

## CEFTIBUTEN-AVIBACTAM COMO ALTERNATIVA ORAL A CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE SERINO-CARBAPENEMASAS

M. Echegorry<sup>1</sup>, L. Maccari<sup>1</sup>, G. Di Carlo<sup>1</sup>, M.A. Menocal<sup>1</sup>, J. De Mendieta<sup>1</sup>, M. Rapoport<sup>1</sup>, C. Lucero<sup>1</sup>, P. Ceriana<sup>1</sup>, A. Corso<sup>1</sup>, F. Pasteran<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán – Buenos Aires (Argentina)

### INTRODUCCIÓN

Los Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC) representan una importante amenaza para la salud pública mundial debido a las limitadas opciones terapéuticas disponibles y a su alta morbimortalidad. Avibactam (AVI) es un inhibidor no  $\beta$ -lactámico activo frente a  $\beta$ -lactamasas de clase A (BLEE, KPC), clase C y algunas de clase D (OXA-48-like como OXA-163). Una formulación oral profármaco de AVI se ha asociado con ceftibuten (CTB), una cefalosporina oral de tercera generación. Esta combinación se encuentra en desarrollo como alternativa oral a ceftazidima-avibactam (CZA) intravenosa para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas causadas por Enterobacterales productores de serino-carbapenemasas (EPSC).

### OBJETIVO

Evaluar la actividad in vitro de CTB y CTB-AVI en aislamientos clínicos de EPSC.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron aislamientos clínicos provenientes de una Relevamiento Nacional de Carbapenemasas (RECAPT-AR; 181 hospitales). Se incluyó un panel de 408 EPSC caracterizados mediante PCR/WGS: 327 blaKPC, 61 blaOXA-163, 20 blaKPC + blaOXA-163. Además, se incluyeron 4 cepas ATCC.

Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para CTB, CTB-AVI y CZA se determinaron mediante microdilución en caldo, siguiendo las recomendaciones de CLSI.

Los datos de sensibilidad para otras opciones orales urinarias (ciprofloxacina – CIP – y trimetoprima/sulfametoxazol – TMS –) se obtuvieron mediante difusión con disco o métodos automatizados. AVI se evaluó a una concentración fija de 4 mg/L. Los puntos de corte de sensibilidad de CTB según EUCAST ( $\leq 1$  mg/L) y CLSI ( $\leq 8$  mg/L) se aplicaron a CTB-AVI para fines comparativos.

### RESULTADOS

Los valores de CIM50/CIM90 y las tasas de sensibilidad según la clase de carbapenemasa se muestran en la Figura 1. Las CIM acumuladas para CTB vs CTB-AVI se presentan en la Figura 2. A concentraciones de  $\leq 1/4$  y  $\leq 8/4$  mg/L (categoría preliminar de susceptibilidad, según EUCAST y CLSI, respectivamente), CTB-AVI inhibió: 95,1 % / 98,8 % de los aislamientos productores de KPC, 78,7 % / 88,5 % de los productores de OXA-163 y 90,0 % / 100 % de los productores de KPC + OXA-163. La sensibilidad a CTB-AVI fue equivalente a CZA en todos los EPSC ( $p > 0,05$ ). Por el contrario, CTB-AVI mostró un desempeño superior a CIP y TMS ( $p < 0,002$ ). Se identificó un clúster de *Escherichia coli* productoras de OXA-48-like en una de las 24 jurisdicciones, que mostró resistencia de alto nivel a CTB-AVI (Figura 3).

**CONCLUSIONES**

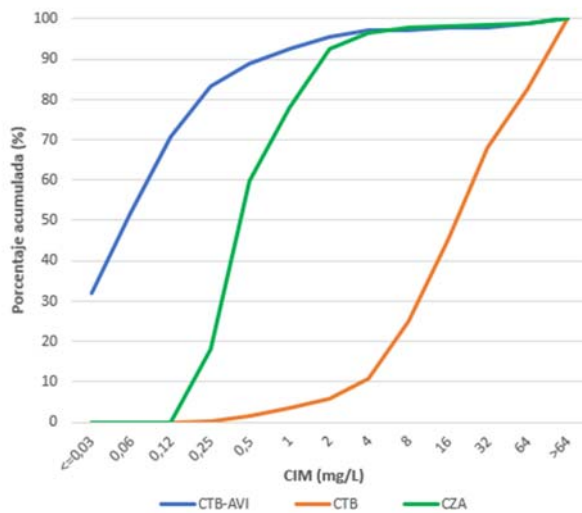
CTB-AVI presentó excelente actividad in vitro frente a EPSC, alcanzando tasas de sensibilidad comparables a las de CZA. Su biodisponibilidad oral favorable, junto con una actividad robusta frente a productores prioritarios de carbapenemasas, posiciona a CTB-AVI como un candidato altamente prometedor para el tratamiento no invasivo y como terapia de desescalamiento en infecciones causadas por estos patógenos difíciles de tratar.

**Fig.1** CTB-AVI and comparators susceptibility rates, MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> and MIC ranges for SCPE

CBP	n	CTB				CTB-AVI				CZA				CIP	TMS		
		CIM <sub>50</sub> (mg/L)	CIM <sub>90</sub> (mg/L)	%S		Range (mg/L)	CIM <sub>50</sub> (mg/L)	CIM <sub>90</sub> (mg/L)	%S		Range (mg/L)	CIM <sub>50</sub> (mg/ml)	CIM <sub>90</sub> (mg/L)			%S EUCAST/ CLSI	Range (mg/L)
				EUCAST	CLSI				EUCAST	CLSI							
KPC	327	32	>64	3,1	26,9	0.5 - >64	0,06	0,5	95,1	98,8	<=0.03 - 64	0,5	1	97,2	<=0.5 - >32	8.3	14.9
OXA	61	64	>64	4,9	13,1	0.25 - >64	0,25	64	78,7	88,5	<=0.03 - 64	2	4	95,1	<=0.25 - 64	10.2	13.6
KPC + OXA	20	64	>64	0	5	16 - >64	0,25	1	90	100	<=0.03 - 2	1	2	100	<=0.25 - 2	5.0	0.0
<b>TOTAL</b>	<b>408</b>	<b>32</b>	<b>&gt;64</b>	<b>3,2</b>	<b>23,7</b>	<b>0.25 - &gt;64</b>	<b>0,06</b>	<b>1</b>	<b>92,9</b>	<b>97,3</b>	<b>&lt;=0.03 - 64</b>	<b>&lt;0,5</b>	<b>2</b>	<b>97,8</b>	<b>&lt;=0.25 - 64</b>	<b>8.4</b>	<b>14.3</b>

CTB: ceftibuten, CTB-AVI: ceftibuten-avibactam, CZA: ceftazidime-avibactam; CIP: ciprofloxacina, TMS: trimetoprim/sulfametoxazol, %S: susceptible, Panel included (n): *K. pneumoniae* (324), *Enterobacter cloacae* (33), *Escherichia coli* (17), *Serratia marcescens* (12), *Morganellaceae* (9) *Klebsiella aerogenes* (7), *Klebsiella oxytoca* (2), *Citrobacter freundii* (2) y 1 *Citrobacter koseri* (1).

**Fig.2** CIMs acumuladas para EPSC



**Fig.3** Distribución de CIM para CTB-AVI en EPSC

