



Dr. Maya Hites
Clinique des maladies
infectieuses

Hôpital Erasme



4 décembre, 2018

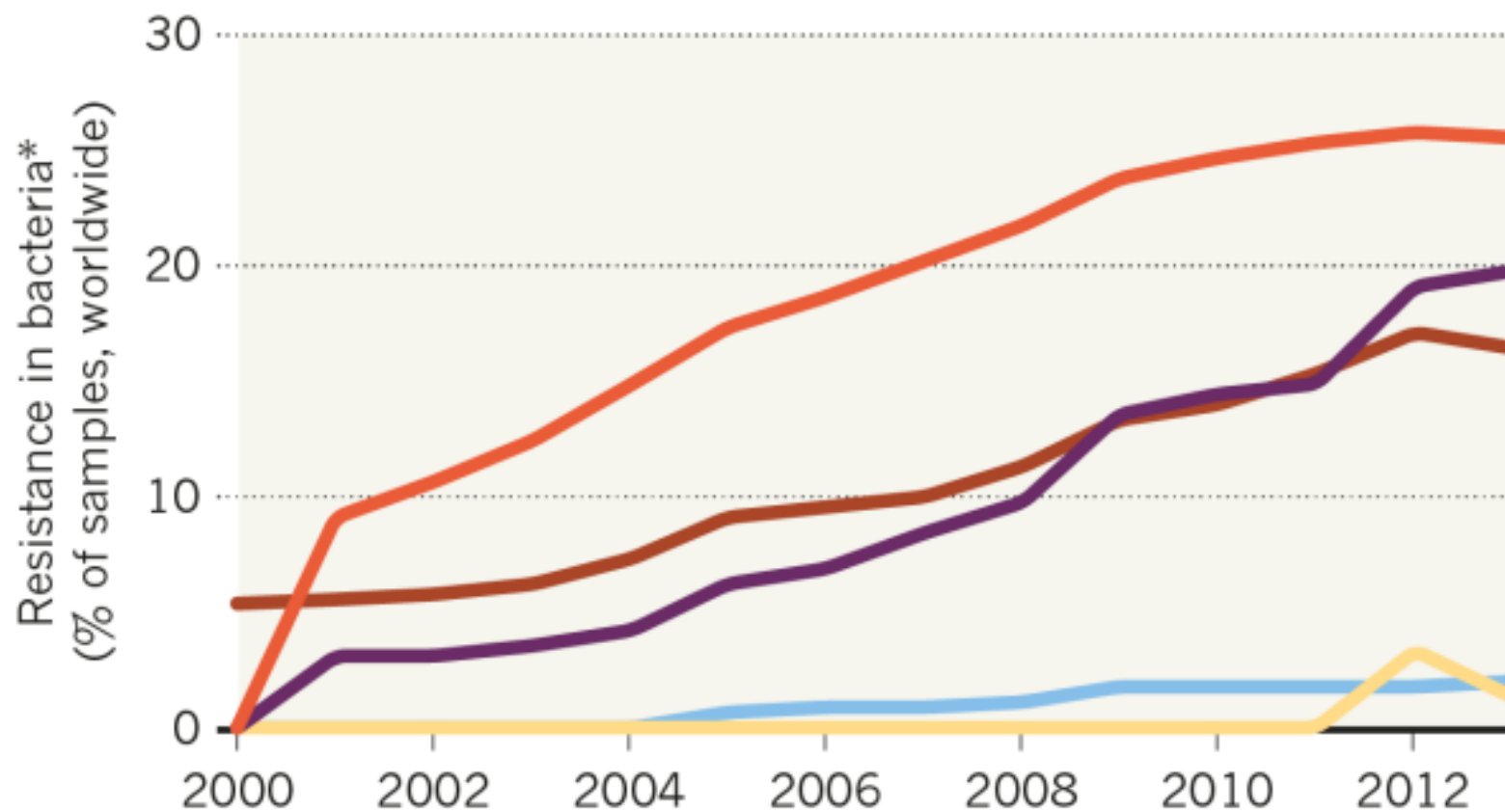
Défi du traitement des infections à pathogènes multi-résistants

- Introduction
- Les traitements des infections à bactéries multi-résistantes:
 - Optimisation de l'administration des antibiotiques déjà disponibles sur le marché belge:
 - Principes de PK/PD
 - Exemple de Méropénem
 - Exemple des aminoglycosides
 - Nouveaux antibiotiques (programme d'usage compassionnel)
 - Nouvelles approches thérapeutiques
 - Exemple des bactériophages
- Conclusions

THE SPREAD OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

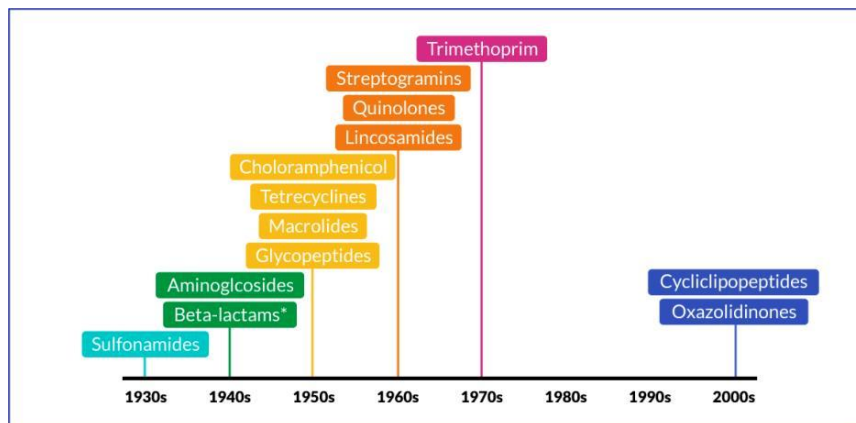
An increasing proportion of bacteria display resistance to common antibiotics.

- Fluoroquinolones
- Cephalosporins (3rd gen)
- Aminoglycosides
- Carbapenems
- Polymyxins



*Enterobacteriae, including *Escherichia coli*, *Klebsellia pneumonia*, *Enterobacter* and *Salmonella*

Peu d'antibiotiques dans le pipeline.....



Phase III ou approuvé

Table 1. Newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.

FDA-approved agents	Drug class	Mechanisms of resistance
Ceftazidime-avibactam	3 rd generation cephalosporin- β-lactamase inhibitor	Class B β-lactamases (e.g., NDM-1, IMP-1) ^{102,103} Some class D β-lactamase (e.g., OXA-23) ¹⁰²
Fosfomycin	Phosponic acid derivative	Glutathione-S-transferases (e.g., FosA) or bacillithiol-S-transferases (e.g., FosB) inactivate drug ¹⁰⁴ Modification of fosfomycin target MurA ¹⁰⁴ Decreased fosfomycin uptake ¹⁰⁴
Tigecycline	Glycylcycline	Multidrug efflux pumps (e.g., AcrAB, AcrEF) ^{105,106}
Minocycline	Tetracycline	Efflux pumps (e.g., TetA, TetB) ¹⁰⁷ Ribosomal protection genes (e.g., TetM, TetO) ¹⁰⁷ Enzymatic alteration (e.g., TetX) ¹⁰⁷
Antibiotic pipeline agents	Drug class	Mechanisms of resistance
Meropenem-vaborbactam	Carbapenem-β-lactamase inhibitor	Class B β-lactamases (e.g., NDM-1, IMP-1) ¹⁰⁸ Class D β-lactamases (e.g., OXA-48) ¹⁰⁸ Low OmpK35 and OmpK36 expression ⁸¹
Imipenem-relebactam	Carbapenem-β-lactamase inhibitor	Class B β-lactamases (e.g., NDM-1, IMP-1) ⁸⁶ Class D β-lactamases (e.g., OXA-48) ⁸⁶ Low OmpK36 expression ⁸⁵
Plazomicin	Aminoglycoside	Methylation of 16S rRNA (e.g., ArmA, RmtC) ⁹³ Aminoglycoside modifying enzyme (e.g., Aac(2′)-I in <i>Providencia stuartii</i>) ⁹²
Eravacycline	Fluorocycline	Hypothesized to involve upregulation of efflux pumps ⁹⁸

L'efficacité et l'innocuité de ces traitements contre des infections à bactéries multi-résistantes doivent encore être démontrées

avec des conséquences graves.....

06/06/2016 15:34 Frottis plaies (plaie profonde)

Examen direct

Polynucléaires (2+)

Hématies Rares

Flore Présence de

Bacilles gram négatif (2+)

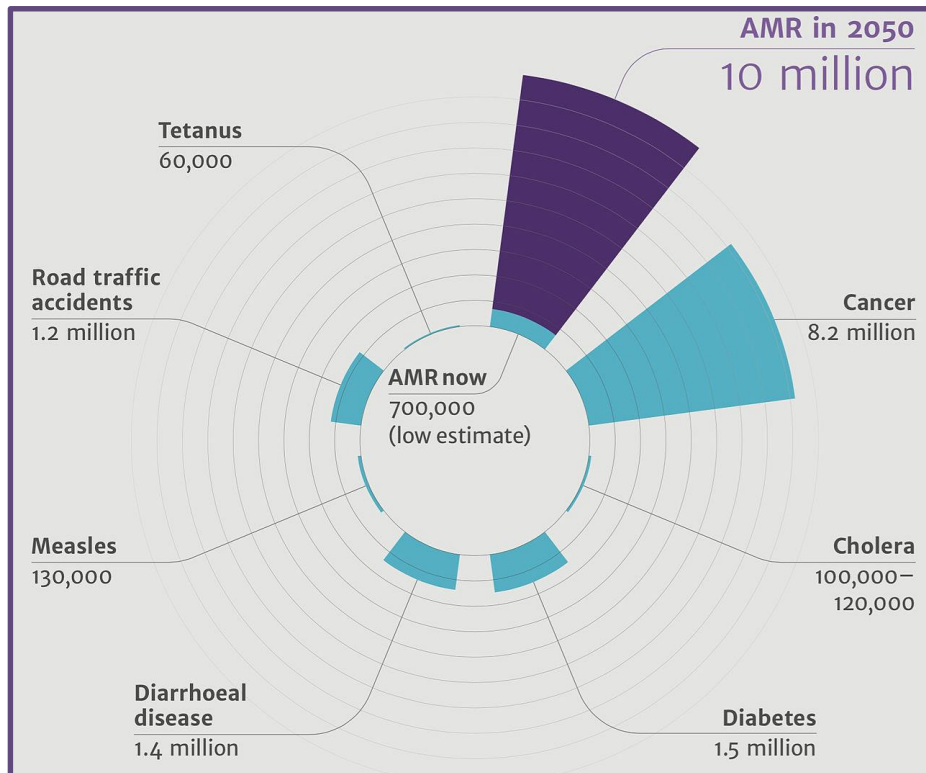
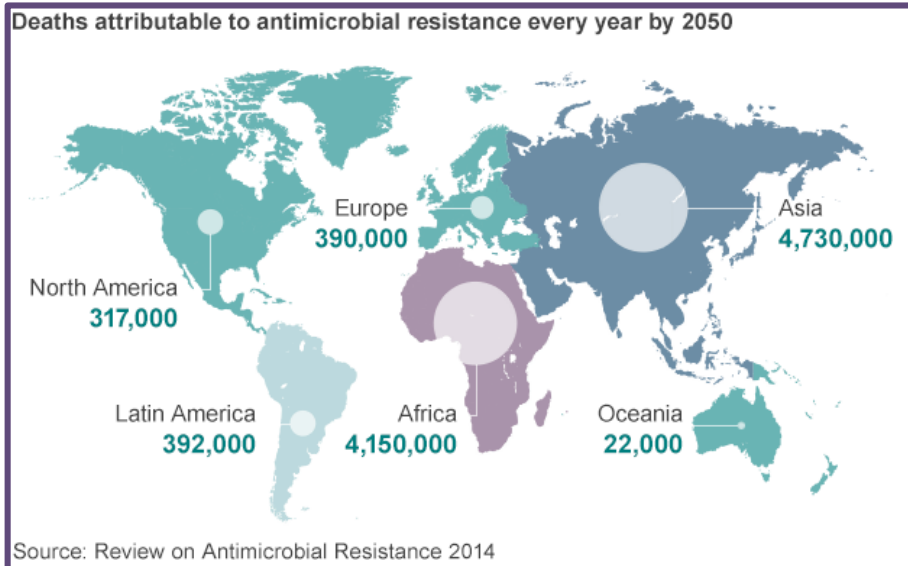
Culture aérobie

Culture aérobie 1. *Klebsiella pneumoniae*
1+
CMI Colistine : > 256 mg/l

- 1
- Ampicilline R
- Amoxi.- clav. R
- Pipéra. +Tazobactam R
- Témocilline R
- Céfuroxime axétil R
- Céfuroxime R
- Ceftazidime R
- Ceftriaxone R
- Céfotaxime R
- Céfépime R
- Aztreonam R
- Imipénem R
- Méropénème R
- Gentamicine R
- Amikacine I
- Cotrimoxazole R
- Ciprofloxacine R
- Minocycline R
- Tigecycline R
- Chloramphénicol R
- Fosfomycine I
- CMI colistine (µg/ml) R
- Colistine R



En effet.....



Mortalité attribuable à une infection par *Klebsiella pneumoniae* Carbapénémase +: ↑ 4x plus que si *Kl. pneumoniae* Multi-S

Epidémiologie

Figure 5.25: *Klebsiella pneumoniae*: proportion of invasive isolates resistant to carbapenems in 2009



2009

Non-visible countries
■ Luxembourg
■ Malta

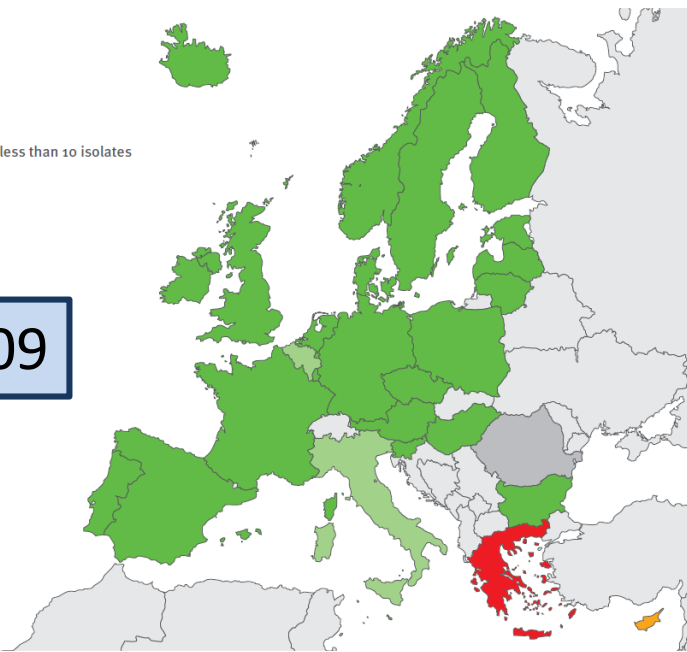
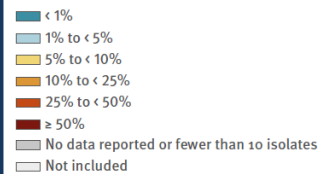
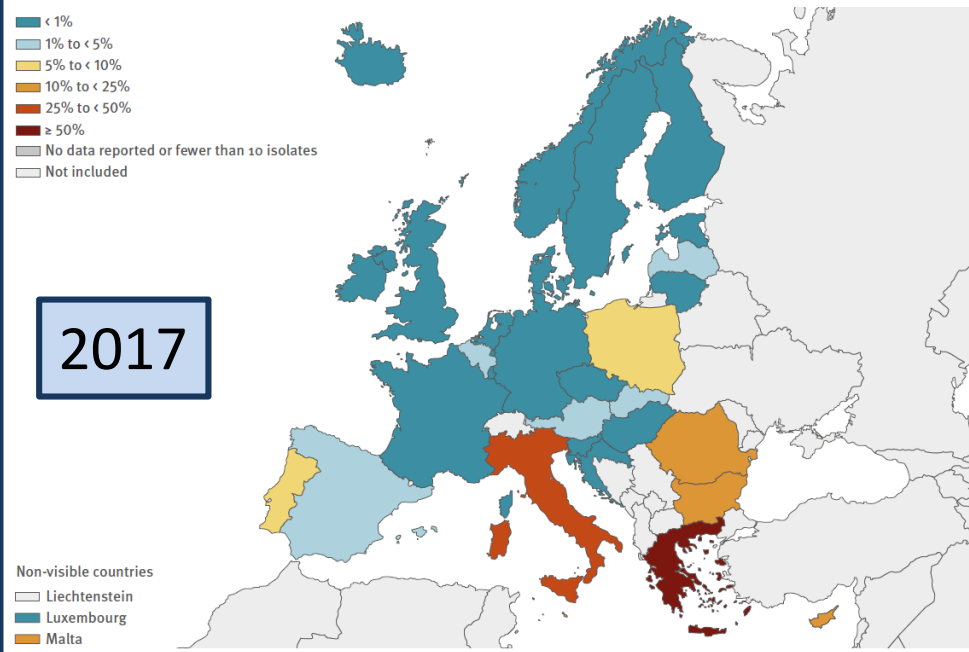


Figure 3.11: *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017



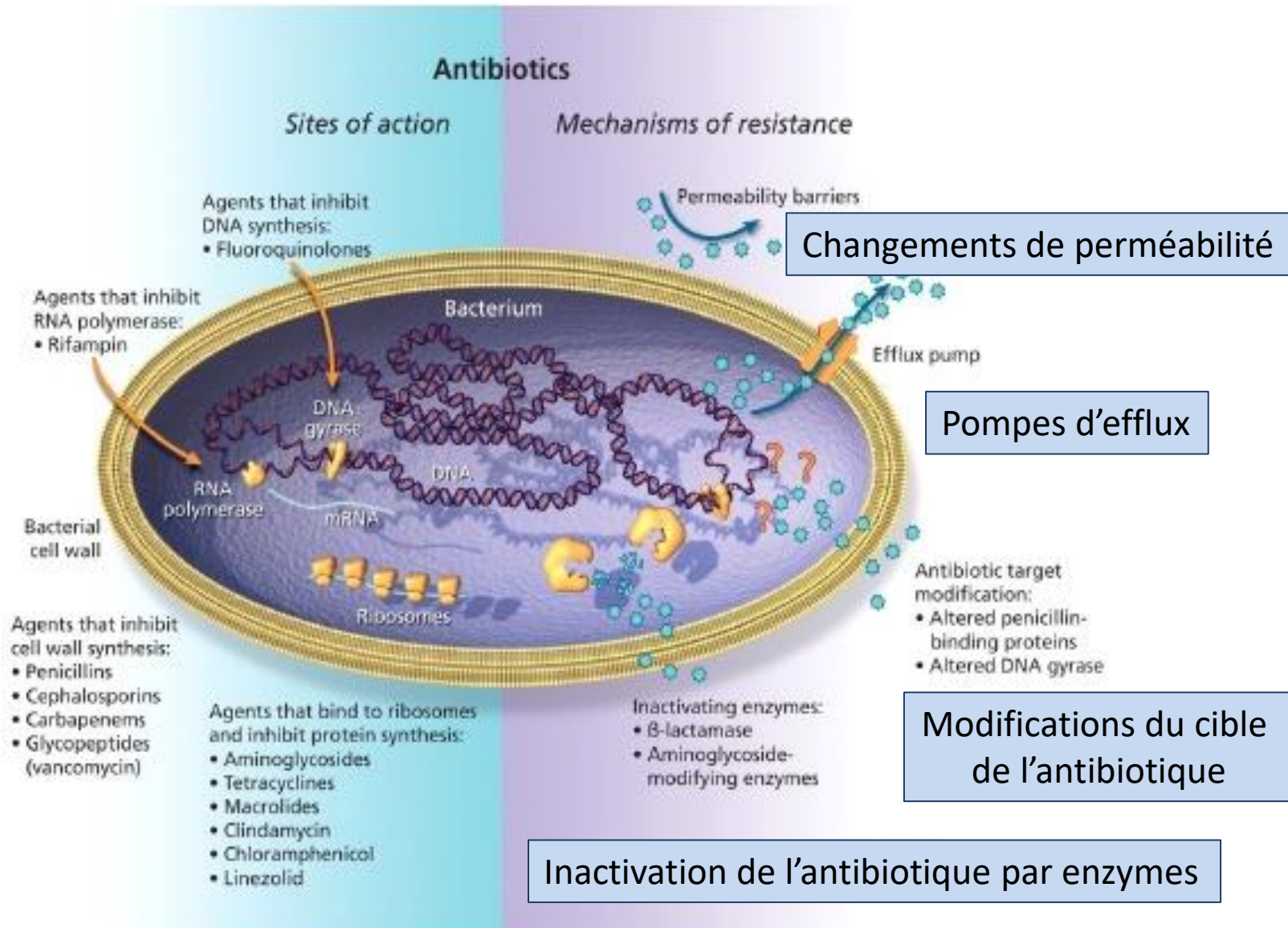
2017

Non-visible countries
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta



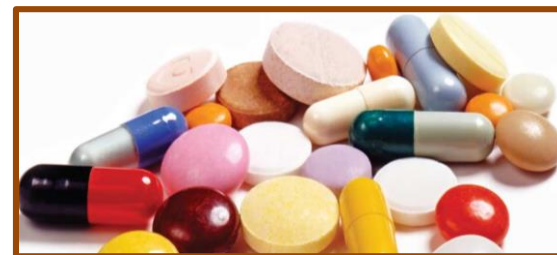
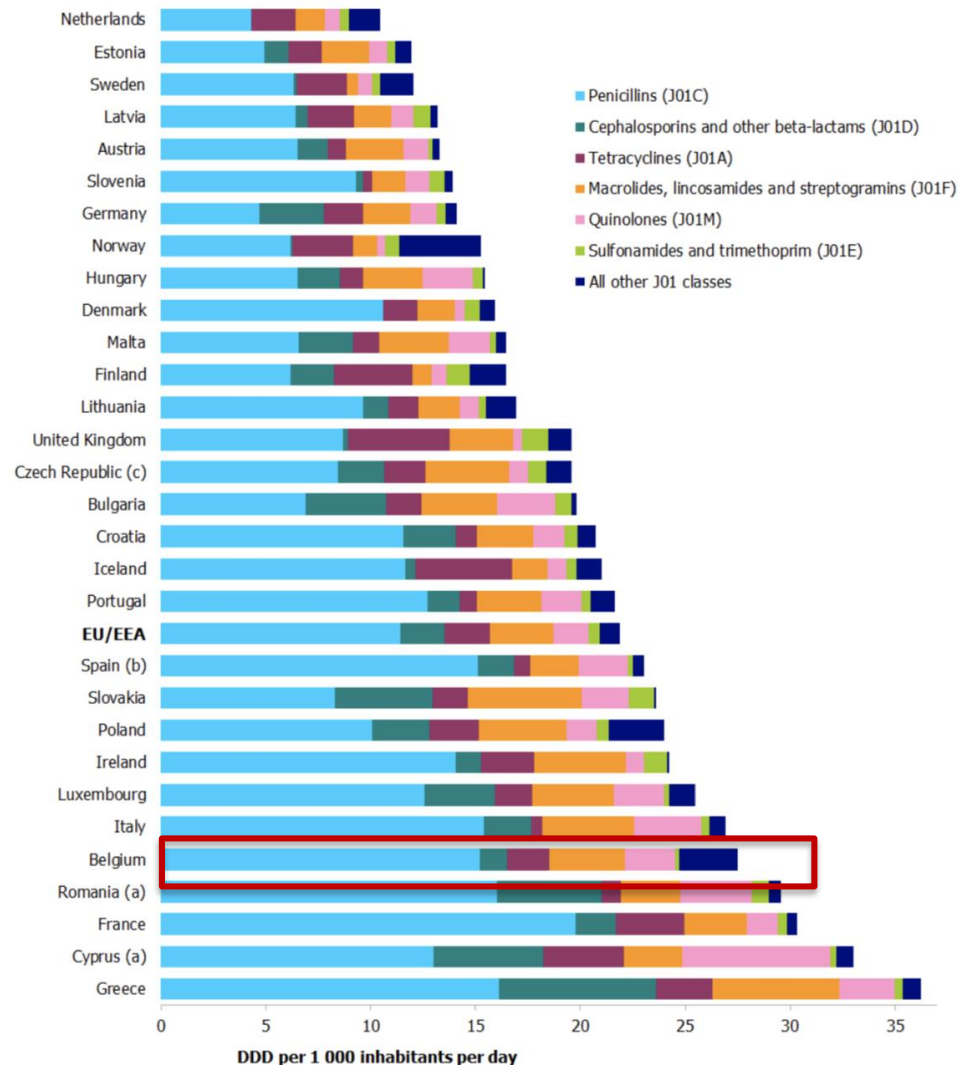
Klebsiella pneumoniae: R aux Carbapénèmes

Mécanismes de résistance aux antibiotiques

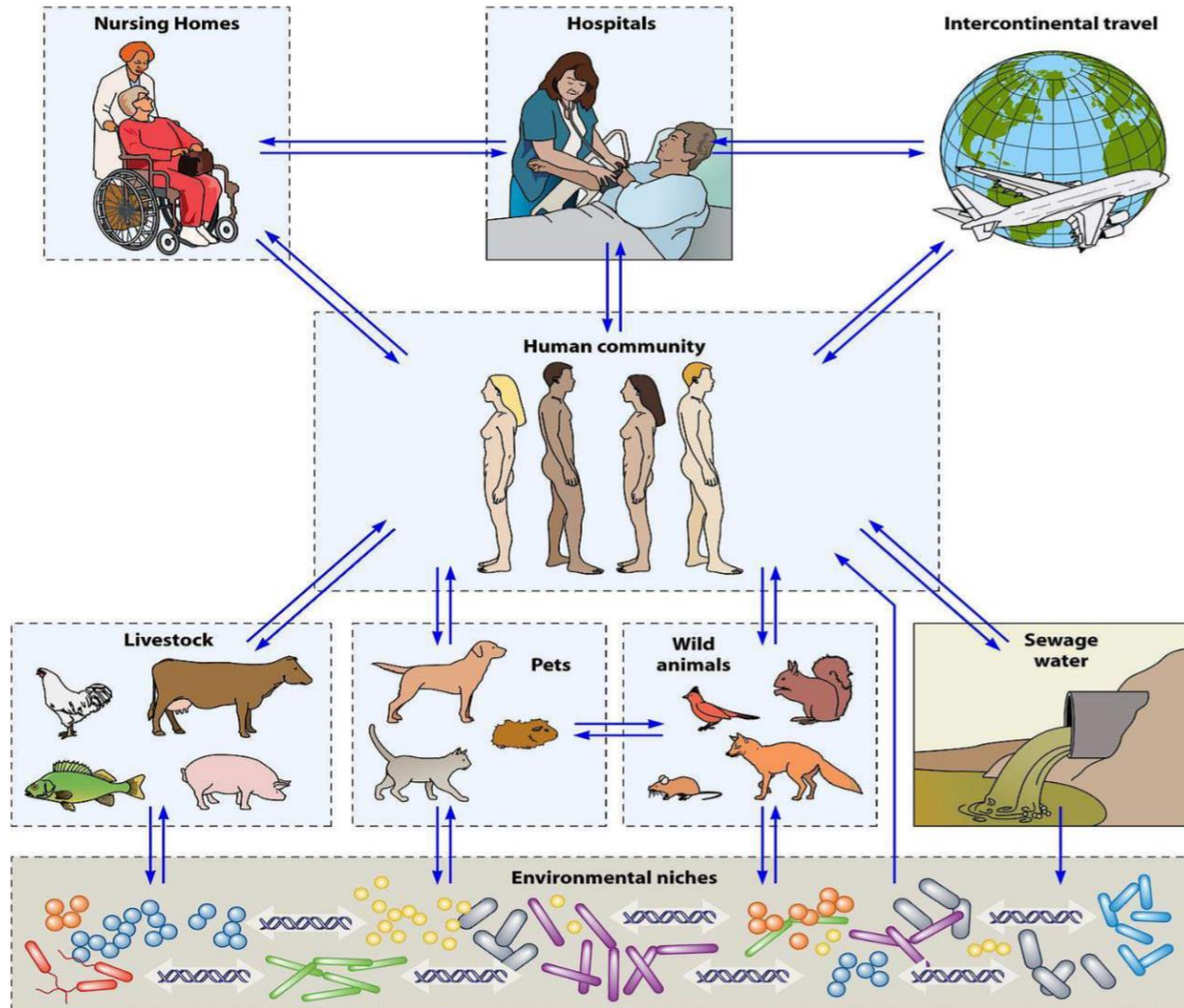


Consommation des antibiotiques (communauté) en Europe, 2016

Figure 2. Consumption of antibiotics for systemic use in the community by antibiotic group, EU/EEA countries, 2016 (at ATC group level 3, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



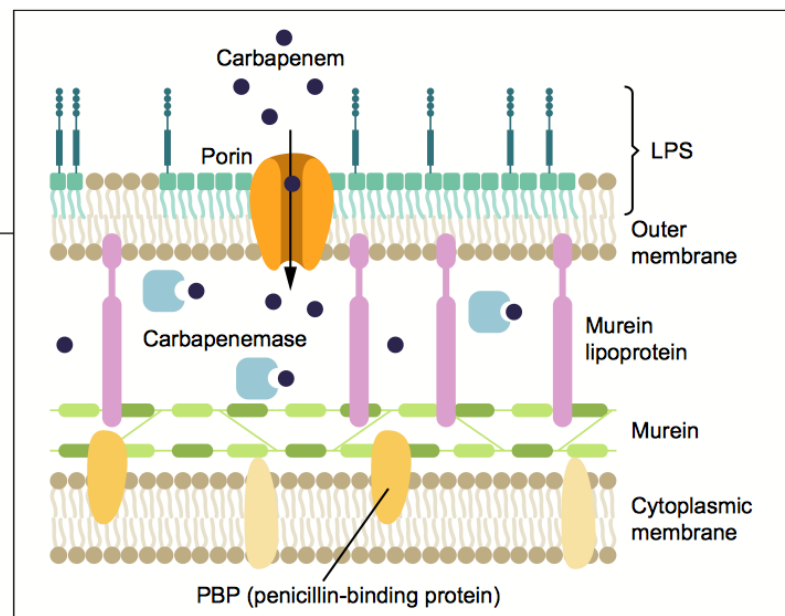
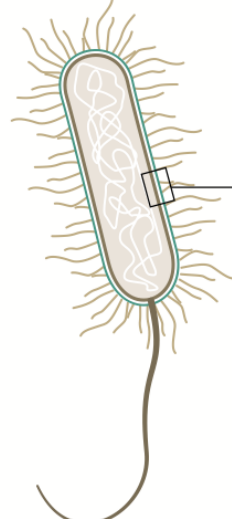
Flux de bactéries multirésistantes dans différents écosystèmes (exemple des Entérobactéries BLSE+)



Résistance des *Enterobacteriaceae* aux carbapénèmes

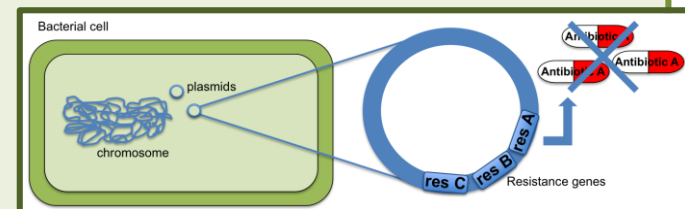
- **CRE:** *Enterobacteriaceae* résistants aux carbapénèmes
- **CPE:** *Enterobacteriaceae* producteurs des carbapénémases

Gram-negative bacilli



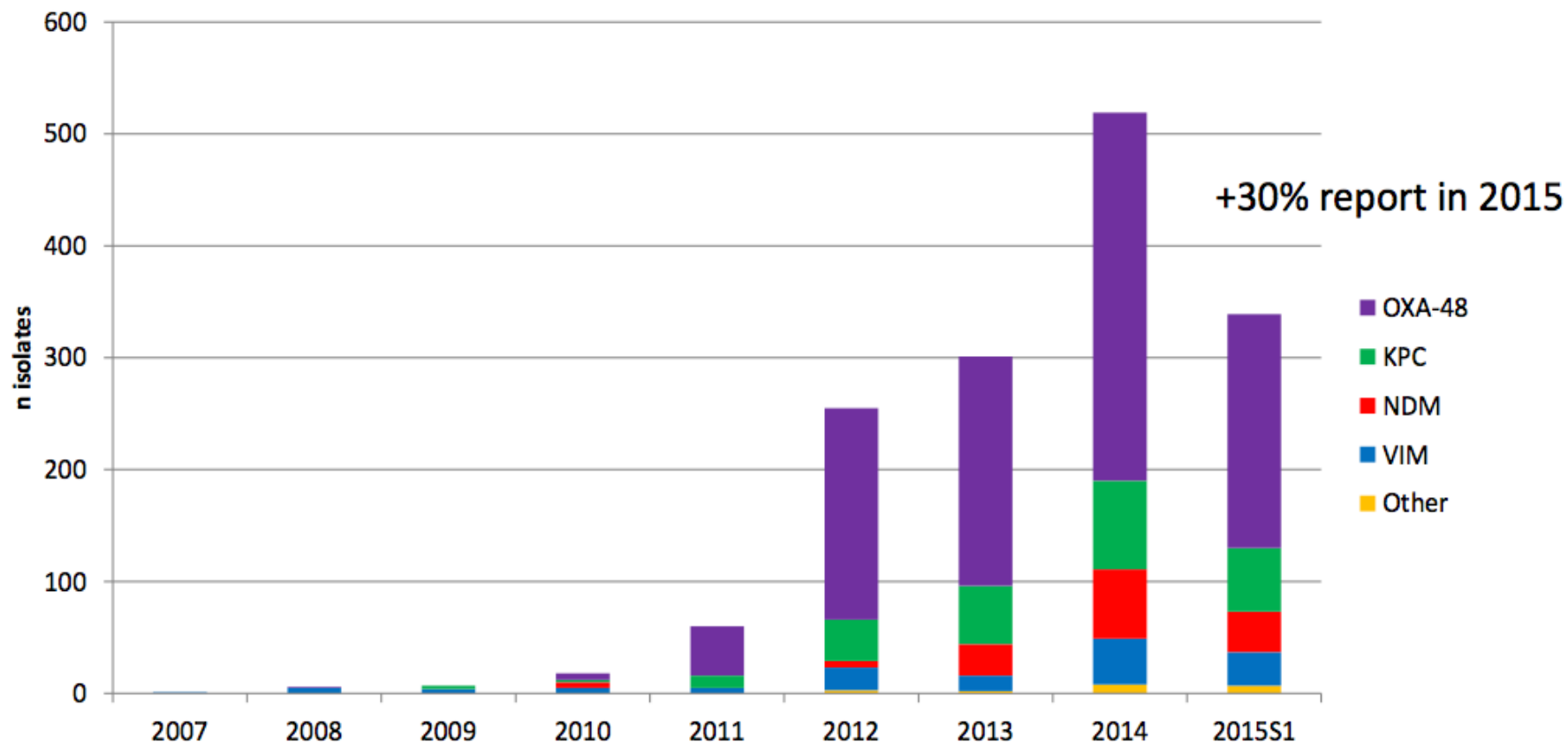
Mécanismes de R des *Enterobacteriaceae* aux carbapénèmes

- Imperméabilité + enzymes (ampC ou BLSE)
 - souches instables et peu virulentes
- Carbapénémases
 - Les gènes de carbapénémases peuvent se propager (plasmides)

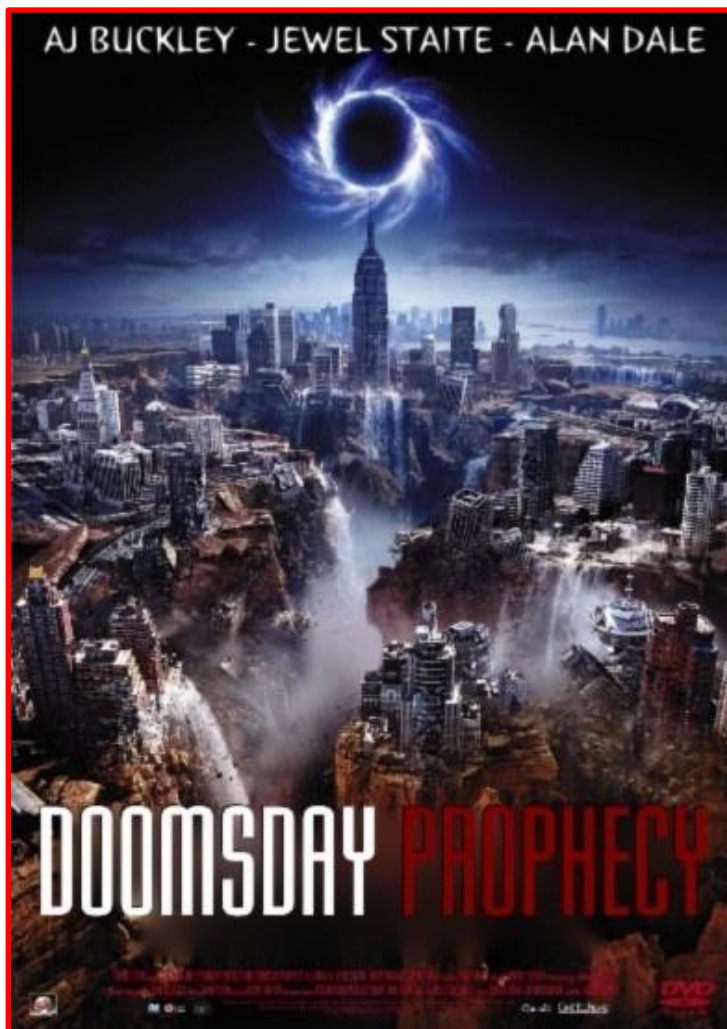


Evolution of CPE isolates confirmed at the National Reference Centre, Belgium, January 2007 – June 2015 (n=1502)

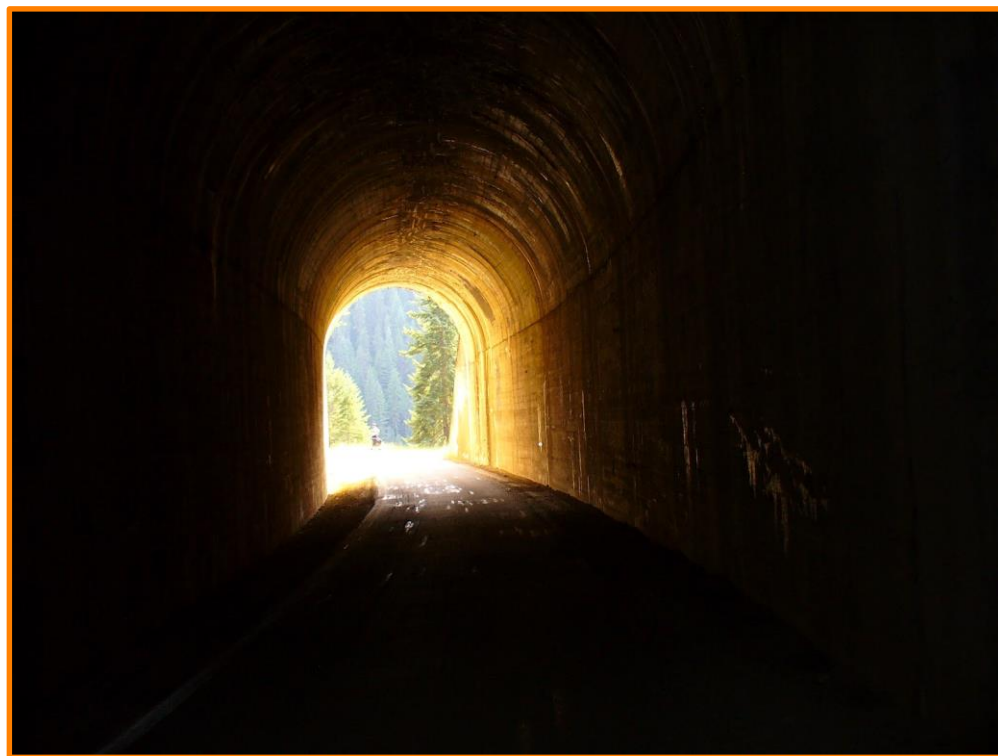
Carbapenemase enzymes distribution of CPE confirmed at the NRC



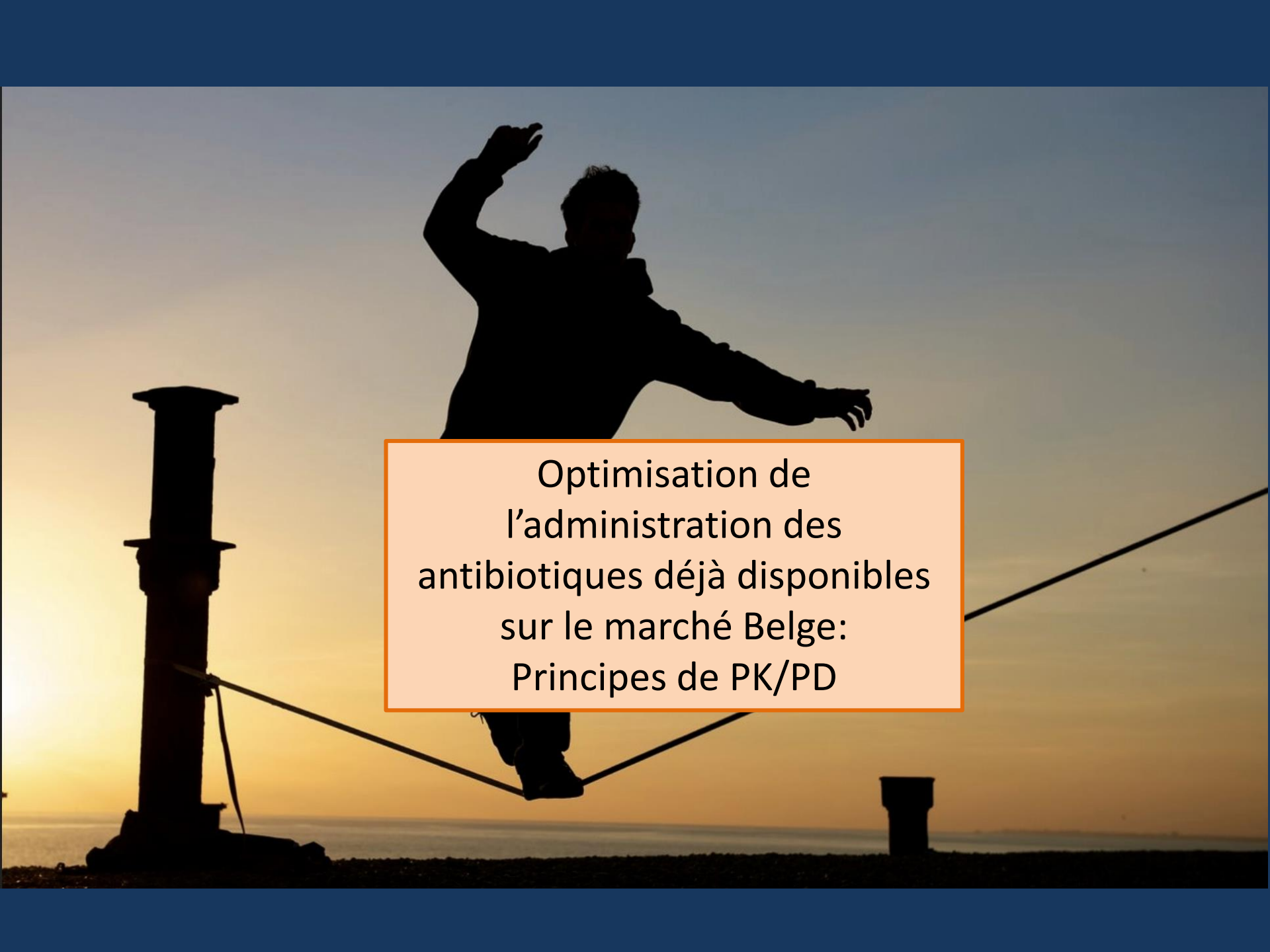
Le futur proche.....



Ou...

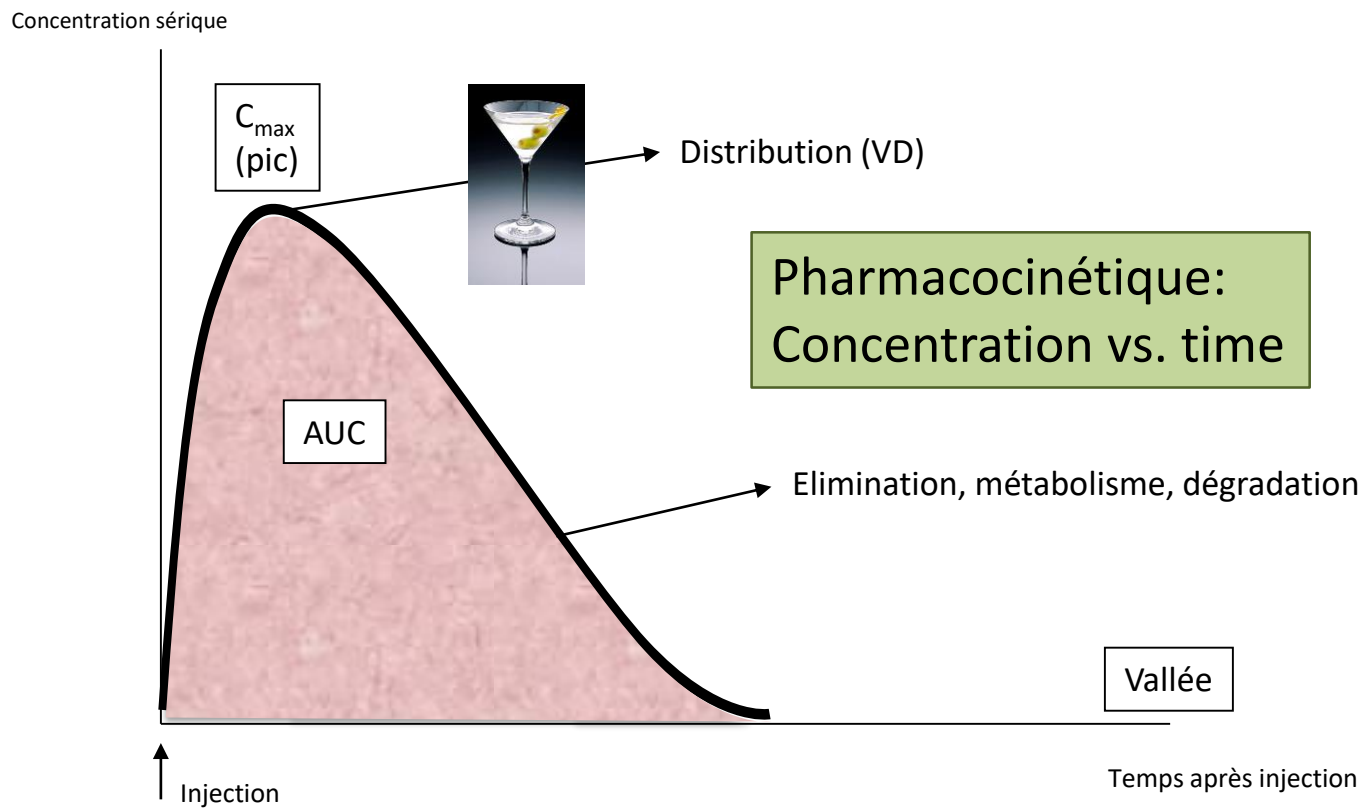


Est-ce qu'il y a de la lumière
au bout du tunnel?

A silhouette of a person walking a tightrope against a sunset background. The person is in the center, balancing on a thin wire. To the left is a tall, dark pillar, and to the right is a shorter one. The sky is a gradient of orange and yellow, with the sun low on the horizon. The overall scene is a metaphor for balancing and precision.

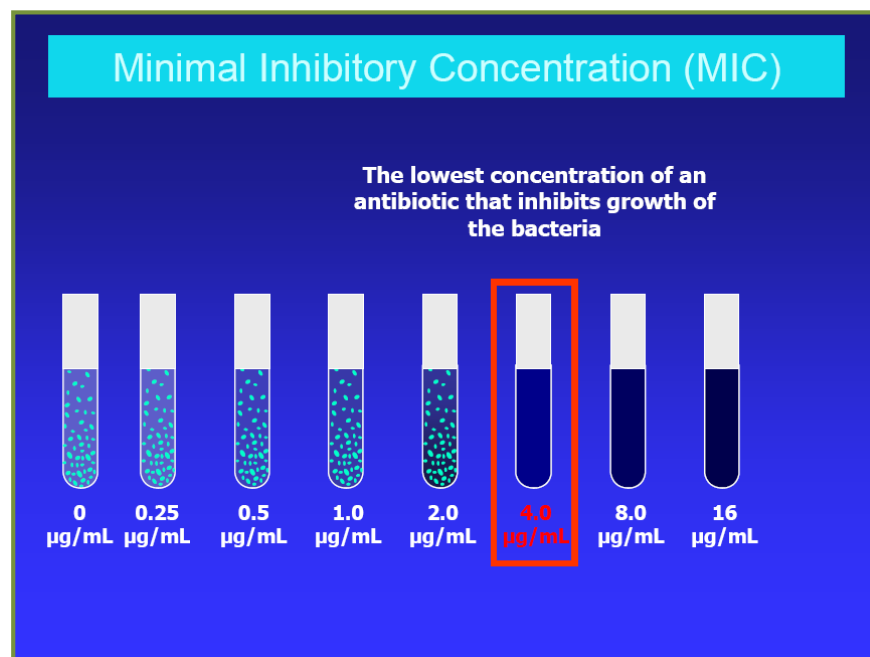
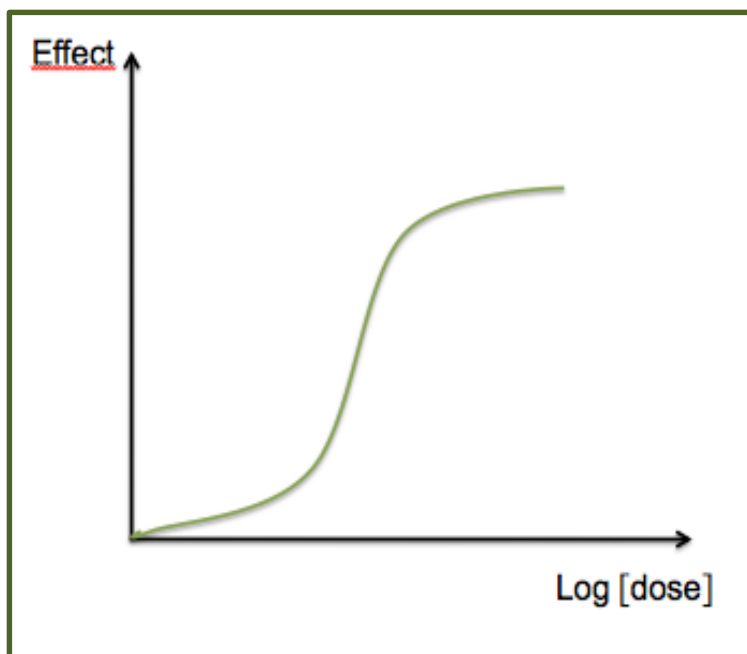
Optimisation de
l'administration des
antibiotiques déjà disponibles
sur le marché Belge:
Principes de PK/PD

Définition: la pharmacocinétique (PK)



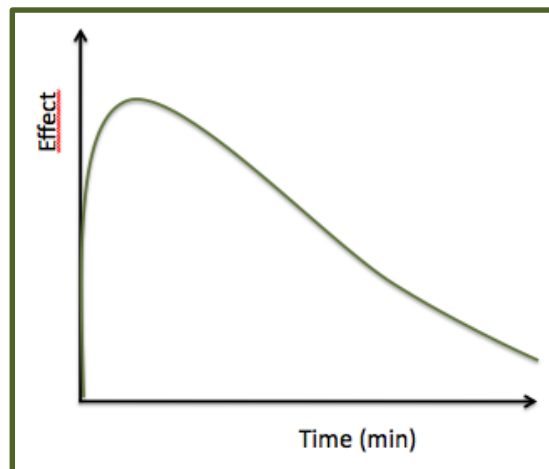
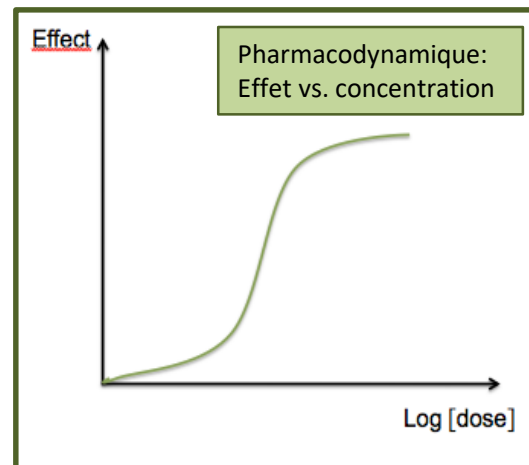
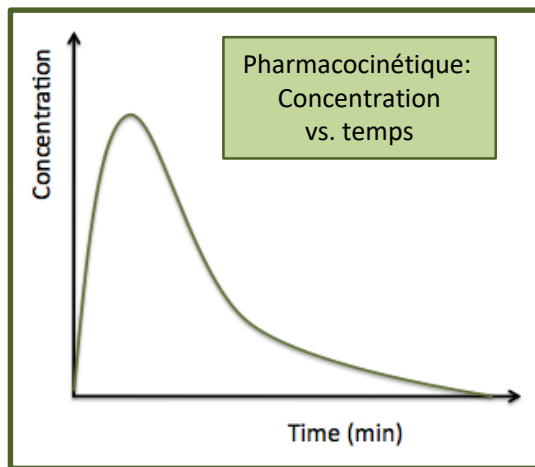
Définition: la pharmacodynamique (PD)

Pharmacodynamique: Effet vs. concentration



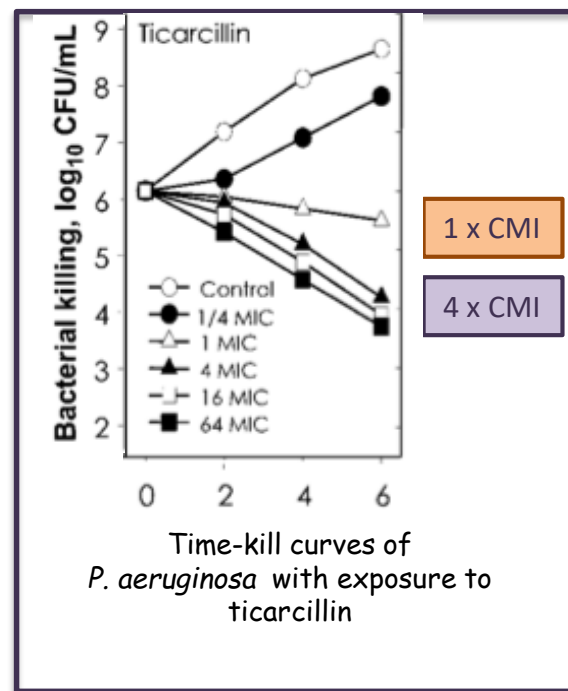
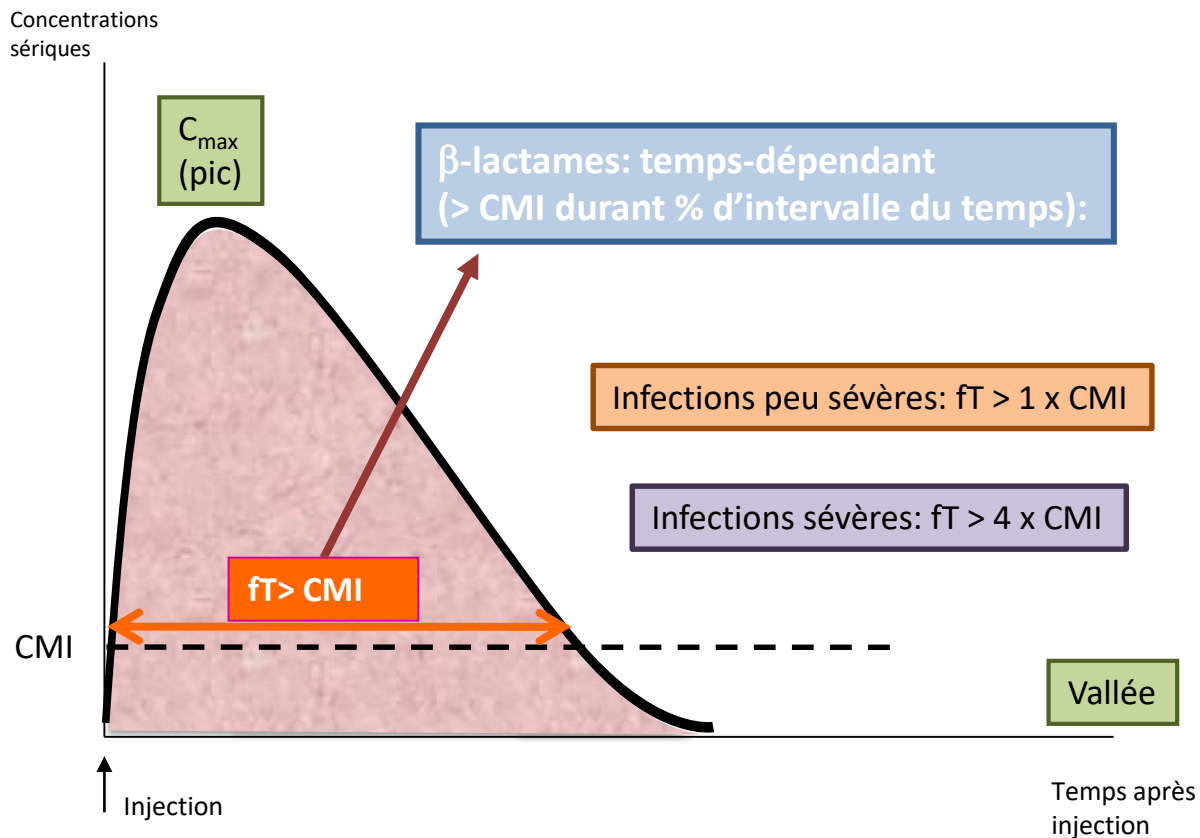
Si la cible PD est atteinte → haute probabilité d'une bonne réponse thérapeutique.

Définition PK/PD



PK/PD= effet de l'AB en fonction du temps!

Les indices PK/PD des bêta-lactames



Méropénem

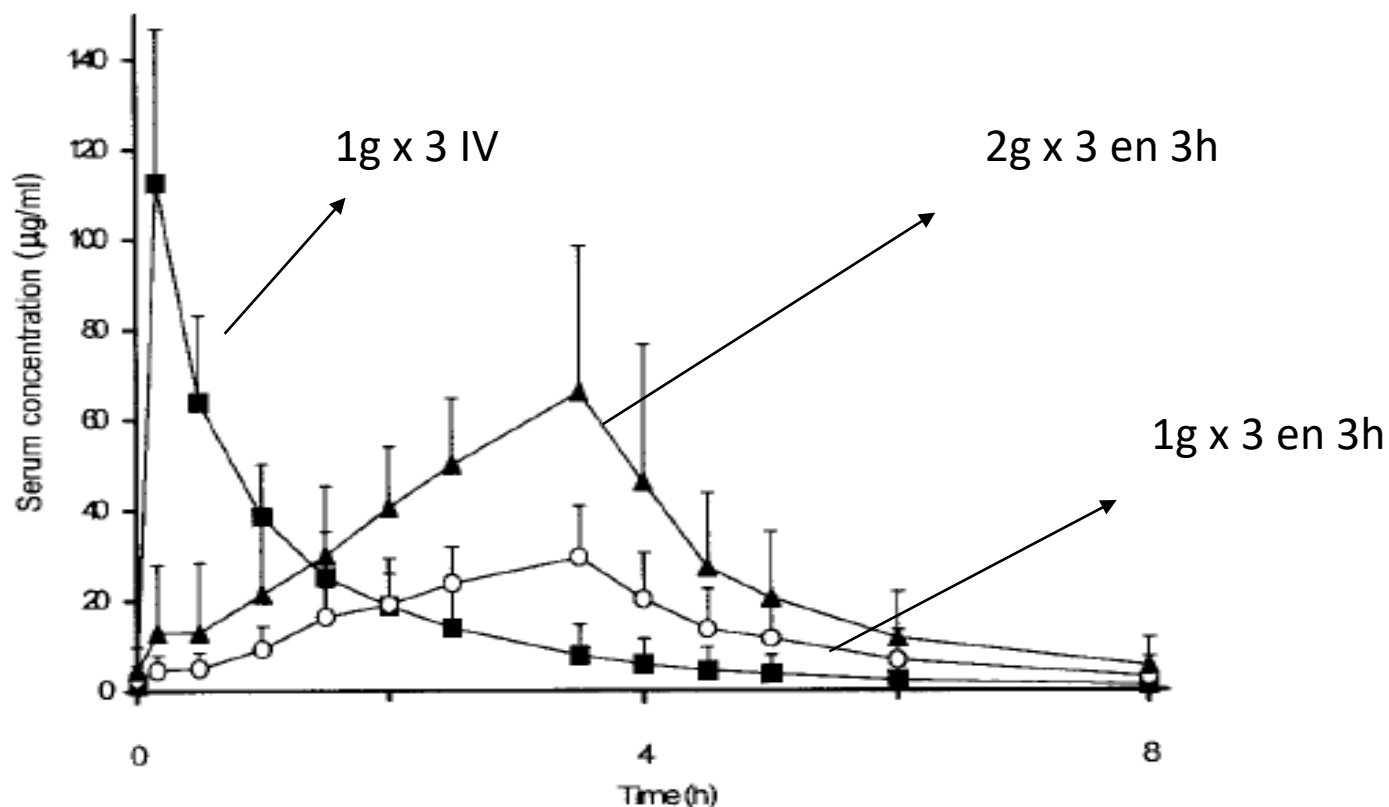
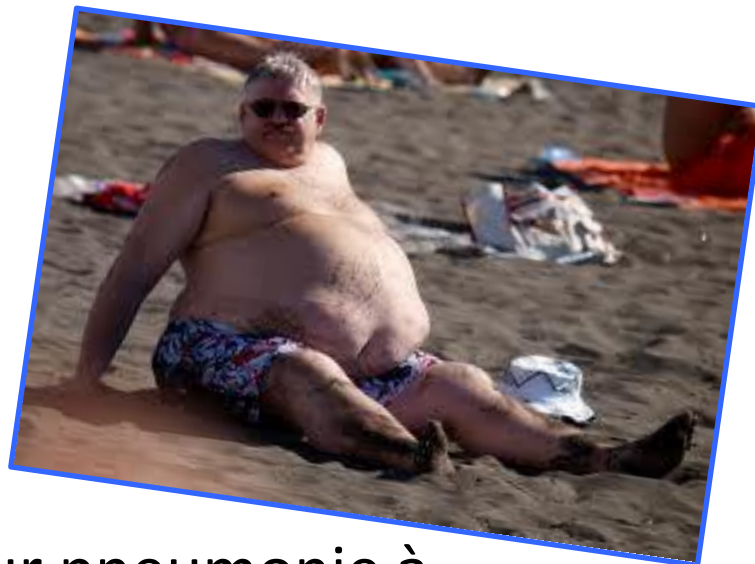
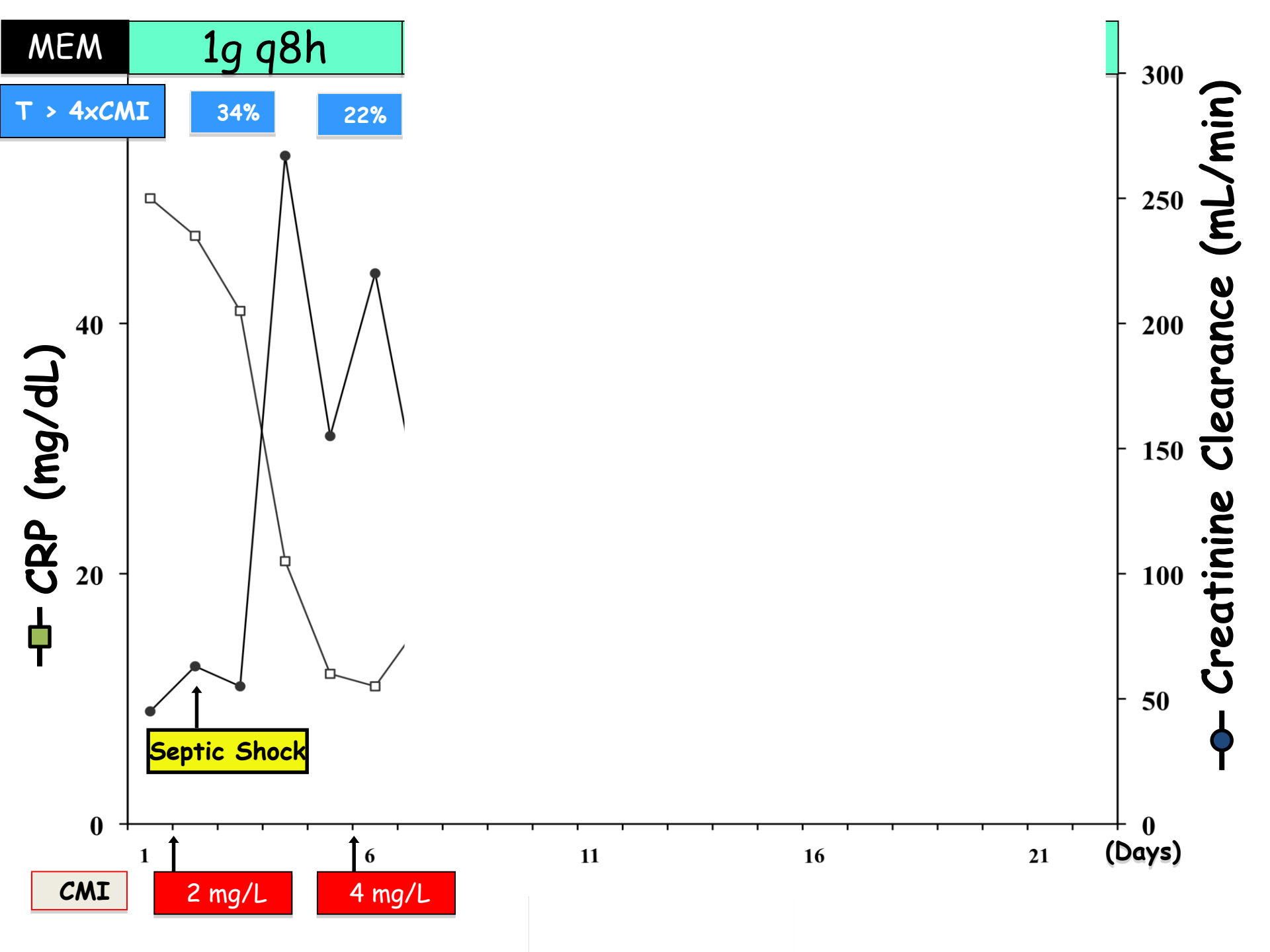


FIG. 1. Mean serum meropenem concentration-time data for nine patients with VAP following administration of 1 g by bolus injection (filled squares), 1 g by a 3-h infusion (open circles), and 2 g by a 3-h infusion (filled triangles).

Cas clinique

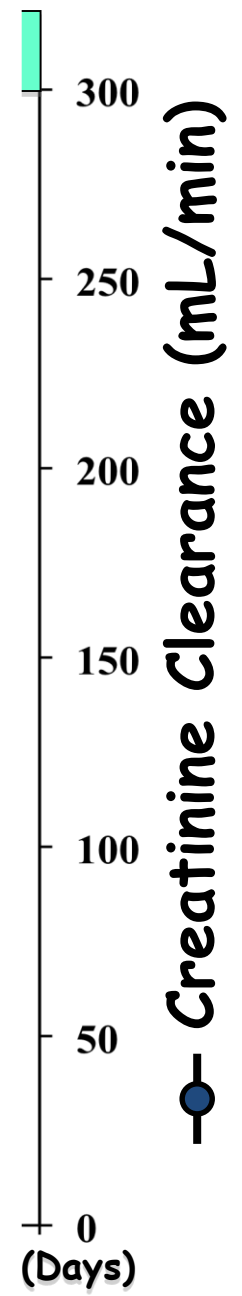
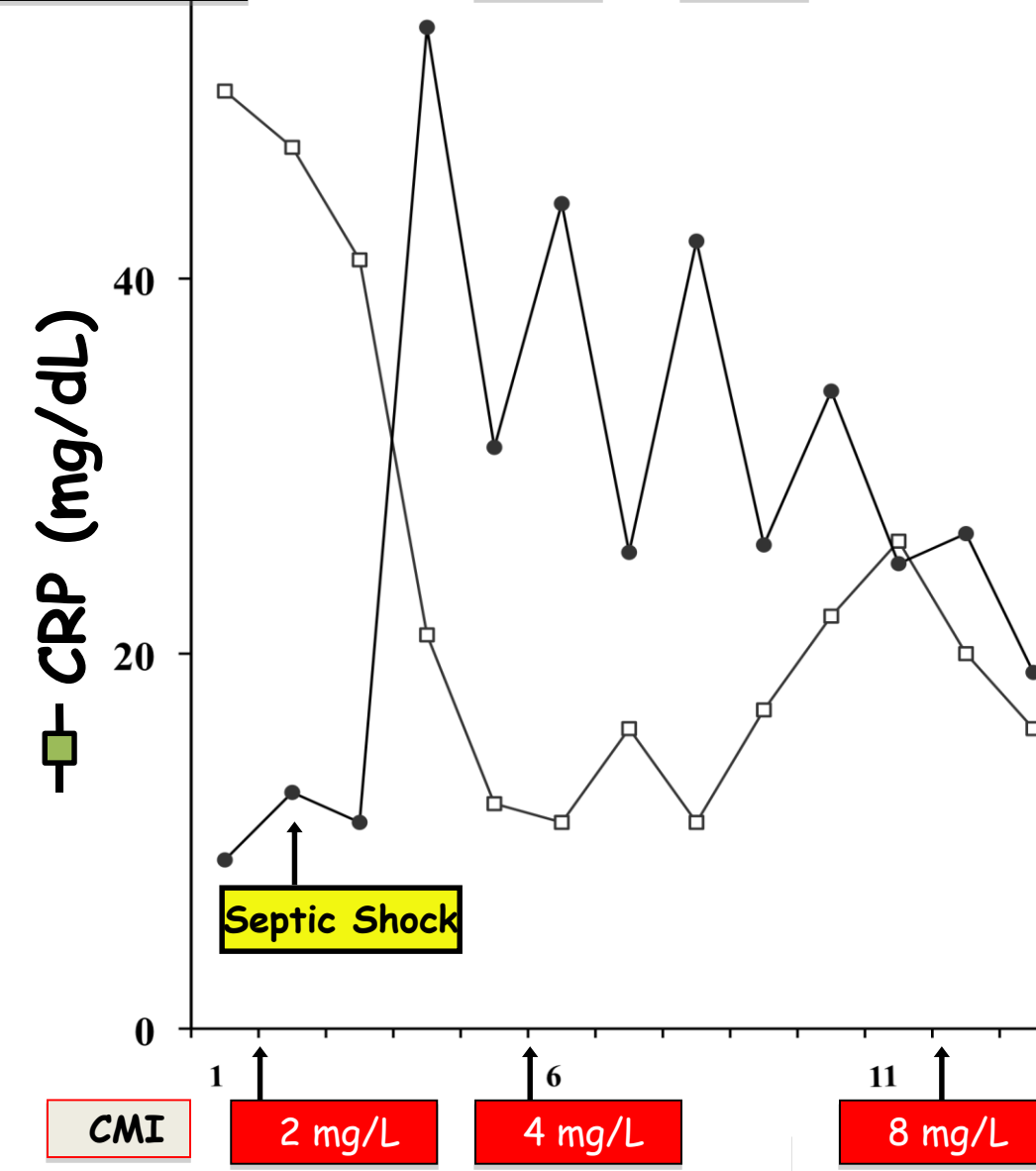
- Homme, 70 ans, 150 kg
- ATCD:
 - BPCO sévère
 - Cardiomyopathie ischémique
- Transféré pour choc septique sur pneumonie à *E. aerogenes* (ESBL+) malgré traitement par Méropénem (MEM), Colistin, et Ciprofloxacine
- CMI Méropénem 2 mg/L

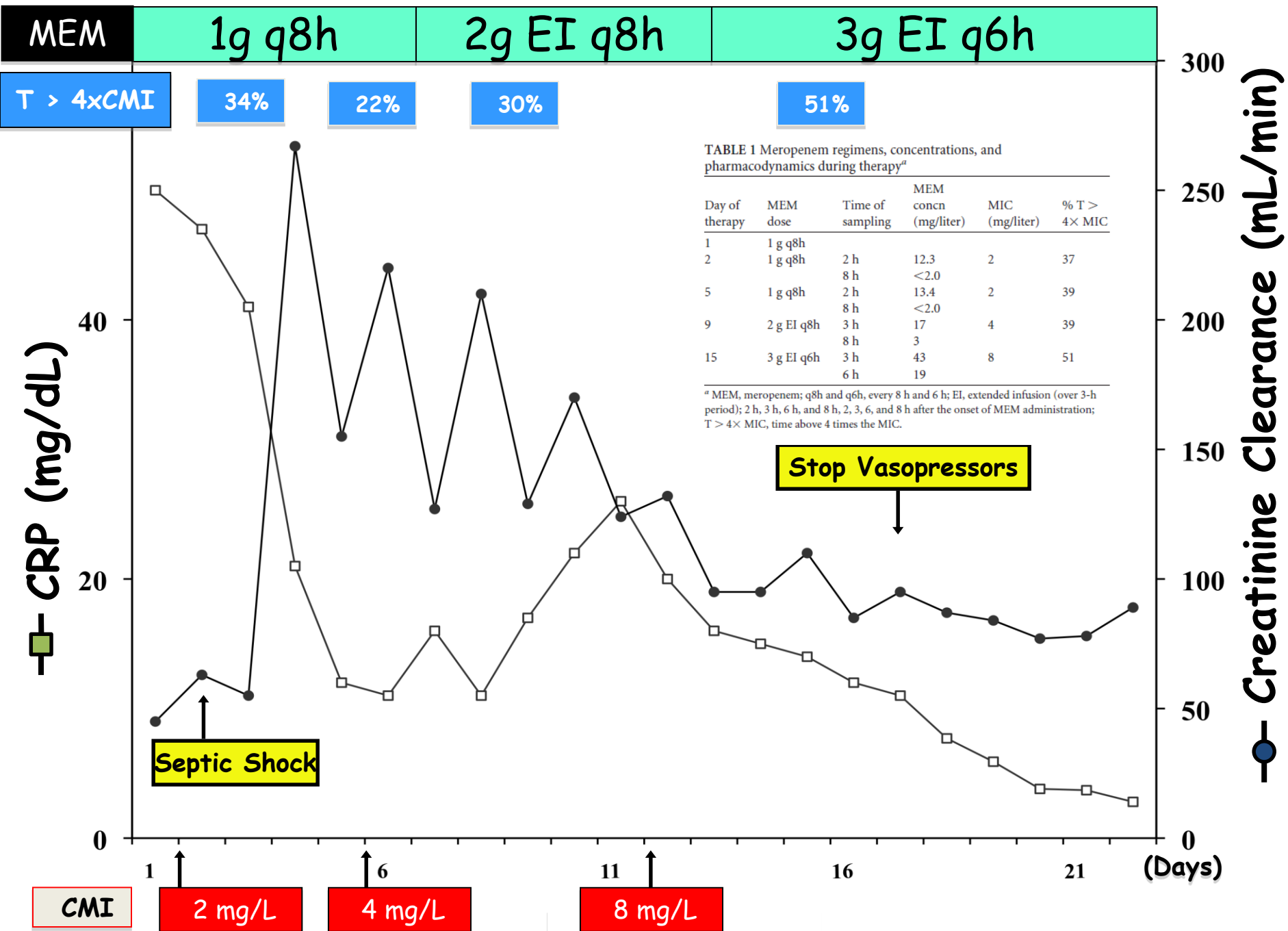




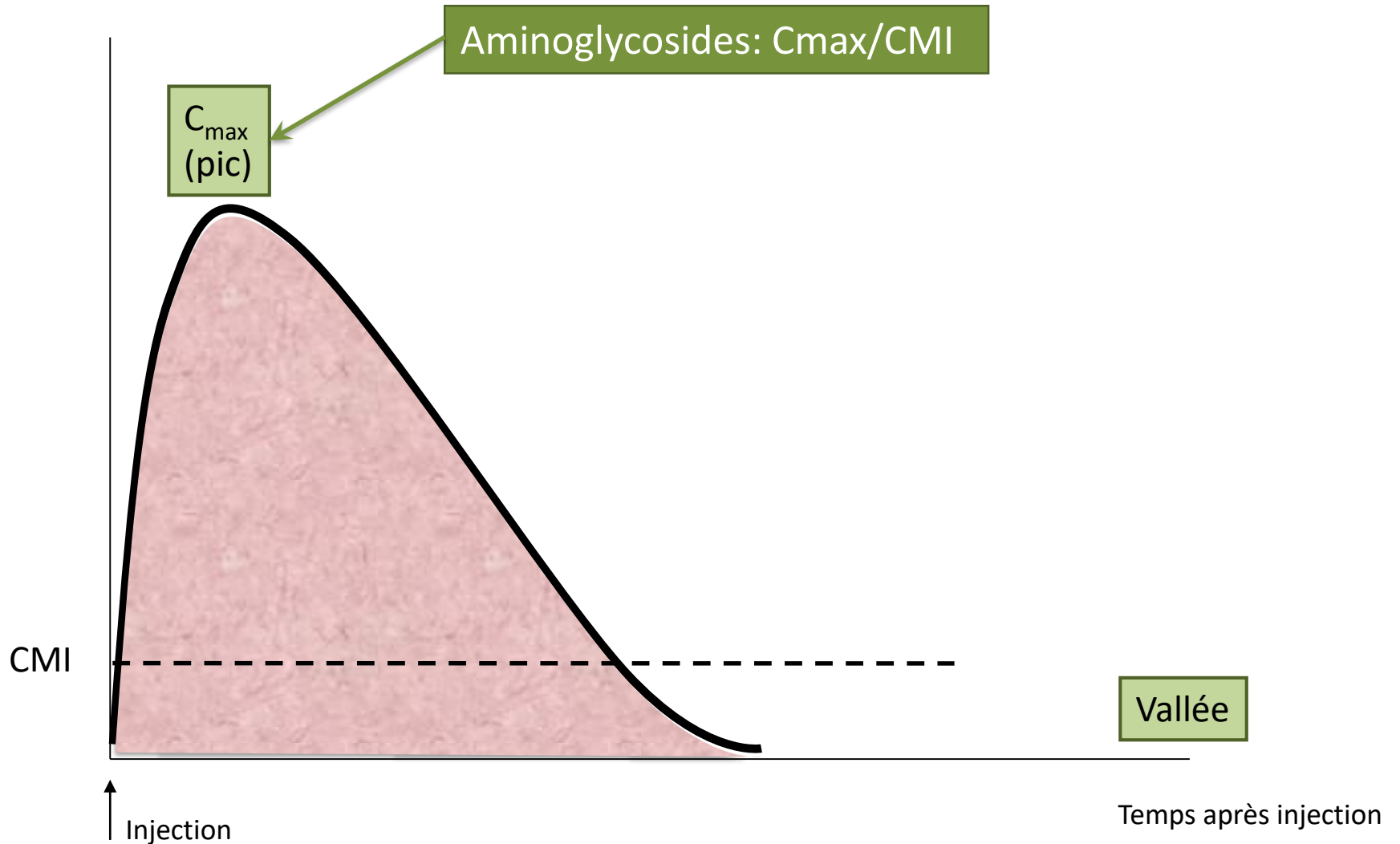
MEM 1g q8h 2g EI q8h

T > 4xCMI 34% 22% 30%



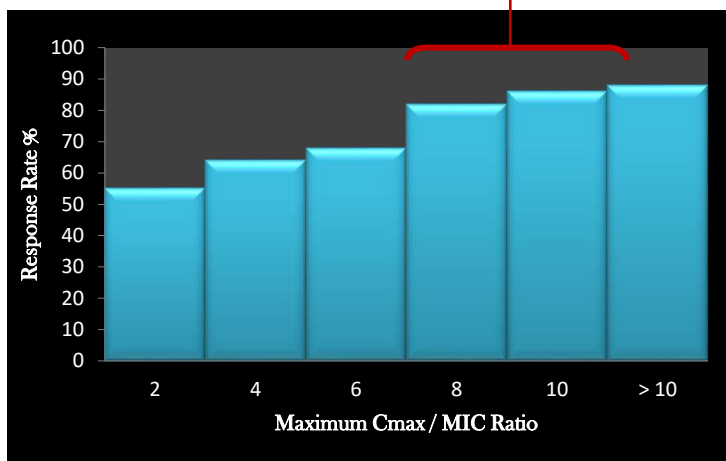


Aminoglycosides

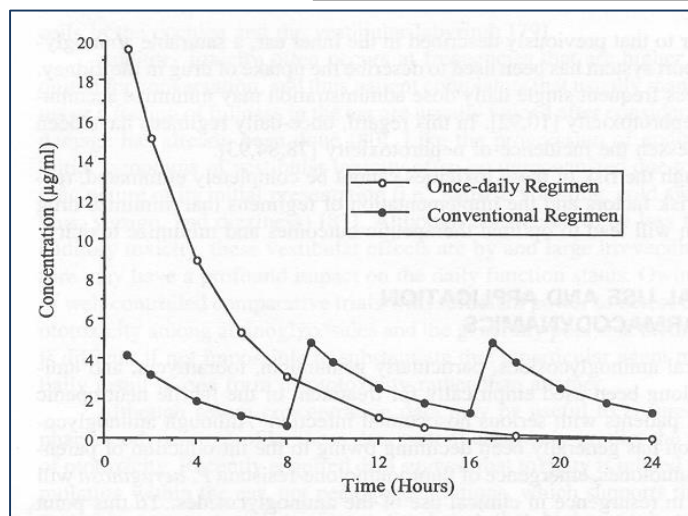


Aminoglycosides

8-10 × CMI



Moore, J Infect Dis 1987



- Indice PK/PD:
 $\text{pic/CMI} > 8-10$
- Une fois/jour:
 - Meilleure efficacité
 - Cmax/CMI élevée
 - Effet post-antibiotique
 - Toxicité plus faible

A high-dose aminoglycoside regimen combined with renal replacement therapy for the treatment of MDR pathogens: a proof-of-concept study

Alexandre Brasseur¹, Maya Hites², Sandrine Roisin³, Frédéric Cotton⁴, Jean-Louis Vincent¹, Daniel De Backer¹,
Frédérique Jacobs² and Fabio Silvio Taccone^{1*}

Table 1. Characteristics of patients at start of therapy and ICU outcomes ($n=15$)

Age, (years)	61 (56–66)
Male	11 (73)
Weight (kg)	80 (66–90)
BMI (kg/m^2)	25 (22–32)
Immunosuppressive treatment	5 (33)
Solid organ transplantation	4 (27)
COPD/asthma	4 (27)
Heart disease	8 (53)
Diabetes	3 (20)
Cancer	3 (20)
APACHE II score	22 (19–24)
Abdominal infection	10 (66)
Lung infection	5 (34)
Mechanical ventilation	12 (80)
CRRT use	6 (40)
Vasopressor support	11 (73)
ICU length of stay (days)	25 (15–39)
ICU mortality	9 (60)

CRRT, continuous renal replacement therapy.
Data are expressed as median (IQR) or n (%).



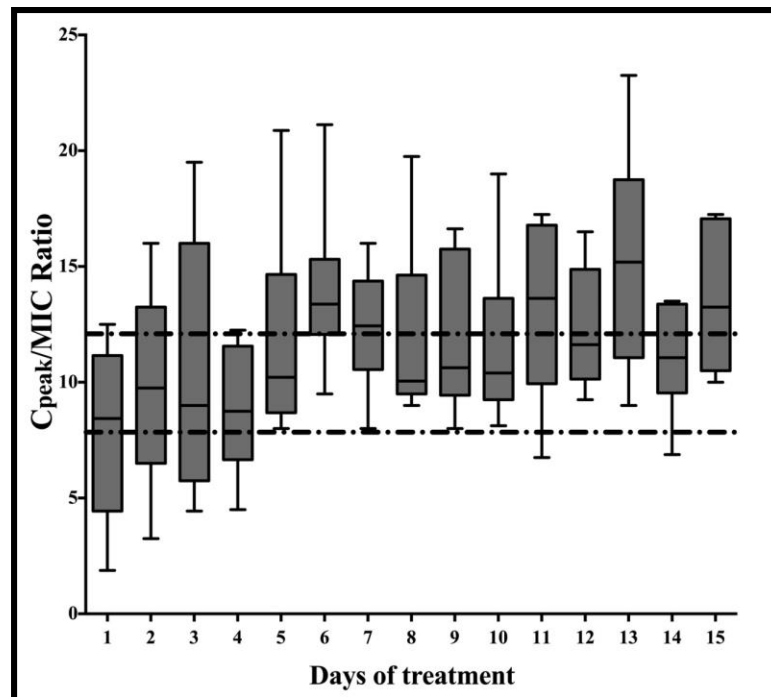
Table 2. Characteristics of infections and drug regimens

Patient	Site of infection	MDR pathogen	Mechanism of resistance	Previous anti-GN drugs	Susceptibility to aminoglycosides	MIC (mg/L)	Initial dose (mg/kg)	Maximal dose (mg/kg)	Time to optimal C _{peak} /MIC (day)	Total dose (mg)	Clinical response
1	tertiary peritonitis	<i>P. aeruginosa</i>	VIM	FOF, IPM, MEM, RIF	AMK	8	26	26	5	27 500	yes
2	empyema post-oesophagectomy	<i>P. aeruginosa</i>	VIM	ATM, CST	AMK	16	27	54	5	39 500	yes
3	VAP	<i>P. aeruginosa</i>	—	CAZ, CIP, CST, TZP	TOB	8	16	20	3	12 480	yes
4	VAP	<i>P. aeruginosa</i>	—	CIP, MEM	AMK	8	37	67	5	39 000	no
5	necrotizing pancreatitis	<i>P. aeruginosa</i>	—	CAZ, CST	AMK	8	31	52	0	52 250	no
6	tertiary peritonitis	<i>P. aeruginosa</i>	—	ATM, CST, TZP	GEN	4	7	13	4	16 880	yes
7	tertiary peritonitis	<i>P. aeruginosa</i>	—	ATM, CST	GEN	4	18	18	0	14 400	no
8	tertiary peritonitis	<i>P. aeruginosa</i>	—	ATM, CAZ, MEM	AMK	8	30	50	0	22 500	yes
9	tertiary peritonitis	<i>P. aeruginosa</i>	—	CAZ, CIP	AMK	8	29	29	0	7 500	yes
10	VAP	<i>P. aeruginosa</i>	VIM	ATM, CAZ, CIP, CST, MIN	GEN	2	11	11	0	7 900	yes
11	tertiary peritonitis	<i>E. coli E. aerogenes</i>	OXA48	CAZ, CST, MEM, TGC	AMK	8	29	29	0	13 500	no
12	VAP	<i>P. aeruginosa</i>	VIM	ATM, CST	AMK	8	33	57	0	15 000	no
13	necrotizing pancreatitis	<i>K. oxytoca</i>	OXA48	CST, MEM, SXT, TGC	AMK	8	29	29	0	8 000	no
14	HAP	<i>A. baumannii</i>	—	CIP, CST, MEM, TGC	AMK	8	25	28	0	22 000	yes
15	necrotizing pancreatitis	<i>E. coli</i>	—	ATM, CST, MEM, SXT, TGC, TZP	AMK	4	28	28	0	36 750	no

VAP, ventilator-associated pneumonia; HAP, hospital-associated pneumonia; AMK, amikacin; AMP, ampicillin; ATM, aztreonam; CAZ, ceftazidime; CIP, ciprofloxacin; CST, colistin; FOF, fosfomycin; GEN, gentamicin; IPM, imipenem; LZD, linezolid; MEM, meropenem; MIN, minocycline; RIF, rifampicin; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole; TOB, tobramycin; TZP, piperacillin/tazobactam; TGC, tigecycline.

- Aminoglycosides + CVVHDF à haut débit (> 45 mL/kg/h):
 - Amikacine: 25-30 mg/kg
 - Tobramycine: 10 mg/kg
 - Gentamicine: 10 mg/kg

Series de cas: Aminoglycosides + CVVH



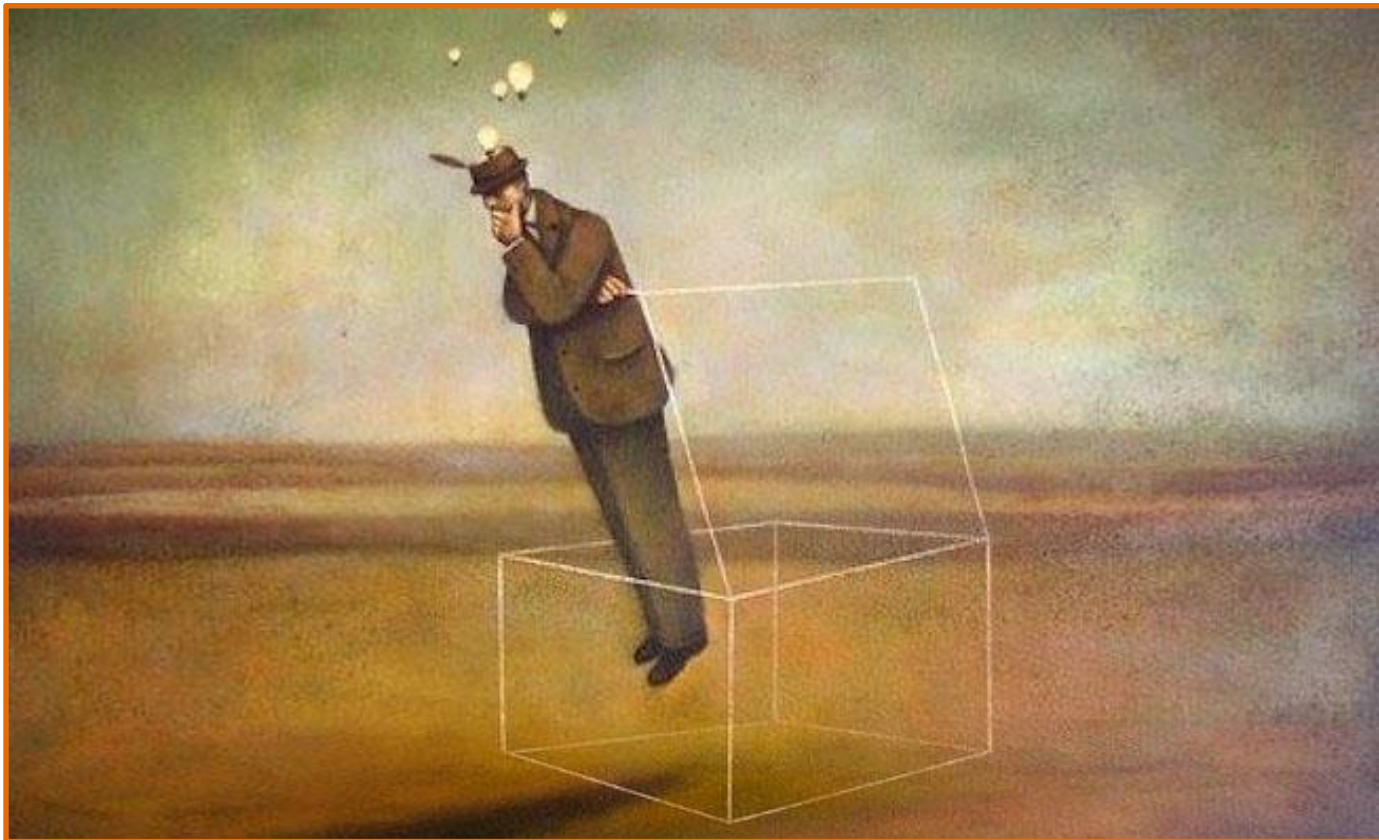
- Réponse clinique: 8/15 patients
- Sortie de l'hôpital vivant: 5/15 patients
- Récupération à 100% de la fonction rénale: 4/5 patients

Nouveaux antibiotiques (programme d'usage compassionnel)

- Ceftazidime-avibactam: 3ème génération céphalosporine + inhibiteur des β -lactamases:
 - Active contre des bactéries productrices de:
 - ESBL
 - Carbapénémases: Oxa-48
 - Mais.....
 - Antibiotique pas disponible pour traitement empirique (hors dans les infections sévères, c'est le traitement empirique adéquate qui a un impact sur la mortalité du patient)
 - Papiers/administration: ++
 - 1-2 jours pour obtenir l'antibiotique

Autres approches thérapeutiques

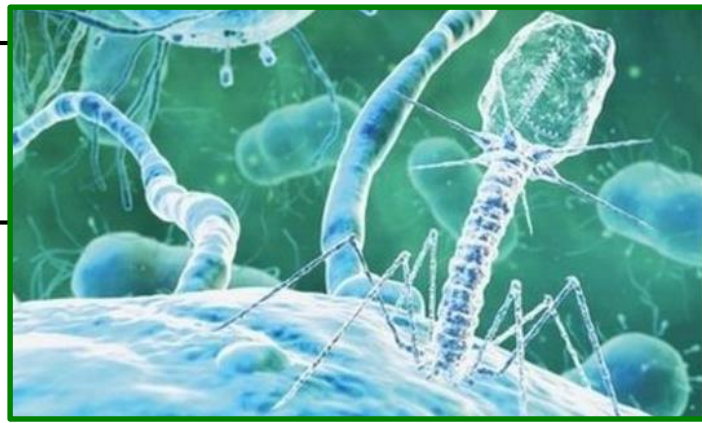
Réfléchir “out of the box”



Target	Product name, reference	Phase as of January-March, 2015	Earliest anticipated registration	Probability of registration by 2025	Risk-adjusted cost of projects; current phases, subsequent phases (£ million)	Pipeline investment needed for additional phase 2 validation (£ million)
Antibodies						
Merck	<i>Clostridium difficile</i>	Bezlotoxumab ^{221a}	Phase 3 ongoing	2017	--	--
Medimmune	<i>Staphylococcus aureus</i>	MEDI4893 ^{61a}	Phase 2 ongoing	2021	--	--
Aridis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AR-101 ^{21a}	Phase 2a complete	2021	--	--
Aridis	<i>S aureus</i>	AR-301 ^{21a}	Phase 2a ready	2022	--	--
Medimmune	<i>Paenuginosa</i>	MEDI3902 ³	Phase 1 ongoing	2023	--	--
XBiotech	<i>S aureus</i>	514G ³¹	Phase 1 ongoing	2023	--	--
Aridis	<i>Paenuginosa</i>	Aerucin ^{1a}	IND ready	2025	--	--
Combined	--	--	--	--	183%	60, 120
Probiotics						
Seres	<i>C difficile</i>	SER-109 ^{21a}	Phase 3 ready	2018	--	--
Rebiotix	<i>C difficile</i>	RBX2660 ^{21a}	Phase 2 ongoing	2019	--	--
Shire (Viropharma)	<i>C difficile</i>	VP20621 ^{21a}	Phase 2 ready	2022	--	--
Combined	--	--	--	--	124%	52, 53
Lysins						
Intron Biotechnology	<i>S aureus</i>	SAL200 ²	Phase 1 ongoing	2022	--	--
ContraFect	<i>S aureus</i>	CF-301 ²¹	Phase 1 ongoing	2022	--	--
Combined	--	--	--	--	26%	12, 28
Bacteriophages						
Wild-type bacteriophages						
AmpliPhi	<i>C difficile</i>	AmpliPhi-004 ²¹	Pre-phase 1	2023	--	--
AmpliPhi	<i>Paenuginosa</i>	AmpliPhi-001 ²¹	Pre-phase 1	2023	--	--
Engineered bacteriophages						
Phico Therapeutics	<i>Paenuginosa</i>	PT-3.1 ^{1a}	Pre-phase 1	2023	--	--
Combined	--	--	--	--	9%	13, 57
Immune stimulation						
Akthelia	<i>C difficile</i>	Phenylbutyrate/vitamin D ^{1a}	Phase 2 ready	2021	--	--
Various	Various	Bacterial extracts ^{1a}	Phase 1 ready	2022	--	--
Combined	--	--	--	--	43%	0, 55
Vaccines						
Sanofi Pasteur	<i>C difficile</i>	Cdifficile toxoid vaccine ^{21a}	Phase 3	2019	--	--
Valneva	<i>Paenuginosa</i>	IC43 ^{21a, 21a}	Phase 2 and Phase 3 ongoing	2019	--	--
Valneva	<i>C difficile</i>	ICB4 ^{21a}	Phase 2 ongoing	2021	--	--
Pfizer	<i>S aureus</i>	SA.4Ag ²¹	Phase 2 ready	2021	--	--
Combined	--	--	--	--	188%	74, 66
Antimicrobial peptides						
Roche	<i>Paenuginosa</i>	POL7080 ^{21a}	Phase 2 ongoing	2022	--	--
Novacta Biosystems	<i>C difficile</i>	NV B302 ^{21a}	Phase 1 ongoing	2022	--	--
Adenium	<i>S aureus</i>	AP-138 ^{1a}	Pre-phase 1	2023	--	--
Adenium	Urinary tract infection	AP-139 ^{1a}	Pre-phase 1	2023	--	--
Adenium	<i>C difficile</i>	AP-114 ^{1a}	Pre-phase 1	2023	--	--
Combined	--	--	--	--	52%	16, 104
Other peptides						
Various	Gram-negative and Gram-positive	--	Preclinical	2027	--	604*

- Vaccins
- Modulation du microbiome
- Bactériophages
- Facteurs anti-virulents

Thérapie par bactériophages



- Virus à RNA ou DNA qui infectent des bactéries
- Ils n'infectent pas les cellules humaines!
- Ubiquitaire: microbiome, environnement
- 2 phases:
 - Lytique: la lyse cellulaire est obligatoire pour la réplication virale
 - Lysogénique: intégré dans le génome de la bactérie (état pro-phage)
- Phages sont espèce, mais aussi souche spécifique → des cocktails des phages sont nécessaires pour cibler des multiples espèces et souches!

Thérapie par bactériophages



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

EXPERIMENTAL THERAPEUTICS



Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection

Robert T. Schooley,^a Biswajit Biswas,^{b,c} Jason J. Gill,^{d,e}
Adriana Hernandez-Morales,^f Jacob Lancaster,^g Lauren Lessor,^g Jeremy J. Barr,^{g,o}
Sharon L. Reed,^{a,h} Forest Rohwer,^g Sean Benler,^g Anca M. Segall,^g Randy Taplitz,^a
Davey M. Smith,^a Kim Kerr,^a Monika Kumaraswamy,^a Victor Nizet,^{i,j} Leo Lin,ⁱ
Melanie D. McCauley,^a Steffanie A. Strathdee,^a Constance A. Benson,^a
Robert K. Pope,^k Brian M. Leroux,^k Andrew C. Picel,^l Alfred J. Mateczun,^b
Katherine E. Cilwa,ⁿ James M. Regeimbal,^b Luis A. Estrella,^b David M. Wolfe,^b
Matthew S. Henry,^{b,c} Javier Quinones,^{b,c} Scott Salka,^m Kimberly A. Bishop-Lilly,^{b,c}
Ry Young,^{e,f} Theron Hamilton^b

CASE STUDY

Evolution, Medicine, and Public Health [2018] pp. 60–66
doi:10.1093/emph/eoy005



EVOLUTION,
MEDICINE, &
PUBLIC HEALTH

Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*

Benjamin K. Chan,¹ Paul E. Turner,^{1,2} Samuel Kim,³ Hamid R. Mojiabian,⁴
John A. Eleftheriades⁵ and Deepak Narayan^{*,3}

Autres approches thérapeutiques

- Néanmoins, il y a des **obstacles significatifs** avant que ces stratégies différentes puissent être utilisées en routine



- Beaucoup de ces produits à l'étude sont encore en phase pré-clinique
- Plus d'argent pour faire de la recherche est nécessaire de façon urgente!
 - Besoins en investissements nécessaires: ≥ 1.1 milliard € (attribués à un groupe de recherche endéans les prochains 3 ans + dépensés endéans les 8 ans pour réellement créer un « pipeline » de projets pour développer des nouveaux traitements)

Conclusions

- Les infections à pathogènes multi-résistants sont:
 - Complicqués à traiter
 - Difficile de donner des traitements efficaces
 - Risque d'effets secondaires, surtout quand des doses supérieures aux doses standards sont administrées
 - Coûteuse:
 - Les antibiotiques de 2ème ligne sont plus chers que les antibiotiques de 1ère ligne
 - Séjours hospitaliers plus longs

Conclusions

- Les antibiotiques vont rester la base de toute traitement pour une infection sévère pdt les prochaines années

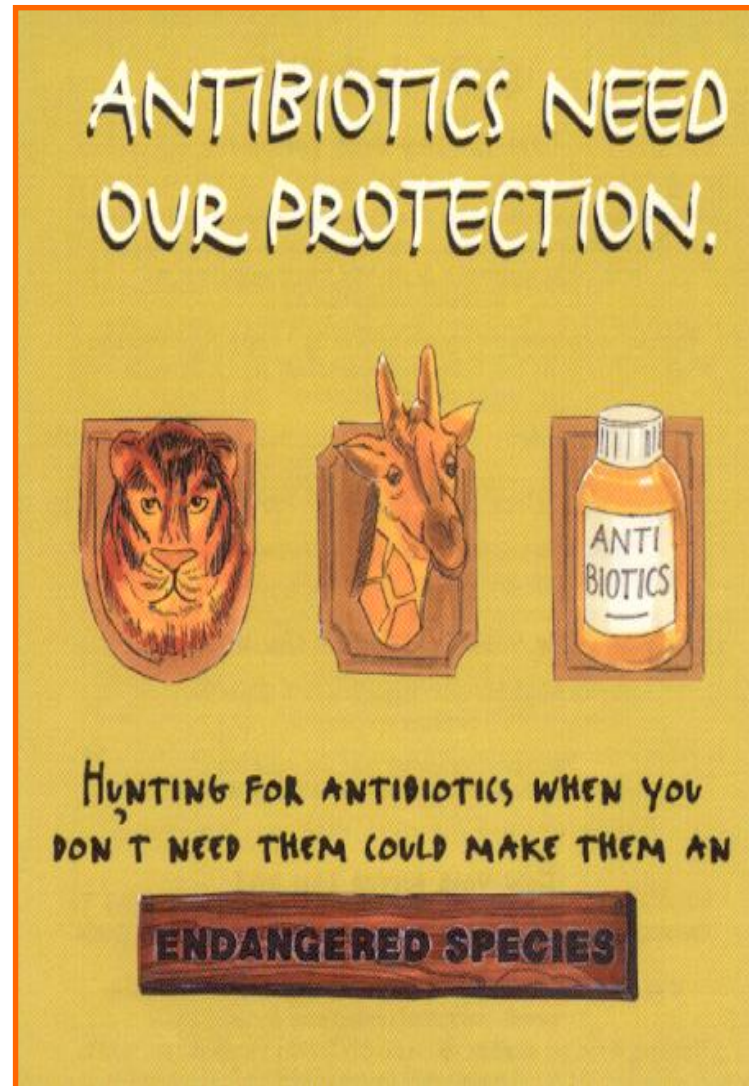


- Des alternatives aux antibiotiques sont à l'étude, mais ceci va prendre du temps et coûter de l'argent



Conclusions

Donc, entre temps.....



Merci pour votre
attention!

RESEARCH

Open Access

Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Herbert Spapen³, Thierry Dugernier⁴, Isabelle Delattre⁵, Brice Layeux⁶, Daniel De Backer¹, Xavier Wittebole², Pierre Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹ and Frédérique Jacobs*⁶

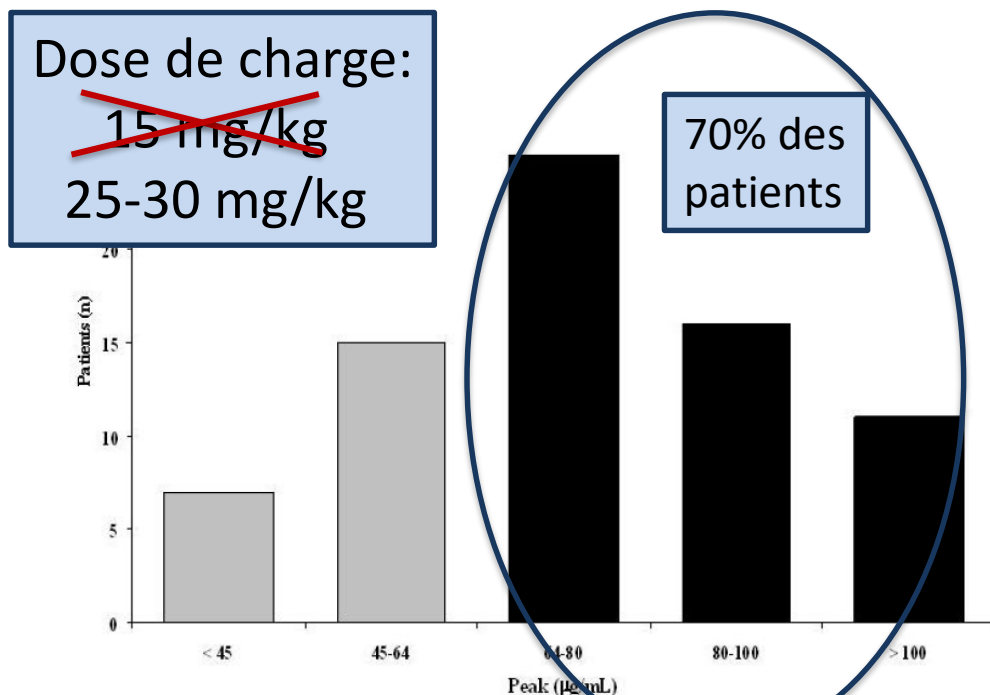


Figure 2 Distribution of peak concentrations. Black bars, peak >64 µg/ml; gray bars, peak <64 µg/ml.



2 cas cliniques: Amikacine + CRRT

- Monothérapie par amikacine à dose adaptée
 - à 8-10 la CMI: : taux au pic de 130-160 mg/L
 - À l'augmentation du VD
→ 2500 à 6000 mg/j
- CVVHDF haut débit commencée 2 heures après le début de l'injection et poursuivie jusqu'à taux sériques < 5-10 mg/L
- Évolution favorable après quelques jours
- Fonction rénale inchangée

