



Point sur les nouveaux antibiotiques

Rémy Gauzit
Unité de réanimation thoracique
Equipe mobile transversale d'infectiologie
CHU Cochin - Paris V

Déclaration d'intérêts de 2013 à 2015

- **Vice-président de la Spilf**
- **Intervenant au titre d'orateur**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,
Astra-Zeneca, Novartis, Eumédica
- **Participation à des groupes de travail**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,
Astra-Zeneca;, Eumédica
- **Invitation congrès/journées scientifiques**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Pfizer,
Astra-Zeneca, Eumédica

AMM 2001 - 2015

Dossiers constitués a minima

- Limitations à quelques indications variables selon le spectre (peau et tissus mous !!!)
- Sans garantie ni d'efficacité (en particulier chez les patients graves) ni de tolérance
- D'où des RCP avec :
 - limitation d'usage (pts sévères, bactériémiques)
 - « ... *utilisation qu'en l'absence d'alternative* »
 - avec warning à rallonge ++++
- Modalité de prescription restent souvent floues
- Utilisation hors AMM (> 50% pour le linezolide)

AMM 2001 - 2014

Dossiers constitués a minima

- Limitations à quelques indications variables selon le spectre (peau et tissus mous !!!)
- S
l
• D
es)
 - « ... *utilisation qu'en l'absence d'alternative* »
 - avec warning à rallonge ++++
- Modalité de prescription restent souvent floues (daptomycine, tigécycline, doripénème)
- Utilisation hors AMM (> 50% pour le linezolide)

Large spectre

Ceftaroline (ZINFORO®)

- C3G à spectre large active sur les SARM
- USA 2008-2011 : > 90 % des souches linézolide-R, daptomycine-R et avec CMI vancomycine $\geq$ 2mg/l restent ceftaroline-S
- Pas d'activité : *P.aeruginosa*, *B. fragilis*, intra cellulaires
- Breakpoint EUCAST 2013
Entérobactéries : 0,5 mg/l Staphylocoques: 1 mg/l

Sader JAC 2013; 57 : 3178
Laudano JB JAC 2011; 66 (Suppl 3) : 11
Saravolatz LD CID 2011; 52 : 1156
File TM CID 2010; 51 : 1395

Activité de la ceftaroline : *S.aureus*

Table 2. Ceftaroline Activity Against *Staphylococcus aureus* Isolates, by Antimicrobial Resistance Phenotype

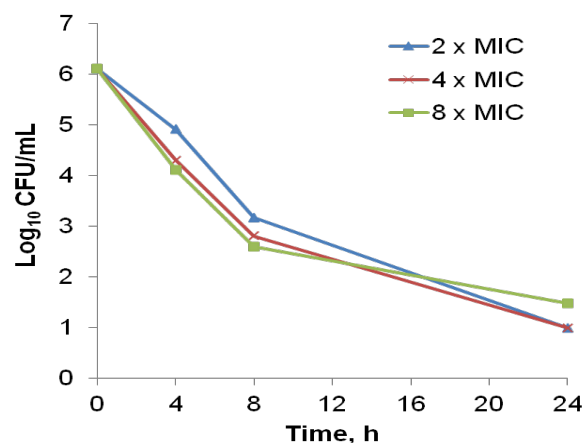
Phenotype	Isolates Tested, No.	Isolates Inhibited, No. (Cumulative %), by Ceftaroline MIC in µg/mL							MIC ₅₀	MIC ₉₀
		≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2		
All isolates	8469	6 (0.1)	19 (0.3)	283 (3.6)	3500 (45.0)	2367 (72.9)	2121 (98.0)	173 (100.0)	0.5	1
Methicillin										
Susceptible	4016	6 (0.1)	19 (0.6)	280 (7.6)	3432 (93.1)	276 (99.9)	3 (100.0)	...	0.25	0.25
Resistant	4453	...	...	3 (0.07)	68 (1.6)	2091 (48.6)	2118 (96.1)	173 (100.0)	1	1
Erythromycin										
Susceptible	360	...	...	...	14 (3.9)	244 (71.7)	100 (99.4)	2 (100.0)	0.5	1
Nonsusceptible	4093	...	...	3 (0.07)	54 (1.4)	1847 (46.5)	2018 (95.8)	171 (100.0)	1	1
Multidrug resistant ^a	21	...	...	...	...	6 (28.6)	12 (85.7)	3 (100.0)	1	2

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration; MIC₅₀, MIC of 50% of isolates tested; MIC₉₀, MIC of 90% of isolates tested.

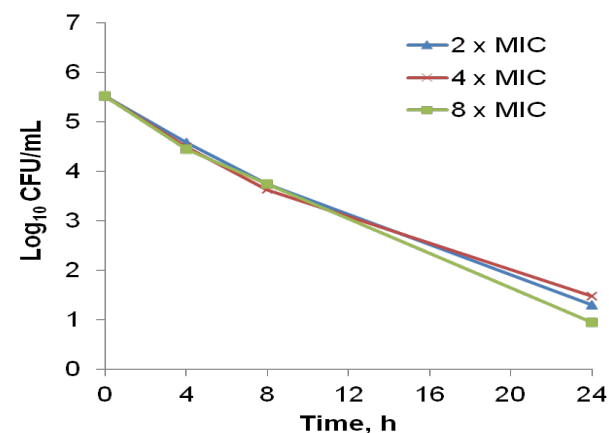
^a Defined as resistant to oxacillin, erythromycin, clindamycin, levofloxacin, tetracycline, and trimethoprim/sulfamethoxazole.

A 2 x CMI, l'activité est maximale

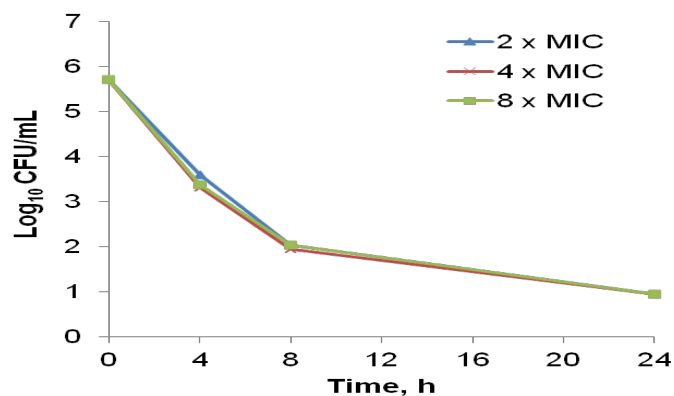
***Staphylococcus aureus* (MRSA)**
(ceftaroline MIC 0.5 mg/L)



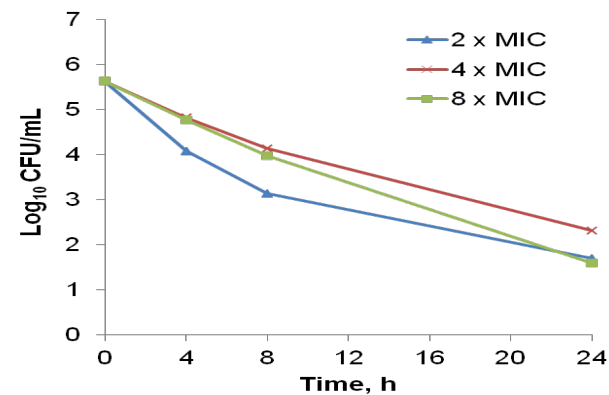
Streptococcus pneumoniae
(ceftaroline MIC 0.12 mg/L)



Klebsiella pneumoniae
(ceftaroline MIC 0.25 mg/L)



Enterobacter cloacae
(ceftaroline MIC 0.25 mg/L)



Ceftaroline

- **MAIS :**
 - moins efficace sur entérobactéries que les autres C3G
 - totalement hydrolysée par certaines β -lactamases (TEM+++)

Laudano JB JAC 2011; 66 (Suppl 3) : 11
Saravolatz LD CID 2011; 52 : 1156
File TM CID 2010; 51 : 1395

Ceftaroline

- Posologie : 600 mg/12 h, perfusion de 60 min
- Elimination rénale (65 % drogue active)
- Métabolisme par hydrolyse
- Ajustement sur la fonction rénale

Creatinine clearance (ml/min)	Dosage regimen	Frequency
> 30 to ≤ 50	400 mg intravenously (over 60 minutes)	every 12 hours

Pas de donnée si clearance creat < 30 ml/min et si ins. rénale terminale

- Hémodialyse intermittente : 22 % de la dose initiale épurée en 4 h

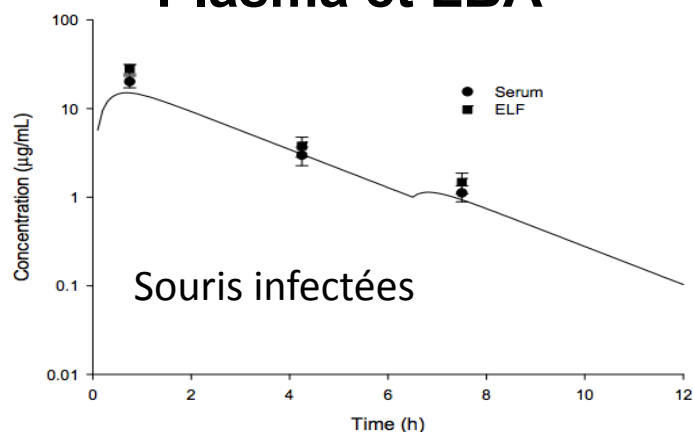
Drusano GL JAC 2010 ; 65 (suppl 4) : 33

Saravolatz LD CID 2011; 52 : 1156

Laudano JB JAC 2011; 66 (Suppl 3) : 11

Paramètres Pk et Pk/Pd chez la souris

Concentration similaires Plasma et LBA



B)

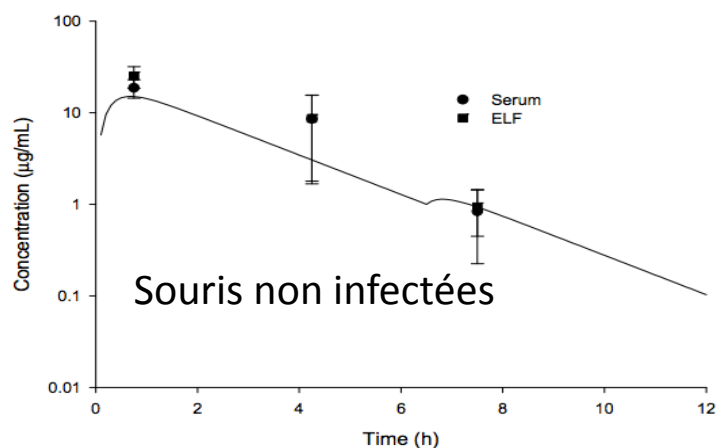
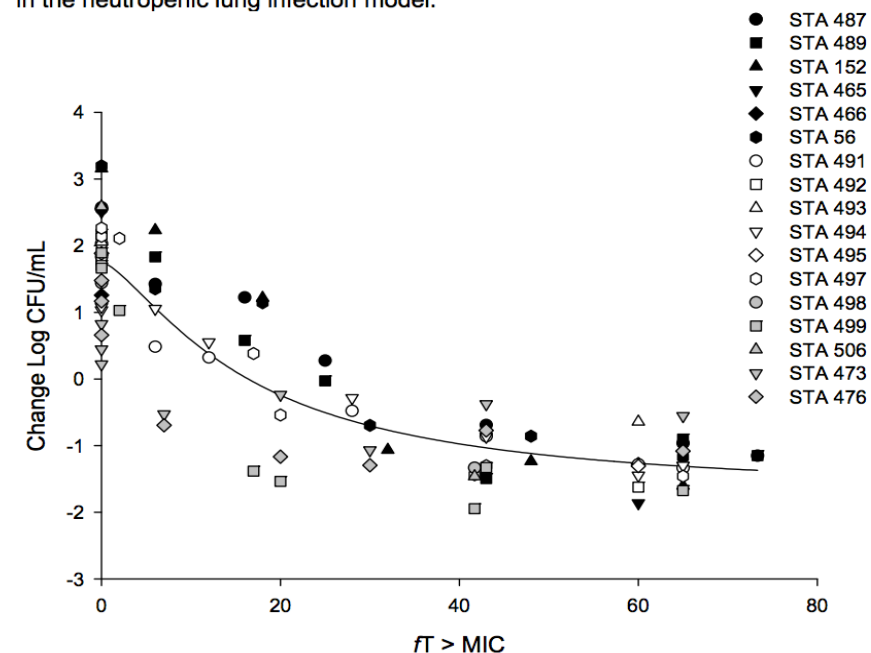


Figure 5. Pharmacodynamic profile of ceftaroline fosamil against 17 *S. aureus* isolates in the neutropenic lung infection model.



Objectif Pk/Pd sérique



fT > CMI = 40%

Bhalodi AA AAC 2012

Ceftaroline

- **AMM européenne, août 2012**

Tableau 1 Données d'efficacité au cours des études cliniques de phase III.

Étude	Indication	Caractéristiques population	Comparateur	Résultats
CANVAS I et II 111 centres (Europe, Amérique) 2007 [32–34]	Infection compliquée peau et structures cutanées	Adultes (âge médian 48 ans), obésité 33 %, diabète 17 %, dermo-hypodermite 35 %, abcès 35 %	Vancomycine 1 g × 2/j (puis adaptation) + aztréonam 1 g × 2/j	Guérison clinique ceftaroline 91,6 % (559/610) vs vanco + aztéronam 92,7 % (549/592) Succès microbiologique 92,7 % vs. 94,4 %
FOCUS I et II 198 centres (Europe, Amérique, Asie, Afrique) 2007 [35–37]	Pneumopathie bactérienne aiguë communautaire	Adultes (âge moyen 48 ans) Pneumopathie de gravité intermédiaire (hospitalisée, score PORT IV ou V)	Ceftriaxone, 1 g/j Clarythromycine 500 mg × 2/j à j1 dans les 2 bras	Guérison clinique ceftaroline 84,3 % (387/459) vs ceftriaxone 77,7 % (349/449) Succès microbiologique 85,1 % vs 75,5 %

« Incertitudes » sur la ceftaroline

- **Avis de la CT du 9 janvier 2013 :**
 - **IPTMc (com et noso) : ASMR IV**
 - **PAC : avis défavorable à l'inscription sur la liste des molécules agréées à l'usage des collectivités**

Dans le traitement des PAC

La ceftaroline n'a pas démontré d'intérêt dans les pneumopathies communautaires en raison :

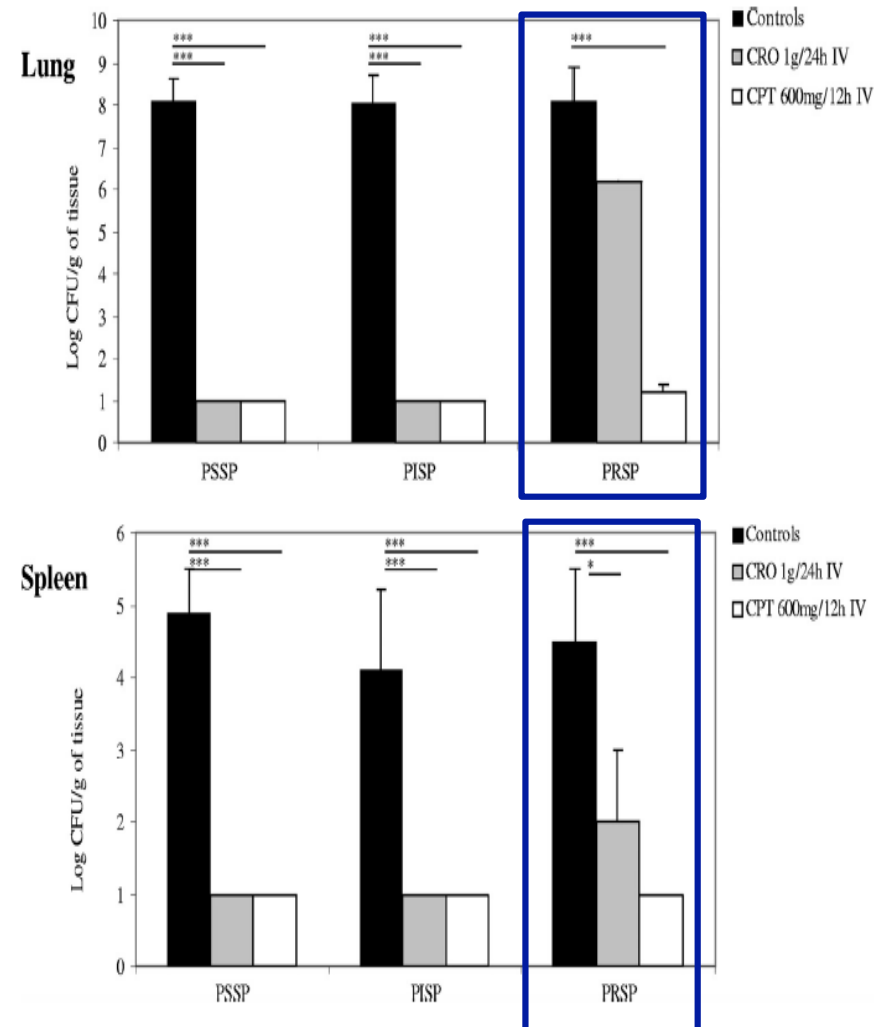
- de l'absence de données d'efficacité en cas de pneumopathies à staphylocoque et à *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline,
- d'un risque de sélection de résistance du à son spectre trop large.

Ceftaroline versus Ceftriaxone in a Highly Penicillin-Resistant Pneumococcal Pneumonia Rabbit Model Using Simulated Human Dosing[▽]

Delphine Croisier-Bertin,^{1*} Lionel Piroth,¹ Pierre-Emmanuel Charles,¹ Aurélie Larribeau,¹
Donald Biek,² Yigong Ge,² and Pascal Chavanet¹

- **Modèle de pneumonie lapin**
- **Cinétique humanisée:**
Ceftaroline 600 mg x 2/j en IV
Ceftriaxone 1g IV /j

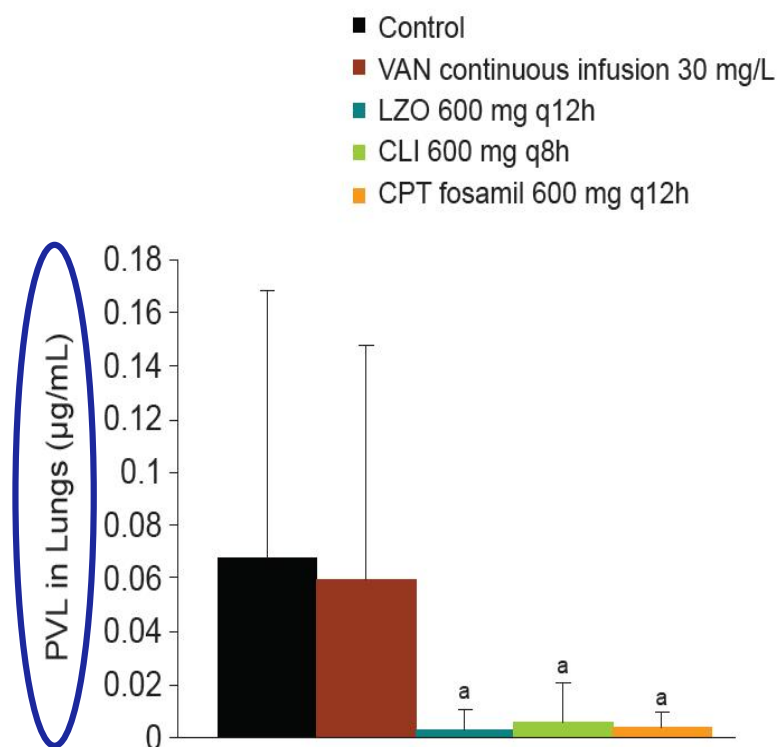
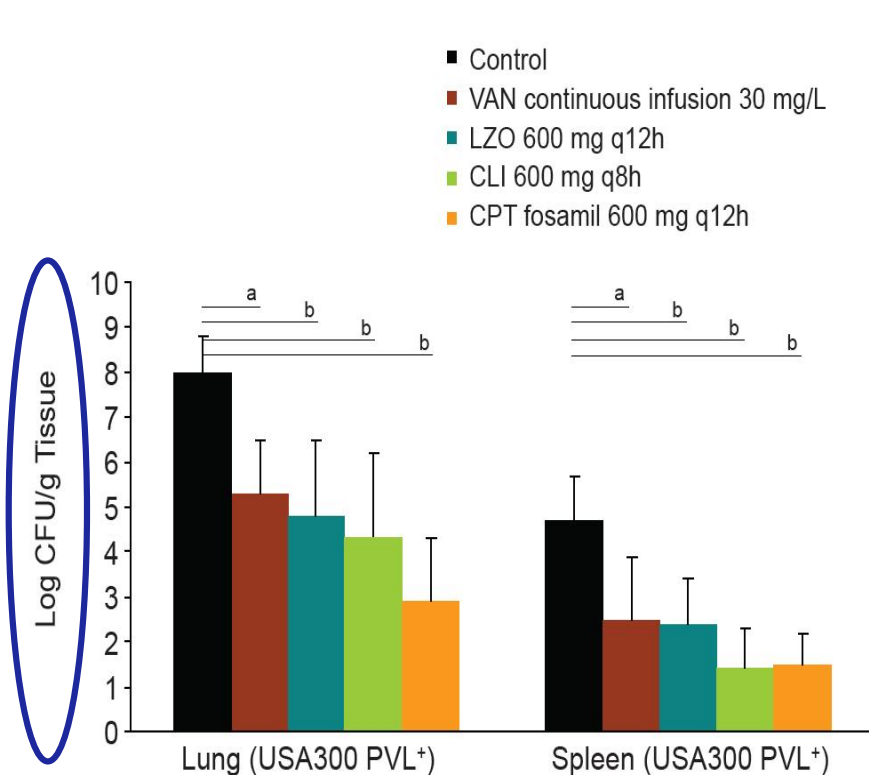
Strain	Phenotype ^a	MIC (mg/liter)		
		Penicillin	Ceftriaxone	Ceftaroline
Sp195	CRO-S PSSP	0.016	0.06	0.015
Sp16089	CRO-S PISP	4	1	0.125
Sp1308	CRO-R PRSP	8	4	0.25



In Vivo Efficacy of Ceftaroline Fosamil in a Methicillin-Resistant and PVL-Producing *Staphylococcus aureus* Rabbit Pneumonia Model

D. Croisier-Bertin, D. Biek, D. Hayez, S. Rousseau, D. Labrousse, C. Badiou, M. Dumitrescu, F. Vandenesch, G. Lina, J. Etienne, P.E. Charles, L. Piroth, P. Chavanet

ECCMID 2011



Quel avenir ?

- **Pas les infections à BGN**

- **Infections à SARM**

- ✓ Endocardites
- ✓ Infection ostéo-articulaire
- ✓ Echec traitement par vancomycine
- ✓ CMI vanco $\geq 1,5$ mg/l

Lin JC J Infect Chemother 2013

Jongsma K JAC 2013

Gatin L AAC 2014

- **Risque neutropénie en utilisation prolongée**

Jain R Chemotherapy 2014

Bactéricide dans endocardite expérimentale à SAMR

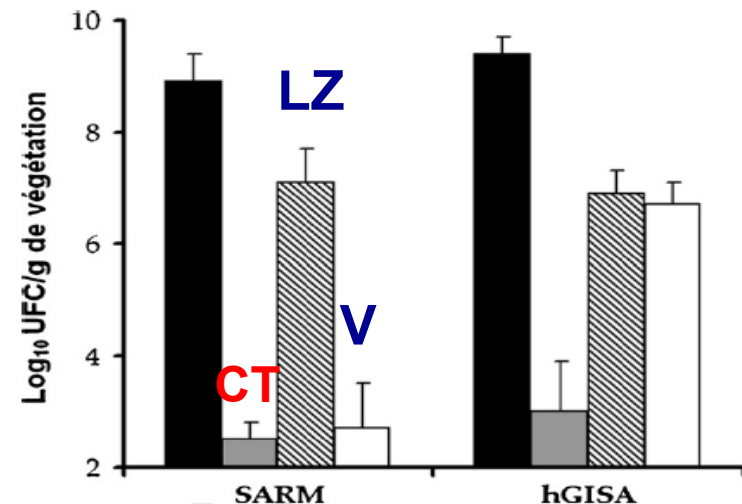


Figure 3 Activité in vivo après quatre jours de traitement de la ceftaroline (600 mg / 12 heures), du linézolide (600 mg / 12 heures) et de la vancomycine (perfusion continue ciblant une concentration sérique à l'état d'équilibre de 25 mg / L) sur deux souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (dont une souche présentant une hétérorésistance à la vancomycine [hGISA]). Animaux témoins (noir) ; ceftaroline (gris), linézolide (hachuré), vancomycine (blanc). D'après [25].

D'après Jacqueline, AAC 2007

Ceftobiprole (le retour)

- **≈ de la ceftaroline... plutôt un peu plus active sur les entérobactéries et un peu moins sur les SARM**
Hydrolysée par les BLSE
Pas d'activité sur *P. aeruginosa*
- **Libelle d'AMM**
 - **Pneumonies nosocomiales (sauf PAVM)**
 - **PAC**
- **Posologie**
 - **500 mg en 2h toutes les 8 h**
 - **Cl creat < 30 ml/min, hémodialyse : 250 mg/12 h**
 - **Ins hépatique : pas de modification**

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
28 mai 2014



Ceftobiprole (Mabelio®)

- **SMR**
 - Modéré dans les pneumonies nosocomiales
 - Insuffisant dans les PAC
- **ASMR V (inexistante) dans les pneumonies nosocomiales**

ASMR sans objet dans les PAC

- En l'état actuel place dans la stratégie thérapeutique ???
- Bonne posologie : probablement 1 g/8 h

CG +

Dalbavancine (le retour)

Features and properties of dalbavancin	
Indication	
Complicated skin and skin structure infections in adults	
Mechanism of action	
Glycopeptide antibacterial: inhibits peptidoglycan synthesis	
Dosage and administration in clinical studies	
Dose	1000 mg day 1; 500 mg day 8
Frequency of administration	Once weekly; two doses
Administration	30-minute intravenous infusion
Pharmacokinetic profile in healthy volunteers (1000 mg day 1; 500 mg day 8)	
Peak plasma concentration	278.3 mg/L (day 1) 166.3 mg/L (day 8)
Area under the plasma concentration-time curve on day 8	10 577 mg • h/L
Apparent steady-state volume of distribution	18.3 L
Terminal elimination half-life	321 h
Apparent plasma clearance rate	0.0466 L/h
Most common (≥5%) treatment-related adverse events	
Nausea, diarrhoea	

- **Bactéricide**
- **CG + : CMI₉₀ 0,03 à 0,12 µg/ml**
- **Breakpoint : R si CMI > 0,25 µg/ml**
- **Résistance croisée avec vancomycine**

***Anderson VR Drugs 2008; 68 : 638
FDA Briefing Document March 31 2014***

Dalbavancine (le retour)

Features and properties of dalbavancin

Indication

Complicated skin and skin structure infections in adults

Mechanism of action

Glycopeptide antibacterial: inhibits peptidoglycan synthesis

Dosage and administration in clinical studies

Dose 1000 mg day 1; 500 mg day 8

Frequency of administration Once weekly; two doses

Administration 30-minute intravenous infusion

Pharmacokinetic profile in healthy volunteers (1000 mg day 1; 500 mg day 8)

Peak plasma concentration 278.3 mg/L (day 1)
166.3 mg/L (day 8)

Area under the plasma concentration-time curve on day 8 10 577 mg • h/L

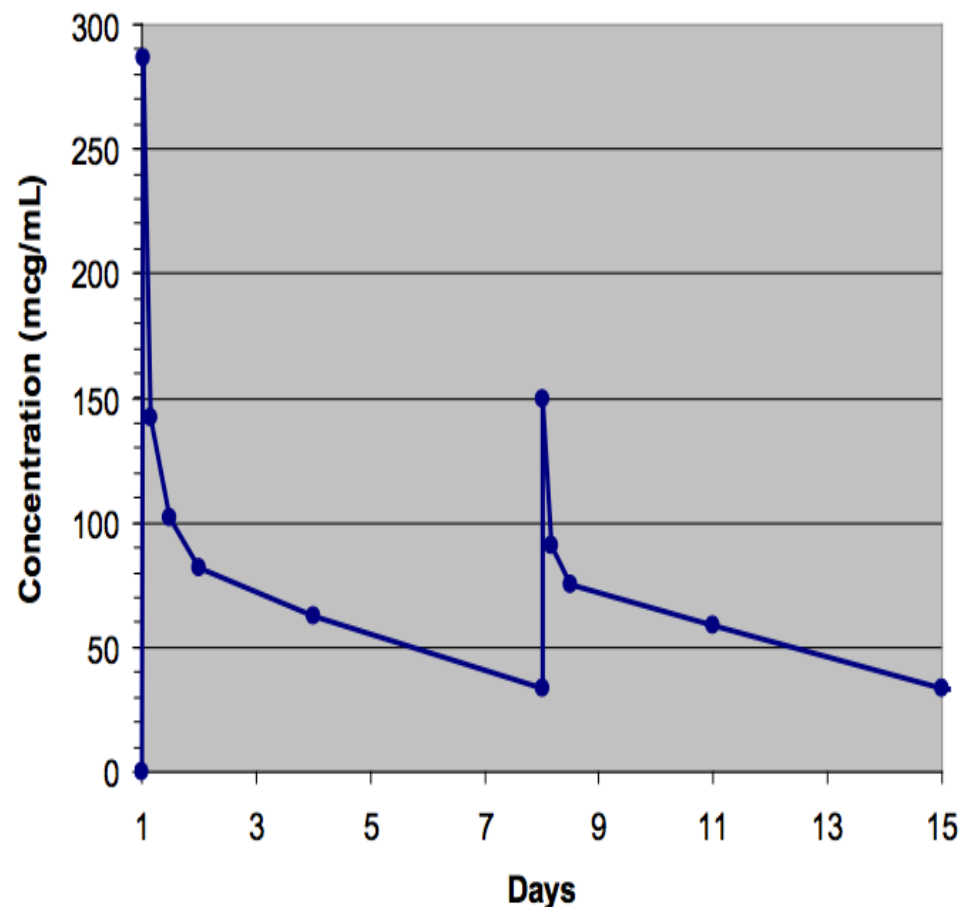
Apparent steady-state volume of distribution 18.3 L

Terminal elimination half-life 321 h

Apparent plasma clearance rate 0.0466 L/h

Most common (≥5%) treatment-related adverse events

Nausea, diarrhoea



Anderson VR Drugs 2008; 68 : 638
FDA Briefing Document March 31 2014

Dalbavancine (le retour)

Features and properties of dalbavancin

Indication

Complicated skin and skin structure infections in adults

Mechanism of action

Glycopeptide antibacterial: inhibits peptidoglycan synthesis

Dosage and administration in clinical studies

Dose 1000 mg day 1; 500 mg day 8

Frequency of administration Once weekly; two doses

Administration 30-minute intravenous infusion

Pharmacokinetic profile in healthy volunteers (1000 mg day 1; 500 mg day 8)

Peak plasma concentration 278.3 mg/L (day 1)
166.3 mg/L (day 8)

Area under the plasma concentration-time curve on day 8 10 577 mg • h/L

Apparent steady-state volume of distribution 18.3 L

Terminal elimination half-life 321 h

Apparent plasma clearance rate 0.0466 L/h

Most common (≥5%) treatment-related adverse events

Nausea, diarrhoea

cg/mL

300
250
200

Adaptation posologique

- **Cl créat < 30 ml/min**
 - **J1 /750 mg**
 - **J8 : 375 mg**
 - **Pas dialysable**
- **Ins hépatique : pas ajustement**

Days

*Anderson VR Drugs 2008; 68 : 638
FDA Briefing Document March 31 2014*

Dalbavancine (le retour)

FDA AMM en mars 2014

- Infection peau et tissus mous

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 5, 2014

VOL. 370 NO. 23

**Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy
for Skin Infection**

Helen W. Boucher, M.D., Mark Wilcox, M.D., George H. Talbot, M.D., Sailaja Puttagunta, M.D.,
Anita F. Das, Ph.D., and Michael W. Dunne, M.D.

Etude de non infériorité

Dalbavancine (n=659) : J1 1 000 mg, J8 500 mg

VS

**Vanco 15 mg/kg/12 h, avec relai possible après 3 j
par linézolide 600 mg/12 j per os, traitement 10-14 j**

Oritavancine (le retour)

- Lipoglycopeptide
- Activité bactéricide sur CG+ (AUC/CMI dépendante)
Actif sur hVISA, VISA et VRSA
Non actif sur VRE
- Liaison aux protéines 85 %
- VD 88 l
- $T_{1/2}$ vie terminale 245 h
- Excrétion sous forme inchangée dans les urines et les selles

*Zhanel GG CID 2012
McKay GA JAC 2009
Rubino CM AAC 2009
Arthin FF AAC 2009*

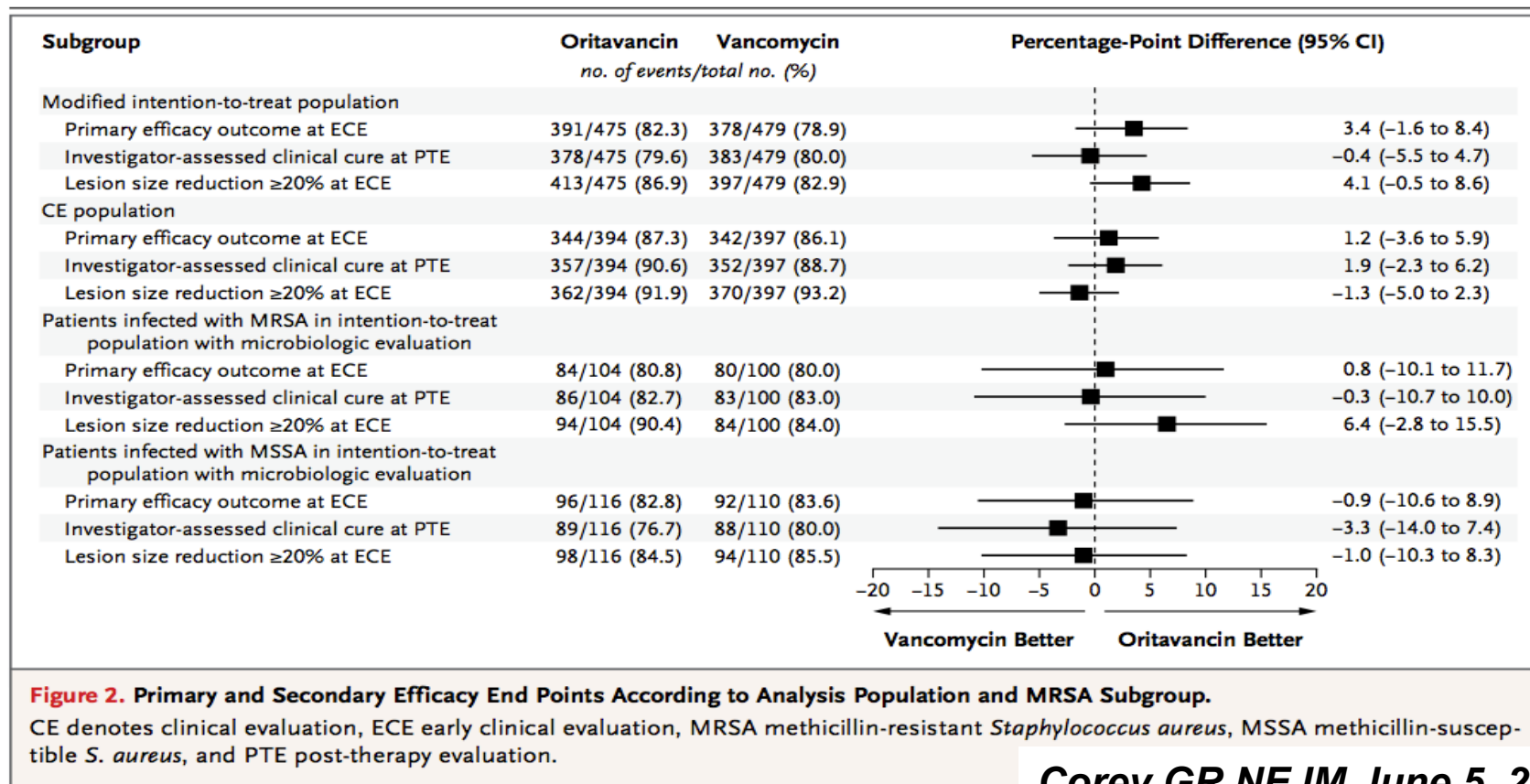
Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections

Oritavancine (n=475) 1 200 mg une fois

vs

Etude de non infériorité

Vancomycine (n=479) 15 mg/kg/12 h pdt 7 à 10 j



Corey GR NEJM June 5, 2014

Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections

FDA AMM en Août 2014

- Infections peau et tissus mous
1200 mg une fois
- Pas d'ajustement thérapeutique si ins. rénale
ins. hépatique

Table
to-Tr

Patho

Dete

Staphylococcus aureus

180/220 (81.8)

172/210 (81.9)

-0.1 (-7.4 to 7.2)

MR

MS

Str

- Absence de données si clearance creat < 30ml/min, EER et ins.hépatique sévère
- CI : héparine non-fractionnée pdt 48 h
- Association avec warfarin : risque de saignement
Interférence avec INR

Ent

CORRESPONDENCE



Sept 18, 2014

Dalbavancin or Oritavancin for Skin Infections

- Très nombreuses critiques... comme pour toutes les études sur infections peau et tissus mous...
- Design « non-consistant »/vie réelle (Europe +++)
Mélange de choux et de carottes
Très nombreux patient avec SAMS ou *S. pyogenes*
dont traitement de référence reste les β -lactamines
- Très nbx patients auraient « du » être traités à domicile, après drainage chirurgical
- Analyse uniquement en ITT avec **très nombreux** perdus de vue, pas d'analyse PP
- Traitement de 10-14 j trop long/guidelines



BGN

Témocilline

- **Dérivé de la ticarcilline : 6- α - méthoxy ticarcilline**
- **Spectre étroit :**
 - ✓ entérobactéries
 - ✓ *Burkholderia cepacia*
 - ✓ *H. influenzae*
 - ✓ *M. catarrhalis*
 - ✓ *N. gonorrhoeae*
- **Pas d'activité sur :**
 - ✓ *Pseudomonas spp*
 - ✓ *Acinetobacter spp*
 - ✓ *S.maltophilia*

Molécule « orpheline »



4.1. Indications thérapeutiques

NEGABAN 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
- des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

23 décembre 2014

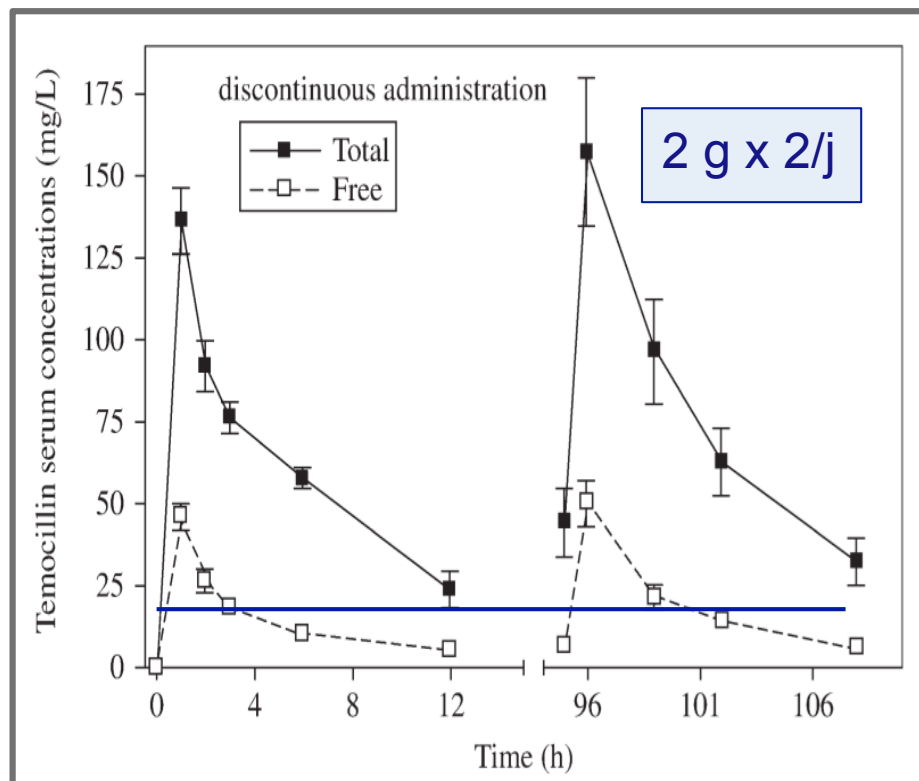
Témocilline

- **CMI des entérobactéries « élevées » (CMI₉₀ : 16 mg/l)
Mais stables dans le temps
Non hydrolysée par β -lactamases (BLSE, AmpC) et céphalosporinases**
- **Pas de breakpoint « officiels » de l'EUCAST
UK : breakpoint systémique 8 mg/l, urinaire 32 mg/l
CA-SFM 2014 : 8mg/l
En fonction des breakpoints choisis (8 mg/l ou 32 mg/l) 70 à 96 % des BLSE sont S**
- **MAIS...**

*Livermore DM JAC 2009; 63 : 243
Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981
Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37*

Témocilline

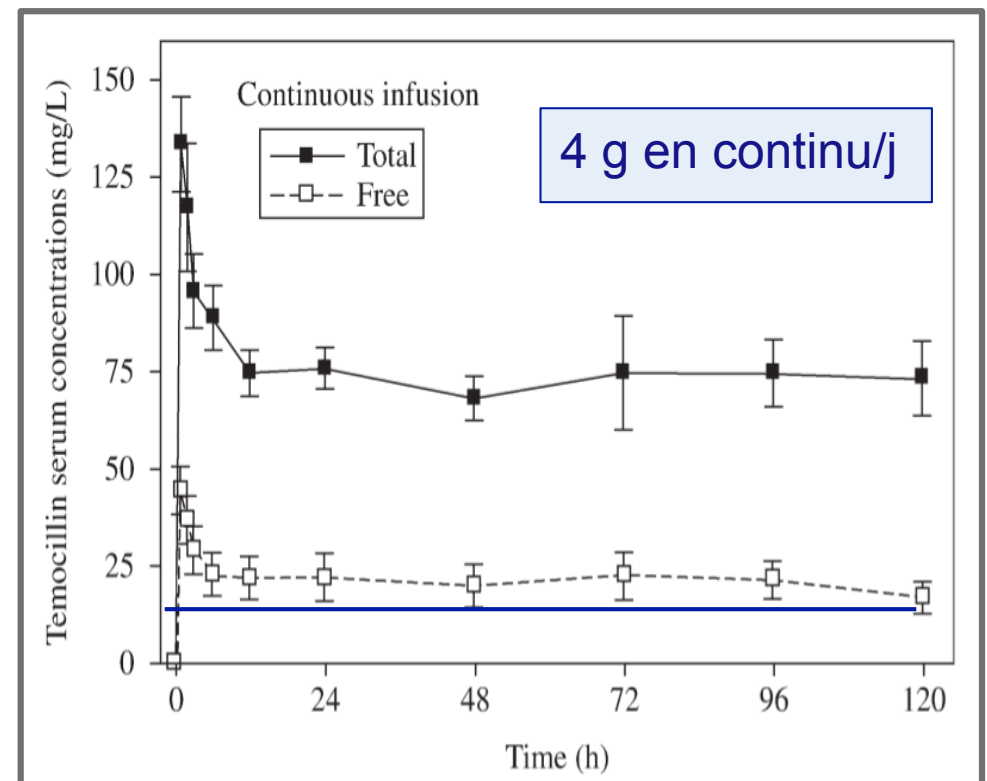
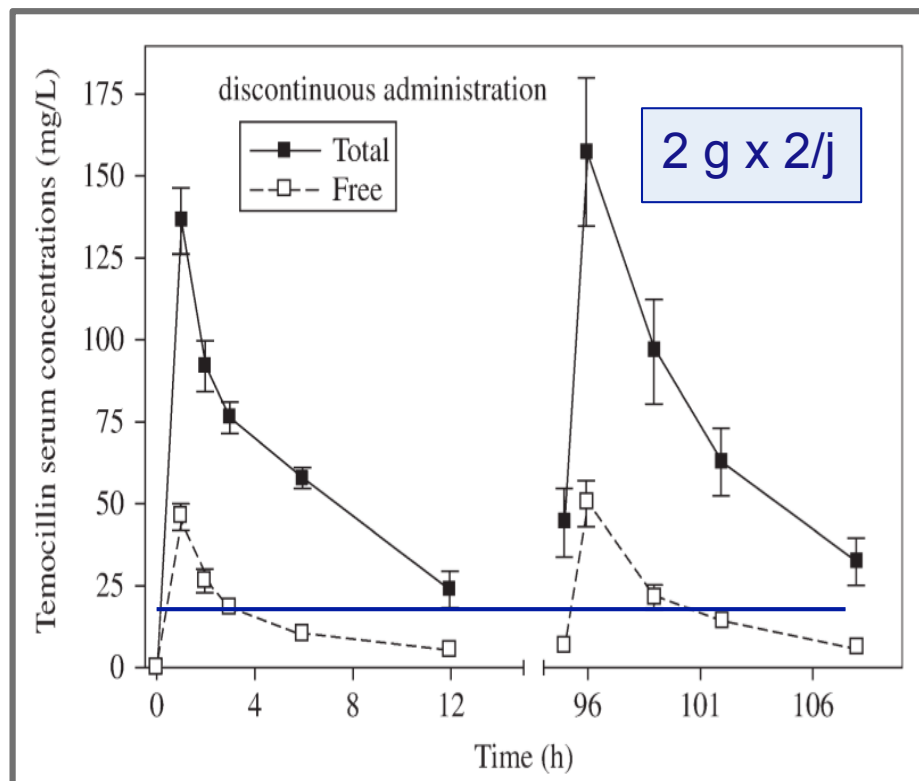
- Données PK/PD « limites » (forte liaison protéines et CMI « élevées »)



———— CMI₉₀

Témocilline

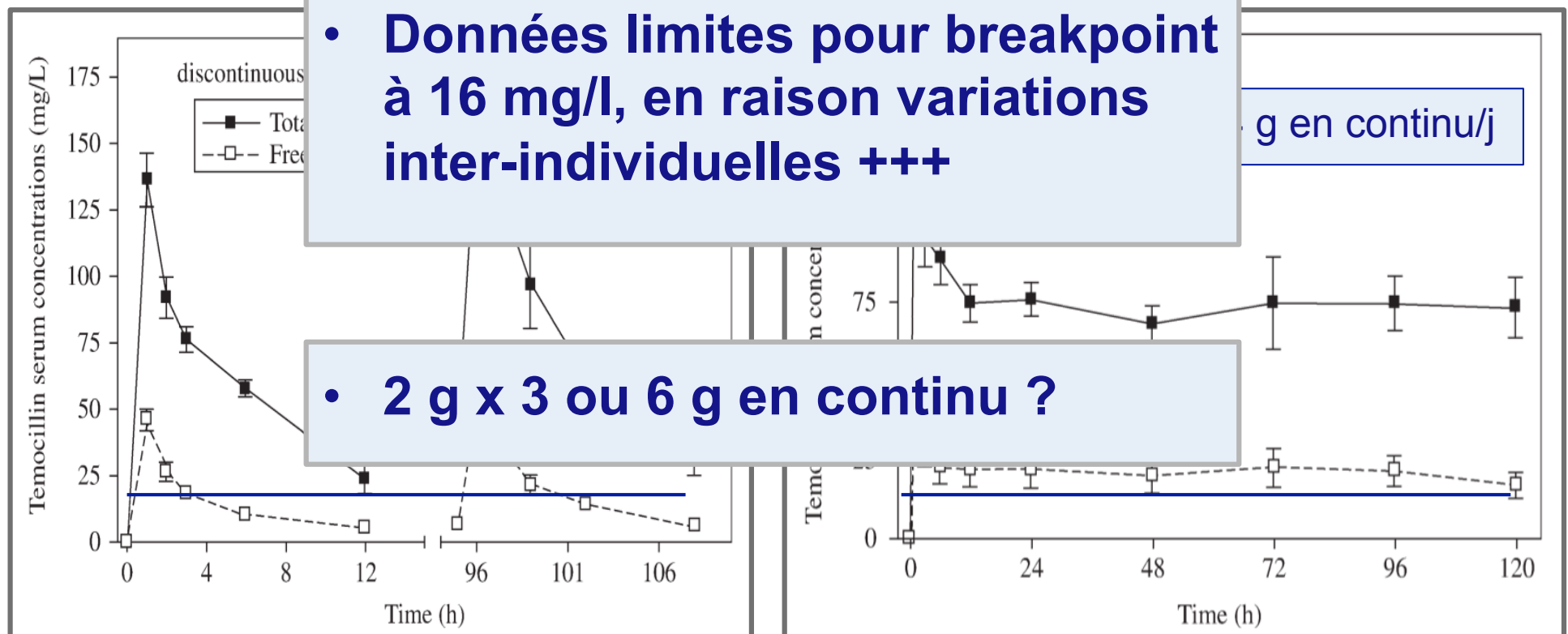
- Données PK/PD « limites » (forte liaison protéines et CMI « élevées »)



— CMI₉₀

Témocilline

- Données PK/PD « limites » (forte liaison protéines et CMI « élevées »)

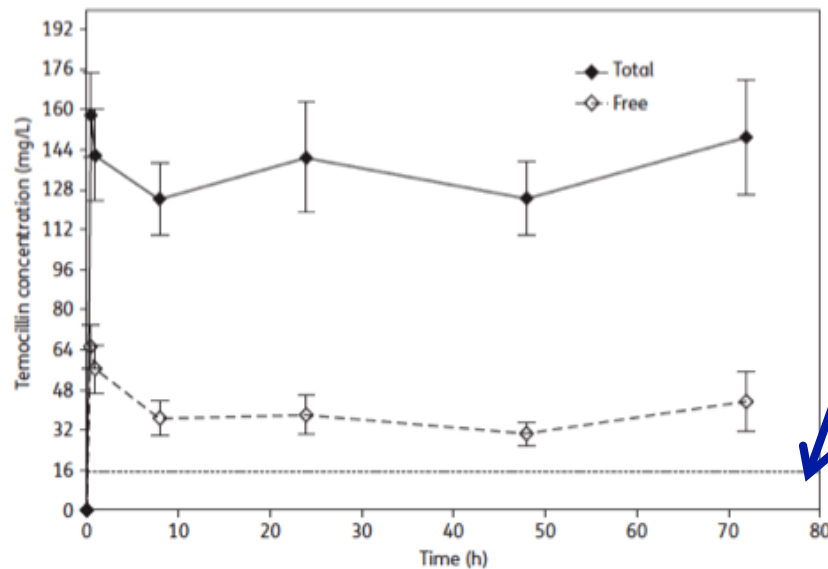
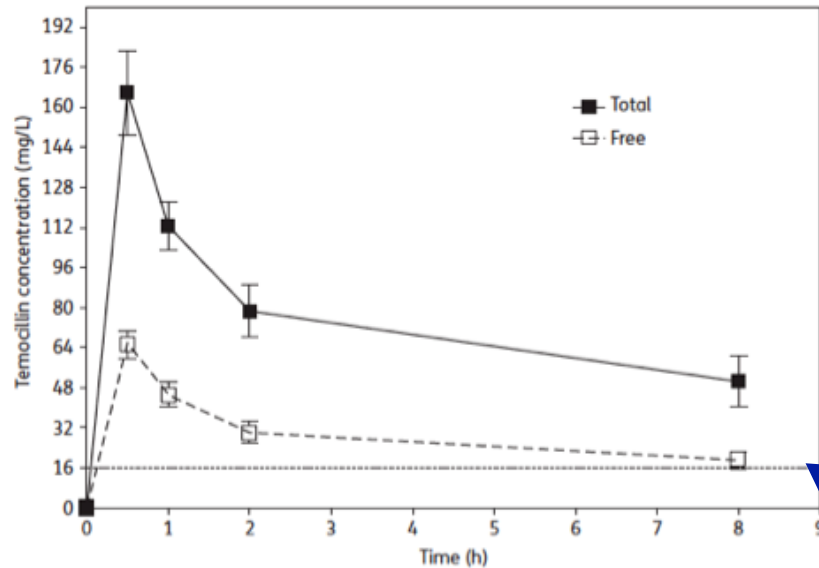


- Données limites pour breakpoint à 16 mg/l, en raison variations inter-individuelles +++

- 2 g x 3 ou 6 g en continu ?

CMI₉₀

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



**En faveur breakpoint
à 16 mg/l**

Quelle place ?

- **BLSE +++ (alternative aux carbapénèmes)**
- **Efficacité clinique semble acceptable**
- **Breakpoint 16 mg/l ?**
- **Infections urinaires : certainement**
Etude observationnelle dans les IU (PNA, IU à la
posologie de 2 g/8h (demande de l'ANSM)
- **Evolution(s) prévue(s)/prévisibles dans futur**
« proche » du libellé d'AMM
 - ✓ **Augmentation des posologies, perfusion continue**
 - ✓ **Patients de réanimation ?**
- **Besoin urgent études contrôlées**

Quoi de neuf pour les BGN multi-R ?

Rien dans les 2/3 ans

- 8 molécules en phase II ou III
- 4 associations β -lactamines + inhibiteurs
 - avibactam (ceftaroline, ceftazidime)
 - ceftolozane + tazobactam
 - imipénème + MK-7655 (inhibiteur $\approx$ avibactam)
- 2 inhibiteurs de la synthèse protéique
- 1 aminoside (plazomicine)
- 1 fluorocycline (eravacycline)
- 1 peptide de défense naturel = brilacidine
- **MAIS aucune molécule n'a d'activité sur classe B (métaallo β -lactamases) ni sur *A. baumannii*...**

Les carbapénèmases chez les entérobactéries

ENZYME	Pénicillines	C1G, C2G	C3G, C4G	β -lactamine / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
Classe de Ambler					
A	Pénicillinases : KPC , IMI, GES ...				
B	Métallo- β -lactamases : VIM , IMP, NDM-1				
D	Oxacillinases : OXA-48 , OXA-181, OXA-204				

Avibactam (NLX-104)

- Inhibiteur des β -lactamases (classe A, classe C et certaines classe D)
- Pas d'activité intrinsèque antibactérienne

Table 1 Inhibition of β -lactamase activity by NXL104 and reference inhibitors

	IC ₅₀ (nM) for inhibition of β -lactamase activity			
	NXL104	Clavulanate	Tazobactam	Sulbactam
TEM-1	8	58	32	1500
SHV-4	1.5	5	120	ND
CTX-M-15	5	12	6	230
KPC-2	38	6500	80000	ND
P99	100	>10000	1300	21140

Zhanel GG Drugs 2013; 73 : 159
Atkas Z Int J Antimicrob Agents 2012; 29 : 86

Ceftazidime + avibactam

Inhibition +++ des enzymes de classe A et C (AmpC) et d'OXA 48 mais RIEN sur les métallo β -lactamases

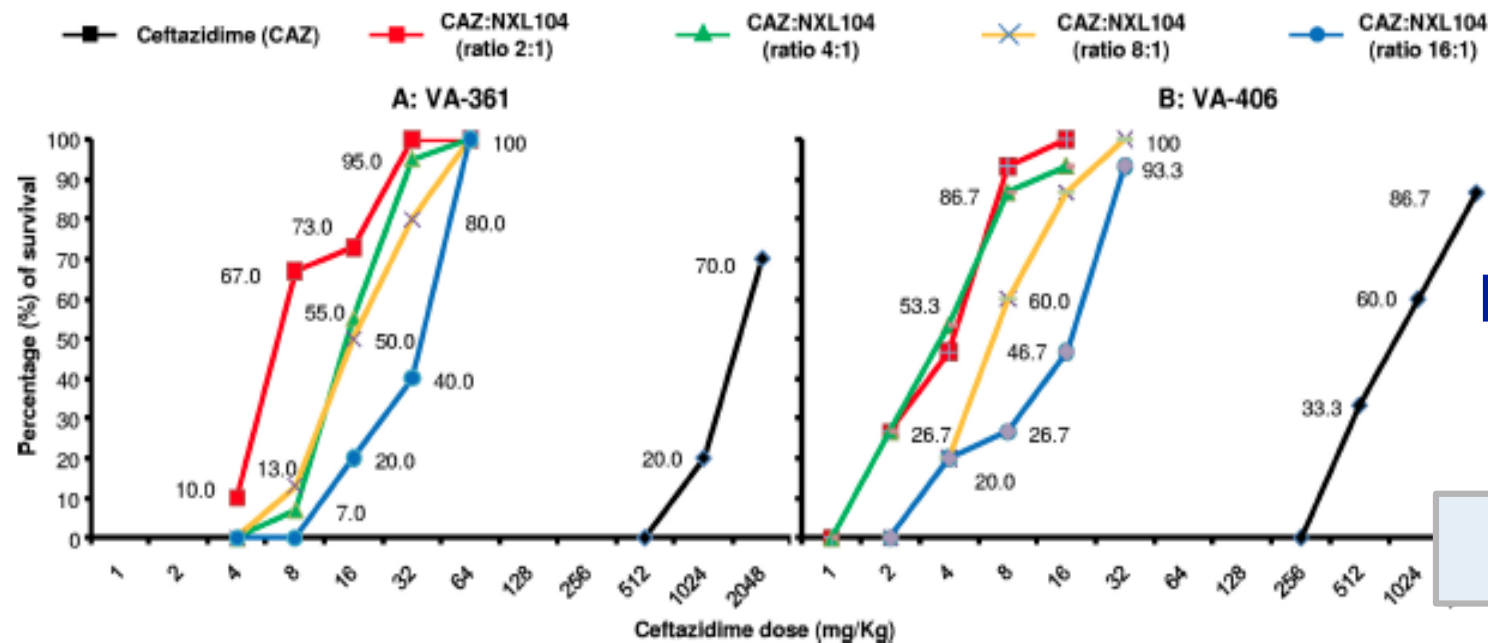
Mécanisme de R	Souches (n)	CAZ CMI 90	CAZ + Avib CMI 90
CTX-M	57	64	0,5
KPC	59	≥ 128	1
BLSE/AmpC + imperméab	32	≥ 128	2
OXA-48	23	≥ 128	1
MBL	48	≥ 128	≥ 128

**N'apporte rien sur *Acinetobacter spp*
(CMI 90 > 16 mg/l vs 32 mg/l pour CAZ)**

Evaluation of Ceftazidime and NXL104 in Two Murine Models of Infection Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*[∇]

Andrea Endimiani,^{1,2} Kristine M. Hujer,^{1,2} Andrea M. Hujer,^{1,2} Mark E. Pulse,³
William J. Weiss,³ and Robert A. Bonomo^{1,2,4*}

Modèle de septicémie : 2 souches KPC



Ratio : 4/1

FIG. 1. Survival curves for mice treated with ceftazidime (CAZ) with and without NXL104 in the murine septicemia model due to KPC-producing *K. pneumoniae*. (A) Data regarding KPC-producing *K. pneumoniae* strain VA-361. (B) Data regarding KPC-producing *K. pneumoniae* strain VA-406.

Avibactam (NLX-104)

Développement en cours

- Association avec ceftazidime (ratio 4/1)
phase III vs carbapénème : IIA, IU, PAVM
AMM USA : mars 2015
- Association avec ceftaroline
début phase III vs doripénème : IU et IIA

Lucasti C JAC 2013

Vasquez JA Curr Med Res Opin 2012

Atkas Z Int J Antimicrob Agents 2012

Curcio D Expert Anti Infect Ther 2011

Walktyl A AAC 2011

Louie A AAC 2011

Ceftolozane

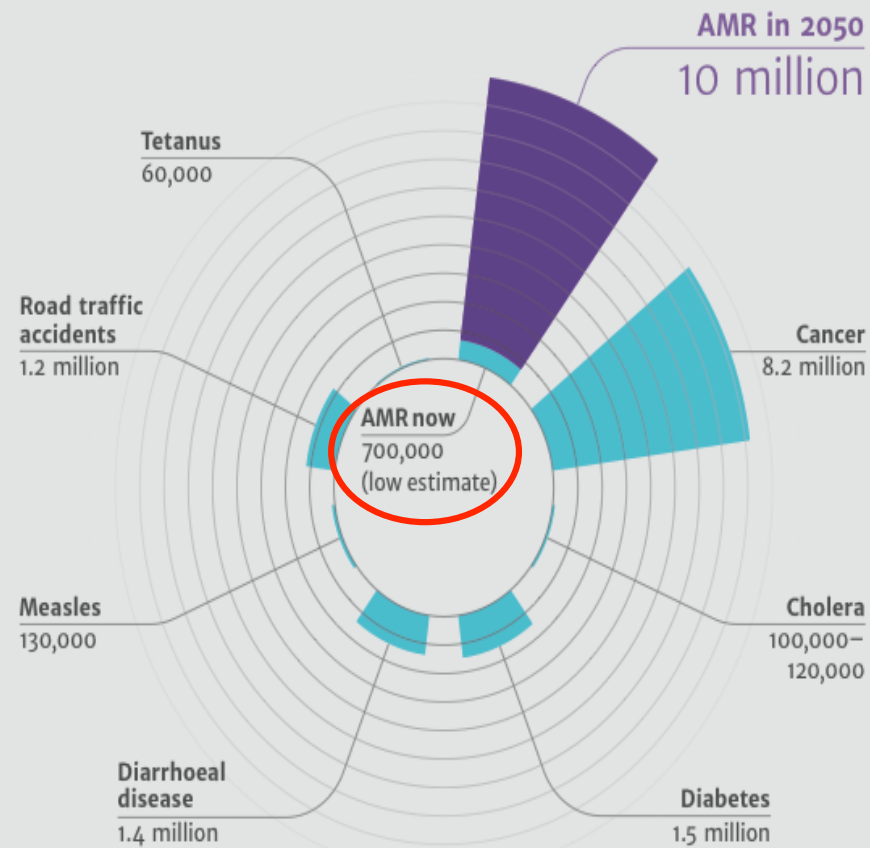
- Spectre de la ceftazidime
- Vitesse de bactéricidie > à celle de la ceftazidime
- Stabilité meilleure sur Case hyperproduites +++
- *P.aeruginosa* :
 - 8 à 16 fois > (CMI₅₀ 0,5 à 4 mg/l)
- Pas d'activité si MBL, variable si classe D (OXA)
- Moins de mutants résistants vs cefta, imipénème et ciprofloxacine
- Activité moindre sur Entérobactéries BLSE
 - ➔ Intérêt de l'association avec le tazobactam

Ceftolozane + tazobactam

- **Activité sur EBLSE >>> pipéracilline/tazobactam**
CMIs₅₀ : 1 mg/L pour *E.coli* CTX-M
4 mg/L pour *K.pneumoniae* CTX-M
- **Activité sur Entérobactéries ceftazidime-R >> pipéracilline/tazobactam**
- **Activité limitée sur *Acinetobacter spp***
- **Etudes de phases III**
 - **IUc vs lévofloxacine**
 - **IIAc (+ metronidazole) vs méropénème**
 - **PAVM vs pipéracilline/tazobactam**

Wagenlehner FM Lancet May 2015
Solomkin J Advance access CID 2015

Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death



Deaths attributable to AMR every year by 2050

