



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Ceftazidima/avibactam en el tratamiento de infecciones urinarias complicadas

Juan Pablo Horcajada^{a,*} y Julián Torre-Cisneros^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar-IMIM, CEXS-Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

^bUnidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-UCO, Córdoba, España

RESUMEN

Palabras clave:

Ceftazidima/avibactam
Infección urinaria complicada
Betalactamasas de espectro extendido
Carbapenemasas
Multirresistencia

Las infecciones urinarias complicadas merecen especial atención en la época de las multirresistencias debido a su elevada frecuencia y al progresivo aumento de uropatógenos resistentes a los antibióticos habituales.

Entre los mecanismos de resistencia a los antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas destacan las betalactamasas de espectro extendido, las betalactamasas de tipo AmpC plasmídicas y las carbapenemasas. También están aumentando las resistencias de *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftazidima/avibactam posee un espectro antimicrobiano ideal para afrontar esta nueva situación, dado que combina la acción antipseudomónica y de actividad frente a enterobacterias de la ceftazidima con un excelente efecto inhibidor de avibactam frente a la mayoría de las betalactamasas de espectro extendido, AmpC y carbapenemasas de las clases A y D de Ambler, pero no frente a las metalobetalactamasas.

Las características farmacocinéticas de los 2 compuestos de ceftazidima/avibactam son similares y ofrecen una ventaja en el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas, dada su casi total eliminación renal en forma activa no metabolizada. En modelos animales de infecciones urinarias complicadas, ceftazidima/avibactam ha demostrado ser eficaz frente a distintas especies de enterobacterias, así como frente a uropatógenos multirresistentes. En ensayos clínicos fases II y III de infecciones urinarias complicadas, ceftazidima/avibactam ha demostrado no inferioridad frente a los comparadores, con tasas de curación clínica de alrededor del 90% y de erradicación microbiológica del 74%, con buena tolerancia y sin efectos adversos graves.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ceftazidime/avibactam in the treatment of complicated urinary tract infections

ABSTRACT

Keywords:

Ceftazidime/avibactam
Complicated urinary infection
Broad spectrum beta-lactamases
Carbapenemases
Multiresistance

Complicated urinary tract infections (cUTI) deserve special attention in the era of multiresistance due to their high frequency and the progressive increase of uropathogens resistant to routine antibiotics.

Notable among the mechanisms of resistance of antibiotics used for the treatment of cUTI are broad spectrum beta-lactamases (BSBL), plasmid-mediated AmpC beta-lactamases, and carbapenemases. *Pseudomonas aeruginosa* resistance is on the increase. Ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) has the ideal antimicrobial spectrum to successfully meet this challenging new situation, given that it combines the antipseudomonal activity of ceftazidime against Enterobacter species with the excellent inhibitory effect of avibactam against the majority of BSBL, AmpC and Ambler class A and D carbapenemases, but not against metallo-beta-lactamases.

The pharmacokinetic characteristics of the two compounds of CAZ/AVI are similar. The advantage of this combination in cUTI is that it is excreted mainly by the kidneys. In animal models of cUTI, CAZ/AVI has been shown to be effective against various Enterobacteriaceae species, as well as multiresistant uropathogens. In phase II and III clinical trials of cUTI, CAZ/AVI has shown noninferiority to comparator drugs with clinical cure rates of around 90% and a microbiological eradication rate of 74%, with good tolerance and without severe adverse effects.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: JHorcajada@parcdesalutmar.cat (J.P. Horcajada).

Introducción

En la actualidad, debido al aumento de resistencia a los antimicrobianos, existen menos opciones para tratar a los pacientes con infecciones por patógenos gramnegativos resistentes¹. La infección urinaria no es una excepción. Al contrario, en este tipo de infecciones es en el que probablemente se da una mayor incidencia de bacterias resistentes a los tratamientos habituales. Aunque son infecciones con menor mortalidad que otras más graves, al ser muy frecuentes generan mucha morbilidad y un importante gasto sanitario².

Infecciones urinarias y resistencias a los antibióticos

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más frecuentes en el ser humano, tanto las que se dan en la comunidad como las relacionadas con la asistencia sanitaria. Se consideran ITU complicadas (ITUC) las que se desarrollan en pacientes con alteración anatómica o funcional del tracto urinario, con insuficiencia renal, trasplantados, de edad avanzada, de sexo masculino o las infecciones recurrentes³. Las ITU simples o no complicadas ocurren típicamente en mujeres sanas premenopáusicas sin los factores previamente descritos para la ITUC. Esta distinción es importante para un tratamiento eficaz, porque la ITUC está más frecuentemente producida por bacterias resistentes a los antibióticos habituales, como las cefalosporinas de segunda y tercera generación y la amoxicilina asociada a ácido clavulánico, que la ITU no complicada⁴. Dentro de las ITUC, las ITU asociadas a sondas o catéteres urinarios son un problema particular en el ámbito de la asistencia sanitaria, donde el cateterismo urinario está muy extendido y hay una mayor incidencia de bacterias multirresistentes. Los 3 patógenos más comunes en ITU asociada al catéter según las series son *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* spp. y con mayor frecuencia presentan multirresistencias⁴. En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos en 2009-2010 sobre los microorganismos relacionados con ITU asociada a sonda, las tasas de resistencia de *E. coli* fueron del 13,2, el 33,5 y el 2,9% a cefalosporinas, fluoroquinolonas y carbapenemas, respectivamente. La tasa de resistencia a múltiples fármacos (resistencia a al menos 3 familias de antibióticos) fue del 2,3%. La resistencia a carbapenemas y la multirresistencia fue más frecuente en *Klebsiella* spp. (el 12,6 y el 17,4%, respectivamente)⁵.

Al igual que con otras infecciones, la resistencia a los antibióticos entre los patógenos gramnegativos aislados de pacientes con ITU varía geográficamente. En un estudio epidemiológico internacional de 2011 sobre bacterias gramnegativas aisladas de pacientes con bacteriemia de origen urinario, las tasas de *Klebsiella* spp. productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fueron del 16,1% en Estados Unidos y del 40,4% en la Unión Europea. En un estudio multicéntrico español de bacteriemias de origen urinario (ITUBRAS-GEIH) realizado en 2010, el 13% de las enterobacterias causantes de infecciones urinarias bacteriémicas relacionadas con la asistencia sanitaria eran productoras de BLEE y el 30% tenía sensibilidad reducida a amoxicilina-clavulánico⁴.

En el estudio epidemiológico internacional SMART de 2010, las tasas de resistencia de *P. aeruginosa* en pacientes con ITU nosocomial fuera de la unidad de cuidados intensivos fueron del 9,9% a los aminoglucósidos, del 28,3% a las cefalosporinas, del 35,5% a las fluoroquinolonas, del 22,3% a los carbapenemas y del 17,1% a piperacilina/tazobactam. El 15,6% de los aislamientos tenía resistencia a múltiples fármacos⁶.

La elevada frecuencia de bacterias multirresistentes en las ITUC es responsable de unos porcentajes más altos de tratamiento empírico inadecuado. En el estudio multicéntrico español ITUBRAS-GEIH, el 28% de las ITU intrahospitalarias y el 21% de las asociadas a cuidados sanitarios ambulatorios recibieron un tratamiento empírico inadecuado⁴. En una serie clínica, el tratamiento inadecuado de las ITUC se

ha asociado a una mayor mortalidad en el paciente anciano⁷. Además se ha demostrado que las ITUC debidas a uropatógenos productores de BLEE que ingresan en el hospital conllevan una mayor carga económica que las causadas por uropatógenos no productores de BLEE^{2,8}.

Por otra parte, las enterobacterias productoras de carbapenemasas están aumentando también como causa de ITUC. En un estudio multicéntrico prospectivo sobre enterobacterias productoras de carbapenemasas realizado en España en 2013, el tracto urinario fue el foco de infección más frecuente (44%). En este estudio, la mayoría de cepas eran productoras de enzimas OXA-48⁹.

Actividad de ceftazidima/avibactam frente a uropatógenos

Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación con buena actividad intrínseca frente a enterobacterias y *P. aeruginosa*. Ceftazidima es hidrolizada por las BLEE y por las carbapenemasas, de manera que las enterobacterias portadoras de estas enzimas tienen sensibilidad disminuida o resistencia franca a ceftazidima.

Avibactam es un inhibidor de betalactamasas no betalactámico, que actúa de forma diferente a los otros inhibidores de las betalactamasas y amplía la actividad de ceftazidima frente a bacterias que suelen degradarla como las productoras de betalactamasas de tipo AmpC, o de carbapenemasas KPC y OXA-48, así como frente a cepas de *P. aeruginosa* multirresistente¹⁰⁻¹².

La actividad in vitro de ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) se ha evaluado frente a una amplia gama de microorganismos aislados de pacientes con diferentes infecciones, incluida la urinaria. CAZ/AVI posee una gran actividad frente a enterobacterias multirresistentes portadoras de BLEE y enzimas de tipo AmpC plasmídicas y cromosómicas, y carbapenemasas de tipo OXA-48 y KPC. Sin embargo, esta combinación no es activa frente a bacterias productoras de metalobetalactamasas¹²⁻¹⁶. CAZ/AVI es muy activa frente a *P. aeruginosa*, incluyendo cepas multirresistentes¹⁷⁻¹⁹. En algunas series, hasta el 72% de aislados de *P. aeruginosa* resistentes a ceftazidima son sensibles a CAZ/AVI debido a que avibactam protege a ceftazidima de la acción hidrolítica de las betalactamasas²⁰. CAZ/AVI tiene menor actividad frente a *Acinetobacter baumannii* y no es activa frente a enterococos^{21,22}.

Este espectro de actividad convierte a CAZ/AVI en un compuesto idóneo para el tratamiento de las ITUC, incluyendo las producidas por uropatógenos gramnegativos multirresistentes, incluida *P. aeruginosa*. En la mayoría de los casos se trata de una excelente alternativa a los carbapenemas.

Farmacocinética de ceftazidima/avibactam favorable para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas

CAZ/AVI está disponible como formulación intravenosa (i.v.). Los componentes de CAZ/AVI se encuentran en una proporción de 4:1, y contiene 2.000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam (2 g/0,5 g)²³. La farmacocinética de ambos compuestos es similar. Ambos siguen una cinética lineal bicompartimental, con una concentración plasmática máxima y un área bajo la curva crecientes linealmente con dosis adicionales o más elevadas. Ambos componentes tienen una mínima unión a proteínas (8-10%). Ceftazidima y avibactam no se metabolizan, y se excretan principalmente por vía renal en su forma inalterada. El aclaramiento renal de ceftazidima y de avibactam es de 115 y 158 ml/min, respectivamente²⁴. Después de la administración de una dosis única de avibactam, el porcentaje medio de avibactam excretado en la orina fue del 73,2%, y del 86,5% cuando se administraba en combinación con ceftazidima²⁵. Tras la administración de dosis múltiples, el porcentaje medio de la dosis de avibactam excretado en orina en el día 7 fue del 99,5% para avibactam solo, y del 95,8% cuando se administraba en combinación con ceftazidima²⁵. Esta característica hace muy interesante a esta combinación para el tratamiento de las ITUC.

Los parámetros farmacocinéticos también se han estudiado después de una sola dosis de 100 mg de avibactam (30 min infusión i.v.) en sujetos normales, en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLCr]: 50-79 ml/min), moderada (CLCr: 30-49 ml/min) y grave (CLCr: 30 ml/min sin anuria) y en pacientes con anuria que requieren hemodiálisis. El aclaramiento de avibactam disminuye en función del CLCr, por ello debe ajustarse la dosis de CAZ/AVI proporcionalmente en pacientes con la función renal alterada. Las dosis recomendadas para pacientes con diversos grados de insuficiencia renal incluyen: a) CLCr 31-50 ml/min, 1 g/0,25 g por vía i.v. cada 8 h; b) CLCr 16-30 ml/min, 0,75/0,1875 g por vía i.v. cada 12 h; c) CLCr 6-15 ml/min, 0,75/0,1875 g por vía i.v. cada 24 h, y d) CLCr \leq 5 ml/min, 0,75/0,1875 g por vía i.v. cada 48 h. Los pacientes en hemodiálisis deben recibir su dosis después de la diálisis²⁴.

Ceftazidima/avibactam en modelos animales de infecciones del tracto urinario

CAZ/AVI se ha probado en diferentes modelos murinos de infección, incluyendo bacteriemia, pielonefritis, neumonía y meningitis. Levasseur et al¹⁴ evaluaron la eficacia de CAZ/AVI frente a enterobacterias sensibles y resistentes a ceftazidima, portadoras estas últimas de BLEE de tipo TEM, SHV, CTX-M o betalactamasas de tipo AmpC, en un modelo de sepsis murina. Solo CAZ/AVI fue eficaz frente a las cepas resistentes a ceftazidima. CAZ/AVI también se comparó con ceftazidima sola, ceftazidima/clavulánico e imipenem en un modelo de pielonefritis en ratón producida por *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii* o *Citrobacter freundii* resistentes a ceftazidima²⁶. En los animales no tratados, la carga bacteriana 48 h después de la infección fue de 10^5 - 10^7 unidades formadoras de colonias/riñón. Ceftazidima sola fue ineficaz frente a todas las cepas, mientras que CAZ/AVI demostró eficacia con una reducción significativa de 2,6 a 4,5 log¹⁰ del recuento bacteriano del riñón 48 h después del inicio del tratamiento. En general, imipenem mostró una eficacia similar a CAZ/AVI, mientras que la combinación de ceftazidima/ácido clavulánico solo fue activa frente a 1 cepa²⁷.

Ensayos clínicos de ceftazidima/avibactam en infecciones del tracto urinario complicadas

En un primer ensayo clínico de fase II, aleatorizado y ciego para el investigador, se comparó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de CAZ/AVI e imipenem/cilastatina en adultos hospitalizados con una ITUc grave producida por gramnegativos²⁷. Se reclutaron 135 pacientes de 26 centros de 5 países. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 500 mg de ceftazidima con 125 mg de avibactam i.v. en infusión de 30 min cada 8 h o imipenem/cilastatina 500 mg infundidos por vía i.v. durante 30 min cada 6 h. La duración media del tratamiento fue de 5 días en el grupo CAZ/AVI y 6 días en el grupo imipenem/cilastatina. La variable primaria de eficacia fue la respuesta microbiológica en los pacientes microbiológicamente evaluables 5 a 9 días después de la última dosis del tratamiento. Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 18 y 90 años, diagnosticados de pielonefritis aguda o ITUc considerada como grave con necesidad de terapia i.v., causada por un patógeno gramnegativo. Se excluyeron los pacientes si habían recibido previamente al menos 1 dosis de otros antibióticos por vía sistémica en las 48 h previas al cultivo de orina inicial, si la infección estaba causada por un patógeno con resistencia conocida a cualquiera de los fármacos del estudio, si había obstrucción completa de las vías urinarias, si existía reflujo vesicoureteral, si se trataba de mujeres embarazadas o en período de lactancia, si presentaban antecedentes de hipersensibilidad a los fármacos del estudio, si tenían sonda vesical permanente o se trataba de pacientes con poca probabilidad de sobrevivir al período de estudio. La población clínicamente evaluable tuvo una respuesta clínica favorable en todos los casos al final de la terapia. Se observó una res-

ta clínica favorable en la visita de curación o "test of cure" (TOC) en 24/28 pacientes (85,7%) del grupo de CAZ/AVI y en 29/36 (80,6%) en el grupo de imipenem/cilastatina. En la población microbiológicamente evaluable hubo una respuesta clínica favorable en el 70,4 y el 71,4% en el TOC, el 96,2 y el 100% tuvieron respuesta clínica favorable al final de la terapia i.v. y un 57,7 y un 60% de respuesta positiva en la visita final a largo plazo (4-6 semanas tras finalizar el tratamiento) en el grupo de CAZ/AVI e imipenem/cilastatina, respectivamente. En la población microbiológicamente evaluable se observó una respuesta microbiológica en el 66,7 y el 60% de los pacientes en el TOC y del 53,8 y el 60% en la visita de final de seguimiento en el grupo de CAZ/AVI e imipenem/cilastatina, respectivamente. Los autores del estudio señalaron que, a pesar del pequeño tamaño de la muestra, 6 de 7 pacientes (85,7%) y 9 de 11 pacientes (81,8%) en el grupo microbiológicamente evaluable que tenían un patógeno resistente a ceftazidima mostraron una respuesta microbiológica positiva con CAZ/AVI e imipenem/cilastatina, respectivamente, en el TOC²⁸.

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, que evalúa la eficacia de CAZ/AVI en comparación con doripenem para el tratamiento de pacientes hospitalizados con ITUc, incluyendo pielonefritis aguda (RECAPTURE). Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 a recibir CAZ/AVI 2.000 mg/500 mg cada 8 h o doripenem 500 mg cada 8 h (dosis ajustadas de la función renal), con posibilidad de pasar a otros antibióticos por vía oral después de \geq 5 días con el fármaco del estudio por vía i.v. Se incluyeron 1.033 pacientes; 393 de los que recibieron CAZ/AVI y 417 de la rama de doripenem fueron elegibles para el análisis de eficacia primaria. Se demostró no inferioridad de CAZ/AVI respecto a doripenem. En concreto se demostró resolución sintomática en el día 5 en 276 de 393 pacientes (70,2%) de la rama de CAZ/AVI frente a 276 de 417 pacientes (66,2%) de la rama de doripenem (diferencia: 4%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -2,39 a 10,42). Los resultados al combinar la resolución sintomática con la erradicación microbiológica en el TOC fueron de 280 de 393 (71,2%) con CAZ/AVI, frente a 269 de 417 (64,5%) de los pacientes con doripenem (diferencia: 6,7%; IC del 95%, 0,30-13,12). La erradicación microbiológica en el TOC (criterio principal para la Agencia Europea de Medicamentos) se produjo en 304 de 393 pacientes (77,4%) con CAZ/AVI frente a 296 de 417 pacientes (71,0%) con doripenem (diferencia: 6,4%; IC del 95%, 0,33-12,36), lo que demuestra la superioridad en el nivel de significación del 5%. Ambos tratamientos mostraron una eficacia similar frente a los patógenos que no eran sensibles a ceftazidima y que estaban presentes en el 19% de los pacientes. CAZ/AVI tuvo un perfil de seguridad similar al de ceftazidima sola. Los autores concluyen que CAZ/AVI es muy eficaz para el tratamiento empírico de ITUc (incluyendo pielonefritis aguda), y puede ofrecer una alternativa a las carbapenemas en este entorno²⁸.

El ensayo clínico de fase III REPRIME es un estudio prospectivo aleatorizado, multicéntrico, abierto, en el que se comparó CAZ/AVI con la mejor terapia disponible para el tratamiento de infecciones por patógenos resistentes a ceftazidima. Los pacientes con ITUc o con infección intraabdominal complicada fueron tratados con CAZ/AVI a dosis de 2 g/0,5 g cada 8 h. La mejor terapia disponible fue un carbapenem en el 91,2% de los casos. Se incluyeron un total de 333 pacientes, la gran mayoría con ITUc. La variable de resultado primaria fue la respuesta clínica en la población por intención de tratar modificada. La curación en el TOC fue del 90,9% en la rama de CAZ/AVI y del 91,2% en la rama de mejor terapia disponible. La respuesta microbiológica fue del 81,8% en la rama de CAZ/AVI frente al 63,5% en la rama comparadora. En el grupo de CAZ/AVI, 51 de 164 pacientes (31%) tuvieron un evento adverso y 66 de 168 (39%) en el grupo de mejor terapia disponible; la mayoría de ellos fueron leves o moderados. Los trastornos gastrointestinales fueron los más frecuentemente identificados, tanto con CAZ/AVI (21 de 164 pacientes [13%]) como con la mejor terapia disponible (30 de 168 pacientes [18%]). No se identificaron nuevos problemas de seguridad con CAZ/AVI²⁹.

CAZ/AVI en la actualidad está indicado para pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (en combinación con metronidazol) y en ITUc, incluyendo pielonefritis, y debe reservarse para los pacientes que no tienen opciones alternativas de tratamiento debido a la multirresistencia a los antibióticos del agente causal. Las alternativas actuales para estos pacientes (colistina, aminoglucósidos) son más tóxicas y de difícil manejo que CAZ/AVI, especialmente en el tipo de paciente en el que suelen producirse estas infecciones, muy debilitado y susceptible³⁰.

El amplio espectro de actividad de CAZ/AVI, sumado a su seguridad y perfil farmacocinético, proporciona un gran avance en el tratamiento de los pacientes con ITUc con opciones terapéuticas limitadas.

Conflicto de intereses

J.P.H. ha colaborado en actividades formativas y como consultor de AstraZeneca, Astellas, MSD, Angelini y Pfizer.

J.T.C. ha recibido fondos para actividades de formación e investigación de AstraZeneca, Astellas, MSD y Pfizer.

Bibliografía

- Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. JAMA. 2016;316:1193-204.
- Esteve-Palau E, Solande G, Sánchez F, Sorlí L, Montero M, Güerri R, et al. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. J Infect. 2015;71:667-74.
- Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). Can J Urol. 2012;19 (Suppl 1):42-8.
- Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al; ITUBRAS group; Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH); Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. Clin Microbiol Infect. 2013;19:962-8.
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34:1-14.
- Bouchillon S, Hoban DJ, Badal R, Hawser S. Fluoroquinolone resistance among Gram-negative urinary tract pathogens: global SMART program results, 2009-2010. Open Microbiol J. 2012;6:74-8.
- Esparcia A, Artero A, Eiros JM, Balaguer M, Madrazo M, Alberola J, et al. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. Eur J Intern Med. 2014;25:523-7.
- MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infections. J Hosp Med. 2014;9:232-8.
- Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al; Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:6344-7.
- Sharma R, Eun Park T, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. Clin Ther. 2016;38:431-44.
- Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:86-9.
- Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase combinations. Clin Infect Dis. 2016;63:234-41.
- Keepers TR, Gomez M, Celeri C, Nichols WW, Krause KM. Bactericidal activity, absence of serum effect, and time-kill kinetics of ceftazidime-avibactam against β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:5297-305.
- Levasseur P, Girard AM, Lavallade L, Miossec C, Pace J, Coleman K. Efficacy of a ceftazidime-avibactam combination in a murine model of septicemia caused by Enterobacteriaceae species producing AmpC or extended spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:6490-5.
- Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of β -lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent β -lactamase groups. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:833-8.
- Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Kazmierczak KM, Stone GG, Sahn DF. Activity of ceftazidime-avibactam against extended-spectrum- and AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae collected in the INFORM Global Surveillance Study from 2012 to 2014. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:2849-57.
- Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime-avibactam activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated in U.S. medical centers in 2012 and 2013. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:3656-9.
- Levasseur P, Girard AM, Claudon M, Goossens H, Black MT, Coleman K, et al. In vitro antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam (NXL104) combination against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:1606-8.
- Huband MD, Castanheira M, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN, Sader HS. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against contemporary *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. Medical Centers by Census Region, 2014. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:2537-41.
- Chalhoub H, Tunney M, Elborn JS, Vergison A, Denis O, Plésiat P, et al. Avibactam confers susceptibility to a large proportion of ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother. 2015;70:1596-8.
- Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against Gram-negative organisms collected from U.S. medical centers in 2012. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:1684-92.
- Sader HS, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Ceftazidime-avibactam activity when tested against ceftazidime-nonsusceptible *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, and *Pseudomonas aeruginosa* from United States medical centers (2011-2014). Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;83:389-94.
- Merdjan H, Rangaraju M, Tarral A. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of avibactam alone and in combination with ceftazidime in healthy male volunteers: results of two randomized, placebo-controlled studies. Clin Drug Investig. 2015;35:307-17.
- Avycaz (Ceftazidime-Avibactam) [package insert]. Cincinnati, OH: Forest Pharmaceuticals; 2015.
- Zasowski EJ, Rybak JM, Rybak MJ. The β -lactams strike back: ceftazidime-avibactam. Pharmacotherapy. 2015;35:755-70.
- Borgonovi M, Miossec C, Lowther J. The efficacy of ceftazidime combined with NXL104, a novel β -lactamase inhibitor, in a mouse model of kidney infections induced by β -lactamase producing Enterobacteriaceae. Abstracts of the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Munich, Germany; 2007. Abstract P794, S199.
- Vázquez JA, González Patzán LD, Stricklin D, Duttaray DD, Kreidly Z, Lipka J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. Curr Med Res Opin. 2012;28:1921-31.
- Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone G, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. Clin Infect Dis. 2016;63:754-62.
- Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis. 2016;16:661-73.
- Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. BMC Infect Dis. 2013;13:380.