

Place des nouvelles céphalosorines « y a-t-il de l'espoir »

Rémy Gauzit

Equipe mobile transversale d'infectiologie

Unité de réanimation thoracique

CHU Cochin - Paris V



Déclarations d'intérêts de 2015 à 2018

- Intervenant au titre d'orateur
MSD, Sanofi, Pfizer, Eumédica, Frezenius
- Participation à des groupes de travail, consultant
Astellas, Sanofi, MSD, Eumédica, Pfizer
- Invitation congrès/journées scientifiques
MSD, Sanofi, Astellas, Pfizer, Astra-Zeneca,
Eumédica
- Investigateur
Eumédica, Cubist, Astellas, MSD

Le Dictionnaire VIDAL

La référence en matière d'information sur le médicament

La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

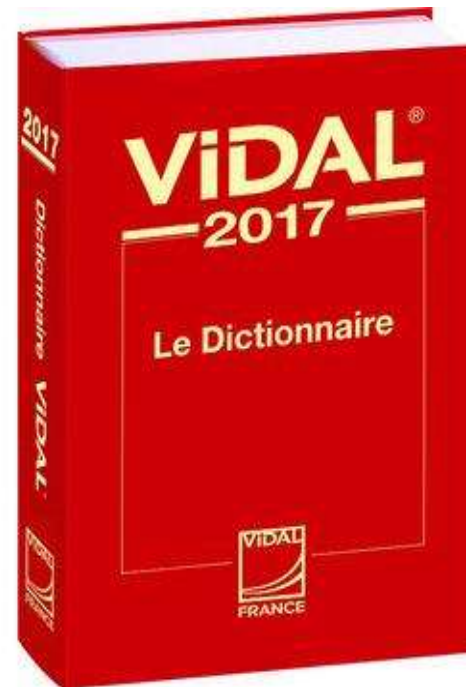
Les monographies VIDAL sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal

offic

lect

Elles

pub



Une AMM a été donnée, mais en « pratique » tout reste à faire...

	Ceftazidime- avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU,HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU, HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU, HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> Pk ≠ molécule et l'inhibiteur

Ceftolozane + tazobactam (Zerbaxa)

- Sur le pyo : ceftolozane >>> pipéracilline/tazo

Activité in vitro de l'association ceftolozane-tazobactam (TOL-TAZ) sur *P. aeruginosa*

- Evaluation de l'activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa* chez des patients de réanimation, 20 pays Europe + Israël (2013-2014)
- TOL-TAZ testé avec une concentration de 4 mg/l de TAZ

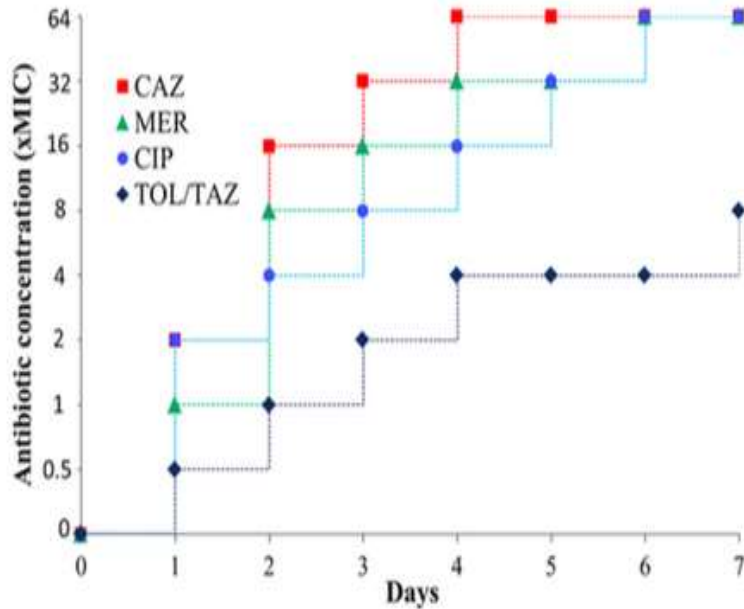
Activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa*

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	% sensible (critère EUCAST 2015 : ≤ 4 mg/l)
Toutes les souches (n = 502)	1	4	90,2 %
CAZ-R (n = 147)	4	> 32	68 %
PIP-TAZ-R (n = 163)	4	> 32	70,6 %
FEP-R (n = 125)	4	> 32	64,8 %
MER-R (n = 70)	8	> 32	45,7 %
Lévoﬂoxacine-R (n = 175)	2	> 32	73,7 %
Gentamicine-R (n = 104)	2	> 32	64,4 %
MDR (n = 197)	2	> 32	75,1 %
XDR (n = 88)	4	> 32	52,3 %

- TOL-TAZ : taux de sensibilité > PIP-TAZ, CAZ, FEP, MER, LEV, GEN sur *P. aeruginosa*

***Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC**

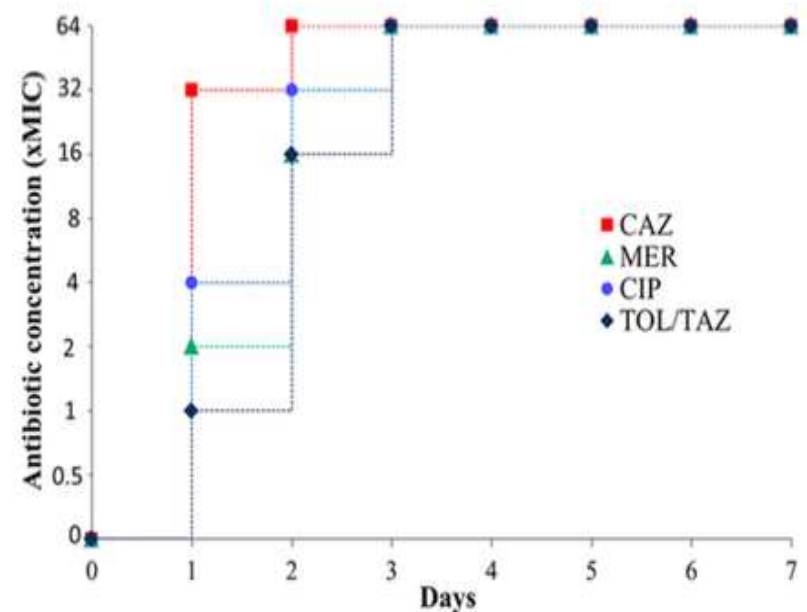
A. In vitro dynamics of resistance development in PAO1



Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine

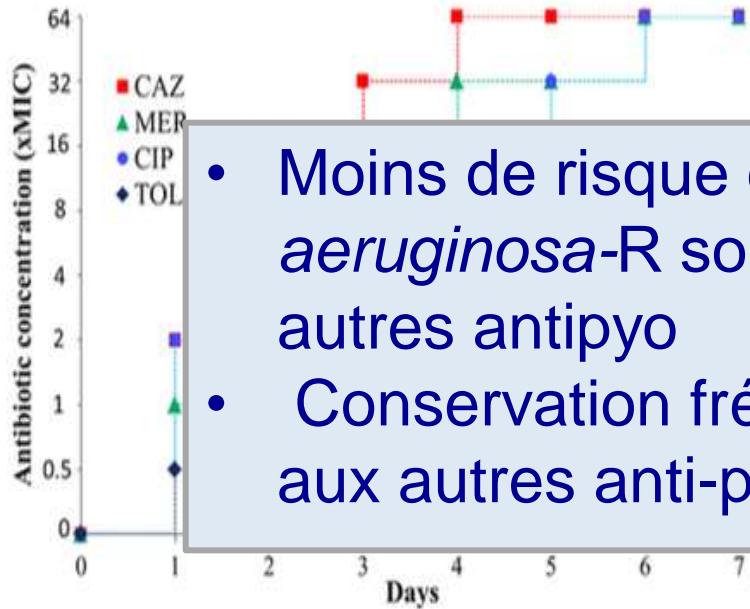
B. In vitro dynamics of resistance development in PAOMS



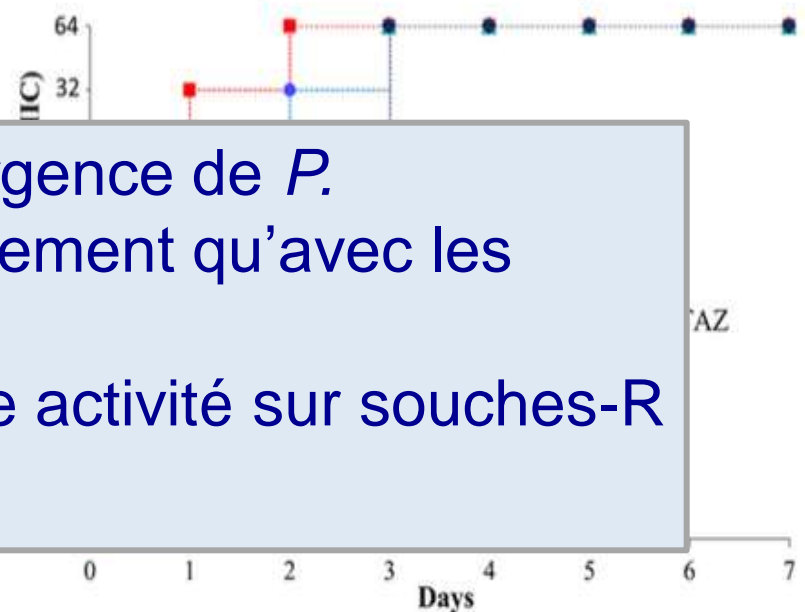
Apparition d'un haut niveau résistance nécessite plusieurs mutations conduisant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC

Pseudomonas aeruginosa Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC

A. In vitro dynamics of resistance development in PAO1



B. In vitro dynamics of resistance development in PAOMS



- Moins de risque d'émergence de *P. aeruginosa*-R sous traitement qu'avec les autres anti-pyo
- Conservation fréquente activité sur souches-R aux autres anti-pyo

Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine

Nécessité de plusieurs mutations (aboutissant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC) pour acquisition haut niveau-R

Ceftolozane + tazobactam (Zerbaxa)

- Sur le pyo : ceftolozane >>> pipéracilline/tazo
- Sur EBLSE : ceftalozane/tazo >> pipéracilline/tazo

Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations

	CMI ₅₀	CMI ₉₀	% S
<i>Escherichia coli</i> (3843)	0.25	0.5	99.2
ESBL-producing <i>E. coli</i> (715)	0.5	4	95.7
<i>E. coli</i> (2691)	0.25	0.5	99.3
ESBL-producing <i>E. coli</i> (327)	0.5	4	94.5
<i>E. coli</i> (1306)	NR	0.5	98
<i>E. coli</i> (368)	0.25	1	98.6
ESBL-producing <i>E. coli</i> (76)	0.5	4	93.4
<i>E. coli</i> (341)	0.25	0.5	98.5
CTX-M-15-producing <i>E. coli</i> (219)	<0.25	0.5	100
<i>E. coli</i> (250)	0.25	0.5	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1408)	0.5	>32	82.7
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (493)	2	>32	78.7
Meropenem-nonsusceptible <i>K. pneumoniae</i> (140)	>32	>32	1.4
<i>K. pneumoniae</i> (1298)	0.25	16	89.1
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (244)	32	>32	41.8
Meropenem-nonsusceptible <i>K. pneumoniae</i> (100)	>32	>32	4
<i>K. pneumoniae</i> (1205)	NR	4	89
<i>K. pneumoniae</i> (370)	0.25	>32	84.9
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (132)	4	>32	57.6
<i>K. pneumoniae</i> (126)	0.25	16	88.9

Ceftolozane + tazobactam (Zerbaxa)

- Sur le pyo : ceftolozane >>> pipéracilline/tazo
- Sur EBLSE : ceftalozane/tazo >> pipéracilline/tazo
- Activité limitée sur *Acinetobacter spp*
- Pas d'activité sur anaérobies, carbapénémases, AmpC hyperproduites

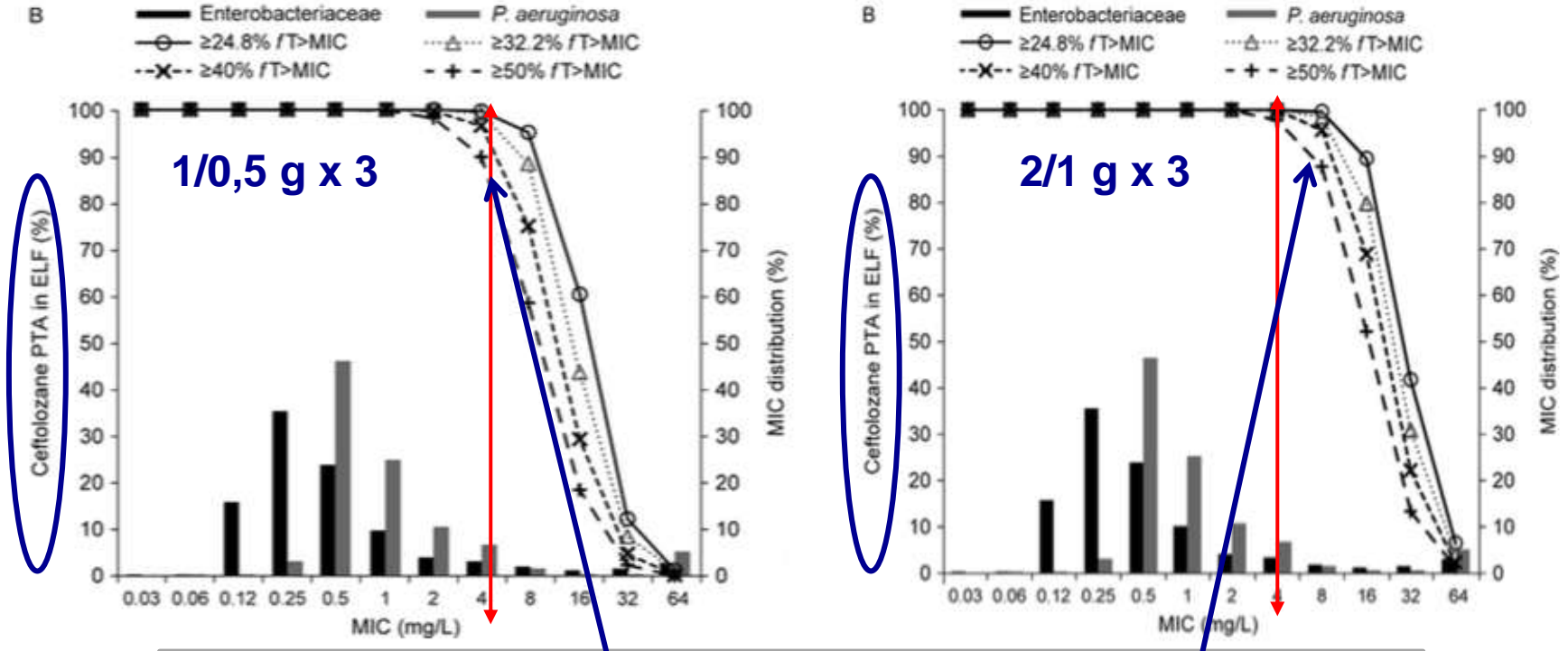
Breakpoints EUCAST		
	CMI (mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>Entérobactriaceae</i>	≤ 1	>1
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

**Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/
Pharmacodynamic-Derived Dose Justification
for Phase 3 Studies in Patients With
Nosocomial Pneumonia**

- Rapport concentration ceftolozane plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 mg/l

Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia

- Rapport concentration ceftolozane plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 MG/L



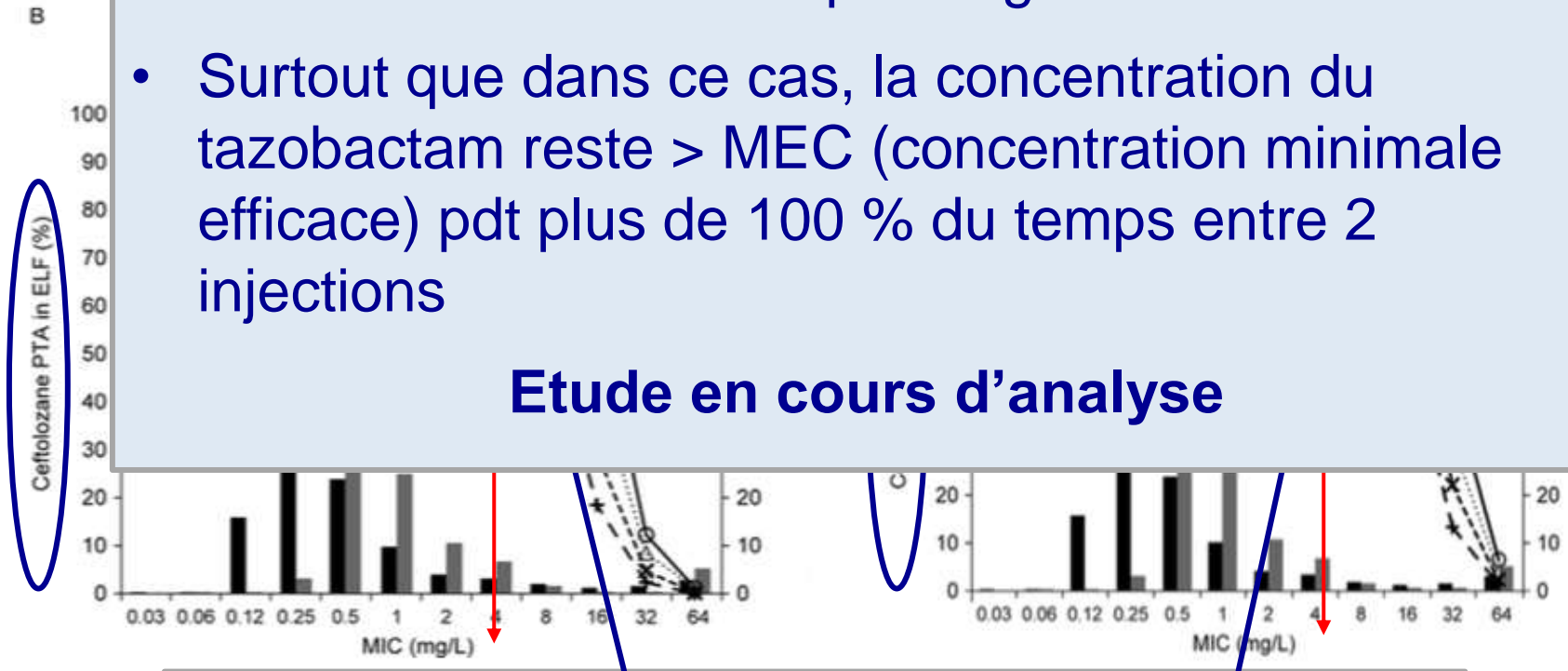
fT > CMI : ≥ 50 %... objectif modeste...

Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia

- Rapport concentration ceftolozane plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 MG/L

- Il faut sans doute x 2 la posologie dans les PAVM
- Surtout que dans ce cas, la concentration du tazobactam reste > MEC (concentration minimale efficace) pdt plus de 100 % du temps entre 2 injections

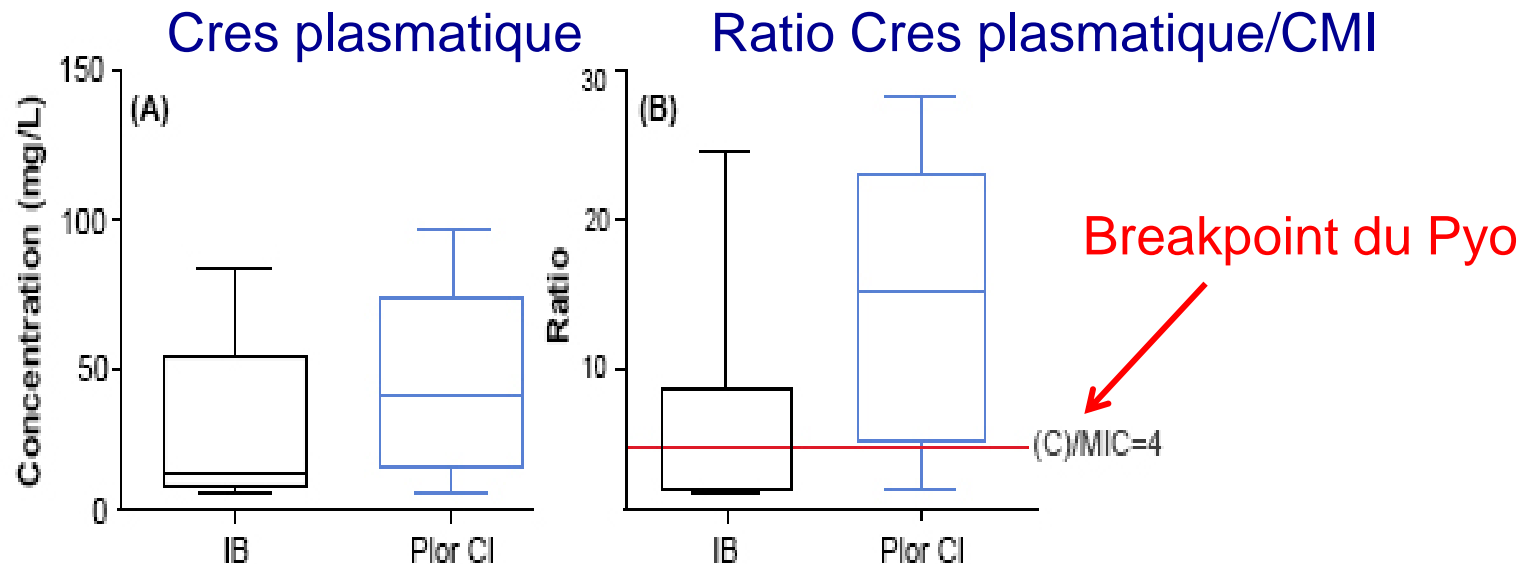
Etude en cours d'analyse



$fT > CMI : \geq 50 \% \dots$ objectif modeste...

How to optimize administration of ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infection ?

- 9 pneumopathies à *P. aeruginosa* MDR,
- 2 g/1 g par 8 h : bolus vs perf continue ou prolongée



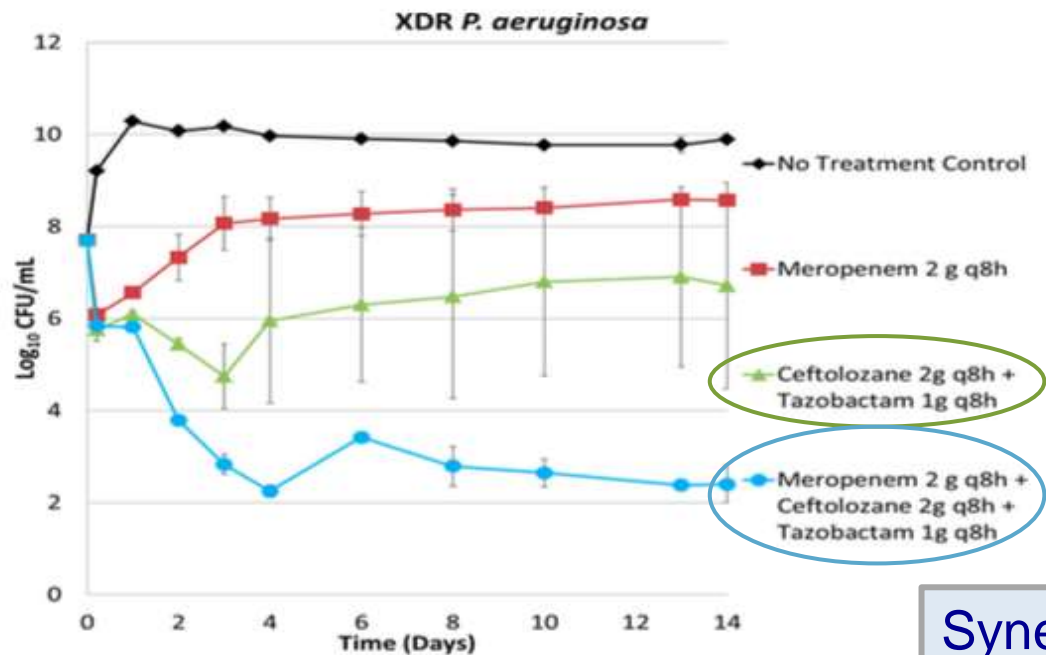
Données de stabilité prolongée

Teracciano J. *Current Ther Res* 2017

Pilmis B - poster 240 RICAI 207

Evaluation of Ceftolozane-Tazobactam in Combination with Meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* Sequence Type 175 in a Hollow-Fiber Infection Model

- Modèle expérimental
- Souche *P.aeruginosa* ST175 : virulente, à haut risque épidémique



Synergie mero + ceftolozane +tazo

Avibactam (NLX-104)

- Inhibiteur des β -lactamases (classe A, classe C et certaines classe D)
- Pas d'activité intrinsèque antibactérienne

Table 1 Inhibition of β -lactamase activity by NXL 104 and reference inhibitors

	IC ₅₀ (nM) for inhibition of β -lactamase activity			
	NXL 104	Clavulanate	Tazobactam	Sulbactam
TEM-1	8	58	32	1500
SHV-4	1.5	5	120	ND
CTX-M-15	5	12	6	230
KPC-2	38	6500	80000	ND
P99	100	>10000	1300	21140

Ceftazidime + avibactam (Zavicefta)

- Activité sur BLSE >>> pipéracilline/tazobactam
- Activité sur AmpC
- Carbapénémases (KPC et Oxa-48...)
- Activité limitée sur *Acinetobacter spp*
- Pas d'activité sur anaérobie, métallo- carbapénémases

Breakpoints EUCAST		
	CMI (mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>Entérobactriaceae</i>	≤ 8	> 8
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 8	> 8

Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations

	CMI ₅₀	CMI ₉₀	% S
KPC-producing Enterobacteriaceae (129)	0.5	2	100
KPC-producing Enterobacteriaceae (120)	0.25	1	97.5
<i>Escherichia coli</i> (6486)	0.06	0.12	100
<i>E. coli</i> (375)	0.06	0.12	100
ESBL-producing <i>E. coli</i> (90)	0.12	0.25	100
Gentamicin-resistant <i>E. coli</i> (166)	0.12	0.25	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4421)	0.12	0.25	99.9
<i>K. pneumoniae</i> (254)	0.12	0.5	100
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (84)	0.25	1	100

In Vitro Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014)

Wright W. Nichols,^{a*} Boudewijn L. M. de Jonge,^a Krystyna M. Kazmierczak,^b James A. Karlowsky,^b Daniel F. Sahm^b

Region (no. of isolates)	Antimicrobial agent ^a	MIC ₉₀ (μ g/ml)	% Susceptible ^b
All (1,627)	Ceftazidime-avibactam	64	65.4
	Ceftazidime	>128	0
	Cefepime	>16	19.7
	Piperacillin-tazobactam	>128	5.4
	Doripenem	>4	32.4
	Meropenem	>8	31.8
	Imipenem	>8	26.1
	Colistin	1	99.1
	Amikacin	>32	65.7
	Levofloxacin	>4	32.3

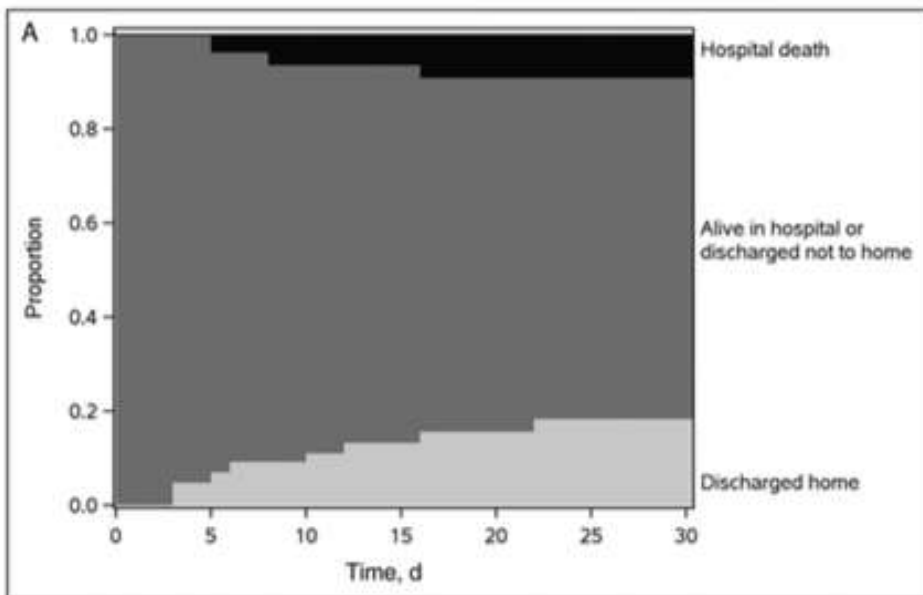
Souches résistantes
à la ceftazidime



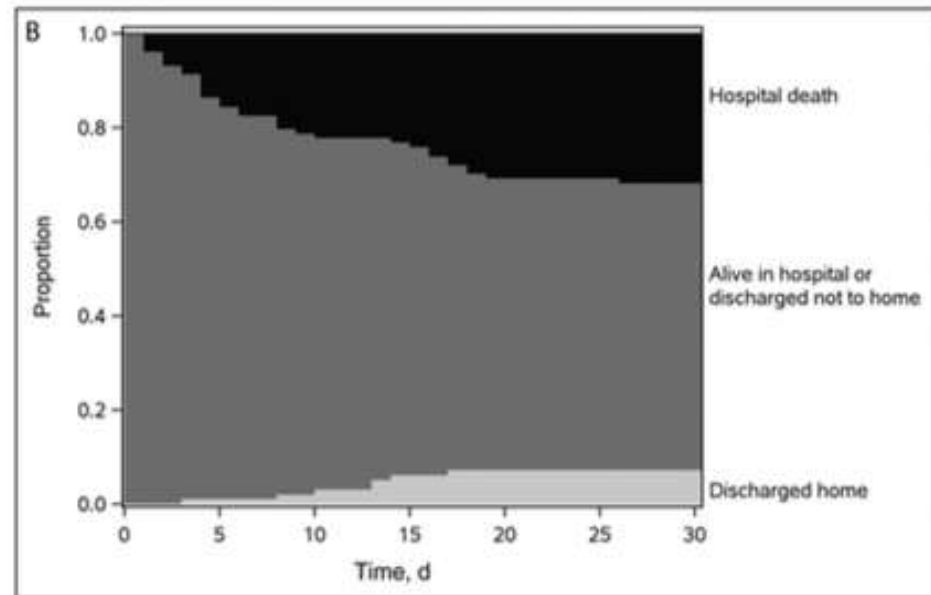
Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

- Cefta/avibactam n = 38, monothérapie 37 %
Colistine n=99, monothérapie 6 %
- Bactériémie 46 %, Infection respi 22 %, IU 14 %
- KPC 97 %

Cefta/avibactam



Colistine



Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and
Emergence of Ceftazidime-Avibactam
Resistance Among Patients Treated for
Carbapenem-Resistant
Enterobacteriaceae Infections

- Etude rétrospective monocentrique 37 inf. à EPC (dont 31 KPC) traitées par cefta/avibactam
IGS II = 34, SOFA = 5
12 inf. pulmonaires (dont 6 PAVM), bactériémies (n=10)
- Monothérapie dans 70 % des cas
- J30 : succès clinique 59 %, avec 23 % récurrence à J90
- Mortalité globale : 24 % à J30, 38 % à J90
- Echecs microbiologiques 27 %
Dont 33 % de souches cefta/avibactam-R
- Meilleure tolérance (rénale) que alternatives (coli et/ou carbapénèmes et ou aminosides)

Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms

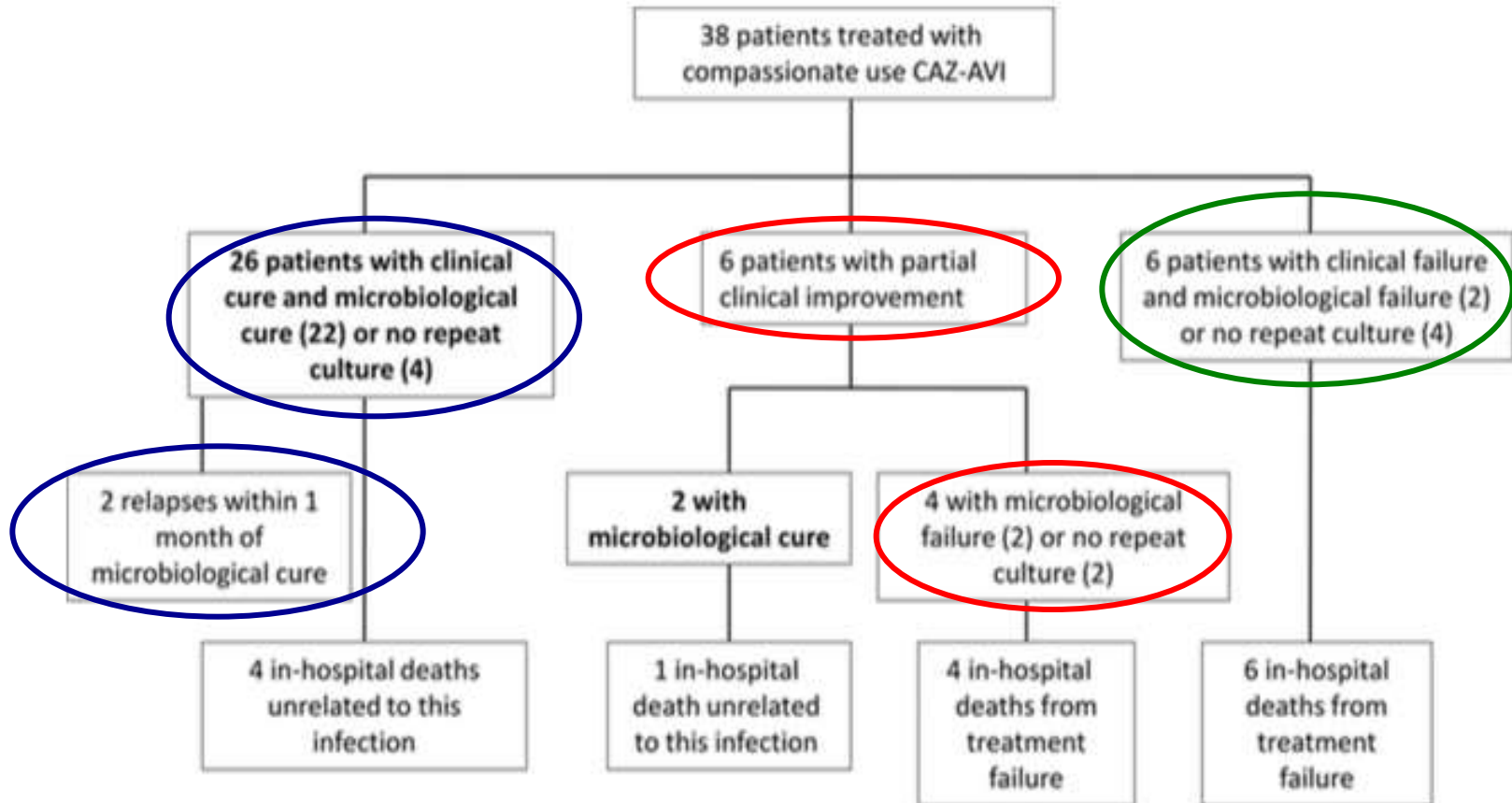


FIG 1 Outcomes of patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI.

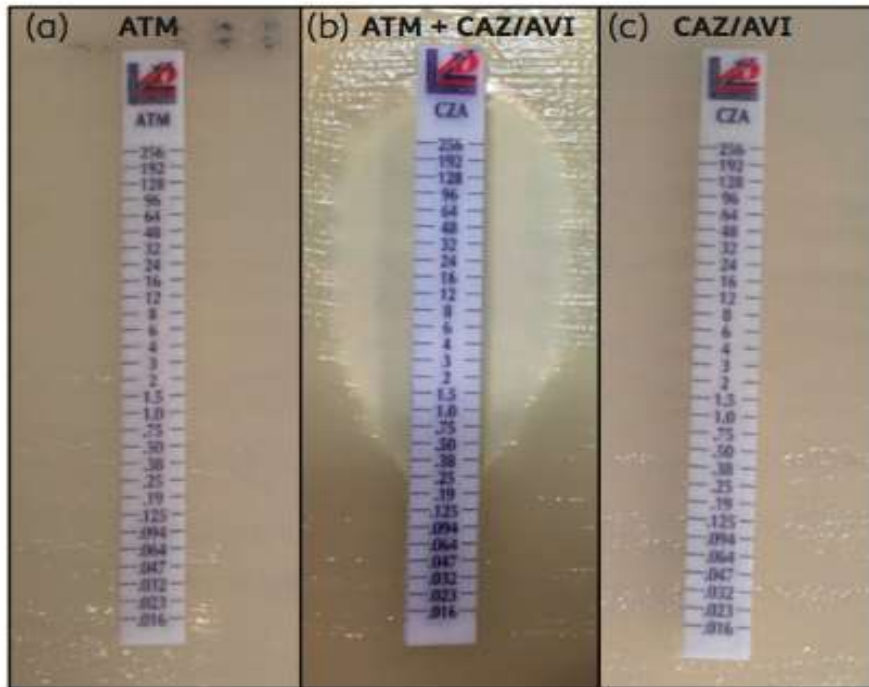
	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU,HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> Pk ≠ molécule et l'inhibiteur

- **Ne constituent pas une stratégie d'épargne des carbapénèmes**, en raison de l'absence, à ce jour, de données comparatives *versus* pénèmes en termes de rapport bénéfice / risque ainsi que de l'absence de données sur le microbiote fécal, et du trop petit nombre de patients présentant des sepsis graves inclus dans les études cliniques.
- **Ne doivent pas être prescrits en traitement probabiliste.**
- **Prescription uniquement sur documentation microbiologique** et selon la valeur de la CMI, **en l'absence d'alternative et après avis du référent antibiotique, qui appréciera l'opportunité d'une association.**
- **Une dispensation nominative contrôlée** mise en place par la PUI est indispensable.
- **Zavicefta[®]** présente un intérêt en particulier **chez certains patients infectés par une EBLSE** et pour lesquelles les autres thérapeutiques sont limitées sur le plan microbiologique, ainsi que **chez des patients ayant une infection par une entérobactérie productrice de carbapénémase de type OXA 48**. Dans ces cas une **bithérapie est recommandée** lorsque celle-ci est possible (risque d'émergence de résistance²).
- **Zerbaxa[®]** présente un intérêt en particulier en cas d'infection par ***Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (MDR) voire totorésistant (XDR)**. Selon les études, entre 40 et 80 % des souches MDR ou XDR peuvent être sensible à cet antibiotique. Zerbaxa[®] peut être une alternative de traitement en cas d'infection à EBLSE mais uniquement sur documentation microbiologique car environ 20 % des *E. coli* BLSE et 50 % des *K. pneumoniae* BLSE sont résistants à cet antibiotique^{3,4}.
- L'impact de ces deux médicaments sur les flores commensales n'est pas déterminé à ce jour, mais **des résistances acquises ont été décrites**, imposant une prudence dans le maniement et un **usage raisonné afin de limiter l'émergence de résistances.**

Dans le futur \pm proche ?

Ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against colistin-resistant and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Jayol A JAC 2018doi:10.1093/jac/dkx393



63 souches de *K.p* colistine-R

- KPC (n=11)
- OXA 48 (n=48)
- NDM (n=8)
- OXA 181 (n=5)
- NDM/OXA 48 ou NDM/OXA 181 (n=7)

- 10 pts
- 4 IU, 2 IIA, 1 médiastinite, 1 ILC, 2 PAVM



6 guérison avec 2 récives à J90

Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection

Shaw E JAC 2018 doi:10.1093/jac/dkx496