



Pyélonéphrite communautaire suspectée à bacille à Gram négatif résistant : la querelle des anciens et des modernes

Aurélien Dinh, Vincent Cattoir, Dominique Breilh

Cas clinique

- Patiente de 75 ans se présente aux urgences pour fièvre d'apparition récente
- Retour de voyage en Tunisie 10 jours auparavant
- ATCD :
 - Diabète type 2 insulino-traité
 - Greffe rénale sous cell cept

Examen clinique

- **Examen clinique :**
 - température : 39° C, TA 90/50 (120/80 après inflation hydrosodée), Pouls 120/min, pas de marbrures, pas de troubles de conscience
 - BU +
- **Ionogramme :**
 - Na⁺ 140 mM, K⁺ 4,5 mM, créatinine sérique : 200 µM (créatinine de base : 150 µM), CRP= 150 mg/L
- **NFS :**
 - leucocytes 118 000/mm³ ; Hb 9,8 g/dL ; plaquettes 200 000/mm³

Quels facteurs de risque d'infection à E-BLSE sont exacts ?

- Immunodépression
- Retour voyage zone endémie < 3 mois
- Colonisation connue à BLSE
- Prise antibiotique dans les 6 mois précédents
- Sexe féminin

Quels facteurs de risque d'infection à E-BLSE sont exacts ?

- Immunodépression
- Retour voyage zone endémie < 3 mois
- Colonisation connue à BLSE
- Prise antibiotique dans les 6 mois précédents
- Sexe féminin

FDR d'IU à E-BLSE

- Colonisation urinaire ou IU à E-BLSE dans les 6 mois précédents
- Antibiothérapie par pénicilline + inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou FQ dans les 6 mois précédents
- Voyage récent en zone d'endémie d'E-BLSE
- Hospitalisation dans les 3 mois précédents
- Vie en établissement de long-séjour

Tourisme et E-BLSE (1)

- Adultes avec un séjour à l'étranger (1 semaine à 3 mois)

Objectifs :

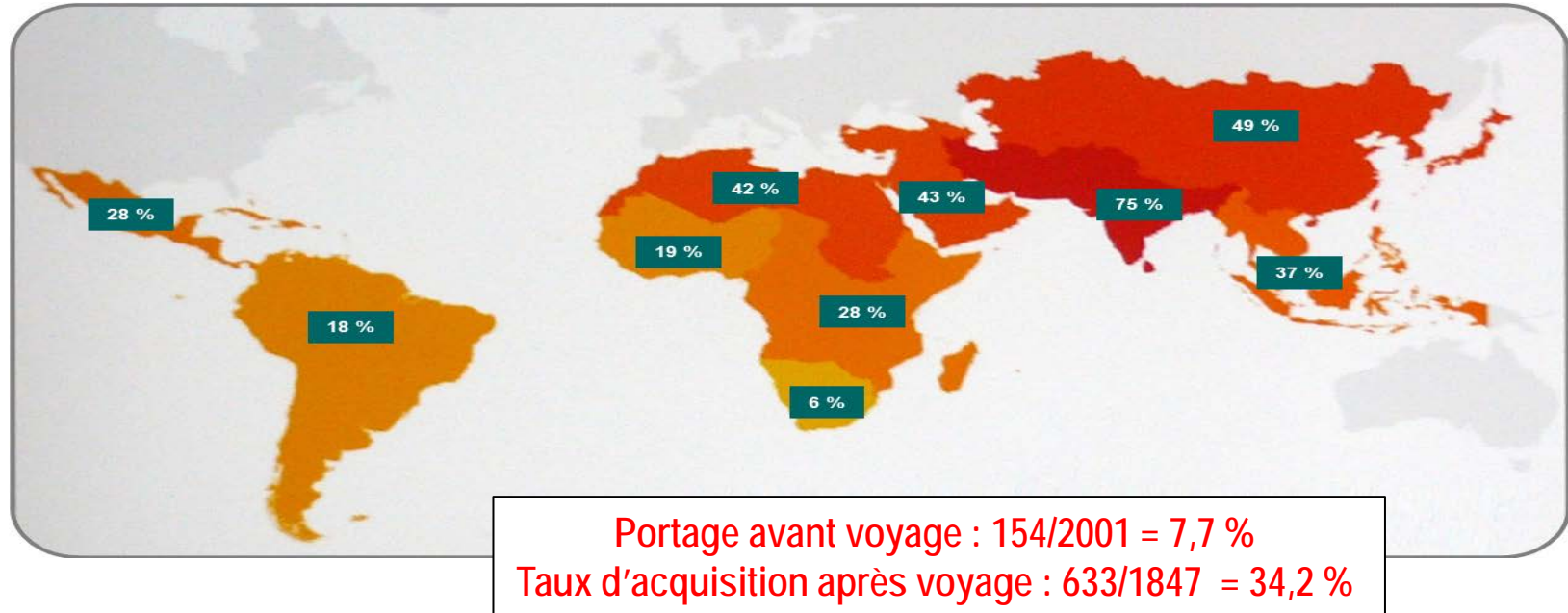
- Déterminer le taux d'acquisition d'E-BLSE après un voyage à l'étranger
- Déterminer la durée du portage digestif après le retour
- Evaluer la transmission des E-BLSE au sein des membres de la famille

Questionnaire + écouvillonnage rectal avant et après voyage puis à M1, M3, M6 et M12 après le retour

	Voyageurs (n = 2 001)	Membres de la famille (n = 215)
Age médian (ans)	50	46
Homme	46 %	37 %
Continents visités		
Asie	50,8 %	-
Afrique	31,6 %	-
Amérique	16,3 %	-
Europe	1,0 %	-
Océanie	0,3 %	-
Durée médiane du voyage (jours)	20 (15 - 25)	-

Tourisme et E-BLSE (2)

Taux d'acquisition d'E-BLSE par sous-région



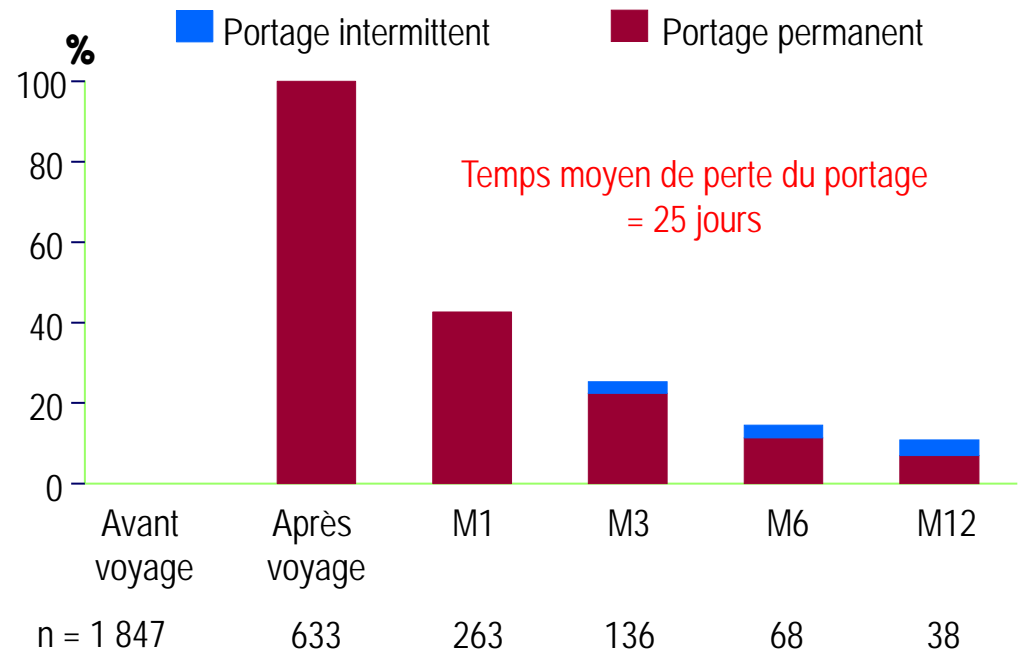
Tourisme et E-BLSE (3)

FDR d'acquisition d'E-BLSE

	ORa (IC 95 %)
Cure d'ATB au cours du voyage	2,7 (1,8 - 4,1)
Diarrhée pendant ou juste après le voyage	2,3 (1,4 - 3,8)
Maladie chronique intestinale	2,1 (1,1 - 3,9)
Nourriture locale (vendeur de rue)	
-Jamais	1
-Occasionnellement	1,3 (1,0 - 1,7)
-Tous les jours	1,8 (1,1 - 2,9)

Probabilité de transmission d'E-BLSE à un membre de la famille = **12 %**

Taux de perte d'E-BLSE acquise après le retour



Scores prédictifs d'infection à E-BLSE

Score prédictif d'infection à E-BLSE

Etude rétrospective bicentrique (E-U) sur bactériémies à EB de 2010 à 2015 (N = 910)

79 % de bactériémies d'origine communautaire (29 % CA et 50 % HCA) ; **4,2 %** d'E-BLSE (60 % *E. coli*)

Variable	aOR	(95% CI)	P Value	Point Allocation
Recent outpatient GI/GU procedure ^a	8.6	(3.0–22.5)	<.001	1
No. of prior BL/FQ courses ^b				
0	1	Reference		0
1	6.3	(2.7–14.7)	<.001	1
≥2 ^c	22.1	(8.6–57.2)	<.001	3
Prior infections/colonization with ESBL ^d	26.8	(7.0–108.2)	<.001	4

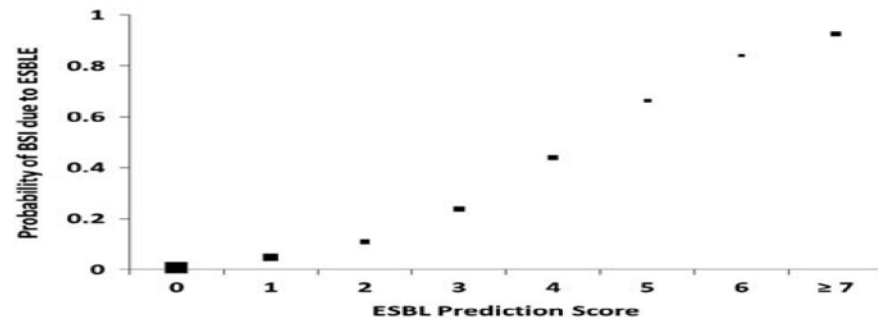
NOTE. aOR: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; GI: gastro-intestinal; GU: genitourinary; BL: β-lactams; FQ: fluoroquinolones.

^aWithin 30 days of bloodstream infection.

^bWithin 3 to 90 days of bloodstream infection.

^cMultiple courses of antibiotics are given at least 3 days apart.

^dWithin 365 days of bloodstream infection.



ESBL-PS	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %
≥1	88	77	16	99
≥3 ^a	43	96	33	97

Score prédictif d'infection à E-BLSE

Etude rétrospective bicentrique (Taiwan) sur bactériémies communautaires à EB de 2008 à 2013 (N = 1141)

51 % de bactériémies avec porte d'entrée urinaire ; **5,7 %** d'E-BLSE (74 % *E. coli*)

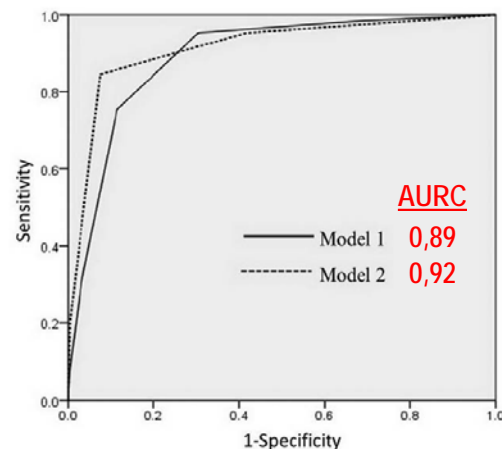
Variables	Odds ratio (95% CI)	P	CoMEB-ESBL score	
			I	II*
Nursing home residents	27.77 (12.57–61.35)	<.001	1	1
Events within 4 wk before bacteremia onset				
Antimicrobial therapy	15.29 (7.68–61.35)	<.001	1	1
Invasive procedure	12.33 (5.59–27.20)	<.001	1	1
Prior hospitalization	3.75 (1.56–9.00)	.003	1	0
Frequent ED visits† within 1 y before bacteremia onset	9.98 (4.94–20.15)	<.001	1	1
Comorbidities				
Urological diseases	3.38 (1.12–10.18)	.03	1	0
Diabetes mellitus	2.08 (1.05–4.11)	.04	1	0

CoMEB = community-onset monomicrobial Enterobacteriaceae bacteremia, ED = emergency department, ESBL = extended-spectrum β -lactamase.

* Only 4 predictors having high odds ratios were enrolled.

† Indicated 3 or more ED visits annually.

Cut-off point	Sensitivity, %	Specificity, %	Predictive values		Likelihood ratio	
			Positive	Negative	Positive	Negative
1	95.4	58.2	12.1	99.5	2.3	0.2
2	84.6	92.5	40.4	99.0	11.3	0.2
3	20.0	99.6	76.5	95.4	50.0	0.8



A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organism

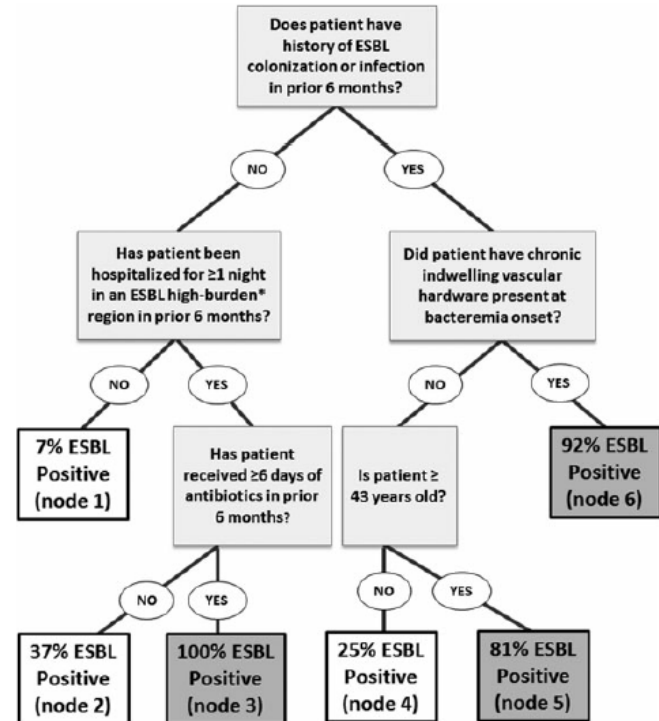
Katherine E. Goodman,¹ Justin Lessler,¹ Sara E. Cosgrove,² Anthony D. Harris,³ Ebbing Lautenbach,⁴ Jennifer H. Han,⁴ Aaron M. Milstone,⁵ Colin J. Massey,⁶ and Pranita D. Tamma⁵; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

Bactériemies à E coli et Kl pn 2008-2015

Monocentrique, rétrospective

1288 patients 194 E-BLSE

Arbre diagnostique : VPP 90,8% et VPN 91,9%



Critères d'IU grave ?

- Encéphalopathie hépatique
- Douleur lombaire exquise
- Hématurie macroscopique
- Indication à un drainage des urines
- PAS < 90 mmHg

Critères d'IU grave

- Encéphalopathie hépatique
- Douleur lombaire exquise
- Hématurie macroscopique
- Indication à un drainage des urines
- PAS < 90 mmHg

Définitions

- IU grave : PNA et les IU masculines associées à :
 - un sepsis grave,
 - un choc septique,
 - une indication de drainage chirurgical ou interventionnel (risque d'aggravation du sepsis en péri-opératoire).

Sepsis + au moins un critère parmi

Lactates > 2 mmol/l (ou > 1,5 fois la normale)

Hypotension artérielle systolique < 90 mmHg
ou baisse de 40 mmHg par rapport au chiffre de base,
ou moyenne < 65 mmHg,
ou PA diastolique < 40 mm Hg.

Dysfonction d'organe (une seule suffit) :

Respiratoire :

PaO₂ < 60 mmHg ou SpO₂ < 90 % à l'air (*a fortiori* sous O₂),
ou PaO₂/FiO₂ < 300,
ou baisse de ce rapport de plus de 20 % chez le malade sous assistance ventilatoire.

Rénale :

oligurie < 0,5 ml/kg par heure, persistante pendant 3 heures malgré le remplissage
ou créatinine > 177 µmol/l (20 mg/l),
ou élévation de plus de 50 % par rapport au chiffre de base.

Coagulation :

thrombopénie < 100 000/mm³ ou TP < 50 %,
ou chute de plus de 30 % des plaquettes ou du TP sur 2 prélèvements successifs.
Présence d'une CIVD.

Hépatique :

hyperbilirubinémie > 34 µmol/l
Fonctions supérieures : encéphalopathie ou syndrome confusionnel, qui pourrait être traduit par un score de Glasgow < 14.

Quels antibiothérapie probabiliste prescrivez vous ?

- Carbapénème
- Pipéracilline-tazobactam
- Céphalosporine de 3^{ème} génération + Aminoside
- Aminosides
- Autres

Quelles antibiothérapie probabiliste prescrivez vous ?

- Carbapénème
- Pipéracilline-tazobactam
- **Céphalosporine de 3^{ème} génération + Aminoside**
- Aminosides
- Autres

Recommandations

- Une stratégie graduée selon la gravité est proposée [Accord professionnel]

En l'absence de données permettant d'évaluer ce risque individuel d'IU à entérobactérie productrice de BLSE (EBLSE), il est recommandé, pour l'antibiothérapie probabiliste :

- des IU sans signe de gravité : de ne pas prendre en compte la possibilité d'une EBLSE [Accord professionnel].
- des IU graves _ hors choc septique : de prendre en compte la possibilité d'une EBLSE, uniquement chez les patients ayant présenté une colonisation urinaire ou une IU à EBLSE dans les 6 mois précédents [Accord professionnel]. L'existence d'un antécédent de colonisation urinaire ou d'IU à EBLSE est considéré comme un facteur de risque d'IU à EBLSE même si les données manquent dans la littérature pour le confirmer [Accord professionnel].
- des IU avec choc septique : de prendre en compte la possibilité d'une EBLSE dans les cas suivants :
 - colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents
 - antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents
 - voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
 - hospitalisation dans les 3 mois précédents
 - vie en établissement de long-séjour

Stratégie thérapeutique

PNA grave



Traitement probabiliste

- C3G IV (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine
- si allergie :
- aztréonam + amikacine
- si antécédent de BLSE (IU ou colonisation urinaire < 6 mois)
- carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine
- si choc septique. ET présence d'au moins un facteur de risque d'EBLSE*
- carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine

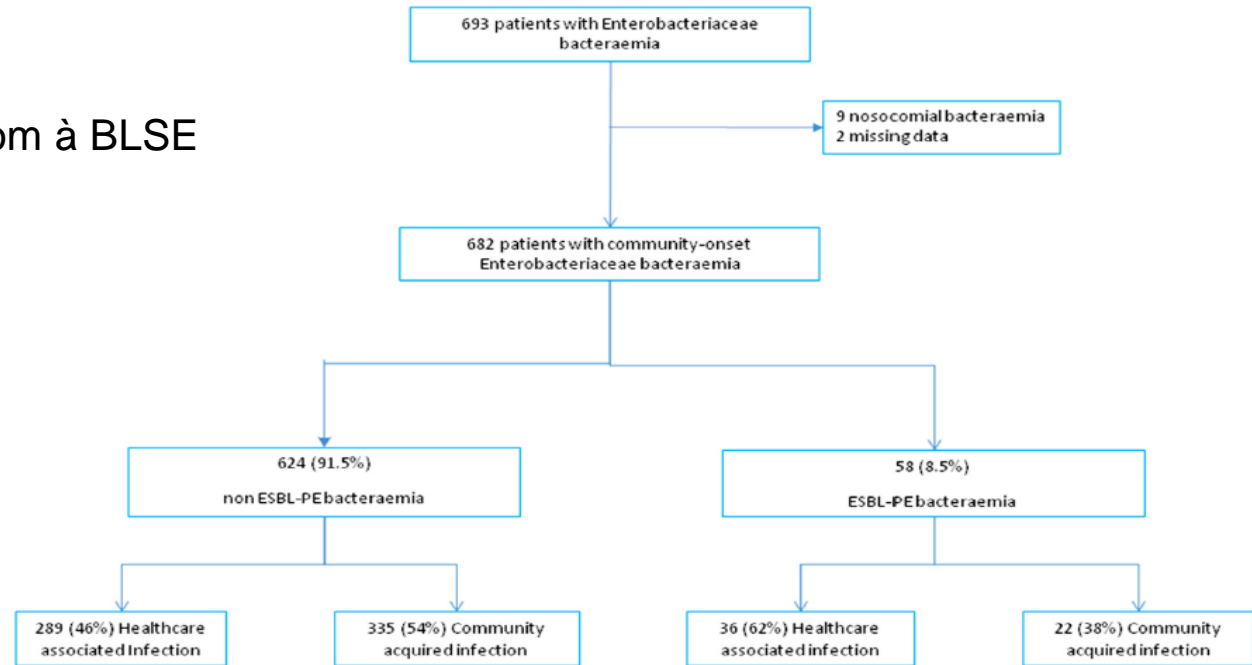
Impact d'une antibiothérapie probabiliste inadaptée

Predominance of healthcare-associated cases among episodes of community-onset bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae

Etude prospective
50 centres sur 2 mois
Prévalence des bactériémies com à BLSE
FDR
TTT
outcome

682 Bactériémies
58 (8,5%) BLSE
E coli 49 (9,1%)
Kl pn 8 (11,8%)
BLSE HCA : 36 (62%)
Survie à J14 >> 90%

Inadéquation non liée à mortalité



Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis

Gowri Raman^{1,2*}, Esther Avendano^{1†}, Samantha Berger³ and Vandana Menon^{2,4}

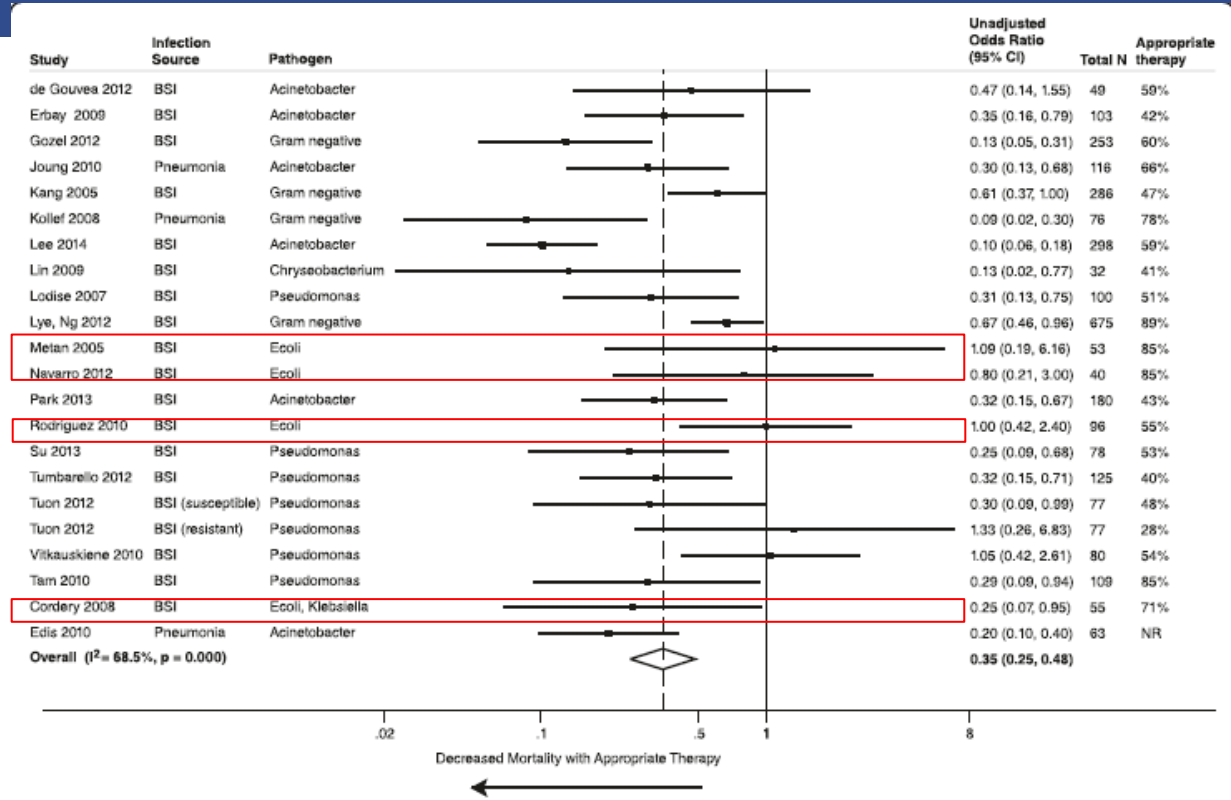


Fig. 2 Whisker plot of unadjusted mortality at 30 days among patients receiving AAT

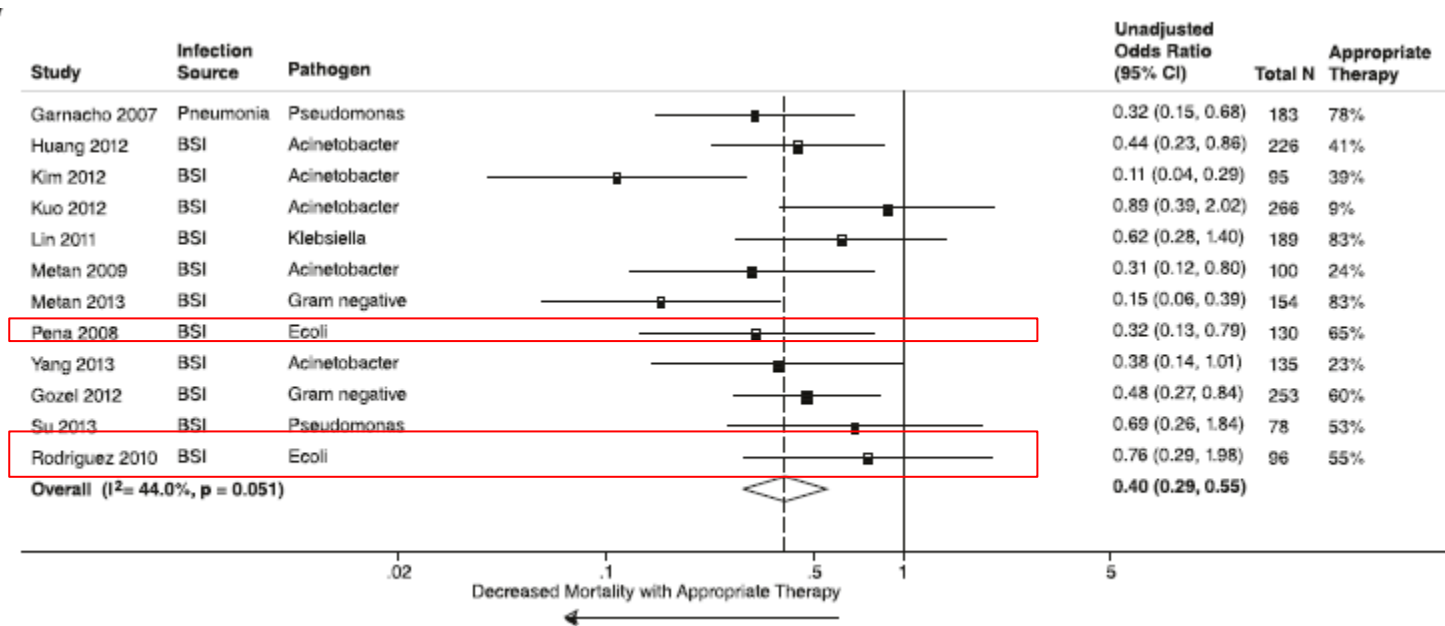


Fig. 3 Whisker plot of unadjusted mortality at 14 days among patients receiving AAT

Score prédictif de mortalité

Etude rétrospective INCREMENT (37 centres, 11 pays) sur bactériémies à E-BLSE de 2004 à 2013 (N = 950)

Critère : mortalité (toutes causes confondues) à J30

Variable	Adjusted analysis			Score
	β coefficient	OR (95% CI)	P value	
Age >50 years	0.97	2.63 (1.18–5.85)	0.01	3
Male sex				
Enterobacteriaceae				
<i>E. coli</i>				
<i>Klebsiella</i> spp.	0.73	2.08 (1.21–3.58)	0.008	2
others				
Nosocomial acquisition				
Source other than UTI	1.28	3.60 (2.02–6.44)	<0.001	3
ICU admission				
Charlson Index ≥ 2				
McCabe (UF and RF)	1.36	3.91 (2.24–6.80)	<0.001	4
Pitt score >3	1.11	3.04 (1.69–5.47)	<0.001	3
Severe sepsis/septic shock	1.56	4.80 (2.72–8.46)	<0.001	4
Inappropriate empirical therapy				
Inappropriate early targeted therapy	0.90	2.47 (1.58–4.63)	0.002	2

Cohorte 1 (développement)

Score	Proportion of patients	SE	SP	PPV	NPV
≥ 4	83	99	20	22	99
≥ 5	82	99	22	22	99
≥ 6	76	99	29	24	99
≥ 7	67	97	39	27	98
≥ 8	55	90	54	31	96
≥ 9	51	89	58	32	96
≥ 10	46	87	63	35	95
≥ 11	32	79	78	46	94
≥ 12	29	77	83	50	94
≥ 13	23	67	86	53	92
≥ 14	19	56	89	54	90
≥ 15	13	47	95	69	88
≥ 16	11	43	96	72	88
≥ 17	7	28	97	71	85
≥ 18	3	15	99	81	83
≥ 19	3	12	99	82	83
≥ 20	1	4	100	83	82

Cohorte 2 (validation)

Score	Proportion of patients	SE	SP	PPV	NPV
≥ 4	85	100	17	17	100
≥ 5	84	100	19	18	100
≥ 6	80	100	24	19	100
≥ 7	70	98	36	21	99
≥ 8	57	92	50	25	97
≥ 9	51	88	56	26	96
≥ 10	45	86	62	29	96
≥ 11	33	76	74	35	94
≥ 12	30	68	78	35	93
≥ 13	21	58	86	43	92
≥ 14	19	56	87	44	92
≥ 15	10	38	95	56	89
≥ 16	8	24	95	48	87
≥ 17	5	20	98	62	87
≥ 18	2	10	99	62	86
≥ 19	2	8	99	67	86
≥ 20	0.3	2	100	100	85

Identification définitive et antibiogramme

- Même souche de *E. coli* dans ECBU et HC

• Amoxicilline	R
• Amoxicilline-acide clavulanique	S/R
• Ticarcilline	R
• Pipéracilline	R
• Pipéracilline-tazobactam	S
• Céfalotine	R
• Céfoxitine	S
• Ceftriaxone	R
• Ceftazidime	S
• Ertapenem	S
• Imipenem	S
• Ofloxacine	R
• Gentamicine	S
• Fosfomycine	S
• Nitfurantoïne	S
• Triméthoprim-sulfaméthoxazole	R

BLSE

Tests complémentaires

- Même souche de *E. coli* dans ECBU et HC

		CMI (mg/L)
• Amoxicilline	R	
• Amoxicilline-acide clavulanique	S/R	16
• Ticarcilline	R	
• Pipéracilline	R	
• Pipéracilline-tazobactam	S	4
• Céfalotine	R	
• Céfoxitine	S	4
• Ceftriaxone	R	>32
• Ceftazidime	S	1
• Ertapenem	S	0,25
• Imipenem	S	0,5
• Ofloxacine	R	>32
• Gentamicine	S	1
• Fosfomycine	S	
• Nitfurantoïne	S	
• Triméthoprim-sulfaméthoxazole	R	

BLSE

+ CMI Témocilline = 8 mg/L

Techniques rapides de détection des E-BLSE (1)

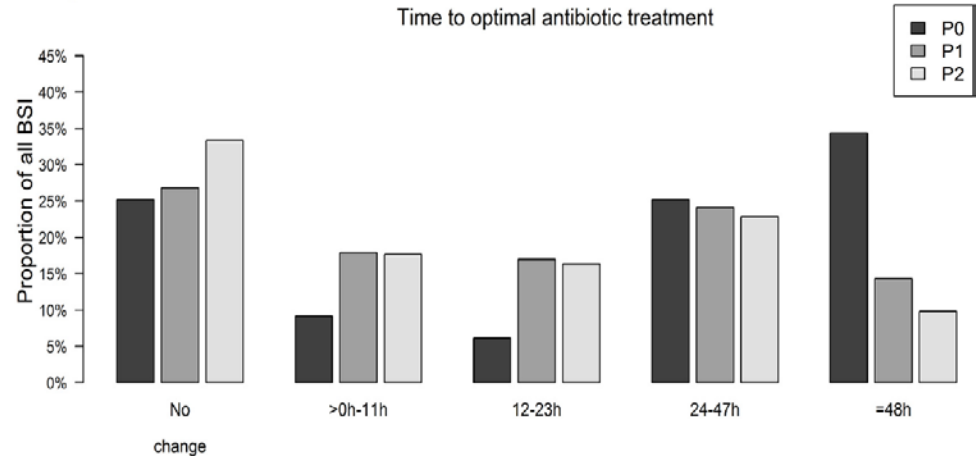
Principle/name of the test	Targeted enzymes	Required additional supplies	Delay for first/definitive results	Performances on cultured bacteria	Performances on clinical specimen	References
<i>Colorimetric–chromogenic substrate</i>						
β-Lacta test®	ESBL ^b	None	15 min	Sensitivity: 88% Specificity: 71%	Urines: sensitivity: 94%, specificity:100% (positive blood culture: sensitivity: 95.7%, specificity: 100%)	[22–28]
β-CARBA test®	Carbapenemase	None	30 min	No direct comparison: sensibility 87%, specificity 100%		[29]
<i>Colorimetric–non-chromogenic substrate</i>						
Rapid ESBL NP test®	ESBL ^b	None	20 min	Sensitivity: 95% Specificity: 100%	Urines: sensitivity 98%, specificity 99.8%, positive blood culture: sensitivity 100%, specificity 100%	[28,30–32]
Rapid ESBL Screen kit®	ESBL ^b	None	30 min/2 h	Sensitivity: 92% Specificity: 83%		[28]
Rapidec® Carba NP test	Carbapenemase	None	30 min/2 h	Sensitivity: 99% Specificity: 100%	Positive blood culture: preliminary experimental data	[33]
Rapid CARB Screen®	Carbapenemase	None	5 min/2 h	Sensitivity: 89.5% Specificity: 70.9%		[33]
Rapid Carb Blue kit®	Carbapenemase	None	15 min/1 h	No direct comparison: sensitivity 100%, specificity 100%		[34]
<i>Mass spectrometry detection</i>						
Pending marketed kits from MALDI-TOF MS ^a platforms manufacturers	Carbapenemase	MALDI-TOF MS ^a platforms	1–4 h	Sensitivity: 72.5%–100% Specificity:98%–100%	Positive blood culture: preliminary experimental data	

Techniques rapides de détection des E-BLSE (2)

Etude monocentrique (Belgique) sur l'impact clinique du diagnostic rapide sur HC+ (ID par MALDI-TOF et AST par β -Lacta test) [3 périodes : pré-interventionnelle P0 ; interventionnelles P1 et P2]

Time to partial susceptibility result			
Phase	Method	n BSI	Mean time to partial AST result (hours)
P1	TOTAL	72	11.8
	Culture β LT	20	17.9
	Young subculture β LT	29	11.2
	Direct β LT	12	3.7
P2	TOTAL	108	11.7
	Culture β LT	29	16.8
	Young subculture β LT	50	11.1
	Direct β LT	15	3.6

Sensibilité = 77 % (faux – pour *E. coli* AmpC)
Spécificité = 100 %

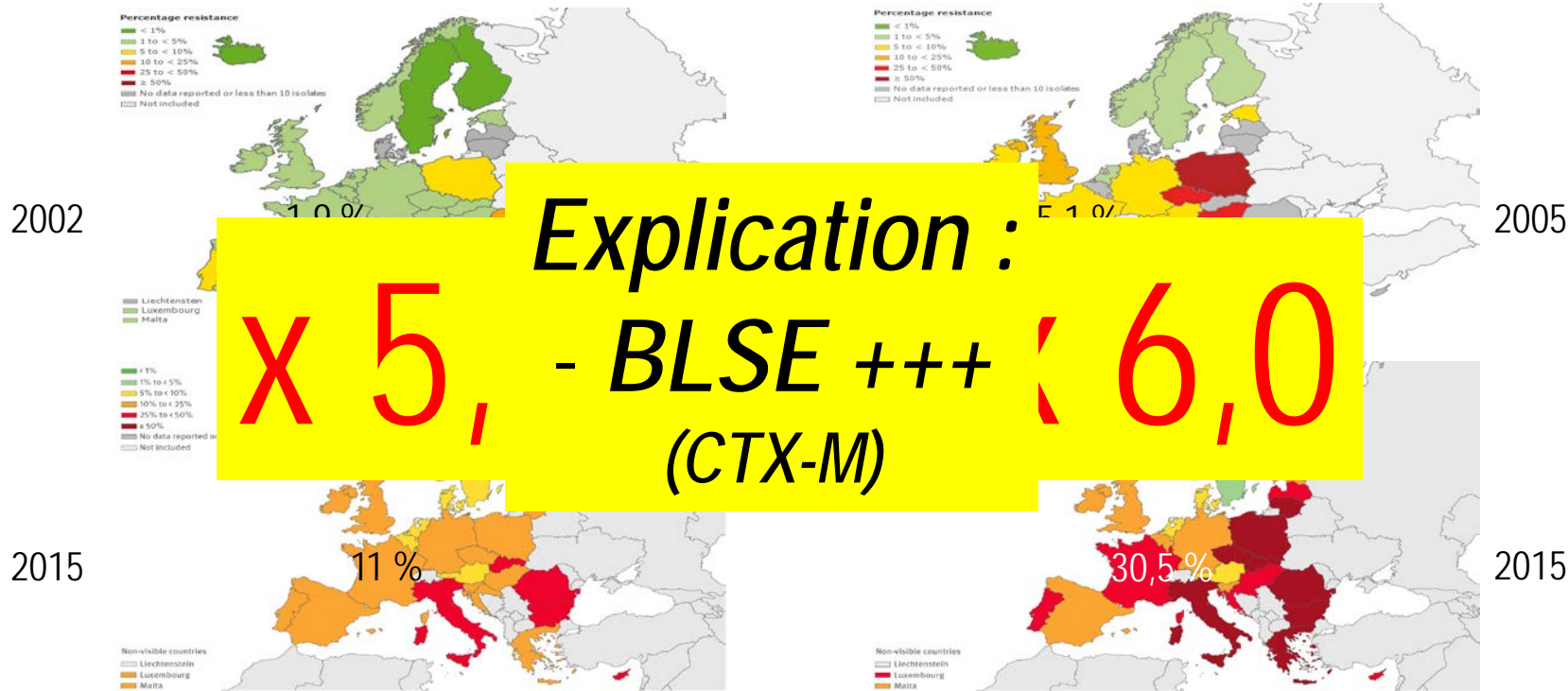


P1 (21,6 h) et P2 (17,9 h) < P0 (36,1 h)
[P < 0,0001]

Epidémiologie des E-BLSE en Europe

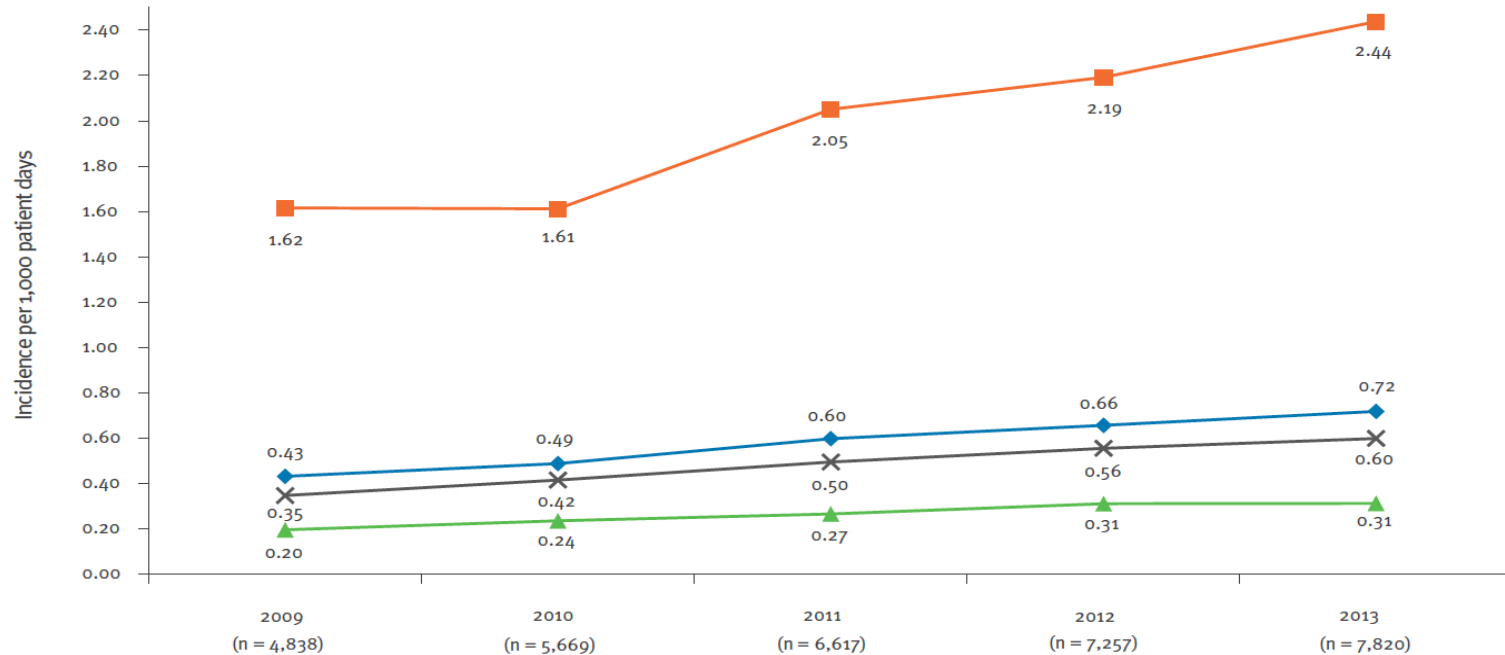
E. coli

K. pneumoniae

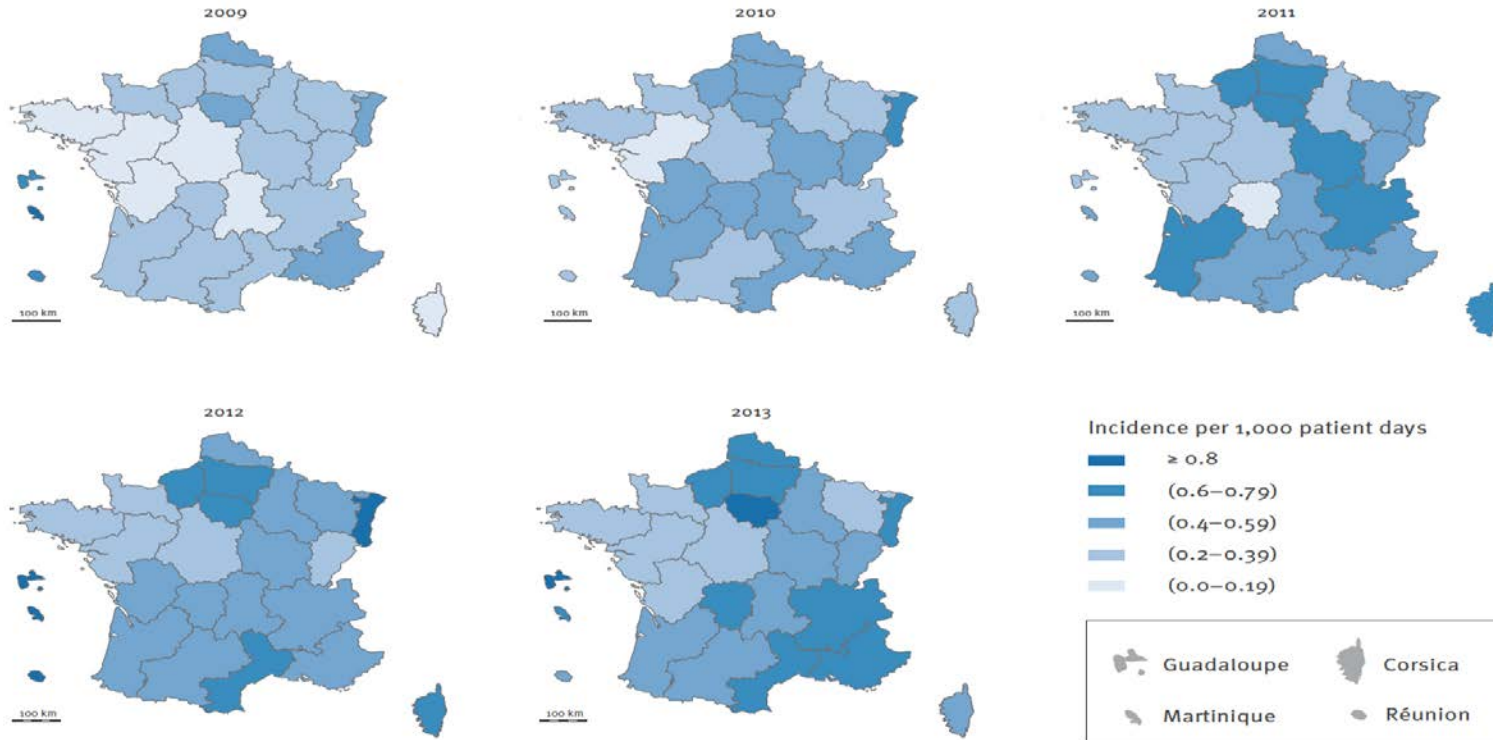


Epidémiologie des E-BLSE en France (1)

Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* infections by type of care^a, healthcare facilities cohort, surveillance network for healthcare-associated infections database, France, 2009–13 (n = 32,201)

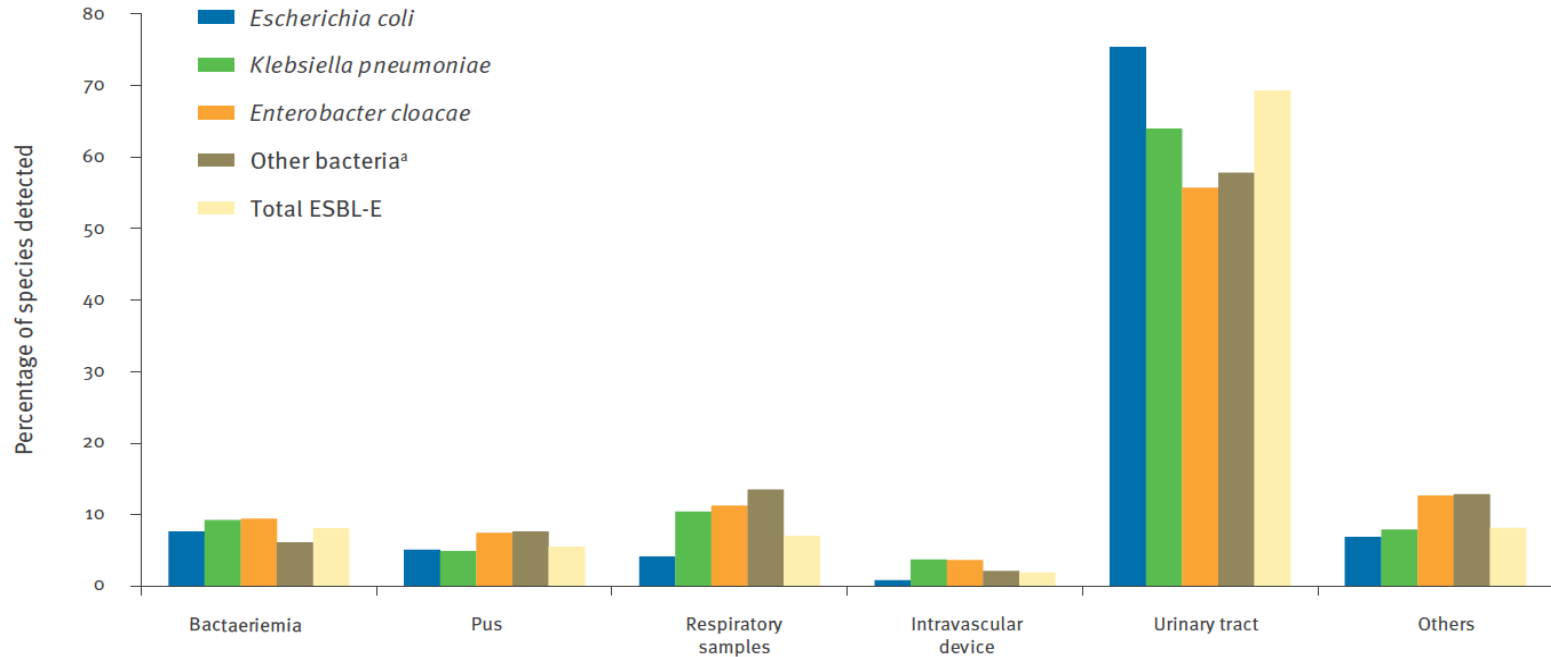


Epidémiologie des E-BLSE en France (2)



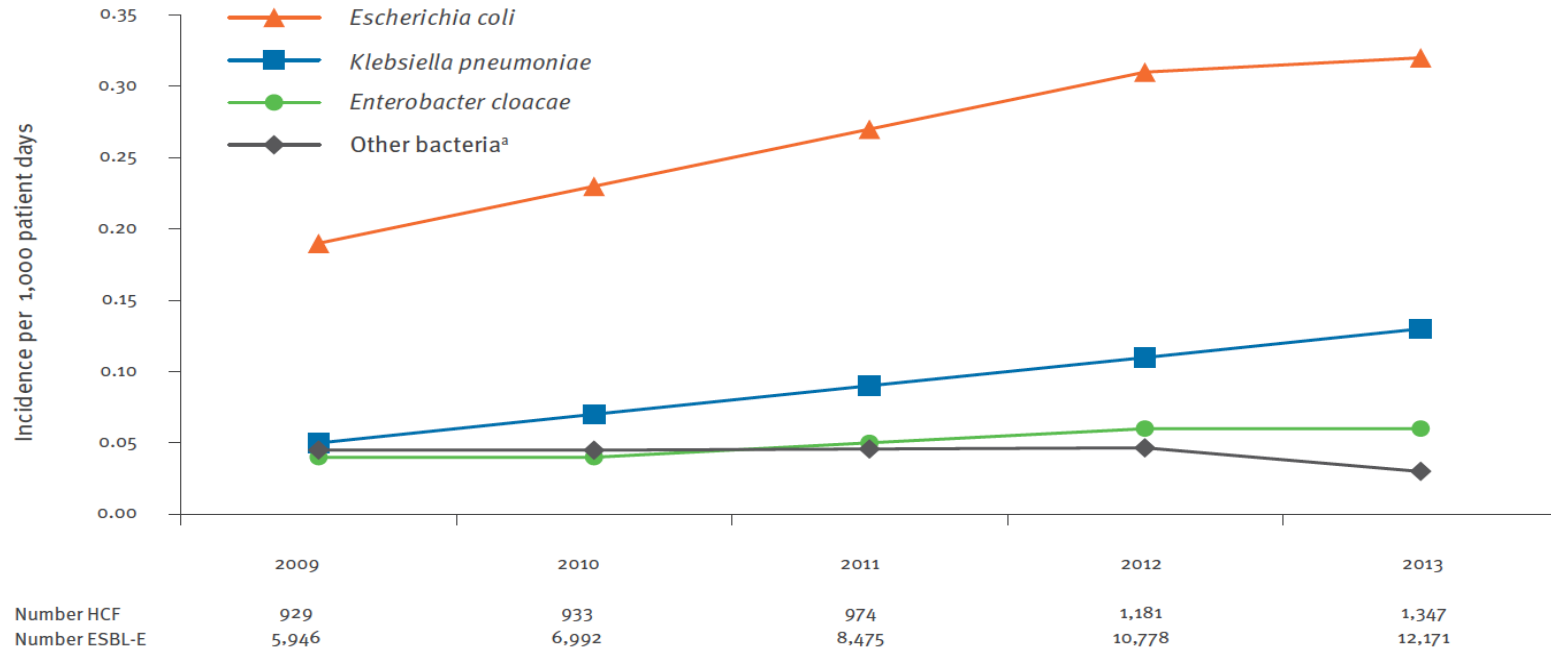
Epidémiologie des E-BLSE en France (3)

Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* infections by pathogen, surveillance network for healthcare associated infections database, France, 2013 (n = 12,234)



Epidémiologie des E-BLSE en France (4)

Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* infections by species, surveillance network for healthcare associated infections database, France, 2009–13 (n = 44,362)



Prévalence des E-BLSE communautaire au cours des PNA en France

- 1,5%
- 3%
- 6%
- 12%
- 24%

Prévalence des E-BLSE communautaire au cours des PNA en France

- 1,5%
- 3%
- 6%
- 12%
- 24%

E-BLSE dans les IU communautaires

Etude prospective multicentrique (49 centres en France et 1 centre en Suisse) en 2013 [BacterCom]

45 % des bactériémies d'origine communautaire associées aux soins (77 % *E. coli* et 10 % *K. pneumoniae*)

Source of infection identified in patients with community-onset Enterobacteriaceae bacteraemia.

Source of infection ^a	Total (N=682)	CA-BSI N = 357 (52 %)		HCA-BSI N = 325 (48 %)	
		ESBL-PE (n = 22)	Non-ESBL-PE (n = 335)	ESBL-PE (n = 36)	Non-ESBL-PE (n = 289)
Urinary tract	383 (56.2%)	13 6,2 %	196	21 12,1 %	153
Respiratory tract	27 (4.0%)	0	11	0	12
Intra-abdominal infection	200 (29.3%)	4	113	9	74
Intravascular infection	21 (3.1%)	0	1	0	20
Others ^b	19 (2.8%)	1	7	0	8
None identified (primary bacteraemia)	37 (5.4%)	3	12	3	19

Tests complémentaires

- Même souche de *E. coli* dans ECBU et HC

		CMI (mg/L)
• Amoxicilline	R	
• Amoxicilline-acide clavulanique	S/R	16
• Ticarcilline	R	
• Pipéracilline	R	
• Pipéracilline-tazobactam	S	4
• Céfalotine	R	
• Céfoxitine	S	4
• Ceftriaxone	R	>32
• Ceftazidime	S	1
• Ertapenem	S	0,25
• Imipenem	S	0,5
• Ofloxacine	R	>32
• Gentamicine	S	1
• Fosfomycine	S	
• Nitfurantoïne	S	
• Triméthoprim-sulfaméthoxazole	R	

BLSE

+ CMI Témocilline = 8 mg/L

Quelles sont les options thérapeutiques ?

- Carbapénèmes
- Pipéracilline-tazobactam
- Ceftazidime
- Cefoxitine
- Témocilline
- Amoxicilline-acide clavulanique

Quelles sont les options thérapeutiques ?

- Carbapénèmes
- Pipéracilline-tazobactam
- Ceftazidime
- Cefoxitine
- Témocilline
- Amoxicilline-acide clavulanique

Traitement d'une PNA documentée à E-BLSE

Antibiogramme	
	1^{er} choix
Fluoroquinolones-S	Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)
Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-S	TMP-SMX
Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-R	Amoxicilline+acide clavulanique Si CMI \leq 8 mg/l
	Pipéracilline+tazobactam Si CMI \leq 8 mg/l
	Céfotaxime Si CMI \leq 1 mg/l
	Ceftriaxone Si CMI \leq 1 mg/l
	Ceftazidime Si CMI \leq 1 mg/l
	Céfépime Si CMI \leq 1 mg/l
	2^{ème} choix
	Témocilline Si souche sensible
	Céfoxitine* Si souche sensible, et IU à <i>E. coli</i>
	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)
	3^{ème} choix (en l'absence d'alternative)
	Carbapénème
	Traitement d'attaque Imipénème, méropénème
	Traitement de relais Ertapénème ^a

* risque de résistance en cas de fort inoculum et espèces autres que *E.coli*.

Quelle est la durée du traitement ?

- 7 j
- 10 j
- 14 j
- 21 j
- 28j

Quelle est la durée du traitement ?

- 7 j
- 10 j
- 14 j
- 21 j
- 28j

Durée de traitement d'une PNA non grave

Sans FDR de complication

Avec FDR de complication

Antibiothérapie probabiliste

FQ (sauf traitement par FQ < 6 mois)
ou
C3G parentérale

C3G parentérale à privilégier si hospitalisation
ou
FQ (sauf traitement par FQ < 6 mois)

Si allergie : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam (hospitalisation)



Relais par voie orale adapté aux résultats de l'antibiogramme

(hors BLSE ; si BLSE : cf tableau correspondant) :

amoxicilline (à privilégier sur souche sensible)
amoxicilline-acide clavulanique
fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine ou lévofloxacine)
céfixime
TMP-SMX

Durée totale du traitement

- 7 jours si FQ ou bêta-lactamine parentérale
- 10 à 14 jours dans les autres cas

- 10-14 jours

Cas particulier : 5 – 7 jours si aminoside durant tout le traitement

Quelles nouvelles molécules seraient intéressantes dans ce cas ?

- Tedizolid
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam
- Ceftaroline
- Ceftobiprole

Quelles nouvelles molécules seraient intéressantes dans ce cas ?

- Tedizolid
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam
- Ceftaroline
- Ceftobiprole

Nouvelles molécules

Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)

Florian M Wagenlehner, Obiamiwe Umeh, Judith Steenberg, Guojun Yuan, Rabih O Darouiche

Phase 3 essai randomisé double aveugle de non infériorité multicentrique (2011-2013)
 IUc (cystite + PNA)
 Cefto tazo vs Levo (750mg) pdt 7j
 Non infériorité : 10%
 Critère principal composite : éradication microbiologique + guérison clinique 5-9j post fin ttt
 1083 patients inclus 82,0% PNA
 Non infériorité démontrée

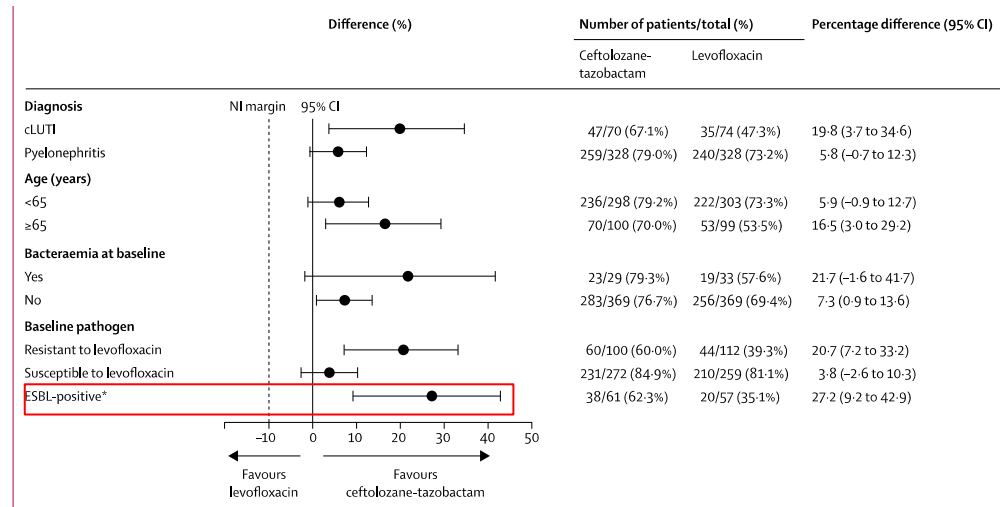


Figure 3: Composite cure at test-of-cure visit, by subgroup, in the microbiological modified intention-to-treat population
 NI=non-inferiority. cLUTI=complicated lower-urinary-tract infection. ESBL=extended-spectrum β -lactamase. *Includes isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, and *Serratia marcescens*.

Phase 3 essai randomisé double aveugle de non infériorité multicentrique (2012-2014)
 Patients hospitalisés avec IUc (PNA 73%)
 CAZ/AVI vs Doripeneme
 Relais per os $\geq 5j$
 Durée totale 10 à 14 jours
 Marge non infériorité 10% (puissance 90%)

Endpoint	Patients, No. (%)		
	Ceftazidime-Avibactam (n = 393)	Doripenem (n = 417)	Difference, % (95% CI)
FDA co-primary endpoints			
Patient-assessed symptomatic resolution ^a at day 5 ^b	276 (70.2)	276 (66.2)	4.0 (-2.39 to 10.42)
Combined patient-assessed symptomatic resolution ^c and favorable per-patient microbiological response at TOC ^b	280 (71.2)	269 (64.5)	6.7 (.30 to 13.12)
Per-patient favorable microbiological response at TOC	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (.33 to 12.36)
Patient-reported symptomatic resolution at TOC	332 (84.5)	360 (86.3)	-1.9 (-6.78 to 3.02)
EMA primary endpoint			
Per-patient favorable microbiological response at TOC ^d	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (.33 to 12.36)
Investigator-determined clinical cure at TOC in patients with a ceftazidime-nonsusceptible pathogen ^e	67/75 (89.3)	75/84 ^f (89.3)	0.0 (-10.4 to 10.1)

Critère principal d'évaluation : guérison clinique J5 et guérison microbiologique à TOC
 1033 patients randomisés, EBLSE 73% vs 82%
 Non infériorité démontrée

Nouveaux inhibiteurs de β -lactamases

Enzymes	Class	Substrates	Inhibited by	
			Tazobactam	Avibactam
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	Yes
TEM-3, SHV-2 CTX-M-14	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	Yes
KPC-2, KPC-3	A	Broad spectrum including carbapenems	No	Yes
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Broad spectrum including carbapenems, but not monobactams	No	No
<i>Escherichia coli</i> AmpC	C	Cephalosporins	High concentrations	Yes
OXA-48	D	Carbapenems	No	Yes

Activité *in vitro* CAZ-AVI (1)

Pathogen	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^b		Différence
	CAZ	CAZ-AVI	
<i>K. pneumoniae</i> with OXA-48	256/512	0.25/0.5	1024
<i>K. pneumoniae</i> with CTX-M-15	8/64	0.06/0.25	
<i>K. pneumoniae</i> with KPC-2	$\geq 512/\geq 512$	0.25/1	512-2048
<i>E. coli</i> with ESBL	16/64	0.12/0.25	
<i>E. coli</i> with AmpC	16/64	0.12/0.5	128-256
<i>E. coli</i> with OXA-48	4	<0.008	
<i>E. coli</i> with IMP-1	256	64	
<i>Enterobacteriaceae</i> with multiple β -lactamases, including KPC-2			
<i>Enterobacteriaceae</i> with multiple β -lactamases, including AmpC			
<i>Enterobacteriaceae</i> with VIM	64-512	64-512	1
<i>P. aeruginosa</i>	8/64	4/8	
<i>P. aeruginosa</i> with ESBL PER-1	128/128	4/16	
<i>A. baumannii</i>			
<i>A. baumannii</i> with PER-1, OXA-51, and OXA-58	128/ ≥ 512	32/256	2-4
<i>S. aureus</i>			

Activité *in vitro* CAZ-AVI (2)

Isolates (No.)	Ceftazidime/Avibactam		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	% S
KPC-producing Enterobacteriaceae (129)	0.5	2	100
KPC-producing Enterobacteriaceae (120)	0.25	1	97.5
<i>Escherichia coli</i> (6486)	0.06	0.12	100
<i>E. coli</i> (375)	0.06	0.12	100
ESBL-producing <i>E. coli</i> (90)	0.12	0.25	100
Gentamicin-resistant <i>E. coli</i> (166)	0.12	0.25	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4421)	0.12	0.25	99.9
<i>K. pneumoniae</i> (254)	0.12	0.5	100
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (84)	0.25	1	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (5328)	2	4	96.8
Meropenem-nonsusceptible ^a <i>P. aeruginosa</i> (396)	8	32	67.4
Non-ICU <i>P. aeruginosa</i> (2240)	2	4	97.5
ICU <i>P. aeruginosa</i> (842)	2	8	95.6
Meropenem-nonsusceptible <i>P. aeruginosa</i> (537)	4	16	87.0
Ceftazidime-nonsusceptible <i>P. aeruginosa</i> (482)	4	16	80.7
<i>P. aeruginosa</i> (3902)	2	4	97
MDR <i>P. aeruginosa</i> (580)	4	16	81
XDR <i>P. aeruginosa</i> (338)	4	32	74
<i>P. aeruginosa</i> (1743)	2	8	96.3
<i>P. aeruginosa</i> (881) ^b	2	8	95.8
Gentamicin-resistant <i>P. aeruginosa</i> (131)	4	16	88
β-lactam-resistant <i>P. aeruginosa</i> (55)	2	32	84

97,5 à 100 % de souches sensibles

67 à 97,5 % de souches sensibles

Activité *in vitro* TOL-TAZ (1)

	C/T	FEP	CRO	CAZ	CIP	CST	ATM	ETP	IPM	TZP	MEM	TOB
<i>E. coli</i> (n = 1306)												
MIC ₉₀ , mg/L	0.5	32	128	16	32	1	32	0.03	0.5	16	0.064	16
Susceptibility, %	98	87	84	86	65	98	86	98	99	91	99	84
<i>K. pneumonia</i> (n = 1205)												
MIC ₉₀ , mg/L	4	64	128	64	32	1	64	0.25	1	256	0.125	16
Susceptibility, %	89	85	83	83	82	96	84	90	92	85	93	86
<i>P. aeruginosa</i> (n = 1257)												
MIC ₉₀ , mg/L	2	32	NT	64	16	2	32	NT	16	128	16	4
Susceptibility, %	97	77		77	72	96	70		68	72	76	92

Activité *in vitro* TOL-TAZ (2)

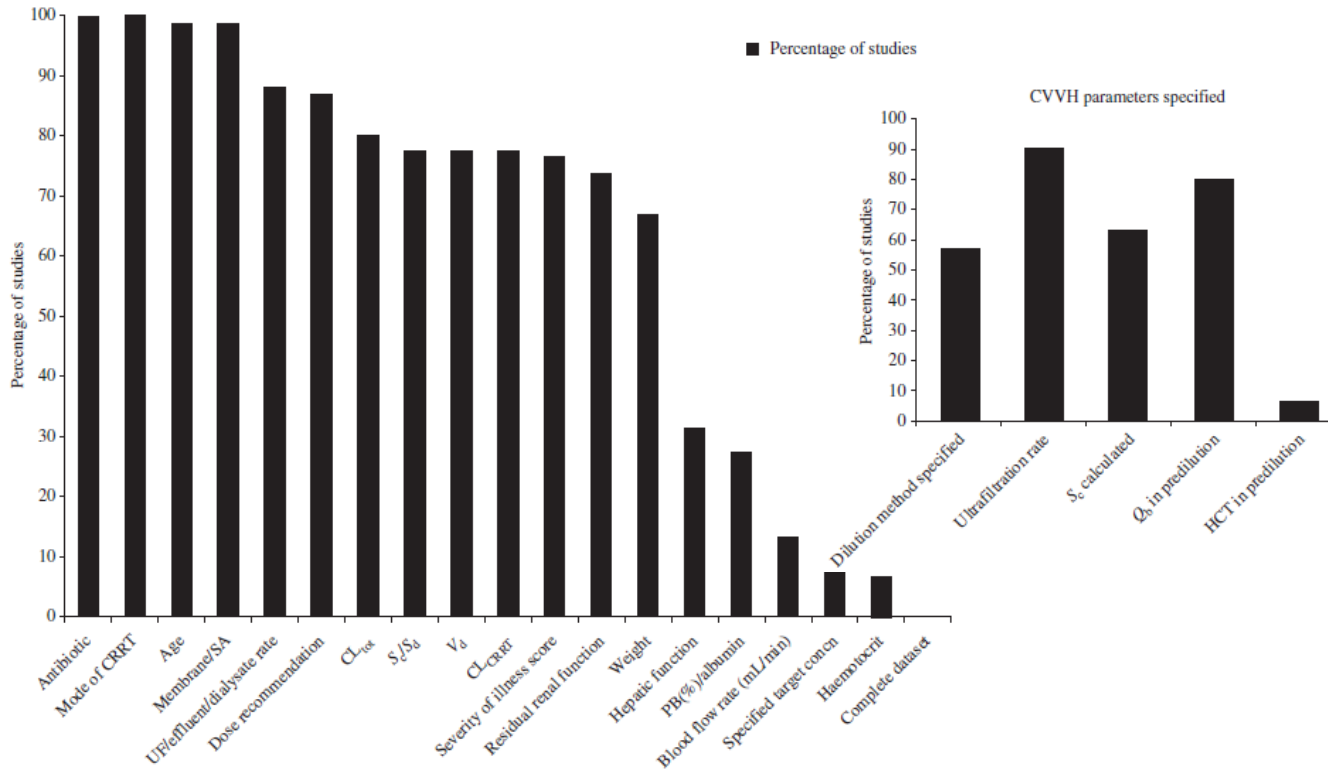
Agent and parameter for correlation	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Cefepime		
MIC (median) ($\mu\text{g/ml}$)		
Cefepime-susceptible isolates ($n = 20$)	4	0.75
Cefepime-resistant isolates ($n = 18$)	8	2
<i>P</i> for cefepime-susceptible vs cefepime-resistant isolates	0.0048	<0.0001
Correlation between cefepime and indicated agents ^a	0.93	0.98
Ceftazidime		
MIC (median) ($\mu\text{g/ml}$)		
Ceftazidime-susceptible isolates ($n = 17$)	4	0.75
Ceftazidime-resistant isolates ($n = 21$)	8	1.5
<i>P</i> for ceftazidime-susceptible vs ceftazidime-resistant isolates	0.0009	<0.0002
Correlation between ceftazidime and indicated agents ^a	0.86	0.93
Piperacillin-tazobactam		
MIC (median) ($\mu\text{g/ml}$)		
Piperacillin-tazobactam-susceptible isolates ($n = 13$)	2	0.75
Piperacillin-tazobactam-resistant isolates ($n = 25$)	8	1
<i>P</i> for piperacillin-tazobactam-susceptible vs piperacillin-tazobactam-resistant isolates	<0.0001	0.0012
Correlation between piperacillin-tazobactam and indicated agents ^a	0.86	0.84

Données PK/PD et optimisations

Patiente de 75 ans
Diabète de type 2 insulino-dépendant : poids?
Greffée rénale sous immunosuppresseurs : 200 µM créat
ECBU et hémocultures : positives – BLSE?

Situation Probabiliste Curative	Situation Documentée	Nouvelles Céphalosporines + IBL
CARBAPENEMES Imipénème Ertapénème Méropénème PIPERACILLINE-TAZOBACTAM C3G + Aminoglycoside Céfépime Ceftazidime Ceftriaxone Aminoglycosides	CARBAPENEMES Imipénème CMI 0.5 mg/L Ertapénème CMI 0.25 mg/L PIPE-TAZ CMI 4 CEFTAZIDIME CMI 1 CEFOXITINE CMI 4 TEMOCILLINE CMI 8 mg/L AMOX-Ac CLAV CMI 16 mg/L	Ceftolozane-Tazobactam Ceftazidime-Avibactam

Optimisation PK/PD dans les infections urinaires



Drug data					
Antibiotic assayed	Specified target concentration			Dose recommendation	

Patient demographics					
Age	Weight	Severity of illness	Number of patients in study	Residual renal function	Hepatic function

Basic pharmacokinetics		
Volume of distribution (V_d)	Total, CRRT and non-CRRT clearance	Protein binding/serum albumin

Mode of CRRT

Calculation of CRRT clearance

CVVH (post-dilution)	$CL_{CVVH} \text{ (post)} = Q_f \times S_c$
CVVH (pre-dilution)	$CL_{CVVH} \text{ (pre)} = Q_f \times S_c \times Q_b / (Q_b + Q_{rep})$
CVVHD	$CL_{CVVHD} = Q_d \times S_d$
CVVHDF	$CL_{CVVHDF} = (Q_f + Q_d) \times S_d$

$CL_{CVVH} \text{ (post)}$, clearance from continuous veno-venous haemofiltration using post filter haemodilution; Q_f , ultrafiltrate rate; S_c , sieving coefficient; $CL_{CVVH} \text{ (pre)}$, clearance from continuous veno-venous haemofiltration using pre-filter haemodilution; Q_b , blood flow rate; Q_{rep} , predilution replacement rate; CL_{CVVHD} , dialysate flow rate; S_d , saturation coefficient; CL_{CVVHDF} , clearance from continuous veno-venous haemodiafiltration.

$$S_c = \frac{[\text{Drug}]_{\text{ultrafiltrate}}}{[\text{Drug}]_{\text{plasma}}}$$

$$S_d = \frac{[\text{Drug}]_{\text{dialysate}}}{[\text{Drug}]_{\text{plasma}}}$$

- Calculer la dose de charge :
 - $DL = C_{ss} \text{ souhaitée} \times V_{dss}$.
- Calculer la CLCRRT selon la technique utilisée.
- Calculer la CLTotale = CLCRRT + CLnon-CRRT
- Définir quel est objectif PK ou PK/PD à utiliser en fonction de l'agent anti-infectieux choisi.
 - Temps au dessus de la C_{ss}
 - Calculer le débit de perfusion C_{ss} x CLTotale
 - Quotient C_{max}/C_{MI}
 - Calculer le temps de demi-vie d'élimination : $\ln 2 \times V_{dss}/CL_{Totale}$
 - Calculer le temps nécessaire pour obtenir la concentration résiduelle souhaitée.
 - Répéter la dose de charge pour le temps calculer.
 - Quotient C_{max}/C_{MI} et AUC = AUC_{24h}/C_{MI}
 - Calculer C_{ss} maximale moyenne et AUC.
 - Calculer l'intervalle de temps entre deux doses : $\text{dose}/(C_p \times CL_{Totale}/f)$.
 - Répéter la dose de charge pour l'intervalle de temps calculé.

We Underdose Antibiotics in Patients on CRRT

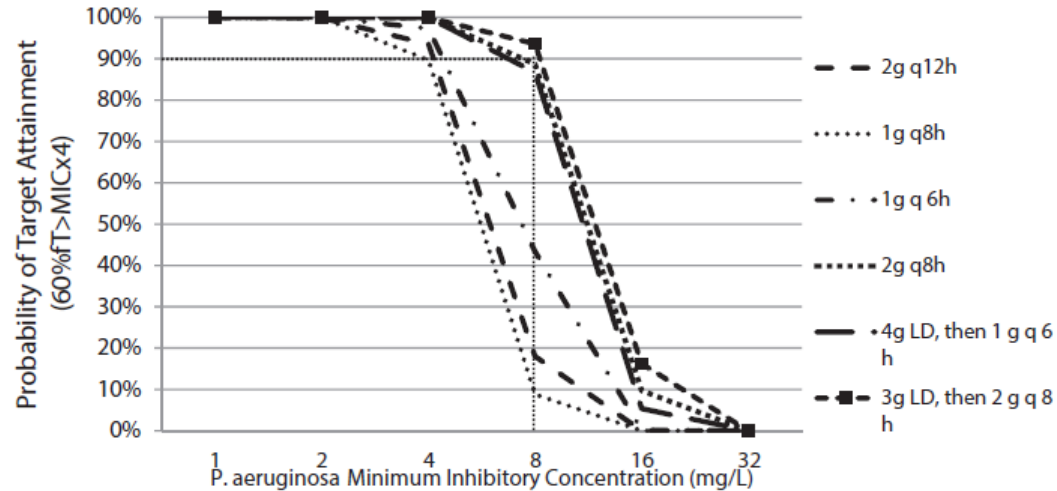


FIG. 1. Pharmacodynamic target attainment for modeled cefepime regimens in simulated patients receiving CVVHDF therapy with 25 ml/kg/hour effluent flow rate for the first 48 hours of therapy.

Table II. MIC₅₀ and MIC₉₀ values and susceptibility for imipenem, meropenem, doripenem, and cefepime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected from hospitalized patients.

Antibiotic	Breakpoint	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Susceptible (%)
Meropenem	4	1	8	83
Imipenem	4	2	16	72
Doripenem	2	1	4	78
Cefepime	8	4	8	91

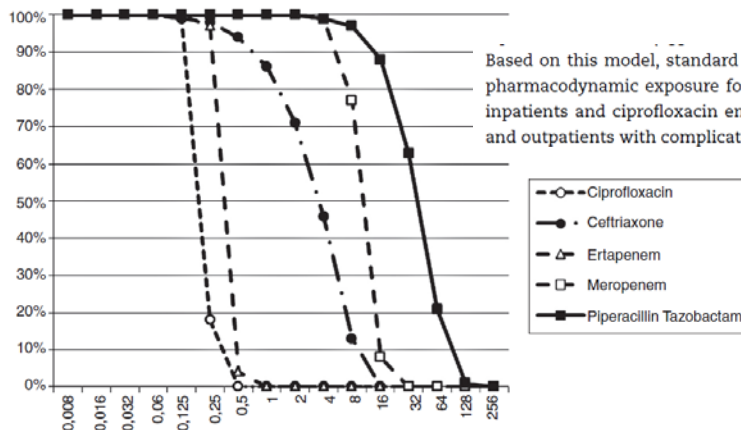
Table I. Comparison of cumulative fraction of response (CFR) and The Ohio State University Wexner Medical Center (OSUWMC) costs for various drug regimens against 64 *Pseudomonas aeruginosa* isolates.

Antibiotic	Dosing Regimen	% Susceptible	CFR (%) [*] Standard Infusions (0.5–1 Hour)	CFR (%) [*] Prolonged Infusions (3–4 Hours)	OSUWMC Daily Cost (\$)
Imipenem	0.5 g q8h	72	58	73	50
	0.5 g q6h		67	78	
	1 g q8h		70	84	
Meropenem	0.5 g q8h	83	68	80	89
	0.5 g q6h		76	86	
	1 g q8h		80	90	
	2 g q8h		89	97	
Doripenem	0.5 g q8h	78	80	94	68
	1 g q8h [†]		88	98	
	2 g q8h [†]		92	100	
Cefepime	1 g q8h	91	76	80	32
	2 g q8h		86	90	
	2 g q12h		78	Not tested	

Pharmacodynamic profiling of commonly prescribed antimicrobial drugs against *Escherichia coli* isolates from urinary tract

Table 2 – Cumulative fraction of response (CFR) at varying % fT > MIC for beta-lactams against outpatient *E. coli* and inpatient *E. coli* isolates from Brazil.

Isolates (no.)/antimicrobial	CFR at varying % fT > MIC exposures								
	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
<i>Outpatient E. coli</i> isolates (205)									
Ertapenem 1 g q24h	100%	100%	99.99%	99.75%	99.53%	99.51%	99.27%	98.42%	98.81%
Meropenem 1 g q8h	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ceftriaxone 1 g q12h	98.03%	97.91%	97.72%	97.50%	96.09%	92.49%	86.64%	79.37%	74.24%
Piperacillin/tazobactam 4.5 g q8h	100%	100%	99.99%	99.87%	98.87%	97.88%	95.27%	93.05%	90.11%
<i>Inpatient E. coli</i> isolates (74)									
Ertapenem 1 g q24h	100%	100%	100%	100%	100%	100%	98.85%	95.89%	95.46%
Meropenem 1 g q8h	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ceftriaxone 1 g q12h	88.43%	82.78%	79.38%	76.95%	74.71%	71.48%	67.02%	61.46%	57.65%
Piperacillin/tazobactam 4.5 g q8h	98.61%	98.57%	98.57%	98.44%	97.47%	96.53%	94.04%	91.84%	88.94%



Based on this model, standard doses of beta-lactams were predicted to deliver sufficient pharmacodynamic exposure for outpatients. However, ceftriaxone should be avoided for inpatients and ciprofloxacin empirical prescription should be avoided in both inpatients and outpatients with complicated urinary tract infection.

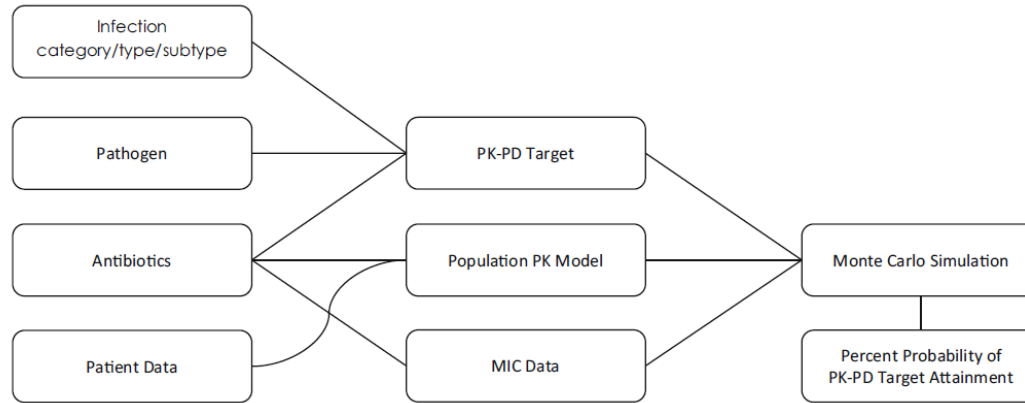
Fig. 1 – Probability of Target Attainment (PTA) for beta-lactams and ciprofloxacin over minimum inhibitory concentration (MIC).

regimens are prescribed in this patient population. We encourage clinicians to aggressively dose antibiotics with large loading dose and higher maintenance doses to reach the targets.

When Pharmacodynamics Trump Costs: An Antimicrobial Stewardship Program's Approach to Selecting Optimal Antimicrobial Agents

Conclusions: Antimicrobial stewardship programs should consider pharmacodynamic modeling to select the optimal dosing strategies to guide therapy in an era of escalating antimicrobial resistance. Using the percent susceptibility alone can be misleading and ultimately the most expensive if the patient fails to respond. (*Clin*

Fig. 1 Schematic of data inputs and data flow through the PK–PD Compass



Cancel		F · 76y		Done	
Sex	Age	Weight	Height		
Female	76 yrs	119 lbs	65 in		
Serum Creatinine	Creatinine Clearance				
1.4 mg/dL	29.1 mL/min				
Immunocompromised	Not immunocompromised				
Diabetes	Diabetes with end organ damage				
Severe Liver Disease	No severe liver disease				
Systemic Antibiotic Therapy in Past 30 days	No prior antibiotic therapy				
Hospital Unit	Emergency Department				
Severity Score Method	No scoring				

✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	✓ Ceftriaxone
PNEUMONIA	Ertapenem
Community-acquired	✓ Levofloxacin
Inpatient, ICU ⓘ	Linezolid
✓ Inpatient, non-ICU ⓘ	Moxifloxacin

Antibiotics

- Ampicillin-sulbactam
- Ceftaroline
- ✓ Ceftriaxone
- Ertapenem
- ✓ Levofloxacin
- Linezolid
- Moxifloxacin

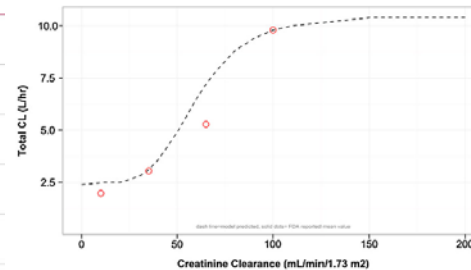


Fig. 4 Comparison of model simulated versus observed levofloxacin mean clearance in patients with varying renal function

Summary

INFECTION Community-acquired pneumonia, inpatient non-ICU
PATHOGEN *Streptococcus pneumoniae*
ANTIBIOTIC Ceftriaxone
MIC SENTRY 2015
DOSING Actual Body Weight
ANTIBIOTIC Levofloxacin
MIC SENTRY 2015

- Female, 76 yrs, 65 in, 119 lbs
- 1.4 mg/dL serum creatinine
- 29.1 mL/min creatinine clearance
- Not immunocompromised
- Diabetes with end organ damage
- No severe liver disease
- No prior antibiotic therapy
- No pneumonia score provided

Results

ANTIBIOTICS YOU CHOSE

98% Levofloxacin
750 mg IV q48h

90% Ceftriaxone
1 g IV q24h

OTHERS TO CONSIDER

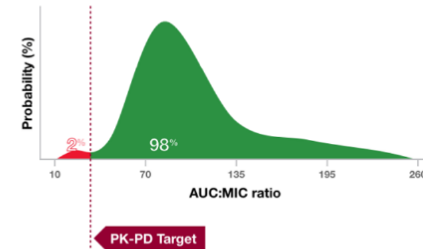
99% Linezolid
600 mg IV q12h

98% Moxifloxacin
400 mg IV q24h

93% Ampicillin-sulbactam
1.5 g IV q12h

Levofloxacin

750 mg IV q48h



INFECTION Community-acquired pneumonia, inpatient non-ICU
PATHOGEN *Streptococcus pneumoniae*
MIC SENTRY 2015

- Female, 76 yrs, 65 in, 119 lbs
- 1.4 mg/dL serum creatinine
- 29.1 mL/min creatinine clearance
- Not immunocompromised
- Diabetes with end organ damage
- No severe liver disease
- No prior antibiotic therapy
- No pneumonia score provided

98

Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration

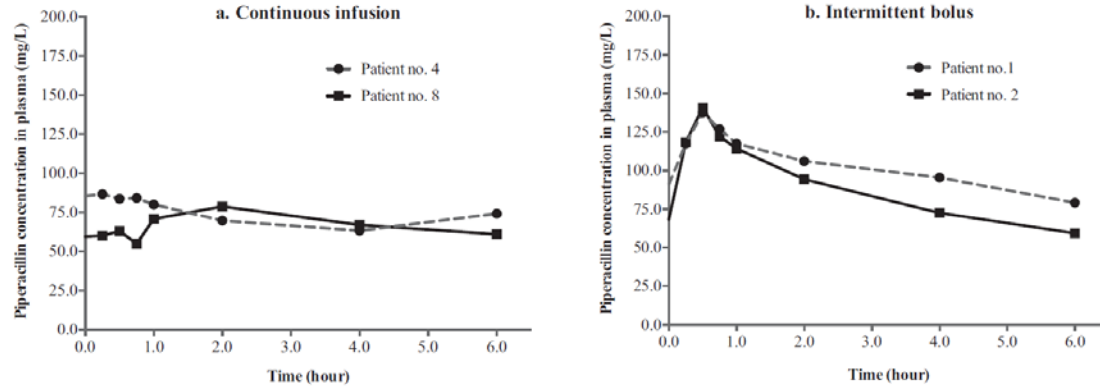


Fig. 2. Estimated unbound concentration–time profiles of piperacillin in plasma for a 6-h dosing interval in patients continuing continuous venovenous haemofiltration on Days 4–6 (cumulative piperacillin doses received, 24–26 g) (continuous infusion, $n=2$ and intermittent bolus, $n=2$).

Table 3

Piperacillin pharmacokinetics for patients who received ongoing continuous venovenous haemofiltration (CVVH) on occasion 2 (Days 4–6) for continuous infusion and intermittent bolus administration.

Parameter	Continuous infusion ($n=2$)				Intermittent bolus ($n=2$)			
	Occasion 1 (Days 1–3)		Occasion 2 (Days 4–6)		Occasion 1 (Days 1–3)		Occasion 2 (Days 4–6)	
	Patient 4	Patient 8	Patient 4	Patient 8	Patient 1	Patient 2	Patient 1	Patient 2
C_{max} (mg/L)	82.7	69.1	86.7	78.8	175.0	162.9	137.4	140.8
C_{ss} or C_{min} (mg/L)	70.7	50.9	74.2	61.0	82.5	80.5	79.2	59.3
AUC_{0-6} (mg·h/L)	409.6	399.4	429.5	409.2	692.2	650.8	609.5	521.3
CL_{total} (mL/min/kg)	0.8	1.1	1.1	1.4	0.3	0.2	0.3	0.4
ER	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
CL_{CVVH} (mL/min/kg)	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
$CL_{non-CVVH}$ (mL/min/kg)	0.7	0.9	0.8	1.2	0.2	0.1	0.1	0.3

C_{max} , maximum concentration; C_{ss} , concentration at steady state; AUC_{0-6} , area under the concentration–time curve in plasma from 0–6 h; C_{min} , minimum concentration; CL_{total} , total clearance; ER, extraction ratio; CL_{CVVH} , clearance mediated by CVVH; $CL_{non-CVVH}$, clearance not mediated by CVVH.

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

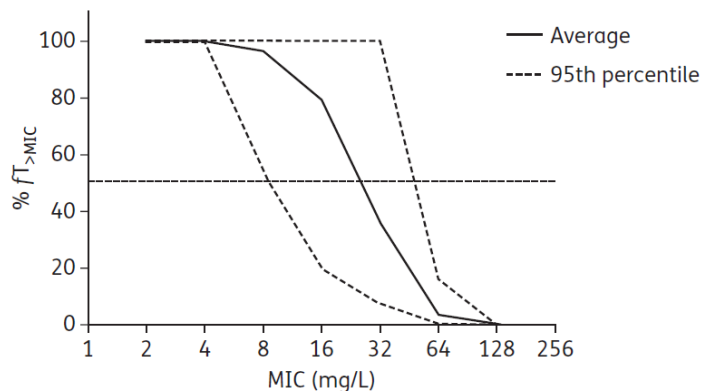
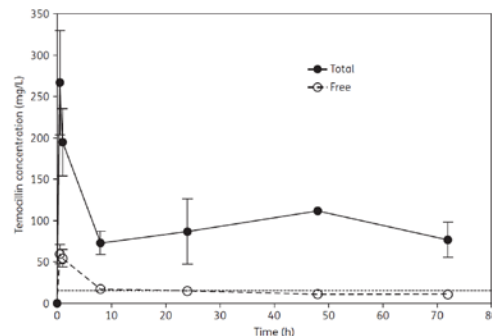


Figure 3. Probabilities of target attainment of temocillin (as obtained with the Monte Carlo simulation) for discontinuous administration of a 6 g daily dose divided into three administrations at 8 h intervals (three times daily). The abscissa shows the MIC range used for the simulations and the ordinate the fraction of time (as a percentage) during which free serum levels remain above the corresponding MIC. The horizontal broken line indicates the 50% $fT_{>MIC}$ limit achieving a bacteriostatic effect and survival for penicillins in animal models with Gram-negative bacteria.²⁶



Total and free temocillin serum concentrations in patients (n=4) undergoing CVVH (750 mg loading dose followed by 750 mg/24 h by ius infusion). All values are means \pm SEM. The horizontal broken line is drawn at a serum concentration value of 16 mg/L (potential ally breakpoint).

In conclusion, 6 g of temocillin daily given in three daily administrations is well tolerated and, according to the pharmacokinetic data, is adequate to reach in average patients the necessary free drug concentration meeting the average $\%fT_{>MIC}$ value of 80 for an MIC of 16 mg/L, corresponding to correct coverage for most isolates of Enterobacteriaceae, since the MIC of temocillin for these bacteria rarely exceeds this value.³ For patients with high pharmacokinetic variations and/or to cover strains against which temocillin would have higher MICs, continuous infusion may be a useful and practical alternative as it is associated with a higher $\%fT_{>MIC}$ without apparent toxicity or administration issues.

Thrice-weekly temocillin administered after each dialysis session is appropriate for the treatment of serious Gram-negative infections in haemodialysis patients

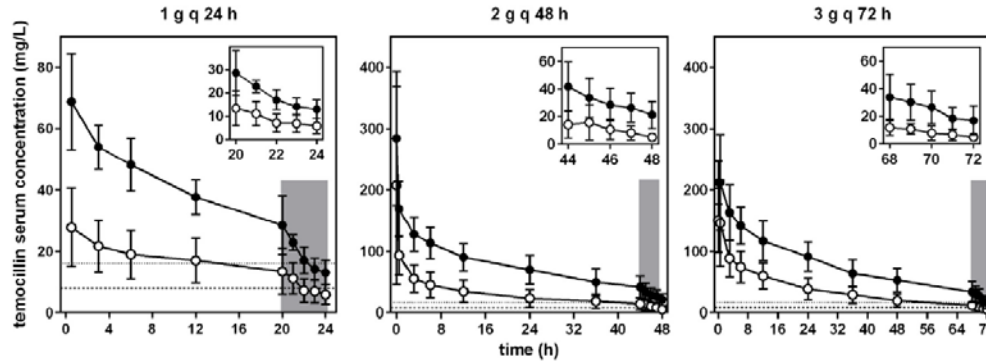


Fig. 2. Serum concentration–time profiles of temocillin. Mean \pm standard deviation of total (●) and free (○) temocillin concentrations for the 1 g (left panel), 2 g (middle panel) and 3 g (right panel) dosing regimens. Greyed areas correspond to the haemodialysis period (4 h), with data shown in details in the inset.

Table 3
Temocillin dialysis efficiency.^a

Parameter	1 g q24h	2 g q48h	3 g q72h
URR (%)	63.3 (12.1)	72.4 (7.9)	71.1 (9.2)
Total concentrations			
CL _{HD} (mL/min)	67 (22)	39 (18)	77 (26)
t _{1/2 HD} (h)	3.0 (0.5)	4.3 (1.5)	3.0 (1.1)
Fe (%)	58.9 (7.2)	48.6 (9.2)	58.5 (11.0)
C _{s,pre} (mg/L)	29 (11.7)	45 (20)	40 (19)
C _{s,post} (mg/L)	12 (4.4)	23 (10)	16 (8)
Free concentrations			
CL _{HD} (mL/min)	106 (9)	136 (83)	113 (61)
t _{1/2 HD} (h)	4.1 (0.3)	3.6 (2.1)	3.2 (1.2)
Fe (%)	48.3 (4)	59 (15)	58 (12)
C _{s,pre} (mg/L)	3.4 (7.4)	13 (8.7)	15.1 (6.6)
C _{s,post} (mg/L)	7.1 (4.4)	4.7 (2.9)	6.5 (3.5)

q24h, every 24 h; q48h, every 48 h; q72h, every 72 h; URR, urea reduction ratio; CL_{HD}, dialysis clearance; t_{1/2 HD}, elimination half-life during haemodialysis; Fe, fraction eliminated by dialysis; C_{s,pre} and C_{s,post}, serum concentrations of temocillin at the beginning and end of haemodialysis, respectively.

^a Values are given as the mean (standard deviation).

Ceftolozane-Tazobactam Pharmacokinetics in a Critically Ill Patient on Continuous Venovenous Hemofiltration

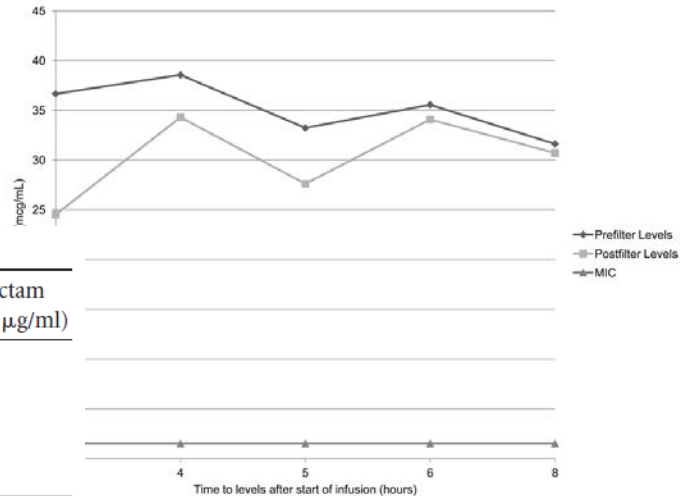


TABLE 1 Prefilter ceftolozane-tazobactam drug levels^a

Time after start of infusion (h)	Ceftolozane concn (μg/ml)	Tazobactam concn (μg/ml)
1	36.67	10.94
4	38.57	9.83
5	33.24	8.39
6	35.57	8.28
8	31.63	7.81

^a Prefilter levels were drawn from a central venous catheter.

^a in relation to MIC. Prefilter levels were drawn from a central venous catheter. Postfilter levels were drawn from a port in the line after the filter on the Prismaflex device.

TABLE 2 Postfilter ceftolozane-tazobactam drug levels^a

Time after start of infusion (h)	Ceftolozane concn (μg/ml)	Tazobactam concn (μg/ml)
1	24.52	6.37
4	34.32	8.78
5	27.61	7.43
6	34.09	7.80
8	30.72	7.30

^a Postfilter levels were drawn from a port after the filter on the Prismaflex device.

Pharmacokinetics and Dialytic Clearance of Ceftazidime-Avibactam in a Critically Ill Patient on Continuous Venovenous Hemofiltration

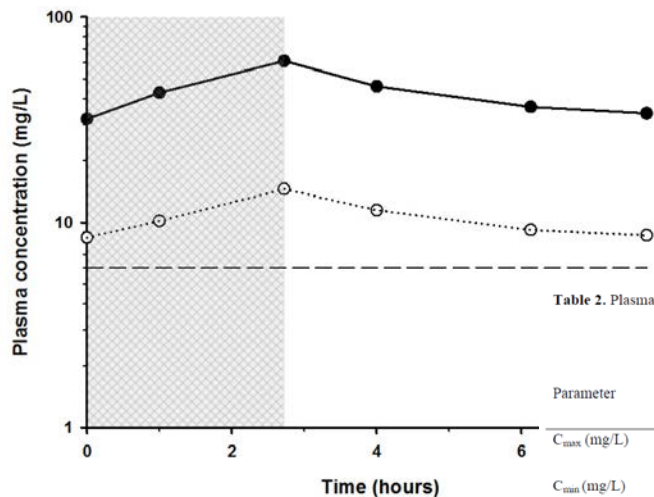


Table 2. Plasma pharmacokinetic parameters of ceftazidime and avibactam in a critically ill patient receiving CVVH and healthy subjects

Parameter	Ceftazidime		Avibactam	
	CVVH patient ^a	Healthy volunteers ^{b,c}	CVVH patient ^a	Healthy volunteers ^{b,c}
C_{max} (mg/L)	61.10	57.35	14.54	12.93
C_{min} (mg/L)	31.96	-	8.45	-
$t_{1/2}$ (h)	6.07	1.82	6.78	1.79
AUC_{0-t} (mg·h/L)	347.87	128.26 ^d	85.69	20.66 ^d
CL (L/h)	2.87	7.74	2.92	12.03
V_{ss} (L)	27.23	18.88	30.81	21.08

^aCVVH settings: filter, 1.6m² polyethersulfone membrane; blood flow rate, 200 mL/min; pre-filter replacement fluid rate, 2 L/h

^bHealthy volunteers given a single dose of 1000 mg of ceftazidime and 250 mg avibactam (Reference 9).

^cMean or median value

^d AUC_{0-last}

Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the United States for the treatment of complicated urinary tract infections

Table 3 Appropriateness of empiric therapy

	Ceftolozane/tazobactam	Piperacillin/tazobactam
Resistant to initial therapy (%)	7.8	20.2
Susceptible to initial therapy (%)	92.2	79.8

Table 4 Cost results (USD 2015)

	Ceftolozane/tazobactam	Piperacillin/tazobactam	Incremental Ceftolozane/tazobactam - Piperacillin/tazobactam
Hospital costs per patient	\$6996	\$7429	-\$433
Drug costs per patient	\$766	\$155	\$612
Lifetime health care expenditure per patient	\$28,651	\$28,444	\$207

Conclusion

Model-based analysis indicate that ceftolozane/tazobactam is cost-effective compared with piperacillin/tazobactam for the empiric treatment of cUTI in hospitalized patients.

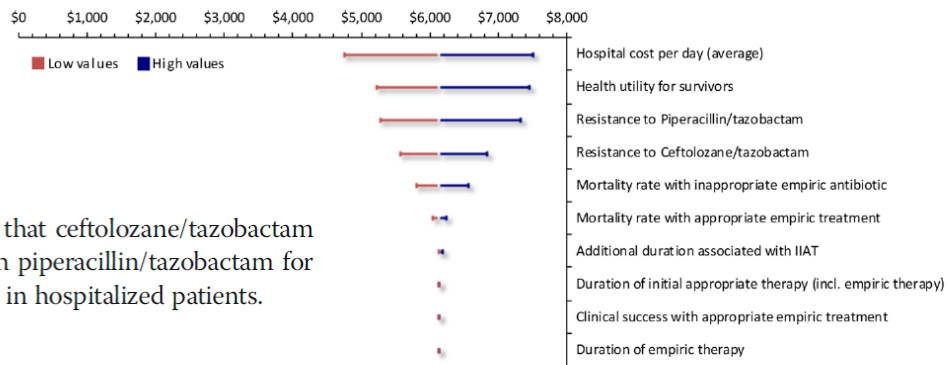


Fig. 2 Ceftolozane/tazobactam vs. piperacillin/tazobactam: Tornado diagram illustrating influence of variables on ICER (cost per discounted QALY). ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; LOS: Length of stay; QALY: Quality-adjusted life year

Les messages d'optimisation PK/PD

- Doses de charge et doses d'entretien à utiliser (les augmenter surtout si situation de CRRT)
- Modalités d'administration essayer de privilégier pour les antibiotiques temps dépendant la perfusion continue ou la perfusion prolongée (4 h > 1h en CAT)
- Accompagner la prescription médicale avec des programmes intégrant à la fois des données de PK population dans les populations spécifiques (CVVH ou CVVHD) mais aussi de données de sensibilité CMI pour générer dans les conditions du service des simulations de type MCS (expérience US).
- Eviter toute pression de sélection en travaillant sur l'efficacité et sur la durée du traitement antibiotique choisi dès la prise en charge empirique en tenant compte des MCS.