

Utilisation du ceftolozane-tazobactam dans le traitement des pneumonies à *Pseudomonas aeruginosa* en France

Bernard CASTAN, Xavier BOURGE, Isabelle BRASSAC, Carole MACKOSSO, Linsay MONTEIRO TAVARES, Joy MOOTIEN,
Raymond RUI MY, Fabrice RUIZ, Jean-François TIMSIT, David BOUTOILLE

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- Intérêts financiers : NON
- Liens durables ou permanents : NON
- Interventions ponctuelles : MSD, ADVANZ PHARMA SHIONOGI SANOFI AVENTIS EUMEDICA GILEAD
- Intérêts indirects : Investigateur principal PHRC ADVANZ PHARMA

Objectifs de l'étude CONDUCT

Etude nationale, observationnelle, multicentrique et prospective
initiée à la demande de la Haute Autorité de Santé,

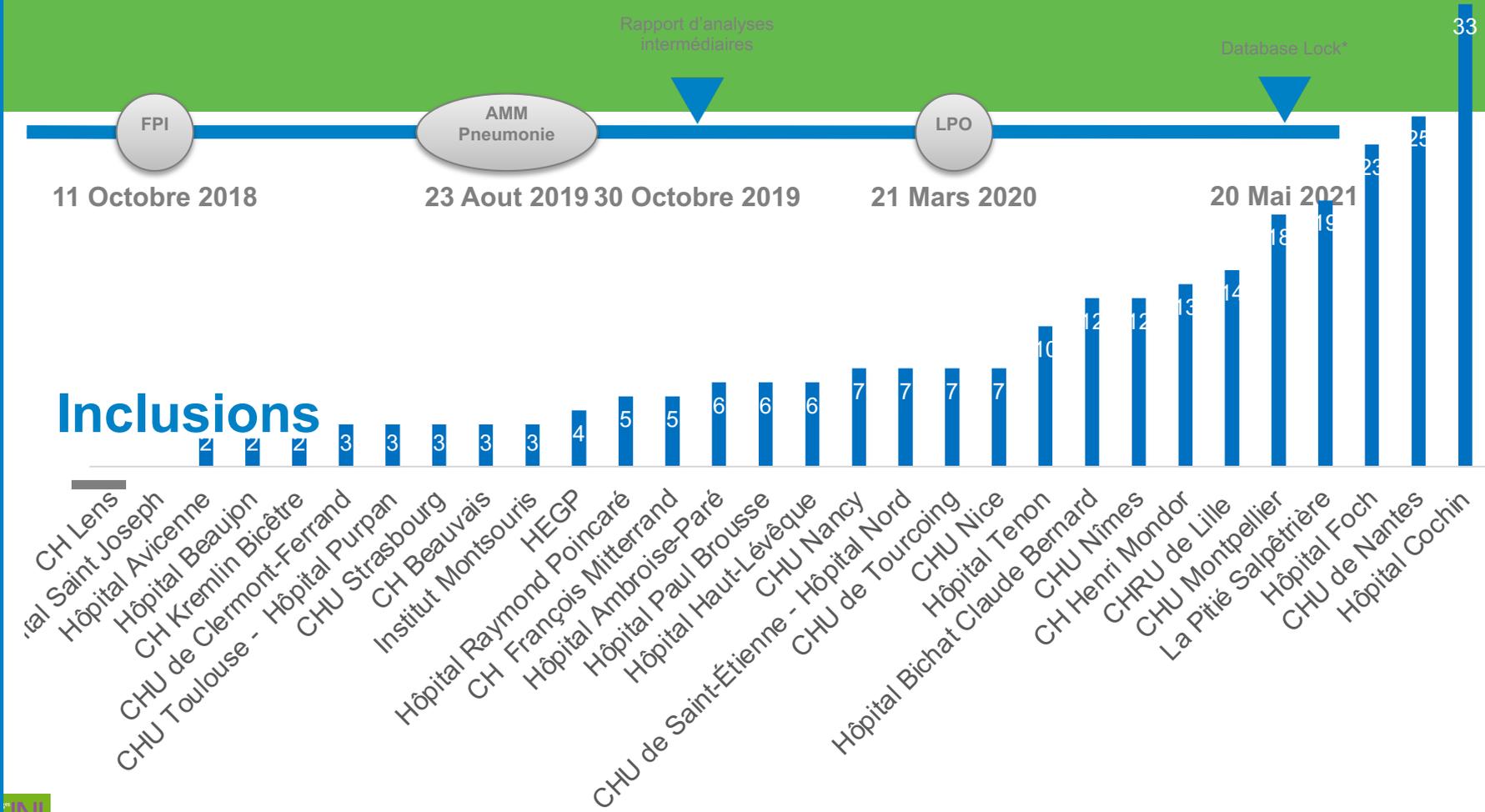
- Sous analyse de l'étude de cohorte:

Objectifs:

- Décrire l'utilisation du **Ceftolozane/Tazobactam (TOL/TAZ)** dans le traitement des pneumonies à *Pseudomonas aeruginosa*, en pratique courante en milieu hospitalier
- Décrire les caractéristiques des patients avec pneumonies à *P. aeruginosa* traités par TOL/TAZ
- Décrire la place du TOL/TAZ dans la prise en charge thérapeutique de ces patients
- Évaluer la sensibilité et le type de résistance au TOL/TAZ des souches bactériennes identifiées
- Décrire les résultats cliniques

Matériels et méthodes

- Tout patient ayant reçu une dose de C/T était éligible à l'inclusion.
- Inclusions d'octobre 2018 à décembre 2019
- Les patients étaient traités à l'initiative du prescripteur et suivis jusqu'à l'arrêt du C/T.
- Critère d'exclusion: Refus ou impossibilité de signature d'un consentement par le patient ou un tiers.



Caractéristiques cliniques et démographiques

104 patients avec pneumonie à *P. aeruginosa* multi-résistante, traités par TOL/TAZ

Prescription PROBABILISTE,
avant les résultats des
antibiogrammes
N=29 (28%)

Prescription DOCUMENTÉE,
suivant les résultats des
antibiogrammes
N=75 (72%)

- 86% des patients avec prescription probabiliste avaient une maladie pulmonaire chronique
- 79% avaient une documentation bactériologique entre 3 et 6 mois avant l'inclusion

	Prescription probabiliste N=29	Prescription documentée N=75	Total N=104
Age, moyenne (ET)	36,5 (12,2)	58,6 (19,4)	52,4 (20,3)
Hommes, n (%)	12 (41,4)	56 (74,7)	68 (65,4)
Patients en surpoids/obèses, n (%) BMI ≥ 25 kg/m ²	2 (7,1)	31 (43,7)	33 (31,7)
Comorbidités les plus fréquentes, n (%)			
Maladie pulmonaire chronique	25 (86,2)	39 (52,0)	64 (61,5)
Diabète	10 (34,5)	19 (25,3)	29 (27,9)
Insuffisance rénale	6 (20,7)	13 (17,3)	19 (18,3)
Cancer	0	18 (24)	18 (17,3)
Patients immunodéprimés, n (%)	8 (27,6)	28 (37,3)	36 (34,6)
Index de Charlson ≥5, n (%)	2 (6,9)	33 (44)	35 (33,7)

Traitements antérieurs et prescription de TOL/TAZ

Près de 60% des patients avaient reçu des traitements antérieurs pour l'infection index

Traitements antérieurs	Total N=60 (57,7%)
Lignes thérapeutiques les plus fréquentes,	n (%)
<i>Carbapénèmes</i>	13 (21,7)
<i>Céphalosporines</i>	12 (20)
<i>Aminoglycosides</i>	9 (15)
<i>Pénicillines</i>	8 (13,3)
Principales raisons d'arrêt	
<i>Adaptation aux résultats microbiologiques</i>	44 (73,3)
<i>Echec</i>	7 (11,7)
<i>Cure partielle</i>	3 (5,0)

Plus de 50% des patients inclus après le changement d'Autorisation de mise sur le marché pour l'indication pneumonie (23 août 2019), ont reçu la dose de 6g/3g /24H

Posologie/24H	Clairance de la créatinine calculée (mL/min), N=92		
	> 150 mL/min N=7	50-150 mL/min N=60	< 50 mL/min N=25
<i>Entre 500mg/250mg et 2g/1g</i>	0	5 (8,3)	13 (52)
3g/1,5g	4 (57,1)	24 (40,0)	9 (36)
6g/3g	3 (42,9)	28 (46,7)	3 (12)
<i>Entre 8g/4g et 9g/4,5g</i>	0	3 (5)	0

Prescription de TOL/TAZ

Prescription de TOL/TAZ	Prescription probabiliste N=29	Prescription documentée N=75	Total N=104
Durée de traitement			
<i>Médiane</i>	15,0	12,0	14,0
<i>Min - Max</i>	2,0 – 37,0	2,0 – 56,0	2,0 – 56,0
Patients traités avec ATB* concomitants			
	Nombre de patients 19 (65,5%)	Nombre de patients 27 (36%)	Nombre de patients 46 (44,2%)
Durée de traitement des ATB* concomitants			
<i>Médiane</i>	16	32	48
<i>Min - Max</i>	4,0 – 24,0	3,0 – 89,0	3,0 – 89,0

*Les principaux antibiotiques associés étaient :

- Aminoglycosides (35,5%)
- Fluoroquinolones (22,6%)
- Glycopeptides et Lipoglycopeptides(9,7%)
- Autres (14,5%)

Résultats de Microbiologie

Analyses du Laboratoire Central

Prescription Probabiliste

Bactérie les plus fréquemment isolées	N Patients	N Souches isolées	Sensibilité à TOL/TAZ	Resistance à TOL/TAZ
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1 (100)	-
<i>Citrobacter koseri</i>	1	2	2 (100)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	37	33 (89,2)	4 (10,8)

Prescription Documentée

Bactérie les plus fréquemment isolées	N Patients	N Souches isolées	Sensibilité à TOL/TAZ	Resistance à TOL/TAZ
<i>Escherichia coli</i>	2	3	3 (100)	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	6	4 (66,7)	2(23,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68	96	92 (95,8)	4 (4,2)

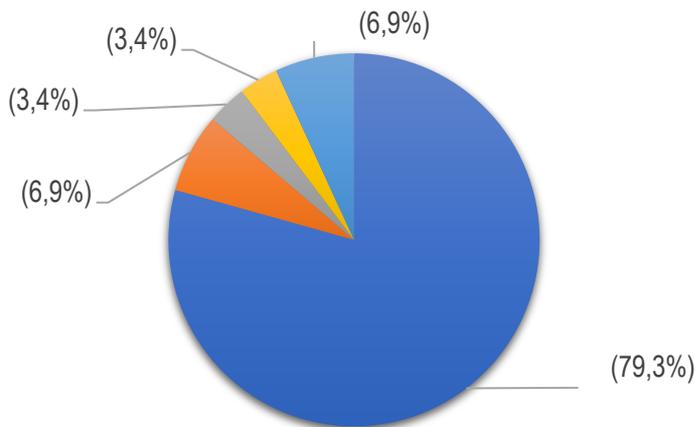


Prescription Documentée :

- **5 patients** étaient simultanément infectés par des souches sensibles et des souches résistantes
- **1 patient** était infecté par une seule souche résistante de *P. aeruginosa*

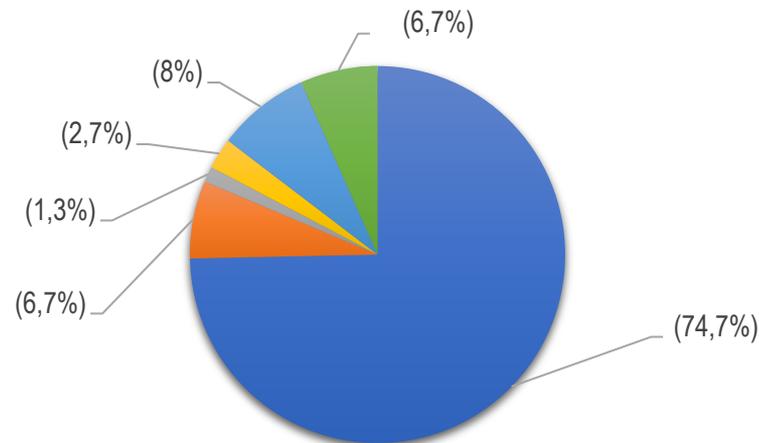
Raisons d'arrêt de TOL/TAZ

Prescription Probabiliste



- Guérison (complète ou partielle)
- Échec du traitement
- Autre
- Adaptation résultats microbiologie
- Événements indésirables

Prescription Documentée



- Guérison (complète ou partielle)
- Échec du traitement
- Décès
- Adaptation résultats microbiologie
- Événements indésirables
- Autre



Adaptation aux résultats microbiologie :

Prescription probabiliste : changement pour pénicillines (1 patient), pour carbapénèmes + autre (polymyxine) (1 patient)

Prescription documentée : changement pour carbapénèmes + oxazolidinones (1 patient), pour céphalosporines (2 patients), et pour un autre antibiotique (polymyxine) (2 patients)

TOL/TAZ est une option efficace pour le traitement des pneumonies à *P. aeruginosa* multi-résistant

Limites de l'étude :

- Biais de sélection des patients > un registre avait été mis en place

Conclusions :

- Le TOL/TAZ avait été principalement utilisé chez des patients sévères avec de multiples comorbidités
- Trois quarts (75/104) des prescriptions de TOL/TAZ étaient documentées – près de 90% des souches isolées des patients avec prescription initiale probabiliste étaient sensibles à TOL/TAZ
- Une guérison complète ou partielle est reportée pour 76% des patients traités pour une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*

Remerciements

- ❖ Tous les centres investigateurs, ainsi que les patients
- ❖ Comité Scientifique: David Boutoille, Bernard Castan, Joy Mootien, Raymond Ruimy, Jean-Francois Timsit
- ❖ ClinSearch: Anna Amode, Flavia Guillem, Lindsay Monteiro Tavares, Gabriella Passoni, Fabrice Ruiz
- ❖ MSD: Brune Akrich, Anne Berthelot, Isabelle Brassac, Xavier Bourge, Laurie Levy-Bachelot, Raphaèle Lorieau-Thibault, Carole Mackosso