

# Ceftazidime-avibactam: une association innovante



R I C A I

M. Wolff

Réanimation, Hôpital Ste Anne Paris

RICAI 2018



# Liens d'intérêt

| Type de lien                 | Compagnies                          |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Expertises ponctuelles       | Menarini                            |
| Orateur réunion scientifique | MSD, Pfizer, Correvio               |
| « Boards scientifiques »     | MSD, Sanofi                         |
| « Chairman » DMC             | MedImmune (AstraZeneca),<br>INOTREM |

# Avibactam: une longue histoire et un nouveau paradigme

## Une longue histoire

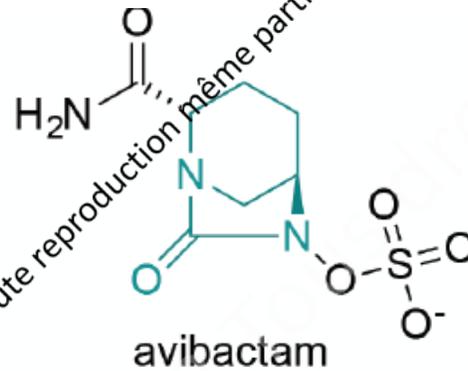
Fin des années  
90 Hoechst

Marion Roussel

- Rhône Poulenc
- Sanofi-Aventis
- Novexel
- AstraZenaca<sup>a</sup>
- Pfizer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> avec ceftazidime

Diazabicyclo (3.2.1)  
octane



- Pas une  $\beta$ -lactamine
- Pas d'activité antibactérienne intrinsèque
- Liaison covalente réversible non suivie d'hydrolyse
- Spectre large sur les  $\beta$ -lactamases

- Falcone M, *et al* JAC 2016
- Yuxin Wang D, *et al* FMC 2016
- Ehmann DE, *et al* PNAS 2012

# Activité d'avibactam sur les $\beta$ -lactamases

$\beta$ -lactamases classe A  
TEM, SHV, CTX-M, KPC,  
GES, SME

$\beta$ -lactamases classe B  
NDM, IMP, VIM, PER, VEB

Inhibition  
*in vitro*

OUI

NON

OUI (variable)

OUI

$\beta$ -lactamases classe C  
*ampC*, FOX, CMY, LAT, ACC, DHA

$\beta$ -lactamases classe D  
OXA-1, OXA-48, OXA-10 (pas  
OXA-23 (Ab))

D'après Falcone M *et al.* JAC 2016

Associations avec: ceftazidime (Zavicefta<sup>®</sup>), aztreonam, ceftaroline

***In vitro* activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against OXA-48-  
carrying *Enterobacteriaceae* isolated as part of the International Network for Optimal  
Resistance Monitoring (INFORM) global surveillance program, 2012-2015**

Kazmierczak KM et coll.

2018

**MBL-negative, OXA-48-positive  
*Enterobacteriaceae* (242)**

|                         |                |      |      |                 |
|-------------------------|----------------|------|------|-----------------|
| Ceftazidime             | 0.06 to >128   | 64   | >128 | 23.1            |
| Ceftazidime-avibactam   | 0.03 to 64     | 0.5  | 1    | 99.3            |
| Aztreonam               | ≤0.015 to >128 | 128  | >128 | 17.4            |
| Aztreonam-avibactam     | ≤0.015 to 16   | 0.25 | 0.5  | NA <sup>d</sup> |
| Cefepime                | ≤0.12 to >16   | >16  | >16  | 17.4            |
| Meropenem               | 0.03 to >8     | 4    | >8   | 23.6            |
| Imipenem                | 0.12 to >8     | 4    | >8   | 9.1             |
| Piperacillin-tazobactam | 4 to >128      | >128 | >128 | 1.2             |
| Amikacin                | 0.5 to >32     | 4    | >32  | 83.5            |
| Tigecycline             | ≤0.015 to 8    | 1    | 2    | 92.6            |
| Colistin (n=163)        | 0.25 to >4     | 1    | >4   | 76.1            |

# Ceftazidime-Avibactam Susceptibility Breakpoints against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*

WN Nichols *et al.* 2018



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

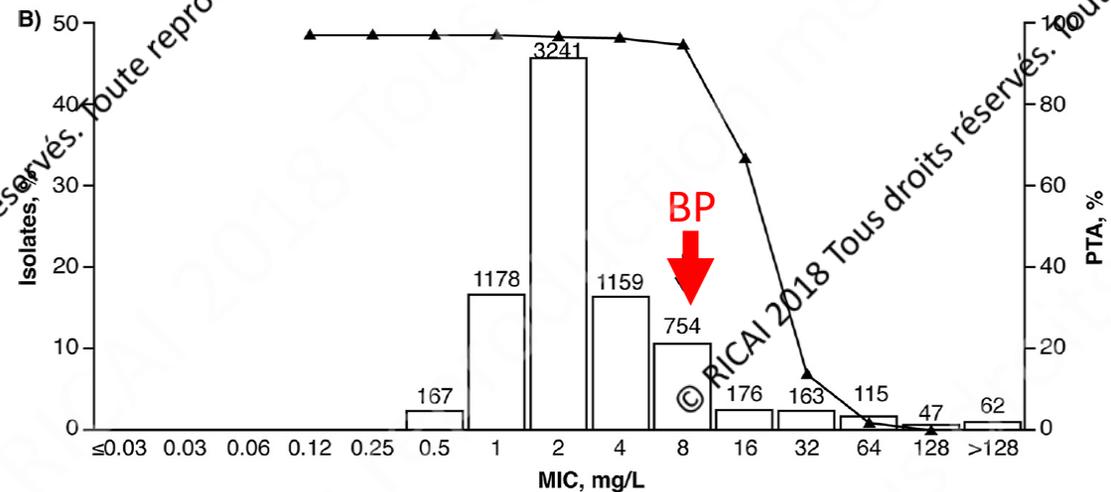
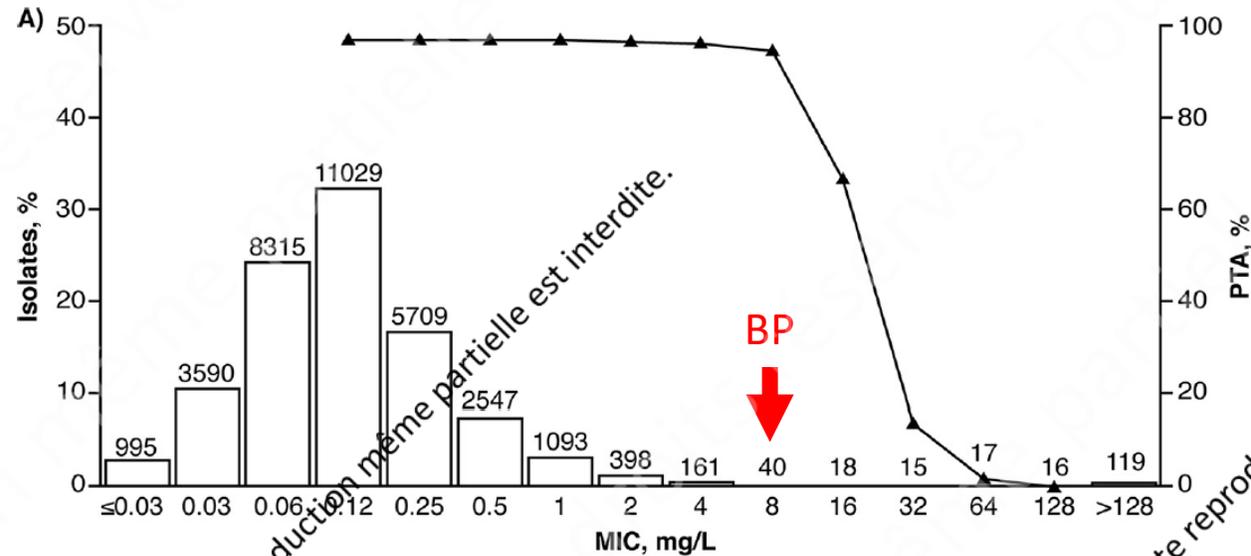
Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

Phase 3 IIA  
2g/0,5g q 3

34062 souches d'entérobactéries dont 5739 KP MDR & 816 souches MERO NS

7062 souches de *P. aeruginosa*

Programme INFOARM 2012-2014



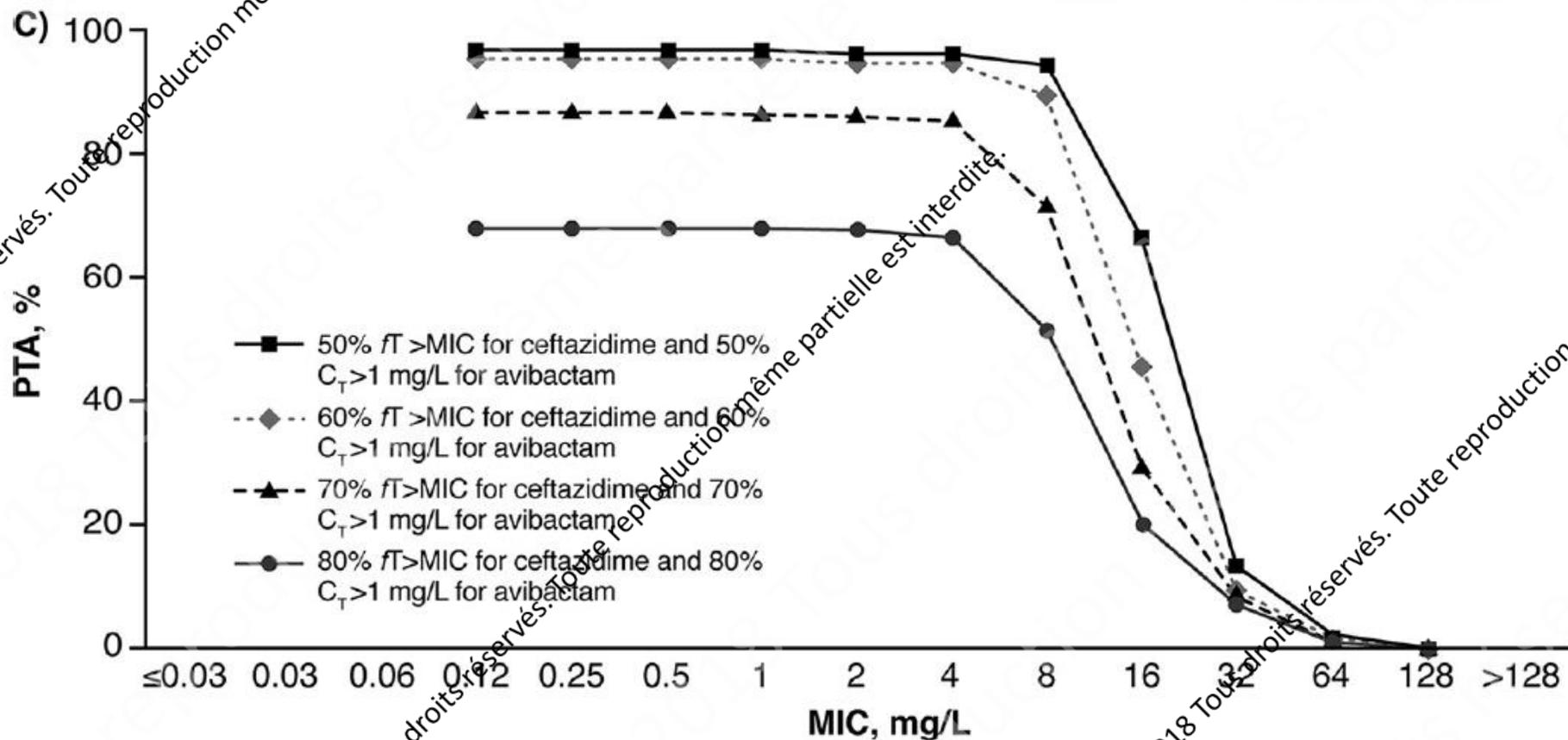
© RICAI 2018 Tous droits réservés.

Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

Toute reproduction même partielle est interdite.

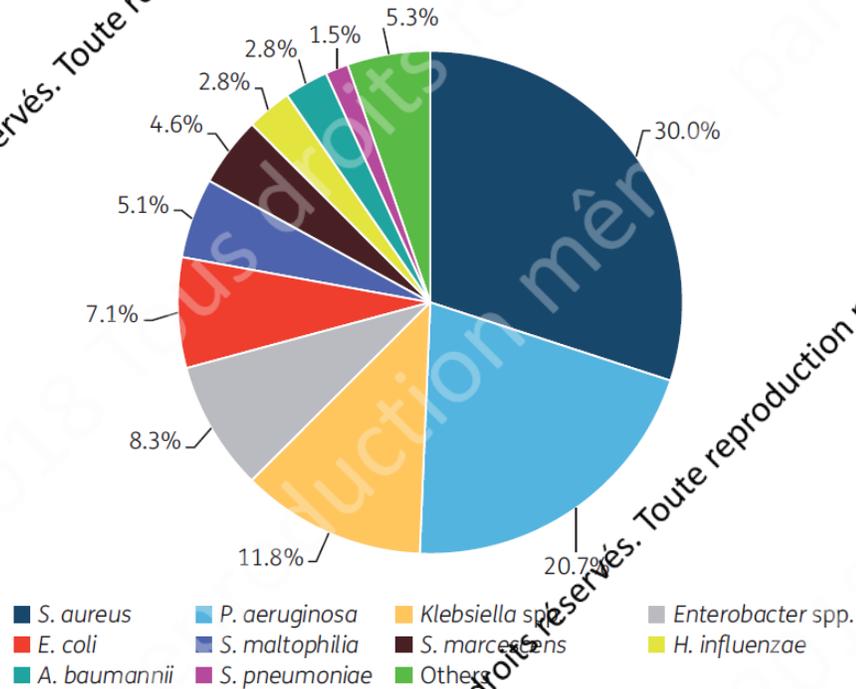
# sensitivity analysis of PTA at different joint PK/PD targets



# Frequency and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria isolated from patients with pneumonia hospitalized in ICUs of US medical centres (2015–17)

J Antimicrob Chemother 2018

Helio S. Sader\*, Mariana Castanheira, Rodrigo E. Mendes and Robert K. Flamm



## % de souches sensibles

|                             | CAZ-AVI | CAZ  |
|-----------------------------|---------|------|
| <i>P. aeruginosa</i> (1259) | 97      | 81   |
| MDR (327)                   | 88      | 50   |
| XDR (145)                   | 79      | 25,5 |
| R CAZ, MER, Pip/Taz (130)   | 72      | 16   |

# PK-posologies: quelques points clés

|                         | Ceftazidime-avibactam  |
|-------------------------|------------------------|
| T <sup>1/2</sup> (h)    | 2,5/3                  |
| Interaction entre les 2 | Non                    |
| Élimination rénale      | +++ (adaptation si HD) |
| Doses IU/IAA            | 2 g/0,5 x 3            |
| Doses pneumonies        | 2 g/0,5 x 3            |
| Ratio plasma/ELF        | 0,30/0,30              |
| Stabilité sur 12h       | Oui                    |

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



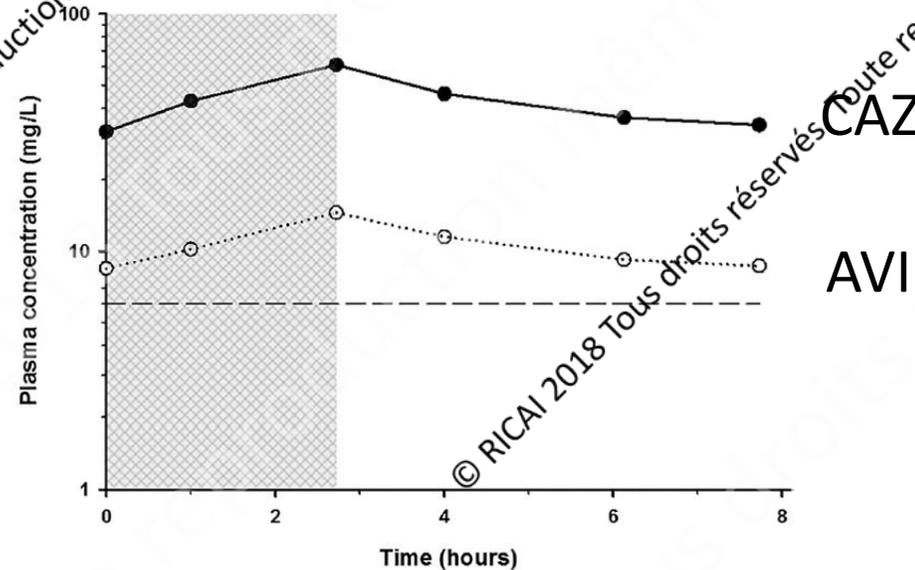
AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

**TABLE 2** Plasma pharmacokinetic parameters of ceftazidime and avibactam in a critically ill patient receiving CVVH and in healthy subjects

| Parameter            | Value                     |                                 |                           |                                 |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                      | Ceftazidime               |                                 | Avibactam                 |                                 |
|                      | CVVH patient <sup>a</sup> | Healthy volunteers <sup>b</sup> | CVVH patient <sup>a</sup> | Healthy volunteers <sup>b</sup> |
| $C_{max}$ (mg/liter) | 61.10                     | 57.35                           | 14.54                     | 12.93                           |
| $C_{min}$ (mg/liter) | 31.96                     |                                 | 8.45                      |                                 |
| $t_{1/2}$ (h)        | 6.07                      | 1.82                            | 6.78                      | 1.79                            |
| AUC (mg · h/liter)   | 347.87 <sup>c</sup>       | 128.26 <sup>d</sup>             | 85.69 <sup>c</sup>        | 20.66 <sup>d</sup>              |
| CL (liters/h)        | 2.87                      | 7.74                            | 2.92                      | 12.03                           |
| $V_{ss}$ (liters)    | 27.23                     | 18.8 <sup>e</sup>               | 30.81                     | 21.08                           |

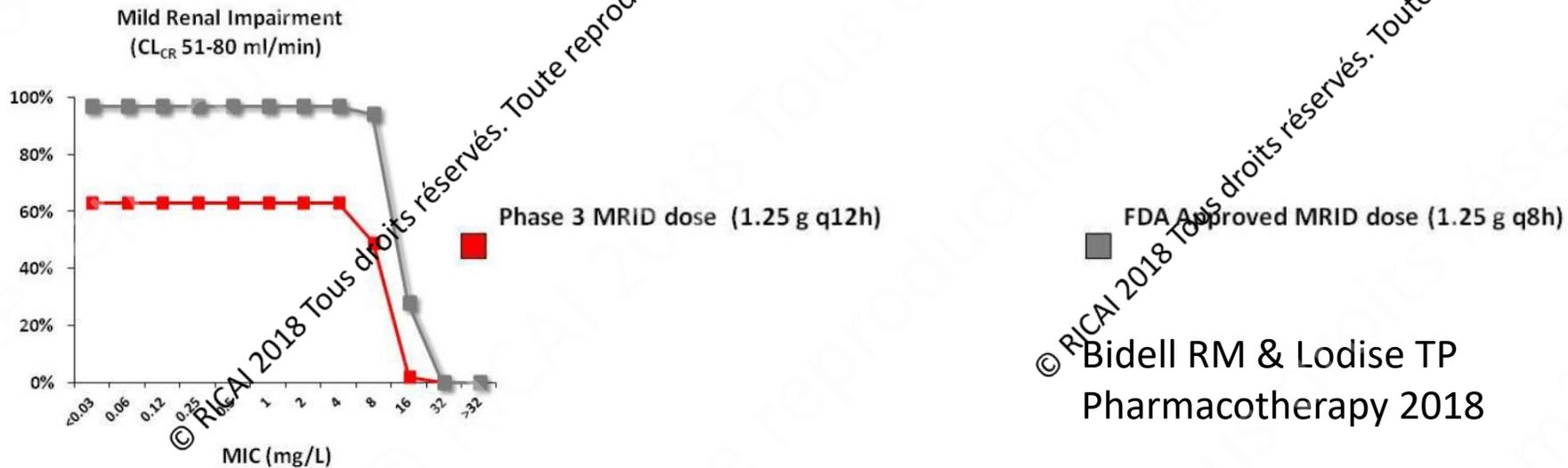
ceftazidime-avibactam.  
1g/0,25 g toutes les 8 heures



# Suboptimal Clinical Response Rates with Newer Antibiotics Among Patients with Moderate Renal Impairment: Review of the Literature and Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Observed Findings

## CAZ-AVI: RECLAIM 1 and 2 trials

|       | CAZ-AVI                            | MERO           |                |                         |
|-------|------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| mMITT | Overall                            | 337/413 (81.6) | 349/410 (85.1) | -3.5 (-8.64–1.58)       |
|       | CL <sub>CR</sub> >50 ml/min        | 322/379 (85.0) | 321/373 (86.1) | -1.1 (-6.17–1.58)       |
|       | CL <sub>CR</sub> >30 to <50 ml/min | 14/31 (45.2)   | 26/35 (74.3)   | -29.1 (-50.05 to -5.36) |



# Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis

Han Zhong<sup>a,1</sup>, Xian-Yuan Zhao<sup>b,1</sup>, Zai-Li Zhang<sup>a</sup>, Zhi-Chun Gu<sup>a</sup>, Chi Zhang<sup>a</sup>, Yuan Gao<sup>b,\*</sup>, Min Cui<sup>a,\*</sup>



2018

## CAZ-AVI versus comparateurs (carbapénèmes, colistine) 12 (9 RCT) 4951 patients

|                               | RR   | IC95%     |
|-------------------------------|------|-----------|
| Réponse clinique              | 0,99 | 0,96-1,02 |
| Réponse clinique bactériémies | 2,11 | 1,54-2,88 |
| Eradication bactérienne       | 1,04 | 0,93-1,17 |
| Réponse clinique CRE          | 1,61 | 1,13-2,29 |
| Mortalité CRE                 | 0,29 | 0,13-0,63 |



## Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis

Neta Sternbach<sup>1†</sup>, Yaara Leibovici Weissman<sup>1,2†</sup>, Tomer Avni<sup>2,3</sup> and Dafna Yahav<sup>2,3\*</sup>

### CAZ-AVI versus comparateurs (carbapénèmes, colistine) (8 RCT) 4093 patients

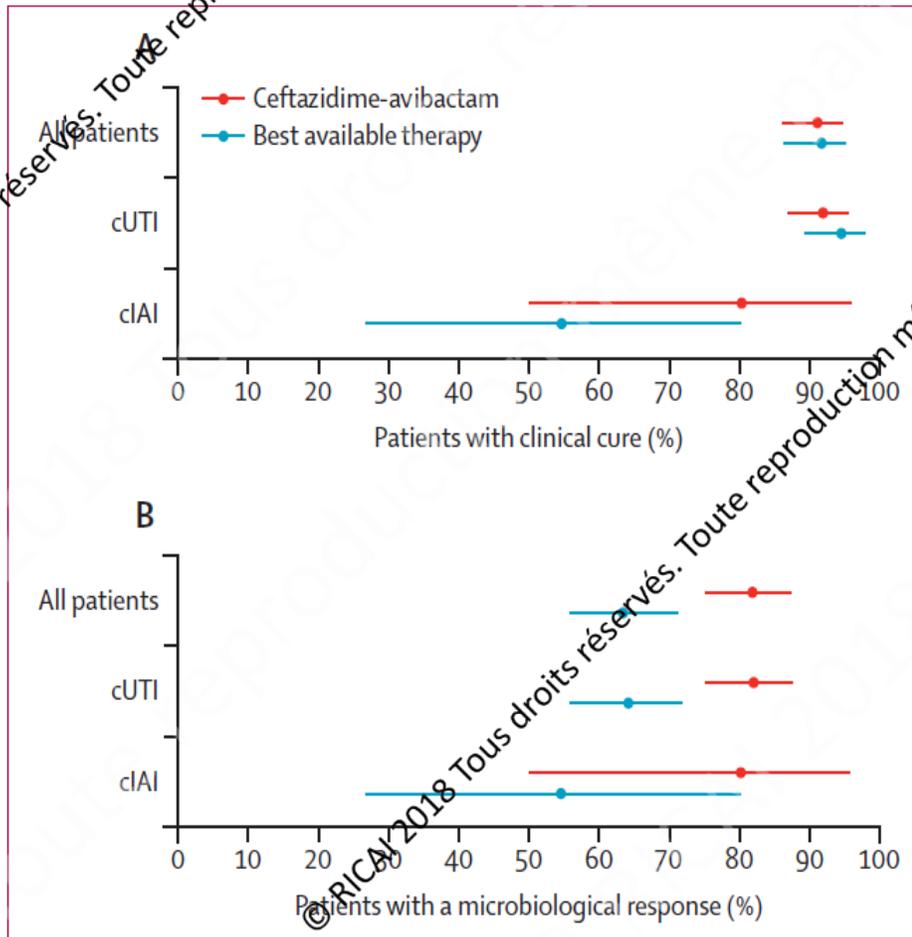
|                            | RR   | IC95%     |
|----------------------------|------|-----------|
| Réponse clinique           | 0,98 | 0,96-1,01 |
| Mortalité J30              | 1,10 | 0,70-1,72 |
| Réponse micro IU           | 1,14 | 1,0-1,29  |
| Réponse clinique CAZ-R     | 1,02 | 0,94-1,10 |
| Effets secondaires sévères | 1,24 | 1,04-1,54 |

# BGN résistants aux C3G

Lancet Infect Dis 2016

## REPRISE

Carmeli Y et coll



Lancet Infect Dis 2018;

## Reprove

Torres A et coll.

## Pneumonies liées aux soins

|       | CAZ-AVI (%) | MERO (%) |
|-------|-------------|----------|
| mMITT | 35/46       | 39/54    |
| EOT   | (76,1)      | (72,2)   |
| Total | 370         | 356      |
| ME    | 26/33       | 29/40    |
| EOT   | (78,8)      | (72,5)   |
| Total | 270         | 257      |

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# 458 patients traités par CAZ- AVIBACTAM pour infection à EPC

|   |  |
|---|--|
| Noncomparative studies<br>[99 <sup>■</sup> , 100, 101, 102 <sup>■</sup> , 107];<br>Total no. pts. treated with<br>CAZ-AVI | Retrospective: 4,<br>Prospective: 1; 267 |
| Clinical success rates  | 55–79.7%                                 |
| Mortality rates <sup>a,b</sup>  | 10–39.5%                                 |
| Comparative studies<br>[103, 104, 105 <sup>■</sup> , 106 <sup>■</sup> ]; Total<br>no. pts. treated with CAZ-AVI           | Retrospective: 3,<br>Prospective: 1; 163 |
| Clinical success rates  | 75–85%                                   |
| Mortality rates <sup>a</sup>  | 8–36.5%                                  |
| Case reports [108–122]; Total<br>no. pts. treated with CAZ-AVI  | 28                                       |
| Clinical success  | 93.7%                                    |
| Mortality   | Not reported                             |

# Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

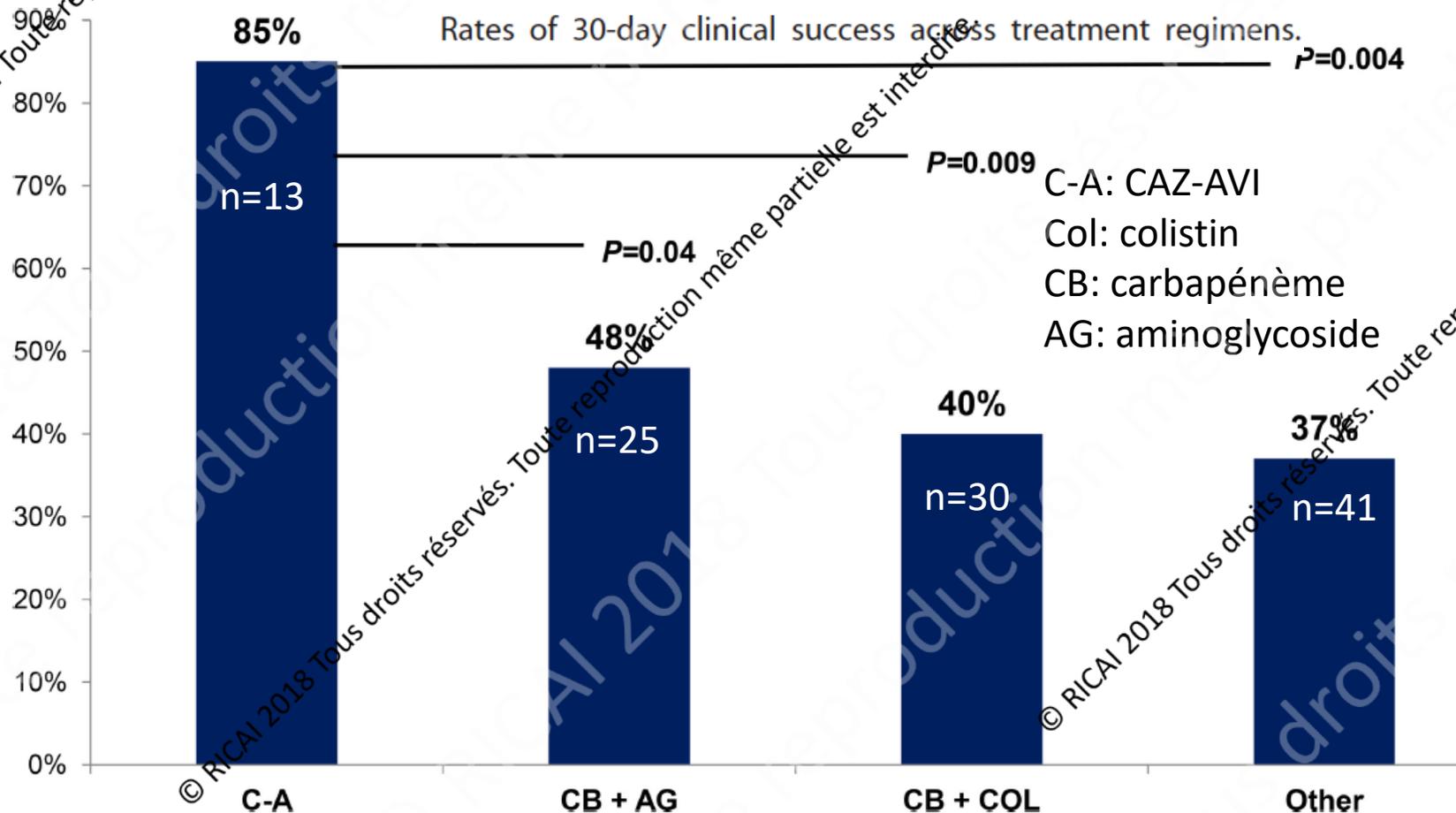


AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

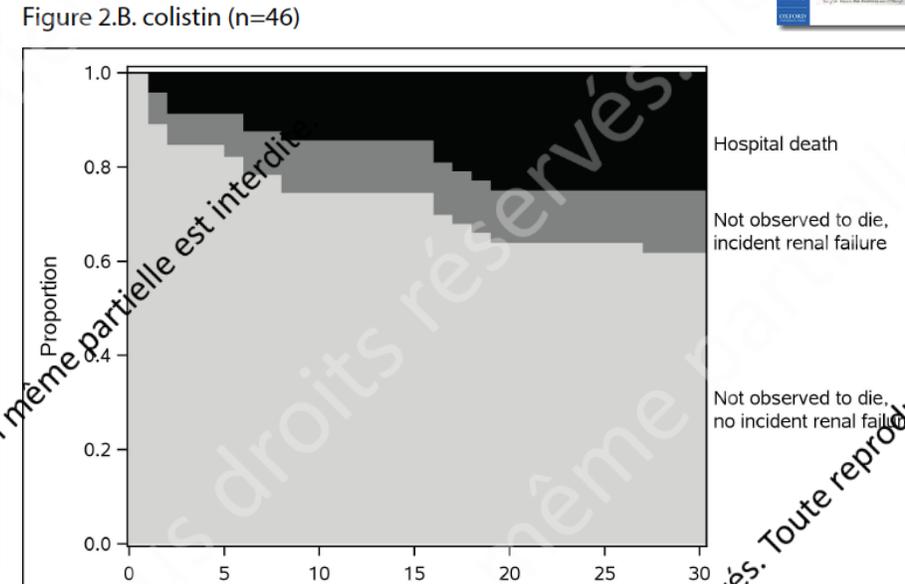
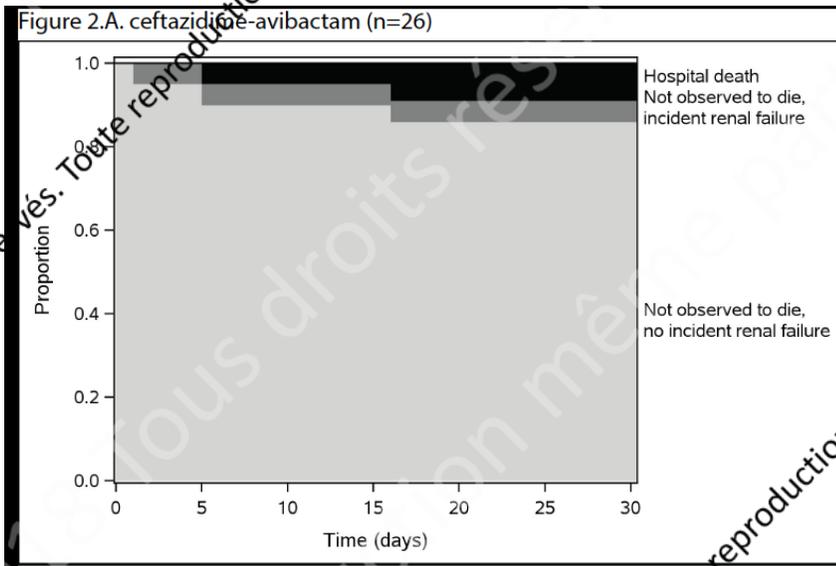
Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

August 2017 Volume 61

Ryan K. Shields,<sup>a,c</sup> M. Hong Nguyen,<sup>a,c</sup> Liang Chen,<sup>d</sup> Ellen G. Press,<sup>a</sup> Brian A. Potoski,<sup>a,c,e</sup> Rachel V. Marini,<sup>c</sup> Yohei Doi,<sup>a,c</sup> Barry N. Kreiswirth,<sup>d</sup> Cornelius J. Clancy<sup>a,b,f</sup>



# Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae



- 46 % de patients avec hémocultures positives
- *K. pneumoniae*, 97% des patients

## Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: a case report

Amanda Holyk<sup>1\*</sup>, Valerie Belden<sup>1</sup>, Jonathan J. Lee<sup>2</sup>,  
William Musick<sup>1</sup>, Ryan Keul<sup>1</sup>, Gavin W. Britz<sup>2</sup> and  
Jiejian Lin<sup>3</sup>

- Ventriculite sur DVE
- CAZ-AVI: 2g/0,5 x 3 + gentamicine IVe
- Durée 21 jours: guérison
- Diffusion méningée: CAZ et AVI: 38%  
(Cottagnoud P, et al. ICAAC 2017)

| drug                              | MIC<br>(mg/L) <sup>a</sup> | interpretation |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------|
| amikacin                          | ≤4                         | S              |
| ampicillin                        | >16                        | R              |
| ampicillin/<br>sulbactam          | >16/8                      | R              |
| aztreonam                         | >16                        | R              |
| cefotaxime                        | -                          | R              |
| ceftazidime                       | >16                        | R              |
| ceftazidime/<br>avibactam         | -                          | S <sup>b</sup> |
| ceftriaxone                       | >32                        | R              |
| cefuroxime                        | >16                        | R              |
| cefalotin                         | -                          | R              |
| ertapenem                         | >1                         | R              |
| gentamicin                        | 1                          | S              |
| imipenem                          | >16                        | R              |
| levofloxacin                      | 4                          | R              |
| meropenem                         | >8                         | R              |
| polymyxin B                       | -                          | S <sup>b</sup> |
| tetracycline                      | 4                          | S              |
| tigecycline                       | 1                          | S              |
| tobramycin                        | 2                          | S              |
| trimethoprim/<br>sulfamethoxazole | >2/38                      | R              |



Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for  
treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing  
Enterobacteriaceae

Souza A, *et al.*

|   |            |
|---|------------|
| Total number of patients                      | 57         |
| Demographic characteristics                   |            |
| age, years, median (range)                    | 64 (26–86) |
| sex male, <i>n</i> (%)                        | 44 (77)    |
| Charlson index, median (IQR)                  | 3 (0–13)   |
| neoplasia, <i>n</i> (%)                       | 14 (24)    |
| chronic renal disease, <i>n</i> (%)           | 12 (21)    |
| creatinine clearance <30 mL/min, <i>n</i> (%) | 7 (12)     |
| surgery in the previous month, <i>n</i> (%)   | 33 (58)    |
| Location at onset of infection                |            |
| ICU/reanimation unit, <i>n</i> (%)            | 22 (38)    |
| surgical department, <i>n</i> (%)             | 16 (28)    |
| Antibiotic treatment before CAZ/AVI           | 51 (89)    |



Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for  
treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing  
Enterobacteriaceae

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| Source of infection                  |           |
| intra-abdominal, <i>n</i> (%)        | 16 (28)   |
| pulmonary, <i>n</i> (%)              | 15 (26)   |
| ventilator-associated, <i>n</i> (%)  | 7 (12)    |
| urinary, <i>n</i> (%)                | 14 (25)   |
| Bacteraemia, <i>n</i> (%)            | 26 (46)   |
| Severity of infection                |           |
| sepsis/septic shock, <i>n</i> (%)    | 31 (54)   |
| vasopressor use, <i>n</i> (%)        | 20 (35)   |
| mechanical ventilation, <i>n</i> (%) | 17 (30)   |
| median APACHE-II (IQR)               | 24 (8–45) |
| INCREMENT-G/E score, median (IQR)    | 6 (2–13)  |

Monothérapie: 81%

Souza A, et al.

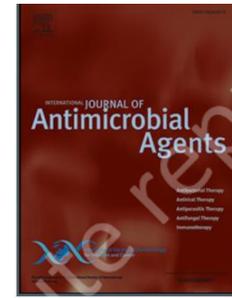
# Principaux résultats

|                    | Monothérapie<br>(n=46) | Association<br>(n=11) | p    |
|--------------------|------------------------|-----------------------|------|
| Guérison clinique  | 37 (80)                | 7 (64)                | 0,44 |
| Guérison microbio. | 31 (67)                | 6 (54)                | 0,58 |
| Mortalité J14      | 7 (15)                 | 1 (9)                 | 0,42 |
| Mortalité J30      | 10 (22)                | 3 (27)                | 0,69 |
| Rechute J90        | 4 (9)                  | 2 (18)                | 0,35 |

- Pas d'émergence de souches résistantes
- Facteur associé à la mortalité J14 en multivarié:  
INCREMENT- CPE > 7

# CAZ-Avibactam et infections à EPC

## OXA-48



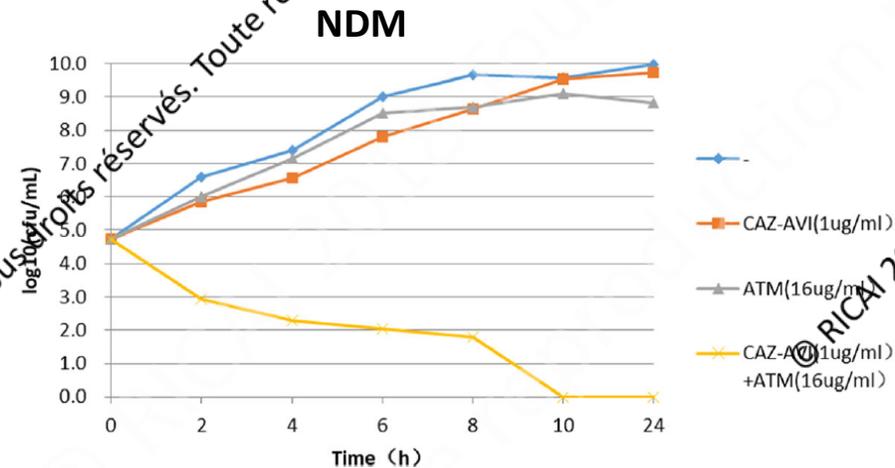
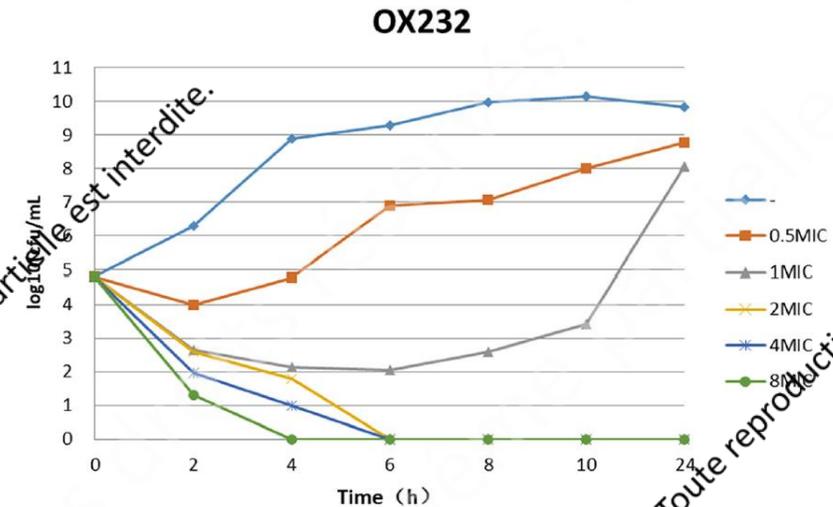
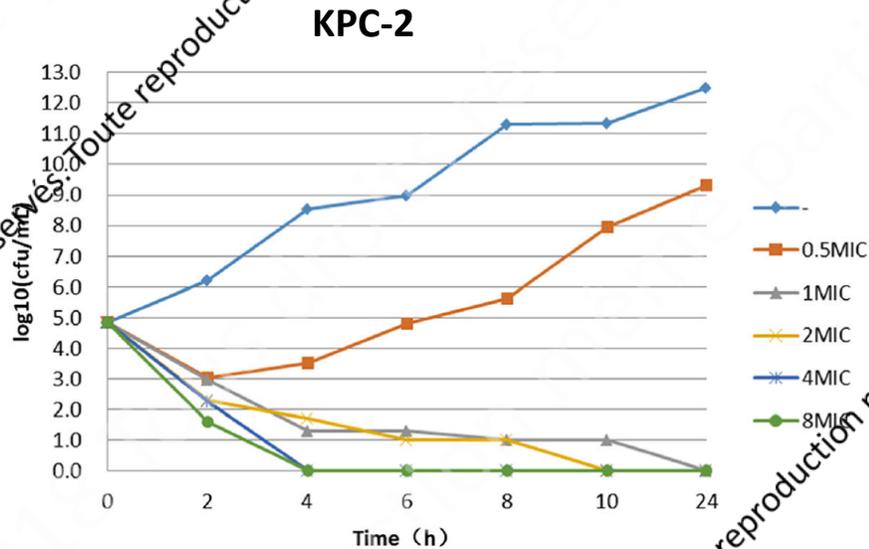
2018

- 24 épisodes (62% en traitement initial)
- Sites: IIA: 29%, IU: 25%, Pneumonie: 21%
- Comorbidités: +++
- *K. pneumoniae*: 95%
- Monothérapie: 58%
- Guérison clinique: 62,5%
- Effets secondaires imputables : 17%
- Récurrence: 7, mesure de la CMI: 3, résistance: 0
- Mortalité J90: 21%

# Association: plutôt non, sur les données *in vitro* de bactéricidie

Zhang et al. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2018) 7:142

(2018) 7:142



Sauf EPC NDM...

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

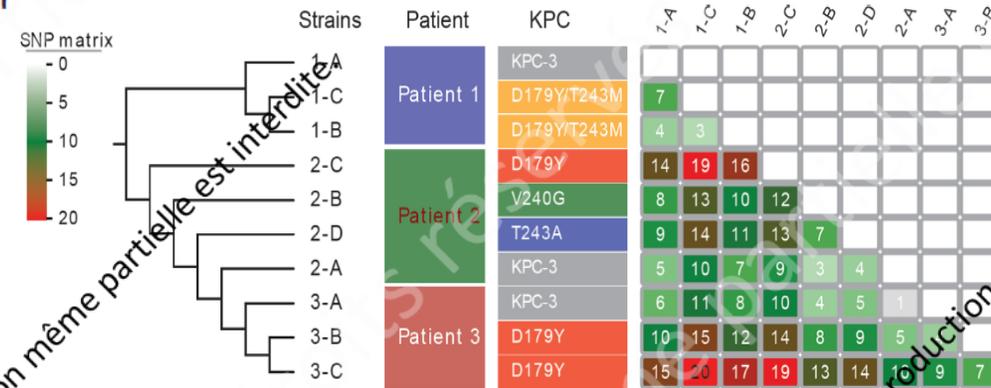
# Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne *bla*<sub>KPC-3</sub> Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections

Ryan K. Shields,<sup>a,b</sup> Liang Chen,<sup>c</sup> Shaoji Cheng,<sup>a</sup> Kalyan D. Chavda,<sup>c</sup> Ellen G. Press,<sup>a</sup> Avin Snyder,<sup>a</sup> Ruchi Pandey,<sup>c</sup> Yohei Doi,<sup>a</sup> Barry N. Kreiswirth,<sup>a</sup> Cornelius J. Clancy<sup>a,b,d</sup>



Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

March 2017 Volume 61



- 3/10 échecs microbiologiques
- Délai de survenue sous CAZ-AVI: 10-19 j
- Voies respiratoires: 2, urine: 1
- Souches : ST128
- Mutations: *bla*-KPC-3
- Baisse  $\geq 4$  x des CMI de méropénème

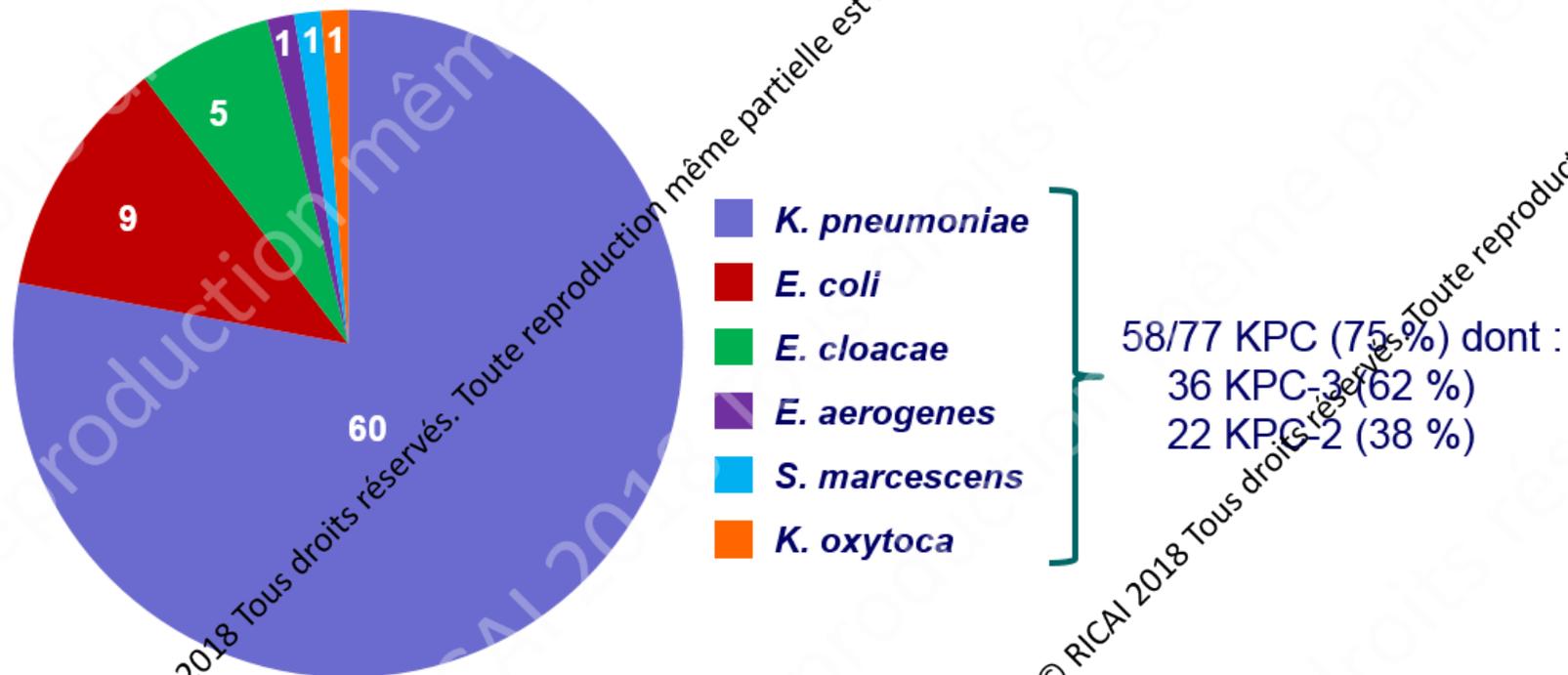
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

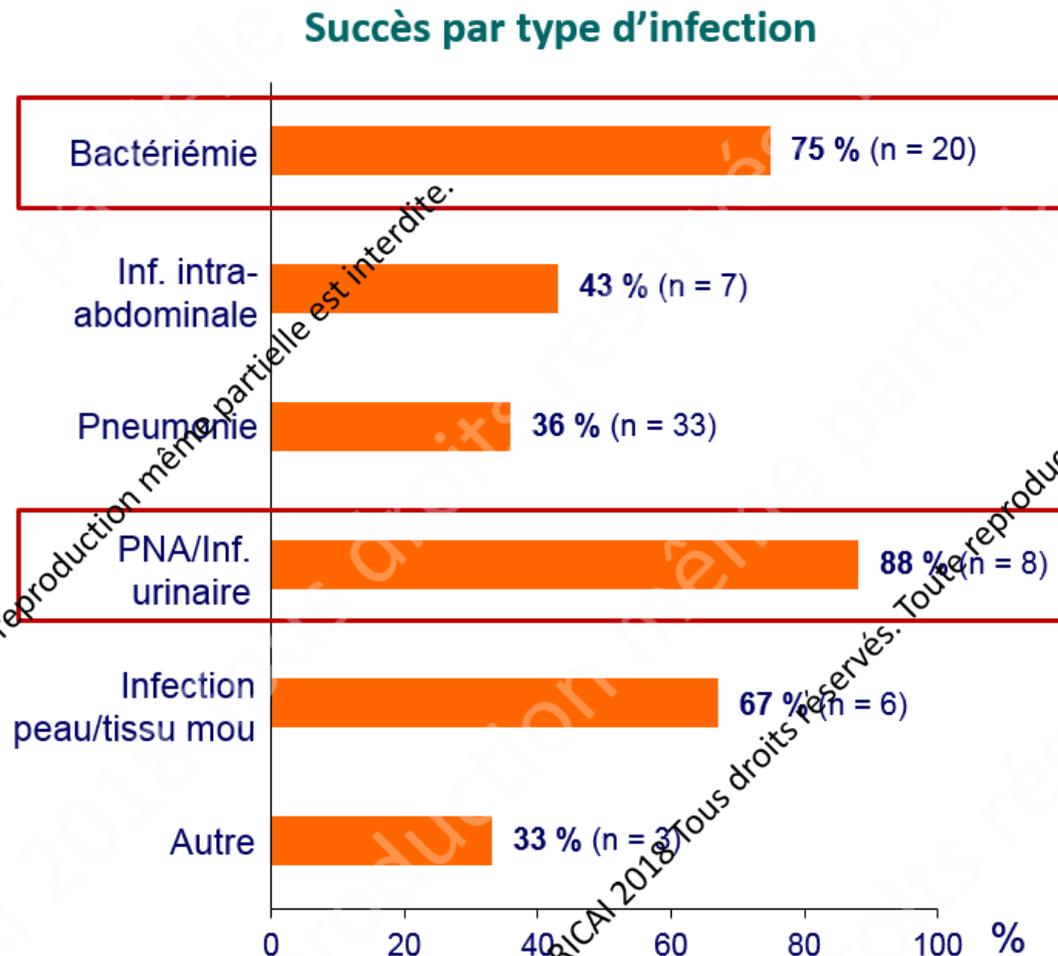
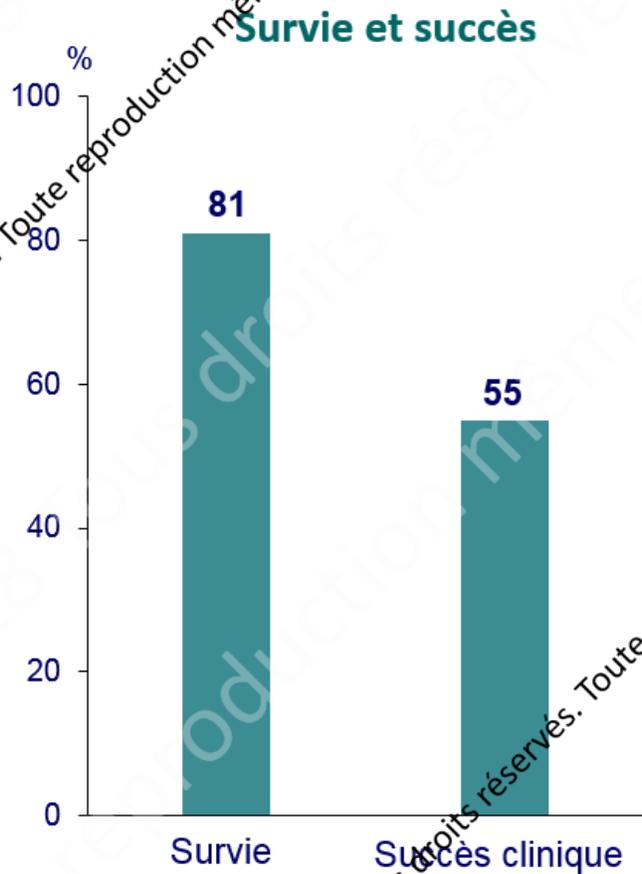
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Emergence de la résistance à ceftazidime-avibactam

- 77 patients traités par CAZ-AVI ( $\geq 3$  jours) pour infections à entérobactérie résistante aux carbapénèmes (ERC) entre 2015 et 2017 aux Etats-Unis



# Emergence de la résistance à ceftazidime-avibactam



# Facteurs de risque d'échec clinique et de résistance

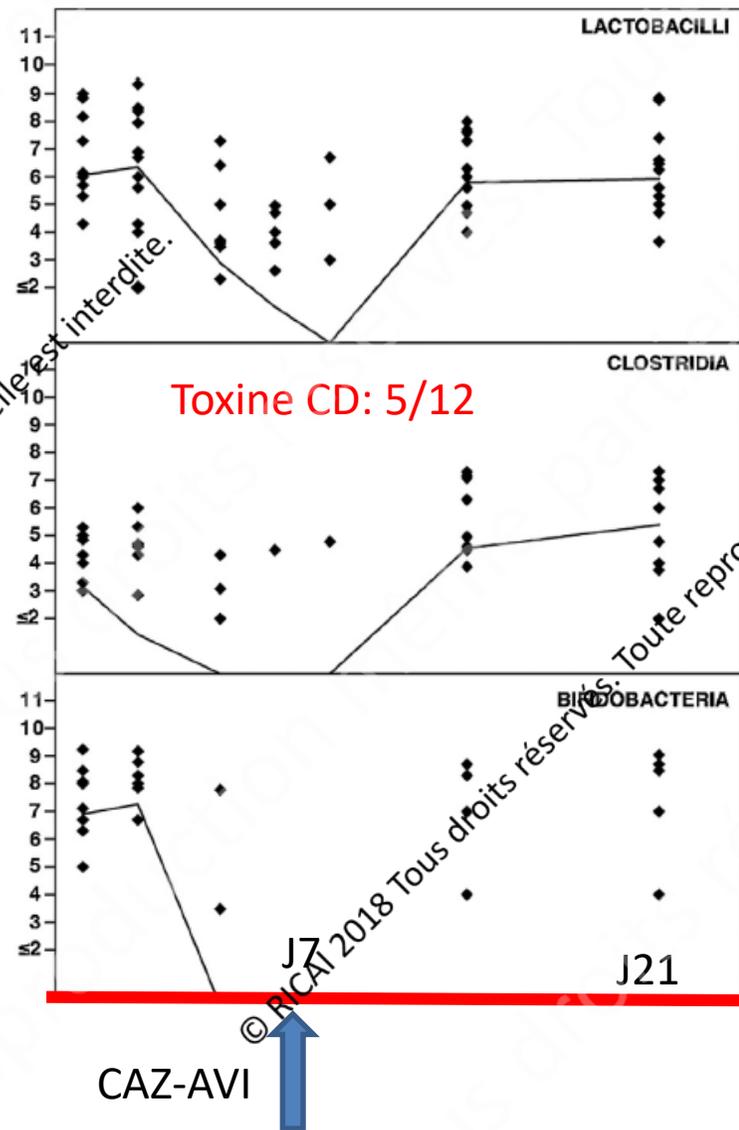
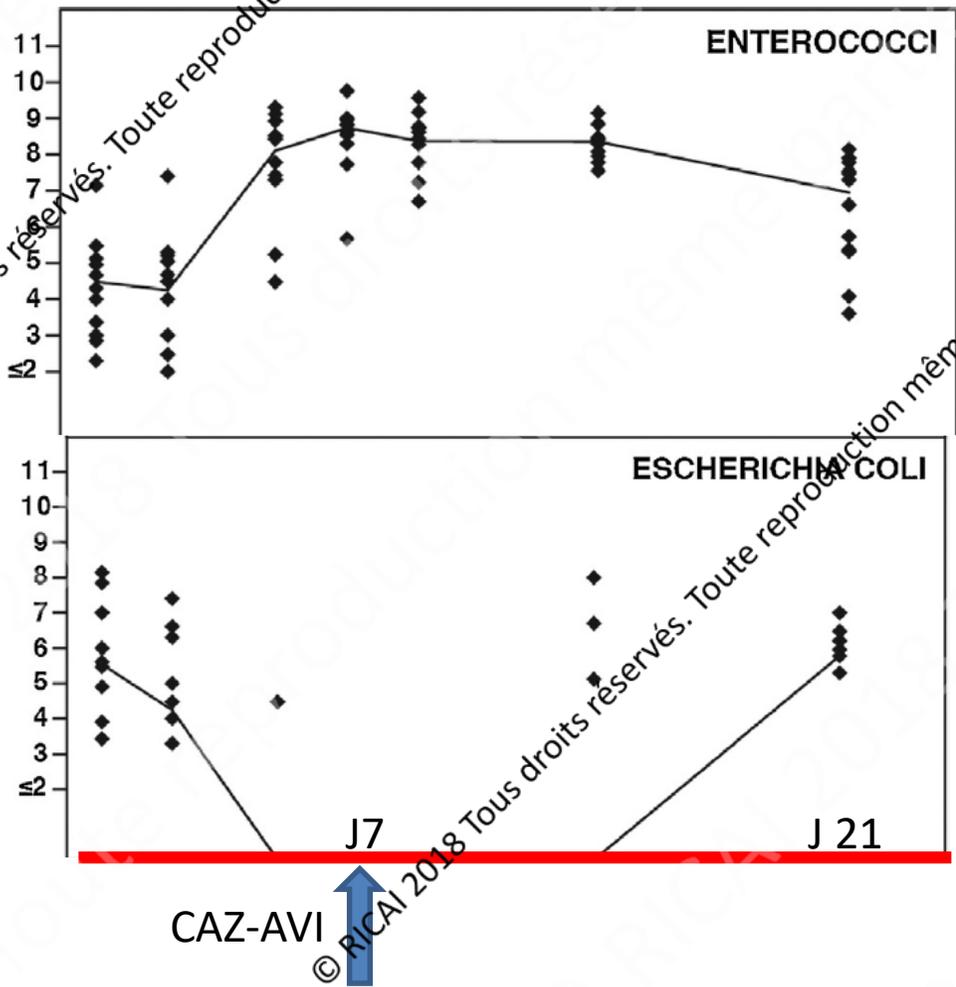
|   | Facteurs de risque | OR, IC95%                          |
|---|--------------------|------------------------------------|
| Echec clinique<br>35/77 (45%)                 | Pneumonie:<br>EER  | 3.09, 1.03–9.34<br>4.78, 1.03–22,2 |
| Résistance<br>8/77 (10%)<br>8/15 échecs (53%) | EER<br>KPC-3       | 4.78, 1.03–22,2<br>p=0,003         |

Résistance due à des mutations dans la KPC-3 (boucle  $\Omega$  164-179)

Mesurer la CMI en cas d'échec microbiologique

# Ecological effect of ceftazidime/avibactam on the normal human intestinal microbiota

Rashid MU et coll.



# Conclusion: ceftazidime-avibactam: quelle place?

1. En alternative aux carbapénèmes :traitement d'infections sévères à entérobactéries C3G R (EBLSE et Case +)
2. Traitement d'infections sévères à EPC (KPC et OXA-48): meilleur traitement disponible (KPC) (ne plus utiliser colistine) mais  résistance pour KPC
3. Infections sévères à *P. aeruginosa* multi-résistantes mais  résistance
4. Infections mixtes à entérobactérie C3G R + *P. aeruginosa* CAR résistants
5. Place en probabiliste ? : patients à haut risque de ces bactéries + infection sévère + comorbidités ??? (BSAC 2018)
6. Prendre en compte la faible activité sur les Gram + et les anaérobies (# carbapénèmes)