

BGN non fermentant multirésistants : options thérapeutiques en 2019 ?

Rémy Gauzit

Equipe mobile transversale d'infectiologie

Unité de réanimation thoracique

CHU Cochin - Paris V



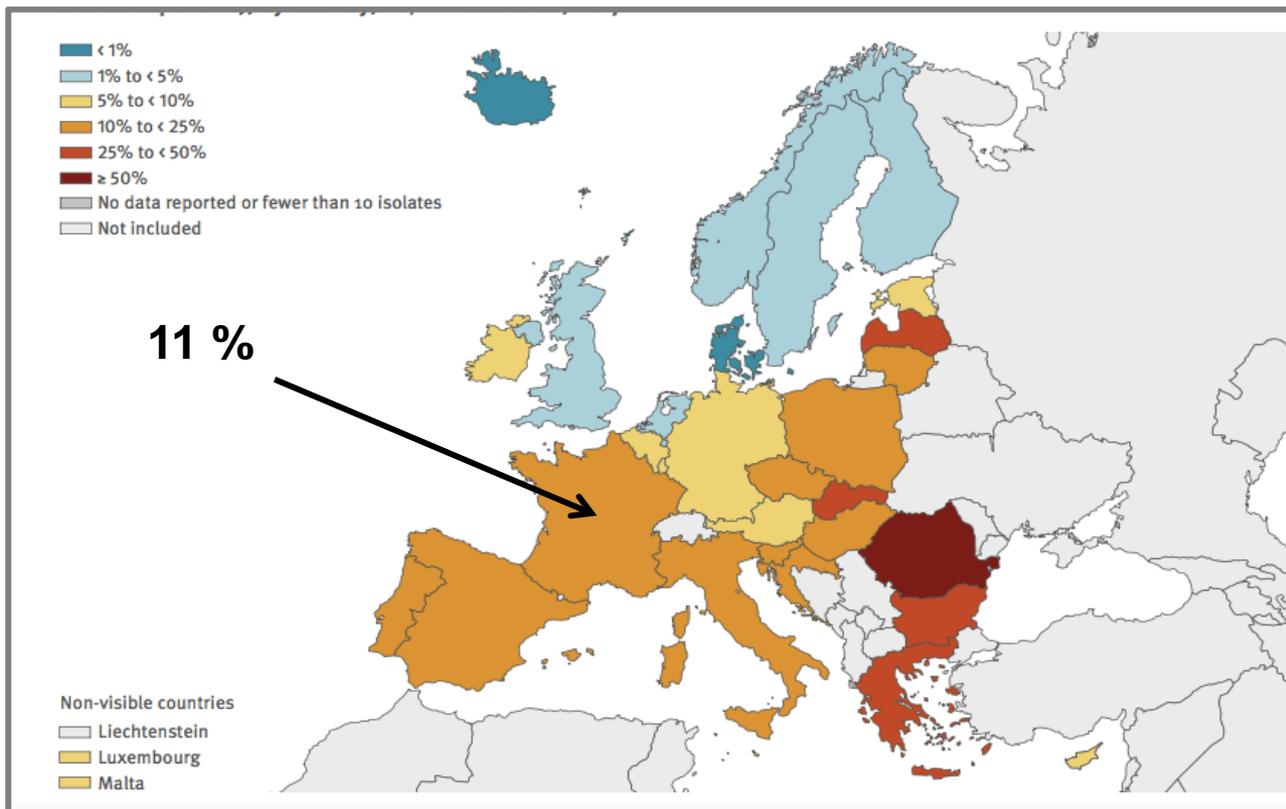
Rémy Gauzit

- Liens d'intérêt des 3 dernières années -

- Indépendant Clinical Adjudication Committee : Sanofi
- Participation à des groupes de travail, consultant
Astellas, Sanofi, MSD, Eumedica, Pfizer
- Intervenant au titre d'orateur
MSD, Sanofi, Pfizer, Eumédica, Frezenius, Correvio
- Investigateur
Eumédica, Astellas

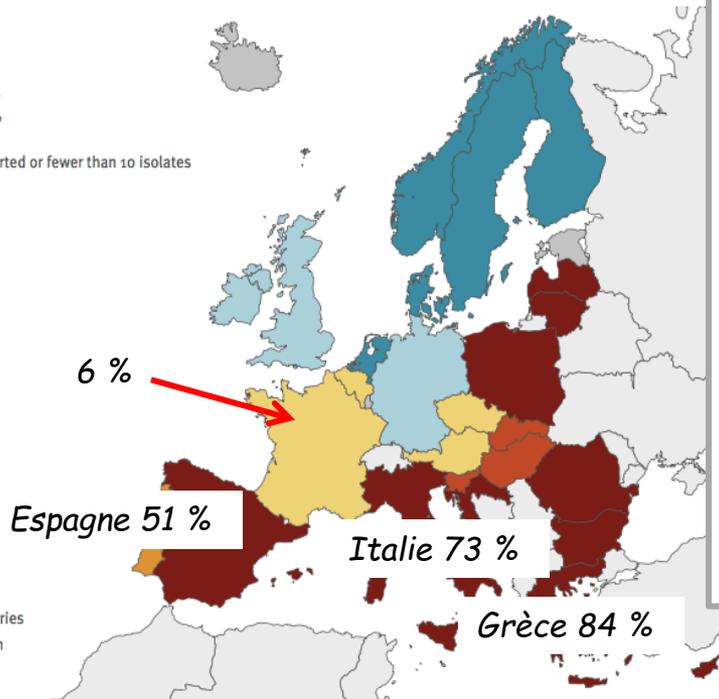
P. aeruginosa multi-R

Resistance to three or more drugs among
pip/tazo, ceftazidime, aminoglycosides, FQ
and carbapenems

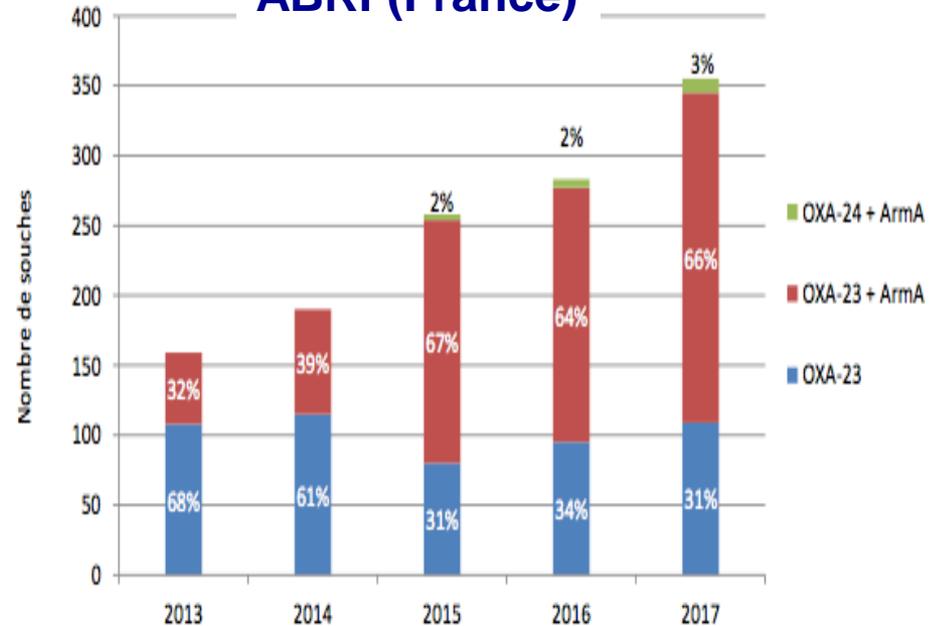


A. Baumannii

Résistance aux aminosides, FQ et carbapénèmes



ABRI (France)



CNR Résistance aux Antibiotiques
2017 (sept 2018)

La colistine

- Un ATB pas comme les autres
- Difficile à utiliser
- Toxicité
- Breakpoints EUCAST 2019 : S \leq 2 mg/l R $>$ 2 mg/l
- Détermination de la sensibilité : mesure des CMI en milieu liquide
- Suivi thérapeutique « délicat »
- Efficacité régulièrement remise en cause

Le plus souvent traitement de
dernière ligne ou de sauvetage
Difficile de s'en passer... et d'être contre

Résistance à la colistine

Encore rare (pas de résistance plasmidique *mcr*)



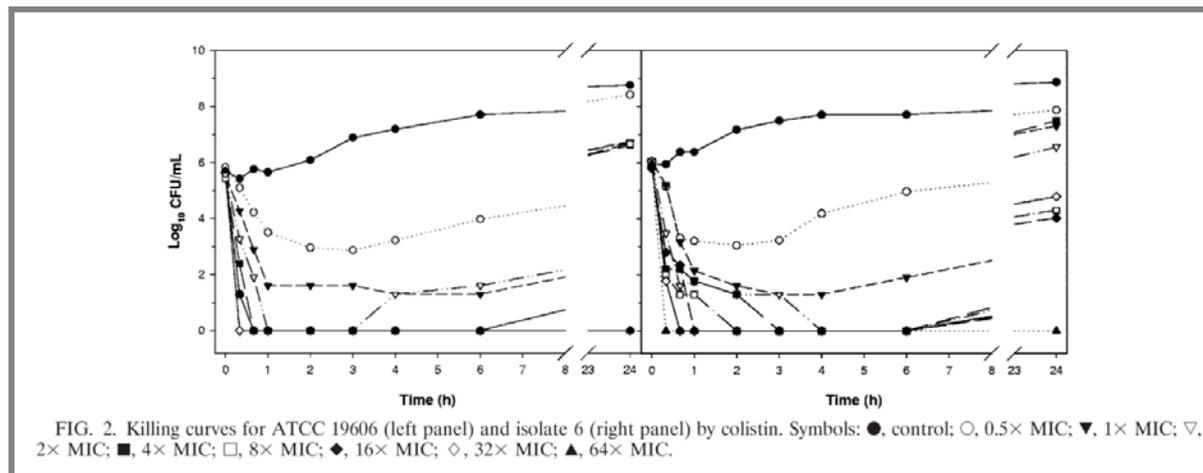
organism	United states	Europe + Turkey + Israel
<i>P.aeruginosa</i>	1.1%	1%
<i>K. pneumoniae</i>	2.7%	3.6%
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	11.5%	7.8%
<i>E. coli</i>	0.3%	0.1%
<i>A. baumannii</i>	4.8%	2.7%

P aeruginosa coli-R 1,6 %
A baumannii coli-R 1,5 %

CNR Résistance
aux Antibiotiques 2017

Colistine : activité microbiologique

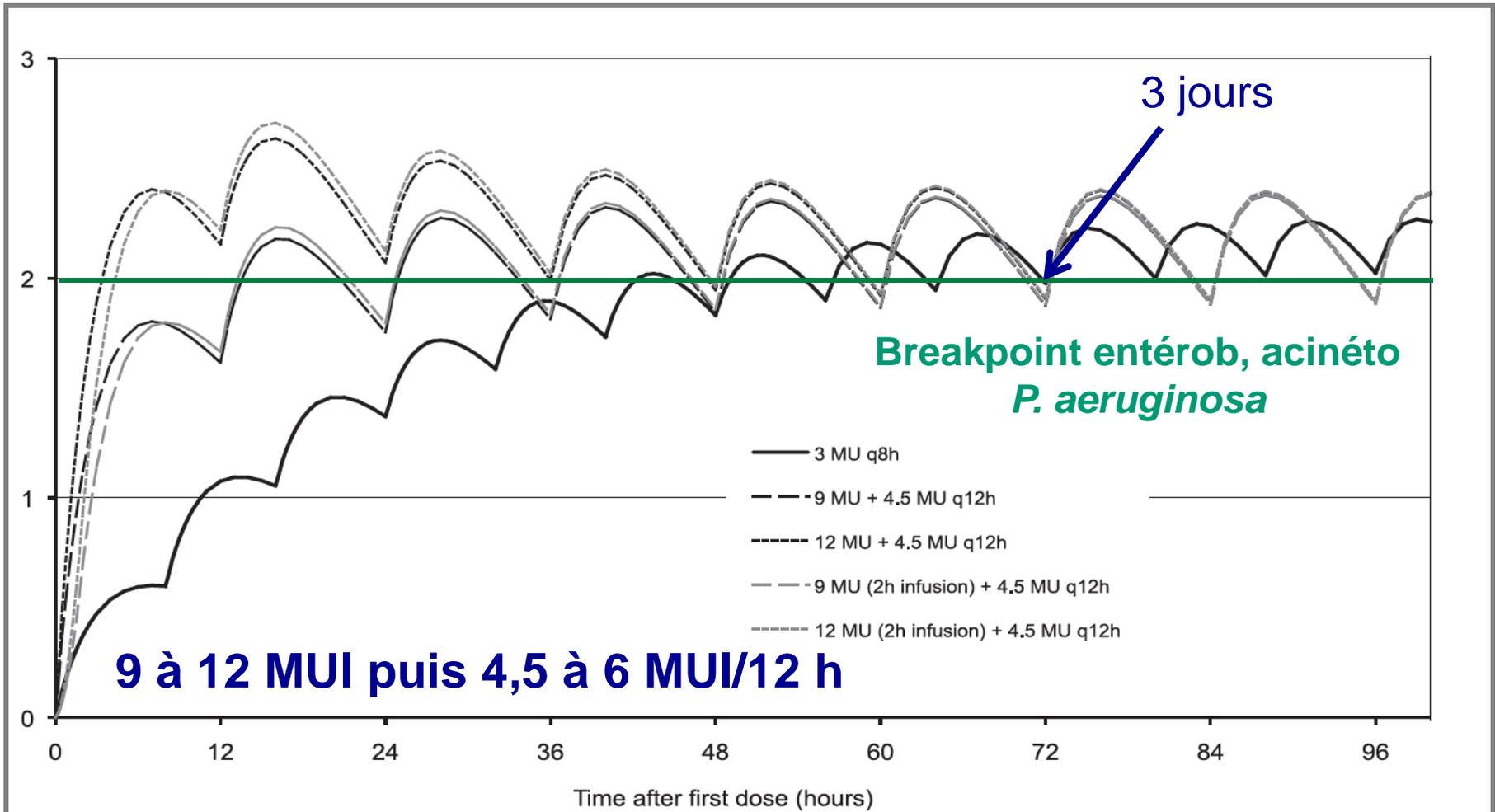
- Bactéricidie initiale très rapide avec diminution des UFC/ml après 5 min d'exposition



- Puis, une repousse survient...
 - les bactéries survivantes ont une CMI ↗
 - cette ↗ de CMI est stable dans le temps

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

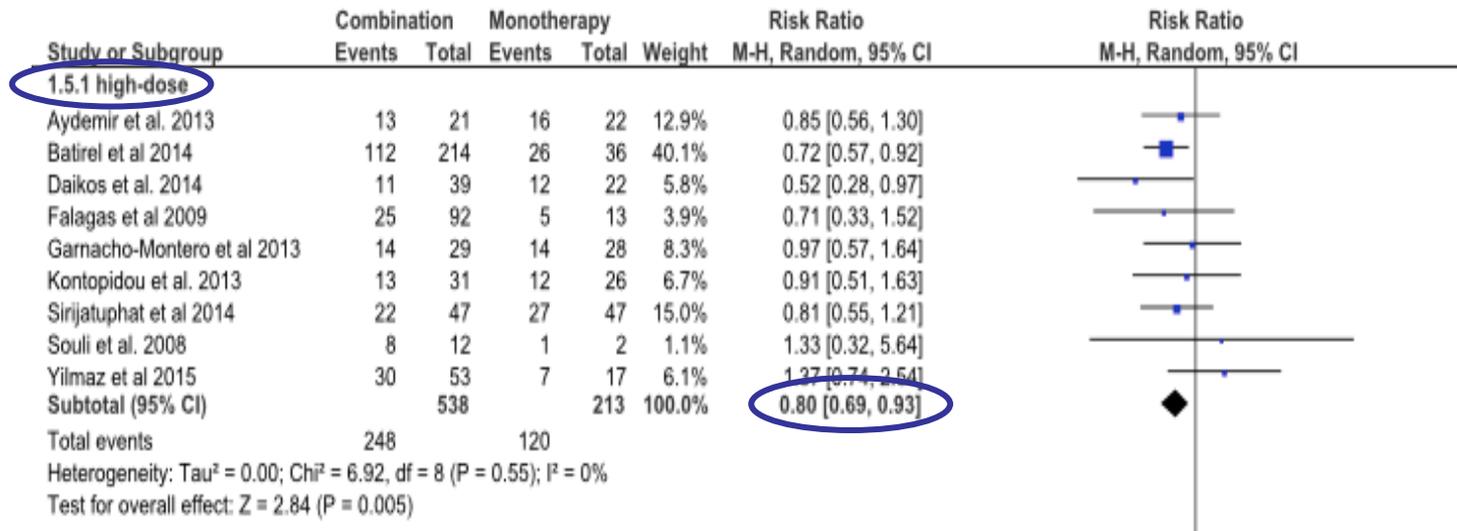
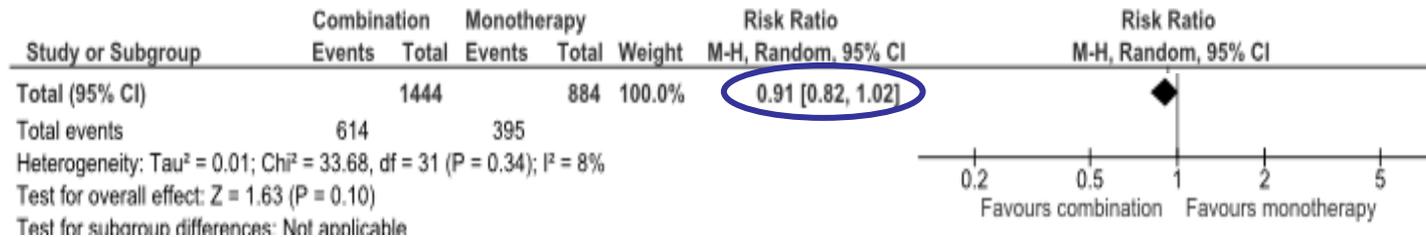
D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Colistine : 3 raisons pour l'utiliser en association

- Modalités d'action (déstabilisation de la membrane)
- Taux de mutation élevé (10^{-6} - 10^{-7})
- Efficacité

Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis



Colistine et quoi ... ?

Nombreuses associations décrites

- Carbapénèmes +++
- Rifampicine +++
- β -lactamines (ceftazidime)
- Glycopeptides (*A. baumannii*)
- Fosfomycine +++
- Tigécycline +++

Aucune étude avec méthodologie assez solide permettant des recommandations

Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay

8 souches KPC

K. Pneumoniae (4) *E. coli* (2) *E. cloacae* (1) *S. marcescens* (1)

Tigécycline + colistine
Bactéricidie sur les 8 souches

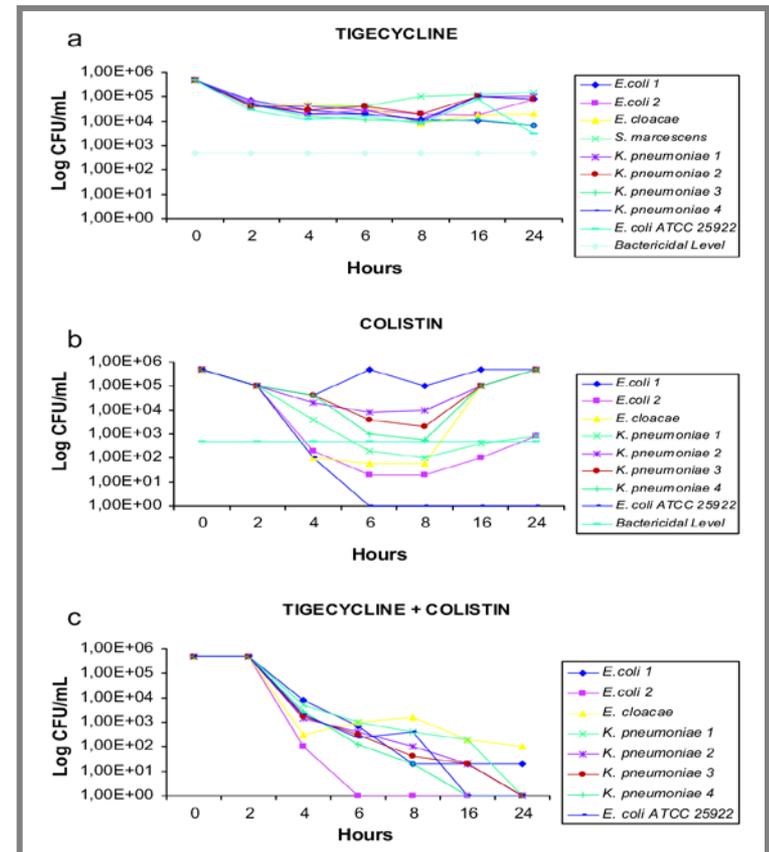
Attention antagonismes décrits :
Tigécycline/méropénème
Tigécycline/colistine

Albur M AAC 2012; 56 : 3441
Michail B AAC 2013; 57 : 6028

Si tigécycline : forte posologie :

200 mg puis 100 mg/12 h

Ramirez AAC 2013; 57 : 1756



**Qu'attendre des nouveaux
anti-BGN ?**

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
d'après l'ANSM
française
santé (A

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 rapide et pratique.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.



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 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>

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

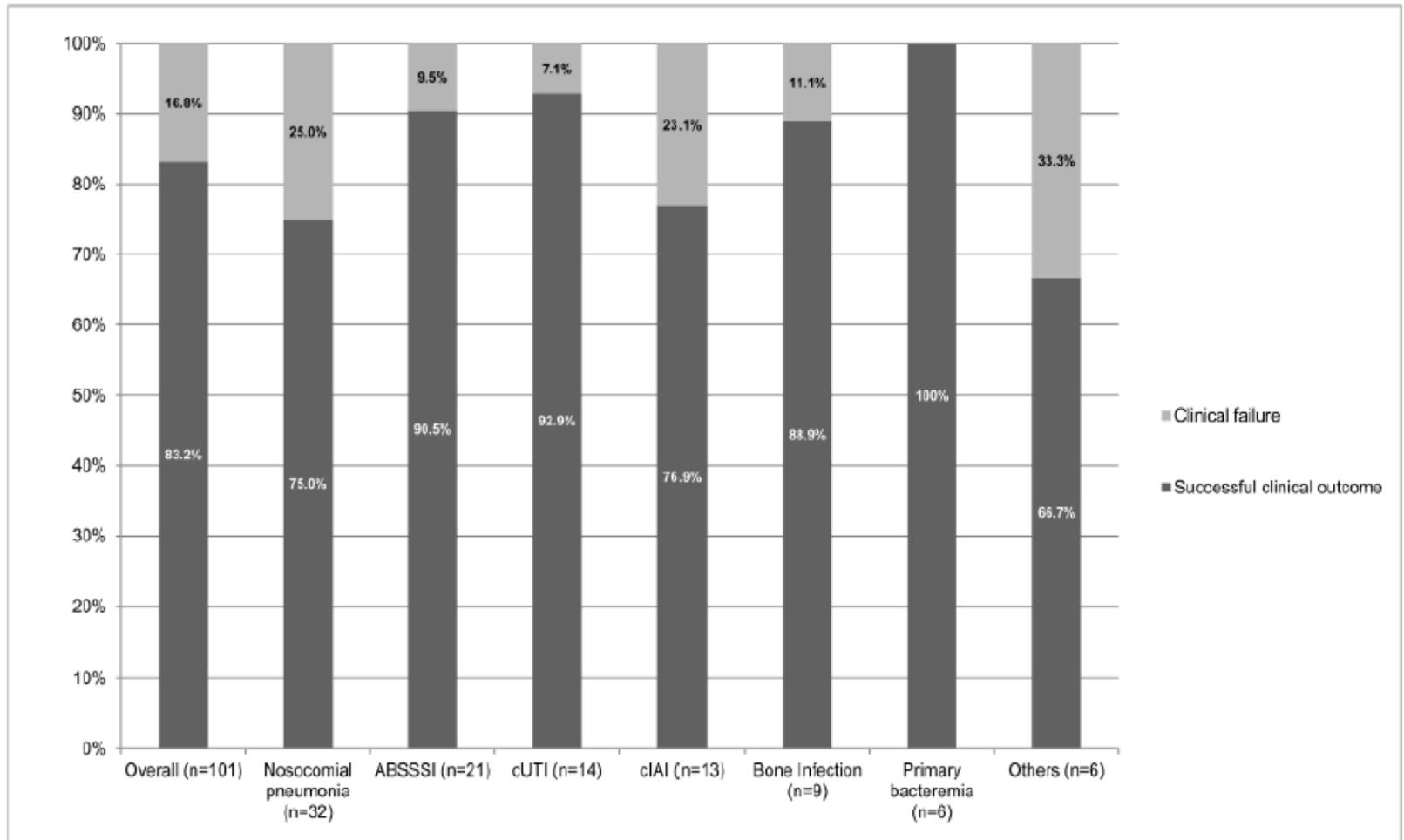
- Evaluation de l'activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa* chez des patients de réanimation, 20 pays Europe + Israël (2013-2014)
- TOL-TAZ testé avec une concentration de 4 mg/l de TAZ

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*

Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience

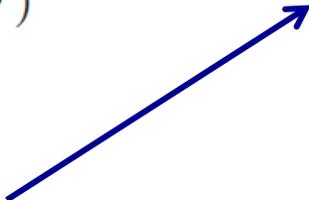


In Vitro Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014)

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

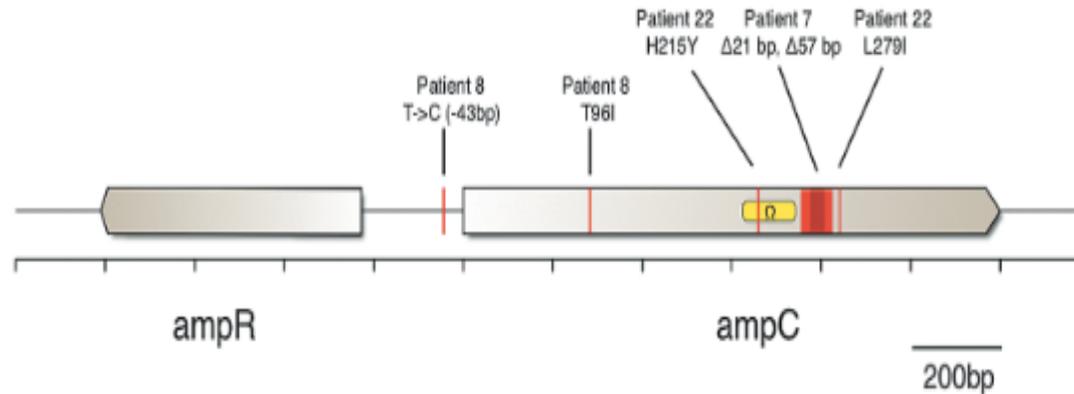
Region (no. of isolates)	Antimicrobial agent ^a	MIC ₉₀ (μg/ml)	% Susceptible ^b
All (1,627)	Ceftazidime-avibactam	64	65.4
	Ceftazidime	>128	0
	Cefepime	>16	19.7
	Piperacillin-tazobactam	>128	5.4
	Doripenem	>4	32.4
	Meropenem	>8	31.8
	Imipenem	>8	26.1
	Colistin	1	99.1
	Amikacin	>32	65.7
	Levofloxacin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

Souches résistantes
à la ceftazidime



Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance

- 21 inf à *P. aeruginosa* MR
- Mortalité 10 %
- Emergence résistance à ceftolozane/tazo 14 %
- Surexpression de AmpC et mutations



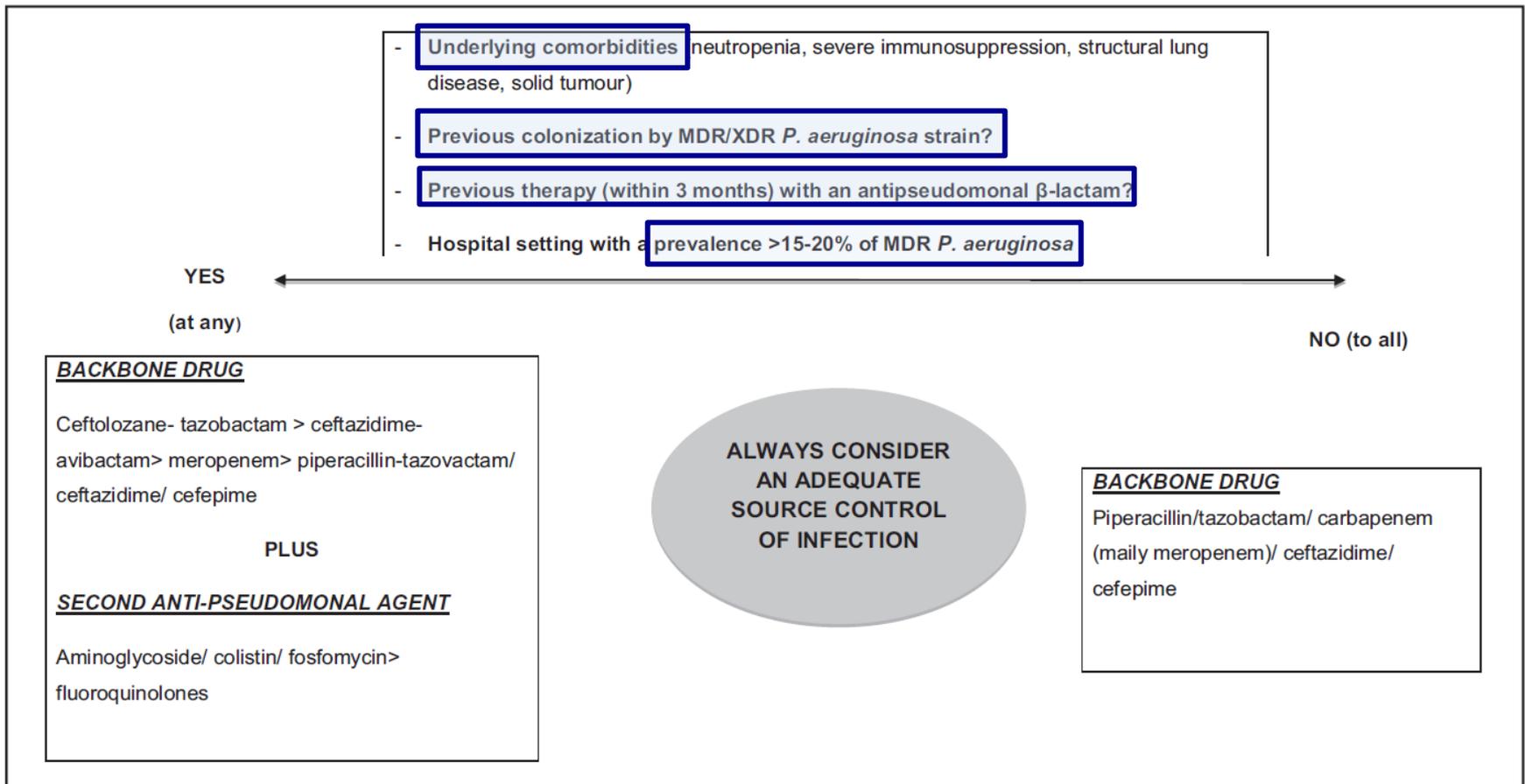
Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections

- Etude rétrospective monocentrique 37 inf. à EPC (dont 31 KPC) traitées par cefta/avibactam
IGS II = 34, SOFA = 5
12 inf. pulmonaires (dont 6 PAVM), bactériémies (n=10)
- Monothérapie dans 70 % des cas
- J30 : succès clinique 59 %, avec 23 % récurrence à J90
- Mortalité globale : 24 % à J30, 38 % à J90
- Echecs microbiologiques 27 %
Dont 33 % de souches cefta/avibactam-R
- **Conclusion des auteurs (+ édito) : probable nécessité association**

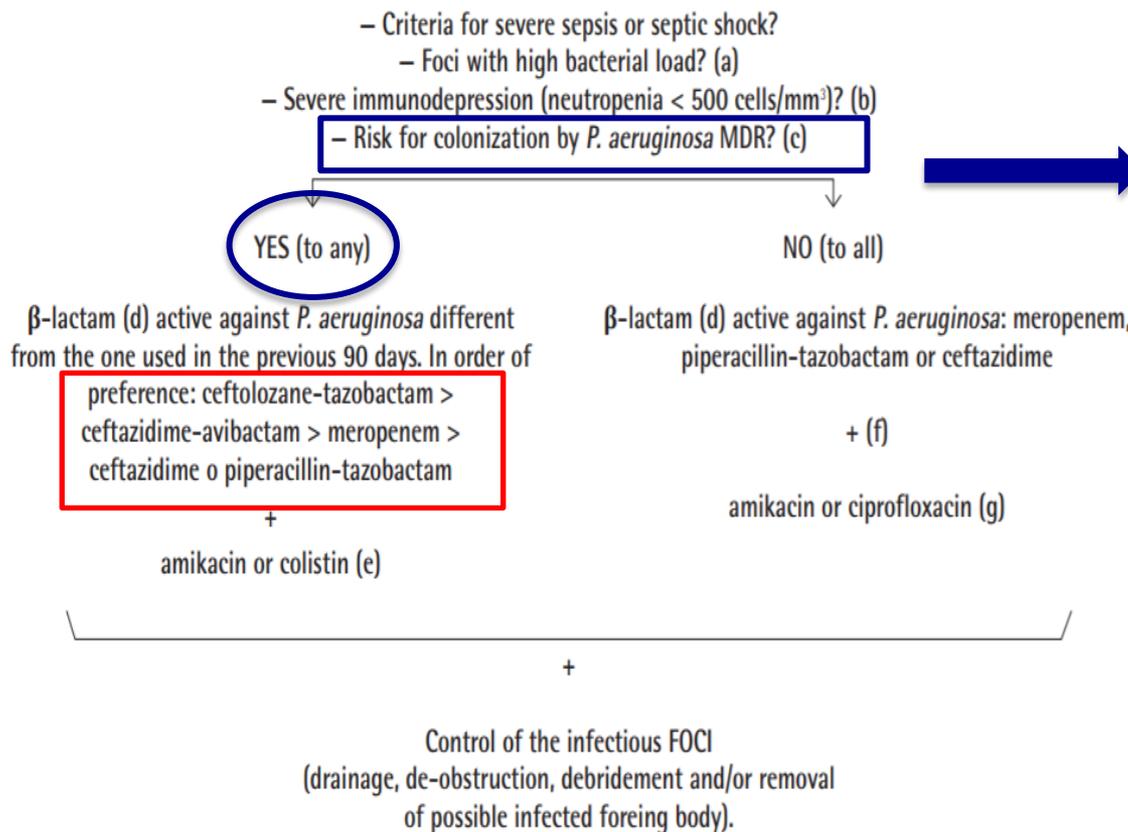
- **Ne constituent pas une stratégie d'épargne des carbapénèmes**, en raison de l'absence, à ce jour, de données comparatives *versus* pénèmes en termes de rapport bénéfice / risque ainsi que de l'absence de données sur le microbiote fécal, et du trop petit nombre de patients présentant des sepsis graves inclus dans les études cliniques.
- **Ne doivent pas être prescrits en traitement probabiliste.**
- **Prescription uniquement sur documentation microbiologique** et selon la valeur de la CMI, **en l'absence d'alternative et après avis du référent antibiotique, qui appréciera l'opportunité d'une association.**
- **Une dispensation nominative contrôlée** mise en place par la PUI est indispensable.
- **Zavicefta[®]** présente un intérêt en particulier **chez certains patients infectés par une EBLSE** et pour lesquelles les autres thérapeutiques sont limitées sur le plan microbiologique, ainsi que **chez des patients ayant une infection par une entérobactérie productrice de carbapénémase de type OXA 48**. Dans ces cas une **bithérapie est recommandée** lorsque celle-ci est possible (risque d'émergence de résistance²).
- **Zerbaxa[®]** présente un intérêt en particulier en cas d'infection par ***Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (MDR) voire totorésistant (XDR)**. Selon les études, entre 40 et 80 % des souches MDR ou XDR peuvent être sensible à cet antibiotique. Zerbaxa[®] peut être une alternative de traitement en cas d'infection à EBLSE mais uniquement sur documentation microbiologique car environ 20 % des *E. coli* BLSE et 50 % des *K. pneumoniae* BLSE sont résistants à cet antibiotique^{3,4}.
- L'impact de ces deux médicaments sur les flores commensales n'est pas déterminé à ce jour, mais **des résistances acquises ont été décrites**, imposant une prudence dans le maniement et un **usage raisonné afin de limiter l'émergence de résistances.**

Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections

Matteo Bassetti^a, Antonio Vena^a, Alessandro Russo^a
Antony Croxatto^b, Thierry Calandra^c, and Benoit Guery^c



Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy



- Traitement dans les 30 à 90 j avec β-lactamine anti-*P. aeruginosa*
- Admission > 3-5 days dans une unité avec prévalence *P. aeruginosa* MDR >10-20%
- Antécédent de colonisation/infection à *P. aeruginosa* MDR

Figure 1 Election of empirical antibiotic treatment active against *P. aeruginosa*

Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU

Antibiotic	Loading dose ^a	Daily dose
Imipenem ^b	Not required	0.5–1 g/6 h
Meropenem ^b	Not required	2 g/8 h
Sulbactam ^b	Not required	9–12 g/day (in 3 or 4 doses)
Polymyxin E ^b (Colistin)	6–9 million IU ^c	9 million IU/day in 2 or 3 doses
Polymyxin B	2–2.5 mg/kg	1.5–3 mg/kg/day in 2 doses.
Tigecycline	100 mg	50 mg/12 h
	200 mg	100 mg/12 h
Rifampicin	Not required	600 mg/day or 600 mg/12 h
Fosfomycin ^b	Not required	12–24 g/day (in 3 or 4 doses)

ABRI

- Colistine : molécule pivot
- Tigécycline si CMI \leq 1 mg/l (EUCAST : pas de breakpoint)
- Sulbactam si CMI \leq 4 mg/l

Association : sulbactam ou colistine
+
Tigécycline ou rifampicine ou fosfomycine ?

- Recommandé si
- Echec clinique
 - CMI élevée

Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

- Etude randomisée de supériorité, en ouvert, évaluateur aveugle
- 406 patients, 87 % bactériémies et/ou pneumonie
- 198 colistine (9 MUI, puis 4,5 UI/12 h)
208 colistine + méropénème (2 g x 3)
- Echec clinique à J14 : 79 % vs 73 % (NS)

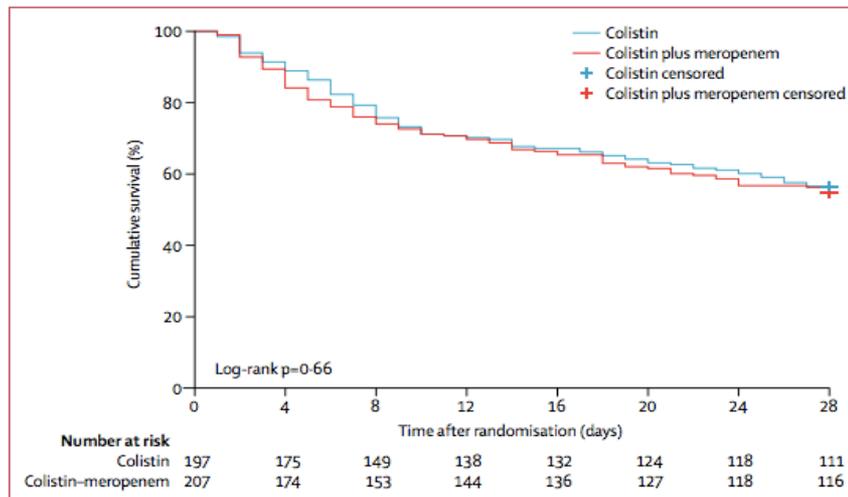


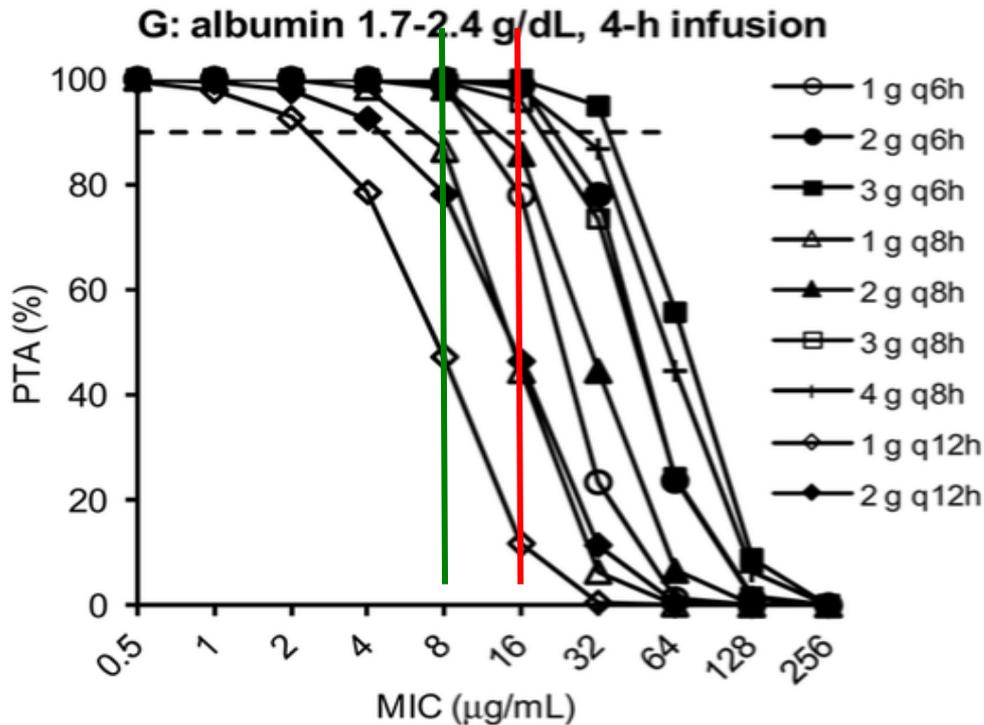
Figure 2: Survival analysis to day 28 after randomisation

A. baumannii dans
73 % des cas



Non extrapolable aux
autres BGN

Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*



PTA (>90%) d'avoir 60% T>CMI

CMI 8 mg/l

- 1 g/6 h 99 %
- 2 g/12 h 78 %
- 2 g/8 h 98 %

CMI 16 mg/l

- 2 g/6 h 99 %
- 3 g/8 h 96 %

Dans le futur \pm proche ?

β-lactamines/inhibiteur ?

	EBLSE	Amp C	Carbapénémases			<i>Pseudomonas</i> <i>spp</i>	<i>Acinéto</i> <i>bacter</i>
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
Ceftaroline/avibactam	++	++	+	-	-	-	-
Aztréonam/avibactam	++	++	++	+	++	+	-
Imip/relebactam (MK 7655)	++	++	++	-	-	++	-
Mero/vaborbactam* (RPX 7009)	++	++	++	-	-	+/-	-
Cefépime/zidebactam (WCK 5222)	++	++	++	+	++	++	±
Mero/nacubactam	++	++	++	++	++	++	+
Cefépime/VNRX 5133	++	++	++	++	++	++	++
ETX 2514/sulbactam	++	+	+	+	-	-	+

* AMM USA 2017 (cITUs)

Céfiderocol

- Céphalosporine stable/quasi toutes les β -lactamases et carbapénémases
- **Nouveau mécanisme d'action** (utilise les canaux ferrique) → probable activité/tous mécanismes de résistances des BGN (y compris MBL, **ABRI**, *P aeruginosa* toto-R, *S maltophilia*)

TABLE 2 Frequency of resistance of *P. aeruginosa* PAO1 to cefiderocol and ceftazidime

Drug	Frequency of resistance ^a at:	
	4× MIC	10× MIC
Cefiderocol	2.9×10^{-8}	$<7.1 \times 10^{-9}$
Ceftazidime	3.1×10^{-7}	3.4×10^{-7}



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

Plazomicine

- Résistance à la dégradation enzymatique

Points forts	Points faibles
<ul style="list-style-type: none">• BLSE• Carbapénémases dont MBL• Céphalosporinase, AmpC• Staphylocoques dont SARM• Actif sur 90 % des entérobactéries AMK-R	<ul style="list-style-type: none">• Inactif sur <i>Proteeae</i> indole + (<i>Proteus</i>, <i>Providencia Morganella</i>)• <i>Acinetobacter</i>• Peu actif sur entérocoques• < AMK et tobramycine <i>P. aeruginosa</i>• Faible pénétration pulmonaire (équivalente à l'amikacine)

Lopez-Diaz MD AAC 2017

Martins A Diagn Microbiol infect Dis 2018

Castaneirha M AAC 2018

Eravacycline

- Fluorocycline (dérivé de la tigécycline)
- « Très large » spectre : SARM, ERV, KPC... **MBL ET ABRI**
- **Pas d'activité anti-pyo**
- IU : échec non infériorité vs lévofloxacine (non publié)
- IIA : non infériorité vs méropénème
- **MAIS cycline...données Pk limites (Cmax peu élevées proches des CMI...)**

Sutcliffe JA *et al.* AAC 2013

Zhanel GG *Drugs* 2016

Solomkin J *CID* 2018

Conclusions

- BGN non-fermentant : avenir pas si sombre (????)
 - Combinaisons BL-IBL et nvx inhibiteurs en cours développement
 - Des « choses » dans le pipeline
 - Infections à *A. baumannii* ≈ « maladie orpheline »
- Probable nouvelle ère 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...)