



**Karolinska
Institutet**

Nya antibiotika

Christian G. Giske, MD/PhD
Docent/Överläkare
Göteborg 4 maj 2016

Nyligen godkända antibiotika

Antibiotika	Indikation
Ceftarolin	CABP, ABSSSI (inkl. MRSA)
Telavancin	NP due to <i>S. aureus</i> (begränsat till MRSA i EU)
Dalbavancin	ABSSSI
Oritavancin	ABSSSI due to Gram-(+)s including MRSA
Tedizolid	ABSSSI
Ceftobiprol	HABP (inte VABP), CABP
Ceftolozan-tazobactam	cUTI (inkl. akut pyelit), cIAI (+metronidazol)
Ceftazidim-avibactam	cUTI (inkl. akut pyelit, cIAI (+metronidazol)

ABSSSI: acute bacterial skin and soft tissue infections

cUTI: complicated urinary tract infections

CABP: community-acquired bacterial pneumonia

cIAI: complicated intraabdominal infections

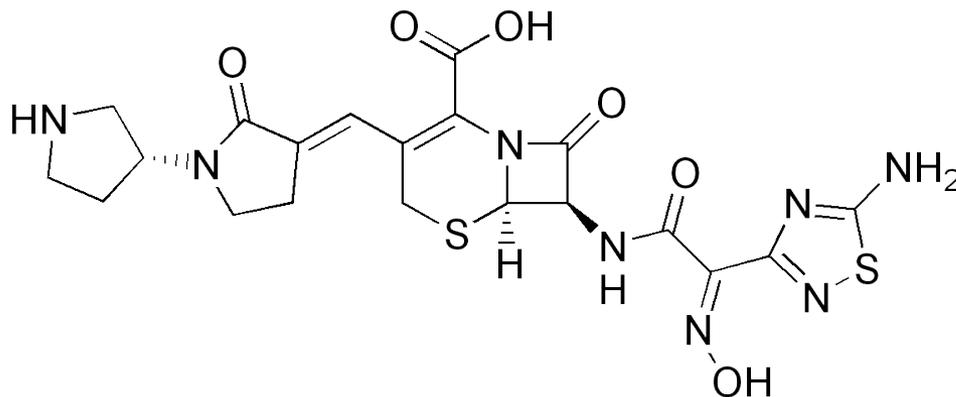
HABP: hospital-acquired bacterial pneumonia

NP: nosocomial pneumonia

VABP: ventilator-associated bacterial pneumonia

Anti-MRSA cefalosporiner

Antibiotika	Indikation
Ceftarolin	CABP, ABSSSI (inkl. MRSA)
Ceftobiprol	HABP (inte VABP), CABP



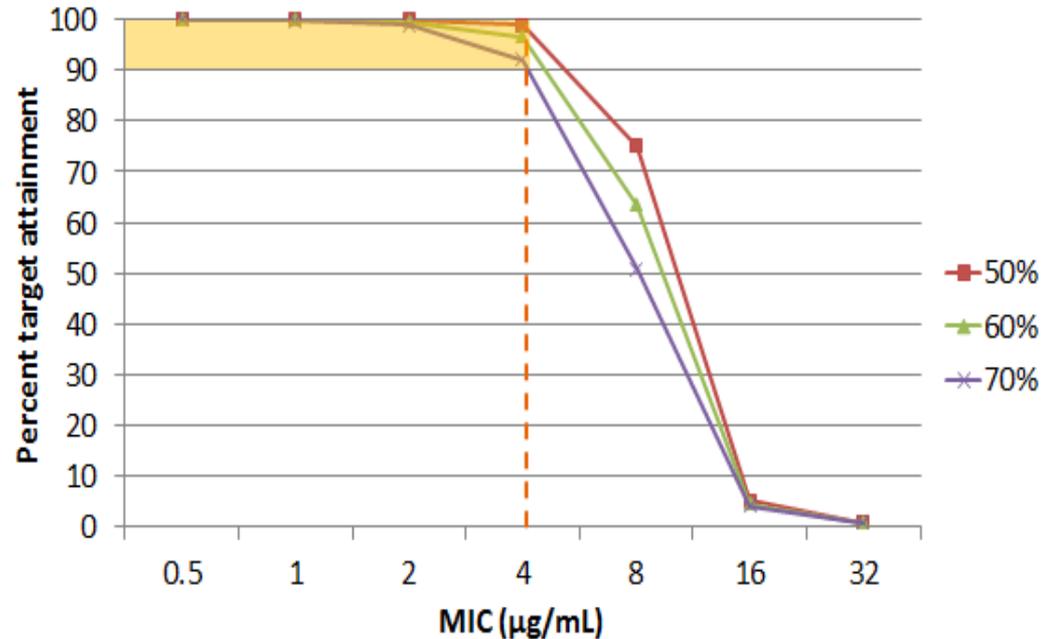
Ceftobiprol

- Bactericid aktivitet genom bindning till PBP
- Båda binder till PBP2a samt homologen som kodas av *mecC*
- PBP2b hos Pen-I och PBP2x hos Pen-R *S. pneumoniae*
- PBP5 hos *E. faecalis*
- Inaktiveras av ESBL-A, -M och – CARBA
- Saknar klinisk användbar aktivitet mot *P. aeruginosa* och *Acinetobacter*
- Doseras 500 mg x 3 i.v. (2 h)

ABSSI: acute bacterial skin and soft tissue infections
CABP: community-acquired bacterial pneumonia

HABP: hospital-acquired bacterial pneumonia
VABP: ventilator-associated bacteria pneumonia

PKPD för ceftobiprol



Teoretiskt möjligt att behandla MIC 4 mg/L, men saknar kliniska data

Ceftobiprol och MRSA

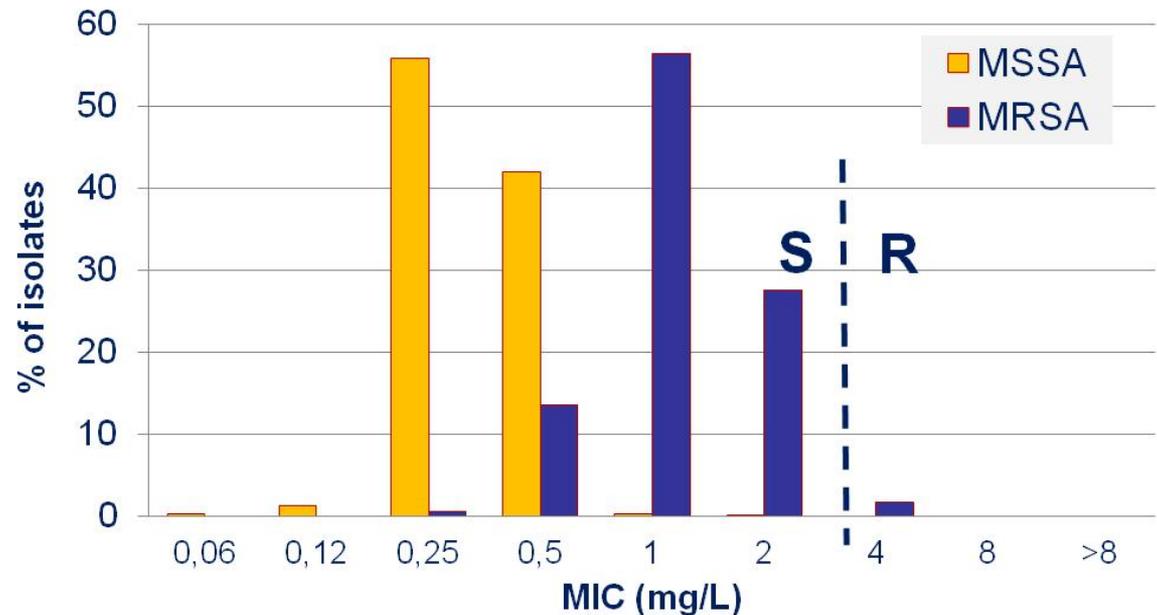
Ceftobiprole

MSSA (n=11,279)

versus

MRSA (n=4,147)

Europe, 2005-2010



Farrell et al. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:3882-8

Ceftobiprol och pneumokocker

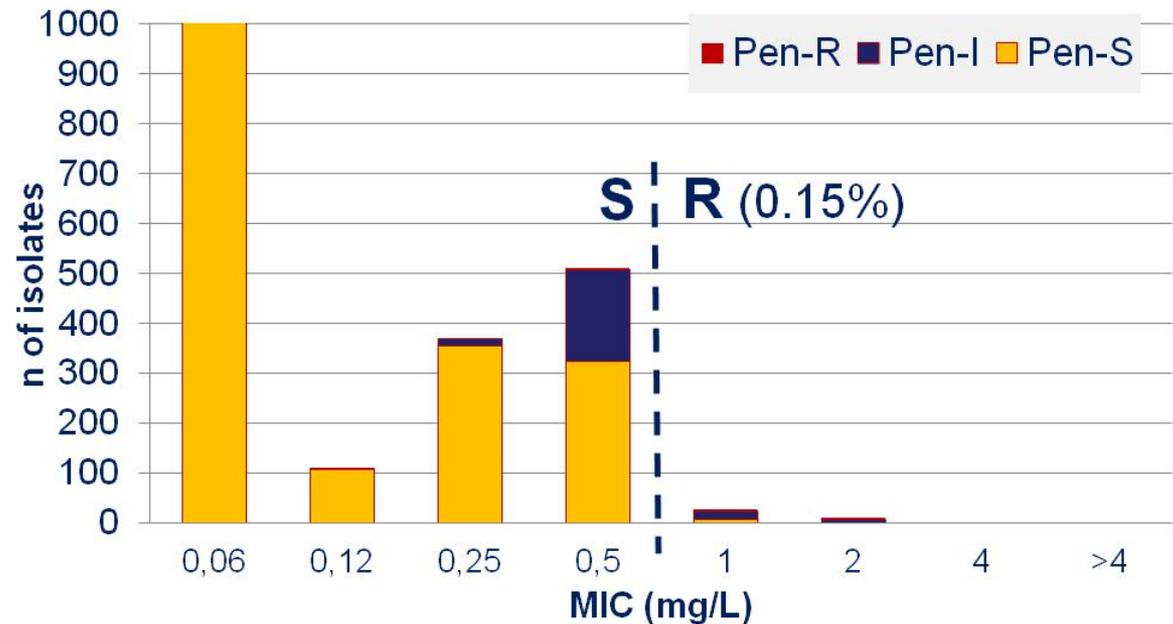
Ceftobiprole

Pen-S (n=4,223)

Pen-R (n=209)

Pen-R (n=11)

Europe, 2005-2010



Farrell et al. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:3882-8

Hur testar man nya anti-MRSA cefalosporiner?

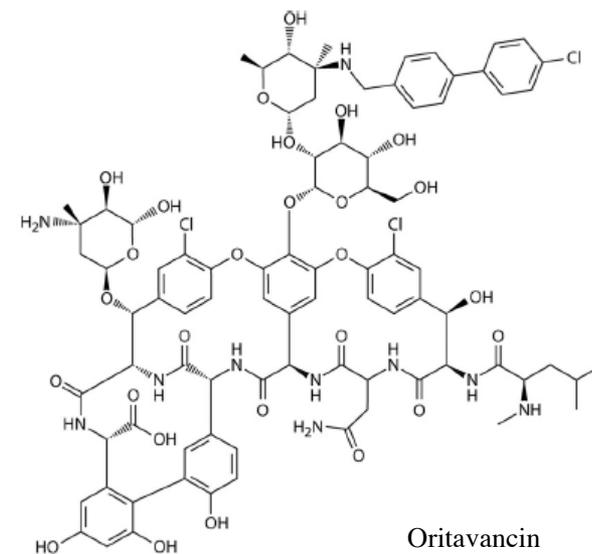
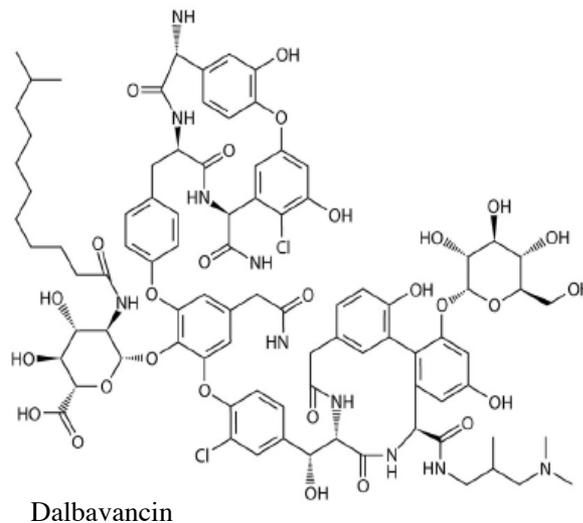
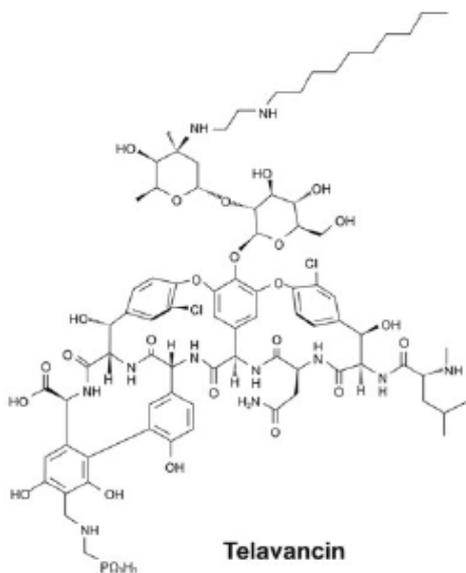
- Ceftobiprol
 - Pneumokocker: PCG=S eller buljong MIC
 - Betahemolytiska streptokocker: brytpunkt saknas
 - *S. aureus*: isoxa-S, buljong MIC eller disk diffusion
 - Enterobacteriaceae: buljong MIC eller disk diffusion
 - *H. influenzae*: buljong MIC eller disk diffusion
 - *M. catarrhalis*: brytpunkt saknas
 - Ceftarolin
 - Pneumokocker: PCG=S eller buljong MIC
 - Betahemolytiska streptokocker: brytpunkt saknas
 - *S. aureus*: isoxa-S, buljong MIC eller disk diffusion
 - Enterobacteriaceae: buljong MIC eller disk diffusion
 - *H. influenzae*: buljong MIC
 - *M. catarrhalis*: brytpunkt saknas
-

Kliniska studier ceftobiprol

- CAP-studie (behov av sjukhusvård): vs ceftriaxon med eller utan linezolid
 - HAP-studie (ej VAP): vs ceftazidime plus linezolid
 - I båda studier no-inferior till komparator vid Test-of-Cure 7-14 d efter avslutad behandling
 - Vanligaste patogener: *S. aureus* (inklusive MRSA), *S. pneumoniae* (inkl PNSP), *E. coli*, *K. pneumoniae* och *P. aeruginosa* (ej fått brytpunkter pga sämre respons)
-

Lipoglykopeptider

Antibiotika	Indikation
Telavancin	NP orsakat av <i>S. aureus</i> (begränsat till MRSA i EU)
Dalbavancin	ABSSSI
Oritavancin	ABSSSI orsakat av Gram+ inkluderat MRSA



ABSSSI: acute bacterial skin and soft tissue infections NP: nosocomial pneumonia
CABP: community-acquired bacterial pneumonia

Telavancin

- Semi-syntetisk antibiotika, derivat från vankomycin
 - Hämmar peptidoglykansyntesen (som vankomycin) samt har en annan effekt på cellmembranen
 - Koncentrationsberoende baktericid aktivitet mot *S. aureus* inklusive MRSA
 - In vitro aktiv mot många VRE och VISA (saknar brytpunkt, då enterokocker inte är relevant för indikationen)
 - I.v. administration 10 mg/kg/24 h
-

Dalbavancin och oritavancin

- Dalbavancin
 - Teikoplaninderivat
 - Halveringstid 150-250 h
 - Proteinbindning >90%
 - Doserar 1 g, sedan en vecka senare 500 mg
 - Saknar aktivitet mot VRE och VRSA
 - Oritavancin
 - Vankomycinderivat
 - Halveringstid 250 h
 - Proteinbindning c:a 90%
 - Engångsdos 1200 mg, 3h infusionstid
 - In vitro aktiv mot många VRE och VISA
-

Oritavancin PKPD

Oritavancin MIC ($\mu\text{g/ml}$)	<i>S. aureus</i>		<i>S. pyogenes</i>	
	Stasis	1- \log_{10} CFU reduction	Stasis	1- \log_{10} CFU reduction
0.06	100	100	100	100
0.12	99.8	99.4	100	100
0.25	85.1	74.8	100	100
0.5	20.0	10.0	100	100
Overall*	99.8	99.6	100	100

Target: $f\text{AUC}/\text{MIC}$ 687

Target: $f\text{AUC}/\text{MIC}$ 30

Hur testar man lipoglykopeptider?

Glycopeptides and lipoglycopeptides ¹ Stafylokokker	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Dalbavancin ²	0.125 ^{3,4}	0.125 ³		Note ^A	Note ^A	1. Glycopeptide MICs are method dependent and should be determined by broth microdilution (reference ISO 20776). <i>S. aureus</i> with vancomycin MIC values of 2 mg/L are on the border of the wild type distribution and there may be an impaired clinical response. The resistant breakpoint has been reduced to 2 mg/L to avoid reporting "GISA" isolates intermediate as serious infections with "GISA" isolates are not treatable with increased doses of vancomycin or teicoplanin. 2. Non-susceptible isolates are rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility test result on any such isolate must be confirmed and the isolate sent to a reference laboratory. 3. MICs must be determined in the presence of polysorbate-80 (0.002% in the medium for broth dilution methods; agar dilution methods have not been validated). Follow the manufacturers' instructions for commercial systems. 4. <i>S. aureus</i> isolates susceptible to vancomycin can be reported susceptible to dalbavancin and oritavancin. 5. MRSA isolates susceptible to vancomycin can be reported susceptible to telavancin. A. Disk diffusion is unreliable and cannot distinguish between wild type isolates and those with non- <i>vanA</i> -mediated glycopeptide resistance.
Oritavancin, <i>S. aureus</i> ²	0.125 ^{3,4}	0.125 ³		Note ^A	Note ^A	
Teicoplanin, <i>S. aureus</i> ²	2	2		Note ^A	Note ^A	
Teicoplanin, Coagulase-negative staphylococci ²	4	4		Note ^A	Note ^A	
Telavancin, MRSA ²	0.125 ^{3,5}	0.125 ³		Note ^A	Note ^A	
Vancomycin, <i>S. aureus</i> ²	2	2		Note ^A	Note ^A	
Vancomycin, Coagulase-negative staphylococci ²	4	4		Note ^A	Note ^A	

Glycopeptides and lipoglycopeptides Betastreptokocker	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Dalbavancin ¹	0.125 ^{2,3}	0.125 ²		Note ^A	Note ^A	1. Non-susceptible isolates are rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility test result on any such isolate must be confirmed and the isolate sent to a reference laboratory. 2. MICs must be determined in the presence of polysorbate-80 (0.002% in the medium for broth dilution methods; agar dilution methods have not been validated). Follow the manufacturers' instructions for commercial systems. 3. Isolates susceptible to vancomycin can be reported susceptible to dalbavancin and oritavancin. A. Disk diffusion criteria have not been defined and an MIC method should be used.
Oritavancin ¹	0.25 ^{2,3}	0.25 ²		Note ^A	Note ^A	
Teicoplanin ¹	2	2	30	15	15	
Telavancin	IE	IE		IE	IE	
Vancomycin ¹	2	2	5	13	13	

Glycopeptides and lipoglycopeptides Viridansstreptokocker	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Dalbavancin, <i>S. anginosus</i> group ¹	0.125 ^{2,3}	0.125 ²		Note ^A	Note ^A	1. Non-susceptible isolates are rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility test result on any such isolate must be confirmed and the isolate sent to a reference laboratory. 2. MICs must be determined in the presence of polysorbate-80 (0.002% in the medium for broth dilution methods; agar dilution methods have not been validated). Follow the manufacturers' instructions for commercial systems. 3. Isolates susceptible to vancomycin can be reported susceptible to dalbavancin and oritavancin. A. Disk diffusion criteria have not been defined and an MIC method should be used. B. Zone diameter breakpoints are based on wild-type distributions as there are currently no resistant isolates.
Oritavancin, <i>S. anginosus</i> group ¹	0.25 ^{2,3}	0.25 ²		Note ^A	Note ^A	
Teicoplanin ¹	2	2	30	16	16	
Telavancin	IE	IE		IE	IE	
Vancomycin ¹	2	2	5	15	15	

Enterokocker: kliniska data saknas (pga indikation), in vitro aktivitet är god

Kliniska studier - telavancin

- Komplicerade hud och mjukdelsinfektioner vs vankomycin 1 g x 2
- Grampositiva sjukhusförvärvade pneumonier vs vankomycin 1 g x 2

MIC (µg/mL)	<i>S. aureus</i> (All)	MSSA	MRSA	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. anginosus</i> Group	<i>E. faecalis</i> (van-S)
≤0.015	1/1 (100)	1/1 (100)	—	6/6 (100)	—	2/3 (67)	—
0.03	167/193 (87)	88/99 (89)	79/94 (84)	11/13 (85)	11/13 (85)	13/15 (87)	—
0.06	338/394 (86)	114/135 (84)	224/259 (86)	2/2 (100)	3/4 (75)	1/1 (100)	3/5 (60)
0.12	15/16 ^a (94)	1/1 (100)	14/15 (93)	—	0/1 (0)	—	23/26 (88)
0.25	—	—	—	—	—	—	4/4 (100)
0.5	—	—	—	—	—	—	—
Total	521/604 (86)	204/236 (86)	317/368 (86)	19/21 (90)	14/18 (78)	16/19 (84)	30/35 (86)

Kliniska studier - dalbavancin

- DISCOVER 1 och 2 vs vankomycin med oral step down till linezolid efter 3 dagar
- Både studerad som enkeldos och uppföljningsdos dag 8

Pathogen	Early Clinical Response at 48-72 hours			
	≥ 20% reduction in lesion size		Clinical Success at Day 26 to 30	
	Single dose (1500 mg) n/N (%)	Two doses (1000 mg Day 1/ 500 mg Day 8) n/N (%)	Single dose (1500 mg) n/N (%)	Two doses (1000 mg Day 1/ 500 mg Day 8) n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	123/139 (88.5)	133/156 (85.3)	124/139 (89.2)	140/156 (89.7)
Methicillin-susceptible	92/103 (89.3)	89/96 (89.6)	93/103 (90.3)	86/96 (89.6)
Methicillin-resistant	31/36 (86.1)	48/61 (78.7)	31/36 (86.1)	55/61 (90.2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/6(100.0)	4/6 (66.7)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)
<i>Streptococcus anginosus</i> group	31/33 (93.9)	19/19 (100.0)	29/33 (87.9)	17/19 (89.5)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14/14 (100.0)	18/22 (81.8)	13/14 (92.9)	19/22 (86.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4/4 (100.0)	8/10 (80.0)	4/4 (100.0)	9/10 (90.0)

Kliniska studier - oritavancin

- SOLO I och II. cSSTI
 - Oritavancin: engångsdos följt av placebo två ggr dagligen i 7-10 dagar
 - Vankomycin: 1 g x 2 i 7-10 d
 - Primär endpoint: tidig klinisk respons (lesionen ej större eller minskar, frånvaro av feber, inget behov av rescue antibiotika vid 48-72 h efter infusion (FDA), investigator-assessed clinical cure 7-14 d efter behandling (EMA))
 - Diagnoser:
 - Cellulit 40%
 - Större abscess 30%
 - Sårinfektion 30%
 - Större lesioner, tecken på systemisk inflammation, DM, hög ålder, immunsuppressiv behandling
 - SOLO I: respons 79.6% oritavancin vs 80.0% vankomycin, SOLO II oritavancin 82.7%, vankomycin 80.5%
-

SOLO I och II per patogen

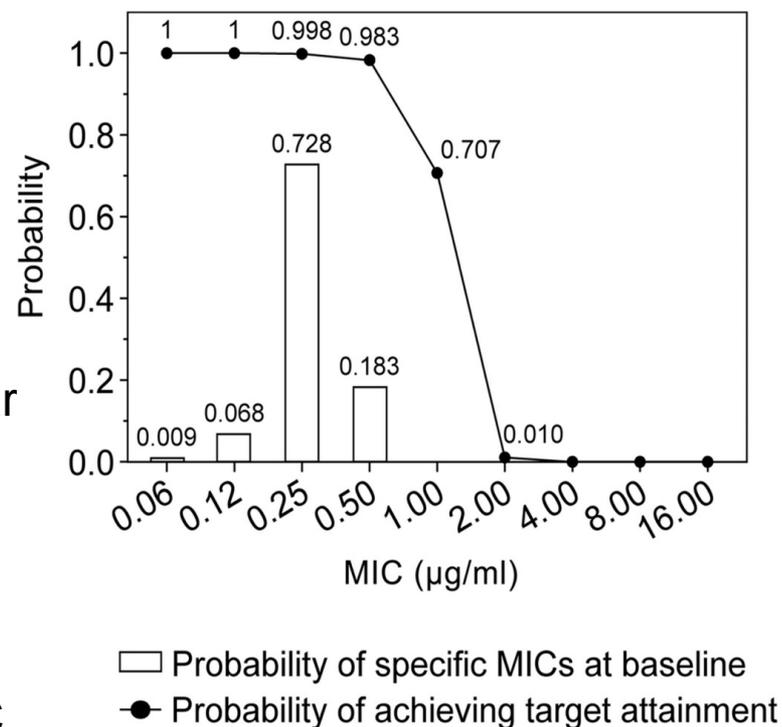
Table 2. Primary Efficacy Outcome at Early Clinical Evaluation According to Pathogen Detected at Baseline (Intention-to-Treat Population Who Could Be Evaluated Microbiologically).[‡]

Pathogen	Oritavancin (N=244)	Vancomycin (N=242)	Difference (95% CI) [†]
	no./total no. (%)		percentage points
Detection of at least one pathogen	201/244 (82.4)	196/242 (81.0)	1.4 (-5.5 to 8.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	180/220 (81.8)	172/210 (81.9)	-0.1 (-7.4 to 7.2)
MRSA	84/104 (80.8)	80/100 (80.0)	0.8 (-10.1 to 11.7)
MSSA	96/116 (82.8)	92/110 (83.6)	-0.9 (-10.6 to 8.9)
Streptococcus species	25/31 (80.6)	31/38 (81.6)	-0.9 (-19.5 to 17.6)
<i>S. anginosus</i> group [‡]	12/13 (92.3)	14/16 (87.5)	
<i>S. agalactiae</i>	6/7 (85.7)	8/8 (100.0)	
<i>S. pyogenes</i>	5/8 (62.5)	5/10 (50.0)	
<i>S. dysgalactiae</i>	2/3 (66.7)	3/3 (100.0)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	6/7 (85.7)	4/5 (80.0)	

Tedizolid

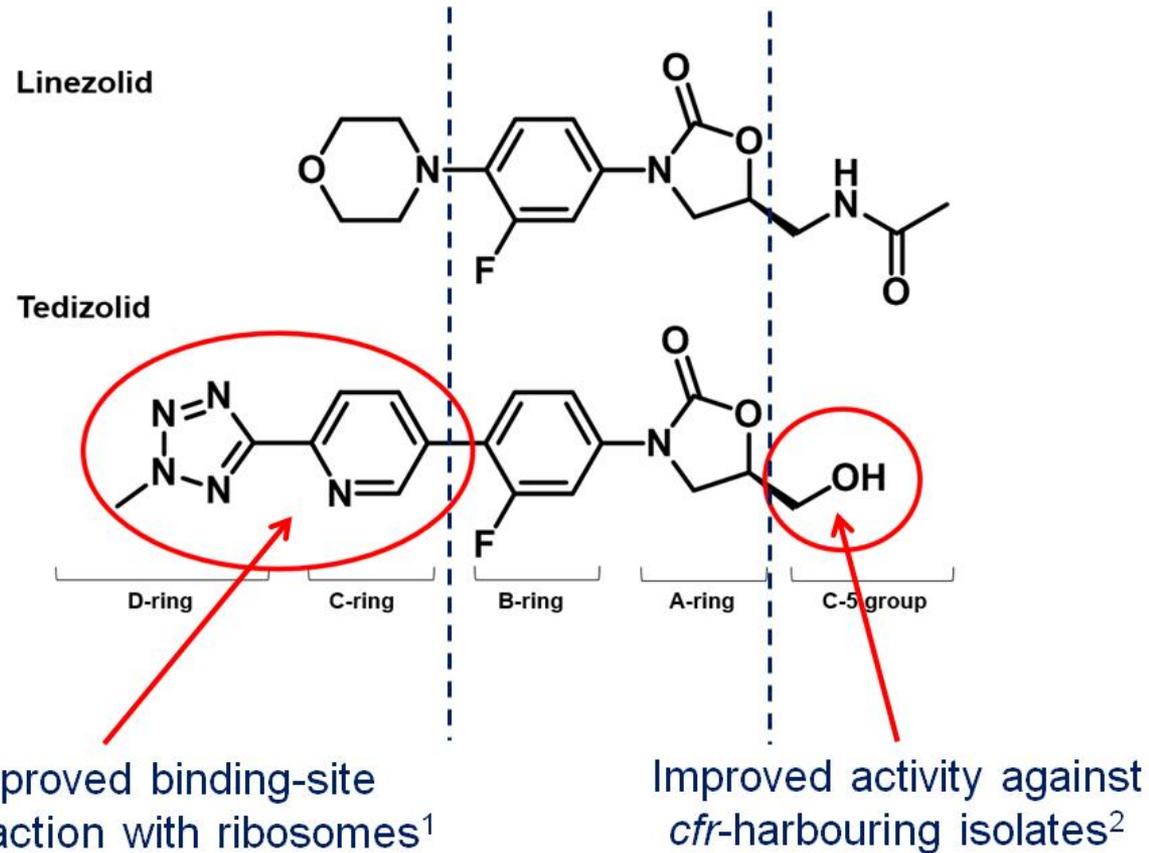
Antibiotika	Indikation
Tedizolid	ABSSSI

- Ges som peroral behandling 200 mg x 1 eller i.v. 200 mg över 1 h i 6 dagar
- Liknande aktivitet som linezolid, men bibehållen aktivitet mot stammar med plasmidburen linezolidresistens
- 91% biotillgänglighet, runt 70% proteinbunden, halveringstid c:a 12 timmar
C_{max} runt 2-3 mg/L
- *f*AUC/MIC på ABSSSI: runt 3
- *f*AUC/MIC i muspneumonimodell samt neutropen lårmodell: runt 30
- Att fundera på vid off-label use: *f*AUC/MIC behöver 10-dubblas och det finns endast en godkänd dos....

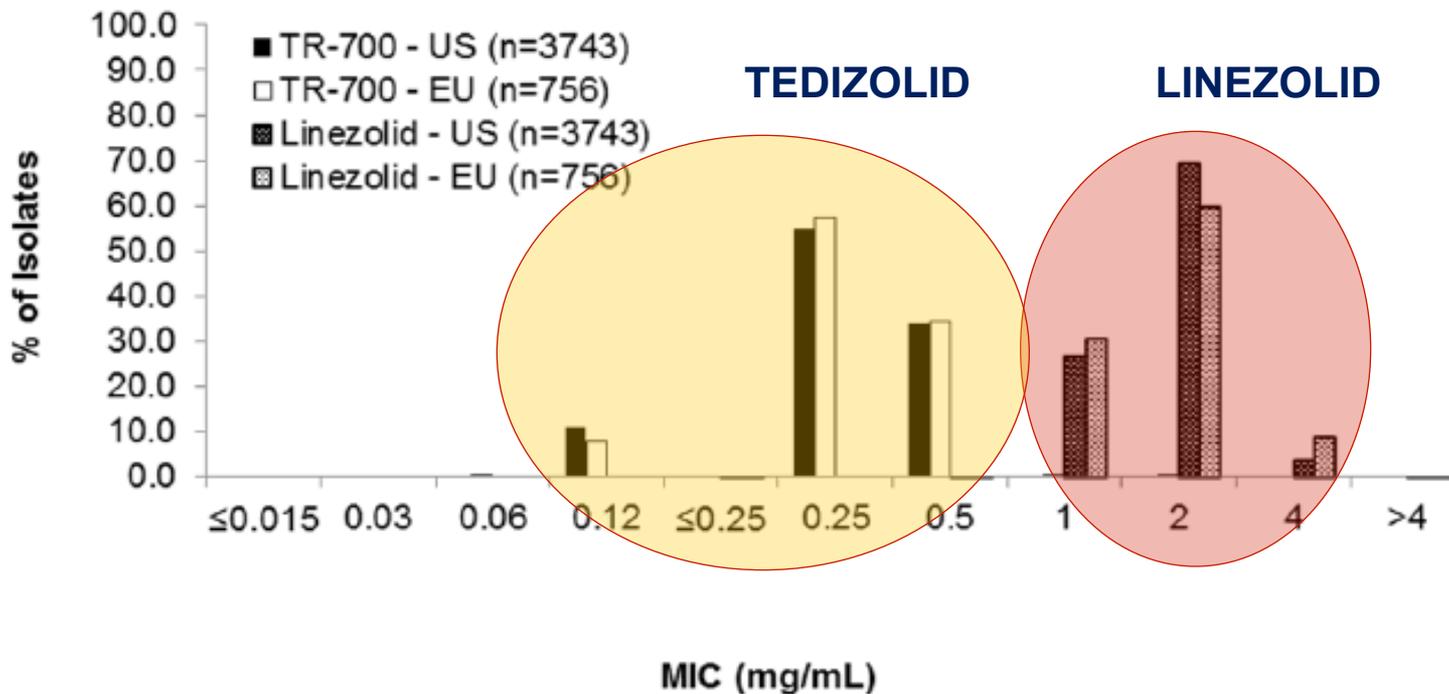


Flanagan. AAC 2014

Tedizolid vs linezolid



Mikrobiologisk aktivitet tedizolid

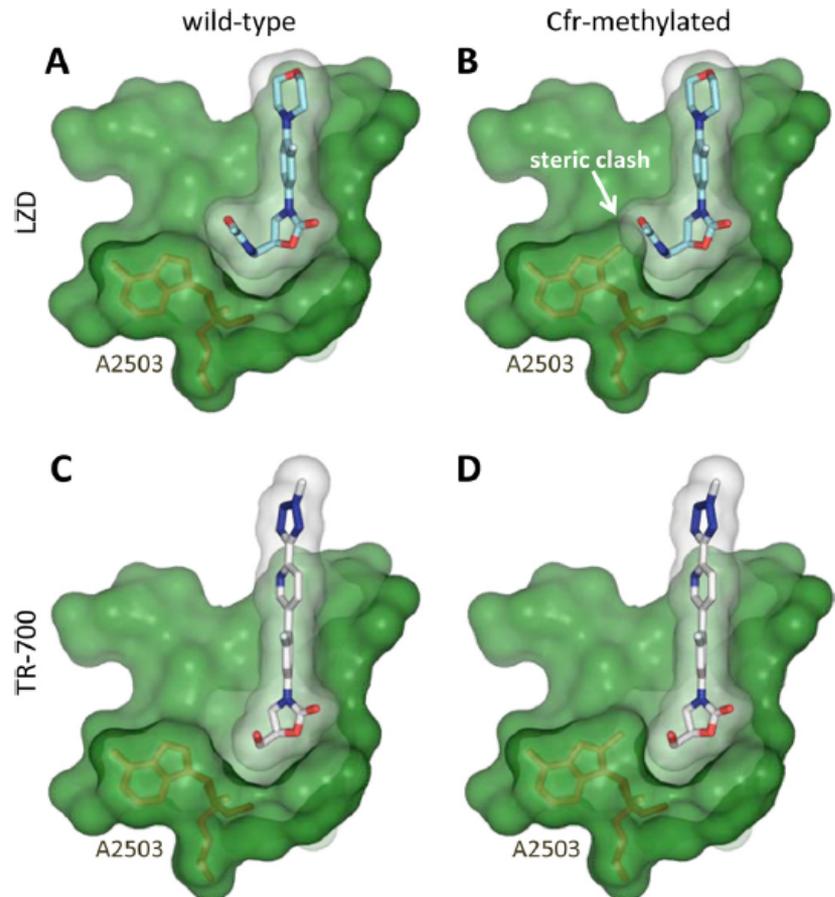


Plasmidmedierad linezolidresistens påverkar inte tedizolid

LINEZOLID

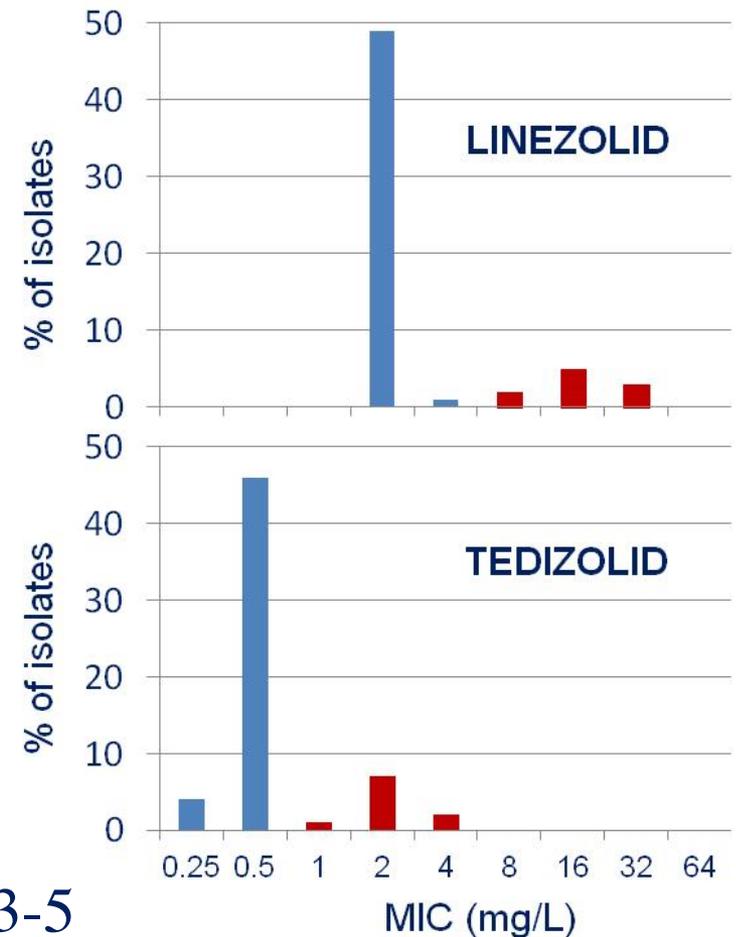
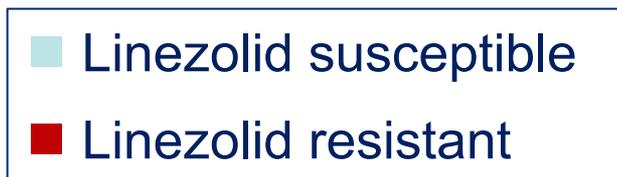
Förbättrad affinitet av
tedizolid mot vildtyp och Cfr-
metylerad ribosom

TEDIZOLID



Skillnad i aktivitet mellan linezolid och tedizolid

- Linezolid och tedizolid mot linezolid-S and linezolid-R MRSA



Livermore et al. JAC 2009; 63:713-5

Hur testar man tedizolid?

Oxazolidinones Stafylokokker	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Linezolid	4	4	10	19 ^A	19 ^A	1. Isolates susceptible to linezolid can be reported susceptible to tedizolid.
Tedizolid	0.5 ¹	0.5		Note ^B	Note ^B	A. Examine zone edges with transmitted light (plate held up to light). B. Isolates susceptible to linezolid can be reported susceptible to tedizolid. For isolates resistant to linezolid, perform an MIC test.

Oxazolidinones Enterokokker	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Linezolid	4	4	10	19	19	Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.
Tedizolid	IE	IE		IE	IE	

Oxazolidinones Betastreptokokker	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Linezolid ¹	2	4	10	19	16	1. Non-susceptible isolates are rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility test result on any such isolate must be confirmed and the isolate sent to a reference laboratory.
Tedizolid ¹	0.5 ²	0.5		Note ^A	Note ^A	2. Isolates susceptible to linezolid can be reported susceptible to tedizolid. A. Isolates susceptible to linezolid can be reported susceptible to tedizolid. For isolates resistant to linezolid, perform an MIC test.

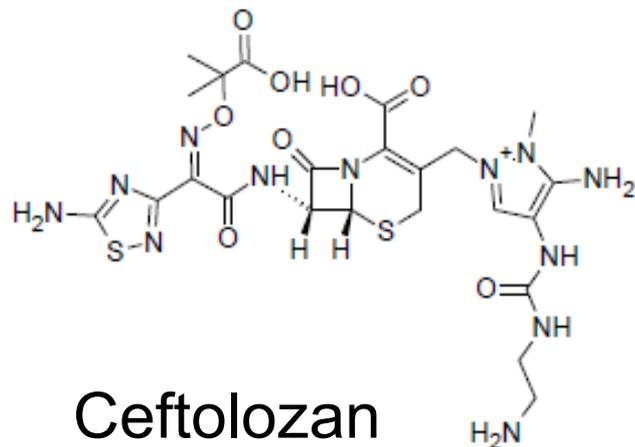
Oxazolidinones Pneumokokker	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Linezolid	2	4	10	22	19	Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.
Tedizolid	IE	IE		IE	IE	

Oxazolidinones Viridans	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Linezolid	-	-		-	-	A. Perform an MIC test.
Tedizolid, <i>S. anginosus</i> group	0.25	0.25		Note ^A	Note ^A	

Kliniska studier tedizolid

- ESTABLISH I: tedizolid 200 mg x 1 vs linezolid 600 mg x 2 (oral), ESTABLISH II: tedizolid 200 mg x 1 vs linezolid 600 mg x 2 (i.v.)
 - Tedizolid: 6 d, linezolid 10 d
 - Cellulit/erysipelas: 41%, större abscess 30%, sårinfektion 29%
 - Early treatment response (ingen progression av lesion och ingen feber) samt bedömning av utläkning 7-14 d efter terapi
 - Ingen skillnad i utläkning varken med tidig eller sen endpoint – i samtliga fall runt 80% i båda grupper
 - Något högre respons i ESTABLISH II (även färre abscesser och mer cellulit/erysipelas)
 - Poolad analys för MRSA: ca 80% utläkning i varje grupp
-

Ceftolozan-tazobactam



- Ny cefalosporin baserad på ceftazidim (förbättrad PBP-affinitet)
- Förbättrad aktivitet mot MDR Pseudomonas
- Kombination med tazobactam framför allt av betydelse för ESBL-A
- Saknar aktivitet mot ESBL-CARBA och ESBL-M

Ceftolozan-tazobactam

Antibiotika	Indikation
Ceftolozane-tazobactam	cUTI (inkl. Akut pyelit), cIAI kombinerat med metronidazol

In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study

Marta Tato^{a,b}, María García-Castillo^{a,b}, Ana Moreno Bofarull^{a,c}, Rafael Cantón^{a,b,*}, the CENIT Study Group

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain

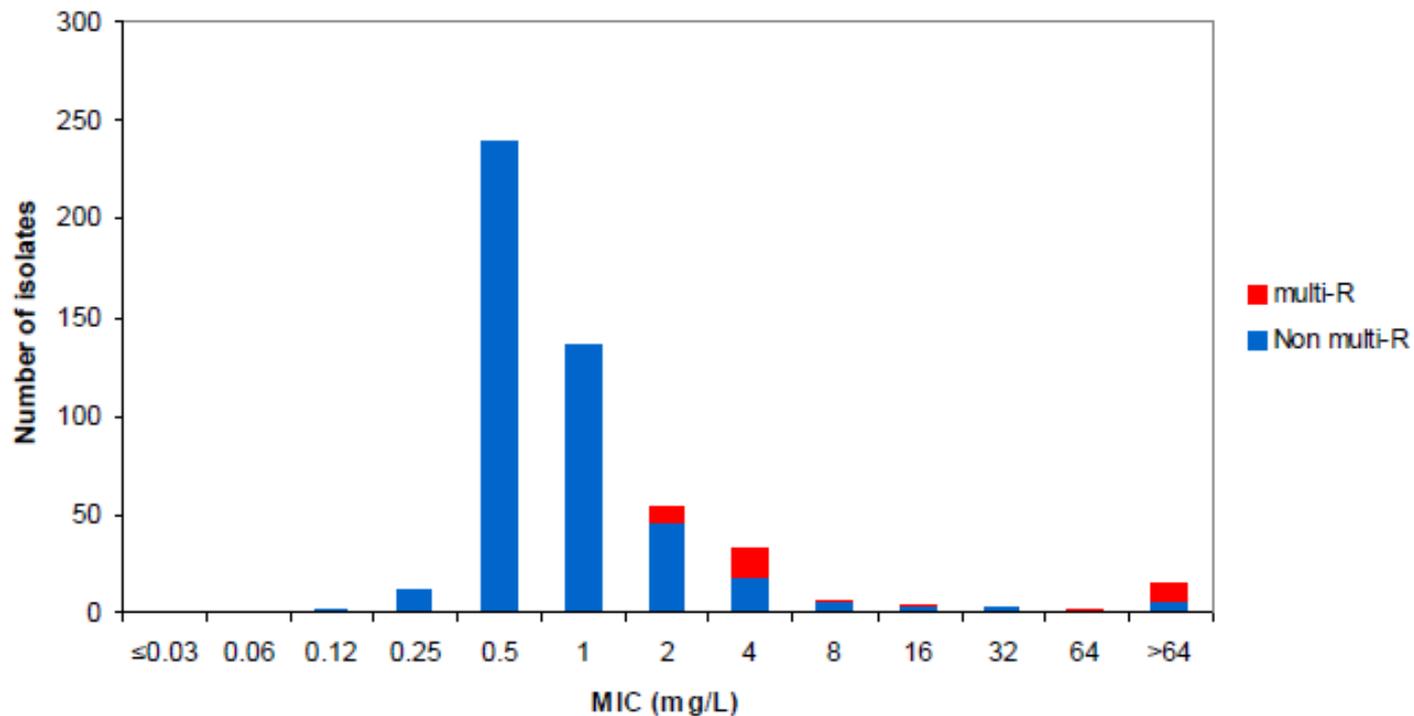
^b Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^c CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Int J Antimicrob Agents. 2015. pii: S0924-8579(15)00272-1

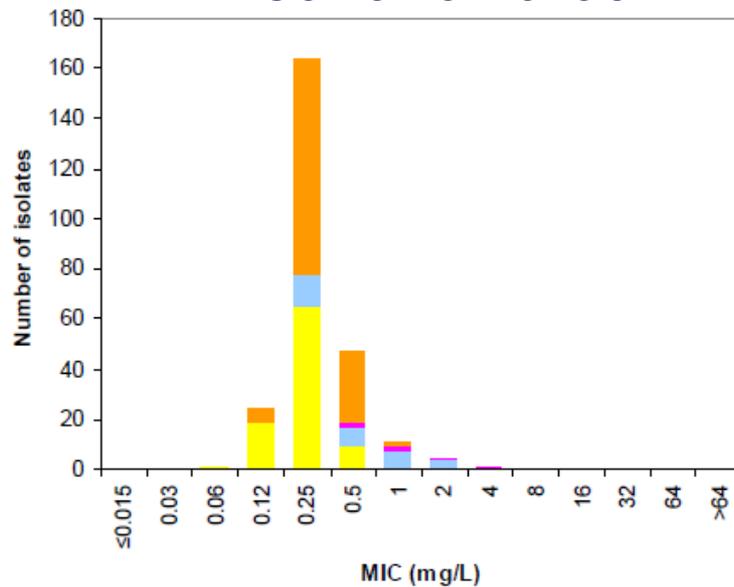
Ceftolozan-tazobactam

Pseudomonas aeruginosa

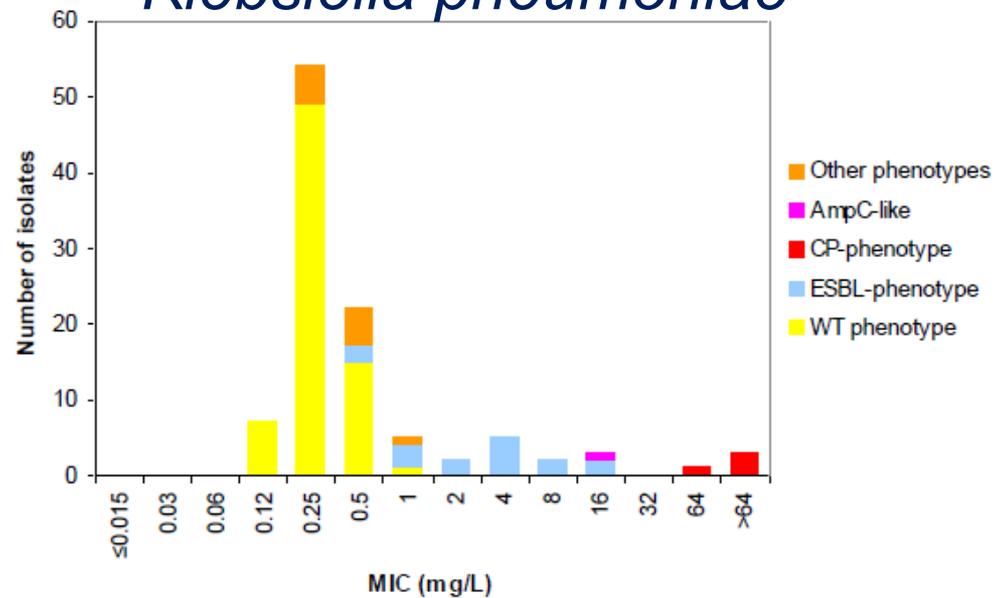


Ceftolozan-tazobactam

Escherichia coli



Klebsiella pneumoniae



Hur testar man ceftolozan-tazobactam?

- Enterobacteriaceae: buljong MIC eller diskdiffusion
→ Gradienttest finns, men ej tillräckligt utvärderat
 - *P. aeruginosa*: buljong MIC (diskdiffusion ej utarbetat)
 - Övriga arter saknar brytpunkter
-

Kliniska studier TOL-TAZ

- Intraabdominella infektioner vs meropenem 1 g x 3
- Studien utförd i första hand i Öst-Europa (76% av patienterna)
- Endpoint: klinisk respons vid TOC (24-32 d efter första dos)
- Vanligaste diagnoser: perforerad appendix, intraabdominell abscess relaterad till appendicit. 34.2% hade diffus peritonit

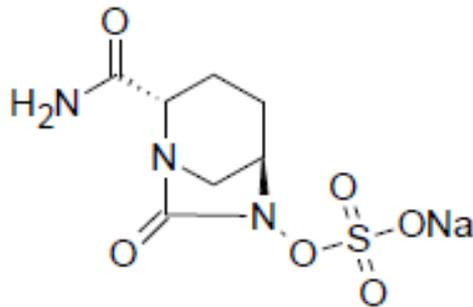
Analysis Population	ZERBAXA plus metronidazole ^a n/N (%)	Meropenem ^b n/N (%)	Treatment Difference (95% CI) ^c
MITT	323/389 (83)	364/417 (87.3)	-4.3 (-9.2, 0.7)
ME	259/275 (94.2)	304/321 (94.7)	-0.5 (-4.5, 3.2)

- Komplicerad UVI inkl pyelit vs levfloxacin 750 mg x 1 i.v.
- 76% av patienterna inkluderad i Öst-Europa
- Endpoint: inga symtom och uropatogen <10⁴ CFU/mL vid TOC runt 1 v efter sista dos

Analysis Population	ZERBAXA ^a n/N (%)	Levofloxacin ^b n/N (%)	Treatment Difference (95% CI) ^c
mMITT	306/398 (76.9)	275/402 (68.4)	8.5 (2.3, 14.6)
Levofloxacin resistant baseline pathogen(s)	60/100 (60)	44/112 (39.3)	
No levofloxacin resistant baseline pathogen(s)	246/298 (82.6)	231/290 (79.7)	
ME	284/341 (83.3)	266/353 (75.4)	8.0 (2.0, 14.0)

Ceftazidim-avibactam

Antibiotika	Indikation
Ceftazidim-avibactam	cUTI (inkl. akut pyelit), cIAI kombinerat med metronidazol



Avibaktam

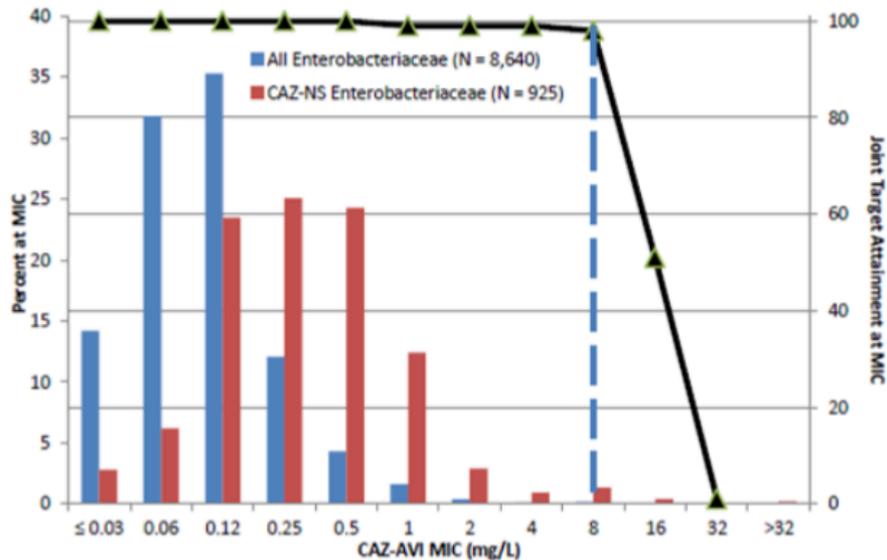
- Avibaktam hämmar ESBL-A, -M och många ESBL-CARBA
- Hämmar inte MBL
- I vitro och kliniska studier med ceftazidim, aztreonam och ceftarolin
- Endast kombination med ceftazidim är godkänd

cUTI: complicated urinary tract infections
cIAI: complicated intraabdominal infections

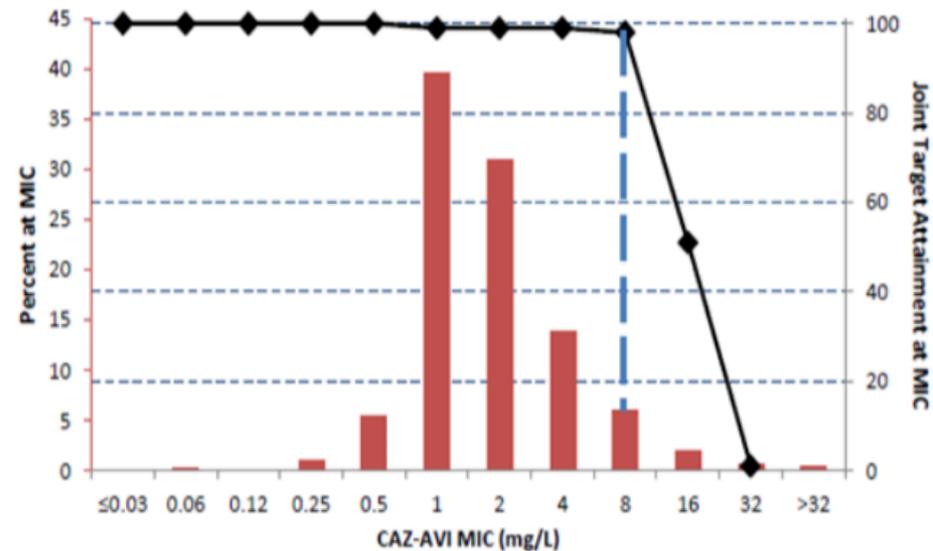
HABP: hospital-acquired bacterial pneumonia
VABP: ventilator-associated bacterial pneumonia

PKPD indikerar att brytpunkten bör vara 8 mg/L

Enterobacteriaceae



Pseudomonas aeruginosa



PKPD-target: ceftazidim $fT > MIC$ 50% och inhibitor $fT > 1$ mg/L 50%

Hur testar man ceftazidim-avibactam?

- I huvudsak med buljong MIC, även om gradienttest finns
 - Brytpunkter finns för både *Pseudomonas* och *Enterobacteriaceae* och är 8/8 (2 g x 3 av ceftazidim samt förlängd infusion förklarar den höga brytpunkten)
 - Diskdiffusion under utveckling
-

Kliniska studier

- Inga publicerade data
 - Resistant pathogen study
 - Multinational, multicenter, open label
 - CAZ-AVI vs best available therapy (BAT) mot ceftazidimresistenta mikroorganismer
 - cIAI eller cUTI, dosering 2 g ceftazidim x 3 som 2 h infusion
 - Sponsorrekommenderade BAT-alternativ: karbapenemer, tigecyklin, colistin (ej begränsat till dessa)
 - Efficacy end of therapy, TOC (7-10 dagar efter sista dos) och follow-up (28-35 d från randomiseringen)
 - Dessutom 3 RCT av cIAI och RCT av cUTI
 - Poolade data: 79.3% med CAZ-R Enterobacteriaceae svarade på CAZ-AVI, jämfört med 82.4% respons om CAS-S
-

Konklusioner

- Ceftobiprol: endast indikation CAP och HAP, täcker inte *Pseudomonas* och *Acinetobacter*
 - Kan vara ett alternativ vid MRSA eller PNSP
 - Telavancin: endast MRSA-pneumoni, doseras x 1/dygn
 - Oritavancin: hud och mjukdel, 250 h halveringstid (!)
 - Dalbavancin: som oritavancin, men något kortare halveringstid
 - Tedizolid: skyddad mot plasmidmedierad linezolidresistens, men måste doseras kraftig upp vid andra infektioner än hud- och mjukdelsinfektion (påverkar toxicitet)
 - Ceftolozan-tazobactam: framför allt värde vid MDR *Pseudomonas*
 - Ceftazidim-avibactam: mycket god aktivitet mot ESBL-CARBA, dock ej metalloβ-laktamaser
 - Många nya antibiotika är tyvärr svåra att testa utan buljong MIC
-