

Nya β -laktamashämmare
och
Nya kombinationspreparat (β -laktam/ β -
laktamashämmare)
med effekt även mot multiresistenta bakterier

Rapport av ST-projekt

Sammanställt för Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF)

Författare:

Evangelos Alexandros Petropoulos

ST-läkare, RAF praktikant 2012-13

Infektionskliniken i Östergötland

Introduktion

Förekomsten av multiresistenta bakterier ökar kontinuerligt i hela världen men även i Sverige; under 2012 rapporterades 7225 fall av ESBL(Extended Spectrum Beta-Lactamases)-producerande bakterier i Sverige vilket var en ökning med 28% i jämförelse med 2011. Dessutom ökar även förekomsten av så kallade ESBL_{CARBA}-producerande bakterier: man rapporterade 23 fall under 2012 i Sverige (1).

ESBL-enzymen utgör en del av en större enzymgrupp så kallade betalaktamaser som hydrolyserar och inaktiverar betalaktamantibiotika (2). Hydrolysning av betalaktamantibiotika är den vanligaste resistensmekanismen bland gramnegativa bakterier. Hittills har man beskrivit mer än 1300 olika betalaktamaser (3). Förekomsten av betalaktamaser medför stora konsekvenser i den kliniska vardagen eftersom man använder betalaktamantibiotika som förstahandsval för att behandla såväl vanliga/okomplicerade men även allvarliga infektionstillstånd. För att övervinna resistensproblematiken som beror på dessa enzymer har man bland annat börjat använda betalaktamashämmare i kombination med betalaktamantibiotika.

Den sista betalaktamashämmare som introducerades för kliniskt bruk var tazobaktam (1993) (4). Sedan dess har dock resistensläget ändrats dramatiskt och bakterier som bär på betalaktamaser och blir resistenta mot betalaktamashämmare är alltmer vanliga. Med tanke på dagens resistensläge är det uppenbart att det finns en stor brist på nya antibiotika.

Syftet med denna litteraturgenomgång är att identifiera vilka som är de nya betalaktamashämmare/kombinationspreparat (betalaktam-betalaktamashämmare) som eventuellt kan komma ut i marknaden de kommande åren samt studera deras verkningsmekanismer och deras eventuella plats som behandlingsalternativ.

Betalaktamaser

Det finns olika klassificeringssystem för betalaktamaser men man använder oftast antingen Ambler (klass A-D) system eller klassificering enligt Bush-Jacoby (1-4) (Tabell 1). Klassificeringen enligt Ambler baseras på enzymernas molekylära struktur, dvs aminosyresekvens, medan klassificeringen enligt Bush-Jacoby är baserad på verkningsmekanismen och enzymernas substrat. De befintliga betalaktamashämmarna har bra effekt i princip bara mot klass A betalaktamaser (framför allt 2a och 2b). De har dock ingen effekt mot klass A karbapenemaser (2f, t ex *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase - KPC).

Tabell 1. Olika klassificeringssystem för betalaktamaser, deras substrat, hämning av klavulansyra, samt namn på vanligt förekommande enzymer.

| Ambler | Bush-Jacoby | Substrat | Hämmn. | Enzymer |
|----------------------------------|--------------------|--|---------------------|--|
| A (serin penicillinaser) | 2a | Penicilliner | + | PC1 (<i>S. aureus</i>) |
| | 2b | Penicilliner, cefalosporiner (även bredspektrum) | + | TEM-1, TEM-2, SHV-1 |
| | 2be | Penicilliner, cefalosporiner (även bredspektrum) | + | SHV-2-SHV-6, TEM-3-TEM-26, CTX-Ms |
| | | Penicilliner | | TEM-30, SHV-72 |
| | 2br | | - | |
| | 2c | Penicilliner | | PSE-1 |
| | | Bredspektrum cefalosporiner | + | FEC-1, CepA |
| | 2e | Penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer | + | |
| 2f | | +/- | KPC-2, SME-1, NMC-A | |
| B (metallo- β -laktamaser) | 3 | Alla β -laktamer inkl karbapenemer | - | IMP-1, VIM-1, CcrA, BcII(B1); CphA(B2); L1(B3) |
| C (cefalosporinaser) | 1 | cefalosporiner | - | AmpC, CMY-2, ACT-1 |
| D (oxacillinaser) | 2d | penicilliner, cloxacillin | +/- | OXA-1, OXA-10 |
| Ej klassificerade | 4 | | | |

Befintliga betalaktamashämmare

Tre olika betalaktamashämmare finns för tillfället (december 2013) registrerade i Europa och USA: klavulansyra, sulbaktam och tazobaktam.

När tazobaktam, i kombination med piperacillin, kom ut på marknaden (1993) såg resistensläget helt annorlunda ut (5). Trots att ESBL-enzym redan hade upptäckts var de ovanliga (de flesta tillhörde klass A gruppen och kunde därför inaktiveras av tazobaktam). Klass A karbapenemaser var extremt sällsynta bland kliniska isolat.

Däremot ser man idag att antalet gramnegativa bakterier resistenta mot piperacillin-tazobaktam (och mot övriga befintliga kombinationspreparat) ökar ständigt. Detta skulle kunna förklaras av bland annat hyperproduktion av tidiga betalaktamaser (som t ex TEM och SHV), eller förekomst av flera olika typer av betalaktamaser (inklusive ESBL) i varje bakterie, eller att det finns muterade betalaktamaser (Complex Mutant TEM - CMT) som är resistenta mot de befintliga hämmarna (6,7).

På grund av den komplexa resistensproblematiken finns det behov av nya betalaktamashämmare och nya kombinationspreparat som man kan använda för att behandla resistenta och multiresistenta bakterier.

Nya kombinationspreparat

Nya kombinationer med "gamla" betalaktamashämmare

Tazobaktam-Ceftolozan

Ett nytt preparat som kombinerar tazobaktam med ceftolozan utvecklades av Cubist. Ceftolozan är en cefalosporin (4:e generation) med antipseudomonaseffekt (tidigare känd som CXA-101).

Ceftolozan har ingen effekt mot *Enterobacteriaceae* som producerar ESBL-, AmpC- och KPC-enzymen men efter tillägg av 4mg/L av tazobaktam har man sett en signifikant minskning av MIC-värdena framför allt mot stammar med ESBL-enzym (CTX-M-14 och CTX-M-15) (8, 9). Den starkaste indikationen för detta preparat blir behandling av infektioner orsakade av *P. aeruginosa*. Resistensmekanismer som förekommer ofta hos *Pseudomonas* är t.ex. hyperproduktion av AmpC, nedreglering av OprD porin samt ökad aktivitet av effluxpumpar. Dessa kan orsaka resistens i varierande grad mot imipenem, meropenem, ceftazidim och piperacillin-tazobaktam. Ceftazidim är normalt stabilt mot många av dessa mekanismer men inte mot hyperproduktion av AmpC.

Ceftolozan påminner om ceftazidim genom att preparatet inte påverkas av övriga mekanismer, men påverkas dessutom endast i liten grad av AmpC hyperproduktion, eftersom MIC-värden ofta ligger under 4 mg/L. Det är inte kartlagt varför ceftolozan är stabilt mot AmpC hos *Pseudomonas* men inte hos *Enterobacteriaceae*. Däremot har ceftolozan dålig aktivitet mot *Pseudomonas* som producerar MBL (metallo-beta-lactamases, klass B) eller PER (ESBL-enzym tillhörande 2e-gruppen) eller OXA-enzymen (MIC-värden >32mg/L) (10).

Kliniska Fas III-prövningar pågår; och enligt en preliminär rapport från Cubist har kombinationen tazobaktam-ceftolozan och metronidazol visats vara likvärdig med meropenem vid behandling av komplicerade bukinfektioner. Dessutom pågår studier där man jämför tazobaktam-ceftolozan med levofloxacin för behandling av komplicerade urinvägsinfektioner. (<http://www.cubist.com/news/>).

Nya kombinationer med nya betalaktamashämmare

BLI-489-Piperacillin

BLI-489 tillhör gruppen imidazol-substituerade penem-molekyler som har bra aktivitet mot klass A och klass C betalaktamaser till skillnad från de befintliga betalaktamashämmarna. Denna substans kombineras med piperacillin och studierna visar att tillägg av BLI-489 minskar signifikant MIC-värden av piperacillin mot bakterier som producerar klass A (inkl ESBL), klass C (AmpC) och klass D (OXA) betalaktamaser. Vid en in vitro-studie visade man att det fanns liten risk för spontan resistensutveckling under pågående behandling av *Enterobacteriaceae* producerande olika betalaktamaser (OXA-3 och -7, SHV-1 och -5, CTX-M-5, AmpC) samt AmpC-producerande *Pseudomonas* (11).

Kombinationspreparatet utvecklas av Pfizer och Fas I kliniska prövningar är redan klara men data finns inte publicerade än.

BAL30072

BAL30072 är en monosulfaktam som utvecklas från Basilea Pharmaceutica. Substansen tillhör gruppen av monobaktamderivat och utvecklas för att behandla bakterier som bär på multipla betalaktamaser. BAL30072 innehåller en järnsidokedja i sin molekyl vilket underlättar cellinträde via järnupptagssystemet (12). BAL30072 har bra in vitro effekt mot karbapenemresistent *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *S. maltophilia* och *S. marcescens* samt mot gramnegativa bakterier som producerar VIM och IMP betalaktamaser (13, 14). Aktiviteten mot MBL-producerande *P. aeruginosa* beror på delvis BAL30072 resistens mot hydrolys orsakad av MBL-enzymmer samt på att BAL30072 har hög affinitet till PBP 1a och 1b och 3. (15, 16).

Prekliniska studier visar bra synergistisk effekt mellan BAL30072 och meropenem mot 5 MDR-stammar av *A. baumannii* (16). Fas I av kliniska prövningar pågår.

Diazabicyklooktaner (DBO)

DBO är en ny grupp av icke-betalaktam betalaktamashämmare. Den utvecklades först under 90 talet. Två substanser har hittills visat lovande resultat: avibaktam (tidigare känd som NXL 104) och MK-7655. DBO är mycket effektiva hämmare av klass A och klass C betalaktamaser inklusive KPC och ESBL, vilka inte hämmas av de befintliga inhibitorerna. Effekten mot klass D enzymer är varierande, och de har ingen aktivitet mot klass B (metallobetalaktamaser). Bara 1-5 molekyler av avibaktam räcker för att hämma en molekyl av betalaktamas medan 55-214 molekyler av tazobaktam behövs för att uppnå samma resultat (17, 18). Dessutom inducerar behandlingen med klavulansyra klass C (AmpC) enzymer men detta händer inte med avibaktam (19). Varken avibaktam eller MK-7655 har nämnvärd egen antibakteriell effekt.

MK-7655-Imipenem

Detta kombinationspreparat utvecklas av Merck sedan 2010. Studier har visat synergistisk effekt mellan MK-7655 och imipenem mot KPC-producerande *K. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* med karbapenemresistens beroende på impermeabilitet, men sämre effekt mot OXA-48 producerande isolat (20). När det gäller karbapenemresistenta *P. aeruginosa* med OprD porin förlust och överproduktion av AmpC noterade man signifikant minskning av MIC-värden för imipenem efter tillägg av MK-7655, men MK-7655 hade inte tillräcklig bra effekt mot MBL-producerande *Pseudomonas* och inte heller mot andra icke-fermentativa bakterier som till exempel *Chryseobacteria* eller *Stenotrophomonas* (20, 21).

Det pågår fas II kliniska studier för behandling av komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner, där man jämför imipenem-cilastatin och MK-7655 med enbart imipenem-cilastatin.

Avibaktam-Ceftazidim

Kombinationen ceftazidim-avibaktam utvecklas av AstraZeneca. Den har visat bra effekt mot KPC-, AmpC-, OXA-48- och ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* med undantag av *E. aerogenes* som producerade både KPC och AmpC samt hade porinförlust. (22, 23, 24). Ceftazidim-avibaktam hade bra in vitro effekt mot *P. aeruginosa* men saknade effekt mot MBL-producerande bakterier.

Fas II kliniska prövningar är klara; kombinationspreparatet testades för behandling av komplicerade intraabdominella infektioner samt urinvägsinfektioner. Dessutom pågår rekrytering för fas III studier för att testa effekten mot ceftazidimresistenta bakterier (olika diagnoser).

Den första fas II studie som publicerades (Lucasti et al.) var en randomiserad dubbelblind studie där patienter med diagnostiserad svår bukinfektion behandlades antingen med meropenem 1g x 3 plus placebo eller ceftazidim 2 g och avibaktam 500mg x 3 plus metronidazol i 5 till 14 dagar. Studien visade att kombinationen av ceftazidim-avibaktam plus metronidazol var lika effektiv som meropenem (>90% tillfredställande kliniskt svar), och den var dessutom väl tolererad behandling.

Den andra fas II studien (Vazquez et al.) var en prospektiv randomiserad dubbelblind studie där patienter med svåra urinvägsinfektioner behandlades antingen med imipenem-cilastatin 500mg x 4 eller ceftazidim 500mg och avibactam 125mg x 3. Vid tidigt kliniskt svar (specifika kriterier fanns för att bedöma detta) kunde man byta till peroral behandling med ciprofloxacin efter 4 dagar. Total behandlingstid var 7-14 dagar. Studien visade att ceftazidim-avibaktam var lika effektivt som imipenem-cilastatin. (Tabell 2).

Tabell 2. Resultat från Fas II kliniska prövningar av ceftazidim-avibaktam.

| Kliniska prövningar (clinicaltrials.gov) | Antal patienter (kliniskt utvärderbara) | Dos antibiotika (antal behandlade patienter) | Mikrobiologiskt svar | Kliniskt svar |
|---|---|--|-------------------------|------------------|
| Fas II: behandling av komplicerade bukinfektioner (inneliggande patienter) (NCT00752219) | 203 (144) | Ceftazidim-avibaktam + metronidazol: 2000/500mg + 500mg, IV q8 h (101) | 91,2% | 91,2% |
| | | Meropenem 1000mg + placebo, IV q8 h (102) | 93,4% | 93,4% |
| Fas II: behandling av komplicerade urinvägsinfektioner (inneliggande patienter) (NCT00690378) | 137 (64) | Ceftazidim-avibaktam 500/125mg, IV, q8 h (68) | 70,4% | 85,7% |
| | | Imipenem/cilastatin 500mg, IV, q 6 h (67) | 71,4% | 80,6% |

Avibaktam-Ceftarolin fosamil

I jämförelse med ceftazidim-avibaktam har denna kombination en fördel genom aktivitet mot MRSA, men däremot saknar kombinationen aktivitet mot *Pseudomonas* (25). För övrigt ser man inga stora skillnader i antimikrobiellt spektrum mellan de två kombinationspreparaten. Ett observandum är dock att under behandling med ceftarolin-avibaktam selekterades 2 *E. cloacae* stammar med AmpC-cefalosporinaser och porinförlust (26, 27).

Fas II av kliniska prövningar är slutförda. Man har jämfört ceftarolin fosamil-avibaktam vs doripenem vid behandling av komplicerade urinvägsinfektioner. Tyvärr finns inte data publicerade från denna studie. Däremot visade en annan randomiserad placebo-kontrollerad studie (Das et al.) att varken ceftarolin fosamil-avibactam eller ceftazidim-avibactam ökade risken för förlängning av QT-tiden vid högdosering. Man har använt moxifloxacin som positiv kontroll.

Avibaktam-Aztreonam

Aztreonam är stabilt mot metalloβ-laktamaser men bryts ner av ESBL. Man har därför tänkt att kombinera aztreonam med avibaktam för att uppnå bra effekt även mot MBL- och övriga ESBL-producerande bakterier (23). In vitro har man visat signifikant minskning av aztreonam MIC-värden efter tillägg av avibaktam mot olika karbapenemresistenta *Enterobacteriaceae* inkl OXA-48-, serinkarbapenemas- och MBL-producerande stammar (23). När denna kombination testades mot *Pseudomonas* visade det sig dock att 28% av isolaten var resistenta mot aztreonam jämfört med 1,6% som var resistenta mot ceftazidim (28). AstraZeneca har initierat fas I kliniska prövningar.

RPX7009-Biapenem

Biapenem är en bredspektrumskarbapenem med in vitro aktivitet som liknar den hos meropenem (29). Biapenem är godkänd i Japan och används mot nosokomiala infektioner. Liksom övriga karbapenemer bryts biapenem ner av serin- och metallo-karbapenemaser men inte av övriga ESBL (30).

Rempex utvecklar ett kombinationspreparat med biapenem och RPX7009, en betalaktamashämmare som innehåller boronsyra och har aktivitet mot klass A och klass C serinbetalaktamaser, framför allt KPC (31). Fas I kliniska prövningar pågår.

ME1071-Biapenem

Ett nytt kombinationspreparat som utvecklas av Meiji och innehåller ME-1071 samt biapenem. ME1071 är en metallo-betalaktamashämmare med bra effekt mot IMP-1 och VIM-2 och som har visats minska MIC-värden av biapenem mot MBL-producerande *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. marcescens*, *A. baumannii* och *K. pneumoniae* (32). Kombinationen har dock sämre effekt mot andra MBL som t.ex. NDM-1 (New Delhi Metallobetalactamase) (33). Fas I av kliniska prövningar pågår. In vitro studier visade dosrelaterad synergistisk effekt mellan biapenem och ME-1071 (33).

Tabell 3. Översikt av nya preparat och kombinationer.

| β-laktamas hämmare | Kombinerad med | Spektrum | Klinisk Fas | Företag |
|-------------------------------|-----------------------|---|------------------------|-----------------|
| Tazobactam | Ceftolozane | A (inkl ESBL _A), C*, D | III (pågår) | Cubist |
| BLI-489 | Piperacillin | A (inkl ESBL _A), C (AmpC), D (OXA) | I (pågår) | Pfizer |
| BAL 30072 | +/- Karbapenem | A (inkl ESBL, KPC), B, C, D | I (klar) | Basilea |
| MK-7655 | Imipenem | A (inkl ESBL, KPC), C, D | II (pågår) | Merck |
| Avibaktam | Ceftazidim | A (inkl KPC, ESBL _A), C (AmpC, P99), D (OXA) | III (pågår) | Astra Zeneca |
| Avibaktam | Ceftarolin fosamil | A (inkl KPC, ESBL _A), C (AmpC, P99), D (OXA) | II (pågår) | Astra Zeneca |

| β-laktamas hämmare | Kombinerad med | Spektrum | Klinisk Fas | Företag |
|-------------------------------|-----------------------|---|------------------------|-----------------|
| Avibaktam | Aztreonam | A (inkl KPC, ESBL _A), B, C (AmpC), D (OXA) | I (pågår) | Astra Zeneca |
| RPX-7009 | Biapenem | A (inkl KPC, ESBL _A), C (AmpC, P99), D (OXA) | I (pågår) | Rempex |
| ME 1071 | Biapenem | B (IMP, VIM, NDM) | I (pågår) | Meiji |

*har effekt mot AmpC hos *P. aeruginosa* men inte hos *Enterobacteriaceae*.

Slutsats

Många nya betalaktamashämmare utvecklas och studeras för att snart kunna marknadsföras. Avibaktam-ceftazidim och tazobaktam-ceftolozan är de kombinationer av ett cefalosporin och en ny hämmare som har kommit längst i processen, men även avibaktam-ceftarolin och MK-7655-imipenem har nått fas II.

Få preparat har däremot effekt mot metalloβ-laktamaser (klass B, t ex IMP, VIM) och de befinner sig i tidigt stadium i utvecklingen.

Referenser

1. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/12861/swedres-svarm-2012.pdf>
2. Gazin M, Paasch F, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Mosar WP, Teams SWS. Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum-β-lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2012;50:1140–6.
3. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β-lactamases. Ann N Y Acad Sci. 2013;1277:84–90.
4. Bryson HM., Brogden RN., 1994, Piperacillin/tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs Mar;47(3):506-35.
5. Bush, K. & J.F. Fisher. 2011. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β-lactamases from gram-negative bacteria. Annu. Rev. Microbiol. 65: 455–478.
6. Sirot, D., C. Recule, E.B. Chaibi, et al. 1997. Complex mutant of TEM-1 β-lactamase with mutations encountered in both IRT-4 and extended-spectrum TEM-15, produced by an Escherichia coli clinical isolate. Antimicrob. Agents Chemother. 41: 1322–1325.
7. Yang, Y., B.A. Rasmussen & D.M. Shlaes. 1999. Class A β-lactamases enzyme-inhibitor interactions and resistance. Pharmacol. Ther. 83: 141–151.
8. Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y. 2010. Checkerboard titration of cephalosporin CXA-101 (FR264205) and tazobactam versus β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. J. Antimicrob. Chemother. 65: 1972–1974.
9. Titelman E., Karlsson IM., Ge Y., Giske CG., 2011, In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis. May;70(1):137-41
10. Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y, Warner M. 2009. Activity of cephalosporin CXA-101 (FR264205) against Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia group strains and isolates. Int. J. Antimicrob. Agents 34:402–406.

11. Ruzin, A., Petersen, P.J., Jones, C.H. 2010. Resistance development profiling of piperacillin in combination with the novel beta-lactamase inhibitor BLI-489. *JAC* Feb;65(2):252-7
12. Budzikiewicz, H. 2001. Siderophore-antibiotic conjugates used as Trojan horses against *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr. Top. Med. Chem.* 1:73–82.
13. Bowker, K. E., A. R. Noel, and A. P. MacGowan. 2007. A monobactam plus double beta-lactamase inhibitor combination (BAL 30376) designed to overcome multiple resistance in gram negative bacilli: proof of concept in an in vitro pharmacokinetic model, abstr. F1-314. Abstr. 47th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Chicago, IL.
14. Desarbre, E., A. DeFontage, M. G. P. Page, F. Richalet, and P. Roussel. 2007. Antimicrobial activity of novel monobactams, abstr. F1-351. Abstr. 47th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Chicago, IL.
15. Mushtaq S, Warner M, Livermore D. 2010. Activity of the siderophore monobactam BAL30072 against multiresistant non-fermenters. *J. Anti- microb. Chemother.* 65:266–270.
16. Russo TA, Page MG, Beanan JM, Olson R, Hujer AM, Hujer KM, Jacobs M, Bajaksouzian S, Endimiani A, Bonomo RA. 2011. In vivo and in vitro activity of the siderophore monosulfactam BAL30072 against *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 66:867– 873.
17. Stachyra T, Pechereau MC, Bruneau JM, Claudon M, Frere JM, Miossec C, Coleman K, Black MT: Mechanistic studies of the inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a novel non-b- lactam b-lactamase inhibitor. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2010, 54:5132-5138.
18. Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, Delachaux C, Seys C, Stachyra T, Fairley M, Guitton M, Lampilas M: In vitro activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non-b-lactam b-lactamase inhibitor. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004, 54:410-417.
19. Miossec C, Claudon M, Patel D, Lévassieur P, Hodgson JE, Black MT: The b-lactamase inhibitor NXL104 does not induce AmpC b-lactamase expression in *Enterobacter cloacae*. 46th International Congress of Antimicrobial Agents & Chemotherapy; San Francisco, CA: 2006:F-128.
20. Livermore, D.M., Warner, M., Mushtaq, S., 2013. Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *JAC*, Oct;68(10):2286-90.
21. Hirsch EB, Ledesma KR, Chang KT, Schwartz MS, Motyl MR, Tam VH. 2012. In vitro activity of MK-7655, a novel beta-lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56:3753–3757.
22. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Miossec C, Woodford N. 2008. NXL104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases. *J. Antimicrob. Chemother.* 62:1053–1056.
23. Livermore DM, Mushtaq Warner M, Zhang J, Maharjan Doumith SM, Woodford N. 2011. Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55:390–394.
24. Aktas Z, Kayacan C, Oncul O. 2012. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with beta-lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 39:86 – 89.
25. Castanheira M, Sader HS, Farrell DJ, Mendes RE, Jones RN. 2012. Activity of ceftaroline-avibactam tested against Gram-negative organism populations, including strains expressing one or more beta-lactamases and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying various staphylococcal cassette chromosome mec types. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56:4779 – 4785.
26. Livermore DM, Mushtaq S, Barker K, Hope R, Warner M, Woodford N. 2012. Characterization of beta-lactamase and porin mutants of Enterobacteriaceae selected with ceftaroline avibactam (NXL104). *J. Antimicrob. Chemother.* 67:1354 –1358.
27. Jacoby GA. 2009. AmpC beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 22:161– 182.
28. Lévassieur P, Girard AM, Claudon M, Goossens H, Black MT, Coleman K, Miossec C. 2012. In vitro antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam (NXL104) combination against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56:1606 –1608.
29. Bhagunde P, Chang KT, Hirsch EB, Ledesma KR, Nikolaou M, Tam VH. 2012. A novel modeling framework to guide design of optimal dosing strategies for beta-lactamase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56:2237–2240.
30. Yang Y, Bhachech N, Bush K. 1995. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 35:75– 84.
31. Lomovskaya O, Tsivkovsky R, Griffith D, Hecker SJ, Dudley MN. 2012. Biochemical characterization of the beta-lactamase inhibitor RPX7009. Abstr. 52nd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., abstr F-849.
32. Shahid M, Sobia F, Singh A, et al. 2009. Beta-lactams and beta-lactamase inhibitors in current or potential clinical practice: A comprehensive update. *Crit Rev Microbiol*, 35:81–108.
33. Livermore D, Mushtaq S, Morinaka A, Ida T, Maebashi K, Hope R, Activity of carbapenems with ME 1071 against Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* spp with carbapenemases including NDM enzymes, *JAC*, 2012 Sep