

Ceftolozane/tazobactam et ceftazidime /avibactam

Positionnement en pratique

Dr S Alfandari
CH Tourcoing

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

- | | | |
|--|---|---|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
MSD | ☒ OUI | ☐ NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
Basiléa, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer | ☒ OUI | ☐ NON |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
Astellas, Gilead, MSD, Pfizer | ☒ OUI | ☐ NON |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | ☐ OUI | ☒ NON |
|  Intérêts financiers | ☐ OUI | ☒ NON |

En tant qu'administrateur de la SPILF: Actuels: Astellas - Astra Zeneca - Basiléa - Biofilm control - Eumédica - Experf - Gilead - GSK - IP santé - Janssen - MSD - Pfizer - Qiagen - Sanofi - Sanofi Pasteur MSD - Thermofisher - Viiv Healthcare / Années précédentes: Abbott - Bayer - BMS - Celestis - Novartis Roche - Vitalaire

LA question

Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 704–712



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Review

New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?

H. Wright ¹, R.A. Bonomo ², D.L. Paterson ^{1, *}

Résumé des 2 molécules

	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 : • BLSE • Cases • Carbapénèmases (KPC, OXA 48)	Activité sur : • BLSE (coli +++, Kp $\pm$) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et mipénème
Faiblesses	Pas d'activité sur : • Anaérobies • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i>	Pas d'activité sur : • Anaérobies • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> Pk $\neq$ molécule et l'inhibiteur

Indications de l'AMM: intérêt mineur cf diaporama JRPI2016

▶ Ceftolozane/tazobactam

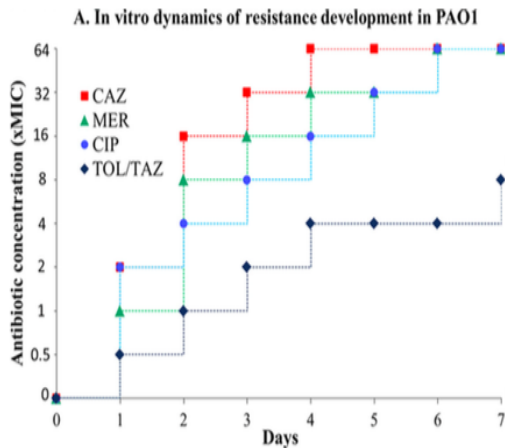
- Infections intra abdominales (dites) compliquées et urinaires (dites) compliquées
 - En réalité surtout des appendicites et des pyélonéphrites simples

▶ Ceftazidime/avibactam

- Infections intra abdominales (dites) compliquées et urinaires (dites) compliquées
 - En réalité surtout des appendicites et des pyélonéphrites simples
- Pneumonies nosocomiales dont PAVM
- Infections bactéries aérobies Gram - , chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées

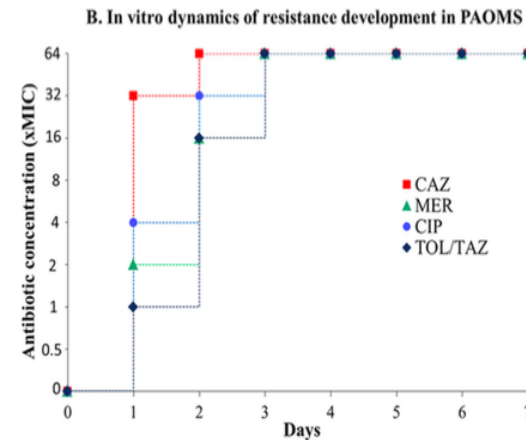
Ceftolozane/tazobactam: bon anti pyo

- ▶ Moins de risque d'émergence de R sous TT qu'avec les autres antipyo
- ▶ Conservation fréquente activité sur souches-R aux autres anti-pyo



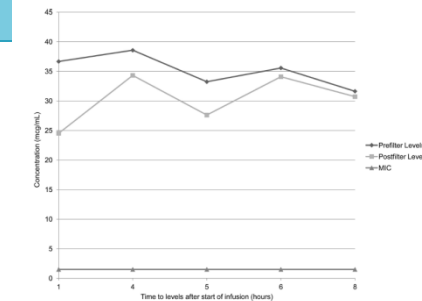
Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine



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

Ceftolozane/tazobactam: stabilité solution



- ▶ Un case report d'administration étendue
 - Patient en hémofiltration continue = épuration permanente
 - 1g/0,5g en 4h toutes les 8h
 - 100 % du temps au dessus de l'objectif
- ▶ Stabilité dans des diffuseurs et pompes elastomériques
 - Dosage 1000/500 à température ambiante (24h+/-3h) et à
 - Stabilité visuelle
 - Echantillons stables à >93% à H24
 - Limites:
 - Posologie élevée (2/1g x 3) non testée
 - Seuls 2 systèmes de pompes testés
- ▶ **Avec ces réserves, cela supporte la perfusion continue**

Oliver AAC2016

Terracciano CTRCE 2017

Ceftolozane/tazobactam et pneumonies

Xiao JCP2016

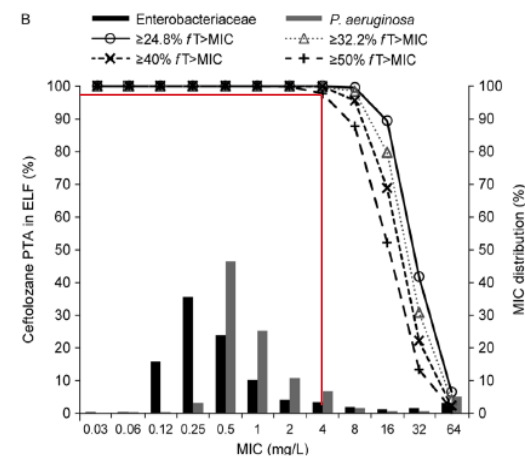
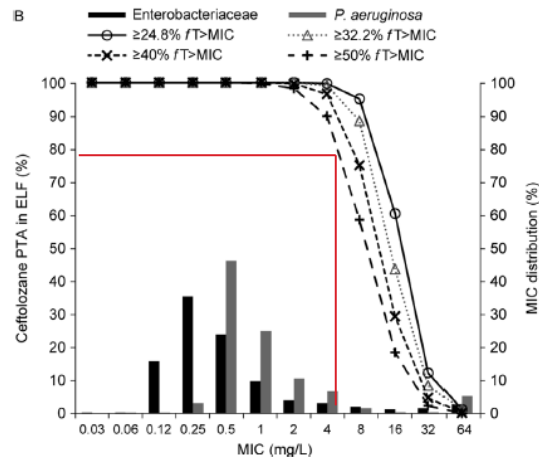
- ▶ Diffusion dans le fluide alvéolaire réduite
 - Rapport concentration ceftolozane plasma/alvéole : 2/1
- ▶ Besoin double dose pour obtenir > 90% du temps > CMI
 - De +, concentration TZB > MEC (concentration minimale efficace) > 100 % temps /2 injections

Un essai en cours vs meropenem dans les HAP/VAP

Distribution des CMI et simulation des taux obtenus dans le liquide alvéolaire

1g/0,5g

2g/1g



Ceftolozane/tazobactam: intérêt en pratique

- ▶ **Infections à *P. aeruginosa***
 - A quel niveau dans l'arsenal ?
 - Epargne carbapénème ou souches multi-R clairement
- ▶ **Infections à BLSE**
 - En désescalade
- ▶ **Quelle posologie ?**
 - Probablement 2g/1g-8h dans les infections sévères
- ▶ **Quelles modalités d'administrations ?**
 - Perfusion étendue/4h, ou continue sur 24h

Ceftazidime/avibactam (zavicefta ou avycaz)

- ▶ Intérêt majeur: activité sur certaines EPC
- ▶ Intérêt annexe: activité sur BLSE/pyo

Et sur les EPC

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

- ▶ Etude rétrospective monocentrique 4/15-2/16
- ▶ 37 inf. à EPC (dont 31 KPC) traitées par cefta/avibactam
 - IGS II = 34, SOFA = 5
 - Pneumonies (n=12 dont 6 PAVM), bactériémies (n=10)
 - Monothérapie dans 70 % des cas
- ▶ J30: 59 % succès clinique et 24% DC
- ▶ J90: 38% DC et 23 % récurrence
- ▶ Echecs microbiologiques 27 %
 - dont 33 % souches cefta/avibactam-R
- ▶ Meilleure tolérance (rénale) que alternatives (coli et/ou carbapénèmes et ou aminosides)



Ceftazidime-Avibactam and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: “We’re Gonna Need a Bigger Boat”

Brad Spellberg^{1,2} and Robert A. Bonomo³

Editorial qui souligne :

- ▶ Ceftazidime pas forcément le meilleur partenaire (émergence de BLSE +++)
- ▶ Dans les études pivot du dossier d’AMM : très peu de souches carbapénème-R
- ▶ Résultats décevants de cette 1ère série « en vraie vie »
 - mortalité élevée (alors que IGS II à 34 et SOFA à 5 → prédiction mortalité entre 5 et 10 %)
 - émergence rapide de la résistance
- ▶ Faut il l’utiliser en monothérapie sur les carbapénémases ?

Ceftazidime-avibactam et bactériémies à KP carbapénémase

- ▶ Etude rétrospective 1/09-2/17
- ▶ Comparaison ceftazidime/avibactam vs
 - Carbapénème + amikacine / colistine (CB+AG – CB+COL)
 - Monothérapie amikacine / colistine (AG – COL)
- ▶ Evaluation succès clinique :
 - survie à J30 +
 - résolution des symptômes +
 - négativité des HC J7 +
 - absence de récurrence
- ▶ 109 patients

Ceftazidime-avibactam et bactériémies à KP carbapénémase

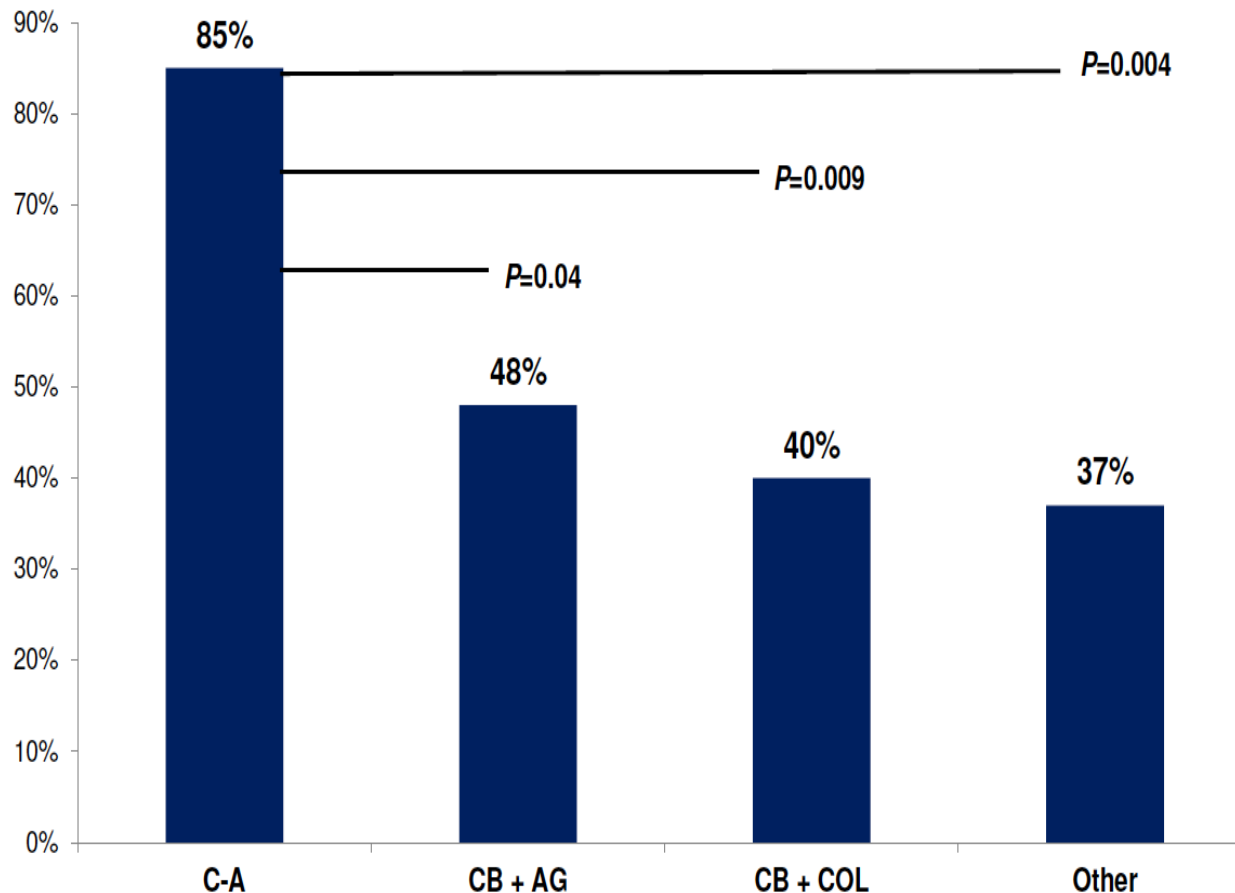
Characteristics	C-A (n=13)	CB + AG (n=25)	CB + COL (n=30)	Other ¹ (n=41)	P-value
Severity of Illness					
ICU at time of bacteremia, n (%)	6 (46)	13 (52)	12 (40)	25 (61)	0.36
Renal replacement therapy, n (%)	2 (15)	7 (28)	7 (23)	8 (20)	0.79
Median Pitt Bacteremia score (range)	4 (1 – 6)	4 (0 – 9)	4 (0 – 9)	4 (0 – 9)	0.74
Median APACHE II score (range)	20 (16 – 33)	17 (8 – 38)	16 (7 – 36)	19 (4 – 34)	0.46
Strain Characteristics					
Presence of KPC, n (%)	13 (100)	24 (96)	30 (100)	39 (95)	0.56
• KPC-2	9	19	24	29	
• KPC-3	4	5	6	10	
Primary bacteremia, n (%)	3 (23)	6 (24)	5 (17)	14 (34)	0.41
Secondary bacteremia, n (%)	10 (77)	19 (76)	25 (83)	27 (66)	0.41
• Abdominal	2	12	16	20	
• Respiratory	3	2	6	3	
• Urinary tract	5	2	2	4	
• Soft tissue	0	3	1	0	

Dont 5 avec 4j de genta

Shields AAC 2017

Ceftazidime-avibactam et bactériémies à KP carbapénémase

Figure 1. Rates of 30 day clinical success across treatment regimens



Ceftazidime-avibactam en sauvetage de carbapénémases

- ▶ 38 patients (Australie et Europe) 2013 et 2016
 - 15 d'un même centre en Espagne avec épidémie de KP EPC
 - 36 en sauvetage et 2 en première ligne
 - 68% bactériémies
- ▶ Germes :
 - 34 *K. pneumoniae*
 - 1 *K. oxytoca*
 - 1 *E. coli*
 - 2 *P. aeruginosa*

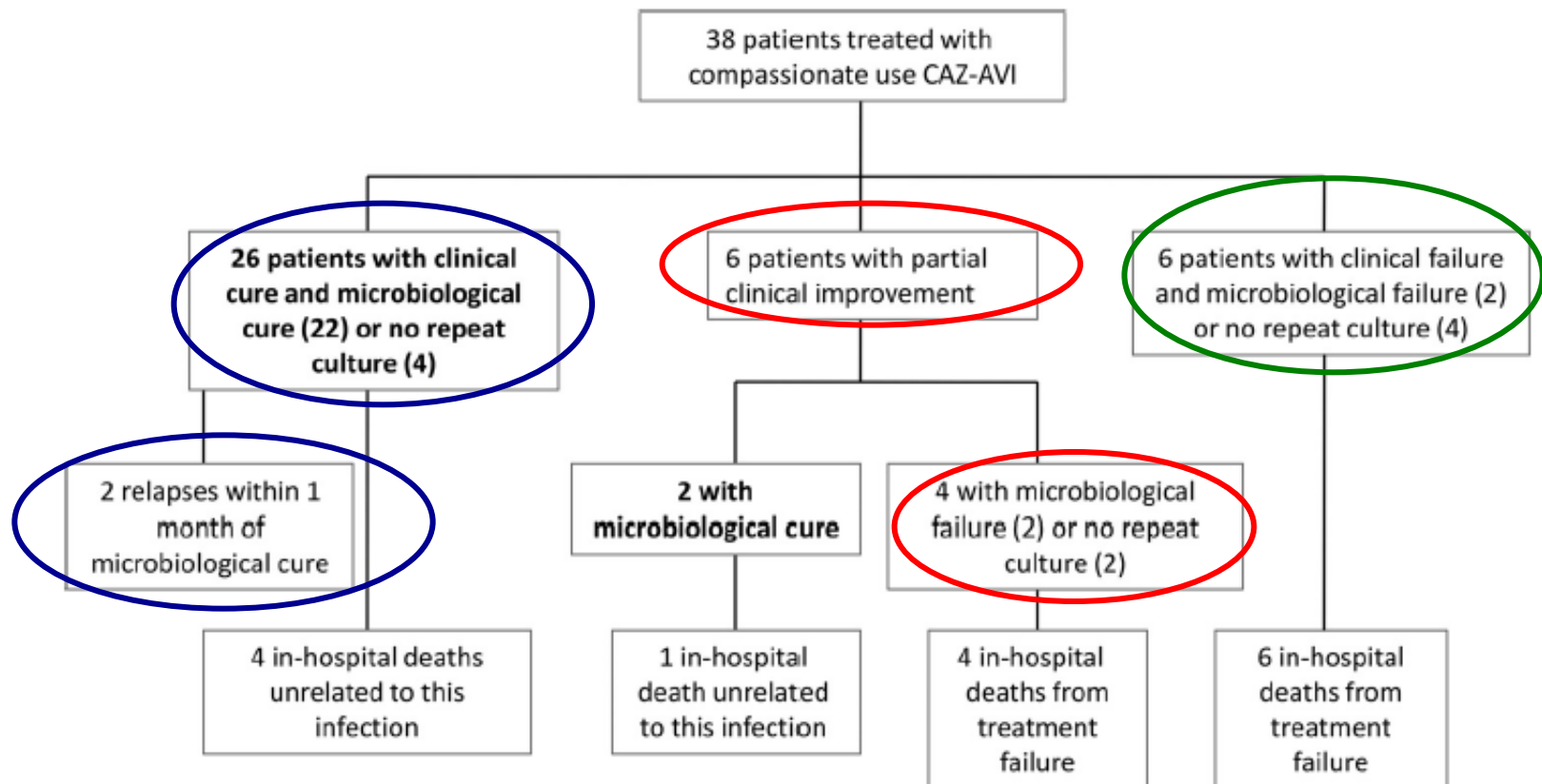
Antibiotic	No. of isolates tested ^a				% Susceptible
Imipenem	36				2.8 ^b
Meropenem	33				0.0
Ceftazidime	38				0.0
Colistin	34				41.2
Gentamicin	37				51.4
Amikacin	38				31.6
Tigecycline	32				62.5
Fosfomycin	29				55.2

Organism and antibiotic ^a	No. of isolates with MIC of:				tes. t reported).
	<2	2	4 to 8	>8	
<i>Enterobacteriaceae</i>					
Imipenem (n = 29)	1	2	2	24	
Meropenem (n = 27)	0	1	2	24	
<i>P. aeruginosa</i>					
Imipenem (n = 2)	0	0	0	2	
Meropenem (n = 1)	0	0	0	1	

Ceftazidime-avibactam en sauvetage de carbapénémases

- ▶ TT par ceftazidime-avibactam
 - Mediane: 26j
 - Perfusion étendue: 95%
 - En association: 66%
- ▶ Devenir
 - Succès clinique/μbiologique en fin de TT: 73,7% [56,9-86,6]
 - DC toutes causes: 39,5% [24-56,6]
 - DC « infection »: 26,3% [13,4-43,1]
 - Pas de résistance sous TT chez echec/rechutes (mais 1 non testé)

Ceftazidime-avibactam en sauvetage de carbapénémases



Comment utiliser au mieux sans gâcher ?

▶ Ceftazidime/avibactam

- Seule bêta-lactamine commercialisée active sur certaines EPC
- Devant une BLSE uniquement IMP-S et cefta/avi-S
- Faut il:
 - Mettre un carbapénème => risque sélection EPC ?
 - Epargner le carbapénème => risque perte cefta/avi quand on aura des EPC ?
- Si on a une autre alternative (témocilline, pipéracilline/tazobactam, céfoxitine, FQ, bactrim, thiophénicol....), il faut l'utiliser

Take home messages

- ▶ Ceftolozane/tazobactam
 - *Pseudomonas* multi-R
 - Epargne carbapénèmes sur BLSE sensibles
 - Posologies élevées sur sepsis (ex) grave et sites difficiles
 - Perfusion étendue/4h possible (souhaitable ?)
- ▶ Ceftazidime/avibactam
 - EPC type KPC ou oxa-48
 - Perfusion étendue possible (souhaitable ?)