



Effacité du ceftolozane/tazobactam comme antibiothérapie de sauvetage lors des infections à *Pseudomonas aeruginosa* XDR : étude nationale

Aurélien Dinh, Benjamin Wyplosz, Solen Kernéis, Etienne Canoui, David Lebeaux, Frédérique Bouchand, Benjamin Davido, Clara Duran, Guillaume Béraud, Pauline Lazaro, Sandrine Hénard, Tristan Ferry, Michel Wolff

Contexte

- **Ceftolozane/tazobactam (C/T) :**
 - nouvel antibiotique avec activité anti BGN multi-résistants (BLSE), et *Pseudomonas aeruginosa* (PA) MDR
- **2 essais pivots ASPECT :**
 - Infections urinaires et intra-abdominales
- **Peu de données sur l'efficacité clinique sur les infections à PA XDR**

Matériel & Méthode

- **Objectif**
 - Evaluer efficacité et tolérance du C/T en sauvetage lors des infections à PA XDR
- **Etude rétrospective nationale (mars 2016 - décembre 2016)**
 - Avant commercialisation du C/T
- **Critères d'inclusion**
 - Patient ayant reçu au moins 1 dose de C/T pour une infection à PA XDR

Definitions

- **PA MDR/XDR** (Magiorakos AP. et al. *Clin Microbiol Infect* 2012) :
 - **MDR** = Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 familles d'antibiotique
 - **XDR** = Résistance à ≥ 1 antibiotique dans toutes familles d'antibiotique sauf ≤ 2
Familles ATB : AG, carbapénèmes, céphalosporines anti PA, FQ anti PA, Péni+inhibiteurs anti PA, monobactam, fosfomycine, colimycine
- **Point de départ du sepsis** :
 - **Défini** comme la porte d'entrée cliniquement suspectée et notifiée sur le dossier médical et/ou microbiologiquement documentée (idem que sur hémoculture)
 - Points de départs **classés** en IU, infection respiratoire, infection vasculaire, infection intra-abdominale, infection du SNC, bactériémie, et IOA.
- **Critère de jugement** :
 - **Évaluation clinique et microbiologique** (prélèvement microbiologique négatif) de la réponse au traitement à la fin du traitement, et à J28 ou à la sortie de l'hôpital

Ensemble des utilisations avant commercialisation

N = 20			
Âge moyen (ans)	53,5	Bactéries identifiées (n)	
Sexe ratio (M/F)	1,9	PA MDR	5
Service d'hospitalisation (n, %)		PA XDR	15
Réanimation	11 (55)	Autres bactéries associées (n)	
Médecine	7 (35)	<i>Escherichia coli</i>	4
Chirurgie	1 (5)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
Immunodépression (n, %)	12 (60)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
Type d'infection (n, %)		PA MDR	2
Respiratoire	9 (45)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Sensible	1
Urinaire	4 (20)	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
Bactériémie	3 (15)	<i>Enterococcus faecium</i>	1
Intra-abdominale	2 (10)	<i>Citrobacter koseri</i>	1
IOA	1 (5)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
SNC	1 (5)	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1
Vasculaire	1 (5)	<i>Pneumocystis carinii</i>	1

4 cas infections à PA

MDR :

- 1 infections respiratoires
- 2 septicémies (1+KP BLSE)
- 1 IU

1 Infection respi à PA + E. coli BLSE

PA XDR (1)

Patient	Sexe/âge (ans)	Co-morbidités	Porte d'entrée	Clairance (mL/min)	Nb lignes d'ATB précédentes	Autres bactéries associées
1	M/61	Lymphome, greffe moëlle osseuse	Inf resp	62	5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
2	F/70	Aucune	Inf resp	55	4	Aucune
3	F/48	Néoplasie pancréas	Inf intra-abdo	69	3	<i>Escherichia coli</i> BLSE
4	M/60	Aucune	Inf resp	66	6	Aucune
5	M/3	Transplantation hépatique	Prothèse vasc	108	0	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
6	M/64	Transplantation rénale	IU	48	2	Aucune
7	F/73	Neutropénie, leucémie	Inf resp	112	3	<i>Enterococcus faecalis</i>
8	F/38	VIH, Transplantation rénale	IU	64	1	Aucune
9	M/73	Lymphome, Transplantation rénale	Inf resp	29	2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
10	M/22	Pathologie neurologique	Méningite	41	1	Aucune
11	M/49	Pathologie neurologique	Inf resp	25	2	<i>Citrobacter koseri</i>
12	M/38	Transplantation pulmonaire	Inf resp	65 (dialyse)	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
13	F/53	Hépatite autoimmune	Inf intra-abdo	19	2	Aucune
14	F/41	Lupus	IOA	136	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
15	M/35	Sclérose en plaques	IU	118	1	* Autre souche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i>

PA XDR (2)

Patient	Porte d'entrée	Traitement C/T (dose/jour, durée)	ATBs associés	EI dus à C/T	Fin de traitement		Évaluation à J28 ou sortie d'hospit	Décès autre cause
					Évaluation clinique	Évaluation microbiologique		
1	Inf resp	6/3 g, 15 jours	Levofloxacine	Neurologique	Favorable	Culture négative	Favorable	Non
2	Inf resp	6/3 g, 10 jours	Colistine	Insuf. rénale	Favorable	Culture positive	Favorable	Non
3	Inf intra-abdo	6/3 g, 16 jours	Metronidazole	Aucun	Favorable	N/D	Favorable	Non
4	Inf resp	6/3 g, 15 jours	Colistine	Aucun	Favorable	Culture négative	N/A	Oui
5	Prothèse vasc	1.5/0.75 g, 57 jours	Colistine	ICD	Échec	Culture positive	N/A	Non
6	IU	3/1.5 g, 19 jours	Aucun	Aucun	Favorable	N/D	Favorable	Non
7	Inf resp	3/1.5 g, 18 jours	Amikacine	Aucun	Échec	Culture négative	N/A	Oui
8	IU	3/1.5 g, 22 jours	Aucun	Aucun	Favorable	Culture négative	Favorable	Non
9	Inf resp	3/1.5 g, 4 jours	Colistine	Aucun	Échec	N/D	N/A	Non
10	Méningite	6/3 g, 11 jours	Aucun	Aucun	Favorable	Culture négative	Échec, récurrence	Non
11	Inf resp	6/3 g, 11 jours	Aucun	Aucun	Favorable	N/D	Favorable	Non
12	Inf resp	7.5/3.75 g, 5 jours	Colistine	Anémie	Favorable	N/D	Favorable	Non
13	Inf intra-abdo	3/1.5 g, 15 jours	Aucun	Aucun	Échec, décès	N/D	N/A	Non
14	IOA	6/3 g, 63 jours	Colistine	Aucun	Échec	N/D	N/A	Oui
15	IU	3/1.5 g, 11 jours	Amikacine	Aucun	Favorable	Culture négative	Favorable	Non

PA XDR (3)

- **Total : 15 patients**
 - 7 infections respiratoires, 3 infections urinaires, 2 infections intra-abdominales, 1 infection SNC, 1 IOA, 1 infection vasculaire
- **Immunodéprimés : 10/15**
 - 8 sous immuno-suppresseurs, 5 greffés, 3 hémopathies
- **Co-infections : 9/15**
 - Bactéries associées (*K. pneumoniae* n=2 ; *E. coli* BLSE n=1 ; *E. coli* S n=1 ; PA non-XDR n=1 ; *Citrobacter koseri* n=1 ; *Stenotrophomonas maltophilia* n=1 ; *Enterococcus faecalis* n=1 ; *Staphylococcus epidermidis* n=1)

PA XDR (4)

- C/T utilisé en 2^{ème} ligne (médiane)
- Association avec autres antibiotiques :
 - 5 en monothérapie
 - Molécules associées : Colistine n=6 ; Amikacine n= 2 ; Levofloxacin n=1 ; Metronidazole n=1
- Posologie C/T : médiane 6 g/j (range 3-7,5) + 1,5 g cas enfant
- Succès fin de traitement :
 - Clinique : 10/15
 - Microbiologique : 6/8
- Succès J28/sortie d'hôpital : 8/9



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

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

Clinical Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario Reina Sofía-Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC), Córdoba, Spain^a; Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/2015), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain^b; Service of Anesthesiology and Reanimation, Hospital de Jaen, Jaen, Spain^c; Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain^d; Department of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, Spain^e; Service of Anesthesia and Reanimation, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain^f; Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain^g

12 patients avec infections à PA MDR (6 PNP)
C/T en traitement sauvetage
Choc septique : 10/12 (83.3%)
Décès : 3 patients (25%)
Guérison microbiologique : 7/12 (58.3%)

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkx172

Successful treatment of post-surgical osteomyelitis caused by XDR *Pseudomonas aeruginosa* with ceftolozane/tazobactam monotherapy

Ivan Gentile¹, Antonio Riccardo Buonomo^{1*},
Alberto Enrico Maraolo¹, Riccardo Scotto¹,
Federico De Zottis¹, Gianfranco Di Renzo² and
Guglielmo Borgia¹

¹Department of Clinical Medicine and Surgery, Section of Infectious Diseases, University of Naples 'Federico II', Naples, Italy; ²Department of Neuroscience, Reproductive and Odontostomatological Sciences, Division of Pharmacology, University of Naples 'Federico II', Naples, Italy

Ostéomyélite de fémur à PA XDR
CMI : colistine 1 mg/L ; méropénème : 64mg/L ;
fosfomycine : 32mg/L
C/T durée 8 semaines
Bonne évolution à M3

Ghady Haidar¹, Nathan J Philips², Ryan K Shields^{1,3,4}, Daniel Snyder², Shaoji Cheng⁴, Brian A Potoski^{1,3,5}, Yohei Doi¹, Binghua Hao⁴, Ellen G Press¹, Vaughn S Cooper²,
†Cornelius J Clancy^{1,4,6}, and †M. Hong Nguyen^{1,3,4}

Etude multicentrique rétrospective
35 patients
Infections à PA Carba R
Monothérapie 77%
Pneumonie ++++
Succès 26/35 (74%)
Echec si CMI ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$

Etude rétrospective
21 patients traités par C/T
Infections PA MDR
Pneumonie +++
Durée ttt : 14j
Monottt 24%
Mortalité J30=10% et J90=48%
Emergence de résistance : 3 patients
>> mutations et/ou augmentation de
l'expression d'ampC beta-lactamase

Discussion

- Posologie optimale ?
- Mono/bithérapie ?
- Durée de traitement ?
- Emergence de résistances microbiologiques ?
- Tolérance ?

More data are needed !!

Remerciements

- Benjamin Wyplosz, Maladies infectieuses, CHU Bicêtre, AP-HP, Kremlin-Bicêtre
- Solen Kernéis, Etienne Canoui, Maladies infectieuses, CHU Cochin, AP-HP, Paris
- David Lebeaux, Unité mobile de Microbiologie, HEGP, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris
- Frédérique Bouchand, Pharmacie, CHU Raymond Poincaré, AP-HP, UVSQ, Garches
- Benjamin Davido, Clara Duran, Maladies infectieuses, CHU Raymond Poincaré, AP-HP, UVSQ, Garches
- Guillaume Béraud, Maladies infectieuses, CHU Poitiers
- Pauline Lazaro, Pharmacie, CHU Poitiers
- Sandrine Hénard, Maladies infectieuses, CHU Nancy
- Tristan Ferry, Maladies infectieuses, CHU Lyon Croix-Rousse
- Michel Wolff, Réanimation et Maladies infectieuses, CHU Bichât, AP-HP, Paris