



中南大學  
CENTRAL SOUTH UNIVERSITY



中南大學湘雅二医院  
The Second Xiangya Hospital of Central South University

# 治疗MDR-GNB 新型 $\beta$ -内酰胺类药物



中南大学湘雅二医院药学部  
周艳钢

# 主要内容 contents

- 01 治疗MDR-GNB 新型β-内酰胺类药物
- 02 氨曲南阿维巴坦
- 03 小结

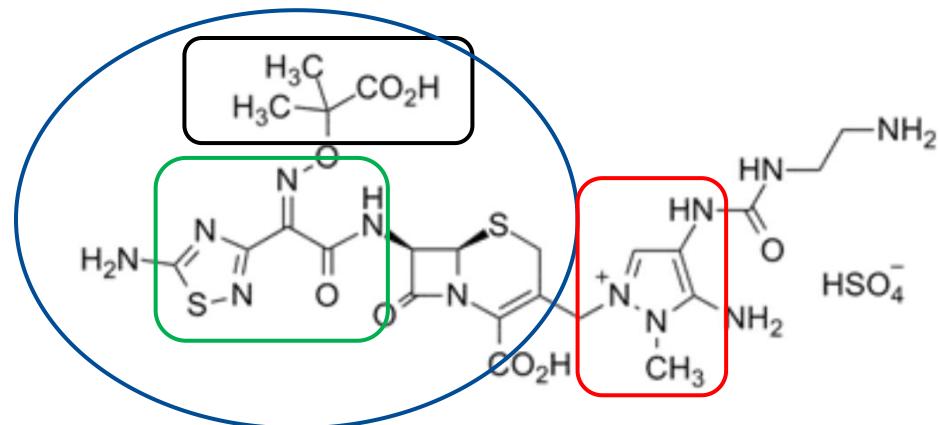
# CRGNB主要抗菌药物的研发进程



# 头孢洛扎-他唑巴坦 (2014)

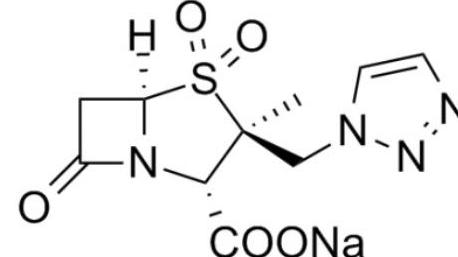
## 头孢洛扎 1.0 g

- 第五代头孢菌素类，通过与青霉素结合蛋白 (PBP) 结合来抑制细菌细胞壁的合成从而实现杀菌作用
- 主要是铜绿假单胞菌 (如 *PBP1b*、*PBP1c* 和 *PBP3*) 和大肠杆菌 (如 *PBP3*) 的 PBP 抑制剂。
- 对革兰阳性菌 (如厌氧杆菌和球菌) 活性低



## 他唑巴坦 0.5g

- $\beta$ -内酰胺酶 (例如某些青霉素酶和头孢菌素酶) 的不可逆抑制剂，并与一些染色体和质粒介导的细菌  $\beta$ -内酰胺酶共价结合
- 青霉素结合蛋白的亲和力较低，本身不具抗菌活性
- 有效抑制部分 class A 及产AmpC 的 class C 的  $\beta$ -内酰胺酶
- 对 AmpC 酶 (肠杆菌产)，丝氨酸类碳青霉烯酶 (KPC)，金属  $\beta$ -内酰胺酶 (NDM)，Ambler D 类  $\beta$ -内酰胺酶 (OXA)  $\beta$ -内酰胺酶无抑制作用
- 联合使用可增强托孢洛扎对产ESBL菌株的抗菌效果和增强其抗N



# 头孢洛扎-他唑巴坦对G+和G-菌敏感性

Table 1.

Susceptibility of Gram-positive and Gram-negative Organisms to Ceftolozane-Tazobactam<sup>14-27,a</sup>

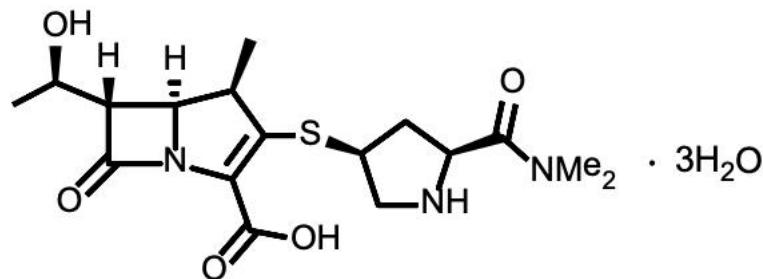
Organism	MIC <sub>50</sub> (μg/mL)	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)	MIC Range (μg/mL) <sup>b</sup>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.50	2.00	≤0.12–16.00
<i>Bacteroides fragilis</i>	1.00	4.00	≤0.125 to ≥256.00
<i>Citrobacter</i> spp.	0.25	8.00	≤0.12–256.00
<i>Clostridium difficile</i>	≥256.00	≥256.00	0.25 to ≥256.00
<i>Clostridium perfringens</i>	0.25	32.00	≤0.125–32.00
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.25	8.00	≤0.12 to ≥32.00
<i>Escherichia coli</i>	0.12	0.50	≤0.12 to >32.00
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤0.12	0.50	≤0.12–2.00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25	8.00	≤0.12 to ≥32.00
<i>Proteus mirabilis</i>	0.50	0.50	≤0.12–16.00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.50	1.00–8.00 <sup>b</sup>	≤0.12 to >128.00
<i>Serratia marcescens</i>	0.50	1.00	≤0.12 to ≥32.00
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	64	4–128
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16.0	>64.0	0.5 to >64.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.12	8.00	≤0.12–16.00
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0.12	≤0.12	≤0.12–2.00

- 头孢洛扎他唑巴坦对革兰阳性杆菌普遍活性低，对艰难梭菌，产气荚膜梭菌几乎无抑菌作用。对金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌活性较弱，化脓性链球菌的体外活性相对较好。
- 对革兰阴性杆菌具有广谱抗菌活性，如大肠杆菌、奇异变形杆菌和产酸克雷伯菌高度敏感，对铜绿假单胞菌敏感性较好，但对肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌活性较差。

# 美罗培南韦博巴坦 (2017)

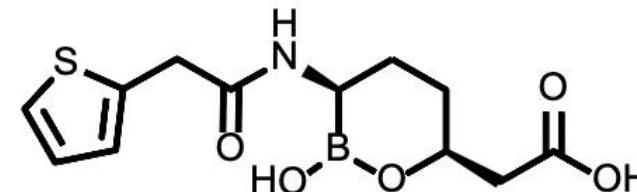
## 美罗培南 2g

- 广谱碳青霉烯类抗生素，可穿透大多数革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的细胞
- 与青霉素结合蛋白 (PBP) 靶标结合
- 引发细菌细胞壁破裂和破坏
- 稳定不易被大多数 $\beta$ -内酰胺酶水解，但对KPC类酶仍可被水解



## 韦博巴坦 2g

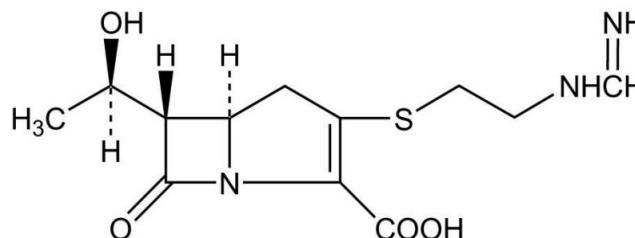
- 新型 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，本身不具有任何抗菌活性
- 主要抑制KPC类 (Class A)  $\beta$ -内酰胺酶，对ESBLs 和 Class C (AmpC) 也有一定抑制作用
- 不抑制Class B (MBL) 和Class D (如OXA类)  $\beta$ -内酰胺酶
- 可增强美罗培南对CRE (尤其是产KPC的肠杆菌科细菌) 的抗菌活性



# 亚胺培南西司他丁雷利巴坦 (2019)

## 亚胺培南 0.5g

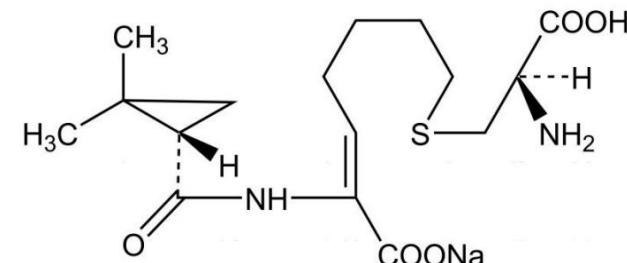
- 广谱碳青霉烯类抗生素
- 与肠杆菌科和铜绿假单胞菌中的 PBP 2 和 PBP 1B 结合，随后抑制青霉素结合蛋白，导致细菌细胞壁合成中断。
- 易在肾脏中经脱氢肽酶I代谢，单独使用活性不稳定



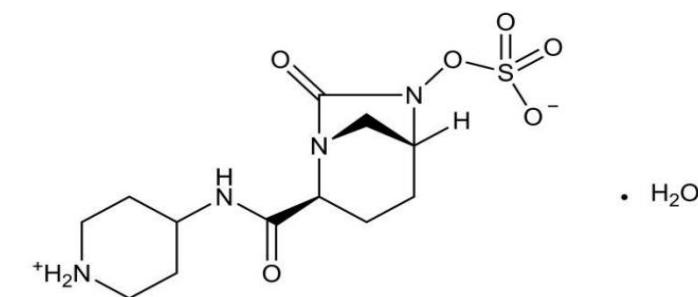
• H<sub>2</sub>O

## 西司他丁 0.5g

- 肾脏脱氢肽酶抑制剂。
- 本身无抗菌活性
- 可限制亚胺培南的肾脏代谢和分解



- β-内酰胺酶抑制剂，但本身无抗菌活性。
- 保护亚胺培南免受某些丝氨酸β-内酰胺酶(例如，SHV、TEM、CTX-M、阴沟肠杆菌P99酶、PDC, Class A(KPC) 和Class C (AmpC) 的降解
- 对Class B(MBL)、Class D(OXA-48)的肠杆菌科细菌和CRAB无效

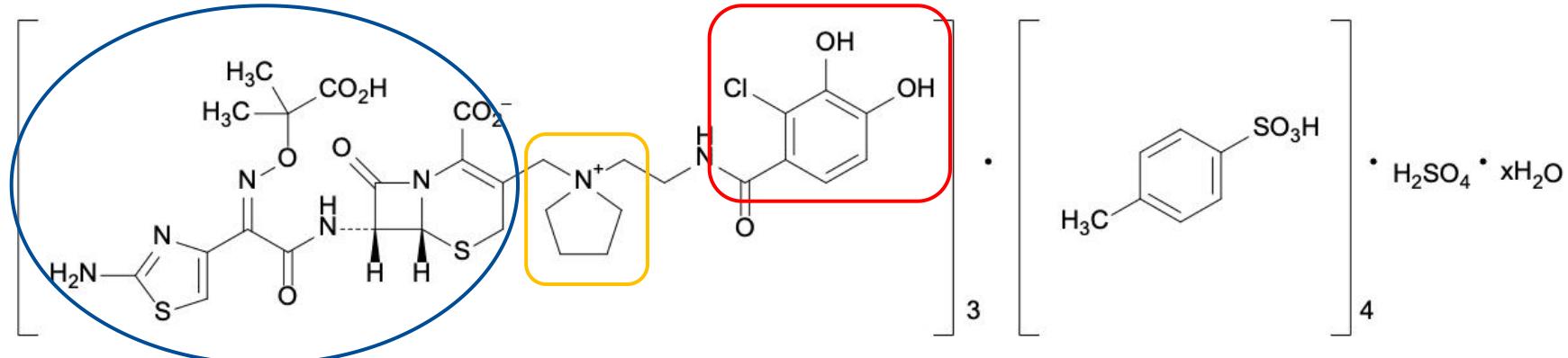


• H<sub>2</sub>O

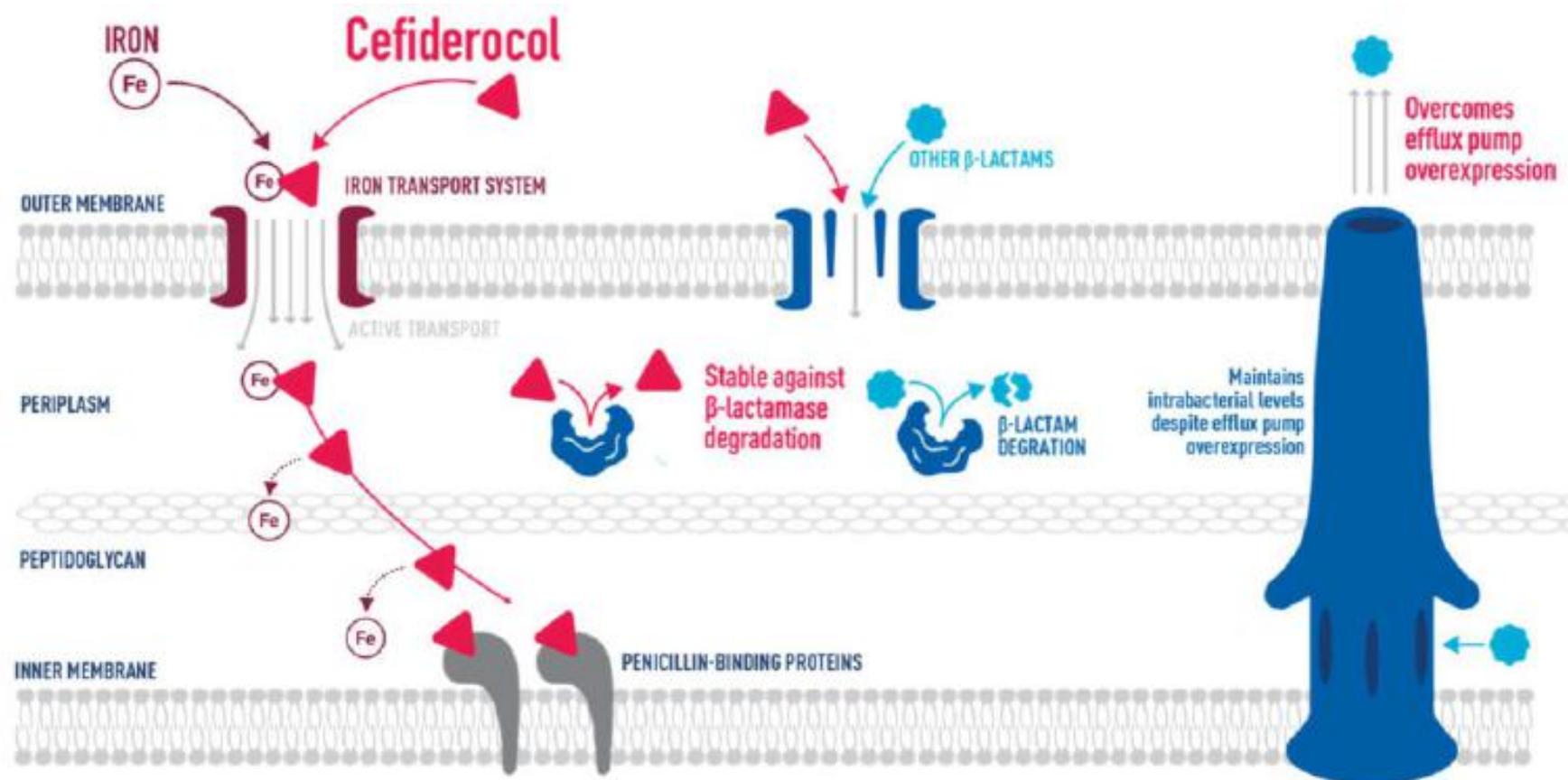
# 头孢地尔

## 头孢地尔

- 独特的铁载体头孢菌素，通过与细胞外游离三价铁形成复合物，利用G-菌自身铁转运系统穿透细胞壁，从而跨细胞外膜运输避免被 $\beta$ -内酰胺酶水解。
- 通过抑制细菌细胞壁合成中的青霉素结合蛋白（PBPs）实现杀菌作用
- 对MDR革兰氏阴性病原体具有强效抗菌活性（如Esbls, CRE, CRPA, CRAB, SM）
- 对大多数G+和厌氧菌无临床相关的体外活性。



# 头孢地尔作用机制



# KPC酶突变的挑战

- 头孢他啶阿维巴坦暴露诱导，突变后对阿维巴坦亲和力下降
- 全球多发，突变多（145种），逐年增加；
- 可能导致交叉耐药，如头孢地尔、氨曲南-阿维巴坦
- 伪装：ESBL (+)，可能恢复对碳青霉烯类的敏感性

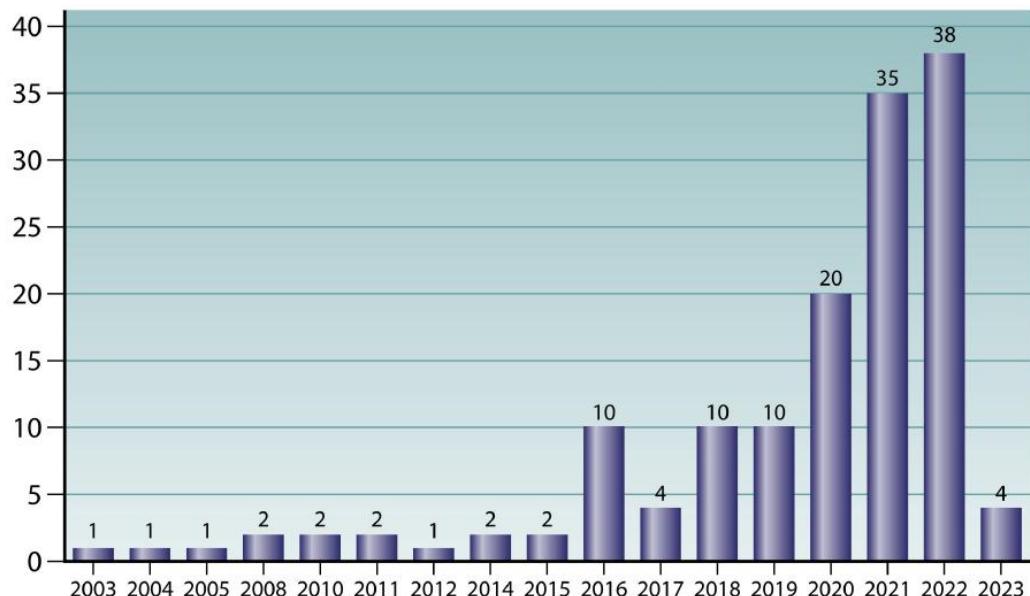
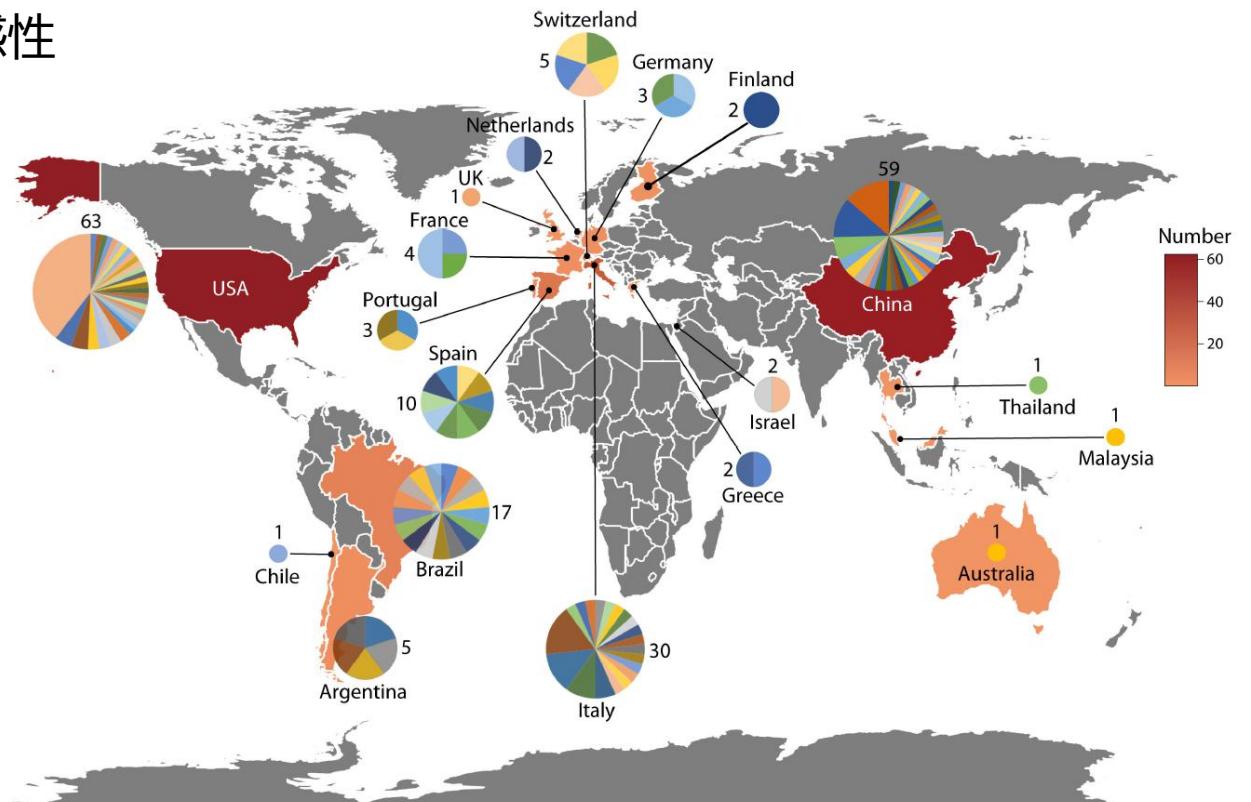


FIG 2 KPC variants evolutionary tree analysis chart (A) and the number of new variants reported in PubMed over the years (B) (up to March 2023).

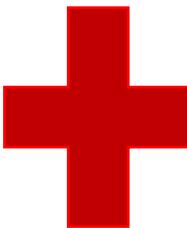
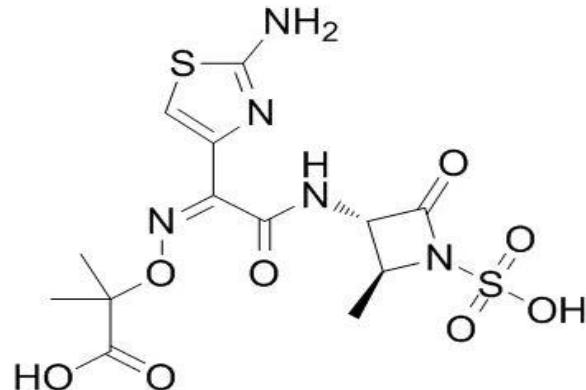


KPC-10	KPC-103	KPC-104	KPC-105	KPC-106	KPC-107	KPC-108	KPC-11	KPC-113	KPC-114	KPC-115	KPC-117	KPC-118	KPC-119	KPC-120	KPC-121	KPC-122	KPC-13
KPC-14	KPC-18	KPC-19	KPC-20	KPC-21	KPC-23	KPC-24	KPC-25	KPC-26	KPC-27	KPC-28	KPC-29	KPC-30	KPC-31	KPC-32	KPC-35	KPC-36	KPC-38
KPC-39	KPC-4	KPC-40	KPC-41	KPC-42	KPC-43	KPC-44	KPC-45	KPC-46	KPC-47	KPC-48	KPC-49	KPC-5	KPC-50	KPC-53	KPC-54	KPC-55	KPC-56
KPC-57	KPC-58	KPC-59	KPC-6	KPC-60	KPC-61	KPC-62	KPC-63	KPC-64	KPC-65	KPC-66	KPC-67	KPC-68	KPC-69	KPC-7	KPC-70	KPC-72	KPC-73
KPC-76	KPC-8	KPC-80	KPC-81	KPC-82	KPC-83	KPC-85	KPC-89	KPC-9	KPC-91	KPC-92	KPC-94	KPC-95	KPC-96	KPC-97	KPC-98	KPC-126	KPC-131
KPC-133	KPC-134	KPC-135	KPC-136	KPC-137	KPC-144	KPC-145	KPC-146	KPC-147	KPC-151	KPC-155	KPC-102	KPC-116	KPC-123	KPC-15	KPC-16	KPC-17	KPC-22
KPC-34	KPC-37	KPC-51	KPC-52	KPC-74	KPC-75	KPC-77	KPC-78	KPC-79	KPC-84	KPC-86	KPC-87	KPC-88	KPC-90	KPC-128	KPC-127	KPC-112	KPC-153
KPC-33	KPC-12	KPC-130	KPC-131	KPC-132	KPC-138	KPC-139	KPC-140	KPC-141	KPC-142	KPC-143	KPC-148	KPC-153	KPC-156				

# 氨曲南阿维巴坦

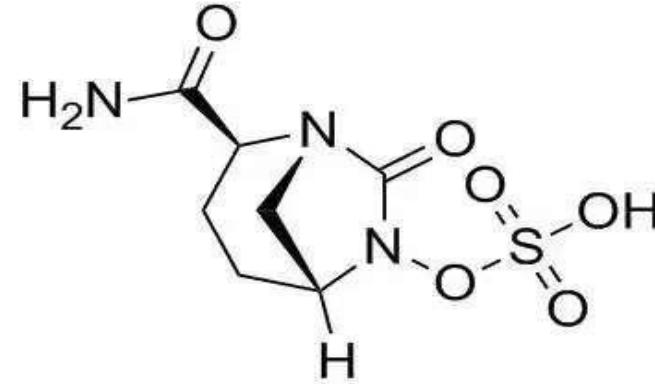
## 氨曲南

- 单环 $\beta$ -内酰胺
- 作用于革兰阴性菌PBP3；
- 不被金属酶水解



## 阿维巴坦

- 非 $\beta$ -内酰胺酶结构的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂；
- 与 $\beta$ -内酰胺酶活性位点结合，抑制A、C和D类 $\beta$ -内酰胺酶



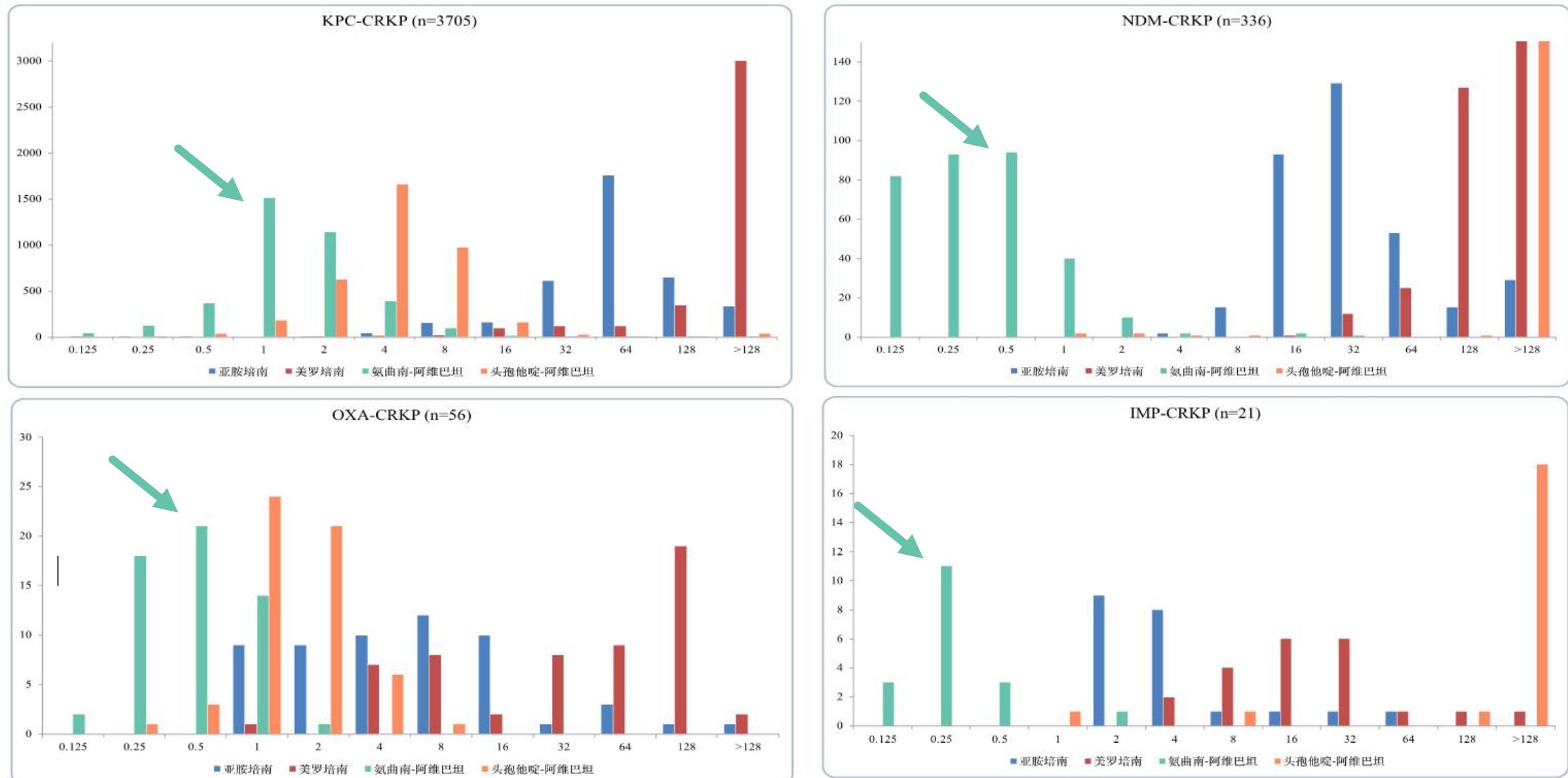
- **共价结合**: 通过共价结合和失活 $\beta$ -内酰胺酶来阻止氨曲南的水解；
- **作用长效**: 阿维巴坦自身结构可经逆反应恢复，因而具有长效的抑酶作用；比其他 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂效价高10~100倍；
- **弥补 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂无法抑制金属 $\beta$ -内酰胺酶的不足**

# 氨曲南阿维巴坦对肠杆菌及铜绿假单胞菌体外活性

TABLE 3 Susceptibility of aztreonam-avibactam against clinical Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates.

Species (no. isolates)	Locations and time	Antimicrobial agent	$\text{MIC}_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\text{MIC}_{90}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC range <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	%S
All Enterobacterales <sup>b</sup> (51,085) <sup>39</sup>	Global; 2012–2015	ATM-AVI	0.06	0.12	≤0.015 to >128	99.8 <sup>c</sup>
		ATM	0.12	64	≤0.015 to >128	76.0
MBL-producing Enterobacterales <sup>d</sup> (267) <sup>39</sup>	Global; 2012–2015	ATM-AVI	0.12	1	≤0.015 to 8	100 <sup>c</sup>
		ATM	64	>128	≤0.015 to 128	29.2
All Enterobacterales <sup>e</sup> (8787) <sup>37</sup>	Europe, Asia-Pacific, and Latin America; 2019	ATM-AVI	≤0.03	0.12	≤0.03 to >16	99.9 <sup>c</sup>
MBL-producing Enterobacterales <sup>a,d</sup> (110) <sup>37</sup>	Europe, Asia-Pacific, and Latin America; 2019	ATM-AVI	0.12	0.5	≤0.03 to 2	99.7 <sup>c</sup>
All Enterobacterales (18,713) <sup>38</sup>	Global; 2019	ATM-AVI	0.03	0.25	0.015 to 128	99.9 <sup>c</sup>
Species (no. isolates)	Locations and time	Antimicrobial agent	$\text{MIC}_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\text{MIC}_{90}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC range <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	%S
MBL-producing Enterobacterales <sup>d</sup> (462) <sup>38</sup>	Global; 2019	ATM-AVI	0.25	4	0.015 to 16	99.4 <sup>c</sup>
		ATM	128	256	0.015 to 256	14.7
All <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (11,842) <sup>39</sup>	Global; 2012–2015	ATM-AVI	NR	32	NR	NR
		ATM	NR	32	NR	NR
MBL positive <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (452) <sup>39</sup>	Global; 2012–2015	ATM-AVI	NR	32	NR	NR
		ATM	NR	64	NR	NR

# 中国数据 (CARSS主动监测) : 氨曲南-阿维巴坦对产不同碳青霉烯酶CRKP (n=4118) 的 MIC 分布较头孢他啶-阿维巴坦、亚胺培南、美罗培南更趋近原点



未发表数据

# 氨曲南-阿维巴坦对于20株产KPC突变体CRKP保持敏感

Table 1. The antimicrobial susceptibility profile of KPC-variant-producing *K. pneumoniae*

Isolates	KPC variant	Other β-lactamase genes	MIC (mg/L)					氨曲南-阿维巴坦
			Meropenem (S<=1, R>=4)	Imipenem (S<=1, R>=4)	Aztreonam (S<=4, R>=16)	Ceftazidime/avibactam (S<=8, R>=16)	Meropenem/vaborbactam (S<=4, R>=16)	
HS01	KPC-33	<i>bla</i> <sub>LAP-2</sub> ; <i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1B</sub>	8 (R)	0.5 (S)	>128 (R)	>128/4 (R)	2/8 (S)	2/4(S)
HS02	KPC-33	ND	8(R)	1(S)	32(R)	>128/4(R)	4/8(S)	2/4(S)
HS03	KPC-33	ND	4(R)	0.5(S)	>128(R)	>128/4(R)	2/8(S)	4/4(S)
HS04	KPC-33	ND	4(R)	0.25(S)	>128(R)	128/4(R)	1/8(S)	1/4(S)
HS05	KPC-35	<i>bla</i> <sub>LAP-2</sub> ; <i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1B</sub>	4 (R)	1 (S)	>128 (R)	128/4 (R)	1/8 (S)	2/4(S)
HS06	KPC-35	<i>bla</i> <sub>TEM-1B</sub> ; <i>bla</i> <sub>SHV-12</sub>	1(S)	0.5(S)	>128(R)	16/4(R)	0.5/8(S)	1/4(S)
HS07	KPC-35	<i>bla</i> <sub>LAP-2</sub> ; <i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1B</sub>	4(R)	1(S)	>128(R)	128/4(R)	1/8(S)	4/4(S)
HS08	KPC-71	<i>bla</i> <sub>LAP-2</sub> ; <i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1B</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub>	4 (R)	0.25 (S)	>128 (R)	128/4 (R)	2/8 (S)	2/4(S)
HS09	KPC-76	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	8 (R)	2 (I)	>128 (R)	>128/4 (R)	4/8 (S)	4/4(S)
HS10	KPC-76	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	8(R)	2(I)	>128(R)	>128/4(R)	4/8(S)	4/4(S)
HS11	KPC-76	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	8(R)	2(I)	>128(R)	>128/4(R)	4/8(S)	4/4(S)
HS12	KPC-76	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	8(R)	2(I)	>128(R)	>128/4(R)	4/8(S)	2/4(S)
HS13	KPC-76	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	4(R)	0.25(S)	>128(R)	>128/4(R)	1/8(S)	4/4(S)
HS14	KPC-76	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	4(R)	0.25(S)	>128(R)	>128/4(R)	2/8(S)	4/4(S)
HS15	KPC-76	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	8(R)	2(I)	>128(R)	>128/4(R)	4/8(S)	4/4(S)
HS16	KPC-76	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	8(R)	2(I)	>128(R)	>128/4(R)	2/8(S)	4/4(S)
HS17	KPC-78	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	8 (R)	0.5 (S)	>128 (R)	>128/4 (R)	4/8 (S)	4/4(S)
HS18	KPC-79	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	16 (R)	4 (R)	>128 (R)	128/4 (R)	4/8 (S)	2/4(S)
HS19	KPC-112	<i>bla</i> <sub>SHV-106</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-81</sub> ; <i>bla</i> <sub>OXA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	0.125 (S)	0.25 (S)	>128 (R)	>128/4 (R)	<=0.06/8 (S)	4/4(S)
HS20	KPC-116	<i>bla</i> <sub>SHV-182</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1B</sub> ; <i>bla</i> <sub>LAP-2</sub>	128(R)	32(R)	>128(R)	16/4(R)	2/8(S)	1/4(S)

ND: not determined. \* The breakpoint of aztreonam/ avibactam refers to aztreonam by CLSI 2022.

# 氨曲南/阿维巴坦的抗菌谱

## 病原菌

- 洋葱伯克氏菌群
- ◆ 弗劳地枸橼酸杆菌菌群
- ◆ 克氏枸橼酸杆菌
- ◆ 大肠埃希菌
- ◆ 阴沟肠杆菌菌群
- 产气克雷伯菌
- ◆ 肺炎克雷伯菌
- ◆ 产酸克雷伯菌
- 摩氏摩根菌
- ◆ 奇异变形杆菌
- 普通变形杆菌
- 雷氏普罗威登斯菌
- 斯氏普罗威登斯菌
- 解鸟氨酸拉乌尔菌
- 沙雷菌属
- ◆ 铜绿假单胞菌\*
- 粘质沙雷菌
- 嗜麦芽窄食单胞菌

## 产MBL的病原菌

- 弗劳地枸橼酸杆菌菌群
- 克氏枸橼酸杆菌
- 大肠埃希菌
- 阴沟肠杆菌菌群
- 肺炎克雷伯菌
- 产酸克雷伯菌
- 奇异变形杆菌
- 普通变形杆菌
- 雷氏普罗威登斯菌
- 斯氏普罗威登斯菌
- 解鸟氨酸拉乌尔菌
- 粘质沙雷菌
- 嗜麦芽窄食单胞菌

\*氨曲南-阿维巴坦对铜绿假单胞菌呈可变活性，敏感率大约在30%-80%

# PK特征—III期临床数据 (CrCL > 50mL/min)

稳态参数	氨曲南 1.5g/6h <sup>a</sup>	阿维巴坦 500mg/6h <sup>a</sup>
C <sub>max</sub> (μg/mL)	58.9	11.3
AUC <sub>0-24</sub> (mg·h/L)	982	175
<b>分布</b>		
人血浆蛋白结合	38%	8%
Vd(L)	19.6	23.7
ELF/plasma <sup>b</sup>	21-60%	30%
CSF <sup>b</sup>	1.5-6%	38-57%
<b>消除</b>		
T <sub>1/2</sub> (h)	2.8	2.2
<b>排泄</b>		
主要消除途径	肾脏	肾脏
原形经尿液排泄的百分比	70%	>97%

<sup>a</sup>静滴3小时；<sup>b</sup> 氨曲南、阿维巴坦独立PK数据

# 剂量筛选—II、III期临床

Table 4 Predicted steady-state median exposures and joint PTA at MIC=8 mg/L for aztreonam-avibactam dose regimens evaluated in the Phase IIa and Phase III clinical trials (PK model Iteration 2)

Trial	Renal function group (estimated CrCL)	Aztreonam-avibactam dose regimen <sup>a</sup>			Aztreonam		Avibactam		Joint PTA, % <sup>b</sup>
		LD	ELD	MD	Total $C_{max}$ , mg/L	Total $AUC_{(0-24)}$ , mg·h/L	Total $C_{max}$ , mg/L	Total $AUC_{(0-24)}$ , mg·h/L	
Phase IIa Cohort 1	Normal (> 80 mL/min)	500/137 mg	1500/410 mg	1500/410 mg q6h	58.2	972	9.1	142	87.0
	Mild impairment (> 50 to ≤ 80 mL/min)	500/137 mg	1500/410 mg	1500/410 mg q6h	77.7	1363	12.0	197	96.2
Phase IIa Cohorts 2 and 3 and Phase III	Normal (> 80 mL/min)	500/167 mg	1500/500 mg	1500/500 mg q6h	58.9	982	11.3	175	91.1
	Mild impairment (> 50 to ≤ 80 mL/min)	500/167 mg	1500/500 mg	1500/500 mg q6h	78.0	1372	14.8	241	97.8
	Moderate impairment (> 30 to ≤ 50 mL/min)	500/167 mg	1500/500 mg	750/250 mg q6h	50.4	931	11.0	200	93.1 <sup>c</sup>
	Severe impairment (> 15 to ≤ 30 mL/min)	675/225 mg	675/225 mg	675/225 mg q8h	86.2	864	15.3	257	91.6

# III期临床研究—REVISIT



Aztreonam-avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial

**研究设计：**多中心、多国、开放、随机对照试验

**P：复杂腹腔感染或HAP-VAP住院的成年患者，按感染类型以2：1的比例分组**

**I：** 氨曲南-阿维巴坦（复杂腹腔感染联合甲硝唑）

**C：** 美罗培南 ± 多粘菌素

**O：** 主要终点：意向治疗（ITT）人群28天临床疗效。

次要终点：ITT人群28天死亡率及所有患者安全性。

## 受试者组成

### 各分析集情况

ITT 分析集 (N=422)

所有随机患者

安全性分析集 (N=412)

接受了任意剂量研究药物的ITT组患者

CE 分析集 (N=318)

ITT分析集中的患者：

- 符合疾病标准
- 接受 $\geq 48\text{h}$ 治疗，或在因AE停止治疗前接受 $<48\text{h}$ 治疗
- 没有出现可能影响疗效评估的重大方案违规情况
- 在TOC评估时无不确定的临床疗效
- 未出现由非目标病原体<sup>†</sup>引起的单一微生物感染，且未仅出现革兰氏阳性病原体感染

Micro-ITT 分析集(n=271)

ITT分析集中的患者：

- 在研究治疗前从足量样本中检测到 $\geq 1$ 种革兰氏阴性、对研究治疗敏感的病原体

ME 分析集 (n=228)

同时纳入Micro-ITT 分析集和CE分析集的患者

## 患者基线和人口统计学特征 (ITT分析集) :

	cIAI组		HAP/VAP组		所有患者	
	ATM/AVI + MTZ (n=208)	MER ± COL (n=104)	ATM/AVI (n=74)	MER ± COL (n=36)	ATM/AVI ± MTZ (n=282)	MER ± COL (n=140)
平均年龄, 岁 (SD)	52.4(17.7)	50.5(15.8)	63.0(16.0)	64.3(13.4)	55.2(17.8)	54.0(16.3)
男性, n(%)	133(63.9)	71(68.3)	53(71.6)	30(83.3)	186(66.0)	101(72.1)
平均肌酐清除率,mL/min	102.0 (20.1, 337.0)	94.0 (29.0, 305.0)	88.0 (19.0, 317.0)	88.0 (38.0, 404.0)	100.0 (19.0, 337.0)	92.0 (29.0, 404.0)
平均APACHE-II 评分(SD)	7.5(5.2)	7.7(5.1)	16.4(5.1)	17.3(5.6)	9.8(6.5)	10.1(6.7)
既往治疗失败, n(%)	25(12.0)	10(9.6)	50(67.6)	20(55.6)	75(26.6)	30(21.4)

不同治疗组间患者基线特征总体平衡

- 腹腔感染ITT总数**312人** (氨曲南-阿维巴坦组208 VS 美罗培南组 104人) ;
- HAP-VAP ITT总数**120人** (氨曲南-阿维巴坦组74 VS 美罗培南组 36人) ;
- 90%以上 CLcr > 50mL/min

## 病原菌

	cIAI		HAP-VAP		Overall	
	Aztreonam-avibactam group (n=139)	Meropenem group (n=75)	Aztreonam-avibactam group (n=38)	Meropenem group (n=19)	Aztreonam-avibactam group (n=177)	Meropenem group (n=94)
Enterobacteriales	137 (99%)	70 (93%)	28 (74%)	17 (89%)	165 (93%)	87 (93%)
<i>Escherichia coli</i>	115 (83%)	55 (73%)	3 (8%)	4 (21%)	118 (67%)	59 (63%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17 (12%)	13 (17%)	17 (45%)	12 (63%)	34 (19%)	25 (27%)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (2%)	5 (7%)	3 (8%)	1 (5%)	6 (3%)	6 (6%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (4%)	1 (1%)	1 (3%)	1 (5%)	6 (3%)	2 (2%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (3%)	1 (1%)	2 (5%)	0	6 (3%)	1 (1%)
Gram-negative bacteria other than Enterobacteriales						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (6%)	4 (5%)	11 (29%)	2 (11%)	20 (11%)	6 (6%)
Gram-positive bacteria						
<i>Streptococcus anginosus</i> group	17 (12%)	6 (8%)	0	0	17 (10%)	6 (6%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (3%)	2 (3%)	0	0	4 (2%)	2 (2%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1%)	0	3 (8%)	2 (11%)	4 (2%)	2 (2%)
Anaerobes						
<i>Bacteroides fragilis</i>	16 (12%)	9 (12%)	0	0	16 (9%)	9 (10%)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	12 (9%)	1 (1%)	0	0	12 (7%)	1 (1%)
<i>Parabacteroides distasonis</i>	4 (3%)	2 (3%)	0	0	4 (2%)	2 (2%)

Data are n (%). Pathogens with a frequency of more than 2% of the total are shown. Multiple isolates of the same species from the same patient were counted only once, regardless of source (infection site or blood). cIAI=complicated intra-abdominal infection. HAP-VAP=hospital-acquired pneumonia or ventilator-associated pneumonia. ITT=intention-to-treat. micro-ITT=microbiological ITT.

Table 2: Summary of baseline pathogens in the micro-ITT analysis set

- 肠杆菌最多 (93%)，99%患者合并多种病原菌
- 非发酵革兰氏阴性菌 (包括嗜麦芽窄食单胞菌) 数量较少，且临床评价分析集中排除了铜绿假单胞菌患者
- 产ESBL和碳青霉烯酶阳性菌株数量相对较少，MBL少 (氨曲南-阿维巴坦组7例，美罗培南组3例)

## 临床疗效比较

	cIAI			HAP-VAP			Overall		
	Aztreonam-avibactam group	Meropenem group	Difference, % (95% CI)	Aztreonam-avibactam group	Meropenem group	Difference, % (95% CI)	Aztreonam-avibactam group	Meropenem group	Difference, % (95% CI)
ITT analysis set	159/208 (76·4%, 70·3 to 81·8)	77/104 (74·0%, 65·0 to 81·7)	2·4% (-7·4 to 13·0)	34/74 (45·9%, 34·9 to 57·3)	15/36 (41·7%, 26·7 to 57·9)	4·3% (-15·5 to 23·1)	193/282 (68·4%, 62·8 to 73·7)	92/140 (65·7%, 57·6 to 73·2)	2·7% (-6·6 to 12·4)
CE analysis set	143/168 (85·1%, 79·2 to 89·9)	66/83 (79·5%, 69·9 to 87·1)	5·6% (-4·0 to 16·6)	21/45 (46·7%, 32·7 to 61·1)	12/22 (54·5%, 34·3 to 73·7)	-7·9% (-31·9 to 17·3)	164/213 (77·0%, 71·0 to 82·3)	78/105 (74·3%, 65·3 to 81·9)	2·7% (-7·0 to 13·2)

Data are n/N (%), 95% CI) unless otherwise stated. 95% CIs for clinical cure rates were computed using Jeffreys method. CE=clinically evaluable. cIAI=complicated intra-abdominal infection. HAP-VAP=hospital-acquired pneumonia or ventilator-associated pneumonia. ITT=intention-to-treat.

Table 3: Adjudicated clinical response at the test-of-cure visit

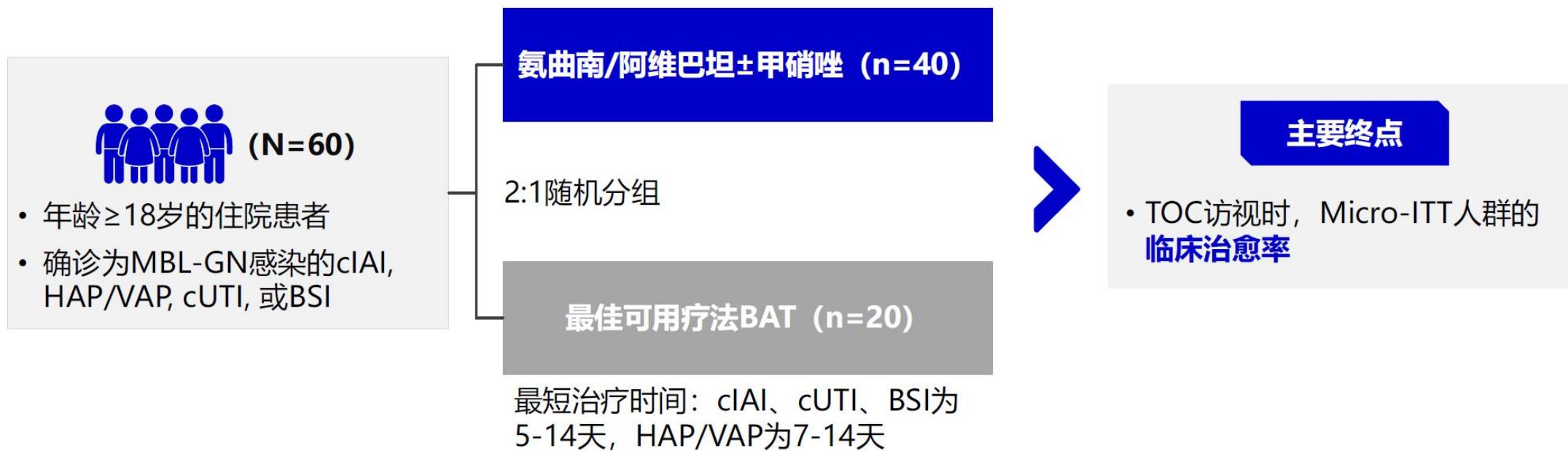
## 临床有效率，2组无显著性差异

- 总体样本：氨曲南-阿维巴坦组 68.4% (193/282) , 美罗培南组 65.7% (92/140) ;
- 复杂性腹腔内感染：氨曲南-阿维巴坦组 76.4% (159/208) VS 美罗培南组 74.0% (77/104) ;
- HAP-VAP：氨曲南-阿维巴坦组 45.9% (34/74) VS 美罗培南组 41.7% (15/36)

## III期临床研究—ASSEMBLE

**III期(ASSEMBLE)研究：与最佳可用疗法 (BAT) 相比，  
ATM/AVI治疗产MBL革兰氏阴性菌感染的疗效、安全性和耐受性**

一项III期，多中心、开放标签、随机对照研究：



➤ 实际入组：**氨曲南-阿维巴坦组 12人， BAT组 3人；**

➤ cIAI、HAP/VAP、cUTI、BSI； 金属酶 (+)

➤ 临床有效率：42%；微生物清除率：60%

# 安全性

系统器官分类	常见 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$	少见 $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$	罕见 $\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$	频率未知 (无法从已有数据中估测)
感染及侵染类疾病			外阴阴道念珠菌病、阴道感染	双重感染
血液及淋巴系统疾病	贫血、血小板增多症、血小板减少症	嗜酸粒细胞计数增多、白细胞增多症	全血细胞减少症、中性粒细胞减少症、凝血酶原时间延长、活化部分凝血活酶时间延长、库姆斯试验阳性、直接库姆斯试验阳性、间接库姆斯试验阳性	
免疫系统疾病		速发严重过敏反应、药物性超敏反应		
精神病类	意识模糊状态	失眠		
各类神经系统疾病	头晕	脑病、头痛、口腔感觉减退、味觉倒错	痫性发作、皮肤异常感觉	
眼器官疾病			复视	
耳及迷路类疾病			眩晕、耳鸣	
心脏器官疾病		期外收缩		
血管与淋巴管类疾病		出血、低血压、潮红		
呼吸系统、胸及纵隔疾病		支气管痉挛	呼吸困难、哮鸣、喷嚏、鼻充血	
胃肠系统疾病	腹泻、恶心、呕吐、腹痛	艰难梭状芽孢杆菌性结肠炎、胃肠道出血、口腔溃疡	假膜性结肠炎、口臭	
肝胆系统疾病	天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、转氨酶升高	$\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、血碱性磷酸酶升高	肝炎、黄疸	
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹	血管性水肿、中毒性表皮坏死松解症、剥脱性皮炎、多形性红斑、紫癜、荨麻疹、瘀点、瘙痒、多汗		
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病			肌痛	
肾脏及泌尿系统疾病		血肌酐升高		
生殖系统及乳腺疾病			乳房压痛	
全身性疾病及给药部位各种反应	静脉炎、血栓性静脉炎、输液部位渗出、注射部位疼痛、发热	胸部不适、虚弱	难受	

# 适应症及用法用量

**复杂性腹腔内感染、  
复杂性尿路感染（包括肾盂肾炎）、  
医院获得性肺炎（包括呼吸机相关性肺炎）**  
治疗选择有限的需氧革兰阴性菌引起的感染



2024/04



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

获欧洲药品管理局批准<sup>2</sup>

2025/02



2025/06/30



国家药品监督管理局  
National Medical Products Administration

获中国国家药品监督管理局批准<sup>3</sup>



## 中国适应症<sup>3</sup>

(18岁及以上患者治疗药物选择有限或无替代治疗)

- 复杂性腹腔内感染（联合甲硝唑）
- 医院获得性肺炎，包括呼吸机相关性肺炎

## 敏感菌<sup>3</sup>

- 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌、阴沟肠杆菌复合群、弗劳地枸橼酸杆菌复合群、粘质沙雷菌和奇异变形杆菌
- 肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌复合群、大肠埃希菌、粘质沙雷菌、产酸克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌、奇异变形杆菌、摩氏摩根菌

1. Mohammed Al Musawa, et al. Pharmacotherapy. 2024 Dec;44(12):927-938.

2. EMLA VEO(PRESCRIBING INFORMATION) Revised: 2/2025. www.accessdata.fda.gov. Accessed on 2025-6-16.

3. 注射用氨曲南阿维巴坦钠说明书 (核准日期: 2025年6月24日)

# 用法用量

- 每瓶含有1.5g氨曲南，和0.5g阿维巴坦

估算肌酐清除率 (ml/min)	氨曲南-阿维巴坦剂量		输注时间	给药间隔
	首剂	维持		
>50mL/min	2g/0.67g	1.5g/0.5g	3h	Q6h
30-50ml/min	2g/0.67g	0.75g/0.25g	3h	Q6h
15-30ml/min	1.35g/0.45g	0.675g/0.225g	3h	Q8h
≤15mL/min 间歇性血液透析	1g/0.33g	0.675g/0.225g	3h	Q12h

- 血液透析当天，应在结束后给药
- 除非已经开始血液透析或其他形式的肾脏替代疗法，否则CrCL < 15的患者，不推荐使用氨曲南-阿维巴坦

### 1. 制备复溶溶液 (131.2 mg/mL 氨曲南和 43.7 mg/mL 阿维巴坦)

- 将注射器针头插入瓶盖，并注入 10 mL 无菌注射用水。
- 取出针头，轻轻振摇小瓶，得到澄清、无色至黄色的溶液，无可见异物。

表 3. 在输液袋中制备成人剂量的氨曲南-阿维巴坦

总剂量 (氨曲南-阿维巴坦)	从复溶小瓶中抽出的体积	输液袋中稀释后的最终体积 <sup>a,b</sup>
2000 mg/667 mg	15.2 mL	50 mL 至 250 mL
1500 mg/500 mg	11.4 mL	50 mL 至 250 mL
1350 mg/450 mg	10.3 mL	50 mL 至 250 mL
750 mg/250 mg	5.7 mL	50 mL 至 250 mL
675 mg/225 mg	5.1 mL	50 mL 至 250 mL
所有其他剂量	根据所需剂量计算体积 (mL): $\text{剂量 (mg 氨曲南)} \div 131.2 \text{ mg/mL 氨曲南}$ 或 $\text{剂量 (mg 阿维巴坦)} \div 43.7 \text{ mg/mL 阿维巴坦}$	体积 (mL) 视输液袋可用规格 和首选最终浓度而异 (必须为氨曲南 1.5 ~ 40 mg/mL 和阿维巴坦 0.50 ~ 13.3 mg/mL)

- 本品复溶后应在30分钟内用于制备输液袋，以给予适当剂量的氨曲南-阿维巴坦进行静脉输注。
- 在含有 0.9%氯化钠注射液或乳酸钠林格注射液的输液袋中，使用中化学及物理稳定性已证明，在 2°C~8°C最多放置 24 小时，后续在 30°C下最多放置 12 小时。
- 在含有 5%葡萄糖注射液的输液袋中，使用中化学及物理稳定性已证明，在 2°C~8°C最多放置 24 小时，后续在 30°C下最多放置6 小时。

# 小结

- G-耐药形势严峻，耐药机制复杂，应对策略不同；
- 目前针对MDR GNB有多种新型 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物，作用机制不同，抗菌谱有差异；
- 氨曲南-阿维巴坦是目前针对产金属 $\beta$ -内酰胺酶CRE的主要治疗药物，对KPC突变株活性优于头孢他啶阿维巴坦，SFDA批准用于cIAI及HAP/VAP；
- 为保证疗效及安全性，氨曲南-阿维巴坦建议使用负荷剂量，肾功能不全患者根据肌酐清除率减量。