

# Nouveaux antibiotiques

**David Bouteille**

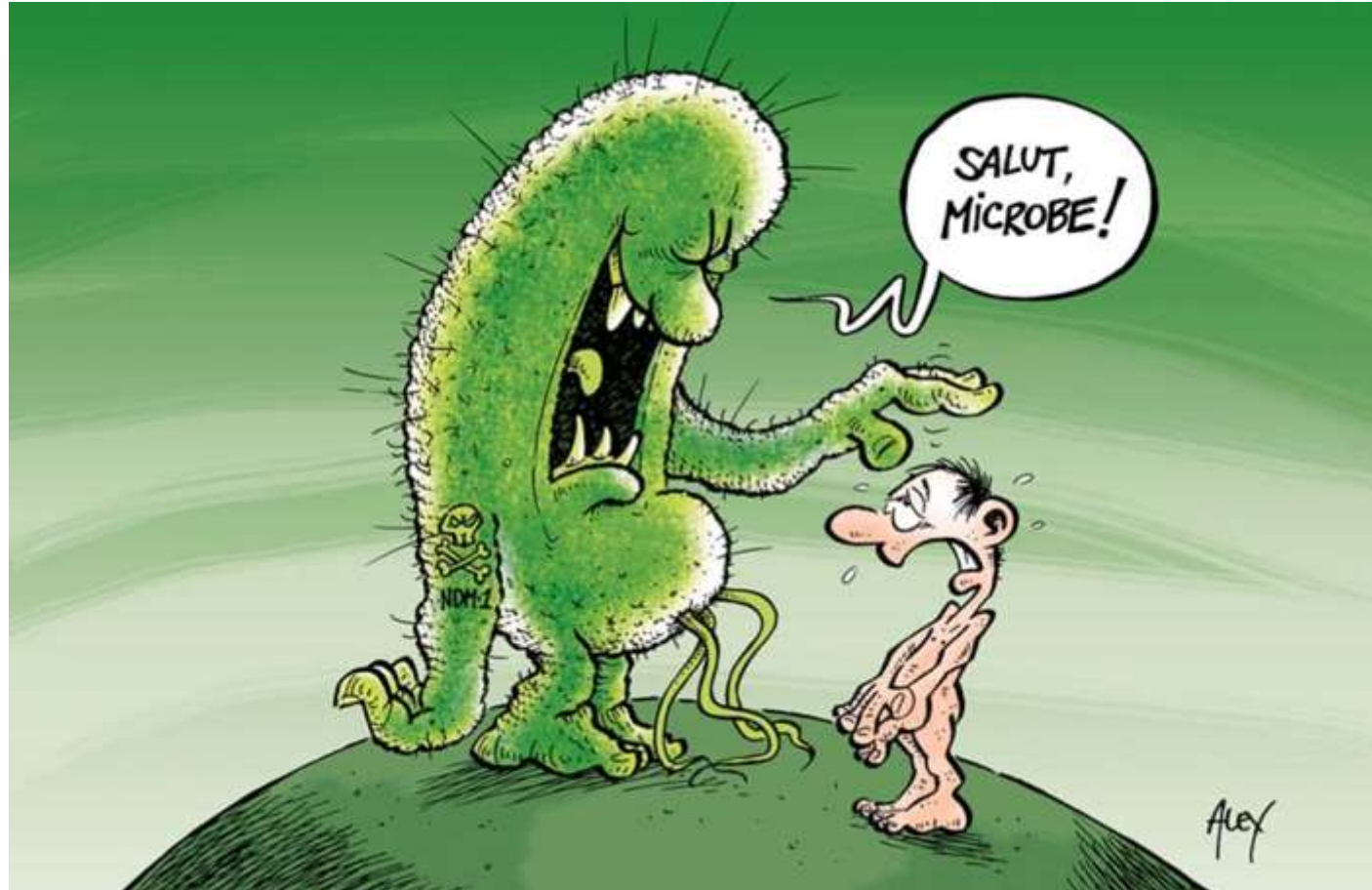
Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes

EA3826 : « Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections »



# Contexte épidémiologique

# Années 2000 : épidémies de bactéries multirésistantes (BMR) et bactéries hautement résistantes (BHR)



# Une menace pour la santé publique



**1**

The essential daily briefing

FRIDAY 16 MARCH 2012

**'An end to modern medicine as we know it'**

**Margaret Chan**  
Director-General, World Health Organization, speaking in Copenhagen

- WHO chiefs stark warning about danger of resistance to antibiotics
- 'Growing crisis' may 'turn common infections into untreatable disease'
- Calls for restrictions on use in animals to halt the spread of E.coli

INSIDE TODAY  
Daily Codeword  
Daily Crosswords

## Antibiotic resistance would make simple surgery too risky to attempt

THE INDEPENDENT  
FRIDAY 16 MARCH 2012

continued from PAGE 1

time hip replacements, organ transplants, cancer chemotherapy, and care of premature infants, would become far more difficult or even too dangerous to undertake."

Britain has seen a 30 percent rise in cases of blood poisoning caused by E. coli bacteria between 2005 and 2009, from 1,800 to more than 25,000 cases. These resistant cases increased from 4 per cent at the beginning of the century to 30 per cent.

The most powerful antibiotics are carbapenems, which are used as a last line of defence for the treatment of resistant infections.

In 2009, carbapenem-resistant K. pneumoniae, a bug present in the gut, were first detected in Greece but by the following year had spread to Italy, Austria, Cyprus and Hungary.

The European Centre for Disease Control and Prevention reported that the percentage of carbapenem-resistant

E. pneumoniae had doubled from 7 per cent to 16 per cent. An estimated 25,000 people die each year in the European Union from antibiotic-resistant bacterial infections.

In the UK, the Government pledged £500,000 for research into the threat last month.

Dr Chan was speaking as the World Health Organization launched *The Evolving Threat of Antibiotic Resistance: Options for Action*, a book which warns that breakthrough treatments discovered in the last century for flu, tuberculosis, malaria and HIV may become ineffective in the coming years.

She called for action to restrict the use of antibiotics in food production and a crackdown on counterfeit medicines. "Worldwide, the fact that greater quantities of antibiotics are used in healthy animals than in unhealthy humans is a cause for great concern," she said.

Discovering new medicines to treat

### IN NUMBERS

**25,000**

people in Europe die every year from antibiotic resistant infections

**90%**

of staphylococcus aureus infections are now resistant to penicillin, which was introduced in the 1940s

**200,000**

Many of the cases of campylobacter infection passed from animals to humans in 2010 were drug resistant

**650,000**

cases of tuberculosis are now multi-drug resistant

resistant superbugs has proved increasingly difficult and costly, as they are taken only for a short period and the commercial returns are low.

Dr Chan continued: "In terms of new replacement antibiotics, the pipeline is virtually dry. The cupboard is nearly bare.

"From an industry perspective, why invest considerable sums of money to develop a new antibiotic when irrational use will accelerate its ineffectiveness before the investment can be recouped?"

She called for measures to tackle the threat by doctors prescribing antibiotics appropriately, patients following their treatment and restrictions on the use of antibiotics in animals.

Dr Chan said antibiotic was "antibiotic" and a classic "undergun".

"At a time of multiple calamities in the world, we cannot allow the loss of essential antibiotics, essential tools for many millions of people to become the next global crisis," she said.

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update  
from the Infectious Diseases Society of America

Clinical Infectious Diseases 2009;48:1–12

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter spp*



## Très virulent, le nouveau staphylocoque doré est né

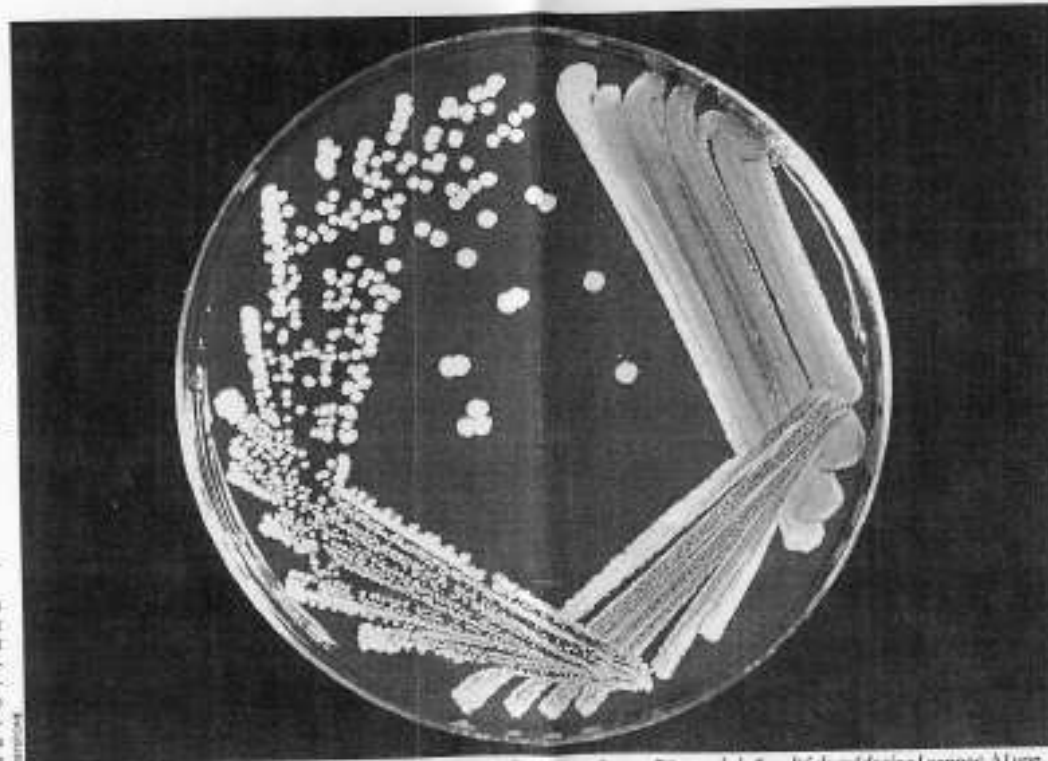
C'est une mutation extraordinaire d'une bactérie déjà très problématique, connue depuis plusieurs années aux Etats-Unis, qui a atteint l'Europe en 1999. Présente hors des hôpitaux, cette nouvelle souche bactérienne provoque l'inquiétude du corps médical

Philippe Barraud

C'est une authentique saine bête, dont l'émergence témoigne de l'extraordinaire capacité d'adaptation des bactéries, ce que le professeur Jérôme Etienne appelle d'intelligence bactérienne. A la Faculté de médecine Laennec, à Lyon, ce scientifique soigne et ses collègues du Centre national des infections à staphylocoques, ont analysé les gènes de ce que le chercheur n'hésite pas à appeler un super bug, un staphylocoque doré différent de celui qui pose tant de problèmes dans les hôpitaux, en cela qu'il est à la fois plus virulent, résistant aux antibiotiques, et qu'il vit en dehors du milieu hospitalier.

«Sur 20 000 prisonniers, vous en avez 1 000 d'infectés: on n'a jamais vu ça»

Jusqu'ici, les staphylocoques étaient des agents infectieux assez banales. Germes ubiquitaires, ils sont présents sur l'ensemble de la planète. En fait, 20% à 50% de la population en porte, sur la peau et dans le nez. Il s'agit donc d'un micro-organisme avec lequel nous vivons tous les jours. Jusqu'ici, la problématique consistait de ces germes, traités par



Le *Staphylococcus aureus*. «Ce qui est vraiment nouveau», explique le professeur Etienne de la Faculté de médecine Laennec, à Lyon,

QUESTIONS

Patrick Francioli, Division de médecine préventive hospitalière au CHUV.

«La prise en charge des malades sera plus difficile»

**Le Temps:** Que change l'apparition de ces nouveaux germes pour les soignants?

**Patrick Francioli:** La prise en charge de patients qui ont des infections à staphylocoques résistants est plus difficile car il y a davantage de risques que les traitements soient inefficaces. Ces gens finissent par faire des complications qui les amènent à l'hôpital. L'autre problème, c'est qu'en plus de gènes dits de résistance, certains se sont dotés de gènes de virulence: ils sont plus invasifs et provoquent des infections plus graves.

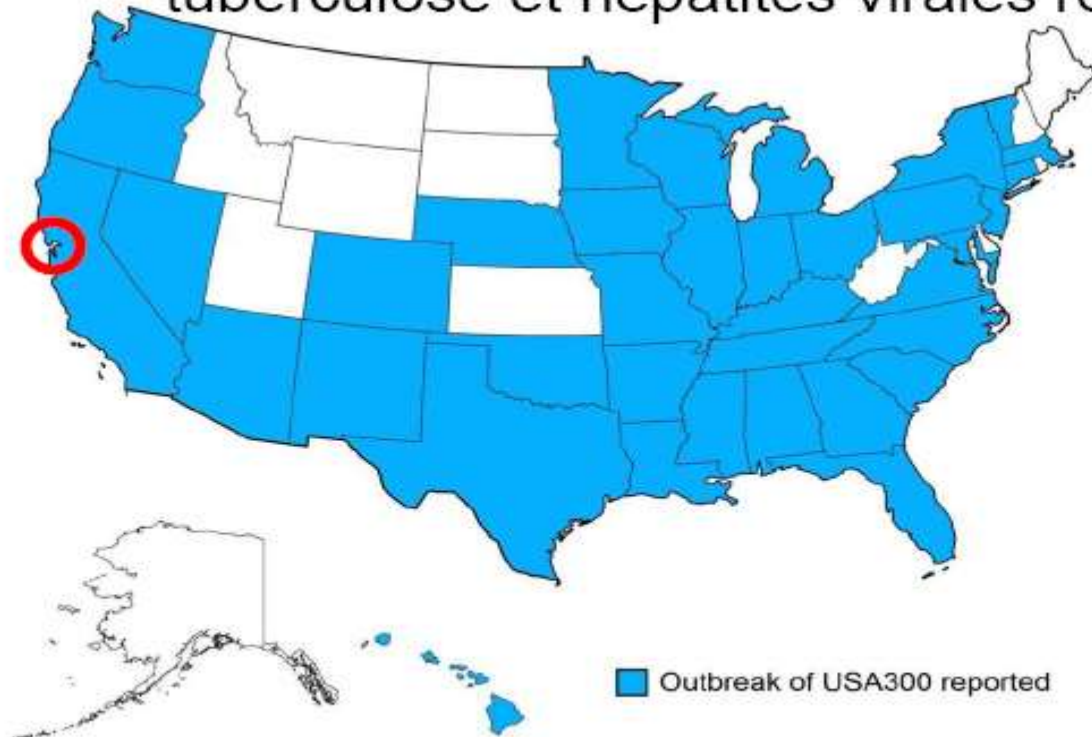
**Hospitaliser ces patients comporte-t-il des risques pour les hôpitaux?**

«C'est une source de souci, en effet. Si ces patients nous arrivent, ces souches communautaires dangereuses pourraient s'ajouter ou se substituer aux staphylocoques déjà bien assez résistants à l'hôpital.

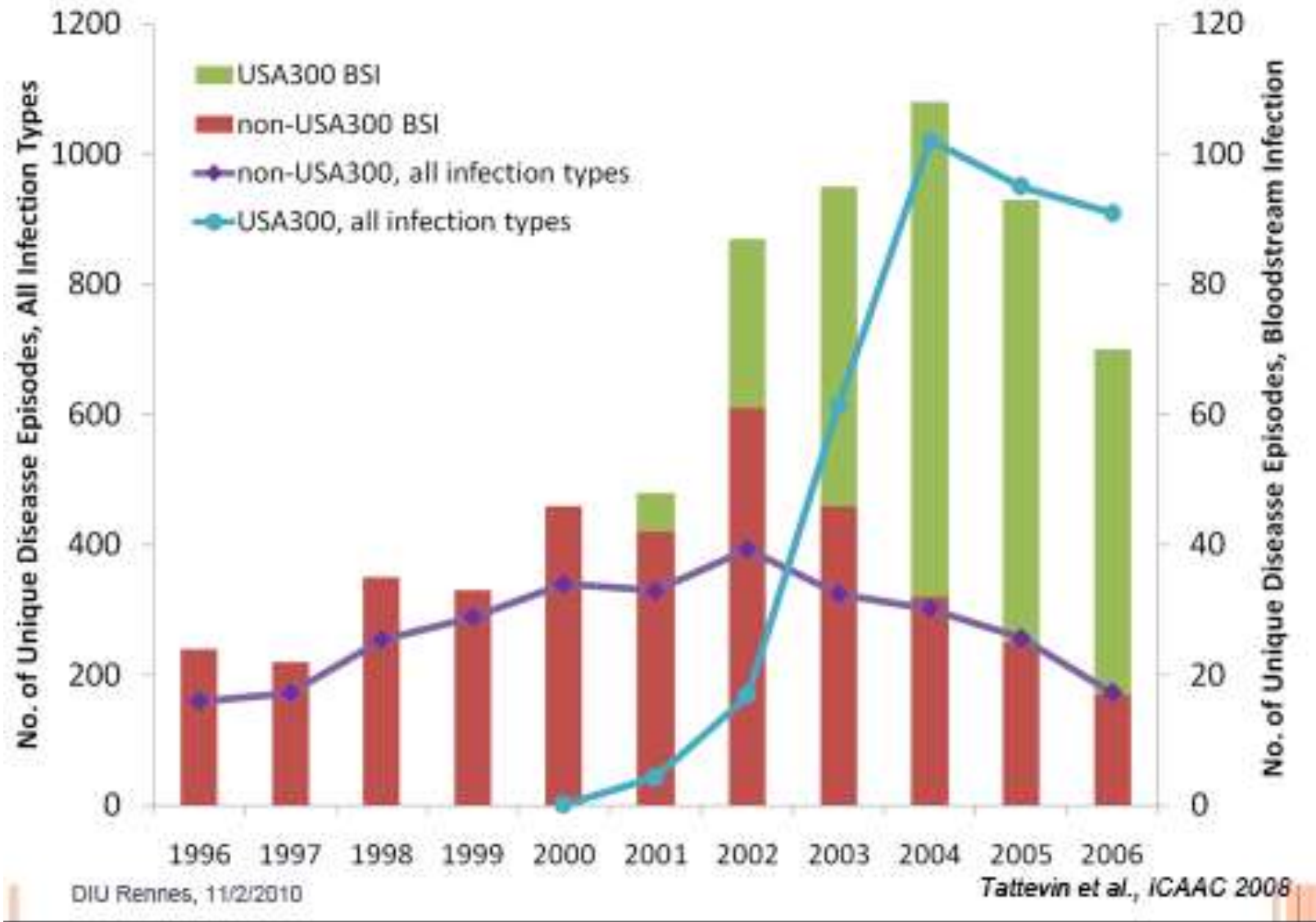
**Faites-t-il une résistance ab-**

# 2000-2005 : Le raz-de-marée USA300

- Apparition en 2000
- 2004
  - 57% des infections cutanées vues aux urgences USA = SARM
  - dont 97% = USA300
- 2005 : 'Les SARM causent plus de décès aux USA que VIH, tuberculose et hépatites virales réunis' (CDC)



### Secular Trends of MRSA at SFGHMC: All Infection Sites vs. BSI







# 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 less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

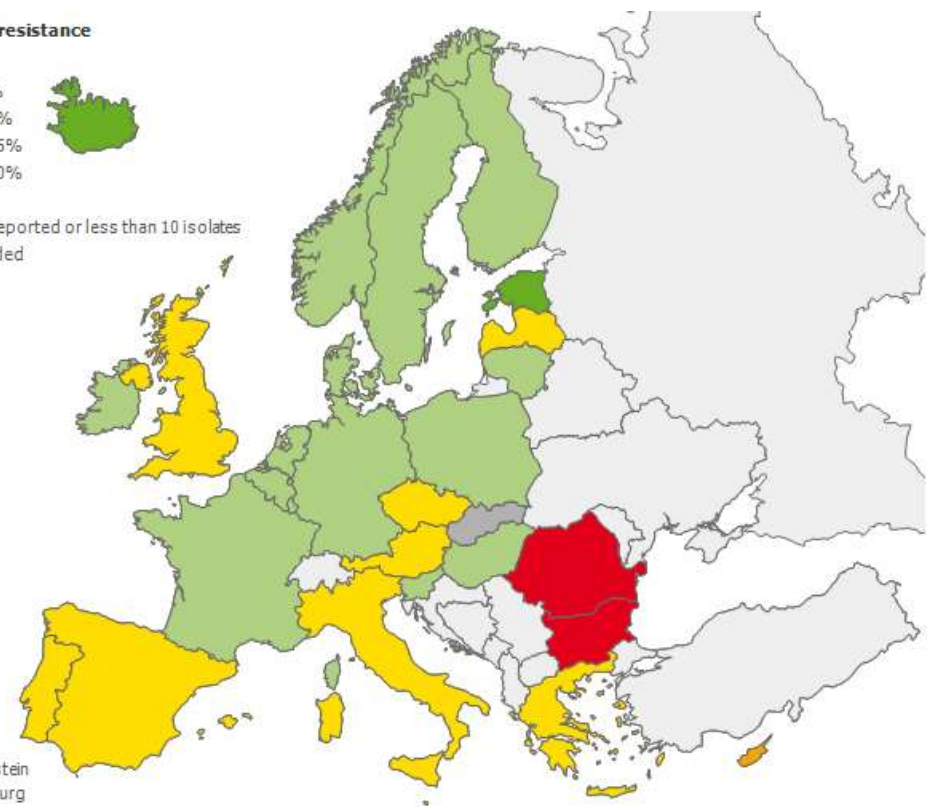


Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2013

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

**2013**

- Non-visible countries
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

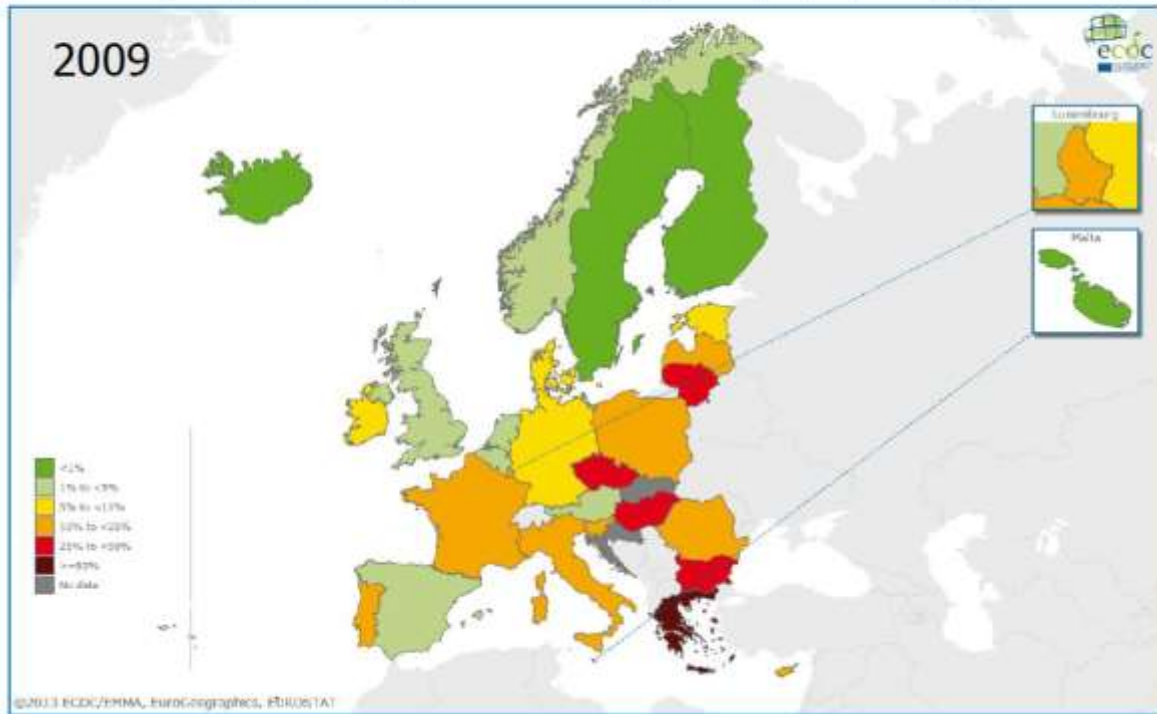


**85 à 100 % de cette résistance est liée aux BLSE.**

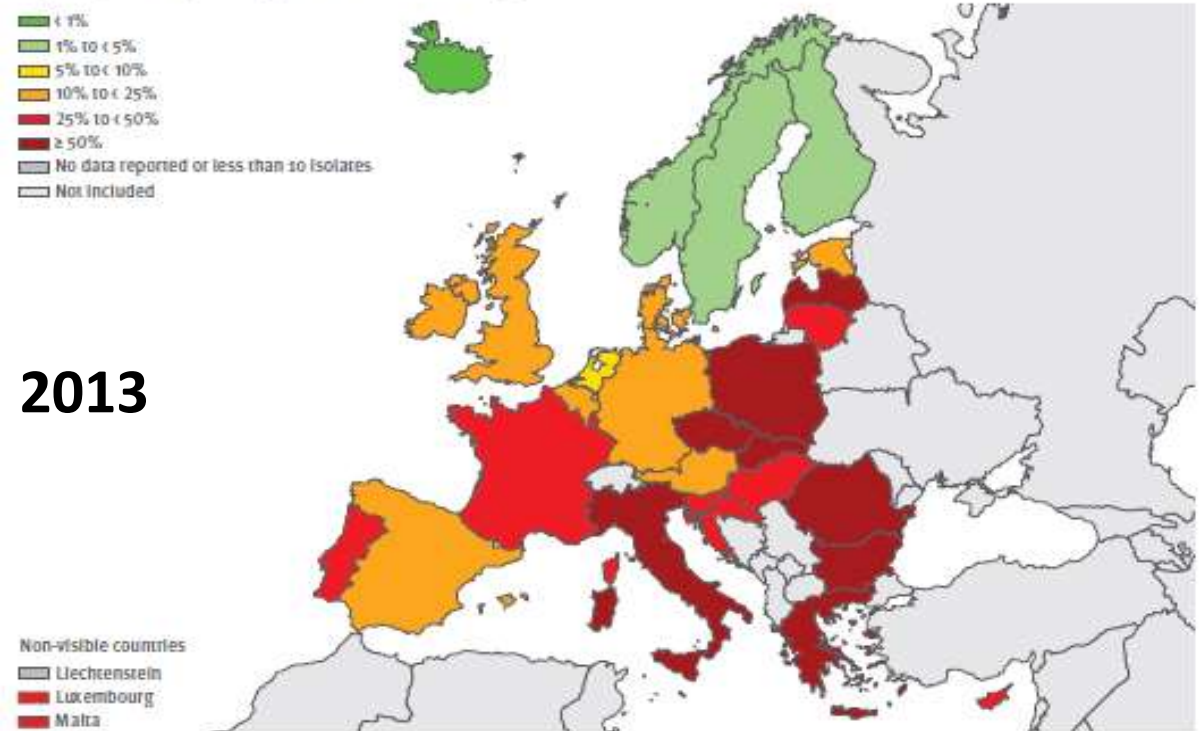
# *Klebsiella pneumoniae* BLSE +

ECDC

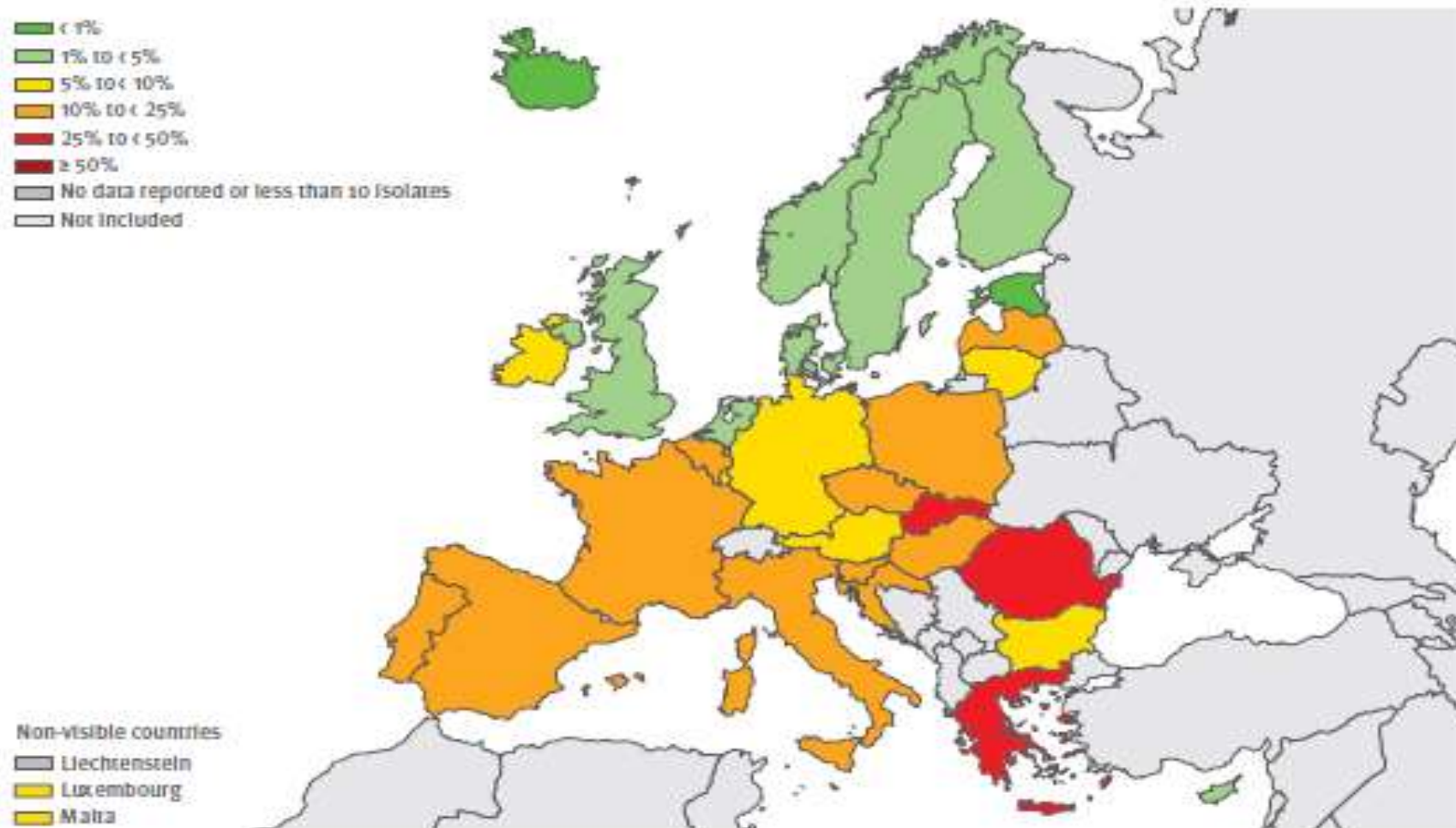
**Figure 1.** *Klebsiella pneumoniae*: percentage of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, EU/EEA, 2009 (top) and 2012 (bottom)



**Figure 3.7.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2013

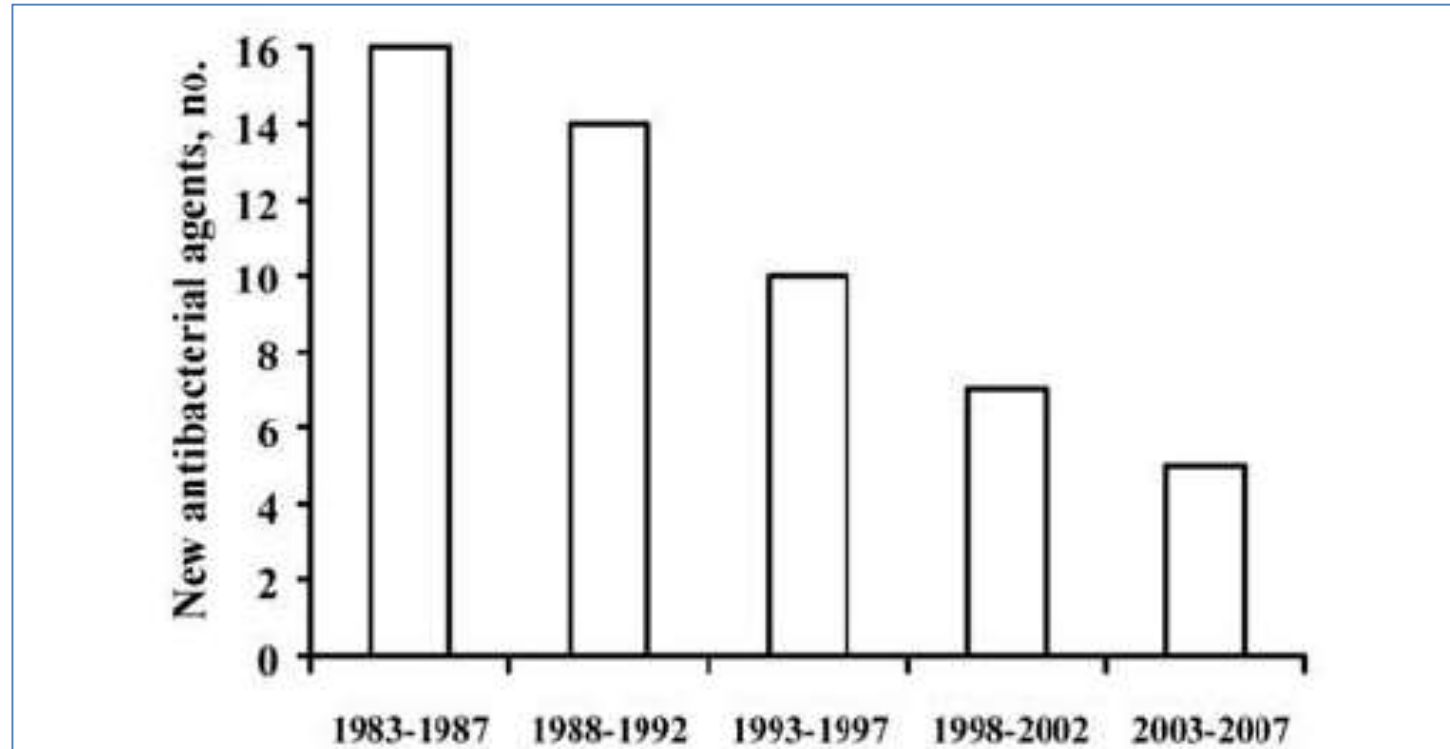


**Figure 3.16. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin + tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA, 2013**

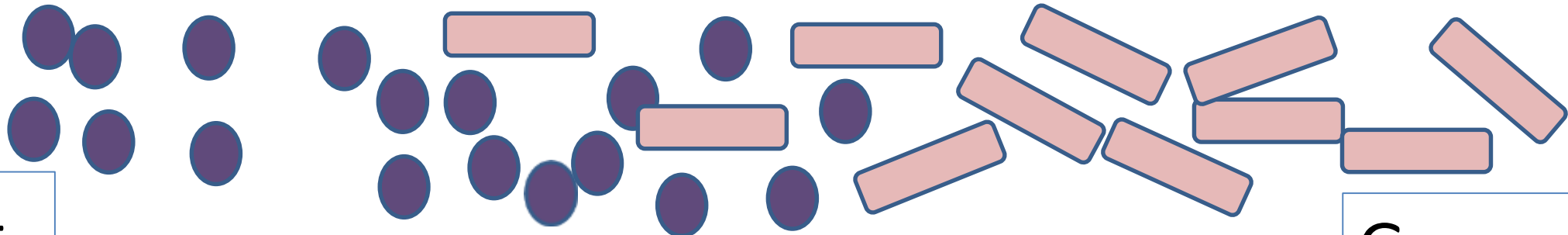




# La recherche en antibiothérapie...



**Figure 1.** New antibacterial agents approved in the United States, 1983–2007, per 5-year period [2, 3].



Gram +

Gram -

Disponibles

**CEFTAROLINE**

**CEFTOBIPROLE**

**TEMOCILLINE**

2016

**TEDIZOLIDE**

**CEFTOLOZANE/  
TAZOBACTAM**

2017

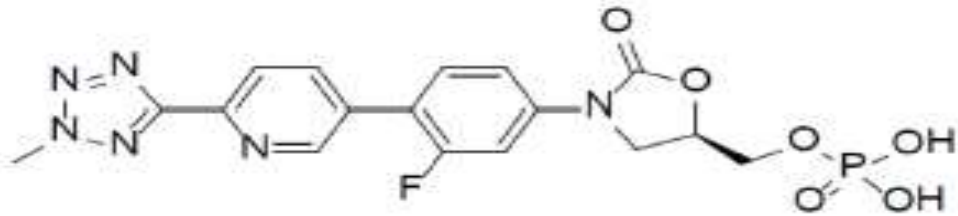
**CEFTAZIDIME/  
AVIBACTAM**

Plus tard

**MEROPENEME/RPX7009  
ERAVACYCLINE  
PLAZAMYCINE**

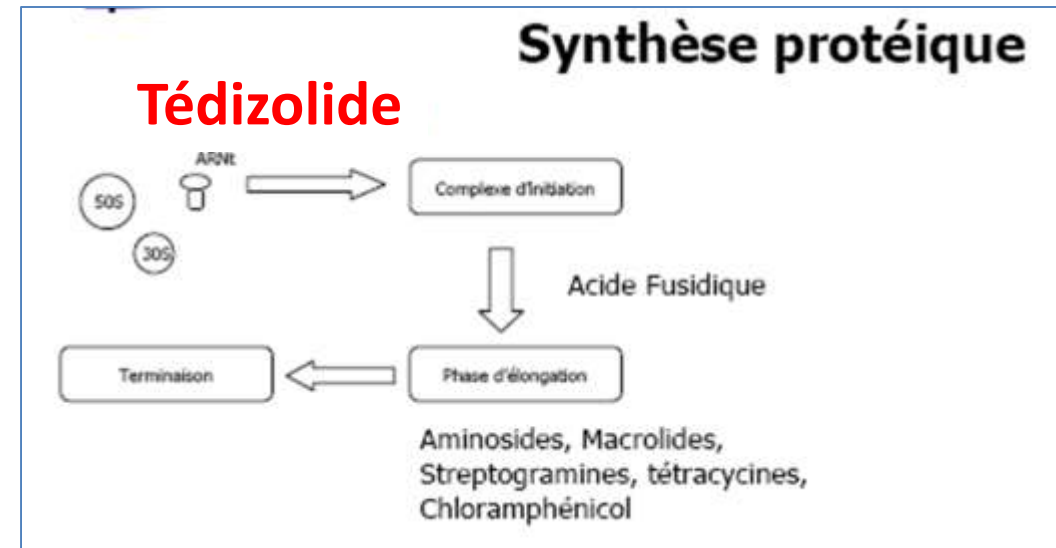


# Tedizolide (Sivextro\*, MSD)



## 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

- 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  $\neq$  linézolide).
- Myélotoxicité semble identique au Linézolide.
- Pas d'embyofoetotoxicité.





# Essais de phase III : ESTABLISH-1

**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

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

# Essais de phase III : ESTABLISH-2

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

*Lancet Infect Dis* 2014; 14: 1031-1039. Anita F Das, Carisa De Anda, Philippe Prokocimer

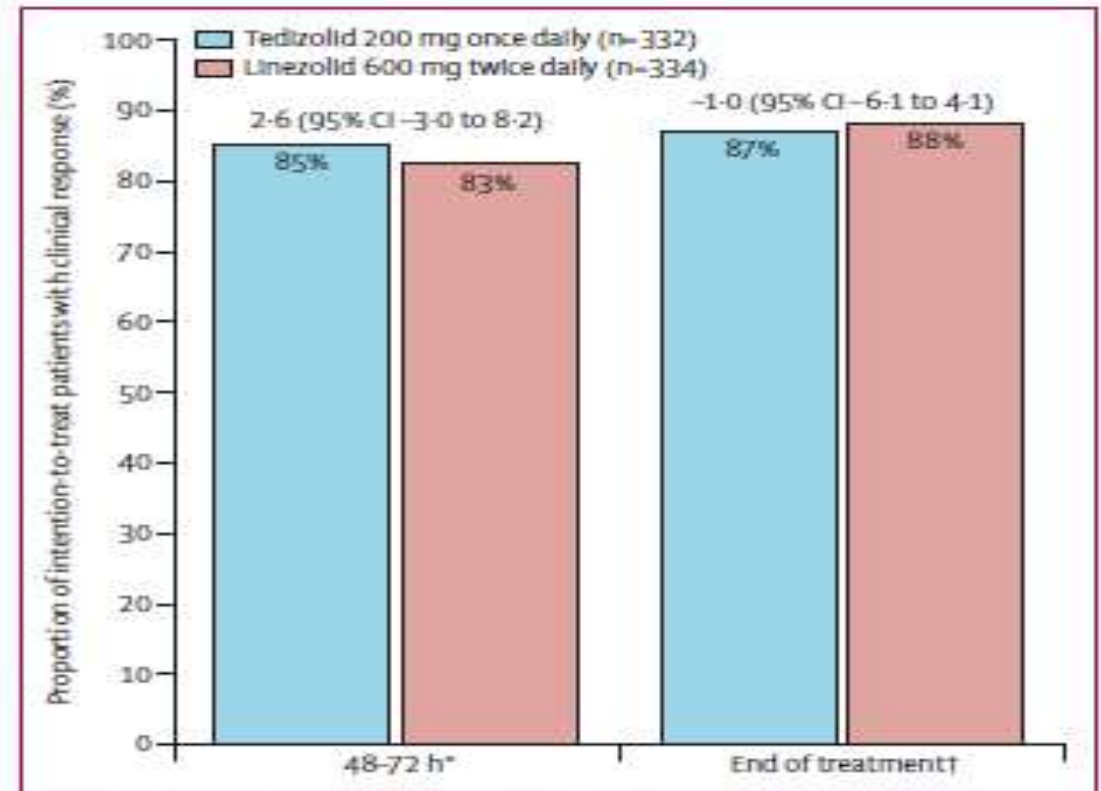
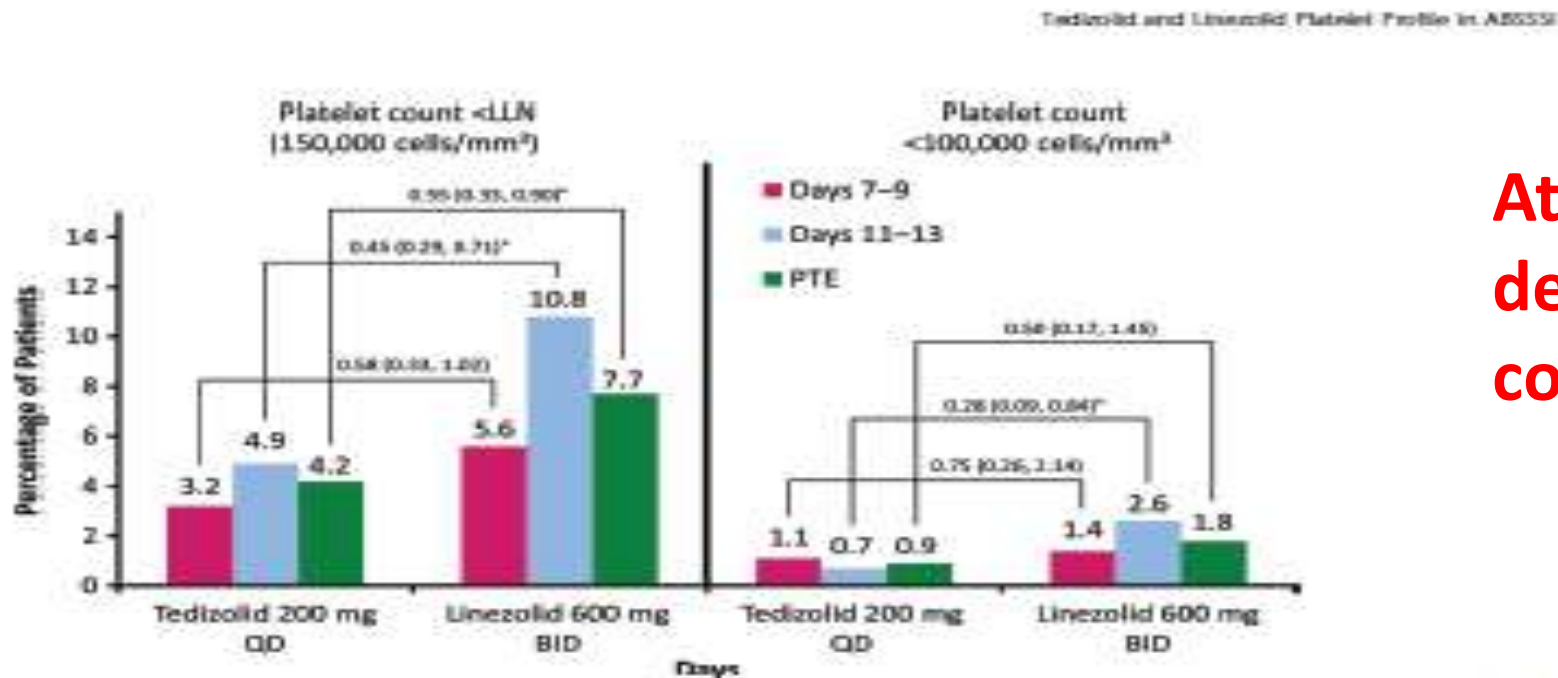


Figure 2: Clinical response rates based on objective assessments incorporating changes in lesion area, at 48-72 h (primary efficacy endpoint) and at end of treatment (secondary efficacy endpoint) in the intention-to-treat population

# Hématotoxicité



Attention : durées de traitement très courtes !!!

FIG 1. Incidence of platelet counts of <150,000 and <100,000 cells/mm<sup>3</sup> 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).

# Perspectives

- Phase III en cours pour les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation.
- Mucoviscidose : étude pharmacocinétique prévue.
- Traitement prolongés (os et Staphylocoques blancs, tuberculose XDR...) ?

# Tedizolide : en résumé

- Les avantages du linézolide (qui sera génériqué dans quelques mois).
- 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 ?



# Ceftaroline (Zinforo\*, Astra-Zeneca)

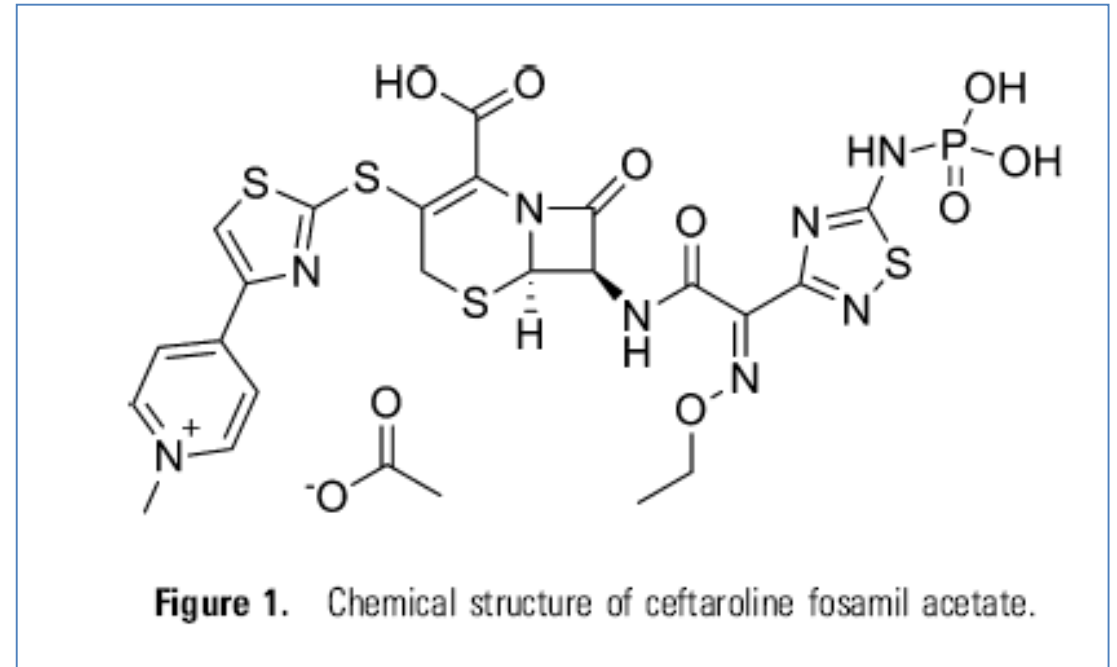
## ZINFORO\* (Ceftaroline-fosamil)

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)

# Données du programme de surveillance Europe 2010 extraction France - ceftaroline

| Germe  | CMI 90 | Range         | EUCAST<br>%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***

# 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: |              |              |              |              |             |
|---|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
|   | $\leq 0.06$   | 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  $\beta$ -lactamase à spectre élargi
  - AmpC dérégulée
- **Bacilles non fermentants (dont *P. aeruginosa*)**

## Activité anti-anaérobie :

### Comparable à celle de l'amoxicilline-acide clavulanique

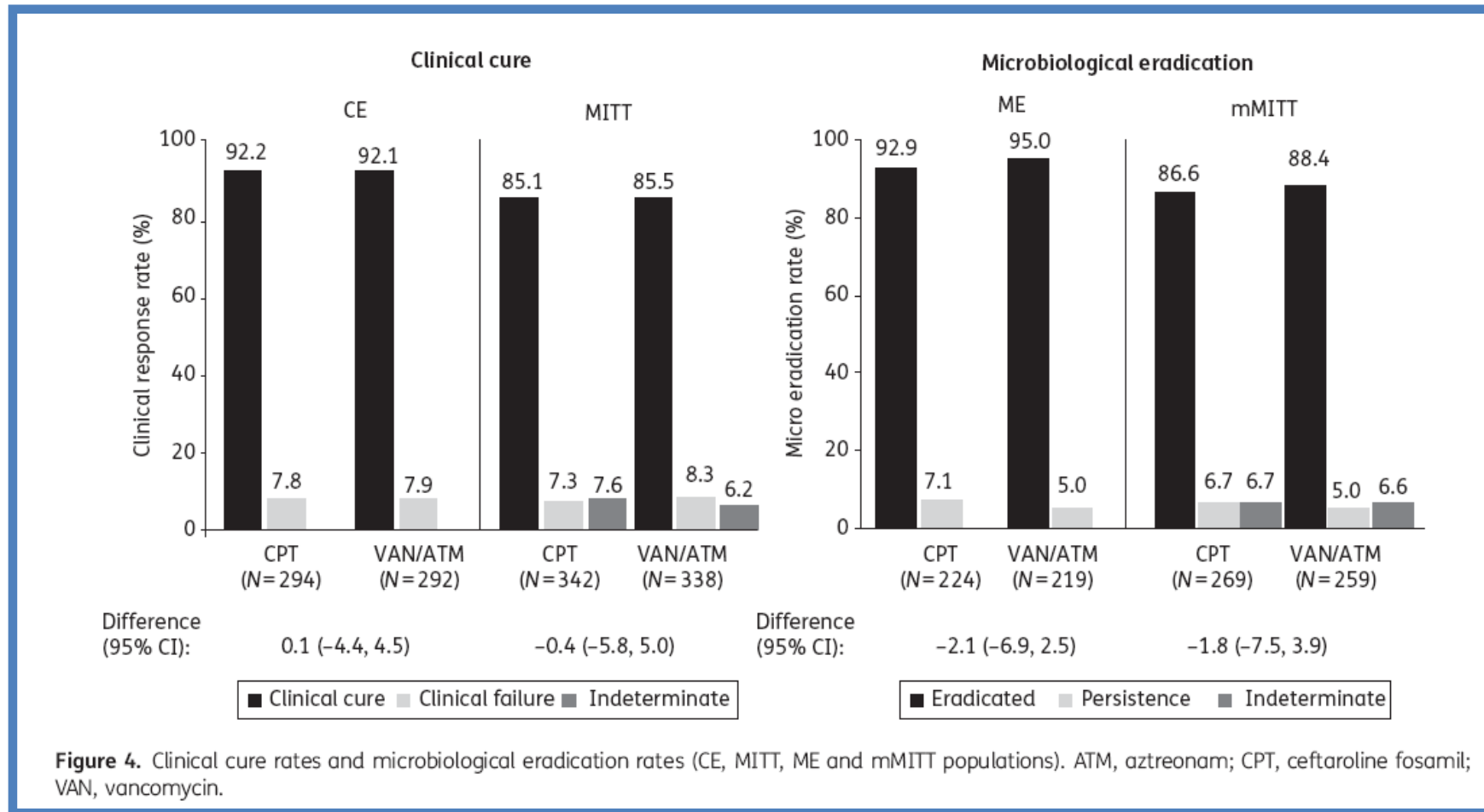
- Actinomyces
- Propionibacterium
- Clostridium perfringens
- **Mauvaise activité sur *Bacteroides fragilis***



# Etudes de phase III

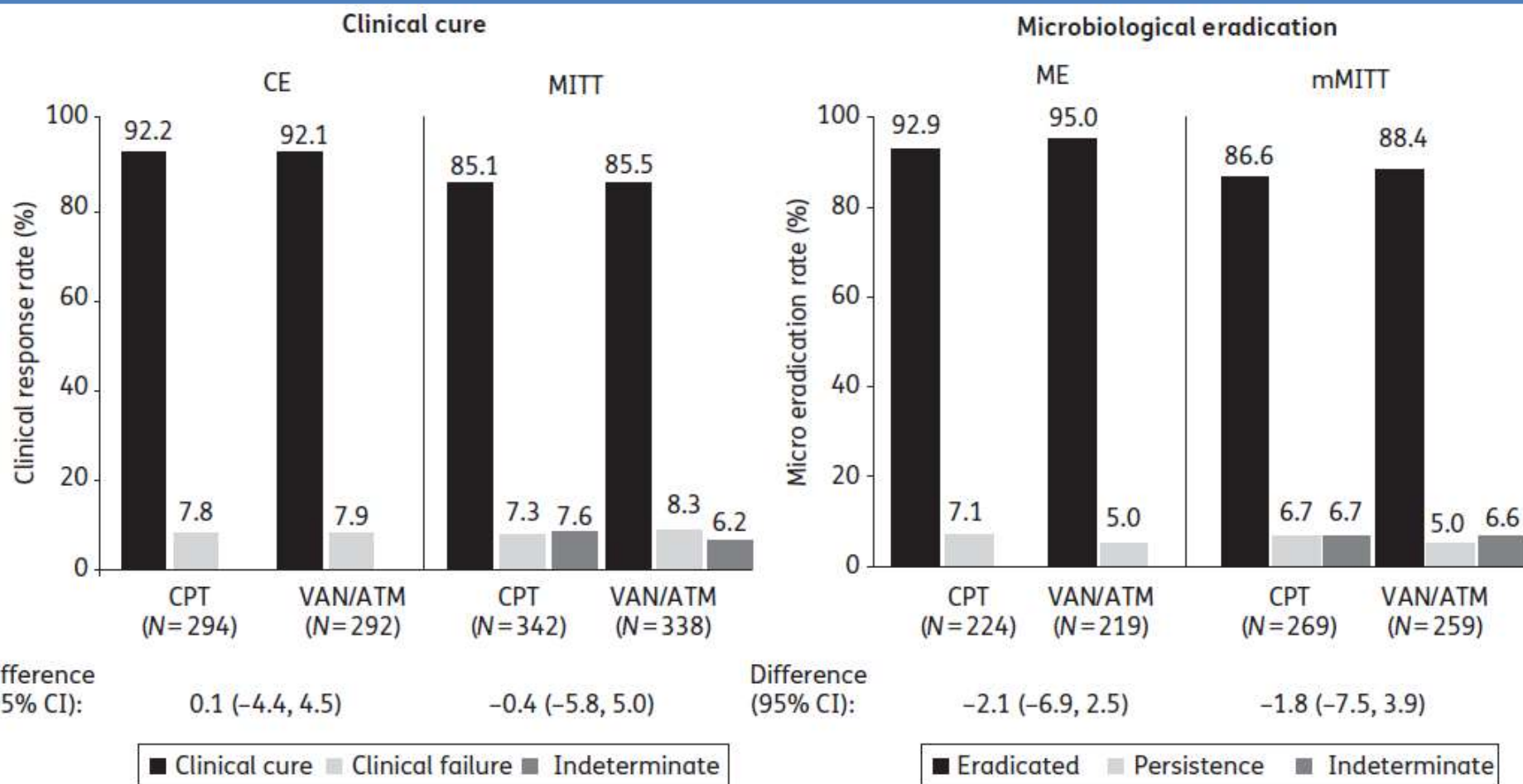
- Etudes randomisées, multicentriques, en double-aveugle, de non-infériorité.
- **Peau et tissus mous : CANVAS 1 et 2 (1400 patients).**
  - Ceftaroline IV 600 mg X 2/J
  - Vs Vancomycine/aztreonam
- **Pneumopathies communautaires : FOCUS 1 et 2 (1300 patients).**
  - Ceftaroline IV 600 mg X 2/j
  -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

# Résultats CANVAS 1 : non-infériorité vs Vancomycine + Aztreonam



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

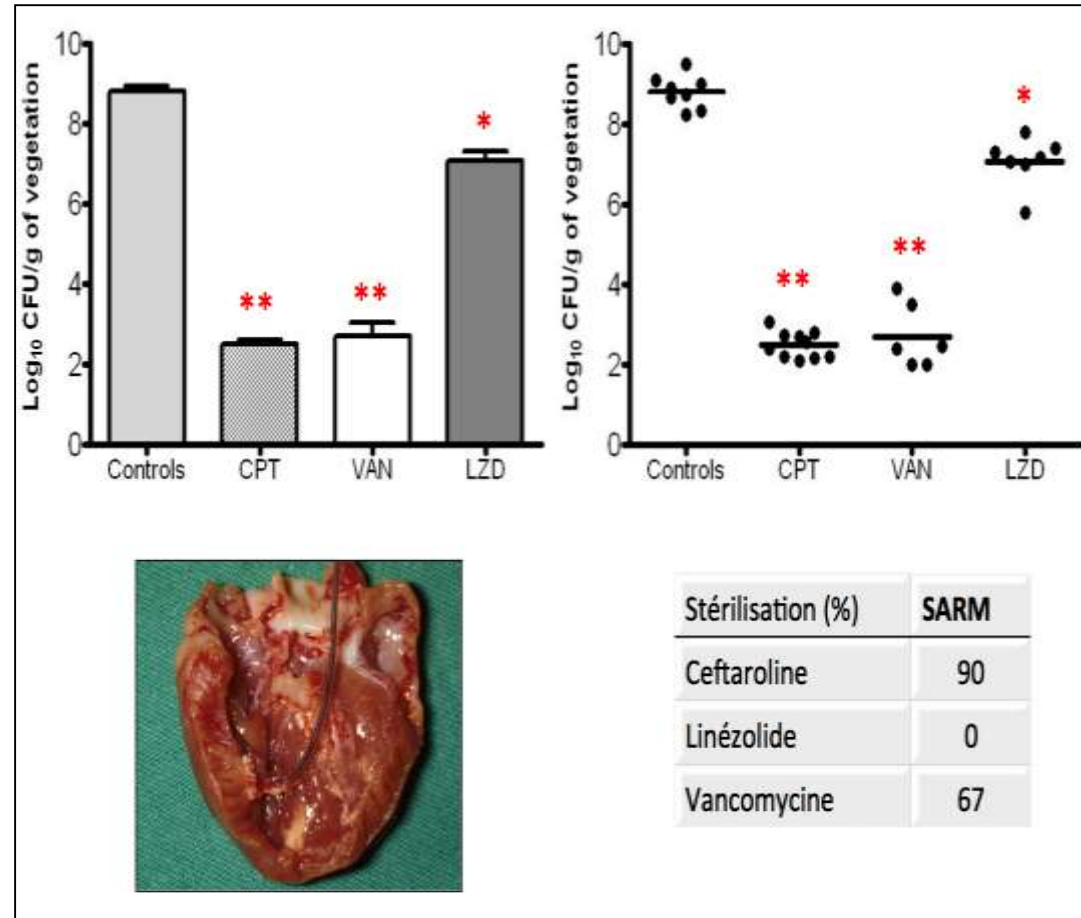
# CANVAS 2 : Résultats



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

# Perspectives : 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

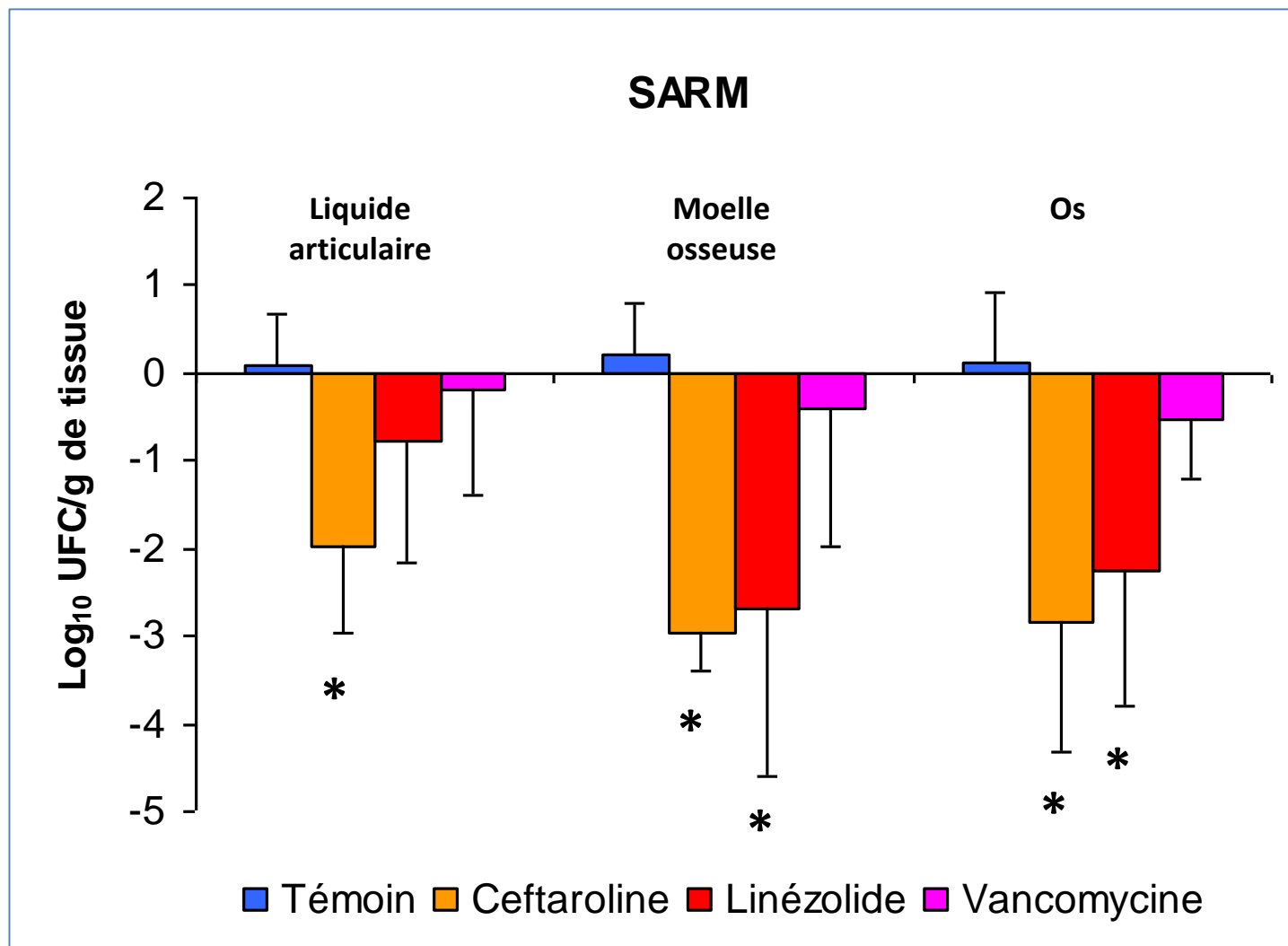
**Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study**

Pierre Tattevin<sup>1,2\*</sup>, David Boutoille<sup>2,3</sup>, Virginie Vitrat<sup>4</sup>, Nicolas Van Grunderbeeck<sup>5</sup>, Matthieu Revest<sup>1,2</sup>, Mathieu Dupont<sup>6</sup>, Serge Alfandari<sup>7</sup> and Jean-Paul Stahl<sup>8</sup>

Plusieurs séries de cas dans la littérature à posologies le plus souvent de 600 mg X 3/j

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.**

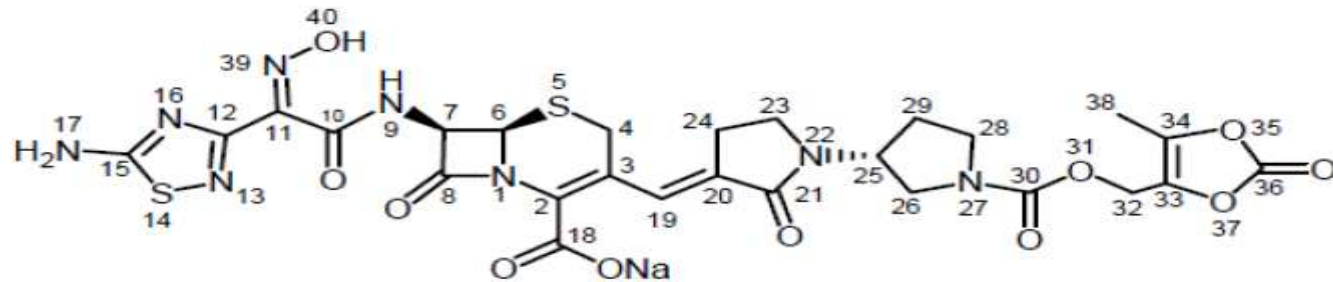
# Toxicité

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

**Vigilance +++ pour les traitements prolongés**



# Ceftobiprole medocaril : Mabelio\*, Basilea (Zeftera\*)



Céphalosporine de « 5<sup>ème</sup> » génération :  
activité sur les SARM

Activité anti-Gram - > 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,<sup>a,b</sup> Robert K. Flamm,<sup>a</sup> Helio S. Sader,<sup>a,c</sup> Ronald N. Jones<sup>a,d</sup>

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

### Gram + :

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| Staphylocoques meti-S :               | 100 % Se  |
| Staphylocoques meti-R :               | 98,3 % Se |
| Streptocoques $\beta$ -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 :
  - >30 % pour *S. aureus*
  - >40 % pour *S. pneumoniae*
  - >50 % pour entérobactéries
  - >60 % pour *P. aeruginosa*

Craig. ICAAC 2015

# Etude phase III

**AMM :**  
**Pneumonies nosocomiales**  
**à l'exception des VAP**

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,<sup>1</sup> Alejandro H. Rodriguez,<sup>2</sup> Yin-Ching Chuang,<sup>3</sup> Zsuzsanna Marjanek,<sup>4</sup> Alex J. Pareigis,<sup>5</sup> Gilmar Reis,<sup>6</sup> Thomas W. L. Schoenen,<sup>7,8</sup> Alejandro S. Sanchez,<sup>9</sup> Xin Zhou,<sup>10</sup> Mikael Saulay,<sup>11</sup> and Marc Engelhardt<sup>12</sup>

Clinical Infectious Diseases 2014;53(1):51-61

**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 (%) <sup>b</sup> | (95% CI) <sup>c</sup> |
|--|--------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|
|  | No.          | No. <sup>a</sup> (%) | No.                   | No. <sup>a</sup> (%) |                             |                       |
| <b>Intent-to-treat</b>                       |              |                      |                       |                      |                             |                       |
| 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)       |
| <b>Clinically evaluable</b>                  |              |                      |                       |                      |                             |                       |
| 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.

<sup>a</sup> No. of patients with clinical cure at test of cure.

<sup>b</sup> Difference ceftobiprole minus ceftazidime/linezolid.

<sup>c</sup> Two-sided 95% CI is based on the normal approximation to the difference of the 2 proportions.

# Perspectives

- Posologies plus élevées.
- Perfusion continue.
  
- Mucoviscidose
- Pied diabétique
- Infections osseuses



Editorial

What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill?  
Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance

Posologies définies d'après les études  
chez le volontaire sain.

Critères PK/PD minimum  
(ex.  $T > CMI > 30\%$  pour les  $\beta$ -lactamines)

**Sepsis sévère :**

- Augmentation du VD
- Augmentation de la clairance
- Variabilité allant jusqu'à un facteur 14 pour la piperacilline !  
(Shikuma LR *et al.* Crit Care Med 1990)

# 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 limitée sur les anaérobies.
- Inactif sur KPC et carbapénémases de classe B (VIP, NDM-1...)



# 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

## 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 Boutoille, Alexis Broquet, Virginie Le Mabecque, 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

Modèle  
expérimental de  
pneumonie  
à *P. aeruginosa*

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

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

<sup>a</sup>*P* < 0.001 versus controls.

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



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



Cédric Bretonnière<sup>a,b,\*</sup>, David Boutoille<sup>a</sup>, Jocelyne Caillon<sup>a</sup>, Cyndie Desessard<sup>a</sup>,  
Christophe Guitton<sup>b</sup>, Gilles Potel<sup>a</sup>, Cédric Jacqueline<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Université de Nantes, Faculté de Médecine, UPRES EA 3826, 1 rue Gaston Veil, Nantes F-44035, France

<sup>b</sup> 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<br>(n = 10) | Ceftolozane 1 g<br>t.i.d. (n = 7) | Ceftolozane 2 g<br>t.i.d. (n = 7) | Ceftazidime 2 g<br>t.i.d. (n = 6) | TZP 4 g q.i.d.<br>(n = 6) | Imipenem 1 g<br>t.i.d. (n = 6) | P-value <sup>a</sup> |
|---|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Mean ± S.D. pulmonary<br>bacterial load<br>(log <sub>10</sub> CFU/g) <sup>b</sup> | 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 <sup>-6</sup>     |
| Spleen cultures<br>positive/negative <sup>c</sup>                                 | 8/2                  | 4/3                               | 2/5                               | 3/3                               | 5/1                       | 2/4                            | N/S                  |
| Blood cultures<br>positive/negative <sup>c</sup>                                  | 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

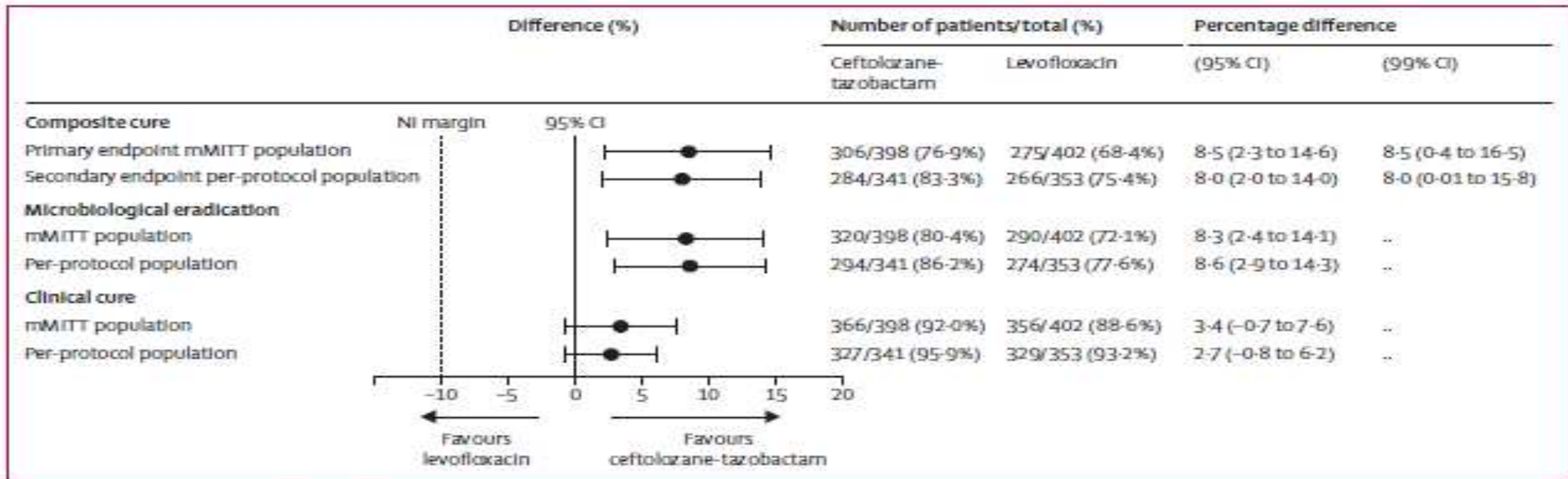


Figure 2: Primary and secondary endpoints at the test-of-cure visit  
mMITT=microbiological modified intention-to-treat population. NI=non-inferiority.

800 pyélonéphrites

C/T 7 j > Levofloxacine 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    |                                |
| <b>Gram-negative aerobes</b>  |  |                 |                                |
| 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



|                               | Number of patients with a specific baseline pathogen/ total number with baseline pathogens (%) |                 | Percentage difference (95% CI) |
|-------------------------------|--|-----------------|--------------------------------|
|                               | Ceftolozane-tazobactam   | Levofloxacin    |                                |
| <b>Gram-negative aerobes</b>  |  |                 |                                |
| 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

# Etude de phase III : infections intra-abdominales

|                 | Ceftolozane/<br>tazobactam plus<br>metronidazole<br>No. (%) | Meropenem<br>No. (%) | Percentage<br>difference<br>(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 <sup>d</sup>                             | 198 (58.8) | 203 (59.7) |
| Diffuse <sup>d</sup>                           | 139 (41.2) | 137 (40.3) |
| Localized complicated appendicitis,<br>No. (%) | 115 (29.6) | 142 (34.1) |

| Baseline APACHE II score, No. (%) <sup>a</sup> |            |            |
|--|------------|------------|
| 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)   |

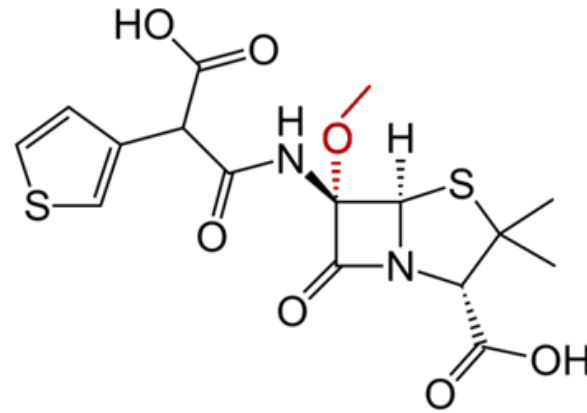
Solomkin J *et al.* Clin Infect Dis 2015

# Perspectives

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

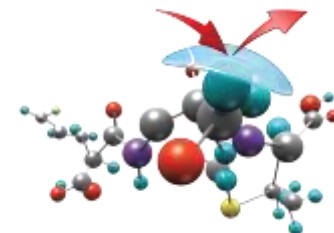
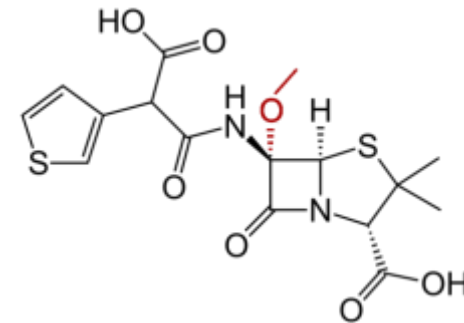


# Témocilline (Negaban\*, Eumedica)



# Témocilline : spectre

- Pénicilline dérivée de la ticarcilline
- Deux caractéristiques principales:
  - Son spectre étroit:
    - Actif vis-à-vis de la plupart 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  $\beta$ -lactamase grâce à son groupe 6- $\alpha$ -methoxy
      - **BLSE**, AmpC and  $\pm$  KPC
      - Hydrolysé par les métallo- $\beta$ -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.

#### Adultes (y compris les personnes âgées)

1 à 2 g par jour, à répartir en 2 administrations. Cette posologie peut être doublée en cas d'infections sévères.

#### Population pédiatrique

25 à 50 mg par kg par jour, à répartir en 2 administrations, avec un maximum de 4 g/jour.

*Adaptation posologique si clearance créatinine < 60 ml/min*

# Sa posologie et son mode d'administration

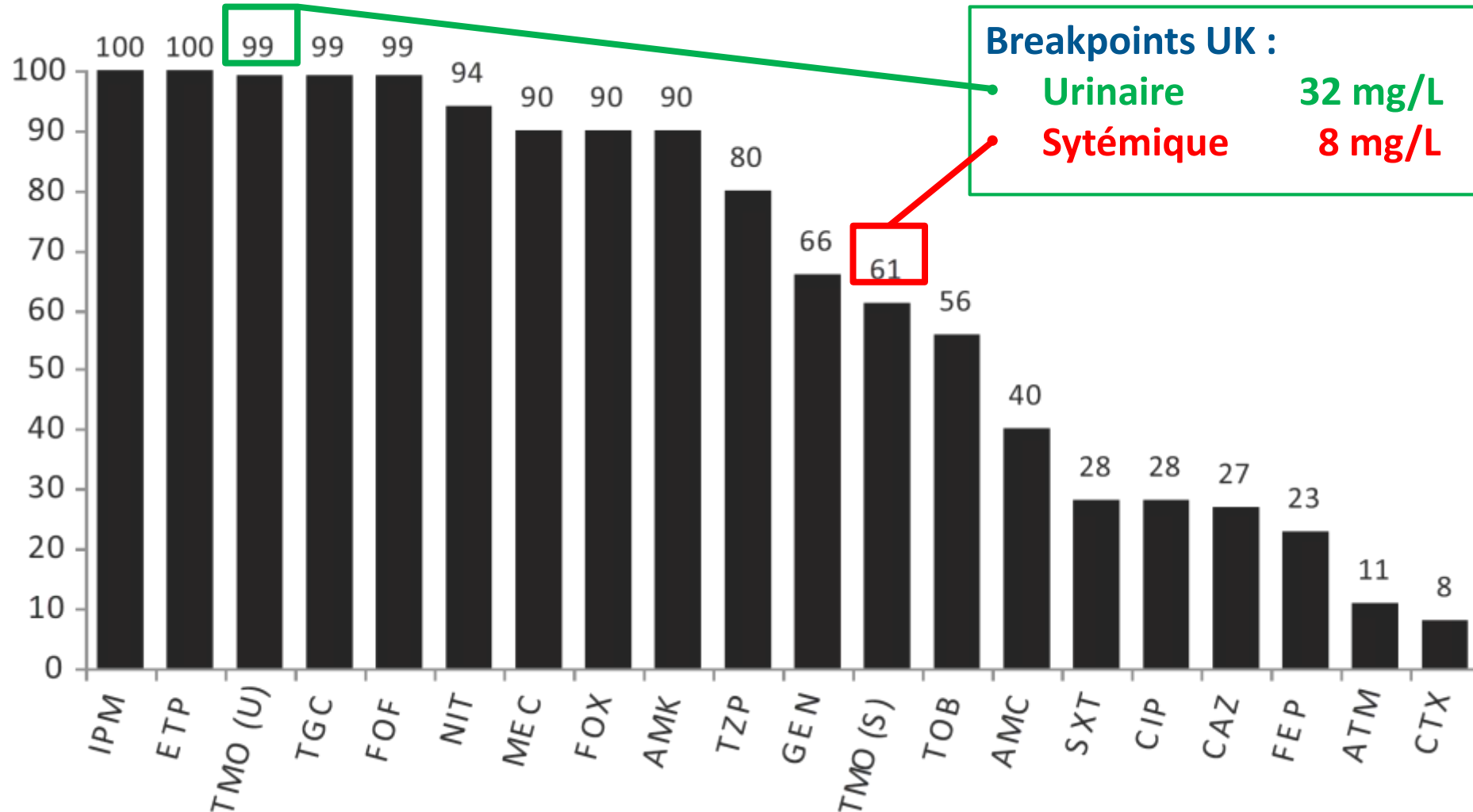
| POSOLOGIE PAR 24 HEURES |   |   |
|-------------------------|---|---|
|                         | Dosage habituel   | Infections sévères  |
| Adultes                 | 2 g<br>en 2 administrations<br>(injections I.M., I.V. ou perfusion)           | 4 g<br>en 2 administrations<br>(injections I.V. ou perfusion)           |
|                         | avec antibiothérapie<br>complémentaire éventuelle                             |   |
| Enfants                 | 25 mg/kg/24 h<br>en 2 administrations<br>(injections I.M., I.V. ou perfusion) | 50 mg/kg/24 h<br>en 2 administrations<br>(injections I.V. ou perfusion) |

*Remarque : La voie I.M. dans les infections urinaires hautes est à réserver aux cas de malades porteurs de germes résistants à des antibiotiques pris per os ou incapables de prise orale en raison, par exemple, de troubles digestifs ou neurologiques.*

# 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

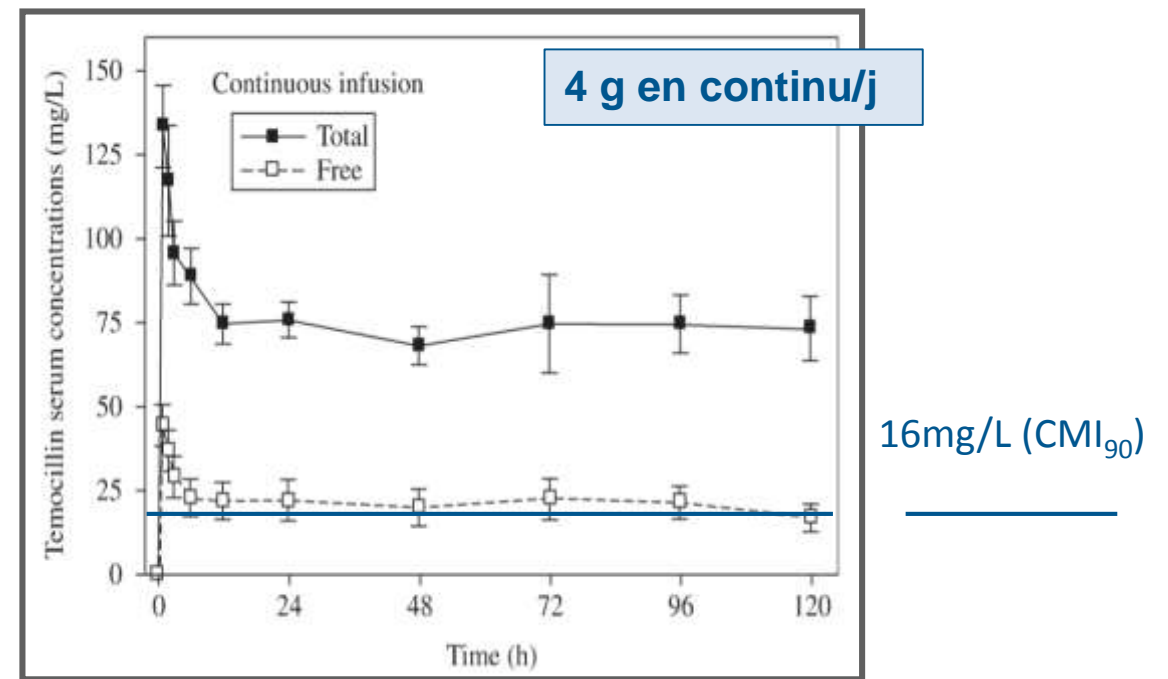
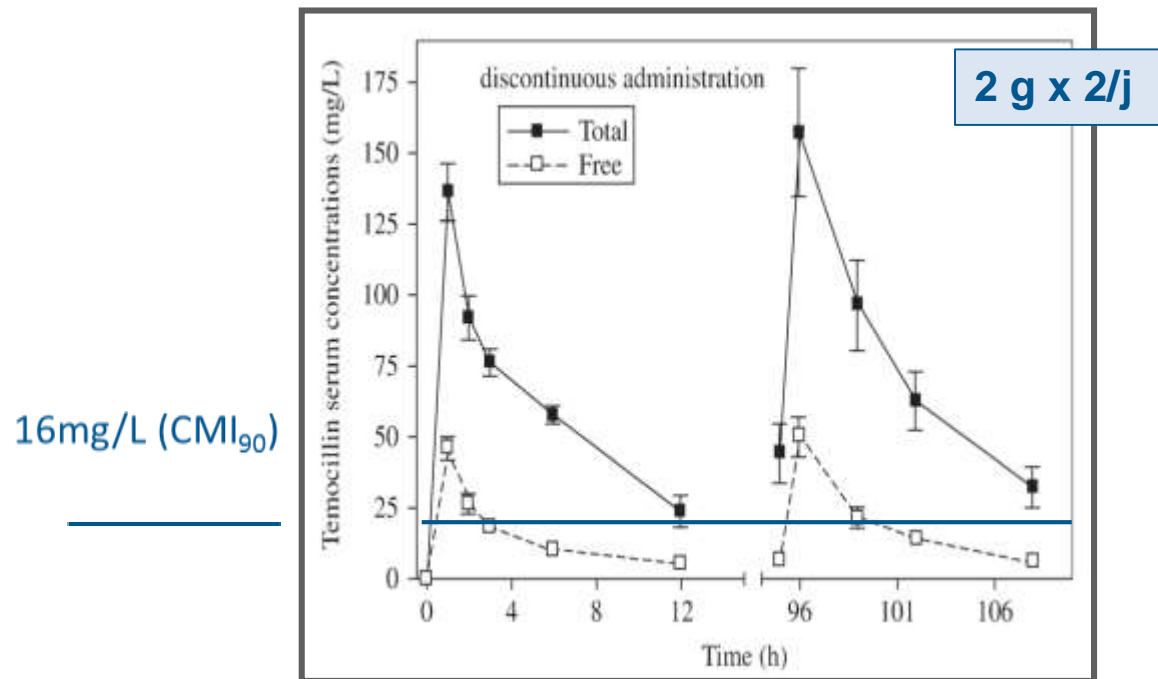
# Activité vis-à-vis des *E. coli* producteurs de BLSE





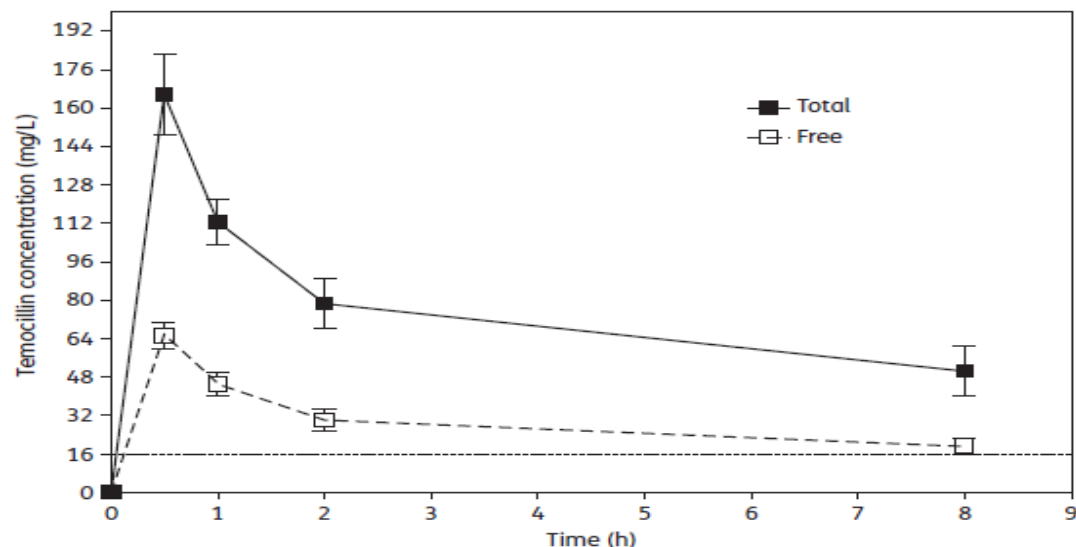
# Paramètre PK/PD ( $fT > CMI$ )

- **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**

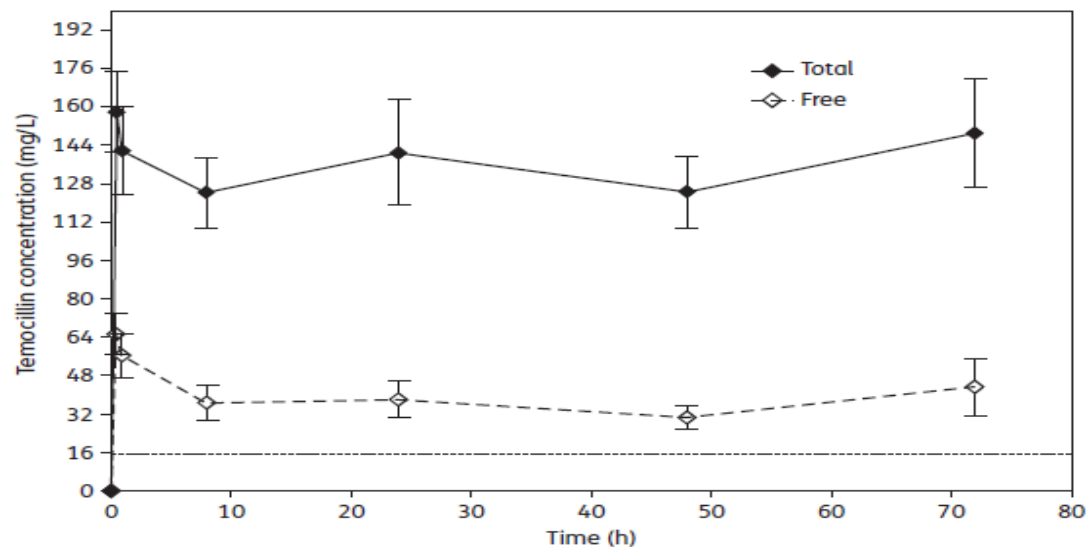
Pierre-François Laterre<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>1</sup>, Sebastien Van de Velde<sup>2†</sup>, Anouk E. Muller<sup>3</sup>, Johan W. Mouton<sup>4</sup>, Stéphane Carryn<sup>2‡</sup>, Paul M. Tulkens<sup>2\*</sup> and Thierry Dugernier<sup>1,5</sup>



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.

# 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*

# Classification d'Ambler

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



# Spectre Avibactam

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

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

Tiffany R. Keepers,<sup>a</sup> Marcela Gomez,<sup>a</sup> Chris Celeri,<sup>a</sup> Wright W. Nichols,<sup>b</sup> Kevin M. Krause<sup>a</sup>  
Cerexa, Inc., Oakland, California, USA<sup>a</sup>; AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Waltham, Massachusetts, USA<sup>b</sup>

September 2014 Volume 58 Number 9

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



# Ceftazidime-avibactam (Avycaz\*, Astra-Zeneca)

- Spectre de la ceftazidime, + inhibition large de  $\beta$ -lactamases.
- Peu d'activité sur :
  - Gram +
  - Acinetobacter
  - anaérobies

## **Posologie :**

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

# Essais cliniques phase III

- 2 essais terminés sur infections urinaires et infections intra-abdominales : résultats en attente.
- 1 essai en cours sur pneumonies nosocomiales dont VAP.

# Perspectives : anti-carbapénémases

- **Meropenem + RPX7009 (Carbavance\*) :**
  - Phase III en cours dans les infections sévères à entérobactéries productrices de carbapénémases
- **Eravacycline :**
  - Phase III en cours dans les infections urinaires
  - À venir : infections intra-abdominales
- **Plazomicine (aminoside) :**
  - Phase III en cours dans les infections sévères à entérobactéries productrices de carbapénémases
  - À venir : infections urinaires

- **Merci pour votre attention !**

