

Nouvelles associations avec inhibiteurs de β -lactamases : comment s'y retrouver?

M. Wolff

Hôpital Bichat-Claude Bernard
UFR Paris Diderot, Paris 7



60^{ème} Journée de l'Hôpital Claude Bernard



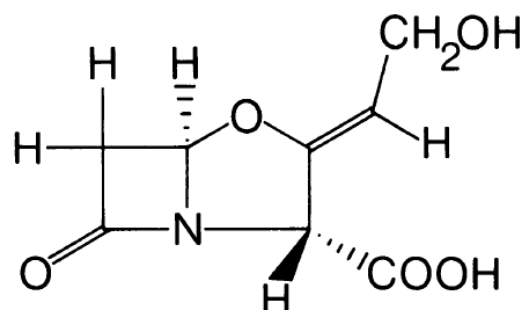
Liens d'intérêt

Type de lien	Compagnies
Expertises ponctuelles	Menarini
Orateur réunion scientifique	Gilead, MSD, Pfizer
« Boards scientifiques »	Basilea, MSD, Sanofi
Partenariat réunions scientifiques (Journée Hôpital Claude Bernard & Journée Scientifique Fédération de Transplantation, Paris 7)	Astellas, MSD, Pfizer, Gilead, GSK, Novartis, Roche, Sanofi (Pasteur)
« Chairman » DMC	MedImmune (AstraZeneca) INOTREM

Clavulanic Acid: a Beta-Lactamase-Inhibiting Beta-Lactam from *Streptomyces clavuligerus*

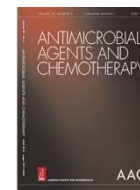
C. READING AND M. COLE*

Beecham Pharmaceuticals Research Division, Brockham Park, Betchworth, Surrey, RH3 7AJ, England



FDA: 1984

WHO « key access antibiotics »



β -Lactam antibiotic plus sodium clavulanate	<i>Staphylococcus aureus</i> Russell	<i>Klebsiella aerogenes</i> NCTC 418	<i>Proteus mirabilis</i> C889	<i>Escherichia coli</i> JT39
Sodium clavulanate alone	15	31	62-125	31
Ampicillin alone	500	250	>2,000	>2,000
Ampicillin + 1 μ g/ml	0.8	0.4	62	31
Ampicillin + 5 μ g/ml	0.02	0.1	8	4
Ampicillin + 20 μ g/ml				

DÉPÊCHE - Mardi 07 novembre 2017 - 19:10

Rupture de stock pour l'antibiotique Augmentin* dans les collectivités

Mots-clés : #agences sanitaires #produits de santé #infectio #établissements de santé #ANSM

#génériques-biosimilaires #antibiotiques #Novartis #GSK #PUI #médecins #hôpital #Espic #clinique

INDUSTRIES DE SANTE

INFECTIO

Associations β -lactamines et inhibiteurs de β -lactamases

Les anciennes (80') avec
pénicillines

- **Acide clavulanique**
+ amoxicilline ou
ticarcilline
- **Tazobactam** +
pipéracilline
- **Sulbactam** +
ampicilline

TEM

HSV

+/- EBLSE

Pénicillinase de *S. aureus*

Associations β -lactamines et inhibiteurs de β -lactamases: BGN

Nouveaux besoins

EBLSE

EPC

P. aeruginosa MR

ABRI

Nouvelles ou moins nouvelles céphalosporines + ancien IBL

Ceftolozane + tazobactam (AMM 06/2016)

Céfépime + tazobactam

Nouveaux inhibiteurs de β -lactamases

- Avibactam + ceftazidime (AMM 10/ 2015) ou aztréonam ou ceftaroline
- Rélébacatm + imipénème
- Vaborbactam+ méropénème
- AAI 101 + céfépime

Quelles réponses aux attentes?

	Ceftolozane-Tazobactam	CAZ Avibactam	AZT-AVI	Ceftaroline -AVI	IMP-Relebactam	MER - Vaborbactam
EBLSE	++ (CTX-M) > Pip-Taz	+++	+++	+++	+++	+++
<i>AmpC</i>	+	++	++	++	+++ *	+++
EPC	-	++ (A,D)	+++ (A,B,D)	++ (A,D)	+ (A)	+ (A)
PA MDR	+++	++	+	-	++	++
ABRI	-	-	-	-	-	-

* Souches IR par *AmpC* perméabilité,

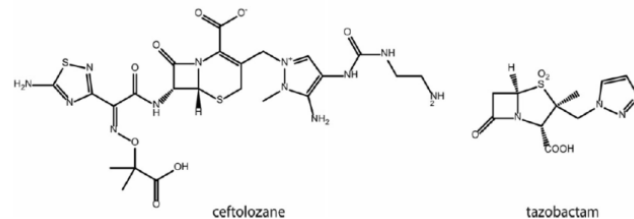
Potential of high-dose cefepime/tazobactam against multiresistant Gram-negative pathogens

J Antimicrob Chemother 2017

David M. Livermore^{1,2*}, Shazad Mushtaq², Marina Warner², Simon J. Turner³ and Neil Woodford² Entérobactéries

	CFP/CFP+Tazo 1+ 4 (mg/l)	CFP/CFP+Tazo 8 + 4 (mg/l)
Souches sensibles	100%/100%	100%/100%
EBLSE	20/95	55/99
<i>AmpC</i>	81/97	100/100
KPC	0/5	12/36
OXA-48	48/56	48/96
VIM	5/15	35/80

Ceftolozane-tazobactam



- 1) Les études classiques de phase 3 (IU,IIA, pneumonies nosocomiales)
- 2) Les entérobactéries résistantes aux C3G
- 3) *P. aeruginosa* multirésistant (hors cas cliniques)

PK-posologies: quelques points clés

	Ceftolozane-tazobactam	Ceftazidime-avibactam
$T^{1/2}$ (h) ¹	2,5/1	2-2,5/1,7-3,2
Interaction entre les 2	Non (# Pip/Taz)	Non
Elimination rénale	+++ (adaptation si HD)	+++ (adaptation si HD)
Doses IU/IAA	1g/0,5g x 3	2 g/0,5 x 3
Doses pneumonies	2g/1 g x 3	2 g/0,5 x 3
Ratio plasma/ELF	0,50/0,30-0,50 ²	0,30 ³
Stabilité sur 12h	OUI	Oui (avibactam?)

¹van Duin et coll. 2016, ²Xiao et coll. 2016, ³Nicolau et coll. 2015

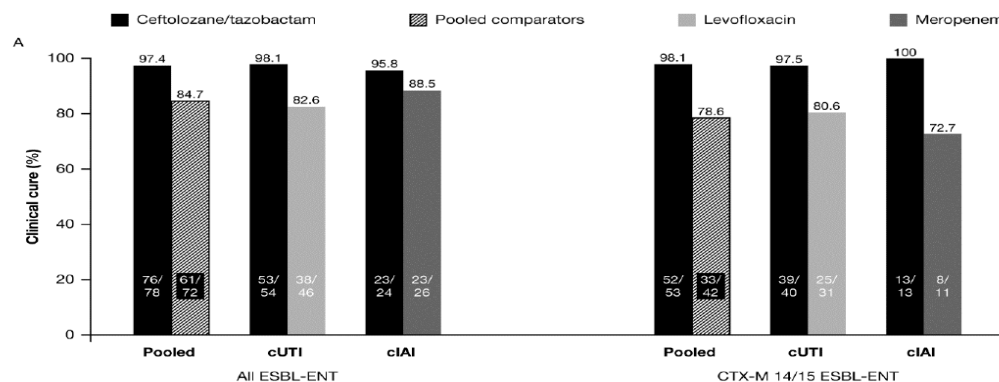
Nosocomial pneumonia

	Ceftolozane-tazobactam Zerbaxa® MSD (Aspect NP)	Ceftazidime-avibactam Zavicefta® (Pfizer) (Reprove)
Population	HCAP/VAP	HCAP/VAP
n patients	726 (estimated)	879 (633/246)
Dosing	2 g/1 g x 3	2 g/0,5g x 3
Comparator	MERO: 1 g x 3	MERO: 1 g x 3
Status	568 inclus (25/10/2017)	Non-inferiority obtained



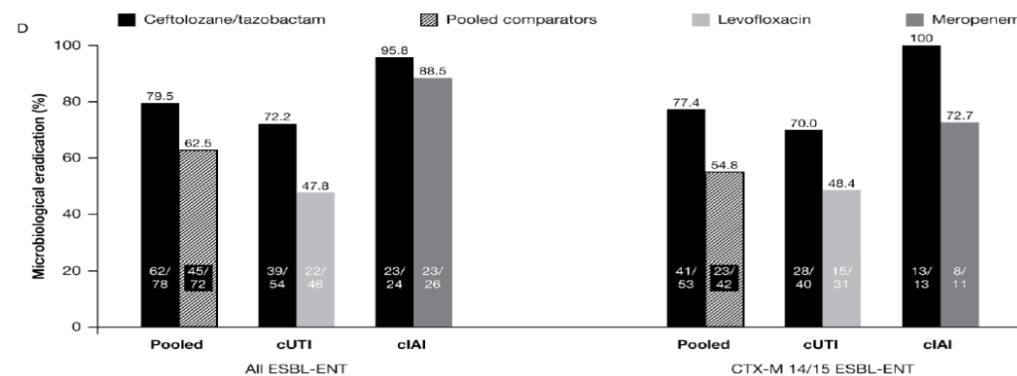
Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials

150 patients avec
EBLSE (11%)



Guérison clinique

Eradication microbiologique



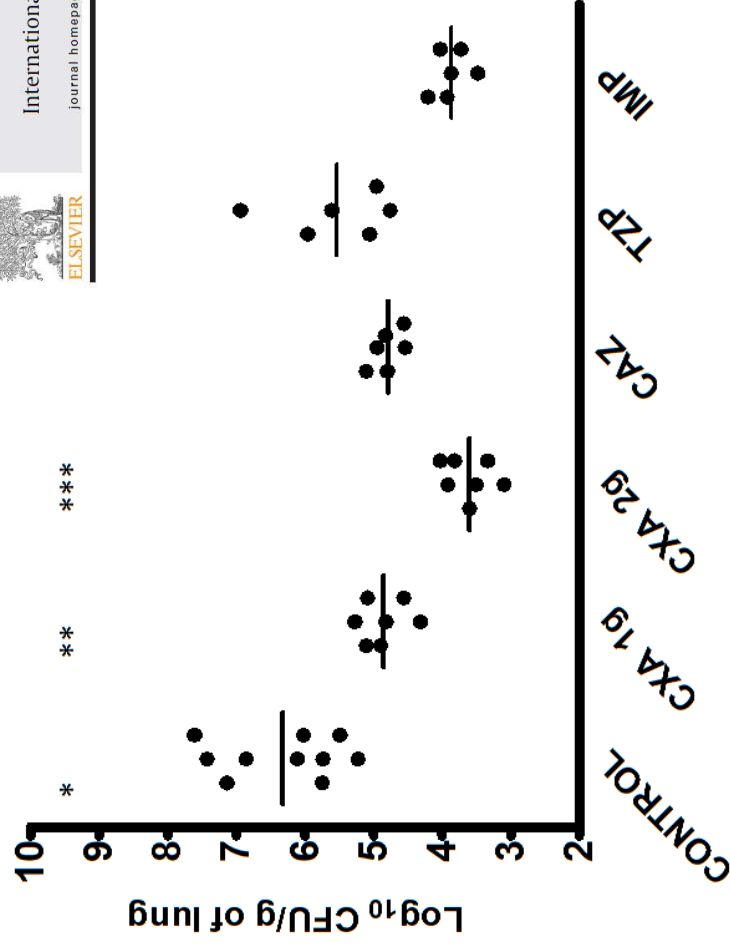
Ceftolozane-tazobactam et *P. aeruginosa*

Mécanisme de résistance	Ceftolozane-tazobactam
<i>Amp C</i>	CMI < 8-64/CAZ,16-128/Pip-TAZ
Efflux	Pas un substrat pour les principales pompes
<i>OPRD</i> + AMPC/efflux	Actif

In vivo efficacy of ceftolozane against *Pseudomonas aeruginosa* in a rabbit experimental model of pneumonia: Comparison with ceftazidime, piperacillin/tazobactam and imipenem

Cédric Bretonnière^{a,b,*}, David Boutoille^a, Jocelyne Caillon^a, Cyndie Desessard^a, Christophe Guitton^b, Gilles Potel^a, Cédric Jacqueline^a

International Journal of Antimicrobial Agents 44 (2014) 218–221



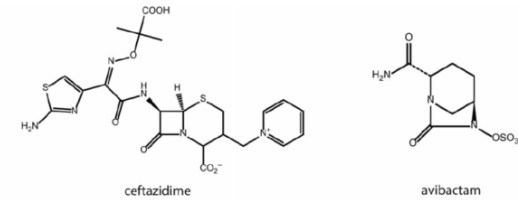
P. aeruginosa MDR: études cliniques

- 5 études totalisant 86 patients, toutes rétrospectives non comparatives
- Diverses lignes d'ATB avant
- ≥ 1 comorbidité chez tous les patients (immunodépression++)
- Au moins 50% des patients sont en réanimation
- Dans une étude: choc septique: 11/12
- Mortalité: 17/86: 20%
- Monothérapie: 40/70: 57% (sinon associations avec colistine, aminoside, IV/aérosols)
- CMI < 2 mg/L: 43/ 48 (2 études)
- Posologies variables

P. aeruginosa MDR: études cliniques

Auteur	n	Sites principaux	Réponse clinique (%)	Eradication (%)	Émergence R, n
Munita	35	Pneumonies: 18 H+ 6 Monothérapie: 70%	26 (74)	25/25 (100)	0
Caston	12	Pneumonies: 6, H+ 4	9 (75)	6 (50%)	2
Dinh	15	Pneumonies: 7	10 (67)	13 (87)	0
Gelfand	3	Pneumonies	3 (100)	3 (100)	0
Haidar	21	Pneumonies: 16	15 (71)	-	3

Ceftazidime-avibactam



- 1) Les études classiques de phase 3 (IU, IIA, pneumonies nosocomiales)
- 2) Les entérobactéries et *P. aeruginosa* résistants aux C3G
- 3) Les entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)

PK-posologies: quelques points clés

	Ceftolozane-tazobactam	Ceftazidime-avibactam
$T^{1/2}$ (h) ¹	2,5/1	2-2,5/1,7-3,2
Interaction entre les 2	Non (# Pip/Taz)	Non
Élimination rénale	+++ (adaptation si HD)	+++ (adaptation si HD)
Doses IU/IAA	1g/0,5g x 3	2 g/0,5 x 3
Doses pneumonies	2g/1 g x 3	2 g/0,5 x 3
Ratio plasma/ELF	0,50/0,30-0,50 ²	0,30 ³
Stabilité sur 12h	OUI	Oui

¹van Duin et coll. 2016, ²Xiao et coll. 2016, ³Nicolau et coll. 2015

Nosocomial pneumonia

	Ceftolozane-tazobactam Zerbaxa® MSD (Aspect NP)	Ceftazidime-avibactam Zavicefta® (Pfizer) (Reprove)
Population	HCAP/VAP	HCAP/VAP
n patients	726 (estimated)	879 (633/246)
Dosing	2 g/1 g x 3	2 g/0,5g x 3
Comparator	MERO: 1 g x 3	MERO: 1 g x 3
Status	Recruiting	Non-inferiority obtained

Ceftazidime-avibactam vs méropénème dans les pneumonies nosocomiales : guérison clinique

	Méropénème	Cefta-avibactam	Différence (IC95%)
ITTm	270/370 (73%)	245/356 (69%)	- 4,2 (-10,76;2,46)
CE	211/270 (78%)	199/257 (77%)	-0,7 (-7,86; 6,39)

Ceftazidime-avibactam vs méropénème dans les pneumonies nosocomiales

Taux de réponse microbiologique favorable avec microorganismes résistants à ceftazidime, n/N (%)

	Cefta-avibactam	Méropénème	Différence (IC 95 %)
ITTMm (microbiologique modifiée)	27/46 (58,7)	27/54 (50,0)	8,7 (- 10,9 ; 27,6)
ME élargie	23/37 (62,2)	21/41 (51,2)	10,9 (- 11,1 ; 31,9)
ME	21/30 (70,0)	18/32 (56,3)	13,8 (- 10,5 ; 36,4)

Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study

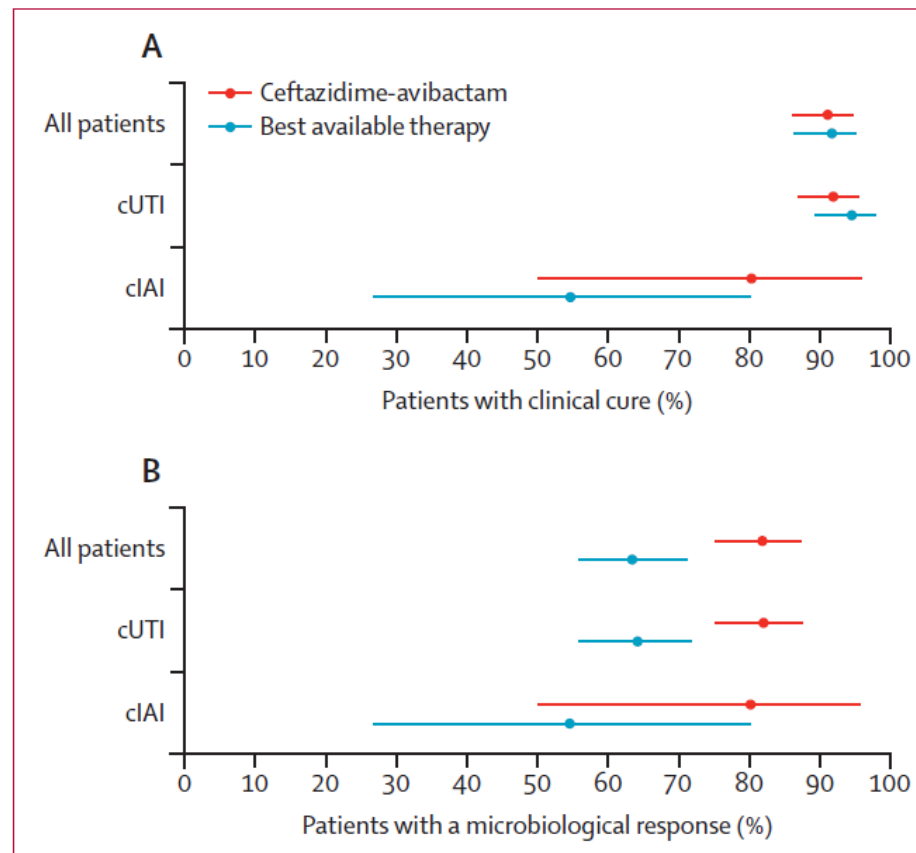
Lancet Infect Dis 2016

Carmely Y, *et al*

	Complicated urinary tract infection	
	Ceftazidime-avibactam (n=144)	Best available therapy (n=137)
(Continued from previous page)		
Bacteraemia‡	4 (3%)	6 (4%)
Infection type		
Monomicrobial	139 (97%)	131 (96%)
Polymicrobial (2 pathogens)	4 (3%)	6 (4%)
Polymicrobial (≥3 pathogens)§	1 (1%)	0
Baseline pathogen in urine (cUTI) or intra-abdominal site (cIAI)¶		
Enterobacteriaceae	131 (91%)	132 (96%)
<i>Escherichia coli</i>	59 (41%)	57 (42%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	55 (38%)	65 (47%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (6%)	6 (4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (10%)	5 (4%)
Other identified pathogens	12 (8%)	10 (7%)

Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study

Lancet Infect Dis 2016



Carmely Y, *et al.*

Ceftazidime-avibactam et EPC

- 8 études toutes rétrospectives dont 2 comparatives totalisant 209 patients
- ≥ 1 comorbidité chez tous les patients (immunodépression++)
- Majorité des patients sont en réanimation
- Mortalité: 52/209: 25%
- Monothérapie: 97/209: 46% (sinon associations avec colistine, aminoside surtout)
- CMI : médiane: 1mg/L (1 étude), < 1 mg/L: 11/13 (1 étude)
- Posologies variables

Ceftazidime-avibactam et EPC

	Shields*, n=37	Temkin**, n= 38
Sites	PN: 12, BP: 10, IIA: 4, IU haute: 4, autres: 7	PN:7, BP ou KT: 7, IIA: 15 IU haute: 3, autres; 6
KPC/OXA-48 (%)	78/0	60/34
Monothérapie (%)	70	34
Succès cliniques (%)	59	68
Succès microbiologiques (%)	73	86
Emergence R CAZ-AVI	3/10 (30%)	0

* Clin Infect Dis 2016, octobre 2016, ** Antimicrob Agents Chemother, novembre 2016

Ceftazidime-avibactam et EPC

	Shields*, n=13	King**, n= 60
Sites	Bactériémies (5 IU)	Bactériémies: 23, IU: 17, pneumonies: 16
KPC (%)	83	100
Monothérapie (%)	61	55
Succès cliniques (%)	85	65
Succès microbiologiques (%)	85	85
Emergence R CAZ-AVI	0	0

* AAC 2017, octobre 2016, ** AAC 2017

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



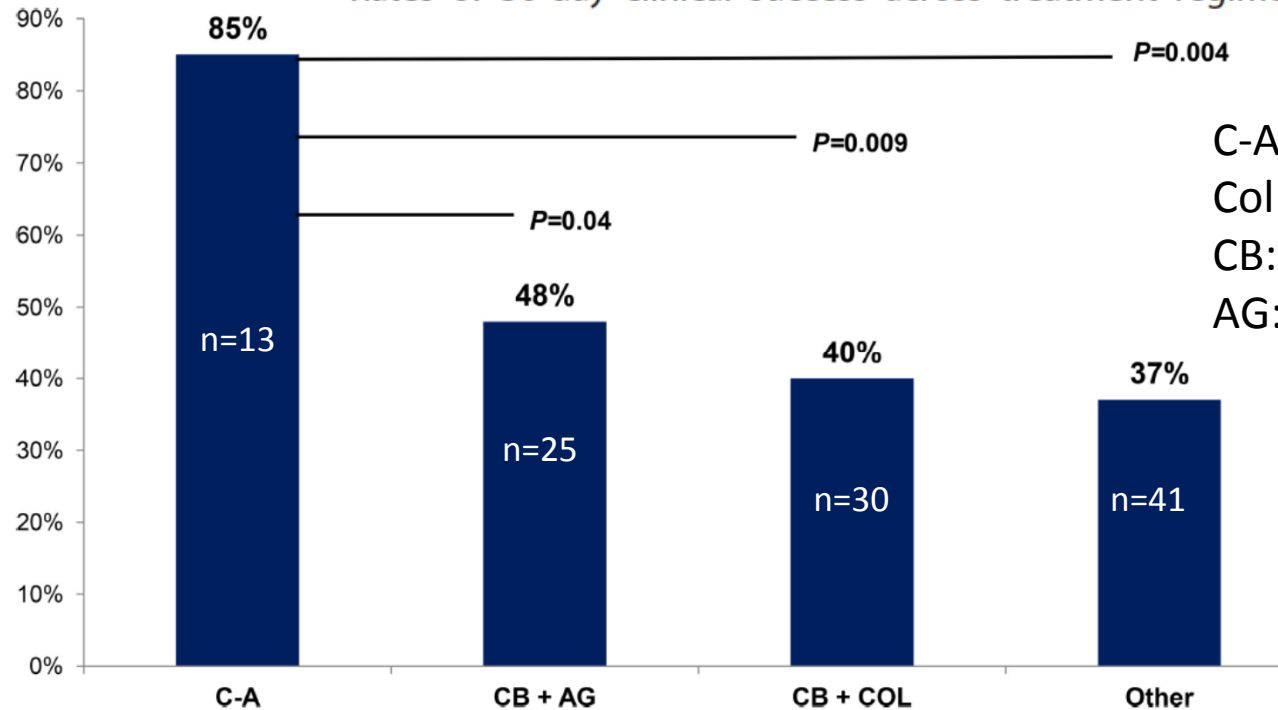
AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

Ryan K. Shields,^{a,c} M. Hong Nguyen,^{a,c} Liang Chen,^d Ellen G. Press,^a
Brian A. Potoski,^{a,c,e} Rachel V. Marini,^c Yohei Doi,^{a,c} Barry N. Kreiswirth,^d
Cornelius J. Clancy^{a,b,f}

August 2017 Volume 61

Rates of 30-day clinical success across treatment regimens.



C-A: CAZ-AVI

Col: colistin

CB: carbapénème

AG: aminoglycoside

Colistin vs. Ceftazidime-avibactam in the Treatment of Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

Figure 2.A. ceftazidime-avibactam (n=26)

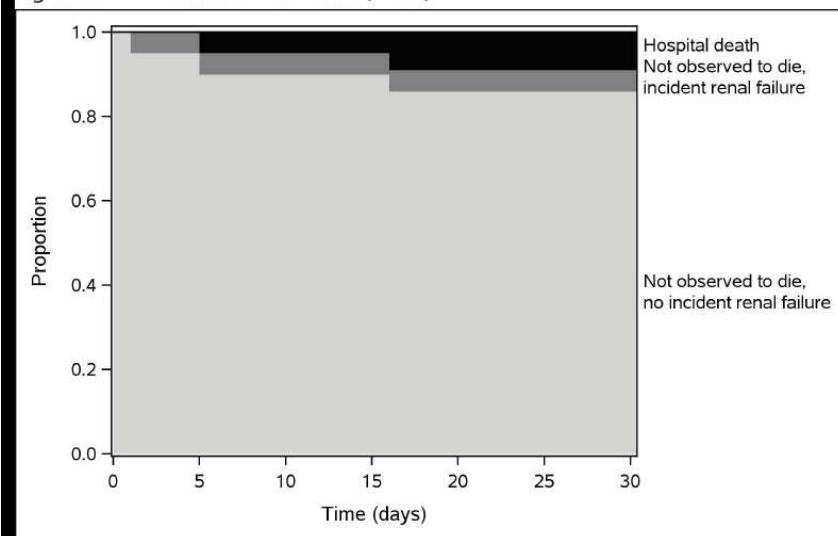
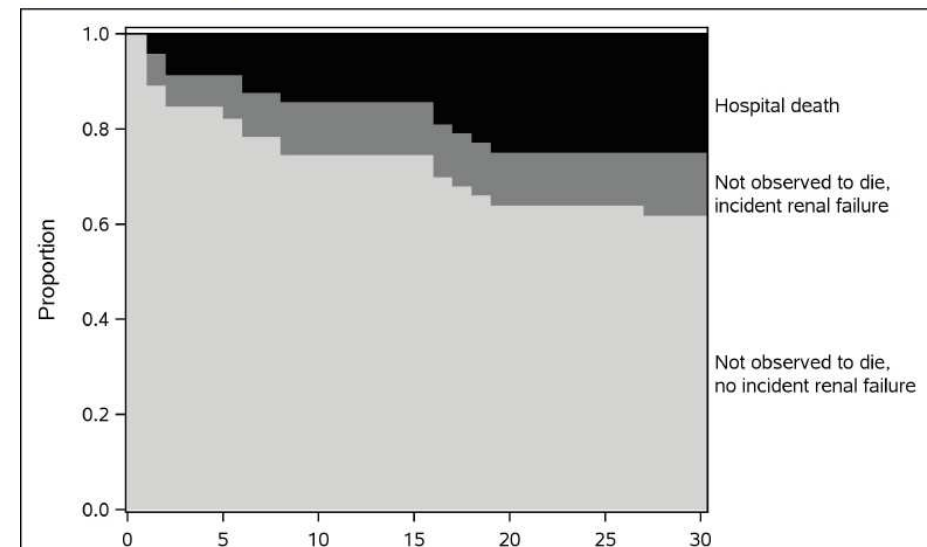


Figure 2.B. colistin (n=46)



- 46 % de patients avec hémocultures positives
- *K. pneumoniae*: 97% des patients

Van Duin D, et al. Clin Infect Dis October 2017

**Ceftazidime/avibactam use
for carbapenem-resistant
Klebsiella pneumoniae meningitis:
a case report**

Amanda Holyk^{1*}, Valerie Belden¹, Jonathan J. Lee²,
William Musick¹, Ryan Keul¹, Gavin W. Britz² and
Jiejian Lin³

- Ventriculite sur DVE
- CAZ-AVI: 2g/0,5 x 3 + gentamicine IVe
- Durée 21 jours: guérison
- Diffusion méningée: CAZ et AVI: 38%
(Cottagnoud P, *et al.* ICAAC 2017)

drug	MIC (mg/L) ^a	interpretation
amikacin	≤4	S
ampicillin	>16	R
ampicillin/ sulbactam	>16/8	R
aztreonam	>16	R
cefotaxime	–	R
ceftazidime	>16	R
ceftazidime/ avibactam	–	S ^b
ceftriaxone	>32	R
cefuroxime	>16	R
cefalotin	–	R
ertapenem	>1	R
gentamicin	1	S
imipenem	>8	R
levofloxacin	>4	R
meropenem	>8	R
polymyxin B	–	S ^b
tetracycline	4	S
tigecycline	1	S
tobramycin	2	S
trimethoprim/ sulfamethoxazole	>2/38	R

Emergence de résistance ?

Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance

3 patients sur 21

CMI avant/sous tt (mg/l)	Date émergence	Conséquence clinique
2/32	J14	Echec
4/128	J8	Colonisation
2/32	J19	Echec

Table 4. Expression of β -Lactam Resistance Genes

Protein	Gene Name	Fold Change in Expression Compared to Initial Sensitive Isolate ^a		
		Patient 7, MIC (μ g/mL)		Patient 8, MIC (μ g/mL)
		P7-R1, 128	P7-R2, >256	P8-R2,64
AmpC β -lactamase	<i>ampC</i>	$\leftrightarrow$ 0.8	$\uparrow$ 30	$\uparrow$ 4.4
Multidrug efflux pump	<i>mexB</i>	$\leftrightarrow$ 1.2	$\leftrightarrow$ 0.98	$\uparrow$ 1.9
Multidrug efflux pump	<i>mexD</i>	$\leftrightarrow$ 1.01	$\leftrightarrow$ 0.90	$\uparrow$ 1.7
Multidrug efflux pump	<i>mexY</i>	$\leftrightarrow$ 1.3	$\leftrightarrow$ 1.2	$\uparrow$ 3.2
Porin D	<i>oprD</i>	$\leftrightarrow$ 1.1	$\leftrightarrow$ 0.7	$\leftrightarrow$ 0.96

Haidar G, *et al.*

Clinical Infectious Diseases[®]

2017;65(1):110–20

Salvage Therapy with Ceftolozane-Tazobactam for Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections

2/12 patients

Juan José Castón,^{a,b} Álvaro De la Torre,^c Isabel Ruiz-Camps,^d María Luisa Sorlí,^e
Vicente Torres,^f Julián Torre-Cisneros^{a,b,g}



March 2017 Volume 61 Issue 3 e02136-16

CMI avant/sous tt (mg/l)	Date émergence	Conséquence clinique
2/48	J21	Echec (récurrence)
1/48	J9	Pas d'échec clinique

First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate

Romney M. Humphries,^a Shangxin Yang,^a Peera Hemarajata,^a Kevin W. Ward,^a Janet A. Hindler,^a Shelley A. [unclear]^a

Femme de 62 ans

Septicémie à KPC après
pancréaticoduodectomie

MIC (μg/ml) (interpretation^b) for *K. pneumoniae* isolate:

Antimicrobial(s)	1	2	3
Amikacin	16 (S)	16 (S)	16 (S)
Ampicillin	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Ampicillin-sulbactam	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Aztreonam	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Cefepime	32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Ceftazidime	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Ceftazidime-avibactam	4/4 (S)	32/4 (R)	8/4 (S)
Ceftolozane-tazobactam	>256/4 (R)	>256/4 (R)	>256/4 (R)
Ceftriaxone	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Chloramphenicol	≤4 (S)	>16 (R)	>16 (R)
Ciprofloxacin	>2 (R)	>2 (R)	>2 (R)
Colistin	≤0.5 (S)	≤0.5 (S)	≤0.5 (S)
Doxycycline	2 (S)	16 (R)	16 (R)
Ertapenem	>2 (R)	>2 (R)	>2 (R)
Gentamicin	1 (S)	2 (S)	2 (S)
Imipenem	8 (R)	128 (R)	128 (R)
Meropenem	16 (R)	128 (R)	128 (R)
Minocycline	2 (S)	>16 (R)	>16 (R)
Piperacillin-tazobactam	>256/4 (R)	>256/4 (R)	>256/4 (R)

Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne *bla*_{KPC-3} Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections

Ryan K. Shields,^{a,b} Liang Chen,^c Shaoji Cheng,^a Kalyan D. Chavda,^c Ellen G. Press,^a Avin Snyder,^a Ruchi Pandey,^c Yohei Doi,^a Barry N. Kreiswirth,^c M. Hong Nguyen,^{a,b} Cornelius J. Clancy^{a,b,d}

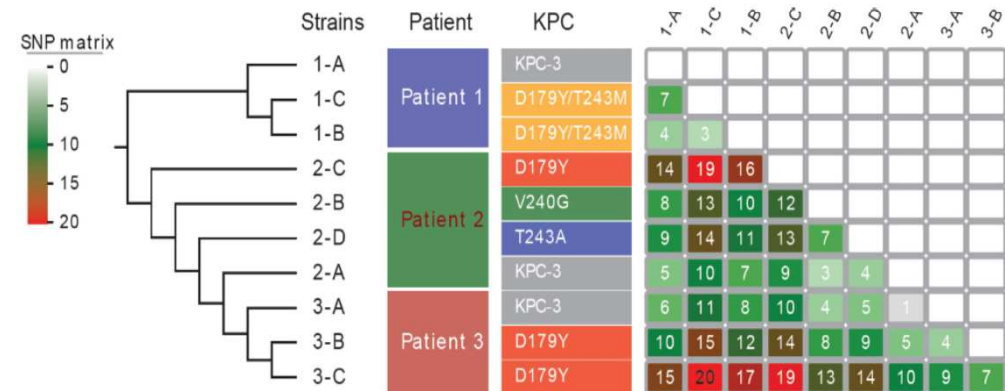


AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

March 2017 Volume 61I

- 3/10 échecs microbiologiques
- Délai de survenue sous CAZ-AVI: 10-19 j
- Voies respiratoires: 2, urine: 1
- Souches : ST128
- Mutations: *bla*-KPC-3
- Baisse ≥ 4 x des CMI de méropénème



**Emergence of ceftazidime/avibactam non-susceptibility in an MDR
Klebsiella pneumoniae isolate**

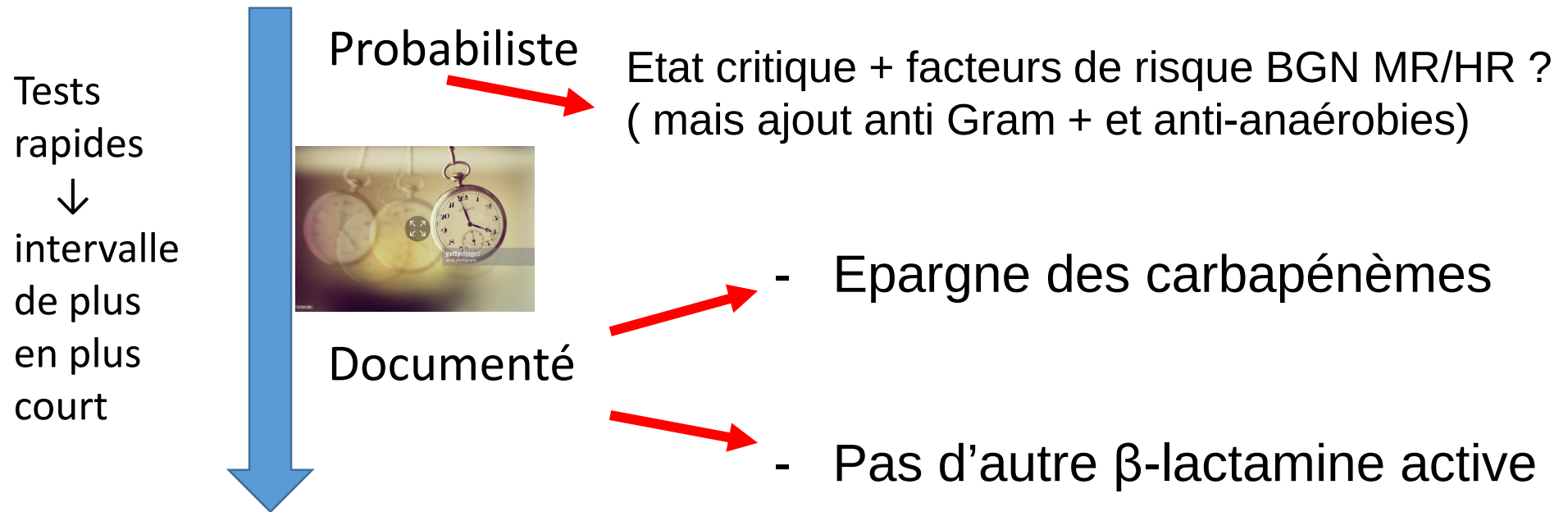
Anna Both¹, Henning Büttner¹, Jiabin Huang¹, Markus Perbandt^{1,2}, Cristina Belmar Campos¹, Martin Christner¹, Florian P. Maurer¹, Stefan Kluge³, Christina König², Martin Aepfelbacher¹, Dominic Wichmann^{3†} and Holger Rohde^{1*†}

- Homme de 50 ans, maladie inflammatoire du colon
- Péritonite post-opératoire + fistules et choc septique

Table 1. Characteristics of *K. pneumoniae* isolates and *E. coli* strains described in this study

Isolates ^a	Isolation day ^b	Site of isolation	CAZ or CAZ/AVI exposure ^c	MIC (mg/L)							Genotype ^{d,e}
				CAZ	CAZ/AVI	CTX	MEM	IPM	IPM/AVI	CST	
<i>K. pneumoniae</i>											
DT1	1	pharyngeal swab	0	4	1	>32	>32	>32	0.006	0.125	<i>bla</i> _{OXA-48} , <i>bla</i> _{CTX-M-14}
DT10	91	CVC	33	>256	8	>32	>32	>32	0.006	≥16	<i>bla</i> _{OXA-48} , <i>bla</i> _{CTX-M-14Δ170Δ277}
DT12	157	CVC	73	>256	32	>32	>32	>32	0.125	≥16	<i>bla</i> _{OXA-48} , <i>bla</i> _{CTX-M-14Δ170Δ264}

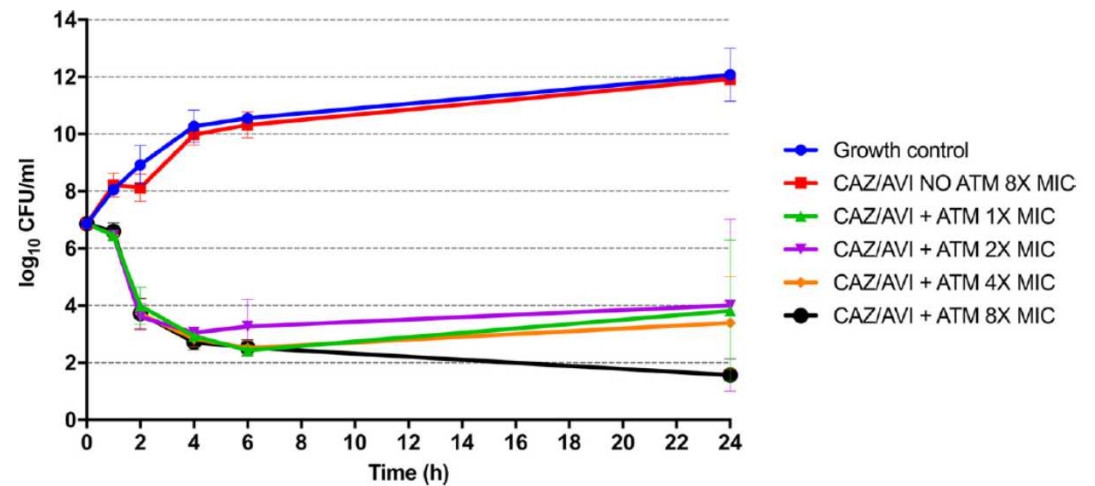
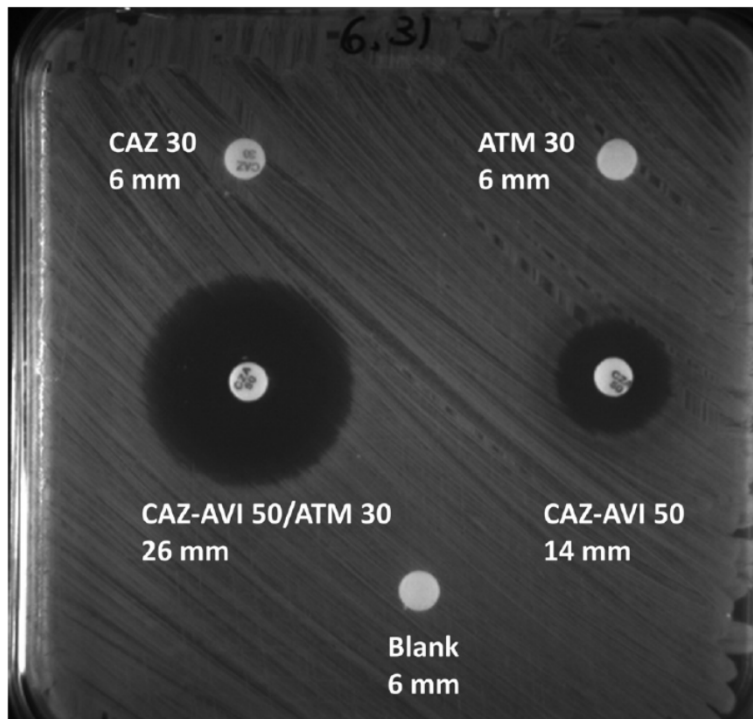
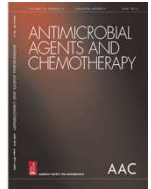
Ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam: alors quelle place?



Etudes en cours (phases 3)

- ❑ Aztréonam-avibactam : consortium Combact Care: cible: EPC (MBL)
- ❑ Imipénème-relebactam
 - Restore- IMI-1 vs colistine-IMI sur BGN IMI Résistants
 - vs pip/taz dans les pneumonies
- ❑ Méropénème-vaborbactam
 - Tango 2 vs « best available Rx » dans des infections à EPC (IU_C, pneumonies nosocomiales...)
 - vs pip/taz dans les pneumonies

CAZ-AVI + aztreonam vs EPC MBL



Marshall et al. AAC Avril 2017

Conclusions : les nouvelles associations avec inhibiteurs de β -lactamase

- Enfin des nouvelles molécules de valeur dans les infections à bacilles à Gram négatif multi-résistants
- Des interrogations sur:
 - Leur place exacte ([documenté](#)/probabiliste chez les malades à haut risque?)
 - Les possibilités de reformulation de ratios BL/IBL
 - L'émergence de souches résistantes