

Un'analisi aggregata di sette studi clinici dimostra l'efficacia consistente di ceftazidime-avibactam nel trattamento di batteri Gram-negativi multi resistenti

Presentati al 26° Congresso Europeo di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive (ECCMID) nuovi dati incoraggianti e rilevanti per combattere la crescente minaccia relativa alle infezioni da batteri Gram-negativi. Al Congresso Europeo di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive (ECCMID) 2016 sono stati presentati i dati di uno dei tredici abstract riguardanti CAZ-AVI.

Amsterdam, Paesi Bassi – AstraZeneca ha presentato dati incoraggianti che dimostrano l'efficacia dell' antibiotico sperimentale ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) nel trattamento dei pazienti con infezioni da Gram-negativi ceftazidime-resistenti¹. Queste infezioni sono causate da patogeni sempre più resistenti alla maggior parte degli antibiotici disponibili, costringendo così i medici a ricorrere precocemente a molecole precedentemente riservate all'ultima linea di trattamento.

I dati, provenienti da un'analisi aggregata di sette studi clinici su pazienti affetti da infezioni intra-addominali complicate (cIAI) o infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), incluse le pielonefriti, hanno dimostrato l'efficacia di ceftazidime-avibactam nei confronti di patogeni Gram-negativi come Enterobacteriaceae e Pseudomonas aeruginosa ceftazidime-resistenti. CAZ-AVI si è dimostrato egualmente efficace nel trattare pazienti con infezioni da patogeni Gram-negativi sia resistenti che sensibili a ceftazidime, indipendentemente dal sito dell'infezione¹. Inoltre, i tassi di risposta a CAZ-AVI sono risultati simili ai carbapenemi usati come confronto. In aggiunta a cIAI e cUTI, CAZ-AVI è in fase di studio anche per il trattamento delle polmoniti nosocomiali, tra cui la polmonite acquisita in ospedale e polmonite da ventilazione assistita².

Hans Sijbesma, Managing Director, Antibiotics Business Unit di AstraZeneca, ha dichiarato: "Siamo incoraggiati da questi dati che evidenziano il potenziale di CAZ-AVI per affrontare le sfide del trattamento di pazienti con infezioni mortali, dove la mancanza di opzioni di trattamento efficaci ha un enorme impatto sulla mortalità, la morbilità e i costi sanitari associati."

Si stima che in Europa i batteri Gram-negativi siano responsabili di due terzi delle 25.000 morti dovute alla resistenza antimicrobica riportate ogni anno³. La resistenza ai carbapenemi è particolarmente preoccupante, in quanto essi rappresentano una delle ultime linee di difesa contro infezioni ospedaliere severe da Gram-negativi⁴.

Durante l' ECCMID di quest'anno, oltre ai dati su CAZ-AVI, sono stati presentati anche cinque abstract riguardanti la nuova ceftarolina fosamil, una cefalosporina di nuova generazione approvata per il trattamento dei pazienti adulti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI) o la polmonite acquisita in comunità (CAP) e due abstract su ATM-AVI, un antibiotico sperimentale in fase di sviluppo per

Comunicato stampa

il trattamento mirato di gravi infezioni batteriche. CAZ-AVI, ceftarolina fosamil e ATM-AVI sono antibiotici chiave all'interno della nuova business unit per gli antibiotici di AstraZeneca.

CAZ-AVI combina una cefalosporina (ceftazidima) con un inibitore della β -lattamasi non-beta lattamici di ultima generazione (avibactam). L'aggiunta di avibactam protegge la ceftazidima dall'essere inattivata dalle β -lattamasi che sono prodotte dai batteri resistenti. CAZ-AVI è stato sviluppato per il trattamento di una vasta gamma di infezioni batteriche da Gram-negativi (compresi *P.aeruginosa* MDR e Enterobacteriaceae produttrici di ESBL) che mostrano un sempre crescente tasso di resistenza agli antibiotici appresentando una minaccia per la salute pubblica.

I risultati delle analisi combinate: efficacia di CAZ-AVI contro i patogeni Gram-negativi ceftazidime-resistente

I dati dell'analisi aggregata includono 6 studi randomizzati, in doppio cieco (uno studio di fase 2 e cinque di fase 3) su pazienti ospedalizzati con infezioni complicate intra-addominali (cIAI) e con infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), tra cui la pielonefrite, e uno studio open-label su pazienti affetti da cIAI o cUTI causate da patogeni ceftazidime-resistenti¹. Negli studi, CAZ-AVI al dosaggio di 2000-500 mg somministrato ogni 8 ore è stato confrontato con meropenem da 1 g, con l'aggiunta di metronidazole da 500 mg, entrambi ogni 8 ore per il trattamento delle infezioni complicate intra-addominali (cIAI) e con doripenem da 500 mg ogni 8 ore per le infezioni complicate del tratto urinario (cUTI)¹. Per lo studio open-label nei pazienti con patogeni ceftazidime-resistenti, il confronto è stato fatto con la migliore terapia disponibile determinata dallo sperimentatore. L'efficacia è stata misurata in termini di risposte microbiologiche per patogeno alla visita di controllo (TOC). Una meta-analisi ponderata è stata utilizzata per raggruppare le risposte per tutti gli studi.¹

Nel complesso, il 77,9%(n = 241) dei pazienti con *Enterobacteriaceae* ceftazidime-resistente hanno dimostrato una risposta favorevole a CAZ-AVI rispetto all'80,6% (n =646) dei pazienti con patogeni ceftazidime-sensibili. Anche se si tratta di numeri limitati, l'80,0% (n = 20) dei pazienti con *P. aeruginosa* ceftazidime resistenti ha risposto a CAZ-AVI rispetto all'87,5% (n=49) dei pazienti con patogeni ceftazidime-sensibili. CAZ-AVI ha mostrato un'efficacia simile al confronto¹.

NOTE PER GLI EDITORI

CAZ-AVI

CAZ-AVI (ceftazidime-avibactam) è un antibiotico sperimentale in fase di sviluppo per il trattamento di gravi infezioni batteriche Gram-negative. CAZ-AVI è una combinazione di avibactam e ceftazidima - una cefalosporina di terza generazione antipseudomonas con un profilo di efficacia e sicurezza consolidata. Avibactam è un inibitore della β -lattamasi ad ampio spettro primo della sua classe, che protegge la ceftazidima contro il degrado da parte delle β -lattamasi di classe A, C e alcune D⁵.

CAZ-AVI offre un profilo differenziato rispetto alle opzioni di trattamento esistenti per le infezioni gravi da Gram-negativi attraverso la sua attività contro un ampio spettro di isolati di

Comunicato stampa

Enterobacteriaceae produttrici di carbapenemasi e di *P. aeruginosa* difficili da trattare combinata con una robusta copertura di patogeni produttori di β -lattamasi a spettro esteso⁵. CAZ-AVI è stato sviluppato congiuntamente da AstraZeneca e Allergan. AstraZeneca detiene i diritti globali per la commercializzazione di CAZ-AVI, con l'eccezione del Nord America dove i diritti sono detenuti da Allergan.

Ceftarolina fosamil

Ceftarolina fosamil è una cefalosporina di antibiotico endovenoso destinata all'uso in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI) o polmonite acquisita in comunità (CAP)⁶. Ceftarolina fosamil è un battericida e opera legandosi e inibendo proteine leganti la penicillina (penicillin-binding-proteins, PBP). Le PBP sono coinvolte nella sintesi e riparazione della parete cellulare dei batteri; la loro inibizione porta alla ridotta replicazione batterica e/o alla morte cellulare⁶⁻⁸. Ceftarolina fosamil ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione Europea (CE) per il trattamento di pazienti adulti con cSSTI o CAP il 23 agosto 2012.

AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale orientata all'innovazione e focalizzata su scala internazionale nella ricerca scientifica, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni, oncologiche, infezioni e disturbi del sistema nervoso centrale. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci innovativi sono utilizzati da milioni di pazienti nel mondo. Nel 2015 ha investito in R&S 5,6 miliardi di dollari pari a circa il 23% del proprio fatturato globale.

In Italia ha in corso 87 studi clinici che coinvolgono quasi 600 centri di ricerca e più di 18 mila pazienti.

Maggiori informazioni su: <http://www.astrazeneca.it/>

Riferimenti bibliografici

1. Gasink L, Stone G, Armstrong J, Broadhurst H, Newell P, Wardman A. Efficacy of ceftazidime-avibactam against ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens: a pooled analysis from the ceftazidime-avibactam clinical trial programme. Oral presentation at 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Amsterdam, Netherlands; 9-12 April 2016.
2. ClinicalTrials.gov. A study comparing ceftazidime-avibactam versus meropenem in hospitalized adults with nosocomial pneumonia. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808092> Last accessed April 2016.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical Report: the bacterial challenge: time to react. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf Last accessed April 2016.
4. Bryan J. Carbapenems have stood the test of time so far but resistance is emerging. *Pharm J*. 2014;292:online DOI: 10.1211/PJ.2014.20065329
5. Lagace-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 Evidence*. 2014;9:13-25.
6. Zinforo summary of product characteristics April 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002252/WC500132586.pdf Last accessed March 2016.
7. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(Suppl 3):iii11-iii18.
8. Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, Thye DA. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(Suppl 4):iv9-iv16.