



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Papel de ceftazidima/avibactam en la terapéutica de las infecciones intraabdominales complicadas

Benito Almirante^{a,*} y José Miguel Cisneros^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bUnidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío y Virgen Macarena/Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España

RESUMEN

Palabras clave:

Ceftazidima/avibactam
Infecciones intraabdominales complicadas
Bacilos gramnegativos multirresistentes
Enterobacterias productoras de BLEE y de CP

Las infecciones intraabdominales complicadas son infecciones mixtas en las que predominan los bacilos gramnegativos, particularmente las enterobacterias, y que requieren cirugía inmediata con limpieza del foco de infección combinada con el tratamiento antimicrobiano adecuado. Este objetivo es cada vez más difícil de alcanzar con los antibióticos disponibles, en la medida que aumentan las resistencias, particularmente de los bacilos gramnegativos. Por ello, la aprobación de ceftazidima/avibactam, que destaca por su amplia actividad frente a los bacilos gramnegativos multirresistentes, incluidas las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido de las clases A y C y de carbapenemasas, es bienvenida. Con los datos disponibles de 2 ensayos clínicos pivotaes que incluyen a 1.058 pacientes con infecciones intraabdominales complicadas y la limitada experiencia postautorización, y con el fin de optimizar el uso de este nuevo antibiótico dentro del marco autorizado, se considera justificado su empleo como tratamiento empírico de las infecciones intraabdominales complicadas, junto con metronidazol, en 2 circunstancias: la primera, y por ahora más común, cuando exista riesgo de que estén causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, para reducir la presión sobre los carbapenémicos y aumentar la diversificación terapéutica y, la segunda, cuando la sospecha etiológica sean enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo KPC. Se considera también justificado el empleo de este antibiótico, como primera opción, en el tratamiento dirigido de las infecciones intraabdominales complicadas causadas por bacilos gramnegativos sensibles a él y resistentes al resto de betalactámicos y, como alternativa, en las infecciones intraabdominales complicadas causadas por bacilos gramnegativos solo sensibles a carbapenemas o por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

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

Role of ceftazidime/avibactam in the therapy of complicated intraabdominal infections

ABSTRACT

Keywords:

Ceftazidime/avibactam
Complicated intra-abdominal infections
Multiresistant gramnegative bacilli
ESBL and CP-producing enterobacteria

Complicated intra-abdominal infections (CIAIs) are mixed infections in which gram-negative bacilli (GNB) predominate, particularly enterobacteria, and require immediate surgery with drainage of infection foci, combined with appropriate antimicrobial treatment. This goal is increasingly difficult to achieve with the antibiotics available, as resistance increases, particularly for GNB. Therefore, the approval of ceftazidime/avibactam, which stands out for its wide activity against multiresistant GNBs, including enterobacteria producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL) of classes A and C, and carbapenemases, is welcome. With the available data, two pivotal clinical trials involving 1058 patients with CIAIs, and limited post-authorization experience, and in order to optimize the use of this new antibiotic, within the authorized framework, their use as an empirical treatment of the CIAIs, together with metronidazole, under two circumstances. The first, and at present more common, risk of being caused by ESBL-producing enterobacteria, to reduce the pressure on carbapenems and to increase therapeutic diversification, and the second when the etiological suspicion are KPC-producing Enterobacteriaceae. The use of this antibiotic, as a first option, is also justified in the targeted treatment of CIAIs caused by ceftazidime/avibactam-susceptible GNB and resistant to the rest of beta-lactams and, alternatively, in CIAIs caused by GNB alone susceptible to carbapenems or by ESBL-producing enterobacteria.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: balmirante@vhebron.net
(B. Almirante).

Introducción. Magnitud de la infección intraabdominal complicada en la era de la multirresistencia bacteriana

Las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) se producen generalmente por perforación, o necrosis del tracto gastrointestinal, y posterior diseminación de bacterias en el espacio peritoneal y retroperitoneal¹. Son infecciones mixtas, en las que predominan los bacilos gramnegativos (BGN), particularmente las enterobacterias, junto con cocos grampositivos y anaerobios. Estas infecciones requieren cirugía inmediata con eliminación y limpieza del foco de infección, combinada con el tratamiento antimicrobiano adecuado.

El tratamiento antimicrobiano más usado ha sido la combinación de cefotaxima o ceftriaxona con metronidazol, o bien la monoterapia con amoxicilina/ácido clavulánico. Sin embargo, el uso de piperacilina/tazobactam, e incluso de carbapenémicos es cada vez más común, aun tratándose de infecciones mayoritariamente adquiridas en la comunidad. La razón de este cambio es la diseminación, hasta ahora imparables, de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y más recientemente de carbapenemasas (CP). La prevalencia mundial de colonización fecal por enterobacterias productoras de BLEE de la clase A, inferida de un metaanálisis reciente, que incluye una población de 28.909 personas sanas procedente de los 5 continentes, es del 14%, con un incremento anual del 5,4%. África y Asia son los continentes con mayor prevalencia, 45 y 15%, respectivamente, seguidas del sur de Europa con el 6% y el centro con el 3%, el norte de Europa con el 4% y el norte de América con el 2%². En este contexto, el tratamiento antimicrobiano disponible para las IIAc puede ser subóptimo, y muy especialmente en los países y hospitales con la epidemiología más desfavorable.

Por ello, la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos con actividad frente a estas infecciones causadas por bacterias multirresistentes son una prioridad absoluta, como se recoge entre las medidas del Plan de Acción Mundial para Luchar contra la Resistencia a los Antimicrobianos, aprobado por la ONU el 21 de septiembre de 2016³. La aprobación por parte de la European Medicines Agency de ceftazidima/avibactam es, por su amplia actividad frente a las bacterias multirresistentes, incluidas las enterobacterias productoras de BLEE de las clases A y C y de CP, una magnífica noticia⁴. En este capítulo se revisará su papel en el tratamiento de las IIAc.

Microbiología de la infección intraabdominal complicada

Las IIAc son las que se extienden más allá de las vísceras huecas, donde se originan y se localizan dentro del espacio peritoneal, dando lugar a colecciones purulentas localizadas o a peritonitis diseminada. Aunque en un elevado porcentaje de casos su etiología es polimicrobiana, en la mayoría de episodios las enterobacterias son los microorganismos causales más frecuentemente implicados. En los últimos años, la frecuencia de otros BGN, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*, ha aumentado su incidencia como agentes etiológicos de las IIAc, en especial en pacientes con estancias prolongadas, intervenciones quirúrgicas repetidas, ingresados en unidades de críticos o con alteraciones de los mecanismos inmunes⁵.

En estudios de vigilancia realizados durante los últimos años, como el denominado SMART⁶, se ha comprobado, entre 92.086 aislados de pacientes con IIAc, un total de alrededor de 100 especies diferentes de BGN. Las 5 especies más frecuentes fueron *Escherichia coli* (47,8%), *Klebsiella pneumoniae* (14,5%), *P. aeruginosa* (9,4%), *Enterobacter cloacae* (6%) y *Proteus mirabilis* (3,6%). Esta distribución etiológica es similar en la mayoría de países y continentes participantes en el programa de vigilancia.

La distribución etiológica varía en función del origen de la infección; así, en las adquiridas en el entorno hospitalario o nosocomiales (aquellas con un ingreso previo superior a las 48 h) los patógenos

más frecuentes son *E. coli* (43%), *K. pneumoniae* (16%), *P. aeruginosa* (10%), *E. cloacae* (6%) y *A. baumannii* (5%), mientras que en las de adquisición comunitaria su etiología más común es *E. coli* (54%), *K. pneumoniae* (14%), *P. aeruginosa* (8%), *E. cloacae* (5%) y *P. mirabilis* (3%). Las tasas de resistencia a diferentes antimicrobianos son claramente superiores en las cepas de adquisición hospitalaria respecto a las procedentes de pacientes con infecciones comunitarias⁷.

Entre las bacterias grampositivas, los enterococos juegan un papel relevante como causantes de IIAc, aunque su poder patógeno intrínseco no está bien demostrado. Su frecuencia puede alcanzar cifras de alrededor del 15% de todas las bacterias aerobias detectadas, y son más prevalentes en las infecciones nosocomiales que en las comunitarias⁸. En algún estudio se ha comprobado que las peritonitis secundarias causadas exclusivamente por grampositivos, en especial por *Enterococcus* spp., se asocian con un peor pronóstico^{9,10}. *Staphylococcus aureus* es un agente causal infrecuente de las IIAc, en especial de las adquiridas en la comunidad. Sin embargo, en los pacientes previamente colonizados por cepas con resistencia a la meticilina o con tratamientos antibióticos prolongados o fracasos terapéuticos, este patógeno puede causar este tipo de infecciones⁸.

Los anaerobios son los componentes de la flora bacteriana normal de las membranas mucosas; por lo tanto, las diferentes especies comensales del tracto digestivo se detectan en los cultivos de las muestras operatorias de pacientes con IIAc. El patógeno más usualmente detectado es *Bacteroides fragilis* y en diferentes estudios se ha demostrado que esta bacteria muestra unas tasas muy elevadas de sensibilidad a penicilinas con inhibidores de betalactamasas, a carbapenemas, a metronidazol y a tigeciclina¹¹⁻¹³.

Papel de los patógenos multirresistentes

En el contexto de las IIAc, el problema más relevante relacionado con la resistencia antimicrobiana es la producción, por parte de las enterobacterias, de BLEE. En el estudio SMART, durante el período comprendido entre el año 2002 y 2011, se ha comprobado cómo la prevalencia de cepas de enterobacterias productoras de BLEE se ha incrementado de manera significativa en la mayoría de países del mundo; sus valores actuales oscilan entre un 12% en el continente europeo y más de un 30% en Asia, América Latina y Oriente Medio. Aunque la mayoría de casos se consideran infecciones nosocomiales, en los últimos años se ha detectado un aumento remarcable de los episodios causados por este tipo de patógenos con adquisición en el medio comunitario^{6,14,15}.

En Europa se ha comprobado un incremento de los aislados de *E. coli* BLEE (del 4,3% en 2002 al 11,8% en el 2008) y un ligero aumento de *K. pneumoniae* BLEE (del 16,4 al 17,9%). La frecuencia de cepas resistentes fue más común en ambas especies en casos de adquisición hospitalaria (el 14,5 frente al 6,5% para *E. coli*, y el 20,9 frente al 5,3% para *K. pneumoniae*)¹⁶.

En el estudio CIAOW⁸ (Complicated Intraabdominal Infections Worldwide Observational Study), en el que participaron 68 hospitales durante un período de 6 meses (octubre de 2012 a marzo de 2013), se evaluó la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en aislados de muestras intraoperatorias. El 13,7% (75/548) de todas las cepas de *E. coli* eran productores de BLEE, mientras que en *K. pneumoniae* la cifra alcanzó el 18,6% (26/140). La frecuencia fue claramente superior en los casos de adquisición hospitalaria (20,6% para *E. coli* y 42,8% para *K. pneumoniae*).

La producción de CP por parte de diversas enterobacterias, en especial por *K. pneumoniae*, es un problema relevante de alcance mundial. Sin embargo, la sensibilidad a los carbapenémicos en cepas procedentes de pacientes con IIAc continúa siendo muy elevada, excepto en determinados países asiáticos, de América Latina o del sur de Europa⁹.

En las series publicadas de bacteriemias producidas por enterobacterias productoras de CP, la frecuencia con foco de origen en IIAc

oscila entre un 4 y un 34%. En la mayoría de países, la CP predominante es del tipo KPC en *K. pneumoniae*, mientras que en las series españolas es del tipo OXA-48 en la misma especie bacteriana. Excepto en el subcontinente asiático (donde existe un predominio de enterobacterias productoras de una CP tipo NDM-1), las enterobacterias portadoras de metalobetalactamasas son infrecuentes como agentes etiológicos de las IIAC¹⁷. *P. aeruginosa*, tercer microorganismo causal de las IIAC, muestra unas tasas de resistencia elevadas a las quinolonas fluoradas (> 30%) y a los betalactámicos activos frente a estos microorganismos —carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y cefalosporinas de tercera o cuarta generación— (≥ 20%). Por el contrario, la resistencia a amikacina y colistina continúa siendo muy baja. En el estudio CIAOW, *P. aeruginosa* constituyó el 5,6% de todas las bacterias aerobias detectadas, sin observarse diferencias remarquables en su sensibilidad antimicrobiana en función del lugar de adquisición de la infección⁸.

Actividad de ceftazidima/avibactam frente a patógenos causantes de infecciones intraabdominales complicadas

La sensibilidad de ceftazidima/avibactam se ha evaluado de manera amplia en diversos estudios recientes con colecciones de cepas de BGN procedentes de diferentes fuentes de infección¹⁸⁻²¹. En la tabla 1 se especifican, en muestras de distintas procedencias, muchas de origen intraabdominal, los porcentajes de sensibilidad de *E. coli* y *K. pneumoniae*, incluyendo las cepas productoras de BLEE y las productoras de CP de los tipos A y C, y son superiores al 95%. Los porcentajes de sensibilidad en las restantes enterobacterias son cercanos al 100%, con absoluta recuperación de esta en las cepas resistentes a la ceftazidima. En relación con *P. aeruginosa*, la sensibilidad es > 90% en la mayoría de las cepas estudiadas, y es de destacar que en las cepas con resistencia múltiple o extremadamente resistentes a los antimicrobianos los porcentajes de sensibilidad son del 81 y el 73,7%, respectivamente¹⁸⁻²¹.

Importancia del tratamiento inapropiado en las infecciones intraabdominales complicadas

La selección de un tratamiento antimicrobiano apropiado es un elemento clave para el pronóstico de las IIAC. Se ha demostrado una correlación positiva entre una terapia antibiótica inapropiada y un empeoramiento de la evolución en este tipo de infecciones. En un estudio con 100 episodios de peritonitis posquirúrgica se comprobó que la mortalidad de los pacientes que recibieron un tratamiento antimicrobiano no apropiado fue significativamente superior a la de los que fueron tratados de manera adecuada con antimicrobianos (el 50 frente al 26%; $p < 0,05$)²². Igualmente, los pacientes que reciben un tratamiento antimicrobiano empírico adecuado en el momento de la cirugía por peritonitis tienen una frecuencia inferior de infecciones de herida operatoria (el 14 frente al 26,5%), de abscesos intraabdominales posteriores a la cirugía (el 10,5 frente al 34,7%), de reintervenciones (el 13,9 frente al 36,7%) y de complicaciones totales (el 18,9 frente al 51%)²³.

Eficacia de ceftazidima/avibactam en modelos experimentales de infección

En modelos de infección murina se ha descrito la eficacia in vivo de la combinación de ceftazidima y avibactam para el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias, tanto utilizando cepas sensibles como resistentes a la ceftazidima. En 2 modelos de infección del muslo y de septicemia por implantación peritoneal en ratones con 2 cepas de *K. pneumoniae* productoras de CP del tipo KPC, se ha demostrado la eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de estas infecciones. En el modelo de septicemia, la ceftazidima sola necesitó unas concentraciones de 1.578 y 708 mg/kg, res-

Tabla 1

Actividad in vitro de la ceftazidima sola o combinada con avibactam frente a bacilos gramnegativos aerobios

| Autor | Especie o género (número de cepas) | Ceftazidima (porcentaje de sensibilidad) | Ceftazidima/avibactam (porcentaje de sensibilidad) | |
|---|---|---|--|------|
| Flamn et al ¹⁸ | Enterobacterias | | | |
| | Sangre (1.269) | 87,9 | 99,8 | |
| | Neumonía (1.738) | 85,5 | 99,4 | |
| | Abdominal (410) | 86,1 | 100 | |
| | Urinario (2.188) | 91,8 | 100 | |
| | <i>P. aeruginosa</i> | | | |
| | Sangre (141) | 83 | 96,5 | |
| | Neumonía (881) | 79,5 | 95,8 | |
| | Abdominal (82) | 85,4 | 96,3 | |
| | Urinario (155) | 89,7 | 98,7 | |
| Sader et al ¹⁹ | Enterobacterias (8.640) | 89,3 | 99,8 | |
| | <i>Escherichia coli</i> (2.767) | 91,8 | 100 | |
| | <i>E. coli</i> productor de BLEE (328) | 30,8 | 100 | |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1.847) | 85,4 | 99,9 | |
| | <i>K. pneumoniae</i> productor de BLEE (296) | 8,8 | 99,3 | |
| | <i>K. pneumoniae</i> meropenem ns (115) | 0 | 98,3 | |
| | <i>Enterobacter cloacae</i> (951) | 79 | 100 | |
| | <i>E. cloacae</i> ceftazidima ns (200) | 0 | 100 | |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1.967) | 83,2 | 90,9 | |
| | <i>P. aeruginosa</i> meropenem ns (330) | 49,2 | 87,3 | |
| | <i>P. aeruginosa</i> ceftazidima ns (330) | 0 | 82,1 | |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 41,7 | 31,2 | | |
| Sader et al ²⁰ | <i>Enterobacter</i> spp. (3.970) | 79,5 | 99,9 | |
| | <i>Enterobacter</i> spp. ceftazidima ns (814) | 0 | 99,6 | |
| | <i>Serratia marcescens</i> (1.541) | 97,1 | 99,8 | |
| | <i>S. marcescens</i> ceftazidima ns (44) | 0 | 93,2 | |
| | <i>Citrobacter</i> spp. (1.399) | 88,3 | 99,9 | |
| | <i>Citrobacter</i> spp. ceftazidima ns (164) | 0 | 99,4 | |
| | <i>P. aeruginosa</i> (5328) | 83,9 | 96,8 | |
| | Sader et al ²¹ | <i>P. aeruginosa</i> (3.902) | | 96,9 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> ceftazidima ns (634) | | 80,9 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> meropenem ns (702) | | 86,5 |
| <i>P. aeruginosa</i> piperacilina/tazobactam ns (837) | | | 85,8 | |
| <i>P. aeruginosa</i> MDR (580) | | | 81 | |
| <i>P. aeruginosa</i> XDR (338) | | | 73,7 | |

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; MDR: *multidrug resistant*; ns: no sensible; XDR: *extremely resistant*.

pectivamente, para cada cepa utilizada, para conseguir una dosis efectiva del 50%. La combinación con avibactam, con una relación de 4:1, redujo la dosis efectiva del 50% a 15,1 y 3,8 mg/hg, respectivamente. En el modelo de infección del muslo en el ratón neutropénico, esta combinación obtuvo una reducción > 2 log en las unidades formadoras de colonias (UFC) con una dosis de ≥ 128/32. En contraste, la ceftazidima a dosis ≥ 1.024 mg/kg no fue capaz de reducir el número de UFC en el muslo²⁴.

La eficacia de la ceftazidima comparada con la combinación de ceftazidima/avibactam se ha evaluado in vivo en un modelo murino de infección en el muslo e in vitro mediante el sistema de la fibra hueca. Se utilizaron 27 cepas de *P. aeruginosa* en ratones neutropénicos y 15 en inmunocompetentes y los antibióticos se administraron mediante un sistema de farmacocinética (PK) humanizada. La adición del avibactam a la ceftazidima resultó en una mediana de 8 veces de reducción en la concentración mínima inhibitoria (CMI), desde 16-128 mg/l a 4-32 mg/l. Esta combinación fue efectiva y bactericida frente a 16 de 17 aislados con una CMI \leq 8 mg/l y en 5 de 8 aislados con una CMI de 16²⁵.

En un modelo murino de septicemia, la combinación de ceftazidima/avibactam tuvo mayor eficacia que la ceftazidima sola frente a aislados de enterobacterias resistentes a ceftazidima y productoras de betalactamasas. La dosis efectiva 50 se redujo de > 90 a < 5 -65 mg/kg²⁶.

En un modelo de infección murina del muslo producida por enterobacterias con una CMI a la ceftazidima \geq 8 mg/l, utilizando 18 cepas clínicas (8 de ellas resistentes a los carbapenémicos) y un sistema humanizado de administración de ceftazidima/avibactam (dosis de 2.000 mg/500 mg cada 8 h en infusión de 2 h) se consiguió una disminución significativa en la densidad bacteriana en 16 de las 18 cepas evaluadas, mientras que la ceftazidima sola únicamente mostró actividad en 3 de las 13 cepas estudiadas²⁷.

En resumen, los modelos experimentales de infección por enterobacterias y por *P. aeruginosa* han demostrado que la asociación de ceftazidima con avibactam no solo tiene una mayor eficacia clínica que la ceftazidima sola, sino que también consigue reducir la concentración necesaria para ser bactericida frente a patógenos con diversos niveles de falta de sensibilidad a este último antimicrobiano.

Farmacocinética y farmacodinamia

En las IIAC, la característica PK de mayor interés de ceftazidima/avibactam es la ausencia de eliminación biliar y enteral de este antimicrobiano. Menos del 1% de ceftazidima se excreta por vía biliar y menos del 0,25% de avibactam se excreta en las heces. Ambos se excretan principalmente por el riñón, sin metabolismo previo. El aclaramiento renal de avibactam es más elevado que el filtrado glomerular, lo que sugiere que tiene secreción tubular activa. Los parámetros farmacocinéticos de ceftazidima/avibactam son similares a los de ceftazidima y a los de avibactam en solitario. También son similares cuando se administra una única dosis o bien dosis múltiples, porque tienen una PK lineal²⁸. El volumen de distribución normal de avibactam es de 20 a 24 l, pero en un estudio en pacientes con IIAC se incrementó en un 202%, siendo desconocido el significado de este aumento²⁹.

Avibactam amplía el espectro antibiótico de ceftazidima, protegiéndola frente a las betalactamasas de clases A y C de Ambler y algunas enzimas de la clase D, incluyendo BLEE, carbapenemasas tipo KPC y OXA-48 y enzimas AmpC. El avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalobetalactamasas) y tampoco muchas de las enzimas de clase D. No se ha demostrado sinergia ni antagonismo en estudios de combinación de medicamentos in vitro con ceftazidima/avibactam y metronidazol, tobramicina, levofloxacino, vancomicina, linezolid, colistina y tigeciclina²⁸.

Aunque los datos de PK referidos proceden de pacientes adultos, en pediatría se ha realizado un estudio en fase I en el que se administró a 32 niños una sola dosis de ceftazidima/avibactam intravenosa (i.v.) en perfusión de 2 h, ajustada según grupo de edad y peso. Para los niños de entre 12 y 18 años, con más de 40 kg de peso, la dosis fue igual que para los adultos, 2.000/500 mg, y para los niños de entre \geq 3 meses y 12 años, con menos de 40 kg de peso, la dosis fue de 50/12,5 mg/kg. Los parámetros farmacocinéticos alcanzados con esta simple dosis en ambos grupos de pacientes fueron semejantes a los alcanzados en adultos³⁰.

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de ceftazidima frente a patógenos específicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo con concentración libre del fármaco por encima de la CMI de ceftazidima/avibactam en el intervalo de dosis (%T>CMI de ceftazidima/avibactam). Para avibactam, el índice PK/PD (farmacodinamia) es el porcentaje de tiempo con concentración libre de fármaco por encima de un umbral de concentración en el intervalo de dosis (%T>C_r —concentración crítica o umbral—)^{28,29}.

Experiencia clínica con ceftazidima/avibactam en las infecciones intraabdominales complicadas

Se ha realizado un ensayo clínico de fase II³¹, aleatorizado y doble ciego, en 203 pacientes adultos con IIAC, de los que 177 y 144 fueron, respectivamente, evaluables desde el punto de vista clínico y microbiológico. Ambos grupos de pacientes recibieron tratamiento con ceftazidima/avibactam 2.000/500 mg cada 8 h más metronidazol 500 mg también cada 8 h o meropenem 1 g cada 8 h más placebo, en una proporción de 1:1. La perfusión de ceftazidima/avibactam se realizó en 30 min. La duración media del tratamiento fue de 6 días. La respuesta clínica fue similar en ambos brazos, con frecuencias de curación del 92 y el 94,4%, respectivamente.

Se han realizado 3 ensayos clínicos de fase III; dos de ellos, los correspondientes a los registros NCT01499290 y NCT01500239, tienen idéntico diseño y se han publicado conjuntamente¹. Se llevaron a cabo entre 2012 y 2014 en 136 centros de 30 países. Ambos ensayos fueron aleatorizados 1:1 y doble ciego, recibiendo los pacientes ceftazidima/avibactam (2.000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam en 2 h de perfusión i.v. cada 8 h), seguido de metronidazol (500 mg en 60 min de infusión i.v. cada 8 h) o meropenem (1.000 mg en 30 min i.v. cada 8 h) seguido de placebo. Todos los tratamientos se administraron durante un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días. En total se incluyó a 1.058 pacientes adultos con IIAC; de ellos, 823 fueron válidos para el análisis microbiológico por intención de tratar, al tener al menos un patógeno intraabdominal detectado en la muestra basal. La apendicitis aguda perforada o con absceso apendicular fue el diagnóstico más común, afectó al 44% de los casos; el 4,3% tenía bacteriemia y el 87% de los pacientes tenía una puntuación APACHE II \leq 10 al inicio del estudio¹.

Para demostrar o refutar la no inferioridad del tratamiento con ceftazidima/avibactam más metronidazol comparado con meropenem más placebo, se eligió como variable principal de resultado la curación en la visita a los 28-35 días después de la aleatorización, en la población microbiológicamente evaluable por intención de tratar modificada (mMITT), aplicando las recomendaciones de la Food and Drug Administration, y en la población clínicamente evaluable por intención de tratar modificada (cMITT), según la European Medicines Agency. El margen inferior de no inferioridad para el intervalo de confianza (IC) del 95% fue de -12,5%. El tratamiento combinado con ceftazidima/avibactam más metronidazol no fue inferior a meropenem en ninguno de los grupos de población elegidos para el análisis primario. En la población MITT (con diagnóstico microbiológico por intención de tratar), la curación clínica se alcanzó en el 82,5 y el 84,9%, respectivamente (diferencia entre grupos -2,4; IC del 95%, -6,9 a 2,1). Y en la población mMITT (con diagnóstico microbiológico modificado por intención de tratar), la curación clínica se alcanzó en el 81,6 y 85,1%, respectivamente (diferencia entre grupos -3,5%; IC del 95%, -8,64 a 1,58)¹. En la tabla 2 se muestran los resultados de los ensayos clínicos con mayor detalle.

La mortalidad global fue similar entre ambos grupos de tratamiento, 2,5% en el de ceftazidima/avibactam y 1,5% en el de meropenem. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal (IR) moderada (IRm) —aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min— la mortalidad fue superior en los tratados con ceftazidima/avibactam más metronidazol (19,5%) en relación con los tratados con meropenem (7%)¹. Una explicación a este peor resultado sería que la

Tabla 2

Respuesta clínica en el test de curación en diferentes grupos de pacientes, según el tratamiento recibido, y mortalidad en la población total y en el subgrupo con insuficiencia renal¹

| Grupo de pacientes | Ceftazidima/avibactam + metronidazol n/N (%) | Meropenem n/N (%) | Diferencia (IC del 95%) |
|--------------------------------|--|-------------------|-------------------------|
| Variable principal de eficacia | | | |
| MITT ^a | 429/520 (82,5) | 444/523 (84,9) | -2,4 (-6,9 a 2,1) |
| mMITT ^b | 337/413 (81,6) | 349/410 (85,1) | -3,5 (-8,6 a 1,6) |
| Mortalidad | | | |
| ITT ^c | 13/529 (2,5) | 8/529 (1,5) | - |
| ITT_IRm ^d | 8/41 (19,5) | 3/43 (7) | - |

IC: intervalo de confianza; IRm: insuficiencia renal moderada; ITT: intención de tratar; MITT: población evaluable por intención de tratar modificada; mMITT: población microbiológicamente evaluable por intención de tratar modificada.

^aPoblación por intención de tratar modificada.

^bPoblación microbiológicamente evaluable por intención de tratar modificada.

^cPoblación por intención de tratar.

^dPoblación por intención de tratar con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min).

dosis de ceftazidima/avibactam utilizada en estos pacientes con IRm, 1.000 mg de ceftazidima y 250 mg de avibactam cada 12 h, fuera insuficiente. Esta dosis supone una reducción del 66% de la dosificación normal, mientras que la reducción de la dosis de meropenem en este subgrupo de pacientes fue únicamente del 33%. Otro aspecto a considerar en la evaluación de este resultado es que la *n* de la población incluida es pequeña, solo el 8% de la mMITT. Se ha de señalar que, a consecuencia de esta diferencia de mortalidad, clínicamente relevante, se incrementó la dosis de ceftazidima/avibactam en los pacientes con IRm a 1.000 mg de ceftazidima y 250 mg de avibactam en 2 h de infusión cada 8 h y así aparece actualmente en la ficha técnica del producto⁴. En la tabla 3 se muestran las dosis recomendadas de ceftazidima/avibactam según la función renal. Un estudio reciente, que analiza la PK de ceftazidima/avibactam en 2 pacientes con IR, uno de ellos obeso, demuestra un alargamiento de la vida media de ambos antibióticos, así como de los volúmenes de distribución, y sugiere que incluso las dosis actualmente recomendadas en estos pacientes, así como los intervalos de administración, son subóptimos³².

Especial interés tiene conocer los resultados de estos 2 ensayos clínicos en el subgrupo de pacientes con infecciones por bacterias resistentes a ceftazidima (*n* = 111), principalmente con fenotipos de BLEE y de AmpC (*n* = 105)¹. En estos pacientes, la curación fue también semejante, el 83 frente al 85,9%, en ambos grupos y similar a la alcanzada con ceftazidima/avibactam en los pacientes con infecciones por bacterias sensibles a ceftazidima, del 82%. Por el contrario, en ambos estudios no hay apenas datos de eficacia frente a BGN resis-

Tabla 3

Dosis intravenosa de ceftazidima/avibactam recomendada según la función renal del paciente (aclaramiento de creatinina [ClCr] estimado)

| ClCr estimado (ml/min) | Dosis | Intervalo de administración (h) | Tiempo de perfusión (h) |
|---------------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------|
| > 50 | 2.000 mg/500 mg | Cada 8 | 2 |
| 31-50 | 1.000 mg/250 mg | Cada 8 | 2 |
| 16-30 | 750 mg/187,5 mg | Cada 12 | 2 |
| 6-15 | 750 mg/187,5 mg | Cada 24 | 2 |
| Hemodiálisis ^a | 750 mg/187,5 mg | Cada 48 | 2 |

^aLa administración de ceftazidima/avibactam ha de realizarse inmediatamente después de la hemodiálisis, porque ambos fármacos se eliminan con ella.

tentes a carbapenemas, enterobacterias en particular, que son la diana fundamental de este antibiótico. En la tabla 4 se muestran los resultados específicos de este subapartado del estudio.

Posteriormente se ha publicado otro ensayo clínico en fase III, el estudio REPRIS, de referencia NCT01644643³³. Es un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de fase III, de tratamiento dirigido en pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a ceftazidima o por *P. aeruginosa*, que recibieron tratamiento con ceftazidima/avibactam (2.000 mg/500 mg cada 8 h en 2 h de perfusión) comparado con el mejor tratamiento disponible, con una duración de entre 5 y 21 días. La variable final de resultado fue la curación clínica a los 7-10 días de finalizar el tratamiento. Se incluyeron 333 pacientes, aunque 281 (84%) tenían infecciones urinarias y solo 24 una IIAC, de los cuales 11 recibieron ceftazidima/avibactam más metronidazol y 13 la mejor opción. Se curaron 8 de 10 (80%) en el grupo de ceftazidima/avibactam frente a 6 de 11 (55%) en el grupo de la mejor opción. La *n* es insuficiente para poder obtener conclusión alguna.

La experiencia clínica postautorización con ceftazidima/avibactam es aún limitada. En un estudio multicéntrico reciente se describe su eficacia y seguridad en uso compasivo, como tratamiento de rescate, en una serie de 36 pacientes con infecciones graves, la mayoría de ellas intraabdominales y respiratorias, causadas por enterobacterias y *P. aeruginosa* resistente a carbapenem. El 73% de los pacientes alcanzó la curación clínica y/o microbiológica, después de una media de 16 días de tratamiento y la mortalidad relacionada con la infección fue del 26%. Se ha de señalar que la supervivencia de los pacientes con infecciones por enterobacterias con CP tipo KPC (74%; *n* = 17/23) fue mayor que la observada en aquellos con infecciones producidas por especies portadoras de CP tipo OXA-48 (38,5%; *n* = 5/13) (*p* = 0,07)³⁴.

También tiene interés clínico una serie retrospectiva de 37 pacientes de un mismo hospital, con diferentes tipos de infecciones (4 de ellas IIAC) causadas por enterobacterias productoras de carbapenemas, principalmente del tipo KPC, tratadas con ceftazidima/avibactam. Los resultados, con todas las limitaciones del diseño y del tamaño muestral, no fueron muy positivos. La curación clínica fue del 59% (22/37), pero en el 23% de los pacientes que curaron, la infección por la misma bacteria recidivó antes de los 90 días y en el 30% de las recidivas se debió al desarrollo de resistencia frente a ceftazidima/avibactam³⁵.

En el ensayo clínico de fase II antes citado³¹, la frecuencia de efectos adversos fue semejante en ambos grupos de pacientes (el 64,4 frente al 57,8%, respectivamente). También lo fue en los 2 ensayos clínicos de fase III descritos previamente¹. La frecuencia de efectos adversos que causaron la suspensión del tratamiento antibiótico en el grupo tratado con ceftazidima/avibactam fue semejante a la del grupo del meropenem, el 2,6 frente al 1,3%, respectivamente. Ningún paciente falleció como consecuencia de un efecto adverso relacionado con cualquiera de los fármacos del estudio, ni estos motivaron la suspensión del tratamiento antibiótico inicial. Las manifestaciones digestivas, náuseas, vómitos y diarrea fueron los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos de tratamiento. En la tabla 5 se muestran los efectos adversos con más detalle y estratificados según el grupo de pacientes.

Tabla 4

Respuesta clínica en el test de curación de los pacientes con infección por bacilos gramnegativos (BGN) resistentes a ceftazidima¹

| Grupo de pacientes | Ceftazidima/avibactam + metronidazol n/N (%) | Meropenem n/N (%) | Diferencia (IC del 95%) |
|-------------------------------|--|-------------------|-------------------------|
| Todos los BGN | 39/47 (83) | 55/64 (85,9) | -3 (-17,9 a 10,6) |
| Enterobacteriaceae | 36/44 (81,8) | 53/62 (85,5) | -3,7 (-19 a 10) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2/2 (100) | 4/4 (100) | 0,0 (-69 a 53) |

IC: intervalo de confianza.

Tabla 5
Evaluación de la seguridad en la visita de las 6-7 semanas de la aleatorización¹

| Efecto adverso | Ceftazidima/avibactam + metronidazol, n = 529 (%) | Meropenem, n = 529 (%) |
|--|---|------------------------|
| Cualquier efecto adverso | 343 (45,9) | 227 (42,9) |
| Efecto adverso grave | 42 (7,9) | 36 (6,8) |
| Efecto adverso grave con discontinuación | 14 (2,6) | 7 (1,3) |
| Efecto adverso con muerte | 13 (2,5) | 8 (1,5) |
| <i>Efectos adversos ≥ 2% de frecuencia</i> | | |
| Anemia | 11 (2,1) | 9 (1,7) |
| Cefalea | 15 (2,8) | 9 (1,7) |
| Flebitis | 10 (1,9) | 11 (2,1) |
| Diarrea* | 40 (7,6) | 17 (3,2) |
| Náuseas | 36 (6,8) | 24 (4,5) |
| Vómitos | 24 (4,5) | 10 (1,9) |
| Alteración de las enzimas hepáticas | 11 (2,1) | 8 (1,5) |
| Alteración de la función renal | 12 (2,3) | 3 (0,6) |

*Un paciente en cada grupo tuvo diarrea por *Clostridium difficile*.

Indicaciones clínicas de ceftazidima/avibactam en las infecciones intraabdominales complicadas

Las indicaciones aprobadas por la AEMPS para ceftazidima/avibactam son el tratamiento de las IIAC en pacientes adultos, junto con el de las infecciones urinarias complicadas y la neumonía adquirida en el hospital, incluida la asociada a ventilación mecánica, y también para el tratamiento de infecciones causadas por BGN aerobios con opciones de tratamiento limitadas. En esta última indicación, la AEMPS recomienda hacerlo solo tras haber consultado con un médico con experiencia adecuada en el manejo de las enfermedades infecciosas⁴.

Con el fin de optimizar el uso de este nuevo antibiótico, dentro del marco señalado por la AEMPS, consideramos que estaría justificado su empleo como tratamiento empírico de las IIAC, junto con metronidazol, en 2 circunstancias. La primera, y por ahora la más común, cuando exista riesgo de que estén causadas por enterobacterias productoras de BLEE, con el objetivo de reducir la presión sobre los carbapenémicos y aumentar la diversificación terapéutica, y la segunda cuando la sospecha etiológica sean enterobacterias productoras de carbapenemas tipo KPC. Con el mismo fin consideramos que estaría justificado el empleo de este antibiótico, como primera opción en el tratamiento dirigido de las IIAC causadas por BGN sensibles a él y resistentes al resto de betalactámicos y como alternativa en el tratamiento dirigido de las IIAC causadas por BGN solo sensibles a carbapenemas. También, como alternativa secundaria, dentro de la evaluación recomendada de un experto en enfermedades infecciosas y de un programa de optimización de la terapéutica antimicrobiana, en pacientes con IIAC causadas por enterobacterias productoras de BLEE.

Dado que la solidez de las pruebas de eficacia en el tratamiento de las IIAC producidas por bacterias multiresistentes es escasa, recomendamos analizar prospectivamente la experiencia postautorización, para poder realizar cuanto antes recomendaciones más firmes sobre eficacia y seguridad.

Conflicto de intereses

B.A. ha recibido financiación por actividades de comunicación científica y para asistencia a reuniones o congresos de MSD, Pfizer, Astellas, Novartis, Gilead, AstraZeneca y Angelini.

J.M.C. ha recibido financiación para conferencias y asistencia a congresos de MSD, Pfizer, AstraZeneca y Astellas.

Bibliografía

- Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole vs. meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-Blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1380-9.
- Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk factors among healthy individuals: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:310-8.
- Documento WHA64/2015/REC/1.
- Ficha técnica de Zavicefta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf
- Chen YH, Hsueh PR. Changing bacteriology of abdominal and surgical sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:590-5.
- Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6:1335-46.
- Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010-2011. *J Chemother*. 2015;27:67-73.
- Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg*. 2014;9:37-46.
- Van Ruler O, Kiewiet JJ, Van Ketel RJ, Boermeester MA; Dutch Peritonitis Study Group. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:671-82.
- Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:785-94.
- Brook I, Wexler HM, Goldstein EJ. Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:526-46.
- Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Golan Y, Hecht DW, Goldstein EJ, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data. *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 1:S26-33.
- Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:764-71.
- Babinchak T, Badal R, Hoban D, Hackel M, Hawser S, Lob S, et al. Trends in susceptibility of selected gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal infections in North America: SMART 2005-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:379-81.
- Hoban DJ, Badal R, Bouchillon S, Hackel M, Kazmierczak K, Lascols C, et al. In vitro susceptibility and distribution of beta-lactamases in Enterobacteriaceae causing intra-abdominal infections in North America 2010-2011. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79:367-72.
- Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, et al. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3917-21.
- Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:41-8.
- Flamm RK, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Ceftazidime/avibactam activity tested against Gram-negative bacteria isolated from bloodstream, pneumonia, intra-abdominal and urinary tract infections in US medical centres (2012). *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1589-98.
- Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Variation in potency and spectrum of tigecycline activity against bacterial strains from U.S. medical centers since its approval for clinical use (2006 to 2012). *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2274-80.
- 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.
- 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.
- Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996;23:486-94.
- Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg*. 1991;214:543-9.
- Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM, Pulse ME, Weiss WJ, Bonomo RA. Evaluation of ceftazidime and NXL104 in two murine models of infection due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:82-5.

25. Crandon JL, Schuck VJ, Banevicius MA, Beaudoin ME, Nichols WW, Tanudra MA, et al. Comparative in vitro and in vivo efficacies of human simulated doses of ceftazidime and ceftazidime-avibactam against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6137-46.
26. 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.
27. Mac Vane SH, Crandon JL, Nichols WW, Nicolau DP. Unexpected in vivo activity of ceftazidime alone and in combination with avibactam against New Delhi metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:7007-9.
28. Avycaz (ceftazidime/avibactam) prescribing information. Cincinnati, Ohio: Forest Pharmaceuticals, Inc.; 2016 [consultado 30-6-2016]. Disponible en: www.allergan.com/assets/pdf/avycaz_pi
29. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid.* 2014;9:13-25.
30. Bradley JS, Armstrong J, Arrieta A, Bishai R, Das S, Delair S, et al. Phase I study assessing the pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of a single dose of ceftazidime-avibactam in hospitalized pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:6252-9.
31. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, Lipka J, Sable C. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole vs. meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, phase II trial. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1183-92.
32. Veillette JJ, Truong J, Forland SC. Pharmacokinetics of ceftazidime-avibactam in two patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and renal impairment. *Pharmacotherapy.* 2016;36:e172-7.
33. 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.
34. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms: a case series from the compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;pii:AAC.01964-16. [Epub ahead of print].
35. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical outcomes, drug toxicity and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):1615-8.