

**FAUT-IL ÉPARGNER LES NOUVELLES MOLÉCULES
ANTIBIOTIQUES (ANTI GRAM -) ?
LE POINT DE VUE DU CLINICIEN**

AURÉLIEN DINH

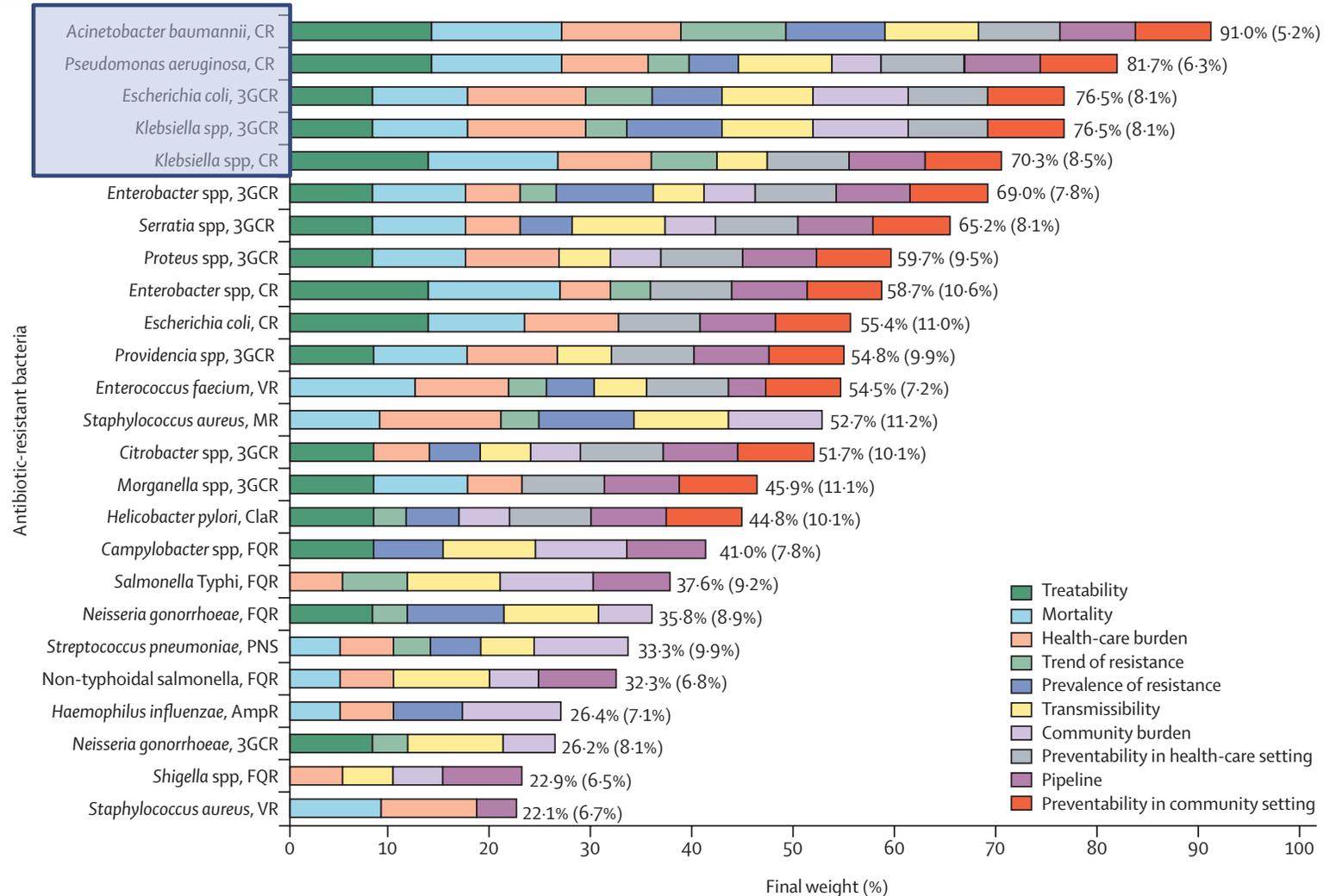
MALADIES INFECTIEUSES

HÔPITAL RAYMOND-POINCARÉ / AMBROISE-PARÉ

UNIVERSITÉ PARIS SACLAY

Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis

Evelina Tacconelli, Elena Carrara*, Alessia Savoldi*, Stephan Harbarth, Marc Mendelson, Dominique L Monnet, Céline Pulcini, Gunnar Kahlmeter, Jan Kluytmans, Yehuda Carmeli, Marc Ouellette, Kevin Outterson, Jean Patel, Marco Cavaleri, Edward M Cox, Chris R Houchens, M Lindsay Grayson, Paul Hansen, Nalini Singh, Ursula Theuretzbacher, Nicola Magrini, and the WHO Pathogens Priority List Working Group†



CR=résistant aux carbapénèmes.
 3GCR=résistant aux céphalosporines de troisième génération.
 VR=résistant à la vancomycine.
 MR=résistant à la méticilline.
 ClaR=résistant à la clarithromycine.
 FQR=résistant aux fluoroquinolones.
 PNS=non sensible à la pénicilline.
 mpR=résistant à l'ampicilline

COMMENT CHOISIR ?

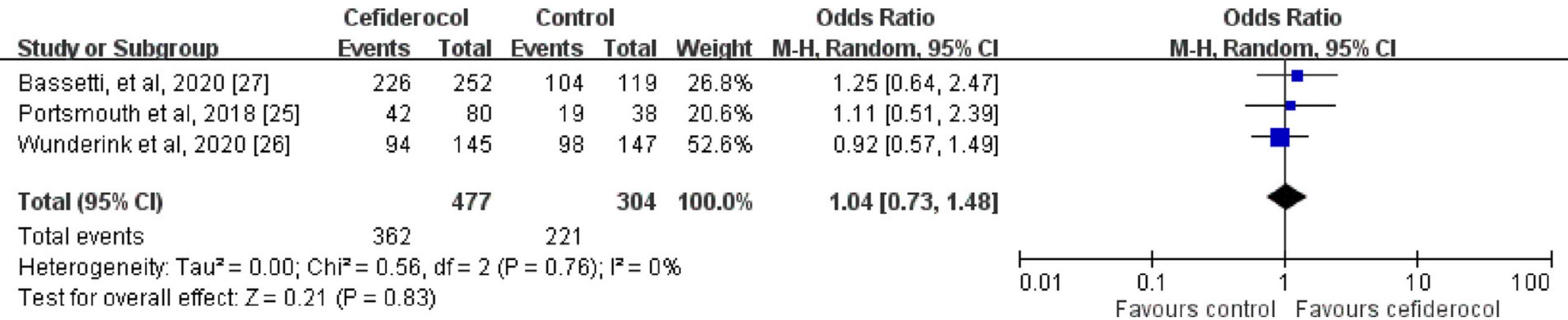
- Microbiologie
- RCT
- Données de « vraie vie »

CEFIDEROCOL

ESSAIS CLINIQUES

Essais	Design	Durée de l'étude	Sites	Indications	N de patients		Posologie	
					Cefiderocol	Comparateur	Cefiderocol	Comparateur
Portsmouth et al.	Non infériorité double aveugle (phase 2)	2015-2016	65 hôpitaux 15 pays	IU compliquées	300	148	2g X3 (1h) 7-14j	Imipénème cilastatine 1g X3 (1h) 7-14j
APEKS-NP Wunderink et al	Non infériorité double aveugle (phase 3)	2017-2019	76 hôpitaux 17 pays	Pneumonies nosocomiales à BGN	148	150	2g X3 (3h) 7-14j	Méropénème 2g X3 (3h) 7-14j
CREDIBLE-CR Baseti et al	Essai randomisé descriptif ouvert ciblé sur le pathogène	2016-2019	95 hôpitaux 16 pays	Pneumonies nosocomiales, bactériémies, sepsis, IU compliquées	101	49	2g X3 (3h) 7-14j	Meilleur traitement disponible 7-14j

ESSAIS RANDOMISÉS



Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

- Essai clinique ouvert, randomisé avec un contrôle actif (2:1) et une analyse descriptive
- Patients en état critique et souffrant d'infections diverses (IU, PN, BSI) résistantes aux carbapénèmes
- 29 régimes de contrôle différents utilisés dans 95 centres

	Cefiderocol (n=101)	Best available therapy (n=49)
Sex		
Male	66 (65%)	35 (71%)
Female	35 (35%)	14 (29%)
Age (years)		
Mean (SD)	63.1 (19.0)	63.0 (16.7)
Clinical diagnosis		
Nosocomial pneumonia	45 (45%)	22 (45%)
HAP	20 (20%)	7 (14%)
VAP	24 (24%)	13 (27%)
HCAP	1 (1%)	2 (4%)
Bloodstream infections or sepsis†	30 (30%)	17 (35%)
Bloodstream infection	22 (22%)	9 (18%)
Complicated intra-abdominal infection	3 (3%)	2 (4%)
Skin and skin structure infection	1 (1%)	0
Intravenous line infection	4 (4%)	2 (4%)
Other‡	5 (5%)	1 (2%)
Unknown	9 (9%)	4 (8%)
Sepsis	8 (8%)	8 (16%)
Complicated intra-abdominal infection	2 (2%)	1 (2%)
Skin and skin structure infection	4 (4%)	3 (6%)
Intravenous line infection	0	3 (6%)
Other‡	2 (2%)	1 (2%)
Complicated urinary tract infection	26 (26%)	10 (20%)

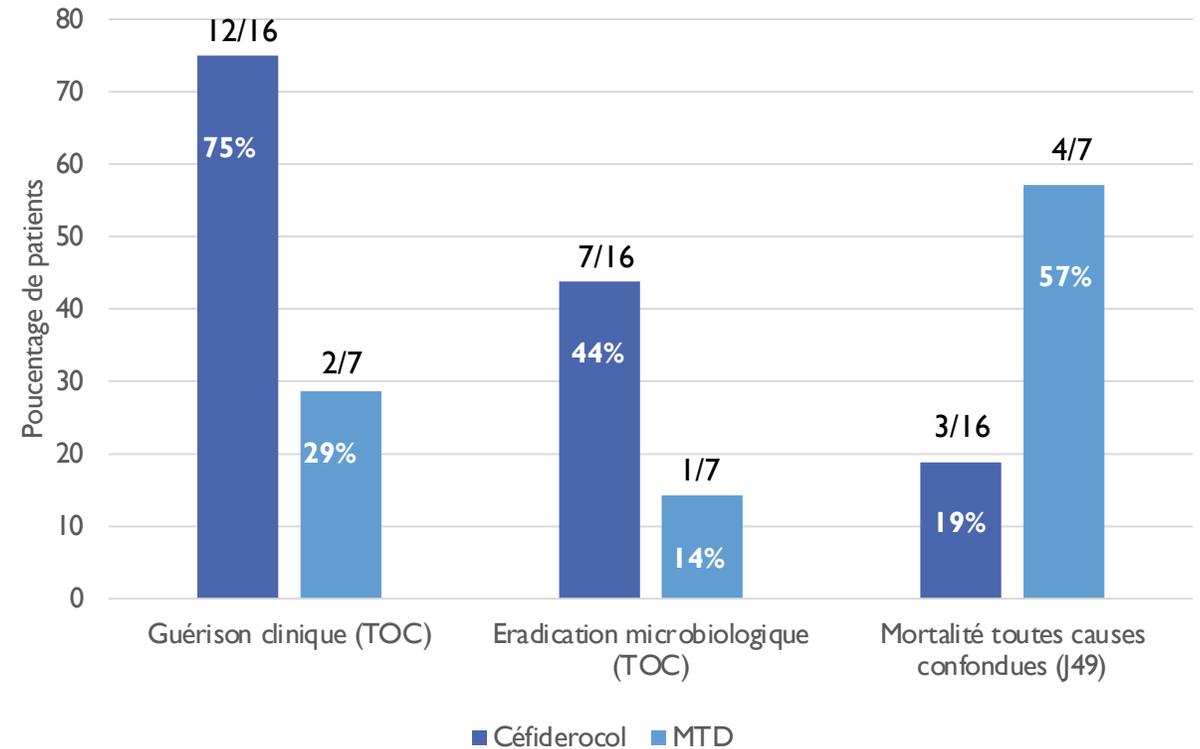
	Cefiderocol (n=101)	Best available therapy (n=49)
(Continued from previous column)		
Creatinine clearance (mL/min)		
Mean (SD),	85.8 (79.3)	88.9 (64.2)
Median (range; IQR)	59.2 (9.4–539.26; 33.9–107.9)	69.4 (4.6–270.8; 47.6–119.8)
Empirical treatment failure	58 (57%)	27 (55%)
Previous therapy§		
Antibiotics¶	93 (92%)	49 (100%)
Carbapenems	60 (59%)	26 (53%)
Systemic corticosteroids	44 (44%)	17 (35%)
ICU at randomisation	57 (56%)	21 (43%)
Shock	19 (19%)	6 (12%)
Immunocompromised	27 (27%)	10 (20%)
Positive blood culture	25 (25%)	13 (27%)
APACHE II score		
Mean (SD)	15.3 (6.5)	15.4 (6.2)
Median (range; IQR)	15 (2–29; 11–20)	14 (2–28; 11–20)
≤15	55 (54%)	27 (55%)
16–19	17 (17%)	9 (18%)
≥20	29 (29%)	13 (27%)

	Cefiderocol (n=80)	Best available therapy (n=38)
Number of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens from appropriate specimens*		
One	62 (78%)	30 (79%)
Two	13 (16%)	8 (21%)
Three	4 (5%)	0
Four	1 (1%)	0
Type of carbapenem-resistant Gram-negative pathogen		
All patients	N=87†	N=40‡
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37 (46%)	17 (45%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (34%)	12 (32%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (15%)	10 (26%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (6%)	0
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	2 (3%)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (3%)	0
<i>Escherichia coli</i>	2 (3%)	1 (3%)

INFECTIONS À MÉTALLO-B-LACTAMASES

Caractéristiques des infections à métallo-β-lactamases

	Céfiderocol	MTD
Total	16	7
Bactériémie	4	1
PN	6	3
IU	6	3
Entérobactéries	10	4
<i>P. aeruginosa</i>	4	3
<i>A. baumannii</i>	2	0



MORTALITÉ SELON BACTÉRIE

	Cefiderocol n/N (%) (95%IC (%))	MTD n/N (%) (95%IC (%))
Tous les patients	34/101 (33,7) (24,6- 43,8)	10/49 (20,4) (10,2-34,3)
Patients avec une infection à <i>Acinetobacter</i> spp.	21/42 (50) (34,2- 65,8)	3/17 (17,6) (3,8-43,4)
Patients avec une infection sans <i>Acinetobacter</i> (comprenant entérobactéries ou <i>P. aeruginosa</i> ...)	13/59 (22) (12,3-34,7)	6/32 (18,8) (7,2- 36,4)
Entérobactéries	6/28 (21,4)	4/15 (26,7)
<i>P. aeruginosa</i>	2/11 (18,2)	2/11 (18,2)

*Parmi ces patients, 30% (16) avaient des souches ayant une CMI au méropénème supérieure à 64 mg/L.
Bassetti 2020 Lancet ID et rapport de l'étude CREDIBLE-CR; 2: Wunderlick 2020 Lancet ID

ACINETOBACTER SPP.

Paramètre à l'inclusion	Patients avec une infection à <i>Acinetobacter</i> sp		Patients avec une infection sans <i>Acinetobacter</i> (comprenant entérobactéries ou <i>P. aeruginosa</i>)	
	Cefiderocol	MTD	Cefiderocol	MTD
Age ≥ 65 ans, n (%)	26 (62)	7 (41)	38 (64)	15 (47)
Total APACHE II ≥ 16, n (%)	24 (57)	8 (47)	22 (37)	14 (44)
Choc dans le mois précédent l'inclusion, n (%)	11 (26)	1 (6)	8 (14)	5 (16)
Hospitalisation en USI à la randomisation	34 (81)	8 (47)	23 (39)	13 (41)

Cefiderocol as Rescue Therapy for *Acinetobacter baumannii* and Other Carbapenem-resistant Gram-negative Infections in Intensive Care Unit Patients

Marco Falcone,¹ Giusy Tiseo,¹ Manuela Nicastro,² Alessandro Leonildi,³ Alessandra Vecchione,³ Costanza Casella,² Francesco Forfori,^{2,4} Paolo Malacarne,² Fabio Guarracino,² Simona Barnini,³ and Francesco Menichetti¹

- 10 patients en soins critiques : bactériémies (n=) ou PAVM (n=) due à ABRI, *S. maltophilia*, ou NDM-*K. pneumoniae*
- Guérison à J30 : 70%
- Survie à J30 : 90%
- 2 échecs microbiologiques

Age/ Sex	Underlying Diseases	APACHE II Score	Isolated Pathogen	CFDC MIC, Type of Infection	Initial Treatment Regimen	CFDC Dosage	CFDC Mono-therapy	CRRT	Clinical Outcome at 30 d	30-d Mortality
76/F	Hypertension Bipolar disorder	44	<i>A. baumannii</i>	0.25 BSI	COL + TGC	2 g q8h	Yes	Yes	Failure	No
82/M	Cerebrovascular disease Bladder cancer	43	<i>A. baumannii</i>	0.5 BSI	COL + TGC + FOS	2 g q8h	Yes	No	Success	No
65/F	Hypertension Obesity	46	<i>A. baumannii</i>	0.5 BSI	COL	2 g q8h	Yes	No	Failure	No
33/F	IV drug user	34	<i>A. baumannii</i>	0.5 BSI	COL + TGC	2 g q6h	Yes	No	Success	No
82/F	Hypertension Previous stroke	25	<i>A. baumannii</i>	0.25 BSI	COL + TGC + MEM	1.5 g q8h	Yes	No	Success	No
75/F	Hypertension Ischemic cardiomyopathy	29	<i>A. baumannii</i>	0.5 BSI	TGC + SAM	2 g q6h	Yes	No	Success	No
79/F	Hypertension	39	NDM-producing Kp <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/0.5 VAP	CAZ-AVI + ATM + FOS	2g q6h	Yes	No	Success	No
44/M	Hypertension Obesity	40	NDM-producing Kp	1 VAP	COL + FOS	2g q6h	Yes	No	Success	No
77/M	Hypertension	36	<i>A. baumannii</i> + NDM-producing Kp	0.12/ 2 VAP	COL + CAZ-AVI + ATM	1.5 g q8h	No ^a	Yes	Failure	Yes
72/M	Hypertension	30	<i>A. baumannii</i>	0.5 VAP	COL + TGC	2g q6h	Yes	No	Success	No



Article

Cefiderocol-Based Combination Therapy for “Difficult-to-Treat” Gram-Negative Severe Infections: Real-Life Case Series and Future Perspectives

Davide Fiore Bavaro ^{1,*}, Alessandra Belati ^{1,†}, Lucia Diella ^{1,†}, Monica Stufano ², Federica Romanelli ³, Luca Scalone ⁴, Stefania Stolfa ³, Luigi Ronga ³, Leonarda Maurmo ⁴, Maria Dell’Aera ⁵, Adriana Mosca ³, Lidia Dalfino ², Salvatore Grasso ² and Annalisa Saracino ¹

- 13 patients traités du 1er Septembre 2020 au 31 Mars 2021
- 5/13 (38%) USI
- 4/13 (31%) infections post-chirurgicales
- 4/13 (31%) patients ID (2/4: transplantés d’organe; 2/4: hémopathie)

Pt	Age, y	Sex	Cause of Hospitalization	Underlying Diseases
1	68	M	COVID19	Huntington Corea, Immobilization syndrome
2	62	F	COVID19	Fibromyalgia
3	69	M	COVID19	Hypertension, Diabetes
4	78	M	COVID19	Hypertension, COPD, Diabetes
5	75	F	COVID19	Diabetes
6	38	M	Dyspnoea post orotracheal intubation for cerebral hemorrhage	Hypertension, Pulmonary Embolism
7	70	M	PTCA due to myocardial Infarction in course of COVID-19	Mild COVID19, Diabetes, Ischemic heart disease
8	64	M	Neurosurgical wound Infection	Previous drainage of post-traumatic subarachnoid hematoma
9	25	M	Subocclusion and volvulus treated with gut surgical resection	Colostomy, Hip and Arm fracture
10	60	M	Sepsis	Hepatic transplantation for HBV-related cirrosis and HCC
11	43	M	Myocardial Infarction and cardiogenic shock, Arrhythmic storm, Acute	Heart transplantation
12	57	M	COVID19	Myelodysplastic syndrome
13	68	M	Pneumonia	Acute Myeloid Leukemia, Chronic Kidney Disease

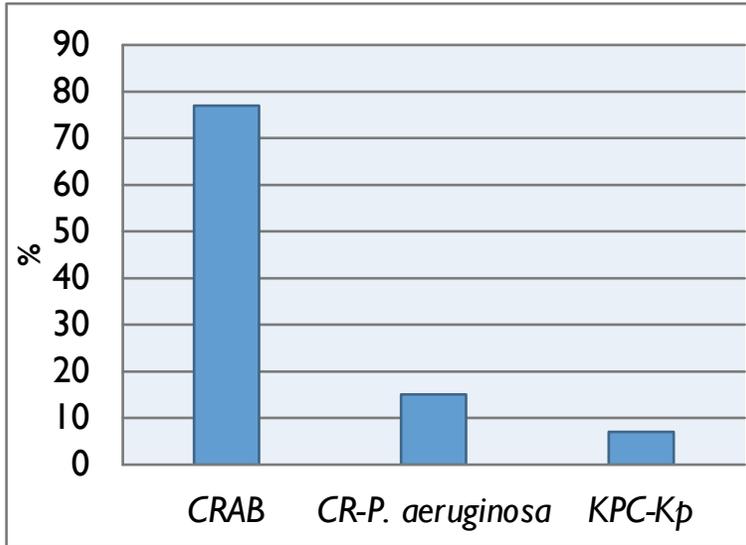


Article

Cefiderocol-Based Combination Therapy for “Difficult-to-Treat” Gram-Negative Severe Infections: Real-Life Case Series and Future Perspectives

Davide Fiore Bavaro ^{1,*}, Alessandra Belati ^{1,†}, Lucia Diella ^{1,†}, Monica Stufano ², Federica Romanelli ³, Luca Scalone ⁴, Stefania Stolfa ³, Luigi Ronga ³, Leonarda Maurmo ⁴, Maria Dell’Aera ⁵, Adriana Mosca ³, Lidia Dalfino ², Salvatore Grasso ² and Annalisa Saracino ¹

- Eradication microbiologique : 100%
- Survie J30 : 10/13; 2 décès dus au SARS-CoV-2
- 1 décès due à une infection intercurrente
- Pas de récurrence à J30



Pt	Type of Infection	Cefiderocol Based Therapy (Duration, day)	Outcome	Outcome at 30 days
1	CVC-related BSI with Septic Shock	FDC, FOF, TGC (5)	Microbiological Eradication	Death†
2	CVC-related BSI with Septic Shock	FDC, CST, MEM (13)	Recovery	Success
3	CVC-related BSI with Septic Shock	FDC, CST (10)	Recovery	Success
4	CVC-related BSI with Sepsis	FDC, TGC (8)	Recovery	Success
5	CVC-related BSI with Sepsis	FDC, FOF (5)	Recovery	Success
6	VAP	FDC, FOF, TGC (9)	Recovery	Success
7	Bloodstream infection	FDC, CST, FOF (8)	Recovery	Success
8	Neurosurgical Wound Infection	FDC, FOF (10)	Recovery	Success
9	Perihepatic Abscess, Septic Shock	FDC, TGC, DAP, FOF (21)	Recovery	Success
10	Hepatic Abscess, Bloodstream infection	FDC, TGC, CST (17), then FDC, FOF (11) *	Recovery	Success
11	VAP, Bloodstream infection	FDC, TGC, CST, FOF (16)	Microbiological Eradication	Death†
12	Bloodstream infection	FDC, CST (12)	Microbiological Eradication	Death†
13	Pneumonia	FDC, FOF (10)	Recovery	Success

Cefiderocol for the Treatment of Adult and Pediatric Patients With Cystic Fibrosis and *Achromobacter xylosoxidans* Infections

Nathaniel C. Warner,¹ Luther A. Bartelt,¹ Anne M. Lachiewicz,¹ Kathleen M. Tompkins,¹ Melissa B. Miller,^{2,3} Kevin Alby,^{2,3} Melissa B. Jones,² Amy L. Carr,⁴ Jose Alexander,⁵ Andrew B. Gainey,⁶ Robert Daniels,⁶ Anna-Kathryn Burch,^{6,7} David E. Brown,^{6,7} Michael J. Brownstein,⁸ Faiqa Cheema,⁹ Kristin E. Linder,¹⁰ Ryan K. Shields,^{11,12} Sarah Longworth,¹³ and David van Duin¹

Patient	Age, y	Treatment Course	Duration, d	Additional Antibiotics ^a	CFDC MIC Pretreatment	Syndrome	Lung Transplantation	Clinical Outcome	Microbiologic Relapse	CFDC Susceptibility Posttreatment
1	28	1a	42	TZP	0.12 mg/L (S)	Bacteremic pneumonia	Post	Resolved	Yes	Susceptible
		1b	42	None	≤0.03 mg/L (S)	Pneumonia	Post	Resolved	Yes	Not tested
2	17	2a	42	MEM, SXT, iTOB	1 mg/L (S)	Post-BOLT regimen	Post	Improved	Yes	Susceptible
3	29	3a	19	CZA, SXT	>64 mg/L (R)	Post-BOLT regimen	Post	Stable	Yes	Not tested
4	41	4a	21	ERV, DLX, iCST	0.06 mg/L (S)	Pneumonia	Pre	Resolved	Yes	Susceptible
		4b	21	ERV, iCST	17 mm ^b (I)	Bacteremia pneumonia	Post	Resolved	Yes	Susceptible
5	25	5a	21	ERV, IPM, iAMK	0.06 mg/L (S)	Pneumonia	NA	Resolved	Yes	Susceptible
6 ^c	10	6a	14	MVB, phage ^d	32 mg/L (R)	Pneumonia	NA	Improved	Yes	Resistant
		6b	14	MVB, phage ^d	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> 16 mg/L (R) <i>Achromobacter ruhlandii</i> 1 mg/L (S)	Pneumonia	NA	Resolved	No	NA
7 ^e	56	7a	2	CST	Strain 1: 1 mg/L (S) Strain 2: 64 mg/L (R)	Pneumonia	Pre	Improved	Yes	Not tested
		7b	14	SXT	Not tested	Empyema	Post	Resolved	Yes	Not tested
8	28	8a	14	SXT, iAMK	20 mm ^b (S)	Pneumonia	Post	Resolved	Yes	Not tested

Cefiderocol Activity Against Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Exhibiting Ceftolozane-Tazobactam Resistance

Patricia J. Simmer,¹ Stephan Beisen,² Yehudit Bergman,¹ Andreas E. Posch,² Sara E. Cosgrove,^{3,9} and Pranita D. Tamma^{4,9}

Isolate ^b	Clinical Summary ^c	TOL-TAZ		CAZ-AVI		IMI-REL		Cefiderocol	
		MIC, mcg/mL		MIC, mcg/mL		MIC, mcg/mL		MIC, mcg/mL	
		a	b	a	b	a	b	a	b
12a-b	16 yo M, ventilator-dependent with <i>P. aeruginosa</i> pneumonia. Received TOL-TAZ 3g q8h × 6d (no HD); other β-lactams: meropenem (7d). Alive at day 30: yes.	4	2	32	4	8	8	0.25	0.25
13a-b	53 yo M, 60% body surface area burns with <i>P. aeruginosa</i> pneumonia. Received TOL-TAZ 3g q8h × 6d (no HD); other β-lactams: meropenem (10d). Alive at day 30: no.	1	0.5	16	4	4	4	0.5	0.5
14a-b	55 yo F, anoxic brain injury with <i>P. aeruginosa</i> pneumonia. Received TOL-TAZ 3g q8h × 7d (no HD); other β-lactams: meropenem (3d). Alive at day 30: yes.	2	8	16	16	8	4	0.5	1
15a-b	74 yo M, ventilator-dependent with <i>P. aeruginosa</i> pneumonia. Received TOL-TAZ 3g q8h × 6d (HD); other β-lactams: none. Alive at day 30: yes.	1	256	2	256	4	32	0.12	0.25
16a-b	65 yo M, ventricular assist device with <i>P. aeruginosa</i> bacteremia and device-associated infection, device not removed. Received TOL-TAZ 3g q8h × 16d (HD); other β-lactams: meropenem (1d). Alive at day 30: yes.	1	256	8	32	32	4	0.12	1

- Mutations dans région AmpC-AmpR associées à résistance à ceftolozane-tazobactam (TOL-TAZ) et ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)
- 32 paires d'isolats de 16 patients
 - isolats index de *P. aeruginosa* sensibles à TOL-TAZ
 - isolats après traitement par TOL-TAZ
- 4/16 paires : ↗ ≥4x CMI au cefiderocol
- Mutations AmpC E247K : ↗ ≥4x CMI à TOL-TAZ et CAZ-AVI + ↘ ≥4x CMI à IMI-REL
- Altérations sites de liaison d'AmpC β-lactamases dérivées de *P. aeruginosa* :
 - Peuvent réduire l'activité de 3 sur 4 nouveaux β-lactamines (ie, ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, et cefiderocol)
 - Peuvent augmenter susceptibilité à imipenem-relebactam



Brief Report

Susceptibility Testing Is Key for the Success of Cefiderocol Treatment: A Retrospective Cohort Study

Alexandre Bleibtreu ¹, Laurent Dortet ^{2,3}, Remy A. Bonnin ^{2,3}, Benjamin Wyplosz ⁴, Sophie-Caroline Sacleux ⁵, Liliana Mihaila ², Hervé Dupont ⁶, Helga Junot ⁷, Vincent Bunel ⁸, Nathalie Grall ^{9,10}, Keyvan Razazi ¹¹, Clara Duran ¹², Pierre Tattevin ¹³, Aurélien Dinh ^{12,*} and on behalf of the Cefiderocol French Study Group [†]

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Type d'infection	Respiratoire	Vasculaire	Respiratoire + Abdominale + Vasculaire	Respiratoire	Respiratoire	IPOA	Respiratoire	Respiratoire + Abdominale	Respiratoire	Respiratoire + Urinaire	IOA + cutanée	Respiratoire	
Isolat	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter hormaechei</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
Carbapénémase	VIM-4	OXA-23	OXA-23	-	VIM-2	-	OXA-48	NDM-I	VIM-2	OXA-836	-	VIM-2	-
Céfiderocol	S (2)	S (1)	S (0.5)	S (4)	S (2)	S (1)	S (0.5)	S (4)	I (8)	R (16)	R (16)	R (>32)	R (16)
Outcome	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Echec	Décès (infection)	Décès (infection)	Echec	Echec	Traitement suppressif	

CEFTOLOZANE TAZOBACTAM

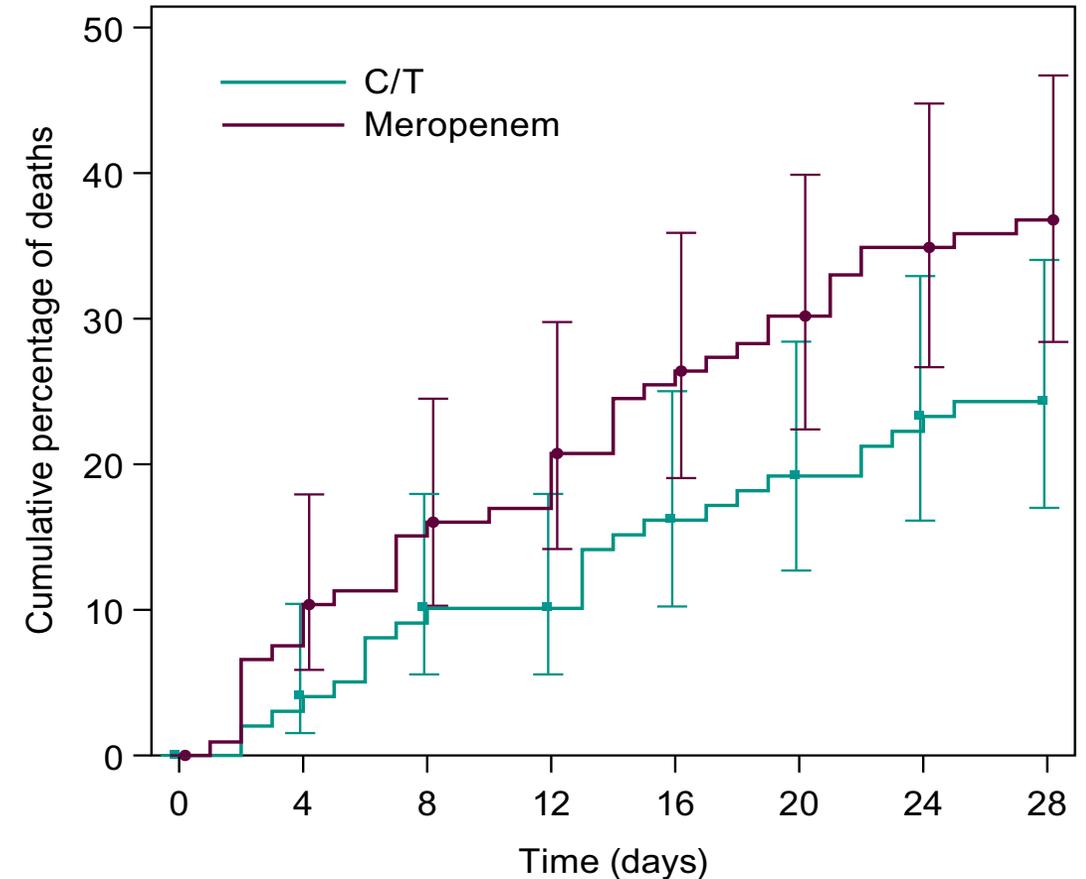


Ceftolozane/tazobactam versus meropenem in patients with ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia: subset analysis of the ASPECT-NP randomized, controlled phase 3 trial

Jean-François Timsit¹, Jennifer A. Huntington², Richard G. Wunderink³, Nobuaki Shime⁴, Marin H. Kollef⁵, Ůlo Kivistik⁶, Martin Nováček⁷, Álvaro Réa-Neto⁸, Ignacio Martin-Loeches^{9,10}, Brian Yu², Erin H. Jensen², Joan R. Butterson², Dominik J. Wolf², Elizabeth G. Rhee² and Christopher J. Bruno^{2*}

- Sous groupe d'ASPECT-NP : PAVM
- 99 patients sous ceftolozane/tazobactam vs 108 sous méropénem
- Analyse ajustée sur facteurs confondants : mortalité 2 X plus élevée avec méropénem vs ceftolozane tazobactam
- Facteurs de mauvais pronostic en analyse multivariée : vasopresseur et bactériémie

	<u>C/T</u>	<u>Meropenem</u>
Number of participants	99	108
Number of deaths (%)	31 (31.3)	43 (39.8)



Patients at risk

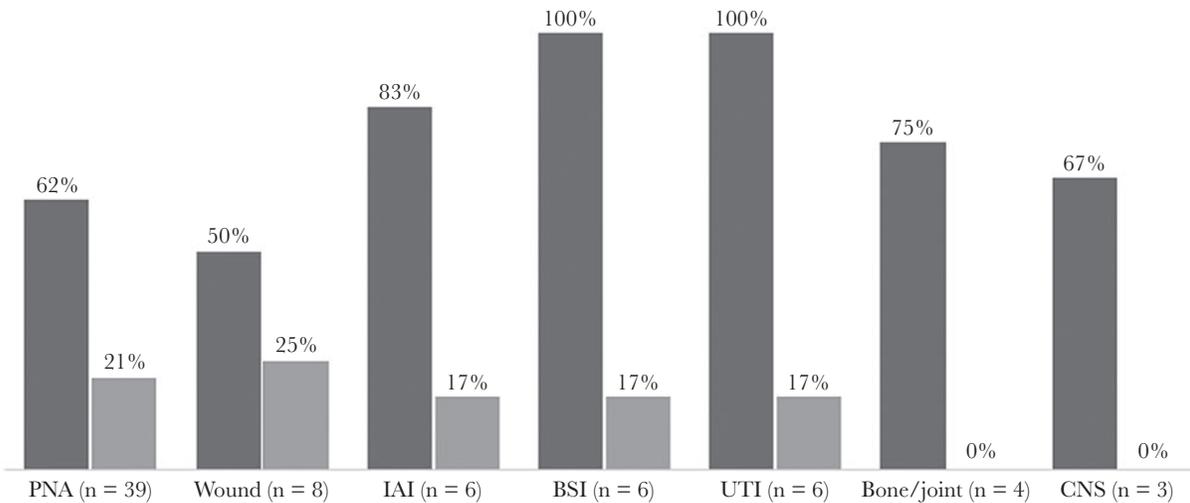
C/T	99	95	89	89	83	79	75	74
Meropenem	108	95	89	84	78	74	69	67

A Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam Treatment Outcomes in Immunocompromised Patients With Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections

Delaney E. Hart,¹ Jason C. Gallagher,² Laura A. Puzniak,³ and Elizabeth B. Hirsch¹ for the C/T Alliance to deliver Real-world Evidence (CARE)

- Etude rétrospective multicentrique (n=14)
- Patients immunodéprimés traités ≥24 avec C/T
- *P. aeruginosa* MDR
- 66 patients
- USI : 46%
- Infection respiratoire : 56%
- Mortalité J30 : 19%

■ Clinical cure ■ All-cause 30-day mortality



Outcome

Clinical cure, all infection sources (n = 69), No. (%)	47 (68)
Pneumonia, receiving pneumonia dosing (n = 28)	21 (75)
Pneumonia, receiving nonpneumonia dosing (n = 10)	3 (30)
30-d all-cause mortality, all infection sources (n = 69), No. (%)	13 (19)
Pneumonia, receiving pneumonia dosing (n = 28)	5 (18)
Pneumonia, receiving nonpneumonia dosing (n = 10)	3 (30)
Length of C/T therapy, mean ± SD, d	13 ± 11
Length of hospital stay, median (IQR), d	38 (54)

CEFTAZIDIME AVIBACTAM

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

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}

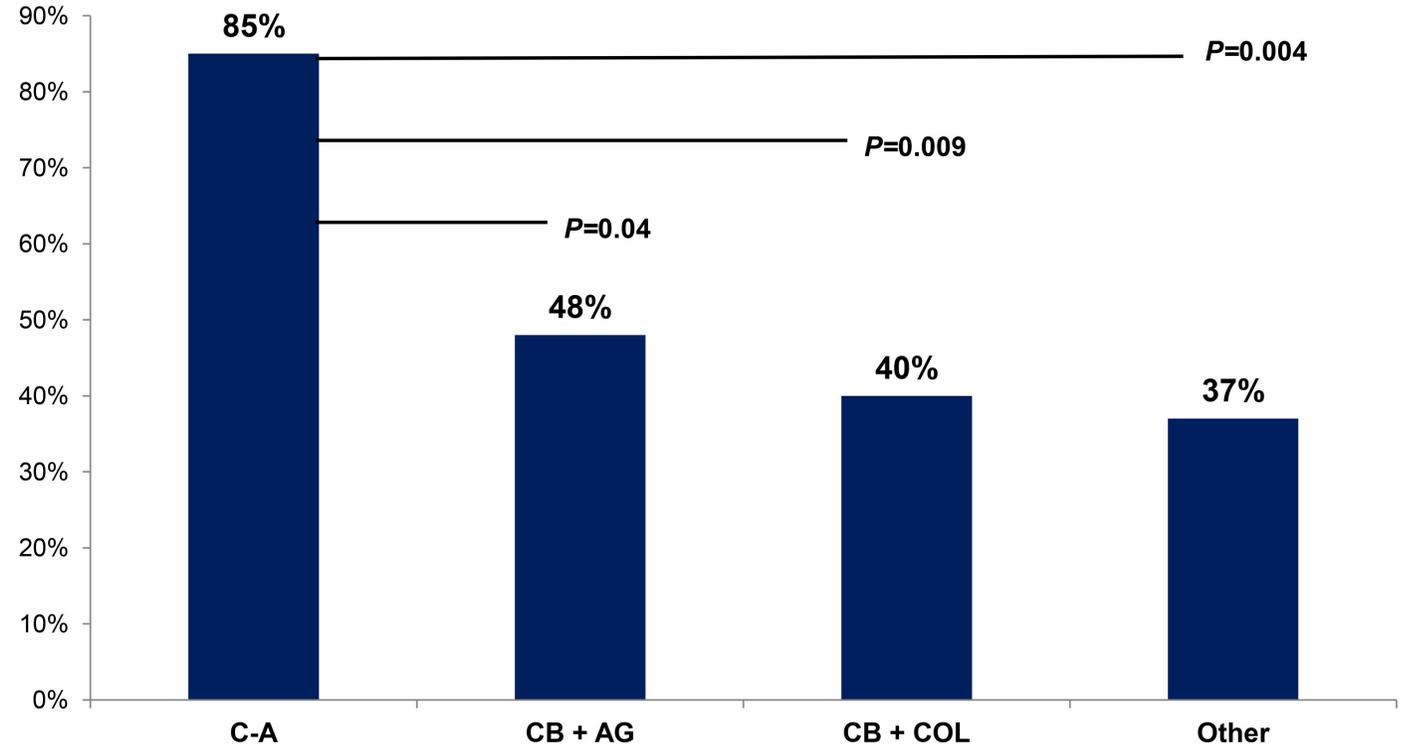
- Etude rétrospective (2009-2017) monocentrique
- Bactériémie à *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes et ≥ 3 j de traitement
- Traitement définitif par
 - carbapénème et aminoglycoside [CB+AG]
 - carbapénème et colistine [CB+COL]
 - Autres [comprenant monothérapie AG ou COL]
- Succès clinique à J30

Caractéristiques	C-A (n=13)	CB+AG (n=25)	CB+COL (n=30)	Autres (n=41)	P
Sexe masculin	7 (54%)	16 (64)	18 (60)	21 (51)	0.75
Âge (médian, range)	66 (32–91)	57 (32–87)	59 (26–84)	62 (25–90)	0.63
Hépatopathie	0 (0)	9 (36%)	9 (30%)	13 (32%)	0.11
Insuffisance respiratoire	5 (38%)	5 (20%)	8 (27%)	8 (20%)	0.51
Immunodéprimé	5 (38%)	13 (52%)	14 (47%)	22 (54%)	0.78
Transplanté organe solide	3 (23%)	11 (44%)	9 (30%)	17 (41%)	0.46
Score de Pitt	4 (1–6)	4 (0–9)	4 (0–9)	4 (0–9)	0.74
Score APACHE II	20 (16–33)	17 (8–38)	16 (7–36)	19 (4–34)	0.46
KPC	13 (100%)	24 (96%)	30 (100%)	39 (95%)	0.56
Bactériémie primitive	3 (23%)	6 (24%)	5 (17%)	14 (34%)	0.41
Abdominale	2 (15%)	12 (48%)	16 (53%)	20 (49%)	ns
Respiratoire	3 (23%)	2 (8%)	6 (20%)	3 (7%)	ns
Urinaire	5 (38%)	2 (8%)	2 (7%)	4 (10%)	ns

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

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}

- 37 EPC dont 31 KPC
- Monothérapie CAZ AVI 70%
- Succès clinique J30 : 59%
- Meilleure tolérance rénale



Caractéristiques	C-A (n=13)	CB+AG (n=25)	CB+COL (n=30)	Autres (n=41)	p
Succès clinique	11 (85%)	12 (48%)	12 (40%)	15 (37%)	0.02
Survie J90	12 (92%)	14 (56%)	19 (63%)	20 (49%)	0.04

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

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}

Analyse multivariée succès

Facteurs (succès)	Guérison (n=50)	Echec (n=59)	P	OR (IC 95%)
Néoplasie (n,%)	7 (14)	17 (29)	0,1	—
Bactériémie primitive (n,%)	19 (38)	9 (15)	0,006	4,5 (1,53-13,12)
Dialyse (n,%)	6 (12)	18 (31)	0,2	—
Score de Pitt (mediane-range)	3 (0-9)	5 (0-9)	0,15	—
APACHE II (mediane-range)	17 (7-38)	21 (4-36)	exclus	—
Réanimation (n,%)	21 (42)	35 (59)	0,24	—
Multi thérapie (≥2 ATB) (n,%)	21 (42)	11 (19)	exclus	—
TTT par C-A (n,%)	11 (22)	2 (3)	0,01	8,64 (1,61-46,39)

RÉSISTANCE ET CAZ AVI

- Emergence de Résistance chez *Kl. pn* KPC : jusqu'à 10% (mutation gène *blaKPC*)
- Variants hydrolysés par les carbapénèmes >> souches sensibles aux carbapénèmes
- Signification clinique inconnue !?!

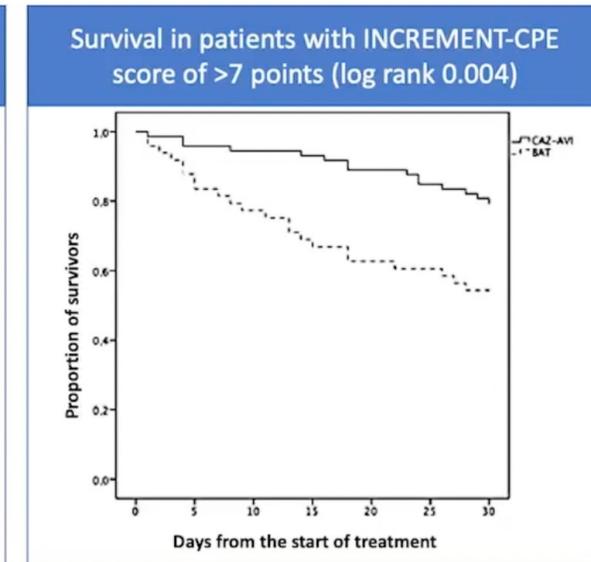
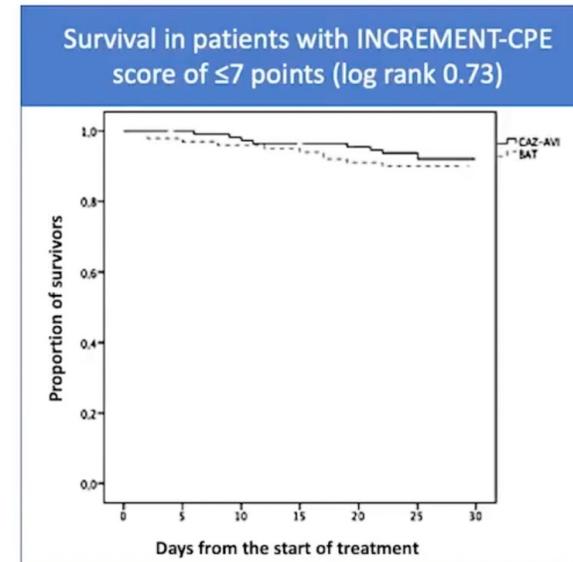


Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study)

CAVICOR: Outcomes*1

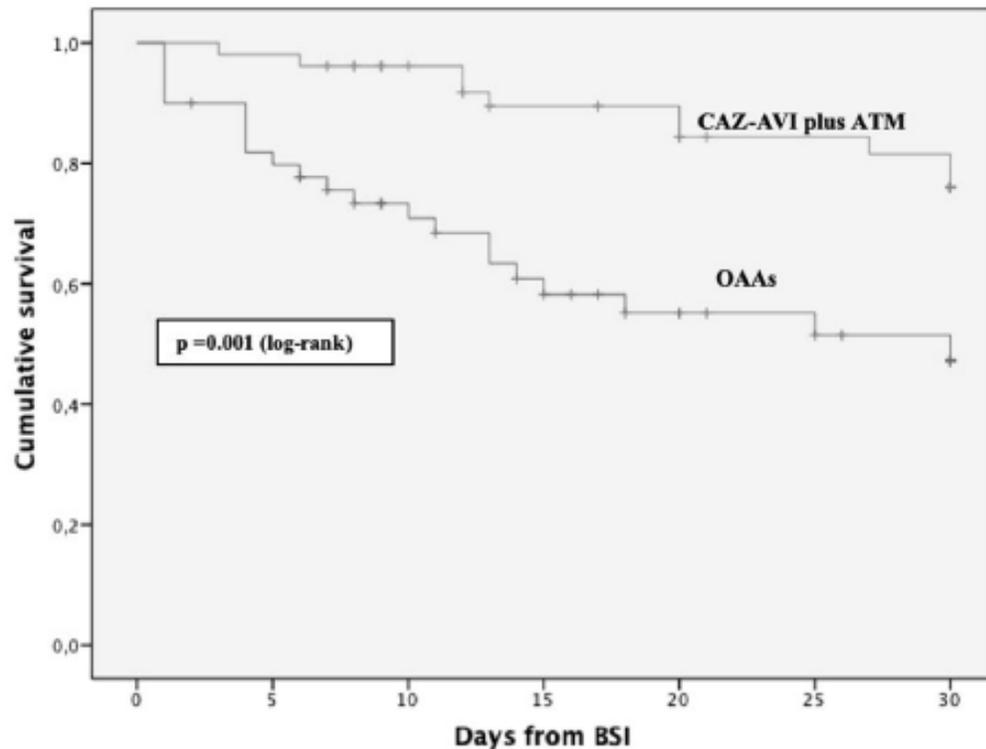
Variable*	Ceftazidime-avibactam (n=189)	Best available therapy (n=150)	P value
21-day clinical cure, n (%)	169 (89.4)	119 (79.3)	0.01
Microbiological response, n (%)	100 (52.9)	50 (33.3)	<0.001
Infection relapse, n (%)	24 (12.7)	13 (8.6)	0.24
Crude mortality (30 days), n (%)	26 (13.7)	33 (22)	0.04

CAVICOR: Survival outcomes in patients treated with CAZ-AVI vs BAT for infections caused by CPE*1



Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-β-lactamase-Producing Enterobacterales

Marco Falcone,¹ George L. Daikos,² Giusy Tiseo,¹ Dimitrios Bassoulis,² Cesira Giordano,³ Valentina Galfo,¹ Alessandro Leonildi,³ Enrico Tagliaferri,¹ Simona Barnini,³ Spartaco Sani,⁴ Alessio Farcomeni,⁵ Lorenzo Ghiadoni,⁶ and Francesco Menichetti¹



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30
CAZ-AVI plus ATM	52	51	50	47	45	45	42
OAA	50	40	36	31	30	29	28

- Etude prospective observationnelle
- Multicentrique : 3 hôpitaux (Italie et Grèce)
- 82 infections à NDM
- 20 infections à VIM
- Mortalité J30 : 19,2% avec CAZ-AVI + ATM vs 44% autre traitement actif

Table 4. Cox Regression Analysis of Factors Independently Associated With 30-Day Mortality

Factor	HR (95% CI)	PValue
Cardiovascular disease	6.62 (2.77–15.78)	<.001
Solid organ transplantation	3.52 (1.42–8.69)	.006
SOFA score (1-point increment)	1.21 (1.1–1.32)	<.001
CAZ-AVI + ATM (vs OAA)	0.17 (.07–.41)	<.001

MÉROPÉNEM-VABORBACTAM

Real-world, Multicenter Experience With Meropenem-Vaborbactam for Gram-Negative Bacterial Infections Including Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa*

Sara Alosaimy,¹ Abdalhamid M. Lagnf,¹ Taylor Morrisette,¹ Marco R. Scipione,² Jing J. Zhao,² Sarah C. J. Jorgensen,^{1,3} Ryan Mynatt,^{1,4} Travis J. Carlson,^{5,6} Jinhee Jo,⁵ Kevin W. Garey,⁵ David Allen,⁷ Kailynn DeRonde,⁸ Ana D. Vega,⁸ Lillian M. Abbo,⁸ Veena Venugopalan,⁹ Vasilios Athans,¹⁰ Stephen Saw,¹⁰ Kimberly C. Claeys,¹¹ Mathew Miller,¹² Kyle C. Molina,¹² Michael Veve,^{1,13,14} Wesley D. Kufel,^{15,16} Lee Amaya,^{17,18} Christine Yost,¹⁷ Jessica Ortwine,¹⁹ Susan L. Davis,^{1,20} and Michael J. Rybak^{1,2,21}

- Etude multicentrique rétrospective observationnelle
- 13 centres aux US entre Septembre 2017 et Juillet 2020
- 79% CRE : *K. pneumoniae* (53.5%), *Escherichia coli* (25.3%), *Enterobacter spp.* (24.2%), *Citrobacter freundii* (4%)
- 2 *A. baumannii* + 8 *P. aeruginosa* (évolution favorable)

Early Experience With Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections

Ryan K. Shields,^{1,2,3} Erin K. McCreary,³ Rachel V. Marini,³ Ellen G. Kline,¹ Chelsea E. Jones,¹ Binghua Hao,^{1,2} Liang Chen,⁴ Barry N. Kreiswirth,⁴ Yohei Doi,¹ Cornelius J. Clancy,^{1,2,5} and M. Hong Nguyen^{1,2,3}

- Etude prospective observationnelle
- 20 patients avec infections à CRE
- Traités par meropenem-vaborbactam 2 g IV x3 par jour > 48 h
- Entre Décembre 2017 et Avril 2019
- 18 KPC et 2 non KPC

AUTRES UTILISATIONS

	Alosaimy S, et al	Shields RK, et al.
N patients	126	20
Age (Médiane, IQR)	56 (37 – 68)	56 (31 – 83)
Hommes	62,7%	60%
Réanimation	49,2%	70,0%
APACHE-II (Médiane, IQR)	18 (12 – 26)	20 (7 – 40)
Infection respiratoire	38,1%	40,0%
Infection urinaire	13,5%	5,0%
Infection abdominale	19,0%	5,0%
Infection cutanée ou sous-cutanée	10,3%	10,0%
Bactériémie	9,5%	40,0%
Monothérapie	65,9%	80,0%
Polymicrobienne	11,9%	-
Enterobacterales	86,7%	100%
CRE	78,6%	100%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42,1%	70,0%
<i>Escherichia coli</i>	19,8%	10,0%
<i>Enterobacter cloacae</i>	16,7%	5,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,7%	-
Guérison clinique	88,1%	65,0%



ORIGINAL RESEARCH

Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial

Richard G. Wunderink · Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis · Galia Rahav · Amy J. Mathers · Matteo Bassetti · Jose Vazquez · Oliver A. Cornely · Joseph Solomkin · Tanaya Bhowmick · Jihad Bishara · George L. Daikos · Tim Felton · Maria Jose Lopez Furst · Eun Jeong Kwak · Francesco Menichetti · Ilana Oren · Elizabeth L. Alexander · David Griffith · Olga Lomovskaya · Jeffery Loutit · Shu Zhang · Michael N. Dudley · Keith S. Kaye

- TANGOII : Essai randomisé ouvert (2014-2017) (2:1)
- Monothérapie Meropénème Vaborbactam vs meilleur traitement possible pour EPC
- Différents type d'infections
- 47 EPC confirmés = population MITT
- Guérison clinique
- Mortalité J28

Caractéristiques	M-V (n=32)	BAT (n=15)
Âge (médian, SD)	63.5 (14.1)	60.2 (13.0)
Sexe féminin	18 (56.3%)	5 (33.3%)
Point de départ		
Bactériémie primitive	14 (43.8%)	8 (53.3%)
Infections urinaires	12 (37.5%)	4 (26.7%)
Infections respiratoires	4 (12.5%)	1 (6.7%)
Infections abdominales	2 (6.3%)	2 (13.3%)
Microbiologie		
<i>K. pneumoniae</i>	29 (90.6%)	12 (80.0%)
<i>E. coli</i>	3 (9.4%)	1 (6.7%)
<i>E. cloacae</i>	1 (3.1%)	2 (13.3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	0	2 (13.3%)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (3.1%)	1 (6.7%)
Terrain/gravité		
Charlson \geq 6	14 (43.8%)	11 (73.3%)
SIRS	15 (46.9%)	6 (40.0%)
Réanimation	5 (15.6%)	3 (20.0%)
Immunodéprimés	11 (34.4%)	8 (53.3%)

Critères (Population mERC-MITT)	VABOREM, N (%) (N=32)	MAD, N (%) (N=15)	Différence* (95 % IC)	p	Différence relative†
Critères d'efficacité					
Guérison clinique à la fin du ttt IV	21 (65,6)	5 (33,3)	32,3 (3,3 to 61,3)	0,03	97,0
Guérison clinique à J7±2 après le traitement IV	19 (59,4)	4 (26,7)	32,7 (4,6 to 60,8)	0,02	122,5
Guérison microbiologique‡ à la fin du ttt IV	21 (65,6)	6 (40,0)	25,6 (−4,1 to 55,4)	0,09	64,0
Guérison microbiologique‡ à J7±2 après le ttt IV	17 (53,1)	5 (33,3)	19,8 (−9,7 to 49,3)	0,19	59,5
Mortalité à J28	5 (15,6)	5 (33,3)	−17,7 (−44,7 to 9,3)	0,20	−53,2
Analyse exploratoire du profil bénéfices-risques de VABOREM Vs la meilleure antibiothérapie disponible (MAD)					
Mortalité toutes causes à J28 et néphrotoxicité	8 (25,0)	6 (40,0)	−15,0 (−44,0 to 14,0)	0,31	−37,5
Echec clinique et néphrotoxicité	10 (31,3)	12 (80,0)	−48,7 (−74,6 to −22,9)	<0,001	−60,9
Mortalité toutes causes à J28 et Els	6 (18,8)	9 (60,0)	−41,2 (−69,5 to −13,0)	0,004	−68,7
Echec clinique ou Els renal	9 (28,1)	12 (80,0)	−51,9 (−77,4 to −26,3)	<0,001	−64,9



Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Renee Ackley,^a Danya Roshdy,^a Jacqueline Meredith,^a Sarah Minor,^b William E. Anderson,^c Gerald A. Capraro,^d Christopher Polk^e

- Etude **rétrospective multicentrique** (février 2015-octobre 2018)
- Infections à EPC recevant **Ceftazidime Avibactam** ou **Méropénème Vaborbactam** ≥ 72 h
- Exclusion des patients avec IU localisée et exposition antibiotique répétée ultérieure
- **Succès clinique**
- Mortalité J30 et J90, récurrence émergence de résistance, EIG

	C-A (n=105)	MEV (n=26)	P value
Sexe masculin	58 (55,2)	12 (46,2)	NS
Âge médian (IQR)	62,0 (51-79)	57,5 (50,0-70,0)	NS
Immunodéprimés	12 (11,4)	4 (15,4)	NS
APACHE II	26,0 (22,0-30,0)	27 (24-34)	NS
Bactériémie primitive	7 (6,7)	1 (3,8)	NS
Infection urinaire	13 (35,2)	1 (12,5)	NS
Infection abdominale	6 (16,2)	3 (37,5)	NS
Infection respiratoire	7 (18,9)	2 (25,0)	NS
EPC responsable			NS
<i>K. pneumoniae</i> spp.	76 (72,4)	15 (57,7)	NS
<i>E. coli</i>	9 (8,6)	3 (11,5)	NS
<i>Enterobacter</i> spp	20 (19,1)	8 (30,8)	NS
<i>Citrobacter</i> spp	2 (1,9)	2 (7,7)	NS
Guérison clinique	26 (63,4)	39 (60,9)	NS
Mortalité J90	9(22)	20 (31,2)	NS



Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Renee Ackley,^a Danya Roshdy,^a Jacqueline Meredith,^a Sarah Minor,^b William E. Anderson,^c Gerald A. Capraro,^d Christopher Polk^e

Augmentation de la CMI en monothérapie CZA et émergence de résistances

CMI initiale (mg/l)	CMI récidive (mg/l)	Emergence de résistance	Durée de traitement C-A (jours)	Point de départ	Dialyse
0,25	0,75	Non	10,6	abdominal	Non
0,75	1,5	Non	7,6	respiratoire	Non
0,75	12	Oui	10,3	respiratoire	Oui
4	12	Oui	13,2	respiratoire	Oui
2	32	Oui	4,4	respiratoire	Oui

**Ceftazidime
Avibactam**

Probable (futur) backbone (probabiliste)
Activité anti *Pseudomonas aeruginosa*
Attention si KPC !!

**Imipénème
Relebactam**

KPC
Pseudomonas aeruginosa

**Méropénème
Vaborbactam**

KPC ++++

Cefiderocol

NDM (metallo B lactamases)
Autres mécanismes de R que carbapénémase
Non fermentant : acineto/serratia...

Plazomicine

Sévérité ?
Association ?
Allergie ?

TESTEZ CORRECTEMENT TOUS LES ANTIBIOTIQUES SANS
A PRIORI !

PUIS DISCUTEZ...À PLUSIEURS

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Entérobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Traitement des infections graves

- **OXA 48 & OXA 48 « like »** : Ceftazidime-avibactam est recommandé y compris chez l'enfant.
- **KPC** : Ceftazidime-avibactam, Meropénème-vaborbactam, ou Imipénème-cilastatin-relebactam sont recommandés.
- **ERC productrices de métallo-bêta-lactamases** et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques, y compris Ceftazidime-avibactam et Méropénème-vaborbactam : l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam ou le Céfiderocol peuvent être proposés après avis spécialisé.
Chez l'enfant l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam est préférée au Céfiderocol, pour lequel peu de données sont actuellement disponibles.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Traitement des infections non graves

▪ Infections autres qu'urinaires

L'utilisation d'antibiotiques anciens, choisis parmi ceux actifs in-vitro est de bonne pratique clinique. Un avis spécialisé est recommandé, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

▪ Infections urinaires

L'utilisation des aminosides, y compris la Plazomicine (quand elle sera disponible) est proposée. La Tigécycline peut être envisagée en dernier recours.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Associations d'antibiotiques

- Infections à ERC sensibles à, et traitées par Ceftazidime-avibactam, Méropénème-vaborbactam, Céfiderocol ou Aztréonam+Ceftazidime-avibactam : les associations ne sont pas recommandées.
- Infection graves à ERC sensibles in-vitro uniquement aux Polymyxines, Aminosides, Tigécycline ou Fosfomycine; ou en cas de non-disponibilité des nouvelles associations β L/ β L : un traitement avec plus d'un médicament actif in-vitro est suggéré.
Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.
- Il est suggéré de ne pas utiliser d'associations comprenant des Carbapénèmes pour les infections à ERC, sauf si la CMI du Méropénème est ≤ 8 mg/L. Dans ce cas le Méropénème en perfusion prolongée et à haute dose peut être utilisé dans le cadre d'un traitement combiné.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Entérobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Antibiotiques non recommandés

- La Tigécycline ne doit pas être utilisée pour les bactériémies et les pneumonies associées aux soins ou sous ventilation mécanique. Dans les autres situations son utilisation nécessite un avis spécialisé.
- Il n'y a pas de preuves permettant de recommander ou de déconseiller l'utilisation de la Fosfomycine en monothérapie pour traiter les ERC.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?

Traitement des infections graves

- Ceftolozane-tazobactam est recommandé
- En cas de résistance à Ceftolozane-tazobactam les alternatives sont : Imipénème-relebactam, Céfiderocol et Ceftazidime-avibactam.
- En l'absence d'autre alternative, Colimycine, Aminosides ou Fosfomycine peuvent être discutées sur avis spécialisé

Traitement des infections non graves

Ou pour les infections urinaires ou biliaires, bactériémiques ou non, après contrôle de la source

L'utilisation d'antibiotiques anciens, choisis parmi ceux actifs in-vitro, est de bonne pratique clinique, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?

Associations d'antibiotiques

- En l'absence de données probantes, il n'est pas possible de recommander ou déconseiller l'utilisation d'associations avec les nouveaux β L/ β L (Ceftazidime-avibactam et Ceftolozane-tazobactam) ou le Céfiderocol.
- En cas d'utilisation de Colimycine, Aminoside ou Fosfomycine, une association de 2 antibiotiques est recommandée.
Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence (forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)

Traitement des infections graves ou à haut risque

Une association est recommandée, comportant 2 antibiotiques actifs in vitro en privilégiant une association à base d'Ampicilline-sulbactam, parmi :

- Ampicilline-sulbactam,
- Colimycine,
- Aminoglycosides,
- Tigécycline,
- Meropénème (si CMI < 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)

Les associations Colimycine-Carbapénèmes et Colimycine-Rifampicine ne sont pas recommandées.

Le Céfiderocol ne doit être utilisé qu'en l'absence d'autre alternative et en association.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

Traitement des infections non graves

Une monothérapie est possible

- Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence
- Colimycine ou Tigécycline à forte dose peuvent être utilisées