

# Nouveaux antibiotiques : quelle valeur ajoutée sur les bactéries à Gram négatif ?

Retour d'expérience du clinicien

Eric Bonnet. EMID. Hôpital Joseph Ducuing. Clinique Pasteur.  
Clinique Médipôle Garonne. Toulouse.

**Liens d'intérêt en rapport avec la présentation:  
aucun**

# Indications AMM. Spectre

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

# Cas clinique 1

- Monsieur T, âgé de 66 ans.
- ATCD : appendicectomie dans l'enfance, plastie mitrale en 2015, RVM le 13/05/18.
- Le 19/05, frissons,  $t = 38,3^{\circ}$
- Les jours suivants, douleur sternale, apparition d'un écoulement au niveau de la cicatrice → prélèvement : *Klebsiella pneumoniae* R aux carbapénèmes, quinolones, cotrimoxazole, mais S à amikacine => demande de complément d'antibiogramme → souche S à fosfomycine et ceftazidime-avibactam.
- Patient repris au bloc, « nettoyage » chirurgical, prélèvements → + à Kp même profil.
- Vac-thérapie et antibiothérapie par Ceftazidime-avibactam + Fosfomycine pendant 2 semaines, puis C-A seulement pendant 2 semaines → bonne évolution.
- Un an de recul, RAS.

# Cas clinique 2

- Madame D, âgée de 70 ans.
- Terrain : sclérodermie
- Première hospitalisation dans l'unité de prise en charge des IOAC en février 2015, pour suspicion d'infection chronique de PTH. Prothèse instable. Dépose-repose en un temps. Antibiothérapie post-op par Vanco-Tazo. Prélèvements perop -.
- Section du fascia lata sur le grand trochanter en mars 2016.
- Douleurs de hanche persistantes. CRP normale. Scintigraphie leuco marqués -. Ponction de hanche « blanche ». Signes radio de descellement.
- Mai 2017, changement de PTH pour descellement. Antibiothérapie post-op par Vanco-Tazo. Prélèvements perop -. Anapath pas en faveur d'un processus septique. Possible métallose.

# Cas clinique 2 (suite)

- 2-3 mois après le dernier changement de PTH, douleur de hanche +++, CRP élevée => ponction de hanche sous écho → Eléments nucléés = 22000/ml dont 90 de PNN. Culture + à *K oxytoca* sauvage=> débridement-lavage-changement des pièces mi-août 2017. Prélèvements perop tous + à KO. Antibiothérapie initiale par Vanco-tazo puis relais par Ceftriaxone-lévoflo puis lévoflo seule.
- Evolution post-op non satisfaisante (défaut de cicatrisation, écoulement abondant persistant) malgré VAC-thérapie. Nouvelle reprise chirurgicale pour parage à J10. Prélèvements perop -. Reprise de VAC-thérapie en post-op.
- Nouvelle ponction de hanche sous écho en septembre 2017 → stérile, mais EN = 40000 dont 83% de PNN (liq hémor). Lévoflo poursuivie pour une durée totale de 3 M
- Septembre 2018, nouvelle hospitalisation pour réapparition de douleurs d'une tuméfaction inflammatoire de hanche-état pré fistulaire => ponction →+ à KO sauvage

# Cas clinique 2 (suite et fin)

- Dépose PTH et mise en résection tête-col début oct 2018. Prélèvements perop + à KO sauvage. Antibiothérapie par Ceftriaxone + Lévoflo puis lévoflo seule.
- Collection en regard du grand trochanter ponctionnée en novembre 2018 : ***P. aeruginosa*** uniquement S à Imip et Mérop et aminosides (tous).
- Décision de lavage → prélèvements perop + à PA (à J1), même profil. Complément d'antibiogramme : souche fosfo-S. Antibiothérapie par Méropénème + Amik, puis Mérop + Fosfo.
- Evolution clinique et biologique favorable => repose de PTH mai 2019. Prélèvements perop → cultures + à PA, R à tous les antibiotiques sauf aminosides + *Serratia marcescens*, seulement R à colistine ! Demande de complément d'antibiogramme → souche de PA S à ceftolozane-tazobactam . Nouvelle chirurgie (résection définitive tête-col ?) programmée. En post-op, C-T (commande faite) + amikacine + ciprofloxacine.

# Quelles indications hors AMM potentielles ?

- Infections peau et tissus mous
- Infections ostéo-articulaires
- Infections neuro-méningées
- Bactériémies (sur cathéter...)
- PN pour Ceftolozane-avibactam
- Infection BP/mucoviscidose
- ISO diverses (médiastinites,...)

Infections nosocomiales +++



# Données de diffusion intra-tissulaire

- Peu de données sur l'avibactam et le ceftolozane

|                             | Peau      | Tissu adipeux | Muscles  | Os     | Synoviale | LCS      |
|-----------------------------|-----------|---------------|----------|--------|-----------|----------|
| Ceftolozane/<br>tazobactam. | ?/50-100% | ?/10%         | ?/20-30% | ?*/25% | ?/40%     | ?/30-40% |
| Ceftazidime/<br>avibactam   | 30%/?     | 10-20%/?      | 44%/?    | 27%/?  | ?/?       | 38%/38%  |

# Infections peau et tissus mous (1)

- **Ceftazidime-avibactam**

- Très peu de cas, issus de séries incluant essentiellement des patients traités pour des infections dans le cadre de l'AMM
- Données correspondant aux sous-groupes SSTI ou SSSI souvent non individualisées
  - Ex : Van Duin D. Clin Infect Dis. 2018.
    - Infections à entérobactéries R aux carbapénèmes
    - Etude comparative, prospective, multicentrique, observationnelle (C-A vs Colistine).
    - 38 patients dans le groupe C-A.
    - **6 patients avec SSTI** dans le groupe C-A.
    - Evolution/colistine ?

# Infections peau et tissus mous (2)

- **Ceftazidime-avibactam**

- Santevecchi BA. Int J Antimicrob Agents. 2018.

- Infections essentiellement à *P. aeruginosa* . Infections souvent plurimicrobiennes
    - Non comparatif
    - 10 patients inclus (dont 7 pneumopathies)
    - **3 SSTI** à PA
      - une monomicrobienne à PA multi-R (PAMR)
      - 2 plurimicrobiennes à PA non multi-R mais associé à KP ou Achromobater, multi-R
    - Guérison : 3/3.

# Infections peau et tissus mous (3)

- **Ceftolozane-tazobactam**

- D'avantage de cas rapportés, issus de séries d'infections variées + quelques case reports
- Monterrubio-Villar J. Rev Esp Quimoter. 2018. 1 ISO à PAMR, guérie
- Castaldo N. J Global Antimicrob Resist. 2017. 1 cas de SSTI à PAMR, guérie
- Dietl B IJAA. 2018.
  - Etude descriptive, rétrospective
  - 7 cas d'infections à PAMR dont **3 SSTI**
  - Guérison : 3/3.

# Infections peau et tissus mous (4)

## • Ceftolozane-tazobactam

- Xipell M. J Glob Antimicrob Agents Resist. 2018.
  - Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Barcelone.
  - 23 patients inclus, 24 épisodes d'infection à PAMR.
  - **5 SSTI**
  - Guérison : 4/5 (Echec = épisode avec bactériémie)
- Fernandez-Cruz A. Antimicrob Agents Chemother 2019.
  - Patients d'hématologie.
  - 19 cas d'infections à PAMR traités par C-T dont **une seule SSTI** → guérie.
  - NB : pas de toxicité imputable à C-T, chez aucun des 19 patients !

# Infections peau et tissus mous (5)

## • Ceftolozane-tazobactam

- Gallagher JC. Open Forum Infect Dis 2018.
  - Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique, réalisée aux USA.
  - 20 hôpitaux participant, 205 patients inclus, ayant une infection à PAMR.
  - 26 cas de « wound infection ».
  - Guérison : 21/26 (81%)
- Bassetti M. IJAA 2019.
  - Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique, réalisée en Italie.
  - 101 patients avec infection à PA, dont 20,8% (**21**) avec **SSSI**
  - Taux de guérison SSSI = 90,5%.

# Infections ostéo-articulaires (1)

- **Ceftazidime-avibactam : peu de données**
  - Schimmenti A. Case Reports in Infect Dis. 2018
    - **1 cas** de PJI à *K. pneumoniae* carbapénèmes-R → guéri
  - Rodriguez-Nunez O. JGAR. 2018.
    - Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Barcelone.
    - 8 patients avec MDR ou XDR PA dont **1 ostéite** → guérie
  - De la Calle C. IJAA. 2019.
    - Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Barcelone.
    - 24 patients avec infection à entérobactérie oxa-48 (K p = 23) dont **4 IOA**
    - Guérison : 3/4.

# Infections ostéo-articulaires (2)

## • Ceftolozane-tazobactam

- Joliff JC. Case Reports in Infect Dis. 2016
  - **1 cas** d'ostéite à *S. maltophilia* multi-R → guéri
- Dinh A. IJAA 2017
  - Etude rétrospective multicentrique en France (10 derniers mois de 2016)
  - 15 patients inclus avec infection à PA multi-R dont **une IOA** → échec
- Dietl B. IJAA. 2018.
  - Etude descriptive, rétrospective
  - 7 cas d'infections à PAMR dont **4 ostéites** → 1 rechute
- Xipell M. J Glob Antimicrob Agents Resist. 2018.
  - Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Barcelone.
  - **23 patients** inclus, 24 épisodes d'infection à PAMR dont **1 ostéite** → guérie



# Infections ostéo-articulaires (3)

- **Ceftolozane-tazobactam**

- Gallagher JC. Open Forum Infect Dis 2018.
  - Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique, réalisée aux USA.
  - 20 hôpitaux participant, 205 patients inclus, ayant une infection à PAMR.
  - **16 cas** d'IOA.
  - Guérison : 13/16 (81%)
- Bassetti M. IJAA 2019.
  - Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique, réalisée en Italie.
  - 101 patients avec infection à PA, dont 8,9% (**9**) avec **IOA**
  - Taux de guérison IOA = 89%.

# Infections neuro-méningées (1)

- **Ceftazidime-avibactam**

- Samuel S. Open Forum Infect Dis. 2016
  - **1 cas** de méningite à *K. pneumoniae* oxa-48. C-A seule (pendant 14 jours) → guérison
- Xipell M. IJAA. 2017
  - **2 cas** de méningite associées à pneumopathie à PAMR → guéri
- Holyk A. J Antimicrob Chemother. 2018
  - **1 cas** de méningite à *K pneumoniae* oxa-48. C-A (pendant 21 jours) + genta intra-ventr. → guérison

# Infections neuro-méningées (2)

- **Ceftazidime-avibactam**

- Rodriguez-Nunez O. JGAR. 2018.
  - Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Barcelone.
  - 8 patients avec PAMR dont **1 méningite** → guérie
- De La Calle C. IJAA 2019.
  - Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Barcelone.
  - 24 patients avec infection à entérobactérie oxa-48 (K p = 23) dont **1 méningite** --> guérie

# Infections neuro-méningées (3)

- **Ceftolozane-tazobactam.**

- Dinh A. IJAA 2017

- Etude rétrospective multicentrique en France
- 15 patients inclus avec infection à PA multi-R dont **une méningite** → échec (récidive bien que liquide stérile en fin de traitement) .Durée de traitement = 11 jours → durée insuffisante ?

- Frattari A. ID cases.

- **1 cas** de méningite à PAMR. C-T + fosfo → guéri.

# Bactériémies (1)

- **Ceftazidime-avibactam**

- De la Calle C. IJAA. 2019.
  - Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Barcelone.
  - 24 patients avec infection à entérobactérie oxa-48 (K p = 23) dont **1 bactériémie/cath** → guéri.
- Van Duin D. CID. 2018.
  - C-A vs colistine (38 patients/99 patients)
  - **15 épisodes de bactériémies** parmi les 38 **patients** à infection à entérobactéries carbapénémases + inclus dans le groupe C-A
  - → évolution des bactériémies ?
  - taux de mortalité à 30 jours : 9 % dans groupe C-A vs 32% dans groupe colistine (p < 0,001)

# Bactériémies (2)

- **Ceftazidime-avibactam**

- Sousa A. JAC. 2018.

- Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Vigo. Monothérapie C-A
- 57 cas d'infection à entérobactéries oxa-48, **12 épisodes de bactériémie** → évolution ?

- Rodriguez-Nunez O. JGAR. 2018.

- Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Barcelone.
- 8 patients avec PAMR dont **1 bactériémie/cath** → guérie

# Bactériémies (3)

- **Ceftolozane-tazobactam**
  - Hernandez-Tejedor. Infection 2018.
    - 1 cas de **bactériémie** à PAMR → guérie
  - Fernandez-Cruz A. Antimicrob Agents Chemother 2019.
    - Patients d'hématologie.
    - 19 cas d'infections à PAMR traités par C-T dont **8 bactériémies** primitives (4) ou sur cath (4) → 7/8 guéries.
    - NB : pas de toxicité imputable à C-T, chez aucun des 19 patients !

# Pneumopathies associées aux soins/C-T

- **Ceftolozane-tazobactam**

- Kuti JL. IJAA 2016.
  - Un cas de VAP à PAMR chez un patient sous hémofiltration → guéri.
- Dinh A. IJAA 2017
  - Etude rétrospective multicentrique en France
  - 15 patients inclus avec infection à PA multi-R dont **7 pneumopathies** → Guérison 5/7
- Xipell M. J Glob Antimicrob Agents Resist. 2018.
  - Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à Barcelone.
  - 23 patients inclus, 24 épisodes d'infection à PAMR.
  - **8 pneumopathies** → Guérison 6/8



# Pneumopathies associées aux soins/C-T

- **Ceftolozane-tazobactam**

- Gallagher JC. Open Forum Infect Dis 2018.
  - Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique, réalisée aux USA.
  - 20 hôpitaux participant, 205 patients inclus, ayant une infection à PAMR.
  - **121 pneumopathies** [PAVM : 58, Non PAVM : 63]
  - Guérison : 80/121 (66%) [PAVM : 50%, Non PAVM : 81%]
- Bassetti M. IJAA 2019.
  - Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique, réalisée en Italie.
  - 101 patients avec infection à PA, dont 31,7% (**32**) avec **pneumopathie**
  - Guérison 24/32 (75%)

# Infections diverses

- **Médiastinite**
- **Infection intra-pelvienne**
- **Infection sur défibrillateur**
- **Infection de prothèse vasculaire**

## Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Multicenter Study

Jason C. Gallagher,<sup>1</sup> Michael J. Satlin,<sup>2</sup> Abdulrahman Elabur,<sup>3</sup> Nidhi Saraiya,<sup>4</sup> Erin K. McCreary,<sup>5</sup> Esther Molnar,<sup>3</sup> Claudine El-Beyrouly,<sup>6</sup> Bruce M. Jones,<sup>7</sup> Deepali Dixit,<sup>8</sup> Emily L. Heil,<sup>3</sup> Kimberly C. Claeys,<sup>9,10</sup> Jon Hiles,<sup>10</sup> Nikunj M. Vyas,<sup>11</sup> Christopher M. Bland,<sup>12</sup> Jin Suh,<sup>13</sup> Kenneth Bisanon,<sup>14</sup> Dorothy McCoy,<sup>14</sup> Madeline A. King,<sup>15</sup> Lynette Richards,<sup>16</sup> Nicole Harrington,<sup>17</sup> Yi Guo,<sup>18</sup> Saira Chaudhry,<sup>19</sup> Xiaoning Lu,<sup>18</sup> and Daohai Yu<sup>19</sup>

International Journal of Antimicrobial Agents 53 (2019) 408–415



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



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



Matteo Bassetti<sup>a,\*</sup>, Nadia Castaldo<sup>a</sup>, Annamaria Cattelan<sup>b</sup>, Cristina Mussini<sup>c</sup>, Elda Righi<sup>a</sup>, Carlo Tascini<sup>d</sup>, Francesco Menichetti<sup>e</sup>, Claudio Maria Mastroianni<sup>f</sup>, Mario Tumbarello<sup>g</sup>, Paolo Grossi<sup>h</sup>, Stefania Artioli<sup>i</sup>, Novella Carannante<sup>d</sup>, Ludovica Cipriani<sup>b</sup>, Davide Coletto<sup>b</sup>, Alessandro Russo<sup>a</sup>, Margherita Digaetano<sup>c</sup>, Angela Raffaella Losito<sup>g</sup>, Maddalena Peghin<sup>a</sup>, Alessandro Capone<sup>j</sup>, Stefano Nicolè<sup>b</sup>, Antonio Vena<sup>a,k,\*</sup>, for the CEFTABUSE Study Group

# Récapitulatif études cliniques C-T

## Gallagher JC OFID 2018

- Rétrospective, observationnelle, muticentrique
- Etats-Unis
- Hôpitaux: n = 20. Patients : n = 205
- [Déc 2014 –Fèv 2018]
- Infections à PAMR
- Charlson = 4
- Infections hors « AMM », (hors IU et IIA): 82,4%
- Inclusion si durée de traitement par C-T  $\geq$  24H
- Antibiotiques anti-pyo avant C-T?
- Antibiotique(s) anti-pyo associé(s) : 39,5%
- C-T forte dose (3g x 3) : 47,3%
- Durée médiane de traitement par C-T = 10 j
- Succès clinique global : 74%. Microbio : 71%

## Bassetti M IJAA 2019

- Rétrospective, observationnelle, muticentrique
- Italie
- Hôpitaux : n = 22. Patients : n = 101
- [Juin 2016 –Mars 2018]
- Infections à PAMR
- Charlson = 4
- Infections hors « AMM », (hors IU et IIA): 73,2%
- Inclusion si durée de traitement par C-T  $\geq$  4 jours
- Antibiotiques anti-pyo avant C-T : 61,4%
- Antibiotique(s) anti-pyo associé(s) : 35,6%
- C-T forte dose (3g x 3) : 31%
- Durée médiane de traitement par C-T = 14 j
- Succès clinique global : 83,2%.
- Effets secondaires de « faible » gravité : n = 3 (3%)



### RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

# Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

# Recommandations HAS

## ► Association ceftazidime-avibactam

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes l'association ceftazidime-avibactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G (AE).

## ► Association ceftolozane-tazobactam

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes l'association ceftolozane-tazobactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane-tazobactam, une des rares molécules actuelles actives sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines, pour le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G (AE).

**Tableau 1. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif**

| Impact écologique potentiellement croissant | Molécules  |
|---|--|
| Rang 1                                      | Aminosides (mais risque de toxicité)*  |
| Rang 2                                      | Témocilline, cotrimoxazole (TMP-SMX) **  |
| Rang 3                                      | Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate   |
| Rang 4                                      | Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones**   |
| Rang 5                                      | Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), <u>ceftazidime-avibactam</u> , <u>ceftolozane-tazobactam</u> |

\* Le risque de toxicité rénale et auditive doit être pris en compte ; à n'utiliser que pour les pyélonéphrites aiguës simples et pour une durée courte (5 jours au maximum).

\*\* Compte tenu de leur excellente biodisponibilité orale, ces molécules doivent être utilisées en 1re intention pour le relais oral des infections urinaires.

# Conclusion

- **Utilisation hors AMM fréquentes**
  - Mais libellé AMM : « ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées. » → porte ouverte...
- **Données cliniques encore éparses**
- **Manques de données pharmacologiques (conc tissul.)**
- **Doses optimales ?**
- **Nécessité d'études complémentaires (randomisées...)**