

# Les Carbapénèmes: aujourd'hui... et demain

B. Delaere, Y. Glupczynski

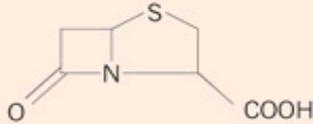
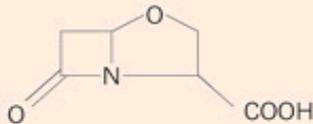
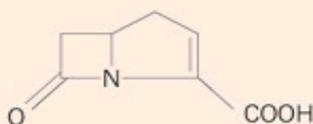
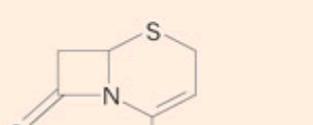
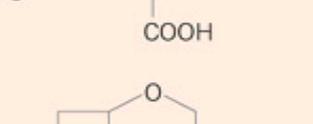
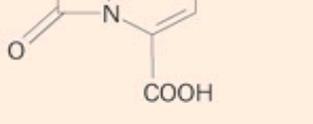
Cliniques universitaires UCL Mont-Godinne

# Plan de l'exposé

- Structure - Historique
- Spectre d'activité
- Mécanismes de résistance
- Données épidémiologiques
- Données pharmacocinétiques
- Données cliniques
- Positionnement thérapeutique



# Structure des $\beta$ -lactames

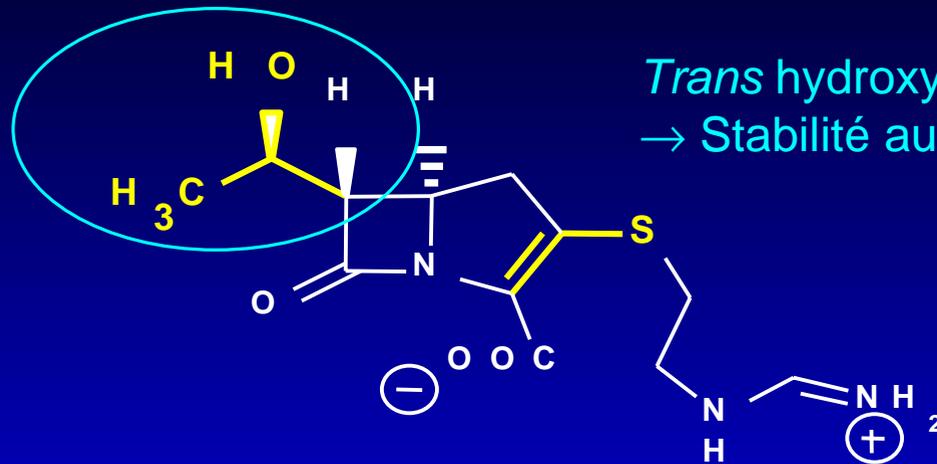
DIVERSITY OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS		
Structure	Group	Examples
	Penam	Penicillins
	Clavam	Beta-lactamase inhibitors (clavulanic acid)
	Carbapenem	(Thienamycin, imipenem)
	Cephem	Cephalosporins
	Oxacephem	(Latamoxef)
	Monobactam	(Aztreonam)

# Historique des carbapénèmes

- Thienamycine (1970) (*Streptomyces cattleya*)  

- Imipenème (N-formimidoyl) (1977)  1988
- Meropenem (1984)  1997
- Ertapenem (1989)  2003/2004 ?

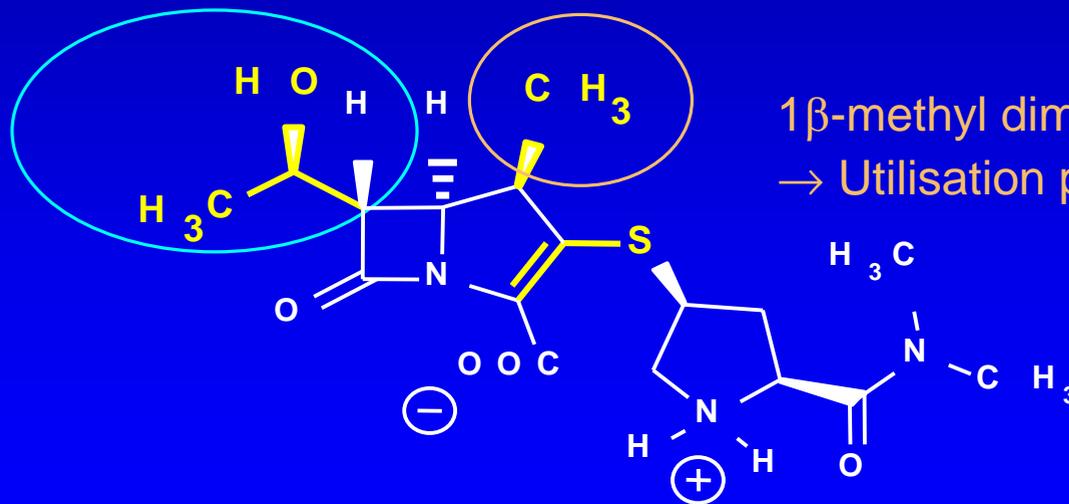
# Structure chimique des carbapénèmes



*Trans* hydroxyethyl unique aux carbapénèmes  
→ Stabilité aux  $\beta$ -lactamases

**Imipenème** (+ cilastatine)

PM: 317.37



1 $\beta$ -methyl diminue l'hydrolyse rénale (DHP-I)  
→ Utilisation possible comme seul agent

**Meropenème**

PM: 437.52

# Propriétés bactériologiques des carbapénèmes

- pénétration très rapide au travers de la membrane externe
- stabilité importante aux  $\beta$ -lactamases plasmidiques et chromosomiques (BLSE, Céphalosporinases AmpC)
- liaison aux PBP essentielles, principalement PBP-2
- activité bactéricide rapide sur BGN et cocci (+) (CMB  $\approx$  2x CMI)

# Tableau de chasse...

## Spectre Ultra-large: Gram +, Gram -, Anaérobies

- staphylocoques
- streptocoques
- pneumocoque (pen S et R)
- entérocoques
- *Bacteroides*
- *Clostridium*
- *Haemophilus*
- *Neisseria*
- *Moraxella*
- *Pseudomonas*
- *Acinetobacter*
- *Enterobacteriaceae*

# Quelques lacunes quand même ...

- MRSA
- *Enterococcus faecium*
- *Stenotrophomonas maltophilia* et  
BGN producteurs de métallo- $\beta$ -lactamases  
(carbapénèmases)  
*(Aeromonas hydrophila, Flavobacterium,...)*

# méropénème vs. imipénème

- Gram (+) : IMI > MERO = (2-4x) (sauf MRSA et Enterococcus)
- Anaérobies: MERO légèrement > IMI = +++
- *P.aeruginosa*: MERO > IMI (2-4x)
- Entérobactéries, *H.influenzae* : MERO > IMI (4-32 x)

# Données épidémiologiques

## Evolution des résistances aux carbapénèmes

- **Etude MYSTIC (Astra-Zeneca):** (1997-2000, continue)
  - Europe (10 pays, 18 USI), US, reste du monde
  - Analyse 100 souches de Gram + et Gram -/centre/an
  - Résultats groupés (ou par « région »)
  - Uniquement dans les centres prescripteurs de méropenem
  
- **Etude NPRS (MSD):** Worldwide (analyse individuelle par pays)
  - Belgique: 6 études (1991-2001) (16-25 centres)
  - Analyse 100 souches Gram – (>48 h hosp.), patient en USI

# Données épidémiologiques

## Evolution des résistances aux carbapénèmes

- Variation géographique importante des incidences de germes résistants:
  - Entérobactéries ESBL + et AmpC +
  - *Ps. aeruginosa* MR
- Fluctuations annuelles des taux sans accroissement de la résistance aux carbapénèmes en Europe (1997-2000) et en Belgique (1995-2001)
- Carbapénèmes= agents les plus actifs sur les Entérobactéries (AmpC, ESBL)  
(Imip  $\approx$  Mer; <5% de résistance)  
NB: Sur *P. aeruginosa*: Pip/tazo  $\approx$  Cefta > Merop > Imip
- Pas de relations établies entre taux de résistance et consommations globales, ni entre émergence de résistance et exposition des patients aux ABs

# Rôle de l'antibiothérapie préalable dans la sélection de résistance chez *P. aeruginosa*

Antibiothérapie préalable	nombre (%) de patients		P
	imipénème R (n= 40)	imipénème S (n= 387)	
Imipénème	6 (15%)	4 (1%)	<0.0001
C3G	3 (7.5%)	42 (10.8%)	0.6
β-lactamine	13 (32.5%)	150 (38.8%)	0.5
Aminoside	3 (7.5%)	18 (4.6%)	0.4
Ciprofloxacine	0	8 (2%)	1.0

Troillet et al., CID 1997

# Emergence de *P. aeruginosa* résistant aux antibiotiques en fonction des traitements administrés

271 pts; (Follow-up 3810 j): Résistance 10,2% (7.4/1000 Jours.pts)

Rx Antibiotique administré	Evenements (N°/total Rx)	OR-Rés	OR-Rés même AB	P
Ceftazidime	10/125	0.7	0.8	.7
Ciprofloxacine	12/98	0.8	9.2	.04
Imipenem	11/37	2.8	44.1	.001
Piperacilline	9/91	1.7	5.2	.01

Carmeli et al., AAC 1999

# Principaux mécanismes de résistance acquises aux carbapénèmes

- **Systemes d'efflux actifs** (Surexpression MexAB-OprM)
  - *P. aeruginosa* (prévalence: 40-50% des souches MR)
- **Diminution de perméabilité** (perte porine OprD)
  - *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp* (+  $\uparrow$   $\beta$ -lactamase)
- **Carbapenemases** (Enzymes plasmidiques, intégrons)
  - *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, ....
- **Modification des cibles de paroi** (altération PBP-3,-4)
  - *P. aeruginosa* (très rares)

# Diminution de la perméabilité

- **Déficiences en porines OprD (D2)**

- *P. aeruginosa*, (*Enterobacter spp.*)
- Résistance isolée aux carbapénèmes (si production ↑ de  $\beta$ -lactamase AmpC)
- R à IMI > MERO
- Sélection in vitro et in vivo de mutants OprD – par l'exposition aux carbapénèmes (IMI > MERO)

# Pompes à efflux actif (1)

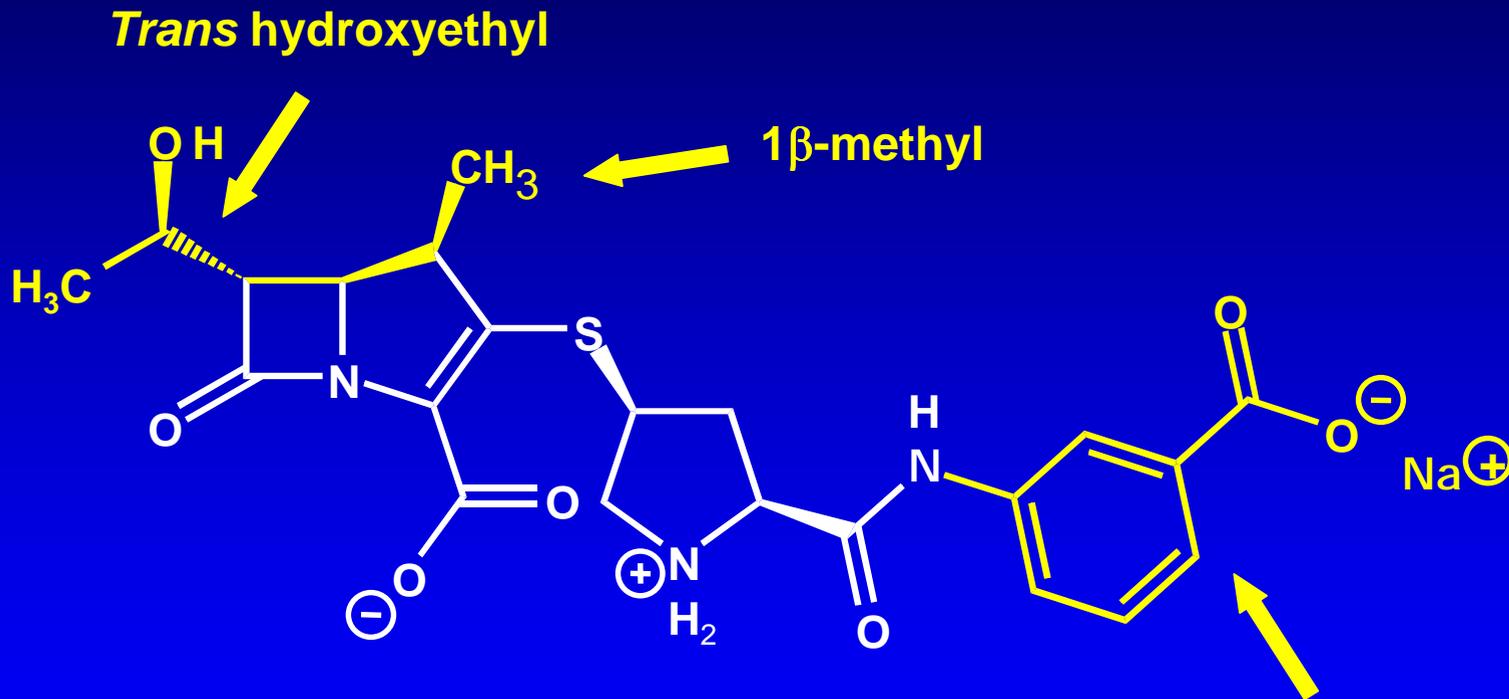
- 4 systèmes d'efflux décrits chez *P. aeruginosa*
- Composés chacun de 3 protéines (même structure et organisation génétique)
- Constitutifs (expression à bas niveau)
- Mutation dans le système de régulation → expulsion accrue des antibiotiques
- Large profil de substrat (R croisée entre différentes classes d'AB: Beta-lactames, Fluoroquinolones, ....)

# Pompes à efflux actif (2)

- Pompe à efflux MexAB-OprM reconnaît MEROP mais pas IMIP  
(Mutants MexAB-OprM ++: → R à MEROP > IMI)
- Souches de *P. aeruginosa* après Rx: S → R  
Mécanisme Efflux MexAB-OprM présent dans 50% des souches
- Sélections de mutants R de *P. aeruginosa* « in vitro »:
  - R-IMI → Sélection de mutants OprD - ( $10^{-7}$ )
  - R-MERO → Sélection de mutants OprD - ( $10^{-7}$ ) +  
MexAB-OprM+ ( $10^{-7}$ )  
2 mutations requises (fréquence= $10^{-14}$ )

Et demain... l'Ertapenem

# Ertapenem: Relation structure-activité



Groupement benzoate: modifie charge → taux élevé de liaison aux protéines,  $t_{1/2}$  augmenté ( $\approx 4h$ ), → permet dosage "once-a-day"

# Ertapenem

- Large spectre d'activité antibactérien:
  - Résiste à l'hydrolyse par les BLSE et les  $\beta$ -lactamases de type AmpC (Céphalosporinases)
  - Gram -: ERTA  $\approx$  MERO  $>$  Imipenem (Entérobactéries)  
( $\text{CMI}_{90} \leq 1 \mu\text{g/ml}$ )
  - Gram +: IMI (x2-4)  $>$  ERTA  $\approx$  MERO
  - Anaérobie: MERO  $\geq$  IMI  $\geq$  ERTA
- Activité limitée sur: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., PRSP
- Absence d'activité sur: *S. maltophilia*, MRSA, *Enterococcus* spp.

# Pharmacocinétique des Carbapénèmes

Propriétés	Imipenem	Méropenem	Ertapenem
Demi-vie (h)	1	1	3.8-4.4
Nbre adm./j	3-4	3-4	1
Pic sérique (µg/ml)			
0.5 g IV	40	25-35	70-85
1.0 g IV	70	55	145-175
% liaison protéique	15-25	<20	85-94
Voie d'élimination	Rénale (20% actif)	Rénale (65-75% actif)	Rénale (40-45% actif)
Conc. LCR (% conc. sérique)	10-40	6-42	?

# **Imipenem/Meropenem**

## **Données cliniques**

- **Indications reconnues**
  - Infections intra-abdominales compliquées
  - Pneumonies nosocomiales
  - Neutropénie fébrile
  - Sepsis nosocomial
  - Infections sévères peau/tissus mous
  - Infections urinaires compliquées
  - Infections gynécologiques compliquées
  - Infections polymicrobiennes nosocomiales
  
  - Méningites (meropenem)

# Imipenem/Meropenem

## Données cliniques: Littérature

### Neutropenie fébrile

- Nombreuses RCTs, peu d'études en double aveugle
- Meropenem 1g/8h, Imipenem 500 mg/6h (jusque 1g/6h)
- En monothérapie: « At least as effective » as ceftazidime, céfepime, pipéracilline/tazobactam
- 1 RCT comparant merop /imip (1996, Shah): 66 épisodes fébriles (!), « equally effective ». Taux similaires d'effets secondaires.

# **Imipenem/Meropenem**

## **Données cliniques: Littérature**

### **Infections intra-abdominales**

#### **– 1 méta-analyse (2000 Lowe)**

- Meropenem 1,5g-3g/d vs imip, cefotax+metro ou clinda+tobra**
- 12 études incluses: 3 infections modérées, 7 modérées à sévères, 2 sévères: equally effective**
- Merop/imip: 3 modérées-sévères, 2 sévères: similaire.**
- Coût: bolus et infusion lente de merop: < 30-45% du coût lié au bolus.**
- Tolérabilité (45 études comparatives, 1 non comparative, n=9514) : taux similaires ES entre merop et comparateurs.**

# Imipenem/Meropenem

## Données cliniques: Littérature

### Infections intra-abdominales: *Pancréatites*

- **Prophylaxie antibiotique:** diminuer les infections de nécroses et la mortalité. Molécules avec une pénétration correcte: carbapenems, fluoroquinolones, céphalo 3-4
- **Plusieurs revues de la littérature (1999 Kramer, 1998 Golub):**
  - mélange de RCTs avec des études rétrospectives et de cohortes !
  - aucune étude double aveugle
  - antibiotiques divers y compris des molécules ne diffusant pas/peu dans les masses nécrotiques (+  $\Delta$  posologies !)
  - utilisation concomitante de décontamination digestive
  - pancréatites à divers stades de sévérité
  - ...

# Imipenem/Meropenem

## Données cliniques: Littérature

### Infections intra-abdominales: *Pancréatite*

**Pancreas 2001, Sharma:**

- **Seulement RCTs: 3 restreintes à la PANH, pas de double aveugle.**
- **84 pts AB vs 76 contrôles (imip/cefur/oflo+méto)**
- **Aucune ne montre une diminution significative du taux d'infection de la nécrose pancréatique.**
- **Une seule (imip n= 22) montre une diminution du nombre de « sepsis »**
- **Une seule (cefur, n=8) montre une diminution de la mortalité**
- **Données groupées:**
  - **Pas de diminution d'infection de nécrose pancréatique**
  - **↘ du sepsis et de la mortalité mais erreur type 2 !**

# Imipenem/Meropenem

## Données cliniques: Littérature

### Infections pulmonaires

- **Torres 2000:** VAP microbiologiquement documentées
  - Cipro 800/1200mg/d = imip 2-4g/d (n=75 !).
  - Succès clinique et bacterio identiques.
  - **Pyo résistant posttraitement > dans imip (NS).**
- **Fink 1994 (blind):** 78% noso., 79% ventilated
  - Cipro 1200 mg/24h vs imip 1g/8h. ITT 405pts, évaluables 205
  - Clinical cure cipro>imip, bactério =
  - Même taux d 'échec si Pyo.
- **Jaccard 1998:** Pneumonie nosocomiale
  - imip 500/8h vs pipe-tazo 4g/6h (n=154).
  - Résultats globaux similaires.
  - **! infections documentées à Pyo: significativement plus d 'échecs thérapeutiques avec Imip (résistance)**
- **Norrby 1993 (Sepsis).** 254 pneumonies nosocomiales
  - Résultats similaires imip vs cefta, excepté si Pyo (36)(S)

# Imipenem/Meropenem

## Données cliniques: Littérature

### Infections pulmonaires

- **Merop vs cefta+/-tobra: Pneumonies nosocomiales**
  - **Sieger 1997, 121 pts évaluables merop>cefta + tobra**
  - **Finch 1998, 393 pts évaluables merop=cefta**
  - **Lerma 2001(VAP), 100 pts évaluables merop > cefta+amika**
- **1 étude merop1,5g vs imip2g : CAP3 (!) (n=144): similaire.**

# Imipenem/Meropenem

## Données cliniques: Littérature

### Sepsis

- Sepsis nosocomiaux d'étiologies diverses, quelques infections sévères avec bactériémies non nosocomiales
- Plusieurs études Merop vs Imip (le plus souvent 1g/8h):
  - Même efficacité, même tolérance
- Carbapenems vs cefta+/- amino: similaire.

### Peau et tissus mous

- Peu de patients, inclus dans les cas de « sepsis »
- 1 RCT merop vs imip 500 mg/8h.
  - Taux similaires de guérison clinique et bactériologique (> 90%)

# **Imipenem/Meropenem**

## **Données cliniques: Littérature**

### **Méningites**

- **Meropenem**
- **Posologie 2g/8h adultes (40 mg/kg/8h)**
- **3 RCTs with meropenem vs cefotax (adultes/enfants)**
  - **Equally effective. (Pas de pathogènes résistants).**
  - **Cas rapportés d 'échec en cas de Pneumocoques résistant à la pénicilline/cephalo3.**
- **ISP rapport 2001:**
  - **Pas de méningocoques ou de pneumocoques résistants aux céphalosporines de 3è génération**
- **Pas de RCT dans les méningites « nosocomiales » (post-trauma ou post neurochirurgie)**

# Imipenem/Meropenem: Posologies

- **Imipenem**

- Littérature: 500mg /6-8h jusque 1g/8h
- Posologie usuelle 1,5g-2g/j infections peu sévères  
1g/8h infections sévères

- **Meropenem**

- Littérature: 500mg /6-8h jusque 1g/8h
- Posologie usuelle 1g/8h
- Possibilité de majorer les doses à 2g/8h (SCN, Pyo R)
- Possibilité d'administration en bolus

# Imipenem/Meropenem: Effets secondaires

- Réactions allergiques //  $\beta$ -lactams
- intolérance digestive (nausées 2-3%, vomissements 1%)
- Diarrhées (2-5%)
- Complications au site d'infusion (3%) (phlébite 1%)
- Céphalées 2,2%
- SNC: imip 0,5-1% > merop 0.1% = autres  $\beta$ -lactams  
Surtout en cas d'atteinte préalable du SCN et de posologies élevées  
(Insuffisance rénale)

# Imipenem/Meropenem: Positionnement

- **Préliminaires:**

- **Spectre large, surtout vis à vis des Gram négatifs sécréteurs de  $\beta$ -lactamases où aucune autre molécule ne montre une activité similaire**
  - **⇒ facteurs de risque (BLSE, AmpC):**
    - **AB multiples préalables, usage de céphalo 2-3, de quinolones,**
    - **long séjour hospitalier (USI),**
    - **manipulations multiples**
    - **Contexte épidémique**

# Imipenem/Meropenem: Positionnement

## Préliminaires:

- Peu de données en terme d' impact écologique à plus long terme (follow-up)
  - Emergence de résistance
    - Superinfections avec des pathogènes naturellement résistants (*S. maltophilia*, *Pyo...*)
- Posologies moins bien définies de l' imipenem
- Coût journalier:
  - Merop 1g/8h : 84,84 Euros
  - Imip 500mg/6h 62,84 E, 1g/8h 94,26 Euros

⇒ utilisation ciblée

# Imipenem/Meropenem: Positionnement

- **Infections nosocomiales sévères** (sepsis, pneumonie, infections intra-abdominales, neutropénie fébrile)
  - **et**
    - **Patients ayant déjà reçu un ou plusieurs traitement(s) antibiotique(s) à plus large spectre (céphalo 3 et 4 génération, pipe-tazobactam)**
      - **OU**
      - **Patients colonisés connus à Gram négatifs sécréteurs de  $\beta$ -lactamases**
        - **OU**
        - **Contexte épidémique (*E. aerogenes* BLSE + )**
- **Pas un premier choix en cas d'infections prouvées/suspectées à *P. aeruginosa*, même en association avec un aminoside**

# ERTAPENEM

- **Enregistrement en Europe: (IV-IM)**
  - Infections intra-abdominales compliquées
  - Infections gynécologiques aiguës
  - Pneumonies communautaires CAP3
- **Indications approuvées par la FDA**
  - Infections intra-abdominales compliquées
  - Infections compliquées peau/tissus mous
  - CAP
  - Infections compliquées des voie urinaires (+PN)
  - Infections pelviennes aiguës

# ERTAPENEM: ETUDES CLINIQUES

- Etude de phase IIa: 1g = 1,5g = 2g
- **Peau et tissus mous** Vs pipe-tazo 4g/8h, blind, adultes
  - Infections extrémités chez diabétique, abcès cut/sous-cut, cellulites
  - 540 pts/359 évaluable, 50% chirurgie
  - *S. aureus* et infections polymicrobiennes
  - Mêmes résultats cliniques et bactériologiques (>80%), même tolérance
- **Infections urinaires compliquées**
  - Vs ceftriax 1g/d, blind, adultes, pathogènes sensibles
  - Relais oral > 3j (ciprofloxacine 90%)
  - 592 pts rando, 330 microbiologiquement évaluable
  - *E. Coli* 70%, *K. Pneumoniae*, ...
  - Réponse clinique et bactériologique similaire (>90%)
  - Même taux de récurrences, même tolérance

# ERTAPENEM:ETUDES CLINIQUES

## ● CAP

- Ertapenem 1g/d vs ceftriax 1g/d (min.3d, relais amoxy-clav)
- Blind, 502 pts rando / 383 évaluable
- *S. pneumo* (4 Peni R), *H. influenzae*, *Moraxella*, *S. aureus*
- Réponse clinique et bactériologique > 90%
- Même tolérance (1 cas d'épilepsie dans le groupe Erta)
- Exclusion: immunodéprimé, ventilation, anomalie pulmonaire

## ● Infections intra-abdominales

- E 1g-1,5/0d vs ceftriax 2g/d + métró 500mg/8h (n=132)
  - Erta 1 = 1,5g = comparateur
- E vs pipe-tazo

# ERTAPENEM: Positionnement

- **Posologie en « once a day »**
  - Facilité d'administration IV/IM (coût temps/matériel)
  - Possibilité de traitement ambulatoire (?)
  - Validation de la posologie unique de 1 g ?
    - dans les infections sévères
    - à germes moins sensibles
    - haut inoculum ou site difficile
- **Coût: ???**

# ERTAPENEM: Positionnement

- **Quid de la résistance ?**
  - 3<sup>e</sup> carbapenème sur le marché ⇒ prescription globale
  - Problématique du *P. aeruginosa*
    - Peu actif mais pas inactif !
    - Risque à suivre de près ./ Émergence de souches résistantes
      - mécanismes R croisés avec autres carbapenèmes et autres familles AB (...Pyo !)
- ⇒ **utilisation ciblée**
- **Effets secondaires**
  - A priori similaire aux autres carbapenèmes
  - SNC ?
  - A suivre ....

# ERTAPENEM: Positionnement

- **Infections communautaires**
  - Pour la grande majorité: non
    - **Pneumonies:** Pas de problème de Pneumo R
    - **Infections abdominales / gynéco / tissus mous compliquées ou non:**
      - Gravité  $\neq$  pathogènes résistants
      - Alternatives efficaces à spectre plus étroit
- **Infections nosocomiales (précoces !)**
  - Pas si risque d'infection à *P. aeruginosa*  
(infection nosocomiale tardive, séjour prolongé aux USI, immunodéprimé, antibiothérapies multiples)

# ERTAPENEM: Positionnement

- Poursuite d'un traitement efficace (autres carbapenems, céfepime) tout en permettant une administration journalière (im/iv)
  - Problème de perfusion
  - Traitement prolongé en ambulatoire

↘ Prudence