



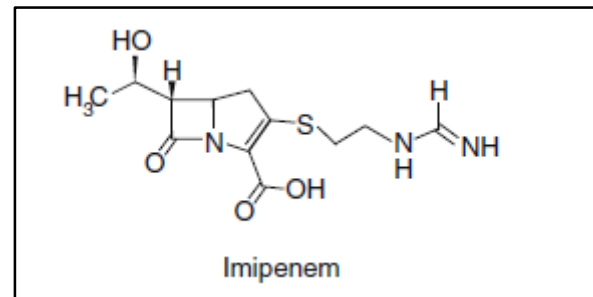
IMIPENEM-CILASTATINE-RELEBACTAM

JRPI 2022

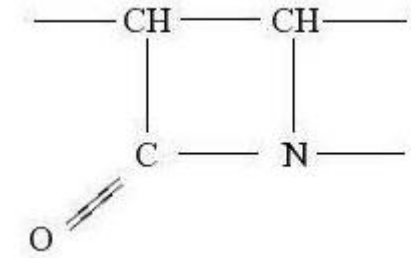
Dr Lafon-Desmurs Barthélémy
MIT Tourcoing CH Dron

C'EST DANS LES VIEUX POTS...

- Découvert dans les années 1970
 - *Streptomyces cattleya*
→ Thienamycin
- Dérivé hémi-synthétique stable : années 80
 - IMIPENEM
 - + Cilastatine



IMIPENEM-CILASTATINE



◦ Bêta-lactamine

- Liaison PLP : Inhibition synthèse du peptidoglycane : **bactéricide**
 - PLP 1a, 1b > 2 > 3
- **Temps-dépendant : ½ vie 1h**
- Effets secondaires « classiques » (+ neurologiques)
- Dégradation rapide par dehydropeptidase-1 (**DHP-1**)

◦ Cilastatine

- Inhibiteur de DHP-1
- Prévention néphrotoxicité

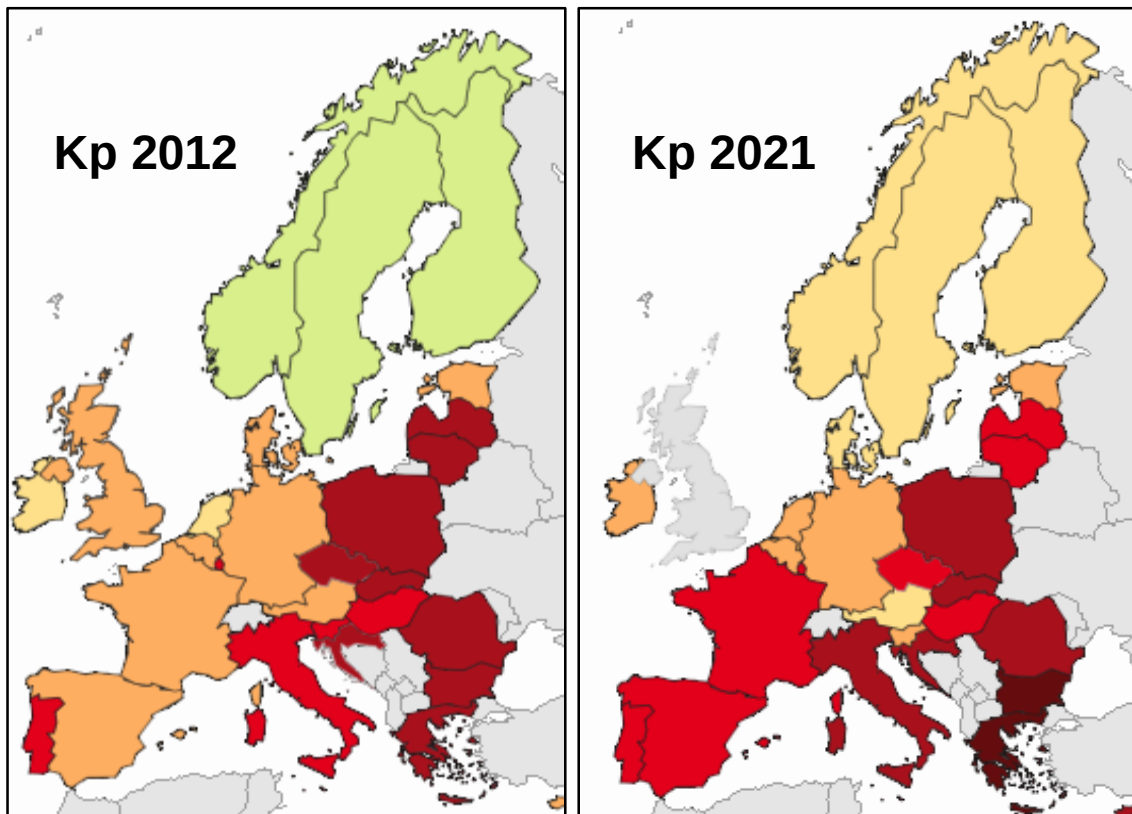
Norrby SR, Gildon KM. Scand J Infect Dis. 1999

Norrby SR et al. Carbapenems. Med Clin North Am 1995

Zhanel et al. Drugs 2007

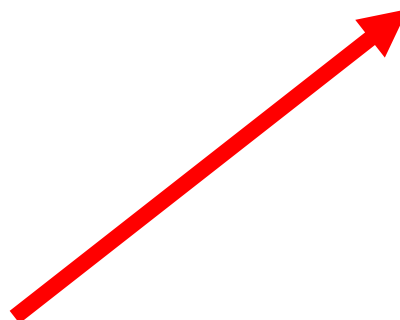


EPIDEMIOLOGIE

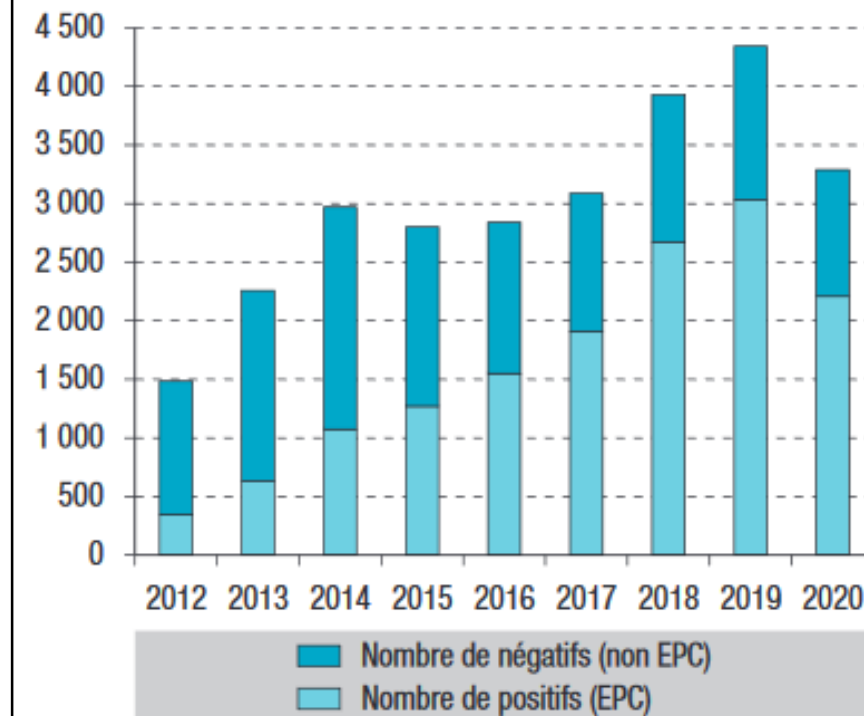


C3G R

LEVEL UP



Répartition des souches d'entérobactéries reçues au CNR entre 2012 et 2020, France

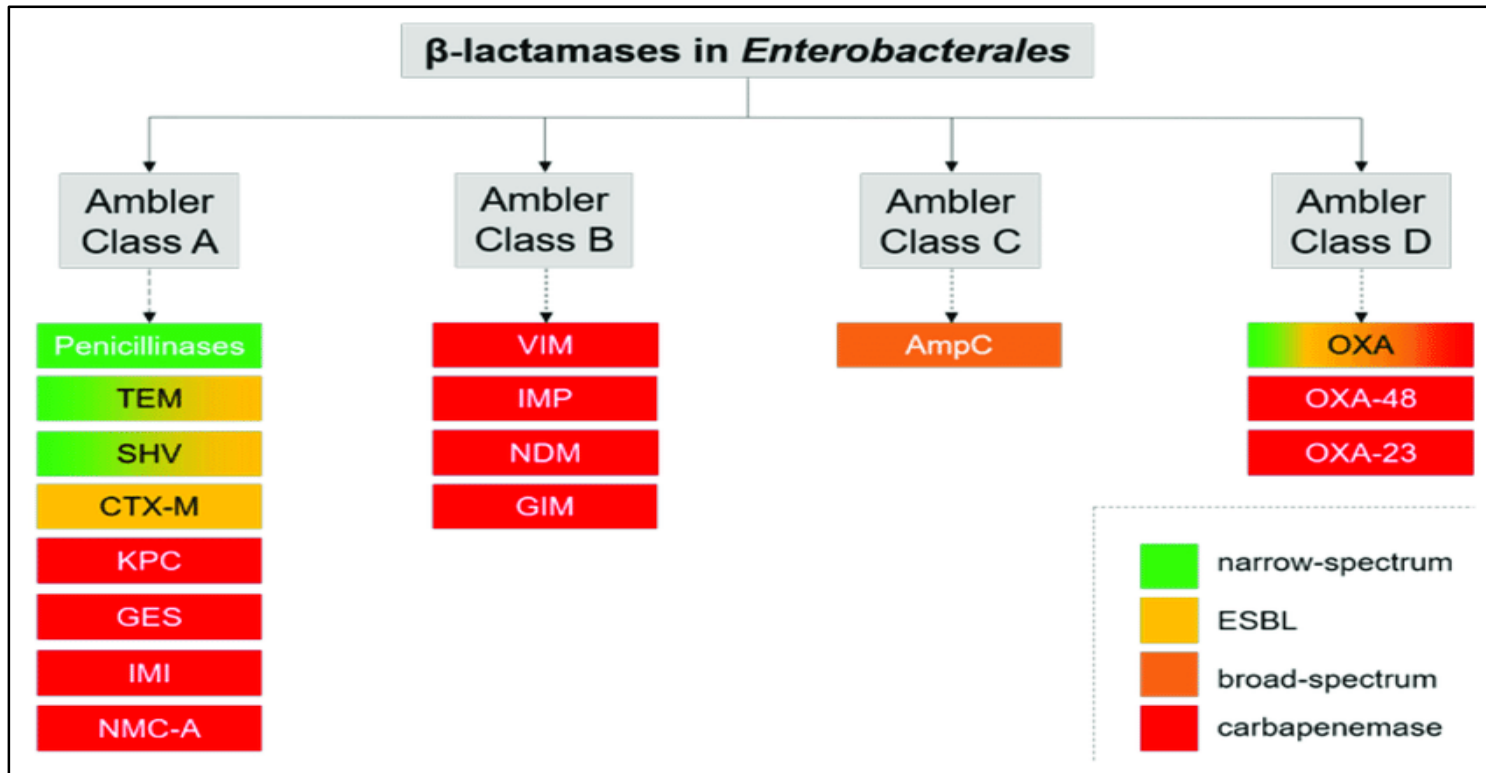


CARBAPENEMASES



BEH 2022
ECDC 2022

EPIDEMIOLOGIE (2)



Distribution des carbapénémases identifiées au CNR* en 2020, France

Classe de Ambler	Type de carbapénémase	Nombre de souches	%
Classe A	KPC	65	2,9
	GES-5	1	0,05
	IMI	20	0,9
	NMC-A	2	0,1
Classe B	NDM	443	20,1
	VIM	204	9,2
	NDM + VIM	6	0,3
Classe D	OXA-48-like	1 398	63,3
	OXA-23	11	0,5
Classe A + Classe D	KPC + OXA-48-like	1	0,05
Classe B + Classe D	NDM + OXA-48-like	46	2,1
	VIM + OXA-48-like	10	0,5
	NDM + VIM + OXA-48-like	1	0,05
TOTAL		2 208	100

• Alternatives thérapeutiques VITALES

- Colistine, Tigécycline, Fosfomycine...
- **Nouvelles associations et inhibiteurs**, Cefiderocol...



CLASSE C : AMPC

○ Céphalosporinase

- Groupe 3
- Sérine bêta-lactamase

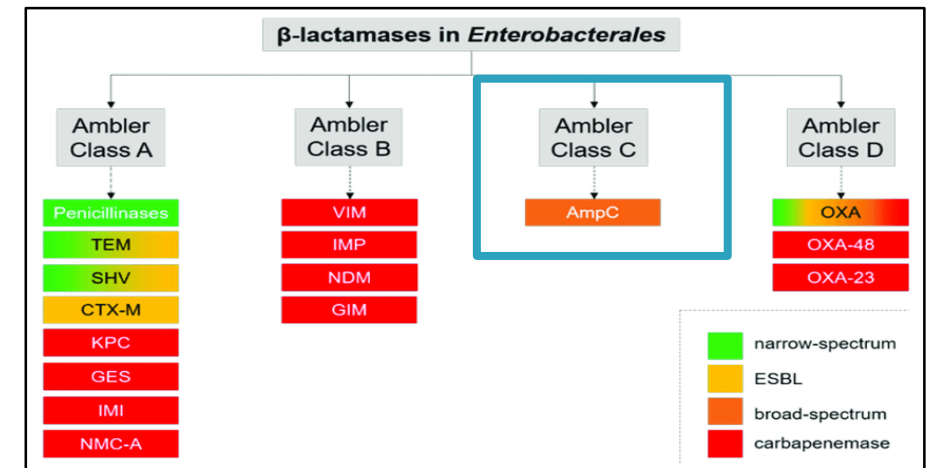
○ C1G, C2G +/- C3G

- C4G
- Carbapénèmes inducteurs mais stables

○ Mécanismes associés

- Perte perméabilité : **porines**

Groupe de β -lactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principaux genres d'entérobactéries rencontrées en milieu hospitalier.	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
Aminopénicillines	S	R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	S	R
Urédopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de résistances	Absence de β -lactamase	Pénicillinase à bas niveau	Céphalosporinase à bas niveau	Pénicillinase + céphalosporinase

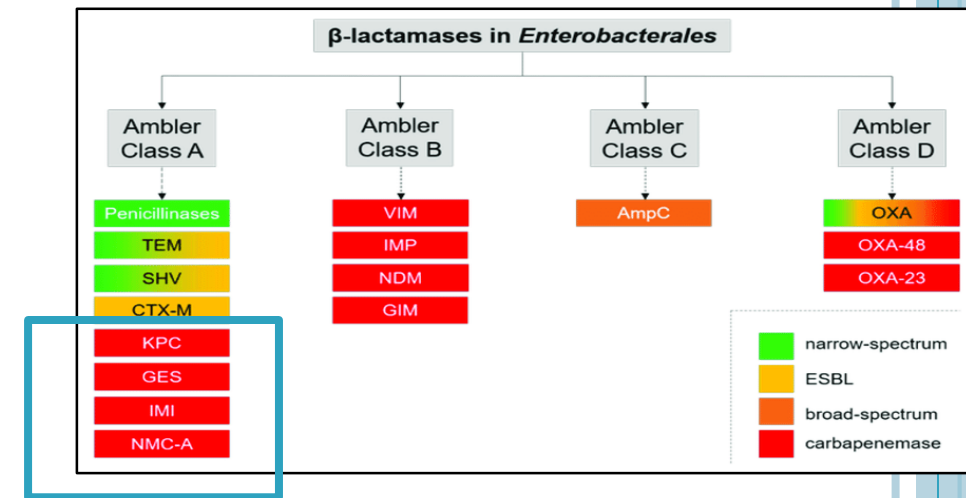


CLASSE A

- Sérine bêta-lactamase
- GES, IMI/NMC, **KPC**...

Klebsiella pneumoniae
Carbapénémase : KPC

- Plasmidique → diffusion +++
 - +/- Chromosomique : clone Kp CG258
- Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*



AMM IMIPENEM-CILASTATINE-RELEBACTAM

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.

- Pneumopathies nosocomiales dont PAVM
 - +/- Bactériémies
- Absence d'alternative



IMIPENEM-CILASTATINE-RELEBACTAM

- Inhibition classe A et C

Wong D et al. Drugs. 2017

- ▼ CMI 2 à 128 fois

- Non soumis à l'efflux

Young K et al. BMC Microbiol. 2019

- Effet inoculum

Golikova et al. Biomedicines. 2022

- LARGE SPECTRE

- **Entérobactéries**

- +/- *Morganella, Proteus, Providencia*

- ***Pseudomonas***

- ***Acinetobacter***

- (Cocci +)

- (Anaérobies)

Young-A Heo. Drugs. 2021



PHARMACOCINÉTIQUE

	Imipénem	Cilastatine	Rélébactam
Liaison protéique	20%	40%	22%
Volume distribution	24,3L	13,8L	19L
Liquide bronchique/Plasma	55%	-	54%
Excrétion	Rénale (63%)	Rénale (77%)	Rénale (90%)
Demi-vie	1h	1h	1,2h
I. Rénale	1,22 à 2,01 fois	-	1,38 à 3,05 fois

Rizk ML et al. AAC. 2018

Merck Sharp & Dohme. Recarbrio™ US prescribing information. 2020.

Merck Sharp & Dohme. Recarbrio™ EU summary of product characteristics. 2021.

EN PRATIQUE

○ Posologies

- 1 flacon (500mg/500mg/250mg) toutes les 6 heures
- Sur 30 minutes
- Dilution dans NaCl (ou G5%)

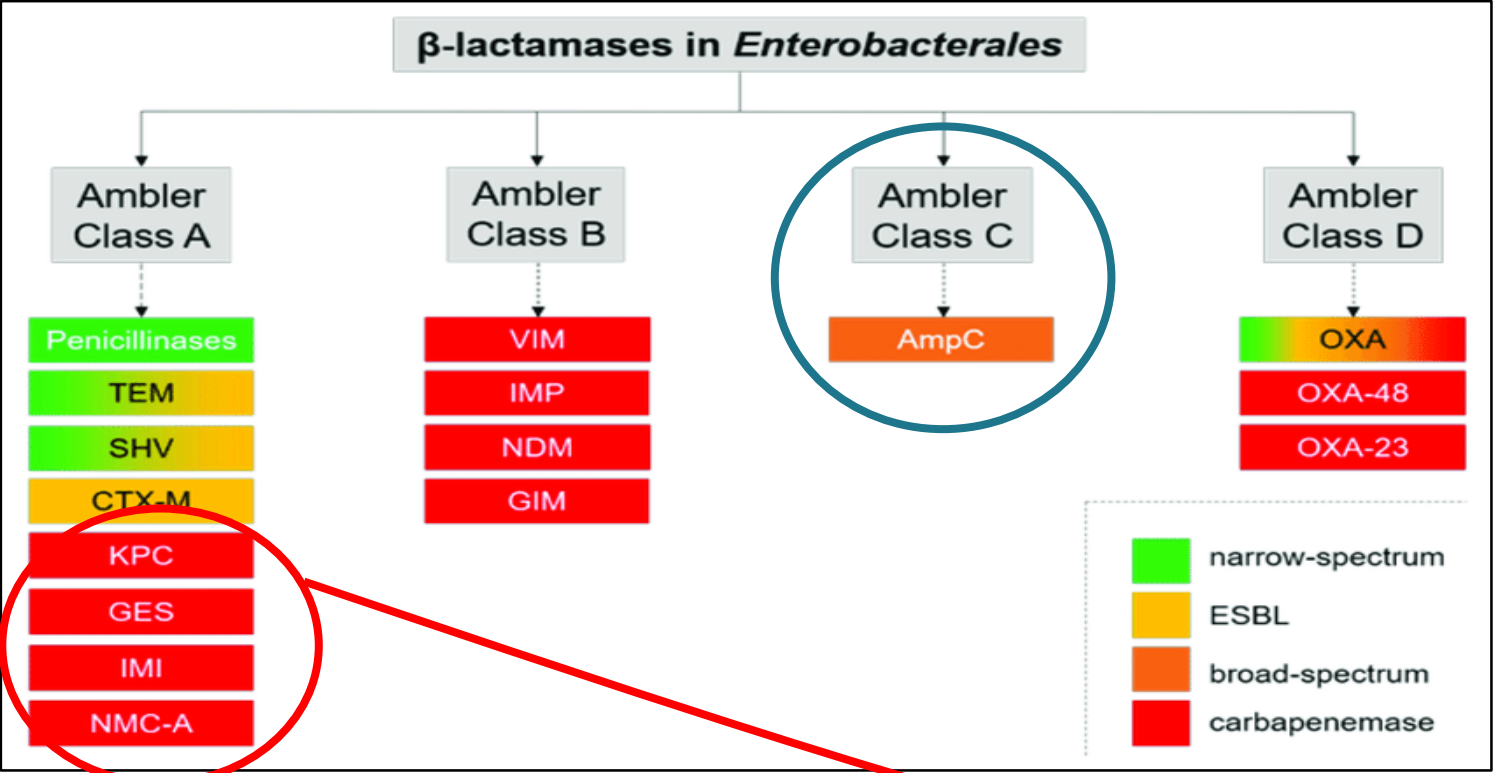
○ I. rénale : Même rythme, réduction unitaire

Clairance estimée de la créatinine (mL/min)*	Posologie recommandée de Recarbrio (imipénème/cilastatine/relebactam) (mg)†
Inférieure à 90 et supérieure ou égale à 60	400/400/200
Inférieure à 60 et supérieure ou égale à 30	300/300/150
Inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15	200/200/100
Insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse‡	200/200/100

○ I. hépatique : pas d'adaptation



« SPECTRE » UTILE



Noster et al. Antibiotics 2021

Distribution des carbapénémases identifiées au CNR* en 2020, France

Classe de Ambler	Type de carbapénémase	Nombre de souches	%
Classe A	KPC	65	2,9
	GES-5	1	0,05
	IMI	20	0,9
	NMC-A	2	0,1
Classe B	NDM	443	20,1
	VIM	204	9,2
	NDM + VIM	6	0,3
Classe D	OXA-48-like	1 398	63,3
	OXA-23	11	0,5
Classe A + Classe D	KPC + OXA-48-like	1	0,05
Classe B + Classe D	NDM + OXA-48-like	46	2,1
	VIM+ OXA-48-like	10	0,5
	NDM + VIM+ OXA-48-like	1	0,05
TOTAL		2 208	100

BEH 2022

ET LA CLINIQUE ?

Timepoint for efficacy evaluation	Clinical response		Microbiological response	
	n/m (%)	95% CI	n/m (%)	95% CI
cIAI				
EOT	24/28 (85.7)	(67.9–94.9)	24/28 (85.7)	(67.9–94.9)
TOC	23/28 (82.1)	(63.9–92.6)	23/28 (82.1)	(63.9–92.6)
cUTI				
EOT	39/39 (100.0)	(89.3–100.0)	39/39 (100.0)	(89.3–100.0)
TOC	36/39 (92.3)	(79.0–98.1)	23/39 (59.0)	(43.4–72.9)

Common baseline pathogens in all enrolled patients.

Common intra-abdominal pathogens in patients with cIAI (N = 39) n (%)	
<i>Escherichia coli</i>	20 (51.3)
<i>Escherichia coli</i> , ESBL positive	2 (5.1)
<i>Bacteroides fragilis</i>	9 (23.1)
<i>Streptococcus constellatus</i>	8 (20.5)
<i>Parvimonas micra</i>	7 (17.9)
Common uropathogens in patients with cIAI (N=44) n (%)	
<i>Escherichia coli</i>	31 (70.5)
<i>Escherichia coli</i> , ESBL positive	2 (4.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (6.8)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (6.8)



AE, n (%)	REL/IPM/CS (N = 81)
	Overall
Gastrointestinal disorders	
Constipation	3 (3.7)
Diarrhea	7 (8.6)
Nausea	7 (8.6)
Stomatitis	3 (3.7)
Vomiting	3 (3.7)
General disorders and administration-site conditions	
Infusion-site erythema	3 (3.7)
Infusion-site induration	3 (3.7)
Infusion-site pain	3 (3.7)
Infections and infestations	
Nasopharyngitis	5 (6.2)
Urinary tract infection	4 (4.9)
Investigations	
Increased platelet count	3 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Eczema	3 (3.7)



RESTORE-IMI 1

	IMI + REL n = 21	IMI + COLI n = 10	
Primary diagnosis			
HAP, n (%)	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
VAP, n (%)	7 (33.3)	2 (20.0)	9 (29.0)
cUTI (urinary tract abnormalities), n (%)	5 (23.8)	3 (30.0)	8 (25.8)
cUTI (acute pyelonephritis), n (%)	6 (28.6)	2 (20.0)	8 (25.8)
clAI, n (%)	2 (9.5) ^a	2 (20.0) ^b	4 (12.9)

Endpoint	n	% (95% CI) ^b	n	% (95% CI) ^a
Primary endpoint				
Favorable overall response ^c	15	71.4 (49.8, 86.4)	7	70.0 (39.2, 89.7)
Hospital-acquired bacterial pneumonia/ ventilator-associated bacterial pneumonia	7/8	87.5 (50.8, 99.9)	2/3	66.7
Complicated intraabdominal infection	0/2 ^d	0.0	0/2 ^e	0.0
Complicated urinary tract infection	8/11	72.7 (42.9, 90.8)	5/5	100.0 (51.1, 100.0)
Secondary endpoints				
Favorable clinical response (day 28)	15 ^f	71.4 (49.8, 86.4)	4 ^g	40.0 (16.7, 68.8)
28-day all-cause mortality	2	9.5 (1.4, 30.1)	3	30.0 (10.3, 60.8)
Treatment-emergent nephrotoxicity ^h	3/29	10.3 (2.8, 27.2)	9/16	56.3 (33.2, 76.9)



RESTORE-IMI 2

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Titov et al. CID 2020

◉ IMI/REL vs PIP/TAZ

- PFLA nosocomiale +/- PAVM
- 2/3 réanimation

Endpoint	IMI/REL, no./No. (%) ^a	PIP/TAZ, no./No. (%) ^a	Adjusted Difference ^b , % (95% CI)
Primary endpoint			
Day 28 all-cause mortality (MITT)	42/264 (15.9)	57/267 (21.3)	-5.3 (-11.9 to 1.2) ^c
Key secondary endpoint			
Favorable clinical response at EFU (MITT)	161/264 (61.0) ^d	149/267 (55.8) ^d	5.0 (-3.2 to 13.2) ^e
Other secondary endpoints			
Day 28 all-cause mortality (mMITT)	36/215 (16.7)	44/218 (20.2)	-3.5 (-10.9 to 3.6)
Favorable microbiologic response at EFU (mMITT)	146/215 (67.9) ^d	135/218 (61.9) ^d	6.2 (-2.7 to 15.0)
Favorable clinical response at EFU (CE)	101/136 (74.3)	100/126 (79.4)	-3.7 (-13.6 to 6.4)

Patients With Adverse Events	IMI/REL (n = 266 ^a)	PIP/TAZ (n = 269 ^a)	Unadjusted Difference, % (95% CI) ^b
At least 1 AE	226 (85.0)	233 (86.6)	-1.7 (-7.7 to 4.3)
Drug-related ^c AEs	31 (11.7)	26 (9.7)	2.0 (-3.3 to 7.4)
Serious AEs	71 (26.7)	86 (32.0)	-5.3 (-13.0 to 2.5)
Serious drug-related ^c AEs	3 (1.1)	2 (0.7)	0.4 (-1.7 to 2.6)

RÉSISTANCE

○ Dégradation enzymatiques

- Enzymes non inhibées : Classe B
- Classe A : KPC-3, SME-1
 - CMI 4mg/l

○ Imperméabilité

- OmpK35 OmpK36

○ Dégradation enzymatique

- Classe A : GES-5
- Classe B : VIM-4

○ Imperméabilité

- OprD (+/- AmpC)

Entérobactéries

Pseudomonas



Carpenter et al. JAC. 2019

Lapuebla et al AAC. 2015



Livermore et al. CID 2002
Mushtaq et al. JAC 2020.

EN RÉSUMÉ

	Ceftolozane/ Tazobactam	Ceftazidime/ Avibactam	Imipénem/ Rélébactam	Méropénem/ Vaborbactam
Classe A	BLSE	BLSE		
	EPC (KPC)	EPC (KPC)	EPC (KPC)	
Classe B	NDM, VIM, IMP, SPM	NDM, VIM, IMP, SPM	NDM, VIM, IMP, SPM	
Classe C	AmpC	AmpC	AmpC	
Classe D	OXA-BLSE	OXA-BLSE		
	OXA-48	OXA-48	OXA-48	

CONCLUSION

- Spectre « étroit »
 - Classe A : KPC
- Bonne tolérance
 - IV
- Place dans l'arsenal :
 - KPC documentée
 - Ceftazidime/Avibactam R
- Résistances émergentes

