

Infections urinaires à BMR et BHRe



Merci à Princess Greezly pour ces diapositives

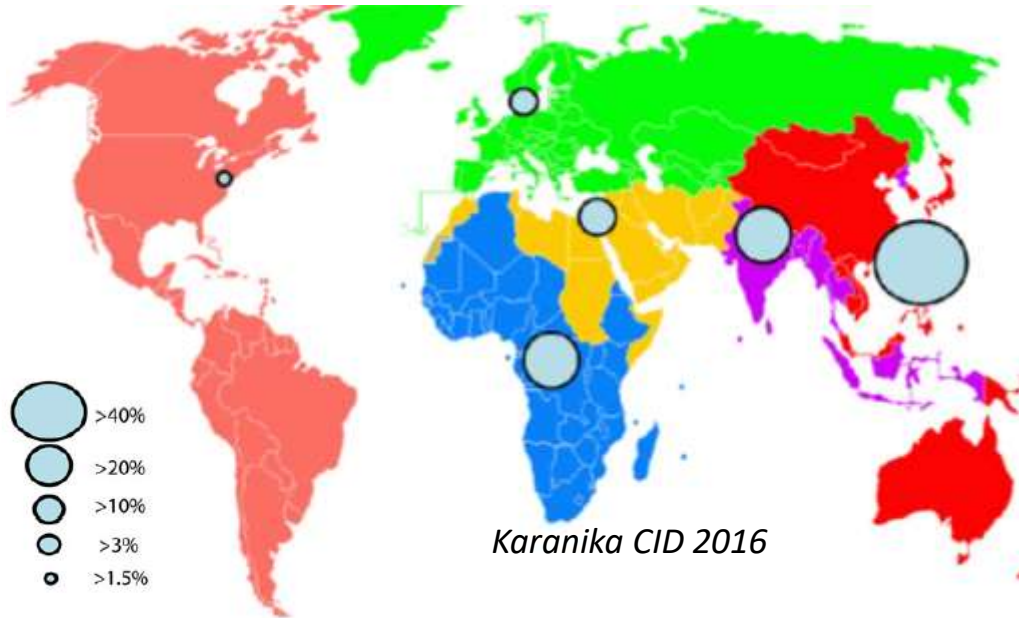
Prévalence de la résistance en France en 2017 chez les isolats de *E. coli* responsables d'IU communautaires de l'adulte



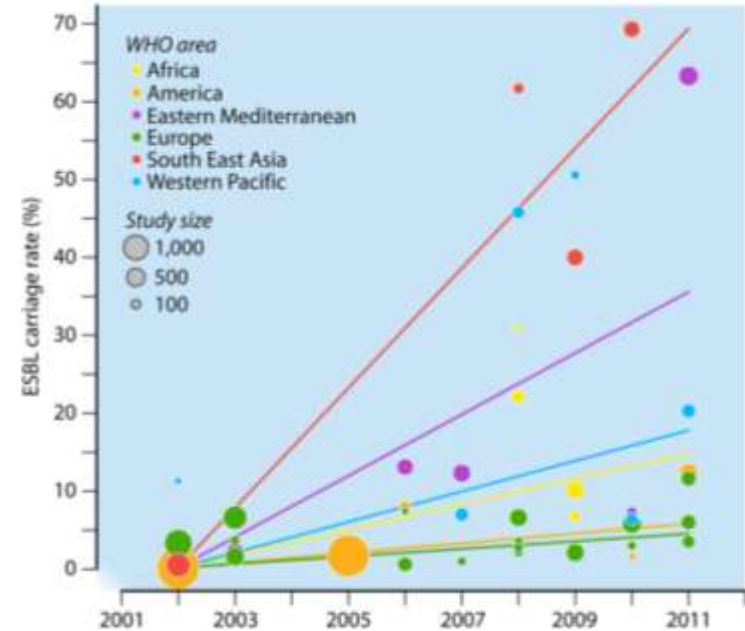
PREVALENCE DE LA RESISTANCE	ANTIBIOTIQUES	POPULATION / SITUATIONS CLINIQUES
< 5 %	Fosfomycine trométamol	population générale
	Nitrofurantoïne	population générale
	Aminosides	population générale
≈ 5 %	C3G et aztréonam	population générale
< 10 %	Ciprofoxacine, lévofloxacine	IU simples et non récidivantes, en l'absence de FQ dans les 6 mois
	Pivmécillinam	cystites simples
10 à 20 %	Amoxicilline-clav	population générale, selon les concentrations adaptées aux cystites
	Pivmécillinam	cystite à risque de complication
	Ciprofoxacine, lévofloxacine	IU à risque de complication
	TMP et cotrimox (SMX-TMP)	cystites simples
> 20 %	Amoxicilline	population générale
	Amoxicilline-clav	population générale, selon les concentrations adaptées aux PNA et IU masculines
	TMP et cotrimox (SMX-TMP)	IU à risque de complication

Portage de E-BLSE en communautaire

Estimation de la prévalence de la colonisation BLSE



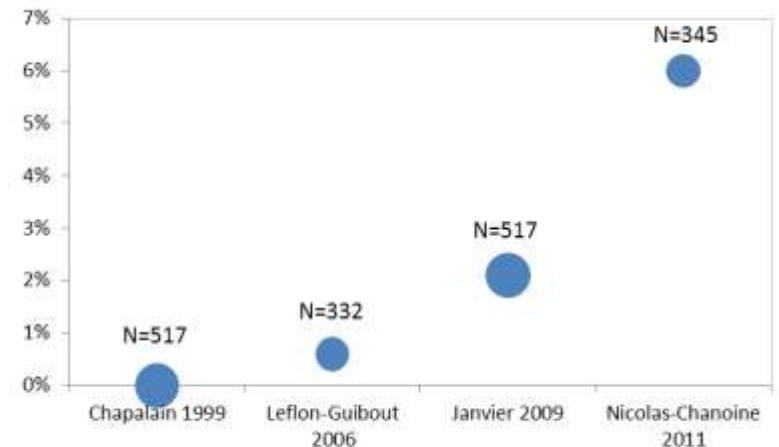
Woerther Clin Microbiol Rev 2013



France

345 adultes sains consultant en centre de santé (Paris) en 2011
 Prévalence du portage E. coli BLSE = 6%
 Multiplié par 10 en 5 ans

Nicolas-Chanoine JAC 2012



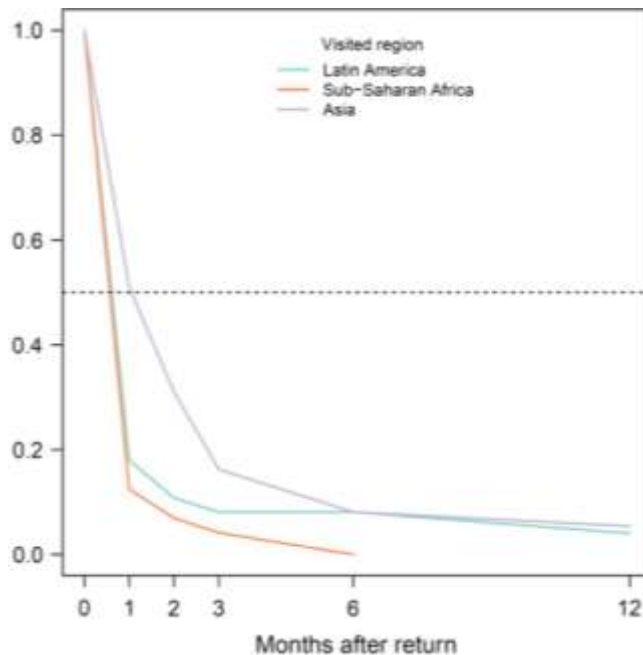
High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics

Clinical Infectious Diseases 2015

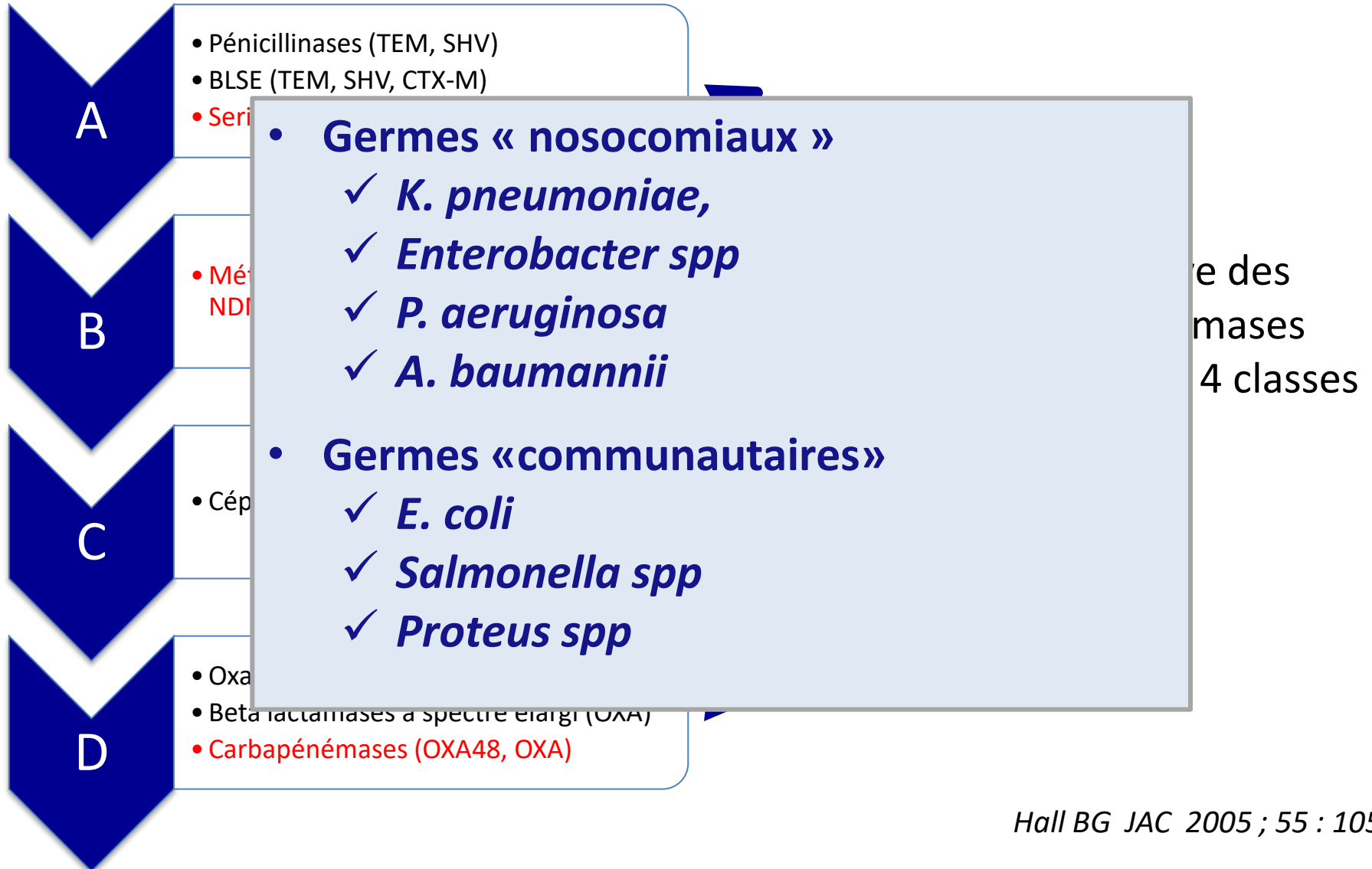
Etienne Ruppé,^{1,2,3} Laurence Armand-Lefèvre,^{1,2,3} Candice Estellat,^{4,5,6,a} Paul-Henri Consigny,^{7,a} Assiya El Mniai,¹ Yacine Boussadia,^{4,5} Catherine Goujon,⁷ Pascal Ralaimazava,⁸ Pauline Campa,⁹ Pierre-Marie Girard,⁹ Benjamin Wyplosz,¹⁰ Daniel Vittecoq,¹⁰ Olivier Bouchaud,¹¹ Guillaume Le Loup,¹² Gilles Pialoux,¹² Marion Perrier,¹ Ingrid Wieder,¹ Nabila Moussa,¹ Marina Esposito-Farèse,^{4,5} Isabelle Hoffmann,⁴ Bruno Coignard,¹³ Jean-Christophe Lucet,^{2,3,14} Antoine Andremont,^{1,2,3} and Sophie Matheron^{2,3,8}

574 voyageurs prélevés avant / après
 Taux global d'acquisition BMR 50%
 Asie 72%
 Afrique Sub-Saharienne 48%
 Amérique Latine 31%

Variable	Total Travelers, No. (%)	Travelers Without MRE Acquisition, No. (%)	Travelers With MRE Acquisition, No. (%)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Antibiotic use during travel							
Total	574	282	292				
β-lactam	25 (4.4)	5 (1.8)	20 (6.8)	4.22 (1.47–12.08)	.01	4.08 (1.39–11.97)	.011
Fluoroquinolone	13 (2.3)	3 (1.1)	10 (3.4)	2.44 (.62–9.54)	.2		
Nifuroxazide	45 (7.8)	16 (5.7)	29 (9.9)	1.79 (.91–3.51)	.09		
Other	5 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.3)	0.26 (0.03–2.52)	.24		
Diarrhea during the travel							
Total	568	277	291		<.001		
Yes	228 (40.1)	88 (31.8)	140 (48.1)	1.89 (1.32–2.72)		1.90 (1.31–2.75)	<.001
Attendance to a healthcare facility during travel							
Total	567	277	290				
Yes	24 (4.2)	9 (3.2)	15 (5.1)	1.49 (.60–3.66)	.39		
Type of travel							
Total	574	282	292		.03		.033
All-inclusive resort	27 (4.7)	19 (6.7)	8 (2.7)	1.00		1.00	
Mix of all-inclusive resorts and organized tours	78 (13.6)	45 (16.0)	33 (11.3)	1.58 (.59–4.24)		1.23 (.45–3.36)	
Family	142 (24.7)	79 (28.0)	63 (21.6)	2.23 (.88–5.64)		1.95 (.76–4.98)	
Backpacking	200 (34.8)	77 (27.3)	123 (42.1)	2.96 (1.18–7.47)		2.42 (.95–6.15)	
Organized tour	127 (22.1)	62 (22.0)	65 (22.3)	3.07 (1.20–7.86)		2.74 (1.07–7.06)	
Visited region							
Latin America (reference)						1	<.001
Sub-Saharan Africa						2.21 (1.40–3.48)	
Asia						5.72 (3.55–9.24)	
Duration of travel, wk, median (IQR)	2.86 (2.14–4.29)	2.71 (1.86–4.00)	3.14 (2.29–4.43)	1.06 (.99–1.12)	.09		

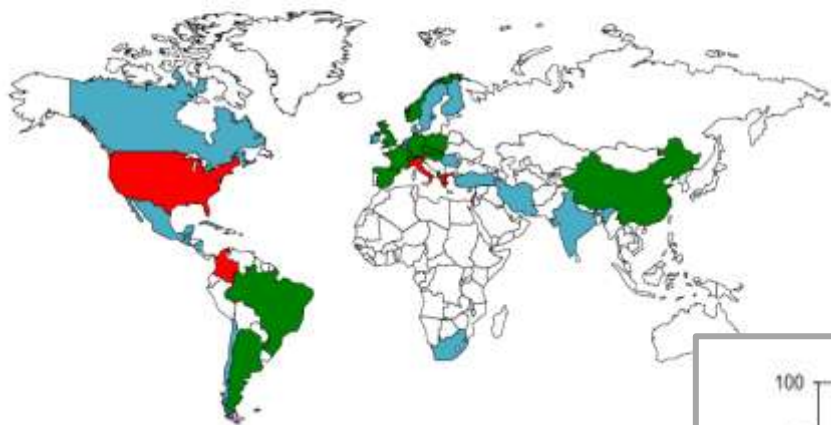


Classification des bêta-lactamases



KPC

- Unknown distribution of KPC producers
- Sporadic spread of KPC producers
- Outbreaks caused by KPC producers
- Endemicity of KPC producers



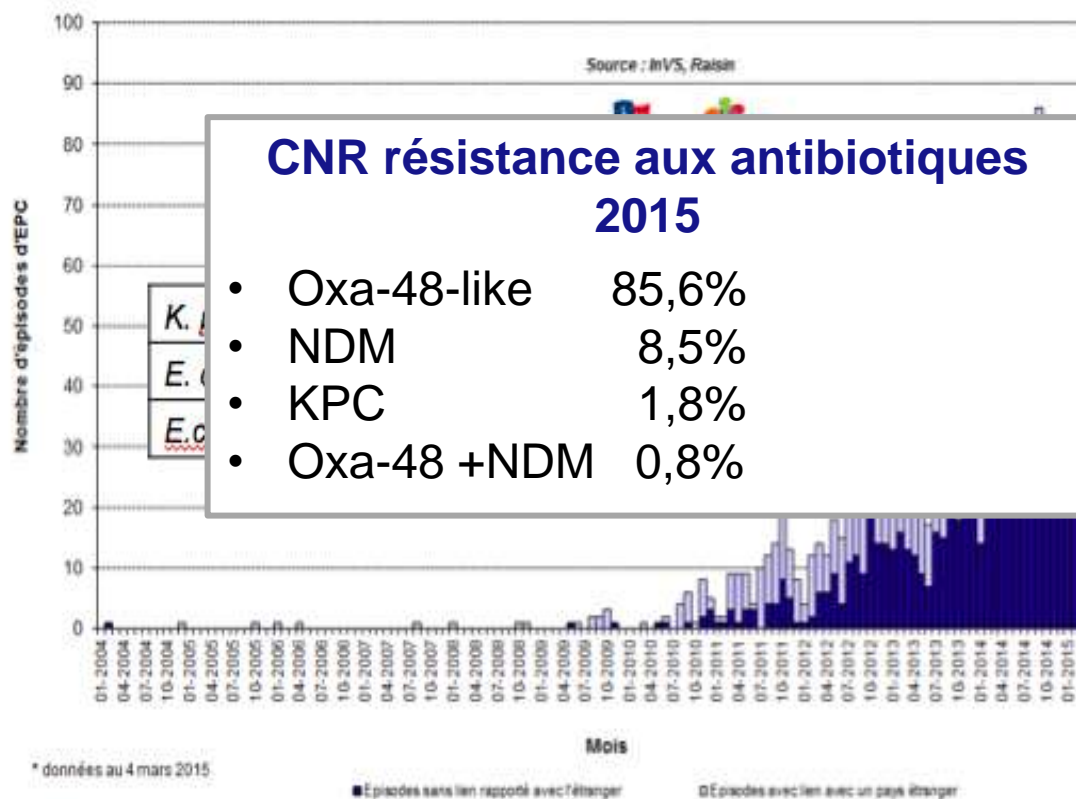
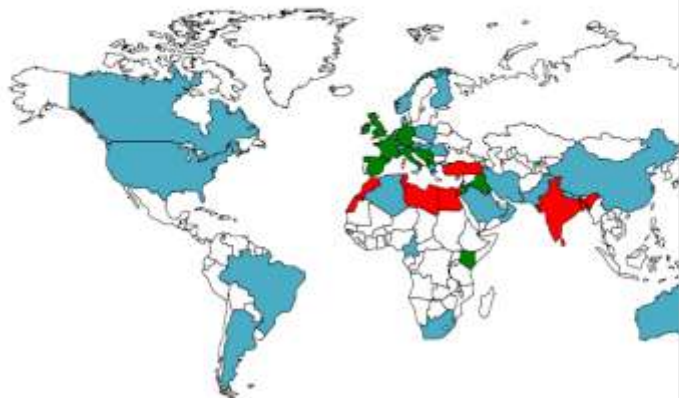
NDM

- Unknown distribution of NDM producers
- Sporadic spread of NDM producers
- Outbreaks caused by NDM producers
- Endemicity of NDM producers

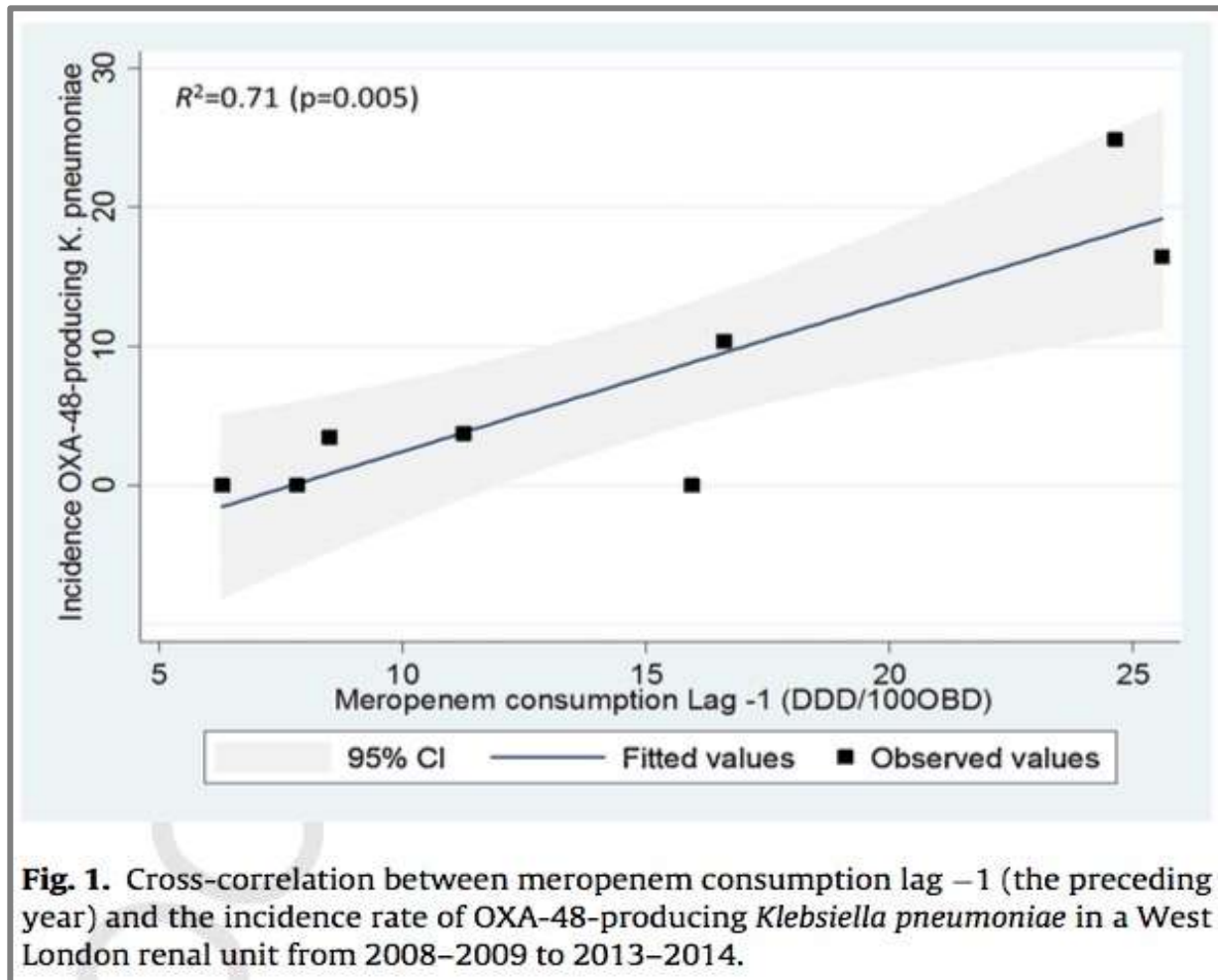


Oxa-48 like

- Unknown distribution of OXA-48 producers
- Sporadic spread of OXA-48 producers
- Outbreaks caused by OXA-48 producers
- Endemicity of OXA-48 producers



Consommation de carbapénèmes et émergence des EPC



Trends in the annual incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a 8-year retrospective study in a large teaching hospital in northern Italy

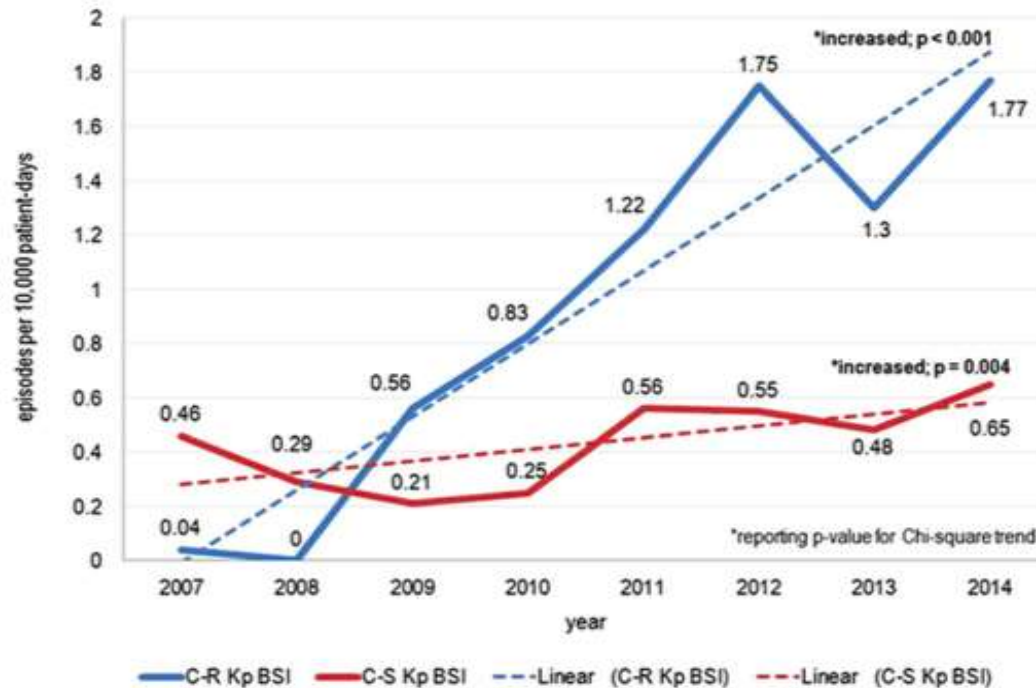
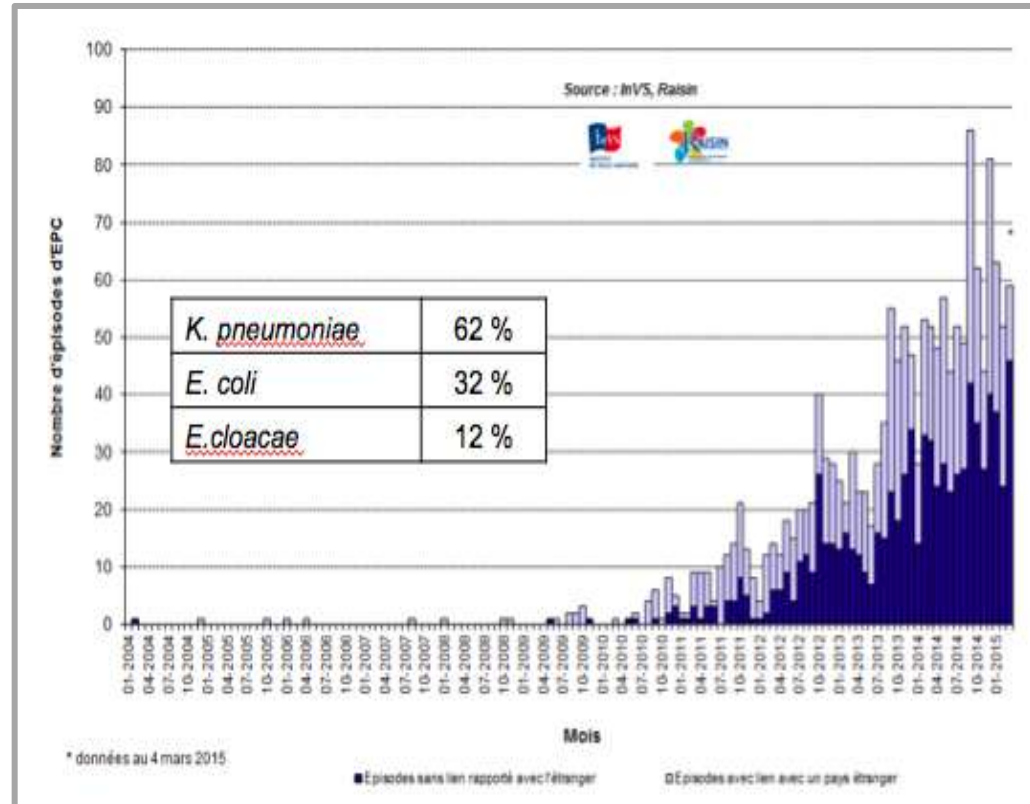
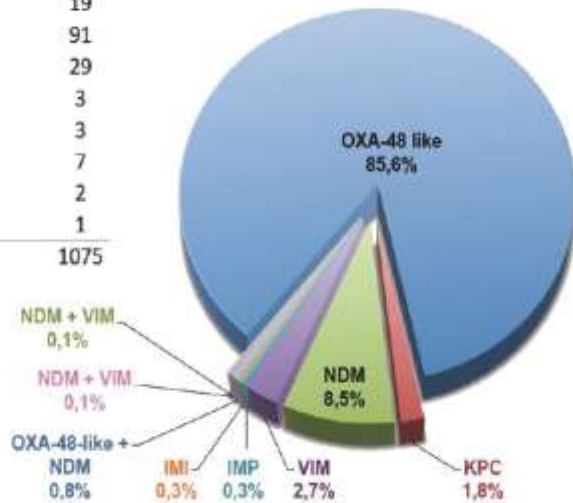


Fig. 1 Annual incidences of health-care associated *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections (C-R and C-S)

EPC en France

Rapport CNR Résistance aux Antibiotiques 2015

Type de carbapenemase	n
OXA-48 like	920
KPC	19
NDM	91
VIM	29
IMP	3
IMI	3
OXA-48-like + NDM	7
OXA-48-like + VIM	2
NDM + VIM	1
total	1075



RAPPORT

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

Propositions rédigées dans l'optique de définir
un programme national de prévention

« La résistance bactérienne est le principal effet indésirable des antibiotiques. »

« La lutte contre l'émergence des E. coli BLSE est désormais non plus seulement un problème mais aussi un devoir de santé publique »:

« En cas d'identification de E. coli BLSE, réserver l'usage des carbapénèmes à la prise en charge des infections sévères, en gardant à l'esprit que l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution »

Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011

Spa-Carb

- Ce qui est déclaré :
 - Dispensation carbapénèmes contrôlée 92 %
 - Ré-évaluation systématique à 72 h 78 %
 - Ré-évaluation systématique à 7-10 j 44 %
- **MAIS** prescriptions de carbapénèmes :
 - 17 % sans aucun prélèvement microbiologique
 - 34 % dans infect communautaire (dont 4% cystites)
 - 21 % des motifs de prescription : BLSE identifiée
mais... alternative possible 2/3 des cas...
 - après résultats microbio désescalade non optimale
- Traçabilité écrite des prescriptions < 50 %

PNA - stratégie probabiliste



PNA avec signes de gravité (quick-SOFA \geq 2) **OU** geste urologique urgent

Pas de choc septique

Céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine

Si allergie : aztréonam + amikacine

Si atcd d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 6 mois, choix selon la documentation microbiologique antérieure :

- Piperacilline-tazobactam + amikacine si souche sensible
- A défaut imipénème ou méropénème + amikacine

Choc septique

Céfotaxime ou ceftriaxone + amikacine

Si allergie : aztréonam + amikacine

Si atcd d'IU/colonisation à EBLSE < 6 mois, **OU** amox-clav/C2G-C3G/FQ < 6 mois **OU** voyage en zone d'endémie EBLSE

Imipénème ou méropénème + amikacine

PNA documentées à *E. coli* producteurs de BLSE



Antibiogramme	Choix préférentiel ^a (en l'absence d'allergie ou d'autre contre-indication)		
FQ-S ^b	FQ		
FQ-R & Cotrimoxazole-S	Cotrimoxazole		
FQ-R & Cotrimoxazole-R	1 ^{er} choix :		
Durée du traitement : à décompter à partir de l'administration d'au moins une molécule active <i>in vitro</i>		amox-clav	si S et CMI ≤ 8 ^{c/d}
	ou	pipéra-tazo	si S et CMI ≤ 8 ^d
	ou	céfotaxime	si S et CMI ≤ 1 ^d
	ou	ceftriaxone	si S et CMI ≤ 1 ^d
	ou	ceftazidime	si S et CMI ≤ 1 ^d
	ou	céfépime	si S et CMI ≤ 1 ^d
	2 ^{ème} choix :		
	ou	céfoxitine	si S et <i>E. coli</i> ^e
		aminoside	si S ^f
	3 ^{ème} choix : (en l'absence d'alternative)		
		ertapénème	si S

^a en cas d'évolution non favorable au moment de la documentation : si possible ajout d'un aminoside jusqu'à contrôle

^b usage prudent des FQ pour les souches Nal-R FQ-S, en particulier si abcès, lithiase ou corps étranger

^c situation rare ; utiliser d'abord IV ; à éviter pour les IU masculines

^d mesure de CMI (par bandelette et non automate) indispensable

^e céfoxitine mal validé sur les autres espèces d'entérobactéries (risque d'acquisition de résistance sous traitement)

^f gentamicine, tobramycine ou amikacine selon sensibilité ; surveillance étroite de la toxicité

PNA documentées à EBLSE de la femme non enceinte?

1 ^{er} choix	Ciprofloxacin OU lévofloxacin Cotrimoxazole (TMP-SMX)
2 ^{ème} choix	Amoxicilline-acide clavulanique
3 ^{ème} choix	Céfoxitine OU pipéracilline-tazobactam OU témocilline
4 ^{ème} choix	Amikacine, gentamicine, tobramycine
5 ^{ème} choix	Imipénème OU méropénème, Ertapénème utilisable uniquement si testé

- **Aminosides en 4^{ème} position chez l'adulte:**
- **Petites séries convaincantes pour gentamicine 3 mg/kg/j 5 j PNA simple**
- **Impact écologique faible**
- **Un des 1^{ers} choix chez l'enfant**
- **Mais index thérapeutique étroit avec risque de toxicité rénale ou cochléo-vestibulaire**

IU masculines – traitement documenté

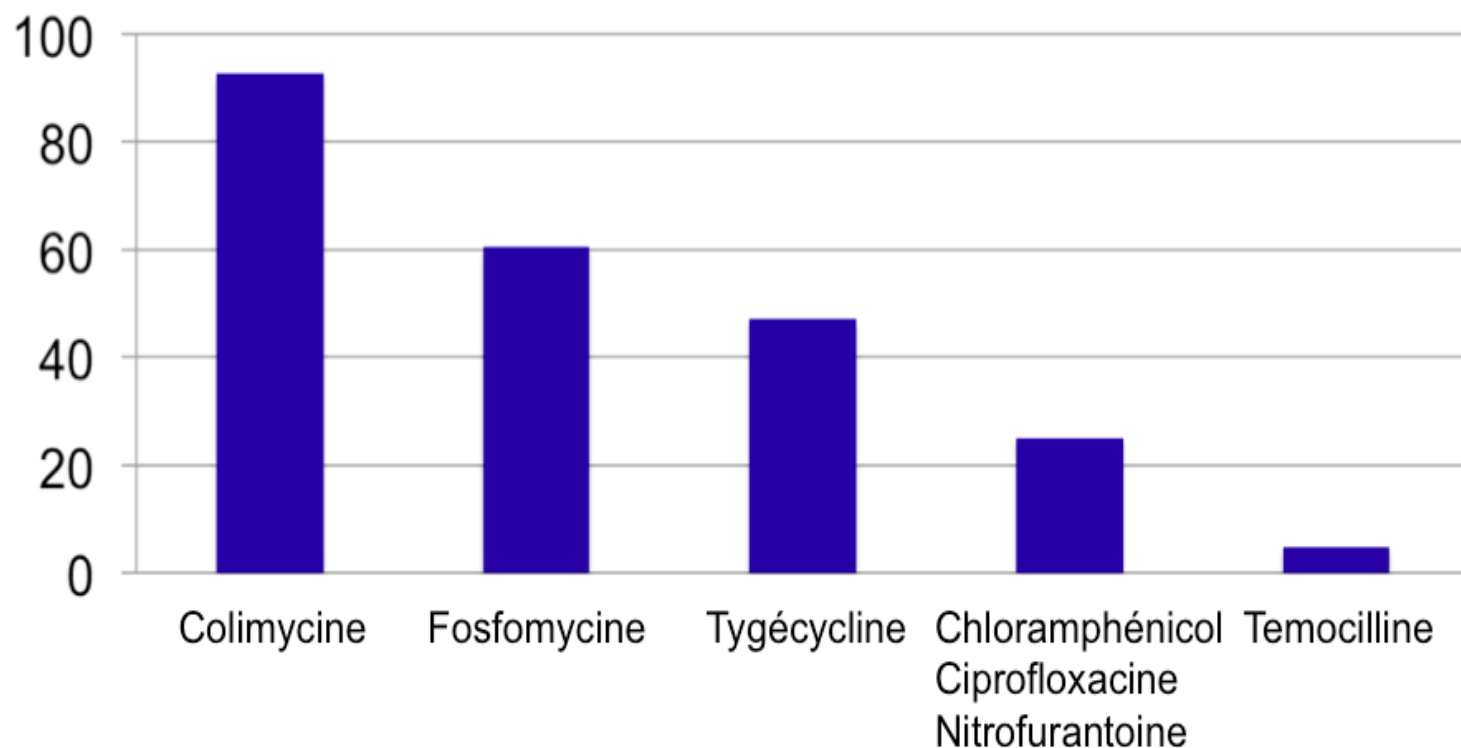
	Choix antibiotique selon la sensibilité
1 ^{er} choix	Ciprofloxacin, lévofloxacin
2 ^{ème} choix	Cotrimoxazole (SMX-TMP)
3 ^{ème} choix	Céfotaxime, ceftriaxone
4 ^{ème} choix	Céfoxitine (<i>E. coli</i>), pipéracilline-tazobactam, témocilline
5 ^{ème} choix	Imipénème, méropénème Ertapénème (si ≥ 80 kg : 1 g x 2)

Mêmes remarques que pour PNA à EBLSE de l'adulte

Très peu de données pour aminosides et IU masculine: supprimé dans les reco 2017.

Colistine : molécule pivot

Données de sensibilité/carbapénémases



Livermore Int J Antimicrob Agents 2011 ; 37 : 415

Colistine : activité microbiologique

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.

Aeromonas sp.

Alcaligenes denitrificans

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter sp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella sp.

Moraxella sp.

Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*) (\$)

Pseudomonas aeruginosa

Salmonella sp.

Shigella sp.

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(RESISTANCE ACQUISE \geq 10%)

Aérobies à Gram négatif

Stenotrophomonas maltophilia

Breakpoints EUCAST (janvier 15):

Entérobactéries S \leq 2 mg/l R > 2 mg/l

Acinetobacter spp S \leq 2 mg/l R > 2 mg/l

Pseudomonas spp S \leq 4 mg/l R > 4 mg/l

Détermination de la sensibilité :

- mesure systématique de la CMI ou E-test
- disques : faux positifs si résistance acquise

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹

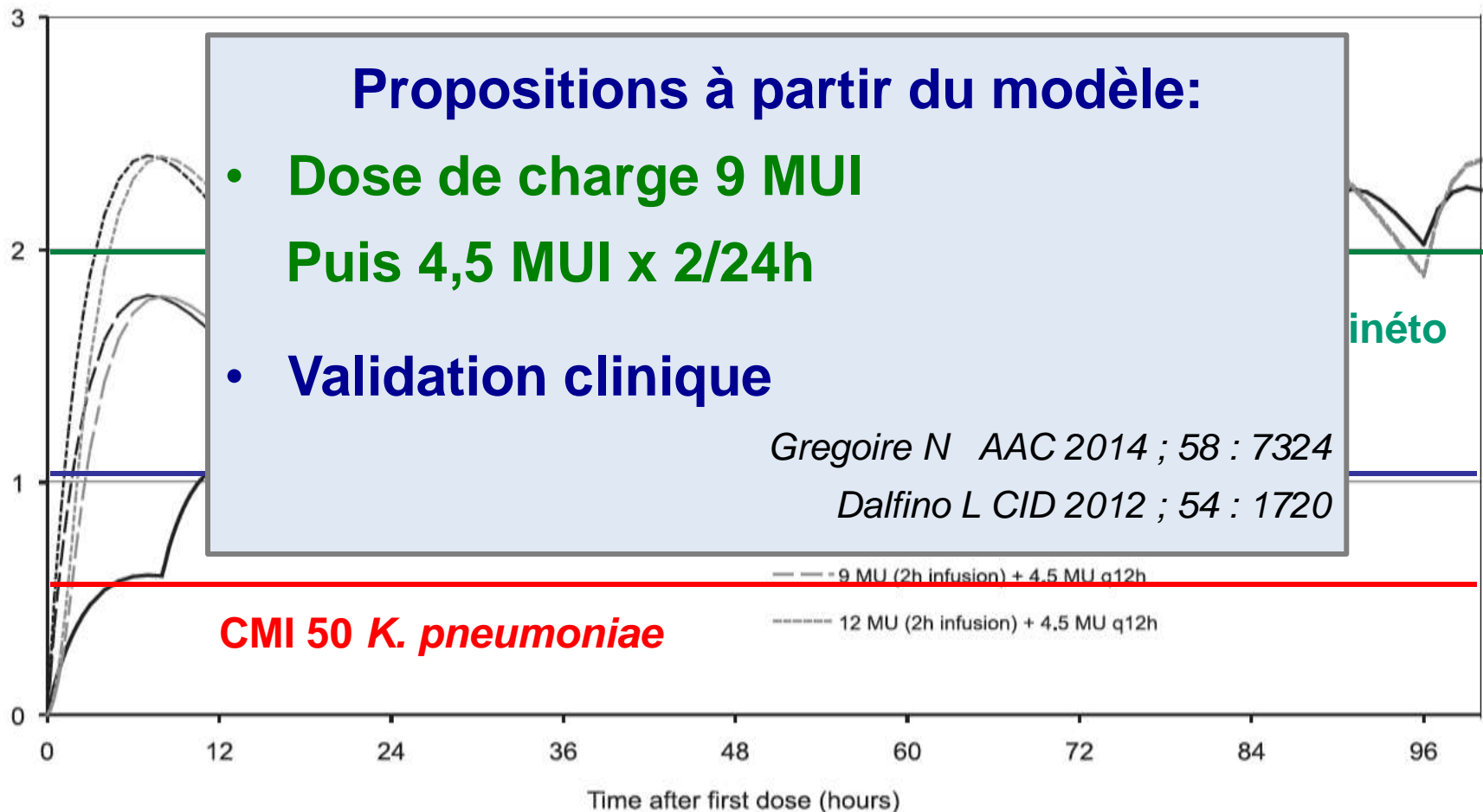
Propositions à partir du modèle:

- Dose de charge 9 MUI
Puis 4,5 MUI x 2/24h
- Validation clinique

Gregoire N AAC 2014 ; 58 : 7324

Dalino L CID 2012 ; 54 : 1720

CMI 50 *K. pneumoniae*



Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform?

Table 1. Recently Updated European Medicines Agency– and US Food and Drug Administration–Approved Daily Maintenance Dose Suggestions for Colistimethate in Patients With Various Degrees of Renal Function

Creatinine Clearance (mL/min)	European Medicines Agency–Approved	US Food and Drug Administration–Approved
	Daily Dose ^a	Daily Dose ^b
≥80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–5 mg CBA/kg
50 to <80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–3.8 mg CBA/kg
30 to <50	5.5–7.5 MIU (approximately 183–250 mg CBA)	2.5 mg CBA/kg
10 to <30	4.5–5.5 MIU (approximately 150–183 mg CBA)	1 mg CBA/kg ^d
<10	3.5 MIU (approximately 117 mg CBA)	Not stated

RCP Europe

- Atteinte plus fréquente de AUC/CMI > 50 (surtout si clearance créatine < 30 ml/mi)
- Sans ↗ les risques de toxicité (Cres > 3 mg/l)

Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Colistin in Critically Ill Patients with Acute Renal Failure Requiring Intermittent Hemodialysis

- Pour atteindre la cible du paramètre optimal PK/PD:
AUC/CMI > 50,
il faut maintenir la concentration plasmatique entre 3 et 4 mg/l
- ↓
- Jour sans dialyse 1,5 MUI/12 h
 - Jour avec dialyse : rajouter 1,5 MUI en fin dialyse

Utiliser en association+++

Prévention des résistances

Action synergique (resensibilisation des carbapénèmes)

Carbapénèmes/Rifampicine/Tigecycline...

A. ≥ 2 ATB actifs (dont 1 carbapénème)

B. ≥ 2 ATB actifs (sans carbapénème)

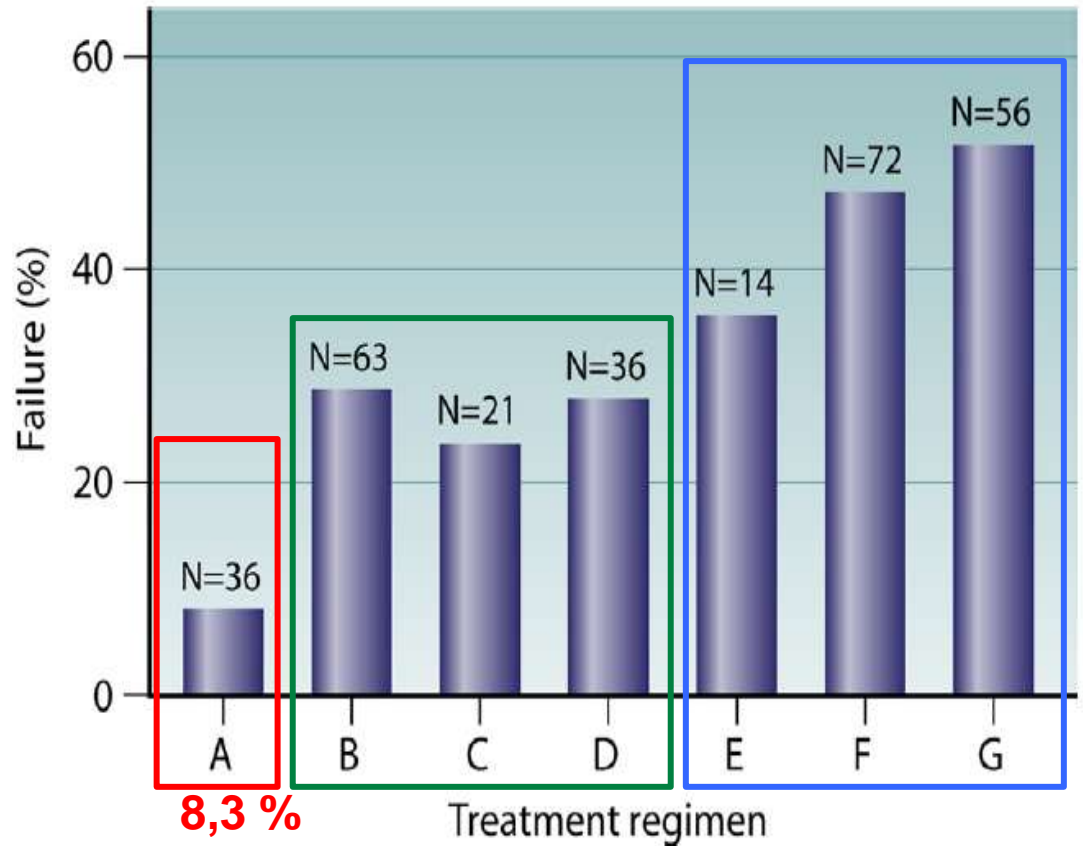
C. Mono Aminoside

D. Mono Carbapénème

E. Mono TIG

F. Mono COL

G. TTT inapproprié



	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU, HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> Pk ≠ molécule et l'inhibiteur

Activité in vitro de l'association ceftolozane-tazobactam (TOL-TAZ) sur *P. aeruginosa*

- Evaluation de l'activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa* chez des patients de réanimation, 20 pays Europe + Israël (2013-2014)
- TOL-TAZ testé avec une concentration de 4 mg/l de TAZ

Activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa*

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	% sensible (critère EUCAST 2015 : ≤ 4 mg/l)
Toutes les souches (n = 502)	1	4	90,2 %
CAZ-R (n = 147)	4	> 32	68 %
PIP-TAZ-R (n = 163)	4	> 32	70,6 %
FEP-R (n = 125)	4	> 32	64,8 %
MER-R (n = 70)	8	> 32	45,7 %
Lévoﬂoxacine-R (n = 175)	2	> 32	73,7 %
Gentamicine-R (n = 104)	2	> 32	64,4 %
MDR (n = 197)	2	> 32	75,1 %
XDR (n = 88)	4	> 32	52,3 %

- TOL-TAZ : taux de sensibilité > PIP-TAZ, CAZ, FEP, MER, LEV, GEN sur *P. aeruginosa*

Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations

	CMI ₅₀	CMI ₉₀	% S
<i>Escherichia coli</i> (3843)	0.25	0.5	99.2
ESBL-producing <i>E. coli</i> (715)	0.5	4	95.7
<i>E. coli</i> (2691)	0.25	0.5	99.3
ESBL-producing <i>E. coli</i> (327)	0.5	4	94.5
<i>E. coli</i> (1306)	NR	0.5	98
<i>E. coli</i> (368)	0.25	1	98.6
ESBL-producing <i>E. coli</i> (76)	0.5	4	93.4
<i>E. coli</i> (341)	0.25	0.5	98.5
CTX-M-15-producing <i>E. coli</i> (219)	<0.25	0.5	100
<i>E. coli</i> (250)	0.25	0.5	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1408)	0.5	>32	82.7
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (493)	2	>32	78.7
Meropenem-nonsusceptible <i>K. pneumoniae</i> (140)	>32	>32	1.4
<i>K. pneumoniae</i> (1298)	0.25	16	89.1
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (244)	32	>32	41.8
Meropenem-nonsusceptible <i>K. pneumoniae</i> (100)	>32	>32	4
<i>K. pneumoniae</i> (1205)	NR	4	89
<i>K. pneumoniae</i> (370)	0.25	>32	84.9
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (132)	4	>32	57.6
<i>K. pneumoniae</i> (126)	0.25	16	88.9

Ceftazidime + avibactam (Zavicefta)

- Activité sur BLSE >>> pipéracilline/tazobactam
- Activité sur AmpC
- Carbapénémases (KPC et Oxa-48...)
- Activité limitée sur *Acinetobacter spp*
- Pas d'activité sur anaérobie, métallo- carbapénémases

Breakpoints EUCAST		
	CMI (mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>Entérobactriaceae</i>	≤ 8	> 8
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 8	> 8

Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations

	CMI ₅₀	CMI ₉₀	% S
KPC-producing Enterobacteriaceae (129)	0.5	2	100
KPC-producing Enterobacteriaceae (120)	0.25	1	97.5
<i>Escherichia coli</i> (6486)	0.06	0.12	100
<i>E. coli</i> (375)	0.06	0.12	100
ESBL-producing <i>E. coli</i> (90)	0.12	0.25	100
Gentamicin-resistant <i>E. coli</i> (166)	0.12	0.25	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4421)	0.12	0.25	99.9
<i>K. pneumoniae</i> (254)	0.12	0.5	100
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (84)	0.25	1	100

- **Ne constituent pas une stratégie d'épargne des carbapénèmes**, en raison de l'absence, à ce jour, de données comparatives *versus* pénèmes en termes de rapport bénéfice / risque ainsi que de l'absence de données sur le microbiote fécal, et du trop petit nombre de patients présentant des sepsis graves inclus dans les études cliniques.
- **Ne doivent pas être prescrits en traitement probabiliste.**
- **Prescription uniquement sur documentation microbiologique** et selon la valeur de la CMI, **en l'absence d'alternative et après avis du référent antibiotique, qui appréciera l'opportunité d'une association.**
- **Une dispensation nominative contrôlée** mise en place par la PUI est indispensable.
- **Zavicefta[®]** présente un intérêt en particulier **chez certains patients infectés par une EBLSE** et pour lesquelles les autres thérapeutiques sont limitées sur le plan microbiologique, ainsi que **chez des patients ayant une infection par une entérobactérie productrice de carbapénémase de type OXA 48**. Dans ces cas une **bithérapie est recommandée** lorsque celle-ci est possible (risque d'émergence de résistance²).
- **Zerbaxa[®]** présente un intérêt en particulier en cas d'infection par ***Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (MDR) voire totorésistant (XDR)**. Selon les études, entre 40 et 80 % des souches MDR ou XDR peuvent être sensible à cet antibiotique. Zerbaxa[®] peut être une alternative de traitement en cas d'infection à EBLSE mais uniquement sur documentation microbiologique car environ 20 % des *E. coli* BLSE et 50 % des *K. pneumoniae* BLSE sont résistants à cet antibiotique^{3,4}.
- L'impact de ces deux médicaments sur les flores commensales n'est pas déterminé à ce jour, mais **des résistances acquises ont été décrites**, imposant une prudence dans le maniement et un **usage raisonné afin de limiter l'émergence de résistances.**

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

Table 1. Baseline Characteristics of Patients in the Primary Analysis Population^a

Characteristic	Pipercillin-Tazobactam (n = 188)	Meropenem (n = 191)
Source of bacteremia		
Urinary tract	103 (54.8)	128 (67.0)
Intra-abdominal infection	34 (18.1)	28 (14.7)
Vascular catheter-related infection	3 (1.6)	3 (1.6)
Surgical site infection	8 (4.3)	4 (2.1)
Pneumonia	9 (4.8)	3 (1.6)
Mucositis/neutropenia	12 (6.4)	7 (3.7)
Musculoskeletal	1 (0.5)	0 (0)
Skin and soft tissue	4 (2.1)	1 (0.5)
Other	2 (1.1)	1 (0.5)
Unknown	12 (6.4)	16 (8.4)

Table 1. Baseline Characteristics of Patients in the Primary Analysis Population^a

Characteristic	Pipercillin-Tazobactam (n = 188)	Meropenem (n = 191)
APACHE II Score, mean (SD) ^c	17.9 (6.1)	21.0 (6.9)
Charlson Comorbidity Index score, median (IQR) ^d	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)
Pitt score, median (IQR) ^e	1.0 (0-2.0)	1.0 (0-2.0)
Immune compromise	51 (27.1)	40 (20.9)
Neutropenia	16 (8.5)	9 (4.7)
Central venous catheter	35 (18.6)	20 (10.5)
Urinary catheter/nephrostomy	51 (27.1)	37 (19.4)
Moderate-severe renal dysfunction ^f	31 (16.5)	30 (15.7)
Diabetes ^f	59 (31.4)	79 (41.4)

	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (-∞ to 14.5)	.90
Per-protocol analysis	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 (-∞ to 12.8)	.76
Subgroup analyses ^b				P Value for Interaction
OECD country income				
Middle income	8/37 (21.6)	1/35 (2.9)	18.8 (-∞ to 35.0)	.31
High income	15/150 (10.0)	6/156 (3.9)	6.2 (-∞ to 12.5)	
Pitt score				
≥4	5/18 (27.8)	0/9	27.8 (-∞ to 51.3)	.99
<4	18/169 (10.7)	7/182 (3.9)	6.8 (-∞ to 12.8)	
Infecting species				
<i>E coli</i>	17/161 (10.6)	7/166 (4.2)	6.3 (-∞ to 12.6)	.99
<i>K pneumoniae</i>	6/26 (23.1)	0/25	23.1 (-∞ to 42.3)	
Infection				
HAI	18/107 (16.8)	4/107 (3.7)	13.1 (-∞ to 21.8)	.26
Non-HAI	5/80 (6.3)	3/84 (3.6)	2.7 (-∞ to 10.7)	
Appropriate empirical antibiotic therapy				
Appropriate	18/126 (14.3)	5/127 (3.9)	10.3 (-∞ to 18.0)	.70
Inappropriate	5/61 (8.2)	2/64 (3.1)	5.1 (-∞ to 15.2)	
UT vs non-UT source				
UT	7/102 (6.9)	4/128 (3.1)	3.7 (-∞ to 10.7)	.44
Non-UT	16/85 (18.8)	3/63 (4.8)	14.1 (-∞ to 24.5)	
Immune compromise ^c				
Present	10/51 (19.6)	1/40 (2.5)	17.1 (-∞ to 30.5)	.27
Absent	13/136 (9.6)	6/151 (4.0)	5.6 (-∞ to 12.2)	

Piperacillin-tazobactam should no longer be considered an alternative to meropenem for treatment of bloodstream infection due to ceftriaxone-resistant

Enterobacteriaceae:

Some points have to be clarified

P. Lesprit, J.P. Bru, R. Gauzit

i) Considering the primary outcome (all causes of death at day 30), it seems that death was related in most of cases (Table 6 supplementary 2) to underlying conditions, such as cancers and co-morbidities as well as other infections. Not any fatal case was reported due to treatment failure of the initial infection. In addition, at day 4, clinicalmicrobiological as well as microbiological cure rates (secondary outcome criteria) were similar in the two groups. This point has not be discussed by authors before providing their conclusions.

Piperacillin-tazobactam should no longer be considered an alternative to meropenem for treatment of bloodstream infection due to ceftriaxone-resistant

Enterobacteriaceae:

Some points have to be clarified

P. Lesprit, J.P. Bru, R. Gauzit

ii) There is obviously a center bias when evaluating the mortality rate: 3 centers (Singapore, Turkey) included 205 patients and observed a higher mortality rate than the other centers. This should be discussed too.

iii) Bloodstream infections were related to initial urinary tract infection (UTI) in 103 (54.8%) patients treated with PTZ, and 128 (67%) patients treated with meropenem, resulting in a 25% difference. Prognosis of UTIs complicated by bloodstream infection is better than bloodstream infections of other origin (this trial confirms it), so this inequitable distribution could have put a disadvantage to the population treated with PTZ (2).

Piperacillin-tazobactam should no longer be considered an alternative to meropenem for treatment of bloodstream infection due to ceftriaxone-resistant

Enterobacteriaceae:

Some points have to be clarified

P. Lesprit, J.P. Bru, R. Gauzit

iiii) Strains MICs were assessed using strip tests (bioMerieux and Liofilchem). However, EUCAST provided a warning about the lack of reliability of this method when used to test PTZ activity (3). Some studies have demonstrated a link between MIC and failure. So this uncertainty of measurement should be removed using the standard method i.e. dilution in liquid media. In addition, only 80.7% of isolates were available for confirmation of sensitivity to TZP.

iiiiii) Although the PTZ dosage was high (4.5 g/6h), the use of a short-duration infusion, did not enable to reach optimized PK/PD parameters (4).

Answers to these questions are necessary, as issues related to the conclusions of this work are extremely important, considering antibiotic stewardship policy.