



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM/V1/23022016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceftolozano/tazobactam (Zerbaxa®) en el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis aguda

Fecha de publicación: 23 de febrero de 2016

Las infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc) constituyen un grupo heterogéneo de entidades clínicas que incluyen infecciones urinarias con presencia de un factor de riesgo asociado entre los siguientes (1):

- Anomalías del tracto urinario que alteran el libre flujo de la orina, ya sean estructurales, orgánicas o funcionales;
- Patologías sistémicas o situaciones que predisponen a sufrir infecciones y/o;
- Presencia de dispositivos en el aparato urinario.

La pielonefritis es un tipo de ITUc que involucra el parénquima de uno o de los dos riñones y la pelvis y que puede ocurrir en presencia o no de una anomalía estructural, orgánica o funcional.

El espectro de bacterias que causan ITUc es amplio, siendo *Escherichia coli* el principal microorganismo causal. Las infecciones por especies de los géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *Providencia*, así como por enterococos, estafilococos y *Candida* ssp, son relativamente menos comunes (2).

Las ITUc son una causa frecuente de hospitalización y una causa común de complicaciones asociadas a la asistencia sanitaria. La resistencia a los antibióticos complica cada vez más el tratamiento de estas infecciones. La rapidez en la aparición y diseminación de resistencias a diversos antimicrobianos de elección en la ITU ha sido particularmente importante en el caso de las enterobacterias, lo que desde el punto de vista clínico tiene una gran repercusión, dado que estos microorganismos son causa frecuente de distintos tipos de infección, tanto comunitaria como nosocomial. Así, la diseminación de resistencias a penicilinas, asociaciones de betalactámico con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas, quinolonas, aminoglucósidos y, últimamente, a carbapenemes son un problema de orden mundial (3).

Las infecciones intraabdominales (IIA) constituyen un amplio y diverso grupo de procesos intra y retroperitoneales que incluyen infecciones no complicadas, en las que el proceso infeccioso se limita al órgano o tejido de origen (apendicitis, diverticulitis, colecistitis...), y complicadas, cuando la infección se extiende y afecta al peritoneo desencadenando cuadros generales, como las peritonitis difusas, o localizados, como los abscesos intraabdominales.

La mayoría se produce por perforación o inflamación de la pared intestinal, a partir de la microbiota gastrointestinal, y por tanto son infecciones polimicrobianas y mixtas, con predominio de bacterias anaerobias. El diagnóstico microbiológico es esencial para

conocer su etiología y sobre todo la sensibilidad antimicrobiana, en especial de las infecciones abdominales nosocomiales o comunitarias en pacientes con riesgo de infección por bacterias multirresistentes o por *Candida* spp. En términos generales, las IIA constituyen la segunda causa más frecuente de sepsis grave (4). La incidencia de las IIA aumenta con la edad del paciente y las enfermedades concomitantes (5, 6, 7, 8).

El manejo adecuado y eficaz de las IIA requiere la combinación del diagnóstico clínico y microbiológico temprano, y del tratamiento quirúrgico y antimicrobiano adecuado. Su pronóstico está claramente influenciado por la rapidez en la instauración de un tratamiento antimicrobiano eficaz (8,9).

Los microorganismos aislados más frecuentemente son *E. coli*, otras enterobacterias comunes tales como *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacteroides fragilis*. Los antibióticos usados más frecuentemente para tratar este tipo de infecciones son las cefalosporinas de segunda y tercera generación, en combinación con metronidazol, las penicilinas de espectro extendido asociadas con un inhibidor de betalactamasas y los carbapenemas. Sin embargo, el incremento de la resistencia a estos antibióticos hace difícil el tratamiento adecuado de estas infecciones. Teniendo en cuenta los resultados del estudio SMART, se observa que en España, el 8,7% de las cepas de *E. coli*; el 8,4% de *Klebsiella pneumoniae*, son productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs). Asimismo, este estudio muestra que la emergencia de resistencia en *P. aeruginosa* es un problema de salud pública. (10)

Teniendo en cuenta este contexto epidemiológico, es necesaria la comercialización de nuevos antibióticos con mayor actividad frente a microorganismos multirresistentes que puedan ser útiles en el manejo terapéutico de estas infecciones.

CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM (ZERBAXA®) (11)

Ceftolozano/tazobactam ha sido autorizado para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc), para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc), y para el tratamiento de la pielonefritis aguda.

Se presenta como polvo para concentrado para solución para perfusión. Cada vial contiene 1 g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam como sustancias activas.

La posología recomendada se indica en la tabla 1.

Tabla 1: Dosis intravenosa de Zerbaxa según el tipo de infección en pacientes con aclaramiento de creatinina > 50 ml/min

Tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal complicada*	1 g CEFTO/0,5 g TAZO	Cada 8 horas	1 hora	4-14 días
Infección del tracto urinario complicada Pielonefritis aguda	1 g CEFTO/0,5 g TAZO	Cada 8 horas	1 hora	7 días

*Se debe utilizar junto con metronidazol si se sospecha presencia de patógenos anaerobios. CEFTO = ceftolozano; TAZO = tazobactam

Farmacología

Ceftolozano es un antibiótico betalactámico que pertenece al grupo de las cefalosporinas.

Farmacodinamia

El mecanismo de acción de ceftolozano es similar al de otros antibióticos betalactámicos. Ejerce una actividad bactericida

uniéndose a proteínas de unión a penicilinas (PBP), lo que da lugar a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y la consiguiente muerte celular (11).

Tazobactam es un betalactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas. No tiene actividad antibacteriana importante. Inhibe diversas betalactamasas de clase molecular A, incluyendo las enzimas de amplio espectro (TEM y SHV) y de espectro extendido tipo BLEE (CTX-M, SHV y TEM). Tazobactam no inhibe adecuadamente los siguientes tipos de betalactamasas (11):

- Enzimas AmpC (producidas por Enterobacteriaceae o *P. aeruginosa*).
- Carbapenemasas de clase A de Ambler (por ejemplo, carbapenemasas de *K. pneumoniae* [KPCs]).
- Carbapenemasas de clase B o metalo-betalactamasas (por ejemplo, metalo-betalactamasas New Delhi [NDM], VIM).
- Beta-lactamasas clase D de Ambler (OXA-carbapenemasas, incluyendo OXA-48).

El espectro de actividad de ceftolozano incluye distintas enterobacterias tales como *E. coli*, *Citrobacter koseri*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* y *Salmonella* spp. Incluye también bacilos Gram negativos no fermentadores (aunque su espectro no incluye *Stenotrophomonas maltophilia* o *Acinetobacter*), algunas bacterias exigentes en sus requerimientos nutricionales, ciertos estreptococos y excepcionalmente algunos anaerobios. No presenta actividad frente a estafilococos ni enterococos.

Ceftolozano presenta buena actividad por sí solo frente a *P. aeruginosa*, siendo en la actualidad la cefalosporina con mayor actividad frente a este patógeno ya que es estable en presencia de betalactamasas AmpC y no se ve afectado por la pérdida de porinas de membrana externa (OprD) o por la presencia de bombas de expulsión activa (12).

Farmacocinética

La C_{máx} y el AUC de ceftolozano/tazobactam aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis únicas de ceftolozano de 250 mg a 3 g y en el intervalo de dosis únicas de tazobactam de 500 mg a 1,5 g.

La unión de ceftolozano y del tazobactam a las proteínas plasmáticas humanas es baja (aproximadamente del 16% al 21% y del 30%, respectivamente).

Ceftolozano se elimina mayoritariamente por vía renal como sustancia sin alterar. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina estimado <50 ml/min), así como en pacientes en hemodiálisis para mantener exposiciones sistémicas similares a las observadas en pacientes con función renal normal.

En cuanto a las posibles interacciones con otros medicamentos, no se esperan interacciones medicamentosas significativas entre ceftolozano/tazobactam y los sustratos, inhibidores e inductores de las enzimas del citocromo P450 (CYP) según los estudios *in vitro* e *in vivo*. Tazobactam es un sustrato de OAT1 y OAT3, los principios activos que inhiben OAT1 u OAT3 (p. ej., probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tazobactam (11).

Eficacia

La eficacia de ceftolozano/tazobactam ha sido evaluada en adultos en dos estudios pivotaes de fase III: CXA-cUTI-10 (04-05) y CXA-cIAI-10 (08-09). Inicialmente planteados como dos estudios pivotaes de idéntico diseño para cada una de las indicaciones, finalmente el laboratorio optó por agrupar los pacientes incluidos en

ambos estudios, en un solo estudio para cada una de las indicaciones autorizadas (IIAc y ITUc, incluida pielonefritis).

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO COMPLICADAS INCLUIDA PIELONEFRITIS AGUDA

Estudio CXA-CUTI-10 (04-05) (11, 12, 13, 14,15):

Se trata de un estudio en fase III, doble ciego, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad, en el que se comparó la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam (1/0,5 g cada 8h) con levofloxacino intravenoso (750 mg una vez al día) en ITUc/pielonefritis en adultos, administrados durante 7 días.

Los pacientes se estratificaron por la localización geográfica del centro de investigación. Los pacientes con catéter permanente, con obstrucción del tracto urinario o con dispositivos urinarios podían recibir hasta 9 días de tratamiento.

Inicialmente estaban planteados dos estudios de fase III, cada uno con un tamaño muestral de 776 sujetos. Finalmente, los datos de ambos estudios con idéntico diseño se agruparon, resultando en un único estudio con un tamaño muestral de 1083 pacientes.

El objetivo principal del estudio era demostrar la no inferioridad de ceftolozano/tazobactam frente a levofloxacino basándose en la diferencia de la erradicación microbiológica en la visita de curación (7±2 días tras fin de tratamiento) en la población microbiológicamente evaluable (ME).

Los criterios de inclusión fueron pacientes ≥18 años con piuria y diagnóstico de ITUc o pielonefritis y que cumplieran los siguientes requisitos:

- Presencia o empeoramiento de ≥2 de los siguientes síntomas: Fiebre (>38°C); dolor costal (pielonefritis) o dolor suprapúbico o costal (ITUc); sensibilidad en ángulo costovertebral o suprapúbico; náuseas o vómitos; disuria, frecuencia urinaria o urgencia urinaria (ITUc).
- Para ITUc, además debía de presentar uno de los siguientes factores de riesgo: hombres con historial de retención urinaria; retirada de catéter urinario permanente programada antes de finalizar el tratamiento; uropatía obstructiva en curso con tratamiento (médico o quirúrgico) programado antes de finalizar el tratamiento; o cualquier anomalía funcional o anatómica del tracto urogenital con dificultades para orinar y que resulten en un residuo post miccional de al menos 100 mL.

Se excluyeron del estudio, entre otros, pacientes con tratamiento antibiótico previo (48h antes de la primera dosis del estudio) excepto antibióticos con actividad únicamente frente a microorganismos Gram positivos (linezolid, vancomicina). También se excluyeron pacientes con las siguientes patologías: infección concomitante, obstrucción completa o permanente de tracto urinario, infecciones fúngicas confirmadas (≥ 10³ UFC/mL), catéter vesical permanente o stent urinario (incluido nefrostomía), absceso intrarenal o perinefrítico, prostatitis, reflujo vesico-uretral, derivación urinaria ileal, pacientes con insuficiencia renal grave (<30 mL/min) y con requerimiento para diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración u oliguria.

La variable primaria utilizada para evaluar la eficacia fue la proporción de sujetos con respuesta microbiológica (erradicación) en la visita de curación (realizada a los 7±2 días tras finalizar el tratamiento) en la población ME. Se definió la erradicación microbiológica como el recuento de colonias de todos los microorganismos aislados basalmente <10³ UFC/mL. Entre las variables secundarias se encuentran la proporción de sujetos con respuestas microbiológicas en la visita de curación en la población por intención de tratar con un microorganismo válido al inicio

(mITT) y la respuesta microbiológica al final de tratamiento en las poblaciones ME y mITT.

La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC-95%) fuera mayor del -10%, en cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (16, 17).

En total se aleatorizaron 1083 pacientes, el 74,4% de los cuales finalizó el estudio. Se excluyeron alrededor del 25% de los pacientes aleatorizados del análisis por mITT, por que no presentaban un aislado basal válido. En el análisis de la población ME para la variable principal en la visita de curación se incluyeron 340 pacientes tratados con ceftolozano/tazobactam y 353 pacientes tratados con levofloxacino.

Las características basales de la población estuvieron bien balanceadas. La mayoría de los pacientes presentaban pielonefritis (81,8%), eran de raza caucásica y con una edad media de 48 años. Se incluyeron pocos pacientes con una edad superior a los 65 años (24%) y alrededor del 30% presentaban insuficiencia renal leve o moderada que requirió ajuste de dosis.

La mayoría de las infecciones fueron debidas a Enterobacterias ($\approx 95\%$), siendo *E. coli* ($\approx 78\%$) el microorganismo más frecuente. No se identificaron diferencias significativas en cuanto a los microorganismos aislados en ambos brazos ni a las bacteriemias basales. Aproximadamente un 3% de los aislados basales Gram negativos eran resistentes a ceftolozano/tazobactam. La resistencia basal de *E. coli* a ceftolozano/tazobactam fue de 0,9%; de *P. aeruginosa* de 33,3% (20/23 aislados de *P. aeruginosa* correspondían a urocultivos de pacientes de centros del este de Europa, donde la tasa de resistencia es muy elevada); *K. pneumoniae* de 11% y *Enterobacter* spp. de 10,5%. En comparación, 28% de los aislados Gram negativos y 57% de los aislados Gram positivos eran resistentes a levofloxacino. Un 23,7% de los *E. coli* basales eran resistentes al mismo. La tasa de resistencia a levofloxacino para *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp y *K. pneumoniae* fue 60%, 53% y 44% respectivamente.

Se confirmó que aproximadamente un 14% de los pacientes de la población ME presentaban una enterobacteria productora de BLEE (115 en total, 61 pacientes en el brazo de ceftolozano/tazobactam y 54 en el brazo de levofloxacino).

Los principales resultados de eficacia se exponen en la Tabla 2.

El análisis de la variable principal demostró la no inferioridad de ceftolozano/tazobactam frente a levofloxacino en la población ME global y en los subgrupos de pacientes con pielonefritis y con ITUc. También se demostró la no inferioridad en el subgrupo de pacientes con pielonefritis aguda en las poblaciones ME y mITT.

En comparación con los pacientes con pielonefritis, la respuesta microbiológica en los pacientes con ITUc fue menor en ambos brazos. Los resultados se analizaron por subgrupos de pacientes con cepas resistentes o sensibles a levofloxacino. En el subgrupo de pacientes con cepas resistentes, las tasas de erradicación fueron superiores en el brazo de ceftolozano/tazobactam en comparación con levofloxacino (65,2% vs 42,4%). Sin embargo, la tasa de erradicación en este subgrupo fue menor que la obtenida en la población con cepas sensibles a levofloxacino (93,1% vs 82,2%).

Las tasas de erradicación fueron menores también en el caso de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, siendo numéricamente favorable a ceftolozano/tazobactam en comparación con levofloxacino [26/36 (72,2%) vs 17/26 (52%)].

El estudio incluyó un total de 24 pacientes con bacteriemia que fueron tratados con ceftolozano/tazobactam, de los cuales, 23 presentaban pielonefritis aguda. La tasa de erradicación en estos pacientes fue 87,5% (21/24). El brazo de levofloxacino incluyó un

total de 26 pacientes con bacteriemia, en los cuales, la tasa de erradicación fue 76,9% (20/26).

Tabla 2. Resumen de la eficacia de ceftolozano/tazobactam en el estudio CXA-CUTI-10 (04-05).

	CEFTO/ TAZO	LEVO	Diferencia absoluta (IC 95%)
Población total (análisis principal ME en la visita de curación)			
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población por ME, n/N (%)	288/340 (84,7 %)	266/353 (75,4 %)	9,4 (1,54;17,12)
Tipo de infección			
Pielonefritis			
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población ME, n/N (%)	242/280 (86,4 %)	231/287 (80,5 %)	5,9 (-0,20;12,04)
ITUc			
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población ME, n/N (%)	46/60 (76,7 %)	35/66 (53 %)	23,6 (6,91;38,47)

CEFTO = ceftolozano; TAZO = tazobactam; LEVO = levofloxacino.

Los resultados de los análisis de sensibilidad fueron consistentes con la variable principal.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES COMPLICADAS

Estudio CXA-CAI-10 (08-09) (11, 13, 14, 18):

Se trata de un estudio en fase III, doble ciego, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad, en el que se comparó la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam (1/0,5 g cada 8h) asociado a metronizadol con meropenem (1 g cada 8 h) en IIAC.

Los pacientes se estratificaron por la localización de la infección (colon vs otras localizaciones) y por la localización geográfica del centro.

Inicialmente estaban planteados dos estudios de fase III, cada uno con un tamaño muestral de 988 sujetos. Finalmente, los datos de ambos estudios con idéntico diseño se agruparon, resultando en un único estudio con un tamaño muestral de 983 pacientes.

El objetivo principal del estudio era demostrar la no inferioridad de ceftolozano/tazobactam frente a meropenem basándose en la curación clínica en la visita realizada a los 26-30 días desde la primera dosis para la población clínicamente evaluable (visita de curación). Se definió como curación clínica la resolución completa o mejoría significativa de los signos y síntomas específicos de la infección de forma que no fuera necesario más tratamiento antibiótico o no se requiriera cirugía o drenaje de la infección inicial.

La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del intervalo de confianza del 99% (IC-99%) fuera mayor del -12,5%, lo que cumple las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (16, 17).

Los criterios de inclusión fueron pacientes ≥ 18 años, con signos de infección sistémica, que requirieran una intervención quirúrgica en las primeras 24h después de la primera dosis de antibiótico por

uno de los siguientes diagnósticos (con evidencia de infección intraperitoneal):

- Colecistitis (incluida gangrenosa) con ruptura, perforación o progresión de la infección más allá de la vesicular biliar.
- Diverticulosis con perforación o absceso.
- Perforación apendicular o absceso periapendicular (limitado al 30%).
- Perforación aguda gástrica o duodenal, únicamente si se ha operado >24 h después de que ocurriera la perforación.
- Perforación traumática del intestino; únicamente si se ha operado >12 h después de que ocurriera la perforación.
- Peritonitis debida a la perforación de otro órgano o después de una cirugía previa.
- Individuos con enfermedad inflamatoria intestinal o isquémica, siempre que haya una perforación intestinal.
- Absceso intrabdominal (incluido hepático o esplénico).

Se excluyeron del estudio, entre otros, pacientes con tratamiento antibiótico previo (24h antes de la primera dosis del estudio). También se excluyeron pacientes con las siguientes patologías: absceso pared abdominal, obstrucción intestino delgado, isquemia intestinal sin perforación, apendicitis, colangitis aguda supurativa, pancreatitis necrosante infectada, absceso pancreático, infección pélvica, peritonitis bacteriana espontánea (asociada a ascitis crónica o cirrosis), pacientes con insuficiencia renal grave y con requerimiento para diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración u oliguria.

La variable primaria utilizada para evaluar la eficacia fue la tasa de sujetos con curación clínica en la visita de curación en la población clínicamente evaluable (CE). Entre las variables secundarias se encuentran la tasa de sujetos con curación clínica en la visita de curación en la población por ITT y tasa de pacientes con respuesta microbiológica en la visita de curación en la población ME.

En total se aleatorizaron (1:1) 993 pacientes a recibir ceftolozano/tazobactam (1,5 g cada 8 horas) más metronidazol (500 mg cada 8 horas) o meropenem iv (1 g cada 8 horas) más placebo durante 4-10 días, máximo 14 días en pacientes que presenten una de las siguientes condiciones: múltiples abscesos, peritonitis difusa no relacionada con la apendicitis, fracaso a tratamiento antimicrobiano previo o infección nosocomial. Se excluyeron alrededor del 20% de los pacientes aleatorizados del análisis CE. En este para la variable principal en la visita de curación se incluyeron 375 (78,8%) pacientes tratados con ceftolozano/tazobactam y 399 (80,8%) pacientes tratados con meropenem.

Las características basales de la población estuvieron bien balanceadas. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban infecciones de origen apendicular (48%), con una edad media de 50,7 años. Se incluyeron pocos pacientes por encima de los 65 años (23%) y más del 80% tenían una puntuación en la escala APACHE inferior a 10.

Los principales resultados de eficacia se exponen en la Tabla 3.

El análisis de la variable principal en este ensayo clínico demostró la no inferioridad de ceftolozano/tazobactam frente a meropenem en la población CE (94,1% en el brazo de ceftolozano/tazobactam en comparación con 94% en el brazo de meropenem) así como en la población por ITT (83,8% para ceftolozano/tazobactam frente al 85,8% en el brazo de meropenem.).

Los resultados de los análisis de sensibilidad fueron consistentes entre la variable principal y las secundarias.

En la población por ITT, que incluía tanto los fallos observados como los indeterminados (y que se atribuían como fallo), de los pacientes que no respondieron al tratamiento en el grupo de ceftolozano/tazobactam, hubo más pacientes mayores de 65 años (44,2% vs. 27,1%), con diagnóstico de peritonitis (76,6% vs. 64,3%) y pacientes a los que se les había practicado una laparotomía (64,9% vs. 48,6%) comparado con los fallos de tratamiento del grupo de meropenem.

Tabla 3. Análisis primario y secundario de no inferioridad - Respuesta clínica en la visita de curación (Poblaciones CE e ITT)

Respuesta Clínica	CEFTO/TAZO + METRO n (%)	MERO n (%)	Diferencia (IC 99%)
Análisis Principal: Población CE			
	N=375	N= 399	
Curación	353 (94,1)	375 (94)	0,0 (-4,16; 4,30)
Fallo	22 (5,9)	24 (6)	
Análisis Secundario: Población ITT			
	N= 476	N= 494	
Curación	399 (83,8)	424 (85,8)	-2,2 (-7,95; 3,44)
Fallo	77 (16,2)	70 (14,2)	
Observados	35 (7,4)	36 (7,3)	
Indeterminados*	42 (8,8)	34 (6,9)	

* Imputado como fallo. CEFTO = ceftolozano; TAZO = tazobactam; METRO = metronidazol; MERO = meropenem.

En los pacientes con bacteriemia de la población CE, se observó un 25% (2/8) de fallos para ceftolozano/tazobactam frente al 7,7% (1/13) en el brazo de meropenem. No obstante el bajo número de pacientes con bacteriemia no permite extraer ninguna conclusión.

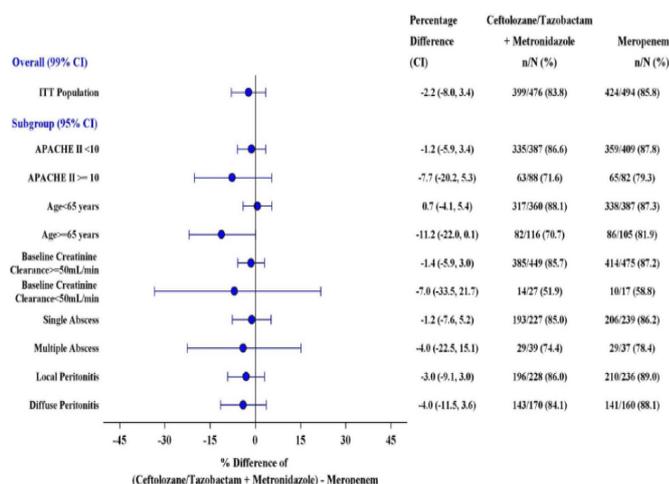
En el análisis por subgrupos de pacientes, la tasa de curación en la población CE fue comparable entre ambas ramas de tratamiento, aunque en la población ITT favorecen a meropenem. Las diferencias observadas en la población ITT se deben principalmente a que existe un desequilibrio en el número de pacientes con resultado indeterminado, los cuales son considerados fallos de tratamiento. El número de pacientes con resultado indeterminado es mayor en la rama de ceftolozano/tazobactam. 23 pacientes con ceftolozano/tazobactam vs. 16 pacientes con meropenem interrumpieron prematuramente el tratamiento por razones que incluían efectos adversos (2,1% vs. 0,8%), retiradas del estudio (1,9% vs. 1,2%) y muerte no relacionada con la IIA (1,5% vs. 1,0%).

Seguridad

Un total de 2076 pacientes han sido expuestos al menos a una dosis de ceftolozano/tazobactam. Los estudios de fase 3 incluyeron un total de 1015 pacientes, 533 pacientes con ITUc y 482 con IIAc. De los 1015 pacientes, la mayoría recibieron <11 días de tratamiento [alrededor del 36% recibieron 4-<8 días de tratamiento (362 pacientes) y el 51% 8-<11 días de tratamiento (522)].

El perfil de seguridad fue comparable entre los tratamientos en cada una de las indicaciones. Los siguientes eventos adversos se comunicaron con mayor frecuencia en la rama de ceftolozano/tazobactam: náusea, estreñimiento, dolor abdominal, pirexia, dolor de cabeza, hipotensión, hipokalemia y alteraciones de transaminasas (elevación de AST y ALT). Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento de ceftolozano/tazobactam fueron: náusea (1,7%), diarrea (1,6%), dolor de cabeza (1,4%), y transaminasas elevadas (1%).

Figura 1. Análisis por subgrupos según características basales: Respuesta clínica en la visita de curación (Población ITT)



Se produjeron un total de 12 muertes en pacientes tratados con ceftolozano/tazobactam y 8 muertes en los comparadores. Ninguna muerte fue relacionada con el tratamiento. La incidencia global de eventos adversos graves fue baja (aproximadamente 2%) y similar entre los sujetos expuestos a uno u otro fármaco.

En el estudio en pacientes con IIAc se notificaron un mayor número de reacciones adversas graves, sin diferencias entre ambos brazos de tratamiento. La mayoría fueron reportados en un único paciente y sin diferencias significativas entre los brazos de tratamiento.

En cuanto a efectos adversos de interés, no se notificaron alteraciones hematológicas y ningún paciente experimentó una reacción anafiláctica durante el tratamiento con ceftolozano/tazobactam. La incidencia de casos de colitis pseudomembranosa (incluidos los relacionados con *Clostridium difficile*), tromboflebitis, toxicidad renal fue baja y comparable entre los brazos de tratamiento.

DISCUSIÓN

El mecanismo de acción de ceftolozano es similar al de otros antibióticos betalactámicos. Su espectro de actividad incluye distintas enterobacterias, bacilos Gram negativos no fermentadores, algunas bacterias exigentes en sus requerimientos nutricionales, ciertos estreptococos y excepcionalmente algunos anaerobios. La principal característica de ceftolozano es su estabilidad en presencia de betalactamasas tipo AmpC producidas por pseudomonas y no se ve afectado por la pérdida de porinas de membrana externa (OprD) o por la presencia de bombas de expulsión activa, lo que potencialmente lo hace un antibacteriano adecuado para tratar infecciones producidas por *P. aeruginosa* multirresistente.

Por otro lado, tazobactam inhibe diversas betalactamasas de clase molecular A, incluyendo las BLEE (CTX-M, SHV y TEM), lo que confiere a esta combinación fija la posibilidad de utilizarse en determinadas infecciones producidas por bacterias productoras de BLEEs. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que no inhibe muchas de las betalactamasas emergentes en infecciones por microorganismos multi y panresistentes, tales como enterobacterias portadoras de betalactamasa AmpC plasmídica (CMY y FOX), carbapenemasas KPC-2/3 y tipo OXA, PSE, VEB-5 o las metalobetalactamasas.

La justificación de la dosis de ceftolozano y de tazobactam se ha basado en análisis PK/PD que dejan algunas incertidumbres. Se desconoce, por tanto, si la dosis de tazobactam es suficiente en casos de hiperproducción de betalactamasas.

La solicitud de comercialización se sustenta en dos ensayos clínicos pivotaes, uno por indicación. Ambos ensayos clínicos cumplen con los requerimientos establecidos en la guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en lo referente a los criterios de inclusión, los análisis (variables y poblaciones) llevados a cabo y los criterios de no inferioridad. Sin embargo, tal y como se detalla a continuación, no cumple con lo establecido en relación con el tipo de infección a tratar o el porcentaje de pacientes con un tipo concreto de infección que se requiere para demostrar la eficacia en las indicaciones solicitadas.

ITUC

A pesar de que el estudio pivotal puso de manifiesto la eficacia de ceftolozano/tazobactam en términos de no inferioridad respecto al comparador (levofloxacino), principalmente en pacientes con pielonefritis, las conclusiones de este estudio son limitadas por diversos aspectos:

- En general, el comparador utilizado no se considera adecuado. De acuerdo a las pruebas de sensibilidad del estudio, un 30% de las bacterias Gram negativas y un 57% de las Gram positivas eran resistentes a levofloxacino, lo que introduce un claro sesgo en los resultados.

- Por otro lado, la guía de la EMA indica que las ITUC y pielonefritis deben estudiarse en ensayos clínicos separados y de no ser así, el porcentaje de pacientes con pielonefritis debe limitarse.

En el estudio de ITUC, más del 80% de los pacientes presentaban pielonefritis, lo que supone que la demostración de eficacia en otras ITUC se basa en tan solo 60 vs 66 pacientes por brazo. Cuando se tiene en cuenta únicamente a los pacientes con otras ITUC y con cepas sensibles a levofloxacino, el número de pacientes es muy limitado y no permite concluir la no inferioridad de ceftolozano/tazobactam frente a levofloxacino en este subgrupo (ceftolozano/tazobactam 25/28 (89,3%) vs. 25/29 (86,2%) para levofloxacino 3,1%; 95% CI -15,37; 21,25, población ME).

- En este estudio, la prevalencia de infecciones por bacterias productoras de BLEEs fue baja, lo que limita las conclusiones que se pueden sacar sobre la eficacia clínica de ceftolozano/tazobactam frente a estos microorganismos.

- Los pacientes con ITUC desarrollan alteraciones renales. Se debe mencionar que la seguridad y dosis adecuada en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal grave no se conoce ya que estos pacientes se excluyeron del estudio pivotal.

- Por último, el estudio pivotal incluyó un porcentaje bajo de pacientes mayores de 65 años.

Todas estas limitaciones han quedado adecuadamente reflejadas en la ficha técnica.

IIAc

En general, el estudio demuestra la no inferioridad de ceftolozano/tazobactam en combinación con metronidazol en comparación con meropenem, tanto para la variable principal como para las secundarias. Los resultados de los análisis de sensibilidad apoyan las conclusiones del análisis principal y análisis secundarios. Por tanto, el balance beneficio/riesgo se considera favorable. Sin embargo, las conclusiones de eficacia de ceftolozano/tazobactam en determinados subgrupos o infecciones son limitadas.

Al igual que en el estudio en ITUC, la principal limitación del estudio es el tipo de pacientes incluidos (mayoritariamente IIAc adquiridas en la comunidad), dado que aproximadamente el 50% de

los mismos tenían como foco primario de infección el apéndice y la guía europea de evaluación de antibacterianos recomienda un máximo de 30%. El que la mitad de los pacientes incluidos fuera por una apendicitis se refleja en la gravedad de la infección que presentaban, con puntuaciones APACHE bajas y duraciones de tratamiento cortas. En resumen, la población incluida en el estudio no representa adecuadamente el espectro de infecciones que constituyen las IIAC.

Los análisis llevados a cabo por subgrupos indican que ceftolozano/tazobactam tiene resultados algo inferiores a meropenem en los subgrupos de pacientes más graves (puntuación APACHE >10), en pacientes >65 años, en pacientes con insuficiencia renal moderada y en infecciones con otra localización distinta al apéndice.

Estas limitaciones han quedado adecuadamente reflejadas en la ficha técnica.

Seguridad

En general, el perfil de seguridad de ceftolozano/tazobactam resultó similar al de los comparadores en ambos estudios pivotaes a la dosis y duración de tratamiento ensayadas, con una frecuencia de reacciones adversas ligeramente mayor para ceftolozano/tazobactam. La incidencia y tipo de reacciones adversas es consistente con las observadas para otras cefalosporinas y la mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados.

CONCLUSIÓN

Ceftolozano/tazobactam (1g / 0,5g cada 8 h) administrado por vía intravenosa (asociado a metronidazol en los casos de sospecha de patógenos anaerobios) ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, frente a meropenem en el tratamiento de las IIAC. También ha demostrado no inferioridad frente a levofloxacino en el tratamiento de las pielonefritis agudas, y de forma más limitada en otras ITUc.

El perfil de seguridad de ceftolozano/tazobactam ha resultado aceptable y similar al de los comparadores en los diferentes ensayos clínicos.

Sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones de los ensayos clínicos arriba mencionadas, de forma general se considera que es preferible el uso de los antimicrobianos indicados habitualmente frente a este tipo de infecciones.

En los casos en los que haya una sospecha clínica o una alta prevalencia local de infección por enterobacterias productoras de BLEEs (clase molecular A, incluyendo las enzimas CTX-M, SHV y TEM) se considera que ceftolozano/tazobactam es una alternativa terapéutica como tratamiento empírico a las ya existentes para este tipo de infecciones (por ejemplo carbapenemes) aunque los datos por el momento son limitados.

Ceftolozano/tazobactam constituye una alternativa en los casos en los que se demuestre una infección por ciertas cepas multirresistentes, incluyendo cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*. La elección del tratamiento en estas situaciones será individualizada según antibiograma, datos de eficacia y riesgo de toxicidad en ese paciente concreto.

En este contexto, con la difusión y puesta en marcha de programas de optimización de uso de antibióticos, es recomendable que se consulte con un microbiólogo o con un especialista en enfermedades infecciosas para que asistan en el manejo terapéutico de este tipo de infecciones tan complejo.

La experiencia de ceftolozano/tazobactam en pacientes con bacteriemia se reduce a un número pequeño de casos por lo que los datos sobre su eficacia son limitados para extraer conclusiones.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Ceftolozano/tazobactam ha sido financiado en pacientes en elevado riesgo de infección por bacterias gram negativas multirresistentes y especialmente con mayor probabilidad de aislamiento de Pseudomonas aeruginosa, enfocándose principalmente en los casos más complicados por la comorbilidad del paciente: ingresados en UCI, inmunodeprimidos, neutropénicos, o por la gravedad de la infección (sepsis urinaria, infección de orina relacionada con la sonda, peritonitis secundarias o terciarias).

REFERENCIAS

1. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Cek, K.G. Naber, P. Tenke, F. Wagenlehner. European Association of Urology 2013.
2. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 875-905.
3. Infección del tracto urinario. SEIMC 2013. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeintres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>
4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001, 344: 699-709.
5. Bedirli A. Factors effectings the complications in the natural history of acute cholecystitis. Hepatogastroenterology 2001; 48: 1275-78.
6. Lee JF, Leow CK, Lau W et al. Apendicitis in the elderly. Aust NZJ Surg 2000; 70: 593-96.
7. Ferzoco LB. Acute diverticulitis. N Engl J Med 1998; 338: 1521-26.
8. Joseph S. Solomkin, John E. Mazuski, John S. Bradley, Keith A. Rodvold, Ellie J. C. Goldstein, Ellen J. Baron, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:133-64.
9. Pitcher WD, Musher DM. Critical importance of early diagnosis and treatment of intra-abdominal infection. Arch Surg 1982; 117: 328-33.
10. Cantón R, Loza E, Aznar J, et al; SMART-Spain Working Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). Rev Esp Quimioter. 2011 Dec;24(4):223-32.
11. Ficha Técnica Zerbaxa[®] disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003772/WC500194595.pdf
12. Ceftolozano/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs. 2014 Jan;74(1):31-51 Zhanell GG.
13. EPAR de Zerbaxa[®] disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003772/WC500194598.pdf



14. FDA Medical Review Application Zerbaxa®. Center for Drug Evaluation and Research. Disponible en: "www.accessdata.fda.gov" (PDF).

15. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385: 1949-56.

16. EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf. Accessed January 15, 2012.

17. EMA Addendum to guideline on the evaluation of medical products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf. Accessed May 01, 2014.

18. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, Yoon M, Collins S, Yuan G, Barie PS, Eckmann C. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60(10):1462-71.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Medicina Interna y la Asociación Española de Cirujanos han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.