

Antibiothérapie :
quand et comment utiliser :

nouveautés
anti Gram-négatifs

D. Gruson
Réanimation Médicale

- **Nouvelles molécules :**
 - ceftobiprole (Zevtera®),
 - ceftaroline,
 - NXL-104 (Laboratoire Novexel),
 - oxapenem AM-112,
 - tigecycline (tigacyl®),
 - doripenem (doribax®),
 - ertapenem (invanz®),
 - tomopenem (phase 2)
 - Razupenem
 - Sitafloxacin
 - Vaccination anti PcrV
- **Revisiter les anciennes molécules** (aminosides, vancomycine, colimycine)

- IPM : Tienam® 1984
 - 2 gr = 52 euros
 - 3g = 78 euros
- MP : Meronem® 1996
 - 3 g = 124 euros
- Doripenem : Doribax® 2007
 - 500mg x 3 = 60 euros
- Ertapenem : Invanz® 2001
 - 1 g = 36 euros

Carbapenem group	Group 1 Ertapenem	Group 2 Imipenem Meropenem Doripenem
Gram-negative aerobes		
<i>Acinetobacter</i>	Resistant	Susceptible
<i>Burkholderia cepacia</i>	Resistant	Variable
<i>Enterobacteriaceae</i>	Susceptible	Susceptible
<i>Haemophilus</i>	Susceptible	Susceptible
<i>Moraxella</i>	Susceptible	Susceptible
<i>Neisseria</i>	Susceptible	Susceptible
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resistant	Susceptible
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Resistant	Resistant

Quand utiliser Ertapenem ? (19 mars 2009)

- Infections suivantes : 1g /j
 - Infections intra-abdominales.
 - Pneumonies communautaires.
 - Infections gynécologiques aiguës.
 - Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique
 - *Infections de la peau et des tissus mous (FDA)*
 - *Infections du tractus urinaire compliquées (FDA)*
- Prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale.

Quand utilisons nous Invanz® en Réanimation ?

- Traitement des infections communautaires ou nosocomiales dues à enterobactéries BLSE
- PAVM tardive...
- *Bassetti et al JAC 2007*
- *Boselli et al ICM 2006*
- *Burkhardt et al JAC 2007*

Doute ?

- Dose ? 1 g : insuffisant ? T > CMI
maximum
- 40% intra pulmonaire
- *Boselli et al ICM 2006*
- *Burgess et al JAC 2005*
- *Bassetti et al JAC 2007*
- *Burkhardt et al JAC 2007*

Ertapenem intrapulmonaire

Boselli :	C max H1 :	9,4 mg/L
	C H12 :	2
	C H24 :	0,3

Brink	Cmax :	46
		3

Burkhardt	CH12 :	0,87
-----------	--------	------

doute ?

- Dose ? 1 g : insuffisant ? T > CMI maximum
- 40% intra pulmonaire

- *Boselli et al ICM 2006*
- *Burgess et al JAC 2005*
- *Bassetti et al JAC 2007*
- *Burkhardt et al JAC 2007*

- Résistance acquise sous traitement *Elliott CID 2006*
- Emergence de *P. aeruginosa* IPM-R ?

Doripenem, Doribax®

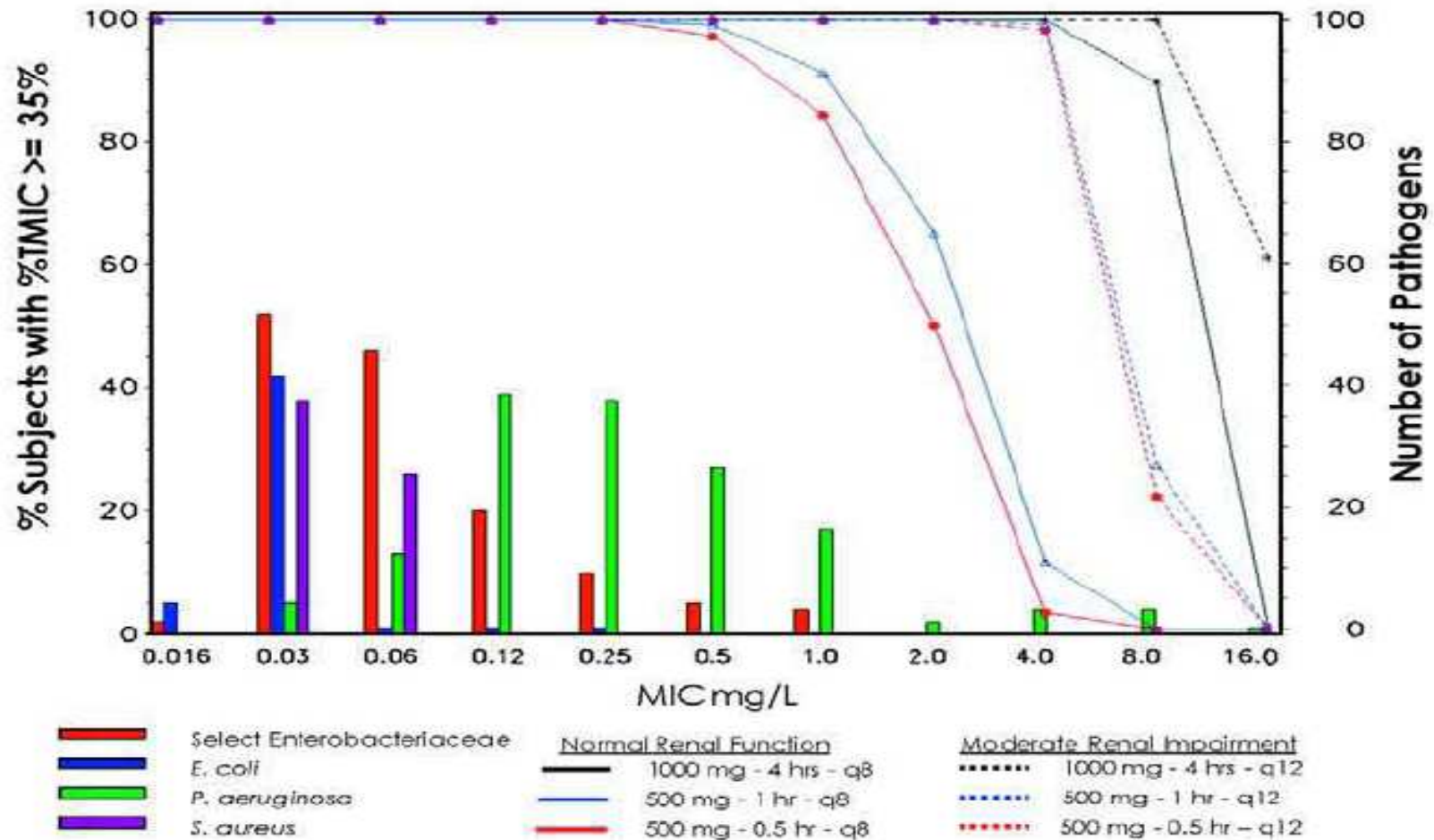
60 euros jour

- Même activité anti Gram neg que meropenem et même 2 fois supérieure et 2 à 4 fois supérieur à imipenem
- CMI S ≤ 1 – R : > 4
 - *Davies et al., 2008; Fritsche et al., 2005; Jones et al., 2004, Jones et al 2005; Chen et al 2005, Mushtaq et al., 2004*
- Grosse affinité pour la PBP 2 et 3 de *P. aeruginosa*
 - *TA Davies et al AAC 2008*
- Moins de sélection de résistance, surtout avec aminoside
 - *Mushtaq S, AAC 2004 ; Kattan CMI 2008 ; Tanimoto K, AAC 2008, Mandell CID 2009, Huynh HK 2006*

Quand utiliser Doripenem ? (19 mars 2009)

- Infections abdominales compliquées
- Infections du tractus urinaire compliquées
- Pneumonies nosocomiales (dont PAVM) (EMEA)

G Pappas et al, Clin Ther 2009



Van Wart et al Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2009

Study	Indication	Study design
Naber et al. [redacted]	cUTI	Phase 3, randomized, double-blind, double dummy, multicenter
Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals (unpublished data)	cUTI	Phase 3, open-label, single-arm, multicenter
Lucasti et al. [redacted]	cIAI	Phase 3, randomized, double-blind, double dummy, multicenter
Malafaia et al.	cIAI	Phase 3, randomized, double-blind, double dummy, multicenter
Rea-Neto et al. [redacted]	NP ^a	Phase 3, randomized, open-label, multicenter
Chastre et al.	VAP ^b	Phase 3, randomized, open-label, multicenter

	No. of patients randomized	Doripenem dosage	Comparator drug (dosage)
cUTI	753	500 mg every 8 h by 1-h IV infusion	Levofloxacin (250 mg every 24 h by 1-h IV infusion)
cUTI	426	500 mg every 8 h by 1-h IV infusion	...
cIAI	476	500 mg every 8 h by 1-h IV infusion	Meropenem (1 g every 8 h by IV bolus)
cIAI	486	500 mg every 8 h by 1-h IV infusion	Meropenem (1 g every 8 h by IV bolus)
NP ^a	448	500 mg every 8 h by 1-h IV infusion	Piperacillin-tazobactam (4.5 g every 6 h by 30-min IV infusion)
VAP ^b	531	500 mg every 8 h by 4-h IV infusion	Imipenem (500 mg every 6 h by 30-min IV infusion or 1 g every 8 h by 1-h IV infusion)

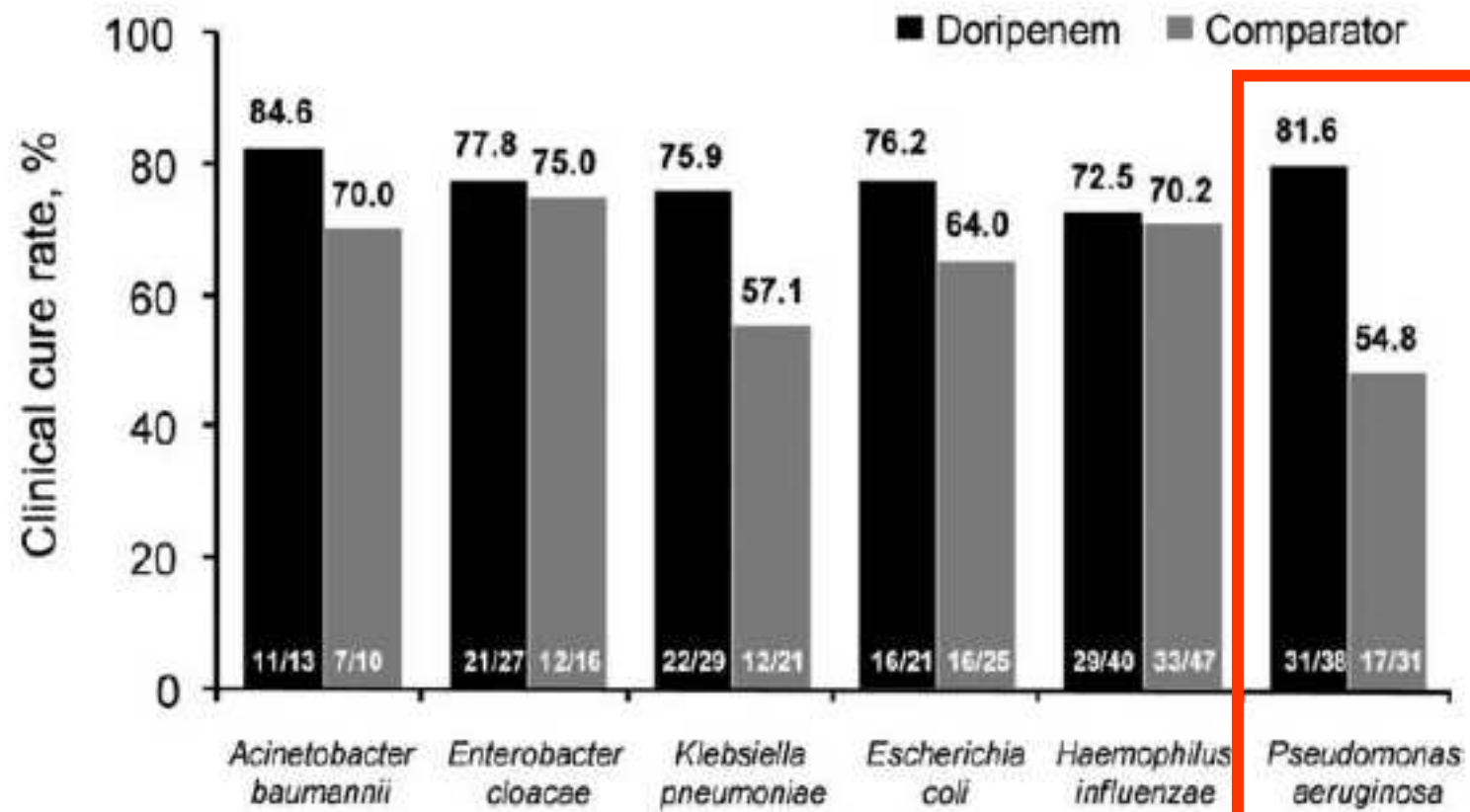
Objectif 1 : guérison clinique, non infériorité

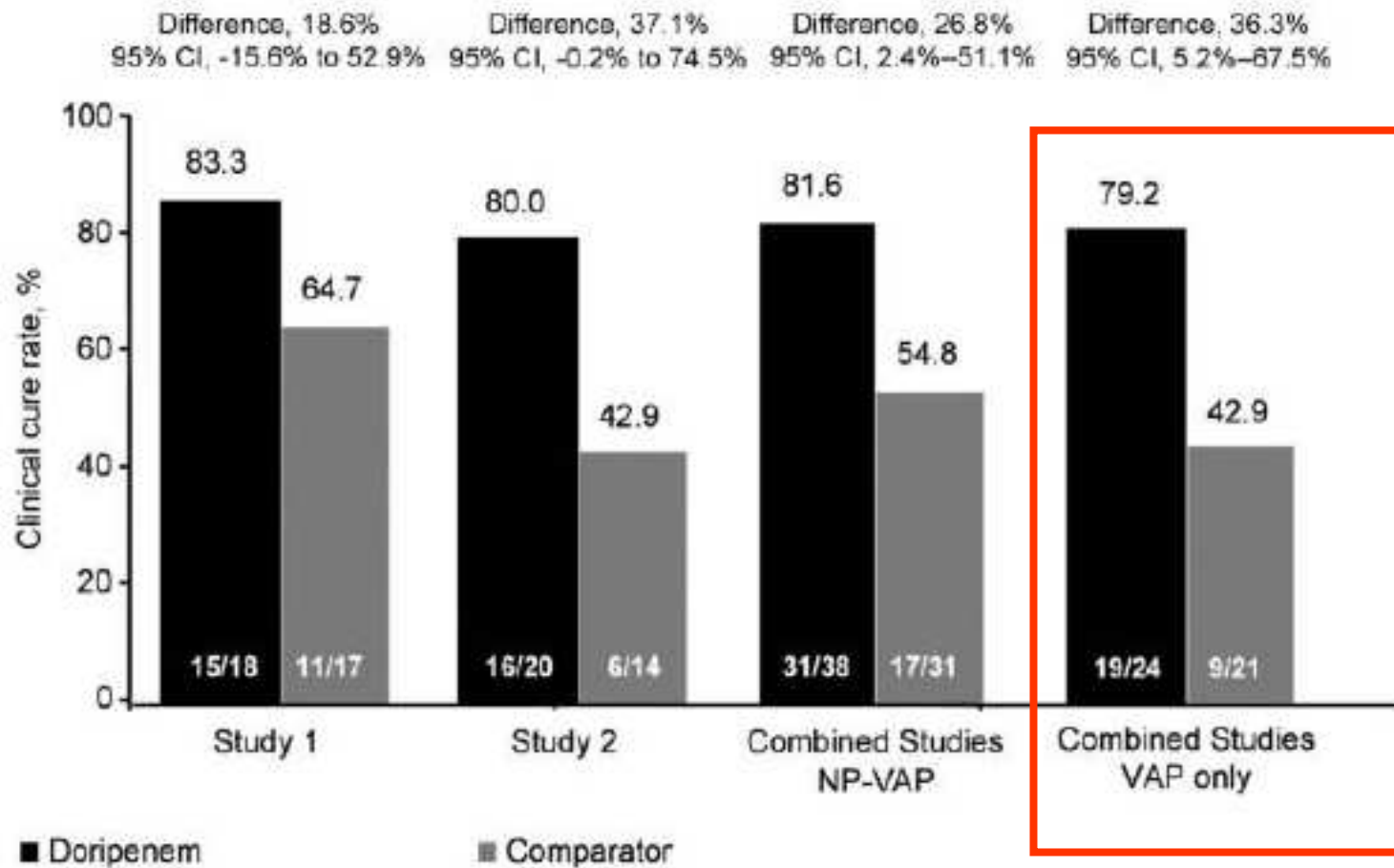
979 patients : PN – PAVM

- Etude 1 : 78% non ventilés et APACHE2 < 15, 10% bactériémies ; Doripenem S : CMI ≤ 4 mg/L
- Etude 2 : PAVM précoces et tardives (61%), APACHE 2 > 15 : 52%, 10% bactériémies
- Microorganismes :
 - Etude 1 : Tout Doripenem-S vs 66% Pyo tazo-S et 80% entérobactéries tazo-S
 - Etude 2 : Tout Doripenem-S vs 76% Pyo IMP-S

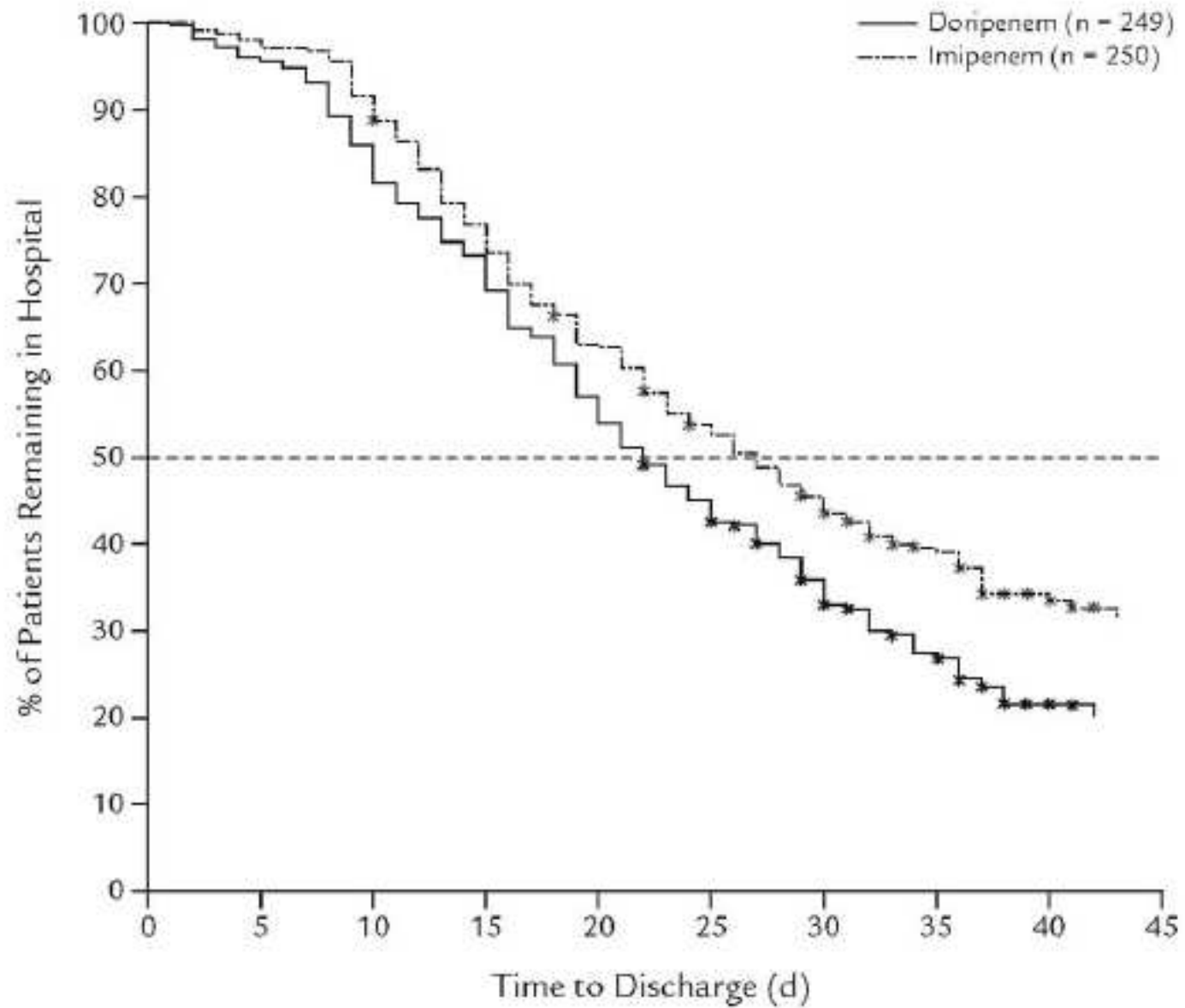
Efficacité clinique

- Etude 1 : 81% vs 80%
- Etude 2 : 68% vs 65%
- Pyo :
 - 80% (16/20) vs 43% (6/14)
 - Les 2 études : 82% vs 55%





Chastre ESCMID 2008

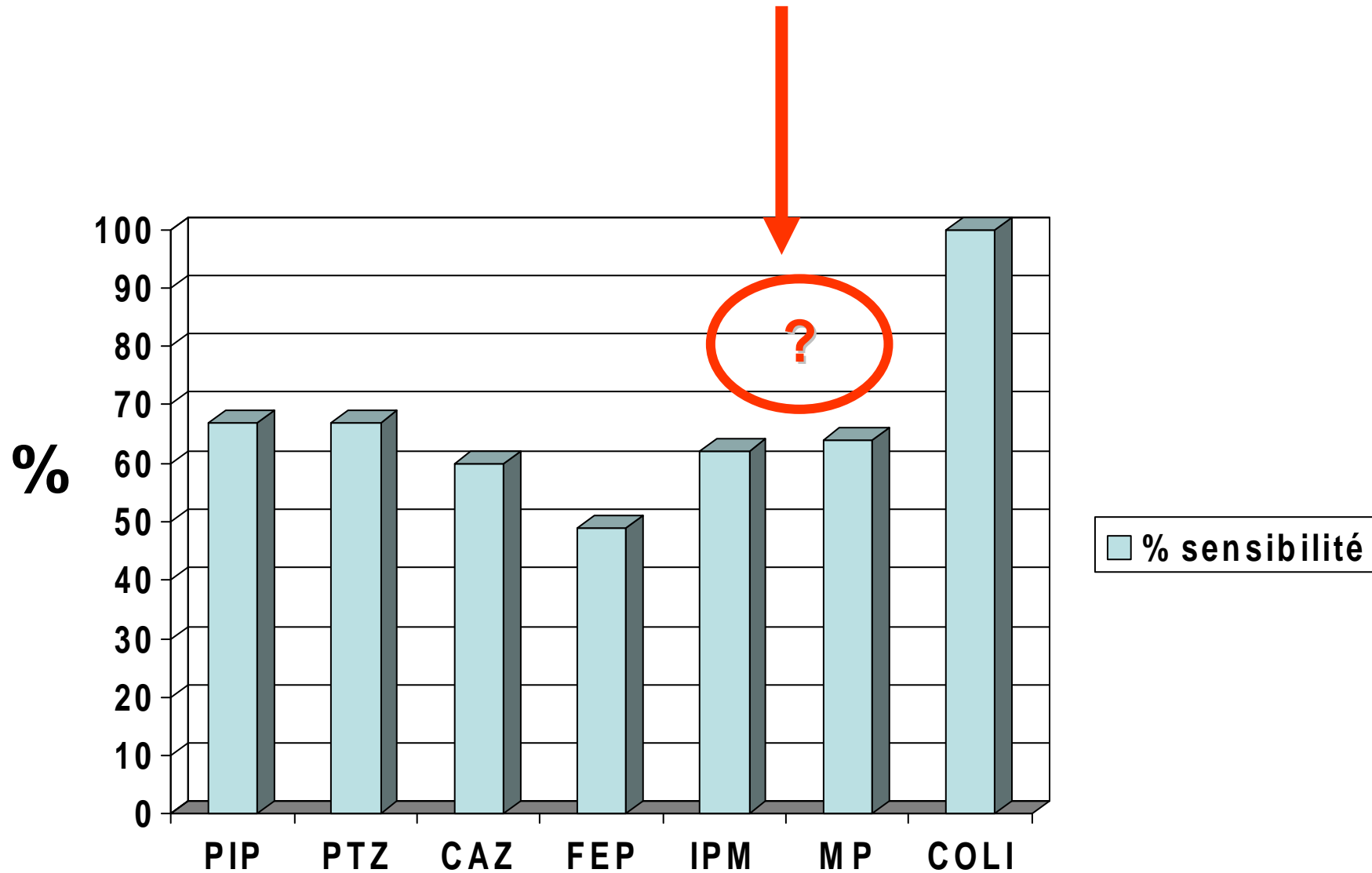


S. Merchant et al, Clin Ther 2008

Comment le réanimateur doit utiliser Doribax ?

Pas de position très claire et bien tranchée

Doribax en réanimation médicale



Doute ?

- Empirique de première intention ?
- En « pré emptif » ?
- En thérapeutique en attente de CMI face à un *P. aeruginosa* IPM-R (probabiliste)
- 500 mg x 3 / j : insuffisant ?
- Sur antibiogramme de routine 2/3 carbapenem anti pyo : Remplacer meronem par doripenem ?

Colimycine (1958)

- polypeptide de la famille des polymyxines
- Colistiméthate sodique
- Détergent membranaire cellulaire

- 1 mg colistin = 12 500 IU (Forest Laboratories, Bexley, UK) or 13 333 IU

- Plutôt C-dépendante ; $C_{max} / C_{MI} = 8-10$

- Néphropathie tubulaire aiguë : durée (14j) et dose totale cumulée, 45% dysfonction

Hartzell et al CID 2009

Quand utiliser la colimycine ?

- Dernière alternative thérapeutique...

Comment utiliser la colimycine ?

- Peu d'études PK/PD fiables
- Comment optimiser le bénéfice/risque ?
- AMM : 1 M UI / 8h ... insuffisant en réanimation
- 2 à 3 M UI x 3 / j IV

- si créat : 120-140 μmol : 75-110 . 1000 / Kg / j en 2-3 fois
; si créat : 140-230 μmol : 60 . 1000 / Kg / j en 1 ou 2 fois
; si créat > 230 μmol : 30-45 . 1000 /Kg / 48 h

Comment utiliser la colistine en aérosol ?

- Aérosoliseur adéquate ; β 2 avant
- 1 à 2 M UI x 3 à 4 fois /jour
- Concentration sérique : 0,12 mg/L
- Concentration crachat : 4 mg/ml ; encore élevée à H12

F Ratjen JAC 2006

Colistine : dernière alternative : efficacité

- *Michalopoulos et al, CMI 2005 :*
 - 43 patients, *Acinetobacter* et *P. aeruginosa* MDR, 30% choc septique, 18±6 j de Coli 3Mx3, guérison 70%
- Garnacho-Montero et al CID 2003:
 - 21 PAVM *Acinetobacter* MDR IPM-R vs 14 PAVM *Acinetobacter* IPM-S ; 57% guérison ; 38% mortalité liée à l'infection dans les 2 groupes

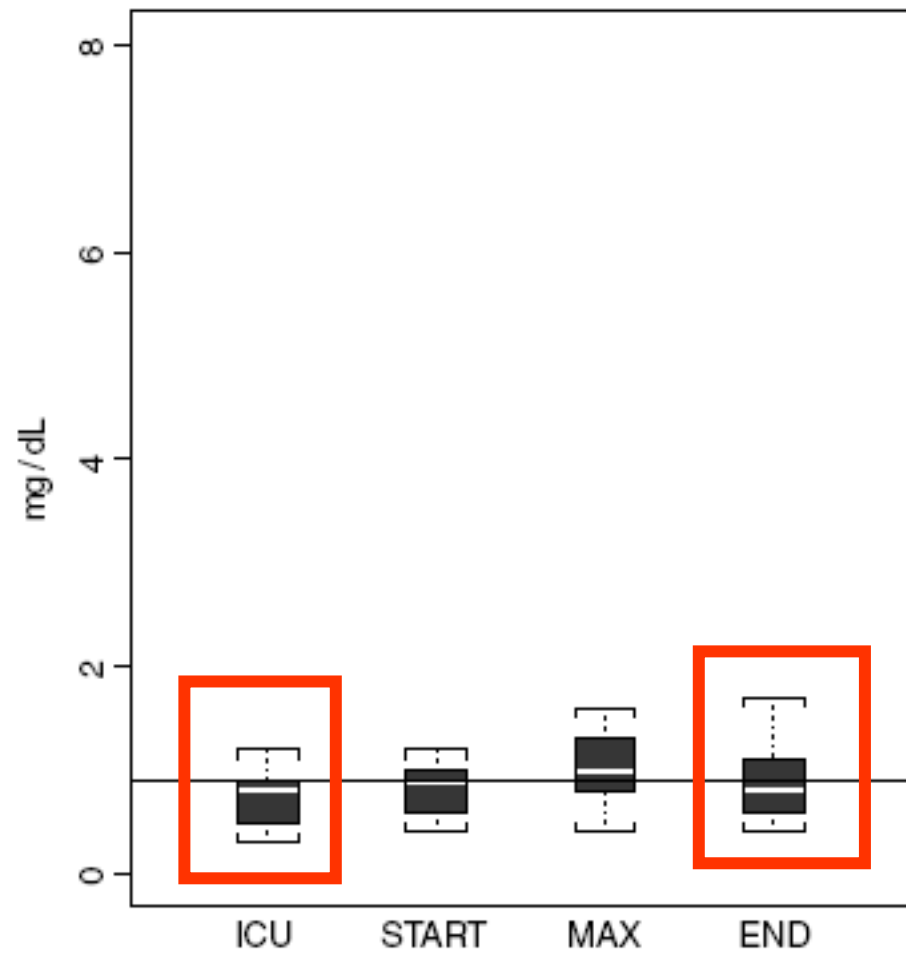
Colistine : dernière alternative : efficacité

- Reina et al ICM 2005 :
 - 55 infections nosocomiales en réa, *P. aeruginosa* toto-R vs 130 patients *P. aeruginosa* –S : 15% de guérison clinique vs 17% (NS)
- Hachem et al AAC 2007 :
 - 31 patients cancer MDR *P. aeruginosa* traités par coli seule vs 64 patients *P. aeruginosa* MDR traités par β -lactamine ou quinolone, guérison clinique 52% vs 34% (NS)

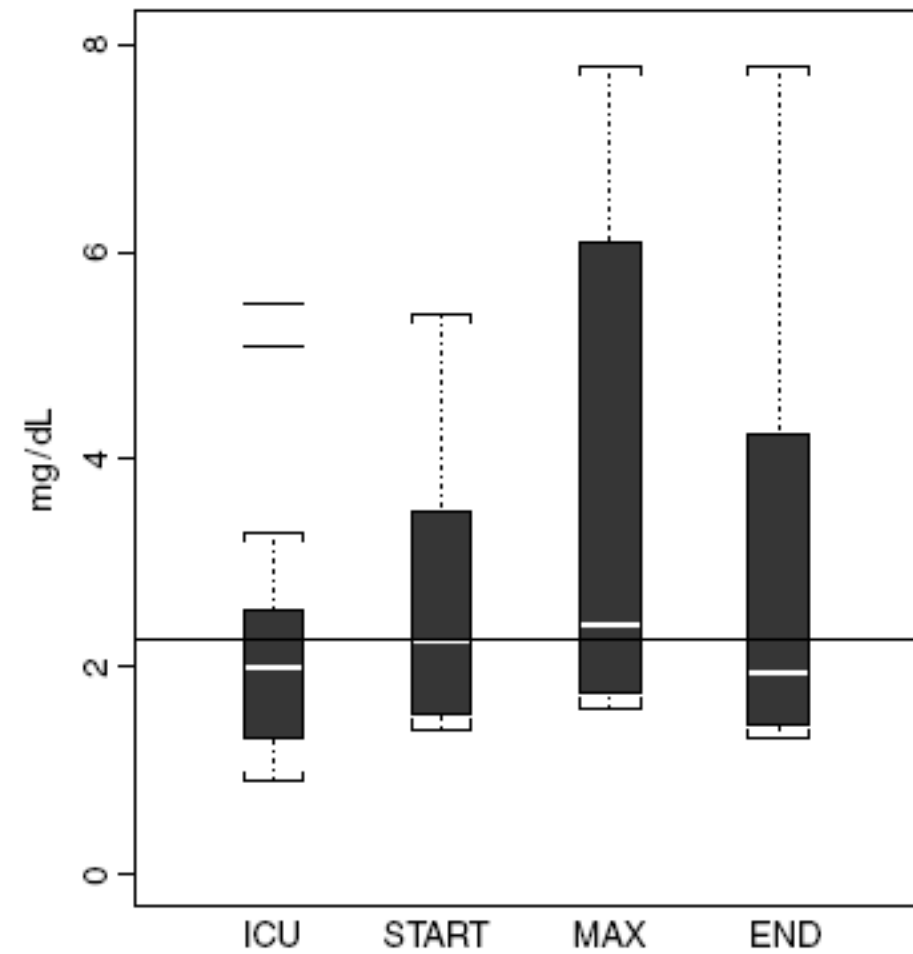
Colistine : dernière alternative : efficacité

- Rios et al ERJ 2007 :
 - 31 patients PAVM à *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter* coli-S uniquement vs 30 patients PAVM *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter* IPM-S traités par MP ou IPM, mortalité 52% vs 43% (NS)
- Kallel et al ICM 2007 :
 - 60 PAVM coli-S vs 60 PAVM IPM-S, Coli 6 M UI vs 2g IPM, guérison clinique 75% vs 72%

(a) Patients with normal baseline creatinine ($n=27$)



(b) Patients with abnormal baseline creatinine ($n=16$)



Colistine en association...

- + rifampicine 10 mg/Kg / 12h
 - + MP
 - + IPM
 - + macrolide (zithromax)
 - + doxycycline
-
- Apparition de résistance sous traitement...

Bassetti et al CID 2008

Pantopoulou et al IJAA 2007

Petrosillo CMI 2008

Colimycine en réanimation

- *P. aeruginosa* O6 *juil 2009* (acquis hors réa)
 - CMI IPM : >8
 - CMI MP : 8

- Dans un 2ième temps :
 - CMI doripenem : 32
 - CMI fosfo : 12 – 16
 - CMI rifampicine : 32
 - CMI coli : 2 - 3
 - CMI tobra - amk ≤ 2

Colimycine en réanimation

- Dosage de Coli
- Cmax J2 : 14 mg/l
- Cmax J4 : 5 mg/l
- Ajout d'aérosol
- Guérison clinique (sans insuffisance rénale)

Quand et comment utiliser ?

Plus de questions que de réponses...

Jamais seul :

Microbiologiste

+

Pharmacologue