



# Place du Zavicefta dans le traitement des infections à bactéries productrices de carbapénémases

Pr Adnene Toumi

Service des Maladies Infectieuses – CHU Monastir  
Hammamet, le 6 mai 2023

« Pfizer has reviewed the content to meet the specified standards in this document but not to ensure references are correctly cited »

# Introduction

- Antibiorésistance : problème majeur de santé publique
- Depuis les années 80 : émergence de souches E-BLSE
- Plus récemment : émergence et extension de souches productrices de carbapénémases.
- Impasses thérapeutiques !
- Estimations : 10 millions de décès en 2050

# Mortalité

- Mortalité à J30 des infections à entérobactéries  
OXA-48 : 50%
- Infections par *K. pneumoniae* (KPC) : 40%
- Bactériémies à *P. aeruginosa* : 20-40%

## Facteurs associés à la mortalité à J30 de patients ayant une bactériémie à KP-RC

Variable	p	RR (IC 95%)
Choc septique	0,003	4,5 (1,6 – 12,5)
Hémopathie	0,002	8,5 (2,1 – 33)
<b>Isoler KP-RC</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>7,7 (2,8 – 21,5)</b>
Traitement définitif par coli/tigé/méropénème	0,01	(0,11 -0 ,69)

# Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies

- Méta-analyse, 7 études, 1613 patients

Variable	OR	IC 95%)
Sévérité	1,46	1,1 – 1,94
Pathologies sous jacentes	1,57	1,19 – 2,08
Durée d'hospitalisation	1,54	1,18 – 2,02
<b>Isoler PA-RC</b>	<b>3,07</b>	<b>1,61 – 5,89</b>

Résistance = état des lieux

# Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes



# *E. coli* (Données LART 2019)

	Total			Urine			Hémoculture		
	Nombre	% R	% R+I	Nombre	% R	% R+I	Nombre	% R	% R+I
Amoxicilline	7874	73,3	73,4	6862	72,9	72,9	195	77,9	77,9
Ticarcilline	7262	72,3	72,4	6302	72,2	72,2	186	75,8	75,8
Amoxicilline – Acide clavulanique	7860	36,1	35,8	6835	36,1	36,1	199	46,7	46,7
Pipéracilline - Tazobactam	7464	7,5	16,5	6449	7,2	16,5	186	10,2	25,8
Céfoxitine	4875	3,0	4,2	4174	2,3	3,4	112	13,4	14,3
Céfotaxime	7260	18,3	18,8	6320	17,3	17,8	186	32,8	34,4
Ceftazidime	7151	15,4	18,0	6205	14,7	15,5	190	29,5	34,7
<b>Imipénème</b>	<b>6936</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>6006</b>	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>186</b>	<b>0,5</b>	<b>1,1</b>
Ertapénème	8202	0,6	1,0	7132	0,5	0,7	209	1,4	1,9
Gentamicine	5828	11,3	13,3	5033	11,2	13,3	139	8,6	11,5
Tobramycine	5200	12,5	16,2	4639	11,8	15,6	140	15,0	16,4
Amikacine	7503	0,6	1,8	6535	0,4	1,7	187	3,2	4,3
Tigécycline	5134	0,2	1,0	4392	0,2	1,0	130	0,8	1,5
Acide nalidixique	7244	31,2	32,8	6310	31,2	32,7	168	31,5	35,1
Ciprofloxacine	6355	23,2	24,3	5498	24,4	25,6	175	25,7	28
Cotrimoxazole	6010	38,8	39,2	5227	38,7	39,1	137	40,1	41,6
Mecillinam	-	-	-	4424	23	23	-	-	-
Nitrofuranes	-	-	-	4720	2,1	2,1	-	-	-
Fosfomycine	-	-	-	4050	1	1	-	-	-

## *K. pneumoniae* (Données LART 2019)

	Total			Hémocultures			Urines		
	Nombre	%R	%R+I	Nombre	%R	%R+I	Nombre	%R	%R+I
<b>Amoxicilline – Acide clavulanique</b>	3355	49,0	49,1	382	69,1	64,2	1903	43,7	43,7
<b>Pipéecilline - Tazobactam</b>	3199	30,6	41,4	354	46,2	58,8	1835	26,7	36,4
<b>Céfoxitine</b>	2050	33,2	34,6	257	42,9	44,2	1051	28,2	30,1
<b>Céfotaxime</b>	3113	45,3	48,2	337	69,6	72,6	1797	38,7	41,0
<b>Ceftazidine</b>	3116	45,9	49,6	332	69,0	75,7	1758	38,5	41,7
<b>Imipénème</b>	<b>3097</b>	<b>13,1</b>	<b>18,7</b>	<b>355</b>	<b>17,5</b>	<b>25,7</b>	<b>1707</b>	<b>11,4</b>	<b>15,5</b>
<b>Ertapénème</b>	3594	20,3	22,4	401	29,1	32,5	2030	16,2	17,9
<b>Gentamicine</b>	2449	32,5	39,7	273	50,8	54,8	1342	26,3	28,6
<b>Tobramycine</b>	2266	34,2	38,1	256	50,9	56,2	1331	27,6	31,2
<b>Amikacine</b>	3230	12,6	18,3	369	19,9	27,0	1834	9,7	13,4
<b>Acide nalidixique</b>	2882	36,5	45,5	347	42,9	52,4	1657	34,7	42,3
<b>Ciprofloxacine</b>	3037	34,9	37,6	332	43,9	46,9	1763	31,3	34,0
<b>Cotrimoxazole</b>	2442	39,7	41,5	256	47,2	50,2	1381	38,9	40,3

# ANTIBIOGRAMME

Germe : *Escherichia coli*

Numération culture :

Antibiotique	Résultat interprété	CMI	Seuils CMI	Spécialité
AMOXICILLINE 20µg	Résistant		8 - 8	CLAMOXYL
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE 20-10µg	Résistant	>8	8 - 8	AUGMENTIN
TICARCILLINE 75µg	Résistant	>16	8 - 16	TICARPEN
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE 75-10µg	Résistant	>16	8 - 16	CLAVENTIN
PIPERACILLINE 30µg			3	PIPERILLIN
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM 30µg			3	TAZOCILLIN
CEFALEXINE 30µg			6	
CEFUROXIME IV 30µg				CUROXIME
CEFOXITINE 30µg			6	MEFOXIN
CEFIXIME 5µg	Résistant	>1	1 - 1	OROKEN
CEFOTAXIME 5µg	Résistant	>16	1 - 2	CLAFORAN
CEFEPIME 30µg	En cours		1 - 4	AXEPIM
AZTREONAM 30µg	Résistant	256	1 - 4	AZACTAM
ERTAPENEME 10µg	Résistant	>32	0,5 - 1	INVANZ
TOBRAMYCINE 10µg	Résistant	>16	2 - 4	NEBCINE
NETILMICINE 10µg	Résistant	16	2 - 4	NETROMICIN
AMIKACINE 30µg	Résistant	>64	8 - 16	AMIKLINCIN
ACIDE NALIDIXIQUE 30µg	Résistant	>16	16 - 16	NEGRAM
NORFLOXACINE 10µg	Résistant	>16	0,5 - 1	NOROXINE
OFLOXACINE 5µg	Résistant	128	0,25 - 0,5	OFLOCET
CIPROFLOXACINE 5µg	Résistant	256	0,25 - 0,5	CIFLOX
LEVOPLOXACINE 5µg	Résistant	>8	0,5 - 1	
FOSFOMYCINE 200µg	SENSIBLE	<=32	32 - 32	FOSFOCINE
CHLORAMPHENICOL 30µg	Résistant	>8	8 - 8	
NITROFURANTOINE 100µg	Résistant	>64	64 - 64	ERCEFURYL
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES 1.25-23.75µg	Intermédiaire	>2	2 - 4	BACTRIM
TIGECYCLINE 15µg	SENSIBLE	<1	1 - 2	

Mécanismes de résistance ?

# Classification d'Ambler

Ambler Class	A	B	C	D
Active Site	Serine	Metallo (zinc-binding thiol)	Serine	Serine
Enzyme Type	TEM, SHV, CTX-M, KPC	NMD-1, IMP, VIM	AmpC, CMY	OXA
Host Organisms	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp.	Enterobacteriaceae and Non-fermenters
Substrates	Ampicillin; cephalotin; penicillins; 3 <sup>rd</sup> gen cephalosporins; Extended- spectrum cephalosporins; carbapenems	All $\beta$ -lactams	Cephameycins; 3 <sup>rd</sup> -generation cephalosporins	Cloxacillin; Extended-spectrum cephalosporins; carbapenems

**KPC-2 is the most prevalent class A carbapenemase in the world and can hydrolyze the  $\beta$ -lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam.**

*Pseudomonas aeruginosa* résistant  
aux carbapénèmes



# *P. aeruginosa* (Données LART 2019)

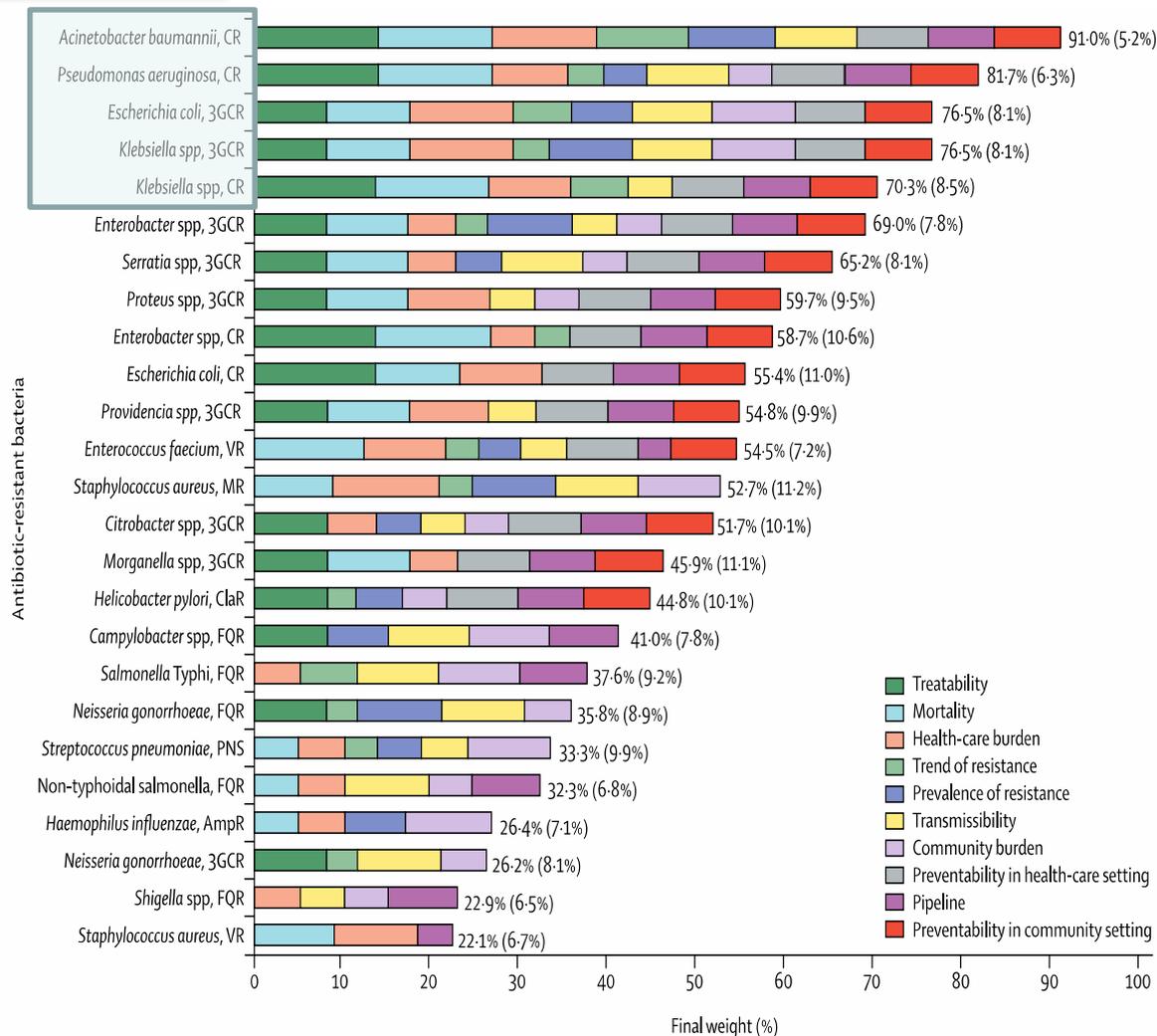
Nombre	Nb de souches testées	Total		Nb de souches testées	Hémocultures		Nb de souches testées	Poumon	
		R	R+I		R	R+I		R	R+I
		2243			143			934	
<b>Ticarcilline</b>	1743	31,8	31,8	100	41	41	698	28,1	28,1
<b>Pipéracilline</b>	1687	31,8	31,8	105	32,4	32,4	672	28,1	28,1
<b>Pipéracilline+Tazo bactam</b>	1990	25,8	26	115	29,6	29,6	805	23,4	23,4
<b>Ceftazidime</b>	2036	22	22,3	105	26,7	27,6	866	18,8	18,9
<b>Céfépime</b>	1923	22,1	22,5	113	24,8	26,6	737	18,9	19,1
<b>Aztréonam</b>	1607	9,6	55,6	100	13	55	613	9,8	64,1
<b>Imipénème</b>	<b>2066</b>	<b>22,8</b>	<b>25,8</b>	<b>111</b>	<b>27</b>	<b>28,8</b>	<b>850</b>	<b>23,1</b>	<b>26,7</b>
<b>Méropénème</b>	982	19,3	25,8	53	20,8	28,3	498	23,1	25,9
<b>Gentamicine</b>	1712	26,8	26,8	96	27,1	27,1	711	21,9	21,9
<b>Tobramycine</b>	1461	19,2	19,2	86	26,7	26,7	543	16	16
<b>Amikacine</b>	1926	17,1	22,2	113	21,2	26,6	714	14	19,9
<b>Ciprofloxacine</b>	1793	25,7	26	101	27,7	28,7	687	18,8	19,1

# Bactéries prioritaires (OMS)

- Liste OMS des bactéries prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques :
  - Entérobactéries résistantes : BLSE, résistance aux carbapénèmes (E-RC)
  - *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes (PA-RC)
  - *Acinetobacter baumannii*, résistance aux carbapénèmes

# 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

# ERC : Molécules (ESCMID / IDSA)

- Nouvelles :
  - Ceftazidime-avibactam
  - Méropénème-vaborbactam
  - Céfidérocol
  - Imipénème-relebactam
- Anciennes :
  - Tigécycline
  - Aminosides
  - Colistine
  - Fosfomycine

# ERC : Molécules (ESCMID / IDSA)

- Nouvelles :
  - **Ceftazidime-avibactam**
  - Méropénème-vaborbactam
  - Céfidérocol
  - Imipénème-relebactam
- Anciennes :
  - Tigécycline
  - Aminosides
  - Colistine
  - Fosfomycine

# PA-RC : Molécules (ESCMID / IDSA)

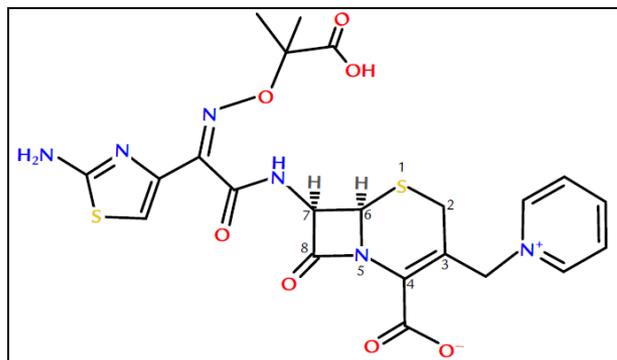
- Nouvelles
  - BL/IBL :
    - Ceftolozane-tazobactam
    - Ceftazidime-avibactam
  - Imipénème-relebactam
  - Céfidérocol
- Anciennes
  - Colistine
  - Aminosides
  - Fosfomycine

# PA-RC : Molécules (ESCMID / IDSA)

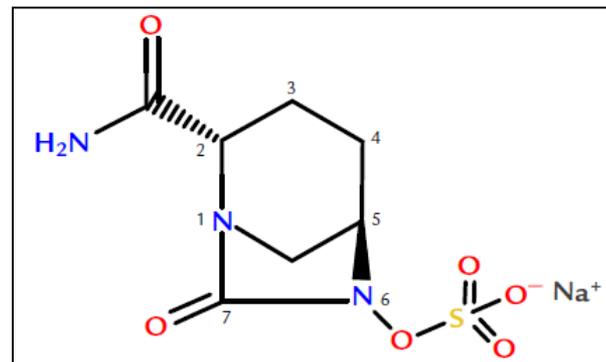
- Nouvelles
  - BL/IBL :
    - Ceftolozane-tazobactam
    - Ceftazidime-avibactam
  - Imipénème-relebactam
  - Céfiderocol
- Anciennes
  - Colistine
  - Aminosides
  - Fosfomycine

# Ceftazidime – avibactam

- Nouvelle association : bêtalactamine + nouvel inhibiteur de  $\beta$ -lactamase
- **Ceftazidime** : céphalosporine de troisième génération
- **Avibactam** : Inhibiteur de bêtalactamases (non bêtalactamine) inhibant de nombreuses  $\beta$ -lactamases par liaison réversible au site actif des  $\beta$ -lactamases.



2 g



0,5 g

# Ceftazidime – avibactam

- Activité sur entérobactéries :
  - BLSE (TEM, SHV, CTX-M)
  - Enzymes de classes A (KPC) et C (Amp C)
  - Certaines de classe D (OXA-48)
- Activité sur *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotic	Enterobacteriaceae (e.g. E. coli, Klebsiella spp.)					<i>Pseudomonas</i> spp.		<i>Acinetobacter</i> spp.
	ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	NDM	Efflux	AmpC	
Ceftolozane-tazobactam	Green	Yellow	Red	Yellow	Red	Green	Green	Red
Ceftazidime-avibactam	Green	Green	Green	Green	Red	Yellow	Green	Red
Meropenem-vaborbactam	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green	Yellow
Imipenem-relebactam	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Yellow

# Ceftazidime – avibactam

## PK/PD

- **Bactéricidie** : interfère avec la synthèse de la paroi bactérienne et la formation du peptidoglycane
- **Ceftazidime** : activité temps-dépendant, maximale lorsque sa concentration est 4 à 5 au-dessus de la CMI
- Non métabolisés et éliminés par filtration glomérulaire
- **Élimination urinaire : 83%**

# Ceftazidime – avibactam

## PK/PD

- **Diffusion**
  - Faible fixation aux protéines (28%)
  - Bonne diffusion
  - Méningée : 40 % des concentrations sériques
  - Cutanée : 40 %
- **Posologie**
  - Chez personnes à fonction rénale normale (ClCr > 50 mL/min) : **2,5 g toutes les 8h sur 2h**
- Pas d'adaptation en cas d'insuffisance hépatique ou chez les sujets âgés

# Ceftazidime – avibactam

## Adaptation des doses selon la fonction rénale

<b>CICr (ml/min)</b>	<b>Posologie</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Durée de la perfusion</b>
<b>31-50</b>	1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2 heures
<b>16-30</b>	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 12 heures	2 heures
<b>6-15</b>	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 24 heures	2 heures
<b>IRT et hémodialyse</b>	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 48 heures	2 heures

# Ceftazidime – avibactam

## Indications thérapeutiques

- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections des voies urinaires compliquées (dont les pyélonéphrites)
- Pneumonies nosocomiales (PN) et pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)
- Infections à BGN aérobies avec options thérapeutiques limitées



# Activité in vitro de ceftazidime-avibactam vis-à-vis d'isolats à Gram négatif

Isolate	No.	MIC <sub>50</sub> , µg/mL	MIC <sub>90</sub> , µg/mL	Range	% Susceptible
<i>Enterobacteriaceae</i>	20,709	0.12	0.25	≤0.03 to >32	99.9
<i>Escherichia coli</i>	6486	0.06	0.12	≤0.03 to 4	100
ESBL	776	0.12	0.25	≤0.03 to 4	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4421	0.12	0.25	≤0.03 to >32	99.9
ESBL	721	0.25	1	≤0.03 to >32	99.6
Meropenem-NS	276	0.5	2	≤0.03 to >32	98.9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1159	0.06	0.25	≤0.03 to 4	100
ESBL	119	0.25	1	≤0.03 to 4	100
<i>Proteus mirabilis</i>	1626	≤0.03	0.06	≤0.03 to >32	99.9
ESBL	80	0.06	0.12	≤0.03 to >32	98.8
<i>Enterobacter cloacae</i>	2261	0.12	0.5	≤0.03 to 32	>99.9
Ceftazidime-NS	473	0.5	1	≤0.03 to 32	99.8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	831	0.12	0.25	≤0.03 to 16	99.9
Ceftazidime-NS	165	0.25	0.5	≤0.03 to 16	99.4
<i>Morganella morganii</i>	776	0.06	0.12	≤0.03 to 8	100
<i>Citrobacter koseri</i>	503	0.06	0.12	≤0.03 to 2	100
<i>Citrobacter freundii</i>	547	0.12	0.5	≤0.03 to 16	99.8
<i>Serratia marcescens</i>	1260	0.12	0.5	≤0.03 to 16	99.8
<i>Proteus vulgaris</i>	301	0.06	0.06	≤0.03 to 0.5	100
<i>Providencia species</i>	538	0.12	0.5	≤0.03 to 16	99.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3902	2	4	≤0.03 to >32	96.9
MDR	580	4	16	0.25 to >32	81.0
XDR	338	8	32	0.5 to >32	73.7

# Études cliniques

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

Van Duin, CID, 2018

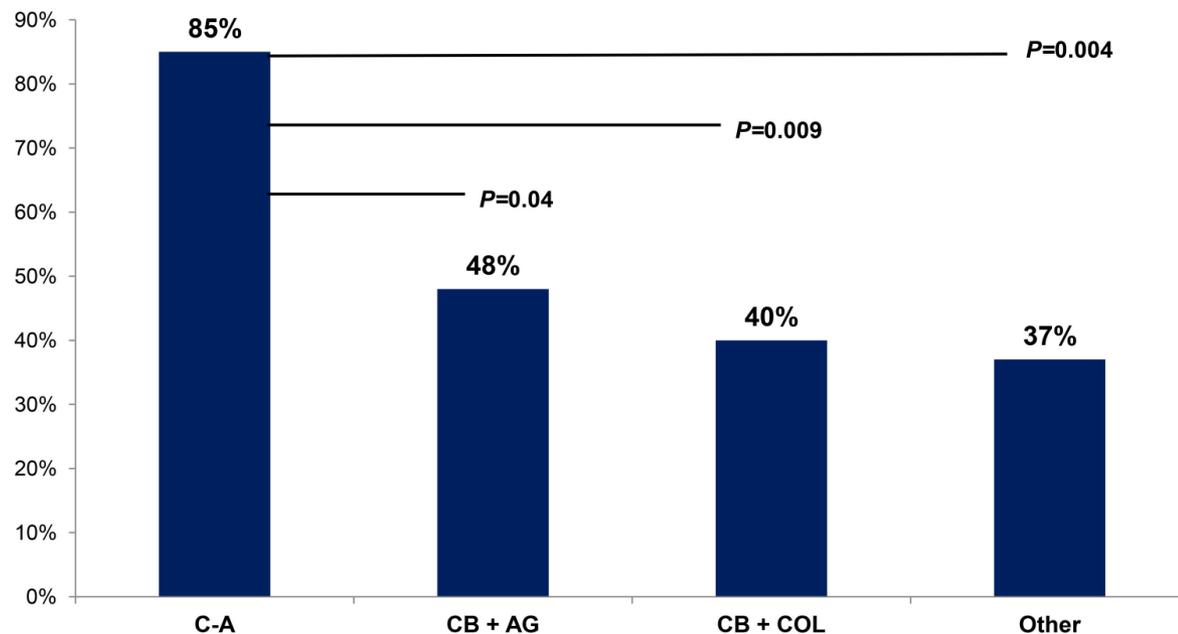
- Étude prospective, multicentrique, observationnelle
- 137 patients : 99 colistine vs 38 cefta-avibactam
- Mortalité à J30 de toutes causes : 9% vs 32% (p=0,001)

Outcome	No. (%)	IPTW-Adjusted % (95% CI)	No. (%)	IPTW-adjusted % (95% CI)	IPTW-Adjusted Cumulative Difference for Colistin Minus Ceftazidime- Avibactam, % (95% CI)	DOOR: IPTW-Adjusted Probability Estimate (95% CI)
<b>Efficacy</b>						
disposition (n = 137)	n = 38		n = 99			0.64 (.57– .71)
Hospital death	3 (8)	9 (3–20)	33 (33)	32 (23–41)	23 (9–35)	
Alive in hospital or discharged not to home	27 (71)	72 (57–86)	59 (60)	61 (51–70)	11 (–1 to 23)	
Discharged home	8 (21)	18 (8–31)	7 (7)	7 (3–13)		
<b>Safety</b>						
death and incident renal failure (n = 72)	n = 26		n = 46			0.62 (.52–.72)
Hospital death	2 (8)	9 (3–24)	12 (26)	25 (13–38)	16 (–2 to 32)	
Not observed to die, with incident renal failure	1 (4)	5 (3–19)	6 (13)	13 (4–24)	24 (4–43)	
Not observed to die, without incident renal failure	23 (88)	86 (69–100)	28 (61)	62 (47–76)		

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

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>

- 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%)	<b>0.02</b>
Survie J90	12 (92%)	14 (56%)	19 (63%)	20 (49%)	<b>0.04</b>

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

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>

### Analyse multivariée succès

Facteurs (succès)	Guérison (n=50)	Echec (n=59)	P	OR (IC 95%)
Néoplasie (n,%)	7 (14)	17 (29)	0,1	–
<b>Bactériémie primitive (n,%)</b>	<b>19 (38)</b>	<b>9 (15)</b>	<b>0,006</b>	<b>4,5 (1,53-13,12)</b>
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	–
<b>TTT par C-A (n,%)</b>	<b>11 (22)</b>	<b>2 (3)</b>	<b>0,01</b>	<b>8,64 (1,61-46,39)</b>

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

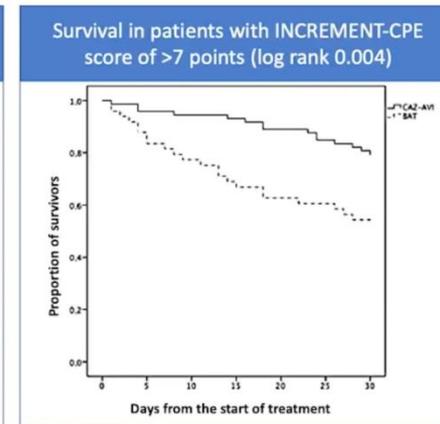
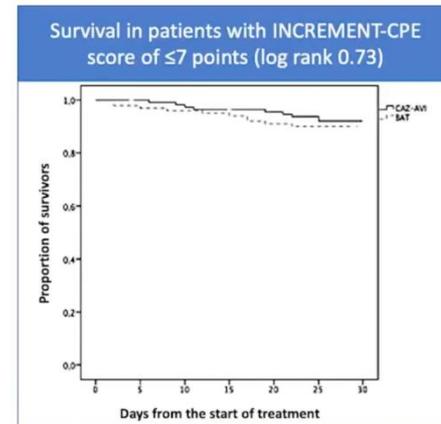
- Étude multicentrique rétrospective
- 339 patients / âge moyen = 70 ans
- Critère de jugement principal : mortalité à J30
- Au total : 189 (55,8%) patients traités par CAZ/AVI
- Sources de l'infection :
  - Infections urinaires = 129 (38,1%)
  - Bactériémies = 111 (32,7%)
  - IIA = 60
  - Pneumonies = 39
- Bactéries isolées : KP = 311 (91,7%)
- Mécanismes de résistance
  - OXA-48 = 255 (75%)
  - KPC = 84 (25%)

## 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



Variable	P	RR (IC 95%)
Score SOFA	< 0,001	1,22 (1,1 – 1,35)
Score increment > 7	0,04	2,13 (1,01 – 4,46)
Traitement par CAZ/AVI	<b>0,008</b>	<b>0,42 (0,22 – 0,8)</b>

# Meta-analysis of Clinical Outcomes Using Ceftazidime/Avibactam, Ceftolozane/Tazobactam, and Meropenem/Vaborbactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections

Geneva M. Wilson,<sup>1,\*</sup> Margaret Fitzpatrick,<sup>1,2</sup> Kyle Walding,<sup>3</sup> Beverly Gonzalez,<sup>1</sup> Marin L. Schweizer,<sup>2,4</sup> Katie J. Suda,<sup>5,6</sup> and Charlesnika T. Evans<sup>1,7</sup>

- **29 études >> 1620 patients**

- **Pneumonie : 49,8%**

- ***Pseudomonas aeruginosa* MDR : 65,3%**

Wilson, Open Forum Inf Dis 2021

Author, Year	Study Design	Location	Duration of Study, mo	Duration of Treatment	Sample Size	Age, y	SOT, %	Kidney Disease, %	Cancer	Pneumonia	%MDRPA	%CRE
Alosaimy, 2020	Obs. study	USA	20	≥72 h MV	40	58 (34–69) <sup>a</sup>	NR	37.5	NR	32.5	N/A	84.6
Bassetti, 2019	Obs. study	Italy	21	≥96 h C/T	101	67 (49–74) <sup>a</sup>	10.9	30.7	29.7	31.7	69.0	N/A
Bosaeed, 2020	Obs. study	Saudi Arabia	24	≥96 h C/T	24	57 (36–71) <sup>a</sup>	8.3	20.8	20.8	31.6	100	N/A
Caston, 2017	Obs. study	Spain	9	NR	12	67 (54–75) <sup>a</sup>	NR	25.0	16.7	50.0	100	N/A
De la Calle, 2019	Obs. study	Spain	26	≥72 h C/A	23	58.8 (16.03) <sup>e</sup>	21.7	43.5	21.7	21.7	N/A	100.0
Diaz-Canestro, 2018	Obs. study	Spain	28	C/T for ≥48 h	58	60.8 (14.5) <sup>e</sup>	1.7	25.9	32.7	60.3	97	N/A
Dinh, 2017	Obs. study	France	9	≥1 dose of C/T	15	48.3 (3–73) <sup>d</sup>	33.3	20.0	26.7	46.7	100	N/A
Escola-Verge, 2018	Obs. study	Spain	20	≥72 h of C/T	38	59.5 (19–85) <sup>b</sup>	28.9	21.1	28.9	36.8	100	N/A
Gallagher, 2018	Obs. study	USA	38	≥24 h of C/T	205	60 (48–70) <sup>a</sup>	17.1	26.3	16.1	59.0	100	N/A
Guimaraes, 2019	Case series	Brazil	21	≥48 h of C/A	29	50.5 <sup>e</sup>	24.1	48.3	NR	10.3	N/A	100.0
Haidar, 2017	Obs. study	USA	9	NR	21	58 (23–91) <sup>a</sup>	38.1	23.8	9.5	76.2	100	N/A
Hart, 2019	Case series	USA	41	≥24 h C/T	70	57 (14) <sup>e</sup>	67.1	NR	NR	55.7	100	N/A
Jorgensen, 2019	Obs. study	USA	48	≥72 h of C/A	203	62 (49–72) <sup>a</sup>	NR	32.0	13.3	37.4	31	58
Jorgensen, 2020	Obs. study	USA	48	≥72 h of C/T	259	62 (52–72) <sup>a</sup>	NR	NR	9.3	62.9	87	N/A
King, 2017	Chart review	USA	13	≥24 h of C/A	60	60 (51–69) <sup>a</sup>	25.0	31.7	NR	26.7	N/A	83.3
Molloy, 2020	Case series	USA	Not reported	Not reported	13	3 mo–19 y <sup>j</sup>	NR	NR	7.7	76.9	100	N/A
Molnar, 2017	Obs. study	USA	Not reported	≥24 h C/T	34	57 (42–66) <sup>a</sup>	44.1	NR	NR	64.7	100	N/A
Munita, 2017	Obs. study	USA	Not reported	Not reported	35	52.9 (16–89) <sup>d</sup>	NR	11.4	25.7	42.9	77.0	N/A
Nambiar, 2019	Case series	USA	22	Not reported	32	C/A = 61 (11) <sup>c</sup> C/T = 48 (19) <sup>c</sup>	100.0	12.5	NR	46.9	13.0	87.5
Nathan, 2016	Case series	USA	14	NR	28	57 (18–64) <sup>d</sup>	0.0	NR	39.3	28.6	50.0	25.0
Rodriguez-Nunez, 2020	Obs. study	USA, UK, France, Spain	24	≥72 h of C/T	90	64 (16.2) <sup>e</sup>	33	14.4	18.9	100	77.0	N/A
Sacha, 2017	Case series	USA	10	≥1 dose of C/T	49	65 (51–71) <sup>a</sup>	34.7	NR	14.3	69.4	69	N/A
Santevecchi, 2018	Case series	USA	12	≥1 dose of C/A	10	53 (32–75) <sup>a</sup>	20.0	NR	10.0	60.0	70	N/A
Shields, 2016	Case series	USA	10	≥72 h of C/T	37	64 (26–78) <sup>a</sup>	29.7	NR	0.0	32.4	N/A	100.0
Shields, 2020	Obs. study	USA	16	MV for ≥48 h	20	56 (31–83) <sup>a</sup>	NR	NR	NR	35.0	NR	70.0
Sousa, 2018	Obs. study	Spain	20	≥48 h of C/A	57	64 (26–86) <sup>a</sup>	NR	21.05	24.56	26.3	N/A	100.0
Temkin, 2017	Case series	Europe and Australia	36	≥1 dose of C/A	38	61 (47–67) <sup>a</sup>	13.2	18.42	NR	NR	N/A	89.5
Vena, 2020	Obs. study	Italy	24	≥72 h of C/A	41	61.6 (13.0) <sup>e</sup>	NR	26.09	17.39	48.8	93	N/A
Xipell, 2018	Case series	Spain	12	≥72 h of C/T	23	62 (41–70) <sup>a</sup>	19.5	21.9	26.8	34.8	100	N/A

# Meta-analysis of Clinical Outcomes Using Ceftazidime/Avibactam, Ceftolozane/Tazobactam, and Meropenem/Vaborbactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections

Geneva M. Wilson,<sup>1,6</sup> Margaret Fitzpatrick,<sup>1,2</sup> Kyle Walding,<sup>3</sup> Beverly Gonzalez,<sup>1</sup> Marin L. Schweizer,<sup>2,4</sup> Katie J. Suda,<sup>5,6</sup> and Charlesnika T. Evans<sup>1,7</sup>

	Included Studies	Pooled Rate (CI), %	<i>I</i> <sup>2</sup> Value, %
Outcomes			
Clinical success	29	73.3 (68.9–77.5)	72.6
Microbiological success	19	67.9 (58.8–77.4)	87.9
Recurrence rate	14	33.9 (28.2–39.7)	47.3
Clinical success among subset analyses			
C/T-only studies	18	73.8 (67.8–79.7)	78.5
C/A-only studies	12	73.0 (67.7–78.4)	51.9
Salvage therapy patients	12	80.7 (78.0–83.4)	0.0

# The Use and Effectiveness of Ceftazidime–Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study

- Étude non interventionnelle
- 11 pays, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018
- Patients traités par ceftazidime/avibactam inclus consécutivement, selon AMM dans les indications approuvées dans leur pays
- 516 patients ayant reçu au moins 72 heures

	Total (N = 516)
Indication, n (%)	
HAP/VAP	114 (22.1)
cUTI	103 (20.0)
BSI	97 (18.8)
cIAI	90 (17.4)
Other	112 (21.7)
Febrile neutropenia	24 (4.7)
SSI	15 (2.9)
CLABSI	15 (2.9)
Osteomyelitis	7 (1.4)
Others	51 (9.9)

# The Use and Effectiveness of Ceftazidime–Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study

- *K. pneumoniae* = 306 (59,3%)
- *P. aeruginosa* = 69 (13,4%)
- *E. coli* = 45 (8,7%)
- *E. cloacae* = 34 (6,6%)

	Total (N = 516)
Indication, n (%)	
HAP/VAP	114 (22.1)
cUTI	103 (20.0)
BSI	97 (18.8)
cIAI	90 (17.4)
Other	112 (21.7)
Febrile neutropenia	24 (4.7)
SSI	15 (2.9)
CLABSI	15 (2.9)
Osteomyelitis	7 (1.4)
Others	51 (9.9)

# The Use and Effectiveness of Ceftazidime–Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study

Characteristic	cIAI ( <i>n</i> = 90)	cUTI ( <i>n</i> = 103)	HAP/VAP ( <i>n</i> = 114)	Other ( <i>n</i> = 209) <sup>a</sup>	Total ( <i>n</i> = 516)
Age (years)					
Mean (SD)	61.0 (15.9)	60.7 (18.5)	59.2 (18.7)	55.5 (18.8)	58.3 (18.4)
Median	63.0	64.0	63.0	58.0	62.0
Immunocompromised patients, <i>n</i> (%)	47 (52.2)	60 (58.3)	29 (25.4)	107 (51.2)	243 (47.1)
Patients with bacteremia, <i>n</i> (%)					
Primary	–	–	–	97 (46.4)	97 (18.8)
Secondary	36 (40.0)	34 (33.0)	29 (25.4)	35 (16.7)	134 (26.0)
No or unknown	54 (60.0)	69 (67.0)	85 (74.6)	77 (36.8)	285 (55.2)
Infection origin, <i>n</i> (%)					
Healthcare-associated <sup>b</sup>	30 (33.3)	41 (39.8)	15 (13.2)	30 (14.4)	116 (22.5)
Hospital-acquired	52 (57.8)	49 (47.6)	90 (78.9)	163 (78.0)	354 (68.6)
Community-acquired	8 (8.9)	13 (12.6)	9 (7.9)	16 (7.7)	46 (8.9)

# The Use and Effectiveness of Ceftazidime–Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study

**Table 4** Ceftazidime–avibactam usage by indication

Characteristic	cIAI ( <i>n</i> = 90)	cUTI ( <i>n</i> = 103)	HAP/VAP ( <i>n</i> = 114)	Other ( <i>n</i> = 209) <sup>a</sup>	Total ( <i>n</i> = 516)
Use of ceftazidime–avibactam overall, <i>n</i> (%)					
Monotherapy	26 (28.9)	68 (66.0)	25 (21.9)	39 (18.7)	158 (30.6)
Combination therapy	64 (71.1)	35 (34.0)	89 (78.1)	170 (81.3)	358 (69.4)
Gram-negative coverage	22 (24.4)	17 (16.5)	43 (37.7)	94 (45.0)	176 (34.1)
Other coverage <sup>b</sup>	17 (18.9)	8 (7.8)	19 (16.7)	20 (9.6)	64 (12.4)
Gram-negative and other coverage	25 (27.8)	10 (9.7)	27 (23.7)	56 (26.8)	118 (22.9)
Total duration of administration of ceftazidime–avibactam (days), <i>n</i> (%)					
Mean (SD)	13.6 (12.5)	9.3 (5.7)	10.3 (6.6)	13.3 (14.3)	11.9 (11.4)
De-escalation	11 (12.4)	11 (10.7)	12 (10.6)	25 (12.4)	59 (11.7)
Cure	54 (60.7)	82 (79.6)	58 (51.3)	135 (67.2)	329 (65.0)
Death	11 (12.4)	2 (1.9)	22 (19.5)	15 (7.5)	50 (9.9)

# The Use and Effectiveness of Ceftazidime–Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study

**Table 10** Vital status and mortality rates by indication

Characteristic	cIAI ( <i>n</i> = 90)	cUTI ( <i>n</i> = 103)	HAP/VAP ( <i>n</i> = 114)	Other ( <i>n</i> = 209) <sup>a</sup>	Total ( <i>n</i> = 516)
Patient status at date of last available record, <i>n</i> (%)					
<i>n</i>	90	103	114	208	515
Alive	61 (67.8)	88 (85.4)	75 (65.8)	146 (70.2)	370 (71.8)
Patient died	29 (32.2)	15 (14.6)	39 (34.2)	62 (29.8)	145 (28.2)
Cumulative mortality rate at 30 days post-discharge	26 (28.9)	11 (10.7)	37 (32.5)	53 (25.4)	127 (24.6)
95% CI	19.8, 39.4	5.5, 18.3	24.0, 41.9	19.6, 31.8	21.0, 28.6
Cumulative mortality rate at 60 days post-discharge	29 (32.2)	15 (14.6)	39 (34.2)	61 (29.2)	144 (27.9)
95% CI	22.8, 42.9	8.4, 22.9	25.6, 43.7	23.1, 35.9	24.1, 32.0

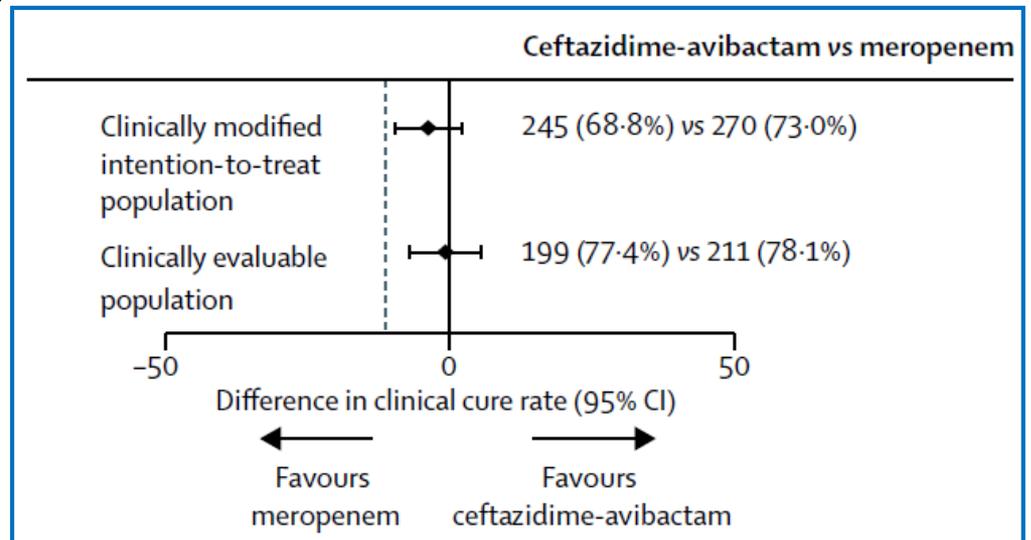
# The Use and Effectiveness of Ceftazidime–Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study

## En résumé

- Succès clinique = 77,3%
- Effets indésirables = 6 patients
- Efficacité démontrée en vie réelle de ceftazidime/avibactam

# Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial

- Étude multicentrique
- 808 patients inclus
- KP (37%) PA (30%)



# Ceftazidime/Avibactam versus Polymyxin B in the Challenge of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection

Étude monocentrique, 2018 – 2020

136 patients (infections documentées à PA-RC)

Siège : poumon (99,3%)

CAZ/AVI = 53 vs Polymyxine B = 85

Critères de jugement = mortalité J14 / J30

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)
Age (1-year increments)	0.033	1.047 (1.004–1.093)	0.022	1.050 (1.007–1.094)
Central venous catheter	0.021	0.262 (0.084–0.816)	0.027	0.268 (0.084–0.859)
Duration of therapy (1-day increments)	0.027	0.871 (0.771–0.984)		
CAZ/AVI use	0.031	0.287 (0.092–0.890)	0.016	0.244 (0.078–0.765)

# Schéma de traitement

Critères pour un sepsis sévère ou choc septique ?  
Inoculum bactérien élevé ?  
Immunodépression sévère ?  
Risque de colonisation par *P. aeruginosa* MDR ?

**OUI**

BL active contre PA différente de celle utilisée dans les 90 jours précédents :

CEF/TAZ > **CZA** > Méropénème  
> PIP/TAZ ou Ceftazidime

+

Amkacine ou colistine

**NON**

BL active contre PA :  
méropénème / PIP/TAZ /  
Ceftazidime

+

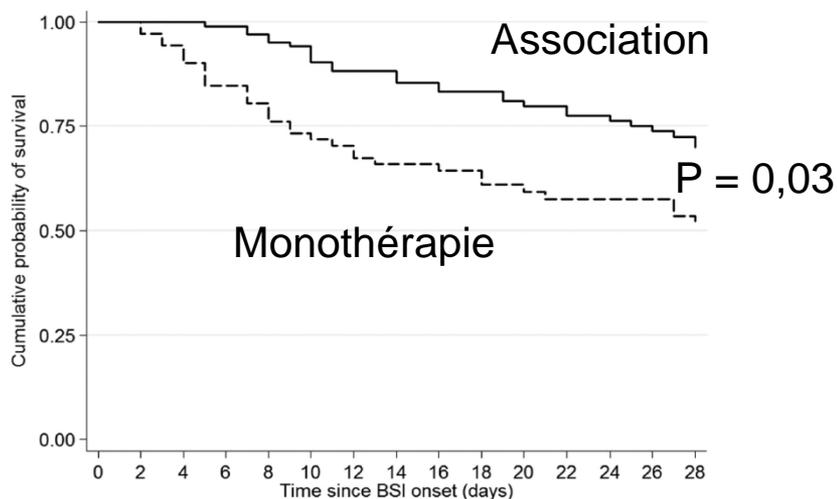
Amikacine ou ciprofloxacine  
Monothérapie (IU / IKT  
veineux)

# PAVM : antibiothérapie

Situation	Therapeutic class	Agent
Early VAP (< 5 days), without MDR bacteria risk factor*	Non-antipseudomonal $\beta$ -lactam	Amoxicillin/clavulanic acid <sup>†</sup> OR Third generation cephalosporin
Late VAP ( $\geq$ 5 days), OR Risk factors for MDR bacteria	$\beta$ -lactam active against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> AND Non $\beta$ -lactam antipseudomonal agent	Cefepime 2 g q 8 h OR Ceftazidime 2 g q 8 h OR Piperacillin–tazobactam 4 g q 6 h OR Meropenem 2 g q 8 h Amikacin 25 mg/kg/day OR Ciprofloxacin 1200 mg/day
Known MRSA colonization, or high (> 20%) MRSA prevalence in the unit	Agent active against MRSA	Vancomycin 30–45 mg/kg/day OR Linezolid 600 mg/12 h
Known colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> susceptible only to new beta-lactam agents	New $\beta$ -lactam agent	Ceftolozane–tazobactam 3 g q 8 h <sup>‡</sup> OR Ceftazidime–avibactam 2.5 g q 8 h <sup>‡</sup> OR Meropenem–vaborbactam 4 g q 8 h <sup>†</sup> OR Imipenem–relebactam 1.5 g q 6 h <sup>‡</sup>

# Faut-il une association ?

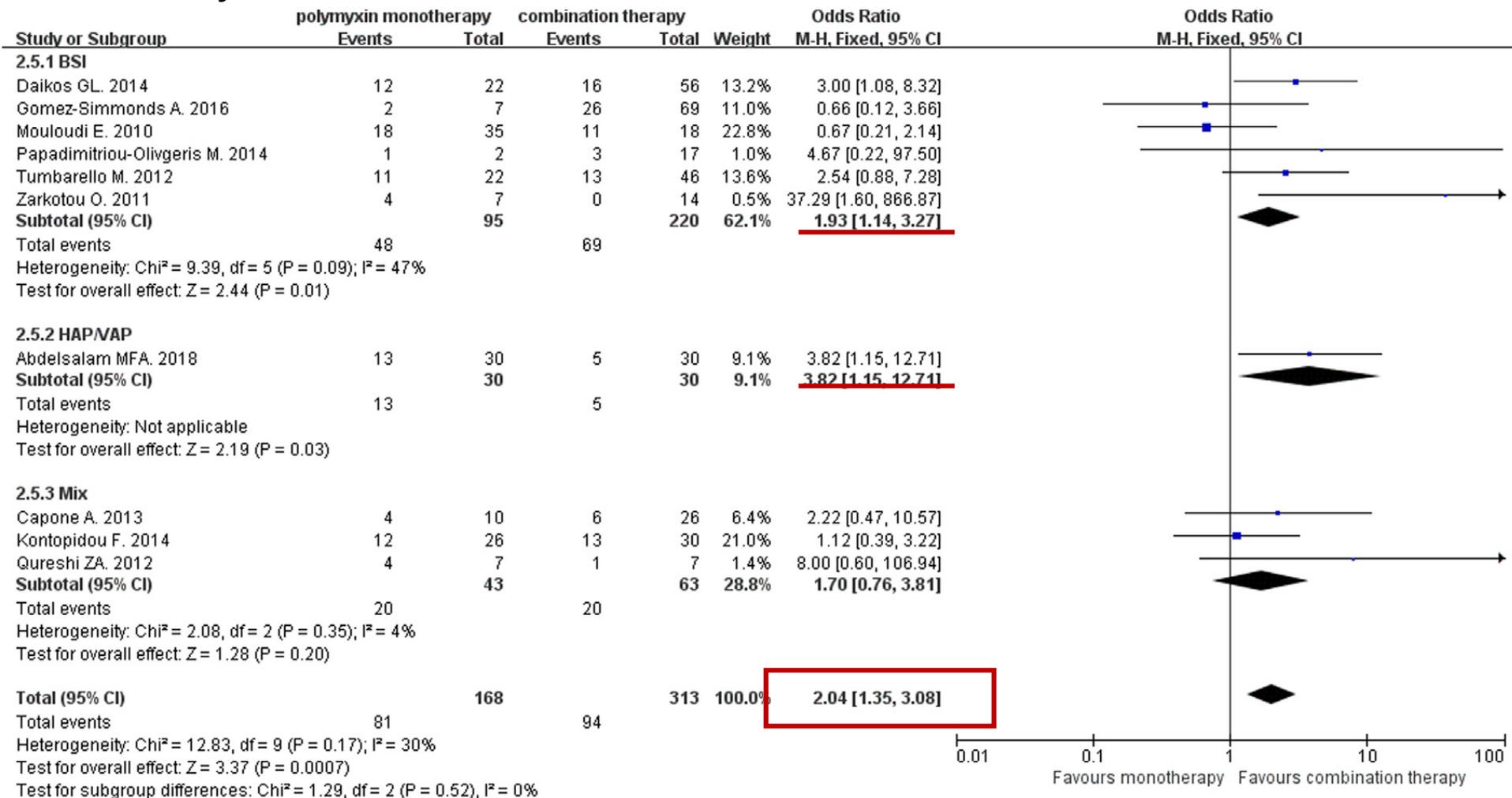
## Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems



### Mortalité

- Pas d'ATB actif = 33,3%
- Monothérapie = 44,4%
- Association = 27,2%
  - Carbapénèmes = 19,3%
  - Sans carbapénèmes = 30,6%

# Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis



# Faut-il une association ?

## Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Author (Published Year) [ref.]	N° of patients Enrolled	N° of Bacteremia (%)	N° of Patients Treated with CZA Alone	N° of Patients Treated with CZA Association	N° of Patients Treated with BAT	BAT	CZA-Associated Antibiotic	Medical Ward
Sousa (2018) [8]	57	26 (46)	46	11	X	X	#	NS
King (2017) [26]	60	23 (38)	33	27	X	X	^	Mix ICU (59%)
Alraddadi (2019) [27]	38	22 (58)	10	X	28	§	X	NS
Caston (2017) [6]	31	31 (100)	X	8	23	^^	^^	Mix ICU (10%)
Shields (2017) [7]	109	109 (100)	8	5	96	++	<>	Mix ICU (50%)
Tumbarello (2019) [5]	208	208 (100)	22	82	104	§§	##	Mix ICU (33.3%)

Pas de supériorité des associations avec CZA versus CZA seul en termes de mortalité

OR = 0,96 (IC95% = 0,65-1,41)

# Recommandations (ESCMID 2022)

- Infections sévères :
  - **Ceftazidime-avibactam**
  - Méropénème-vaborbactam
- Céfiderocol : infections sévères à souches NDM ou résistance à toutes les autres molécules
- Infections non sévères :
  - Anciennes molécules actives in vitro
  - Si infections urinaires compliquées : AG

# Recommandations (ESCMID 2022)

- **Pas d'association avec les nouvelles molécules :**
  - **Ceftazidime – avibactam**
  - Méropénème – varobactam
  - Cefidérocol
- Si CZA non disponible et infection sévère : association de molécules actives in vitro :  
colistine / AG / fosfo / tigécycline
- Si infection non sévère et sous réserve de contrôle de la source d'infection : monothérapie par molécule active in vitro

# Recommandations SPILF

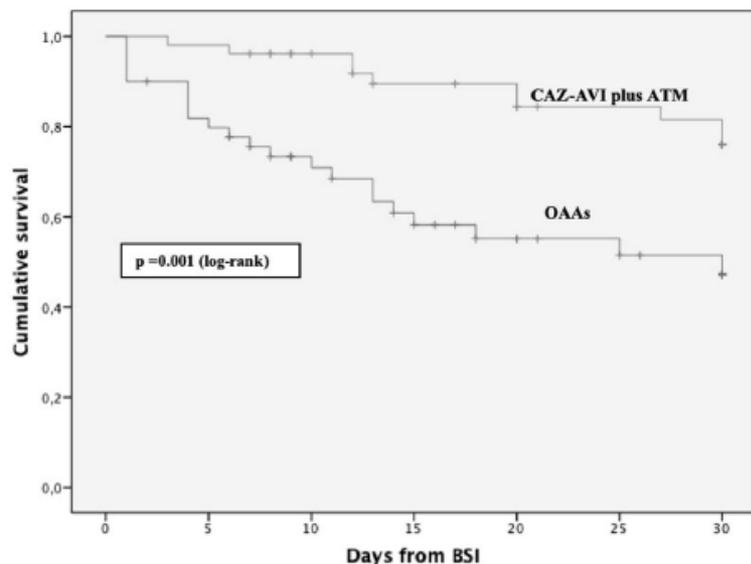
Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

## Traitement des infections graves

- **OXA 48 & OXA 48 « like »** : Ceftazidime-avibactam est recommandé.
- **KPC** : Ceftazidime-avibactam, Meropénème-vaborbactam, ou Imipénème-cilastatin-relebactam sont recommandés.

## Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales

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



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30
CAZ-AVI plus ATM	52	51	50	47	45	45	42
OAs	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)	P Value
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 OAs)	0.17 (.07–.41)	< .001

# Recommandations PA-RC

	ESCMID 2022	IDSA 2021
Infections sévères	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftolozane-tazobactam</li> <li><b>Ceftazidime-avibactam</b> / cefiderocol / imipénème-relebactam</li> <li>Anciennes molécules si efficacité in vitro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftolozane-tazobactam</li> <li><b>Ceftazidime-avibactam</b></li> <li>Imipénème-relebactam</li> <li>Cefiderocol si UTI</li> </ul>
Infections non sévères	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anciennes molécules si efficacité in vitro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftolozane-tazobactam</li> <li>Imipénème-relebactam</li> <li><b>Ceftazidime-avibactam</b></li> <li>Dose unique AG si cystite</li> </ul>
Association si nécessaire	<p>Si infection sévère, utiliser en association de 2 agents actif in vitro :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Colistine</li> <li>AG</li> <li>Fosfomycine</li> </ul>	<p>AG en association avec nouvelles BL/IBL</p>

# Indications, posologie et durée du traitement

Type d'infection	Dose	Fréquence	Durée de la perfusion	Durée du traitement
IIAc	2 g / 0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5 – 14 jours
IUc dont PNA	2 g / 0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5 – 10 jours
PN / PAVM	2 g / 0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	7 – 14 jours
Infections à bactéries aérobies à Gram négatif / options thérapeutiques limitées	2 g / 0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	En fonction de la sévérité de l'infection

## Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

**Table 2**

Potential *in vitro* activity of antibiotics against target carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and approved indications

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL	Current clinical indications/approval
<b>New antibiotics</b>								
Ceftolozane-tazobactam	No	Yes	Yes	No	No	No	No	FDA and EMA approved for cUTI, cIAI, HAP and VAP
Ceftazidime-avibactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	Yes	No	FDA and EMA approved for cIAI and cUTI, HAP and VAP, and (in EMA only) for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Meropenem-vaborbactam	No	Yes	No	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI, EMA approved for cUTI, HAP and VAP, and for the treatment Gram-negative

Testez correctement tous les antibiotiques sans a priori !

Puis discutez...à plusieurs

Polymyxins	Yes	FDA: serious infections caused by susceptible strains, when less potentially toxic drugs are ineffective or contraindicated. EMA: treatment of serious infections due to aerobic Gram-negative pathogens in patients with limited treatment options						
Aminoglycosides	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA and FDA: for the treatment of a variety of bacterial infections
Fosfomycin iv	No	Yes	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA: to treat serious infections when other antibiotic treatments are not suitable. FDA: under review
Aztreonam	No	No	+/-	No	No	No	+/-	EMA and FDA: for the treatment of infections caused by susceptible Gram-negative microorganisms
Tigecycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	EMA and FDA: complicated SSTI and IAI (FDA also CAP)
Temocillin	No	Yes	No	No	+/-	No	No	EMA and FDA: orphan drug status for the treatment of infections caused by <i>Burkholderia cepacia</i> in patients with cystic fibrosis

# Conclusion

- Ceftazidime-avibactam a prouvé son efficacité et sa bonne tolérance
- Infections à BGN multirésistants de plus en plus difficiles à traiter
- Traitement des infections à ERC et PARC
- Respecter les indications
- Bon usage pour prévenir la résistance