

Ceftazidime-avibactam: une association innovante



R I C A I

M. Wolff

Réanimation, Hôpital Ste Anne Paris

RICAI 2018



Liens d'intérêt

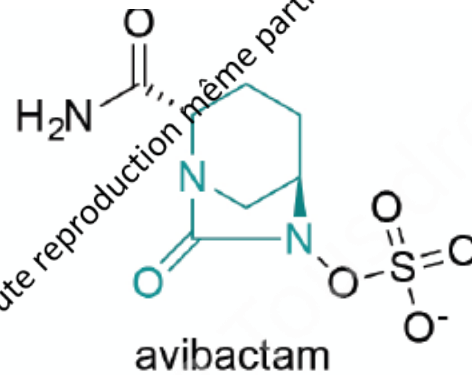
Type de lien	Compagnies
Expertises ponctuelles	Menarini
Orateur réunion scientifique	MSD, Pfizer, Correvio
« Boards scientifiques »	MSD, Sanofi
« Chairman » DMC	MedImmune (AstraZeneca), INOTREM

Avibactam: une longue histoire et un nouveau paradigme

Une longue histoire

- Fin des années 90 Hoechst
Marion Roussel
- Rhône Poulenc
 - Sanofi-Aventis
 - Novexel
 - AstraZenaca^a
 - Pfizer^a
- ^a avec ceftazidime

Diazabicyclo (3.2.1)
octane



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

β -lactamases classe A
TEM, SHV, CTX-M, KPC,
GES, SME

β -lactamases classe B
NDM, IMP, VIM, PER, VEB

Inhibition
in vitro

OUI

NON

OUI (variable)

OUI

β -lactamases classe C
ampC, FOX, CMY, LAT, ACC, DHA

β -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[®]), 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 ^d
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

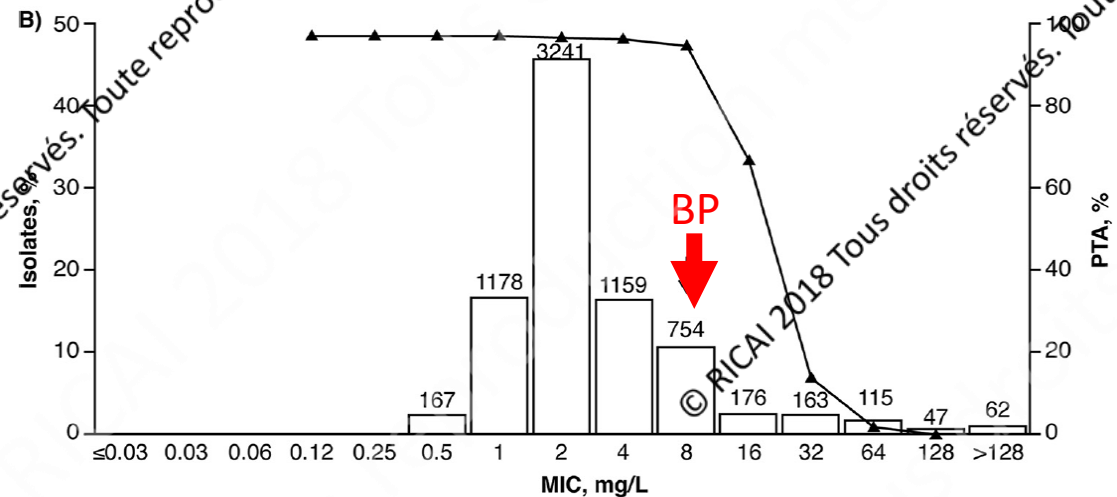
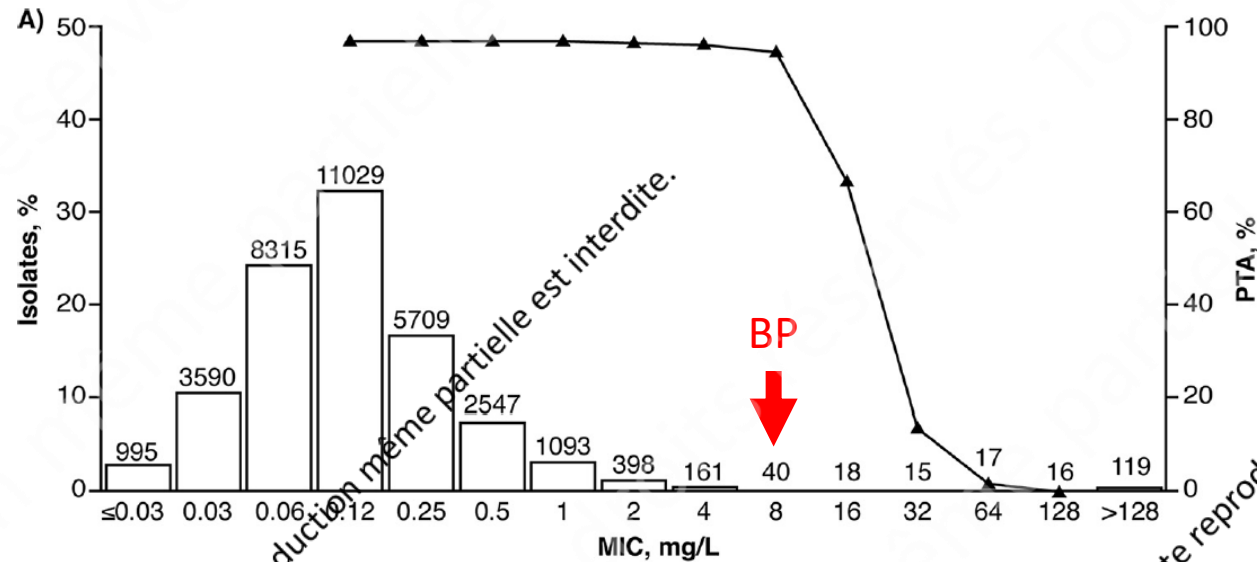
Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

Phase 3 IIA
2g/0,5g qd x 3

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

7062 souches de *P. aeruginosa*

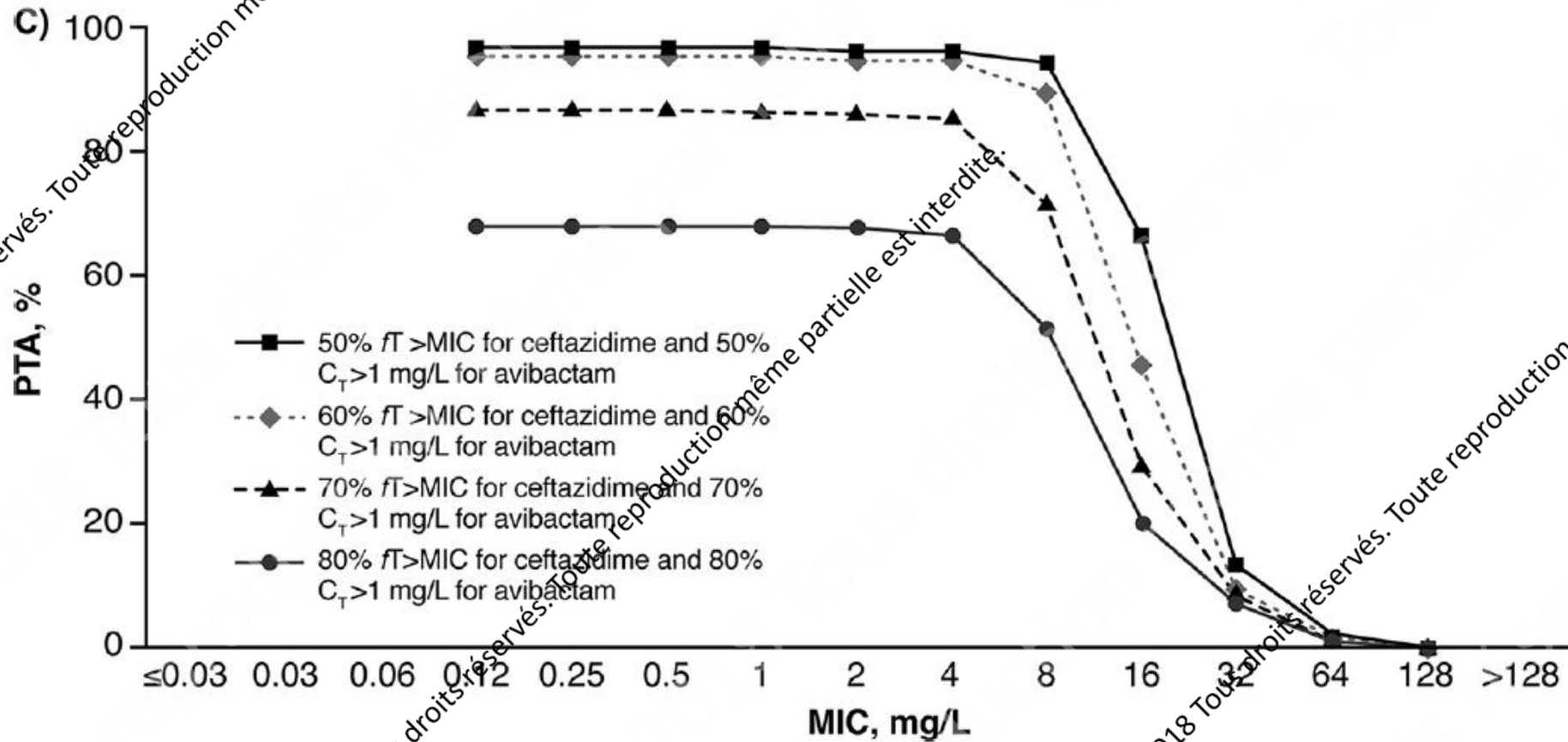
Programme INFOARM 2012-2014



© RICAI 2018 Tous droits réservés.

Toute reproduction même partielle est interdite.

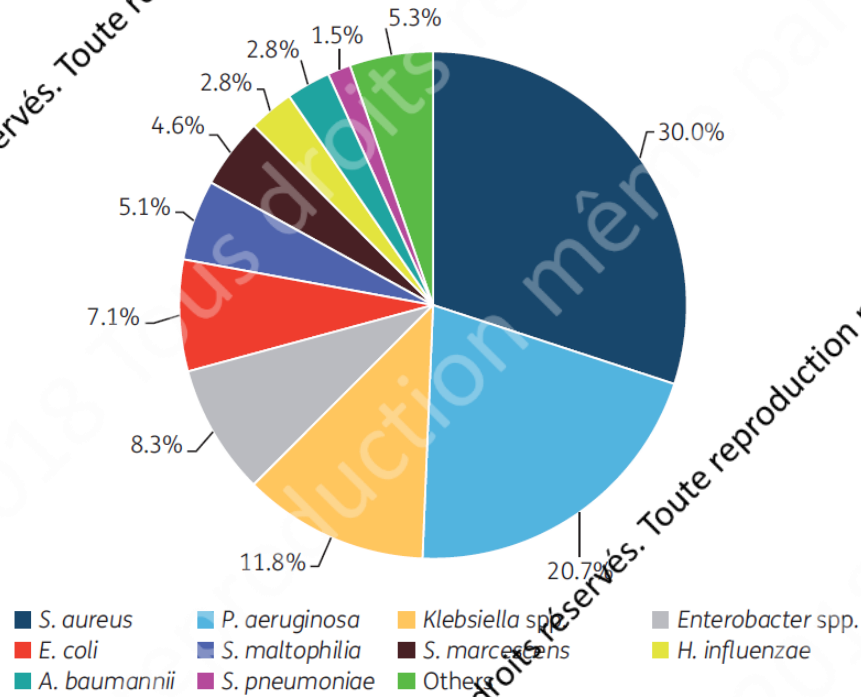
sensitivity analysis of PTA at different joint PK/PD targets



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 ^{1/2} (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



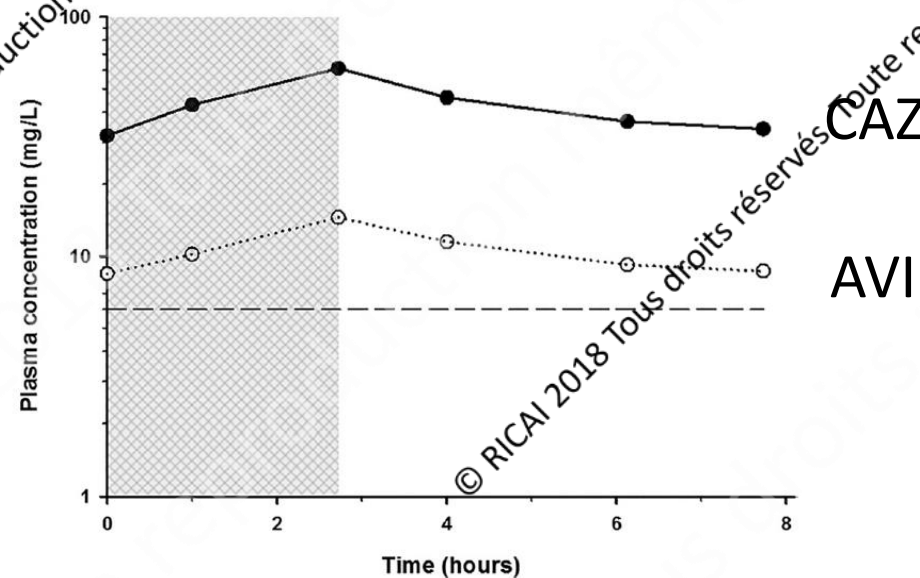
AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

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 ^a	Healthy volunteers ^b	CVVH patient ^a	Healthy volunteers ^b
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 ^c	128.26 ^d	85.69 ^c	20.66 ^d
CL (liters/h)	2.87	7.74	2.92	12.03
V _{ss} (liters)	27.23	18.85	30.81	21.08

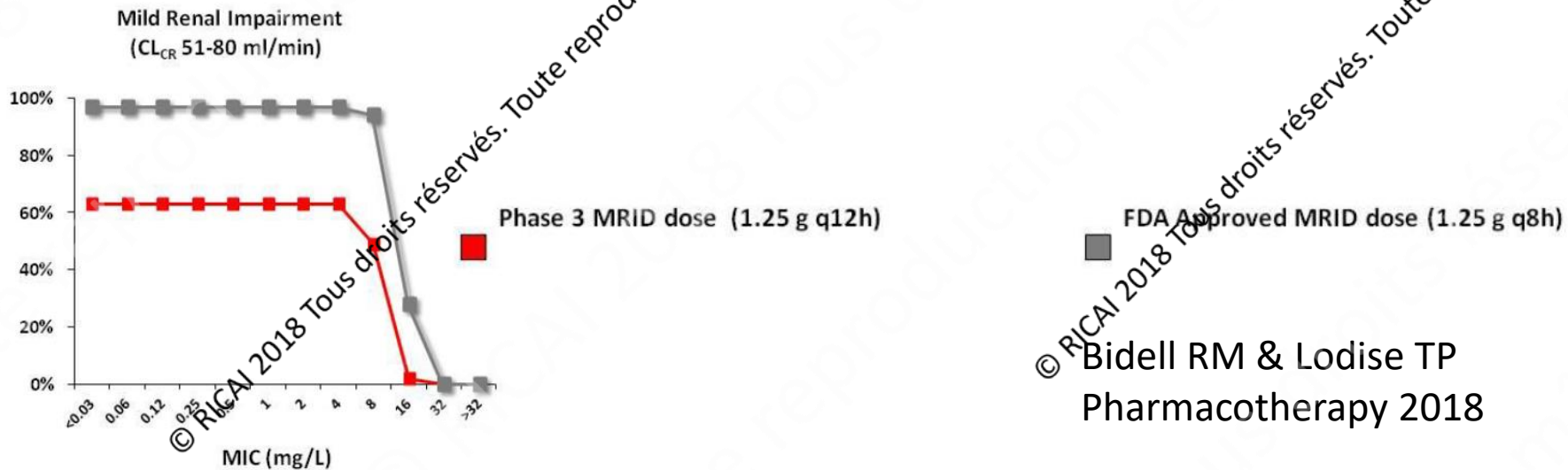
ceftazidime-avibactam.
1g/0,25 g toutes les 8 heures



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 _{CR} >50 ml/min	322/379 (85.0)	321/373 (86.1)	-1.1 (-6.17–1.58)
	CL _{CR} >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^{a,1}, Xian-Yuan Zhao^{b,1}, Zai-Li Zhang^a, Zhi-Chun Gu^a, Chi Zhang^a, Yuan Gao^{b,*}, Min Cui^{a,*}



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^{1†}, Yaara Leibovici Weissman^{1,2†}, Tomer Avni^{2,3} and Dafna Yahav^{2,3*}

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

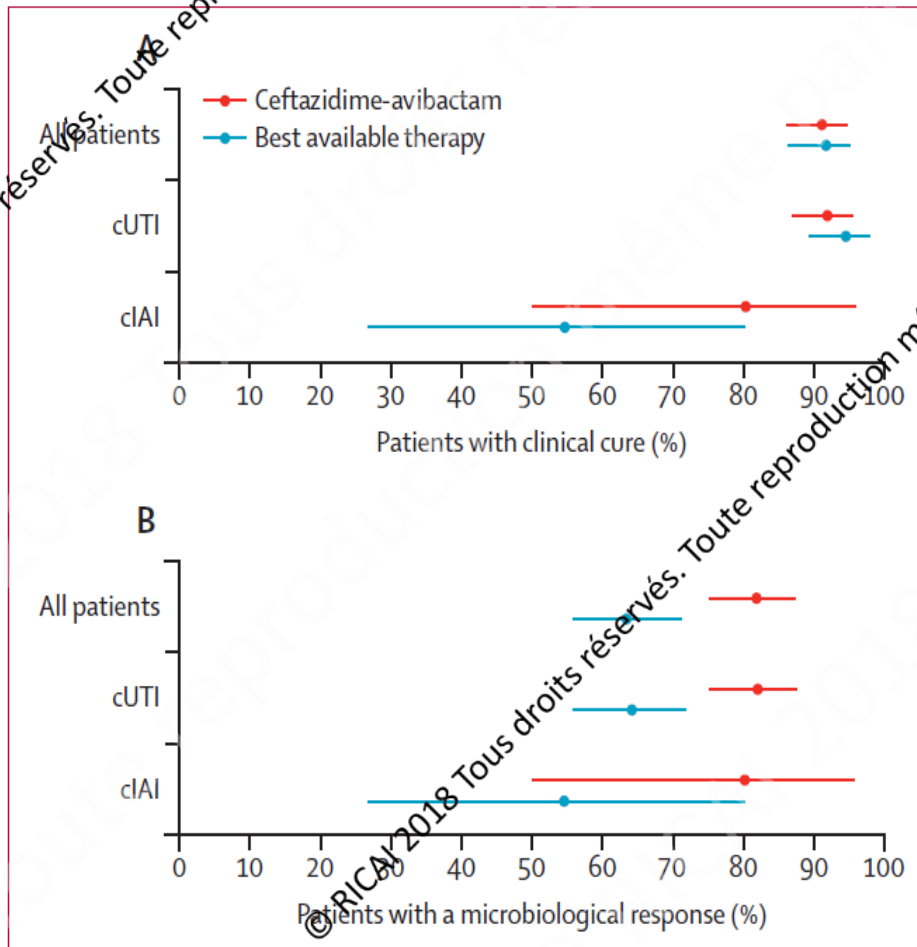
	RR	IC95%
Réponse clinique	0,98	0,96-1,01
Mortalité J30	1,10	0,70-1,72
Réponse micro IU	1,14	1,0-1,29
Réponse clinique CAZ-R	1,02	0,94-1,10
Effets secondaires sévères	1,24	1,04-1,54

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 [99 [■] , 100, 101, 102 [■] , 107]; Total no. pts. treated with CAZ-AVI	Retrospective: 4, Prospective: 1; 267
Clinical success rates	55–79.7%
Mortality rates ^{a,b}	10–39.5%
Comparative studies [103, 104, 105 [■] , 106 [■]]; Total no. pts. treated with CAZ-AVI	Retrospective: 3, Prospective: 1; 163
Clinical success rates	75–85%
Mortality rates ^a	8–36.5%
Case reports [108–122]; Total 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

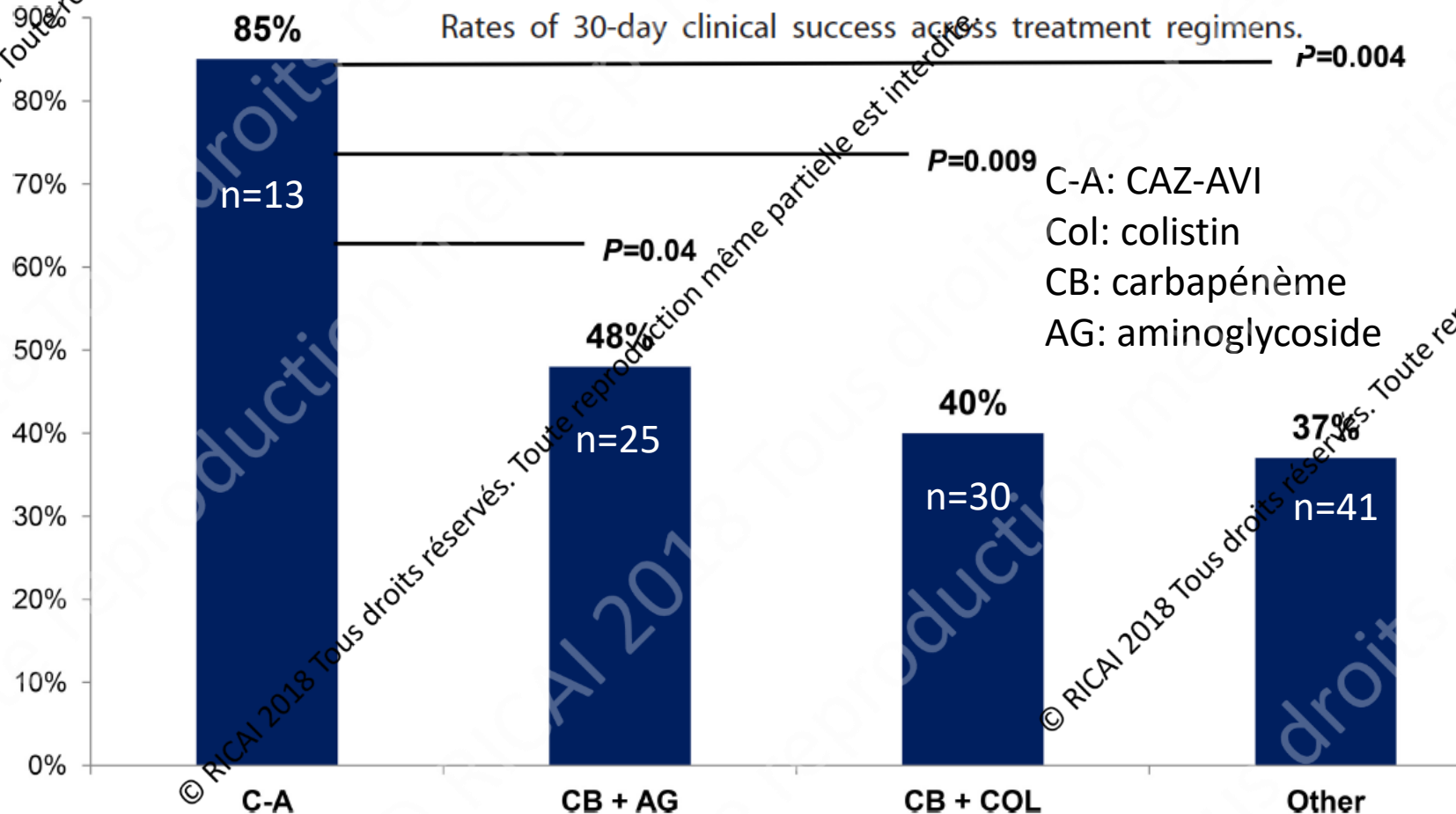


AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

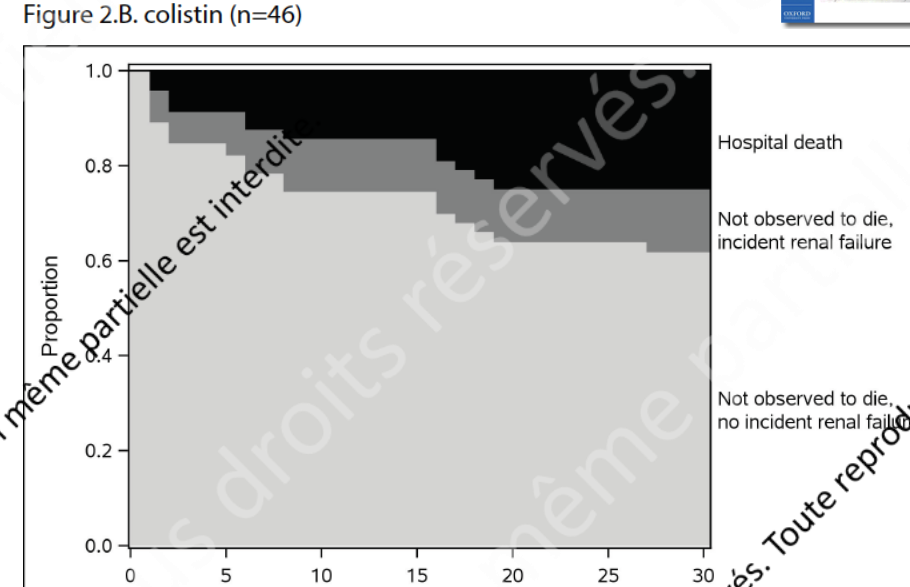
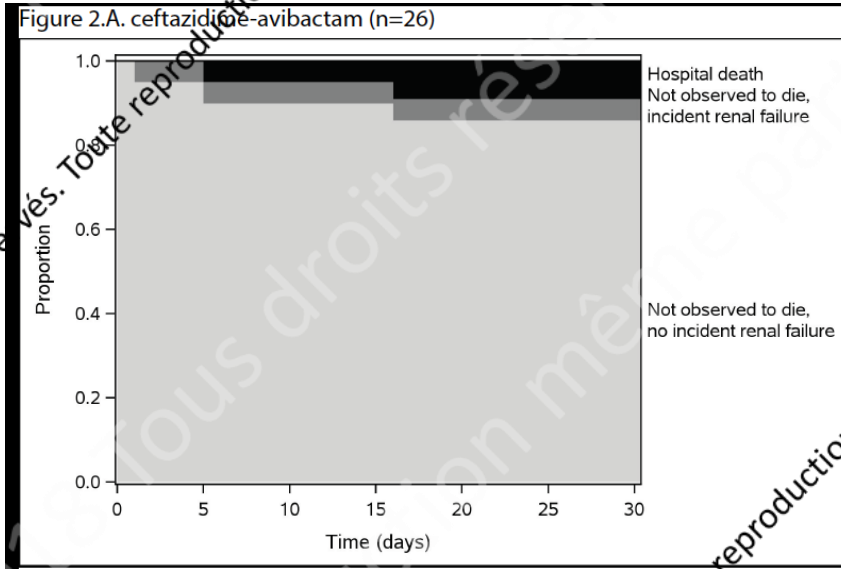
Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

August 2017 Volume 61

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



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^{1*}, Valerie Belden¹, Jonathan J. Lee²,
William Musick¹, Ryan Keul¹, Gavin W. Britz² and
Jiejian Lin³

- 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 (mg/L) ^a	interpretation
amikacin	≤4	S
ampicillin	>16	R
ampicillin/ sulbactam	>16/8	R
aztreonam	>16	R
cefotaxime	-	R
ceftazidime	>16	R
ceftazidime/ avibactam	-	S ^b
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 ^b
tetracycline	4	S
tigecycline	1	S
tobramycin	2	S
trimethoprim/ 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-GE score, median (IQR)	6 (2–13)

Monothérapie: 81%

Souza A, et al.

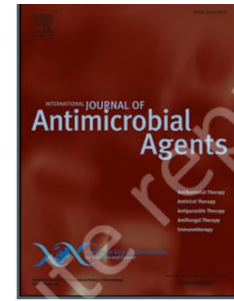
Principaux résultats

	Monothérapie (n=46)	Association (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



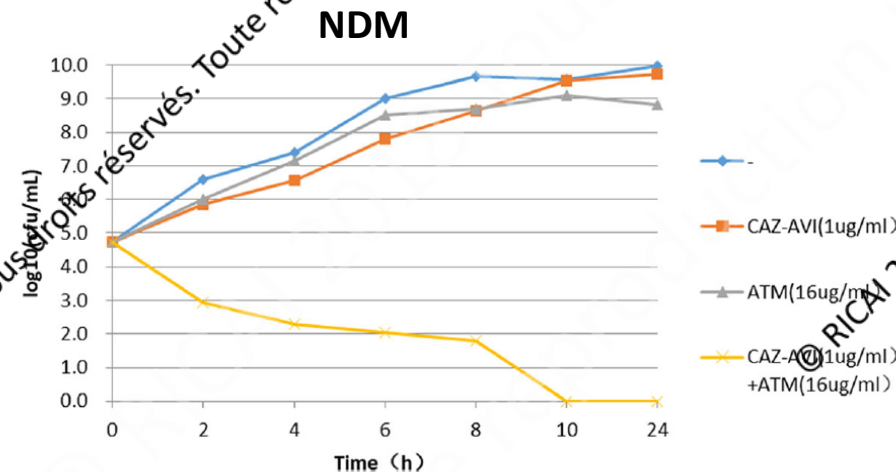
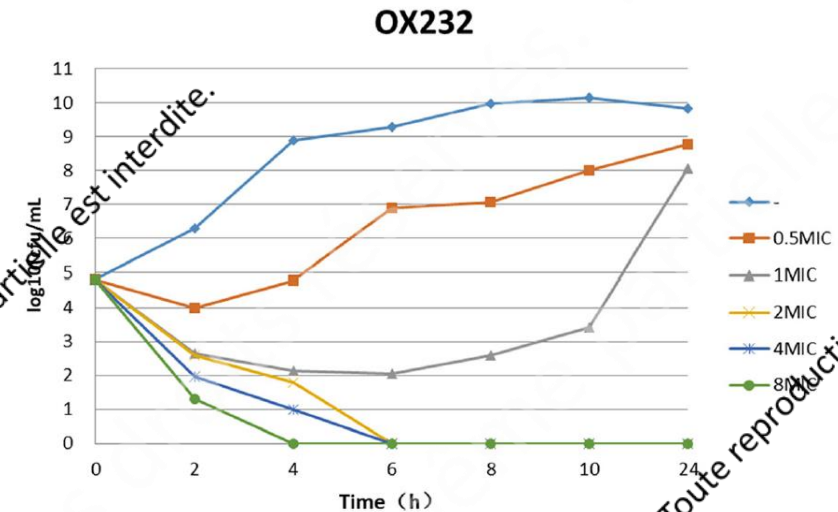
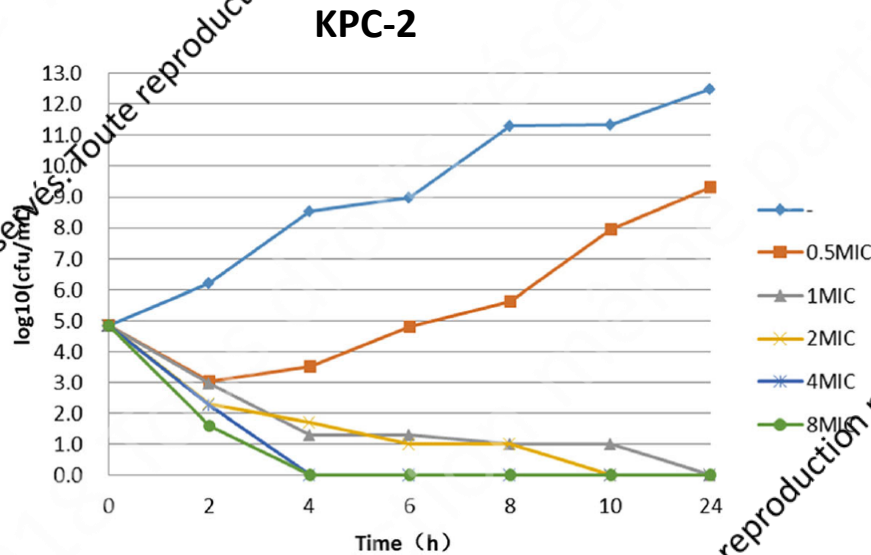
2018

- 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.

© 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.

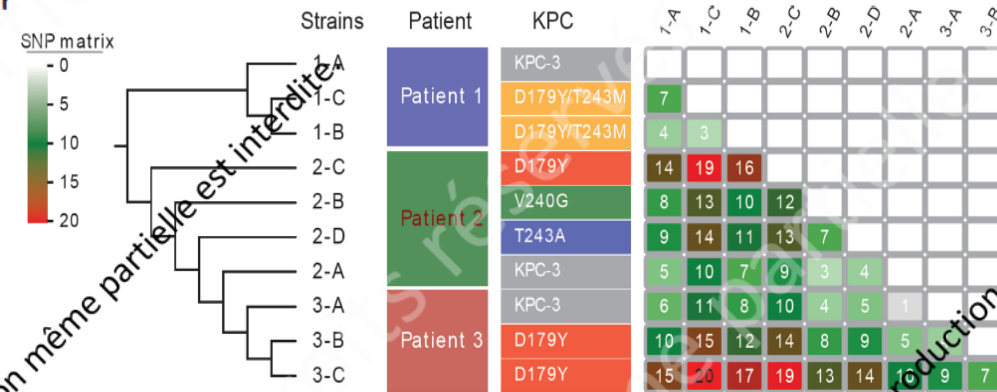
Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne *bla*_{KPC-3} Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections

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



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 ≥ 4 x des CMI de méropénème

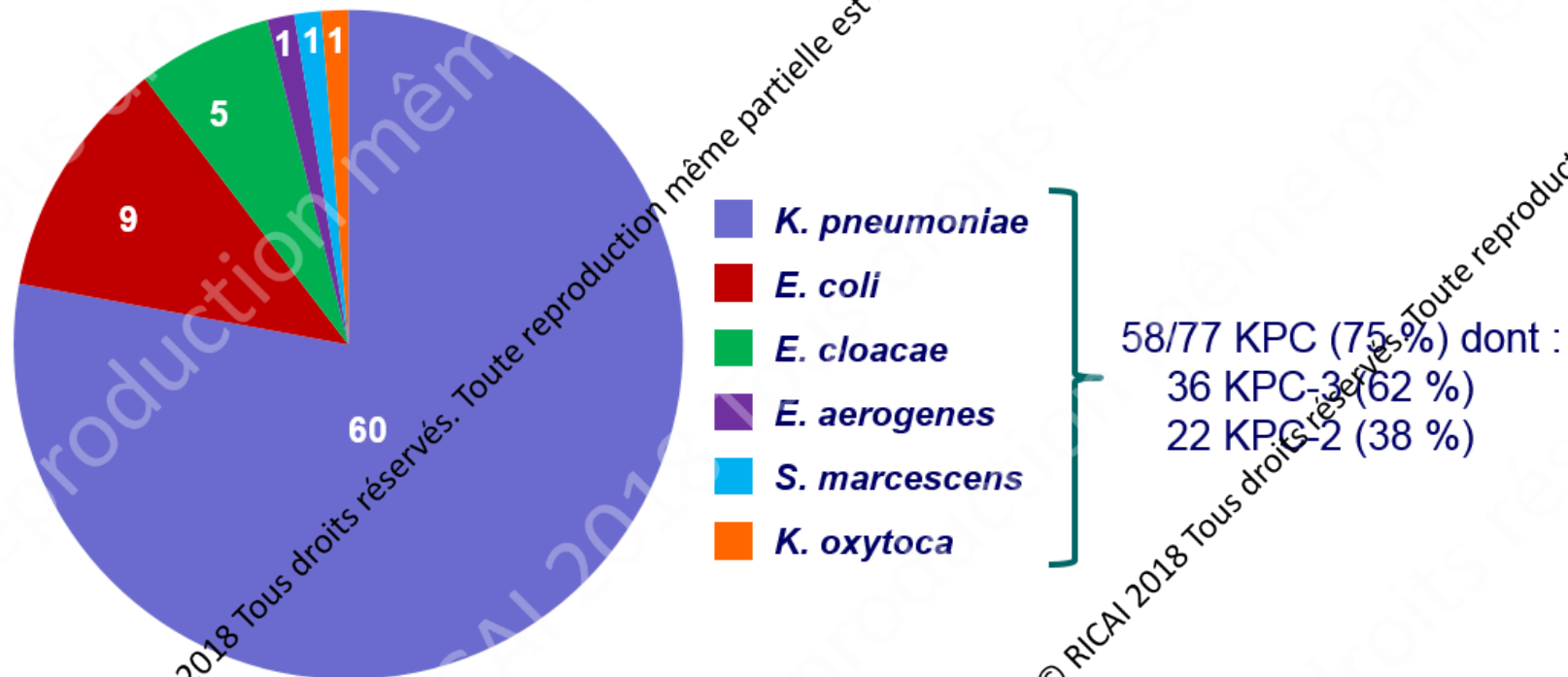
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

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

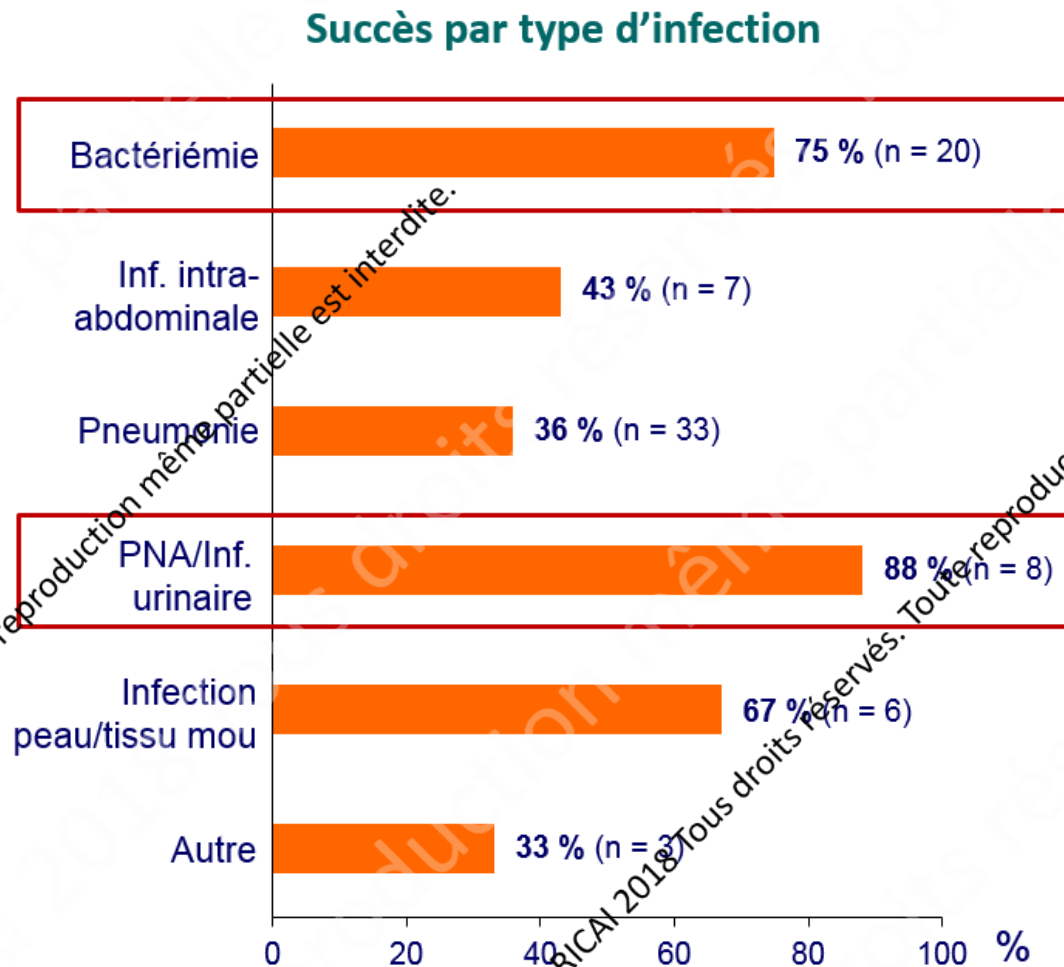
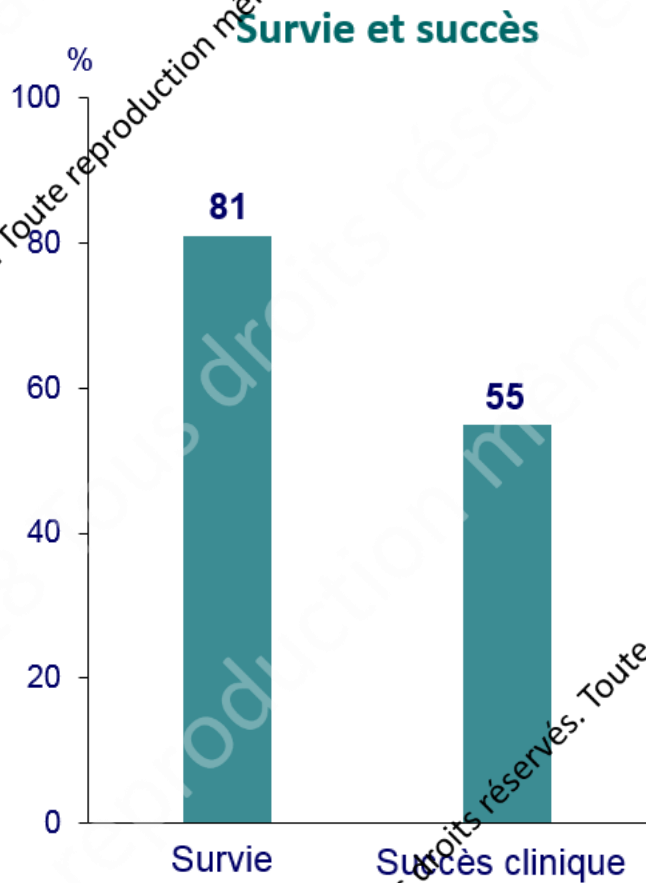
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Emergence de la résistance à ceftazidime-avibactam

- 77 patients traités par CAZ-AVI (≥ 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

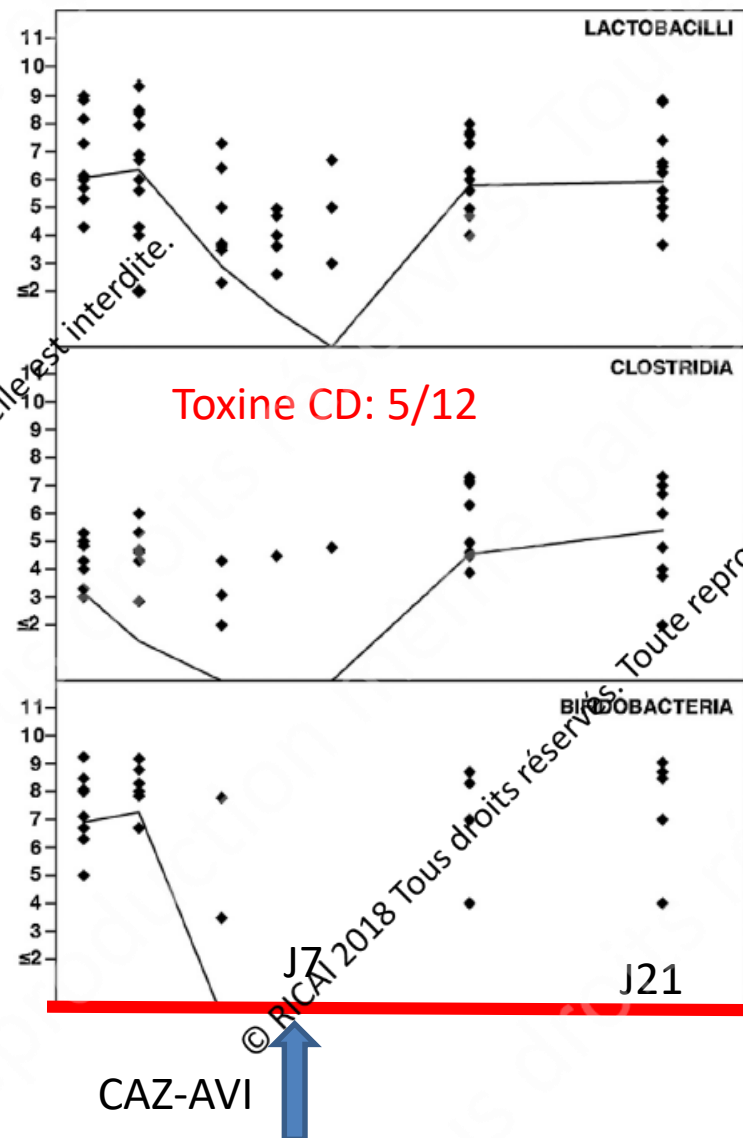
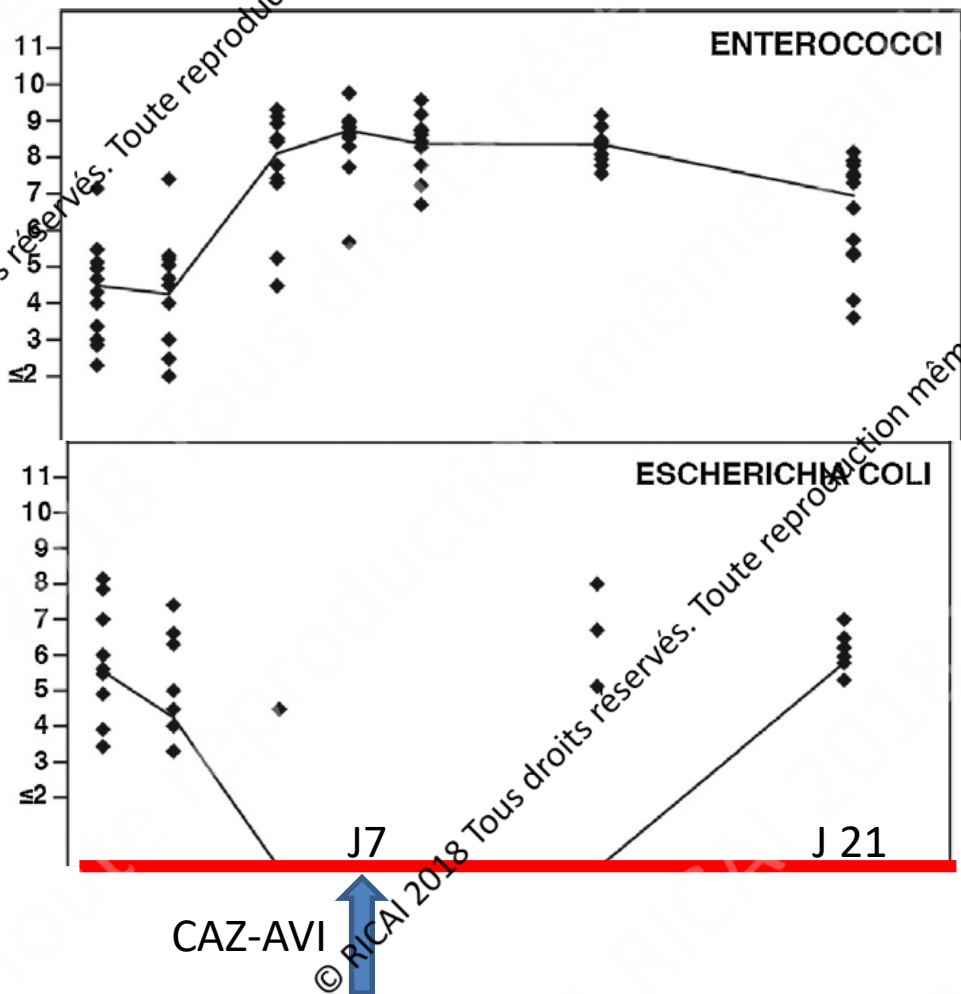
	Facteurs de risque	OR, IC95%
Echec clinique 35/77 (45%)	Pneumonie: EER	3.09, 1.03–9.34 4.78, 1.03–22,2
Résistance 8/77 (10%) 8/15 échecs (53%)	EER KPC-3	4.78, 1.03–22,2 p=0,003

Résistance due à des mutations dans la KPC-3 (boucle Ω 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)