



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Espectro y actividad in vitro de ceftazidima/avibactam

Antonio Oliver^a y F. Javier Castillo^{b,*}

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, España

^bServicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

RESUMEN

Palabras clave:

Inhibidores de betalactamasas
Betalactamasas de espectro extendido
Carbapenemasas
Multiresistencia
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacterias

Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación con buena actividad frente a enterobacterias y *Pseudomonas* spp., que es estable frente a betalactamasas de amplio espectro como TEM, SHV y OXA, y es inactivada por betalactamasas de espectro extendido, cefamicinasas y carbapenemasas. Avibactam es un nuevo inhibidor sintético de betalactamasas, no betalactámico, perteneciente a la clase de los diazabicyclooctanos, que tiene una potente actividad inhibitoria sobre betalactamasas de clase A, incluyendo betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas, como las KPC, betalactamasas de clase C y algunas de clase D, entre las que se halla OXA-48, pero no OXA-24. No tiene actividad frente a las carbapenemasas de clase B (metalobetalactamasas). La combinación de ambos restablece la actividad amenazada del betalactámico ocasionada por la emergencia y expansión, en diferentes especies de Enterobacteriaceae, de serina-betalactamasas que hidrolizan la ceftazidima. La excelente actividad in vitro frente a enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, betalactamasas de clase C o carbapenemasas tipos KPC y OXA-48, hace de ceftazidima/avibactam una herramienta con elevado potencial para el tratamiento de infecciones por enterobacterias multiresistentes. De igual forma, la actividad de ceftazidima/avibactam frente a *Pseudomonas aeruginosa* es muy superior a la de la mayoría de los betalactámicos disponibles, siendo solo comparable a la de ceftolozano/tazobactam. La existencia de cepas resistentes por producción de metalobetalactamasas y otros mecanismos poco frecuentes obliga a la prudencia en su posicionamiento para uso clínico.

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

Spectrum and in vitro activity of ceftazidime/avibactam

ABSTRACT

Keywords:

beta-lactamase inhibitors
Broad spectrum beta-lactamases
Carbapenemases
Multiresistance
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacteria

Ceftazidime is a third-generation cephalosporin active against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp. It is stable against broad spectrum beta-lactamases such as TEM, SHV or OXA, and is inactivated by the extended spectrum beta-lactamases (ESBLs), class C enzymes (AmpC) and carbapenemases. Avibactam is a new non-beta-lactam synthetic beta-lactamase inhibitor belonging to the diazabicyclooctane class. It shows potent inhibitory activity against class A beta-lactamases, including the ESBLs, AmpC and KPC carbapenemases, and some class D beta-lactamases including the carbapenemase OXA-48 but not OXA-24. On the other hand, avibactam is not active against class B carbapenemases (metallo-beta-lactamases, MBLs). The combination of avibactam with ceftazidime restores the activity of the beta-lactam compromised by the emergence and dissemination in distinct Enterobacteriaceae species of serin-beta-lactamases that hydrolyse ceftazidime. The excellent *in vitro* activity against Enterobacteriaceae isolates producing ESBLs, AmpC and carbapenemases from classes A (KPC) and D (OXA-48) makes ceftazidime/avibactam a highly useful tool for the management of infections by multidrug-resistant strains. Likewise, the activity of ceftazidime/avibactam against *P. aeruginosa* is higher than that of most other available beta-lactams, with only ceftolozane/tazobactam showing similar activity. The isolation of resistant strains due to the production of MBLs and other infrequent mechanisms calls for prudent therapeutic use of this valuable combination.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcastillo@salud.aragon.es (F.J. Castillo).

Introducción

La producción de betalactamasas es, sin duda, el mecanismo de resistencia a betalactámicos que ha experimentado una mayor expansión, particularmente en las bacterias gramnegativas. El crecimiento de estas enzimas hidrolíticas, tanto en el número como en la variedad, así como su difusión a través de numerosos y eficientes vehículos de transmisión genética horizontal, han alcanzado dimensiones preocupantes que amenazan el tratamiento eficaz de numerosos procesos infecciosos, poniendo en riesgo los progresos realizados en el manejo y prevención de las infecciones bacterianas y, con ello, algunos de los más emblemáticos avances asistenciales. Entre ellas cabe destacar particularmente las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y más recientemente las carbapenemasas¹. Entre las estrategias destinadas a superar los mecanismos de resistencia que surgen en los microorganismos patógenos, es ya clásica la que utiliza la unión de un antibiótico con un compuesto destinado a protegerlo de la modificación enzimática que, de otro modo, lo inactivaría. De hecho, durante más de 3 décadas se han utilizado diversas combinaciones de antibióticos betalactámicos con inhibidores "clásicos" de betalactamasas, basados en la estructura betalactámica (ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam), si bien su actividad se ve comprometida por muchas de las enzimas que circulan actualmente. Recientemente (2015 Food and Drug Administration, 2016 European Medicines Agency) se ha aprobado la comercialización de la combinación de un betalactámico (ceftazidima) con un nuevo inhibidor de betalactamasas (avibactam), que presenta un perfil de actividad prometedor en la lucha frente a las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes.

Estructura, mecanismo de acción y actividad de avibactam como inhibidor de betalactamasas

Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación con actividad frente a *Pseudomonas* spp., que se ha utilizado ampliamente en el ámbito hospitalario en los últimos 30 años. Es un antibiótico de amplio espectro que incluye esencialmente bacilos gramnegativos aerobios. Este betalactámico es estable frente a betalactamasas de amplio espectro como TEM, SHV y OXA y es inactivado por las BLEE, cefamicinas (AmpC) y carbapenemasas. Debido a su baja capacidad de inducción de AmpC de codificación cromosómica, ceftazidima presenta buena actividad frente a las especies de enterobacterias productoras de estas betalactamasas de forma inducible (p. ej., *Enterobacter*, *Serratia* o *Citrobacter*) y *Pseudomonas aeruginosa*. No obstante, la frecuente hiperproducción de AmpC por mutaciones cromosómicas compromete la actividad de la ceftazidima en estas especies.

Avibactam, inicialmente conocido como NXL104, es un nuevo inhibidor sintético de las betalactamasas, no betalactámico, perteneciente a la clase de los diazabiciclooctanos. Avibactam presenta escasa actividad antibacteriana intrínseca mediada por la unión a la PBP2³. Posee un núcleo bicíclico central que, aunque no tiene el

anillo betalactámico, posee similitud estructural con estos antibióticos. Avibactam se une de forma covalente con las betalactamasas diana mediante una acilación reversible, lo que se traduce en una vida media prolongada para el complejo formado por el inhibidor y la betalactamasa y la recuperación de su forma activa original tras una lenta liberación de la enzima diana^{4,5}. Los inhibidores de betalactamasas de naturaleza betalactámica hasta ahora disponibles, como el ácido clavulánico, el sulbactam o el tazobactam, a diferencia del avibactam, se unen de forma irreversible a las betalactamasas, son inhibidores suicidas y presentan actividad frente a betalactamasas de clase A, excluyendo carbapenemasas, y no son eficaces frente a enzimas de las clases B, C o D. Avibactam tiene una potente actividad inhibidora frente a betalactamasas de clase A, incluyendo las BLEE y carbapenemasas como las KPC, betalactamasas de clase C y algunas de clase D, entre las que se halla la OXA-48, pero no la OXA-24⁶. Asimismo, avibactam no tiene actividad frente a las carbapenemasas de clase B (metalobetalactamasas, MBL). La estabilidad de ceftazidima y la actividad frente a las betalactamasas de avibactam y los inhibidores clásicos se resumen en la tabla 1.

Espectro de actividad de ceftazidima/avibactam

La suma de un antibiótico de amplio espectro para gramnegativos aerobios con un potente inhibidor de betalactamasas, dota a la combinación de una fortaleza que restablece la actividad amenazada del betalactámico por la emergencia y expansión, en diferentes especies de Enterobacteriaceae y *P. aeruginosa*, de numerosas betalactamasas que hidrolizan ceftazidima.

La combinación conserva las características, en cuanto al espectro, que definen el perfil de actividad de ceftazidima⁷. Aunque tiene buena actividad frente a *Streptococcus* spp., su actividad sobre *Staphylococcus* spp. es limitada y carece de ella frente a *Enterococcus* spp. Tampoco es activa frente a la mayoría de los anaerobios estrictos, como *Bacteroides* spp. o *Clostridium* spp., si bien tiene alguna actividad frente a *Prevotella* spp. o *Fusobacterium* spp. Es muy activa frente a *Haemophilus influenzae* y tiene una actividad muy limitada frente a bacilos gramnegativos aerobios no fermentadores diferentes a *Pseudomonas* spp., como *Acinetobacter* spp. Se trata, por tanto, de una combinación destinada al tratamiento de infecciones producidas por bacterias aerobias gramnegativas resistentes a ceftazidima debido a la producción de alguna/s de las serinobetalactamasas que son inactivadas por avibactam.

Actividad frente a Enterobacteriaceae incluyendo cepas productoras de betalactamasas de clase C, betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas

Los resultados de algunos de los estudios más extensos sobre la actividad in vitro de ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) se resumen en la tabla 2. Entre ellos destaca el estudio INFORM (red internacional para la monitorización óptima de la resistencia), realizado en hospi-

Tabla 1
Estabilidad de ceftazidima y actividad frente a las betalactamasas de avibactam y los inhibidores clásicos

Molécula	Estabilidad o actividad inhibitoria frente a betalactamasas							
	Betalactamasas de amplio espectro (TEM-1, SHV-1)	BLEE	AmpC inducible (Enterobacteriaceae y <i>P. aeruginosa</i>)	AmpC desreprimida o plasmídica	Carbapenemasas clase A (KPC)	Carbapenemasas clase B (MBL) ^b	Carbapenemasas clase D OXA-48	Carbapenemasas clase D OXA-24
Ceftazidima	+	-	+	-	-	-	+/-	-
Inhibidores clásicos ^a	+	+	-	-	-/+	-	-	-
Avibactam	+	+	+	+	+	-	+	-

AmpC: betalactamasas de clase C; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; MBL: metalobetalactamasas.

^aÁcido clavulánico, tazobactam y sulbactam.

^bVIM, IMP, NDM, etc.

Tabla 2Actividad in vitro comparada de meropenem, ceftazidima y ceftazidima/avibactam frente a enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* en diferentes estudios

Estudio	Cepas (n)	Meropenem			Ceftazidima			Ceftazidima/avibactam		
		%S	CMI ₅₀	CMI ₉₀	%S	CMI ₅₀	CMI ₉₀	%S	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Sader et al ⁸	Enterobacterias ITU EE.UU. 2012-2014 (6.773)	98,6	≤ 0,06	≤ 0,06	90,3	0,12	4	> 99,9	0,06	0,25
	<i>P. aeruginosa</i> ITU EE.UU. 2012-2014 (442)				88,2	2	16	97,7	2	4
Nichols et al ⁹	<i>P. aeruginosa</i>	72,7		> 8	77		64	92		8
	Programa INFORM 2012-2014 (7.042)									
Karlowsky et al ¹⁰	Enterobacterias	97,2	0,03	0,12	75,6	0,25	64	99,5	0,12	0,5
	Programa INFORM 2012-2014 (34.062)									
Hackel et al ¹¹	<i>Klebsiella</i> spp. multirresistente	72,6	0,06	> 8	2,6	128	> 128	96,6	0,5	2
	Programa INFORM 2012-2014 (2.821)									
De Jonge et al ¹²	Enterobacterias no sensibles a meropenem	0	> 8	> 8	5,3	> 128	> 128	83,5	1	> 128
	Programa INFORM 2012-2014 (961)									
	Enterobacterias KPC+	0	> 8	> 8	2,1	> 128	> 128	98,8	1	4
Castanheira et al ¹³	Programa INFORM 2012-2014 (476)									
	Enterobacterias EE.UU. 2011-2013 (20.709)	98,4	≤ 0,06	≤ 0,06	89,4	0,12	8	99,9	0,12	0,25
	Enterobacterias KPC+ EE.UU. 2011-2013 (120)	1,7	> 8	> 8	2,5	> 32	> 32	97,5	0,25	1
	Enterobacterias BLEE+ CTX-M-15 EE.UU. 2011-2013 (284)	97,9	≤ 0,06	≤ 0,06	12,6	16	> 32	100	0,25	0,5
	Enterobacterias BLEE+ CTX-M-14 EE.UU. 2011-2013 (107)	100	≤ 0,06	≤ 0,06	83	2	8	100	0,25	0,5
Torrens et al ¹⁴	<i>P. aeruginosa</i> bacteriemia España (190)	77,4	1	16	64,4	4	32	91,1	4	8

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; CMI: concentración mínima inhibitoria; KPC: carbapenemasas tipo KPC.

tales de todo el mundo entre los años 2012 y 2014. El 99,5% de las 34.062 cepas de enterobacterias evaluadas fue sensible a CAZ/AVI utilizando el punto de corte establecido de 4 mg/l, frente al 75% de sensibilidad a ceftazidima sola o al 97,2% en el caso de meropenem¹⁰. La diferencia fue aún mayor entre las especies de enterobacterias productoras de AmpC cromosómica. Por ejemplo, el 98,8% de los 3.931 aislados de *Enterobacter* spp. fue sensible a CAZ/AVI, mientras que únicamente el 68,8% lo fue a ceftazidima. También cabe destacar el estudio de Castanheira et al¹³, realizado en hospitales de Estados Unidos entre 2011 y 2013, con 20.709 aislados clínicos de Enterobacteriaceae. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI)₅₀ y CMI₉₀ fueron de 0,12 y 0,25 mg/l y el porcentaje de sensibilidad fue del 99,9%. Todas las cepas productoras de BLEE identificadas en el último año del estudio fueron sensibles, incluyendo las 284 cepas productoras de CTX-M-15, asociadas con alto nivel de resistencia a ceftazidima. Entre 120 cepas productoras de carbapenemasas de tipo KPC, tan solo hubo 3 resistentes a CAZ/AVI¹³. De igual forma, un subanálisis del estudio INFORM 2011-2014 mostró altos porcentajes de sensibilidad a CAZ/AVI en las cepas de enterobacterias no sensibles a carbapenemas (83,5%), especialmente las productoras de KPC (98,8%)¹².

Las cepas multirresistentes, con frecuencia son genéticamente diversas y pueden albergar distintos mecanismos bioquímicos de resistencia como inactivación enzimática, pérdida de permeabilidad, bombas de expulsión, etc. Los antibióticos betalactámicos atraviesan la membrana externa bacteriana a través de los canales que forman las porinas. Los compuestos hidrofílicos no consiguen atravesar la bicapa lipídica hidrofóbica de la membrana externa de los gramnegativos, por lo que las enterobacterias ofrecen una barrera de permeabilidad para avibactam, que es una molécula hidrofílica. Como otros compuestos hidrofílicos, avibactam puede atravesar la membrana externa a través de canales transmembrana que conectan los

compartimientos acuosos, externo y periplásmico. La permeabilidad de la membrana externa es un factor que influye de forma significativa en la eficacia de la combinación. La membrana externa de *Escherichia coli* forma una barrera a la permeabilidad de avibactam que reduce la sensibilidad intrínseca al compuesto de 4 a 16 veces en ausencia de vía/s de difusión no principalmente formadas por las porinas OmpC u OmpF¹⁵. Queda por definir la ruta y la tasa específica de penetración de avibactam, bien a través de las porinas o por otros canales hidrofílicos de la membrana externa¹⁵.

Shields et al¹⁶ estudiaron la actividad de CAZ/AVI sobre una colección de 72 cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenemas, productoras de diferentes subtipos de KPC y otros mecanismos de resistencia, que incluían mutaciones en el gen que codifica la porina OmpK36. Las CMI de ceftazidima oscilaron entre 64 y 4.096 mg/l y se redujeron en presencia de avibactam una media de 512 veces, para situarse en un rango de 0,25 a 4 mg/l. Se observaron diferencias en las CMI según los subtipos de KPC, siendo significativamente más elevadas para las variantes KPC-3 que para las KPC-2. Entre estas últimas, la presencia en las cepas tanto de BLEE como de mutaciones en *ompK36* se asoció a CMI significativamente más altas respecto a las que solo albergaban uno de los mecanismos, y alertaron sobre la presencia de cepas con CMI elevadas y, por ello, más proclives al fracaso terapéutico. De igual forma, se han descrito mutaciones específicas en las KPC que confieren resistencia a la inhibición por avibactam¹⁷.

Actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores

Los estudios in vitro también reflejan buenos resultados de CAZ/AVI frente a *P. aeruginosa* (tabla 2). El 92% de las cepas de *P. aeruginosa*

sa evaluadas en el estudio INFORM fueron sensibles a CAZ/AVI utilizando el punto de corte establecido de 8 mg/l, frente al 77% de cepas sensibles a ceftazidima sola o el 72,7% a meropenem⁹. De igual forma, el 91,1% de las cepas analizadas en un estudio multicéntrico de bacteriemia por *P. aeruginosa* realizado en España fueron sensibles a CAZ/AVI¹⁴. La actividad de la combinación fue aceptable (77,8% de sensibilidad) incluso frente al subgrupo de cepas multirresistentes, a diferencia de la ceftazidima sola (27%) o el meropenem (41,3%); solamente las todavía infrecuentes cepas productoras de MBL se asociaron con elevados niveles de resistencia¹⁴. Al contrario de lo documentado para *P. aeruginosa*, la actividad frente a *Acinetobacter* spp. es escasa, con una CMI₉₀ de 64 mg/l en 2 estudios distintos^{18,19}.

Varios estudios han evaluado el efecto de los diversos mecanismos cromosómicos de resistencia de *P. aeruginosa* sobre la actividad de CAZ/AVI. Torrens et al¹⁴ evaluaron la actividad de CAZ/AVI frente a un panel de 16 cepas isogénicas de *P. aeruginosa* que presentaban combinaciones de los principales mecanismos de resistencia cromosómicos de este patógeno, incluyendo hiperproducción de AmpC, sobreexpresión de bombas de expulsión y/o inactivación de la porina OprD, resultando todas ellas sensibles, con valores de CMI menores o iguales a 4 mg/l, a diferencia del resto de betalactámicos evaluados. Entre los betalactámicos, únicamente el recientemente comercializado ceftolozano/tazobactam presenta una actividad similar frente a los principales mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*^{20,21}. No obstante, estudios recientes muestran que además de la producción de MBL transferibles, la resistencia a estos nuevos compuestos (CAZ/AVI y ceftolozano/tazobactam) puede ocurrir a través de mutaciones en la propia AmpC cromosómica^{22,23}. Asimismo, otros estudios muestran la presencia de cepas resistentes a CAZ/AVI, por mecanismos no del todo descifrados, en colecciones de archivo anteriores a la utilización de la combinación²⁴.

En síntesis, CAZ/AVI presenta una elevada actividad frente a Enterobacteriaceae y *P. aeruginosa*. La gran actividad in vitro frente a las cepas de enterobacterias productoras de AmpC, BLEE o de carbapenemasas tipo KPC y OXA-48, hacen de CAZ/AVI una herramienta con elevado potencial para el tratamiento de las infecciones por cepas multirresistentes. De igual forma, la actividad de CAZ/AVI frente a *P. aeruginosa* es muy superior a la de la mayoría de los betalactámicos disponibles, siendo únicamente comparable a la de ceftolozano/tazobactam.

Conflicto de intereses

A.O. ha recibido financiación de proyectos de investigación de AstraZeneca y Cubist.

F.J.C. declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med.* 2015;277:501-12.
- Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New β -lactamase inhibitors in the clinic. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30:441-64.
- Asli A, Brouillette E, Krause KM, Nichols WW, Malouin F. Distinctive Binding of Avibactam to Penicillin-Binding Proteins of Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60:752-6.
- Zasowski EJ, Rybak JM, Rybak MJ. The β -lactams strike back: ceftazidime-avibactam. *Pharmacotherapy.* 2015;35:755-70.
- Sharma R, Eun Park T, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-Negative Organisms. *Clin Ther.* 2016;38:431-44.
- Lahiri SD, Mangani S, Jahi H, Benvenuti M, Durand-Reville TF, De Luca F, et al. Molecular basis of selective inhibition and slow reversibility of avibactam against class D carbapenemases: a structure-guided study of OXA-24 and OXA-48. *ACS Chem Biol.* 2015;10:591-600.
- Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PR, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs.* 2013;73:159-77.
- Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial Activities of Ceftazidime-Avibactam and Comparator Agents against Gram-Negative Organisms Isolated from Patients with Urinary Tract Infections in U.S. Medical Centers, 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4355-60.
- Nichols WW, De Jonge BL, Kazmierczak KM, Karlowsky JA, Sahn DF. In Vitro Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4743-9.
- Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Kazmierczak KM, Stone GG, Sahn DF. Activity of Ceftazidime-Avibactam against Extended-Spectrum- and AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Collected in the INFORM Global Surveillance Study from 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:2849-57.
- Hackel M, Kazmierczak KM, Hoban DJ, Biedenbach DJ, Bouchillon SK, De Jonge BL, et al. Assessment of the In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Multidrug-Resistant *Klebsiella* spp. Collected in the INFORM Global Surveillance Study, 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4677-83.
- De Jonge BL, Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Sahn DF, Nichols WW. In Vitro Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam of Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacteriaceae Isolates Collected during the INFORM Global Surveillance Study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3163-9.
- Castanheira M, Mills JC, Costello SE, Jones RN, Sader HS. Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U.S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of β -lactamase-producing strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3509-17.
- Torrens G, Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Conejo MC, Zamorano L, Navarro F, et al. Activity of ceftazidime-avibactam against clinical and isogenic laboratory *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing combinations of most relevant β -lactam resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:6407-10.
- Pagès JM, Peslier S, Keating TA, Lavigne JP, Nichols Wright W. The role of the outer membrane and porins in the susceptibility of β -lactamase producing Enterobacteriaceae to ceftazidime-avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60:1349-59.
- Shields RK, Cornelius, Clancy CJ, Hao B, Chen L, Press EG, et al. Effects of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase subtypes, extended-spectrum- β -lactamases, and porin mutations on the *in vitro* activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:5793-7.
- Papp-Wallace KM, Winkler ML, Taracila MA, Bonomo RA. Variants of β -lactamase KPC-2 that are resistant to inhibition by avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3710-7.
- Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime/avibactam tested against gram-negative bacteria from intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, including those with ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:53-9.
- Testa R, Canton R, Giani T, Morosini MI, Nichols WW, Seifert H, et al. In vitro activity of ceftazidime, ceftaroline and aztreonam alone and in combination with avibactam against European gram-negative and gram-positive clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:641-6.
- Moyá B, Beceiro A, Cabot G, Juan C, Zamorano L, Alberti S, et al. Pan- β -lactam resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains: molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4771-8.
- Moya B, Zamorano L, Juan C, Pérez JL, Ge Y, Oliver A. Activity of a new cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants selected in vitro and after antipseudomonal treatment of intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1213-7.
- Lahiri SD, Walkup GK, Whiteaker JD, Palmer T, McCormack K, Tanudra MA, et al. Selection and molecular characterization of ceftazidime/avibactam-resistant mutants in *Pseudomonas aeruginosa* strains containing derepressed AmpC. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1650-8.
- Cabot G, Bruchmann S, Mulet X, Zamorano L, Moyá B, Juan C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ceftolozane-tazobactam resistance development requires multiple mutations leading to overexpression and structural modification of AmpC. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3091-9.
- Winkler ML, Papp-Wallace KM, Hujer AM, Domitrovic TN, Hujer KM, Hurlless KN, et al. Unexpected challenges in treating multidrug-resistant Gram-negative bacteria: resistance to ceftazidime-avibactam in archived isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1020-9.