TGC group and HD TGC group**

| <b>Abnormal laboratory measures (overall population)</b> | <b>Total population (n = 100)</b> | <b>SD TGC group (n = 54)</b> | <b>HD TGC group (n = 46)</b> | <b>P-value</b> |
|--|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------|
| BUN increase, n (%)                                      | 13 (13)                           | 5 (9)                        | 8 (17)                       | 0.25           |
| Impaired renal function, n (%)                           | 19 (19)                           | 11 (20)                      | 8 (17)                       | 0.8            |
| Impaired hepatopancreatic function, n (%)                | 18 (18)                           | 9 (17)                       | 9 (19.5)                     | 0.9            |
| Impaired hematological function, n (%)                   | 9 (9)                             | 6 (11)                       | 3 (6.5)                      | 0.5            |
| <b>Abnormal laboratory measures (VAP subgroup)</b>       | <b>Total population (n = 63)</b>  | <b>SD TGC group (n = 30)</b> | <b>HD TGC group (n = 33)</b> | <b>P-value</b> |
| BUN increase, n (%)                                      | 8 (13)                            | 3 (10)                       | 5 (15)                       | 0.7            |
| Impaired renal function, n (%)                           | 12 (19)                           | 6 (20)                       | 6 (18)                       | 1              |
| Impaired hepatopancreatic function, n (%)                | 11 (17.5)                         | 4 (13)                       | 7 (21)                       | 0.6            |
| Impaired hematological function, n (%)                   | 4 (6)                             | 1 (3)                        | 3 (9)                        | 0.6            |

Values are presented for all 100 patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) and other VAP infections. All adverse events were graded 1 to 2. TGC treatment was interrupted in any patient with suspected severe adverse events.

TGC, tigecycline; SD standard dose; HD, high dose; BUN, blood urea nitrogen.

# Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis



**BGN-RC: mortalité réduite avec la dose élevée de Tigécycline**  
(OR 0.20, 95% CI 0.09–0.45, p = 0.0001)

Fig. 4 Clinical cure rate and microbiological eradication rate of high dose tigecycline (HDT) regimens compared with controls. CR carbapenem resistant

# *Tigécycline et ERC ?*

- Infections graves à ERC

Tigécycline à dose élevée, en association



# ***Aminosides et ERC ?***

Comparative Effectiveness of Aminoglycosides, Polymyxin B, and Tigecycline for Clearance of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from Urine<sup>▽</sup>

- Etude rétrospective
- **IUc à Kp-RC**
- **Aminosides versus autres**
- Analyse multi-variée:  
**Meilleure clairance microbio  
des urines avec aminosides**

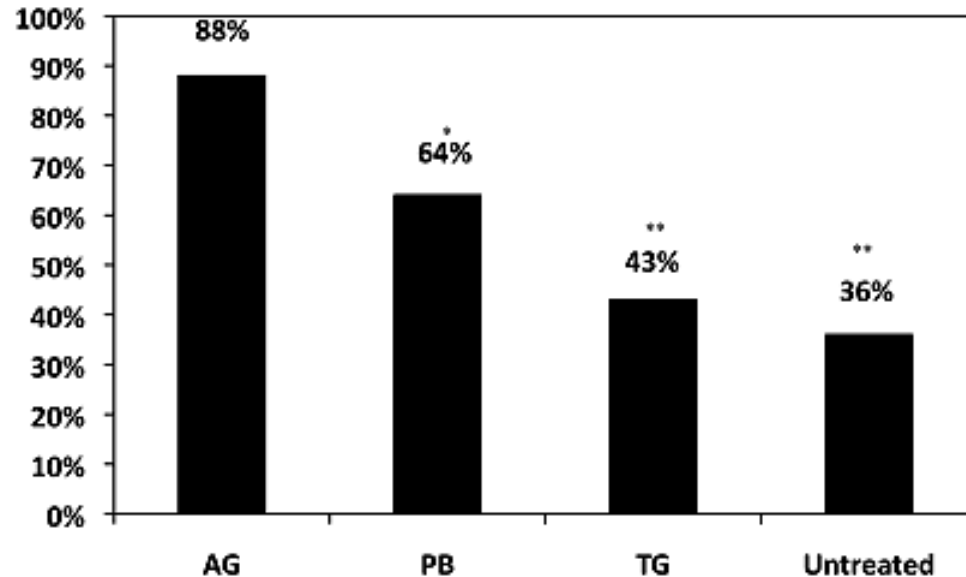
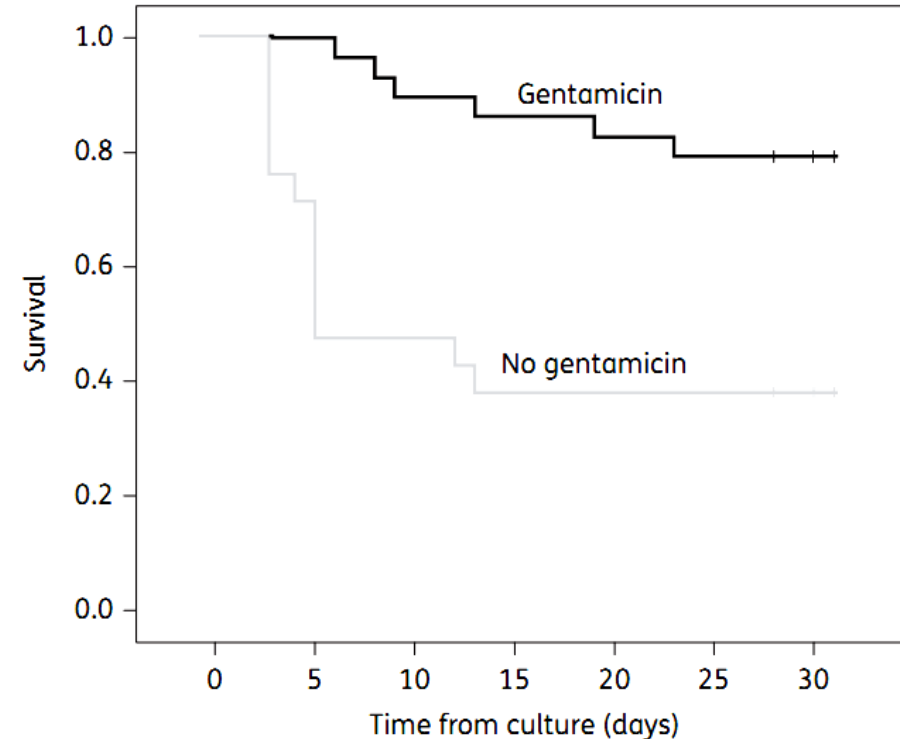


FIG. 2. Microbiologic clearance rates by the antimicrobial treatment cohort. AG, aminoglycoside; PB, polymyxin B; TG, tigecycline; \*,  $P = 0.02$ ; \*\*,  $P < 0.001$ .  $P$  values calculated using the  $\chi^2$  test to compare the clearance rate of the cohort to that of the AG cohort.

## Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

- Etude rétrospective
- Sepsis à Kp-RC et **colistine R**:  
50 patients
- **Mortalité à J30 moindre avec Gentamicine (p=0,03)**



**Figure 1.** Kaplan–Meier curves showing the impact of targeted treatment with gentamicin on survival at 30 days in patients with severe infection caused by carbapenem-resistant and colistin-resistant *K. pneumoniae* (log-rank test 11.9,  $P=0.001$ ).



# *Fosfomycine et ERC ?*

- **Très peu de données cliniques**
- **Séries de cas à faible effectifs**
  - Efficacité potentielle !
  - **Emergence de résistance**, y compris lors de l'utilisation en association pour les infections à Kp-KPC

Michalopoulos A, CID 2010

Pontikis K at al. Int J Anti-microb Agents 2014

*J Antimicrob Chemother* 2012

doi:10.1093/jac/dks270

Advance Access publication 10 July 2012

**Emergence of resistance to fosfomycin  
used as adjunct therapy in KPC  
*Klebsiella pneumoniae* bacteraemia:  
report of three cases**

**Drosos E. Karageorgopoulos<sup>1</sup>, Vivi Miriagou<sup>2</sup>,**

# Nouvelles $\beta$ lactamines et ERC

- Ceftazidime-avibactam
- Méropénème-vaborbactam
- Imipénème-relebactam
- Céfiderocol

L'activité de ces molécules dépend du type de carbapénémase

# Mécanismes de résistance

- Déterminer le type d'enzyme



Tests immunochromatographiques



PCR

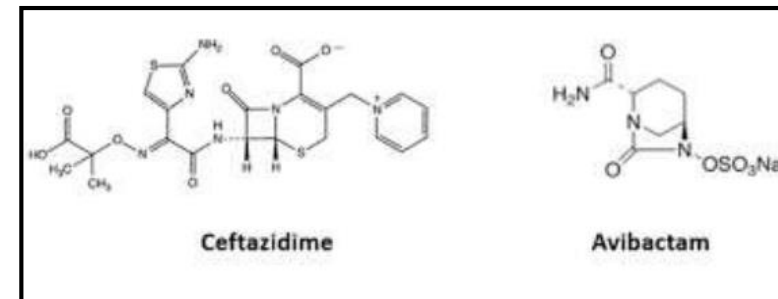
# Ceftazidime – avibactam

- Nouvelle BL/IBL

Céphalosporine semi-synthétique couplée à **un nouvel inhibiteur de  $\beta$ -lactamase** non  $\beta$ -lactam (DBO) : **avibactam**

- Activité sur :  
**Entérobactéries**

- BLSE
- Enzymes de classes A (**KPC**) et C (Amp C)
- Certaines de classe D (**OXA-48**)



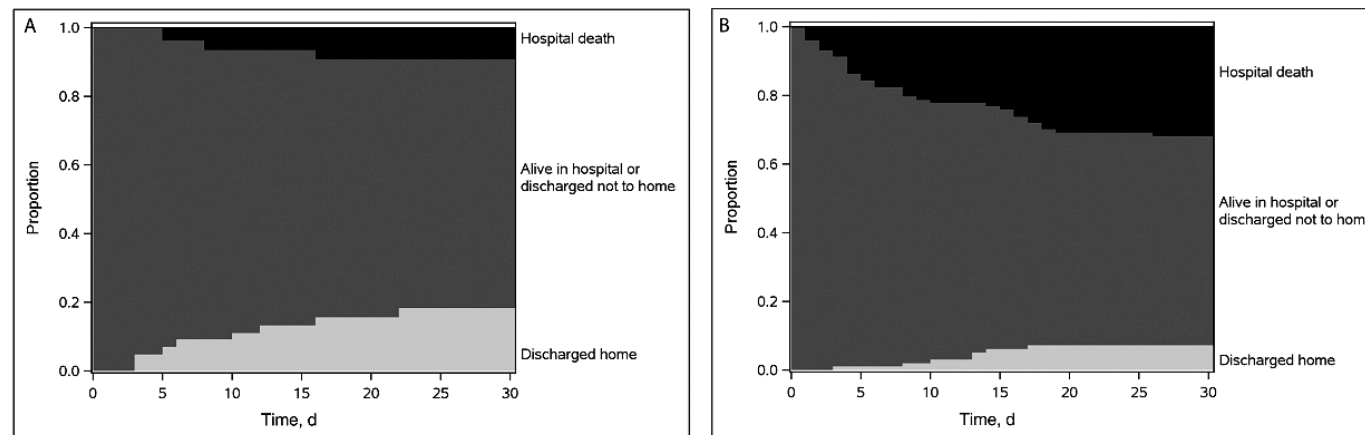
*Pseudomonas aeruginosa*

***ERC:***

***Ceftazidime-avibactam vs Colistine ?***

## Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

- **Etude prospective multicentrique observationnelle,**
- **Bactériémie à ERC (n=63; 46%), pneumonie (n=30; 22%) à ERC**
- **Mortalité à J30: Ceftazidime-avibactam (n=83) <<< Colistine (n=99)**
- **Ceftazidime-avibactam meilleure évolution (64%)**

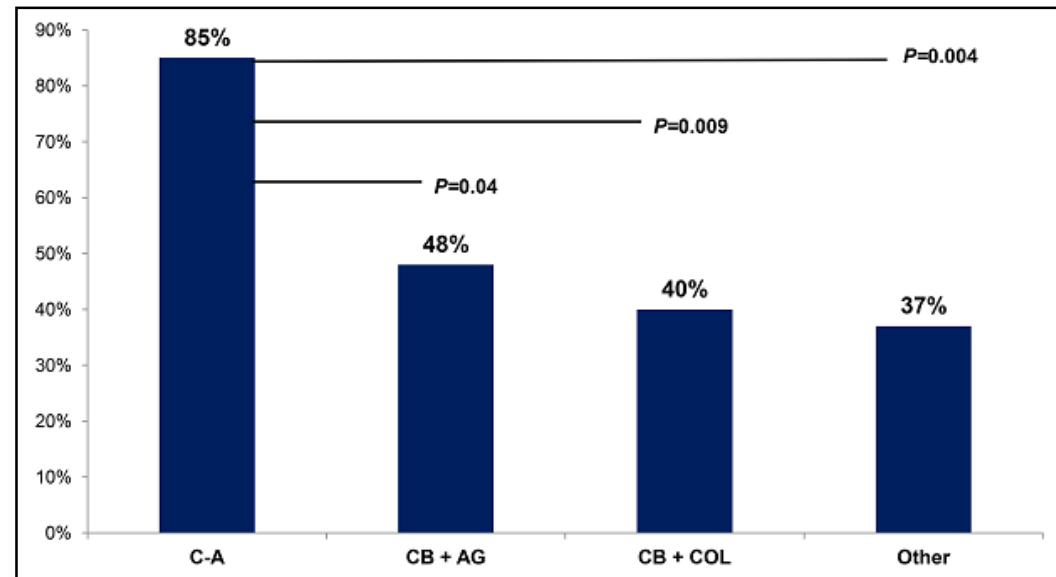


**Figure 1.** Inverse probability of treatment weighting (IPTW)-adjusted efficacy: disposition over time (n = 137; IPTW-adjusted probability estimates of hospital mortality and discharge status). *A*, Ceftazidime-avibactam group (n = 38). *B*, Colistin group (n = 99).

## Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

- Etude rétrospective
- 109 patients  
bactériémie à *Kp-RC*
- Succès clq à J30
- **Ceftazidime-avibactam >>> aux autres schémas (p=0,006)**

**Colistine et aminosides:  
plus de néphrotoxicité  
(0,002)**



***Ceftazidime – avibactam et ERC :  
monothérapie ou association ?***



# Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

- Meta-analyse
- Infection sévère à ECR
- Mortalité: **Monothérapie CZA = CZA en association**

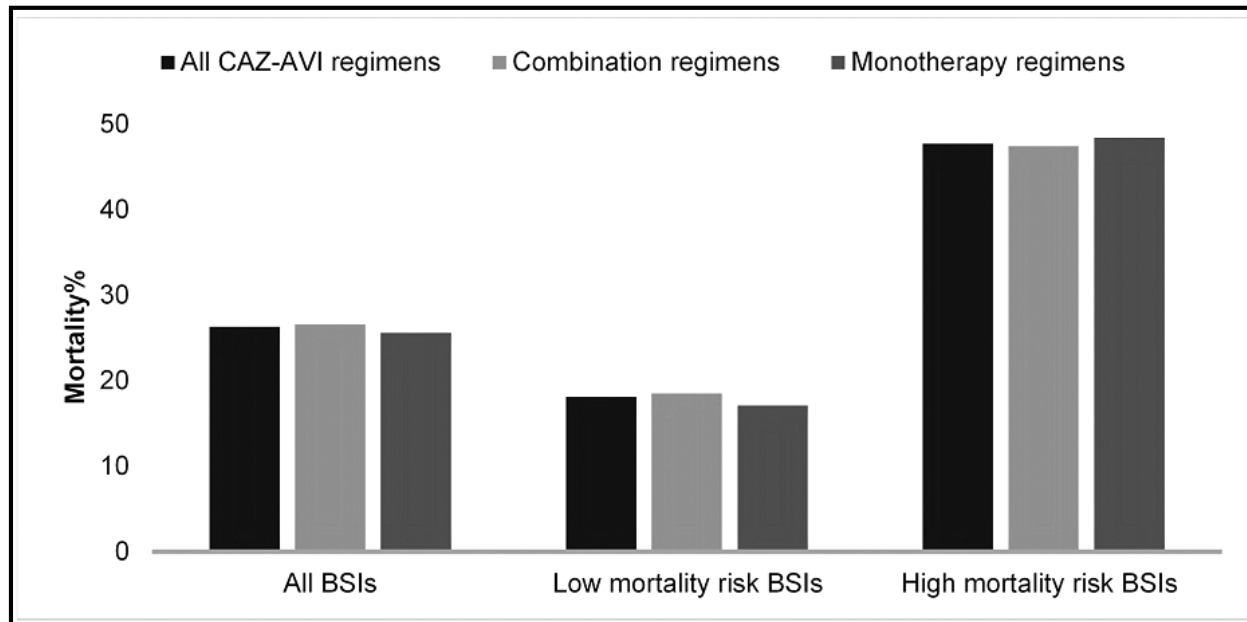
OR = 0,96 (IC95% = 0,65-1,41)

Table 3. Summary of the characteristics of enrolled studies in the meta-analysis.

| Author (Published Year) [ref.] | N° of patients Enrolled | N° of Bacteremia (%) | N° of Patients Treated with CZA Alone | N° of Patients Treated with CZA Association | N° of Patients Treated with BAT | BAT | CZA-Associated Antibiotic | Medical Ward       |
|--------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------|-----|---------------------------|--------------------|
| Sousa (2018) [8]               | 57                      | 26 (46)              | 46                                    | 11  | X                               | X   | #                         | NS                 |
| King (2017) [26]               | 60                      | 23 (38)              | 33                                    | 27  | X                               | X   | ^                         | Mix<br>ICU (59%)   |
| Alraddadi (2019) [27]          | 38                      | 22 (58)              | 10                                    | X   | 28                              | §   | X                         | NS                 |
| Caston (2017) [6]              | 31                      | 31 (100)             | X                                     | 8   | 23                              | ^^  | ^^                        | Mix<br>ICU (10%)   |
| Shields (2017) [7]             | 109                     | 109 (100)            | 8                                     | 5   | 96                              | ++  | <>                        | Mix<br>ICU (50%)   |
| Tumbarello (2019) [5]          | 208                     | 208 (100)            | 22                                    | 82  | 104                             | §§  | ##                        | Mix<br>ICU (33.3%) |

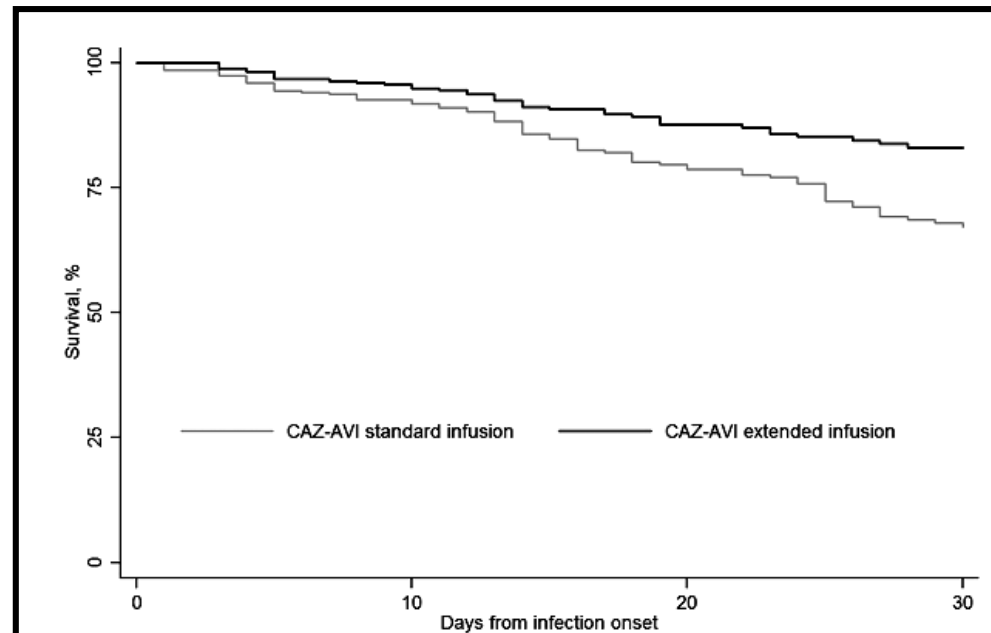
## Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study

- **Etude rétrospective multicentrique observationnelle**
- **577 infections à Kp-RC (BSI, IUC, IIA, HAP/PAVM)**
- **Mortalité à J30:**  
**Ceftazi-Avi monothérapie (165 patients) versus association (412 patients)**
- **Pas de différence de la mortalité à J30**



## Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study

- **Moindre mortalité en cas de perfusion prolongée  $\geq 3$ h +++**



P : 0,006

**Figure 3.** Kaplan-Meier analysis of the impact of CAZ-AVI infusion times on 30-day survival. Significantly better survival was observed when CAZ-AVI was administered by prolonged infusion (standard dose given over  $\geq 3$  hours) versus standard infusion ( $P < .001$ ). Abbreviation: CAZ-AVI, ceftazidime-avibactam.

# *Ceftazidime – avibactam et ERC (MBL) ?*

- **Activité sur :**

Entérobactéries

- BLSE

- Enzymes de classes A (**KPC**) et C (Amp C)

- Certaines de classe D (**OXA-48**)

- **Absence d'activité sur ERC productrice de carbapénémase de classe B d'Ambler (NDM)**

# Ceftazidime-avibactam + Aztreonam

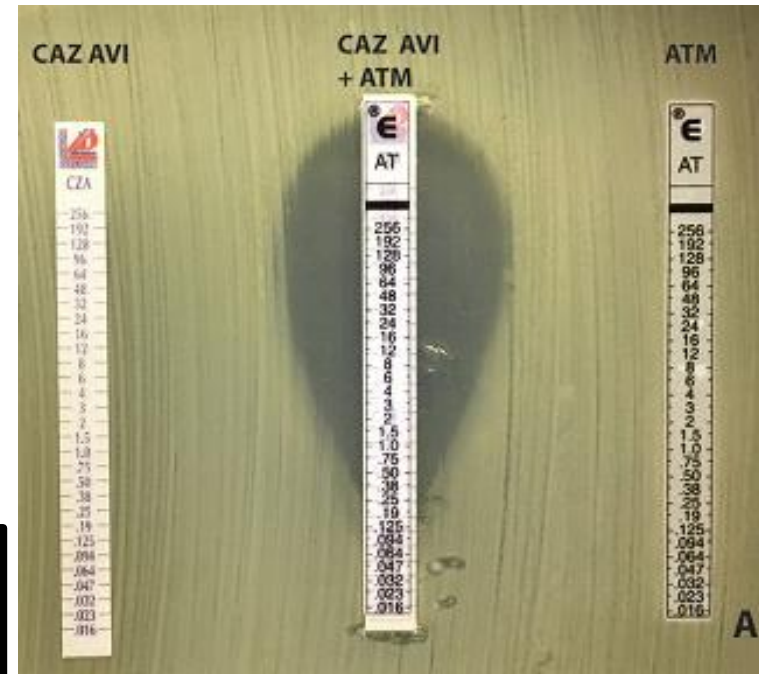
Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam, an Interesting Strategy To Overcome  $\beta$ -Lactam Resistance Conferred by Metallo- $\beta$ -Lactamases in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*

Benjamin Davido,<sup>a</sup> Lesly Fellous,<sup>b</sup> Christine Lawrence,<sup>c,d</sup> Virginie Maxime,<sup>e</sup>  
Martin Rottman,<sup>d,f</sup> Aurélien Dinh<sup>a</sup>

**Combinaison synergique de**  
**Ceftazidime-avibactam + Aztreonam**

sur :

- Kp NDM/OXA48
- Pa NDM/AmpC



# Carbapénémases selon la classification d'Ambler

|  | Penicillin | C1G/<br>C2G | C3G/C4G | monobactam | BI/Inh BI | Carbapenem |
|--|------------|-------------|---------|------------|-----------|------------|
| Class A<br>Penicillinases<br>KPC                                 |            |             |         |            |           |            |
|  |            |             |         |            |           |            |
| Class B:<br>Metallo- $\beta$ -<br>lactamases<br>VIM, NDM,<br>IMP |            |             |         |            |           |            |
| Class D:<br>Oxacillinases<br>OXA-48,<br>OXA-48-like              |            |             |         |            |           |            |

# Carbapénémases selon la classification d'Ambler


|  | Penicillin | C1G/<br>C2G | C3G/C4G     | monobactam | BI/Inh BI | Carbapenem |
|--|------------|-------------|-------------|------------|-----------|------------|
| Class A<br>Penicillinases<br>KPC                                 |            |             |             |            |           |            |
|  |            |             |             |            |           |            |
| Class B:<br>Metallo- $\beta$ -<br>lactamases<br>VIM, NDM,<br>IMP |            |             |             |            |           |            |
| Class D:<br>Oxacillinases<br>OXA-48<br>OXA-48-like               |            |             | <b>BLSE</b> |            |           |            |

# Carbapénémases selon la classification d'Ambler

|  | Penicillin | C1G/<br>C2G | C3G/C4G | monobactam | BI/Inh BI | Carbapenem |
|--|------------|-------------|---------|------------|-----------|------------|
| Class A<br>Penicillinases<br>KPC                                 |            |             |         |            |           |            |
|  |            |             |         |            |           |            |
| Class B:<br>Metallo- $\beta$ -<br>lactamases<br>VIM, NDM,<br>IMP |            |             |         | BLSE       |           |            |
| Class D:<br>Oxacillinases<br>OXA-48<br>OXA-48-like               |            |             | BLSE    |            |           |            |



# Emergence de résistance à la Ceftazidime – Avibactam ?




Journals.ASM.org

## First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate

Romney M. Humphries,<sup>a</sup> Shangxin Yang,<sup>a</sup> Peera Hemarajata,<sup>a</sup> Kevin W. Ward,<sup>a</sup> Janet A. Hindler,<sup>a</sup> Shelley A. Miller,<sup>a</sup> Aric Gregson<sup>b</sup>

Clinical Microbiology and Infection xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at [ScienceDirect](#)



ELSEVIER

### Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



CMI  
CLINICAL  
MICROBIOLOGY  
AND INFECTION



ESCMID

Research note

#### Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China

P. Zhang<sup>1,2,†</sup>, Q. Shi<sup>1,2,†</sup>, H. Hu<sup>1,2</sup>, B. Hong<sup>1,4</sup>, X. Wu<sup>1,2</sup>, X. Du<sup>1,2</sup>, M. Akova<sup>5</sup>, Y. Yu<sup>1,2,3,\*</sup>

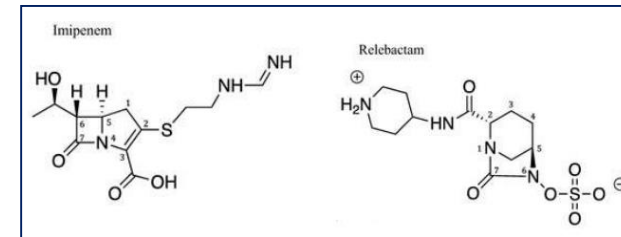
**Rce observée dans 3,7 à 8,1% des patients traités par Ceft-avi !!**

# Nouvelles $\beta$ lactamines

- **Imipénème - relebactam**

- Carbapénème couplé à un **nouvel inhibiteur de  $\beta$  lactamase** proche de l'avibactam (DBO)

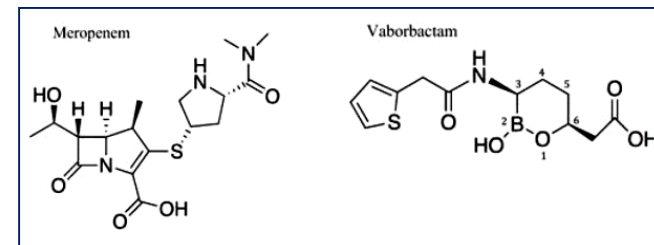
- **Activité : ERC KPC et PA Amp C**



- **Méropénème - vaborbactam**

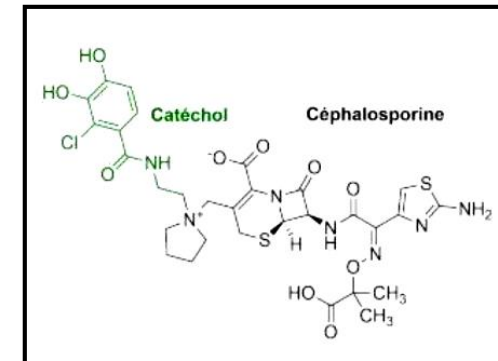
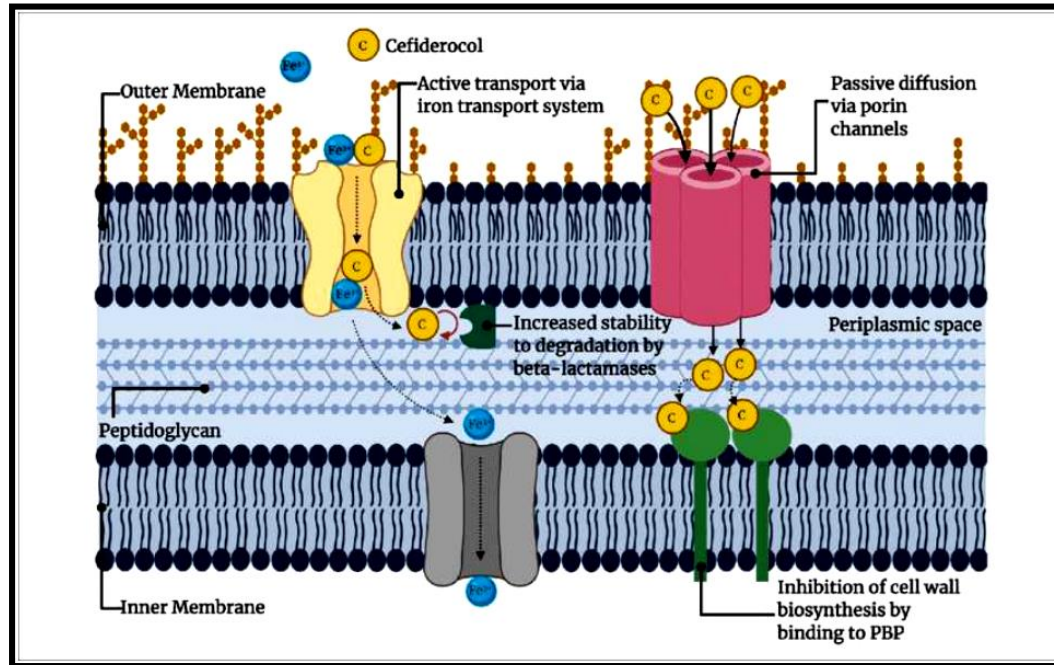
- Carbapénème couplé à un **nouvel inhibiteur de  $\beta$ -Lactamase** (cycle boronate)

- **Activité : ERC KPC**



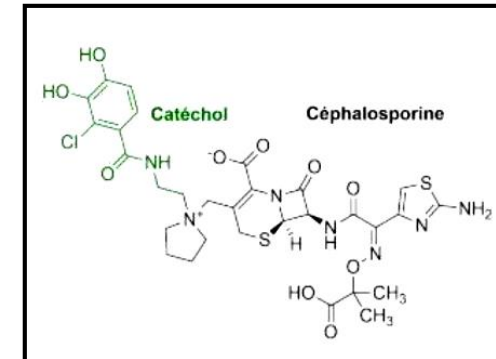
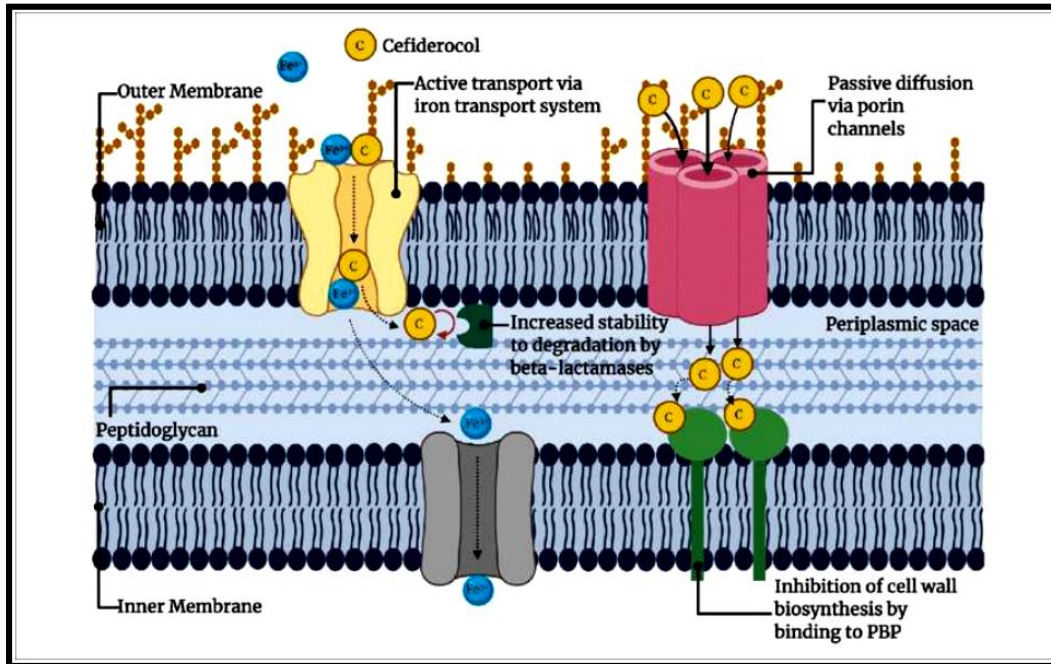
# Céfiderocol

- Nouvelle céphalosporine (sidérophores)  
Groupement cathecol qui ressemble aux sidérophores



# Céfidérocol

- Nouvelle céphalosporine (sidérophores)  
Groupement cathecol qui ressemble aux sidérophores



- **Inhibiteur des B-lactamases de classes A, B, C et D**

## ***Nouvelles Blactamines et ECR***

|                                    | <b>Classe A<br/>KPC<br/>+/-BLSE</b> | <b>Classe B<br/>OXA-48<br/>Sans BLSE</b> | <b>Classe B<br/>OXA-48<br/>Avec BLSE</b> | <b>Classe D<br/>MBL<br/>Sans BLSE</b> | <b>Classe D<br/>MBL<br/>Avec BLSE</b> |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Ceftazidime</b>                 | Red                                 | Green                                    | Red                                      | Red                                   | Red                                   |
| <b>Aztréonam</b>                   | Red                                 | Red                                      | Red                                      | Green                                 | Red                                   |
| <b>Ceftolozane-<br/>tazobactam</b> | Red                                 | Red                                      | Red                                      | Red                                   | Red                                   |
| <b>Ceftazidime-<br/>avibactam</b>  | Green                               | Green                                    | Green                                    | Red                                   | Red                                   |

# ***Nouvelles Blactamines et ECR***

|                               | Classe A<br>KPC<br>+/-BLSE | Classe B<br>OXA-48<br>Sans BLSE | Classe B<br>OXA-48<br>Avec BLSE | Classe D<br>MBL<br>Sans BLSE | Classe D<br>MBL<br>Avec BLSE |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Ceftazidime</b>            | Red                        | Green                           | Red                             | Red                          | Red                          |
| <b>Aztréonam</b>              | Red                        | Red                             | Red                             | Green                        | Red                          |
| <b>Ceftolozane-tazobactam</b> | Red                        | Red                             | Red                             | Red                          | Red                          |
| <b>Ceftazidime-avibactam</b>  | Green                      | Green                           | Green                           | Red                          | Red                          |
| <b>Cefta-avi + Aztréonam</b>  | Green                      | Green                           | Green                           | Green                        | Green                        |

# *Nouvelles Blactamines et ECR*

|                        | Classe A<br>KPC<br>+/-BLSE | Classe B<br>OXA-48<br>Sans BLSE | Classe B<br>OXA-48<br>Avec BLSE | Classe D<br>MBL<br>Sans BLSE | Classe D<br>MBL<br>Avec BLSE |
|------------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Ceftazidime            | Red                        | Green                           | Red                             | Red                          | Red                          |
| Aztréonam              | Red                        | Red                             | Red                             | Green                        | Red                          |
| Ceftolozane-tazobactam | Red                        | Red                             | Red                             | Red                          | Red                          |
| Ceftazidime-avibactam  | Green                      | Green                           | Green                           | Red                          | Red                          |
| Cefta-avi + Aztréonam  | Green                      | Green                           | Green                           | Green                        | Green                        |
| Imipenem-relebactam    | Green                      | Red                             | Red                             | Red                          | Red                          |
| Meropenem-vaborbactam  | Green                      | Red                             | Red                             | Red                          | Red                          |
| Céfidéocol             | Green                      | Green                           | Green                           | Green                        | Green                        |

# *Nouvelles $\beta$ lactamines et ERC*

## Infections graves à ERC :

- OXA 48 et OXA 48 « like » : **Ceftazidime-avibactam**
- KPC : Ceftazidime-avibactam, **Méropénème-vaborbactam**, ou **imipénème-cilastatin-relebactam**
- ERC par MBL (NDM) et/ou Rtes à tous les autres ATBs: **Cefta/avibactam + Aztréonam** ou **Céfidérocol**





# *Nouvelles $\beta$ lactamines et ERC*

## Infections graves à ERC :

- OXA 48 et OXA 48 « like » : **Ceftazidime-avibactam**
- KPC : Ceftazidime-avibactam, **Méropénème-vaborbactam**, ou **imipénème-cilastatin-relebactam**
- ERC par MBL (NDM) et/ou Rtes à tous les autres ATBs: **Cefta/avibactam + Azetréonam** ou **Céfidérocol**

**Association non recommandée**



# Anciennes molécules et ERC ?

- Traitement des infections graves à ERC
  - Inefficacité ou non-disponibilité des nouvelles associations  $\beta$ L/ $\beta$ L
    - . Polymyxines
    - . Aminosides
    - . Tigécycline à forte dose
    - . Fosfomycine
  - . Méropénème à forte dose en perf prolongée  
(Si la CMI du Méropénème est  $\leq 8$  mg/L)

Association recommandée



# Anciennes molécules et ERC ?

- Traitement des infections graves à ERC
  - Inefficacité ou non-disponibilité des nouvelles associations  $\beta$ L/ $\beta$ L
    - . Polymyxines
    - . Aminosides
    - . Tigécycline à forte dose
    - . Fosfomycine
  - . Méropénème à forte dose en perf prolongée  
(Si la CMI du Méropénème est  $\leq 8$  mg/L)

Association recommandée

Aucune recommandation pour des combinaisons spécifiques



# *Anciennes molécules et ERC ?*

- Traitement des infections non graves
  - Infections urinaires

**Aminosides +++** (Tigécycline en dernier recours)
  - Infections autres qu'urinaires

**Ancien antibiotique actif in-vitro**  
(règles de bon usage des ATBs +++)



***Pseudomonas aeruginosa* résistant  
aux carbapénèmes (CRPa)**

# ***CRPa : Mécanismes de résistance***

Association complexes de différents mécanismes :

- **Mutation de Porine OprD+**
- Hyperproduction d'AmpC
- Efflux
- Mutations des PBP
- Carbapénémase: VIM

# Antibiotiques – CRPa

- **Nouveaux :**

- Nouvelles BL/IBL :
  - . Ceftolozane-tazobactam
  - . Ceftazidime-avibactam
  - . Imipénème-relebactam
- Céfidérocil

- **Anciens**

- Colistine
- Aminosides
- Fosfomycine

Paul et al, CMI, 2022

Lawandi et al, CMI 2022

Maraolo et al, Expert Review Anti-Infective Therapy, 2017

# Ceftolozane-tazobactam

- **Ceftolozane : Nouvelle C3G associée au tazobactam (2/1)**

Molécule proche de la ceftazidime mais :

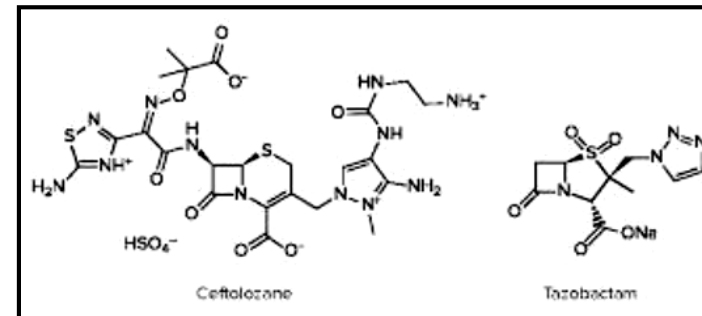
- Moins affectée par système d'efflux et imperméabilité
- Meilleure affinité pour PBPs
- Peu d'hydrolyse par AmpC

- Spectre :

- Entérobactéries

- . classe A : TEM, SHV, CTX-M
- . classe D : OXA-BLSE

- ***Pseudomonas aeruginosa***



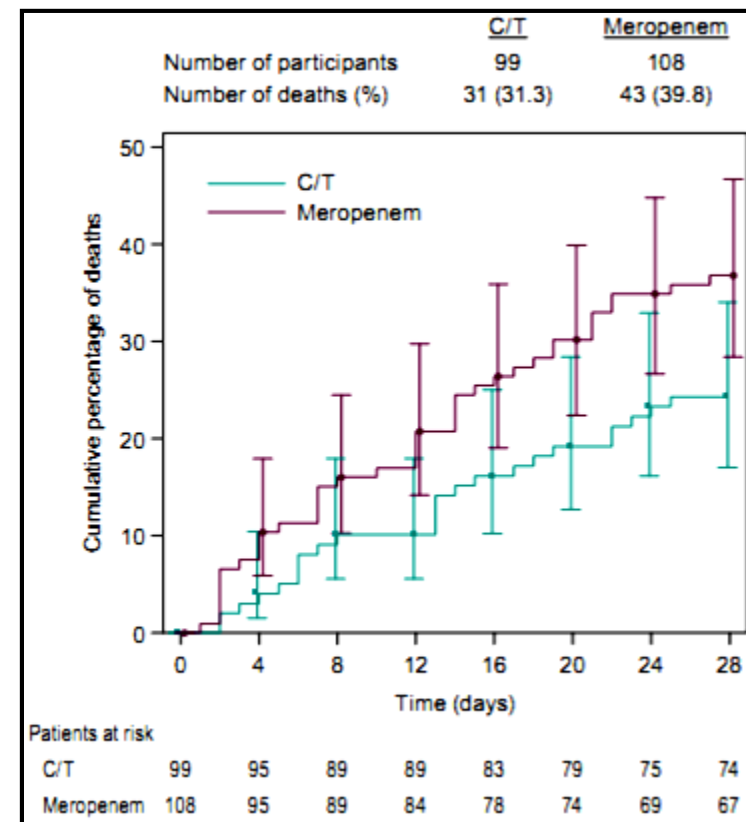


# Ceftolozane/tazobactam versus meropenem in patients with ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia: subset analysis of the ASPECT-NP randomized, controlled phase 3 trial



- **Essai clq randomisé,** international de non infériorité
- **HAP-PAVM:** 99 patients ceftolozane/tazobactam (n=99) vs meropenem (n=108)

**Mortalité 2 fois moindre avec Cefto/tazo**



# Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

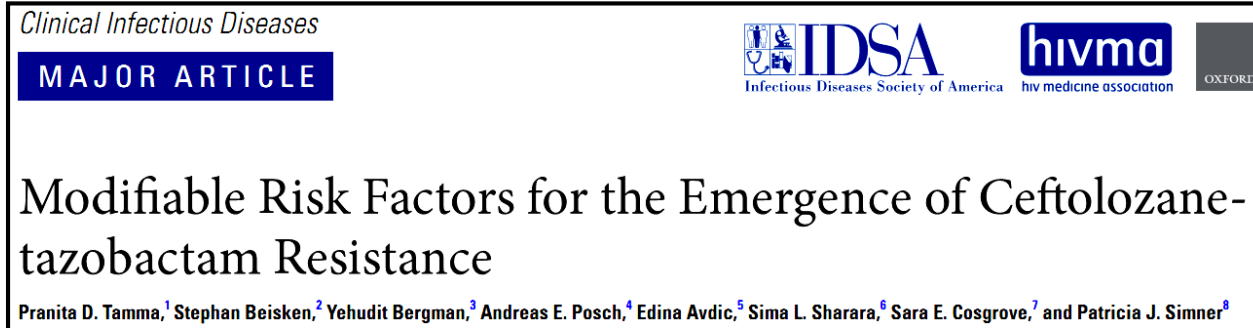
Jason M. Pogue,<sup>1</sup> Keith S. Kaye,<sup>2</sup> Michael P. Veve,<sup>3</sup> Twisha S. Patel,<sup>4</sup> Anthony T. Gerlach,<sup>5</sup> Susan L. Davis,<sup>6</sup> Laura A Puzniak,<sup>7</sup> Tom M. File,<sup>8</sup> Shannon Olson,<sup>9</sup>

- Etude rétrospective multicentrique : **200 patients à PA-RC**  
**Ceftolozane/tazobactam vs Polymyxine ou Aminosite**

| Outcome                   | Ceftolozane/<br>Tazobactam (N = 100) | Polymyxin/Aminoglycoside<br>(N = 100) | PValue | Odds Ratio<br>(95% CI) | Adjusted Odds<br>Ratio <sup>a</sup> (95% CI) |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------|------------------------|--|
| Clinical cure             | 81                                   | 61                                    | .002   | 2.72 (1.43–5.17)       | 2.63 (1.31–5.30)                             |
| In-hospital mortality     | 20                                   | 25                                    | .40    | 0.75 (0.38–1.46)       | 0.62 (.30–1.26)                              |
| Acute kidney injury       | 6                                    | 34                                    | <.001  | 0.12 (0.05–0.31)       | 0.08 (.03–.22)                               |
| Risk                      | 2                                    | 8                                     | ...    | ...                    | ...  |
| Injury                    | 3                                    | 12                                    | ...    | ...                    | ...  |
| Failure                   | 1                                    | 14                                    | ...    | ...                    | ...  |
| Renal replacement therapy | 0                                    | 7                                     | ...    | ...                    | ...  |

**Meilleure efficacité +++**  
**Moins de toxicité +++**

# Résistance au Ceftolozane-tazobactam !



- Mutations (boucle  $\Omega$ ) AmpR et AmpC
- Résistance croisée avec Ceftazidime-avibactam

## 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>

- Facteurs de risque d'élévation des CMI  $\geq 4 \times$  CMI dans une cohorte traitée par Ceftolozane-tazobactam

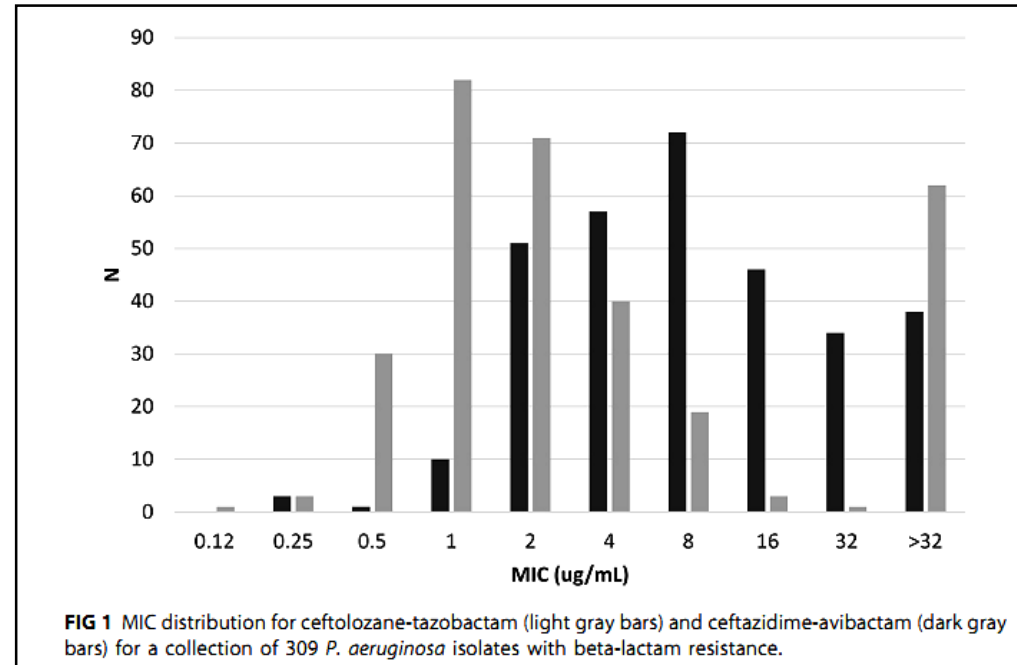
**Table 2. Comparison of 28 Patients with MDR *Pseudomonas aeruginosa* Treated with at Least 72 Hours of Ceftolozane-tazobactam (TOL-TAZ) with at Least a 4-Fold Increase in TOL-TAZ MICs on Subsequent *P. aeruginosa* Isolates Compared to Patients Who Did Not Have at Least a 4-Fold Increase in TOL-TAZ MICs on Subsequent *P. aeruginosa* Isolates**

| Variable                              | Increase in TOL-TAZ MIC (mcg/mL) (n = 14, 50%) | No Increase in TOL-TAZ MIC (mcg/mL) (n = 14, 50%) | P-value |
|---------------------------------------|--|---|---------|
| <b>Treatment data</b>                 |  |   |         |
| 3 grams IV every 8 hours of TOL-TAZ   | 12 (86%)                                       | 14 (100%)   | .14     |
| 1.5 grams IV every 8 hours of TOL-TAZ | 2 (14%)  | 0   | .14     |
| 1-hour TOL-TAZ infusion               | 14 (100%)                                      | 10 (71%)  | .04     |
| 3-hour TOL-TAZ infusion               | 0  | 4 (29%)   | .04     |
| Duration of TOL-TAZ therapy           | 15 (8–22)                                      | 8.5 (6–14)  | .32     |
| Combination therapy for > 48 hours    | 6 (43%)  | 4 (29%)   | .43     |
| No source control <sup>a</sup>        | 4 (29%)  | 0   | .04     |

**Durée de la perfusion +++  
Pas d'influence de la bithérapie**

# Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates

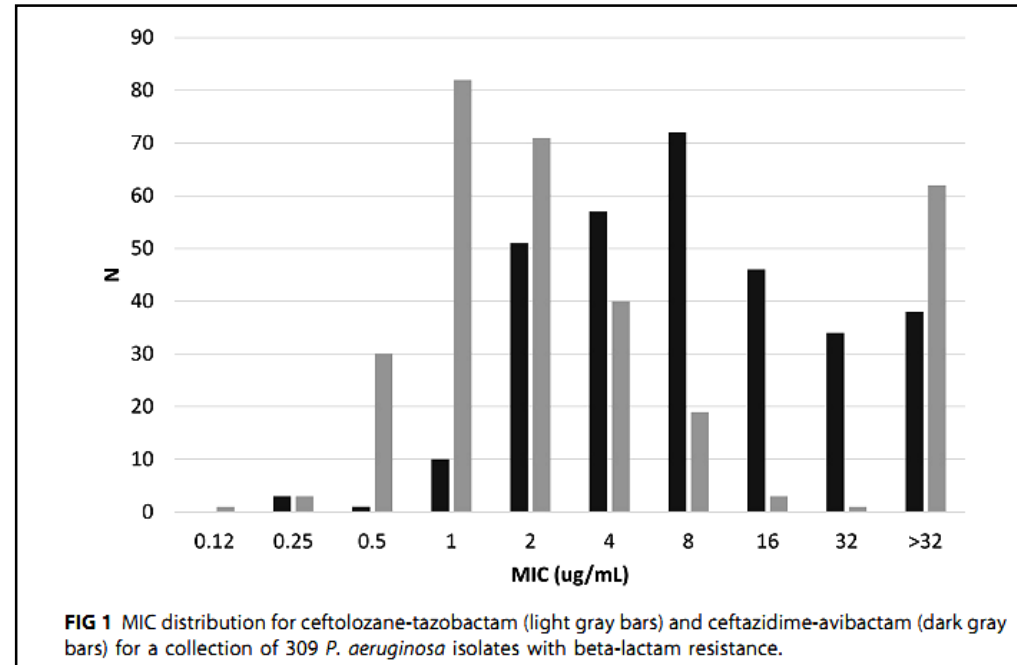
- **Si résistance Cefto-tazo:**  
9,1 % de sensibilité à Ceftazidime-Avibactam
- **Si résistance à Cefta-avibac:**  
36,4 % de sensibilité à Ceftolozane-Tazobactam



**Nécessité de tester les différentes molécules de recours disponibles**

# Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates

- **Si résistance Cefto-tazo:**  
9,1 % de sensibilité à Ceftazidime-Avibactam
- **Si résistance à Cefta-avibac:**  
36,4 % de sensibilité à Ceftolozane-Tazobactam



**Ne pas choisir en probabiliste successivement 2 molécules sélectionnant le meme mécanisme de Rce**

## *CRPa*

# *Action des nouvelles $\beta$ -lactamines*

- Méropénème/Vaborbactam : **Vaborbactam amène pas ou peu d'activité supplémentaire** sur Pa par rapport au méropénème
- Imipénème/Cilastatine/Relebactam ++  
**Mécanismes de résistance différent** p/p cefto-tazo et cefta-avi
- Céfidérocol +++

# ***Recommandations ? Infections à CRPa***

## Infections graves à RCPa :

- **Ceftolozane-tazobactam** est recommandé
- **En cas de résistance à Ceftolozane-tazobactam les alternatives sont :**
  - . **Imipénème-relebactam**
  - . **Céfidérocol**
  - . **Ceftazidime-avibactam**
- **En l'absence d'autres alternatives :**
  - Colimycine, Aminosides ou Fosfomycine





# Recommandations ?

## Infections à CRPa

### Infections graves à RCPa :

- **Ceftolozane-tazobactam** est recommandé
- **En cas de résistance** à Ceftolozane-tazobactam les alternatives sont :
  - . Imipénème-relebactam
  - . Céfidérocil
  - . Ceftazidime-avibactam
- **En l'absence d'autres alternatives :**  
Colimycine, Aminosides ou Fosfomycine

**Monothérapie ?**

**Association**



# *Recommandations ?*

## *Infections à CRPa*

Infections non graves à CRPa

**Ou infections urinaires ou biliaires +/- bactériémie**

(après contrôle de la source) :

- **Anciens antibiotiques actifs in-vitro**  
(politique de bon usage des antibiotiques )



***Acinetobacter baumannii* résistant aux  
carbapénèmes (CRAB)**

# CRAB : Mécanismes de résistance

- Association complexe de différents mécanismes de Rce :
- **Crabapenemases +++**  
OXA (OXA-23,..) MLB (IMP, NDM)
- **Sur-expression pompes à Efflux**
- **Modification de PLP**
- **Perte de porines**
- AB-RC: Rce associée aux autres ATBs ++

## Carbapénèmases +++

| Carbapenemase class  | Enzyme  |
|--|---|
| Metallo- $\beta$ -lactamases (ambler class B; zinc ion at active site) | IMP-like (IMP-1, -2, -4, -5, -6, -8, -10, -11, -19)                                     |
|  | VIM-like (VIM-1, -2, -3, -4, -11)   |
|  | SIM-1   |
|  | NDM-1, NDM-2  |
| Oxacillinases (ambler class D; serine residue at active site)          | OXA-23 cluster (OXA-23, -27 and -49)  |
|  | OXA-24/40 cluster (OXA-25, -26, -40 and -72)  |
|  | OXA-58  |
|  | OXA-51 cluster (OXA-51, -64, -65, -66, -68, -69, -70, -71, -78, -79, -80, -82 and -143) |

OXA: Oxacillinase.

# ***Antibiotiques – Infections à CRAB ?***

- **Ampicilline-sulbactam**
  
- **Colistine**
- **Tigécycline**
- **Aminosides**
  
- **Fosfomycine**
- **Rifampicine**
  
- **Céfidérocol**

# Sulbactam

- Un inhibiteur compétitif et irréversible de la  $\beta$ -lactamase
- **A fortes doses, sature les PBP1a/1b et PBP3** des isolats d' *A. baumannii*
- Activité sur *A. baumannii* démontrée par des **études in vitro**, des **modèles animaux** et des **données cliniques**

# Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study

- Essai randomisé
- PAVM à AB-RC
- **Colistine (n=19) vs Colistine + amp-sulbactam à dose élevée**

Table 2: Response to treatment at day 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup> (I)

| Results             | Response   |                           | Unadjusted OR (95% CI) | P     | Adjusted OR (95% CI)   |
|---------------------|--|---------------------------|------------------------|-------|------------------------|
|                     | No   | Yes                       |                        |       |                        |
| Treatment (%)       |  |                           |                        |       |                        |
| Colistin            | 84.2   | 15.8                      | 12.444 (2.614-59.251)  | 0.001 | 43.608 (3.582-530.917) |
| Beg and Col         | 30.0   | 70.0                      |                        |       |                        |
| Age                 | 58.18±12.31 <sup>a</sup><br>58.50 (34-77) <sup>b</sup> | 54.82±21.00<br>64 (18-78) | NA                     | 0.899 | 0.960 (0.901-1.023)    |
| APACHE category (%) |  |                           |                        |       |                        |
| ≤15                 | 61.9   | 38.1                      | 1.625 (0.453-5.824)    | 0.528 | 3.117 (0.283-34.348)   |
| >15                 | 50.0   | 50.0                      |                        |       |                        |
| SOFA category (%)   |  |                           |                        |       |                        |
| ≤8                  | 41.7   | 58.3                      | 0.179 (0.040-0.803)    | 0.024 | 0.022 (0.001-0.428)    |
| >8                  | 80.0   | 20.0                      |                        |       |                        |
| Bacteremia (%)      |  |                           |                        |       |                        |
| No                  | 52.4   | 47.6                      | 0.700 (0.195-2.511)    | 0.748 | 1.289 (0.195-8.511)    |
| Yes                 | 61.1   | 38.9                      |                        |       |                        |

<sup>a</sup>Mean±SD; <sup>b</sup>Median (minimum–maximum). APACHE: Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; SD: Standard deviation; NA: Not available

# Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study

- Essai randomisé
- PAVM à AB-RC
- **Colistine (n=19) vs Colistine + amp-sulbactam à dose élevée**

Table 2: Response to treatment at day 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup> (I)

| Results             | Response   |                           | Unadjusted OR (95% CI) | P     | Adjusted OR (95% CI)   |
|---------------------|--|---------------------------|------------------------|-------|------------------------|
|                     | No   | Yes                       |                        |       |                        |
| Treatment (%)       |  |                           |                        |       |                        |
| Colistin            | 84.2   | 15.8                      | 12.444 (2.614-59.251)  | 0.001 | 43.608 (3.582-530.917) |
| Beg and Col         | 30.0   | 70.0                      |                        |       |                        |
| Age                 | 58.18±12.31 <sup>a</sup><br>58.50 (34-77) <sup>b</sup> | 54.82±21.00<br>64 (18-78) | NA                     | 0.899 | 0.960 (0.901-1.023)    |
| APACHE category (%) |  |                           |                        |       |                        |
| ≤15                 | 61.9   | 38.1                      | 1.625 (0.453-5.824)    | 0.528 | 3.117 (0.283-34.348)   |
| >15                 | 50.0   | 50.0                      |                        |       |                        |
| SOFA category (%)   |  |                           |                        |       |                        |
| ≤8                  | 41.7   | 58.3                      | 0.179 (0.040-0.803)    | 0.024 | 0.022 (0.001-0.428)    |
| >8                  | 58.3   | 41.7                      |                        |       |                        |
| CRAB                | 61.1   | 38.9                      |                        |       |                        |

**CRAB : association avec ampicilline-sulbactam à dose élevée, en EI**

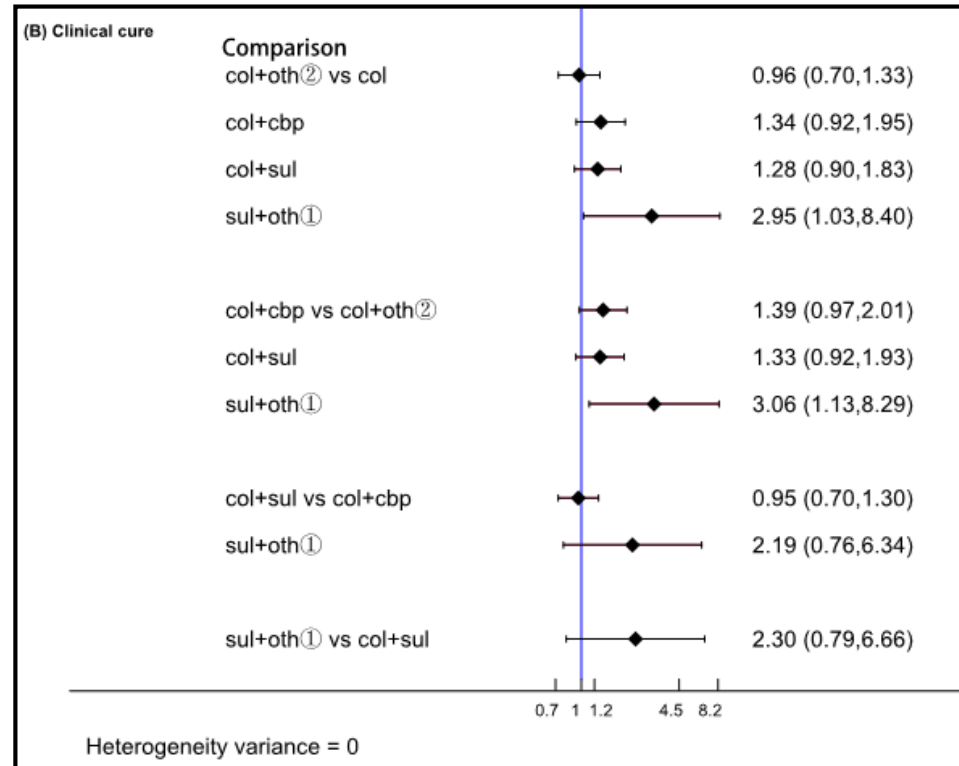
<sup>a</sup>Mean±SD; <sup>b</sup>Median (minimum–maximum). APACHE: Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; SD: Standard deviation; NA: Not available



# Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis

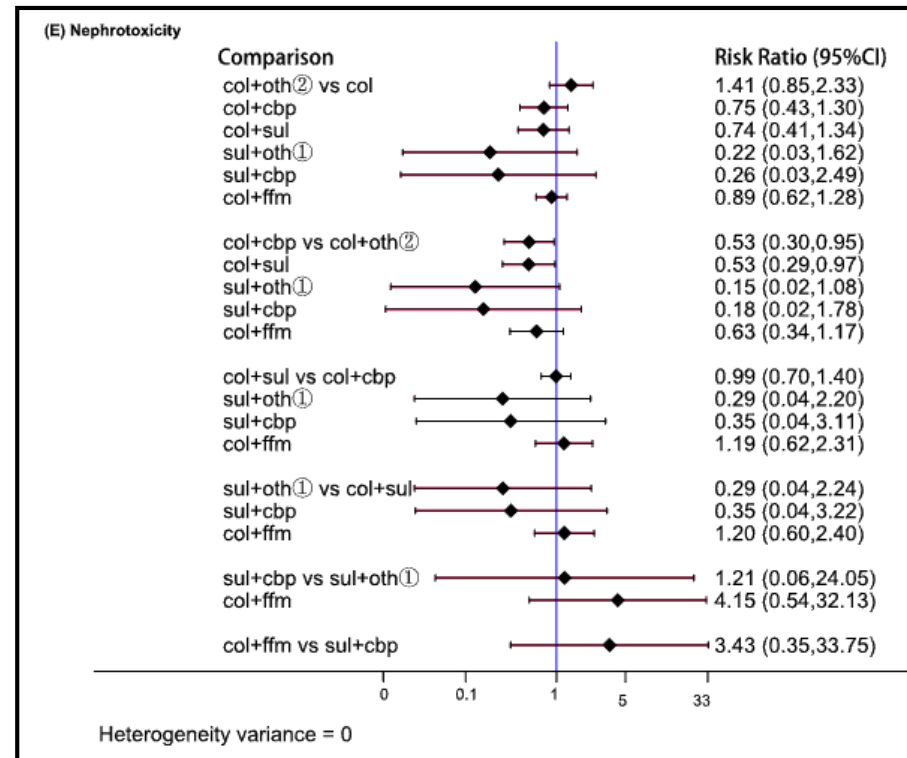
- **Méta-analyse de 18 études, 1835 patients**
- **Mortalité**

**Ampicillin-sulbactam**  
(à dose élevée 6 g/j) en association  
**le plus efficace pour les infections à CRAB**



Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis

- **Moindre néphrotoxicité / régime avec colistine**



# *Colistine et CRAB ?*

- **Activité in-vitro** fiable sur la majorité des souches CRAB
- **Synergie in-vitro en association** avec d'autres antibiotiques efficace sur CRAB
- **En association** : le rationnel...
  - . Fenêtre tt étroite, pour atteindre des doses bactéricides (risque de toxicité)
  - . Des CC sub-optimale dans l'épithélium resp
  - . Emergence de résistance

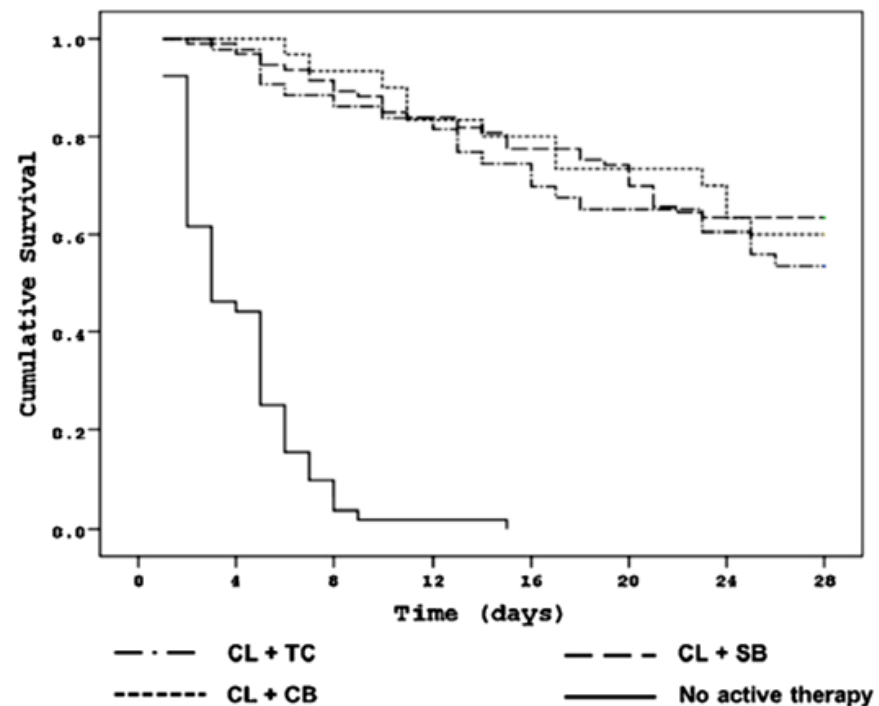
## ***CRAB : Colistine + ?***

- **Tigécycline**
- **Aminosides**
  
- **Fosfomycine**
- **Rifampicine**
  
- **Céfidérol**

# Colistine + méropénème ?

Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia<sup>☆</sup>

- Étude rétrospective
- 236 Pneumonie à Ab-XDR
- Mortalité à J28



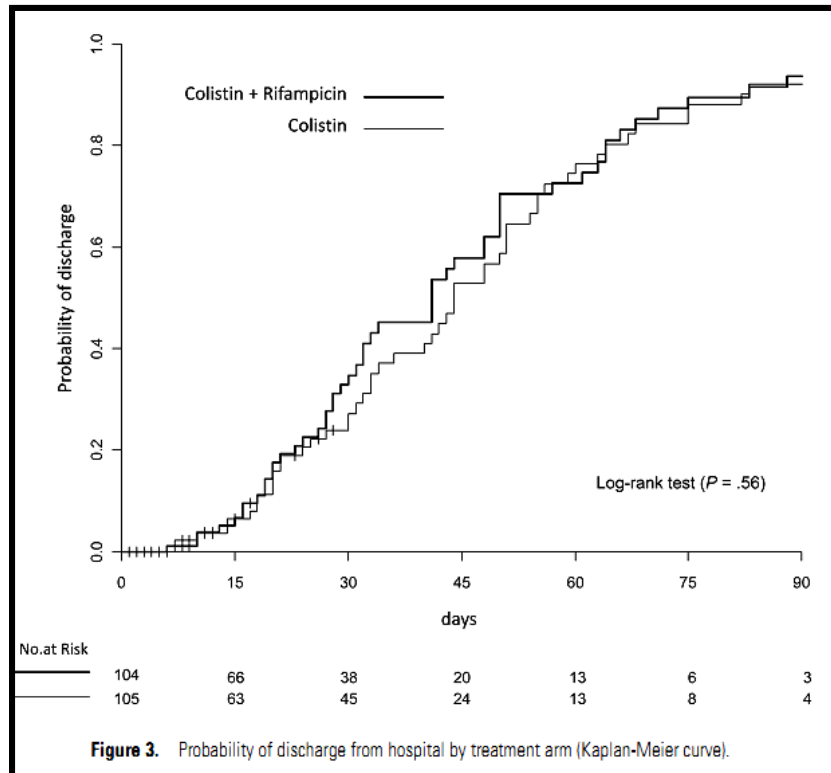
**Colistine + Méropénème à dose élevée = autres combinaisons (sulbactam, Tige,..)**

# *Colistine + Rifampicine ?*

- Synergie in-vitro, dans le modèle murin et qqs études clq

# Colistin and Rifampicin Compared With Colistin Alone for the Treatment of Serious Infections Due to Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Multicenter, Randomized Clinical Trial

- **Essai randomisé**, multicentrique: 104 vs 105 patients
- Infection à Ab-carba R



**Pas d'impact sur Mortalité p=0,56**

**Table 2. Efficacy Outcomes**

| Outcome                                    | Colistin + Rifampicin Arm (n = 104) | Colistin Arm (n = 105) | P Value           |
|--|-------------------------------------|------------------------|-------------------|
| <b>Primary outcome</b>                     |                                     |                        |                   |
| 30-d mortality                             |                                     |                        |                   |
| Yes  | 45 (43.3%)                          | 45 (42.9%)             | .95 <sup>a</sup>  |
| No   | 59 (56.7%)                          | 60 (57.1%)             |                   |
| <b>Secondary outcomes</b>                  |                                     |                        |                   |
| Infection-related death at 30 d            |                                     |                        |                   |
| Yes  | 22 (21.15%)                         | 28 (26.6%)             | .29 <sup>a</sup>  |
| No   | 23 (22.1%)                          | 17 (16.2%)             |                   |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> eradication |                                     |                        |                   |
| Yes  | 63 (60.6%)                          | 47 (44.8%)             | .034 <sup>a</sup> |
| No   | 38 (36.5%)                          | 54 (51.4%)             |                   |
| Median hospitalization length, d (IQR)     | 41 (26–61)                          | 44 (27–59)             | .96 <sup>b</sup>  |
| Development of colistin resistance, %      | 0                                   | 0                      | ...               |

Durante-Mangoni et al. CID 2013

# *Colistine + fosfomycine ?*

Preliminary Study of Colistin versus Colistin plus Fosfomycin for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections

- Essai clinique ouvert
- Infection CRAB (76% PAVM)
- **Réponse clinique et Mortalité J28 :**  
**Pas de différence significative**



# ***CRAB : Colistine + ?***

- **Colistine + Méropénème :**

Si méropénème CMI  $\leq 8$  mg/l , possibilité d'association à forte posologie et perfusion prolongée (ESCMID)

- **Colistine + Rifampicine: non recommandée**

- **Colistine + Fosfomycine : non recommandée**



Paul et al, CMI, 2022

Tamma et al, CID, 2021

***Tigécycline et CRAB ?***

## Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections

- **Etude rétrospective**, analyse de 386 patients Ab-MDR
  - TG: 266 patients (108 TG seule, 158 TG+IMP ou PIP/TAZ)
  - Non TG: 120 patients

**Table 3** Summary of treatments and outcomes among patients with MDRAB in the TG and non-TG treatment groups

|  | Total (n=386)     | Group             |                   | p-Value <sup>a</sup> |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
|  |                   | Non-TG (n=120)    | TG (n=266)        |                      |
| <b>Treatment</b>                                       |                   |                   |                   |                      |
| Duration of antibiotic use <sup>b</sup> (days)         | 10.0 (7.0, 14.0)  | 12.0 (9.0, 18.5)  | 8.0 (6.0, 13.0)   | <0.001               |
| Switch to other antibiotics <sup>c</sup>               | 178 (46.1 %)      | 35 (29.2 %)       | 143 (53.8 %)      | <0.001               |
| <b>Death</b>   |                   |                   |                   |                      |
| No <sup>c</sup>  | 211 (54.7 %)      | 64 (53.3 %)       | 147 (55.3 %)      | 0.930                |
| Death related to MDRAB infection <sup>c</sup>          | 142 (36.8 %)      | 46 (38.3 %)       | 96 (36.1 %)       |                      |
| Death not related to MDRAB infection <sup>c</sup>      | 33 (8.5 %)        | 10 (8.3 %)        | 23 (8.6 %)        |                      |
| Length of hospital stay <sup>b</sup> (days)            | 40.0 (26.0, 62.0) | 37.5 (25.5, 62.0) | 43.0 (26.0, 62.0) | 0.526                |
| Length of ICU stay <sup>b</sup> (days)                 | 21.0 (10.0, 41.0) | 23.5 (10.0, 46.0) | 20.0 (10.0, 40.0) | 0.338                |
| <b>Microbiological and clinical outcomes</b>           |                   |                   |                   |                      |
| Microbiological eradication <sup>c</sup>               | 17 (4.4 %)        | 14 (11.7 %)       | 3 (1.1 %)         | <0.001               |
| Favorable (cure or improvement) <sup>c</sup>           | 244 (63.2 %)      | 60 (50.0 %)       | 184 (69.2 %)      | <0.001               |
| Unfavorable (stationary or deterioration) <sup>c</sup> | 142 (36.8 %)      | 60 (50.0 %)       | 82 (30.8 %)       |                      |

**Moindre réponse clq et microbio (p < 0,001)**

Effectiveness of tigecycline-based versus colistin- based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis

- **Etude cas-témoin : 249 Ab-MDR**
  - **119 Colistine + (CP ou AG ou Sulbactam)**
- Versus
- **175 TG + (CP ou AG ou Sulbactam)**
- **Surmortalité en fonction des CMI TG :**
  - CMI > 2 mg/l (p = 0,01) , CMI ≤ 2 mg/l (p = 0,81)

## High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

- Etude rétrospective, BGN MDR USI à Rome
- Étude : tolérance, efficacité
- **Tigecycline : 50 mg x 2 (n=54), 100 mg x 2 (n=46)**
- Analyse univariée : succès HD 65,5%, SD 34,4% (p:0,05)
- **Différence significative: seulement pour groupe PAVM (0,009)**

**Table 3 Logistic regression analysis of factors associated with clinical cure in 63 patients with ventilator-associated pneumonia**

| Variable                           | Multivariate analysis |             |         |
|------------------------------------|-----------------------|-------------|---------|
|                                    | Odds ratio            | 95% CI      | P-value |
| SOFA score at infection occurrence | 0.66                  | 0.51, 0.87  | 0.003   |
| Initial inadequate treatment       | 0.18                  | 0.05, 0.68  | 0.01    |
| High-dose tigecycline group        | 6.25                  | 1.59, 24.57 | 0.009   |

SOFA, sequential organ failure assessment.

# *Céfidérol et CRAB ?*

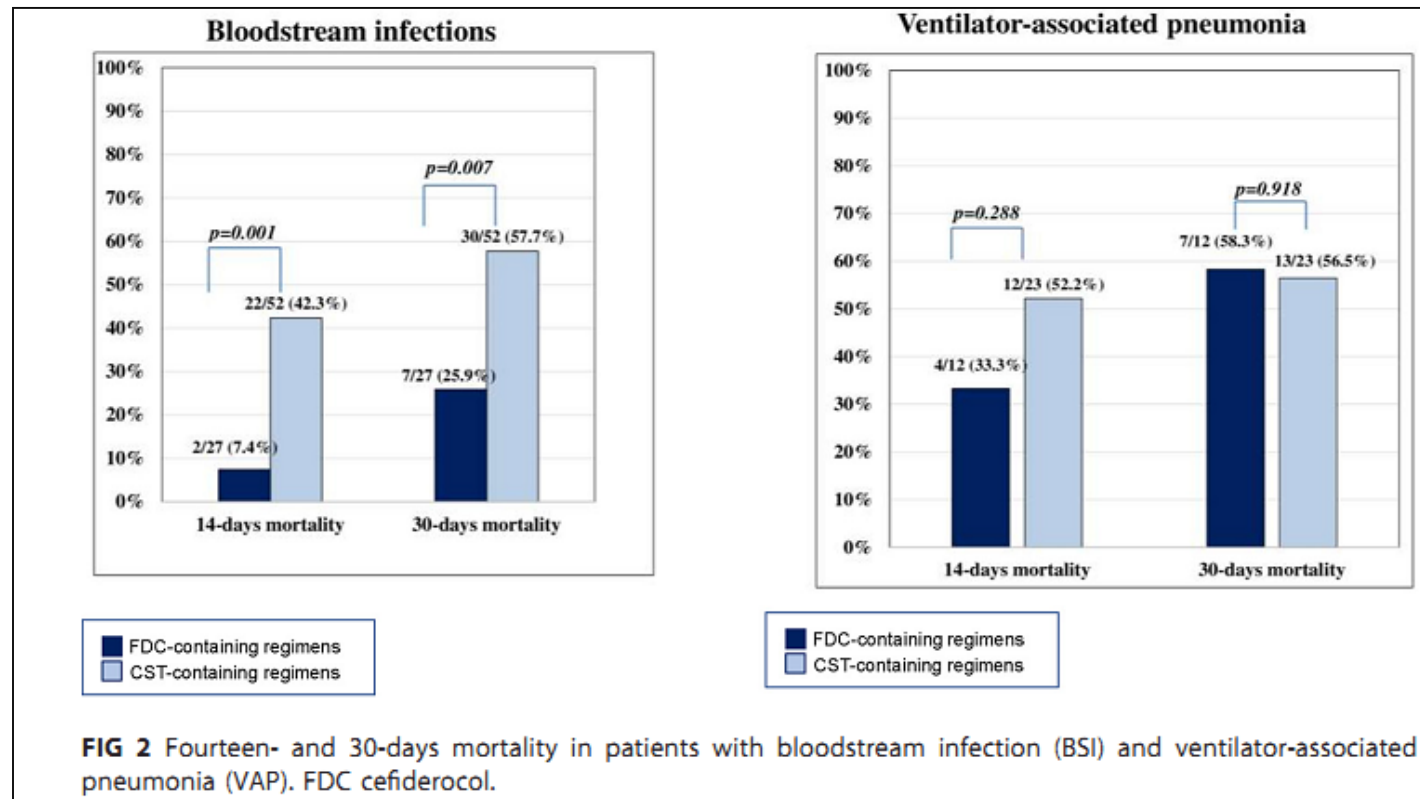
- Très haut % d'activité in-vitro

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

- **Essai randomisé, multicentrique**
- Infection à BGN-MDR (54 patients AB-RC)  
**Céfidérol versus meilleur tt disponible**
- **Mortalité moindre +++**  
**18% Céfidérol Versus 49% autres tt (Colistine ++)**

# Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

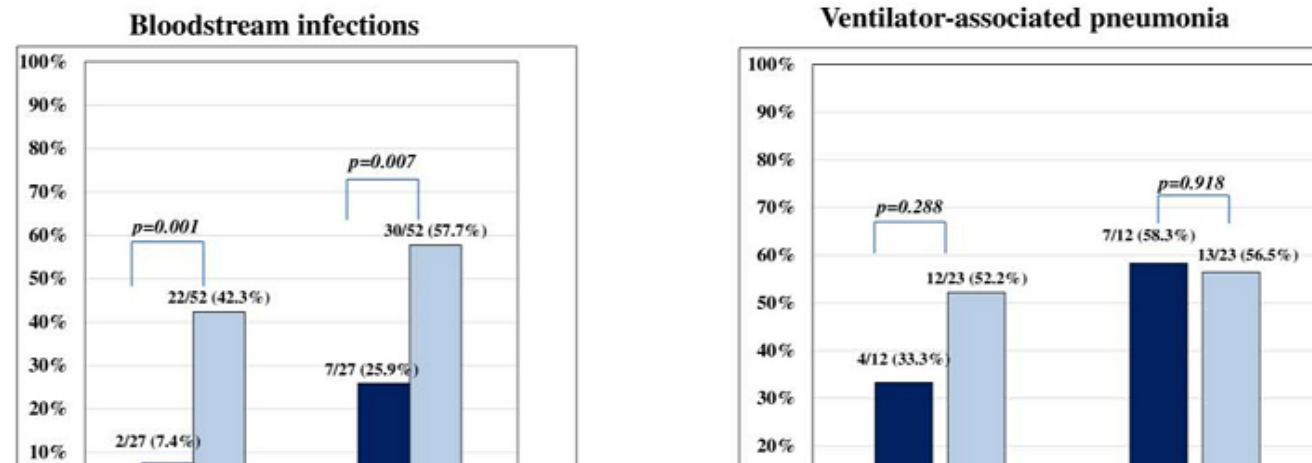
- Etude observationnelle 124 Infections à Ab-CR
- Mortalité J30 : **Cefiderocol** 34% Vs **Colistine (en association)** 56%





# Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

- Etude observationnelle 124 Infections à Ab-RC
- **Mortalité J30** : Cefiderocol 34% Vs Colistine (en association) 56%



Récidive chez 8 patients du groupe cefiderocol, dont 50% ont développé une Rce au céfidérocol

➔ **Infection sévère à Ab-RC = Céfidérocol en Association**

FIG 2 Fourteen- and 30-days mortality in patients with bloodstream infection (BSI) and ventilator-associated pneumonia (VAP). FDC cefiderocol.

# *Infections à CRAB*

## *Recommandations ?*

**Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence**

(forte dose: ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)



# *Infections à CRAB*

## *Recommandations ?*

### Traitement des infections graves ou à risque :

- **Une association** est recommandée,
- **2 antibiotiques actifs in vitro** (en privilégiant Ampicilline-sulbactam),  
parmi :
  - Ampicilline-sulbactam,
  - Colimycine,
  - Aminoglycosides,
  - Tigécycline,
  - Meropénème (si CMI < 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)

**Association recommandée**



# *Infections à CRAB*

## *Recommandations ?*

### Traitement des infections graves ou à risque :

- **Une association** est recommandée,
- **2 antibiotiques actifs in vitro** (en privilégiant Ampicilline-sulbactam),  
parmi :
  - Ampicilline-sulbactam,
  - Colimycine,
  - Aminoglycosides,
  - Tigécycline,
  - Meropénème (si CMI < 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)

**Association recommandée**

**Le Céfiderocol ne doit être utilisé qu'en l'absence d'autre alternative et en association**



# *Infections à CRAB*

## *Recommandations ?*

### Traitement des infections non graves :

- **Une monothérapie est possible**
  - **Ampicilline-sulbactam** est le traitement de référence
  - **Colimycine** ou **Tigécycline** à forte dose peuvent être utilisées



# Posologie et modalités optimisées d'administration

**Table 1. Suggested Dosing of Antibiotics for the Treatment of Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase–Producing Enterobacterales, Carbapenem-resistant Enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa* With Difficult-to-Treat Resistance Infections**

| Agent  | Adult Dosage, Assuming Normal Renal and Liver Function  |
|--|---|
| Amikacin   | Cystitis: 15 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV once<br>All other infections: 20 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV $\times$ 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation |
| Cefiderocol  | 2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours  |
| Ceftazidime-avibactam                                  | 2.5 g IV every 8 hours, infused over 3 hours  |
| Ceftazidime-avibactam and aztreonam (infused together) | Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 hours, infused over 3 hours<br><i>plus</i><br>Aztreonam: 2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours   |
| Ceftolozane-tazobactam                                 | Cystitis: 1.5 g IV every 8 hours, infused over 1 hour<br>All other infections: 3 g IV every 8 hours, infused over 3 hours   |
| Ciprofloxacin  | 400 mg IV every 8 hours or 750 mg PO every 12 hours   |
| Imipenem-cilastatin-relebactam                         | 1.25 g IV every 6 hours, infused over 30 minutes  |
| Meropenem  | Cystitis (standard infusion): 1 g IV every 8 hours<br>All other infections (extended-infusion): 2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours  |
| Meropenem-vaborbactam                                  | 4 g IV every 8 hours, infused over 3 hours  |

# *Conclusions*

- ***PEC des infections à BHR***
  - Déterminer la CMI
  - Identifier les mécanismes de résistance (Carbapénèmase ?)
  - Contrôler la source
  - Associer les ATBs
  - Paramètres PK/PD : . ATB forte dose,  
. Perfusion prolongée (B lactamines)
  - Nouvelles B lactamines : Politique de bon usage +++