

Nouveaux antibiotiques

David Bouteille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes

EA3826 : « Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections »



Contexte épidémiologique



Proportion of 3rd gen. cephalosporins Resistant (R)
Escherichia coli Isolates in Participating Countries in
2006

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or fewer than 10 isolates
- Not included

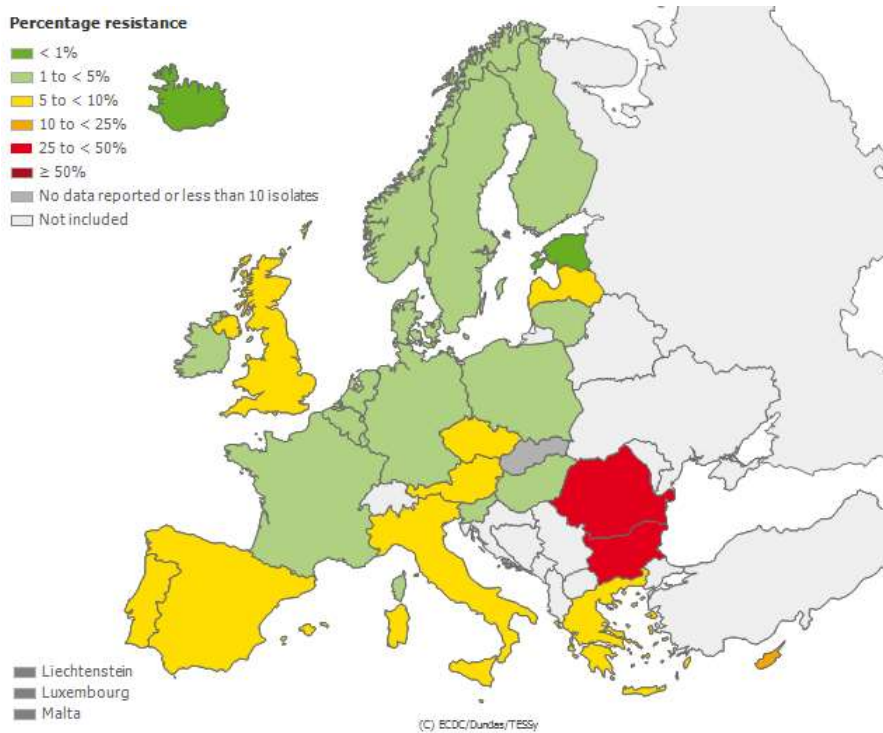
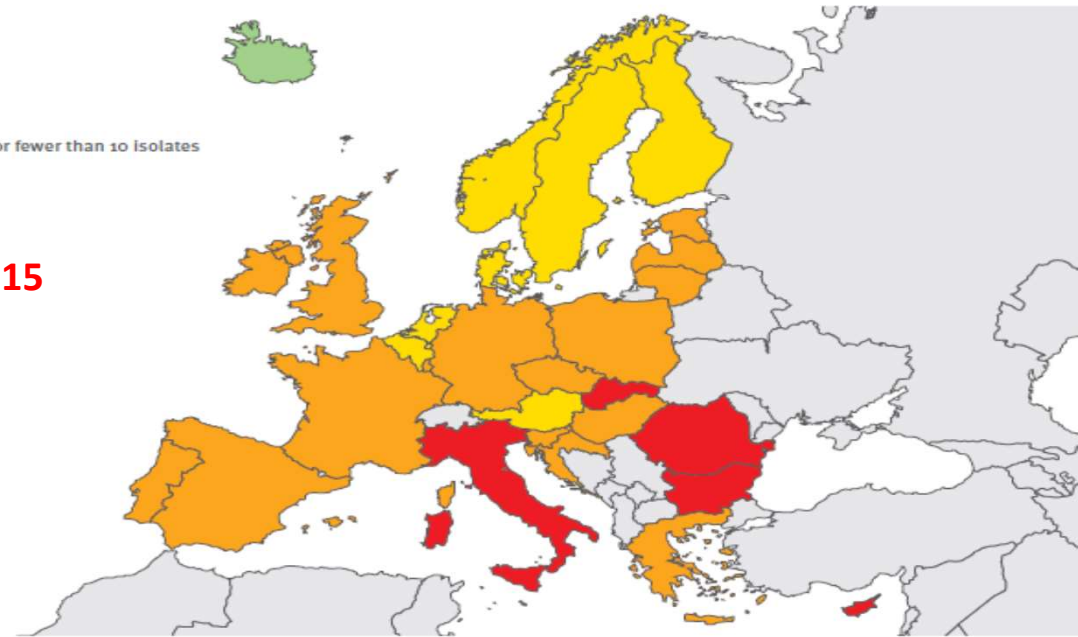


Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015

- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or fewer than 10 isolates
- Not included

2015

- Non-visible countries
- Liechtenstein
 - Luxembourg
 - Malta



85 à 100 % de cette résistance est liée aux BLSE.

Klebsiella pneumoniae BLSE +

ECDC

Figure 1. *Klebsiella pneumoniae*: percentage of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, EU/EEA, 2009 (top) and 2012 (bottom)

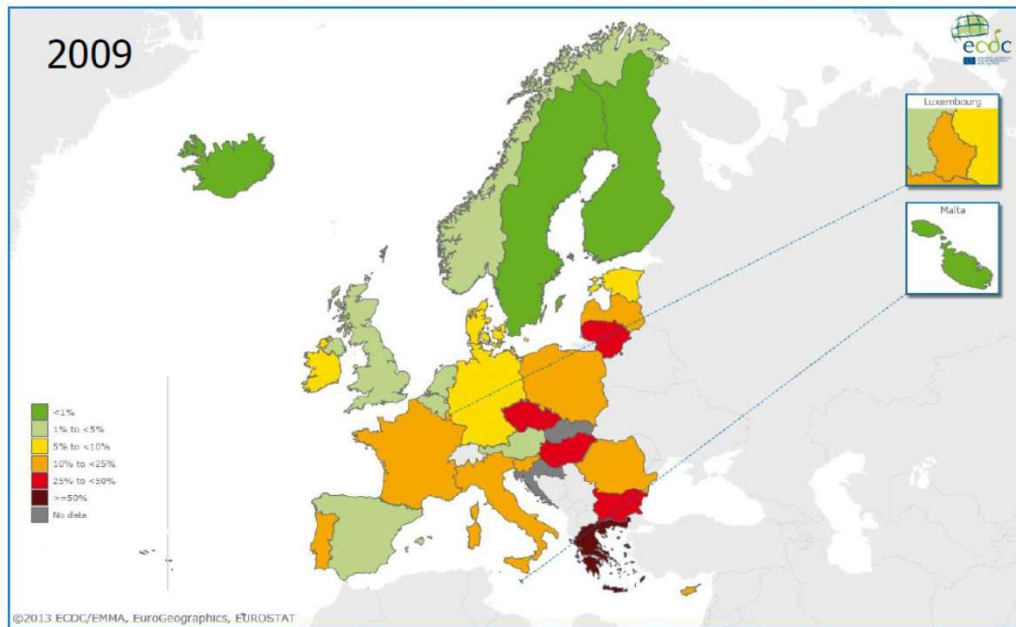
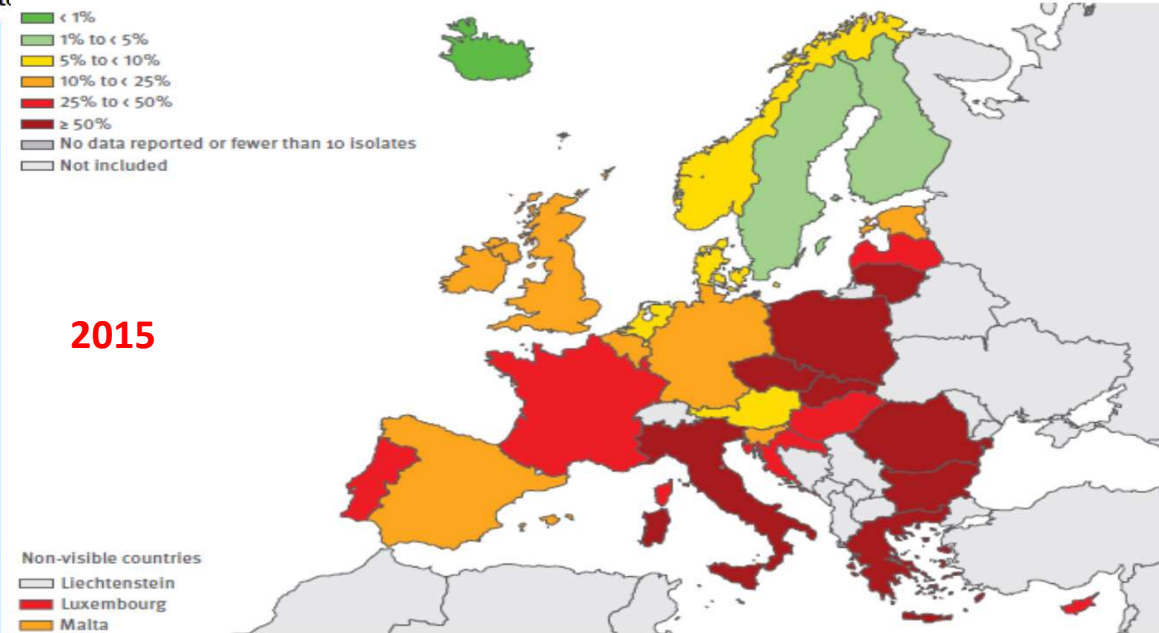
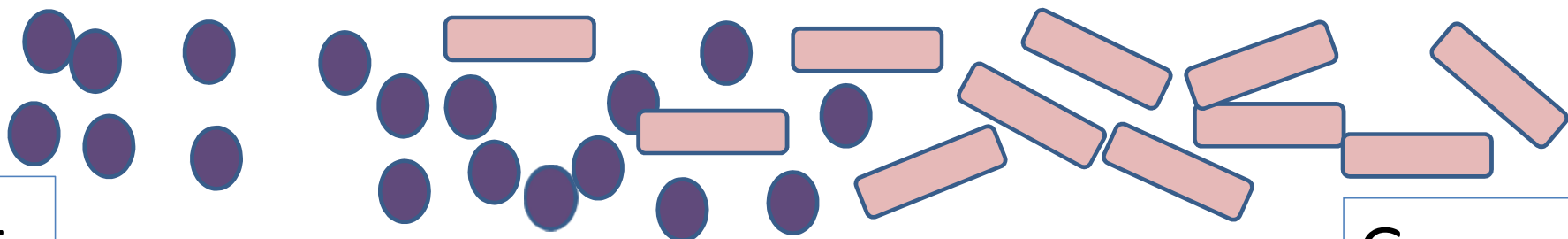


Figure 3.7. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015





Gram +

Gram -

Disponibles

CEFTAROLINE

CEFTOBIPROLE

TEMOCILLINE

TEDIZOLIDE

**CEFTOLOZANE/
TAZOBACTAM**

DALBAVANCINE

**CEFTAZIDIME/
AVIBACTAM**

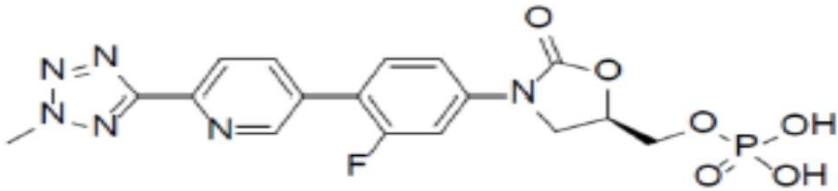
Plus tard

CEFTAROLINE/AVIBACTAM

AVIBACTAM/AZTREONAM

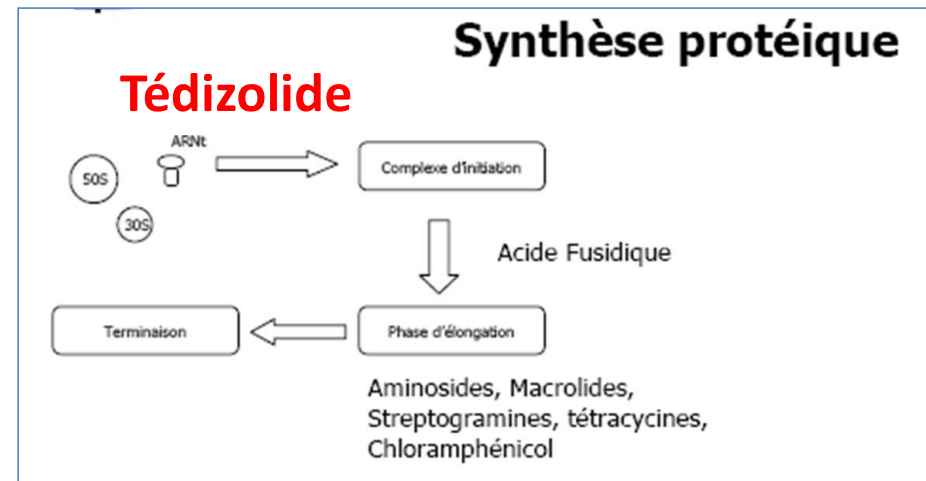
**IMIPENEME/CILASTATINE/RELEBACTAM
MEROPENEME/RPX7009
ERAVACYCLINE
PLAZAMYCINE**

Tedizolide (Sivextro*, MSD)



Oxazolidinone

Blocage du complexe d'initiation ribosomal par fixation sur la sous-unité ribosomale 50S.



Formulations

- 1 seul dosage : 200 mg
 - Comprimés
 - Forme IV

- Posologie : 200 mg/j

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité forme orale : 91 %, indifféremment par rapport aux repas.
- Faible interaction cytochromes.
- 70 % fixation protéique
- Elimination : 90 % fèces, 10 % urines

Rationnel de développement

- **Avec l'autre oxazolidinone : Linézolide (Zyvoxid*) :**
 - Toxicité mitochondriale
 - Pour les traitements prolongés
 - Acidose lactique
 - Neuropathies
 - Toxicité hématologique
 - Développement de résistance par mutation du gène *cfr*

Toxicité du Tédizolide

- Effet IMAO très faible.
- Pas de neurotoxicité après 9 mois à 8 fois la dose thérapeutique chez les rats (≠ linézolide).
- Pas d'embryofoetotoxicité.



Essais de phase III : ESTABLISH 1 et 2

Tedizolid Phosphate vs Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections
The ESTABLISH-1 Randomized Trial

JAMA, February 13, 2013—Vol 309, No. 6

Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial

Gregory J Moran, Edward Fang, G Ralph Corey, Anita F Das, Carisa De Anda, Philippe Prokocimer

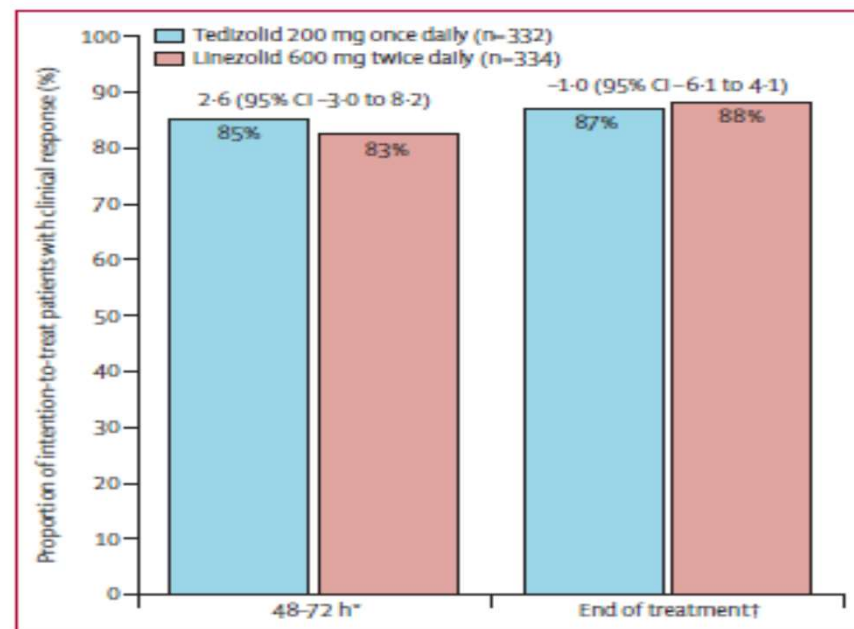
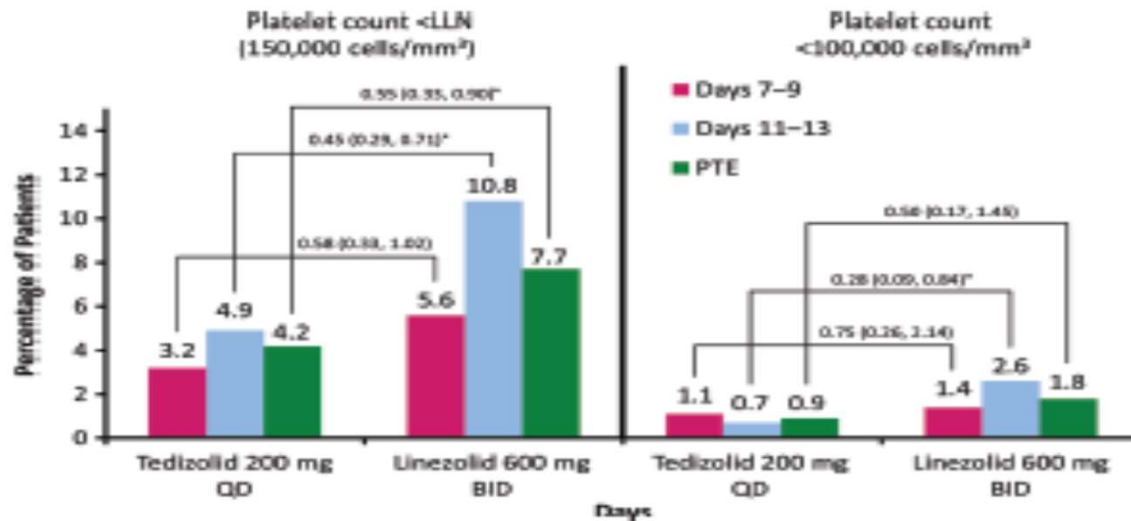


Figure 2: Clinical response rates based on objective assessments incorporating changes in lesion area, at 48-72 h (primary efficacy endpoint) and at end of treatment (secondary efficacy endpoint) in the intention-to-treat population

Non-infériorité de Tédizolide 6 j vs Linézolide 10 j.

Hématotoxicité

Tedizolid and Linezolid Platelet Profile in ABSSSI



Attention : durées de traitement très courtes !!!

FIG 1 Incidence of platelet counts of <150,000 and <100,000 cells/mm³ at the visit on study days 7 to 9, at end of therapy (EOT) on study days 11 to 13, and at posttherapy evaluation (PTE) (7 to 14 days after EOT visit). BID, twice daily; LLN, lower limit of normal; PTE, posttherapy evaluation; QD, once daily. Treatment differences (shown over the connecting lines) reflect relative risk (RR) (95% CI). *, *P* < 0.05 (Fisher's exact test).

Prolonged use of tedizolid in a pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection after linezolid-induced toxicity

Jose R. Yuste^{1,2*}, Juan Bertó³, Jose L. Del Pozo^{1,4}
and Jose Leiva⁴

Relais par Tédizolide après hématotoxicité (thrombopénie) du Linézolide.

26 jours de wash-out avant introduction du Tédizolide.

38 jours de Tédizolide sans nouvelle thrombopénie.

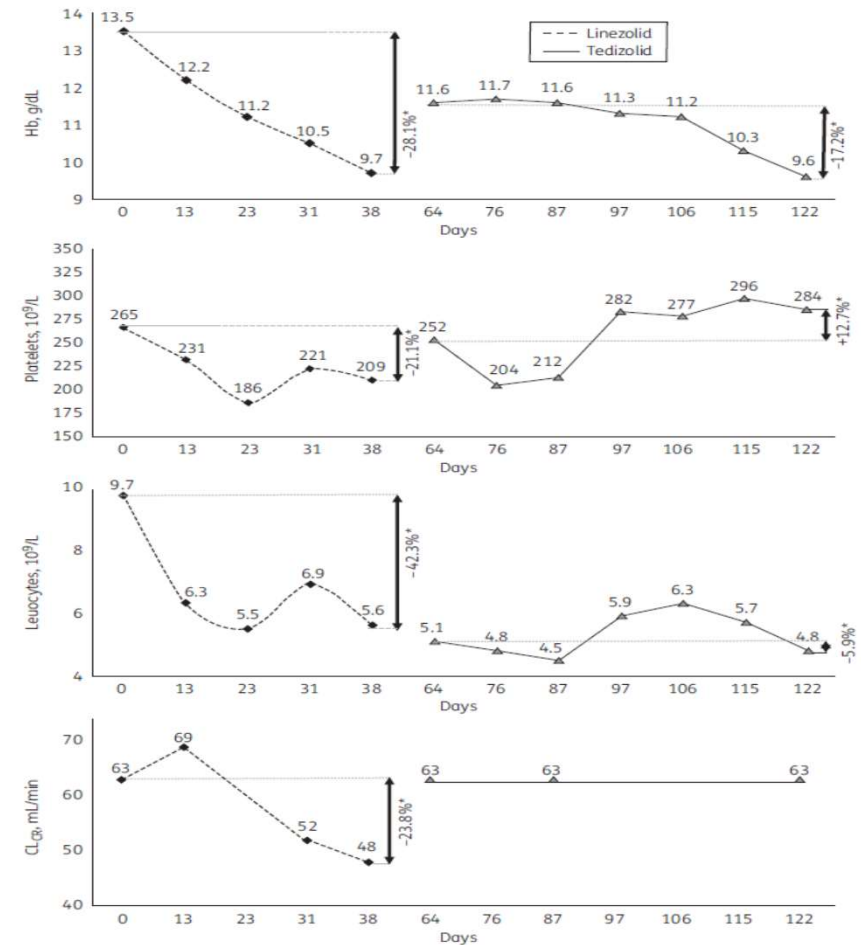


Figure 1. Hb levels, platelet and leucocyte counts and creatinine clearance with linezolid and tedizolid. *Difference in Hb levels, platelet and leucocyte counts and creatinine clearance after treatment with linezolid and tedizolid. CL_{CR}, creatinine clearance.

J Antimicrob Chemother 2017; **72**: 2135–2136
doi:10.1093/jac/dkx097
Advance Access publication 27 March 2017

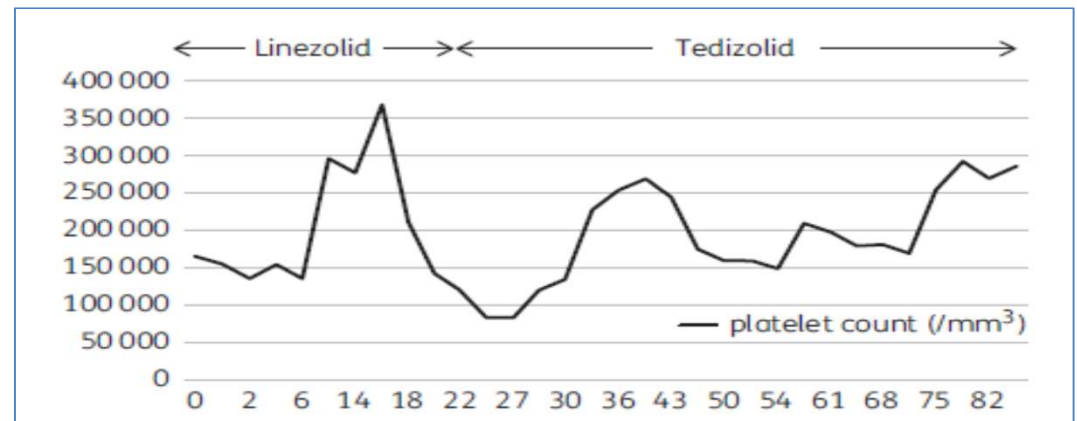
Correction of myelotoxicity after switch of linezolid to tedizolid for prolonged treatments

L. Khatchatourian¹, A. Le Bourgeois², N. Asseray¹,
C. Biron¹, M. Lefebvre¹, D. Navas³, M. Grégoire⁴,
B. Gaborit¹, F. Raffi¹ and D. Boutoille^{1*}

Correction de l'hématotoxicité induite par le Linézolide, chez 3 patients.

Après switch vers le Tédizolide.

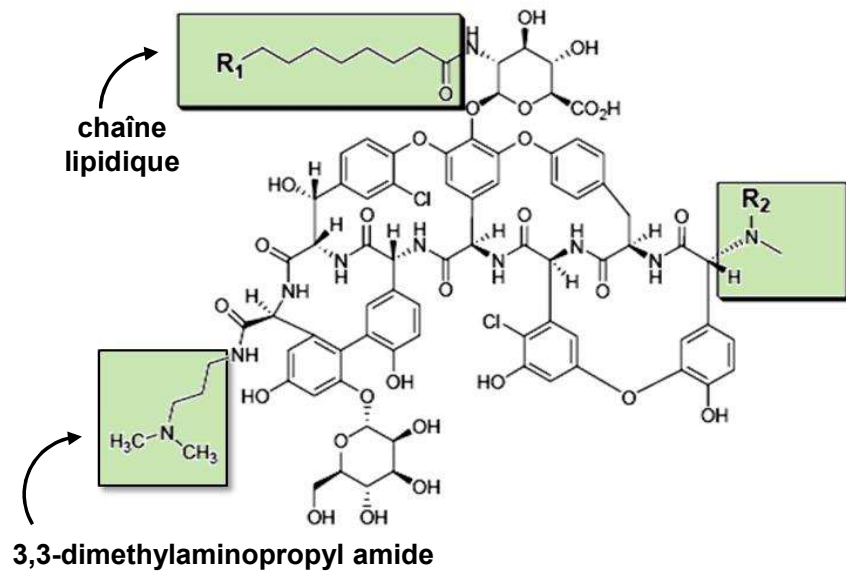
Malgré des traitements prolongés.



Tedizolide : en résumé

- Les avantages du linézolide.
- Une AMM pour un traitement de 6 j dans les infections de la peau et des parties molles.
- 1 seule prise par jour.
- A priori pas de neurotoxicité ni de risque d'acidose lactique.
- Hématotoxicité moindre, permettant des traitements prolongés.

DALBAVANCINE (Xydalba*, Cardiome-Correvio)



Lipoglycopeptide

La dalbavancine inhibe la transglycosylation en se liant au **substrat D-ala-D-ala** de *S. aureus* et d'autres bactéries sensibles cocci Gram positif.



Résistance croisée avec la vancomycine en cas de gène *VanA*

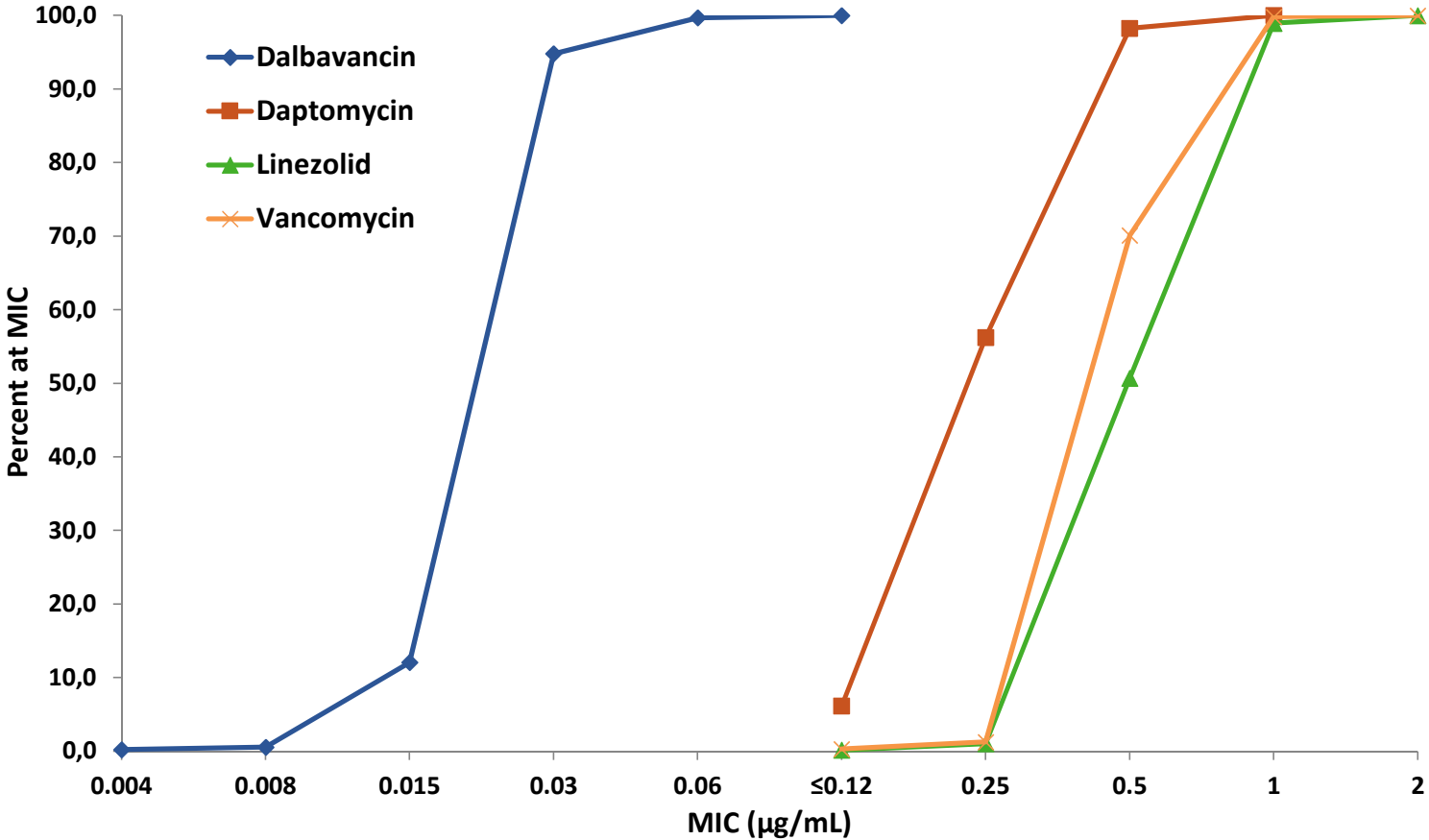
Spectre antibactérien

Summary of nine-year (2002-2010) surveillance of dalbavancin potency against 7 organism groups

Organism (No. tested)	MIC, µg/mL			% at MIC, µg/mL		
	50%	90%	Range	≤0.25	≤0.5	≤1
<i>S. aureus</i> (60,159)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin resistant (MRSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin susceptible (MSSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Coagulase negative staphylococci (14,963)	0.06	0.12	≤0.03-2	99.6	>99.9	>99.9
β-hemolytic streptococci (7,582)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Viridans Group Streptococci (3,836)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (17,340)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>E. faecalis</i> (13,109)	0.06	0.06	≤0.03->4	96.2	96.3	96.4
<i>E. faecium</i> (6,841)	4	>4	≤0.03->4	29.4	32.2	35.7

β-hemolytic streptococci are mainly *S. pyogenes* and *S. agalactiae*; Data from R. Jones, JMI Laboratories, SENTRY database.

MIC Distributions for Dalbavancin, Daptomycin, Linezolid and Vancomycin against 1252 MRSA (2015 US Surveillance)



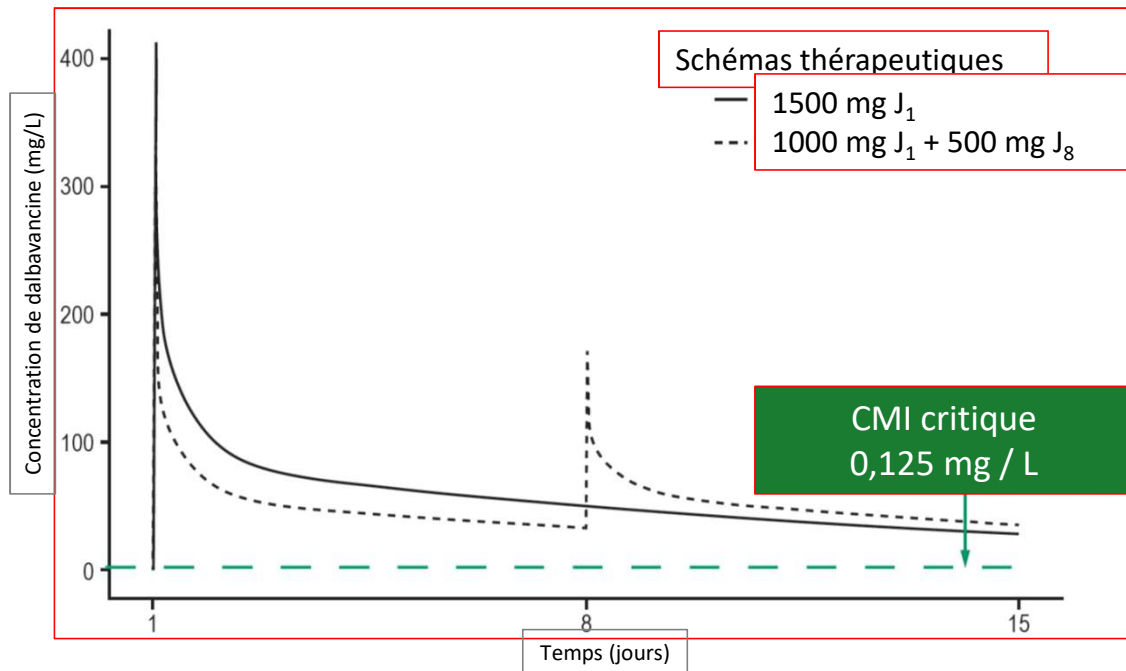
Source: JMI Surveillance Database (data on file)

Concentrations critiques

- **Les CMI critiques (EUCAST) :**
 - ***Staphylococcus* spp :**
sensible $\leq 0,125$ mg/l
résistant $> 0,125$ mg/l
 - **Streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C et G :**
sensible $\leq 0,125$ mg/l
résistant $> 0,125$ mg/l
 - **Streptocoques *viridans* (groupe *Streptococcus anginosus* uniquement) :**
sensible $\leq 0,125$ mg/l
résistant $> 0,125$ mg/l

Pharmacocinétique de la dalbavancine

- Concentrations plasmatiques dose-dépendantes, pharmacocinétique linéaire.
- **Demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (T1/2): 14 jours !**



Soit une seule injection de 1500 mg J₁

Soit 1000 mg J₁, puis 500 mg J₈

IV périphérique sur 30 min

- **Insuffisance rénale :**

- Pas d'ajustement au-dessus de 30 ml/min
- Si IRC avec clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min et pas d'hémodialyse régulière :
 - Perfusion unique 1000 mg
 - Ou perfusion 750 mg J1 et 375 mg J8

(La dalbavancine peut être administrée sans tenir compte du moment où se déroule l'hémodialyse)

- **Insuffisance hépatique :**

- IH **légère** (Child-Pugh A) : pas d'ajustement de posologie
- IH **modérée à sévère** (Child-Pugh B&C) : aucune donnée disponible

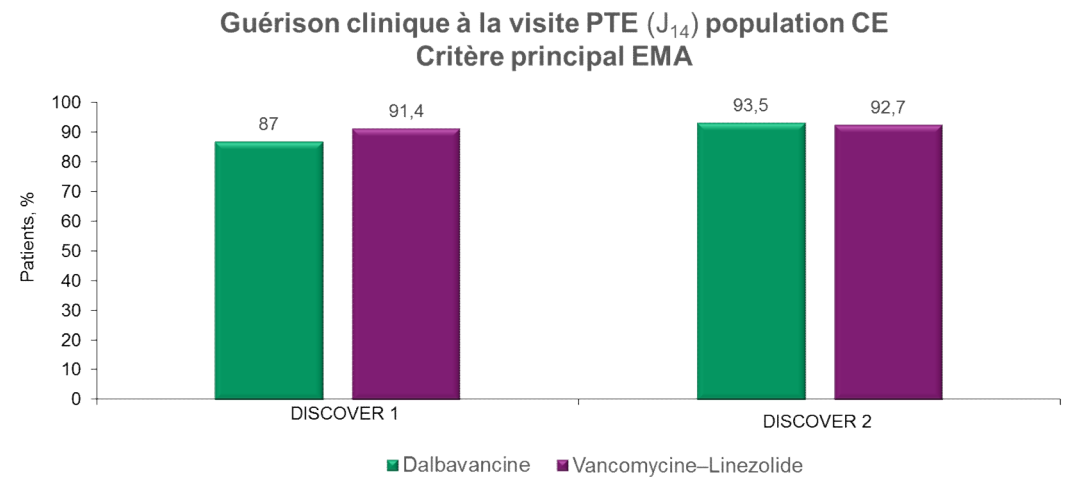
Interactions médicamenteuses

- Dalbavancine non métabolisée par cytochromes P450 : pas d'induction ni d'inhibition.

Aucun antagonisme entre dalbavancine et autres antibiotiques fréquemment utilisés (tels que céfépime, ceftazidime, ceftriaxone, imipénème, méropénème, amikacine, aztréonam, ciprofloxacine, pipéracilline / tazobactam et triméthoprime / sulfaméthoxazole)

Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous

Essais cliniques DISCOVER



Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue

Michael W. Dunne,^a Sailaja Puttagunta,^a Craig R. Sprenger,^{ca} Chris Rubino,^b Scott Van Wart,^b James Baldassarre^a

Durata Therapeutics, Inc., Branford, Connecticut, USA^a; Institute for Clinical Pharmacodynamics, Latham, New York, USA^b; PRACS Institute, Ltd., Fargo, North Dakota, USA^c

Phase 1
30 sujets
Chirurgie réglée

TABLE 4 Dalbavancin tissue concentrations (safety population)

Tissue	Dalbavancin concn (mean [SD]; no. of samples) at hours (days) postdose that samples were collected:					
	12 (0.5)	24 (1)	72 (3)	168 (7)	240 (10)	336 (14)
Plasma (µg/ml) ^a	85.3 (18.9); 31	ND ^b	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31
Synovium (µg/g) ^c	25.0 (0); 3	17.9 (7.8); 3	19.5 (4.9); 3	19.2 (8.9); 4	25.0 (0); 2	15.9 (7.9); 3
Synovial fluid (µg/ml) ^c	22.9; 1	27.4 (10.8); 4	19.2 (4.9); 3	11.6 (3.3); 2	13.9 (1.0); 3	6.2 (1.7); 2
Bone (µg/g)	6.3 (3.1); 5	5.0 (3.5); 5	4.6 (3.8); 5	3.8 (2.7); 5	3.7 (2.2); 5	4.1 (1.6); 5
Skin (µg/g) ^c	19.4 (7.9); 2	12.5 (6.5); 3	13.8 (1.4); 2	15.7 (1.0); 2	21.6; 1	13.8 (2.1); 2

^a Mean (SD) plasma concentrations in 31 subjects at 772 and 1,080 h were 6.2 (2.4) and 3.4 (1.7), respectively.
^b ND, not detected.
^c Concentrations above the upper limit of quantification are reported as 25 µg/unit.

Série de cas d'infections ostéo-articulaires (EBJIS 2017) :
1500 mg J1 et 1500 mg J8 = concentrations tissulaires efficaces pendant 2 mois.

Dalbavancine : perspectives

- Etudes simplement dans « peaux et tissus mous »
- ASMR V mais :
 - **Intérêt évident en OPAT**
 - Demi-vie
 - Pas de KT central
 - Bonne tolérance a priori
- Point de vigilance : transaminases
- Quid en cas de phénomène allergique sévère ?

Ceftaroline (Zinforo*, Pfizer)

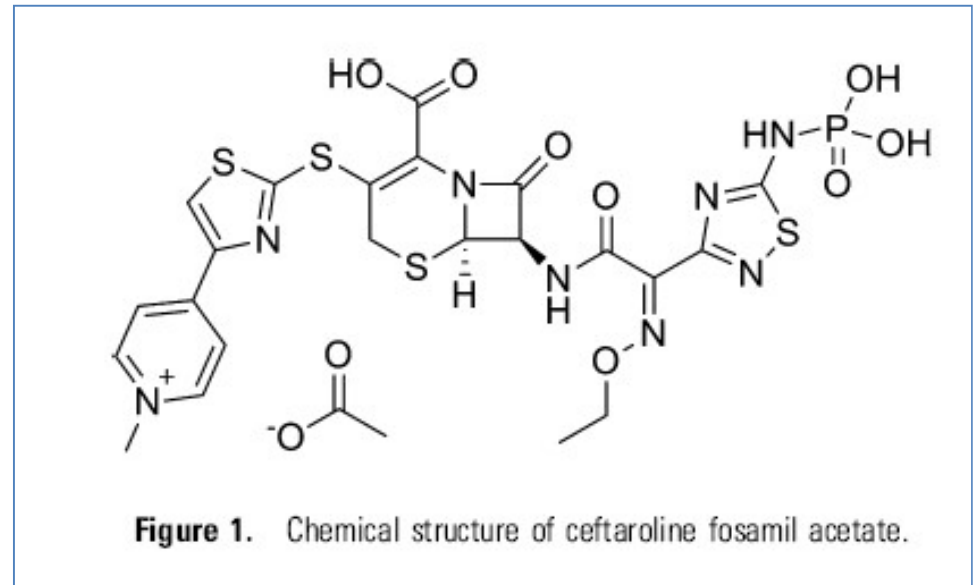
ZINFORO* (Ceftaroline-fosamil)

Forme injectable

Flacons 600 mg

Posologies :

Clairance créatinine (ml/min)	Posologie
> 50	600 mg toutes les 12 h
> 30 et ≤ 50	400 mg toutes les 12 h



AMM :

Infections de la peau et des tissus mous

Mode d'action

- Céphalosporine semi-synthétique.
- Prodrogue : Ceftaroline-fosamil (faible hydrosolubilité du composant antibactérien)

- Fixation aux protéines de liaison des pénicillines
- **Affinité élevée pour :**
 - PBP2a (*mecA*)
 - PBP2x (*Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline)

- **Emergence de résistances chez le clone SARM ST 239 aux USA et en Australie.**
Long SW *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2014 ; Mubarak N *et al.* J Antimicrob Chemother 2015

Données du programme de surveillance Europe 2010 extraction France - ceftaroline

Germe	CMI 90	Range	EUCAST %S / %R
<i>S. aureus</i> (639)	0.5	0.06-2	99.8 – 0.2
SASM (485)	0.25	0.06-0.5	100.0/0
SARM (154)	1	0.25-2	99.4 – 0.6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (183)	0.12	≤0.008 - 0.25	100 / 0
<i>Streptococcus pneumoniae péni S</i> (107)	≤0.008	≤0.008 - 0.06	100 / 0
<i>Streptococcus pneumoniae péni I</i> (26)	0.12	0.015 – 0.12	100 / 0
<i>Streptococcus pneumoniae péni R</i> (50)	0.12	0.06 – 0.25	100 / 0
<i>Streptococcus beta hémolytique</i> (173)	0.015	≤0.008 - 0.03	100.0 / 0
Streptococcus groupe viridans (102)	0.06	≤0.008 - 0.5	-/-
<i>Haemophilus influenzae</i> (83)	0.03	≤0.008- 0.12	97.6 / 2.4
<i>Moraxella catarrhalis</i> (47)	0.12	≤0.008- 0.5	-/-

Inactive sur *E. faecalis*

Poster RICAI 2013

Sensibilité in vitro sur les staphylocoques coagulase négative (CoNS), à sensibilité réduite au linézolide, à la daptomycine et à la vancomycine (données US)

Table 1. Summary of ceftaroline tested against *S. aureus* and CoNS from USA hospitals (2008–2011), including strains with reduced susceptibility to linezolid, daptomycin or vancomycin.

Organism (no. tested)	no. of strains (cumulative %) inhibited at ceftaroline MIC ($\mu\text{g/ml}$) of:					
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2
<i>S. aureus</i>						
All strains (19,350)	63 (0.3)	1,027 (5.6)	8,122 (47.6)	5,853 (77.8)	4,004 (98.5)	281 (100.0)
MSSA (9,475)	61 (0.6)	1,020 (11.4)	7,928 (95.1)	460 (99.9)	6 (100.0)	
MRSA (9,875)	2 (0.2)	7 (0.9)	194 (2.1)	5,393 (56.7)	3,998 (97.2)	281 (100.0)
Linezolid-resistant (14)	-	-	1 (7.1)	5 (42.9)	6 (85.7)	2 (100.0)
Daptomycin-non-susceptible (18)	1 (5.6)	0 (5.6)	2 (16.7)	7 (55.6)	8 (100.0)	-
Vancomycin MIC of $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (369)	5 (1.4)	10 (4.1)	89 (28.2)	92 (53.1)	143 (91.9)	30 (100.0)
CoNS						
All strains (3,270)	689 (21.1)	467 (35.3)	1,086 (68.5)	882 (95.5)	118 (99.1)	28 (100.0)
Oxacillin-susceptible (1,002)	631 (63.0)	293 (92.2)	74 (99.6)	2 (99.8)	2 (100.0)	
Oxacillin-resistant (2,268)	58 (2.6)	174 (10.2)	1,012 (54.8)	880 (93.6)	116 (98.7)	28 (100.0)
Linezolid-resistant (51)	1 (2.0)	3 (7.8)	7 (21.6)	37 (94.1)	1 (96.1)	2 (100.0)
Daptomycin-non-susceptible (4)	2 (50.0)	2 (100.0)	-	-	-	-

Sader HS et al *AAC online* doi:10.1128/AAC00484-13

Résistances chez les bacilles à Gram négatif

- **Entérobactéries :**
 - sécrétion de β -lactamase à spectre élargi
 - AmpC dérégulée
- **Bacilles non fermentants (dont *P. aeruginosa*)**

Activité anti-anaérobie :

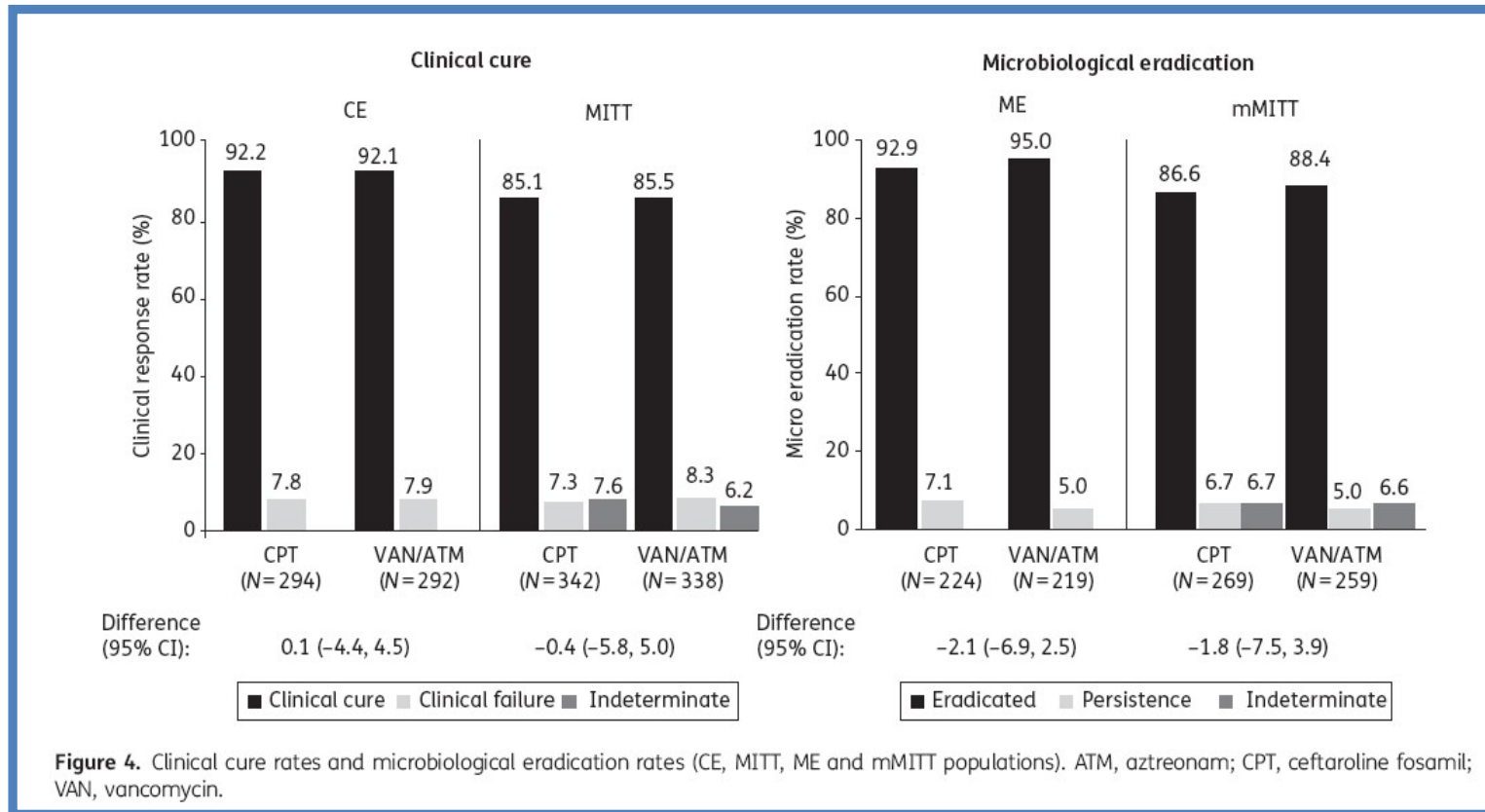
Comparable à celle de l'amoxicilline-acide clavulanique

- Actinomyces
- Propionibacterium
- Clostridium perfringens
- **Mauvaise activité sur *Bacteroides fragilis***

Etudes de phase III

- Etudes randomisées, multicentriques, en double-aveugle, de non-infériorité.
- **Peau et tissus mous : CANVAS 1 et 2 (1400 patients).**
 - Ceftaroline IV 600 mg X 2/J
 - Vs Vancomycine/aztreonam
- **Pneumopathies communautaires : FOCUS 1 et 2 (1300 patients).**
 - Ceftaroline IV 600 mg X 2/j
 - Vs Ceftriaxone 1 g/j

Résultats CANVAS 1 : non-infériorité vs Vancomycine + Aztreonam



Wilcox MH *et al.* J Antimicrob Chemother 2010.

CANVAS 2 : Résultats

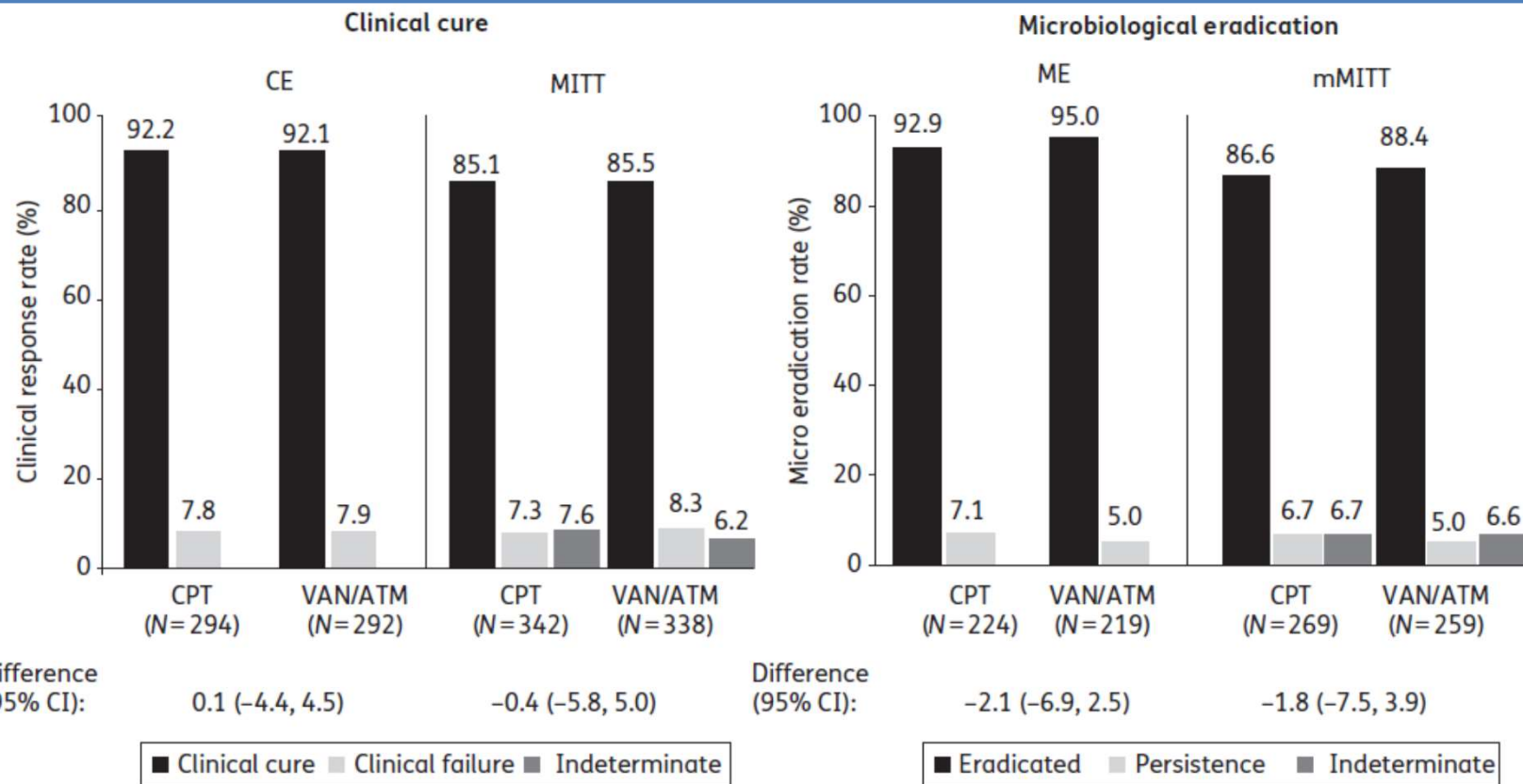
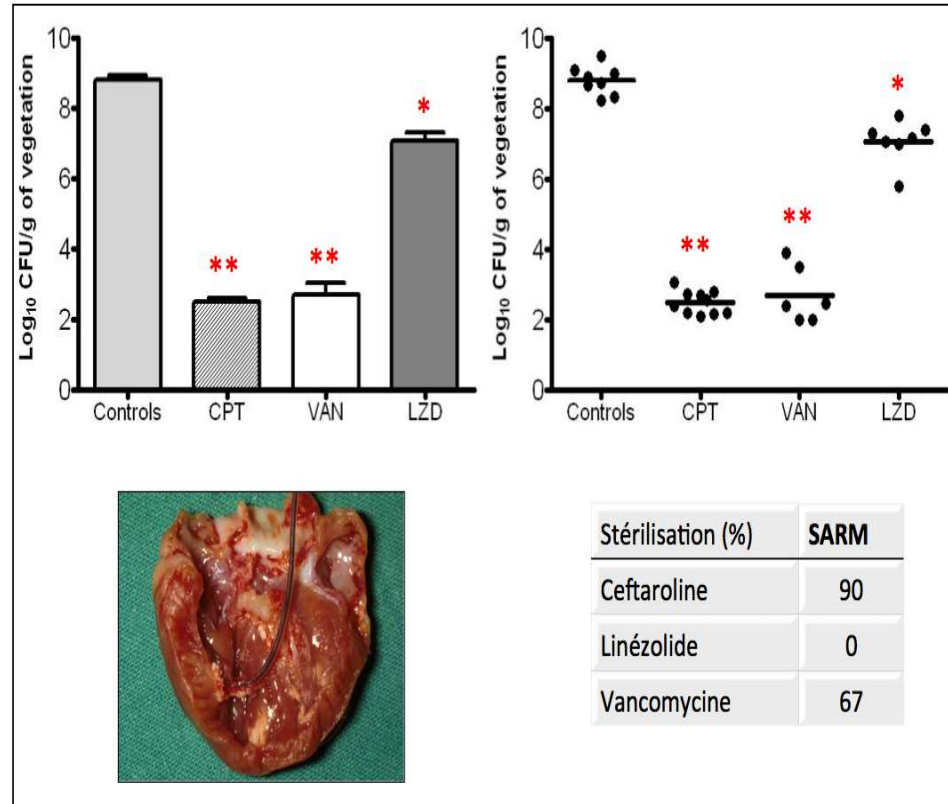


Figure 4. Clinical cure rates and microbiological eradication rates (CE, MITT, ME and mMITT populations). ATM, aztreonam; CPT, ceftaroline fosamil; VAN, vancomycin.

Bactériémies, endocardites

Données expérimentales



Jacqueline C, et al. J Antimicrob Chemother. 2011; 66(4):863-6.

Données cliniques : bactériémies, endocardites

J Antimicrob Chemother 2014
doi:10.1093/jac/dku085
Advance Access publication 28 March 2014

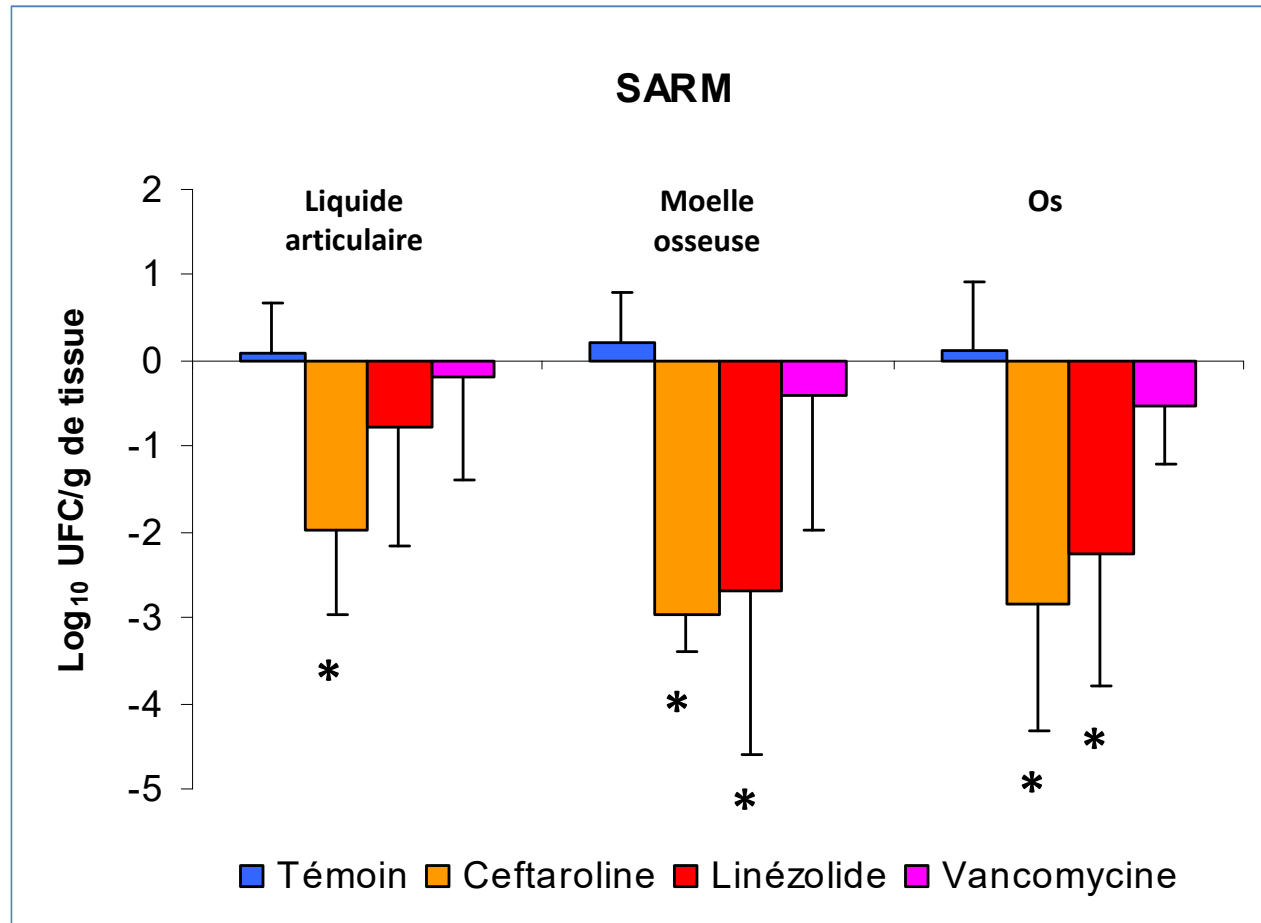
Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study

Pierre Tattevin^{1,2*}, David Bouteille^{2,3}, Virginie Vitrat⁴,
Nicolas Van Grunderbeeck⁵, Matthieu Revest^{1,2},
Mathieu Dupont⁶, Serge Alfandari⁷ and Jean-Paul Stahl⁸

Séries de cas dans la littérature.

Attente des résultats d'une étude de cohorte sur le traitement des bactériémies à SARM : **Ceftaroline 600 mg X 3/j.**

Modèle d'ostéomyélite à SARM



Jacqueline C, et al.
J Antimicrob Chemother
2010; 65(8):1749-52.

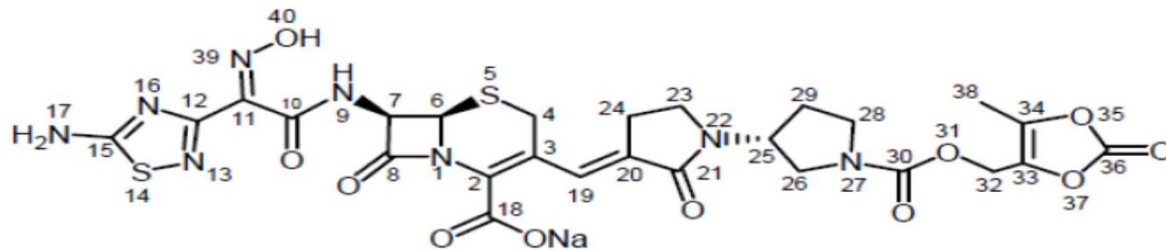
Phase II en cours sur l'ostéomyélite de l'enfant à SARM.

Toxicité

- KJ Furtek. ICAAC 2014
 - **12 % neutropénie**
 - Médiane de survenue : 29 j (13-64)

Vigilance +++ pour les traitements prolongés

Ceftobiprole medocaril (Mabelio*, Basilea / Cardiome)



Céphalosporine de « 5^{ème} » génération : activité sur les SARM

Spectre anti Gram – plus large que la Ceftaroline

Affinité pour :

PBP2a de *S. aureus*

PBP2x de *S. pneumoniae*

PBP5 de *E. faecalis*

PBP 1,2,3 et 4

d' *E. coli* et de *P. aeruginosa*

Formulation et posologie AMM

- Flacons 500 mg pour IV
- Posologie :
 - 500 mg (perf de 2 h) X 3/j

Élimination rénale sous forme inchangée.

Adaptation à la fonction rénale

Stabilité 24 h après reconstitution dans SP, 12 h dans G5

Spectre antibactérien



July 2014 Volume 58 Number 7

Ceftobiprole Activity against over 60,000 Clinical Bacterial Pathogens Isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010

David J. Farrell,^{a,b} Robert K. Flamm,^a Helio S. Sader,^{a,c} Ronald N. Jones^{a,d}

JMI Laboratories, North Liberty, Iowa, USA^a; Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada^b; Division of Infectious Diseases, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil^c; Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA^d

Gram + :

Staphylocoques meti-S :	100 % Se
Staphylocoques meti-R :	98,3 % Se
Streptocoques β -hémolytiques :	100 % Se
Pneumocoques :	99,3 % Se
<i>E. Faecalis</i> :	> 95 % Se

Activité anti-staphylococcique > 16 X celle de la ceftriaxone

Inactif sur *E. faecium*

Gram - :

Entérobactéries : 83,4 % Se (inactif sur BLSE)

P. aeruginosa : 64,6 % Se (CAZ 75,4 %, CEF 78,6 %)
(80 % Se si *P. aeruginosa* CAZ-S , 20 % si CAZ-R)

Activité médiocre sur :

- *S. maltophilia*
- *A. baumannii*

Paramètres PK/PD

- T>CMI :

Craig. ICAAC 2015

- >30 % pour *S. aureus*
- >40 % pour *S. pneumoniae*
- >50 % pour entérobactéries
- >60 % pour *P. aeruginosa*

Etude phase III

MAJOR ARTICLE

A Phase 3 Randomized Double-Blind Comparison of Ceftobiprole Medocartil Versus Ceftazidime Plus Linezolid for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia

Samir S. Awad,¹ Alejandro H. Rodriguez,² Yin-Ching Chuang,³ Zsuzsanna Marjanek,⁴ Alex J. Pareigis,⁵ Gilmar Reis,⁶ Thomas W. L. Scheeren,^{7a} Alejandro S. Sanchez,⁹ Xin Zhou,¹⁰ Mikael Saulay,¹¹ and Marc Engelhardt¹²

Clinical Infectious Diseases 2014;59(1):51-61

AMM :
Pneumonies nosocomiales
à l'exception des VAP

Table 2. Primary Endpoint: Clinical Cure at Test of Cure (Intent-to-Treat and Clinically Evaluable Analysis Sets)

Analysis Set Group	Ceftobiprole		Ceftazidime/Linezolid		Difference (%) ^b	(95% CI) ^c
	No.	No. ^a (%)	No.	No. ^a (%)		
Intent-to-treat						
All patients	391	195 (49.9)	390	206 (52.8)	-2.9	(-10.0 to 4.1)
HAP (excluding VAP)	287	171 (59.6)	284	167 (58.8)	0.8	(-7.3 to 8.8)
VAP	104	24 (23.1)	106	39 (36.8)	-13.7	(-26.0 to -1.5)
HAP, mechanically ventilated	69	21 (30.4)	70	19 (27.1)	3.3	(-11.8 to 18.3)
Clinically evaluable						
All patients	251	174 (69.3)	244	174 (71.3)	-2.0	(-10.0 to 6.1)
HAP (excluding VAP)	198	154 (77.8)	185	141 (76.2)	1.6	(-6.9 to 10.0)
VAP	53	20 (37.7)	59	33 (55.9)	-18.2	(-36.4 to -.0)
HAP (excluding VAP), mechanically ventilated	38	21 (55.3)	37	15 (40.5)	14.7	(-7.6 to 37.1)

Abbreviations: CI, confidence interval; HAP, hospital-acquired pneumonia; VAP, ventilator-associated pneumonia.

^a No. of patients with clinical cure at test of cure.

^b Difference ceftobiprole minus ceftazidime/linezolid.

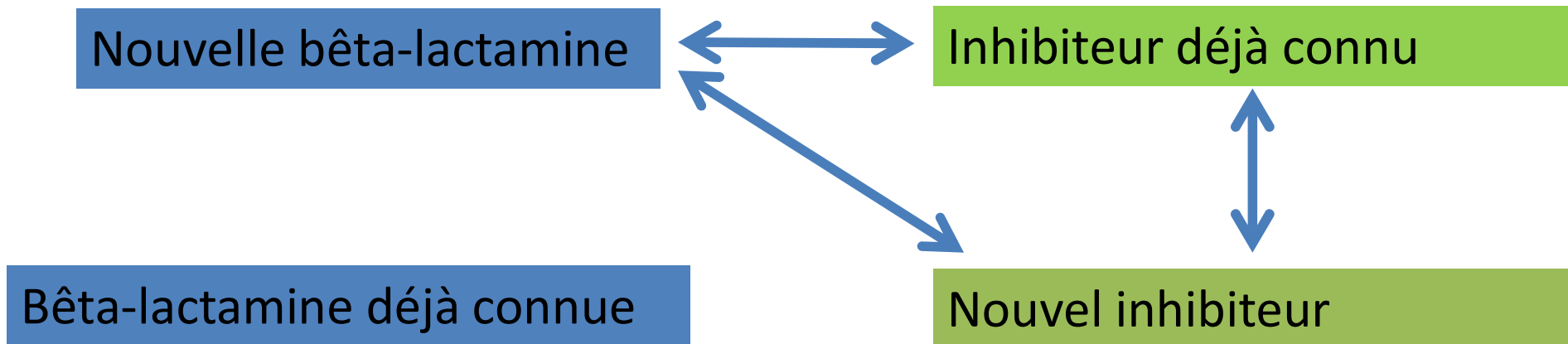
^c Two-sided 95% CI is based on the normal approximation to the difference of the 2 proportions.

Perspectives

- Posologies plus élevées : 3 g X 3/j.
- Perfusion continue.

- Mucoviscidose
- Pied diabétique
- Infections osseuses

Bêtalactamine + inhibiteur de bêtalactamase



Bêtalactamine + inhibiteur de bêtalactamase

Nouvelle bêta-lactamine



Inhibiteur déjà connu

Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa*, MSD)

- **Ceftolozane = activité anti-pyocyanique +++**
- Ceftolozane/tazobactam :
 - Spectre large incluant les entérobactéries sécrétrices de BLSE
- Activité sur certains G+ (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius*)
- Activité variable sur *Bacteroides fragilis*.
- **Inactif sur KPC et carbapénémases de classe B (VIP, NDM-1...)**

Classification d'Ambler

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC dérèprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Formulation et posologie AMM

- Flacons 1500 mg pour IV
- (1 g Ceftolozane/0,5 g Tazobactam)
- Posologie :
 - 1500 mg X 3/j

Élimination rénale.

Adaptation à la fonction rénale

Activité anti – *P. aeruginosa*

- Pas d'impact sur le Ceftolozane de :
 - Mécanismes d'efflux
 - Délétion OprD
- Faible potentiel de sélection de résistance (nécessite multiples mutations)

Efficacy of ceftolozane in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* acute pneumonia: *in vivo* antimicrobial activity and impact on host inflammatory response

Cédric Jacqueline*, Antoine Roquilly, Cyndie Desessard, David Bouteille, Alexis Broquet, Virginie Le Mabeque, Gilles Amador, Gilles Potel, Jocelyne Caillon and Karim Asehnoune

Université de Nantes, Faculté de Médecine, Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections, EA 3826, F-44000 Nantes, France

J Antimicrob Chemother 2013; **68**: 177–183

Table 2. Bacterial counts in lung and spleen after 48 h of treatment with ceftolozane, ceftazidime and piperacillin/tazobactam

Regimen	Log ₁₀ cfu/g of organ, mean ± SD	
	lung	spleen
Controls	7.05 ± 0.86	5.06 ± 0.63
Ceftolozane	3.61 ± 0.35 ^{a,b}	2.63 ± 0.46 ^a
Ceftazidime	4.74 ± 1.01 ^a	2.74 ± 0.49 ^a
Piperacillin/tazobactam	5.04 ± 0.90 ^a	2.80 ± 0.84 ^a

^a*P* < 0.001 versus controls.

^b*P* < 0.05 versus ceftazidime and piperacillin/tazobactam groups.

Modèle
expérimental de
pneumonie
à *P. aeruginosa*



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

^a Université de Nantes, Faculté de Médecine, UPRES EA 3826, 1 rue Gaston Veil, Nantes F-44035, France

^b CHU de Nantes, Pôle Hospitalo-universitaire 3, Service de Réanimation Médicale Polyvalente, Place A. Ricordeau, Nantes F-44093, France

Table 2

Pulmonary bacterial load and spleen and blood culture results for the different treatment groups and controls.

	Controls (n = 10)	Ceftolozane 1 g t.i.d. (n = 7)	Ceftolozane 2 g t.i.d. (n = 7)	Ceftazidime 2 g t.i.d. (n = 6)	TZP 4 g q.i.d. (n = 6)	Imipenem 1 g t.i.d. (n = 6)	P-value ^a
Mean ± S.D. pulmonary bacterial load (log ₁₀ CFU/g) ^b	6.3 ± 0.9	4.9 ± 0.3	3.6 ± 0.3	4.8 ± 0.2	5.5 ± 0.8	3.9 ± 0.3	10 ⁻⁶
Spleen cultures positive/negative ^c	8/2	4/3	2/5	3/3	5/1	2/4	N/S
Blood cultures positive/negative ^c	2/8	0/7	0/7	1/5	1/5	0/6	N/S

Etude de phase III : infections urinaires communautaires

Wagenlehner FM *et al.* Lancet 2015

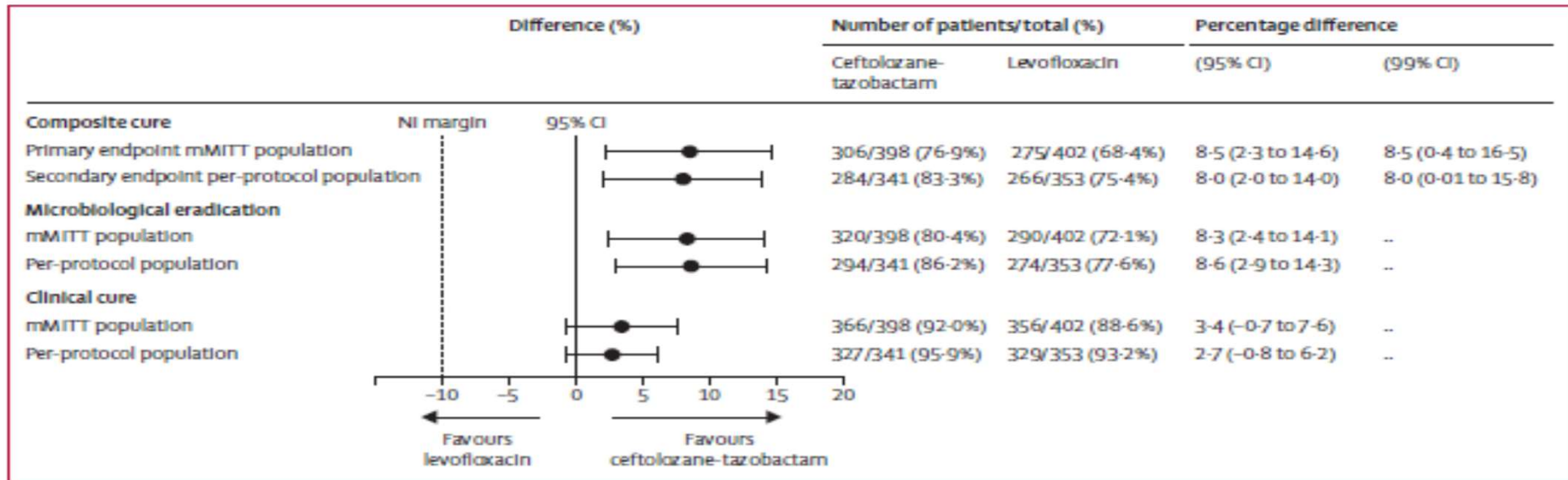


Figure 2: Primary and secondary endpoints at the test-of-cure visit
mMITT=microbiological modified intention-to-treat population. NI=non-inferiority.

800 pyélonéphrites

C/T 7 j > Levofloxacin 750 mg/j 7 j

26,5 % entérobactéries LVF-R
2,7 % entérobactéries CT-R

BLSE : 14 %

	Number of patients with a specific baseline pathogen/ total number with baseline pathogens (%)		Percentage difference (95% CI)
	Ceftolozane-tazobactam	Levofloxacin	
Gram-negative aerobes			
All	287/323 (88.9%)	263/340 (77.4%)	11.5 (5.8 to 17.1)
Enterobacteriaceae spp	281/316 (88.9%)	255/327 (78.0%)	10.9 (5.2 to 16.6)
<i>Escherichia coli</i>	237/262 (90.5%)	226/284 (79.6%)	10.9 (4.9 to 16.8)
ESBL producers	27/36 (75.0%)	18/36 (50.0%)	NA
CTX-M-14/15*	20/27 (74.1%)	13/25 (52.0%)	NA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/25 (84.0%)	14/23 (60.9%)	23.1 (-2.1 to 45.4)
ESBL producers	7/10 (70.0%)	2/7 (28.6%)	NA
CTX-M-15*	5/8 (62.5%)	1/4 (25.0%)	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	10/10 (100.0%)	8/11 (72.7%)	27.3 (-5.6 to 56.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2/6 (33.3%)	6/7 (85.7%)	-52.4 (-78.8 to -0.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/7 (85.7%)	7/12 (58.3%)	27.4 (-15.9 to 56.3)

Wagenlehner FM *et al.* Lancet 2015

Ceftolozane/tazobactam et *Enterobacter* sp

	Number of patients with a specific baseline pathogen/ total number with baseline pathogens (%)		Percentage difference (95% CI)
	Ceftolozane-tazobactam	Levofloxacin	
Gram-negative aerobes			
All	287/323 (88.9%)	263/340 (77.4%)	11.5 (5.8 to 17.1)
Enterobacteriaceae spp	281/316 (88.9%)	255/327 (78.0%)	10.9 (5.2 to 16.6)
<i>Escherichia coli</i>	237/262 (90.5%)	226/284 (79.6%)	10.9 (4.9 to 16.8)
ESBL producers	27/36 (75.0%)	18/36 (50.0%)	NA
CTX-M-14/15*	20/27 (74.1%)	13/25 (52.0%)	NA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/25 (84.0%)	14/23 (60.9%)	23.1 (-2.1 to 45.4)
ESBL producers	7/10 (70.0%)	2/7 (28.6%)	NA
CTX-M-15*	5/8 (62.5%)	1/4 (25.0%)	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	10/10 (100.0%)	8/11 (72.7%)	27.3 (-5.6 to 56.6)
Enterobacter cloacae	2/6 (33.3%)	6/7 (85.7%)	-52.4 (-78.8 to -0.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/7 (85.7%)	7/12 (58.3%)	27.4 (-15.9 to 56.3)

Wagenlehner FM *et al.* Lancet 2015

Etude de phase III : infections intra-abdominales

	Ceftolozane/ tazobactam plus metronidazole No. (%)	Meropenem No. (%)	Percentage difference (95% CI)
MITT population	n = 389	n = 417	
Cure	323 (83.0)	364 (87.3)	-4.2 (-8.91 to .54)
Failure	32 (8.2)	34 (8.2)	
Indeterminate	34 (8.7)	19 (4.6)	
ME population	n = 275	n = 321	
Cure	259 (94.2)	304 (94.7)	-1.0 (-4.52 to 2.59)
Failure	16 (5.8)	17 (5.3)	

CT + Metronidazole vs Meropénème

Non-infériorité

Peritonitis present, No. (%)	337 (86.6)	340 (81.5)
Local ^d	198 (58.8)	203 (59.7)
Diffuse ^d	139 (41.2)	137 (40.3)
Localized complicated appendicitis, No. (%)	115 (29.6)	142 (34.1)

Baseline APACHE II score, No. (%) ^a		
Mean (SD)	6.2 (4.2)	6.0 (4.1)
0-5	191 (49.2)	213 (51.1)
6-10	143 (36.9)	153 (36.7)
11-15	42 (10.8)	38 (9.1)
>15	12 (3.1)	13 (3.1)
Presence of bacteremia	8 (2.1)	12 (2.9)

Solomkin J *et al.* Clin Infect Dis 2015

Perspectives

- **Phase III en cours** : pneumonies acquises sous ventilation, poso 3 g/8 h

Bêtalactamine + inhibiteur de bêtalactamase

Bêta-lactamine déjà connue



Nouvel inhibiteur

Avibactam (Astra-Zeneca)

- Inhibiteur de bêta-lactamases **non-bêta-lactamine**
- **Spectre :**
 - BLSE de classes A et D
 - enzymes de classe A, dont KPC
 - Enzymes de classe C : AmpC
 - Certaines enzymes de classe D : Certaines OXA (OXA-48)
 - *M. tuberculosis*

Bactericidal Activity, Absence of Serum Effect, and Time-Kill Kinetics of Ceftazidime-Avibactam against β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*

Tiffany R. Keepers,^a Marcela Gomez,^a Chris Celeri,^a Wright W. Nichols,^b Kevin M. Krause^a

Cerexa, Inc., Oakland, California, USA^a; AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Waltham, Massachusetts, USA^b

September 2014 Volume 58 Number 9

- **Inactif :**

- Classe B : VIM, NDM-1, et autres métalloprotéases
- OXA-23, OXA 24/40 (*Acinetobacter baumannii*)



Spectre Avibactam

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D	
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases	
Chromosomiques	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)			AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
				AmpC inductible	
				AmpC dérèprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit	
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA	
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48	

Ceftazidime-avibactam (Zavicefta*, Pfizer)

- Spectre de la ceftazidime, + inhibition large de β -lactamases.
- **Peu d'activité sur :**
 - Gram +
 - Acinetobacter
- Activité variable sur *B. fragilis*

Posologie :

- 2,5 g (2 g Ceftazidime, 0,5 g Avibactam) X 3/j
- Perfusions de 2 h.

Essais de phase III

Infections urinaires : essai RECAPTURE

Ceftazidime-avibactam 2.5g q8h	Doripenem 500mg q8h	10-14 days, option to change to PO antibiotics after 5 days	Composite endpoint clinical cure & microbiological eradication mMITT TOC (FDA) Microbiological eradication TOC (EMA)	21-25 days post randomisation	71.2% vs 64.5% 77.4% vs 71%
--------------------------------	---------------------	---	---	-------------------------------	------------------------------------

Infections intra-abdominales : essai RECLAIM

Ceftazidime-avibactam 2.5g q8h & metronidazole 500mg q8h	Meropenem 1g q8h	5-14 days	Clinical cure mMITT TOC (FDA) Clinical cure in MITT and clinically evaluable (CE) population (EMA)	28-35 days post randomisation	81.6% vs 85.1% 82.5% vs 84.9% (MITT) 91.7% vs 92.5% (CE)
--	------------------	-----------	---	-------------------------------	--

Ceftazidime-avibactam : points forts

- Spectre de la Ceftazidime + inhibition large de bêta-lactamases
 - KPC (même si résistances décrites)
 - OXA-48

Aztreonam - Avibactam

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC dérprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV			AmpC plasmidique
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Aztreonam - Avibactam

- Une phase II en cours dans les infections intra-abdominales.
- Quelques case-reports de succès avec Aztreonam + ZAVICEFTA* sur :
 - Carbapénèmases de type NDM
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - Marshall S. *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2017
 - Davido B. *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2017

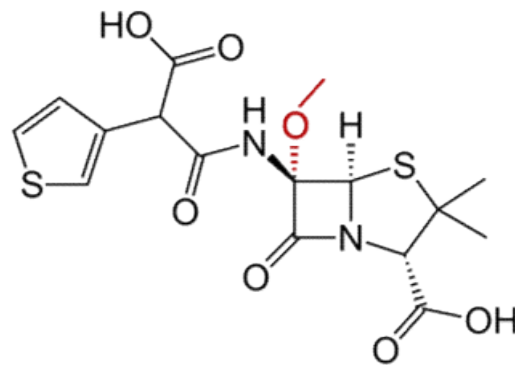
Imipénème/cilastatine – Relebactam

- Actif sur bêta-lactamases de classes A et C
- Augmente de 16 fois la CMI de l'IMP sur *K. pneumoniae* KPC+
- Mais pas sur classe D :
 - OXA 48
 - OXA 23 (*A. baumannii*)
- 2 phases III en cours :
 - Pneumonies nosocomiales
 - Bactéries MDR vs IMP + Colistine

Méropénème - Vaborbactam

- Action sur KPC
- Mais pas sur les OXA d' *A. baumannii*
- Ni sur les carbapénémases de *P. aeruginosa*
- 2 phases III terminées (publications en attente) :
 - IU vs pipéracilline-tazobactam
 - Infection à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (vs best available ttt)

Témocilline (Negaban*, Eumédica)



Témocilline : spectre

- Pénicilline dérivée de la ticarcilline
- Deux caractéristiques principales:

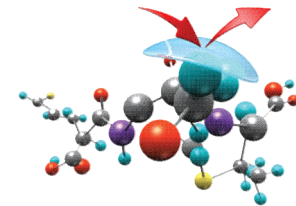
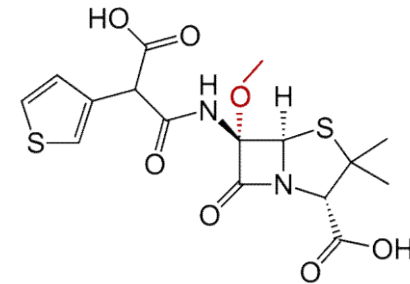
– Son spectre étroit:

- Actif vis-à-vis de la pluparts des bactéries à Gram négatif:

- Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, ...)
- Non-fermentaires: *Burkholderia cepacia*,
- Autres: *Neisseria*, *Haemophilus*, *Pasteurella*

– Sa stabilité vis-à-vis des β -lactamase grâce à son groupe 6- α -methoxy

- **BLSE**, AmpC and \pm KPC
- Hydrolysé par les métallo- β -lactamases (ex: NDM-1)



Témocilline : spectre

- **Inactive sur :**

- *P. aeruginosa*

- *Acinetobacter baumannii*

- *Stenotrophomonas maltophilia*

- Gram +

- Les anaérobies

AMM par reconnaissance mutuelle

« Prise » de l'AMM belge telle quelle

4.1. Indications thérapeutiques

NEGABAN 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
- des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Adaptation posologique si clearance créatinine < 60 ml/min

D. Bouteille. DESC MIT 2017

RCP NEGABAN

Sa posologie et son mode d'administration

Population	Posologie par 24 heures	
	Posologie habituelle	Posologie élevée*
Adultes	4 g en 2 administrations (2 g/12 h) (injections I.M., I.V. ou perfusion)	6 g en 3 administrations (2 g/8 h) (injections I.V. ou perfusion) ou sous forme de perfusion continue (administrer une dose de charge de 2 g avant de commencer la perfusion continue)
	avec antibiothérapie complémentaire éventuelle	
Enfants	25 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I.M., I.V. ou perfusion)	50 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I.V. ou perfusion)

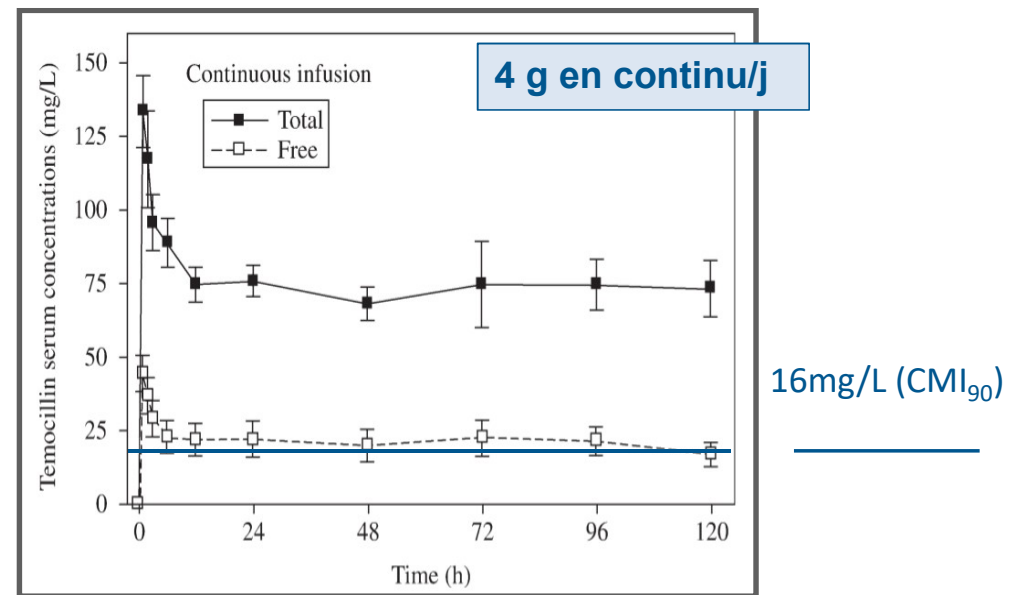
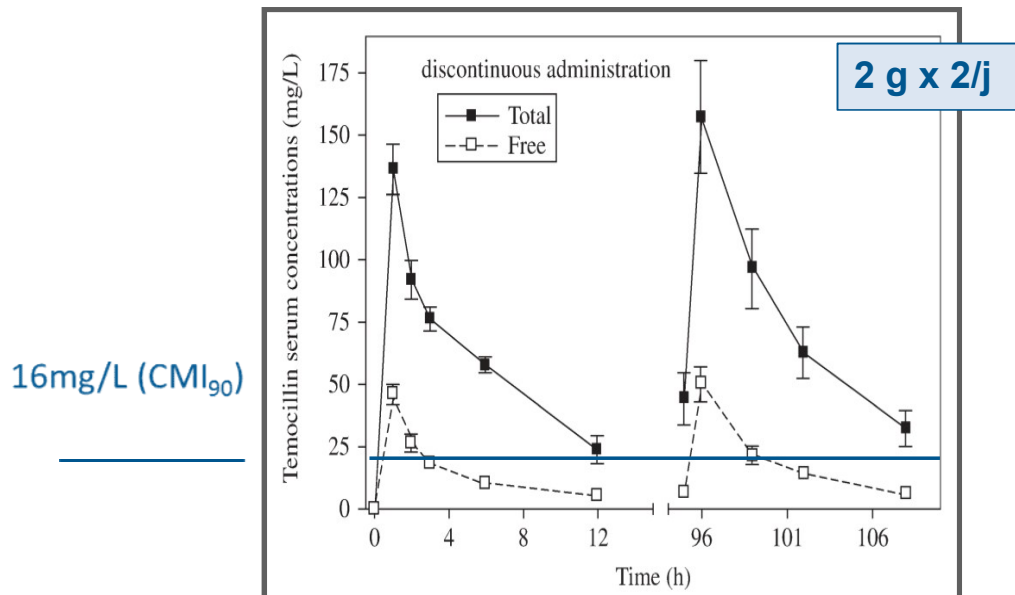
Nouveaux dosages

Origines des données cliniques

- **Majorité des données datent des années 80**
 - 51 études cliniques incluent 936 patients
 - 453 infections urinaires (succès clinique 94.3% [361/383])
 - 164 infections respiratoire basses (succès clinique 86.9% [113/130])
 - 115 bactériémies (succès clinique 88.5% [69/78])
 - 37 infections de la peau et des tissus mous (succès clinique 87.9% [29/33])
 - 116 autres infections (génitales, péritonites, gastrointestinales, endocardites, sinusites, ostéomyélites, ...)
- **Données récentes plus rares:**
 - Séries rétrospectives
 - Case-report
 - Séries prospectives dans l'infection urinaire chez l'enfant

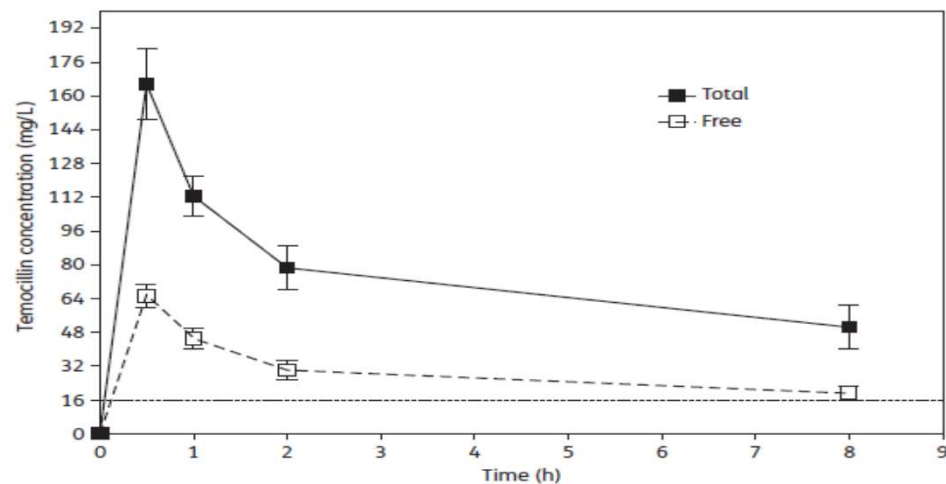
Paramètre PK/PD ($fT > CMI$)

- **Modèle animal** (Soubirou *et al.*, JAC 2015):
 - $fT > CMI$ à 40% corrélée avec bactériostase et efficacité
 - $fT > CMI$ de l'ordre de 80 % permet bactéricidie maximale (sur des souches CTX-M 15 ou non-BLSE)
- Patients de réanimation:



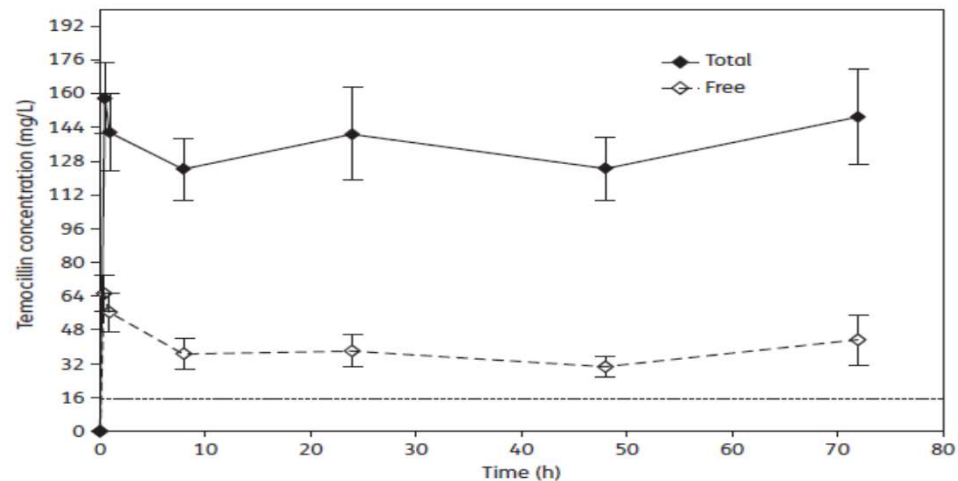
Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration

Pierre-François Laterre¹, Xavier Wittebole¹, Sebastien Van de Velde^{2†}, Anouk E. Muller³, Johan W. Mouton⁴, Stéphane Carryn^{2‡}, Paul M. Tulkens^{2*} and Thierry Dugernier^{1,5}



Administration discontinue : 2 g X 3/j

— fraction totale
- - - - fraction libre



Administration continue : bolus 2 g puis 6 g/j

— fraction totale
- - - - fraction libre

Etude pharmacocinétique chez patients de réanimation

TEMOCILLINE : conclusions

- Alternative +++ aux carbapénèmes sur infections documentées à BLSE.
- Faible impact écologique.
- Posologie 4 g/j discontinu ou continu, 6 g sur infections sévères et/ou réa.

Nouvel aminoside : Plazomicine

- Actif sur :
 - BLSE
 - KPC
 - Sur les OXA d' *A. baumannii*
- Peu actif sur NDM

Nouvelle cycline : Eravacycline

- Structure proche de la Tigécycline (**résistances croisées**)
- Active sur :
 - KPC
 - OXA
 - NDM
- **Pas d'action sur *Burkholderia* et sur *P. aeruginosa***

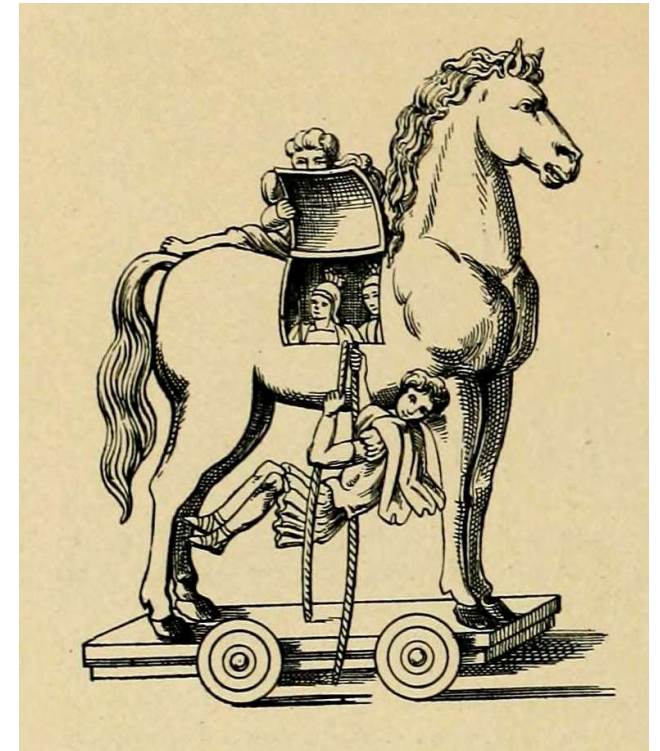
Nouveaux mécanismes

Céphalosporines sidérophores

- Fixation des ions ferriques => transport actif en intrabactérien
- Spectre large : classes A, B, C, D
 - Incluant *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*

Cefiderocol (S-649266)

- Essai de phase III terminé sur IU
- Essai en cours sur les pneumonies nosocomiales



- **Merci pour votre attention !**



D. Bouteille. DESC MIT 2017