



La lutte contre

L'ANTIBIORESISTANCE

un enjeu majeur de santé publique



Place des nouvelles molécules antibiotiques en réanimation?

Claire Roger

MD, PhD

Réanimation chirurgicale

CHU Nîmes

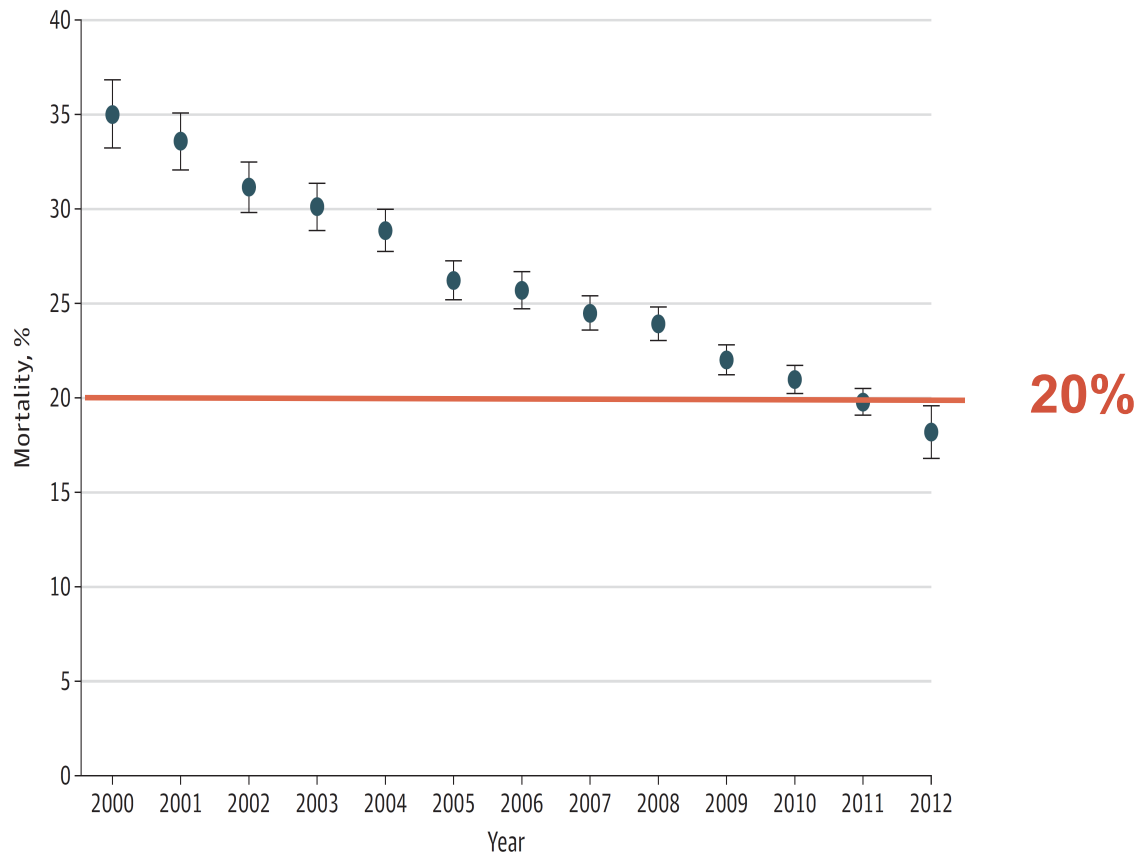
Liens d'intérêt

- MSD
- Pfizer
- Pulsion
- Accelerate



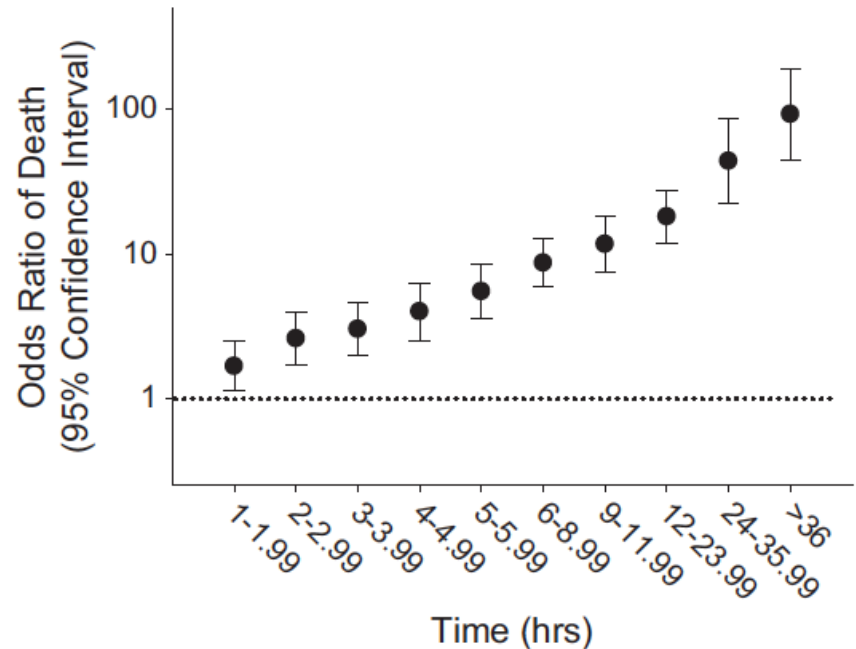
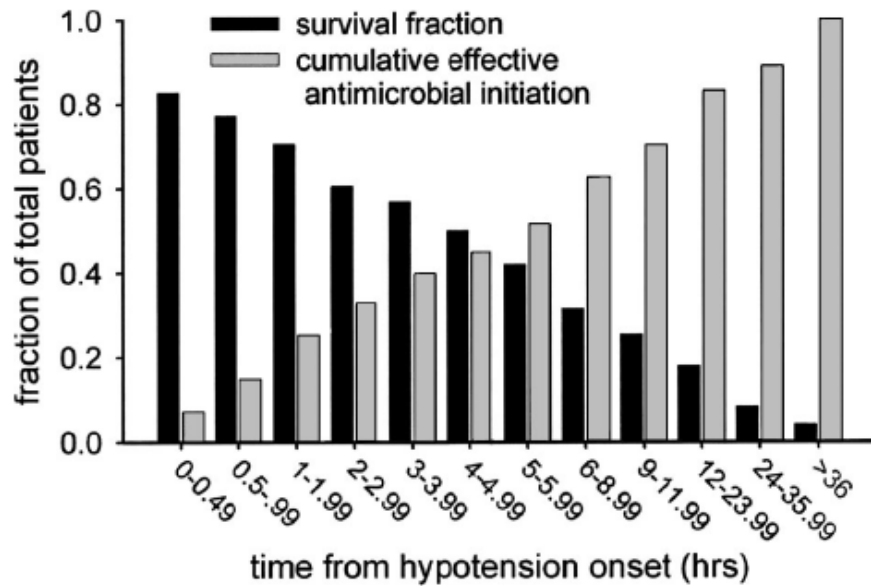
Mortalité du sepsis grave en recul ... mais reste élevée

Figure 1. Mean Annual Mortality in Patients With Severe Sepsis



No. of patients 2708 3783 4668 5221 6375 6987 7627 8529 8797 10277 11367 12213 12512

Antibiothérapie dans les infections graves: *... le délai conditionne la survie!*



Antibiothérapie dans les infections graves: *...un objectif = adaptée*

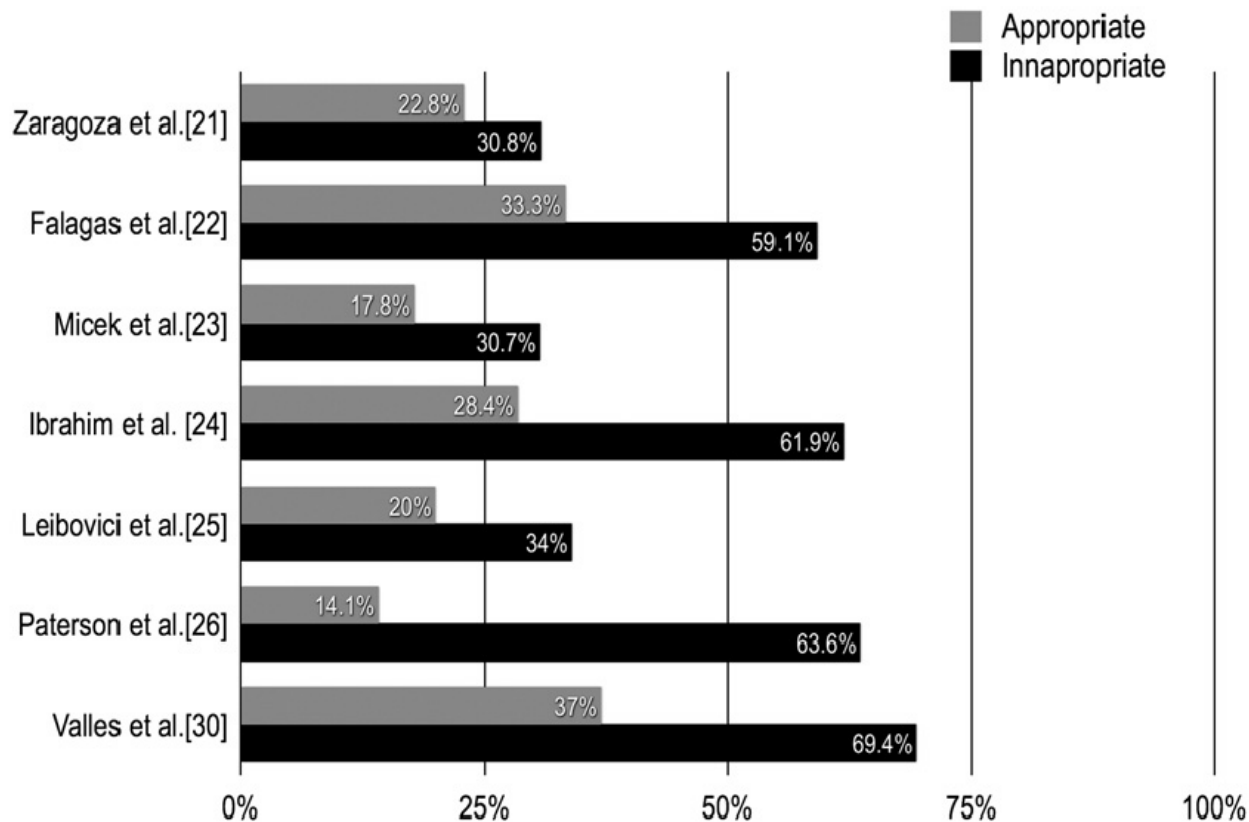
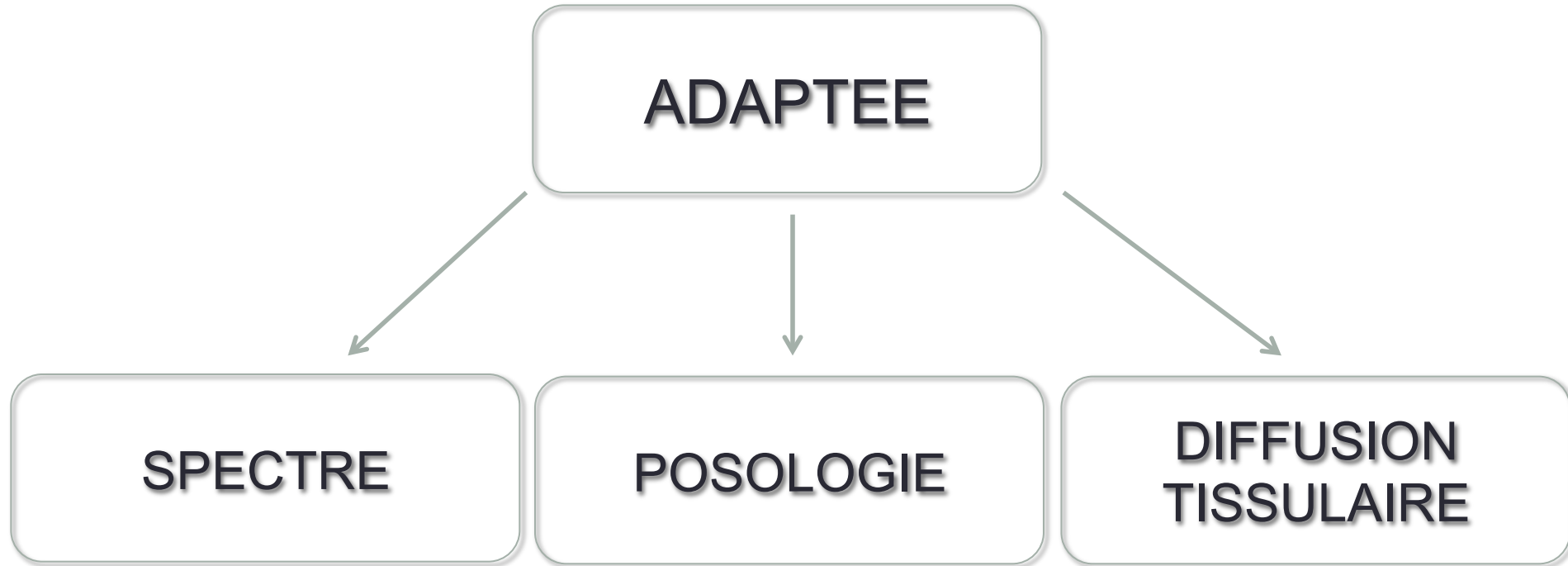


Fig. 3. The mortality in appropriate versus appropriate empirical antibiotic treatment of bloodstream infections.

Antibiothérapie dans les infections graves



Surviving Sepsis Campaign

2a. Initial empiric anti-infective therapy of one or more drugs that have activity against all likely pathogens (bacterial and/or fungal or viral) and that penetrate in adequate concentrations into tissues presumed to be the source of sepsis (grade 1B).

5. We recommend that dosing strategies of antimicrobials be optimized based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic principles and specific drug properties in patients with sepsis or septic shock (BPS).

Résistance bactérienne

... un enjeu de santé publique

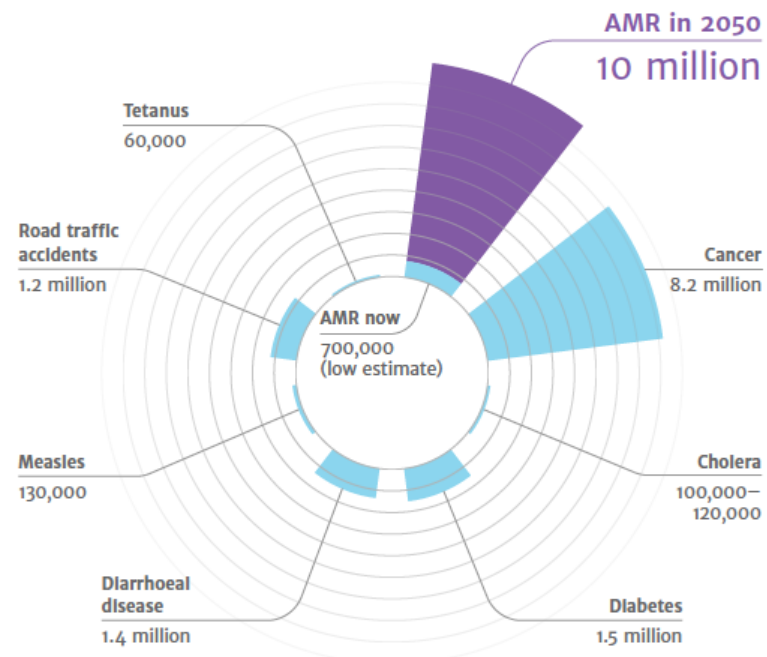
PLAN D'ACTION MONDIAL POUR COMBATTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS



THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHAIR BY JIM O'NEILL

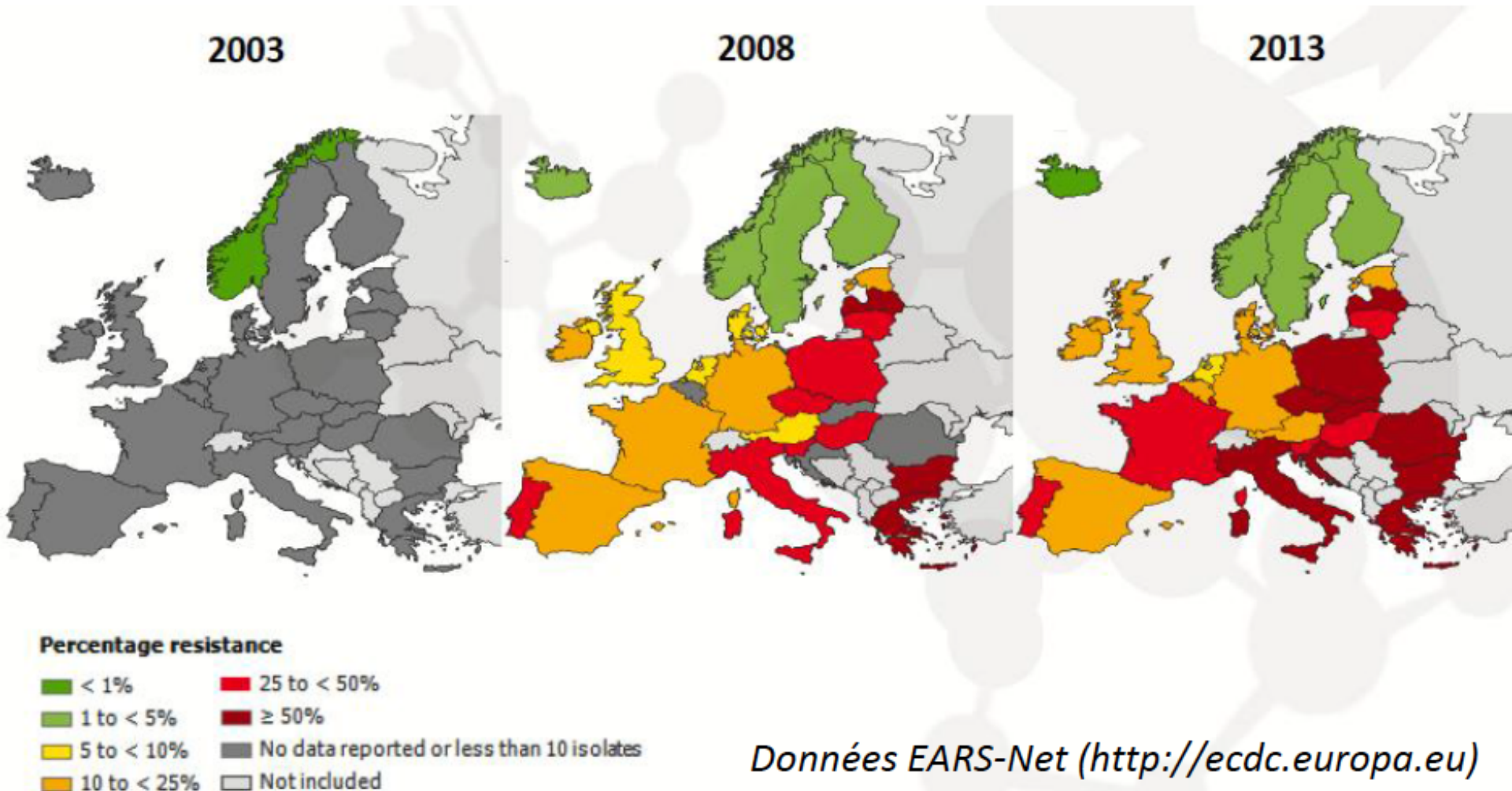
MAY 2016

Objectif 4. Optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé
et animale.....



Une écologie bactérienne qui évolue...

- Europe: évolution de la résistance des *K. pneumoniae* aux C3G (infections invasives)



Données EARS-Net (<http://ecdc.europa.eu>)

Une écologie qui évolue localement ...

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Entérobactéries	276	288	326	410	419	420	329	209	318	302
BMR	19	29	68	65	53	66	54	50	57	60
Prévalence	6,9	10,1	20,9	15,9	12,7	15,7	16,4	23,9	17,9	19,9

TOP 5 BMR:	<i>E. coli</i>	14/117	soit	12,0%
	<i>E. aerogenes</i>	12/26	soit	46,2%
	<i>K. pneumoniae</i>	11/56	soit	19,6%
	<i>E. cloacae</i>	9/23	soit	39,1%
	<i>Citrobacter</i> sp.	4/14	soit	28,6%

Un choix restreint dans l'arsenal

02/11/2013 19:22 Flacon hémoculture anaérobie (Hémoculture sur VVPériphérique T 39,5°C)

Hémoculture (Flacon anaérobie)

Résultat Automate Bactec: Hémoculture positive

Hémoculture anaérobie 1. Escherichia coli

(Signalement BMR! Pour toute question se rapprocher de l'équipe opérationnelle d'hygiène : eoh@chu-nîmes.fr)

1

AMOXICILLINE R

AMOXICILLINE/
AC.CLAV. R

TICARCILLINE R

TICARCILLINE / A.CLAV. R

PIPERACILLINE

PIPERACILLINE
+TAZOB. I

IMIPENEME S

MEROPENEME S

ERTAPENEME S

AZTREONAM R

CEFALOTINE R

CEFOXITINE S

CEFOTAXIME R

CEFTAZIDIME R

CEFEPIME R

CEFIXIME R

GENTAMICINE S

NETILMICINE S

AMIKACINE S

TOBRAMYCINE R

MINOCYCLINE S

COLISTINE S

CO-TRIMOXAZOLE S

NITROFURANTOINE S

ACIDE NALIDIXIQUE R

CIPROFLOXACINE R

OFLOXACINE R

FOSFOMYCINE S

Sensibilité d'E.coli au CHU Nîmes

%S	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
AMX	47,0	40,4	30,4	46,4	44,0	44,8	46,4	43,7	43,2	50,8
AMC	60,9	54,8	42,2	53,3	65,5	61,0	60,0	64,4	74,6	74,6
IMP	100,0	100,0	100,0	99,9	100,0	100,0	100	100	98,5	100,0
ETP	100,0	100,0	100,0	96,9	100,0	100,0	100	100	97,2	100,0
CAZ	92,2	96,3	87,4	92,6	89,7	91,4	89,6	87,4	91,4	88,0
GEN	93,0	88,1	88,9	94,7	98,3	89,5	93,6	94,3	97,1	94,9
TOB	91,3	88,9	84,4	93,8	95,7	87,5	90,1	92,0	94,0	91,9
AMK	95,7	94,1	89,6	96,9	96,6	96,2	96,8	97,7	94,2	95,8
SXT	75,7	76,3	62,2	74,4	74,4	70,5	74,4	75,6	77,7	83,9
NAL	70,4	74,1	64,2	74,6	70,1	67,6	76,0	70,1	79,1	78,0
CIP	85,2	81,5	74,8	83,8	86,3	80,0	84,8	78,2	84,2	85,6
TZP	91,3	89,6	72,6	88,2	83,8	81,0	76,8	86,2	80,7	87,3
n										117

Données JP Lavigne

La menace des bactéries multi résistantes

...l'impasse thérapeutique

Antibiotic	% Susceptibility [a]					
	Metallo-enzyme Producers (IMP, NDM or VIM)			Non-metallo-enzyme Producers (KPC or OXA-48-like)		
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter / Citrobacter</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter / Citrobacter</i>
Imipenem	9%	1%	3%	10%	5%	18%
Meropenem	9%	5%	3%	47%	8%	27%
Ertapenem	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Ampicillin	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Co-amoxiclav	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Piperacillin	0%	0%	3%	0%	0%	0%
PIP + tazobactam	4%	0%	7%	0%	0%	0%
Cefotaxime	0%	0%	0%	3%	2%	0%
Ceftazidime	0%	0%	0%	17%	6%	0%
Aztreonam	4%	18%	13%	13%	6%	0%
Ciprofloxacin	9%	10%	17%	53%	49%	50%
Gentamicin	0%	12%	27%	70%	65%	41%
Tobramycin	0%	1%	0%	50%	58%	50%
Amikacin	17%	32%	50%	90%	85%	91%
Colistin	100%	97%	93%	100%	92%	100%
Tigecycline	100%	47%	47%	100%	74%	68%

L'urgence de développer de nouvelles molécules

The Antibiotic Paradox

How Miracle Drugs Are Destroying the Miracle

Stuart b. Levy

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Pour limiter l'usage des carbapénèmes

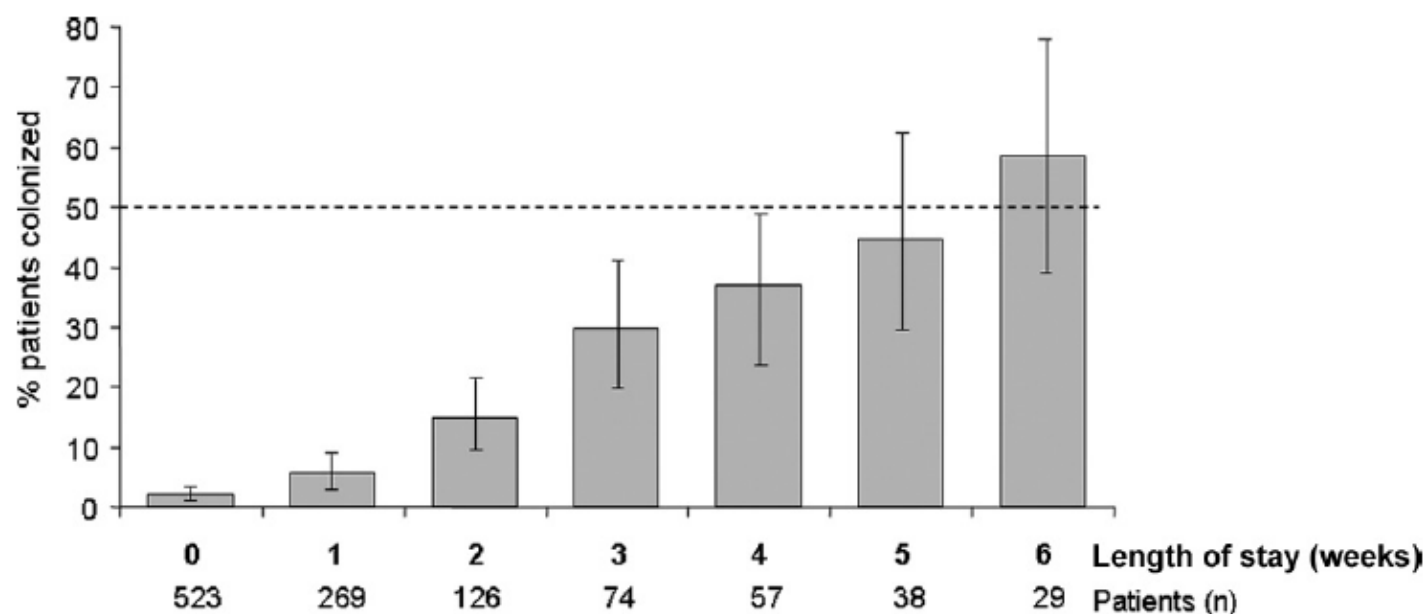


FIG 1 Rates of intestinal colonization by imipenem-resistant gram-negative bacilli in intensive care patients. Bars indicate observed rates $\pm$ standard deviation (SD) (error bars).

Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination

Fev 2010

« l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une « **fausse bonne solution** » : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases »

COMAI APHP 2010

« Il est recommandé d'utiliser chaque fois que possible une des **alternatives thérapeutiques** pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE (notamment en cas d'infection urinaire, site le plus souvent concerné) ».



Cédric Bretonnière
Marc Leone
Christophe Milési
Bernard Allaouchiche
Laurence Armand-Lefevre
Olivier Baldes
Lila Bouadma
Dominique Decré
Samy Figueiredo
Rémy Gauzit
Benoît Guery
Nicolas Joram
Boris Jung
Sigismond Lasocki
Alain Lepape
Fabrice Lesage
Olivier Pajot
François Philippart
Bertrand Souweine
Pierre Tattevin
Jean-François Timsit
Renaud Vialet
Jean Ralph Zahar
Benoît Misset
Jean-Pierre Bedos

Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric)

Table 6 Recommendations for field 3b: how to use carbapenems

Recommendation

We recommend not using carbapenem as empirical antimicrobial treatment when community-acquired bacterial infection is suspected 1B

Carbapenem should, however, be considered in patients with a combination of: 2D

A known history of colonization/infection by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* or by ceftazidime-resistant *P. aeruginosa*, determined within the last 3 months, whatever the sampling site, and

Severe sepsis or septic shock

In terms of empirical antimicrobial treatment, if a hospital-acquired severe bacterial infection is suspected, we recommend not prescribing carbapenem solely on the basis of the nosocomial nature of the infection, but rather considering the presence of at least two of the following criteria: 1C

Previous treatment with a third-generation cephalosporin, fluoroquinolones (including a single dose) or a piperacillin-tazobactam combination in the last 3 months,

Carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* or of ceftazidime-resistant *P. aeruginosa*, determined within the last 3 months, whatever the sampling site,

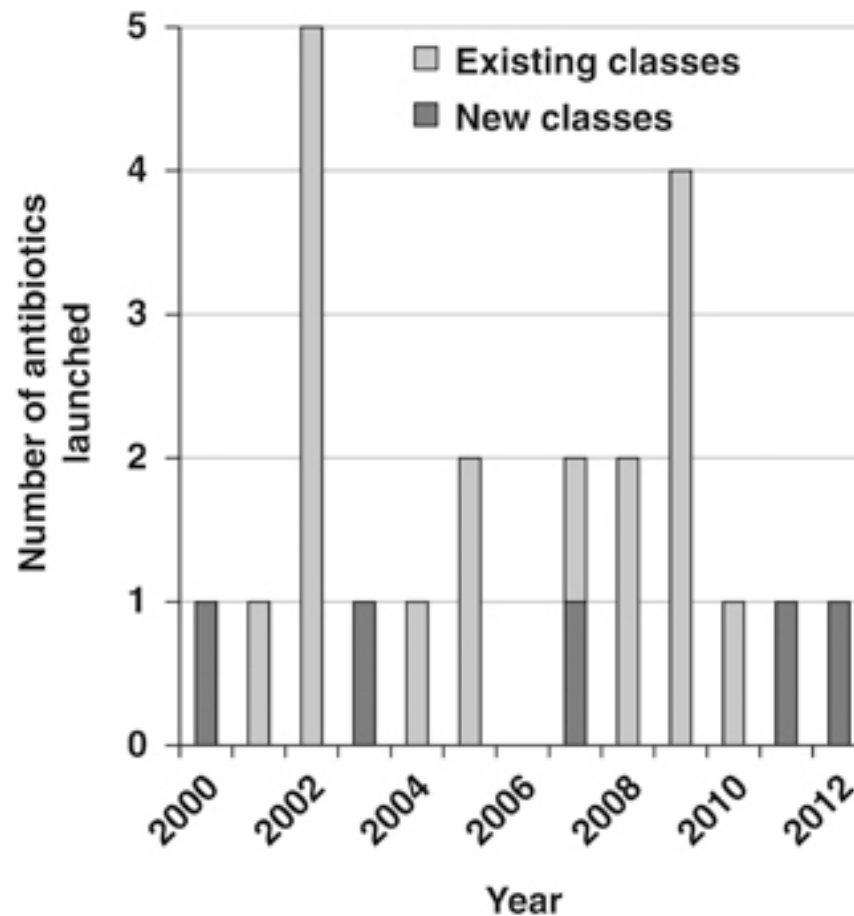
Hospitalization during the last 12 months,

Patient living in a nursing facility or in a long-term care facility for elderly and carrying an indwelling catheter and/or a gastrostomy tube,

Ongoing epidemic episode of multidrug-resistant bacteria in the healthcare institution for which the only treatment option is carbapenem

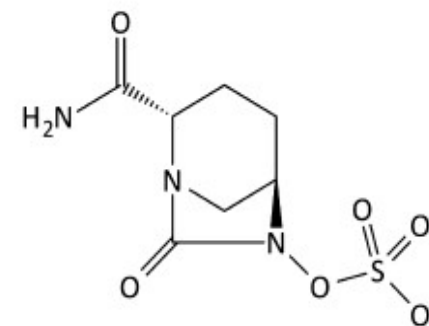
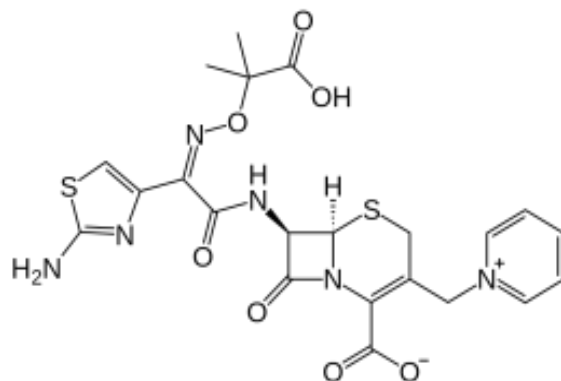
After documenting the bacterial infection, an alternative to carbapenems should be found, according to the infected site and after microbiologist and clinician interactions UG

Un marché peu fleurissant...



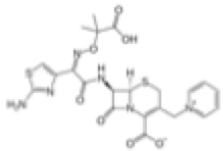
ALTERNATIVE AUX CARBAPENEMES?

CEFTAZIDIME AVIBACTAM

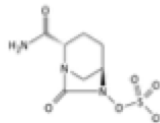


Ceftazidime –avibactam (Zavicefta®,Pfizer): une nouvelle association de C3G + IBL

**Cephalosporine 3G + un nouveau
Inhibiteur de β -lactamase ...**



Ceftazidime
Cephalosporine
de troisième
génération



Avibactam
Premier inhibiteur
non- β -lactam
avec une inhibition
 β -lactamases
étendue (Class A,
C and some D)

2g



0.5g

Zavicefta HAS CT Du 30 nov 2016

**Place dans la
stratégie
thérapeutique**

Dans les indications de l'AMM, ZAVICEFTA peut être proposé dans les infections dues à des bactéries à Gram négatif, en alternative à l'usage des carbapénèmes, en cas de résistance documentée ou fortement suspectée aux céphalosporines de troisième génération et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée.

**Recommandations
de la Commission**

Compte tenu des caractéristiques du produit et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.

Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours dans les pneumonies nosocomiales (étude REPROVE) dès que celles-ci seront disponibles.

La Commission envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.

1. Approval in other markets may include all or some of these four indications

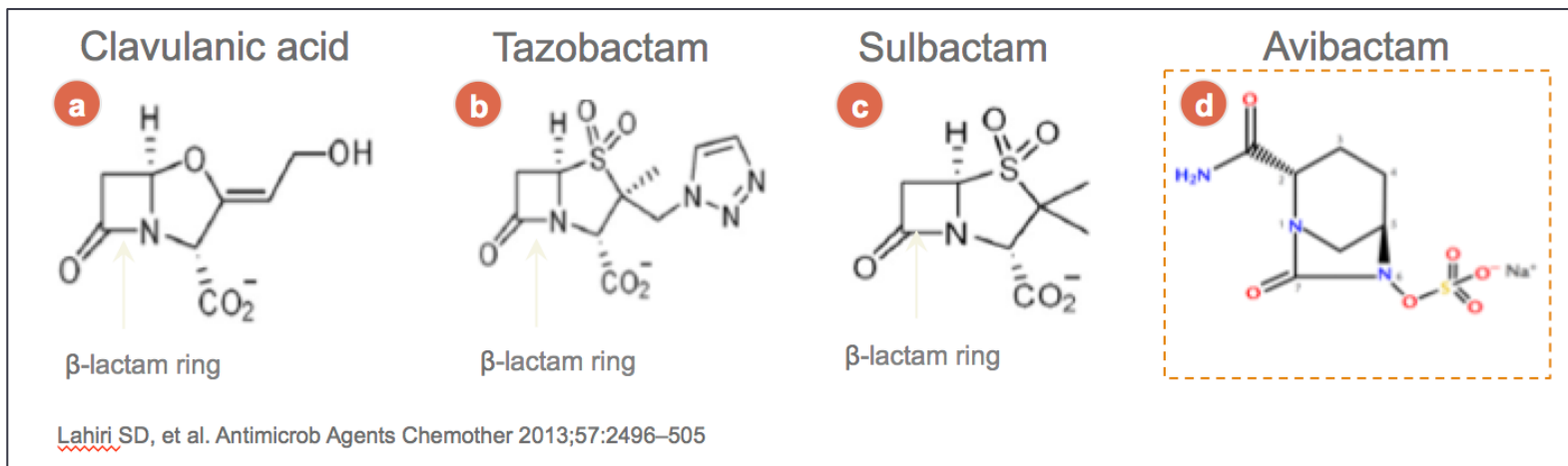
Source: Bush K. A resurgence of β -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Int J Antimicrob Agents 2015;46:483-493.

ZAVICEFTA: Summary of product characteristics, 2016

Coût traitement journalier: 500€

L'Avibactam — premier de la classe des nouveaux inhibiteurs de beta-lactamases à noyau “non-β-lactam”

Mécanisme d'inhibition réversible
Pas d'activité intrinsèque antibactérienne



L'Avibactam comporte un spectre d'activité plus large que celui des inhibiteurs β -lactamase actuels

		Clavulanic acid	Tazobactam	Avibactam
Class A	TEM, SHV	✓	✓	✓
	CTX-M	✗	✓	✓
	PER, VEB, GES	✗	✓	✓
	KPC	✗	✗	✓
Class B	IMP, VIM, NDM1	✗	✗	✗
Class C	Chromosomal Enterobacteriaceae AmpC	✗	✗	✓
	Chromosomal Pseudomonas AmpC	✗	✗	✓
	Plasmid-encoded ACC, DHA, CMY, FOX, LAT, MOX, MIR, ACT	✗	✗	✓
Class D	OXA-1, -31, -10, -13	Variable OXA-1, -10	Variable	Variable OXA-1, -31
	Carbapenemase-type OXA-23, -40, -48, -58	Variable	Variable OXA-23, -48	Variable OXA-48

Ceftazidime/Avibactam – Spectre d'activité large

Bactéries à Gram négatif

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bactéries multi-résistantes

AmpC, OXA 48, KPC, BLSE

Peu d'activité sur

Anaérobies

Acinetobacter baumannii

Bactéries à Gram positif

Métallo β lactamases

Concentrations critiques CA SFM / EUCAST

Pathogène	CMI (mg/L)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/4	16/4
<i>P.aeruginosa</i>	8/4	16/4

Les études cliniques de phase III

I	Reprise	International, open-label, randomized PHASE III trial (2016)		• Non-inferior to BAT in cIAI/cUTI caused by ceftazidime-resistant gram-negative pathogens • 97% of patients received carbapenem as BAT
II	Reclaim	International, double-blind, randomized, comparative Phase III trial (2016)		• As effective as meropenem when combined with metronidazole in patients with cIAI
III	Recapture	International, double-blind, randomized, comparative Phase III trial (2016)		• As effective as doripenem in cUTI caused by ceftazidime-resistant gram-negative pathogens
IV	Reprove	International, double-blind, randomized, comparative Phase III trial (2017)		• HAP including VAP • Non-inferior to meropenem in patients with HAP and VAP

Source: Carmeli Y, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis 2016;16:661-73. Mazuski JE, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection – results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. Clin Infect Dis 2016;62:1380-9. Wagenlehner FM, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis; RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. Clin Infect Dis 2016.

Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial



Lancet Infect Dis 2018;
18: 285–95

Antoni Torres, Nanshan Zhong, Jan Pochl, Jean-François Timsit, Marin Kollef, Zhangjing Chen, Jie Song, Dianna Taylor, Peter J Laud, Gregory G Stone, Joseph W Chow

Ceftazidime/avibactam 2g/0.5g par 8h vs méropénème 1g par 8h

Durée de traitement: 7 à 14 jours

879 patients
136 réa
23 pays

	Ceftazidime-avibactam (n=356)	Meropenem (n=370)
Age (years)	62.1 (16.6)	61.9 (17.4)
APACHE II Score	14.5 (4.01)	14.9 (4.05)
Type of nosocomial pneumonia		
Ventilator-associated pneumonia	118 (33%)	128 (35%)
Non-ventilator-associated pneumonia	238 (67%)	242 (65%)
Infection type		
Monomicrobial	104 (29%)	105 (28%)
Polymicrobial	69 (19%)	83 (22%)
No study-qualifying pathogen identified	183 (51%)	182 (49%)
Concomitant aminoglycoside use§		
None	72 (20%)	68 (18%)
>0 to ≤72 h	199 (56%)	225 (61%)
>72 h	85 (24%)	77 (21%)

Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial



Antoni Torres, Nanshan Zhong, Jan Pahl, Jean-François Timsit, Marin Kollef, Zhangjing Chen, Jie Song, Dianna Taylor, Peter J Laud, Gregory G Stone, Joseph W Chow

**Lancet Infect Dis 2018;
18: 285-95**

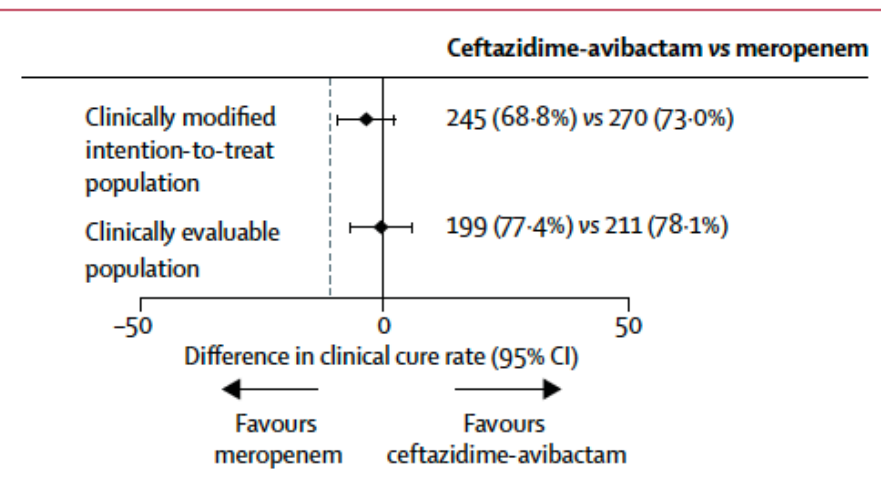


Figure 2: Clinical cure rates at test-of-cure visit

Data are number of patients with clinical cure (%). Dashed line indicates non-inferiority margin of -12.5%.

	Ceftazidime-avibactam (n=405)	Meropenem (n=403)
All-cause mortality	38 (9%)	30 (7%)
Deaths due to disease progression	13 (3%)	8 (2%)

Quelques données pharmacocinétiques

Comme toutes les bétalactamines:

- Antibiotique HYDROPHILE
- Antibiotique TEMPS DEPENDANT

Paramètre	Vd (L)	C _{max} (mg/l)	T _{1/2} (h)	AUC (mg*h/L)	% liaison protéique	%élimination urinaire	%pénétration pulmonaire
Ceftazidime 2 g/8h	17	90	2.7	291	21	83	21
Avibactam 0.5g/8h	22.2	14.6	2.7	38.2	8	97	25-35



Adaptations
posologiques à la
fonction rénale



Doses + élevées
pour infections
pulmonaires

Quelles posologies?

ceftazidime 2 g / avibactam 0.5 g toutes les 8 h en perfusion de 2h

Tableau 2 : Posologie
une ClCr estimée ≤ 5

ClCr estimée (ml/min)
31-50
16-30
6-15
IRT incluant l'hémo

1 ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft et Gault

2 Les recommandations

3 La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (voir rubrique pharmacodynamie et pharmacocinétique). Les jours d'hémodialyse, Zavicefta doit être administré après la fin de l'hémodialyse.

IRT = insuffisance rénale terminale

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

Antimicrob. Agents Chemother. July
2017 61:7 5 e00464-17: Accepted

patients présentant

durée de la sion (heures)
2
2
2
2

Ceftazidime avibactam 1.25g/8h?

Très peu de données en EERc chez le patient de réanimation...

Les facteurs de risque de sous dosage

Table 3. Risk factors for clinical failure of ceftazidime-avibactam therapy among patients with CRE infection

Factor	Success (n=42)	Failure (n=35)	P-value	Multivariate P-value (OR, 95% CI)
Demographics and Underlying Conditions				
Male, n (%)	29 (69)	18 (51)	0.16	
Median age (range)	64 (19 – 91)	59 (26 – 79)	0.22	
Solid organ transplant recipient, n (%)	9 (21)	9 (26)	0.79	
Median Charlson Comorbidity Index (range)	4 (0 – 10)	5 (0 – 10)	0.86	
Severity of Illness				
ICU at disease onset, n (%)	17 (40)	27 (77)	0.001	Excluded
Renal replacement therapy, n (%)	3 (7)	13 (37)	0.002	0.046 (4.78, 1.03 – 22.2)
Median SOFA score (range)	5 (0 – 18)	8 (0 – 20)	0.0007	0.13
Median SAPS II score (range)	37 (8 – 62)	43 (17 – 81)	0.04	0.98
Infection Characteristics				
Infection type				
• Pneumonia, n (%)	12 (29)	21 (60)	0.01	0.045 (3.09, 1.03 – 9.34)
• Primary bacteremia, n (%)	15 (36)	5 (14)	0.04	
• Urinary tract infection, n (%)	7 (17)	1 (3)	0.07	
• Intra-abdominal infection, n (%)	3 (7)	4 (11)	0.70	
• Skin/soft tissue infection, n (%)	4 (10)	2 (6)	0.68	
• Other, n (%)	1 (2)	2 (6)	0.59	

Source de variabilité inter-individuelle

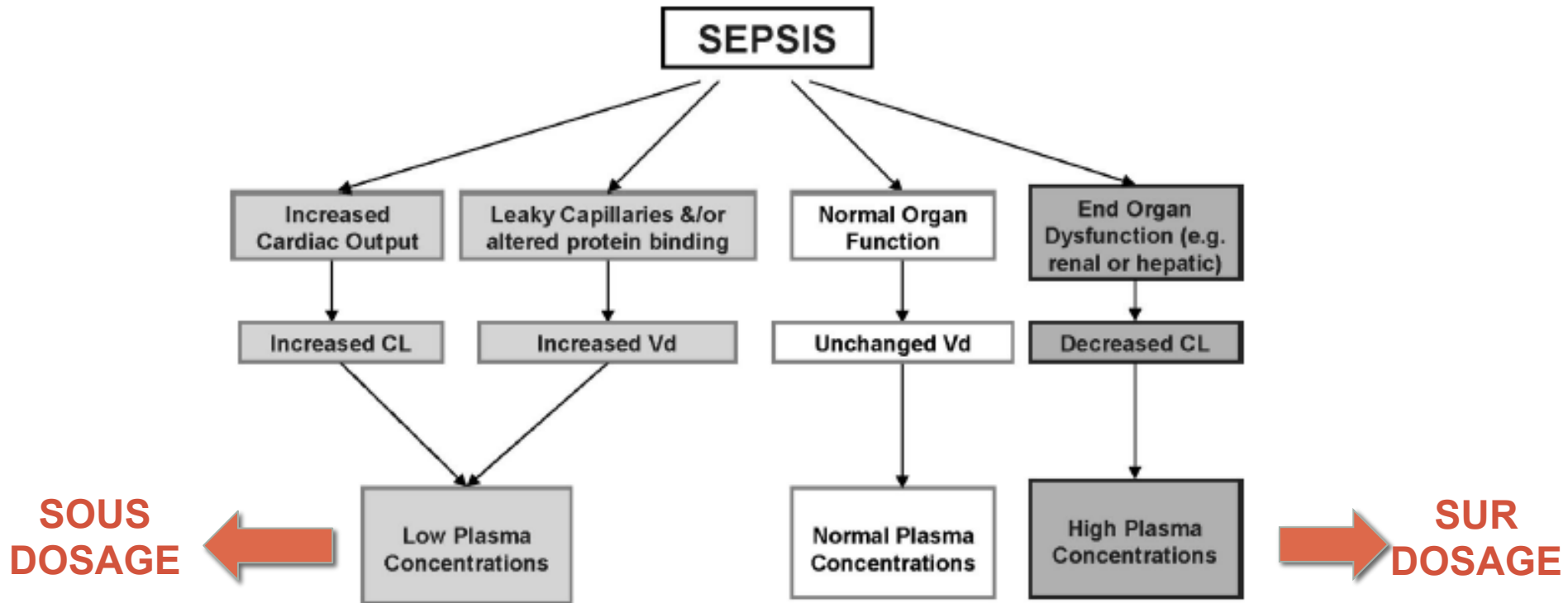
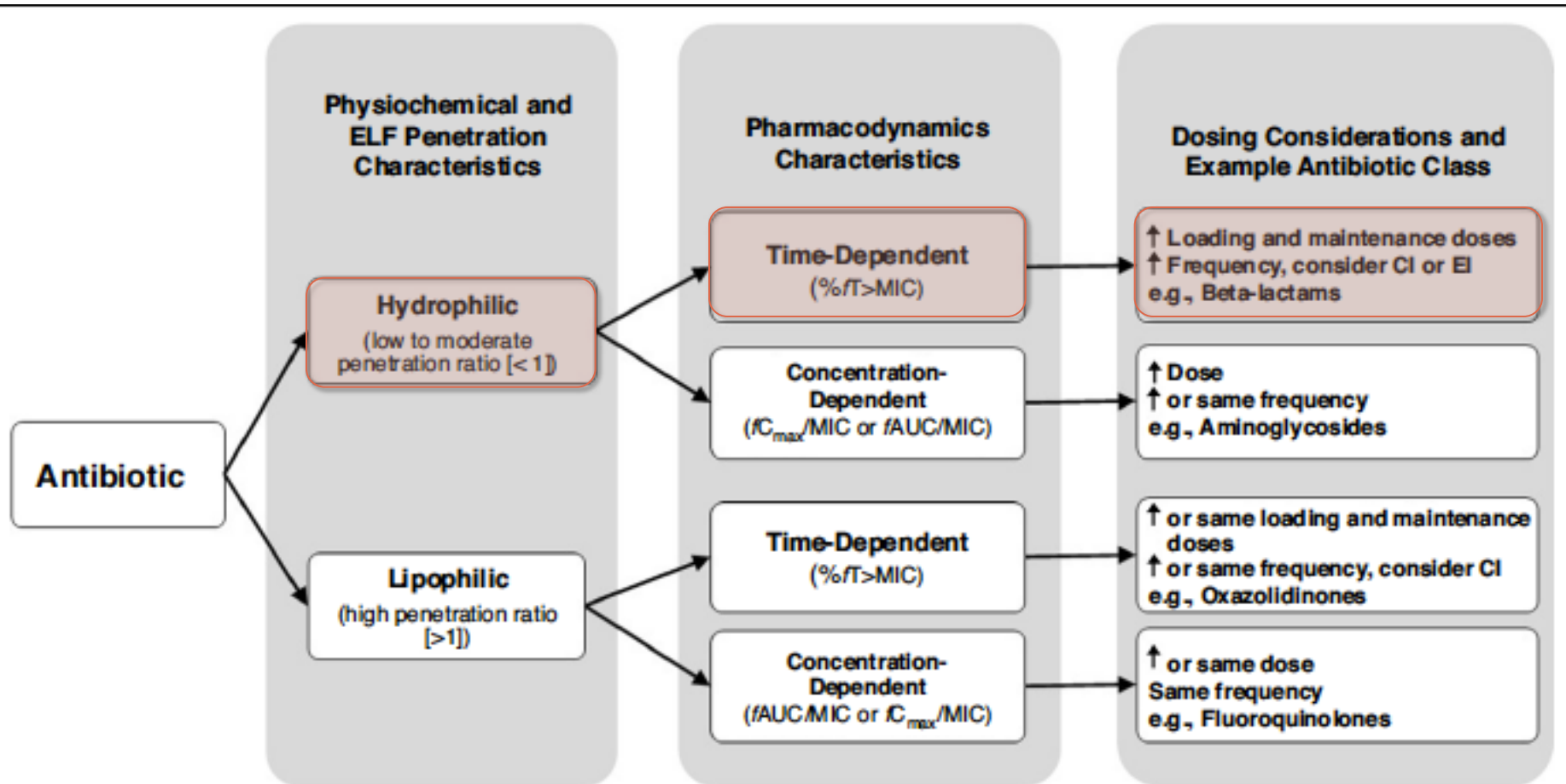


Figure 3. Schematic representation of the basic pathophysiological changes that can occur during sepsis and their subsequent pharmacokinetic effects. Note that there can be significant overlap between the groups above enabling multiple permutations for altered drug pharmacokinetics, e.g. patients with mild-to-moderate renal failure may develop increased transintestinal clearance of ciprofloxacin resulting in relatively normal plasma concentrations (39). *CL*, clearance; *Vd*, volume of distribution.

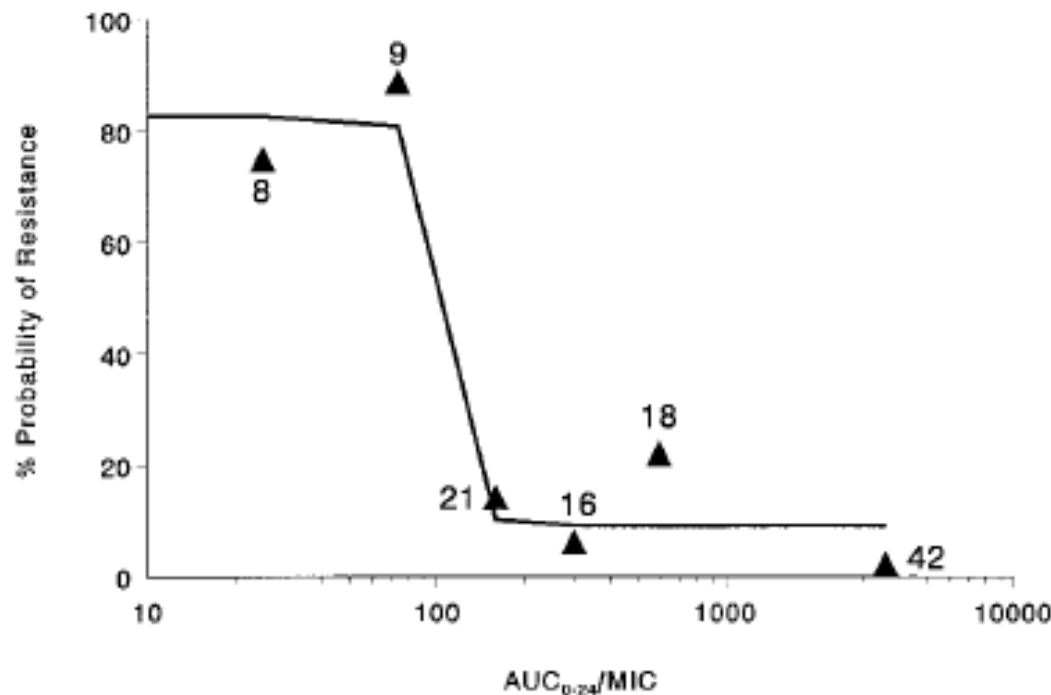
Comment adapter les posologies?



patient		1	2	3
Age		23	43	51
Sex		f	m	m
underlying condition		CF	lung transplant, PAH	liver transplant, SSC
infection due to MDR-GNB		CAP/HAP	HAP	HAP, cholangitis
species		<i>P.aeruginosa</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>P.aeruginosa</i>
β -lactam resistance genes		none detected	none detected	none detected
Drug		TOL/TZB	TOL/TZB	TOL/TZB
dose (g)		1/0.5 q8h	1/0.5 q12h to 2/1 q8h	2/1 q8h
total treatment duration (days)		19	51 (2 courses)	12 (2 courses)
MICs of last isolate before treatment (mg/L)	TOL/TZB	1	2	0.38
	CAZ/AVI	4	16	4
	PIP	>256	32	16
	MEM	>32	>32	>32
	CAZ	32	16	16
	CIP	4	4	1
	COL	0.125	1	0.75
MICs of last available isolate (mg/L)	TOL/TZB	>256	>256	8
	CAZ/AVI	>256	>256	16
	PIP	>256	>256	>256
	MEM	>32	>32	>32
	CAZ	>256	>256	32
	CIP	>32	4	2
	COL	8	1	2
Outcome		discharged	died under therapy	died under therapy

Emergence de résistance sous traitement !

Antibiothérapie des infections graves: ...un dosage approprié peut prévenir l'émergence de la résistance?



VAP
n = 107

FIG. 1. Relationship between the percent probability of resistance and the antimicrobial exposure as expressed by the average daily AUC₀₋₂₄/MIC ratio. ●, observed data for type I β -lactamase-producing gram-negative rods treated with β -lactam monotherapy; ▲, observed data for all other cases. The solid line represents the modelled response surface for all cases, classified as either susceptible or resistant, within the data set for which the AUC₀₋₂₄/MIC inverse-effect relationship applied. The dashed line represents the line of best fit for the group 2 organisms treated with β -lactam monotherapy. Observed cases identified by symbols and numbers are plotted as single points within an AUC₀₋₂₄/MIC ratio category at the median value for that category.

Thomas et al AAC 1998

Ceftazidime-avibactam:

...conclusion

- Infections documentées, épargne de carbapénèmes
- Indications: IIAC, IUc, Pneumonies, BMR
- Perfusion continue ou prolongée?
 - Extrapolation des données de la ceftazidime

« Après dilution :

La stabilité chimique et physique après dilution a été démontrée pendant une période maximale de 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, suivie d'une période maximale de 12 heures suivantes à une température maximale ne dépassant pas 25°C.

- Posologies plus élevées pour le poumon?
- Pas d'activité sur anaérobies => ajout métronidazole

Cas clinique Mr G., 51 ans

Motif d'admission: Pneumonie abcédée à *Klebsiella pneumoniae* multiS

A l'admission: portage *E.cloacae* oxa48

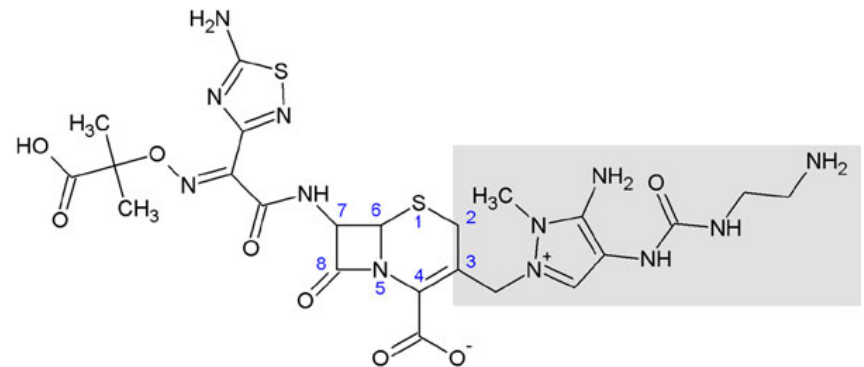
Evolution: PAVM à *E.cloacae*

At admission: portage E.cloacae oxa48

Evolution: PAVM à E.cloacae

Date	Matériel (Variables)	Micro-organisme	Quantité	AC. NALIDIXIQUE	ACIDE FUSIDIQUE	ACIDE NALIDIXIQUE	AMIKACINE	AMOXICILLINE	AMOXICILLINE/ AC.	AMPICILLINE	AZTREONAM	Amphotéricine B	CEFALEXINE	CEFEPIME	CEFIXIME	CEFOTAXIME	CEFOXITINE	CEFOXITINE 30	CEFTA +AVIBACTAM :	CEFTAZIDIME	CEFTOLOZANE+Taz	CEFUROXIME	CIPROFLOXACINE	CLINDAMYCINE	CO-TRIMOXAZOLE	COLISTINE: CMI	ERTAPENEME	ERTAPENEME (E-	ERYTHROMYCINE	Echinocandine	FOSFOMYCINE	Fluconazole	GENTAMICINE	IMIPENEME	IMIPENEME (E-TEST)	LINEZOLIDE	MECILLINAM	MEROPENEME	MEROPENEME (E-	NETILMICINE	NITROFURANTOINE	NORFLOXACINE	OFLOXACINE
22/11/2017 12:10	Liquide pleural (Epanchement pleural droit)	Enterobacter cloacae	.			R	S		R							R	R		S	R	R		R		R	S	R			S		R	I							R		R	
25/10/2017 17:00	Liquide de lavage broncho-alvéolaire	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae	10 000 UFC/ml		S	S	R	S								S	S		S			S		S		S						S	S						S		S		
01/10/2017 09:00	Matériel EPC (Ecouvillon anal)	Enterobacter cloacae	.	R			S		R	R	R		R	R	R	R	R		R		R	R	R	R	R	R	R	R		R		R	R	R	R		R	R		R	R	R	
01/10/2017 09:00	Matériel EPC (Ecouvillon anal)	Escherichia coli	.	S			S		R	R	S		S	S	S	S	S		S		S	S	S	S	S		S		S		S	S	S		S	S		S	S	S	S		
22/09/2017 00:11	Flacon hémoculture anaérobie (Hémoculture sur VVPériphérique)	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae	.	S			S		S	R	S		S	S	S	S	S		S		S	S	S	S	S	S				S		S	S		S	S		S	S	S	S		

CEFTOLOZANE TAZOBACTAM



Ceftolozane/Tazobactam – Spectre d'activité large

Bactéries à Gram négatif

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bactéries à Gram positif

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Pas d'activité sur

Anaérobies (Clostridium)

Acinetobacter baumannii

Staphylococcus aureus, *enterococcus*

KPC et *carbapénémases classe B*

Concentrations critiques EUCAST

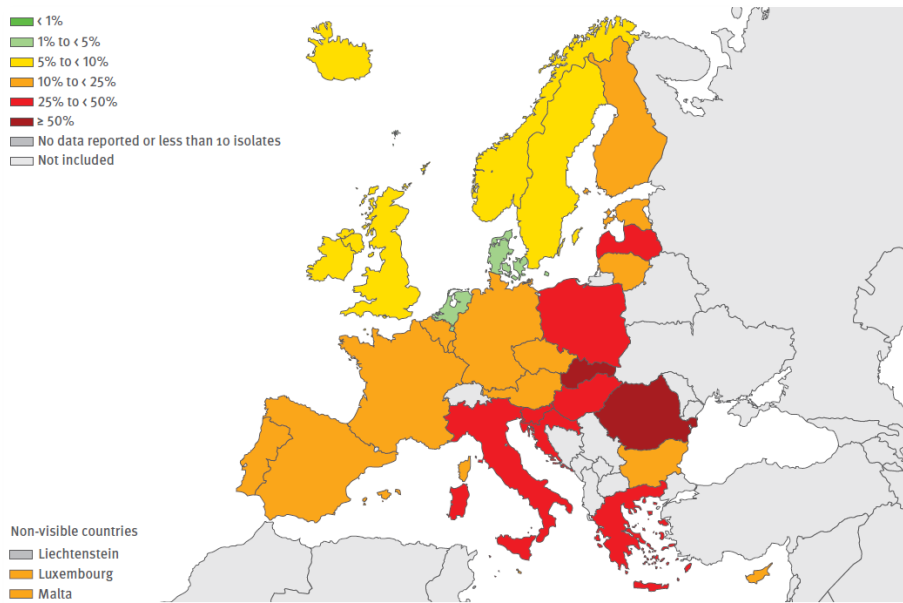
	CMI (mg/L)	
Pathogène	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 1
<i>P.aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

RCP Ceftolozane/tazobactam

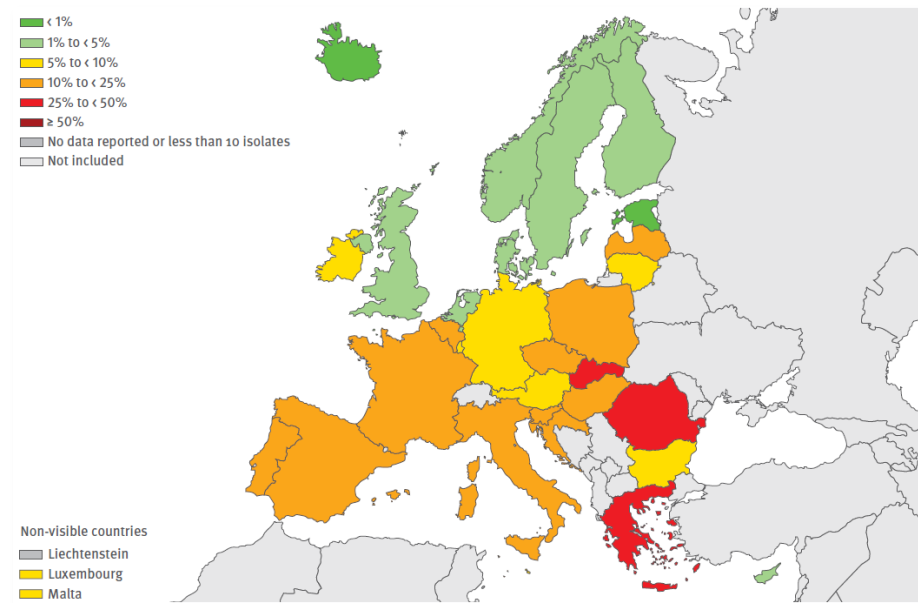
Problématique de la multirésistance de *P.aeruginosa* en Europe

Souches responsables de bactériémies - réseau EARSS - 2013

Résistance à l'imipénème



Résistance à pipéracilline/tazobactam



10-25% de résistance à l'imipénème et à pipéracilline/tazobactam
en France

Ceftolozane-tazobactam : activité in vitro

- 18 285 souches cliniques de BGN isolées en 2014 - 2016 dans 42 hôpitaux en Europe (bactériémies, infections intra-abdominales, pneumonies, infections cutanées et urinaires)

Espèce (n)	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	% sensibilité (CLSI) ^a	% sensibilité (EUCAST) ^b
Entérobactéries (13 289)	0,25	2	91	88
EPC (389)	> 32	> 32	5	3
<i>E. coli</i> (6 027)	0,25	0,5	98	97
<i>E. coli</i> BLSE (1 265)	0,5	2	93	88
<i>K. pneumoniae</i> (2 648)	0,5	> 32	75	71
<i>K. pneumoniae</i> BLSE (640)	1	> 32	61	50
<i>E. cloacae</i> complex (1 118)	0,25	8	80	74
<i>P. aeruginosa</i> (3 284)	0,5	4	90	90
<i>P. aeruginosa</i> méropénème I/R (909)	2	> 32	66	66
<i>P. aeruginosa</i> ceftazidime I/R (817)	2	> 32	62	62

^a Concentration critique de sensibilité CLSI 2017 : ≤ 2 mg/l (entérobactéries) ; ≤ 4 mg/l (*P. aeruginosa*)

^b Concentration critique de sensibilité EUCAST 2017 : ≤ 1 mg/l (entérobactéries) ; ≤ 4 mg/l (*P. aeruginosa*)

Métabolisme et excrétion

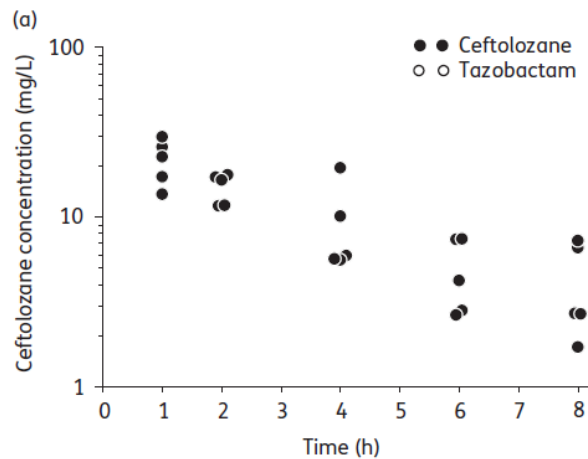
Ceftolozane

- **Faible % de liaison aux protéines plasmatiques (20%)**
- Très faible métabolisation, non médiée par CYP450
- **Environ 95% de la dose administrée éliminée sous forme inchangée dans les urines**
- Élimination urinaire essentiellement par filtration glomérulaire
- Demi-vie d'environ 2,5H

Tazobactam

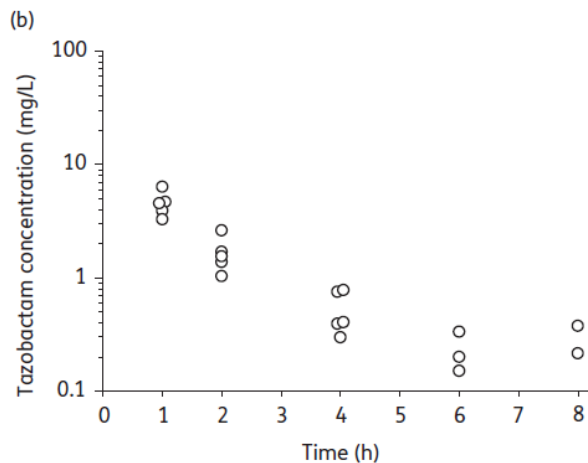
- **Faible % de liaison aux protéines plasmatiques (30%)**
- Métabolisé à moins de 20% en un métabolite inactif (M1), métabolisme non médié par CYP450
- **Élimination urinaire par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire :**
<20% de métabolite M1 et >80% sous forme de molécule inchangée
- Demi-vie d'environ 1H

Ceftolozane-tazobactam: ...bonne diffusion pulmonaire



Ceftolozane:

$$\text{Ratio } \frac{\text{AUC}_{\text{plasma}}}{\text{AUC}_{\text{ELF}}} = 0.48$$



Tazobactam:

$$\text{Ratio } \frac{\text{AUC}_{\text{plasma}}}{\text{AUC}_{\text{ELF}}} = 0.44$$

Figure 3. Individual concentrations of ceftolozane (a) and tazobactam (b) in ELF at 1, 2, 4, 6 and 8 h after the start of the last antibiotic infusion.

Les données cliniques disponibles

3 essais de phase III:

- **ASPECT-cUTI: Ceftolozane/tazobactam versus lévofloxacin pour le traitement des infections urinaires compliquées**

Wagenlehner et al. Lancet 2015; 385: 1849-1856

- **ASPECT-clAI: Ceftolozane/tazobactam + métronidazole versus méropénème pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées**

Solomkin et al. Clin Infect Dis 2015; 60: 1462-1471

- **ASPECT-NP: Ceftolozane/tazobactam versus méropénème pour le traitement des pneumonies nosocomiales**

NCT02070757 (inclusions en cours)

Posologie de Ceftolozane/tazobactam

dilution dans 100 mL de NaCl 0,9% ou eau PPI et perfusé pendant 1H

	IIAc	IUc	PN/PAVM
CrCL >50 mL/min	1.5 g q8h	1.5 g q8h	3 g q8h
CrCL 30-50 mL/min	750 mg q8h	750 mg q8h	1.5 g q8h
CrCL 15-30 mL/min	375 mg q8h	375 mg q8h	750 mg q8h

Hémodialyse	Dose de charge de 750 mg puis 150 mg q8h	Dose de charge de 750 mg puis 150 mg q8h	Non déterminé
-------------	--	--	---------------

EERc

1.5 g/8h?



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy



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

CASE REPORT

Wesley D. Oliver,^a Emily L. Heil,^a Jeffrey P. Gonzales,^b Shailly Mehrotra,^b Kathryn Robinett,^c Paul Saleeb,^c David P. Nicolau^d

University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland, USA^a; University of Maryland School of Pharmacy, Baltimore, Maryland, USA^b; University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA^c; Hartford Hospital, Hartford, Connecticut, USA^d

Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetics in a Critically Ill Adult Receiving Continuous Renal Replacement Therapy

Ceftolozane/tazobactam for the treatment of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections

Laura Escolà-Vergé^{1,5} · Carles Pigrau^{1,5} · Ibai Los-Arcos¹ · Àngel Arévalo² · Belen Viñado^{3,5} · David Company² · Nieves Larrosa^{3,5} · Xavier Nuvials⁴ · Ricard Ferrer⁴ · Oscar Len¹ · Benito Almirante^{1,5}

Minimum inhibitory concentration (MIC) of C/T, mg/L, median (range)	2 (0.75–4)
Days of treatment with C/T, median (range)	15.5 (3–62)
C/T dose, g (ceftolozane + tazobactam)/day, median (range)	9 (2.25–9)
Patients treated with high doses	23 (60.5)
Patients treated with combination therapy	22 (57.9)
Clinical cure at 90 days of follow-up	26 (68.4)
Clinical failure at 90 days of follow-up	12 (31.6)
Attributable mortality	4 (10.5)
Persistent infection	1 (2.6)
Recurrent infection	7 (18.4)
All-cause mortality at 90 days of follow-up	5 (13.2)
Microbiological recurrence at 90 days of follow-up	12 (31.6)

Infections à PA MDR

antibiothérapie de sauvetage?

TABLE 1 Patient characteristics and clinical outcomes of ceftolozane-tazobactam treatment as salvage therapy for MDRPA infection

Patient no.	Age (yrs), sex	Comorbidity(ies)	Treatment susceptibility (MIC [mg/liter]) ^a	Primary focus(es) of infection	Procedure	Presence of bacteremia	Initial presentation of infection	Prior antibiotic therapy	Duration (days), dose of C-T treatment (g/8 h)	Outcome	
										Clinical ^b	Microbiological ^c
1	65, female	Diabetes mellitus	C-T (0.25), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (4)	Abdominal	Drainage of abscess	Yes	Septic shock	Empirical: MEM 2 g/8 h; targeted: CST 4.5 mIU/12 h	14, 1.5	Cure	Eradication
2	75, female	None	C-T (0.5), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (<4)	Respiratory	None	Yes	Septic shock	Empirical: TZP 4.5 g/8 h; targeted: CST 4.5 mIU/12 h	10, 3	Cure	Eradication
3	37, male	Bronchomalacia	C-T (0.5), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (<4)	Respiratory	None	No	Severe sepsis	Empirical: TZP 4.5 g/8 h; targeted: CST 4.5 mIU/12 h	10, 3	Cure	Eradication
4	70, male	None	C-T (0.5), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (<4)	Abdominal	Drainage of abscess	No	Septic shock	Empirical: MEM 2 g/8 h; targeted: CST 4.5 mIU/12 h	21, 1.5	Cure	Eradication
5	45, male	Burkitt lymphoma, severe neutropenia	C-T (2), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (>4)	Otitis and mastoiditis	Drainage	No	Sepsis	Empirical: FEP 2 g/8 h + amikacin 1 g/24 h; targeted: C-T 1.5/0.5 g/8 h	21, 3	Cure; late recurrence	Eradication; late recurrence
6	74, male	Lung cancer, diabetes mellitus, COPD, ^d acute renal failure	C-T (2), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (>4)	Respiratory	None	Yes	Septic shock	Empirical: none; targeted: TZP 4.5 g/6 h + inhaled CST 2 mIU/8 h	15, 3	Death	Eradication
7	53, male	Hepatitis C infection	C-T (<4), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (64/4), TOB (>4)	Abdominal	Laparotomy	No	Septic shock	Empirical: MEM 2 g/8 h + daptomycin 600 mg/24 h; targeted: C-T 1 g/8 h	11, 1.5	Death	Persistence
8	76, female	Diabetes mellitus, COPD	C-T (1), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (>4)	Biliary	Biliary drainage	No	Septic shock	Empirical: aztreonam 2 g/8 h + tigecycline 100 mg/12 h + fluconazole 400 mg/24 h; targeted: CST 3 mIU/12 h + aztreonam 2 g/8 h + tigecycline 100 mg/12 h + fluconazole 400 mg/24 h	9, 1.5	Cure	Eradication; late recurrence
9	79, male	Diabetes mellitus, COPD, renal failure, chronic heart failure	C-T (1), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (>4)	Venous Central Catheter	Catheter removal	Yes	Septic shock	Empirical: MEM 500 mg/12 h; targeted: MEM 2 g/8 h + amikacin 15 mg/kg/24 h	14, 1.5	Cure	Eradication
10	79, male	None	C-T (1), MEM (>8), CIP (>1), FEP (8), TZP (>16), TOB (>4)	Respiratory	None	No	Septic shock	Empirical: MEM 2 g/12 h + CST 4.5 mIU/12 h; targeted: C-T 1.5/0.5 g/8 h	14, 1.5	Cure	No data
11	61, male	Immunosuppression	C-T (1), MEM (8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (>4)	Respiratory	None	Yes	Septic shock	Empirical: MEM 2 g/8 h; targeted: CST 2 mIU/8 h	3, 1.5	Death	Persistence
12	58, male	Lung transplantation, acute renal failure, immunosuppression, mediastinitis	C-T (1), MEM (>8), CIP (>1), FEP (>8), TZP (>16), TOB (>4)	Respiratory	None	No	Septic shock	Empirical: ceftazidime 6 g/day (continued infusion) + amikacin 1 g/24 h; targeted 1st line: ceftazidime 6 g/day (continued infusion) + amikacin 1 g/24 h; targeted 2nd line: CST 3 mIU/8 h	21, 1.5	Cure	Persistence

Mechanisms leading to *in vivo* ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*

Pablo A. Fraile-Ribot¹, Gabriel Cabot¹, Xavier Mulet¹, Leonor Periañez², M. Luisa Martín-Pena³, Carlos Juan¹, José L. Pérez¹ and Antonio Oliver^{1*}

	Type d'étude	Nb patients	Pathogènes	Dose CF/ TZ	Succès clinique	résistance
Haidar*	Rétrospectif	21	<i>P.aeruginosa</i> MDR/XDR	1.5 à 3g q8	71%	14%
Perianez**	Prospectif	47	<i>P.aeruginosa</i> MDR/XDR	1.5 à 3g q8	NA	10.6%

*CID 2017

**JAC 2018

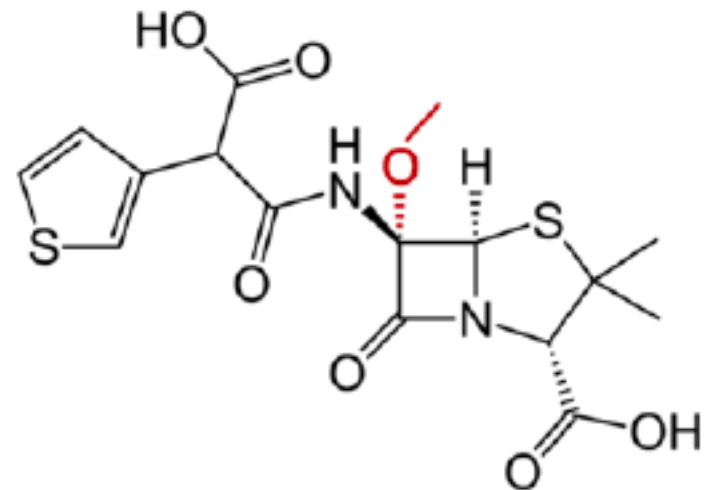
Ceftolozane-tazobactam

...conclusion

- Infections à *Pseudomonas aeruginosa* BMR+++, BLSE en l'absence d'alternatives
- Indications: IIAc et IUc, pneumonies? (étude en cours)
- Posologies adaptées: doses plus élevées dans le poumon
- Perfusion prolongée ou continue?
- Attention à l'émergence de résistance => prescription sur avis référent antibiotique

ALTERNATIVE AUX CARBAPENEMES?

TEMOCILLINE



Témocilline (Negaban®, Eumedica) : ... *une nouvelle « ancienne » molécule*

- Témocilline ou 6- α -methoxy-ticarcilline
- Antibiotique à **spectre étroit**
- **Stable** vis-à-vis de la plupart des β -lactamases
 - Classe A (y compris BLSE, +/- KPC), classe C (AmpC), classe D (OXA-1)
 - Mais hydrolysé par OXA-48-like et classe B
- Sur le marché depuis 1984: AMM IUc, IRB et bactériémies
 - depuis 1998 en BE, LU, UK et depuis 2015 en FR

BLSE+++

Coût traitement journalier: 120 à 180€

Témocilline – Spectre d'activité étroit

Bactéries à Gram négatif

Entérobactéries

B. cepacia

Haemophilus

Pasteurella

Legionella

Pas d'activité sur

P. aeruginosa

Acinetobacter, Stenotrophomonas,

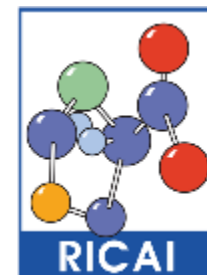
bactéries à Gram positif

Anaérobies

Concentrations critiques

	CMI (mg/L)	
	S	R
<i>Belgique</i>	≤ 16	> 32
<i>CA SFM</i>	≤ 8	> 8

Témocilline - Activité *in vitro*



=> 282 entérobactéries R C3G (44% *E. coli*)

=> Disques BioRad et E-tests bioMérieux

		MECILLINAM	TEMOCILLINE	CEFEPIME
	Nombre de souches n (%)	SOUCHES SENSIBLES n (%)		
Tout type de prélèvements (souches C3G-R)	282 (100 %)	237 (84 %)	174 (62 %)	126 (45 %)
Tout type de prélèvement (uniquement souches β LSE)	148 (52 %)	137 (93 %)	98 (66 %)	14 (9 %)
Prélèvements urinaires (souches C3G-R)	149 (53 %)	133 (89 %)	93 (62 %)	48 (32 %)

Tableau 1 : Sensibilités relatives des souches C3G-R aux trois molécules

Témocilline - pharmacocinétique

- Vd 0,2 L/kg
- **Liaison aux protéines 85 %**
- $T_{1/2}$:
 - **IV 4,5 h**
 - **IM 5,4 h**Administration 2x/jour
- **Pas de métabolisme**
- **Excrétion essentiellement rénale**
 - **80% en 24h**
 - Adaptation posologique nécessaire si **CICr < 60 mL/min**
- Clairance totale 40-45 mL/min

Excrétion urinaire après injection de 2g de témocilline par voie intraveineuse			
Temps (h)	Concentration urinaire (µg/ml)	Dose excrétée (mg)	% de la dose
0-2	2.914 ± 2.252	693	34,7
2-4	2.611 ± 569	266	13,3
4-6	1.312 ± 479	182	9,1
6-8	705 ± 411	117	5,8
8-12	316 ± 155	99	4,9
12-16	268 ± 149	53	2,7
16-23	48 ± 92	56	2,8
23-24	20 ± 42	7	0,4
24-26	17 ± 36	8	0,4
Total		1.481	74,1

Les posologies s'adaptent à la fonction rénale!

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie	
	Dose par administration	Intervalle entre administrations
supérieure à 60	1 à 2 g	12 h
60 à 30	1 g	12 h
30 à 10	1 g	24 h
inférieure à 10	1 g ou 500 mg	48 h ou 24 h

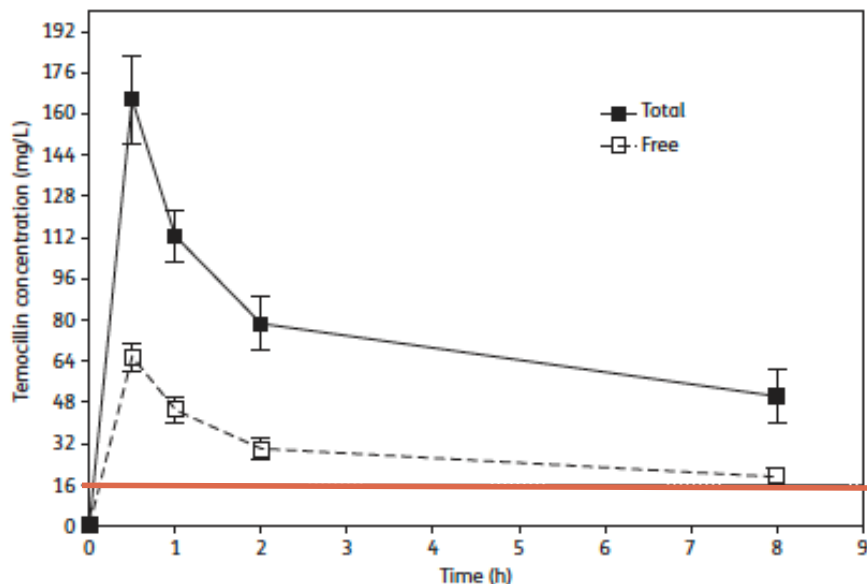
En cas d'hémodialyse

1 g (I.V.), toutes les 48 heures, de préférence à la fin de l'hémodialyse. En cas d'hémodialyse quotidienne : 500 mg (I.V.) après chaque hémodialyse

Témocilline

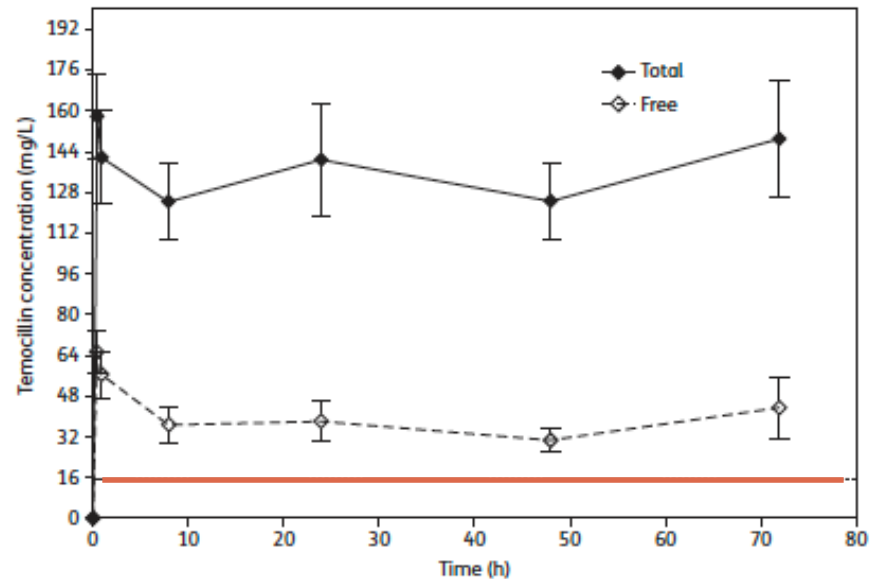
Bolus ou perfusion continue?

2 g toutes les 8 heures



29 patients de réanimation
4 patients sous CVVH

6 g/24h IVSE



Laterre JAC 2015

Témocilline : des données dans le poumon chez des patients de réanimation

- 10 patients adultes avec pneumonie nosocomiale documentée
- Recevant 6 g/j de témocilline après dose de charge de 2 g en 30 min
- Mesure des concentrations de témocilline par UPLC dans le plasma et les sécrétions pulmonaires

Concentration de témocilline (mg/l), moyenne $\pm$ DS			Rapport LEP/plasma (moyenne $\pm$ DS)
	Plasma	LEP	
C totale	68,0 $\pm$ 11,3	9,8 $\pm$ 1,3	0,17 $\pm$ 0,03
C libre	17,3 $\pm$ 4,8	9,8 $\pm$ 1,6	0,84 $\pm$ 0,18

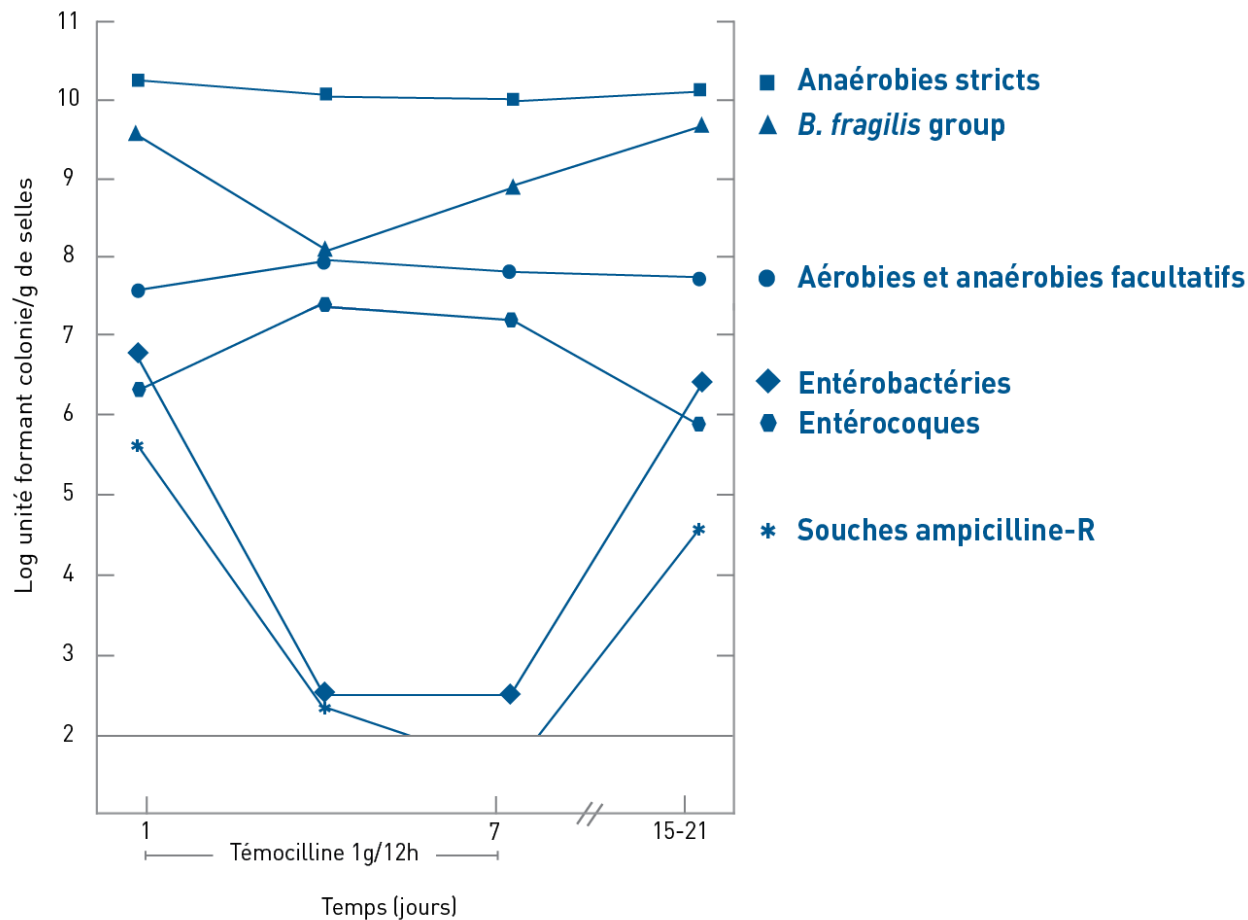
		Plasma	LEP	LEP/plasma
ASC0-24 (mg.h/l)	Témocilline totale	1 632	235	0,14
	Témocilline libre	415	235	0,57

LEP : liquide épithélial pulmonaire

- Clairance créatinine moyenne : 112 ml/min/1,73m²
- Variabilité inter individuelle importante
- **Diffusion pulmonaire bonne**

Témocilline:

un faible impact sur le microbiote...



Témocilline:

...conclusion

- Infections documentées à BLSE: IU+++, pneumonie
- Faible impact écologique
- Posologies plus élevées pour les infections sévères (6g/24h IVSE)
- Données insuffisantes pour EERc

Nouvelles molécules antibiotiques

L'impasse des métallo- β -lactamases...

	BLSE	AmpC	Carbapénémases
Ticarpen® - Ticarcilline			
Claventin® - Ticarcilline/acide clav.			
Pipéracilline			
Tazocilline® - Piperacilline/ tazobactam			
Rocephine® - Ceftriaxone			
Invanz® - Ertapénème			
Tienam® - Imipénème/cilastatine			
Ciflox® - Ciprofloxacin			
Tygacill® - Tigécycline			
Colimycine - Colistine			
Ceftolozane-tazobactam			
Ceftazidime- avibactam			
Negaban® - Témocilline			

Sensibilité aux inhibiteurs de bétalactamases

L'impasse des métallo-bétalactamases...

Ambler class	Functional subgroup	β -Lactamase	Avibactam	Clavulanic acid	Tazobactam	Sulbactam
Class A (serine)	2be	CTX-M, PER, VEB	Yes	Yes	Yes	No
		TEM, SHV, ESBLs	Yes	Yes	Yes	No
	2f	GES	Yes	Yes	Yes	No
		KPC	Yes	No	No	No
Class B (metallo)	3a	IMP, VIM, NDM	No	No	No	No
Class C (serine)	1e	Chromosomal Enterobacteriaceae AmpC	Yes	No	No	Yes
		Chromosomal <i>Pseudomonas</i> AmpC	Yes	No	No	Yes
	1	Plasmidic ACC, DHA, FOX, LAT, MIX, MIR, ACT	Yes	No	No	Yes
Class D (serine)	2d	Penicillinase-type OXA-1, -10, -13	Variable [†]	Variable	Variable	No
	2de	Penicillinase-type OXA-31	Variable	Variable	Variable	No
	2df	Carbapenemase-type OXA-23, -40, -48, -58	Variable	Variable	Variable	No

[†]Variable activity is due to variable sequence homology among members of Class D family.
Data from [19,21–27].

Nouvelles molécules antibiotiques

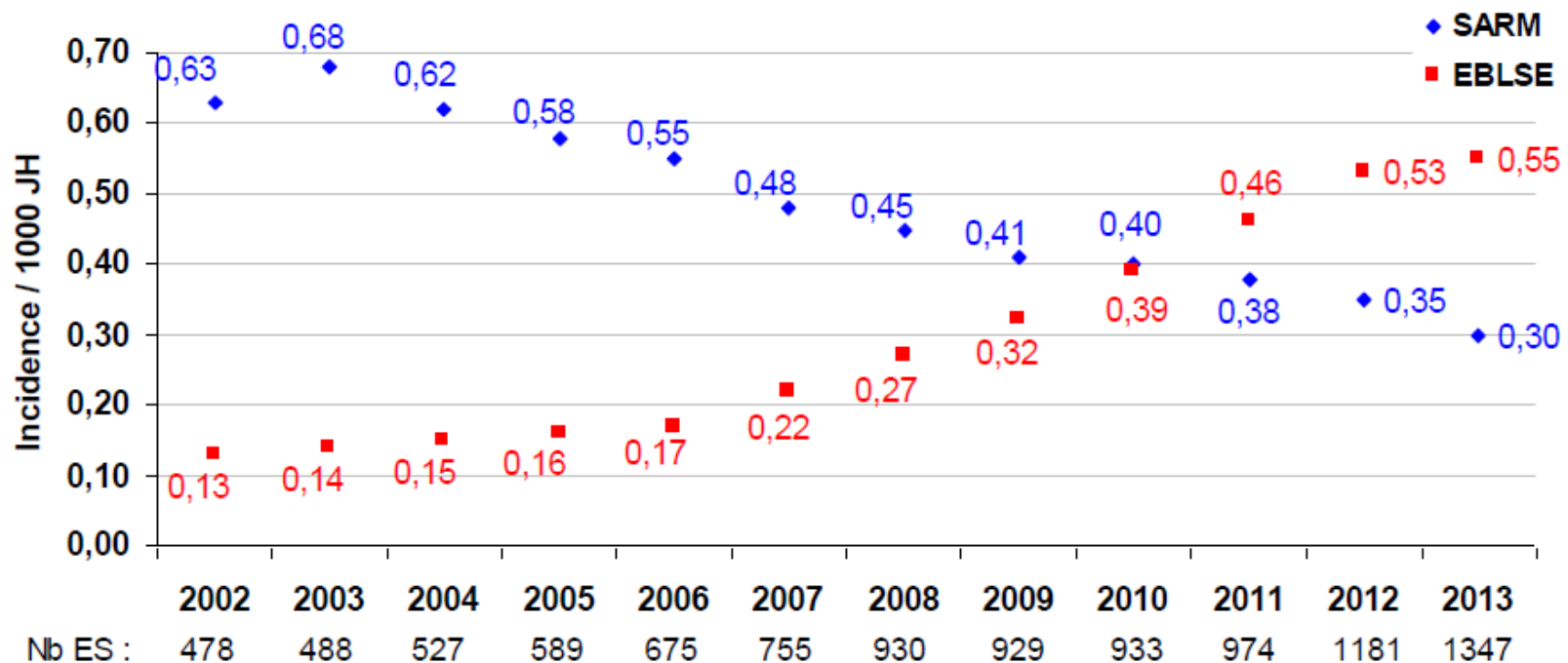
...les perspectives

Table 1
Antimicrobial spectrum of new antibiotics in development.

Antibiotic	ESBL-producing Enterobacteriaceae	KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	MBL-producing Enterobacteriaceae	AmpC-producing Enterobacteriaceae	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (including MDR strains)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (including carbapenem-resistant strains)	Anaerobes
Ceftolozane/tazobactam	✓	×	×	✓	✓	×	Limited ^a
Ceftazidime/avibactam	✓	Limited ^b	×	✓	✓	×	Limited ^c
Aztreonam/avibactam	✓	✓	✓	✓	×	×	N/D
Imipenem/relebactam	✓	✓	×	✓	✓	N/D	✓
Meropenem/RPX7009	✓	✓	×	✓	×	×	✓
Eravacycline	✓	✓	✓	N/D	×	✓	✓
Plazomicin	✓	✓	×	✓	✓	✓	×
S-649266	✓	✓	✓	N/D	✓	✓	×

Et les gram positifs?

...une incidence en baisse



Nouvelles molécules anti-Gram positifs

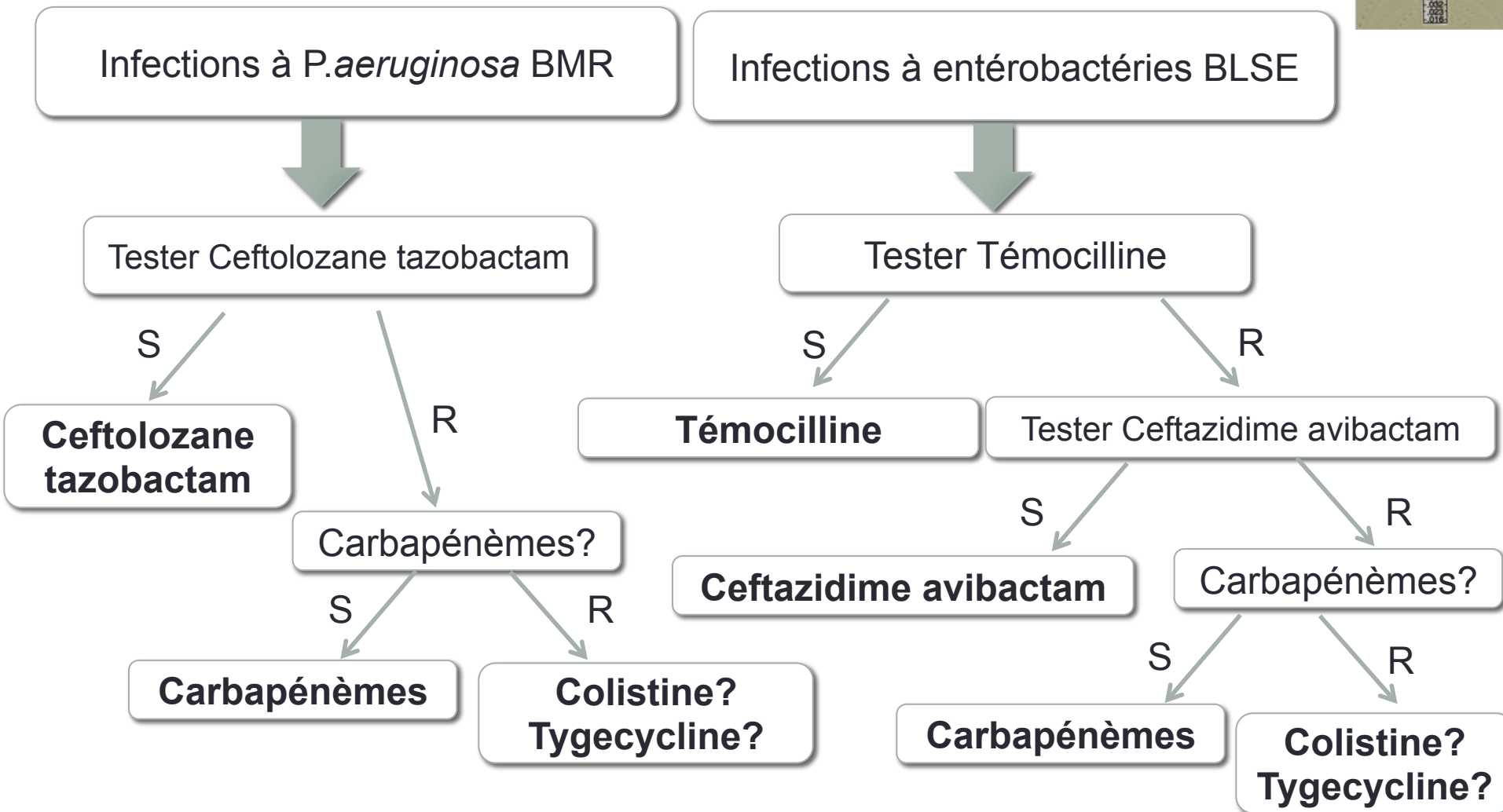
TEDIZOLIDE (SIVEXTRO®, MSD)

- Oxazolidinone, bactériostatique
- Indications: IBAPTM, pneumonies associées aux soins? (étude en cours)
- Avantage: efficacité sur certains SARM linezolidR, meilleure tolérance (moindre hématotoxicité?), dose unique journalière

DALBAVANCINE (XYDALBA®, CORREVIO)

- Lipo-glycopeptide, bactéricide
- Indications: IBAPTM
- ASMR 5
- Avantage: longue demi-vie+++ (15j)

Quelle est la place des nouvelles molécules dans l'antibiothérapie des infections graves?



Tests de sensibilité plus rapides

Rapid detection of ESBL, carbapenemases, MRSA and other important resistance phenotypes within 6–8 h by automated disc diffusion antibiotic susceptibility testing

Michael Hombach*†, Marion Jetter†, Peter M. Keller, Nicolas Blöchliger, Natalia Kolesnik-Goldmann and Erik C. Böttger

Drug	Proportion of resistant phenotypes (% of isolates) <i>E. coli</i>	Proportion of resistant phenotypes (% of isolates) <i>K. pneumoniae</i>	Proportion of resistant phenotypes (% of isolates) <i>E. cloacae</i>	Resistance phenotype separation from wild type (95% probability level) at 6 and 18 h													
				ESBL		acquired Amp ^C or Amp ^C hyperproduction		class A carbapenemases (KPC type)		class B beta-lactamases (NDM and VIM type)		class D beta-lactamases (OXA-48 type)		high level quinolone resistance		non-WT without specified mechanism	
				6 h	18 h	6 h	18 h	6 h	18 h	6 h	18 h	6 h	18 h	6 h	18 h	6 h	18 h
Ampicillin	78	NA	NA	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green				
Amoxicillin/clavulanate	78	38	NA	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green				
Piperacillin/tazobactam	78	38	83	Red	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green				
Meropenem	98	26	81	Red	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green				
Cefuroxime	78	37	83	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow				
Cefoxitin	78	37	NA	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow				
Cefepime	78	37	83	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow				
Ceftazidime	78	37	83	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow				
Ceftazidime/avibactam	78	37	83	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow				
Meropenem	2	11	1	Red	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green				
Norfloxacin	66	54	39											Green	Green		
Ciprofloxacin	66	54	39											Green	Green		
Levofloxacin	66	54	39											Green	Green		
Gentamicin	26	20	29													Green	Green
Tobramycin	37	31	31													Green	Green
Trimethoprim/sulfamethoxazole	57	36	41													Yellow	Green

Figure 2. Separation of non-WT and WT populations at 6 h versus 18 h of incubation: Enterobacteriaceae. Green boxes, WT and non-WT populations were well separated (i.e. separation with sensitivity and specificity at least 0.95 is possible); red boxes, WT and non-WT populations were not separated (i.e. separation with sensitivity and specificity at least 0.95 is not possible); yellow boxes, separability of WT and non-WT populations differs among species; proportion of resistant phenotypes: according to the EUCAST recommended method on Mueller–Hinton II agar; NA, not applicable.

Nouvelles molécules antibiotiques en réanimation: ...conclusion

- Utilisation raisonnée et raisonnable
- A bonnes posologies => études post AMM pour réanimation
- Infections documentées, pas de place en probabiliste
- En épargne des carbapénèmes+++
- Antibiotic stewardship (microbiologiste, infectiologue, pharmacien)

 Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques FICHE DE BONNE PRATIQUE & BON USAGE Commission Anti-infectieux Validation Comité stratégique : Juin 2017	ORDONNANCE CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM ZERBAXA® 1 g/0,5 g Mise à jour : Septembre 2017
Prescripteur Etablissement : Service / UF :/..... Prescripteur : Téléphone :	Identité du patient (coller étiquette) Nom – Prénom : Date de naissance : N° de patient : Poids : kg
COCHER ET PRECISER SI NECESSAIRE L'INDICATION	
Indications restrictives de la CRAI : dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes (infections documentées Zerbaxa®-sensible et PénI-R ou PénI-S) ☐ Pyélonéphrites aiguës à EBLSE ceftoxime-R et temocilline-R ☐ Infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible au Zerbaxa®, en l'absence d'alternatives	

MERCI DE VOTRE ATTENTION

