

Infections à Bacilles à Gram négatif

Données théoriques récentes

Philippe Montravers

Département d'Anesthésie et Réanimation Chirurgicale

CHU Bichat Claude Bernard

Pole TCAUR, HUPNVS

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Université de Paris UFR Denis Diderot

Paris, France

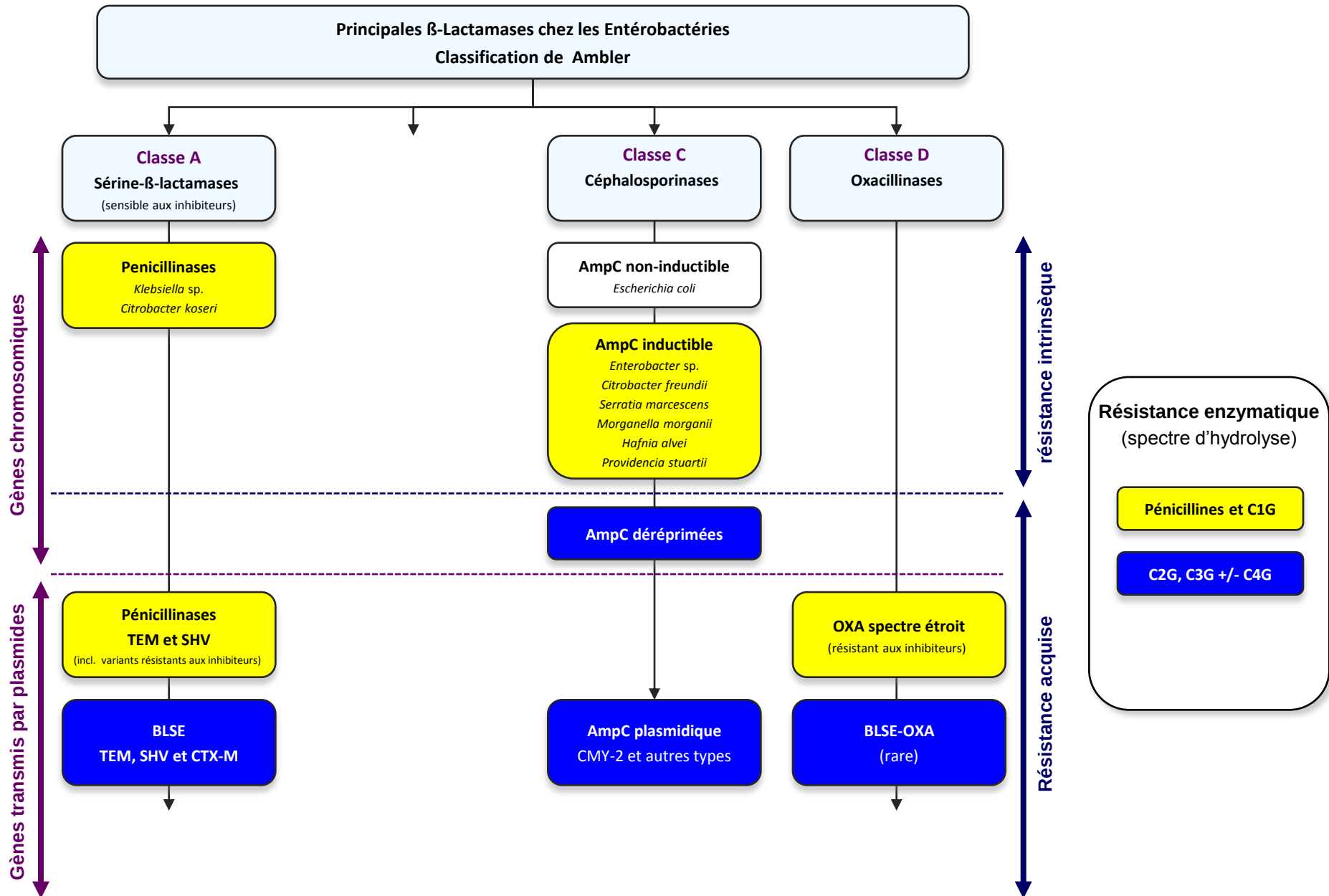


Liens d'intérêt

- Conférencier pour Astra Zeneca, Basilea, MSD, The Medicines Company et Pfizer
- Participation à des groupes de réflexion et de conseils pour Astra Zeneca, Bayer, Menarini, MSD, Parexel, The Medicines Company, Pfizer et Tetraphase.

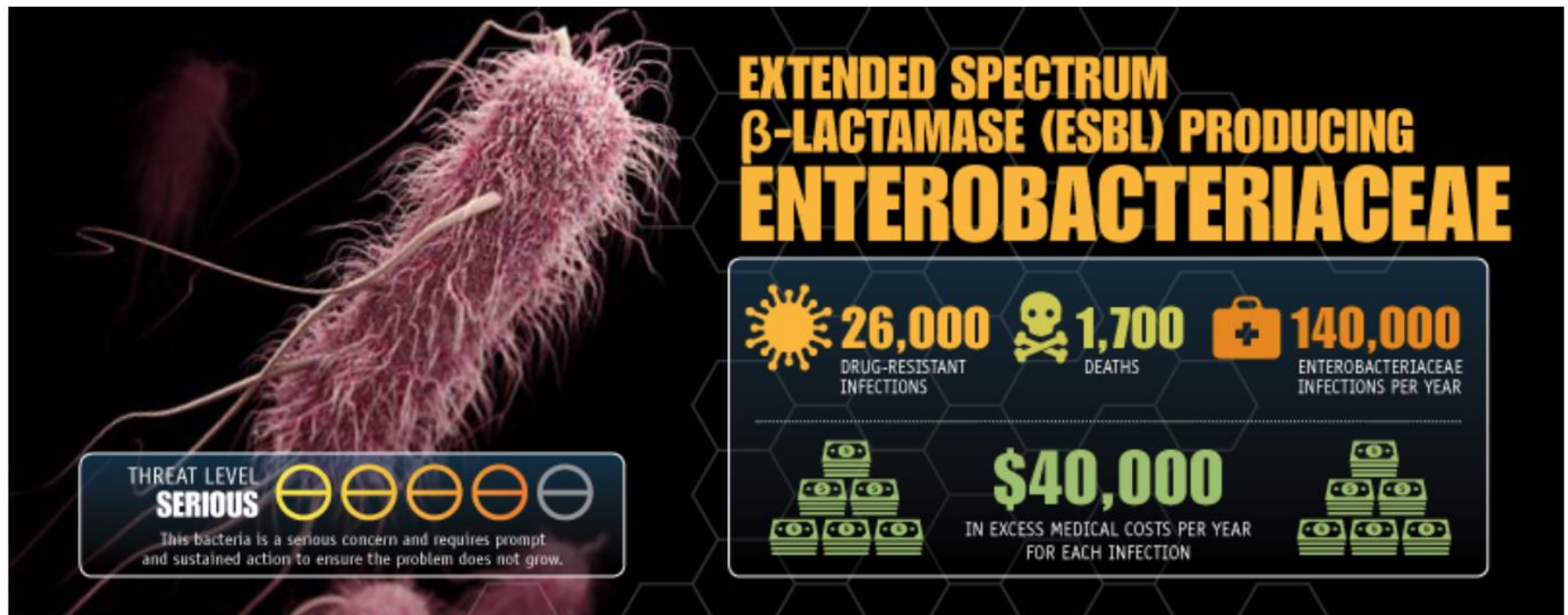
Agenda

- Les menaces actuelles
- Place de ceftazidime avibactam
 - Spectre
 - Indications
 - Résultats des études de Phase III
- Etudes de vie réelle
- Recommandations et avis d'experts



Bush et al. Curr Opin Microbiol 2010;13:558

Pournaras et al. J Antimicrob Chemother 2010;65:1604



Extended-spectrum β -lactamase is an enzyme that allows bacteria to become resistant to a wide variety of penicillins and cephalosporins. Bacteria that contain this enzyme are known as ESBLs or ESBL-producing bacteria. ESBL-producing Enterobacteriaceae are resistant to strong antibiotics including extended spectrum cephalosporins.

Cibles des enzymes BLSE et AmpC

Enzymes (exemples)	PEN	NSC	C3G	C4G	C5G	ATM	NEM		CLA	TAZ
BLSE (TEM, SHV, CTX-M, VEB, GES, PER ...)	++*	++°	++	++	++	++	-		OUI (+/-)	OUI (+)
AmpC (CMY, DHA, MOX, FOX ...)	+(+)	++	++	-/+	+/-	+	-		NON	NON

*sauf. Témocilline

°sau. Cephamycines

C3G céphalosporines de 3eme génération; C4G, céphalosporines de 4eme génération; C5G, céphalosporines de 5eme génération;

ATM, aztréonam; CLA, ac clavulanique; NEM, carbapénems; NSC céphalosporines à spectre étroit; PEN, pénicillins; TAZ, tazobactam.



Très régulièrement inactivés

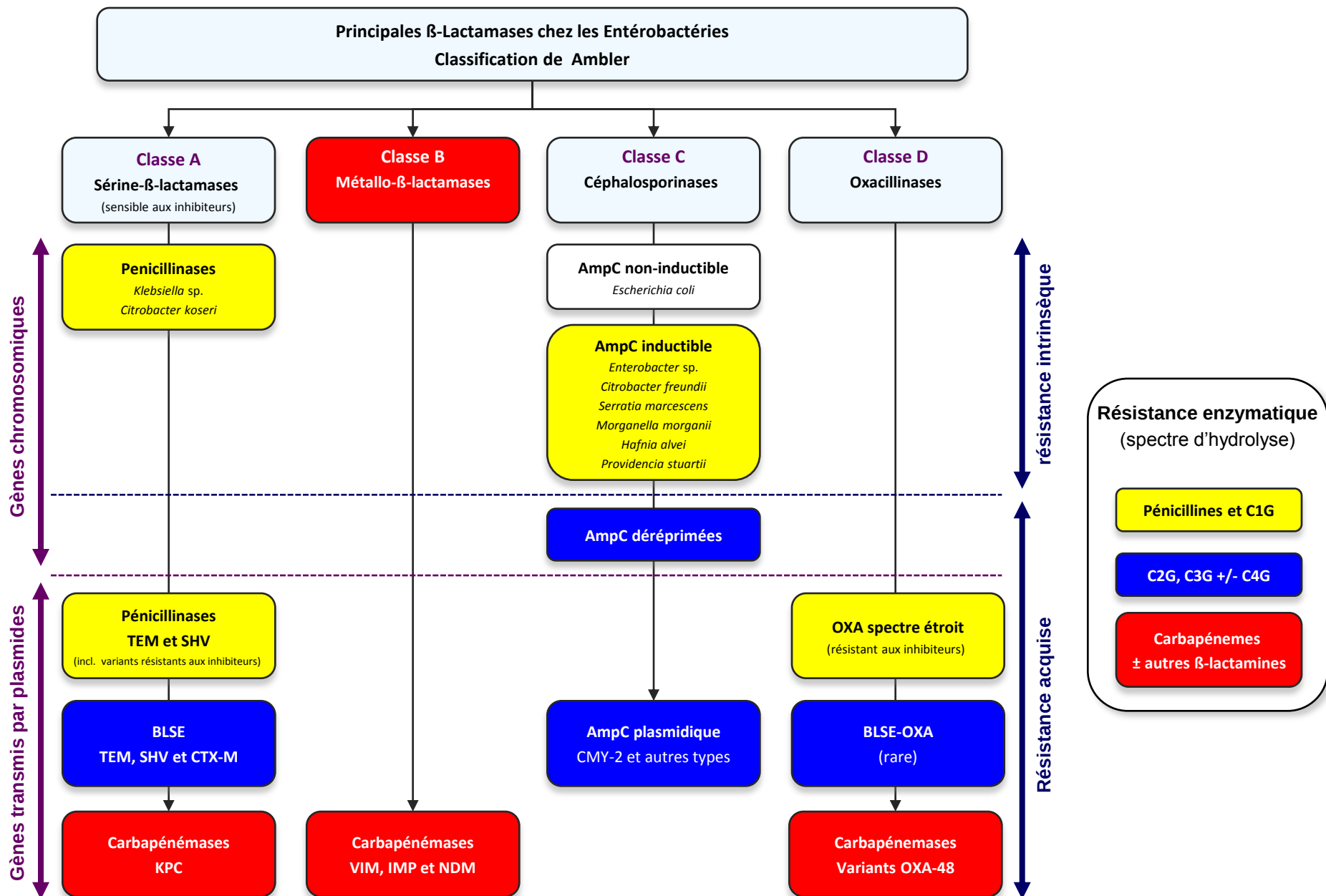


Occasionnellement inactivés



Sensibilité conservée

Adapté de: Bush K, Jacoby GA. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:969–76.
: Bush K, Bradford PA. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6;pii: a025247.



Bush et al. Curr Opin Microbiol 2010;13:558

Pournaras et al. J Antimicrob Chemother 2010;65:1604



Untreatable and hard-to-treat infections from carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) bacteria are on the rise among patients in medical facilities. CRE have become resistant to all or nearly all the antibiotics we have today. Almost half of hospital patients who get bloodstream infections from CRE bacteria die from the infection.

Caractéristiques des carbapénémases acquises

	KPC-type	OXA-48-like	Metallo-enzymes
ACTIVITE CARBAPENEMASE	FORTE	FAIBLE	FORTE
SPECTRE	Etendu (majorité des β -lactamines)	Large (pénicillines, cephems à spectre étroit)	Large (majorité des β -lactamines sauf monobactames)
INHIBITEURS	• Avibactam • Relebactam • Vaborbactam • Zebebactam • Nacubactam • VNRX-5113	• Avibactam • Zebebactam • Nacubactam • VNRX-5113	• Zebebactam • Nacubactam • VNRX-5113

Adapté de: Naas T, et al. *Current Drug Targets* 2016;17:1006–1028. Drawz SM, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1835–1846. Oueslati S, et al. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1059–1063. Lahiri SD, et al. *ACS Chem Biol* 2015;10:591–600. Bush K, Bradford PA. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 ;6; pii: a025247.

Profil de sensibilité des trois grands types d'Entérobactéries productrices de carbapénémases

K. pneumoniae KPC+

Antibiotic	CMI mg/L (S/I/R)
Amp/Sulb	>32 R
Pip/Tazo	>128 R
Ceftriaxone	>64 R
Ceftazidime	>64 R
Cefepime	>64 R
Ertapenem	>32 R
Imipenem	>32 R
Meropenem	>32 R
Amikacine	>64 R
Gentamicine	2 S
Ciprofloxacin	>4 R
Tigecycline	1 S
Colistine	0.25 S

K. pneumoniae OXA-48+

Antibiotic	CMI mg/L (S/I/R)
Amp/Sulb	>256 R
Pip/Tazo	>128 R
Cefotaxime	>64 R
Ceftazidime	64 R
Cefepime	16 R
Ertapenem	32 R
Imipenem	2 S
Meropenem	4 I
Amikacine	4 I
Gentamicine	1 S
Ciprofloxacin	>32 R
Tigecycline	1 S
Colistine	0.5 S

E. coli NDM+

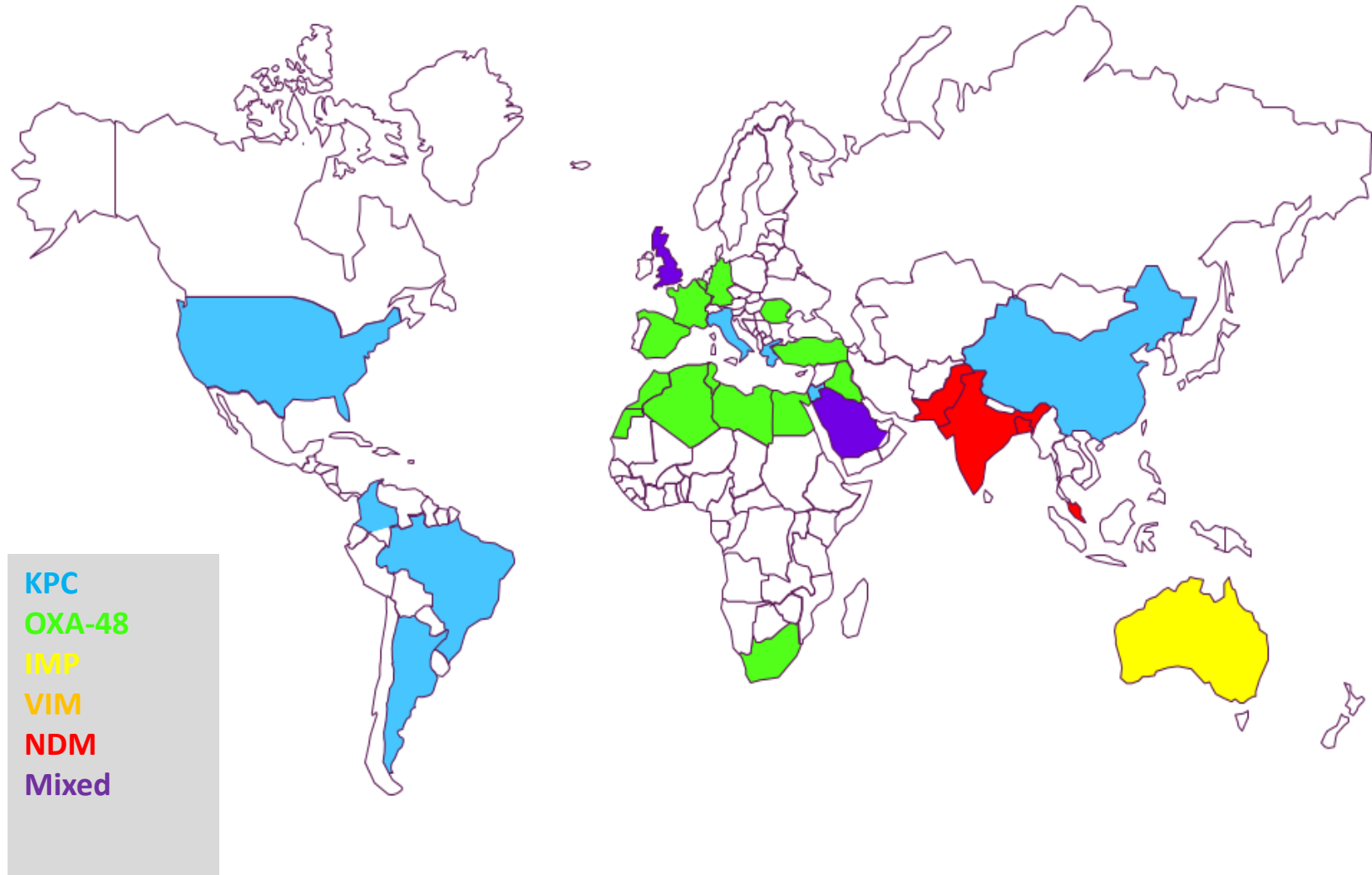
Antibiotic	CMI mg/L (S/I/R)
Amoxi/Clav	>64 R
Pip/Tazo	>128 R
Cefotaxime	>64 R
Ceftazidime	>64 R
Cefepime	>64 R
Ertapenem	>32 R
Imipenem	8 I
Meropenem	16 R
Amikacine	>64 R
Gentamicine	>16 R
Levofloxacin	>8 R
Tigecycline	0.5 S
Colistine	0.5 S

Giani T, et al. J Clin Microbiol 2009;47:3793–3794.

Giani T, et al. J Clin Microbiol 2014;52:2702–2705.

D'Andrea MM, et al. J Clin Microbiol 2011;49:2755–2758.

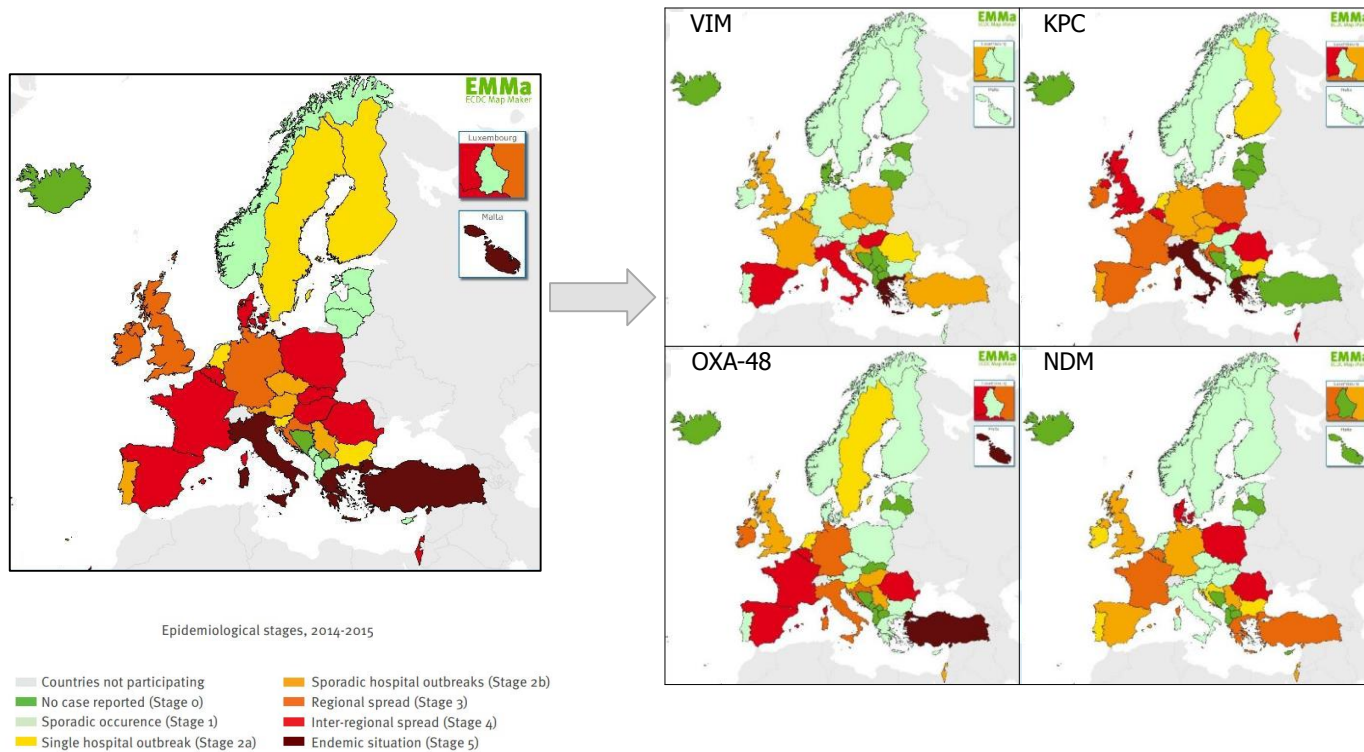
Type prédominant de carbapénémases selon la localisation géographique



Adapted from: Munoz-Price LS, et al. *Lancet Infect Dis* 2013;13:785–96; Johnson AP, Woodford N. *J Med Microbiol* 2013;62: 499–513; Glasner C, et al. *Euro Surveill* 2013;11;18(28). pii: 20525; Poirel L, et al. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1597–606; Espedido BA, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2984–7; Grundmann H, et al. *Lancet Infect Dis* 2017;17:153–63.

Incidence des souches d'entérobactéries carbapénèmes-R

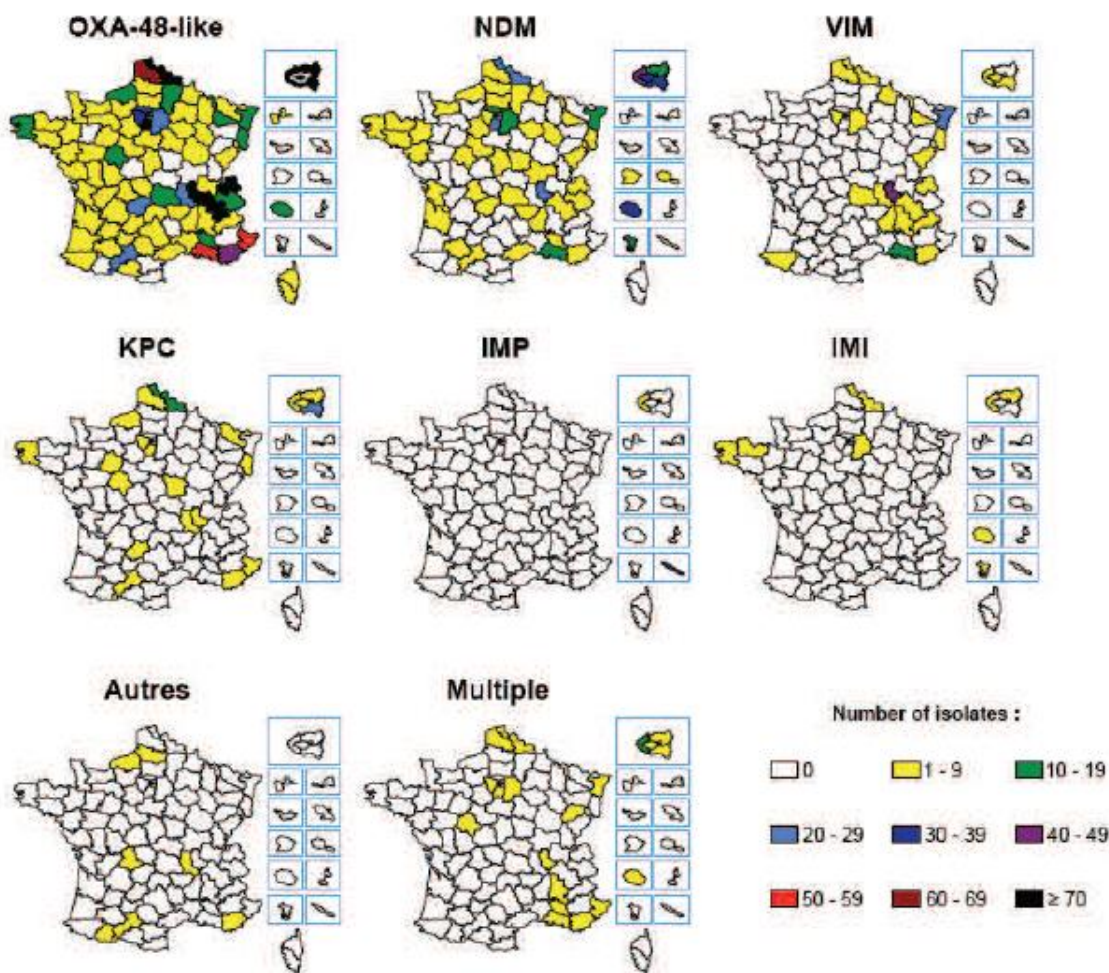
EPC en Europe, 2015



KPC, *K. pneumoniae* carbapenemase; NDM, New-Delhi metallo beta-lactamase; OXA, oxacillinase; VIM, Verona-integron metallo- β -lactamase.

Epidémiologie Française 2018

Entérobactéries productrices de carbapénémase



Type de carbapenemase	N°	%
OXA-48-like	1919	71,8
KPC	81	3,0
NDM	420	15,7
VIM	130	4,9
IMP	34	1,3
IMI	12	0,4
NMC-A	1	0,0
OXA-48-like + NDM	54	2,0
OXA-48-like + VIM	8	0,3
KPC + NDM	2	0,1
NDM + VIM	3	0,1
OXA-48-like + NDM + VIM	1	0,0
KPC + VIM	1	0,0
OXA-23	7	0,3
SME	1	0,0
TOTAL	2674	100

Figure 62: Répartition géographique par type d'EPC en 2018.

Epidémiologie Française 2018

Entérobactéries productrices de carbapénémase

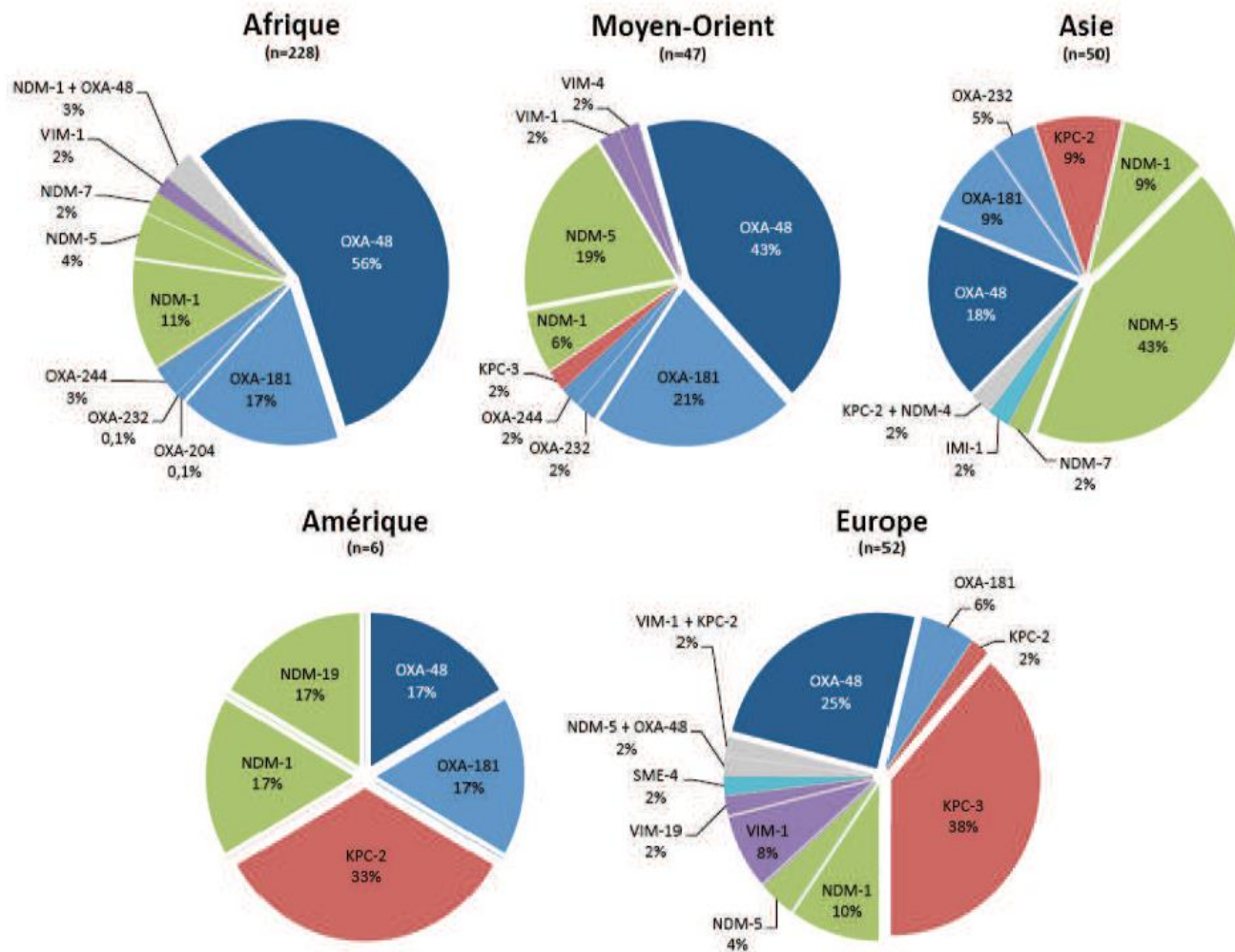
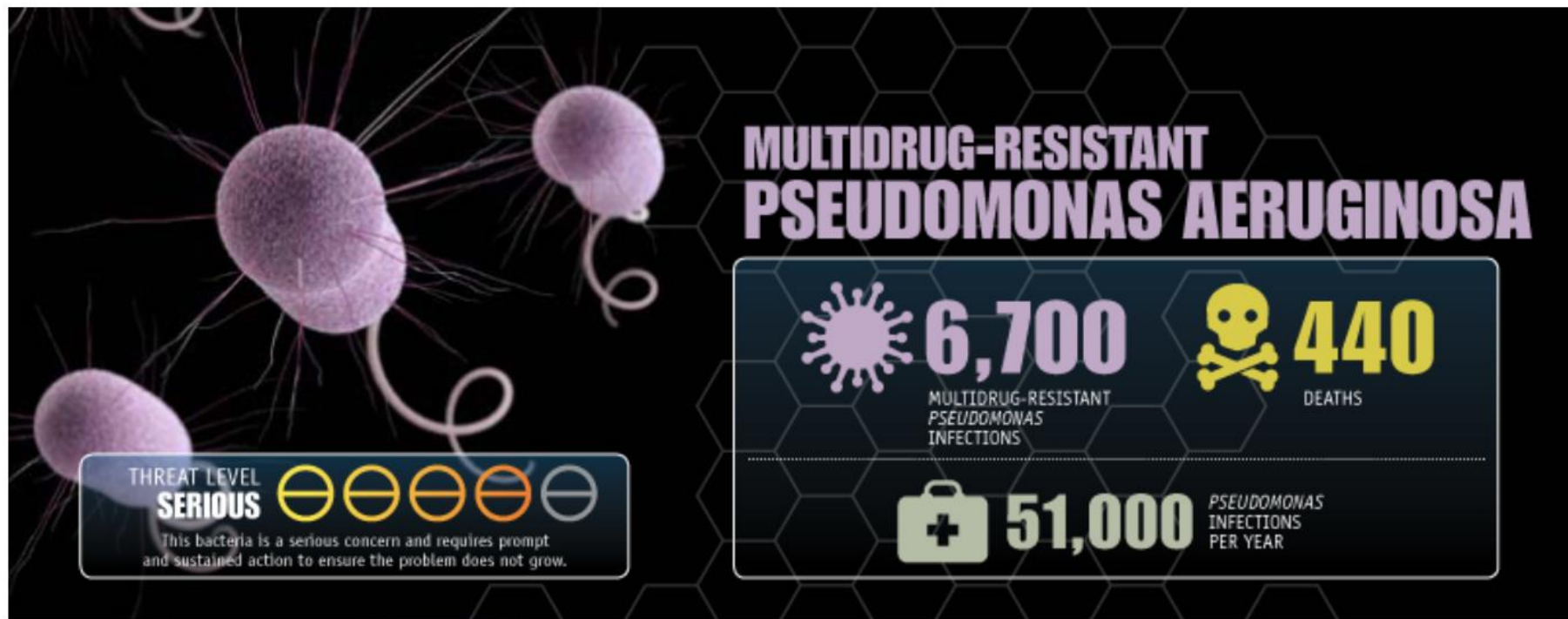


Figure 65: Type de carbapénémase retrouvé en fonction de l'origine géographique du patient en 2018.



Pseudomonas aeruginosa is a common cause of healthcare-associated infections including pneumonia, bloodstream infections, urinary tract infections, and surgical site infections.

Principaux mécanismes de résistance de *P aeruginosa*

Impact sur les β -lactamines

La résistance aux β -lactamines est complexe et souvent multifactorielle

- β -lactamases (souvent impliquant des enzymes type AmpC)
- Pertes des porines membranaires (déficit de perméabilité)
- Pompes d'efflux (excrétion des antibiotiques)

Mécanismes	Perte de porine	β -lactamase	Efflux	Efflux
	OprD	AmpC	MexXY	MexAB
Ceftazidime				
Cefepime				
Piperacilline/tazobactam				
Imipenem				
Meropenem				

Conformément aux données de l'EUCAST pour *P. aeruginosa*

 Activité AB très impactée

 Activité AB préservée

 Activité AB réduite

Livermore D. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2046-8

Livermore D et al. Clin Infect Dis 2002;34:643-40

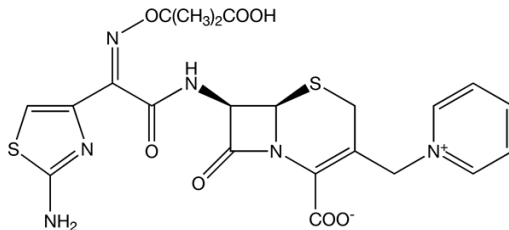
Castanheira M, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:6844-6850.

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0/Breakpoint_Table_01.pdf

Ceftazidime–avibactam

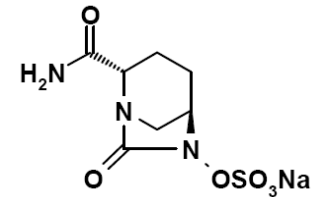
Ceftazidime

- Cephalosporine à spectre large avec une activité contre les **Enterobacteriaceae et *P. aeruginosa***¹
- Liaison aux PLPs, conduisant à la lyse cellulaire¹



Avibactam

- **Nouvel inhibiteur non-beta-lactamine des beta-lactamase** avec un mode d'action unique²
- Haute affinité pour les betalactamases de **Classe A, C et certaines betalactamases de Classe D (BLSE, KPC et AmpC)**^{3,4}



Spectre de ceftazidime avibactam vis à vis des beta-lactamases selon la classification d'Ambler

Ambler class	Type	Examples
Class A	Serine β -lactamases	CTX-M-type ESBL TEM-type-ESBL SHV-type ESBL KPC
Class B	Zinc-dependent metallo- β -lactamases	NDM VIM IMP
Class C	Serine β -lactamases	AmpC- β -lactamases
Class D	Serine β -lactamases	OXA-type-ESBL OXA-type-carbapenamases

Inhibited by ceftazidime/avibactam
Yes (including carbapenamases)

No

Yes
Variable

Note: Data from.^{20,40,87}

Abbreviation: ESBL, extended-spectrum β -lactamase.

Activity of Ceftazidime-Avibactam against Extended-Spectrum- and AmpC β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Collected in the INFORM Global Surveillance Study from 2012 to 2014

% sensibilité	Ceftazidime/ avibactam	Ceftazidime	Meropenem	Amikacine	Colistine
Toutes Enterobacteriaceae (n=34062)	99,5	75,6	97,2	96,3	83,1
Escherichia coli (n=11770)	99,9	78,9	99,6	97,8	99,7
K pneumoniae (n=9098)	99,0	60,3	91,6	93,0	97,2
Enterobacter spp (n=3931)	98,8	66,4	97,8	97,8	95,0
Proteus mirabilis (n=2235)	99,8	94,4	99,4	94,5	0,9
Citrobacter spp (n=1889)	99,3	78,6	99,0	97,8	99,6
Morganella morganii (n=979)	99,9	88,0	100	98,4	1,1
Serratia marcescens (n=785)	99,2	91,0	98,8	94,8	7,8

In Vitro Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam of Carbapenem-Nonsusceptible *Enterobacteriaceae* Isolates Collected during the INFORM Global Surveillance Study (2012 to 2014)

% sensibilité des Entérobacteriaceae	Ceftazidime/ avibactam	Ceftazidime	Meropenem	Amikacine	Colistine
Toutes souches (n=34062)	99,5	75,6	97,2	96,3	83,1
Souches Mero-R (n=961)	83,5	5,3	0	58,1	81,4
Souches Mero-R MBL neg (n=816)	97,7	5,9	0	57,9	81,5
Mero-R, Carbapenemase+ (n=609)	98,7	5,6	0	52,1	81,0
KPC+, MBL neg (n=476)	98,7	2,1	0	44,6	82,6
OXA-48 +, MBL neg (n=134)	98,5	17,9	0	78,4	75,4
Mero-R, MBL-, Carbapenemase- (n=207)	94,7	6,8	0	74,9	83,1
MBL+ (n=145)	3,4	2,1	0	59,3	80,7

Mero, meropenem; MBL , metalloβ-lactamases ; KPC, klebsiella pneumoniae carbapenemase

Ceftazidime–avibactam* spectre d'activité

Infections urinaires compliquées:¹

Germes à Gram-négatif:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Infections intra-abdominales compliquées:¹

Germes à Gram-négatif:

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Pneumonie associée aux soins, y compris Pneumonie acquise sous ventilation mécanique:¹

Germes à Gram-négatif:

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Germes hors du spectre d'activité:¹

- *Staphylococcus aureus* (sensible et résistant à la méthicilline)
- *Enterococcus* spp.
- Anaérobies
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Activité des Beta-lactamines et des nouvelles associations avec des inhibiteurs : Activité vis à vis de *P. aeruginosa* avec différents mécanismes de résistance ¹

Mécanismes	Ceftazidime	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Ceftazidime-avibactam
AmpC	R	S	S	S	S
Efflux	S/I	I/R	S/I	I/R	S/I
Porin OprD	S	S	R	S	S
+ ESBL (GES, PER...)	R	R	S	S	S
+ ESBL (OXA)	R	R	S	S	S
GES carbapenemases	R	R	R	R	S
+ MBL (VIM, IMP...)	R	R	R	R	R

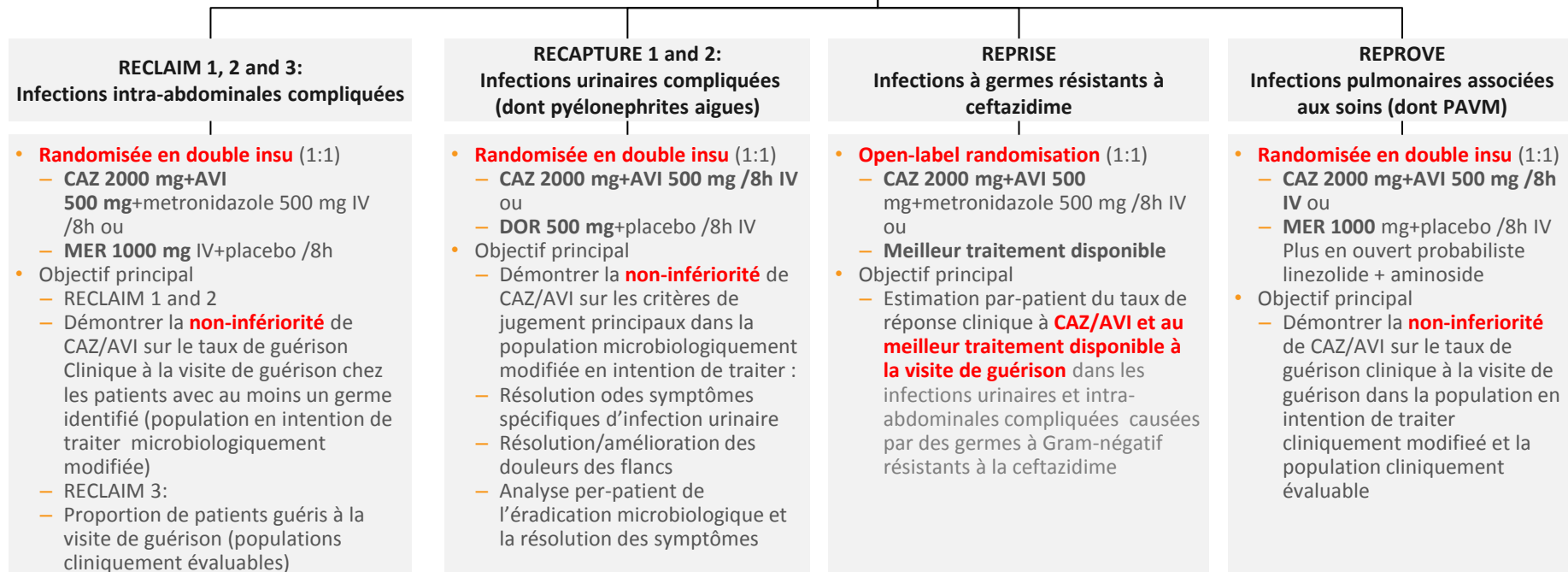
ESBL, extended-spectrum β -lactamase, intermediate; R, resistant; S, susceptible
Adapté de Livermore D et al. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:648-57

Longitudinal analysis of the *in vitro* activity of ceftazidime-avibactam vs. *Pseudomonas aeruginosa*, 2012–2016

% sensibilité	Ceftazidime/ avibactam	Ceftazidime	Meropenem	Amikacine	Colistine
<i>P. aeruginosa</i> (n=14330)	91,5	76,7	72,5	85,2	96,2
<i>P. aeruginosa</i> cefta R (n=3343)	63,8	0	32,1	56,4	96,0
<i>P. aeruginosa</i> multiR (n=3770)	68,2	25,7	26,0	54,4	95,2
<i>P. aeruginosa</i> XDR (n=1652)	43,0	9,6	2,6	27,6	94,6
<i>P. aeruginosa</i> BLSE (n=179)	22,3	0,6	0	9,5	95,9
<i>P. aeruginosa</i> MBL (n=621)	4,0	2,3	1,0	11,0	98,2

Ceftazidime-avibactam : Etudes de phase III

Sept études prospective, internationales, multicentriques, randomisées de Phase III chez des patients adultes



- AVI, avibactam; CAZ, ceftazidime; DOR, doripenem ; MER, meropenem ; PAVM, pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

Essais de Phase III : Résultats des critères principaux de jugement

		CAZ–AVI*		Comparateur [§]		Différence (%) (95% CI)
Infections cIA RECLAIM 1& 2	Réponse clinique au test de guérison (MITT)	429/520	82,5%	444/523	84,9%	-2,4 (-6,9, 2,10)
	Réponse clinique au test de guérison (CE)	376/410	91,7%	385/416	92,5%	-0,8 (-4,61, 2,89)
Infections cIA RECLAIM 3	Réponse clinique au test de guérison (CE)	166/177	93,8%	173/184	94,0%	-0,2 (-5,53, 4,97)
Infections cIU RECAPTURE 1&2	Réponse microbiologique au test de guérison (mMITT)	304/393	77,4%	296/417	71,0%	6,4 (0,33, 12,36)
Pneumonies associée aux soins/PAVM REPROVE	Réponse clinique au test de guérison (cMITT)	245/356	68,8%	270/370	73,0%	-4,2 (-10,76, 2,46)
	Réponse clinique au test de guérison (CE)	199/257	77,4%	211/270	78,1%	-0,7 (-7,86, 6,39)
Germes résistants REPRISE [CAZ- R, IIA ou IU]	Réponse clinique au test de guérison (mMITT)	140/154	90,9%	135/148	91,2%	ND [†]

*Avec métronidazole pour IA. [§]Meropenem pour IIA et pneumonies ; Doripenem pour IU; Meilleur traitement disponible pour les germes résistants. [†] pas la puissance nécessaire pour montrer la non-infériorité.

PAVM: Pneumonie acquise sous ventilation mécanique; cIU: infection urinaire compliquée; cIIA: infections intra-abdominales compliquées; MITT: Modified intent-to-treat; CE: Clinically evaluable; mMITT: Microbiologically modified intent-to-treat; cMITT: Clinically modified intent-to-treat.

Essais de Phase III : Activité vis à vis des germes résistants à la ceftazidime

Indication/étude	Germes à l'état basal	CAZ-AVI*		Comparateur [§]		Différence (%) (95% CI)
		Guérisons (%)	Nb de guérison cliniques ^a	Guérisons ^a (%)	Nb de guérison cliniques ^a	
cIIA RECLAIM 1&2	<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-R)	81,8	36	85,5	53	-3,7 (-19,31 ; 10,44)
	<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-S)	82,1	229	87,5	245	-5,4 (-11,45 ; 0,54)
cIIA RECLAIM 3	<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-R)	81,5	22	92,9	26	-11,4 (-31,07 ; 7,34)
	<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-S)	81,4	70	92,3	84	-10,9 (-21,44 ; -1,02)
cIU RECAPTURE 1&2	<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-R)	62,7	47	60,7	51	2,0 (-13,18 ; 16,89)
	<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-S)	81,0	256	73,0	238	8,0 (1,50 ; 14,48)
Pneumonies associée aux soins/PAVM REPROVE	<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-R)	82,4	28	70,7	29	11,6 (-8,32 ; 30,24)
	<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-S)	70,4	57	79,1	72	-8,8 (-21,83 ; 4,26)

*Avec métronidazole pour IA. [§]Meropenem pour IIA et pneumonies ; Doripenem pour IU; Meilleur traitement disponible pour les germes résistants. [†] pas la puissance nécessaire pour montrer la non-infériorité.

CAZ, ceftazidime ; S, sensible ; R, résistant; PAVM: Pneumonie acquise sous ventilation mécanique; cIU: infection urinaire compliquée; cIIA: infections intra-abdominales compliquées

Tolérance

- Au cours des 7 études cliniques de Phase II et Phase III, 2024 patients adultes ont été traités par ceftazidime–avibactam¹
- **Les effets indésirables les plus courants** rapportés chez >5% des patients étaient un test de **Coombs direct test positif, des nausées et des diarrhées**¹
- **Des diarrhées associées à *Clostridium difficile*** ont été rapportées avec ceftazidime–avibactam et ont été classées en forme de sévérité modérée à forme mettant en jeu le pronostic vital¹
- **Ceftazidime-avibactam est contre-indiqué chez les patients avec une hypersensibilité** aux principes actifs et/ou aux excipients des bétalactamines¹
- Ceftazidime et avibactam sont éliminés par voie rénale – par conséquent, la **posologie doit être réduite** selon le degré de dysfonction rénale¹
- **Des anomalies neurologiques**, telles que des tremblements, des myoclonies, des epilepsies non-convulsivantes, des crises convulsives, une encéphalopathie et un coma ont été rapportés avec la ceftazidime quand la posologie n'était pas réduite conformément à la fonction rénale¹

Etudes de terrain utilisant Ceftazidime-avibactam

Résumé des études disponibles

Etudes de cohortes rétrospectives		Etudes observationnelles prospectives	
Etudes monocentriques	Etudes multi-centriques Etudes cas-control multicentriques	Etudes monocentriques	Etudes multi-centriques
Aitken SL et al. 2016 ¹ Shields RK et al. 2016 ² Krapp F et al 2017 ³ Shields RK et al. 2017 ⁴ Algwizani A et al. 2018 ⁵ De la Calle C et al. 2018 ⁶ Santevecchi BA et al. 2018 ⁷ Shields RK et al. 2018 ⁸	Caston JJ et al. 2017 ⁹ King M et al 2017 ¹⁰ Temkin E et al. 2017 ¹¹ Tumbarello M et al 2019 ¹²	Sousa A et al 2018 ¹³	Van Duin D et al 2018

Amélioration progressive de la qualité des informations

1. Aitken SL et al. Clin Infect Dis 2016;63:954–8; 2. Shields RK, et al. Clin Infect Dis 2016;63:1615–8; 3. Krapp F et al. Int J Antimicrob Agents 2017;49:770–3; 4. Shields RK et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00883-17; 5. Algwizani A et al. J Infect Public Health 2018;11:793–5; 6. De la Calle C et al. Int J Antimicrob Agents pii:S0924-8579(18)30340-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015. [Epub ahead of print]; 7. Santevecchi BA et al. Int J Antimicrob Agents 2018;51:629–35; 8. Shields RK, et al. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e02497; 9. Caston JJ et al. Int J Infect Dis 2017;59:118–23; 10. King M et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00449–17; 11. Temkin E, et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01964–16; 12. Tumbarello M, et al. Clin Infect Dis 2019;68:355–64; 13. Sousa A, et al. J Antimicrob Chemother 2018;73:3170–5; 14. van Duin D et al. Clin Infect Dis 2018;66:163–71.

Résumé des études de terrain utilisant ceftazidime-avibactam

Citation	Année	n	Type d'infection (n)	Immunodépression	Succès clinique Guérison microbiologique	Survie à J+30
Shields ¹	2015–6 ¹	37 ¹	Pneumonie associée aux soins et PAVM (12) IIA (4), IPTM (4), IU (4) ¹	11 (30%) (9 transplantation d'organe) ¹	22 (59%) ¹ 27 (73%) ¹	28 (76%) ¹
Temkin ²	2013–6 ²	38 ²	Pneumonie (7), IIA (15), IU (3), Bactériémie (26) ²	10 (26%) ²	26 (68%) ² 22 (58%) ²	-
King ³	2015–6 ³	60 ³	IU (17) Pneumonie (16), IIA (4)	25% transplantation d'organe ³	39 (65%) ³ 32 (53%) ³	-
Shields ⁴	2015–7 ⁴	77 ⁴	Pneumonie (33) IU (8), IIA (7)	18 (23%) ⁴	42 (55%) ⁴ 52 (68%) ⁴	62 (81%) ⁴
Tumbarello ⁵	2016–7 ⁵	138 ⁵	Bactériémie (104), Inf respiratoire basse (13) IIA (12), IU (6) ⁵	50 (36%) ⁵	ND	91 (66%) ⁵
Sousa ⁶	2016–7 ⁶	57 ⁶	Infection pulmonaire (15), IIA (16), IU (14) Bactériémie secondaire (26) ⁶	ND	44 (77%) ⁶ 37 (65%) ⁶	44 (77%) ⁶

IIA, infection intra-abdominale; ND, non disponible ; IPTM: infection de la peau et des tissus mous; IU, infection urinaire; PAV, Pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

1. Shields RK, et al. Clin Infect Dis 2016;63:1615–18; 2. Temkin E, et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01964-16; 3. King M et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00449-17; 4. Shields RK, et al. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e02497; 5. Tumbarello M, et al. Clin Infect Dis. 2019;68(3):355–64; 6. Sousa A, et al. J Antimicrob Chemother 2018;73:3170–5.

Résumé des études de terrain utilisant ceftazidime-avibactam

Citation	Type de germes	Infection acquise à l'hôpital	Choc septique	Monothérapie	Délai de traitement	Durée de traitement
Shields ¹	KPC (29-78%) Pas de métallobl; Pas d'OXA-48-like ¹	ND	ND	26 (70%) ¹	ND	14 [4–71] j ¹
Temkin ²	KPC (22) OXA-48 (12) ²	34 (90%) ²	ND	13 (34%) ²	13 [7–31] j ²	16 [14–21] j ²
King ³	<i>K. pneumoniae</i> (83%) <i>E. coli</i> (8%) <i>Enterobacter</i> spp. (7%) ³	ND	ND	33 (55%) ³	8 [5–22] j ³	ND
Shields ⁴	KPC (58-75%) Pas de métallobl; Pas de OXA-48-like ⁴	ND	ND	53 (69%) ⁴	Succès 71 [15–162] h ⁴ Echec 76 [3–168] h ⁴	14 [4–71] j ⁴
Tumbarello ⁵	KPC (100%) ⁵	122 (88%) ⁵	43 (31%) ⁵	22 (21%) ⁵	7 [3–9] j ⁵	14 [4–41] j ⁵
Sousa ⁶	OXA-48 (100%) ⁶	49/57 (86%) ⁶	31 (54%) ⁶	46 (81%) ⁶	5 [0–13] j ⁶	13 [5–15] j ⁶

j, jour; h, heure; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; Métallobl: metallo-bétalactamase ; ND, non disponible.

1. Shields RK, et al. Clin Infect Dis 2016;63:1615–18; 2. Temkin E, et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01964-16; 3. King M et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00449-17; 4. Shields RK, et al. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e02497; 5. Tumbarello M, et al. Clin Infect Dis. 2019;68(3):355–64; 6. Sousa A, et al. J Antimicrob Chemother 2018;73:3170–5.

Résumé des études de pneumonies traitées par ceftazidime-avibactam

	Type d'étude	Population totale /pneumonies	Mortalité hospitalière	Guérison microbiologique	Succès clinique
King ¹	Cohorte multicentrique rétrospective ¹	60 16 (27%) ¹	19/60 (32%) ¹ 9 (56%) ¹	32/60 (53%) ¹ 7 (44%) ¹	39/60 (65%) ¹ 9 (56%) ¹
Sousa ² Pure OXA ²	Cohorte prospective monocentrique observationnelle	57 ² 15 (26%) dont 7 PAVM ²	8 (14%) ² 1 (6,6%) ²		
Temkin ³	Cohorte multicentrique rétrospective	38 ³ 7 (18,4%) ³	15 (39,5%) ³ 5 (71,4%) ³	24 (63,2%) ³ 3 (42,9%) ³	26 (68,4%) ³ 3 (42,9%) ³
Tumbarello ⁴	Cohorte monocentrique prospective observationnelle	138 ⁴ 13 (9%) ⁴	47 (34,1%) ⁴ 4 (30,1%) ⁴		

1. King M et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00449-17; 2. Sousa A, et al. J Antimicrob Chemother 2018;73:3170-5; 3. Temkin E, et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01964-16; 4. Tumbarello M, et al. Clin Infect Dis. 2019;68(3):355-64.

Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

Etude rétrospective monocentrique Jan 2009-Feb 2017

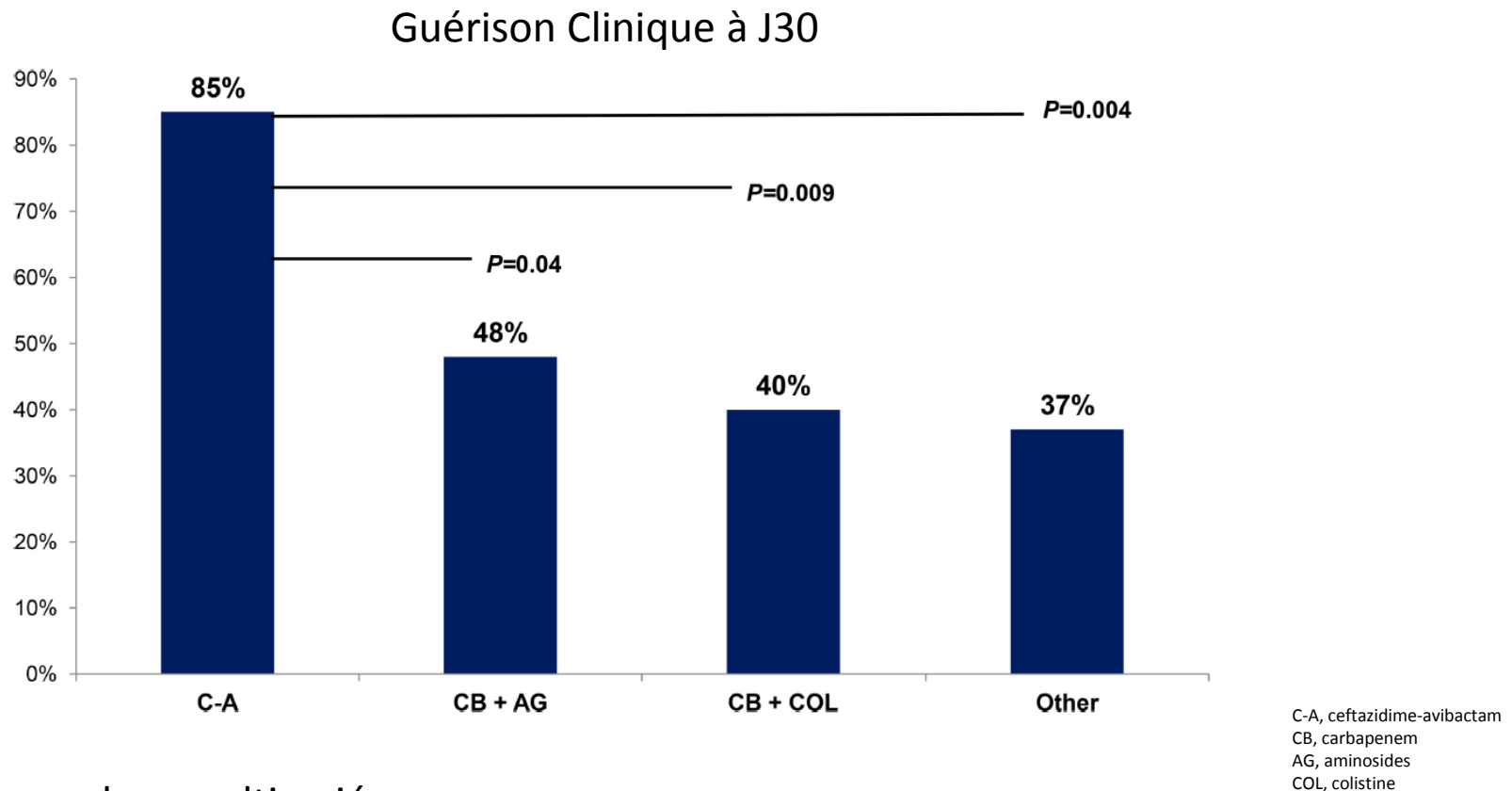
109 bactériémies dues à des *Klebsiella* résistantes aux carbapénèmes

Toutes les souches étaient meropenem R (médiane CMI, 32 g/ml [4-512])

84% sensibles à la colistine, 76% sensibles à la gentamicine

- Ceftazidime-Avibactam (n=13)
- Carbapenem + aminoglycosides (n=25)
- Carbapenem + colistine (n=30)
- Autres (n=41)
 - monothérapie (n=29) Aminoglycosides (n=11), Carbapenem (n=8), Colistine (n=4), tigecycline (n=4), et ciprofloxacine (n=2)
 - association (n=12) dont Colistine + tigecycline (n=3), Aminoglycoside + tigecycline (n=2)

Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia



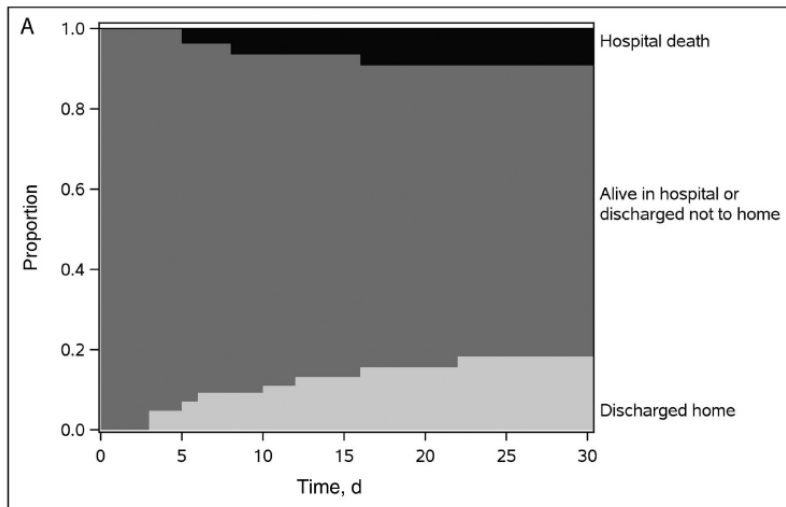
En analyse multivariée,
Les traitements par Ceftazidime-avibactam avaient 8,64 fois (95% IC 1.61–46.39)
plus de chance de succès que les autres traitements

Ceftazidime–avibactam comparé à la colistine

- **137 patients traité pour infection à entérobactéries productrices de carbapénémases**
 - 38 traités par CAZ/AVI en première intention (monothérapie n= 14 (37%))
 - 99 traités par colistine en première intention (monothérapie n=6 (6%))
- Caractéristiques cliniques de base similaires
 - Score median de Charlson comorbidity score 3 (IQR: 1–5)
 - Score médian de Pitt 4 (IQR: 2–6)
- Types d'entérobactéries productrices de carbapénémases:
 - Bactériémies (n=63)
 - Infections respiratoires (n=30)
 - Infections urinaires (n=19)
- Germes inclus: *K. pneumoniae* (n=133), *Enterobacter* spp. (n=4)

Ceftazidime–avibactam comparé à la colistine

Ceftazidime-avibactam



Colistine

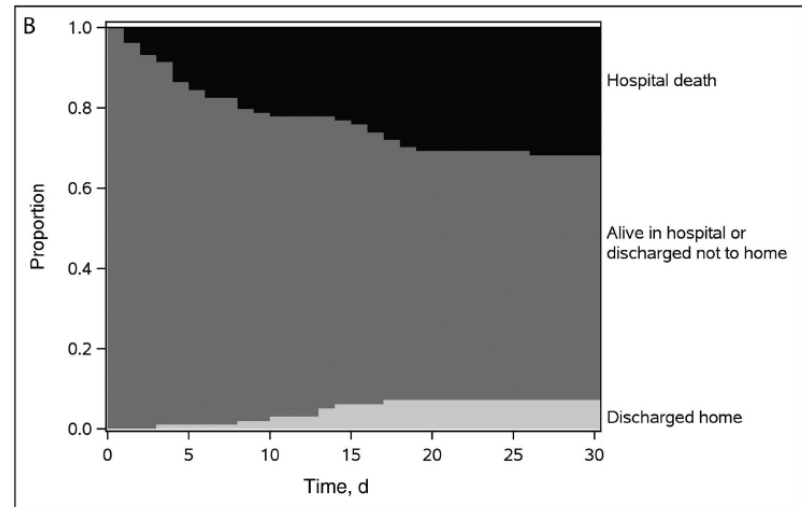


Figure 1. Inverse probability of treatment weighting (IPTW)–adjusted efficacy: disposition over time (n = 137; IPTW-adjusted probability estimates of hospital mortality and discharge status). *A*, Ceftazidime-avibactam group (n = 38). *B*, Colistin group (n = 99).

Mortalité évaluée à J-30 après traitement

3/38 (8%) avec CAZ-AVI versus 33/99 (33%) avec colistine

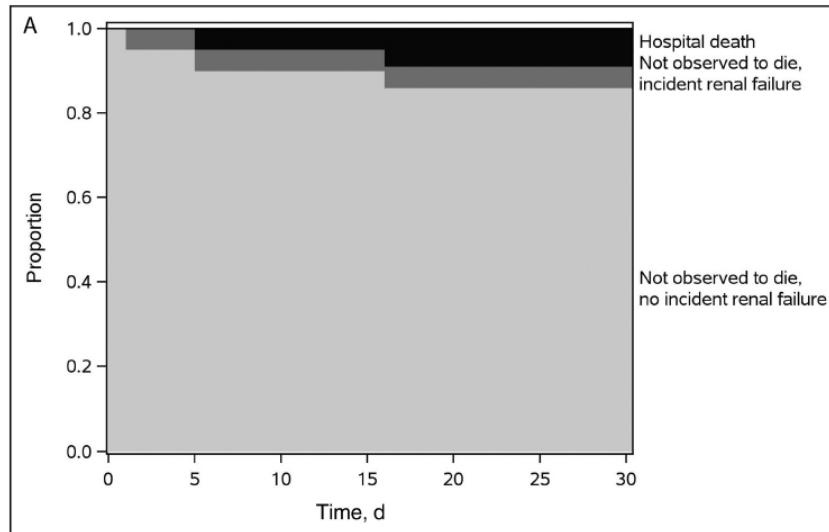
différence 23% (IC95% 9%-35%), $p=0,0012$

At Day 30

Probabilité ajustée de + 64% d'un meilleur pronostic avec CAZ-AVI que la colistine (IC 95% 57%-71%)

Ceftazidime–avibactam comparé à la colistine

Ceftazidime-avibactam



Colistine

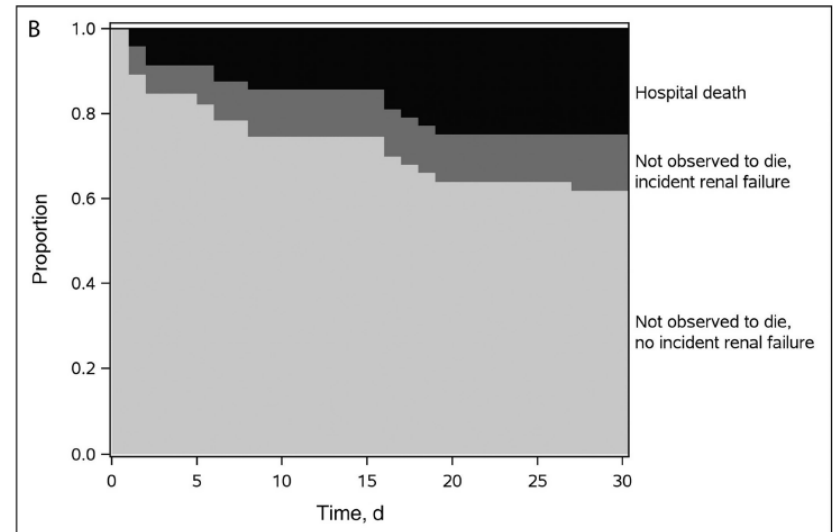


Figure 2. Inverse probability of treatment weighting (IPTW)–adjusted safety over time: renal failure ($n = 72$; restricted to patients at risk for incident renal failure, without renal failure at treatment initiation). *A*, Ceftazidime-avibactam group ($n = 26$). *B*, Colistin group ($n = 46$).

Recommendations et Guidelines

Evidence Grade	
Surgical Infection Society (SIS) 2017 IAI Guidelines	
• Ceftazidime/avibactam plus metronidazole for empiric treatment (2-A) in <u>patients at risk for resistant Gram-negatives</u> • Patients suspected or proven to be infected with <i>K pneumoniae</i> carbapenemase (KPC)	2-C
World Society of Emergency Surgery (WSES) 2017 IAI Guidelines	
Ceftazidime/ avibactam + Metronidazole as a <u>carbapenem-sparing option</u> for <u>Healthcare-associated IAIs in Critically ill patients</u>	1-C

Recommendations et Guidelines

Evidence Grade	
European Association of Urology (EAU) 2017 Urological Infections Guidelines	
<i>The choice between empiric agents should be <u>based on local resistance data</u></i> <i>< 20% resistance for empirical treatment of a lower UTI; < 10% resistance for upper UTI</i> • included as a treatment option • Ceftazidime/avibactam	1-B

Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party

Ceftazidime/avibactam

Could use ceftazidime/avibactam as an alternative to carbapenems for infection with ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae but alternatives may be cheaper.	Conditional for
Evaluate further ceftazidime/avibactam use alone or in combination when non-MBL carbapenemase-producing organisms cause infection. KPC-3-producing <i>Klebsiella</i> are vulnerable to mutations in the enzyme causing resistance.	Research and trials
Consider whether ceftazidime/avibactam should be used with a carbapenem or colistin to treat infections with KPC-3 producers based on latest evidence at the time of use.	Research and trials
Do not use for treating infection with anaerobes or bacteria producing MBLs: these are resistant.	Strong against

Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy

1. Critères de sepsis ou choc septique
2. Inoculum fort
3. Immunodépression (neutropénie <500 GB/mm³)
4. Risque de colonisation par *P aeruginosa* multiR

Oui à une seule question

Utilisation d'une B-lactamine anti pseudomonas différente de celle utilisée dans les 90 derniers jours

1. Ceftolozane-tazobactam
 2. **Ceftazidime-avibactam**
 3. Meropenem
 4. Ceftazidime ou Pip/tazo
- +
- Amikacine ou colistine

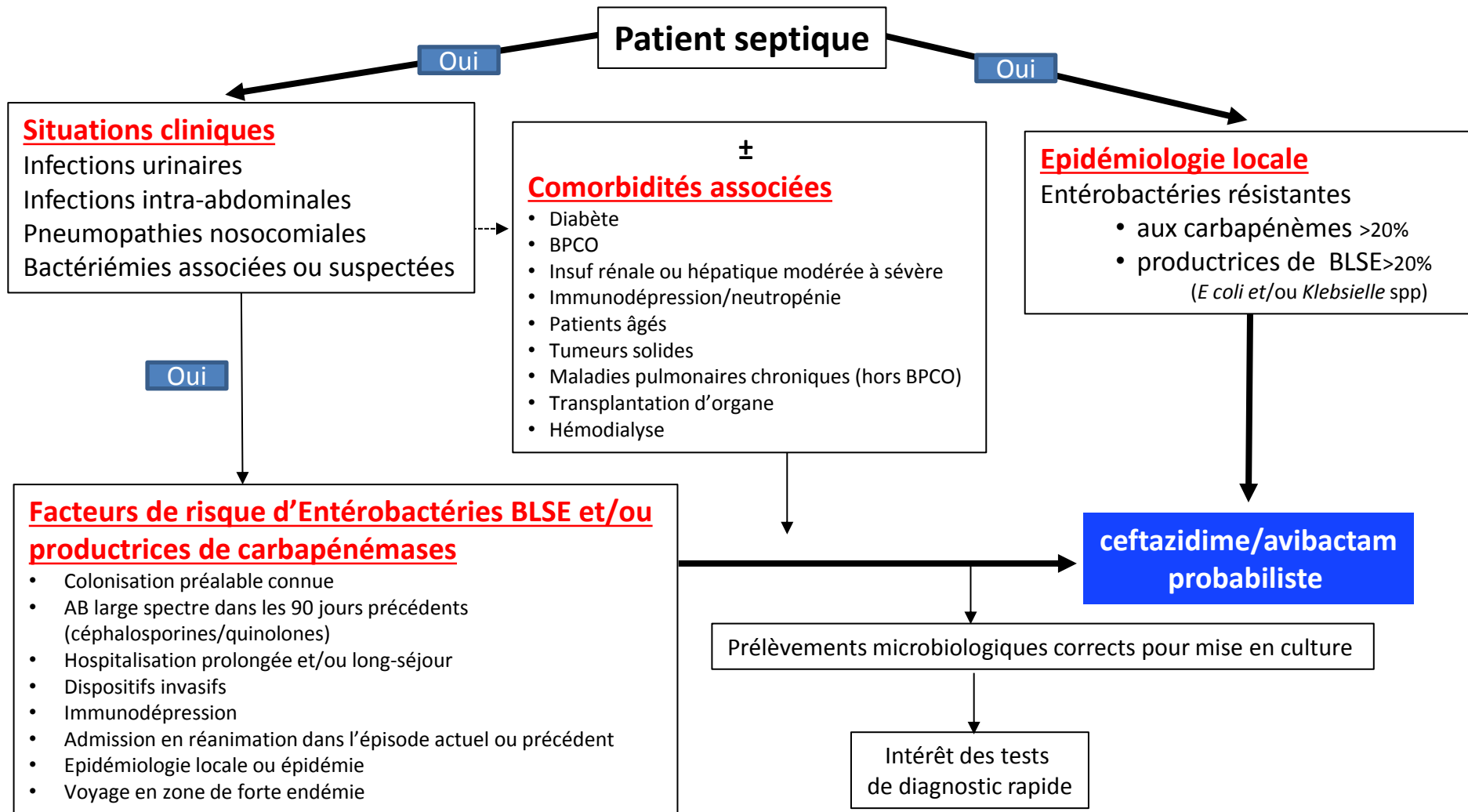
Non à toutes les questions

Utilisation d'une B-lactamine «classique» anti-pseudomonas
Meropenem ou
Ceftazidime ou
Pip/tazo
+
Amikacine ou ciprofloxacine

Traitement probabiliste pour les suspicions d'infections à BMR à Gram-négatif

ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i>	Enterobactéries productrices de carbapénémases	<i>P aeruginosa</i> multi-R
Piperacillin/tazobactam ± Aminosides	Ceftazidime/avibactam en association (KPC et OXA-48)	Ceftolozane/tazobactam (en association)
Meropenem/imipenem	Carbapenem + Tigecycline + colistine ou gentamicine ou fosfomycine	Piperacilline/tazobactam ou Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Cefepime + Colistin ou Amikacine, tobra ou gentamicine ou Fosfomycine
Ceftolozane/tazobactam		
Ceftazidime/avibactam		

Positionnement de ceftazidime/avibactam



Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Mai 2019

Les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam **ne sont pas recommandées en traitement probabiliste** (Avis d'expert).

Il est recommandé de **ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes** les associations ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (Avis d'expert).

Il est recommandé de **ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam**, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, **pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*** (Avis d'expert).

Conclusions

- Nombre croissant de menaces
 - *Enterobactéries* productrices de BLSE et de carbapénémases
 - *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant
- Nécessité d'adapter les recommandations à ces nouveaux risques sur la base de l'épidémiologie locale
- Rétrécissement des options thérapeutiques avec ces BMR
- Choix difficiles pour un traitement adapté dès la phase probabiliste
- Les approches innovantes deviennent indispensables