

The background of the slide features a decorative, flowing purple wave pattern that spans the width of the image. The waves are layered, creating a sense of depth and movement. The colors range from a deep purple to a lighter, almost white, lavender hue.

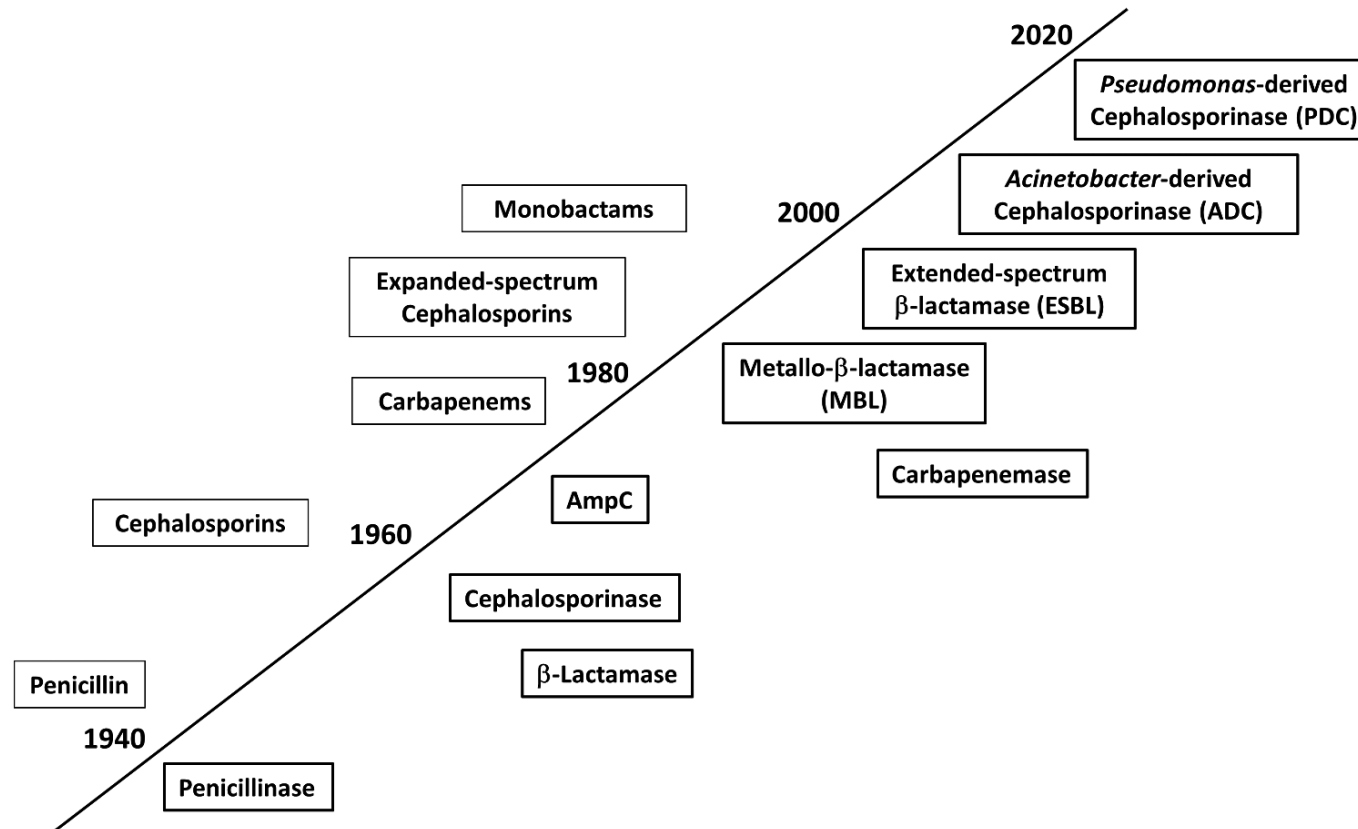
Nove možnosti zdravljenja okužb z VOB

Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

KIBVS, SPOBO UKC Ljubljana

MF UL

Encimi, ki razgrajujejo beta-laktame

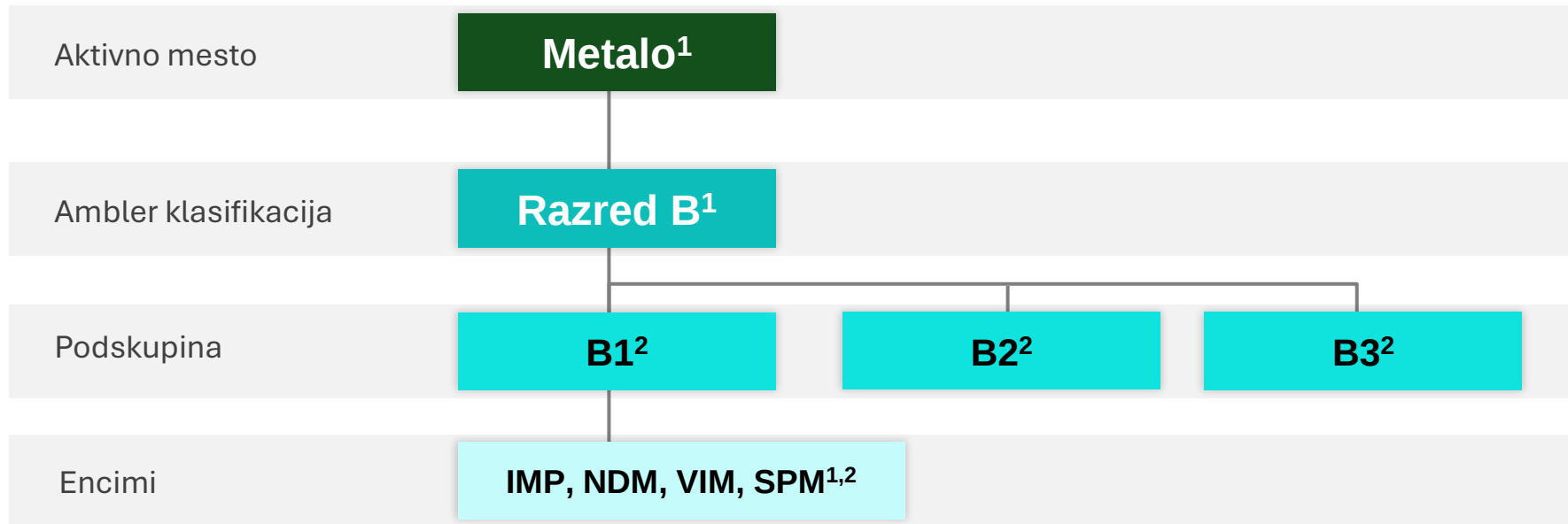


Klasifikacija Beta-laktamaz

Ambler classification	Description or characteristics	Examples of enzymes	Bacterial strains
Class A (serine β -lactamase)	Cephalosporinases (ESBLs) Usually clavulanic acid susceptible, except for KPC	TEM, SHV, CTX-M, KPC , VEB	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.
Class B (metallo- β -lactamase or MBL)	Contain metal ion (Zn) Carbapenemases Not inhibited by clavulanic acid Inhibited by aztreonam	IMP, VIM, NDM	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.
Class C (AmpC β -lactamase – serine β -lactamase)	Resistant to clavulanic acid Intrinsic in certain species of Gram-negative	CMY, DHA	<i>Enterobacteriaceae</i>
Class D (serine β -lactamase)	Oxacillinases Susceptible to clavulanic acid Carbapenemase	OXA	<i>Enterobacteriaceae</i> (OXA-48 like), <i>Acinetobacter</i> spp.

Note: Enzymes in bold are carbapenemases.

Metallo-beta-laktamaze



B1

(IMP, VIM and NDM)
najpogostejši klinični izolati³
Prenos preko plazmidov

B2 in B3 kromosomsko
vezane → manj prenosov¹

Bakterije, ki izločajo MBL

- Enterobakterije
- *A. baumannii*
- *P. aeruginosa*
- *S. maltophilia*

IMP, imipenemase; MBL, metallo- β -lactamase; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; PDR, pandrug-resistant; VIM, Verona integron-encoded metallo- β -lactamase; XDR, extensively drug-resistant.

1. Boyd SE, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e00397-20; 2. Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. *T Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:823626; 3. Maltezou HC. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:405 e1–e7; 4. Mojica MF, et al. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e28–e34; 5. Tomczyk S, et al. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:3045–58; 6. Timsit JF, et al. *Antibiotics* 2022;11(2):144.

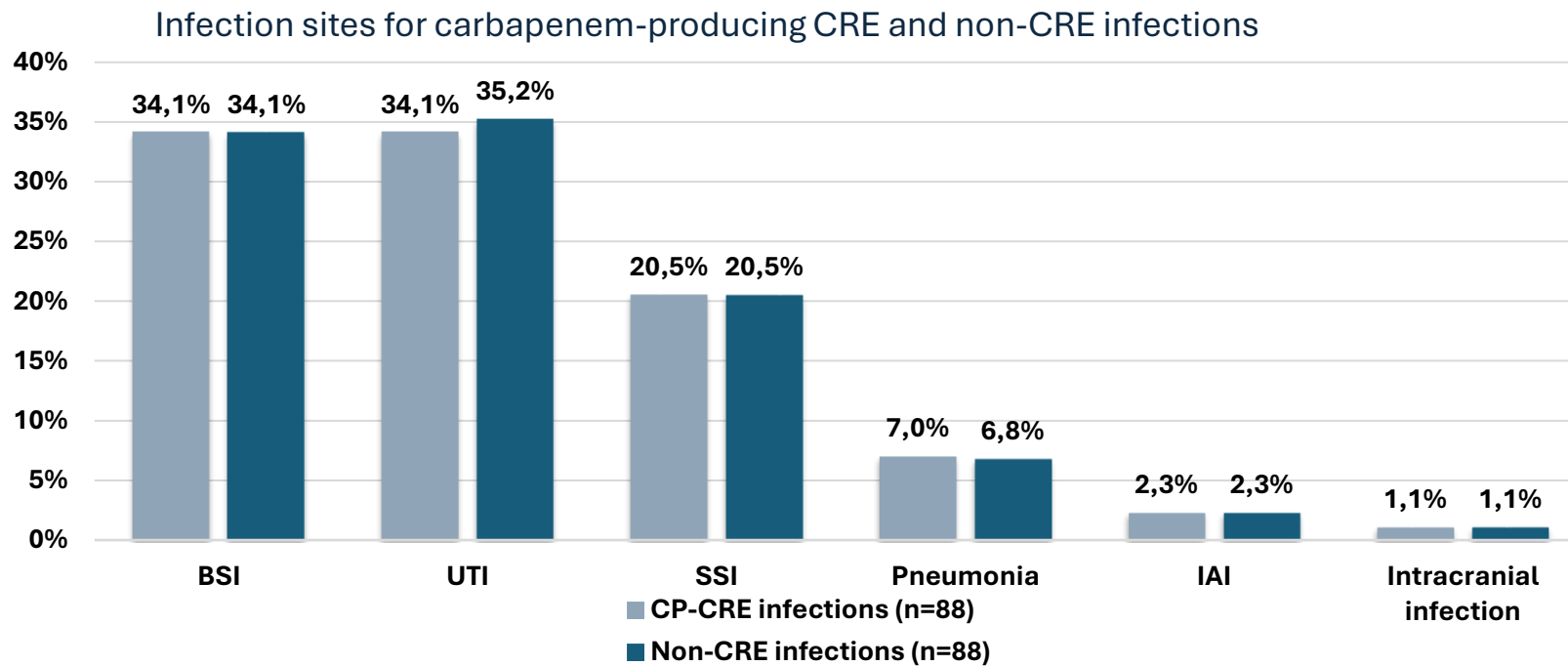
Pomen MBL

- Možnost hitrega širjenja
- Enostaven prenos genova na druge bakterije
- Najdemo jih pri okoljskih in bolnišničnih bakterijah
- Inaktivirajo večino beta-laktamskih antibiotikov
- Majhno število klinično učinkovitih zaviralcev MBL
- Omejene možnosti zdravljenja → večja smrtnost

IMP, imipenemase; MBL, metallo- β -lactamase; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; PDR, pandrug-resistant; VIM, Verona integron-encoded metallo- β -lactamase; XDR, extensively drug-resistant.

1. Boyd SE, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e00397-20; 2. Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. *T Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:823626; 3. Maltezou HC. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:405 e1–e7; 4. Mojica MF, et al. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e28–e34; 5. Tomczyk S, et al. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:3045–58; 6. Timsit JF, et al. *Antibiotics* 2022;11(2):144.

Okužbe, ki jih povzročajo CRE in CRE-MBL



Epidemiologija CR/MBL

Region	N values	CRE % (CLSI/EUCAST)	MBL positive (n/%)	Trend over 2016-2020	Most frequent MBL variant (n/%)
Global	106686	5.0/4.0	1707 (1.6)	(p<0.0001)	NDM-1 (872/51.1%), NDM-5 (460/27%), NDM-7 (59/3.5%)
APAC	19905	8.2/7.4	694 (3.5)	1.1%-7.2% (p<0.0001)	NDM-5 (383/55.2%)
LATAM	15244	7.1/5.5	283 (1.9)	0.7%-4.4% (p<0.0001)	NDM-1 (228/80.6%)
AfME	8235	3.8/2.9	169 (2.1)	0.4%-3.4% (p<0.0001)	NDM-1 (101/59.8%)
Europe	51115	4.2/3.1	539 (1.1)	0.5%-1.6% (p<0.0001)	NDM-1 (313/58.1%)
North America	12187	1.4/0.7	22 (0.2)	0.0%-0.2% (p=0.008)	NDM-1 (11/50.0%)

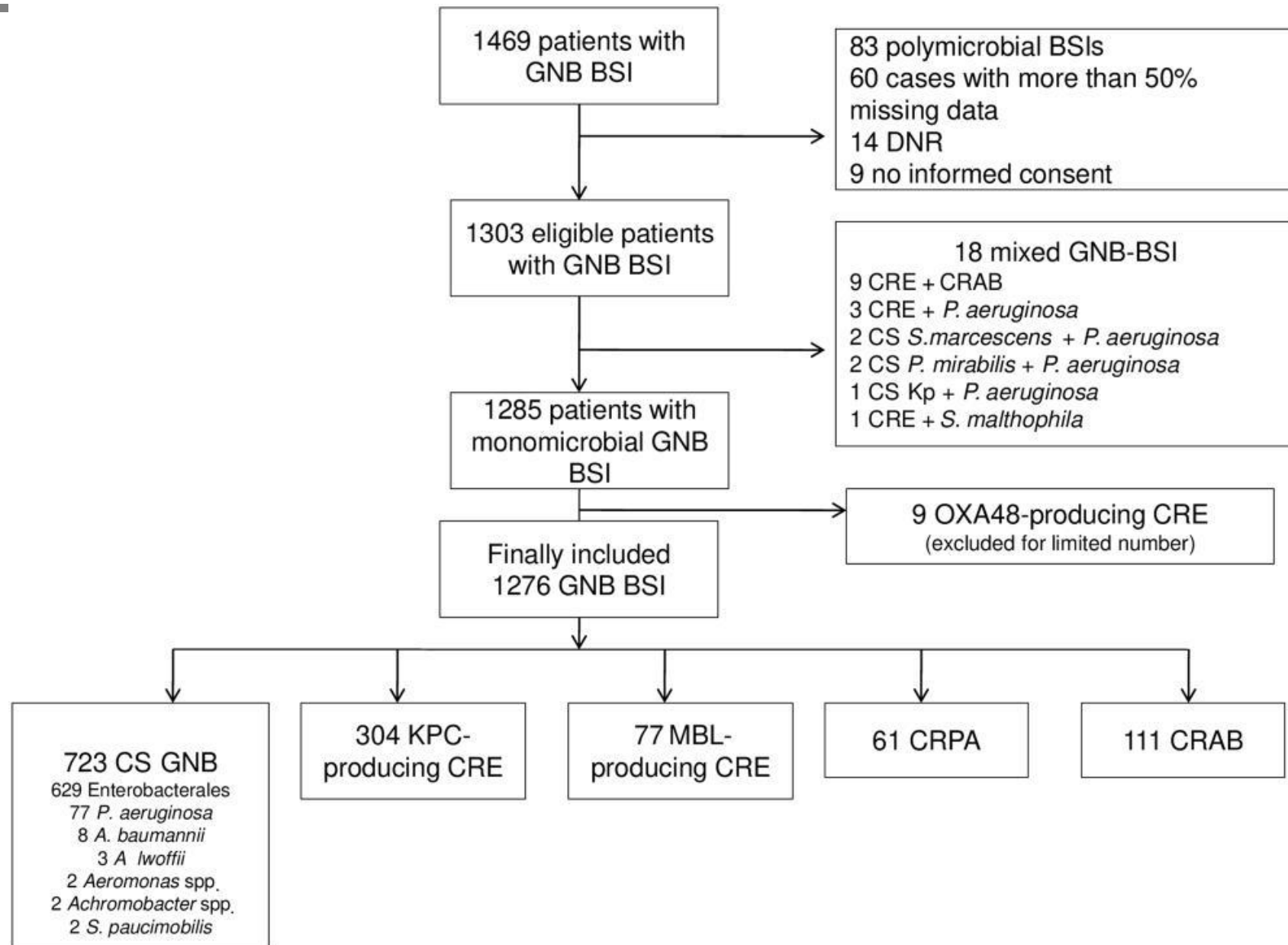
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

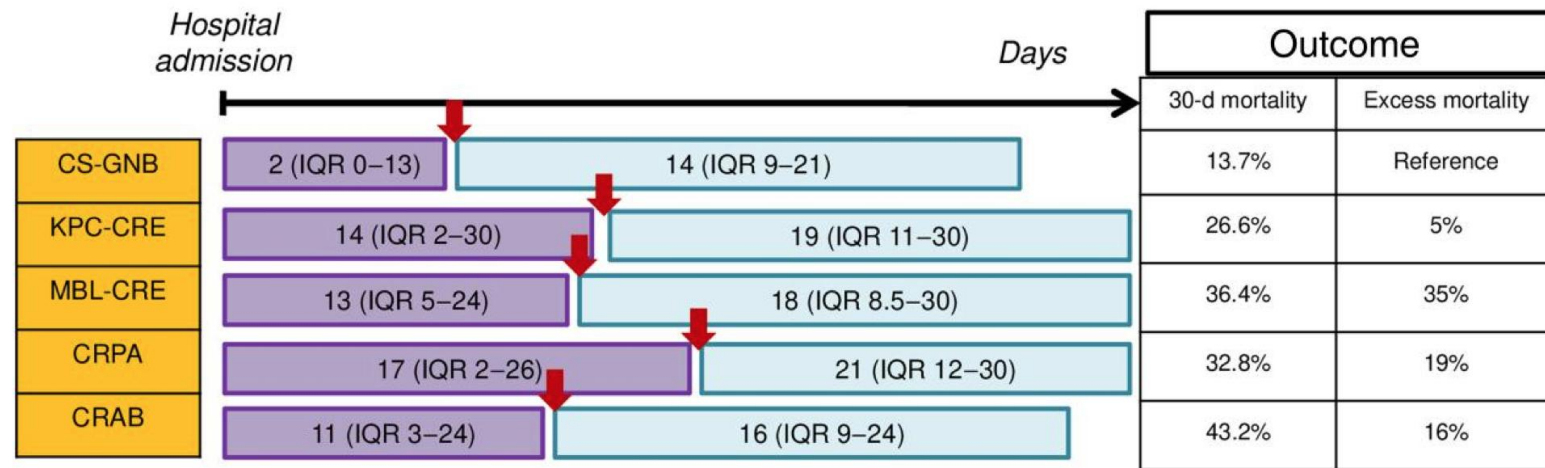


Mortality Attributable to Bloodstream Infections Caused by Different Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results From a Nationwide Study in Italy (ALARICO Network)

Marco Falcone,^{1,✉} Giusy Tiseo,¹ Sergio Carbonara,² Andrea Marino,³ Giovanni Di Caprio,⁴ Anna Carretta,⁵ Alessandra Mularoni,^{6,✉} Michele Fabiano Mariani,² Alberto Enrico Maraolo,⁷ Riccardo Scotto,⁸ Lidia Dalfino,⁹ Lorenzo Corbo,¹⁰ Margherita Macera,¹¹ Alice Annalisa Medaglia,¹² Maria Luca d'Errico,⁵ Claudia Gioè,¹² Christian Sgroi,¹³ Rosa Fontana Del Vecchio,¹⁴ Giancarlo Ceccarelli,^{15,✉} Antonio Albanese,¹⁶ Calogero Buscemi,¹⁷ Simona Talamanca,¹⁸ Giammarco Raponi,^{15,19} Giuseppe Foti,²⁰ Giulio De Stefano,²¹ Antonina Franco,¹⁴ Carmelo Iacobello,²² Salvatore Corrao,²³ Uccio Morana,¹³ Filippo Pieralli,²⁴ Ivan Gentile,⁸ Teresa Santantonio,⁵ Antonio Cascio,²⁵ Nicola Coppola,¹¹ Bruno Cacopardo,³ Alessio Farcomeni,²⁶ Mario Venditti,¹⁵ and Francesco Menichetti,¹ Advancing knowLedge on Antimicrobial Resistant Infections Collaboration Network (ALARICO Network)



Časovnica okužb krvi z različnimi CR bakterijami



↓ Episode of bloodstream infection

Median (IQR) time from hospital admission to bloodstream infection episode (days)

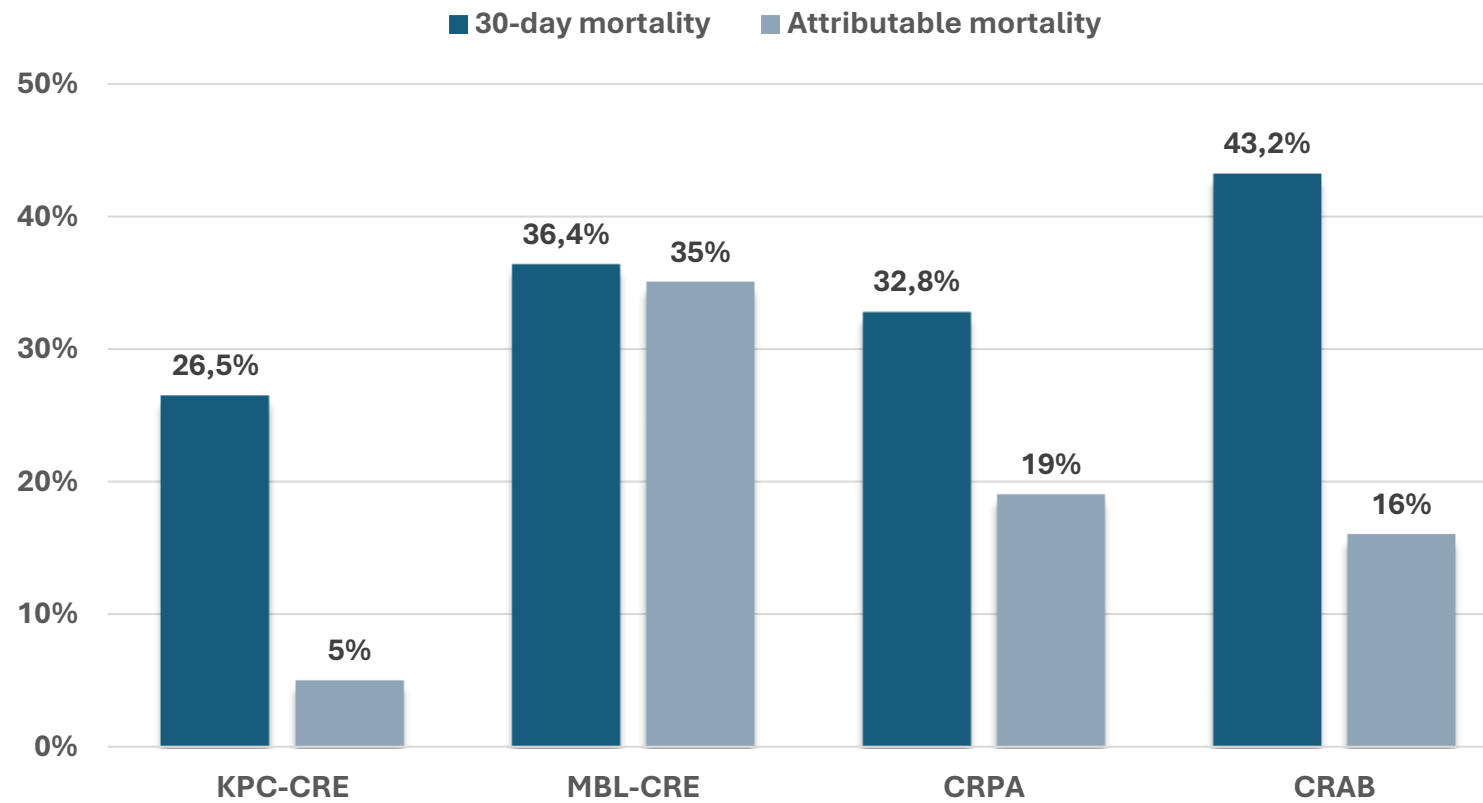
Median (IQR) time from bloodstream infection to outcome (days)

Dejavniki tveganja za smrt pri različni CR bakterijah

Table 3. Multivariable Logistic Regression of Factors Independently Associated With 30-Day Mortality

Variable	Adjusted Odds Ratio (95% Confidence Interval)	<i>P</i> Value
Ward of hospitalization		
Surgical	<i>reference</i>	
Medical	5.23 (2.37–12.29)	<.001
Intensive care unit	7.09 (3.28–17.22)	<.001
Sequential Organ Failure Assessment score at bloodstream infection onset, each point increment	1.23 (1.17–1.29)	<.001
Charlson comorbidity index, each point increment	1.09 (1.03–1.16)	.004
Radiotherapy or chemotherapy	0.66 (.33–1.26)	.208
Acquisition		
Community-acquired	<i>reference</i>	
Hospital-acquired	1.01 (.63–1.65)	.965
Source of infection		
Nonurinary tract	<i>reference</i>	
Urinary tract	0.42 (.27–.66)	<.001
Early appropriate therapy	0.62 (.43–.89)	.010
Age, each year increment	1.04 (1.02–1.05)	<.001
Sex		
Female	<i>reference</i>	
Male	0.82 (.59–1.14)	.234
Type of pathogen		
Carbapenem-susceptible gram-negative bacilli	<i>reference</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> -producing GNB	1.43 (.92–2.22)	.109
Metallo- β -lactamase-producing GNB	5.86 (2.72–12.76)	<.001
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.99 (1.48–5.95)	.002
Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	2.65 (1.52–4.61)	.001

Smrtnost pri različnih CR bakterijah



Primerjava učinkovitosti AB, registriranih po 2015

	Enterobacterales					<i>Pseudomonas</i>			<i>Acinetobacter</i>
	ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	MBL	Efflux	AmpC	MBL	OXA
Ceftolozane/tazobactam	a					b	b		
Ceftazidime/avibactam	c		d	d					
Meropenem/vaborbactam			e						
Imipenem/relebactam							f		
Plazomicin (USA) ^g					h				
Eravacycline (USA) ⁱ									
Cefiderocol	j	j	j	j	j,k			k	l

Key Green, widely active (>90%) Orange, variably active (50%–90%) Red, rarely (<50%) or never active

Trenutne možnosti za zdravljenje CR-MBL

- Cefiderokol
 - Sideroforni cefalosporin
 - EMA – zdravljenje odraslih z okužbami s po Gramu negativnimi bakterijami, pri katerih so možnosti zdravljenja omejena
 - Opozorilo: pljučnice, povzročene z *A. baumannii* → večja smrtnost

Trenutne možnosti za zdravljenje CR-MBL

- Kolistin
 - Ciklični polipetidni antibiotik iz skupine polimkisnov
 - EMA
 - zdravljenje odraslih in otrok z okužbami s po Gramu negativnimi bakterijami, pri katerih so možnosti zdravljenja omejena
 - Inhalacije pri odpornih *P. aeruginosa* pri osebah s cistično fibrozo
- Slabosti
 - Poraščanje odpornosti
 - Težave pri določanju občutljivosti
 - Suboptimalen PK/PD profil
 - Večja smrtnost

Trenutne možnosti za zdravljenje CR-MBL

- Tigeciklin
 - Glikociklični antibiotik – tetraciklin
 - EMA
 - Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
 - Zapletene okužbe v trebuhu
 - Slabosti
 - Malo kliničnih podatkov o zdravljenju okužb, povzročenih z MBL
 - Pojav odpornosti pri NDM sevih med zdravljenjem

Trenutne možnosti za zdravljenje CR-MBL

- Eravaciklin
 - Fluorotetraciklin
 - 2 – 4x nižji MIK pri NDM
 - EMA: zapletene okužbe v trebuhu
 - Slabosti
 - Malo kliničnih podatkov o zdravljenju okužb, povzročenih z MBL

Trenutne možnosti za zdravljenje CR-MBL

- Fosfomicin
 - Inhibicija bakterijske stene
 - EMA
 - Per oralna oblika: zdravljenje okužb sečil
 - Parenteralna oblika: zdravljenje okužb, kjer so druge možnosti omejene
 - Slabosti
 - Malo kliničnih podatkov
 - Možen razvoj odpornosti
 - Vedno v kombinaciji zaradi heterorezistence

Trenutne možnosti za zdravljenje CR-MBL

- Aminoglikozidi
 - Plazomicin
 - Odporen proti najpogostejšim mehanizmom odpornosti proti aminoglikozidom pri enterobakterijah
 - Boljša občutljivost pri **VIM (90–95%)** in **IMP (100%)** kot pri **NDM (23–53%)**
 - Ni registriran v EU

Trenutne možnosti za zdravljenje CR-MBL

- Aztreonam + ceftazidim/avibaktam
 - MBL ne hidrilizirajo aztreonama
 - Ceftazidim/avibaktam učinkovit proti bakterijam, ki izločajo betalaktamaze skupina A, C in D (CTX-M, AmpC in OXA-48)
 - Kombinacija učinkovita pri kombinaciji MBL in serinskih beta-laktamaz
- Ni registrirana kombinacija
- Ni priporočil glede odmerjanja

Povzetek smernic IDSA in ESCMID

	IDSA [52]	ESCMID [51]
CRE	ATM + CAZ-AVI or cefiderocol	ATM + CAZ-AVI or cefiderocol
	ATM + MEM-VAB or imipenem-cilastatin-relebactam ^b	
	Tigecycline or eravacycline ^c	Combination therapy with two of the following agents: polymyxin, aminoglycosides, or fosfomycin ^e
DTR-PA	Cefiderocol	Combination therapy with two of the following agents: polymyxin, aminoglycosides, or fosfomycin ^f
CRAB ^a	Combination therapy of high dose ampicillin-sulbactam with either tetracycline derivatives (minocycline or tigecycline) or polymyxin B or cefiderocol	Ampicillin-sulbactam
		Polymyxin or high dose tigecycline ^g
		Combination therapy with two of the following agents: polymyxin, aminoglycoside, tigecycline, sulbactam
<i>S. maltophilia</i> ^a	Combination therapy with two of the following agents: TMP-SMX, minocycline/tigecycline, cefiderocol, levofloxacin	NR
	ATM + CAZ-AVI ^d	

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales

Marco Falcone,¹ George L. Daikos,² Giusy Tiseo,¹ Dimitrios Bassoulis,² Cesira Giordano,³ Valentina Galfo,¹ Alessandro Leonildi,³ Enrico Tagliaferri,¹ Simona Barnini,³ Spartaco Sani,⁴ Alessio Farcomeni,⁵ Lorenzo Ghiadoni,⁶ and Francesco Menichetti¹

Rezultati

Characteristic	Overall (N = 102)	CAZ-AVI + ATM (n = 52)	OAA's (n = 50)	PValue
Age, y, median (IQR)	70 (55–78)	69 (49.75–77)	70.5 (57.5–78)	.247
Male sex	69 (67.6)	36 (69.2)	33 (66)	.727
Ward of hospitalization				
Medical ward	49 (48)	21 (40.4)	28 (56)	.115
ICU ward	35 (34.3)	26 (50)	9 (18)	.001
Surgery	18 (17.6)	5 (9.6)	13 (26)	.030
Comorbidities				
Cardiovascular disease	41 (40.2)	22 (42.3)	19 (38)	.657
Solid cancer	35 (34.3)	16 (30.8)	19 (38)	.442
COPD	20 (19.6)	6 (11.5)	14 (28)	.036
Diabetes	34 (33.3)	20 (38.5)	14 (28)	.263
Chronic renal disease	15 (14.7)	8 (15.4)	7 (14)	.844
Chronic liver failure	10 (9.8)	3 (5.8)	7 (14)	.162
Solid organ transplantation	8 (7.8)	2 (3.8)	6 (12)	.126
Charlson comorbidity index, median (IQR)	4 (2–6.25)	4 (1–6)	4.5 (2–7)	.339
Immunosuppressive therapy, previous 30 d	35 (34.3)	10 (19.2)	25 (50)	.001

REzultati

Characteristic	Overall (N = 102)	CAZ-AVI + ATM (n = 52)	OAA (n = 50)	PValue
Source of infection				
Unknown	14 (13.7)	5 (9.6)	9 (18)	.219
Urinary tract	33 (32.4)	13 (25)	20 (40)	.105
Intravascular device	27 (26.5)	17 (32.7)	10 (20)	.146
Skin and soft tissue	12 (11.8)	9 (17.3)	3 (6)	.076
Respiratory tract	9 (8.8)	6 (11.5)	3 (6)	.324
Intra-abdominal	7 (6.9)	2 (3.8)	5 (10)	.219

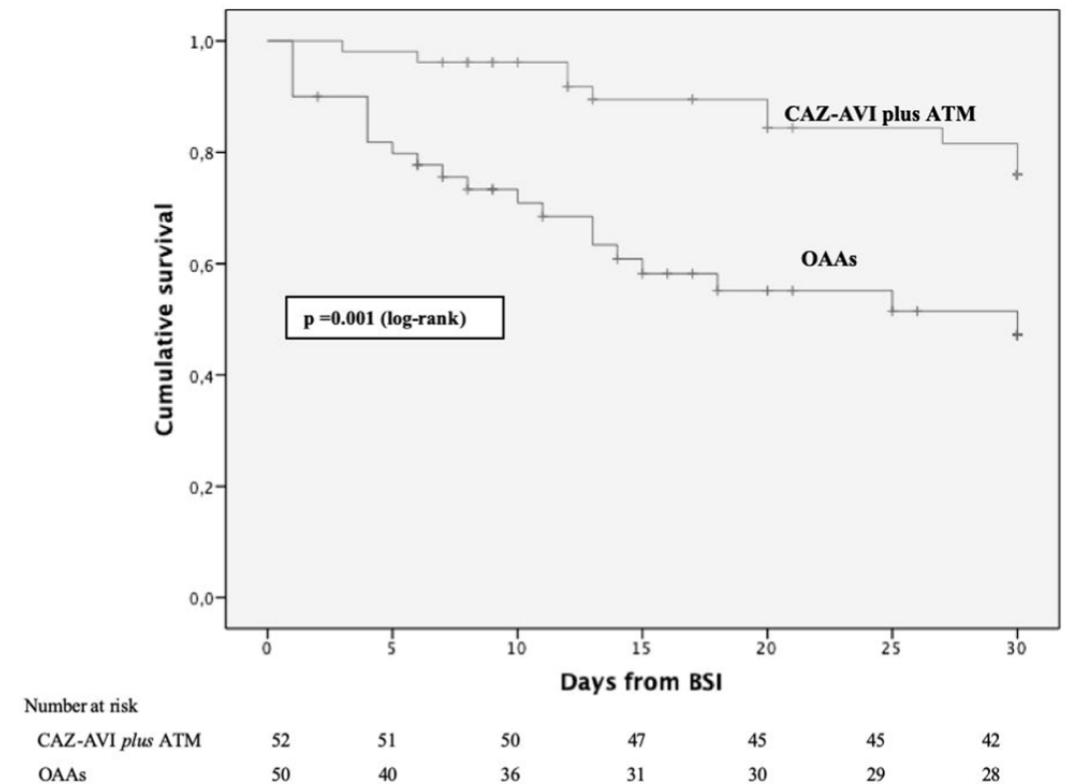
REzultati

Characteristic	Overall (N = 102)	CAZ-AVI + ATM (n = 52)	OAA's (n = 50)	PValue
Source control	58 (56.9)	34 (65.4)	24 (48)	.076
SOFA score, median (IQR)	4 (2–7)	4 (2–6)	5 (2–7.5)	.383
Septic shock	27 (26.5)	13 (25)	14 (28)	.731
Mechanical ventilation	31 (30.4)	17 (32.7)	14 (28)	.607
Time to in vitro active therapy ≤ 48 h	71 (69.6)	40 (76.9)	31 (62)	.101
Drug-induced AKI	11 (10.8)	1 (1.9)	10 (20)	.003
Duration of antibiotic therapy, d, median (IQR)	10 (7–14)	11 (8–14)	9 (5.75–12.5)	.081
Primary outcome				
30-d mortality	32 (31.4)	10 (19.2)	22 (44)	.007
Secondary outcome measures				
Clinical failure at day 14	39 (38.2)	13 (25)	26 (52)	.005
LOS after BSI ^a , median (IQR)	16.5 (10–31.5)	14 (10–20.25)	23 (9.5–42.75)	.135

REzultati

Table 4. Cox Regression Analysis of Factors Independently Associated With 30-Day Mortality

Factor	HR (95% CI)	PValue
Cardiovascular disease	6.62 (2.77–15.78)	< .001
Solid organ transplantation	3.52 (1.42–8.69)	.006
SOFA score (1-point increment)	1.21 (1.1–1.32)	< .001
CAZ-AVI + ATM (vs OAAs)	0.17 (.07–.41)	< .001



JOURNAL ARTICLE

Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales: A 3-Year Prospective Study From an Endemic Area

[Get access >](#)

Marco Falcone ✉, Cesira Giordano, Alessandro Leonildi, Valentina Galfo, Aurelio Lepore, Lorenzo Roberto Suardi, Niccolò Riccardi, Simona Barnini, Giusy Tiseo

- N = 343 bolnikov z enterobakterijami - MBL (328 NDM in 15 VIM) (331 *K. pneumoniae*)
- Izvor okužbe:
 - 58 % (n = 199) BSI
 - 17,5 % (n = 60) HAP/VAP
 - 17,5 % (n = 60) UTI
 - 3,8 % (n = 13) IAI
 - 3,2 % (n = 11) SSTI
-
- 93,8 % (322/343) predhodna MBL kolonizacija rektuma
- Mediana od pozitivnega brisa rektuma do okužbe z MBL 6 (IQR 1–20) dni
- 30-dnevna smrtnost 29,7 % (102/343 bolnikov)
 - 41,7 % (25/60) HAP/VAP
 - 33,7 % (67/199) BSI
 - 20 % (12/60) UTI
 - 16,7 % (4/24) drugih

Klinične značilnosti hospitaliziranih bolnikov z MBL enterobakterijami

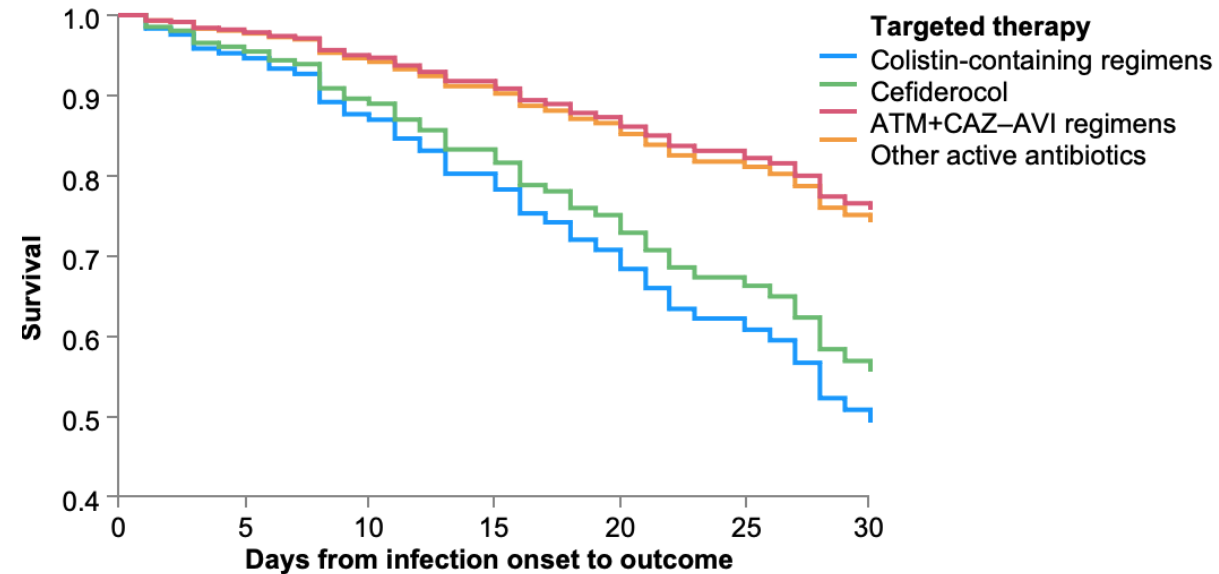
Klinične značilnosti in izid	Skupno (N=343)
Pridružene bolezni: Sladkorna bolezen Bolezni srca in ožilja KOPB Kronična ledvična bolezen Rak čvrstih organov	 32.9 55.1 19.8 19.2 32.9
Hospitalizacija v zadnjih 30 dneh	46.2
Antibiotična terapija v zadnjih 30 dneh	53.6
Nadzor vira	65.6
Septični šok	28.3
Ocena SOFA	3 (1–7)
Aktivno antibiotično zdravljenje v 48 urah od začetka okužbe	64.1

Antibiotične sheme pri bolnikih z okužbo z MBL bakterijami

Antibiotični režimi	Vsi bolniki (N = 345)
Brez in vitro aktivnega antibiotičnega zdravljenja	9.3
ATM+CAZ-AVI	62.7
Kombinacije s kolistinom	7.6
Kombinacije s cefiderokolom	9.6
Ostali aktivni antibiotiki	10.8
Meropenem-vaborbactam + aztreonam	0.6

Rezultati

- Celokupna 30-dnevne smrtnost glede na režim zdravljenja
 - 78,1 % (25 od 32) pri bolnikih, ki niso prejemali nobenega aktivnega zdravljenja
 - 50 % (13 od 26) pri tistih, ki so prejemali režime, ki vsebujejo kolistin
 - 33 % (11 od 33) pri tistih, ki so prejemali režime, ki vsebujejo cefiderokol
 - 22,3 % (48 od 215) pri prejemnikih ATM+CAZ-AVI
 - 13,5 % (5 od 37) pri tistih, ki prejemajo druge učinkovite učinkovine
- V primerjavi z režimi, ki vsebujejo kolistin, je bil **ATM+CAZ-AVI edini antibiotični režim, povezan z zmanjšano 30-dnevno smrtnostjo** (aHR 0,39, 95% IZ 0,18–0,86, $p = 0,02$) ter nadzorom vira, medtem ko sta bila septični šok in starost opredeljena kot neodvisni dejavniki tveganja za smrt.
- Multivariabilna regresija pri 52 bolnikih (26 parov), ki se ujemajo s PS
 - **ATM+CAZ-AVI je bil povezan z zmanjšanim tveganjem za 30-dnevno smrtnost v primerjavi z režimi, ki vsebujejo kolistin** (aHR 0,22, 95% IZ 0,06–0,9, $p = 0,035$)



Smotrna raba antibiotikov in aztreonam + ceftazdim/avibaktam

- Sočasna uporaba ATM s CAZ-AVI v klinični praksi vključuje nepotrebno dajanje ceftazidima¹
- Nepotrebno predpisovanje antibiotikov je primer zlorabe antibiotikov²
- Ceftazidim pomemben antibiotik skupine WATCH; ³
- Pri uporabi odmerkov, ki jih priporoča IDSA, za sočasno uporabo ATM in CAZ-AVI⁴, je odmerek AVI manjši od optimalnega odmerka, določenega v analizah ATM-AVI in polnilni odmerek ni priporočen⁵
- Premajhen ali previsok odmerek antibiotika je še en primer zlorabe antibiotikov²
- Suboptimalne koncentracije antibiotikov so povezane s slabimi rezultati zdravljenja in povečujejo tveganje za razvoj odpornosti⁶
- Uporaba dveh zdravil skupaj povečuje tudi tveganje za napake pri predpisovanju, dajanju in rekonstituciji; kombinacija ATM s CAZ-AVI zahteva uporabo 2 kompletov za infundiranje za enkratno uporabo, kar prispeva k dodatnim stroškom, povečanju odpadkov in skrbi za trajnost, skupaj z dodatnimi varnostnimi tveganji in časom, porabljenim za osebe, ki pripravlja infuzije
- Poleg tega lahko kombinacija antibiotikov povzroči povečano toksičnost, bakterijske superinfekcije in selekcijo odpornih sevov⁷

Aztreonam-avibaktam - registracija

PRECLINICAL PHASE

Antimicrobial activity analysis

Existing avibactam & aztreonam data¹⁻⁴

Preclinical PK/PD analysis^{5,6}

In vitro, *in vivo* and modelling data⁶⁻¹²

Dose optimisation

CLINICAL PHASE

Safety

Phase I¹³

Phase IIa
REJUVENATE¹⁴

Phase III
REVISIT¹⁵

Phase III
ASSEMBLE¹⁶

Efficacy confirmation¹⁴
(efficacy was a secondary endpoint in REJUVENATE)

PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics.

1. Wright H, et al. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:704–12; 2. ZAVICEFTA® (ceftazidime–avibactam) Summary of Product Characteristics. Pfizer, 2024; 3. AVYCAZ® (ceftazidime–avibactam) US Prescribing Information. Allergan, 2022; 4. CAYSTON® (aztreonam) Summary of Product Characteristics. Gilead Sciences, 2023; 5. Das S, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2024;80:529–43; 6. Chauzy A, et al. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2019;8:815–24; 7. Chauzy A, et al. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:515.e1–515.e4; 8. Sy SKB, et al. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6:197–207; 9. Rossolini GM, et al. *J Glob Antimicrob Resist* 2022;30:214–21; 10. Rossolini GM, et al. *J Glob Antimicrob Resist* 2024;36:123–31; 11. Esposito S, et al. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;24:14–22; 12. Karlowsky JA, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00472–17; 13. ClinicalTrials.gov NCT01689207. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01689207> (Accessed August 2024); 14. Cornely OA, et al. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:618–27; 15. ClinicalTrials.gov NCT03329092. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329092> (Accessed August 2024); 16. ClinicalTrials.gov NCT03580044. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580044> (Accessed August 2024).

REJUVENATE: zasnova

Cilj

- Za raziskavo farmakokinetike, varnosti in učinkovitosti zdravila AZT/AVI pri odraslih bolnikih s cIAI



Zasnova

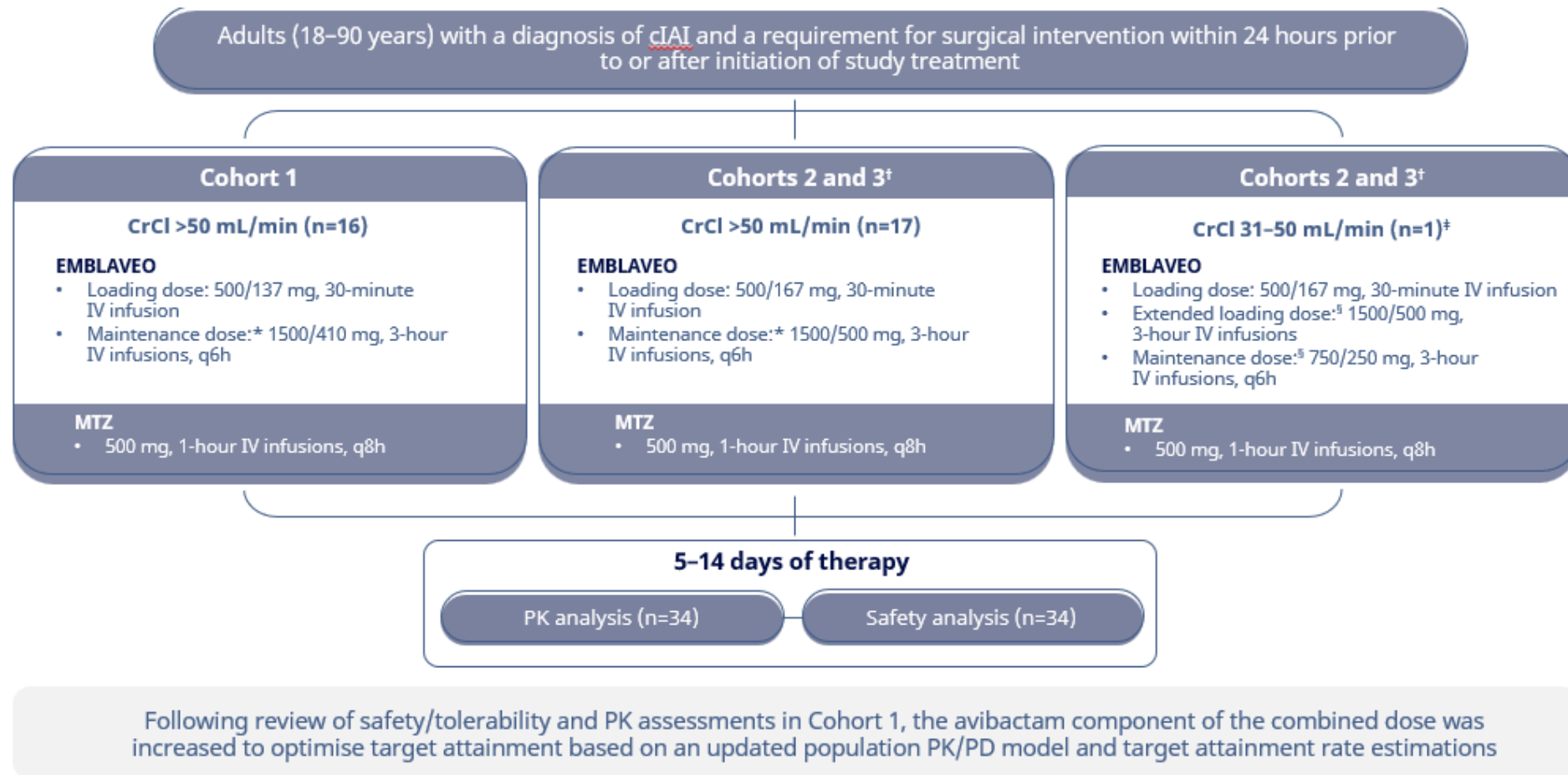
- Prospektivna, odprta, enokraka, evropska multicentrična študija pri odraslih bolnikih s cIAI (N = 40), vključenih v zaporedne kohorte za prejemanje azt/avi (plus MTZ) 5–14 dni



Kazalci

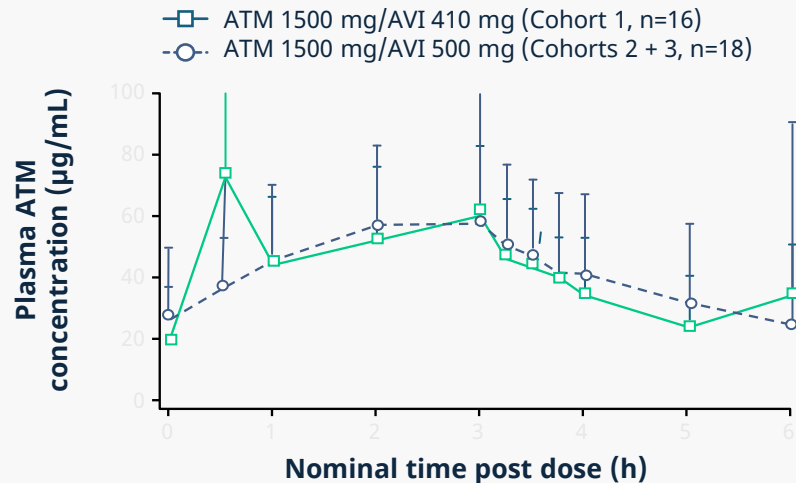
- **Primarni kazalci:** farmakokinetika in varnost
- **Sekundarni kazalci:** klinična učinkovitost

REJUVENATE: – zasnova raziskave



REJUVENATE – PK/PD

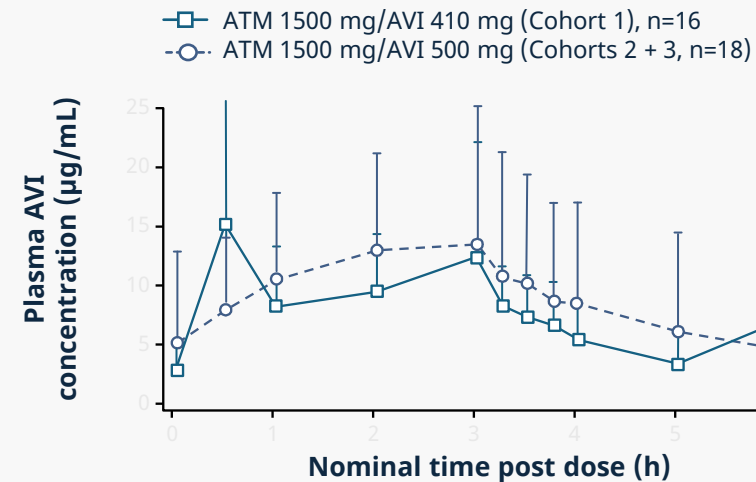
Mean ($\pm$ SD) plasma concentration–time curves on Day 4 for ATM following 3-hour IV infusion of EMBLAVEO



Primary objective outcomes:

- PK: Mean exposures of EMBLAVEO in Cohorts 2+3 consistent with those predicted to achieve joint PTA in >90% of the patients
- Safety: The overall safety profile of EMBLAVEO is consistent with the known safety profile of ATM monotherapy
- Most common AEs: hepatic enzyme increase (26.5%) and diarrhoea (14.7%)

Mean ($\pm$ SD) plasma concentration–time curves on Day 4 for AVI following 3-hour IV infusion of EMBLAVEO



Secondary objective outcomes:

- Investigator assessment of clinical response at EOT and TOC:
 - Overall, 67.6% and 73.9% of patients experienced clinical cure at EOT in the MITT^{*,†} and mMITT^{‡,§} populations, respectively
 - Approximately 60% of patients overall were assessed as being cured at TOC (58.8% in the MITT population and 60.9% in the mMITT population)

REJUVENATE: zaključki



Splošni varnostni profil zdravila je skladen s profilom varnosti samega aztreonama, z ugodnim profilom tveganj in koristi



Zdravilo so dobro prenašali, brez novih neželenih učinkov



Podatki iz REJUVENATE so podprli izbiro sheme odmerjanja zdravila aztreonam/avibaktam (500/167 mg 30-minutni infuzijski polnilni odmerek in 1500/500 mg 3-urni vzdrževalni odmerek vsakih 6 ur) pri bolnikih s kreatininom >50 ml/min za program faze III

REVISIT: načrt raziskave

Cilj

- Raziskati učinkovitost in varnost zdravila AZT/AVI pri zdravljenju cIAI ali HAP/VAP zaradi gram-negativnih bakterij, vključno s patogeni MDR, ki proizvajajo MBL



Zasnova

- Faza III prospektivna, randomizirana, multicentrična (Amerika, Evropa, Azija), odprta, centralno ocenjevalno slepa, vzporedna skupinska primerjalna študija odraslih v državah z nastajajočo ali visoko pojavnostjo odpornosti proti karbapenemom
- Bolniki, randomizirani v skupini 2:1 v aZT/AVI ($\pm$ MTZ) ali MER $\pm$ COL za 5-14 (cIAI) ali 7-14 (HAP/VAP) dni

Bolniki ≥ 18 let s cIAI ali HAP/VAP, ki jih povzročajo gramnegativne bakterije in potrebujejo intravensko zdravljenje z antibiotiki, v državah* z nastajajočo ali visoko pojavnostjo odpornosti proti karbapenemom

AZT/AVI $\pm$ MTZ (cIAI)[†]

Randomizacija 2:1

MER $\pm$ COL (cIAI)^{†,‡}

Minimalno trajanje zdravljenja:
5 dni cIAI
7 dni HAP/VAP
Najdaljše trajanje zdravljenja: 14 dni

Primarni opazovani dogodki

- Klinično zdravljenje pri TOC
- Sklopi ITT in CE: EU/RoW
- Samo nabor ITT: ZDA

Ključne sekundarne končne točke

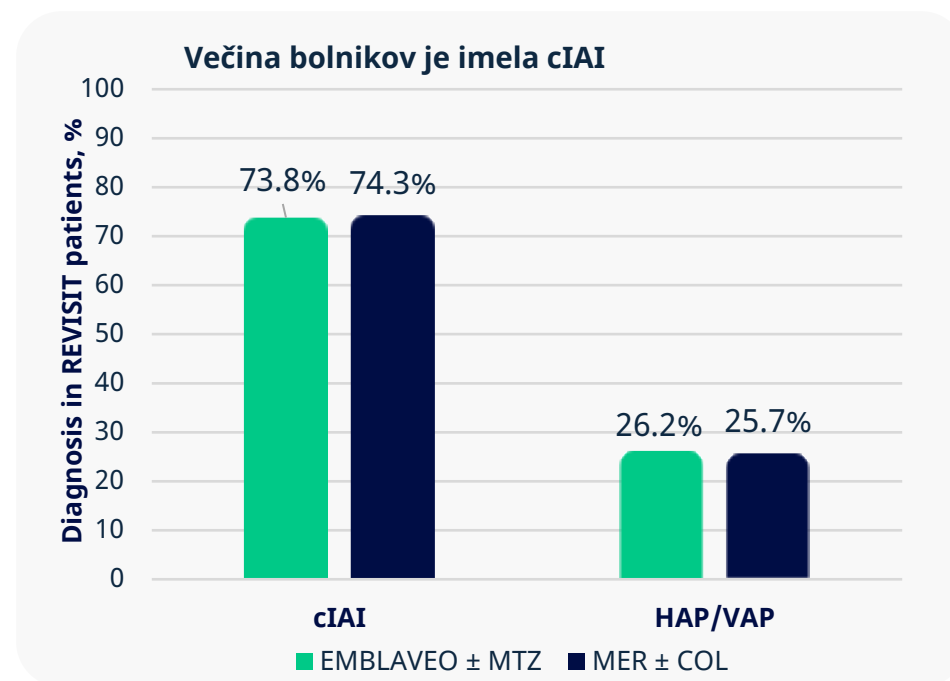
- Klinično zdravljenje ob obisku TOC glede na vrsto okužbe[§]
- Mikrobiološki odziv pri TOC[¶]
- Varnost[#]
- 28-dnevna smrtnost^{**}

Neodvisni odbor za razsojanje (centralni ocenjevalec) je bil zaslepljen z namenom nepristranske presoje o primarnem ciljnem ukrepu

REVISIT: podatki o bolnikih

	AZT/AVI ± MTZ (n=282)	MER ± COL (n=140)
Starost (leta), povprečje (SD)	55.2 (17.8)	54.0 (16.3)
Moški, n (%)	186 (66.0)	101 (72.1)
CrCl, mL/min, mediana (razpon)	100.0 (19.0–337.0)	92.0 (29.0–404.0)
APACHE II ocena, srednja vrednost (SD)	9.8 (6.5)	10.1 (6.7)
Predhodni neuspeh zdravljenja, n (%)	75 (26.6)	30 (21.4)

- Značilnosti bolnikov so bile na splošno uravnotežene po skupinah zdravljenja
- Najpogostejši izolati so bili *E. coli* (n = 177), *K. pneumoniae* (n = 59), *P. aeruginosa* (n = 26) in anaerobi (n = 45)

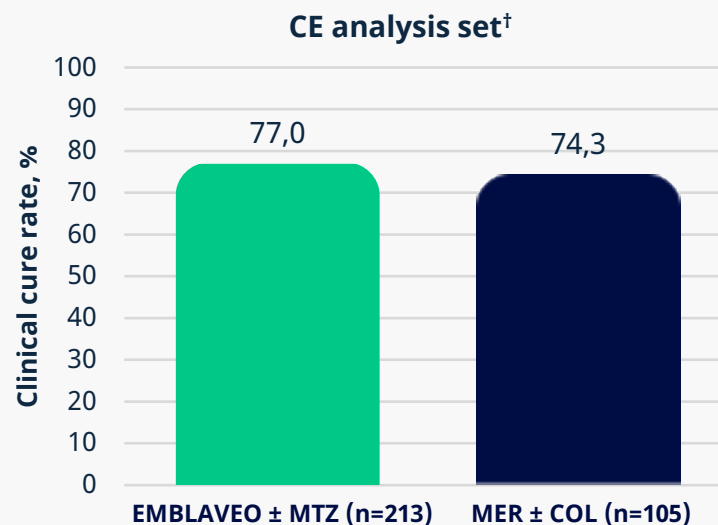
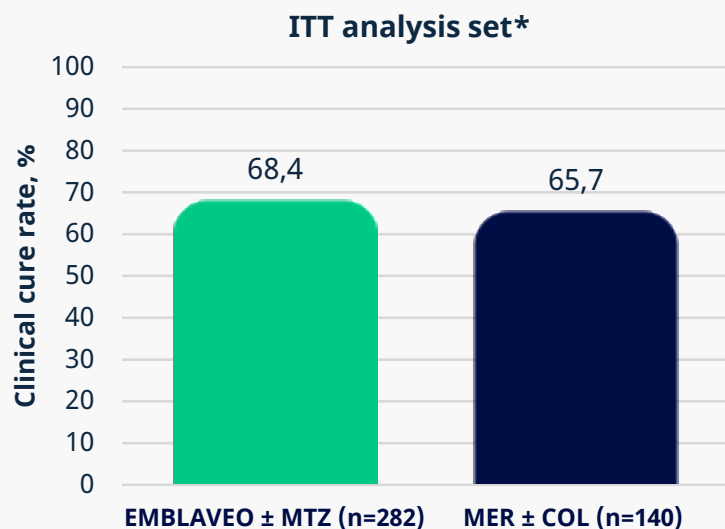


3,7%

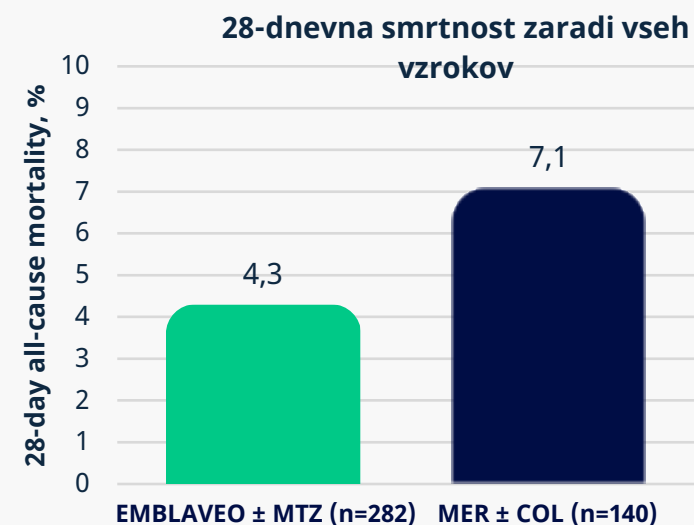
bolnikov v naboru micro-ITT* je imel ugotovljen MBL-pozitiven patogen

REVISIT - rezultati

Primarni opazovani dogodek: klinični odziv ob obisku TOC



Sekundarni opazovani dogodek

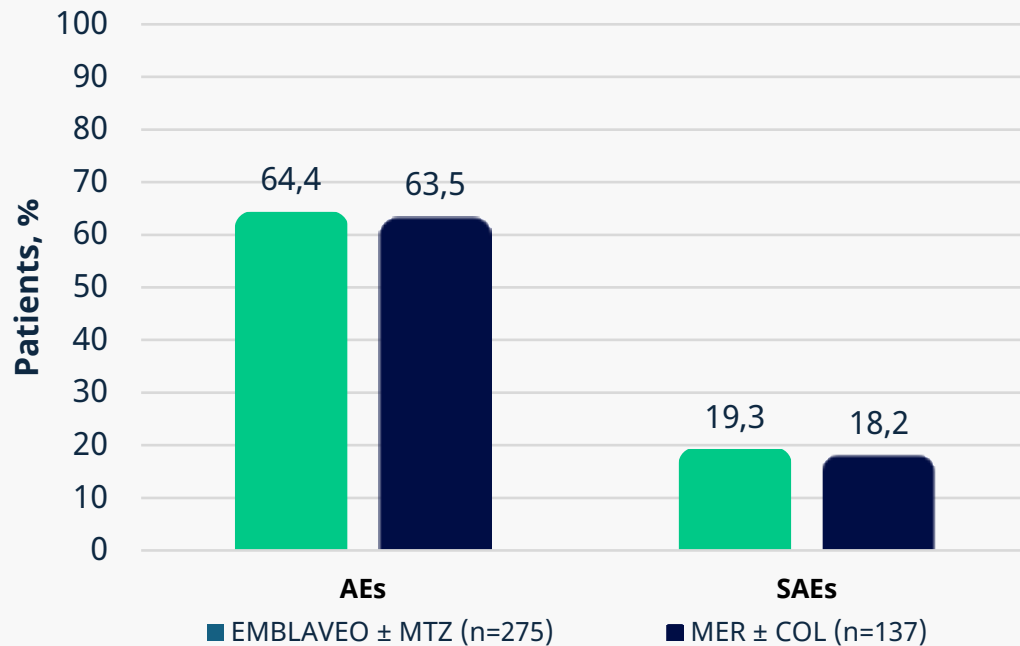


Klinična ozdravitev je bila med skupinami podobna

Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila nizka in podobna med skupinami

V naboru za analizo ME‡ je bila stopnja klinične ozdravitve za MBL-pozitivne bolnike 50,0 % (2/4) in 0,0 % (0/1) v skupini AZT/AVI ± MTZ in MER ± COL

REVISIT – neželeni učinki



Najpogostejši neželeni učinki: povečana AST in ALT, driska in nenormalno delovanje jeter



Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih, ni bilo hudih neželenih učinkov



Neželeni učinki so bili v obeh skupinah podobni

REVISIT: zaključki



Podatki REVISIT podpirajo učinkovitost zdravila AZT/AVI ± MTZ pri zdravljenju odraslih s cIAI in HAP/VAP zaradi okužbe s po Gramu negativnimi VOB



Zdravilo so dobro prenašali, brez novih neželenih pojavov



28-dnevna smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila majhna in podobna med skupinami zdravljenja: 4,3 % (12/282) v skupini AZT/AVI ± MTZ in 7,1 % (10/140) v skupini MER ± COL



- Klinična ozdravitev v skupini AZT/AVI je bila primerljive z MER ± COL
- Analiza ITT : * 68,4% oziroma 65,7%
- Analiza CE: † 77,0% oziroma 74,3%
- Pri bolnikih, pozitivnih na MBL, je bila klinična ozdravitev ob TOC z zdravilom AZT/AVI ± MTZ v primerjavi z MER ± COL:
 - ME: 50,0 % (2/4) oziroma 0 % (0/1)
 - mikro-ITT: 28,6% (2/7) oziroma 66,7% (2/3)

ASSEMBLE: zasnova raziskave

- **Cilj**

- Za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila AZT/AVI pri zdravljenju cIAI, HAP/VAP, cUTI, BSI zaradi G-MDR, ki proizvajajo MBL



- **Zasnova**

- Prospektivna, randomizirana, multicentrična, odprta primerjalna študija z vzporednimi skupinami, izvedena s 15 odraslimi bolniki



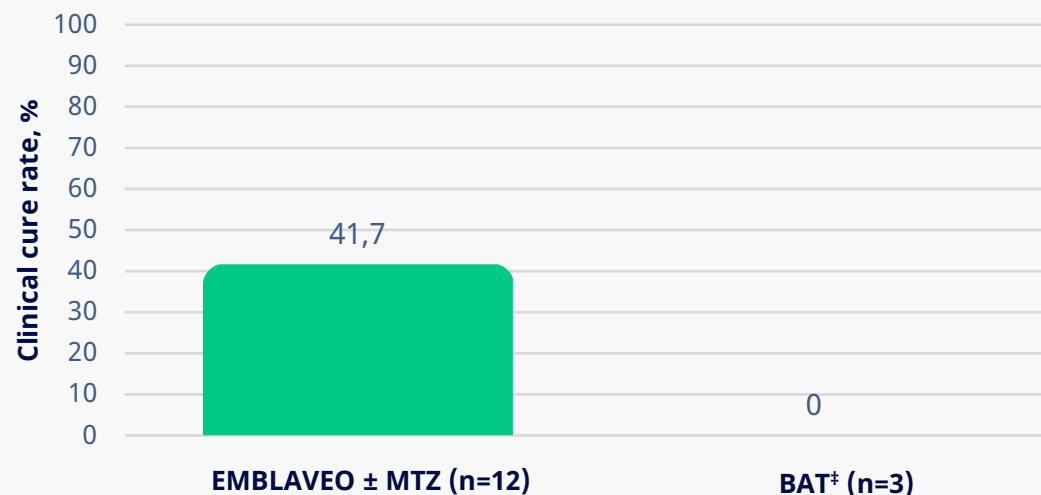
- **Rezultati**

- Primarni kazalci:
 - Klinična ozdravitev v skupini za analizo mikro-ITT* pri TOC
- Sekundarni kazalci:
 - varnost, 28-dnevna smrtnost

Kitajska, Grčija, Indija, Malezija, Mehika, Filipini, Romunija, Ruska federacija in Tajska

ASSEMBLE - rezultati

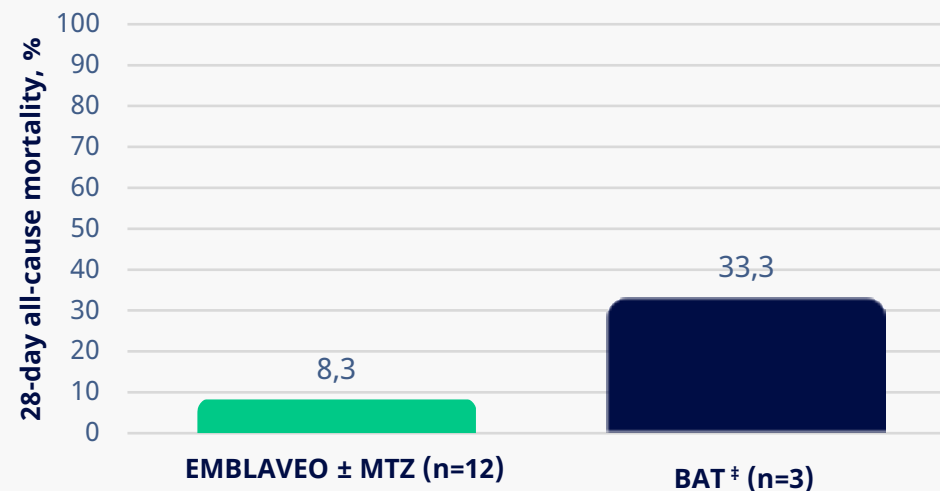
Stopnje klinične ozdravitve* pri TOC v naboru za analizo mikro-ITT



Primarni kazalci:²

- Celotna stopnja klinične ozdravitve pri bolnikih, pozitivnih na MBL, je bila 41,7 % (5/12) in 0 % (0/3) v skupini AZT/AVI ± MTZ in 0 % (0/3) v Bat

28-dnevna smrtnost zaradi vseh vzrokov



Sekundarni kazalniki:²

- 28-dnevna smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila 8,3 % (1/12) in 33,3 % (1/3) v skupinah AZT/AVI ± MTZ in BAT

ASSEMBLE: zaključki



Potencialna vloga zdravila AZT/AVI pri zdravljenju hudih okužb, ki jih povzročajo po Gramu negativne VOB, ki proizvajajo MBL, za katere je malo možnosti zdravljenja



Glede na majhno število preiskovancev v raziskavi je treba ugotovitve ustrezno razlagati

EMBLAVEO® – odobrene indikacije



**Zapletene okužbe v
trebuhi(cIAI)**



**Bolnišnična pljučnica vključno s
pljučnico povezano z
mehanskim predihovanjem**



Zapletene okužbe sečil



**zdravljenje okužb zaradi aerobnih po Gramu negativnih bakterij pri
odraslih bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja**

*in Europe and UK.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents. It is recommended that EMBLAVEO should be used to treat infections due to aerobic Gram-negative organisms in adult patients with limited treatment options only after consultation with a physician with appropriate experience in the management of infectious diseases.

cIAI, complicated intra-abdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; HAP, hospital-acquired pneumonia; VAP, ventilator-associated pneumonia.

EMBLAVEO (aztreonam-avibactam). Summary of Product Characteristics. Pfizer, 2024.

EMBLAVEO®: odmerjanje

Priporočeni intravenski odmerek glede na vrsto okužbe pri odraslih bolnikih s CrCl*>50mL/min¹

Polnitveni odmerek	Vzdrževalni odmerek	Trajanje infuzije	interval
2 g/0.67 g	1.5 g/0.5 g	3 ure	Vsakah 6 ur
Vrsta okužbe		Trajanje zdravljenja	
cIAI [†]		5–10 dni	
HAP z VAP		7–14 dni	
cUTI		5–10 dni	
Okužbe zaradi po Gramu-negativnih organizmov pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja		Trajanje v skladu z mestom okužbe in se lahko nadaljuje do 14 dni	

Izbira režima odmerjanja za klinične potrebe je potekala spomočjo

- Odobrena priporočila za odmerjanje za monoterapijo z aztreonamom
 - *In vitro* porazdelitve MIK za AZT/AVI proti izbranim mikrobo
 - Monte Carlo simulacije skupne verjetnosti doseganja cilja (PTA), ki ocenjujejo vrsto scenarijev odmerjanja
-
- Shema odmerjanja zdravila EMBLAVEO optimizira hkratno doseganje ciljev PK/PD aztreonama in avibaktama, „skupna verjetnost doseganja cilja“ (PTA), pri >90 % bolnikov
 - Polnilni odmerek poveča verjetnost doseganja ciljne izpostavljenosti avibaktamu in aztreonamu v prvem intervalu odmerjanja
 - Polnilni odmerek in 3-urne vzdrževalne infuzije aztreonam-avibaktama v fiksnem razmerju 3:1 vsakah 6 ur optimizirajo PTA

*1. EMBLAVEO (aztreonam-avibactam). Summary of Product Characteristics. Pfizer, 2024; 2. Das S, et al. Eur J Clin Pharmacol 2024;80:529–43.

EMBLAVEO®: prilagajanje pri ledvičnem odpovedovanju

Ocenjen CrCl (mL/min) ^{2*}	Odmerek of EMBLAVEO [†]		Trajanje infuzije	Interval
	Polnilni odmerek	Vzdrževalni odmerek		
>30 to ≤50	2 g/0.67 g	0.75 g/0.25 g	3 ure	Vsakah 6 ur
>15 to ≤30	1.35 g/0.45 g	0.675 g/0.225 g	3 ure	Vsakah 8 ur
≤15, na HD [‡]	1 g/0.33 g	0.675 g/0.225 g	3 ure	Vsakah 12 ur

- Ni dovolj podatkov za priporočila za prilagoditev odmerjanja za bolnike, ki se zdravijo z nadomestnim zdravljenjem, ki ni hemodializa (npr. neprekinjena veno-venska hemofiltracija ali peritonealna dializa).
- Bolniki, ki prejemajo CRRT, bodo morda potrebovali večji odmerek kot bolniki na hemodializi
- Pri bolnikih, ki prejemajo CRRT, je treba odmerek prilagoditi glede na očistek CRRT (CLCRRT v ml/min)

- **Prilagajanje odmerka ni potrebno pri:**
- Bolnikih z blago okvaro ledvic (ocenjeni kreatinin >50 do ≤ 80 ml/min)
- Starejših bolniki
- Bolniki z jetrno okvaro

Active Variable Not recommended		Enterobacterales					Lactose non-fermenting organisms	
	Typical dosing regimen for serious infections ^{11, 110, 111}	Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales	AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales	Ambler class A carbapenemases (eg, KPC and IMI)	Metallo- β -lactamases (eg, NDM, VIM, and IMP)	Ambler class D carbapenemases (eg, OXA-48)	Difficult-to-treat resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
β-lactam								
Ceftolozane-tazobactam	3 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Variable	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Active	Not recommended
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Active	Active	Not recommended	Active	Variable	Not recommended
Meropenem-vaborbactam	4 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Active	Active	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended
Imipenem-relebactam	1.25 g IV every 6 h, infused over 30 min	Active	Active	Active	Not recommended	Not recommended	Variable	Not recommended
Cefiderocol	2 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Active	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable
Ceftazidime-avibactam and aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h plus aztreonam: 2 g IV every 8 h, infused over 3 h*	Active	Active	Active	Active	Active	Variable	Not recommended
Aztreonam-avibactam	2 g/0.67 g loading dose then 1.5 g/0.5 g every 6 h, infused over 3 h	Active	Active	Active	Active	Active	Variable	Not recommended
Cefepime-enmetazobactam	2 g/0.5 g every 8 h, infused over 4 h	Active	Active	Not recommended	Not recommended	Variable	Variable	Not recommended
Sulbactam-durlobactam†	1 g of each drug IV every 6 h, infused over 3 h†	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Active
Tetracycline derivative								
Eravacycline	1 mg per kg IV every 12 h	Active	Active	Variable	Variable	Variable	Not recommended	Variable

Figure 3: Summary of new antibiotic agents for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections
 Macesic N et al. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. The Lancet 2025; 405<. 257 - 72

Zaključek

- MBL
 - Globalno in lokalno večje število bolnikov
 - Hitro širjenje v bolnišničnem okolju
 - Malo podatkov za domače okolje
 - Suboptimalno zdravljenje
 - Malo kliničnih podatkov
 - Večja smrtnost kot pri istih povzročiteljih in isti diagnozi

Zaključek

- AZT/AVI
 - Fiksna kombinacija: 3 : 1
 - „skupna verjetnost doseganja cilja“ (PTA), pri več kot 90 % bolnikov
 - Indikacije
 - Zapletene okužbe v trebuhu
 - HAP/VAP
 - Zapletene okužbe sečil
 - Okužbe z VOB po Gramu negativnimi mikrobi pri odraslih bolniki, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene
 - Neželeni učinki
 - Prebavne težave
 - Jetrna okvara (AST, ALT)
 - Alergije