

EFFICACIA E SICUREZZA DI CEFTAZIDIME/AVIBACTAM NEL TRATTAMENTO DI INFEZIONI GRAM-NEGATIVE

A cura della Dott.ssa Ada Vero

INTRODUZIONE

Le infezioni complicate del tratto urinario (cUTI) e intra-addominale (CIAI) sono caratterizzate dalla presenza di fattori che predispongono ad infezioni persistenti o ricorrenti e sono causa frequente di ospedalizzazione e complicazioni. La prevalenza dei batteri gram-negativi multi resistenti (MDR), inclusi Enterobatteriacee produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e Enterobatteriacee resistenti ai carbapenemi (CRE), sta aumentando a livello globale con un alto rischio di morbidità e mortalità¹. Se finora i carbapenemi sono stati gli antibiotici di riferimento per la terapia delle infezioni invasive da enterobatteri MDR (responsabili della produzione di ESBL)^{2,3,4}, oggi è ceftazidima/avibactam la nuova frontiera nel trattamento di infezioni da batteri Gram-negativi resistenti clinicamente rilevanti.

La ceftazidima è una cefalosporina di III generazione che inibisce la sintesi della parete cellulare batterica del peptidoglicano in seguito al legame con le proteine leganti la penicillina (PBP), portando a lisi e morte la cellula batterica. L'avibactam è un inibitore non β -lattamico delle β -lattamasi che agisce formando un addotto covalente con l'enzima che è stabile all'idrolisi. L'attività inibitoria di avibactam è superiore a quella di tazobactam, acido clavulanico e sulbactam. Ceftazidima/avibactam ha attività in vitro nei confronti di alcuni batteri produttori di β -lattamasi di classe A, classe C e alcuni di classe D (classificazione Ambler A delle β -lattamasi), incluse le β -lattamasi ad ampio spettro (ESBL), le *K. pneumoniae* carbapenemasi (KPC), le oxacillinasi (OXA-48) e gli enzimi AmpC, non ha attività nei confronti degli enzimi di classe B (produttori di metallo- β -lattamasi) e non è in grado di inibire molti enzimi di classe D^{5,6}. Sulla base di diversi studi randomizzati, ceftazidima/avibactam è stato approvato dalla FDA statunitense e dall'EMA per il trattamento delle infezioni cUTI e CIAI in adulti con opzioni di trattamento alternative limitate o assenti⁶. Alcuni studi hanno anche dimostrato l'efficacia del farmaco per il trattamento delle infezioni enterobatteriacee carbapenemico-resistenti (CRE)^{7,8,9}.

STUDIO

È stata eseguita una revisione sistemica di tutti gli studi randomizzati che hanno valutato e confrontato l'efficacia e la sicurezza di ceftazidima/avibactam per il trattamento di varie infezioni batteriche complicate e in particolare per pazienti infetti da agenti patogeni resistenti ad altri antibiotici principalmente

carbapenemici. Sono stati analizzati otto studi clinici randomizzati (4.093 pazienti) che hanno confrontato ceftazidima/avibactam, con o senza metronidazolo, con qualsiasi altro regime antibiotico per il trattamento di cUTI, CIAI e polmonite nosocomiale in pazienti adulti ^{10, 11}. Il principale antibiotico di confronto è stato un carbapeneme (Tabella 1). L'outcome primario della meta-analisi è stata la mortalità a 30 giorni o alla fine del follow-up. Gli outcome secondari hanno valutato: risposta clinica, risposta microbiologica (per paziente e per agente patogeno, se disponibile), superinfezioni, sviluppo della resistenza, eventi avversi (AEDs), eventi avversi gravi (SAEs), eventi avversi che hanno richiesto la sospensione del trattamento e diarrea associata a infezione da *Clostridium difficile*. Tutti gli studi analizzati avevano un basso rischio di errori (bias) di selezione, randomizzazione, segnalazione e valutazione dei risultati. Solo uno studio ¹⁰ era open-label mentre tutti gli altri erano in doppio cieco. La durata programmata della terapia era da 5 a 21 giorni (Tabella 1).

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEI TRIALS

STUDIO	INFEZIONE	FARMACO DI CONTROLLO	N PAZIENTI	TIPO DI STUDIO
Vazquez et al. ¹²	cUTI	IPM/ Cilastatina	137	Doppio cieco
Qin et al. ¹³	CIAI	MEM	441	Doppio cieco
Carmeli et al. ¹⁰	cUTI, CIAI	Carbapeneme	333	Open-label
Torres et al. ¹⁴	Polmonite nosocomiale	MEM	879	Doppio cieco
Lucasti et al. ¹⁵	CIAI	MEM	204	Doppio cieco
Mazuski et al. ¹⁶	CIAI	MEM	1066	Doppio cieco
Wagenlehner et al. ¹¹	cUTI	DOR	1033	Doppio cieco

DOR (doripenem), MEM (meropenem), IPM (imipenem)

DISCUSSIONE

Complessivamente, 36/610 (5,9%) pazienti sono deceduti entro 30 giorni nel gruppo trattato con ceftazidima/avibactam e 34/629 (5,4%) nel gruppo di confronto. La mortalità nel follow-up a lungo termine è stata del 3,3% (64/1956) nel gruppo ceftazidima/avibactam e del 2,7% (52/1957) nel gruppo di confronto. La mortalità a 30 giorni è stata riportata in quattro studi comprendenti 1.239 pazienti. Non c'è stata alcuna

differenza significativa nella mortalità tra il gruppo trattato con ceftazidima/avibactam e il gruppo trattato con l'antibiotico di confronto (RR 1.1, IC 95% 0,7-1,72, P = 0,69, I² = 0). Sette studi (3.915 pazienti) hanno riportato mortalità al follow-up post-operatorio (LFU) senza differenze significative tra i sottogruppi dello studio (RR 1,23, IC 95% 0,87-1,76, P = 0,25, I² = 0). La risposta clinica è stata valutata alla fine del trattamento (EOT), al momento del test-of-cure (TOC) e al LFU. Otto studi hanno riportato una risposta clinica alla visita TOC (3.292 pazienti) e non vi è stata alcuna differenza significativa tra il gruppo trattato con ceftazidima/avibactam e il gruppo trattato con terapia di confronto (RR 0,98, IC 95% 0,96-1,01, P = 0,21, I² = 0). Non vi è stata alcuna differenza significativa nella risposta clinica per i pazienti con batteriemia o pazienti infetti da patogeni resistenti a ceftazidima. La risposta microbiologica è stata significativamente più alta nel gruppo di pazienti affetti da cUTI e nel gruppo trattato con ceftazidima/avibactam. Sono stati segnalati eventi avversi (AE) in tutti gli studi per un totale di 3.988 pazienti; tra questi sono stati riscontrati 974/1993 (49%) AE nel gruppo ceftazidima/avibactam e 943/1995 (47%) nel gruppo di confronto (RR 1,03, IC 95% 0,97-1,10, P = 0,28, I² = 14%). Gli AE che hanno richiesto la sospensione del trattamento non hanno presentato differenze significative tra i diversi sottogruppi degli studi (RR 1,55, IC 95% 0,98-2,46, P = 0,06, I² = 0%). Nei due studi che hanno valutato pazienti affetti da CIAI è stata dimostrata una percentuale significativamente più alta di interruzione al trattamento per il gruppo in trattamento con ceftazidima/avibactam (RR 2.11, IC 95% 1.00-4.44, P = 0.05, I² = 0%). Gli eventi avversi gravi (SAE) statisticamente più comuni sono stati riscontrati nel gruppo in trattamento con ceftazidima/avibactam (RR 1.24, IC 95% 1.00-1.54, P = 0.05, I² = 0%). Dati più dettagliati sulla natura dei SAE non sono disponibili. Gli eventi gastrointestinali sono risultati significativamente più comuni nel gruppo di pazienti affetti da CIAI e trattato con ceftazidima/avibactam (RR 1.61, IC 95% 1,31-1,97, P <0,01, I² = 31%). In tre studi è stata riportata diarrea associata a C. difficile, nello specifico in 3/1255 pazienti nel gruppo ceftazidima/avibactam e 1/1255 pazienti nel gruppo di confronto. L'aumento di creatinina è stato più comune nel gruppo trattato con ceftazidima/avibactam (RR 3.00, IC 95% 1,09-8,20, P = 0,03, I² = 0%). Altri eventi avversi non hanno riportato differenze significative tra i diversi sottogruppi dello studio, comprese le alterazioni della funzionalità epatica, ipertensione, edema periferico, ipersensibilità ed eventi neurologici. Le superinfezioni sono state documentate in tre studi: due hanno riportato infezioni del sito chirurgico per 16/630 (2,5%) dei pazienti trattati con ceftazidima/avibactam e 17/631 (2,7%) dei pazienti nel gruppo di confronto^{15, 16}. Un altro studio ha riportato 3/131 segnalazioni di superinfezioni in entrambi i gruppi di trattamento, in pazienti con polmonite nosocomiale¹⁴. La durata dell'ospedalizzazione e il numero di ricoveri non sono stati riportati in nessuno degli studi. Il farmaco di confronto è stato nella stragrande maggioranza dei casi un carbapeneme il cui uso è associato allo sviluppo di CRE^{18, 19}. A causa dei limitati dati relativi allo sviluppo di resistenza, non è possibile trarre conclusioni sull'associazione tra un qualsiasi farmaco studiato e lo sviluppo di CRE. Inoltre, in una precedente meta-analisi, sono stati riportati tassi più elevati di diarrea associata a C.

difficile in pazienti trattati con carbapenemi rispetto alle combinazioni di inibitori β -lattamici/ β -lattamasi ²⁰. I dati presentati in questa meta-analisi provengono da recenti studi tuttavia, ci sono diverse limitazioni. La mortalità negli otto studi inclusi è stata di circa il 6% a 30 giorni, tasso inferiore a quello descritto per infezioni simili in studi non randomizzati, ad esempio 12,1% di mortalità a 30 giorni per pazienti affetti da diverticolite complicata, ²¹ 10,1% per pazienti affetti da CIAI ²² e oltre il 20% per pazienti affetti da polmonite nosocomiale ²³.

CONCLUSIONI

L'antibiotico di combinazione ceftazidima/avibactam si è rivelato clinicamente e microbiologicamente efficace (come i farmaci carbapenemici) per il trattamento di cUTI, CIAI e polmonite nosocomiale da enterobatteri Gram-negativi multiresistenti (ESBL positivi). La risposta nei pazienti con cUTI è superiore con ceftazidima/avibactam rispetto ai carbapenemi ma la sicurezza del farmaco deve essere ulteriormente valutata a causa dell'alto tasso di SAE in pazienti trattati con l'antibiotico di combinazione. In conclusione, ceftazidima/avibactam potrebbe essere usato come farmaco sostitutivo dei carbapenemi sebbene siano necessari studi che valutino l'efficacia del farmaco specificamente per le infezioni da ESBL.

BIBLIOGRAFIA

1. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S et al. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1: 11.
 2. Pitout JD. Infections with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70: 313–33.
 3. Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram- negative organisms: extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 250–9.
- Google Scholar Crossref PubMed
4. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 371–9.
 5. Livermore DM, Meunier D, Hopkins KL et al. Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015–16. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 648–57.
 6. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram- negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 704–12.
 7. Shields RK, Nguyen MH, Chen L et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: pii: e00883-17.
 8. Van Duin D, Lok JJ, Earley M et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 163–71.
 9. Leibovici L, Paul M, Garner P et al. Addressing resistance to antibiotics in systematic reviews of antibiotic interventions. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2367–9.
 10. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ et al. Cefazidime-avibactam or best available therapy in patients with cefazidime-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.
 11. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P 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.
 12. Vazquez JA, González Patzán LD, Stricklin D 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.
 13. Qin X, Tran BG, Kim MJ et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 579–88.
 14. Torres A, Zhong N, Pacht J et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double- blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 285–95.

15. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1183–92.
16. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus 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.
17. Qin X, Tran BG, Kim MJ et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 579–88.
18. Kwak YG, Choi SH, Choo EJ et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist* 2005; 11: 165–9.
19. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1028–33.
20. Shiber S, Yahav D, Avni T et al. β -Lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for the treatment of sepsis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 41–7.
21. Coccolini F, Trevisan M, Montori G et al. Mortality rate and antibiotic resistance in complicated diverticulitis: report of 272 consecutive patients worldwide: a prospective cohort study. *Surg Infect (Larchmt)* 2017.
22. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L et al. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study). *World J Emerg Surg* 2013; 8: 1.
23. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61–111.