

Journées Claude Bernard 2020

Actualités sur les nouveaux antibiotiques anti Gram négatifs

Aurélien Dinh

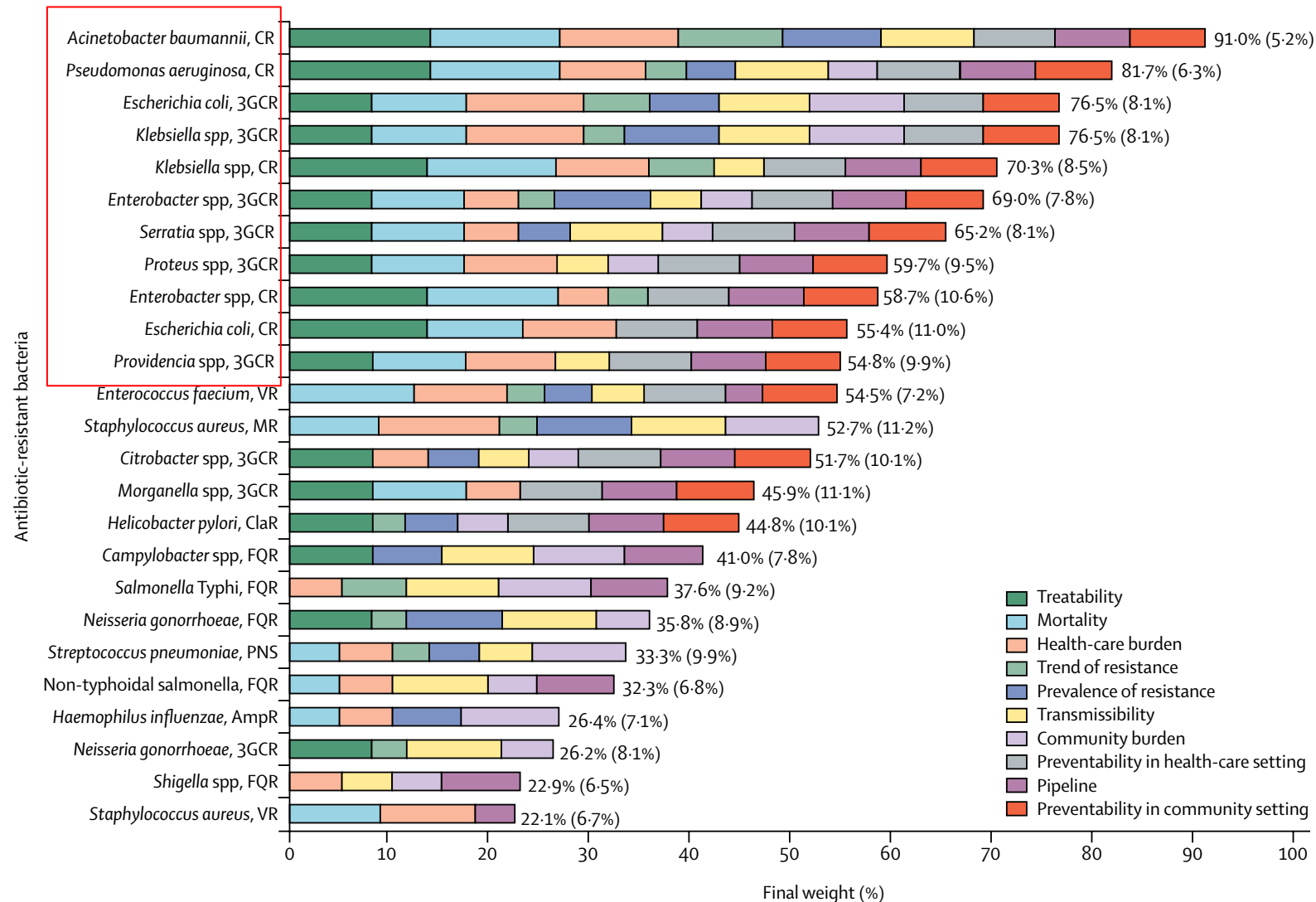
Maladies infectieuses, Hôpital R Poincaré,
APHP Université Paris Saclay

Liens d'intérêt

- **Menarini**
- **MSD**
- **Astellas**
- **Pfizer**
- **Correvio**

Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis

Evelina Tacconelli, Elena Carrara*, Alessia Savoldi*, Stephan Harbarth, Marc Mendelson, Dominique L Monnet, Céline Pulcini, Gunnar Kahlmeter, Jan Kluytmans, Yehuda Carmeli, Marc Ouellette, Kevin Outterson, Jean Patel, Marco Cavaleri, Edward M Cox, Chris R Houchens, M Lindsay Grayson, Paul Hansen, Nalini Singh, Ursula Theuretzbacher, Nicola Magrini, and the WHO Pathogens Priority List Working Group†





REVIEW



Therapies for multidrug resistant and extensively drug-resistant non-fermenting gram-negative bacteria causing nosocomial infections: a perilous journey toward 'molecularly targeted' therapy

Nadim G. El Chakhtoura^{a,b,c}, Elie Saade^{a,b,c,d}, Alina Iovleva^e, Mohamad Yasmin^{a,b,d}, Brigid Wilson^{a,b,c}, Federico Perez^{a,b,c} and Robert A. Bonomo^{a,b,c,d,f,g,h}

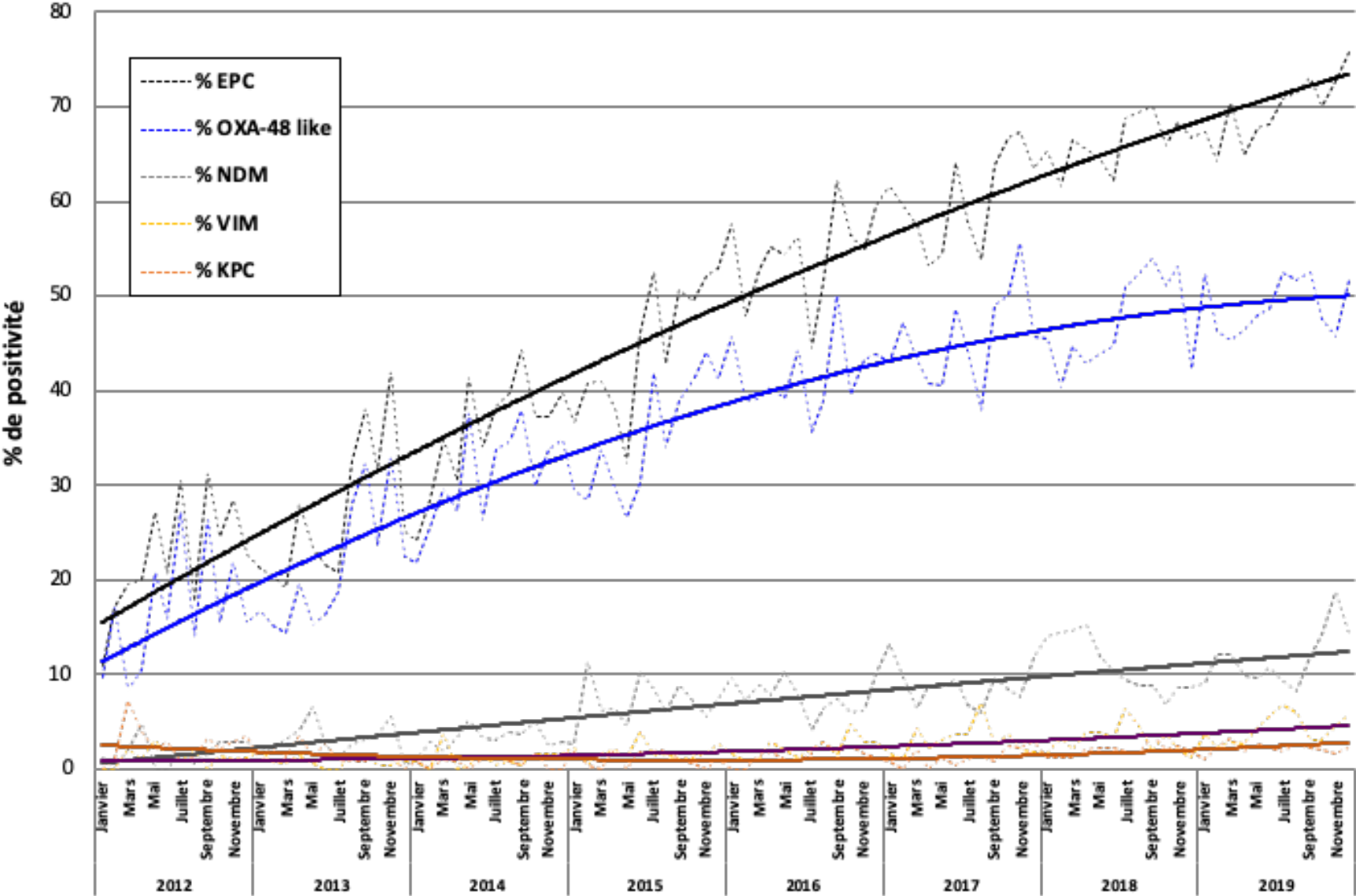
« It has been suggested that the rate of CR non-fermenters now surpass that of Enterobacterales, representing a greater challenge for severe infections management » ECDC

Classification d'Ambler des β -lactamases

Ambler Class	A	B	C	D
Active Site	Serine	Metallo (zinc-binding thiol)	Serine	Serine
Enzyme Type	TEM, SHV, CTX-M, KPC	NMD-1, IMP, VIM	AmpC, CMY	OXA
Host Organisms	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp.	Enterobacteriaceae and Non-fermenters
Substrates	Ampicillin; cephalotin; penicillins; 3 rd gen cephalosporins; Extended- spectrum cephalosporins; carbapenems	All β -lactams	Cephameycins; 3 rd -generation cephalosporins	Cloxacillin; Extended-spectrum cephalosporins; carbapenems

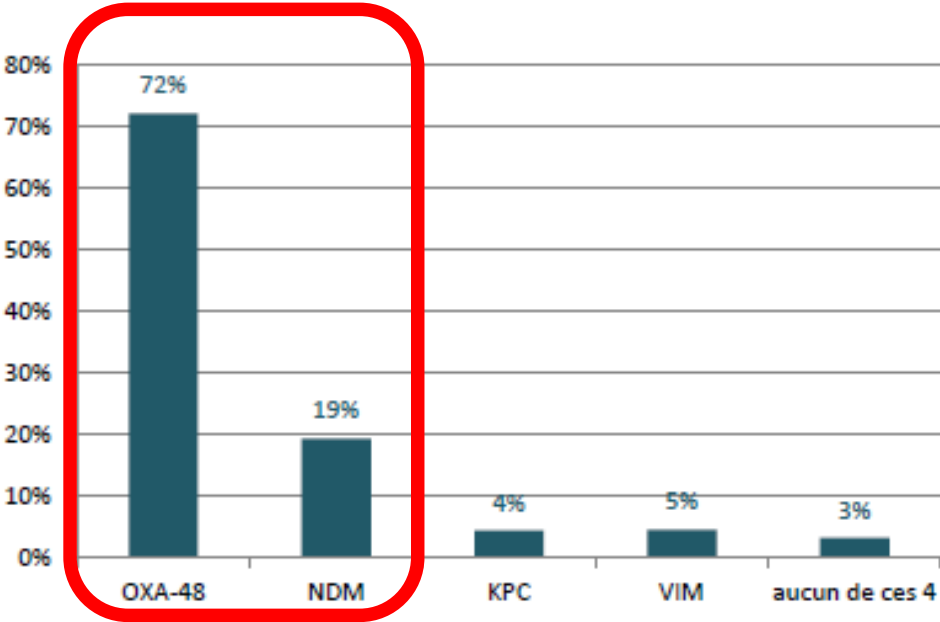
KPC-2 is the most prevalent class A carbapenemase in the world and can hydrolyze the β -lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam.

Evolution du % d'EPC reçues et du % des principales carbapénèmases parmi les souches reçues au CNR entre 2012 et 2019



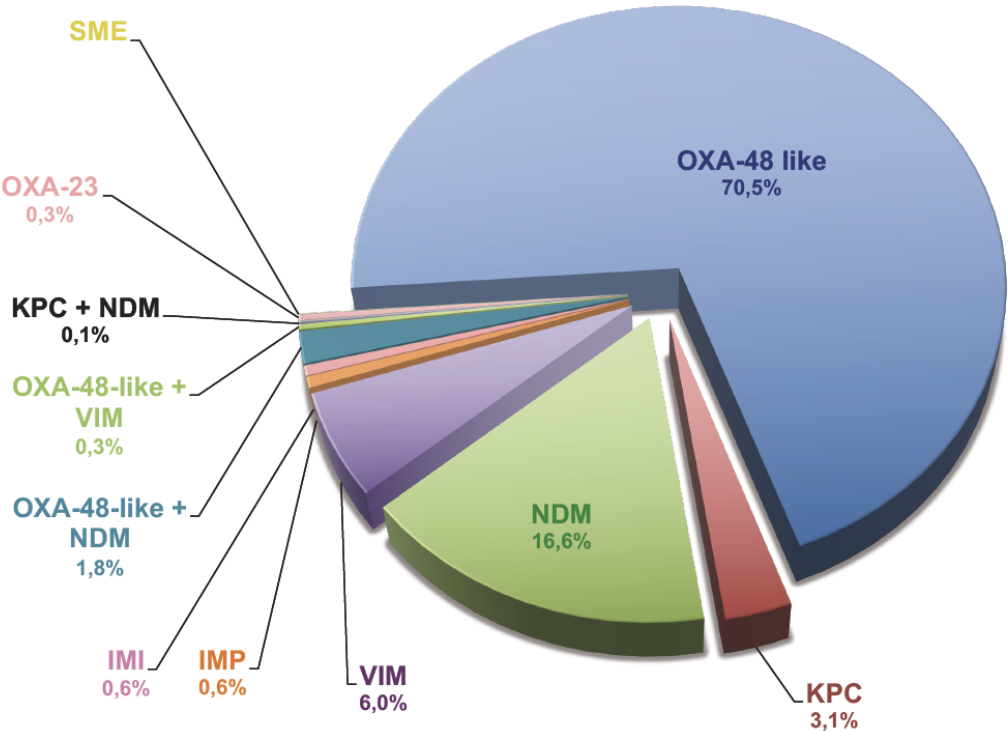
EPC : répartition en France

EPC
n=1704



NB : un même SIN peut rapporter plusieurs mécanismes

Distribution des EPC par types des carbapénémases en 2019



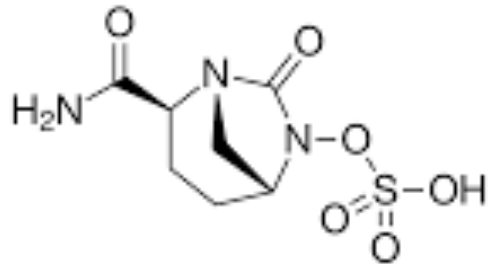
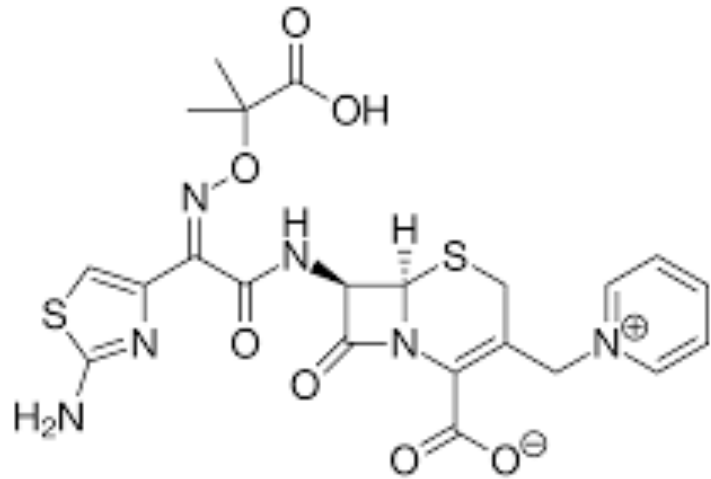
Type de carbapenemase	n	%
OXA-48-like	2138	70,5
KPC	94	3,1
NDM	502	16,6
VIM	183	6,0
IMP	19	0,6
IMI	17	0,6
NMC-A	0	0,0
OXA-48-like + NDM	55	1,8
OXA-48-like + VIM	9	0,3
KPC + NDM	2	0,1
KPC + OXA-48-like	1	0,0
NDM + IMP	1	0,0
SFH	1	0,0
OXA-23	10	0,3
SME	1	0,0
	3033	100



- **Ceftazidime Avibactam**
- **Méropénème Vaborbactam**
- **Imipénème Relebactam**
- **Cefiderocol**
- **(Plazomicine)**

Ceftazidime Avibactam

Ceftazidime Avibactam



- Avibactam = diazabicyclooctane
- Avibactam se lie de manière réversible à
 - β -lactamases de **classe A** (KPC carbapénèmases)
 - β -lactamases de classe C
 - Certaines classe C (ie, **OXA-48**),
 - Mais pas les MBLs (NDM carbapénèmases)

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

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}

- Etude rétrospective (2009-2017) moncentrique
- Bactériémie à *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes et ≥ 3j de traitement
- Traitement définitif par
 - carbapénème et aminoglycoside [CB+AG],
 - carbapénème et colistine [CB+COL],
 - Autres [comprenant monothérapie AG ou COL]).
- Succès clinique à J30

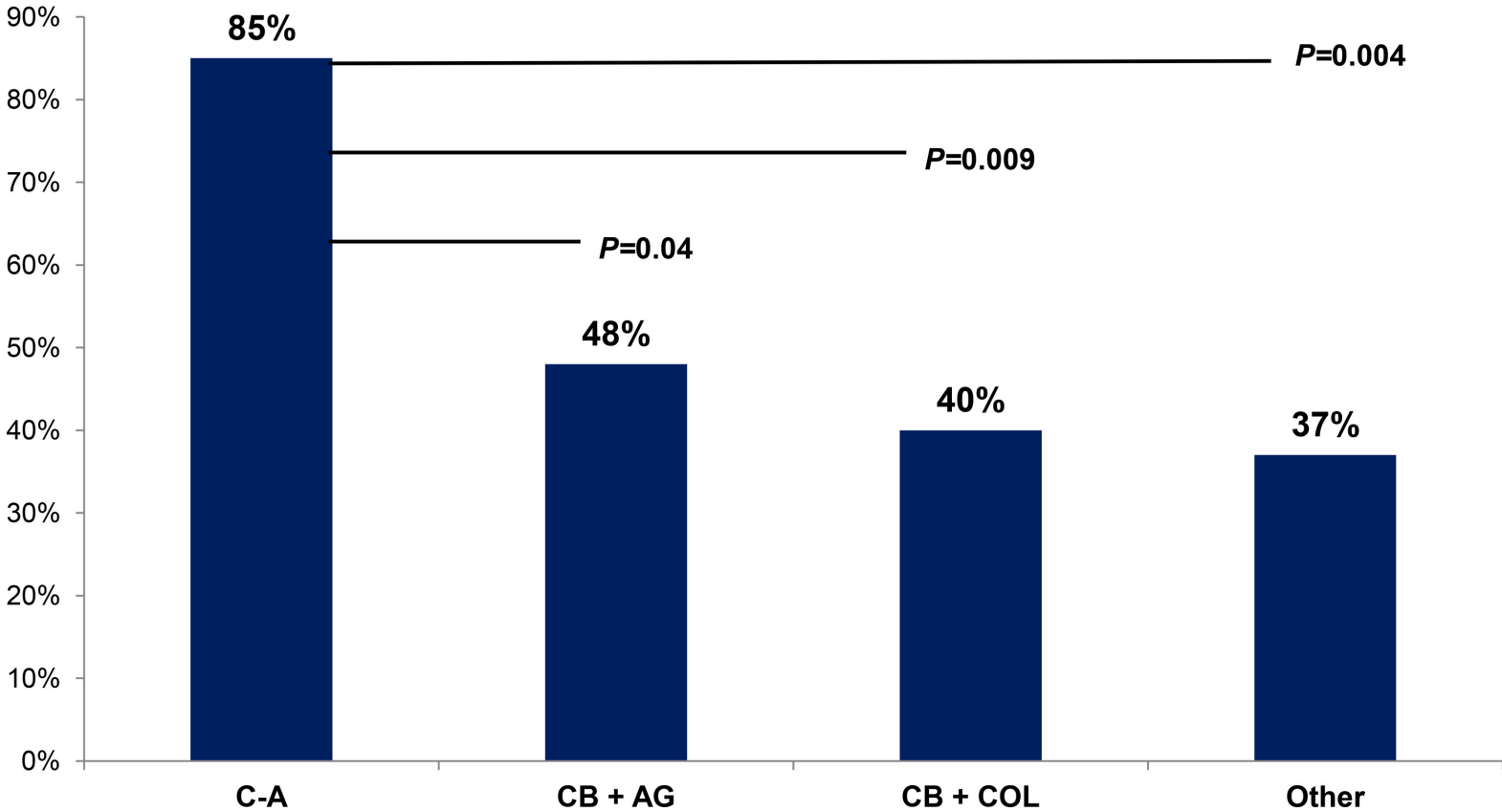
AAC 2017

Caractéristiques	C-A (n=13)	CB+AG (n=25)	CB+COL (n=30)	Autres (n=41)	p
Sexe masculin	7 (54%)	16 (64)	18 (60)	21 (51)	0.75
Âge (médian, range)	66 (32–91)	57 (32–87)	59 (26–84)	62 (25–90)	0.63
Hépatopathie	0 (0)	9 (36%)	9 (30%)	13 (32%)	0.11
Insuffisance respiratoire	5 (38%)	5 (20%)	8 (27%)	8 (20%)	0.51
Immunodéprimé	5 (38%)	13 (52%)	14 (47%)	22 (54%)	0.78
Transplanté organe solide	3 (23%)	11 (44%)	9 (30%)	17 (41%)	0.46
Score de Pitt	4 (1–6)	4 (0–9)	4 (0–9)	4 (0–9)	0.74
Score APACHE II	20 (16–33)	17 (8–38)	16 (7–36)	19 (4–34)	0.46
KPC	13 (100%)	24 (96%)	30 (100%)	39 (95%)	0.56
Bactériémie primitive	3 (23%)	6 (24%)	5 (17%)	14 (34%)	0.41
Abdominale	2 (15%)	12 (48%)	16 (53%)	20 (49%)	ns
Respiratoire	3 (23%)	2 (8%)	6 (20%)	3 (7%)	ns
Urinaire	5 (38%)	2 (8ù)	2 (7%)	4 (10%)	ns

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

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}

37 EPC dont 31 KPC
 Monothérapie CAZ AVI 70%
 Succès clinique J30 : 59%
 Meilleure tolérance rénale



Caractéristiques	C-A (n=13)	CB+AG (n=25)	CB+COL (n=30)	Autres (n=41)	p
Succès clinique	11 (85%)	12 (48%)	12 (40%)	15 (37%)	0.02
Survie J90	12 (92%)	14 (56%)	19 (63%)	20 (49%)	0,04

AAC 2017

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

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}

Analyse multivariée succès

Facteurs (succès)	Guérison (n=50)	Echec (n=59)	P	OR (IC 95%)
Néoplasie (n,%)	7 (14)	17 (29)	0,1	—
Bactériémie primitive (n,%)	19 (38)	9 (15)	0,006	4,5 (1,53-13,12)
Dialyse (n,%)	6 (12)	18 (31)	0,2	—
Score de Pitt (mediane-range)	3 (0-9)	5 (0-9)	0,15	—
APACHE II (mediane-range)	17 (7-38)	21 (4-36)	exclus	—
Réanimation (n,%)	21 (42)	35 (59)	0,24	—
Multi thérapie (≥2 ATB) (n,%)	21 (42)	11 (19)	exclus	—
TTT par C-A (n,%)	11 (22)	2 (3)	0,01	8,64 (1,61-46,39)

Résistance et CAZ AVI

- Emergence de Résistance chez *Kl. pn* KPC : jusqu'à 10% (mutation gène *bla* KPC)
- FDR : hémodialyse, posologies insuffisantes
- Variants hydrolysés par les carbapénèmes >> souches sensibles aux carbapénèmes
- Signification clinique inconnue !?!



Shields *et al.* CID 2016
Haidar *et al.* AAC 2017

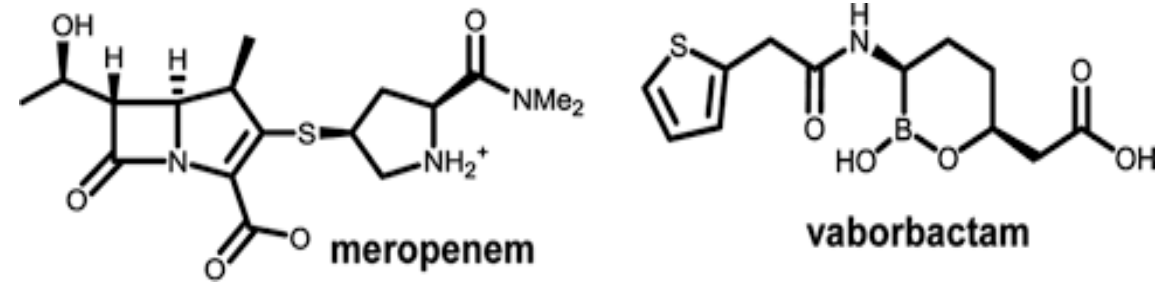


COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS

- La Commission considère que ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.
- Activité *in vitro* sur ***Pseudomonas aeruginosa*** et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), notamment de **KPC et OXA-48**

Méropénème Vaborbactam

Meropénème Vaborbactam



- Disponibilité en France: Juillet 2020

- Vaborbactam : nouvel inhibiteur de β -lactamase >> acide boronique
- Inhibe de manière réversible et compétitive
 - Classe A Ambler (KPC)
 - Classe C
- Pas d'action sur
 - Classe B (MBL)
 - Classe D (OXA 48)
- N'augmente pas efficacité Mero sur souche Pyo Mero R
- PK/PD similaire méropénème et vaborbactam

ORIGINAL RESEARCH

Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial

Richard G. Wunderink · Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis · Galia Rahav · Amy J. Mathers · Matteo Bassetti · Jose Vazquez · Oliver A. Cornely · Joseph Solomkin · Tanaya Bhowmick · Jihad Bishara · George L. Daikos · Tim Felton · Maria Jose Lopez Furst · Eun Jeong Kwak · Francesco Menichetti · Ilana Oren · Elizabeth L. Alexander · David Griffith · Olga Lomovskaya · Jeffery Loutit · Shu Zhang · Michael N. Dudley · Keith S. Kaye

- TANGOII : Essai randomisé ouvert (2014-2017) (2:1)
- Monothérapie Meropénème Vaborbactam vs meilleur traitement possible pour EPC
- Différents type d’infections
- 47 EPC confirmés = population MITT
- Guérison clinique
- Mortalité J28

Caractéristiques	M-V (n=32)	BAT (n=15)
Âge (médian, SD)	63.5 (14.1)	60.2 (13.0)
Sexe féminin	18 (56.3%)	5 (33.3%)
Point de départ		
Bactériémie primitive	14 (43.8%)	8 (53.3%)
Infections urinaires	12 (37.5%)	4 (26.7%)
Infections respiratoires	4 (12.5%)	1 (6.7%)
Infections abdominales	2 (6.3%)	2 (13.3%)
Microbiologie		
<i>Kl. pn</i>	29 (90.6%)	12 (80.0%)
<i>E. coli</i>	3 (9.4%)	1 (6.7%)
<i>E. cloacae</i>	1 (3.1%)	2 (13.3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	0	2 (13.3%)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (3.1%)	1 (6.7%)
Terrain/gravité		
Charlson ≥ 6	14 (43.8%)	11 (73.3%)
SIRS	15 (46.9%)	6 (40.0%)
Réanimation	5 (15.6%)	3 (20.0%)
Immunodéprimés	11 (34.4%)	8 (53.3%)

Critères (Population mERC-MITT)	VABOREM, N (%) (N=32)	MAD, N (%) (N=15)	Différence* (95 % IC)	p	Différence relative†
Critères d'efficacité					
Guérison clinique à la fin du ttt IV	21 (65,6)	5 (33,3)	32,3 (3,3 to 61,3)	0,03	97,0
Guérison clinique à J7 ± 2 après le traitement IV	19 (59,4)	4 (26,7)	32,7 (4,6 to 60,8)	0,02	122,5
Guérison microbiologique‡ à la fin du ttt IV	21 (65,6)	6 (40,0)	25,6 (−4,1 to 55,4)	0,09	64,0
Guérison microbiologique‡ à J7 ± 2 après le ttt IV	17 (53,1)	5 (33,3)	19,8 (−9,7 to 49,3)	0,19	59,5
Mortalité à J28	5 (15,6)	5 (33,3)	−17,7 (−44,7 to 9,3)	0,20	−53,2
Analyse exploratoire du profil bénéfices-risques de VABOREM Vs la meilleure antibiothérapie disponible (MAD)					
Mortalité toutes causes à J28 et néphrotoxicité §	8 (25,0)	6 (40,0)	−15,0 (−44,0 to 14,0)	0,31	−37,5
Echec clinique et néphrotoxicité ¶	10 (31,3)	12 (80,0)	−48,7 (−74,6 to −22,9)	<0,001	−60,9
Mortalité toutes causes à J28 et Els**	6 (18,8)	9 (60,0)	−41,2 (−69,5 to −13,0)	0,004	−68,7
Echec clinique ou Els renal ††	9 (28,1)	12 (80,0)	−51,9 (−77,4 to −26,3)	<0,001	−64,9

Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Renee Ackley,^a Danya Roshdy,^a Jacqueline Meredith,^a Sarah Minor,^b William E. Anderson,^c Gerald A. Capraro,^d Christopher Polk^e

- Etude **rétrospective multicentrique** (février 2015-octobre 2018)
 - Infections à EPC recevant **Ceftazidime Avibactam** ou **Méropénème Vaborbactam** ≥ 72 h
 - **Exclusion** des patients avec IU localisée et exposition antibiotique répétée ultérieure
 - **Succès clinique**
- Mortalité J30 et J90, récidence émergence de résistance, EIG

	C-A (n=105)	MEV (n=26)	P value
Sexe masculin	58 (55,2)	12 (46,2)	NS
Âge médian (IQR)	62,0 (51-79)	57,5 (50,0-70,0)	NS
Immunodéprimés	12 (11,4)	4 (15,4)	NS
APACHE II	26,0 (22,0-30,0)	27 (24-34)	NS
Bactériémie primitive	7 (6,7)	1 (3,8)	NS
Infection urinaire	13 (35,2)	1 (12,5)	NS
Infection abdominale	6 (16,2)	3 (37,5)	NS
Infection respiratoire	7 (18,9)	2 (25,0)	NS
EPC responsable			NS
<i>Kl. pn</i> spp.	76 (72,4)	15 (57,7)	NS
<i>E. coli</i>	9 (8,6)	3 (11,5)	NS
<i>Enterobacter</i> spp	20 (19,1)	8 (30,8)	NS
<i>Citrobacter</i> spp	2 (1,9)	2 (7,7)	NS
Guérison clinique	26 (63,4)	39 (60,9)	NS
Mortalité J90	9 (22)	20 (31,2)	NS



Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Renee Ackley,^a Danya Roshdy,^a Jacqueline Meredith,^a Sarah Minor,^b William E. Anderson,^c Gerald A. Capraro,^d Christopher Polk^e

Augmentation de la CMI en monothérapie CZA et émergence de résistances

CMI initiale (mg/l)	CMI récidive (mg/l)	Emergence de résistance	Durée de traitement C-A (jours)	Point de départ	Dialyse
0,25	0,75	Non	10,6	abdominal	Non
0,75	1,5	Non	7,6	respiratoire	Non
0,75	12	Oui	10,3	respiratoire	Oui
4	12	Oui	13,2	respiratoire	Oui
2	32	Oui	4,4	respiratoire	Oui

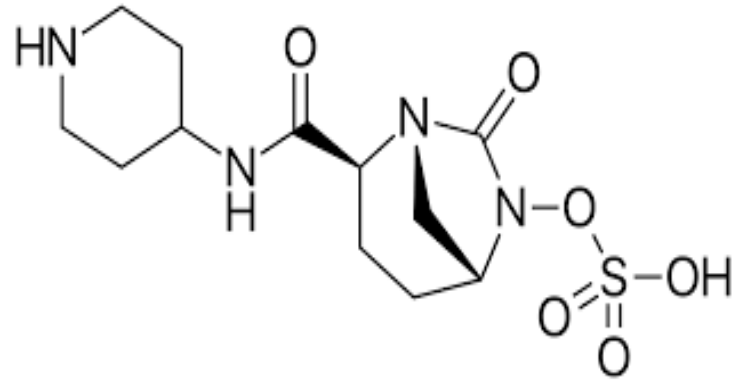


COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS

- VABOREM (méropénème/vaborbactam) est un traitement de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles au méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de **type KPC**.
- la Commission considère que VABOREM apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Imipénème Relebactam

Relebactam



- **Nouvel inhibiteur de β -lactamase: diazabicyclooctane**
- **Liaison reversible : peuvent se fixer sur d'autres sites**
- **Actif vis à vis de KPC (classe A) et BLSE**
- **Inactif vis à vis des MBLs (classe B)**
- **Moins actif vis à vis des OXA-48 (classe D)**
- **Si Pyo IMI R >> possibilité de restaurer S**

RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections

Johann Motsch,¹ Cláudia Murta De Oliveira,² Viktor Stus,³ Ifthihar Köksal,⁴ Olexiy Lyulko,⁵ Helen W. Boucher,⁶ Keith S. Kaye,⁷ Thomas M. File Jr,⁸ Michelle L. Brown,⁹ Ireen Khan,⁹ Jiejun Du,⁹ Hee-Koung Joeng,⁹ Robert W. Tipping,⁹ Angela Aggrey,⁹ Katherine Young,⁹ Nicholas A. Kartsonis,⁹ Joan R. Butters,⁹ and Amanda Paschke⁹

- RCT (2:1) double aveugle
- PAVM, IIA, IU
- Bactérie résistante à IMI

Sensible IMI/relebactam et Colistine

- 5–21 j imipénème/relebactam vs colistine+imipénème

	IMI/REL (n=21)	Coli+IMI (n=10)
Sexe masculin	13 (61,9%)	7 (70%)
Âge (médiane range)	59 (19-75)	61 (49-80)
APACHE > 15	7 (33,3)	2 (20)
PAVM	8 (38,1)	3 (30)
IU	11 (52,4)	5 (50)
IA	2(9,5)	2 (20)
Bactériémie	16 (76,2)	10 (100)
Bactéries responsables		
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (4,8)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4,8)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1 (10%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (14,5%)	1 (10%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (76,2%)	8 (80%)
KPC	4 (19,0)	1 (10%) 39

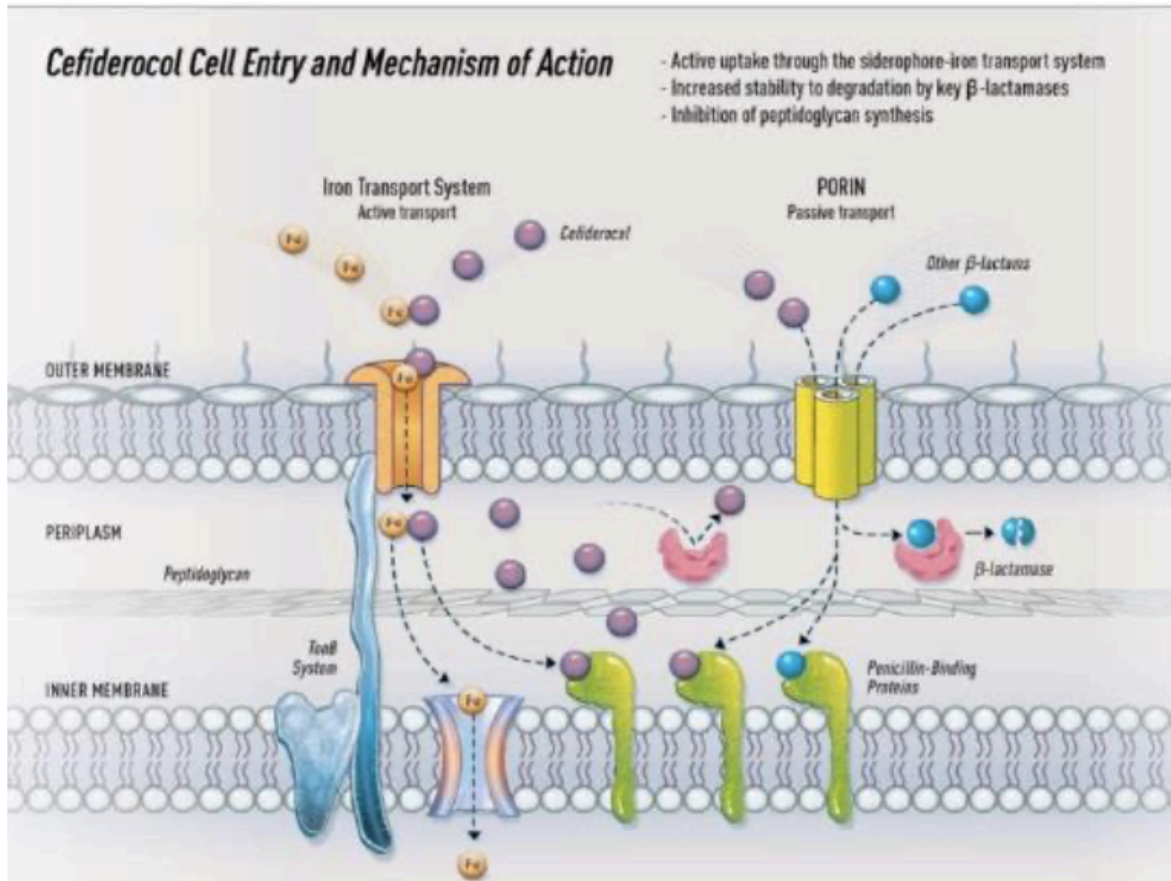
RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections

Johann Motsch,¹ Cláudia Murta De Oliveira,² Viktor Stus,³ İtihar Köksal,⁴ Oleksiy Lyulko,⁵ Helen W. Boucher,⁶ Keith S. Kaye,⁷ Thomas M. File Jr,⁸ Michelle L. Brown,⁹ Ireen Khan,⁹ Jiejun Du,⁹ Hee-Koung Joeng,⁹ Robert W. Tipping,⁹ Angela Aggrey,⁹ Katherine Young,⁹ Nicholas A. Kartsonis,⁹ Joan R. Buttrick,⁹ and Amanda Paschke⁹

	IMI/REL	Coli+IMI	Différence (ajustée) IC90%
Réponse favorable globale	71,4%	70,0%	-74 (-275;21,4)
PVM	87,5%	66,7%	20,8
IIA	0	0	
IUc	72,7%	100%	
Réponse clinique à J28	71,4%	40,0%	26,3 (1,3; 51,5)
Mortalité toute cause J28	9,5%	30,0%	
Néphrotoxicité	10,3%	56,3%	

Cefiderocol

Cefiderocol



- Une céphalosporine type sidérophore
- « Cheval de Troie »
- Se lie au fer ferrique transporté dans les cellules bactériennes,
- Active contre toutes les EPC

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

	Cefiderocol (n=101)	Best available therapy (n=49)
Sex		
Male	66 (65%)	35 (71%)
Female	35 (35%)	14 (29%)
Age (years)		
Mean (SD)	63.1 (19.0)	63.0 (16.7)
Median (range; IQR)	69 (19–92; 52–77)	62 (19–92; 51–76)
<65	37 (37%)	27 (55%)
≥65	64 (63%)	22 (45%)
<75	72 (71%)	35 (71%)
≥75	29 (29%)	14 (29%)
BMI (kg/m ²)*	25.0 (12.0–52.4; 21.3–27.8)	23.5 (14.3–48.9; 20.3–29.2)

	Cefiderocol (n=80)	Best available therapy (n=38)
Number of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens from appropriate specimens*		
One	62 (78%)	30 (79%)
Two	13 (16%)	8 (21%)
Three	4 (5%)	0
Four	1 (1%)	0
Type of carbapenem-resistant Gram-negative pathogen		
All patients	N=87†	N=40‡
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37 (46%)	17 (45%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (34%)	12 (32%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (15%)	10 (26%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (6%)	0
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	2 (3%)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (3%)	0
<i>Escherichia coli</i>	2 (3%)	1 (3%)

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

	Nosocomial pneumonia		Bloodstream infections or sepsis		Complicated urinary tract infections		Overall	
	Cefiderocol (n=40)	Best available therapy (n=19)	Cefiderocol (n=23)	Best available therapy (n=14)	Cefiderocol (n=17)	Best available therapy (n=5)	Cefiderocol (n=80)	Best available therapy (n=38)
Clinical outcomes								
End of treatment								
Clinical cure	24 (60%; 43·3–75·1)	12 (63%; 38·4–83·7)	16 (70%; 47·1–86·8)	7 (50%; 23·0–77·0)	13 (77%; 50·1–93·2)	3 (60%; 14·7–94·7)	53 (66%; 54·8–76·4)	22 (58%; 40·8–73·7)
Clinical failure	13 (33%)	7 (37%)	6 (26%)	7 (50%)	1 (6%)	1 (20%)	20 (25%)	15 (40%)
Indeterminate	3 (8%)	0	1 (4%)	0	3 (18%)	1 (20%)	7 (9%)	1 (3%)
Test of cure								
Clinical cure*	20 (50%; 33·8–66·2)	10 (53%; 28·9–75·6)	10 (43%; 23·2–65·5)	6 (43%; 17·7–71·1)	12 (71%; 44·0–89·7)	3 (60%; 14·7–94·7)	42 (53%; 41·0–63·8)	19 (50%; 33·4–66·6)
Clinical failure	16 (40%)	6 (32%)	9 (39%)	7 (50%)	2 (12%)	1 (20%)	27 (34%)	14 (37%)
Indeterminate	4 (10%)	3 (16%)	4 (17%)	1 (7%)	3 (18%)	1 (20%)	11 (14%)	5 (13%)
Follow-up								
Sustained clinical cure	20 (50%; 33·8–66·2)	6 (32%; 12·6–56·6)	9 (39%; 19·7–61·5)	4 (29%; 8·4–58·1)	9 (53%; 27·8–77·0)	3 (60%; 14·7–94·7)	38 (48%; 36·2–59·0)	13 (34%; 19·6–51·4)
Relapse	0	3 (16%)	1 (4%)	1 (7%)	1 (6%)	0	2 (3%)	4 (11%)
Clinical failure	16 (40%)	6 (32%)	9 (39%)	7 (50%)	2 (12%)	1 (20%)	27 (34%)	14 (37%)
Indeterminate	4 (10%)	4 (21%)	4 (17%)	2 (14%)	5 (29%)	1 (20%)	13† (16%)	7† (18%)

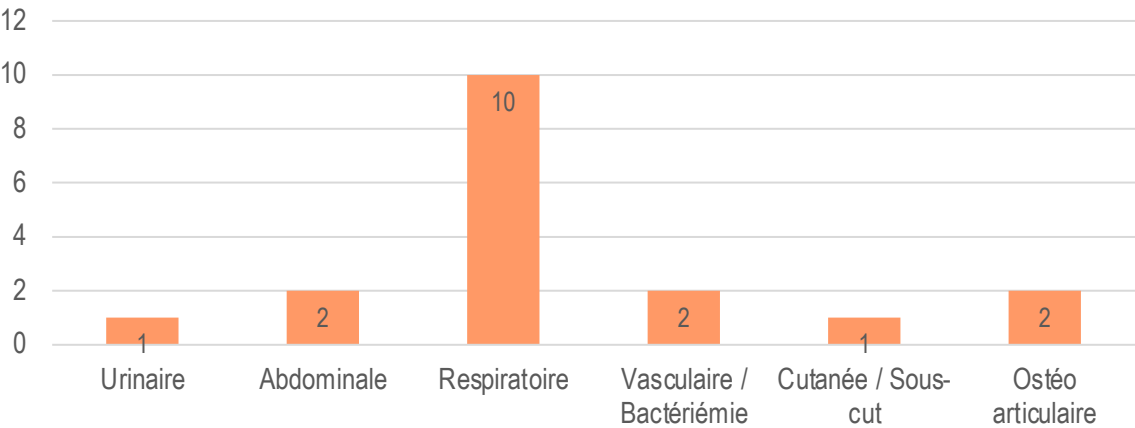
Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

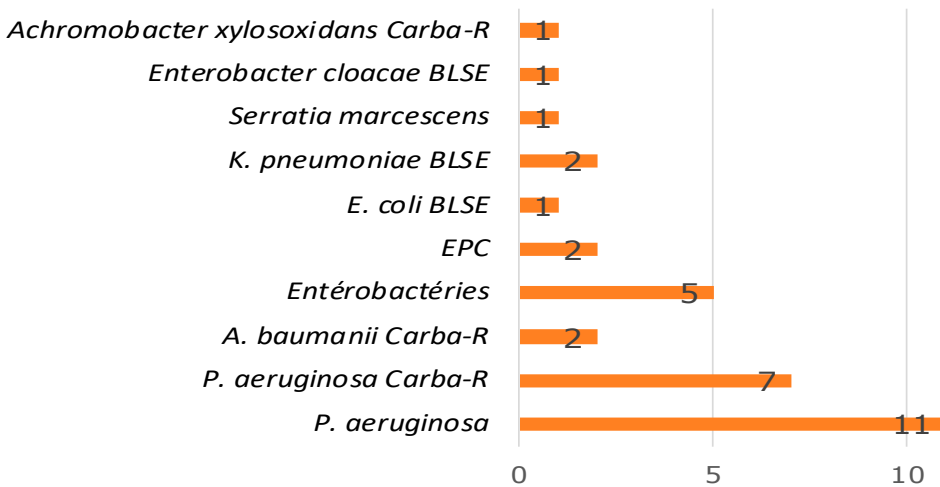
	Nosocomial pneumonia		Bloodstream infections or sepsis		Complicated urinary tract infections		Overall	
	Cefiderocol (n=45)	Best available therapy (n=22)	Cefiderocol (n=30)	Best available therapy (n=17)	Cefiderocol (n=26)	Best available therapy (n=10)	Cefiderocol (n=101)	Best available therapy (n=49)
Day 14	11 (24%; 12.9–39.5)	3 (14%; 2.9–34.9)	5 (17%; 5.6–34.7)	1 (6%; 0.1–28.7)	3 (12%; 2.4–30.2)	2 (20%; 2.5–55.6)	19 (19%; 11.7–27.8)	6 (12%; 4.6–24.8)
Day 28	14 (31%; 18.2–46.6)	4 (18%; 5.2–40.3)	7 (23%; 9.9–42.3)	3 (18%; 3.8–43.4)	4 (15%; 4.4–34.9)	2 (20%; 2.5–55.6)	25 (25%; 16.7–34.3)	9 (18%; 8.8–32.0)
End of study	19 (42%; 27.7–57.8)	4 (18%; 5.2–40.3)	11 (37%; 19.9–56.1)	3 (18%; 3.8–43.4)	4 (15%; 4.4–34.9)	2 (20%; 2.5–55.6)	34 (34%; 24.6–43.8)	9 (18%; 8.8–32.0)

Cefiderocol-expérience française

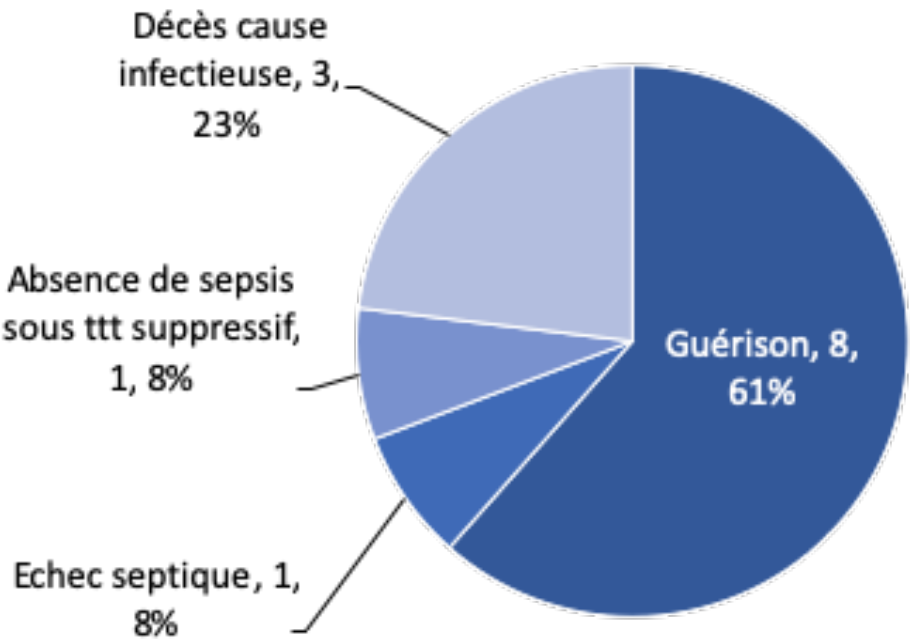
Indications



Bactéries responsables



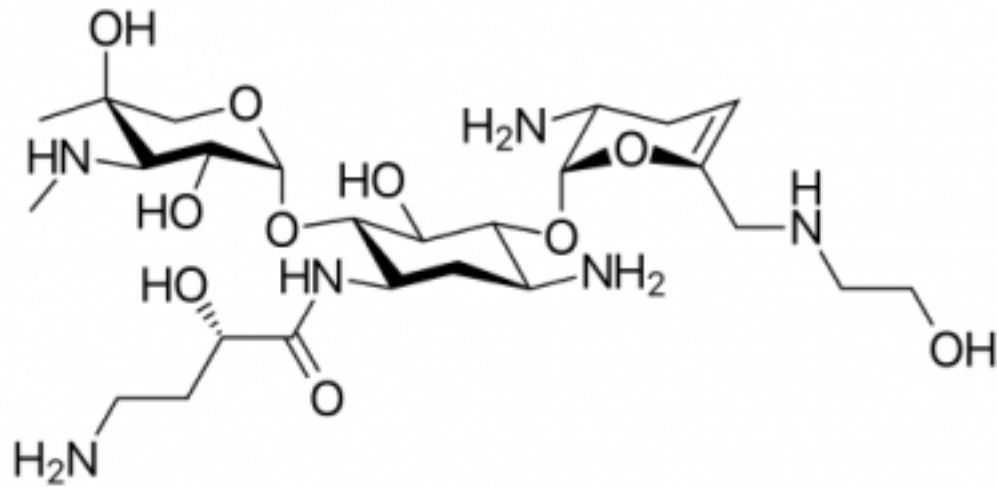
Evolution



Patient	1	2	3	4	5	6	7		8	9	10	11	12
Strain CNR reference	O81 A4 (Cephyten 266)	O80 J10 (Cephyten 267)	O81 A1 (Cephyten 268)	O80 H7 (Cephyten 240)	O80 H8 (Cephyten 238)	CNR 212 H7	O80 I4 (Cephyten 255)	O80 I5 (Cephyten 256)	O75 H8 (Cephyten 265)	O81 A2 (Cephyten 269)	O80 I3 (Cephyten 254)	O80 H9 (Cephyten 237)	O80 H10 (Cephyten 239)
Type of infection	RTI	Vascular	RTI + IAA + Vascular	RTI	RTI	Prosthetic joint infection	RTI		RTI + IAA	RTI	RTI + UTI	BJI + SSTI	RTI
Immunosuppression	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes		No	Yes	Yes	No	Yes
Septic shock (SOFA score)	No (1)	No (9)	No (5)	No (8)	No (5)	No (0)	Yes (9)		Yes (14)	No (0)	Yes (8)	No (4)	No (12)
XDR isolate that led to cefiderocol treatment	P. aeruginosa	A. baumannii	A. baumannii	P. aeruginosa	P. aeruginosa	Enterobacter hormaechei subsp. hoffmannii	K. pneumoniae	P. aeruginosa	P. aeruginosa	P. aeruginosa	P. aeruginosa	P. aeruginosa	P. aeruginosa
Carbapenemase	VIM-4	OXA-23	OXA-23	-	VIM-2	-	OXA-48	NDM-1	VIM-2	OXA-836	-	VIM-2	-
Antimicrobial susceptibility (MIC)													
Imipenem	R (>32)	R (32)	R (32)	2	R (>32)	R (8)	I (2)	R (>32)	R (>32)	R (32)	2	R (>32)	R (32)
Meropenem	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (16)	R (>32)	R (16)	R (2)	R (>32)	R (>32)	R (16)	R (16)	R (>32)	R (>32)
Ceftolozane-tazobactam	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (16)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)
Ceftazidime-avibactam	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	S (8)	S (≤0.25)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>32)
Imipenem-relebactam	R (>32)	R (32)	R (32)	2	R (>32)	S (1)	S (1)	R (>32)	R (>32)	R (32)	2	R (>32)	R (16)
Meropenem-vaborbactam	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (16)	R (>32)	I (8)	S (2)	R (>32)	R (>32)	R (16)	R (16)	R (>32)	R (>32)
Cefepime-zidebactam	8	32	32	≤ 4	4	8	≤ 4	8	≤ 4	8	8	8	32
Cefiderocol	S (2)	S (1)	S (0.5)	S (4)	S (2)	S (1)	S (0.5)	S (4)	I (8)	R (16)	R (16)	R (>32)	R (16)
Amikacin	R (64)	S (16)	R (>256)	R (>256)	R (>256)	S (16)	S (4)	R (>256)	R (>256)	R (>256)	R (>256)	R (>256)	S (16)
Gentamicin	R (>256)	R (>256)	R (>256)	R (>256)	R (>256)	R (>256)	S (0.5)	R (>256)	R (16)	I (8)	R (>256)	R (>256)	S (3)
Tobramycin	R (>256)	S (3)	R (>256)	R (>256)	R (>256)	R (48)	S (6)	R (>256)	R (32)	R (>256)	R (>256)	R (>256)	S (1)
Colisitin	S (2)	S (2)	S (1)	R (4)	S (2)	S (0.5)	S (1)	S (2)	S (2)	R (64)	S (2)	S (2)	S (2)
Tygecyclin	R (16)	2	4	R (8)	R (16)	S (1)	2	R (8)	R (8)	R (8)	R (8)	R (8)	R (16)
Eravacyclin	R (8)	0.5	1	R (4)	R (8)	S (2)	0.5	R (4)	R (4)	R (4)	R (4)	R (4)	R (8)
Outcome	Cure	Cure	Cure	Cure	Cure	Cure	Failure		Death (infection)	Death (infection)	Failure	Failure	54 Repressive treatment

Plazomicine

Plazomicine



- Plazomicine = dérivé de la sisomicine
- Addition d'un groupe acide hydroxy-aminobutyrique en position 1 + 1 groupe hydroxyéthyle en position 6'
- Actif sur la plupart des EPC (échappe aux enzymes de résistance exceptée AAC (2'))
- Inactif en cas de méthyltransférases (fréquent chez NDM)
- Activité anti *Pseudomonas aeruginosa* et *A. baumannii* comparable aux autres AG

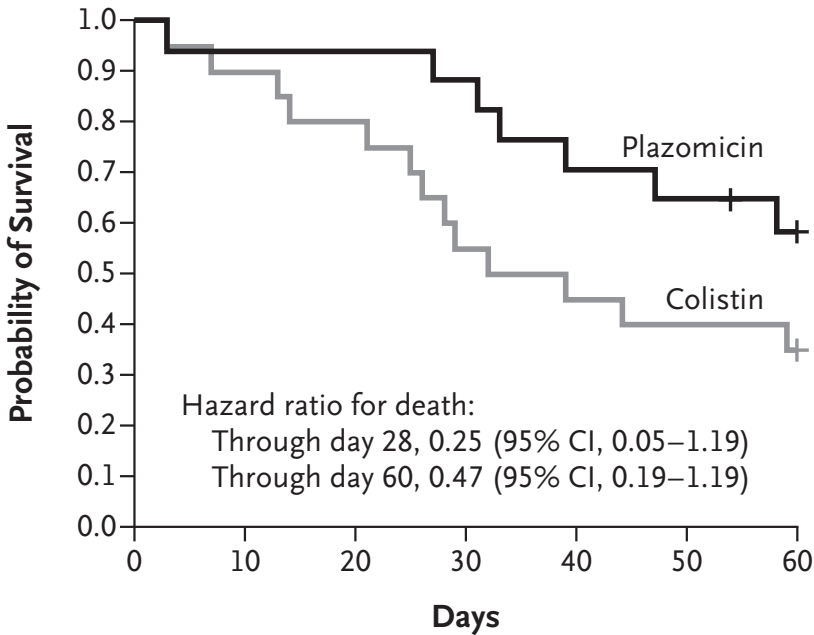
CORRESPONDENCE



Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

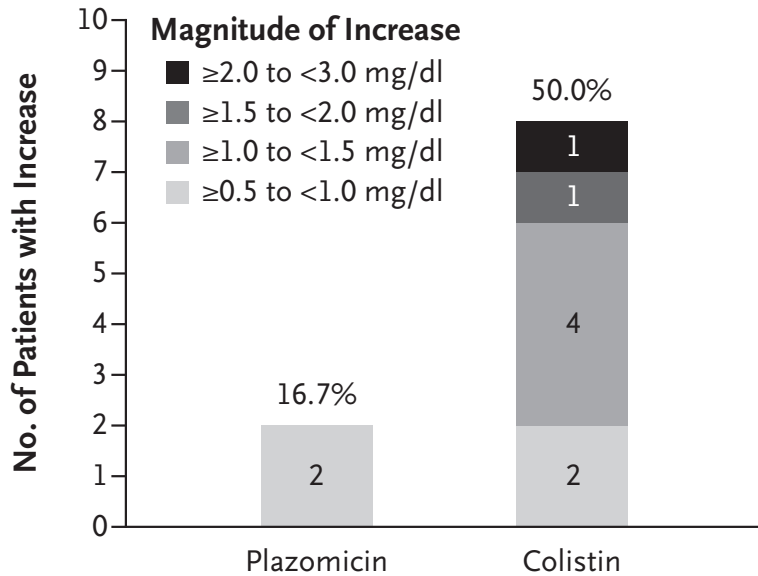
- RCT (1:1) ouvert (septembre 2014-2016)
- Bactériémies et HVAP
- Plazomicine (15 mg/kg) vs colistine (5 mg colistine base/kg),
- En association avec méropénème ou tigécycline (durée totale 7 à 14j)
- Critère principal composite : décès toute cause J28+complication septique
- Arrêt prématuré recrutement insuffisant
- 39 patients randomisés (37 avec EPC confirmées)
- 28 bactériémies et 8 HVAP

A Cumulative Probability of Survival




No. at Risk								
Plazomicin	17	16	16	15	12	11	9	
Colistin	20	18	16	11	9	8	7	

B Increase in Serum Creatinine Concentration



No. of Patients with Increase/ Total No. of Patients	2/12	8/16
--	------	------

Aztreonam plus Clavulanate, Tazobactam, or Avibactam for Treatment of Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria

Cécile Emeraud,^{a,b,c,d} Lelia Escaut,^e Athénaïs Boucly,^{d,f,g} Nicolas Fortineau,^{a,b,c} Rémy A. Bonnin,^{b,c,d}  Thierry Naas,^{a,b,c,d}  Laurent Dortet^{a,b,c,d}

- **Activité Aztreonam + C/A ou AAC ou CT**

	Aztreonam + C/A	Aztreonam + AAC	Aztreonam + CT
Entérobactéries MBL	86%	50%	20%
Pyo MBL	+++		
<i>Sthenotrophomonas maltophilia</i>	100%		

NEW KIDS ON THE BLOCK



**FIVE BROTHERS
AND A MILLION SISTERS**
THE AUTHORIZED BIOGRAPHY
BY NIKKI VAN NOY

**Ceftazidime
Avibactam**

Probable (futur) backbone (probabiliste)
Epargne des carbapénèmes
Activité anti *Pseudomonas aeruginosa*
Attention si KPC !!

**Imipénème
Relebactam**

KPC
Pseudomonas aeruginosa

**Méropénème
Vaborbactam**

KPC ++++

Cefiderocol

NDM (metallo B lactamases)
Autres mécanismes de R que carbapénémase
Non fermentant : acineto/serratia...

Plazomicine

Sévérité ?
Association ?
Allergie ?

Bacterial Infections

A Focus on Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Authors:

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ Cornelius J. Clancy⁶

<p>Infections outside of the urinary tract</p> <p>Resistant to ertapenem, meropenem, AND carbapenemase testing results are either not available or negative</p>	<p>Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam</p>	<p>Cefiderocol</p> <p>Tigecycline, eravacycline (uncomplicated intra-abdominal infections only)</p>
<p>KPC identified</p> <p>(Or carbapenemase positive but identify of carbapenemase unknown³)</p>	<p>Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam</p>	<p>Cefiderocol</p> <p>Tigecycline, eravacycline (uncomplicated intra-abdominal infections only)</p>

Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative
 Bacterial Infections

A Focus on Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Authors:

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ Cornelius J. Clancy⁶

Metallo- β -lactamase (i.e., NDM, VIM, or IMP) carbapenemase identified	Ceftazidime-avibactam + aztreonam, cefiderocol	Tigecycline, eravacycline (uncomplicated intra-abdominal infections only)
OXA-48-like carbapenemase identified	Ceftazidime-avibactam	Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (uncomplicated intra-abdominal infections only)