

# Activité *in vitro* du ceftolozane-tazobactam sur les bacilles à Gram négatif non fermentaires isolés de patients atteints de mucoviscidose

Gary Taieb, Patrick Grohs, Philippe Morand, Isabelle Podglajen, Marie Lavollay, Jean-Luc Mainardi, Fabrice Compain

*Service de Microbiologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France.*

RICAI, 12 décembre 2016

# Conflits d'intérêt

---

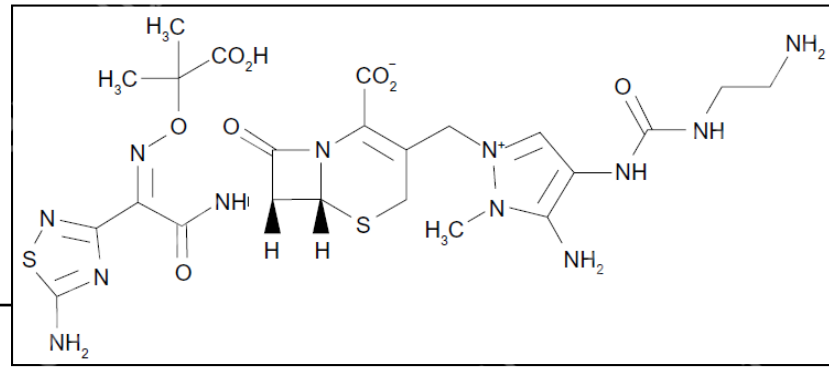
○ Ceftolozane donné par MSD

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Ceftolozane



○ Oxyimino-aminothiazolyl cephalosporine

○ Particularités:

- Peu hydrolysée par les céphalosporinases AmpC
- Peu affectée par imperméabilité/efflux :
  - mauvais substrat pour les pompes d'efflux et la porine D2 de *P. aeruginosa*
- Meilleure affinité avec certaines PLP de *P. aeruginosa* par rapport à imipénème ou ceftazidime

# Ceftolozane/Tazobactam

- Zerbaxa®
  - Ratio 2:1
  - Posologie : 1000/500 mg × 3/jr  
jusqu'à 2000/1000 mg × 3/jr dans les pneumonies
- Gain d'activité sur les  $\beta$ -lactamases de classe A (pénicillinase, BLSE)
  - Activité médiocre sur les carbapénèmases (classe A et B)
- CA-SFM/EUCAST 2016:
  - *P. aeruginosa* : S  $\leq$  4 mg/L, R > 4 mg/L
  - Pas de valeur critique pour *Achromobacter spp.* et *Stenotrophomonas maltophilia*
- Essais phase 3 :
  - IU compliquées
  - IIA (+ métronidazole)
  - PAVM : inclusions terminées

# BGN non-fermentaires et mucoviscidose : problématique

---

- Les patients atteints de mucoviscidose sont souvent colonisés ou infectés au niveau respiratoire par des BGN non-fermentaires multi-résistants par
  - Hyperexpression d'efflux
  - Hyperexpression d'AmpC
  - Imperméabilité
- Selon les premières études, le ceftolozane semble échapper à ces mécanismes de résistance

# BGN non-fermentaires et mucoviscidose

- 3 études

- Majorité de souches sensibles aux  $\beta$ -lactamines
- Ceftolozane seul (2 études)

Espèce	Ceftolozane		
	CMI <sub>50</sub> (mg/L)	CMI <sub>90</sub> (mg/L)	
<i>P. aeruginosa</i>	0,5	2	Zamorano, Clin Microbiol Infect 16:1482-1487
<i>P. aeruginosa</i>	4	32	Livermore, Int J Antimicrob Agents 34:402-406.
<i>B. cepacia</i>	2	16	
Ceftolozane/tazobactam			
<i>P. aeruginosa</i>	2	8	Kuti, Diagn Microbiol Infect Dis 83:53-55

- Aucune donnée sur les souches de *Achromobacter spp.* et *Stenotrophomonas maltophilia* isolées de prélèvements respiratoires de patients atteints de mucoviscidose

# Objectifs

---

=> Mesurer l'activité *in vitro* du ceftolozane seul et en combinaison avec le tazobactam sur une collection de BGN-NF isolés de patients atteints de mucoviscidose

=> Comparer cette activité à celle des autres  $\beta$ -lactamines

# Méthodes (I)

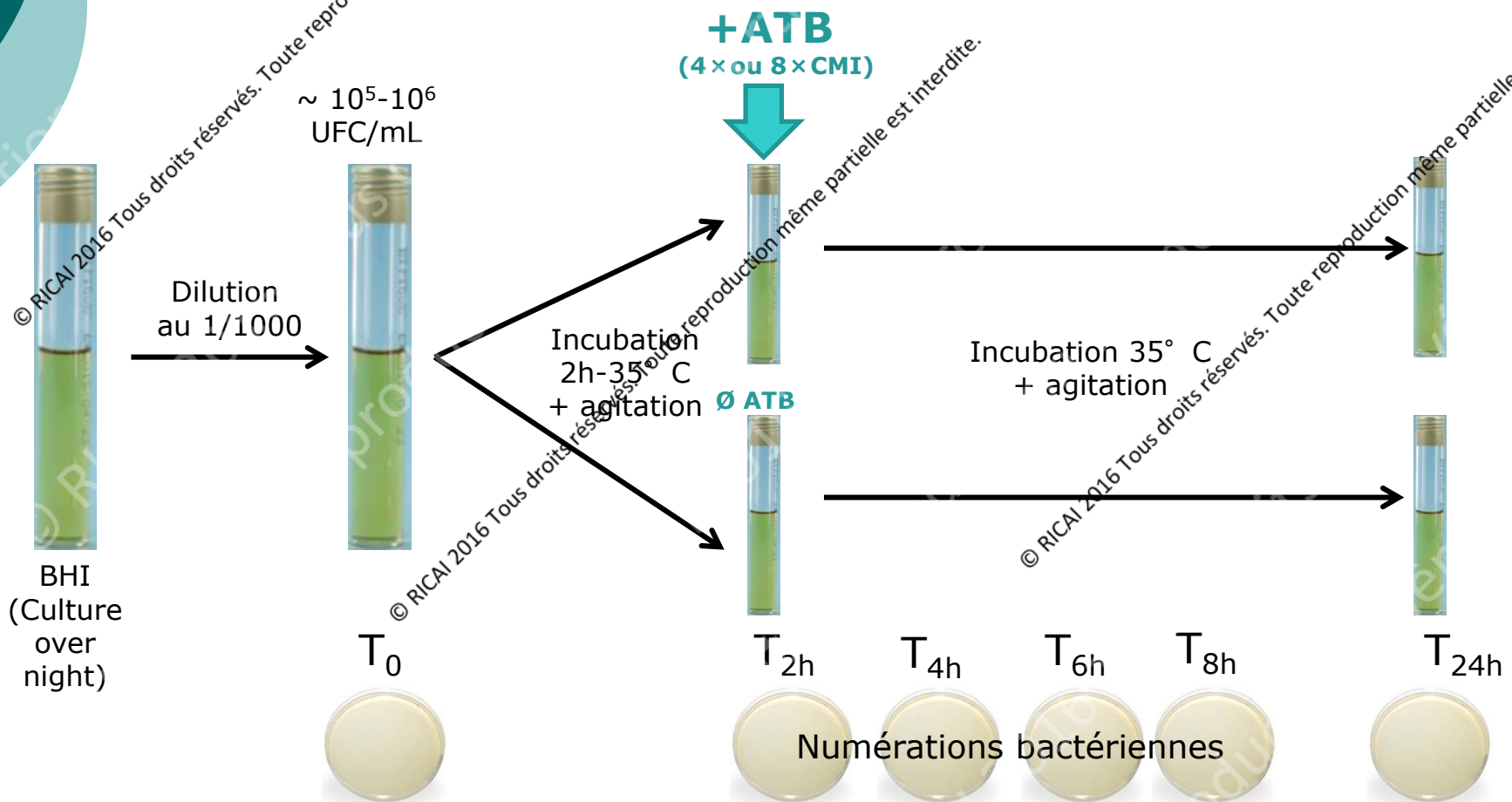
---

- 58 isolats cliniques de BGN-NF isolés de prélèvements respiratoires provenant de 55 patients adultes atteints de mucoviscidose
  - *P. aeruginosa* : N=35
  - *S. maltophilia* : N = 12
  - *A. xylosoxydans* : N=11
- Critère de sélection : CAZ < 16mm sur antibiogramme par diffusion en gélose MH
- CMI déterminées par dilution en milieu gélose MH
  - Incubation 24h à 35° C, prolongée à 48h si la culture est peu lisible à 24 h
  - Antibiotiques testés
    - Ceftolozane ± Tazobactam (4mg/L)
    - Ceftazidime
    - Méropénème
    - Pipéracilline-Tazobactam
  - Témoins:
    - *P. aeruginosa* ATCC27853 et *K. pneumoniae* ATCC700603



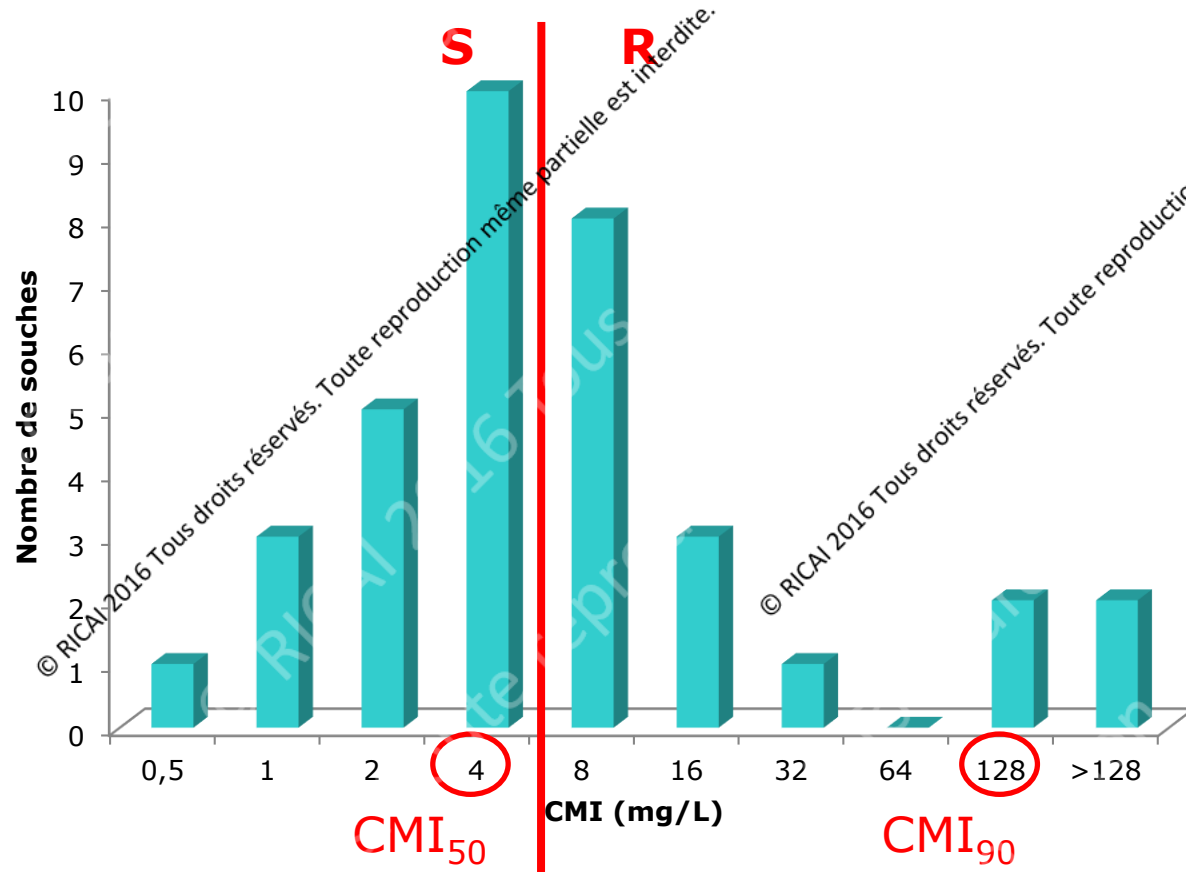
# Méthodes (II)

## ○ Courbes de bactéricidie



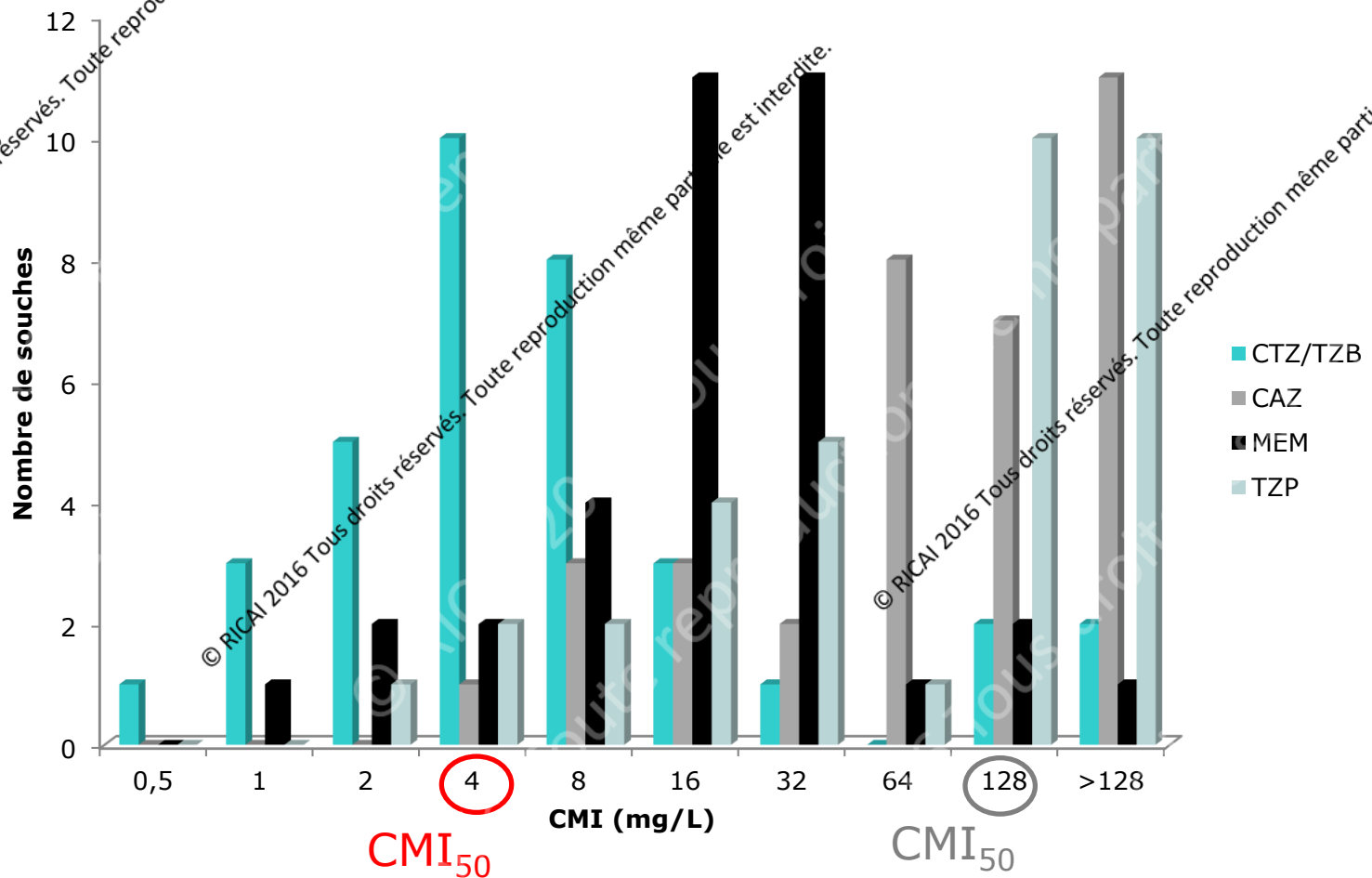
# Résultats : CMI sur *P. aeruginosa* (n=35)

## Distribution des CMI du ceftolozane/tazobactam chez *P. aeruginosa*



# Résultats : CMI sur *P. aeruginosa* (n=35)

## Comparaison aux autres $\beta$ -lactamines anti-pyocyaniques



# Résultats :

## CMI sur *P. aeruginosa* (n=35)

Antimicrobial agent	Minimum inhibitory concentration (µg/mL)			EUCAST clinical breakpoints	Susceptible strains (%)
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
<b>Ceftolozane</b>	0.5 - >128	4	128	-	-
<b>Ceftolozane + Tazobactam</b>	0.5 - >128	4	128	≤4 - >4	54
<b>Ceftazidime</b>	4 - >128	128	>128	≤8 - >8	11
<b>Piperacilline + Tazobactam</b>	2 - >128	128	>128	≤16 - >16	26
<b>Meropenem</b>	1 - >128	16	128	≤2 - >8	26

# Résultats : CMI sur *A. xylosoxydans* (n=11)

Antimicrobial agent	Minimum inhibitory concentration (µg/mL)			EUCAST clinical breakpoints	Susceptible strains (%)
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
<b>Ceftolozane</b>	>128	>128	>128	-	-
<b>Ceftolozane + Tazobactam</b>	>128	>128	>128	-	-
<b>Ceftazidime</b>	32 - >128	>128	>128	-	-
<b>Piperacilline + Tazobactam</b>	1 - 64	16	32	-	-
<b>Meropenem</b>	0.5 - >128	32	128	-	-

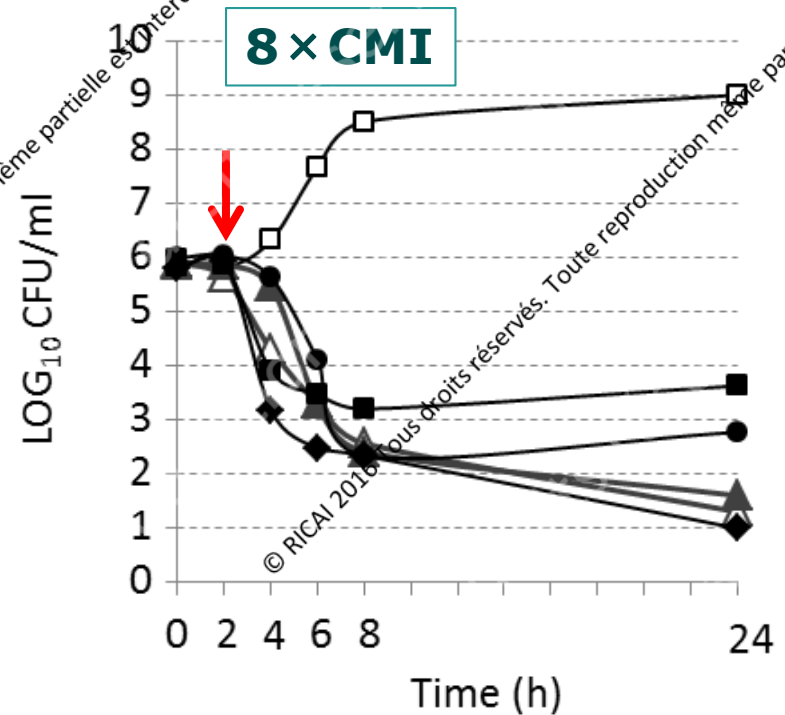
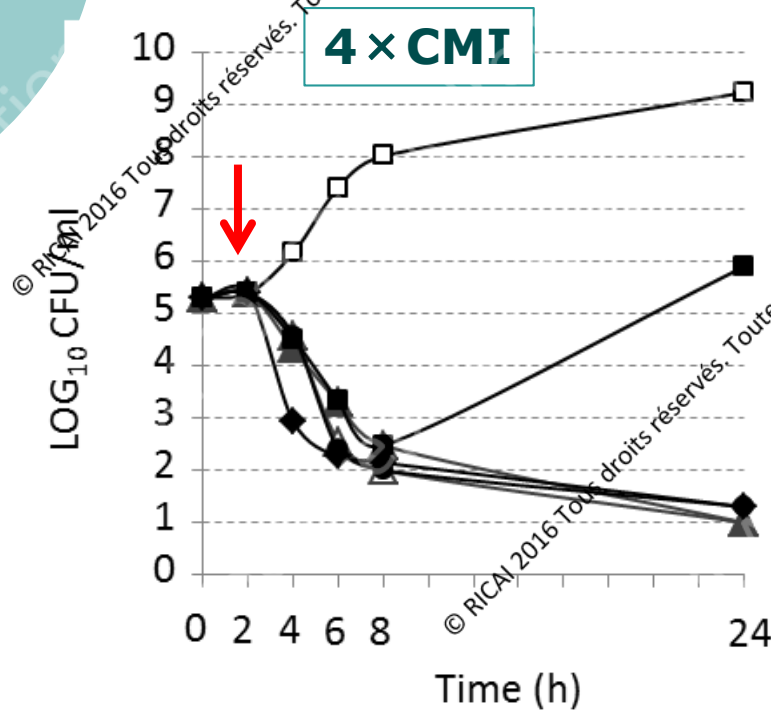
# Résultats :

## CMI sur *S. maltophilia* (n=12)

Antimicrobial agent	Minimum inhibitory concentration (µg/mL)			EUCAST clinical breakpoints	Susceptible strains (%)
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
<b>Ceftolozane</b>	16 - >128	64	>128	-	-
<b>Ceftolozane + Tazobactam</b>	16 - >128	64	>128	-	-
<b>Ceftazidime</b>	16 - >128	128	>128	≤ 8 - >16	0
<b>Piperacilline + Tazobactam</b>	8 - >128	128	>128	-	-
<b>Meropenem</b>	4 - >128	>128	>128	-	-

# Bactéricidie sur *P. aeruginosa* : souche de référence

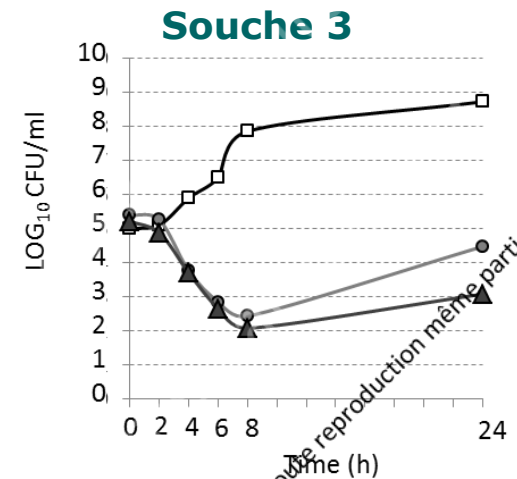
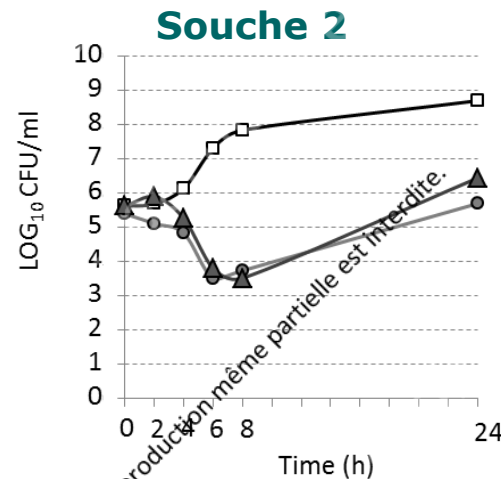
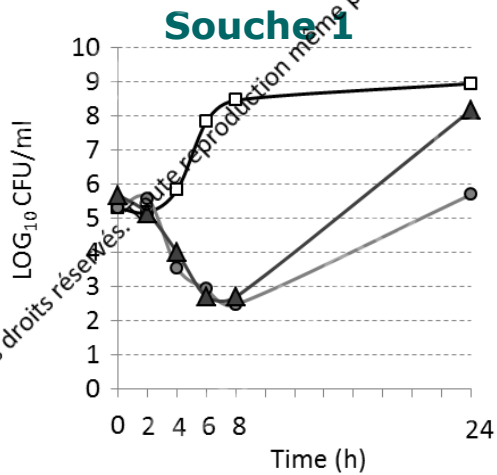
## Bactéricidie sur *P. aeruginosa* ATCC27853 (CMI CTZ/TZB = 0,5 mg/L)



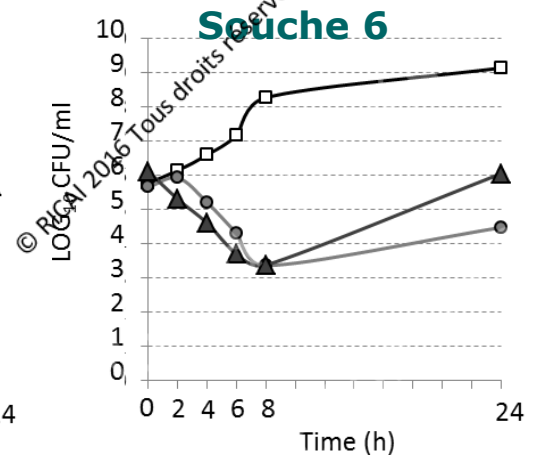
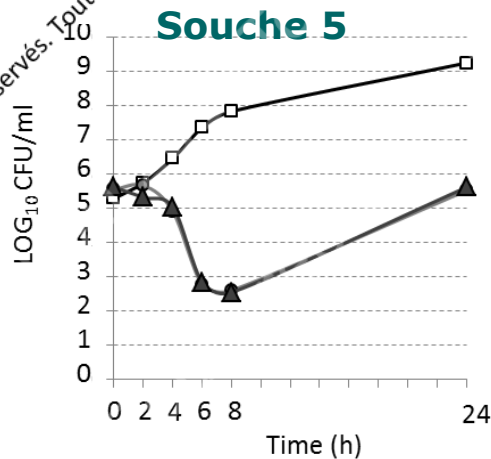
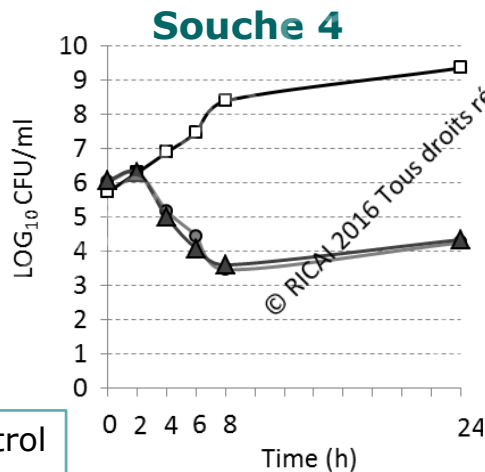
- |                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| □, growth control         | ●, ceftazidime             |
| ▲, ceftolozane alone      | ■, piperacillin-tazobactam |
| △, ceftolozane-tazobactam | ◆, meropenem.              |

# Bactéricidie sur *P. aeruginosa* : 6 isolats cliniques

**CMI =  
4mg/L  
(S)**



**CMI =  
8mg/L  
(R)**



□, growth control  
▲, 4 × MIC  
●, 8 × MIC.



# Conclusions

---

- Le ceftolozane-tazobactam était la  $\beta$ -lactamine antipyoxyanique la plus active *in vitro* sur la collection de *P. aeruginosa* isolés chez les patients atteints de mucoviscidose

=> Option thérapeutique à envisager lors d'infection respiratoire à *P. aeruginosa* MDR chez le patient atteint de mucoviscidose



© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

---

# Merci pour votre attention

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



---

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Résultats :

## CMI sur *P. aeruginosa* (n=35)

---

- Sur 24 souches I ou R à tous les comparateurs
  - Le ceftolozane-tazobactam conservait une activité sur 10 souches (42%)
- Sur 16 souches R à ceftolozane-tazobactam (Range 8->128 mg/L, mediane = 8 mg/L)
  - 100% CAZ-R
  - 1 souche TZP-S
  - 1 souche MEM-S

# Bactéricidie

---

- Sur *P. aeruginosa* sauvage:
  - Bactéricidie complète ( $-3 \log_{10}$ ) en 6 h
  - Comparable aux autres  $\beta$ -lactamines antipyocyaniques
  - Pas de repousse à 24h
  - Aucun apport du tazobactam
- Sur 6 isolats cliniques:
  - Bactéricidie  $> 1,5 \log_{10}$  pour toutes les souches
  - Bactéricidie complète ( $\geq 3 \log_{10}$ ) pour seulement 2 souches à  $8 \times \text{CMI}$
  - Repousse à 24h pour toutes les souches
    - Sélection d'une population résistante chez 3 souches (50%)
    - Conséquences cliniques ???