

Цефтазидим/авибактам: ключевые особенности и первый опыт клинического применения в лечении тяжелых инфекций

С.К. Зырянов

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН
Заместитель главного врача по терапии ГKB №24 ДЗ г. Москвы

г. Москва, 28.10.2017 г.

Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний в области создания новых антибиотиков

1 категория приоритетности: КРИТИЧЕСКИ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ПРИОРИТЕТНОСТИ

- *Acinetobacter baumannii*, устойчивы к карбапенемам
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивы к карбапенемам
- *Enterobacteriaceae*, устойчивы к карбапенемам, вырабатывают БЛРС

2 категория приоритетности: ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ПРИОРИТЕТНОСТИ

- *Enterococcus faecium*, устойчивы к ванкомицину
- *Staphylococcus aureus*, устойчивы к метициллину, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину
- *Helicobacter pylori*, устойчивы к кларитромицину
- *Campylobacter* spp., устойчивы к фторхинолонам
- *Salmonellae*, устойчивы к фторхинолонам
- *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивы к цефалоспорином, фторхинолонам

3 категория приоритетности: СРЕДНИЙ УРОВЕНЬ ПРИОРИТЕТНОСТИ

- *Streptococcus pneumoniae*, не чувствительны к пенициллину
- *Haemophilus influenzae*, устойчивы к ампициллину
- *Shigella* spp., устойчивы к фторхинолонам

Новые АБП для лечения инфекций, вызванных резистентными Грам«-» возбудителями (в стадии разработки)

Название	Тип	Статус	Преимущества	Предосторожности
Цефтолозан/ тазобактам (CXL-201)	Антисинегнойный цефалоспориин/ ингибитор β -лактамаз (ИБЛ)	III фаза КИ	Цефтолозан обладает некоторой стабильностью в отношении AmpC-продуцентов. Комбинация активна в отношении БЛРС-продуцентов, включая MDR- <i>P. aeruginosa</i> ¹	Тазобактам не увеличивает активность цефтолозана в отношении продуцентов карбапенемаз ¹
Имипенем-МК-7655	Карбапенем-ИБЛ	II фаза КИ	Используется хорошо зарекомендовавший себя карбапенем ²	МБЛ-продуценты резистентны ²
Эравациклин (TP-434)	Тетрациклин	III фаза КИ	Активен в отношении <i>Enterobacteriaceae</i> КРС-продуцентов или продуцентов других карбапенемаз ²	Эффективность тетрациклинов при тяжелых инфекциях является спорной ²
Плазомицин (ACHN-490)	Аминогликозид	III фаза КИ	Активен в отношении большинства КРС-продуцентов; избегает взаимодействия с аминогликозидмодифицирующими ферментами ²	Действие скомпрометировано активностью р-РНК метилаз (иногда сочетаются с продукцией КРС в Китае) ²
Меропенем + RPX7009 (Карбаванс)	Карбапенем + боронатный ИБЛ	III фаза КИ	Повышенная активность по сравнению с монотерапией меропенемом в отношении представителей семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , включая КРС-продуцентов ³	Полные цитаты в материалах по RPX7009 + биопенем ^{4,5,6} По RPX7009 + меропенем доступны только данные тезисов ³

‘Авибактам ... вероятно является самым перспективным экспериментальным ингибитором...с превосходной активностью в отношении практически всех сериновых β -лактамаз’ (Tzouveleki et al. 2012)⁷

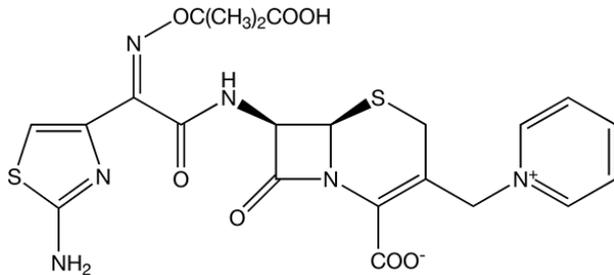
1. Hong MC et al. *Infect Drug Resist.* 2013;6:215–223. 2. Munoz-Price LS et al. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:785–796. 3. Castanheira M et al. *IDWeek* 2014;abst 257. 4. Livermore DM, Mushtaq S. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1825–1831. 5. Goldstein EJ et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ;57:2620–2630. 6. Drawz SM et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:1835–1846. 7. Tzouveleki LS et al. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:682–707

Цефтазидим/авибактам

Новая комбинированная антибактериальная терапия

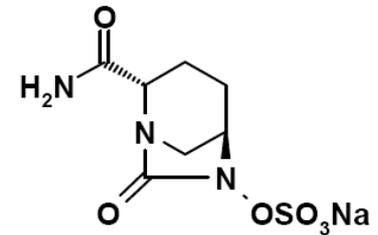
Цефтазидим

- Цефалоспорин широкого спектра действия с активностью в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*¹
- Связывается с ПСБ, приводя к лизису бактериальной клетки¹



Авибактам

- Новый не-β-лактамыный ингибитор с уникальным механизмом действия²
- Высокая связывающая активность в отношении β-лактамаз Класса А, С и ряда β-лактамаз Класса D (БЛРС, КРС и AmpC), на часть из которых не влияют современные препараты (напр., КРС)³



Цефтазидим/авибактам активен в отношении многих резистентных Грам«-» бактерий³

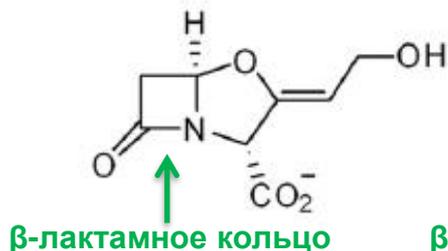
ПСБ – пенициллин-связывающие белки; БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра

1. Hayes MV, Orr DC. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12:119–126
2. Ehmann DE et al. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;29:11663–11668
3. Aktaş Z et al. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:86–89
4. Kimura S et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1454–1460
5. Crandon JL et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6137

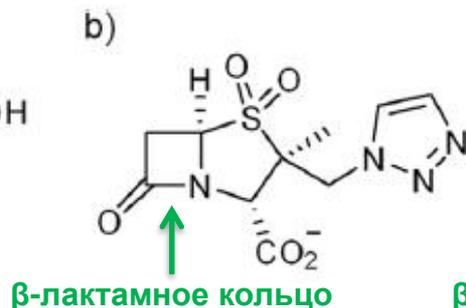
Авибактам отличается от существующих в настоящее время ингибиторов β -лактамаз

- Авибактам является новым, первым в своем классе, не- β -лактамным ингибитором β -лактамаз из нового химического класса диазабициклооктанов
- Старые ингибиторы β -лактамаз – клавулановая кислота, тазобактам и сульбактам, структурно связанные с β -лактамами, неэффективны в отношении ферментов Класса С и Класса D по классификации Амблера и могут индуцировать продукцию β -лактамаз
- 3 отличительных свойства авибактама в сравнении с другими ингибиторами β -лактамаз:
 - Не имеет β -лактамной структуры
 - Восстанавливает *in vitro* активность цефтазидима и некоторых других β -лактамов в отношении возбудителей, продуцирующих β -лактамазы Класса А, Класса С и некоторые β -лактамазы Класса D по классификации Амблера
 - Не индуцирует продукцию β -лактамаз

Клавулановая
кислота



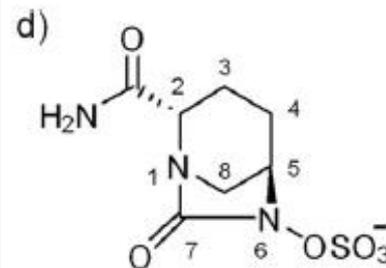
Тазобактам



Сульбактам



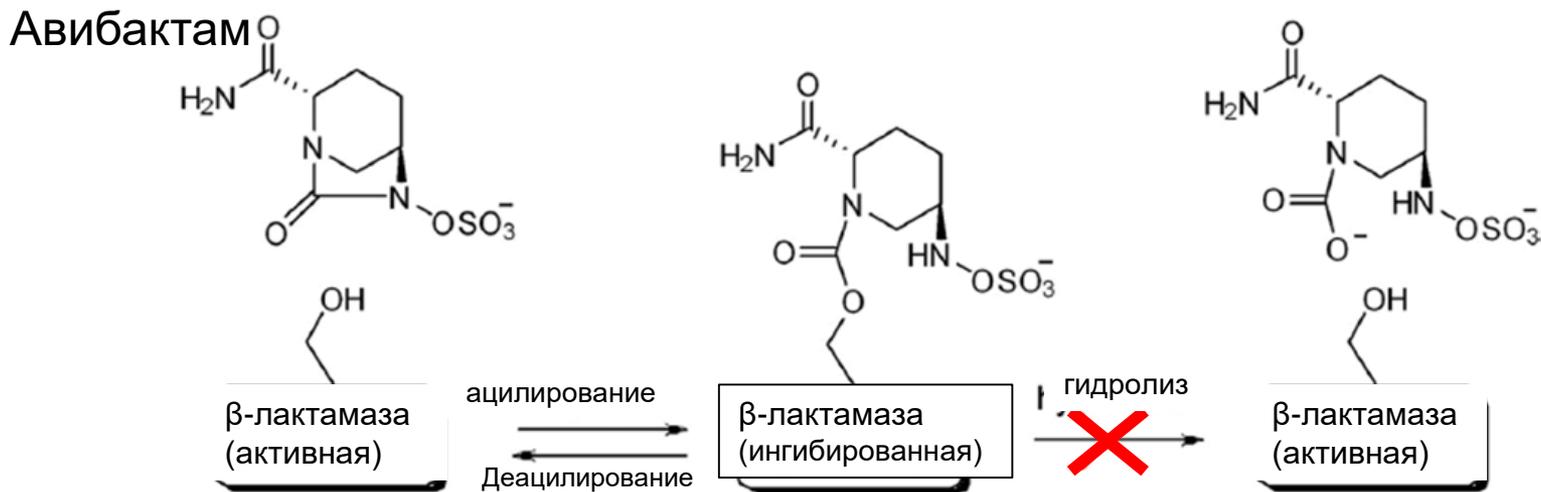
Авибактам



Авибактам

Новый механизм действия

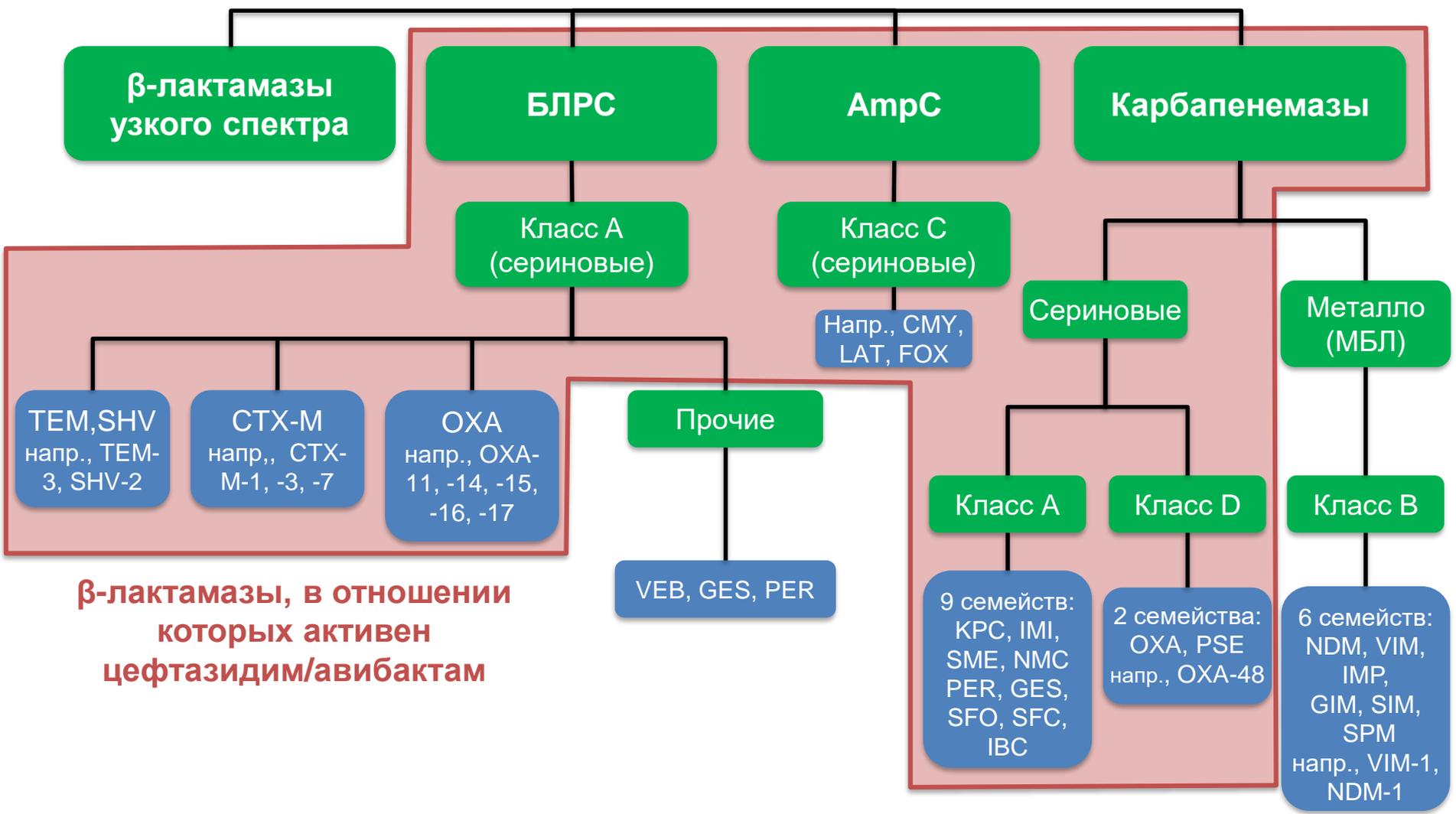
- Уникальный механизм действия авибактама предотвращает гидролиз цефтазидима за счет ковалентного (и медленно обратимого) связывания и инактивирования β -лактамаз¹⁻³
 - Ацилирование ведет к ингибированию β -лактамаз
 - Деацилирование обращает вспять ингибирование и приводит к восстановлению активного авибактама и активных β -лактамаз
 - Это отличает его от других существующих в настоящее время ингибиторов β -лактамаз, которые необратимо связываются с β -лактамазами и затем гидролизуются в неактивную форму



1. Lahiri SD et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2496–2505

2. Ehmann DE et al. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;29:11663–11668

In vitro активность цефтазидима/авибактама в отношении определенных β -лактамаз



подавление активности β-лактамаз Класса А и С авибактамом

	ПК ₅₀ (нМ) для подавления активности β-лактамаз [†]		
	Авибактам	Клавулановая кислота	Тазобактам
Класс А			
БЛРС			
TEM-1	8	130	40
TEM-1	8	58	32
SHV-4	1.5	5	120
SHV-4	3	4	55
CTX-M-15	5	12	6
CTX-M-15	5	12	6
КРС			
KPC-2	38	6500	80 000
KPC-2	170	>100 000	50 000
Класс С			
P99	80	1× 10 ⁶	5000
P99	100	>100 000	1300
AmpC	128	<100 000	4600

- В ряде *in vitro* исследований была продемонстрирована более высокая активность авибактама в сравнении с клавулановой кислотой и тазобактамом
- В отличие от клавулановой кислоты и тазобактама, авибактам ингибирует карбапенемазы

[†]Данные из разных источников; ПК₅₀ - половина максимальной подавляющей концентрации

In vitro активность цефтазидима/авибактама в отношении β -лактамаз Класса D

Генотип	Микроорганизм	МПК (мг/л)	
		Цефтазидим	Цефтазидим/авибактам
Класс D ^{1,2}			
OXA-48 ¹	<i>E. coli</i>	4	<0,008
OXA-48 ²	<i>K. pneumoniae</i> (8 цефтазидимрезистентных штаммов)	≥32	≤2

Авибактам значительно увеличивает *in vitro* активность цефтазидима в отношении AmpC- и OXA-48-продуцирующих микроорганизмов

**Цефтазидим/авибактам:
Фармакокинетические/
фармакодинамические
характеристики**

ФК авибактама в монорежиме и в комбинации с цефтазидимом

Исследование с применением однократных возрастающих доз, I фаза

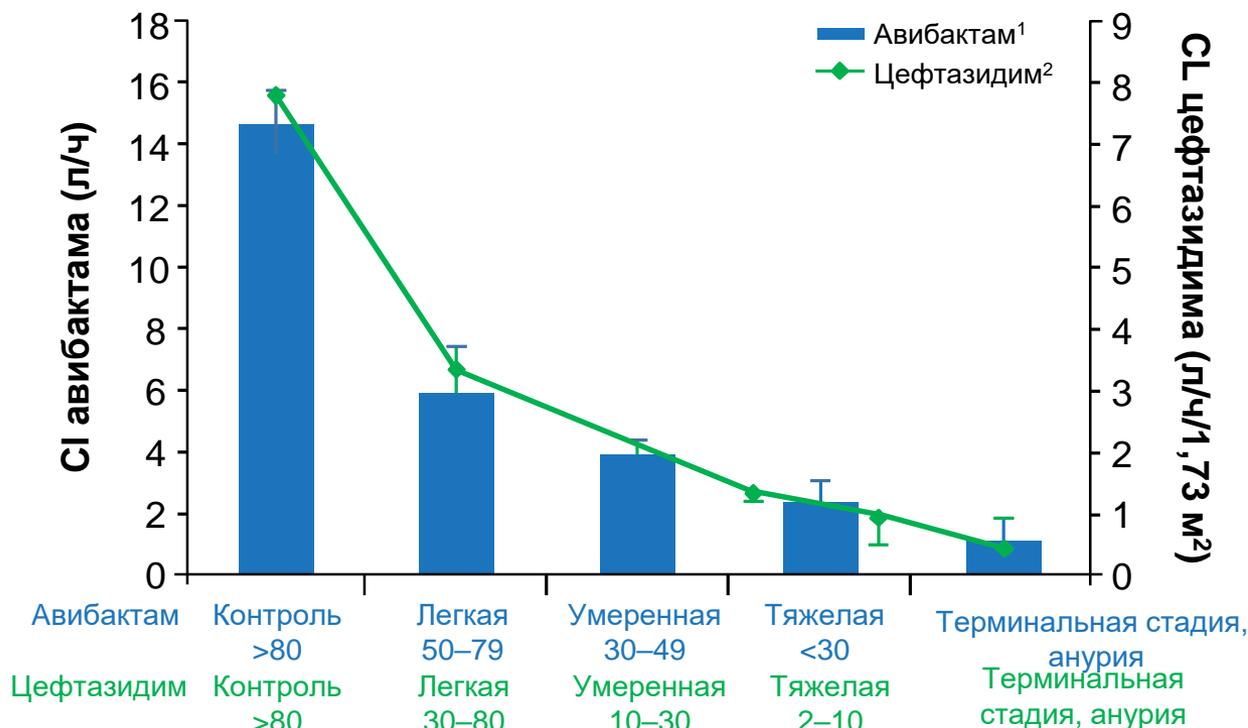
Доза авибактама (мг)	Доза цефтазидима (мг)	C _{max} (мг/л)	AUC _{0-t} (ч*мг/л)	AUC _{0-inf} (ч*мг/л)	t _{1/2} [†] (ч)	V _{ss} (л)	CL (л/ч)	CL _R (л/ч)
Данные по авибактаму (n=8 в каждой группе)								
50	0	2,7	3,7	3,7	1,5	21,0	13,5	12,3
100	0	4,9	8,2	8,2	1,8	23,6	12,2	11,1
250	0	11,9	19,4	19,54	1,7	22,8	12,8	15,7
250	1000	12,9	20,7	20,8	1,8	21,1	12,0	11,9
500	0	26,2	37,1	37,3	1,8	22,7	13,4	12,7
500	2000	23,3	37,2	37,4	2,2	25,4	13,4	12,7
1000	0	48,5	85,8	86,0	2,2	22,0	11,6	11,2
1500	0	99,1	145,1	145,2	2,7	19,4	10,3	8,5
2000	0	120,3	183,5	183,6	2,7	20,8	10,9	10,6

- ФК авибактама линейная и не зависит от совместного назначения цефтазидима (см. красный контур)
- Авибактам выводится почками; ~100% экскретируется в неизменном виде с мочой в течение 48 ч
- Сходная ФК цефтазидима и авибактама обеспечивает простоту использования комбинации

Представлены средние геометрические значений показателей (CV%) если не указано иное; †Среднее арифметическое значение (СО); AUC - площадь под фармакокинетической кривой; C_{max} - максимальная концентрация; CL - общий клиренс; CL_R - почечный клиренс; CV - коэффициент вариации; NS - не достоверно; t_{1/2} - период полувыведения; V_{ss} - объем распределения в равновесном состоянии

Исследование почечной функции

Суммарный клиренс авибактама¹ – сравнение с цефтазидимом (исторический контроль)²



Значения являются средними (\pm SD)

- Изменения в клиренсе авибактама и цефтазидима были параллельными, несмотря на небольшие различия в определении почечной функции

1. Merdjan H et al. ECCMID 2010; Poster P1598

2. Leroy A et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25:638–642

Фармакокинетика цефтазидима/авиабактама

Parameter	Ceftazidime 2 g every 8 hrs ^{33, 40,a}	Avibactam 500 mg every 8 hrs ^{33,a}
V _d , L	17.0	22.2
C _{max} , mg/L	90.4	14.6
t _{1/2} , hrs	2.7	2.7
AUC _{0-tau} (mg•hr/L)	291	38.2
fAUC _{0-tau} (mg•hr/L)	230	35.1
Protein binding, %	21	8
Elimination, %	83 urine	> 97 urine
ELF penetration, %	21	25–35

Creatinine
clearance,
ml/min

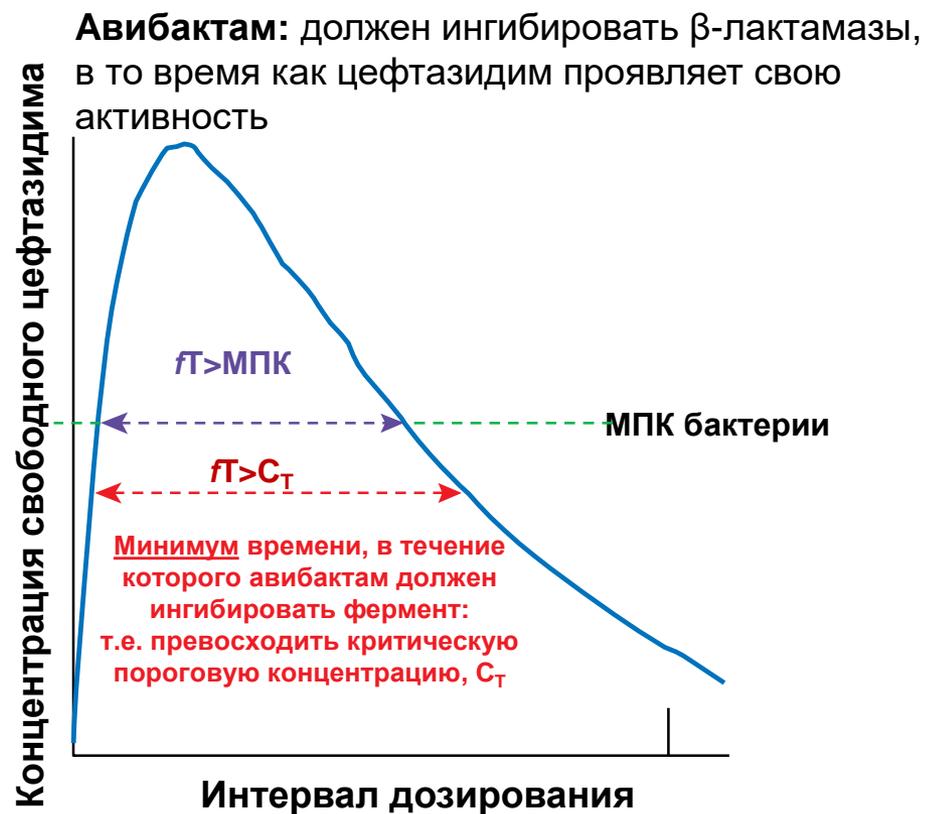
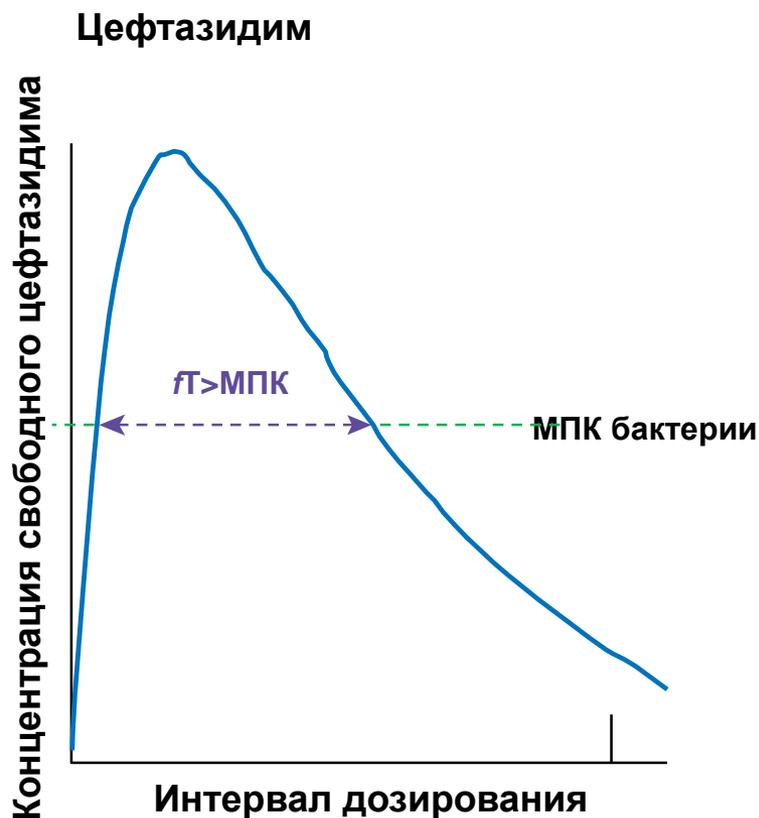
Dosage recommendation

> 50	Ceftazidime 2 g–avibactam 0.5 g every 8 hrs
31–50	Ceftazidime 1 g–avibactam 0.25 g every 8 hrs
16–30	Ceftazidime 0.75 g–avibactam 0.19 g every 12 hrs
6–15	Ceftazidime 0.75 g–avibactam 0.19 g every 24 hrs
≤ 5	Ceftazidime 0.75 g–avibactam 0.19 g every 48 hrs

Целевые ФК/ФД параметры для цефтазидима/авибактама

Предикторы клинической и микробиологической эффективности

- Цефтазидим: общепринятый целевой параметр - 50% времени, в течение которого концентрация свободного препарата превышает МПК (%fT>МПК)¹
- Авибактам: на основе модели инфекций у мышей, лучше всего определяется как % времени, в течение которого концентрация свободного препарата превышает критический пороговый уровень (%fT>C_T и C_T составляет 1 мг/мл)



1. Coleman K et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3366–3372

2. Berkhout J et al. ICAAC 2013; Poster A-1023

Цефтазидим/авибактам не вступает в лекарственные взаимодействия с другими антибиотиками

Pathogen

CAZ-AVI

TOB

LVX

VAN

LZD

TIG

COL

<i>Enterobacter cloacae</i>	0.98–1.28	1.17–1.24	N/A	N/A	0.99–1.67	1.17–1.48
<i>Escherichia coli</i>	0.76–1.74	1.06–1.72	N/A	N/A	1.25–1.96	1.24–1.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.04–1.35	1.14–1.66	N/A	N/A	1.12–1.87	1.17–2.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.72–1.23	0.94–1.60	N/A	N/A	0.96–1.57	1.05–1.82
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.99–1.23	1.21–1.32	0.78–0.99	1.10–1.21	1.12–1.48	N/A
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.80–0.99	1.11–1.19	0.89–0.94	0.87–1.24	1.05–1.08	N/A

Показатель FCI в пределах 0,5-4 свидетельствует об отсутствии микробиологического взаимодействия

Влияние возраста и пола на фармакокинетику цефтазидима/авибактама

Pharmacokinetic parameter	Young Male Subjects: 18–45 y (n = 9)	Young Female Subjects: 18–45 y (n = 8)	Elderly Male Subjects: ≥ 65 y (n = 8)	Elderly Female Subjects: ≥ 65 y (n = 8)
C_{max} , µg/mL	33.83 (12.52)	36.86 (25.25)	26.45 (21.67)	38.41 (40.39)
T_{max} , h*	0.52 (0.50–0.75)	0.50 (0.50–0.75)	0.50 (0.50–1.00)	0.50 (0.50–0.53)
T_{0-last} , h*	12.00 (11.98–24.08)	12.00 (12.00–12.03)	24.03 (23.95–24.15)	24.03 (7.97–24.15)
$t_{1/2}$, h	2.09 (30.38)	1.71 (5.22)	3.17 (20.65)	2.43 (19.29)
Plasma clearance, L/h	10.16 (12.10)	10.34 (17.64)	9.82 (18.47)	7.98 (27.80)
V_{ss} , L	16.84 (15.43)	15.20 (24.12)	24.29 (24.15)	16.72 (26.48)
AUC_{0-t} , µg·h/mL	49.65 (12.57)	49.59 (18.31)	52.29 (17.99)	65.90 (23.33)
AUC_{0-inf} , µg·h/mL	49.86 (12.57)	49.75 (18.28)	52.40 (17.90)	66.23 (22.60)
Urinary excretion (% of dose in 24 hours)	91.45 (41.63)	85.91 (26.62)	67.89 (33.01)	59.73 (45.49)
CL_R over 0–24 hours, L/h [†]	9.23 (67.56)	8.62 (18.44)	6.93 (47.21)	4.51 (35.97)

Дозирование у особых популяций пациентов

Пожилые пациенты

- У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется

Пациенты с почечной недостаточностью:

- Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (оцениваемый КК ≥ 51 мл/мин. - ≤ 80 мл/мин.) коррекция дозы не требуется
- В таблице приведены рекомендации по коррекции дозы препарата у пациентов с оцениваемым КК ≤ 50 мл/мин.

Оцениваемый КК (мл/мин) ²	Режим дозирования ²	Частота введения	Длительность инфузии
31-50	1000 мг + 250 мг	каждые 8 часов	2 часа
16-30	750 мг + 187,5 мг	каждые 12 часов	2 часа
6-15	750 мг + 187,5 мг	каждые 24 часа	2 часа
Терминальная стадия ПН, включая пациентов на гемодиализе ³	750 мг + 187,5 мг	каждые 48 часов	2 часа

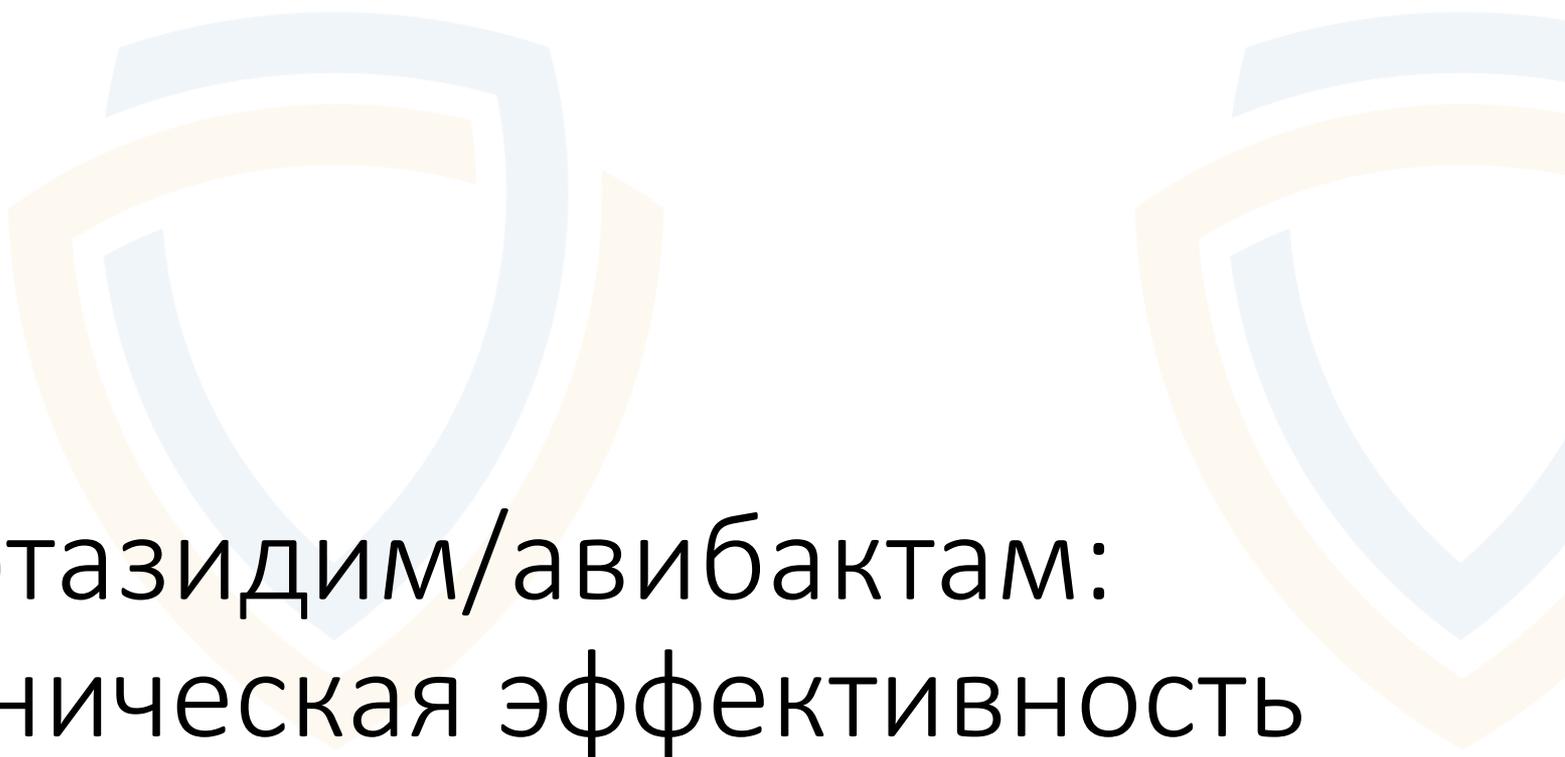
¹ КК рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта.

² Рекомендации по дозированию основываются на моделировании фармакокинетики.

³ Цефтазидим и авибактам выводятся при гемодиализе. В дни проведения гемодиализа препарат Завицефта следует вводить после окончания сеанса

Комбинация продемонстрировала благоприятный профиль безопасности, что может быть критичным для лечения больных с тяжелыми инфекциями

- В 7 исследованиях II и III фазы клинических исследований безопасность оценивалась у 2024 взрослых пациентов, получавших терапию цефтазидимом/авибактамом
- Наиболее частые НЯ (>5%): положительная проба Кумбса, тошнота и диарея.



Цефтазидим/авибактам: клиническая эффективность

Обзор опыта применения в клинической практике

Оценка клинической эффективности цефтазидима/авибактама у пациентов с бактериемией, вызванной устойчивыми к карбапенемами энтеробактериями



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients



Juan J. Castón^a, Isabel Lacort-Peralta^b, Pilar Martín-Dávila^c, Belén Loeches^d, Salvador Tabares^e, Liz Temkin^f, Julián Torre-Cisneros^{a,*}, José R. Paño-Pardo^{d,g}

^a Infectious Diseases Unit Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain

^b Pediatric and Specialties Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

^c Infectious Diseases Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^d Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, Hospital Universitario La Paz-IDIPAZ, Madrid, Spain

^e Department of Hematology, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain

^f Division of Epidemiology and Preventive Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

^g Present address: Division of Infectious Diseases Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"-IIS Aragón, Zaragoza, Spain

Дизайн исследования

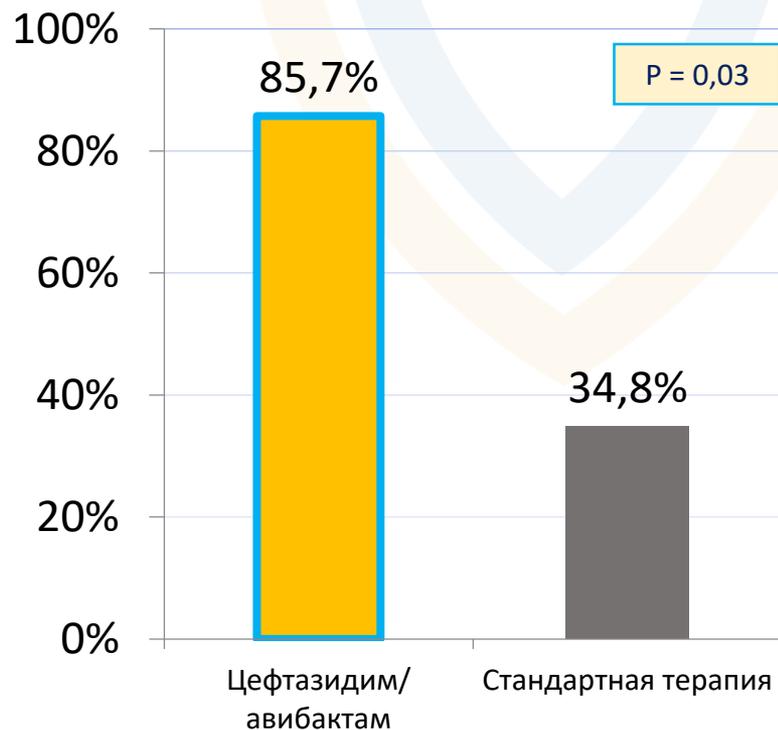
- Многоцентровое (4 центра в Испании, 1 центр в Израиле), ретроспективное, наблюдательное исследование среди гематологических пациентов с подтвержденной бактериемией, вызванной карбапенем-резистентными *Enterobacteriaceae*
 - 31 пациент (8 в группе цефтазидима/авибактама, 23 в группе стандартной терапии)

Исходные характеристики пациентов резко отличаются от таковых в регистрационных исследованиях и отражают реальную клиническую практику

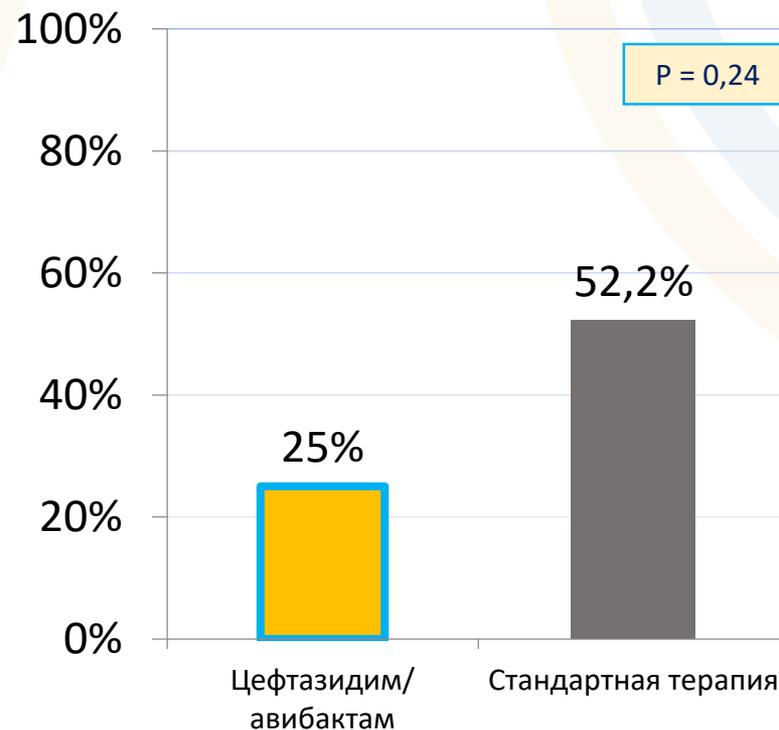
Характеристика	Цефтазидим/авибактам	Стандартная терапия	p
Патоген: - <i>K. pneumoniae</i>	75 %	82,6 %	1,00
Тип карбапенемазы: - ОХА 48	62,5 %	60,8 %	1,00
- КРС	37,5 %	40,9 %	1,00
Длительность нахождения в ЛПУ, дни	18 ± 58	16,5 ± 54	0,54
Тяжесть: - Сепсис	37,5 %	47,8 %	0,69
- Тяжелый сепсис	25 %	8,7 %	0,26
- Септический шок	37,5 %	43,5 %	1,00
Чувствительность к АБП: - Меропенем	37,5 %	56,5 %	0,49
- Колистин	37,5 %	56,5 %	0,49
- Аминогликозиды	62,5 %	77,3 %	0,12
- Тигециклин	57,1 %	84,2 %	0,16
- Фосфомицин	28,6 %	38,9 %	1,00

Цефтазидим/авибактам продемонстрировал достоверно более высокий уровень клинического излечения и тенденцию к лучшей 30-дневной выживаемости

Клиническое излечение (14 день)



30-дневная летальность



Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hematologic patients

Juan J. Castón^a, Isabel Lacort-Peralta^b, Pilar Martín-Dávila^c, Belén Loeches^d, Salvador Tabares^e, Liz Temkin^f, Julián Torre-Cisneros^{a,*}, José R. Paño-Pardo^{d,g}

Основные выводы из исследования:

- **Цефтазидим/авибактам** является альтернативой для лечения тяжелых инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам *Enterobacteriaceae* (CRE)
- Пациенты, получавшие цефтазидим/авибактам, имели значительно **более высокую вероятность клинического излечения** через 14 дней после начала лечения
- **Продолжительность лечения** у пациентов, получавших цефтазидим/авибактам, **была значительно короче**, чем в группе сравнения

Сравнительная оценка эффективности цефтазидима/авибактама у пациентов с бактериемией, вызванной устойчивыми к карбапенемами *K. pneumoniae*



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

CLINICAL THERAPEUTICS



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}

Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA^a; XDR Pathogen Laboratory, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA^b; Antibiotic Management Program, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA^c; Public Health Research Institute Tuberculosis Center, New Jersey Medical School, Rutgers University, Newark, New Jersey, USA^d; Department of Pharmacy & Therapeutics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA^e; VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania, USA^f

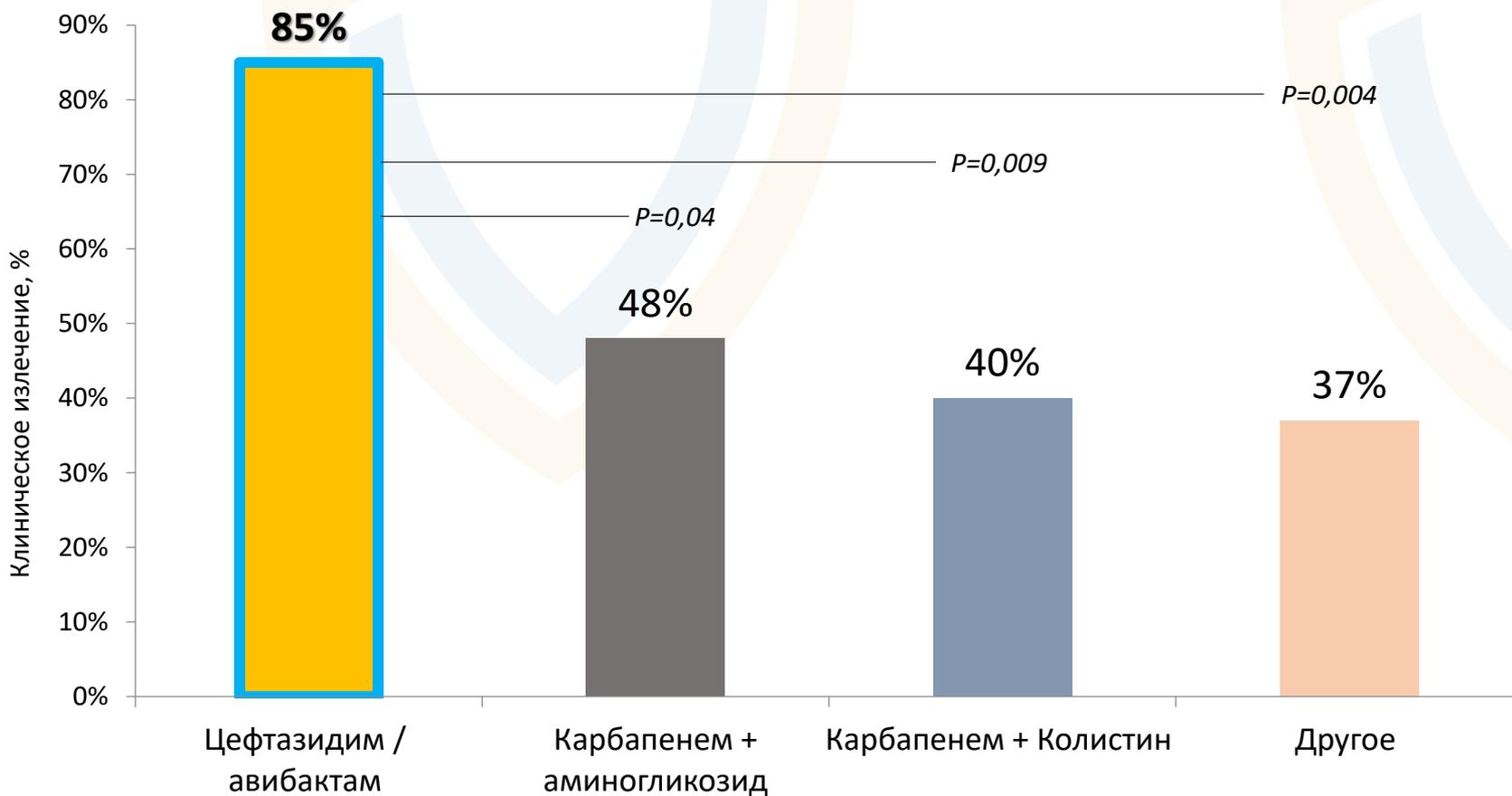
Дизайн исследования

- Ретроспективное исследование пациентов с подтвержденной бактериемией, вызванной устойчивой к карбапенемам *K. pneumoniae* (CR-Kp) в период с 2009 по 2017 год, получающих терапию более 3х дней
 - 109 пациентов
- Время до начала адекватной АБТ – 58 часов

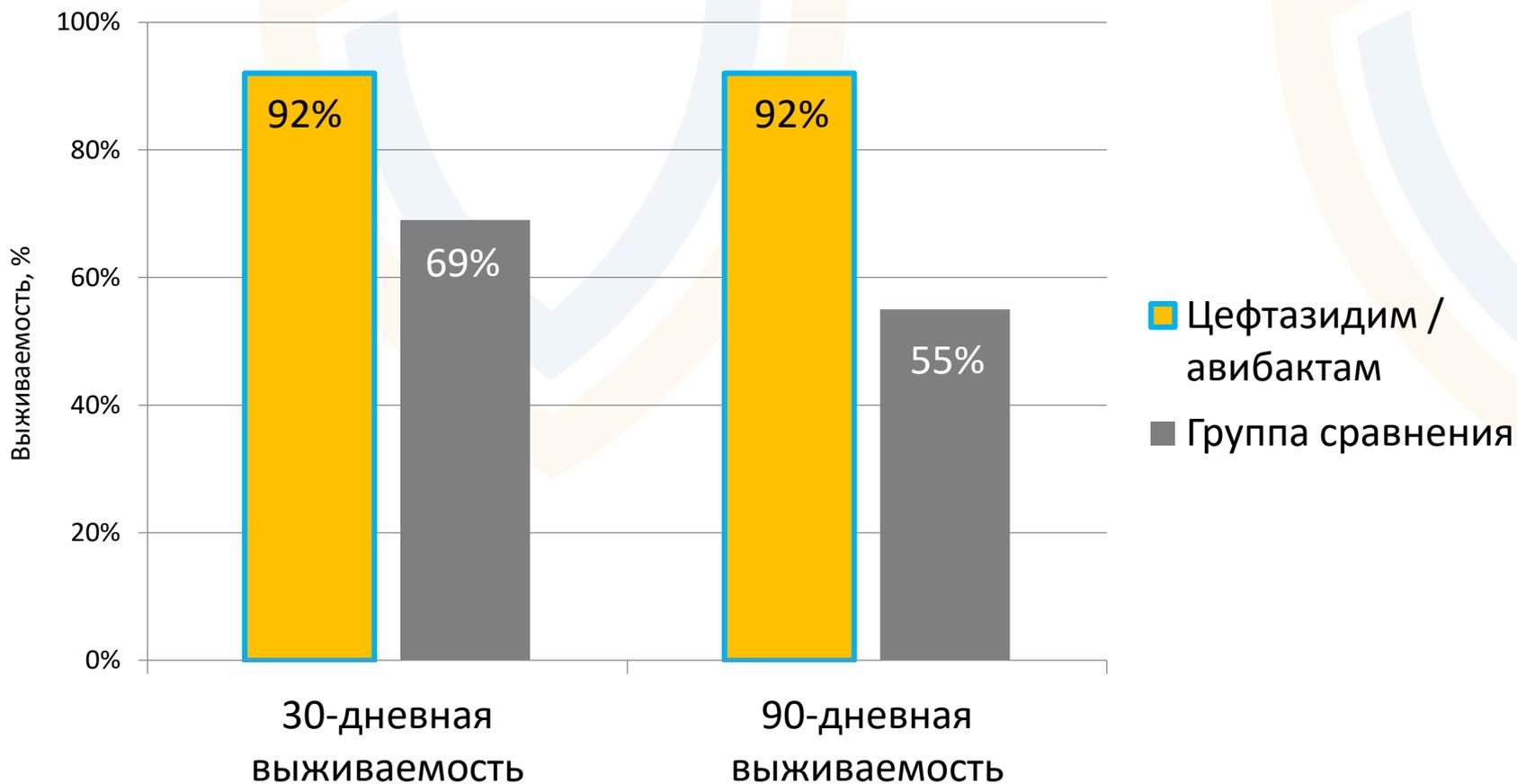
Исходные характеристики

Характеристика	Цефтазидим / авибактам (n=13)	Карбапенем + аминогликозид (n=25)	Карбапенем + Колистин (n=30)	Другое (n=41)	p
APACHE II	20	17	16	19	0,46
Продуценты КРС	100 %	96%	100 %	95 %	0,56
Первичная бактериемия	23 %	24 %	17 %	34 %	0,41
Вторичная бактериемия	77 %	76 %	83 %	66 %	0,41
- Абдоминальная	2	12	16	20	
- Респираторная	3	2	6	3	
- Моче-половая система	5	2	2	4	
- Мягкие ткани	0	3	1	0	

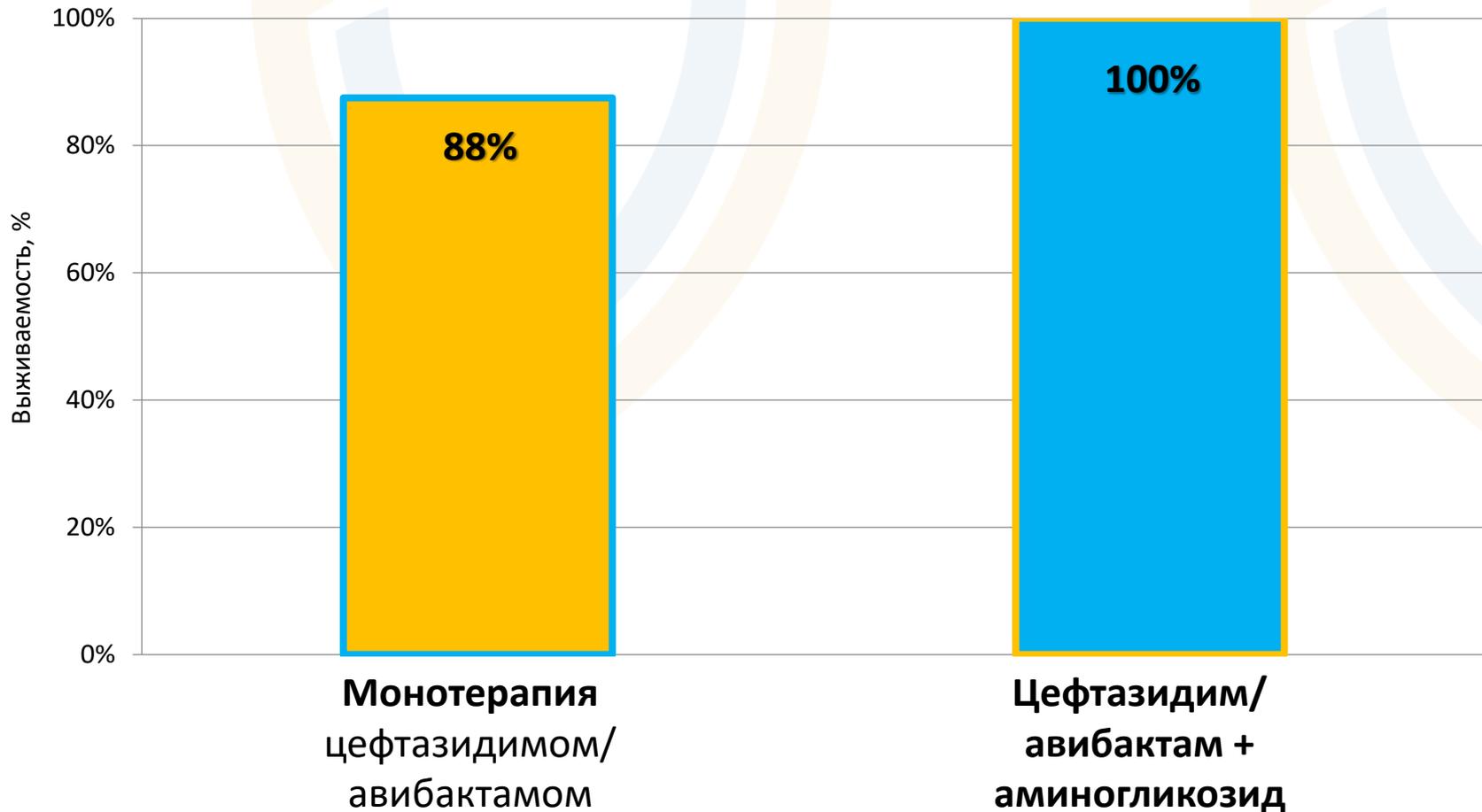
Результаты: пациенты получающие цефтазидим/авибактам имели достоверно более высокий уровень клинического излечения на 30 день



Результаты: 30- и 90-дневная выживаемость пациентов была **выше** в группе получающих цефтазидим/авибактам



Результаты: в группе комбинированной терапии с цефтазидимом/авибактамом выживаемость достигла 100%



Терапия цефтазидимом/авибактамом реже всего сопровождалась потребностью в заместительной почечной терапии, по сравнению с другой терапией

• Развитие ОПН на 7 день терапии:

- **Цефтазидим/авибактам** 9%
- Карбапенем + АГ 17%
- Карбапенем + Колистин 43%
- Другие комбинации 12%

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}

Основные выводы из исследования:

- Важно определить, может ли **быстрая диагностика** обнаружения CRE **сократить время** до соответствующего лечения и улучшить результаты
- Короткий курс гентамицина **в комбинации с цефтазидимом/авибактамом (Ц/А)**, с последующей де-эскалацией до монотерапии Ц/А может представлять собой **стратегию максимизации эффективности лечения** и снижения токсичности у данной группы пациентов
- Несмотря на методологические ограничения данного исследования, есть основания предполагать о **значимой роли комбинации Ц/А** в лечении инфекций вызванных карбапенем-устойчивыми *K. pneumoniae*



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

CLINICAL THERAPEUTICS



Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms

Elizabeth Temkin,^a Julian Torre-Cisneros,^{l,j} Bojana Beovic,^b Natividad Benito,^{c,d} Maddalena Giannella,^e Raúl Gilarranz,^f Cameron Jeremiah,^g Belén Loeches,^h Isabel Machuca,^{l,j} María José Jiménez-Martín,^k José Antonio Martínez,^l Marta Mora-Rillo,^h Enrique Navas,^m Michael Osthoff,ⁿ Juan Carlos Pozo,^o Juan Carlos Ramos Ramos,^h Marina Rodríguez,^o Miguel Sánchez-García,^k Pierluigi Viale,^p Michel Wolff,^{q,r} Yehuda Carmeli^{a,s}

Дизайн исследования

- **38 пациентов, получавших цефтазидим/авибактам в рамках программ доступа по жизненным показаниям (compassionate use programs):**
- 36 – после неудачи предшествующей антибактериальной терапии
- 2 – в качестве препарата первой линии в связи с отсутствием эффективных терапевтических опций
- в 13 случаев – в виде монотерапии, в 25 в комбинации с тигециклином или амикацином
- Средняя продолжительность терапии – 16 дней

Характеристики пациентов

- Средний возраст – 61 год
- **89,5%** инфекций – нозокомиальные
- **68,4%** сопровождались бактериемией
- В **60,5%** случаев – инфекции носили жизнеугрожающий характер



Структура выделенных возбудителей и уровень чувствительности к АБП

- *Klebsiella pneumoniae* – **34 (22 KPC, 12 OXA-48)**
- *Klebsiella oxytoca* – **1 (KPC)**
- *Escherichia coli* – **1 (OXA-48)**
- *Pseudomonas aeruginosa* – **2**

Antibiotic	No. of isolates tested ^a	% Susceptible
Imipenem	36	2.8 ^b
Meropenem	33	0.0
Ceftazidime	38	0.0
Colistin	34	41.2
Gentamicin	37	51.4
Amikacin	38	31.6
Tigecycline	32	62.5
Fosfomycin	29	55.2

Результаты: 68,4% пациентов достигли клинического излечения

38 пациентов, получавших терапию цефтазидимом/авибактамом

N=26
Клиническое излечение
(68,4%)

N=6
Клиническое улучшение
(15,8%)

N=6
Отсутствие клинического эффекта
(15,8%)

N=24
Микробиологическая эрадикация
(63,2%)

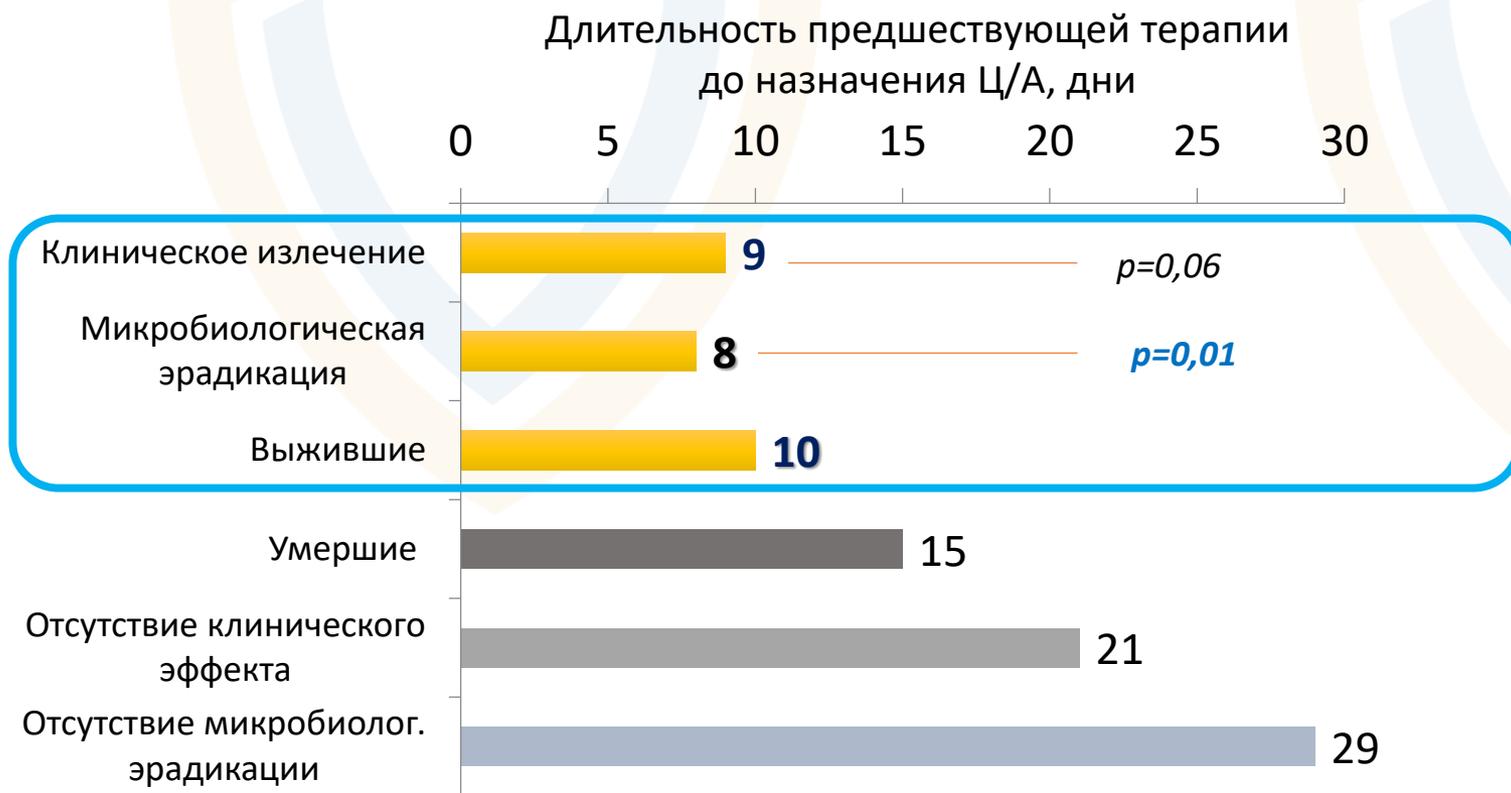
N=14
Отсутствие микробиологической эрадикации или повторных результатов
(36,8%)

N=2
Рецидив в течение 1 мес.
(5,2%)

N=5
Летальность, не связанная с инфекцией
(13,1%)

N=10
Летальность от инфекции по причине неэффективности терапии
(26,3%)

Результаты: более ранний переход с предшествующей терапии на цефтазидим/авибактам ассоциировался с лучшими исходами



Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms

Elizabeth Temkin,^a Julian Torre-Cisneros,^{1,2} Bojana Beovic,^b Natividad Benito,^{c,d}

Основные выводы из исследования:

- В $\frac{3}{4}$ случаев цефтазидим/авибактам привел к излечению инфекции, вызванной карбапенем-резистентными организмами, 95% из которых не ответили на предшествующую терапию
- Микробиологическая эффективность (эрадикация) коррелировала с улучшением выживаемости
- Ц/А продемонстрировал многообещающий клинический результат в отношении инфекций, для которых терапевтические опции ограничены

Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms

Elizabeth Temkin,^a Julian Torre-Cisneros,^{1,j} Bojana Beovic,^b Natividad Benito,^{c,d}

Основные выводы из исследования:

- **Более раннее начало терапии Ц/А коррелировало с лучшими клиническими и микробиологическими исходами**
- Ограничение использования Ц/А для предотвращения развития резистентности имеет важное значение, однако,
 - ожидание эффекта от стандартной (и потенциально более токсичной) терапии с задержкой перехода на Ц/А может снизить вероятность излечения пациента

Комбинация цефтазидим/авибактам обладает уникально широким спектром показаний

- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии