

Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique

Belgische vereniging voor infectiologie en klinische microbiologie

Royal Library of Belgium – Bruxelles – Brussels – 22th November 2018



Infectiologiegids - Guide d'infectiologie

IGGI : ONE YEAR LATER !!!!!

UTI, a very difficult story

A view from the outside

François CARON, ID

Rouen University Hospital, Normandy, France

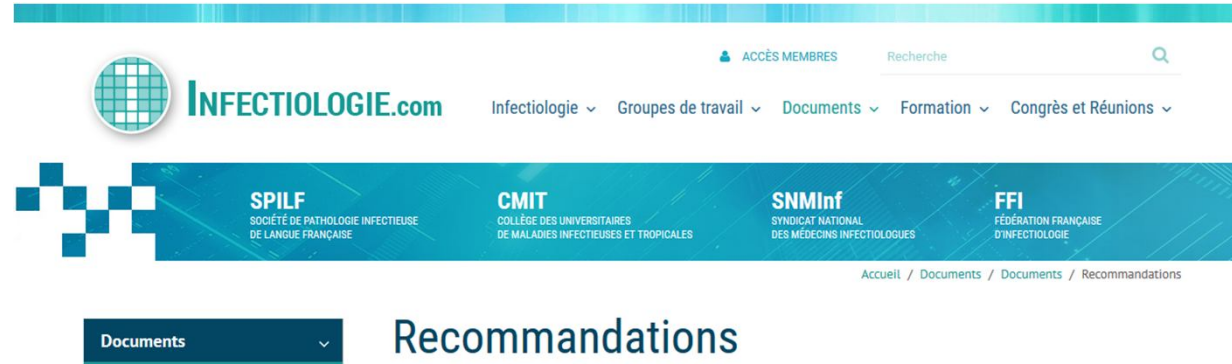


French UTI guidelines, a long story

From 2014 to 2017: only web data, in French

- 2014 : general text
- 2015 : pregnancy
- 2015 : TMP & temocillin
- 2017 : feed-back

Since 2018: summary article in French and in English



Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–358

Recommandations

Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte

F. Caron^a, T. Galperine^b, C. Flateau^c, R. Azria^d, S. Bonacorsi^e, F. Bruyère^f, G. Cariou^g, E. Clouqueur^h, R. Cohenⁱ, T. Doco-Lecompte^j, E. Elefant^k, K. Faure^l, R. Gauzit^m, G. Gavazziⁿ, L. Lemaitre^o, J. Raymond^p, E. Senneville^q, A. Sotto^r, D. Subtil^s, C. Trivalle^t, A. Merens^u, M. Etienne^{a,*}



Royal Library of Belgium – Bruxelles – Brussels – 22th November 2018



IGGI : ONE YEAR LATER !!!!!

UTI, a very difficult story

A view from the outside

François CARON, ID

Rouen University Hospital, Normandy, France

Disclosure:

- personal point of view of IGGI, not that of SPILF

In Black (blue) your text
(in French)

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

• *Traitement anti-infectieux*

- La couverture de **entérobactéries productrices d'ESBL** [utilisation d'un carbapénème (méropénem, ...) ou d'une option thérapeutique incluant un aminoside] doit être prévue pour chaque patient:
 - hospitalisé dans un service à haute prévalence d'infections à ce type de pathogènes.
 - présentant un **sepsis communautaire** ou **nosocomial**.
 - exposé dans le mois qui précède la symptomatologie actuelle à des céphalosporines ou des fluoroquinolones.
 - connu pour être colonisé par des **entérobactéries productrices d'ESBL**.

• *Littérature recommandée*

- *Postgrad Med 2017;129:242*

Method of analysis of UTI sheets



In Black (blue) your text
(in French)

In red my comments
(in English)

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

• *Traitement anti-infectieux*

- o La couverture de **entérobactéries productrices d'ESBL** [utilisation d'un carbapénème (méropénem, ...) ou d'une option thérapeutique incluant un aminoside] doit être prévue pour chaque patient:
 - hospitalisé dans un service à haute prévalence d'infections à ce type de pathogènes.
 - présentant un **sepsis communautaire** ou **nosocomial**.
 - exposé dans le mois qui précède la symptomatologie actuelle à des céphalosporines ou des fluoroquinolones.
 - connu pour être colonisé par des **entérobactéries productrices d'ESBL**.



Bla bla bla bla
.....
.....
.....

• *Littérature recommandée*

- o *Postgrad Med 2017;129:242*

Method of analysis of UTI sheets



In Black (blue) your text
(in French)

In red my comments
(in English)

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

• *Traitement anti-infectieux*

- o La couverture de **entérobactéries productrices d'ESBL** [utilisation d'un carbapénème (méro pénem, ...) ou d'une option thérapeutique incluant un aminoside] doit être prévue pour chaque patient:
 - hospitalisé dans un service à haute prévalence d'infections à ce type de pathogènes.
 - présentant un **sepsis communautaire** ou **nosocomial**.
 - exposé dans le mois qui précède la symptomatologie actuelle à des céphalosporines ou des fluoroquinolones.
 - connu pour être colonisé par des **entérobactéries productrices d'ESBL**.



Bla bla bla bla
.....
.....
.....

• *Littérature recommandée*

- o *Postgrad Med 2017;129:242*

Sometimes
in purple
literature data

In Black (blue) your text
(in French)

In red my comments
(in English)

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

• *Traitement anti-infectieux*

- o La couverture de **entérobactéries productrices d'ESBL** [utilisation d'un carbapénème (méropénem, ...) ou d'une option thérapeutique incluant un aminoside] doit être prévue pour chaque patient:
 - hospitalisé dans un service à haute prévalence d'infections à ce type de pathogènes.
 - présentant un **sepsis communautaire** ou **nosocomial**.
 - exposé dans le mois qui précède la symptomatologie actuelle à des céphalosporines ou des fluoroquinolones.
 - connu pour être colonisé par des **entérobactéries productrices d'ESBL**.

• *Littérature recommandée*

- o *Postgrad Med 2017;129:242*

Bla bla bla bla



In the given time, focus on criticisms
Sorry about that



General comments [1]

- « *Littérature recommandée* »
 - very good data, but not accurate references
 - some major recommendations not supported by the provided articles
 - e.g.: IGGI rules to cover ESBL risk

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

• *Traitement anti-infectieux*

- La couverture de **entérobactéries productrices d'ESBL** [utilisation d'un carbapénème (méropénem, ...) ou d'une option thérapeutique incluant un aminoside] doit être prévue pour chaque patient:
 - hospitalisé dans un service à haute prévalence d'infections à ce type de pathogènes.
 - présentant un **sepsis communautaire** ou **nosocomial**.
 - exposé dans le mois qui précède la symptomatologie actuelle à des céphalosporines ou des fluoroquinolones.
 - connu pour être colonisé par des **entérobactéries productrices d'ESBL**.

• *Littérature recommandée*

- *Postgrad Med* 2017;129:242

← The IGGI rules to cover ESBL risk are **not discussed** in the only reference of this chapter

General comments [2]

- « *Recommandations based on international guidelines* »

• **Recommandations**

- Les recommandations sont basées sur les guidelines les plus récentes publiées par la "Infectious Diseases Society of America" [IDSA (*Clin Infect Dis* 2005;40:643, *Clin Infect Dis* 2010;50:625, *Clin Infect Dis* 2011;52:e103), la "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases" [ESCMID (*Clin Infect Dis* 2011;52:e1033)], la "European Association of Urology" (*EAU Guidelines on Urological Infections* 2016) et la "Stichting Werkgroep Antibioticabeleid" (SWAB, Pays-Bas).
- Some major IGGI recommendations are not supported by the works from IDSA, ESCMID, EAU or SWAB
e.g.: IGGI rules of to cover ESBL risk

General comments [2]

- « *Recommandations based on international guidelines* »

- **Recommandations**

- Les recommandations sont basées sur les guidelines les plus récentes publiées par la "Infectious Diseases Society of America" [IDSA (*Clin Infect Dis* 2005;40:643, *Clin Infect Dis* 2010;50:625, *Clin Infect Dis* 2011;52:e103), la "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases" [ESCMID (*Clin Infect Dis* 2011;52:e1033)], la "European Association of Urology" (*EAU Guidelines on Urological Infections* 2016) et la "Stichting Werkgroep Antibioticabeleid" (SWAB, Pays-Bas).

- What about a reflexion also based on the French guidelines ?



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID



référentiel très « coton »
[facile en argot, **swab** in English]



General comments [3]

No graduation of recommendation

- evidence based medicine?
- expert opinion?

Consider one of the current graduation systems

Table 1. Strength of Recommendations and Quality of Evidence

IDSA GUIDELINES

| Category/grade | Definition |
|----------------------------|--|
| Strength of recommendation | |
| A | Good evidence to support a recommendation for or against use |
| B | Moderate evidence to support a recommendation for or against use |
| C | Poor evidence to support a recommendation |
| Quality of evidence | |
| I | Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial |
| II | Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments |
| III | Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees |

- **Questionable definition of complicated UTI**

« IGGI: acute pyelonephritis (APN) + severe feature = complicated UTI »

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

- **Pathologies**

- Bactériurie asymptomatique.
- Urérite.
- Cystite et pyélonéphrite aiguë non compliquée et compliquée.
 - Infections des voies urinaires non compliquées.
 - Cystite aiguë non compliquée de la femme non enceinte, en bonne santé, sans antécédents (ou présomption) d'anomalies anatomiques des voies urinaires.
 - Pyélonéphrite aiguë non compliquée de la femme préménopausée, non enceinte, en bonne santé, sans antécédents (ou présomption) d'anomalies anatomiques des voies urinaires ou d'insuffisance rénale, sans signes de pathologie sévère.
 - En général, ces infections peuvent être traitées en ambulatoire avec des antibiotiques oraux.
 - Toute autre forme de cystite ou de pyélonéphrite chez l'adolescent ou l'adulte doit être considérée comme une infection compliquée des voies urinaires (ainsi la cystite et la pyélonéphrite chez le patient masculin doivent donc toujours être considérées comme des infections compliquées). Les patients avec ce type d'infection courent un plus haut risque de complications et d'échecs thérapeutiques.

- Such definition is not supported by the provided reference:

« UTI are usually classified as either complicated or uncomplicated, irrespective of the location and severity of the infection »

- **Too many risk factors for resistant bacteria...**

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

• *Traitement anti-infectieux*

- Facteurs de risque d'infections à pathogènes résistants.
 - Age \geq 45 ans.
 - Hospitalisation récente.
 - Antécédents urologiques connus [patients qui fréquentent des (poli)cliniques d'urologie].
 - Exposition à des antibiotiques dans les 6 mois précédant la symptomatologie actuelle.
- La couverture de **entérobactéries productrices d'ESBL** [utilisation d'un carbapénème (méropénem, ...) ou d'une option thérapeutique incluant un aminoside] doit être prévue pour chaque patient:
 - hospitalisé dans un service à haute prévalence d'infections à ce type de pathogènes.
 - présentant un **sepsis communautaire** ou **nosocomial**.
 - exposé dans le mois qui précède la symptomatologie actuelle à des céphalosporines ou des fluoroquinolones.
 - connu pour être colonisé par des **entérobactéries productrices d'ESBL**.

Overall,
>> 50% of
patients with
complicated
UTI would be
considered
at risk of
resistant
bacteria !

- **Too many risk factors for resistant bacteria...**

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

• *Traitement anti-infectieux*

- Facteurs de risque d'infections à pathogènes résistants.
 - Age \geq 45 ans.
 - Hospitalisation récente.
 - Antécédents urologiques connus [patients qui fréquentent des (poli)cliniques d'urologie].
 - Exposition à des antibiotiques dans les 6 mois précédant la symptomatologie actuelle.
- La couverture de **entérobactéries productrices d'ESBL** [utilisation d'un carbapénème (méropénem, ...) ou d'une option thérapeutique incluant un aminoside] doit être prévue pour chaque patient:
 - hospitalisé dans un service à haute prévalence d'infections à ce type de pathogènes.
 - présentant un **sepsis communautaire** ou **nosocomial**.
 - exposé dans le mois qui précède la symptomatologie actuelle à des céphalosporines ou des fluoroquinolones.
 - connu pour être colonisé par des **entérobactéries productrices d'ESBL**.

Overall, >> 50% of patients with complicated UTI would be considered at risk of resistant bacteria !

- **...leading to very broad spectrum ATB use for most complicated APN, even without severe sepsis:**

• *Traitement anti-infectieux empirique*

- Options thérapeutiques.
 - Patients sans **allergie IgE médiée aux pénicillines**.
 - Patients sans sepsis sévère, sans choc septique.
 - ▲ Patients (adolescents, adultes, patientes enceintes et allaitantes) avec **facteurs de risque d'infections à pathogènes (multi)résistants**.
 - Δ Céfépime.
 - Δ Ceftazidime.
 - Δ Méropénem.
 - Δ Pipéracilline-tazobactam.

Most complicated APN are over 45 years

2018 French guidelines for UTI: stratification of cases in three steps

Step 1: risk factors for complication:

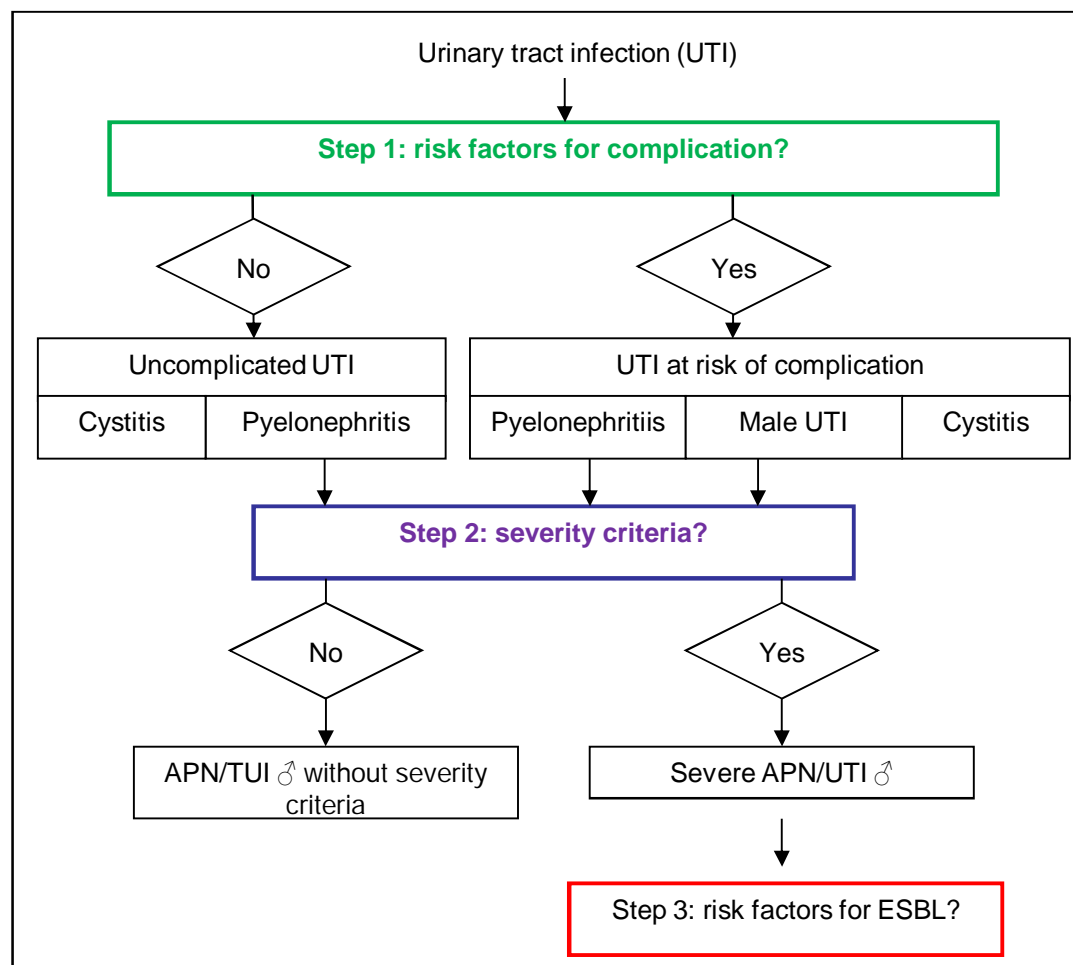
- any abnormality of the urinary tract
- male
- pregnancy
- « frail » elderly subjects
- creatinine clearance < 30 mL/mn
- severe immunodeficiency

Step 2: severity criteria?

- severe sepsis (or qSOFA score ≥ 2)
- septic shock
- urological procedure

Step 3: risk factors for ESBL?

- previous ESBL < 6 months
- amox-clav acid / 2GC-3GC / FQ < 6 months
- recent travel to an endemic area
- hospitalization < 3 months
- living in a long-term care facility



General comments [6]

- No clear statement upon the necessity or reassessment of empirical ATB treatment on the basis of urine culture results and of clinical evolution
- This would benefit to be explicitly stated

Eg: 2017 Australian UTI guidelines :

« **IN ALL CASES: Tailor treatment** based on microbiology and sensitivities according to clinical response using agent with **narrowest spectrum of activity** and switch to **oral therapy as soon as clinically appropriate** ».

General comments [6]

- No clear statement upon the necessity or reassessment of empirical ATB treatment on the basis of urine culture results and of clinical evolution
- This would benefit to be explicitly stated

Eg: 2017 Australian UTI guidelines :

« **IN ALL CASES: Tailor treatment** based on microbiology and sensitivities according to clinical response using agent with **narrowest spectrum of activity** and switch to **oral therapy as soon as clinically appropriate** ».



General comments [7]

- No explicit recommendation to favor as often as possible ATB classes at lower risk to select drug-resistant bacteria
- cf IDSA/ESCMID 2010 guidelines on cystitis & pyelonephritis:

“The issues of in vitro resistance prevalence and the **potential for collateral damage** were considered as **important factors in making optimal treatment choices** and thus are reflected in the rankings of recommendations. »

“**Collateral damage**, a term describing ecological adverse effects of antimicrobial therapy, such as the selection of drug-resistant organisms and colonization of infection with multidrug-resistant organisms, has been **associated with use of broad-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones.**”

“The preserved in vitro susceptibility of *E. coli* to **nitrofurantoin, fosfomycin, and mecillinam** over many years of use suggests these antimicrobials cause **only minor collateral damage**, perhaps because of minimal effects on normal fecal flora.”

General comments [7]

- No explicit recommendation to favor as often as possible ATB classes at lower risk to select drug-resistant bacteria
- cf also SPILF 2018 guidelines:

“Three criteria must be taken into consideration **when choosing the antibiotic treatment:**

- efficacy [...]
- tolerability [...]
- the ecological impact on the gut microbiota must be as limited as possible. The currently used hierarchy is as follows: **very small impact for fosfomycin, nitrofurantoin, and pivmecillinam; high impact for third-generation cephalosporins (3GCs), fluoroquinolones, and to a lesser extent amoxicillin-clavulanic acid and co-trimoxazole;** carbapenem sparing strategies are mandatory.”

Comments on resistance rates



Infectiologieids - Guide d'infectiologie

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

• Traitement anti-infectieux

- Les guidelines de l'IDSA (*Clin Infect Dis* 2011;52:e103) proposent que, pour prendre un antibiotique en considération pour le traitement empirique:
 - d'infections des voies urinaires basses, le pourcentage de résistance à cet antibiotique doit être < 20%.
 - d'infections des voies urinaires hautes, le pourcentage de résistance à cet antibiotique doit être < 10%.
- En tenant compte de ces recommandations et des taux de résistance en Belgique, il faut conclure que l'amoxicilline, l'amoxicilline-clavulanate et le TMP-SMX ne peuvent plus entrer en ligne de compte pour le traitement des infections urinaires basses compliquées et des pyélonéphrites.



Resistance to amox-clav < 20% when considering the "cystitis breakpoint"

2018 EUCAST breakpoints
for Enterobacteriaceae

| Penicillins ¹ | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | |
|--|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < |
| Benzylopenicillin | - | - | - | - | - |
| Ampicillin | 8 ¹ | 8 | 10 | 14 ^{A,B} | 14 ^B |
| Ampicillin-sulbactam | 8 ^{1,2} | 8 ² | 10-10 | 14 ^{A,B} | 14 ^B |
| Amoxicillin | 8 ¹ | 8 | - | Note ^C | Note ^C |
| Amoxicillin-clavulanic acid | 8 ^{1,3} | 8 ³ | 20-10 | 19 ^{A,B} | 19 ^B |
| Amoxicillin-clavulanic acid (uncomplicated UTI only) | 32 ^{1,3} | 32 ³ | 20-10 | 16 ^{A,B} | 16 ^B |
| Piperacillin | 8 | 16 | 30 | 20 | 17 |
| Piperacillin-tazobactam | 8 ⁴ | 16 ⁴ | 30-6 | 20 | 17 |
| Ticarcillin | 8 | 16 | 75 | 23 | 20 |
| Ticarcillin-clavulanic acid | 8 ³ | 16 ³ | 75-10 | 23 | 20 |
| Temocillin | Note ⁵ | Note ⁵ | | Note ⁵ | Note ⁵ |

Comments on resistance rates

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

• Traitement anti-infectieux

- Les guidelines de l'IDSA (*Clin Infect Dis* 2011;52:e103) proposent que, pour prendre un antibiotique en considération pour le traitement empirique:
 - d'infections des voies urinaires basses, le pourcentage de résistance à cet antibiotique doit être < 20%.
 - d'infections des voies urinaires hautes, le pourcentage de résistance à cet antibiotique doit être < 10%.
- En tenant compte de ces recommandations et des taux de résistance en Belgique, il faut conclure que l'amoxicilline, l'amoxicilline-clavulanate et le TMP-SMX ne peuvent plus entrer en ligne de compte pour le traitement des infections urinaires basses compliquées et des pyélonéphrites.

Resistance to amox-clav < 20% when considering the "cystitis breakpoint"

2018 CA-SFM/EUCAST breakpoints for Enterobacteriaceae

Others infections (including uncomplicated pyelonephritis)

All cystitis (uncomplicated or complicated)

| | | | | | |
|---|-------------------|-----------------|-------|-------------------|-----------------|
| Ampicilline | 8 ¹ | 8 | 10 | 14 ^{A,B} | 14 ^B |
| Ampicilline-sulbactam | 8 ^{1,2} | 8 ² | 10-10 | 14 ^{A,B} | 14 ^B |
| Amoxicilline | 8 | 8 | 20 | 19 | 19 |
| Amoxicilline-acide clavulanique | 8 ^{1,3} | 8 ³ | 20-10 | 19 ^{A,B} | 19 ^B |
| Amoxicilline-acide clavulanique(cystites) | 32 ^{1,3} | 32 ³ | 20-10 | 16 ^{A,B} | 16 ^B |
| Pipéracilline | 8 | 16 | 30 | 20 | 17 |
| Pipéracilline-tazobactam | 8 ⁴ | 16 ⁴ | 30-6 | 20 | 17 |
| Ticarcilline | 8 | 16 | 75 | 23 | 23 |
| Ticarcilline-acide clavulanique | 8 ³ | 16 ³ | 75-10 | 23 | 23 |
| Mécillinam (cystites) | 8 | 8 | 10 | 15 ^C | 15 ^C |
| Témocilline | 8 | 8 | 30 | 20 | 20 |

2018 French guidelines for community-acquired UTIs: resistance rates of *E. coli* according to clinical settings

Table 3
Prevalence of antibiotic resistance in France in 2016 among *E. coli* strains responsible for adult community-acquired urinary tract infections.

| | | |
|-----------|-----------------------------|--|
| < 5% | Fosfomycin-trometamol | General population |
| | Nitrofurantoin | General population |
| | Aminoglycosides | General population |
| ≈ 5% | 3GC and aztreonam | General population |
| < 10% | Ciprofloxacin, levofloxacin | Uncomplicated and non-recurrent UTI, in the absence of fluoroquinolone administration in the previous 6 months |
| | | Uncomplicated cystitis |
| 10 to 20% | Pivmecillinam | Uncomplicated cystitis |
| | Amoxicillin-clavulanic acid | General population, according to appropriate concentrations for cystitis |
| > 20% | Pivmecillinam | Cystitis at risk of complication |
| | Ciprofloxacin, levofloxacin | UTI at risk of complication |
| | TMP and SMX-TMP | Uncomplicated cystitis |
| | Amoxicillin | General population |
| | Amoxicillin-clavulanic acid | General population, according to appropriate concentrations for APN and male UTI |
| | TMP and SMX-TMP | UTI at risk of complication |

Comments on uncomplicated cystitis



Empirical treatment

fosfomicin 1 day
nitrofurantoin 5 days

Prophylaxis

if ≥ 3 episodes/12 months
or ≥ 2 episodes/6 months

nitrofurantoin 50-100 mg/d
or TMP-SMX 200-400 mg SMX/d

alternatives:

- . TMP-SMX post-coital
- . case by case treatment :
 - TMP-SMX 1600 mg SMX 1 d
 - or cipro 500 mg 1 d



Empirical treatment

fosfomicin 1 day
pivmecillinam 5 days

Prophylaxis

if < 1 episode/month:
case by case treatment

if ≥ 1 episodes/month:

- case by case
- or prophylaxis
 - continuous
 - TMP 150 mg/d or fosfomicin 3 g/w
 - peri-coital (2h before/after) without exceeding continuous regimen

Comments on uncomplicated cystitis



Empirical treatment

fosfomycin 1 day
nitrofurantoin 5 days

Prophylaxis

if ≥ 3 episodes/12 months
or ≥ 2 episodes/6 months

nitrofurantoin 50-100 mg/d
or TMP-SMX 200-400 mg SMX/d

alternatives:

- . TMP-SMX post-coital
- . case by case treatment :
 - TMP-SMX 1600 mg SMX 1 d
 - or cipro 500 mg 1 d

Ecological concern
Too large indications ?

Toxical concern
rare but very serious complications
(lung fibrosis, fulminant hepatitis...)

Toxical concern
rare but very serious complications
(Lyell...) particularly for long term use

Consider TMP instead of TMP-SMX:
. resistance rates similar
. much less toxic

Ecological concern
FQ no longer indicated for cystitis in
different countries

Comments on complicated cystitis

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: CYSTITE AIGUE COMPLIQUEE

• Aspects cliniques et commentaires

- Concerne également la cystite chez les patients avec risque majoré d'infections à pathogènes résistants.
 - Patients ≥ 45 ans.
 - Patients (récemment) hospitalisés.
 - Patients avec des antécédents urologiques [qui fréquentent les (poli)cliniques d'urologie].
 - Patients ayant été exposés à des antibiotiques durant les mois précédant la symptomatologie actuelle.

45 years ≠ old bladder & old patient ! Any ATB in the past month ≠ complicated UTI !

• Traitement anti-infectieux empirique

- Options thérapeutiques.
 - Patients sans allergie IgE médiée aux pénicillines.
 - Adolescents, adultes: fosfomycine trométamol. ← Fosfomycin at first rank : ok
 - Patientes enceintes.
 - ▲ Amoxicilline-clavulanate.
 - ▲ Céfuroxime axétil. ← Favor also fosfomycin in pregnancy !
 - ▲ Fosfomycine trométamol.
 - Patientes allaitantes: options pour adolescents, adultes.
 - Patients avec allergie IgE médiée aux pénicillines (adolescents, adultes, patientes enceintes et allaitantes): fosfomycine trométamol.
- Posologies.
 - Posologies standard.
 - Amoxicilline-clavulanate: (875 mg amoxicilline + 125 mg clavulanate) po q8h.
 - Céfuroxime axétil: 500 mg po q8h.
 - Nitrofurantoïne macrocristalline: 100 mg po q8-12h.
 - TMP-SMX: (160 mg TMP + 800 mg SMX) po q12h.
- Durée totale du traitement anti-infectieux (empirique + documenté) adéquat.
 - Amoxicilline-clavulanate, céfuroxime axétil: 7 jours.
 - Fosfomycine trométamol: dose unique. ← 3 doses (D1-D3-D5) for the « most complicated » cystitis?

Comments on uncomplicated pyelonephritis

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: PYELONEPHRITE AIGUE (COMMUNAUTAIRE) NON COMPLIQUEE

• Traitement anti-infectieux empirique

- Options thérapeutiques.
 - Patientes sans allergie IgE médiée aux pénicillines.
 - Pas d'exposition à des fluoroquinolones dans les 6 mois qui précèdent la symptomatologie actuelle.
 - ▲ Adolescentes: ciprofloxacine.
 - ▲ Adultes.
 - △ Ciprofloxacine.
 - △ Lévofloxacine.
 - ▲ Patientes enceintes: pas d'application (la pyélonéphrite chez la patiente enceinte doit être considérée comme compliquée).
 - ▲ Patientes allaitantes: options pour adolescentes, adultes + arrêt (temporaire) de l'allaitement pendant le traitement anti-infectieux.
 - Exposition à des fluoroquinolones dans les 6 mois précédant la symptomatologie actuelle.
 - ▲ Adolescentes: ciprofloxacine ± amikacine.
 - ▲ Adultes.
 - △ Ciprofloxacine ± amikacine.
 - △ Lévofloxacine ± amikacine.
 - En 2013, la résistance d'*Escherichia coli* à la ciprofloxacine en Belgique (9.661 souches ambulantes) s'élevait à 17,4% (données rétrospectives). Ce pourcentage est probablement plus faible chez les patients jeunes et préalablement non traités par fluoroquinolones, qui présentent un premier épisode de pyélonéphrite. Il n'y a à l'heure actuelle pas de preuves qu'un traitement sous-optimal de ces patients soit lié à un plus grand risque ou à une plus grande incidence de complications. En conséquence, une bithérapie systématique avec amikacine n'est pas (encore) indiquée. Une vigilance accrue est cependant nécessaire afin de repérer une évolution défavorable chez ces patients traités par fluoroquinolones en monothérapie.



OK +++



Highly
disturbant

• Littérature recommandée

- *Am Fam Physician* 2011;84:519
- *BMJ Clin Evid* 2011;2011:0807
- *Clin Infect Dis* 2011;52:e103
- *N Engl J Med* 2012;366:1028
- *Prescrire Int* 2014;23:296



No recommandation in the given references to treat with FQ an APN due to FQ-resistant strain

Comments on uncomplicated pyelonephritis

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: PYELONEPHRITE AIGUE (COMMUNAUTAIRE) NON COMPLIQUEE

- En 2013, la résistance d'*Escherichia coli* à la ciprofloxacine en Belgique (9.661 souches ambulantes) s'élevait à 17,4% (données rétrospectives). Ce pourcentage est probablement plus faible chez les patients jeunes et préalablement non traités par fluoroquinolones, qui présentent un premier épisode de pyélonéphrite. Il n'y a à l'heure actuelle pas de preuves qu'un traitement sous-optimal de ces patients soit lié à un plus grand risque ou à une plus grande incidence de complications. En conséquence, une bithérapie systématique avec amikacine n'est pas (encore) indiquée. Une vigilance accrue est cependant nécessaire afin de repérer une évolution défavorable chez ces patients traités par fluoroquinolones en monothérapie.



Highly disturbing

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: REMARQUES PREALABLES

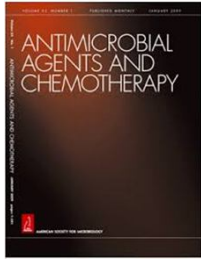
• *Traitement anti-infectieux*

- Dans l'attente de données belges plus fiables, il semble que les fluoroquinolones puissent encore être utilisées avec succès dans le traitement de la pyélonéphrite aiguë non compliquée. Cette recommandation est basée sur les résultats d'une petite étude coréenne portant sur 255 femmes avec pyélonéphrite non compliquée à *Escherichia coli* (*Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3043), qui rapportait aucune complication mais en cas de pyélonéphrite à souches résistantes.



Reference in the preliminary remarks... that do not well support the recommendation

↑
mais même ?



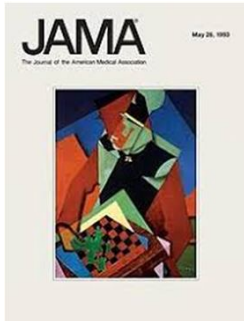
Empirical Use of Ciprofloxacin for Acute Uncomplicated Pyelonephritis Caused by *Escherichia coli* in Communities Where the Prevalence of Fluoroquinolone Resistance Is High

JH. Jeon *et al* [Korea] Antimicrob Agent Chemother 2012;56:3043-6

- empirical use of cipro (400 mg IV then 500 mg PO q12h for 7-14 days)
- **with switch to appropriate ATB if strain *resistant to cipro***
(switch after 5,8 d for a total duration of 14,9 d, on average)

| | Cipro S strain (n=216) | Cipro R strain (n=39) | p | |
|---|---------------------------|--------------------------|-------------------|--|
| Early follow-up (4-7 d per treatment) | | | | |
| Clinical cure | 87% (188/216) | 77% (30/39) | 0.135 | |
| Bacteriological cure | 92% (183/198) | 42% (15/36) | <10 ⁻³ | Bad cure with cipro ! Significant difference despite small sample |
| Late follow-up (14-21 d post treatment) | | | | |
| Clinical cure | 99% (206/209) | 95% (37/39) | 0.177 | |
| Bacteriological cure | 82% (45/55) | 71% (17/24) | 0.372 | Thanks to switch ! 71% = not good for uncomplicated APN |

« No complication occurred during the follow-up period »
But what for the long term?



Comparison of Ciprofloxacin (7 Days) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (14 Days) for Acute Uncomplicated Pyelonephritis in Women

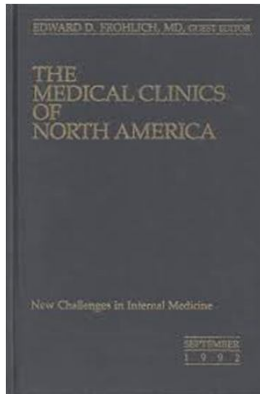
A Randomized Trial

DA Talan et al [USA] JAMA 2000;283:1583-90

| 236 <i>E. coli</i> 0% R cipro 19% R TMP-SMX no switch if R ! | Cipro 7 d for cipro S <i>E. coli</i> | TMP-SMX 14 d for TMP-SMX S <i>E. coli</i> | TMP-SMX 14 d for TMP-SMX R <i>E. coli</i> |
|--|--|---|---|
| Clinical cure (at 4-11 d post treatment) | 96% (109/113) | 92% (76/83) | 35% (6/17) 4/7 with CRO* 2/10 without CRO |
| Bacteriological cure (at 4-11 d post treatment) | 99% (112/113) | 96% (73/76) | 50% (7/14) 5/5 with CRO 2/9 without CRO |

*Some patients from the TMP-SMX group received at admission a unique dose of ceftriaxone 1 g IV

Horrible eradication rates when treating an APN (even uncomplicated) with an ATB ineffective in vitro!
Kidney partially saved by the unique dose of ceftriaxone (no resistant strain)



The Natural History of Urinary Infection in Adults

A. R. Ronald, MD, and A. L. S. Pattullo, MD†*

Volume 75, N° 2, March 1991

« In 1917, Lohlein recognized the **relationship between recurrent UTI and progressive pyelonephritis with renal impairment and end-stage renal disease.** »

« **By 1940, patients with renal infection were being treated with sulfonamides and persistent, recurrent destructive infection became less common.** »

« **Effective early treatment of symptomatic infection rapidly curtails bacterial invasion and the resulting inflammatory response.** Rarely, uncomplicated acute pyelonephritis causes suppuration and renal scarring. »

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: PYELONEPHRITE AIGUE COMPLIQUEE

• **Traitement anti-infectieux empirique**

- Options thérapeutiques.
 - Patients sans allergie IgE médiée aux pénicillines.
 - Patients sans sepsis sévère, sans choc septique.
 - ▲ Patients (adolescents, adultes, patientes enceintes et allaitantes) avec facteurs de risque d'infections à pathogènes (multi)résistants.
 - Δ Céfépime.
 - Δ Ceftazidime.
 - Δ Méropénem.
 - Δ Pipéracilline-tazobactam.
 - Patients avec allergie IgE médiée aux pénicillines.
 - Patients sans sepsis sévère, sans choc septique.
 - ▲ Patients sans facteurs de risque d'infections à pathogènes (multi)résistants.
 - Δ Adolescents: ciprofloxacine + amikacine.
 - Δ Adultes.
 - ◆ Ciprofloxacine + amikacine.
 - ◆ Lévofloxacine + amikacine.
 - Δ Patientes enceintes: méropénem.

- Good coverage of *P. aeruginosa* (in case of health-care associated APN)

- Not good coverage of ESBL with CEP and CAZ
- Temocillin as carbapenem sparing regimen?

Carbapenem for susceptible strain in pregnancy !?

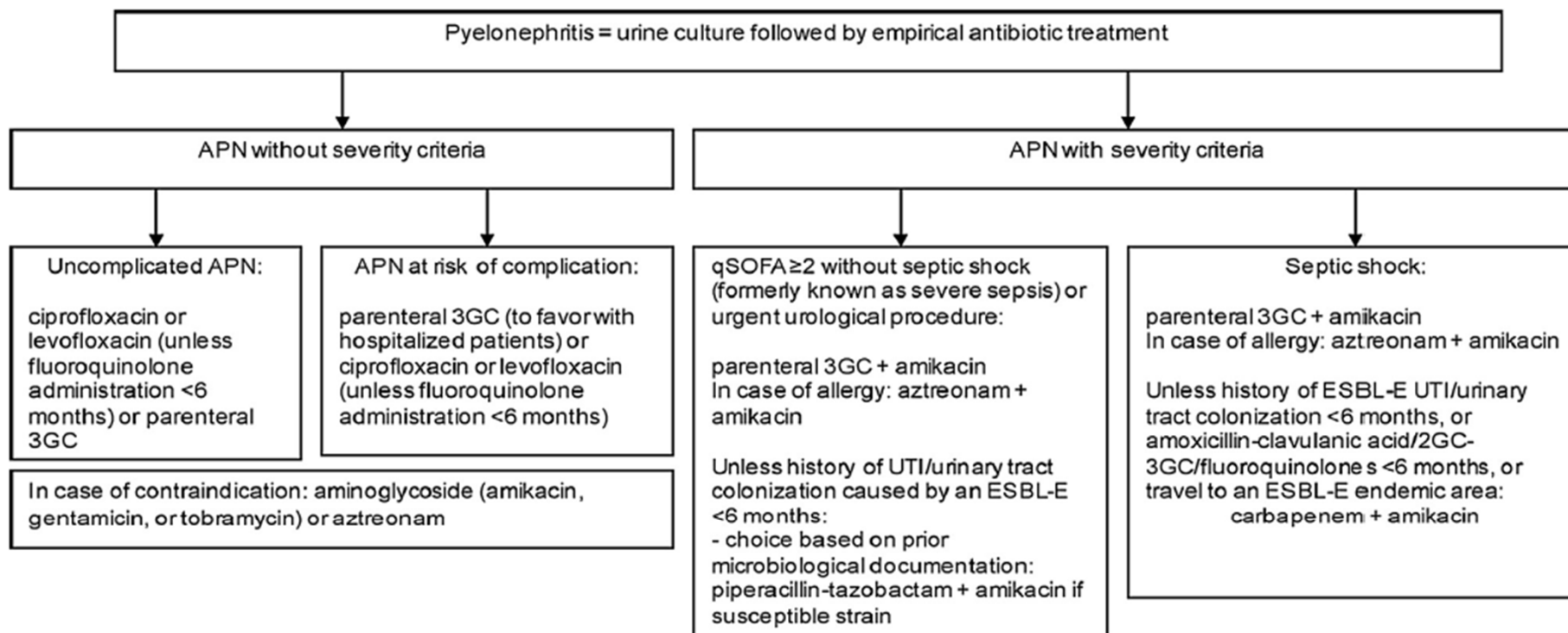
- some cross-allergy penam-penam

- ceftriaxone ? (some cross allergy also)

- aztreonam !

- ciprofloxacin !

2018 French guidelines for community-acquired UTIs: empirical treatment of acute pyelonephritis



Parenteral 3GC = cefotaxime or ceftriaxone
 carbapenem = imipenem or meropenem (ertapenem only for treatment switch)
 ESBL-E = extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: INFECTIONS CHEZ LE PATIENT AVEC CATHETERISME VESICAL

• *Traitement anti-infectieux empirique*

- Options thérapeutiques.
 - La candidurie et la **bactériurie asymptomatiques** ne doivent pas être traitées chez des patients avec sonde urinaire permanente.
 - Patients avec uniquement symptômes locaux: aucun (traitement documenté).
 - Autres patients.
 - Patients sans **allergie IgE médiée aux pénicillines** (adolescents, adultes, patients et allaitantes).
 - ▲ Amoxicilline-clavulanate + amikacine
 - ▲ Ceftriaxone + amikacine
 - ▲ Témocilline + amikacine
 - Patients avec **allergie IgE médiée aux pénicillines** (adolescents, adultes, patientes enceintes et allaitantes): aztréonam + amikacine

Waiting strategy: OK+++
(to consider also for other complicated cystitis and some male UTI)

Amikacin (1 dose) for ever

- renal insufficiency common on this setting
- 1 dose not always safe
- Not obvious benefit vs broad spectrum β -lactam excepted for severe sepsis

Better graduate the aminoglycoside use !

PROSTATITE: INFECTION AIGUE

Prostatite bactérienne aigüe [NIH catégorie I (*J Am Med Assoc* 1999;282:236, *Nat Rev Urol* 2011;8:207): difficile à différencier de la pyélonéphrite et de la septicémie urinaire, demande la même approche (voir [pyélonéphrite aigüe compliquée](#)).



**Too simplistic ?
male UTI ≠ female APN**

French approach :

- . prostatic gland = special « compartiment » difficult to treat
→ specificities in terms of ATB choice and treatment duration

E.coli wild-type UTI:

- amoxicilline for 10 days if uncomplicated APN [in woman]
- FQ or TMP/SMX for 14 days if prostatitis [in man]

Comments on staphylococci renal abscesses

ABCES RENAL OU PERIRENAL ASSOCIE A UNE BACTERIEMIE A STAPHYLOCOQUES

• Aspects cliniques et commentaires

- Drainage, chirurgical ou radioguidé.

• Pathogènes

- Pathogène impliqué: *Staphylococcus aureus*.
- Identification du pathogène: nécessaire.
 - Echantillon: sang, contenu de l'abcès.
 - Méthode de test: culture bactérienne.
- Tests de sensibilité: nécessaires.

• Traitement anti-infectieux empirique

- Traitement d'adultes sans allergie IgE médiée aux pénicillines.
 - Options thérapeutiques.
 - Patients sans facteurs de risque d'infections à MRSA: flucloxacilline.
 - Patients avec facteurs de risque d'infections à MRSA: vancomycine.
 - Posologies standard.
 - Flucloxacilline: 2 g iv q6h.
 - Vancomycine: dose de charge de 25 à 30 mg/kg iv, immédiatement suivie soit par une perfusion continue titrée pour atteindre des concentrations sériques de 20 à 30 µg/ml soit par des perfusions intermittentes q12h titrées pour atteindre des concentrations sériques de vallée de 15 à 20 µg/ml.
 - Durée totale du traitement anti-infectieux (empirique + documenté) adéquat: 21 jours.

• Littérature recommandée

- *Br J Urol Int* 2011;107(suppl. 3):20
- *J Urol* 2002;168:1337
- *World J Surg* 2007;31:431

. Very uncommon diseases
. Not an ascending UTI
. Only very small and heterogenous series
. No clinical trials

. No data to support 3 w for all cases
. Probably enough for small abscesses
. Insufficient for serious cases, eg, metastatic localizations from IE

. Series of renal abscesses, very heterogenous in terms of bacterial strain, size of the lesion and evolution.
. No data supporting the 3 week duration whatsoever

Comments on renal cyst infection (1)

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: INFECTIONS CHEZ LE PATIENT AVEC REINS POLYKYSTIQUES

← . Very uncommon diseases
. Treatment not well codified

• *Aspects cliniques et commentaires*

- Une infection d'un kyste:
 - est définitive si une ponction du kyste retrouve des neutrophiles et des bactéries.
 - est probable chez le patient avec fièvre durant au moins 3 jours, douleurs abdominales et CRP majorée (> 50 µg/ml) en l'absence de signes de saignement intrakystique ou d'autre foyer infectieux.
- Le diagnostic différentiel entre une infection de kyste et une pyélonéphrite peut être difficile. Le diagnostic clinique peut être appuyé par l'imagerie (CT scan, échographie). Le PET scan a la plus haute sensibilité pour détecter un kyste infecté.
- Les kystes infectés de > 5 cm de diamètre doivent être drainés.

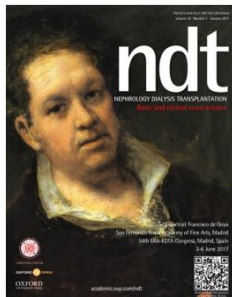
• *Littérature recommandée*

○ -



New (2017) interesting reference +++

Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 144–150
doi: 10.1093/ndt/gfv452
Advance Access publication 29 January 2016



Management of renal cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review

Marten A. Lantinga^{1,*}, Niek F. Casteleijn^{2,*}, Alix Geudens¹, Ruud G.L. de Sévaux³, Sander van Assen⁴, Anna M. Leliveld⁵, Ron T. Gansevoort² and Joost P.H. Drenth¹ on behalf of the DIPAK Consortium

Comments on renal cyst infection (2)

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: INFECTIONS CHEZ LE PATIENT AVEC REINS POLYKYSTIQUES

• Pathogènes

- Pathogènes impliqués: *Escherichia coli* (dans 75% des cas).
- Identification du pathogène: nécessaire.
 - Echantillon: urine, sang.
 - Méthode de test: culture bactérienne (les hémocultures sont positives dans seulement 10% des cas, les cultures d'urine restent négatives chez près de 40% des patients).
- Tests de sensibilité: nécessaires.

Percentage *E. coli* idem « regular » pyelonephritis

• Traitement anti-infectieux empirique

- Options thérapeutiques.
 - Patients sans allergie IgE médiée aux pénicillines.
 - Pathologie légère ou modérée.
 - ▲ Adolescents.
 - Δ Ciprofloxacine.
 - Δ TMP-SMX.
 - ▲ Adultes.
 - Δ Ciprofloxacine.
 - Δ Lévofloxacine.
 - Δ TMP-SMX.

- Very serious diseases
- In the Lantiga *et al* (NDT 2017) review of 85 cases:

- 61% (n=52) of failure of initial treatment
- 7% (n=6) of death directly related to infection

TMP-SMX

- historical rationale of good diffusion intra cysts
- but ≈ 20% of resistance in *E.coli*
- not recommended for uncomplicated pyelonephritis
- is to avoid for empirical approach

Comments on renal cyst infection (3)

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE: INFECTIONS CHEZ LE PATIENT AVEC REINS POLYKYSTIQUES

• *Traitement anti-infectieux empirique*

▫ Pathologie sévère.

▲ Adultes.

- Δ Ciprofloxacine + amikacine.
- Δ Ciprofloxacine + ceftriaxone.
- Δ Ciprofloxacine + pipéracilline-tazobactam.
- Δ Ciprofloxacine + témocilline.
- Δ Lévofoxacine + amikacine.
- Δ Lévofoxacine + ceftriaxone.
- Δ Lévofoxacine + pipéracilline-tazobactam.
- Δ Lévofoxacine + témocilline.
- Δ TMP-SMX + amikacine.
- Δ TMP-SMX + ceftriaxone.
- Δ TMP-SMX + pipéracilline-tazobactam.
- Δ TMP-SMX + témocilline.



- **Very atypical combinations**



- Literature data ?
not supported by the Lantiga *et al* review



- Benefits of diffusion ?



- Risks of intolerance and increased impact
on microbiota



- Needs explanations !

View from the outside on UTI : conclusions

- Numerous good points (not discussed here in the given time)
- Different points seem questionable and lead to suggest:
 - to integrate in the choice the potential **collateral damage** of the given ATB
 - to discuss not only empirical regimens but **tailor treatment**
 - **to reduce the list of risks factors for complicated UTIs and for resistant bacteria** and thus the initial use of very broad spectrum ATB at high impact on microbiota
 - to **ban** the option of **FQ** (without aminoside) **for APN at risk >10% of FQ resistance**
 - to focus on **common clinical features** (for which there are good evidence base data):
 - . cystitis
 - . pyelonephritis
 - . prostatitis and other male UTIs

Discussion : up to you !

« La parole est à la défense »
[« The floor is all yours »]

