

Administration continue ou discontinue du ceftolozane/tazobactam, retour d'expérience sur 72 patients

B. Pilmis, G. Petitjean, A. Le Monnier, N. El Helali and the PK/PD Study group



© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction mé

Ceftolozane-tazobactam



- Ceftolozane = Spectre d'activité identique à celui de la ceftazidime
 - **ACTIVITE anti-*Pseudomonas aeruginosa***
- Vitesse bactéricide > Ceftazidime
- Combinaison fixe avec le tazobactam
- Stable en face des principaux mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*
 - OprD, déficience ou mutation
 - Pompes d'efflux
 - AmpC
- Active contre AmpC et ESBL des entérobactéries
- Inactive contre KPC et les carbapénémases de classe B (VIP, NDM-1...)
- Actif sur certains Gram +: *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius*
- Activité limitée sur *Staphylococcus sp.* et les anaérobies

Ceftolozane-tazobactam



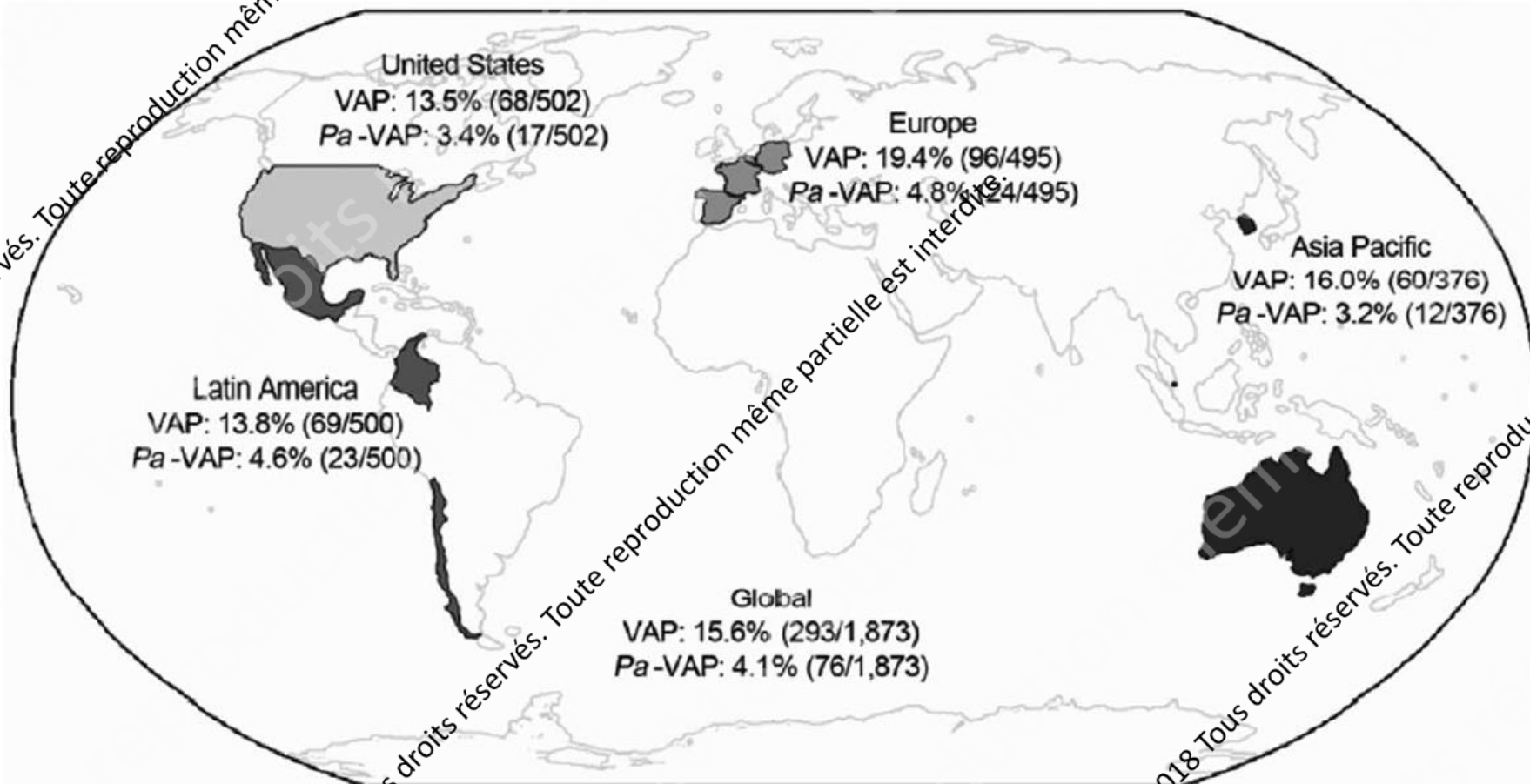
Efficacy of ceftolozane in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* acute pneumonia: *in vivo* antimicrobial activity and impact on host inflammatory response

Regimen	Log ₁₀ cfu/g of organ, mean ± SD	
	lung	spleen
Controls	7.05 ± 0.86	5.06 ± 0.63
Ceftolozane	3.61 ± 0.35 ^{a,b}	2.63 ± 0.46 ^a
Ceftazidime	4.74 ± 1.01 ^a	2.74 ± 0.49 ^a
Piperacillin/tazobactam	5.04 ± 0.90 ^a	2.80 ± 0.84 ^a

^aP < 0.001 versus controls.

^bP < 0.05 versus ceftazidime and piperacillin/tazobactam groups.

PAVM à *Pseudomonas aeruginosa*



20-33% des PAVM sont liées à *Pseudomonas aeruginosa*

Résistance et *Pseudomonas aeruginosa*



Résistance à la ceftazidime

2014

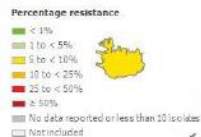


13,7%

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

2010



12,7%

Liechtenstein
Luxembourg
Malta

2015

11,6%

2015

12 %

Multirésistance

Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infections in the intensive care unit: Prevalence and risk factors☆



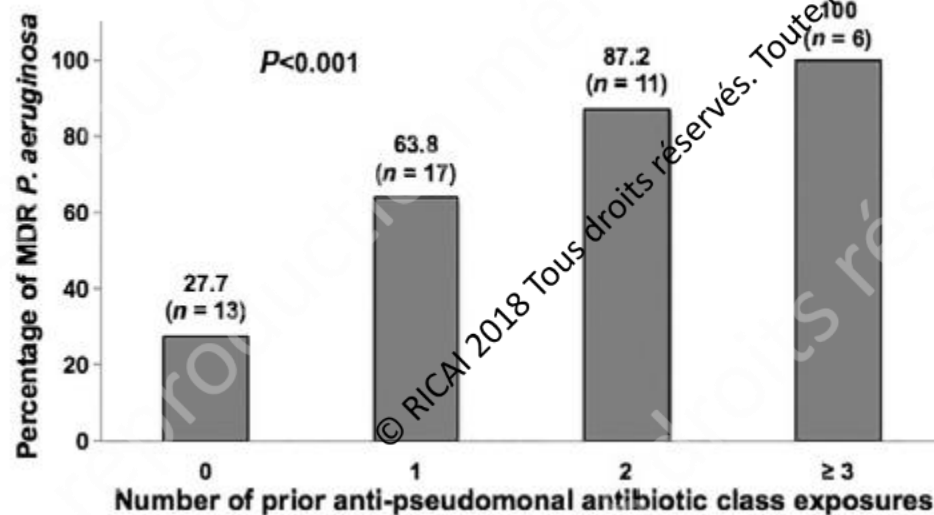
RICAI

Trang D. Trinh^a, Evan B. Zasowski^a, Kimberly C. Claeys^{a,1}, Abdalhamid M. Lagnf^a, Shravya Kidambi^a, Susan L. Davis^{a,b}, Michael J. Rybak^{a,*}

Table 1

Demographics and clinical characteristics of 200 patients with *P. aeruginosa* lower respiratory tract infections in the intensive care unit.

Characteristic n (%)	Entire cohort (N = 200)	Multidrug-resistant <i>P. aeruginosa</i> ^a (n = 47)	Non multidrug-resistant <i>P. aeruginosa</i> (n = 153)	P value
Multidrug-resistant risk factors				
Antibiotics ≥24 h in preceding 90 days ^b	105 (52.5)	37 (78.7)	68 (44.4)	<0.001
Number of prior antibiotics received in preceding 90 days, median (IQR)	0 (0, 1)	1 (0, 2)	0 (0, 1)	<0.001
Hospitalization ≥48 h in preceding 90 days	96 (48)	31 (66)	65 (42.5)	0.005
Residence of nursing home or LTAC facility	57 (28.5)	23 (48.9)	34 (22.2)	<0.001
<i>P. aeruginosa</i> colonization or infection in preceding year	17 (8.5)	16 (10.5)	15 (31.9)	<0.001
Mechanical ventilation ≥48 h preceding positive respiratory culture	120 (60)	28 (59.6)	92 (60.1)	0.95
ICU length of stay preceding positive respiratory culture in days, median (IQR)	3 (1, 12)	2 (0, 14)	3 (1, 11)	0.74



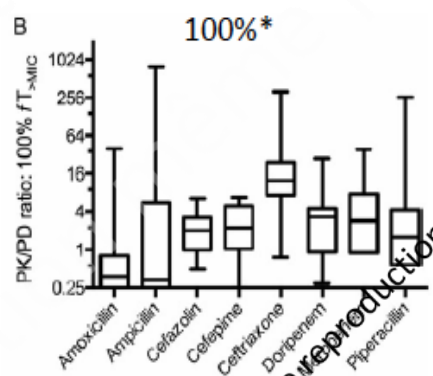
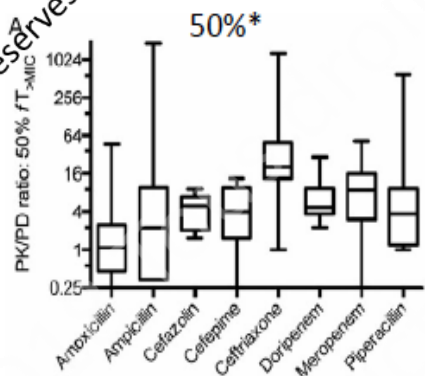
© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

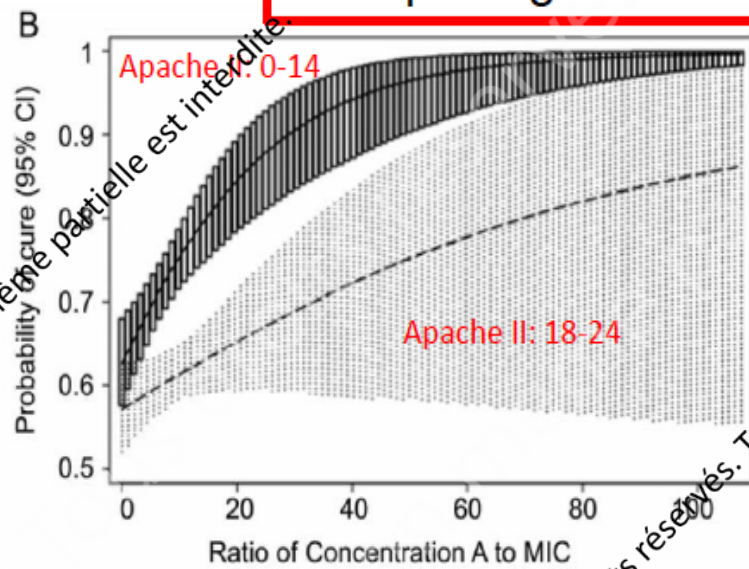
Jason A. Roberts,^{1,2} Sanjoy K. Paul,^{3,4} Murat Akova,⁵ Matteo Bassetti,⁶ Jan J. L. Kirsii-Maija Kaukonen,⁹ Despoina Koulenti,^{1,8} Claude Martin,^{10,11} Philippe Montravers,¹² Jordi Rello,¹³ Andrew Rhodes,¹⁴ Theresa Starr,² Steven C. Wallis,¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DALI Study^a

CID 2014;58 (15 April) • 1075

This issue is especially relevant for less susceptible pathogens



* Of interval between 2 doses



Il faut la CMI et un moyen rapide de mesure des concentrations sériques en bêta-lactamines

Objectifs



- Décrire l'utilisation du CTZ/TZ en vie réelle
- Evaluer grâce à des données PK/PD obtenues en vie réelle la meilleure voie d'administration du CTZ/TZ

Objectifs



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE 6 juillet 2016

Date d'examen : 16 mars 2016

L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 6 avril 2016
a fait l'objet d'une audition le 6 juillet 2016.

ceftolozane/tazobactam

ZERBAXA 1 g/0.5 g. poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boite de 10 flacons (CIP : 34009 300 362 3 5)

Tableau 1. Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 50 mL/min

Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement
Infection intra-abdominale compliquée*	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours

* Doit être utilisé en association avec le métronidazole si des pathogènes anaérobies sont suspectés.

Méthodes



- Analyse rétrospective des données clinico-microbiologiques des patients ayant bénéficié de surveillance thérapeutique individualisé réalisé à l'hôpital Saint-Joseph.
- Simulation en fonction des modalités d'administration des PTA selon les CMI des bactéries.

Caractéristiques de la population



- 72 patients inclus
- Age médian: 48.5 ans [32.4 – 63.2]

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

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

Caractéristiques de la population



- 72 patients inclus
- Age médian: 48.5 ans [32.4 – 63.2]
- 79% de patients hospitalisés en USI/réa

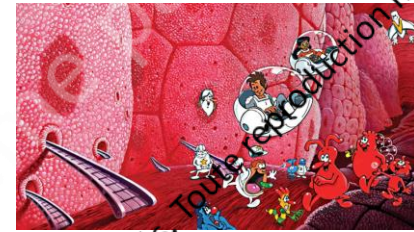


© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

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

Caractéristiques de la population

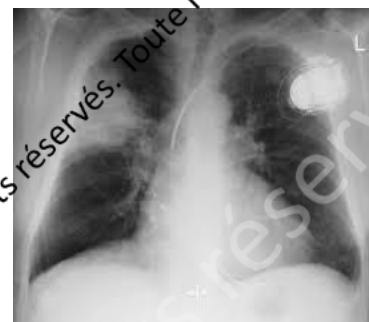
- 72 patients inclus
- Age médian: 48.5 ans [32.4 – 63.2]
- 79% de patients hospitalisés en USI/réa
- 51.4% d'immunodépression



Caractéristiques de la population



- 72 patients inclus
- Age médian: 48.5 ans [32.4 – 63.2]
- 79% de patients hospitalisés en USI/réa
- 51.4% d'immunodépression
- $\frac{2}{3}$ d'infections d'origine pulmonaire
- 15.2% de mortalité intra-hospitalière

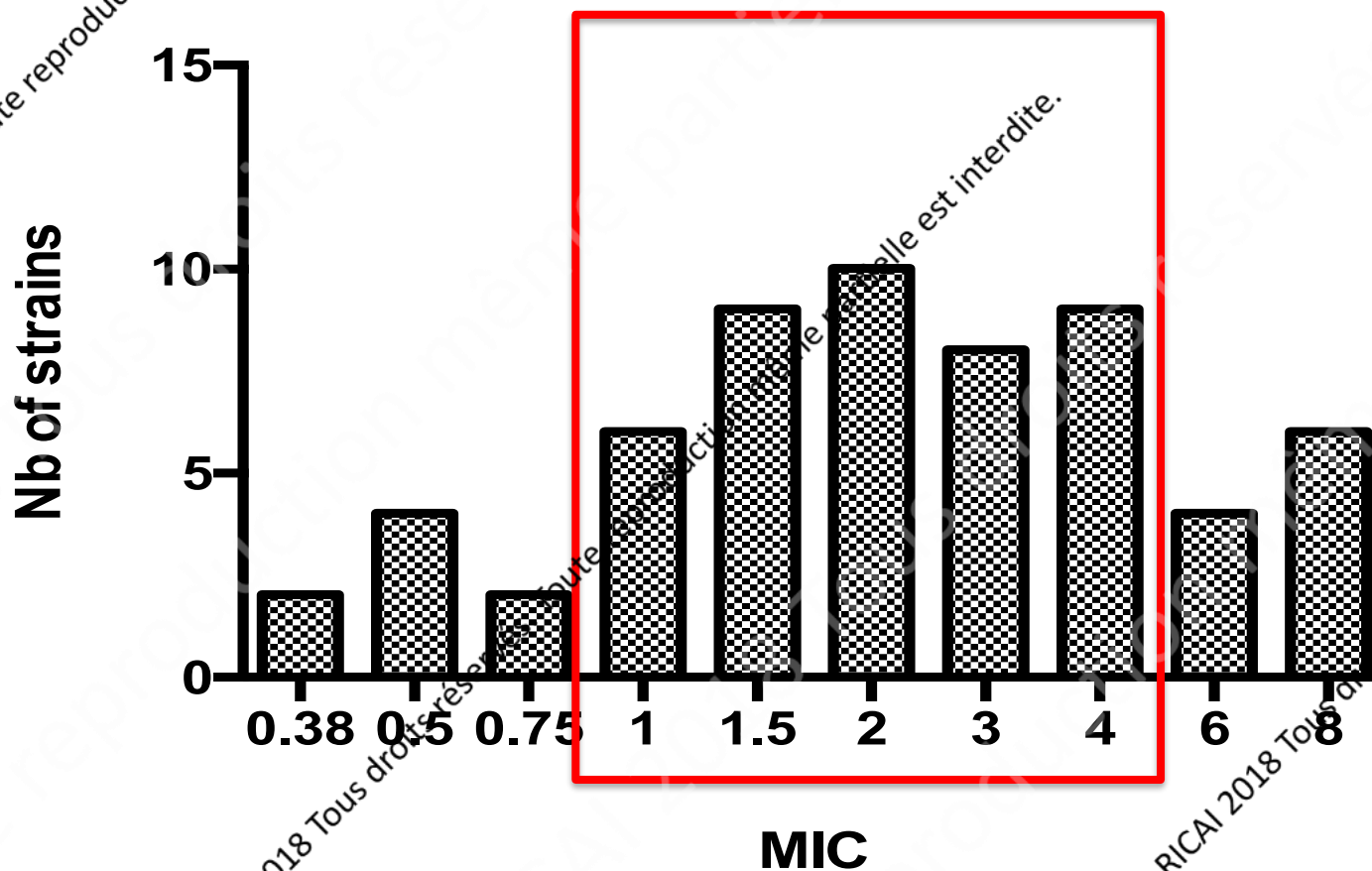


© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

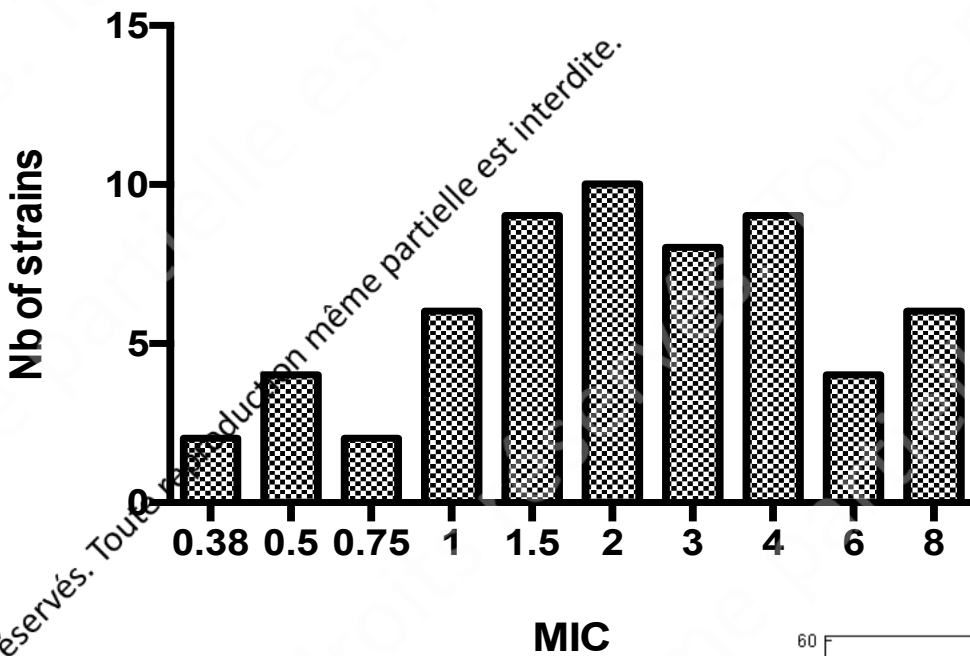
© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Caractéristiques de la population

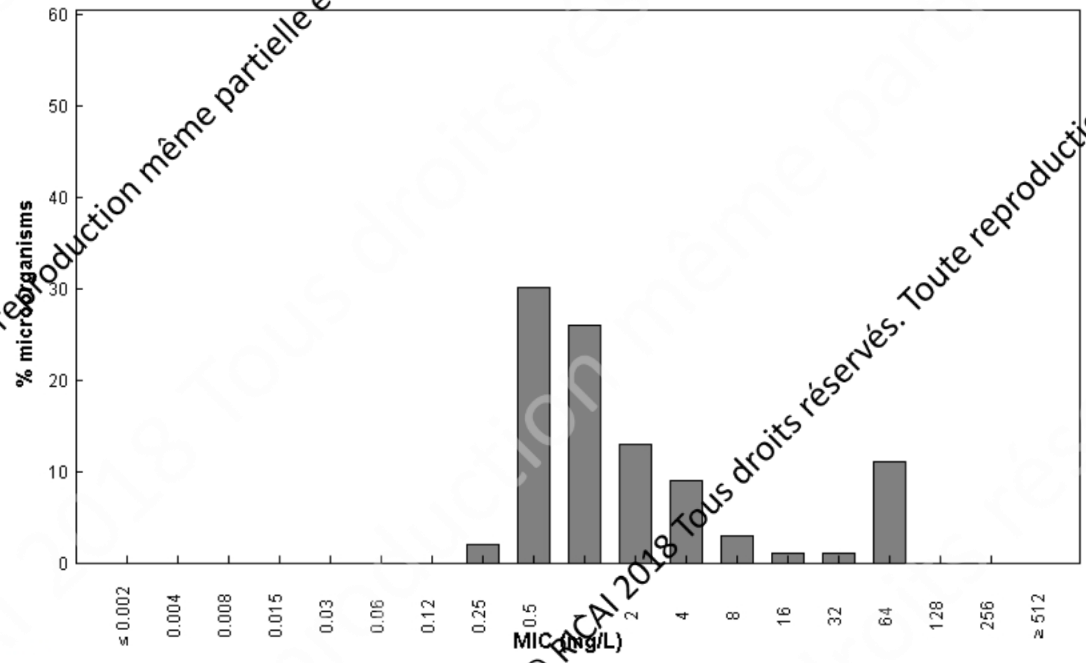
- 100% d'infections à *Pseudomonas aeruginosa*



Notre étude



Données EUCAST

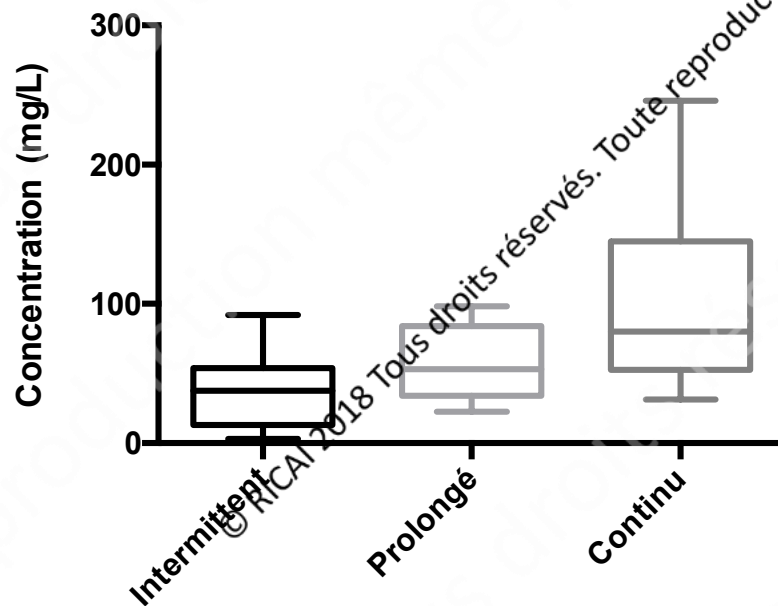


© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Utilisation du CTZ/TZ



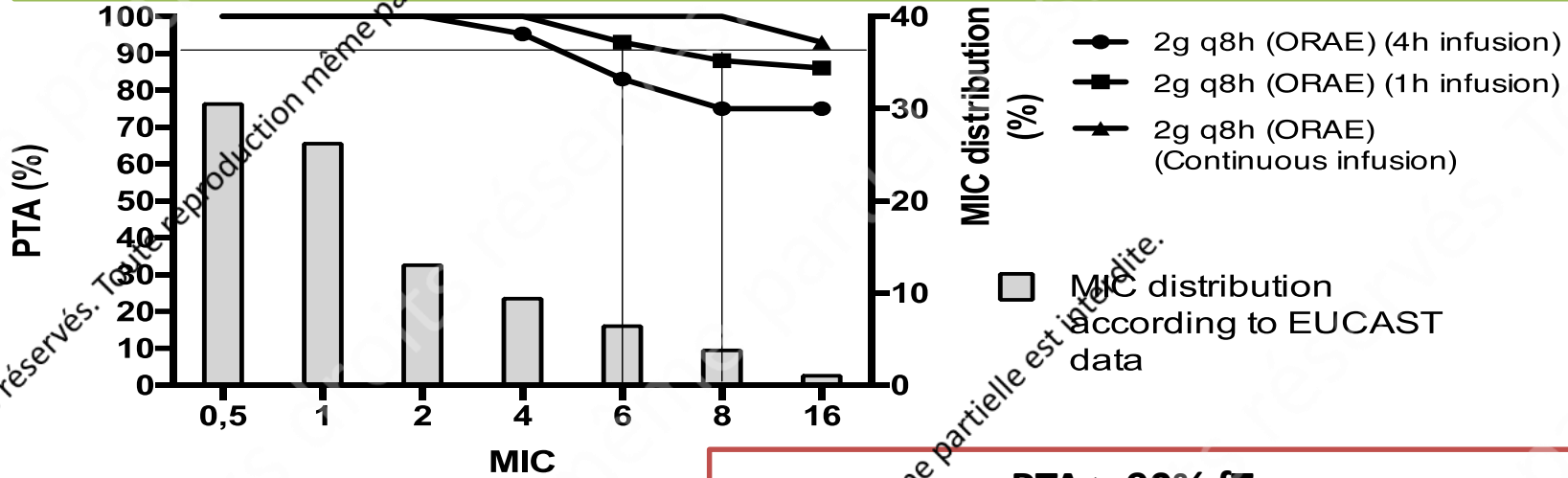
- 44 patients avec perfusion < 1 heure (perf. intermittente)
- 13 patients avec perfusion de 1-4 heures (perf. prolongée)
- 15 patients avec perfusion continue



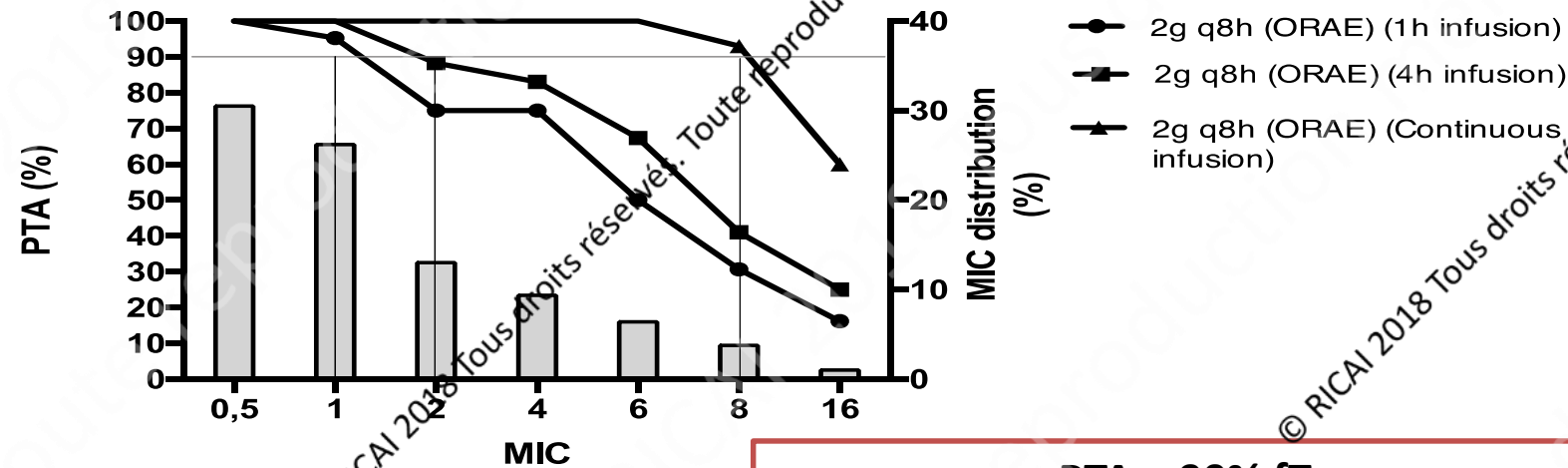
PTA



RICAI



PTA > 90% $fT_{>MIC}$



PTA > 90% $fT_{>4MIC}$

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

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

Résultats



- En cas de CMI > 6mg/L → Seule les perfusions prolongées et continues permettent d'obtenir les objectifs Pk/Pd de

$$\text{PTA} > 90\% \text{ fT}_{>\text{MIC}}$$

- En cas de CMI > 4 mg/L → Seule la perfusion continue permet d'obtenir l'objectif Pk/Pd de

$$\text{PTA} > 90\% \text{ fT}_{>4\text{MIC}}$$

Conclusion



- Du fait de l'augmentation des résistances, il est nécessaire de d'optimiser l'administration des antibiotiques
- La posologie de 2g toutes les 8 heures en perfusion d'une heure ne permettent pas d'obtenir les objectifs Pk/Pd pour des souches dont les CMI > 4 mg/L

Merci de votre attention



- **Remerciements:**

- Najoua El Helali
- Grégoire Petitjean
- Philippe Lesprit
- Matthieu Lafaurie

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

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