



Nouveaux anti-BGN : Y a-t-il un espoir Comment les utiliser ?

Rémy Gauzit

**Equipe mobile d'infectiologie
Unité de réanimation thoracique
CHU Cochin - Paris V**

Le Dictionnaire VIDAL

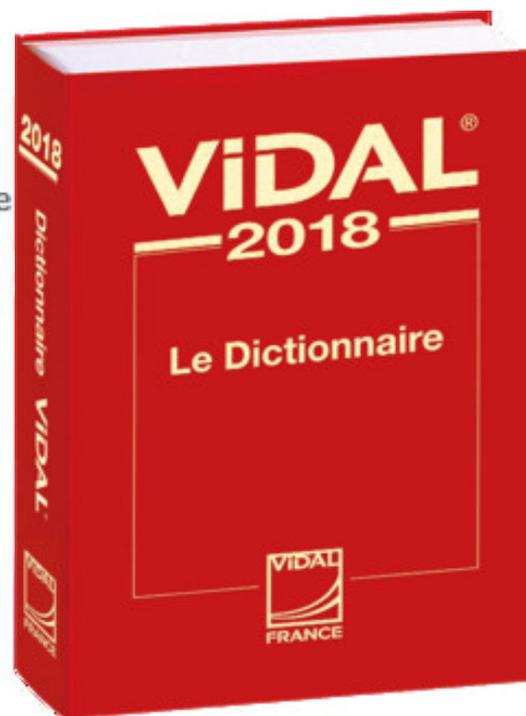
La référence en matière d'information sur le médicament

La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88^e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

Les monographies VIDAL sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les monographies permettent une lecture aisée.

Elles
publi



Une AMM a été donnée, mais en
« pratique » tout reste à faire...

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 IIA, IU,HAP dont PAVM Inf. bactériennes multi-R (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	<p>AMM juin 16 IIA, IU, HAP dont PAVM Inf. bactériennes multi-R (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)</p>	<p>AMM oct 2015 (IIA, IU, HAP dont PAVM) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)</p>
Forces	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	<p>AMM juin 16 IIA, IU, HAP dont PAVM Inf. bactériennes multi-R (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)</p>	<p>AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)</p>
Forces	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies (peu actif) • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies (peu actif) • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> <p>Pk ≠ molécule et l'inhibiteur (posologie à x 2)</p>

Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations

	CMI ₅₀	CMI ₉₀	% S
<i>Escherichia coli</i> (3843)	0.25	0.5	99.2
ESBL-producing <i>E. coli</i> (715)	0.5	4	95.7
<i>E. coli</i> (2691)	0.25	0.5	99.3
ESBL-producing <i>E. coli</i> (327)	0.5	4	94.5
<i>E. coli</i> (1306)	NR	0.5	98
<i>E. coli</i> (368)	0.25	1	98.6
ESBL-producing <i>E. coli</i> (76)	0.5	4	93.4
<i>E. coli</i> (341)	0.25	0.5	98.5
CTX-M-15-producing <i>E. coli</i> (219)	<0.25	0.5	100
<i>E. coli</i> (250)	0.25	0.5	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1408)	0.5	>32	82.7
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (493)	2	>32	78.7
Meropenem-nonsusceptible <i>K. pneumoniae</i> (140)	>32	>32	1.4
<i>K. pneumoniae</i> (1298)	0.25	16	89.1
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (244)	32	>32	41.8
Meropenem-nonsusceptible <i>K. pneumoniae</i> (100)	>32	>32	4
<i>K. pneumoniae</i> (1205)	NR	4	89
<i>K. pneumoniae</i> (370)	0.25	>32	84.9
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (132)	4	>32	57.6
<i>K. pneumoniae</i> (126)	0.25	16	88.9

Activité in vitro de l'association ceftolozane-tazobactam (TOL-TAZ) sur *P. aeruginosa*

- Evaluation de l'activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa* chez des patients de réanimation, 20 pays Europe + Israël (2013-2014)
- TOL-TAZ testé avec une concentration de 4 mg/l de TAZ

Activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa*

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	% sensible (critère EUCAST 2015 : ≤ 4 mg/l)
Toutes les souches (n = 502)	1	4	90,2 %
CAZ-R (n = 147)	4	> 32	68 %
PIP-TAZ-R (n = 163)	4	> 32	70,6 %
FEP-R (n = 125)	4	> 32	64,8 %
MER-R (n = 70)	8	> 32	45,7 %
Lévoﬂoxacine-R (n = 175)	2	> 32	73,7 %
Gentamicine-R (n = 104)	2	> 32	64,4 %
MDR (n = 197)	2	> 32	75,1 %
XDR (n = 88)	4	> 32	52,3 %

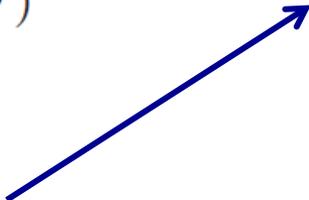
- TOL-TAZ : taux de sensibilité > PIP-TAZ, CAZ, FEP, MER, LEV, GEN sur *P. aeruginosa*

In Vitro Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014)

Wright W. Nichols,^{a*} Boudewijn L. M. de Jonge,^a Krystyna M. Kazmierczak,^b James A. Karlowsky,^b Daniel F. Sahn^b

Region (no. of isolates)	Antimicrobial agent ^a	MIC ₉₀ (μg/ml)	% Susceptible ^b
All (1,627)	Ceftazidime-avibactam	64	65.4
	Ceftazidime	>128	0
	Cefepime	>16	19.7
	Piperacillin-tazobactam	>128	5.4
	Doripenem	>4	32.4
	Meropenem	>8	31.8
	Imipenem	>8	26.1
	Colistin	1	99.1
	Amikacin	>32	65.7
	Levofloxacin	>4	32.3

Souches résistantes
à la ceftazidime



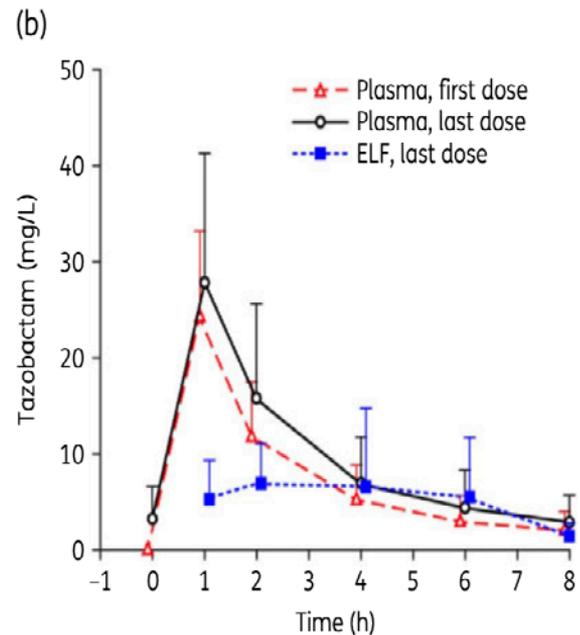
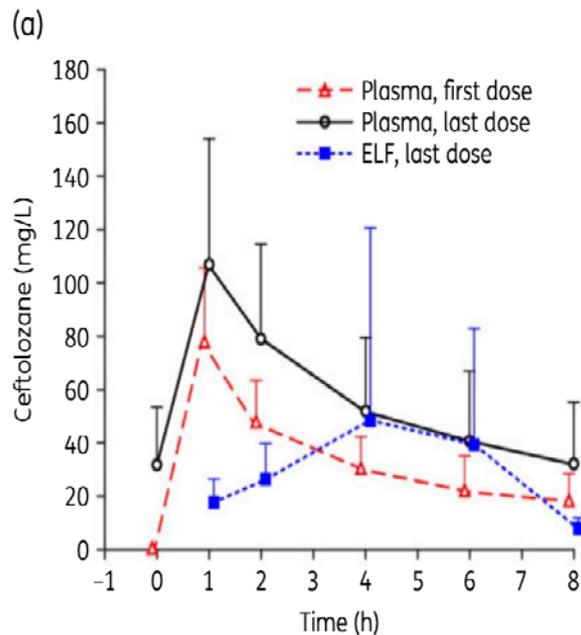
Ceftolozane-Tazobactam Versus Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a Multicenter Cohort Study

Outcome ^a	C-T (n = 100)	CAZ-AVI (n = 100)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds ^b Ratio (95% CI)
Clinical cure	61	66	0.463	0.81 (0.43 to 1.49)	0.92 (0.41 to 2.05)
In-hospital mortality	44	37	0.314	1.34 (0.76 to 2.36)	1.13 (0.52 to 2.48)
30-day mortality	27	23	0.514	1.24 (0.65 to 2.35)	1.20 (0.48 to 3.00)
Infection-related mortality	25	19	0.307	1.42 (0.72 to 2.79)	1.00 (0.40 to 2.52)
Microbiologic outcome ^c					
Eradication	46	43	0.843	0.94 (0.46 to 1.89)	
Persistence	32	28			

Efficacité idem
Pas de différence dans la tolérance

Lung penetration, bronchopulmonary pharmacokinetic/ pharmacodynamic profile and safety of 3 g of ceftolozane/tazobactam administered to ventilated, critically ill patients with pneumonia

- 22 pts – ceftolozane/tazo 6 doses de 2g/1g



Concentration ELF/plasma

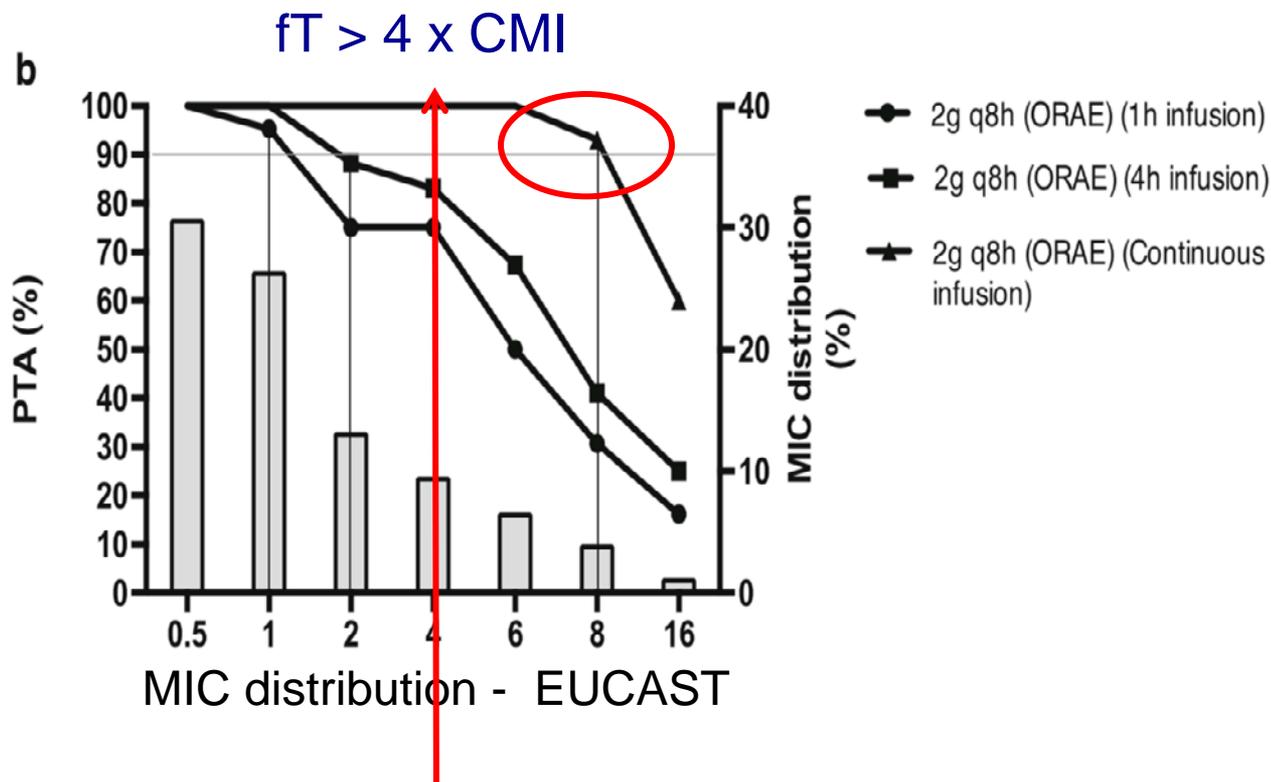
- Ceftolozane 50 %
- Tazobactam 62 %

Ce qui permet pendant 100 % T entre 2 injections des concentrations de :

- Ceftolozane > 4 mg/l (breakpoint du pyo)
- Tazobactam > 1 mg/l (MEC 0,7 à 1mg/l)

Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*

- 67 infections à *P. aeruginosa* MDR,
- 2 g/1 g par 8 h : bolus vs perf continue ou prolongée



Breakpoint du Pyo 4 mg/l

Ceftazidime/Avibactam

Dans le dossier d'AMM et les études post AMM



Utilisation en MonoT

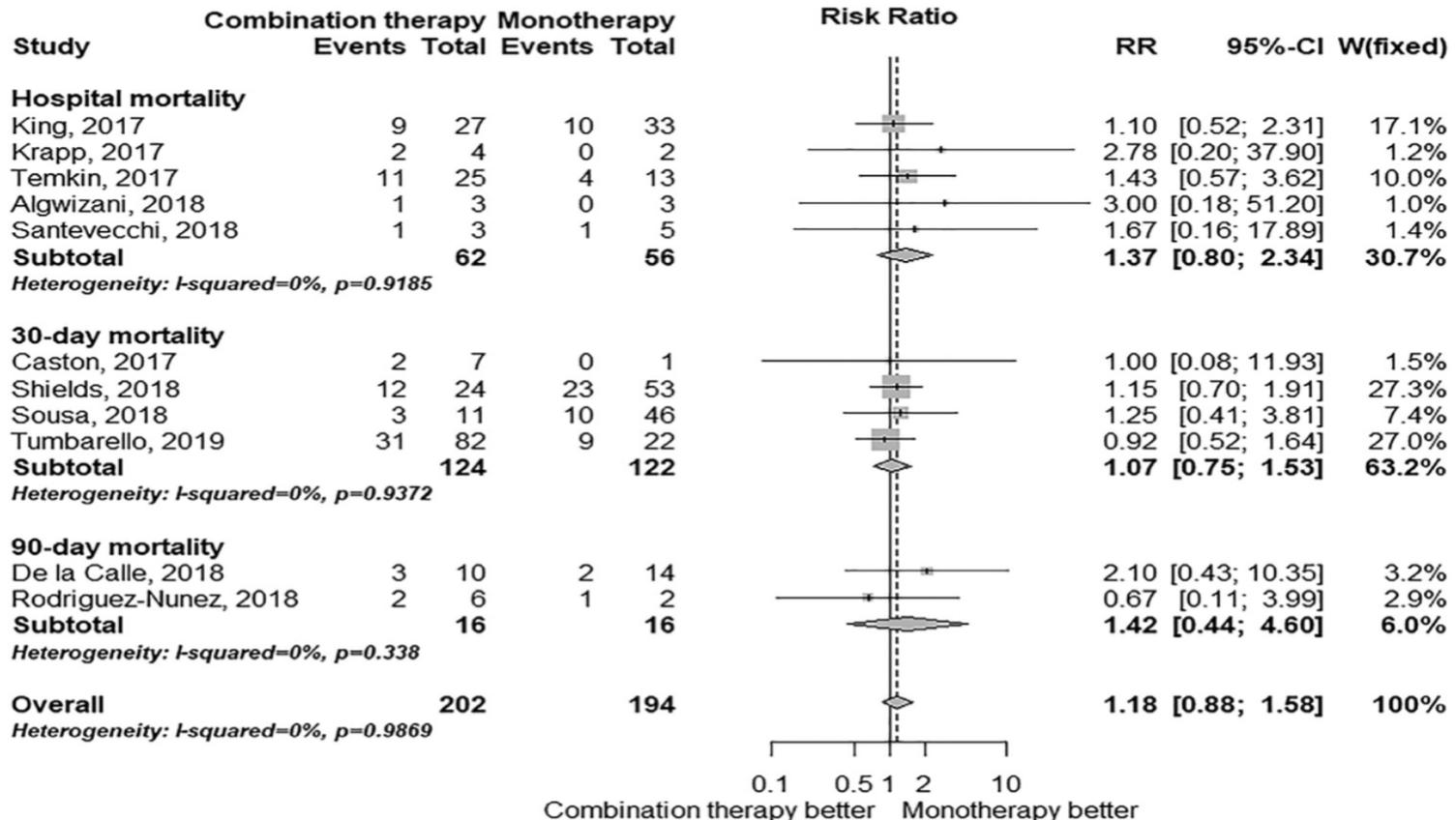


Doute sur efficacité et émergence de résistance
sous traitement

Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis

Efficacité

- 11 études observationnelles ou rétrospective
- 396 patients



Ceftazidime/Avibactam

Emergence de résistance ?



Malgré persistance d'un doute

Shields RK AAC 2018 - Sousa A JAC 2018 - Ackley R. AAC 2020



Recommandations SPILF 2022



Ceftazidime/avibactam en association

- Non recommandé pour les ERC
- Pour *P. aeruginosa* : pas de recommandation pour ou contre (manque de données probantes)

Du neuf et du très neuf...

β-lactamines/inhibiteur ?

	BLSE	AmpC	Carbapénémases			<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Acinétobacter</i>
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
Ceftaroline/avibactam	++	++	+	-	-	-	-
Aztréonam/avibactam	++	++	++	+	++	+	-
Imipenem/relebactam	++	++	++	-	-	++	-
Mero/vaborbactam	++	++	++	-	-	-	-
Cefépime/zidebactam	++	++	++	+	-	++	±
Mero/nacubactam	++	++	++	++	-	++	+
Cefépime/taniborbactam	++	++	++	++	++	++	++
Céfépime/enmetazo	++	++	+	++	-	-	-
Durlobactam/sulbactam	++	+	+	+	-	-	++

	EBLSE	Amp C	Carbapénémases			<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Acinétobacter</i>
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
Mero/vaborbactam (RPX 7009)	++	++	++	-	-	+/-	-

KPC : c'est pas pour nous...

	EBLS E	Amp C	Carbapénémases			<i>Pseudomonas</i> spp	<i>Acinetobacter</i>
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
Imipenem/rélébactam	++	++	++	-	-	++	-

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

- RCT (2:1) double aveugle - PAVM, IIA, IU
- Bactéries impipénème R
Sensible impipénème/relebactam et colistine
- Impipénème/relebactam (n=31) vs colistine+impipénème (n=16)

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

Nouveaux inhibiteurs des β -lactamases

- Profils d'inhibition variables :
 - en fonction des classes en particulier MBL (B) et oxacillinases (D)
 - au sein d'une même classe (oxacillinases D)
- Pk/Pd différents
- Variation d'activité selon la structure 3D ou les mutations sur boucle Ω rendant « fragiles » ces molécules au long court
- Mais quel progrès quand même !

Céfidérol

- Etudes de phase II et III :
 - IU
 - Pneumonies liées aux soins dont PAVM
 - Infections à BGN carbapénème-résistants (urines, bactériémies, pneumonies)

Portsmouth S LID 2018; 18 : 1319

Basetti M LID 2021; 21 :226

Wunderrink RG LID 2021; 21 : 213

- AMM Europe juillet 2020 (procédure accélérée +++)

Fetcroja est indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes en absence d'alternative thérapeutique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Dans l'attente de données complémentaires ASMR IV (janv 2021)
Actuellement utilisation en sous ATU
(théoriquement disponible dans les pharmacies hospitalières)

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

Bassetti M. LID 2021

Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial

Wunderink RG LID 2021

Céfiderocol n = 101
vs
BAT n = 51 (colistine 66 %)

Céfiderocol n = 145
vs
Méropénème n = 147

Globalement : efficacité clinique et mortalité similaires

MAIS :

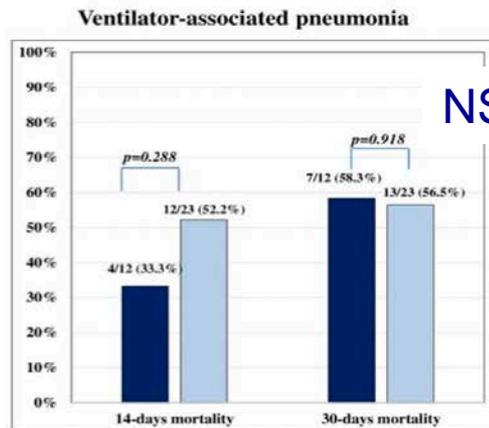
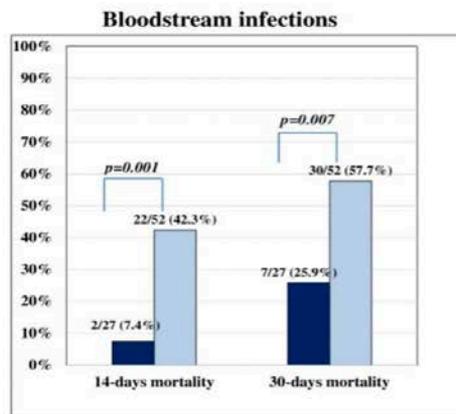
- Surmortalité si pneumonie noso, bactériémie, choc septique (*A. baumannii* ?)
- Résultats décevant si souche carbapénèmes-R
- CMI basale sous traitement

A suivre...

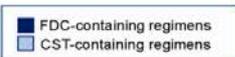
Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

- Rétrospectif
- Céfiderocol : 15 monoT – 32 associations (tigécycline n=25)
- VS
- Colistine : 13 monoT – 64 associations (tigécycline n=59)

Mortalité globale 34 % vs 59 % ($p=0,018$)



Pénétration pulmonaire du céfiderocol insuffisante ?



Apparition de résistances au céfiderocol
sous traitement en monoT....

Intrapulmonary pharmacokinetic profile of cefiderocol in mechanically ventilated patients with pneumonia

- 7 patients
- Cefiderocol 2 g x 3 ou 4 (si clearance créat > 120 ml/min)
- LBA soit fin perfusion, soit 2 h après
- Concentrations plasmatiques 1, 3, 5 et 7 h, après début perfusion

Concentrations	Fin perfusion	2h après fin perfusion
Plasma	80,8 (43,6-116,0) mg/l	56,3 (20,7-102,0) mg/l
Film alvéolaire	7,63 (3,10-20,7) mg/l	10,4 (7,19-15,9) mg/l
R _{C, A/P}	0,211 (0,09-0,422)	0,547 (0,443-0,822)

La pénétration du céfidérocol au niveau du film alvéolaire est suffisante pour traiter une PAVM à BGN si CMI ≤ 4 mg/l

Cefiderocol use for the treatment of infections by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an Italian multicentre real-life experience

Piccica M JAC 2023

142 pts

BGN carbapénème-R

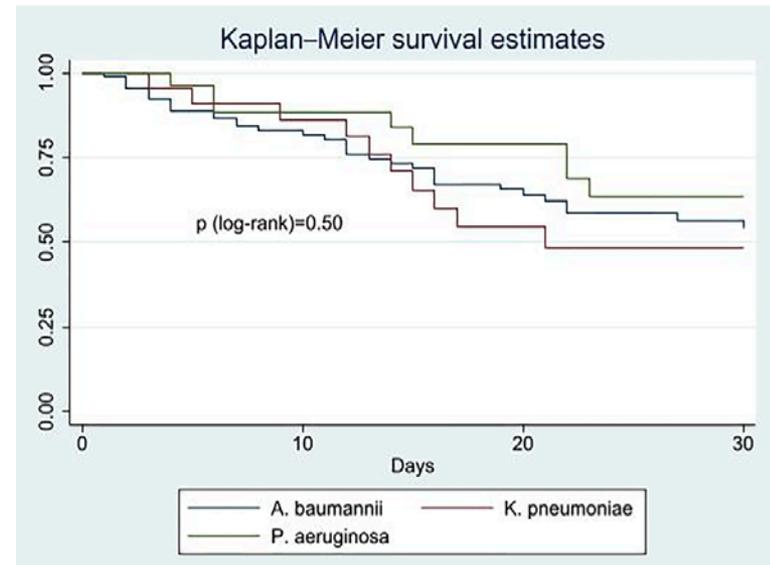
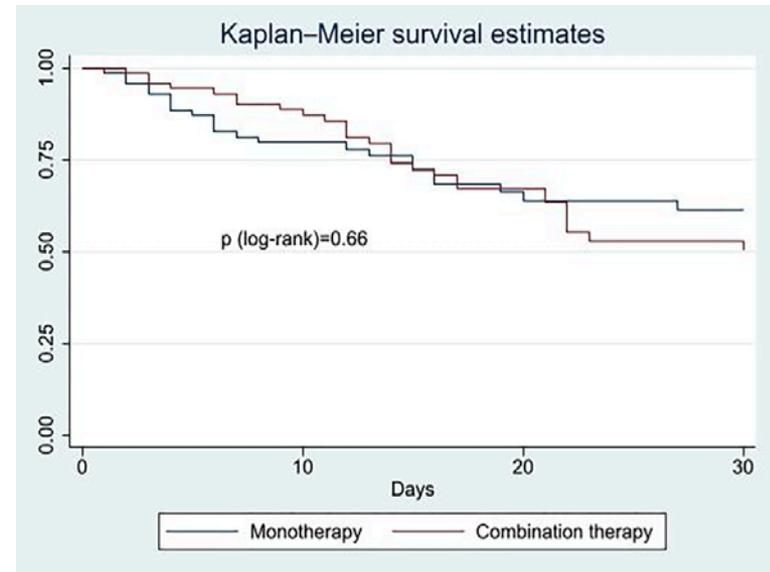
- *A. baumannii* 89
- *K. pneumoniae* 22
- *P.aeruginosa* 27

Essentiellement pneumonie et/ou bactériémie

Mortalité 37 %

Pas de différence MonoT vs association

Pas différence selon le germe



Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies

Timsit JF. CID 2022; 75 : 1081

Regroupement des BGN – MBL des études

- APEKS-NP (céfidérocol vs méropénème)
- CREDIBLE-CR (céfidérocol vs BAT)
- 20 entérobactérales, 14 *P. aeruginosa* ou *A. baumannii*

	Guérison clinique		Eradication microbio.		Mortalité	
	Céfidérocol	Comp.	Céfidérocol	Comp.	Céfidérocol	Comp.
CREDIBLE-CR + APEKS-NP	17/24 (70,8%)	4/10 (40%)	14/24 (58,3%)	3/10 (30%)	3/24 (12,5%)	5/10 (50%)
Enterobact.	11/15	1/5	10/15	1/5	2/15	3/5
Non fermentants	6/9	3/5	4/9	2/5	1/9	2/5
CREDIBLE-CR	12/16	2/7	10/16	1/7	1/16	4/7
APEKS-NP	5/8	2/3	4/8	2/3	2/8	1/3

Résultats semblant > avec le céfidérocol

Rassurant sur l'utilisation en monoT du céfidérocol

MAIS : nombre patients faible et pas le même comparateur

Clinical features and outcomes of infections caused by metallo- β -lactamases producing Enterobacterales: a 3-year prospective study from an endemic area

- Etude prospective observationnelle – Italie
- 343 pts – NDM dans 328 cas
- 199 bactériémies – 60 pneumonies – 60 IU

Schéma	<u>Caz-avi/Atm</u> <u>n= 215</u> <u>(MonoT 170)</u>	<u>Céfidérocol</u> <u>n=33</u> <u>(BiT 29)</u>	<u>Colimycine</u> <u>n=26</u>	<u>Autres</u> <u>n=37</u>	<u>Antibiothérapie</u> <u>inefficace</u> <u>n=32</u>
Mortalité à J30	48/215 (22,3%)	11/33 (33%)	13/26 (50%)	3/37 (13,5%)	25/32 (78,1%)

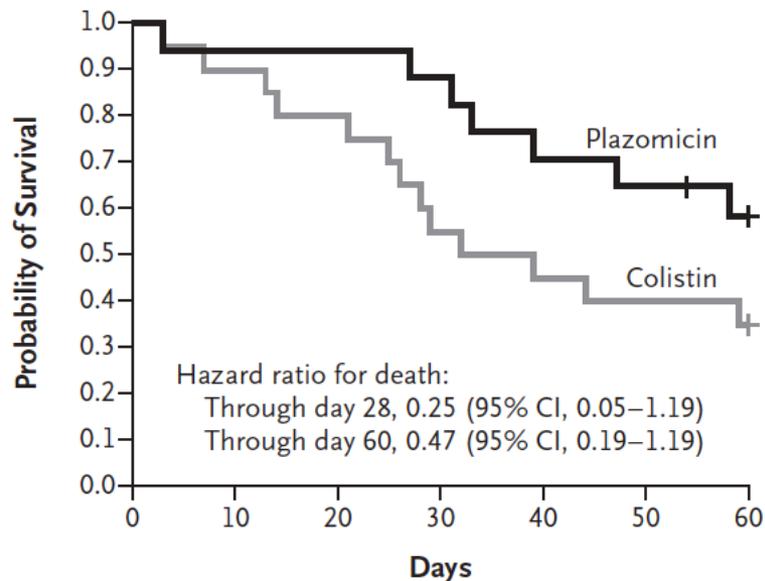
- Par rapport à la colimycine : seul Caz-avi/Atm montre une différence de mortalité significative
Mais que 33 pts traités par céfidérocol
- Colimycine : toxicité rénale >>
- Garder en tête la fosfomycine pour les patients peu graves

Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

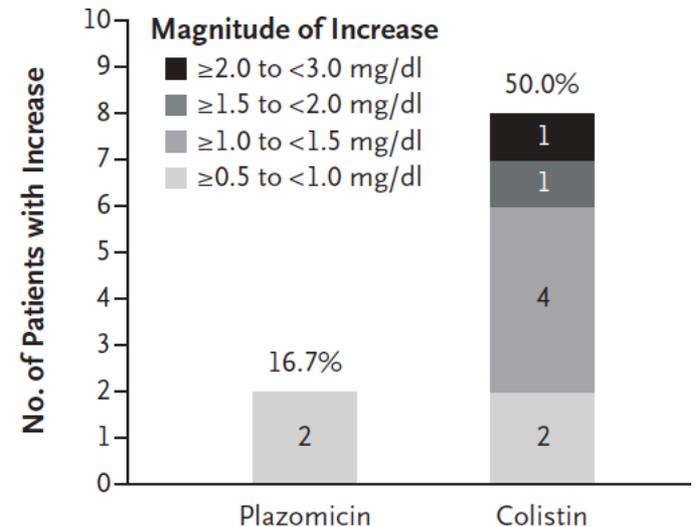
- Etude CARE (phase III) : PAVM ou bactériémie à ERC
- Plazomicine ou colistine + méropénème ou tigécycline
- Arrêt prématuré faute d'inclusion

Résultats sur 29 bactériémies, 8 PAVM

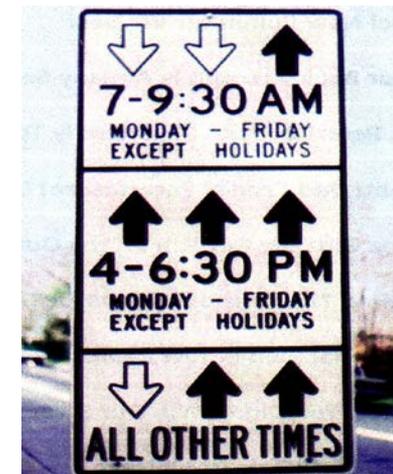
Cumulative Probability of Survival



Increase in Serum Creatinine Concentration



C'est compliqué les BGN -XDR



Recommandations pour le traitement des infections dues à des Bacilles à Gram négatif multirésistants

Jeu de diapositives réalisé par le groupe recommandation de la SPILF le
07.09.2022

essentiellement à partir des recommandations de
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
&
Infectious Diseases Society of America

Disponible sur infectiologie.com (onglet recommandations)

Questions

Quelle est l'antibiothérapie pour :

- Enterobacterales résistantes aux C3G (C3G-R) ?
- Enterobacterales sensibles aux C3G, à risque moyen ou haut de production d'AmpC ?
- Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes
- *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

**Ceftolozane
Tazocilline**

P. aeruginosa

**Ceftazidime
Avibactam**

Epargne des carbapénèmes
Activité anti *P. aeruginosa*
Oxa-48
Attention si KPC !!

**Imipénème
Relebactam**

KPC
P.aeruginosa

**Méropénème
Vaborbactam**

KPC ++++

Cefiderocol

NDM (metallo B lactamases)
Autres mécanismes de R que
carbapénémase
Non fermentant : Acineto, B.cepacia...**en**
l'absence d'alternative

Plazomicine

Si un jour disponible
Sévérité ?
Association ?
Allergie ?

The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat

Mojica MF. LID 2021 doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30868-9

Conclusions

- BGN : avenir pas si sombre (????) - Des « choses » dans le pipeline
- De plus en plus nécessité ATB à « la carte » ou aux « petits oignons » (optimisation Pk/Pd, posologies, associations...) où toute erreur se paie cher (les bactéries sont capables de tout...)
- Tester de manière adéquate : antibiogramme et PCR (mécanisme de résistance)
- Tester sans « a priori » les nouvelles... et les anciennes molécules
- Discussion/aide avec microbiologistes, infectiologues, pharmaciens