



Cuadernillo de Uso Racional de Antimicrobianos y Otros Recursos
Comisión de USO ADECUADO DE RECURSOS (CUAR)
Sociedad Argentina de Infectología

El propósito de estos cuadernillos es el de otorgar una base racional para la utilización de los nuevos antimicrobianos, así como para la consideración de las nuevas indicaciones de las viejas drogas y para el uso de los métodos de diagnóstico. Se hará énfasis en las indicaciones, la dosificación -y las necesarias adecuaciones a peso y otras variables fisiológicas-, así como en aspectos de la reconstitución y conservación. No se pretende hacer una revisión bibliográfica exhaustiva de los temas, sino mostrar los resultados de esa tarea efectuada por miembros de la CUAR, pasada por el tamiz de la consideración de la evidencia disponible, con el objetivo de mejorar los resultados de nuestros pacientes y combatir la resistencia devenida del uso inadecuado de los antimicrobianos.

MAYO 2019

Comisión de Uso Adecuado de Antibióticos y otros Recursos

Coordinadora: María José López Furst

Secretaria: Corina Nemirovsky

Integrantes: Laura Barcelona, Gisella Bejarano, Adriana Basombrío, Germán Bernardi, Aníbal Calmaggi, Liliana Clara, Angel Colque, Rosita Contreras, Lautaro de Vedia, Javier Desse, Eugenia Di Líbero, Marcelo Gañete, Martín Hojman, Vanesa Kaneshiro, Gustavo Lopardo, Fernando Mozun Tamborenea, Analía Mykietiuk, Carolina Osuna, Pedro Pesaq, Daniel Pryluka, Héctor Ralli, Claudia Rodríguez, Andrés Sandor, Pablo Scapelatto, Marcela Vera Blanch

CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM

Ceftazidima (CAZ) es una cefalosporina de tercera generación con actividad frente a *Pseudomonas* spp. Es estable frente a betalactamasas de amplio espectro como TEM, SHV y OXA y es inactivado por las BLEE, cefamicinasas (AmpC) y carbapenemasas. La hiperproducción de AmpC por mutaciones cromosómicas en *Enterobacter*, *Serratia* o *Citrobacter* compromete la actividad de CAZ en estas especies.

Avibactam (AVI) es un nuevo inhibidor sintético de las betalactamasas, no betalactámico. Presenta escasa actividad antibacteriana intrínseca. A diferencia de los inhibidores hasta ahora disponibles (ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam), AVI tiene una potente actividad inhibidora frente a las BLEE y carbapenemasas como las KPC, betalactamasas de clase C y algunas de clase D, entre las que se halla la OXA-48 y la OXA 163 (esta última con presencia en Argentina). No tiene actividad frente a las carbapenemasas de clase B (metalobetalactamasas, MBL).

Espectro

La combinación conserva las características, en cuanto al espectro, que definen el perfil de actividad de CAZ. Aunque tiene buena actividad frente a *Streptococcus* spp., su actividad sobre *Staphylococcus* spp. es limitada y carece de ella frente a *Enterococcus* spp. Tampoco es activa frente a la mayoría de los anaerobios estrictos, como *Bacteroides* o *Clostridium*, si bien tiene alguna actividad frente a *Prevotella* y *Fusobacterium*. La producción de betalactamasas en anaerobios es común en los aislamientos de *Bacteroides* (80–100%). Estas enzimas están codificadas cromosómicamente, como las metalo-betalactamasas (clase B), por lo cual no posee acción frente a estos anaerobios.

Es muy activa frente a *Haemophilus influenzae* y tiene una actividad muy limitada frente a bacilos gramnegativos no fermentadores diferentes a *Pseudomonas*, como *Acinetobacter*.

Avibactam tiene actividad contra las betalactamasas clase A, C y muchas de clase D, incluidas las carbapenemasas. Esta propiedad expande la actividad de ceftazidima sobre Gram negativos para incluir algunas enterobacterias productoras de carbapenemasas como KPC, OXA-48 de clase D. El punto de corte de susceptibilidad de la FDA para ceftazidima-avibactam es de 8/4 µg / ml.

Es importante recalcar que recientemente fue informado el primer caso de una KPC-3 resistente a ceftazidima-avibactam en una *K. pneumoniae*; sin embargo, el mecanismo exacto de resistencia aún no ha sido aclarado.

Según datos del ANLIS presentados en abril 2019, se testeó la susceptibilidad a CAZ/AVI en 701 aislamientos de 219 hospitales argentinos (518 Enterobacterias (ETB) productoras de carbapenemasas y 183 *Pseudomonas aeruginosa* (PAE)). Las ETB con beta lactamasas clase A (183) y D (183) fueron uniformemente sensibles (98 a 100%), mostrando una potente actividad contra las cepas productoras de OXA 163 y OXA 48-like. En PAE (183) se observó muy buena actividad en carbapenemasas clase A, BLEE y clase D cefepimasas (90-95%). Solo cepas hiperproductoras de eflujo mostraron resistencia adquirida a ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI). Es importante destacar que estos datos corresponden al periodo pre-comercialización de la droga.

Se trata, por tanto, de una combinación destinada al tratamiento de infecciones producidas por bacterias aerobias Gram negativas resistentes a CAZ debido a la producción de alguna/s de las betalactamasas que son inactivadas por AVI.

Farmacología

CAZ y AVI muestran farmacocinética lineal. Los dos fármacos se unen débilmente a proteínas y carecen de metabolismo hepático y de interacciones mutuas. Ambas moléculas tienen una vida media de eliminación de alrededor de 2 horas (algo mayor si se administran en infusión prolongada de 2 horas). Como CAZ/AVI se excreta principalmente por el riñón, el régimen de dosificación debe ajustarse a la función renal (ver tabla 1).

Tabla 1. Administración de CAZ/AVI en pacientes con disfunción renal

Cl Cr (ml/min)	Dosis CAZ/AVI	Frecuencia	Tiempo de infusión
>50	2/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas
31-50	1/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
16-30	0,75/0,1875 g	Cada 12 horas	2 horas
6-15	0,75/0,1875	Cada 24 horas	2 horas
Hemodiálisis	0,75/0,1875	Cada 48 horas	2 horas

Perfil de seguridad en el embarazo: B

CAZ/AVI penetra en el fluido de revestimiento epitelial con una C_{max} y AUC aproximadamente del 30% de la concentración plasmática de ambos componentes. La penetración de AVI en LCR en ratones fue del 38%, sin embargo, las publicaciones de tratamiento de meningitis son reportes de casos con administración de aminoglucósidos intratecales asociados.

Como otros antibióticos beta-lactámicos, el parámetro PK-PD que mejor correlaciona con la eficacia para CAZ/AVI es el T > CIM. Una relación objetivo de T > MIC de aproximadamente 50% se considera necesaria para una respuesta microbiológica favorable en pacientes con neumonía por bacilos Gram negativos.

Las simulaciones de Monte Carlo predicen > 98% de probabilidad de alcanzar el objetivo de las CIM de CAZ/AVI 8 mg / ml utilizando la dosis estándar de 2,5 g (2 g de CAZ, 500 mg de AVI) infundido durante 2 horas cada 8 horas.

En pacientes críticamente enfermos sería de esperar, en base a la hidrosolubilidad y el perfil PK, que CAZ/AVI adquiera concentraciones séricas más bajas debido al mayor V_d y/o alteración del aclaramiento renal. No hay datos sobre si las infusiones más prolongadas de CAZ/AVI más allá de las 2 horas aprobadas mejorarían el perfil de PK-PD en esta población de pacientes.

En pacientes pediátricos, el primer estudio (NCT01893346) de fase 1, evaluó el perfil farmacocinético y la seguridad de una sola dosis de CAZ/AVI. Cuatro cohortes fueron evaluadas, incluida la edad ≥ 12 a <18 años y ≥ 3 meses a <2 años. La dosis varió entre 12.5 y 50 mg/kg, mostrando perfil similar al de pacientes adultos. El estudio evaluó solo una dosis por lo que se necesitan más estudios para evaluar la cinética y seguridad después de dosis múltiples.

Efectos adversos

CAZ/AVI presentó, en los estudios clínicos, un perfil de efectos adversos similar al de los comparadores.

- 10%: Hematológico: prueba de Coombs directa + (3% a 21%; no hay reportes de anemia hemolítica)
- 1% a 10%: Dermatológico: prurito (2%), Gastrointestinal: vómitos ($\geq 5\%$), diarrea (3%), náuseas (3%), constipación (2%), dolor abdominal superior (1%)

- <1%, post-comercialización y/o reportes de caso: insuficiencia renal aguda, ansiedad, candidiasis, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, disgeusia, hipokalemia, aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento transaminasas, flebitis, leucopenia, rash maculopapular, nefrolitiasis, trombocitopenia, urticaria

Los pacientes con insuficiencia renal constituyen un grupo de especial riesgo donde se ha documentado mayor prevalencia tanto de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad, como de efectos adversos neurológicos y de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Usos

En vista del creciente número de bacilos Gram negativos multirresistentes y la falta de opciones de tratamiento disponibles, en 2015 la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos) aprobó el uso de CAZ/AVI para tratar esas infecciones cuando no hubiera otra opción disponible hasta que los estudios de fase 3 fueran terminados.

Los estudios pivotaes desarrollados han dado lugar a las indicaciones aprobadas para CAZ/AVI como el tratamiento de la infección del tracto urinario complicada (estudio RECAPTURE) y de la infección intraabdominal complicada en combinación con metronidazol (estudio RECLAIM), así como de la neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (estudio REPROVE). Estos ensayos adolecen de una escasa proporción de pacientes incluidos con infecciones por microorganismos resistentes a ceftazidima. Con la intención de paliar esta limitación se diseñó un estudio fase III (estudio REPRISE) que buscaba específicamente evaluar la eficacia de CAZ/AVI en el tratamiento de infecciones por enterobacterias resistentes a ceftazidima. Se lo comparaba con la mejor terapia disponible en cada caso, lo que ha dado lugar a la autorización del uso de CAZ/AVI en el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram negativos aerobios en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas.

Luego de los estudios de fase III, han sido publicados algunos estudios retrospectivos, incluyendo análisis comparativo contra polimixina y amikacina en el tratamiento de *Klebsiella spp.* carbapenem resistente. El tratamiento de la bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem con CAZ/AVI se asoció con mayores tasas de éxito clínico y menor mortalidad que los regímenes que contienen aminoglucósidos o colistina.

Según un estudio retrospectivo y descriptivo, CAZ/AVI fue una opción adecuada con una mortalidad intrahospitalaria del 32% en 60 pacientes. Otro estudio pequeño (31 pacientes) evaluó la bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenem en pacientes hematológicos, sugiriendo mejores resultados que los comparadores con mayor tasa de cura clínica (85.7 vs 34,8%, respectivamente, $p = 0,031$) aunque no hubo diferencias en la mortalidad cruda entre ambos grupos.

En un análisis que se realizó post hoc de cura clínica según el tipo de beta-lactamasa, CAZ/AVI tuvo tasas de curación clínica mayores al 90% en pacientes infectados con enterobacterias productoras de BLEE y/o carbapenemasa, pero solo el 75% entre los pacientes con patógenos que producen enzimas de tipo AmpC.

CAZ/AVI ha sido evaluado versus meropenem en adultos hospitalizados con neumonía nosocomial (NCT01808092) y pacientes neutropénicos (NCT02732327).

Otros estudios descriptivos han mostrado resultados discrepantes, en general, con pocos pacientes. Un trabajo que evaluó 121 pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenem encontró que la mortalidad fue alta, independiente de la terapia elegida, incluyendo CAZ/AVI. Sin embargo, hubo una mediana de 47 horas hasta que los pacientes recibieron el tratamiento antibiótico efectivo.

En un estudio de uso compasivo, CAZ/AVI fue utilizado para el tratamiento de 36 pacientes con infección severa causada por bacterias resistentes a carbapenem. Se atribuyó la supervivencia a la cura microbiológica (71,4% de mortalidad en pacientes sin cura microbiológica, $p = 0.01$). La mayoría de estos pacientes recibió terapia antibiótica previa y la duración media de CAZ/AVI fue de 16 días.

En otro estudio descriptivo, el fracaso de la cura microbiológica se asoció con baja susceptibilidad de los aislamientos a CAZ/AVI, logrando el 30% en 10 aislamientos de 37 pacientes evaluados.

Resistencia

En 2015 se publicó el primer caso de resistencia a CAZ/AVI en una cepa de *K. pneumoniae* productora de KPC-3. Desde entonces, se han presentado otros casos. Por este motivo, a pesar de ser una droga prometedora, su uso debe ser sumamente cauteloso. Es importante remarcar que a diferencia de otras beta-lactamasas, el enlace entre AVI y KPC-2 y KPC-3 es diferente, y esto teóricamente podría reducir la potencia

o inducir resistencia. En KPC-2, una de las carbapenemasas que ha traído mayor preocupación actualmente, ya hay evidencia de producción de hidrólisis de AVI. La actividad hidrolítica de CAZ puede limitar la utilidad de CAZ/AVI como monoterapia en infecciones causadas por aislamientos que llevan CTX-M-14 y OXA-48. La necesidad de utilizar CAZ/AVI en tratamiento combinado con otros antibióticos para el manejo de infecciones graves aún se encuentra en estudio. Hasta 2016, la resistencia a CAZ/AVI fue restringida a informes de casos. Desafortunadamente, considerando datos recientes, es importante saber que la resistencia está aumentando.

Conclusiones y posicionamiento terapéutico

En resumen, CAZ/AVI es una muy atractiva combinación antimicrobiana dado su amplio espectro de acción, incluyendo bacterias multirresistentes. La farmacocinética y el perfil son similares al de las otras cefalosporinas inyectables. El perfil de sensibilidad sigue siendo alto, aunque ya hay descripciones de aislamientos resistentes, principalmente en presencia de carbapenemasas de tipo KPC-2. Es mandatorio contar con un programa de control de administración de antibióticos cuidadoso, a fin de evitar la emergencia de resistencia rápida y preservar esta herramienta terapéutica.

Puesto que CAZ/AVI representa una de las últimas armas poderosas de las que se dispone para tratar infecciones causadas por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, debería planificarse en cada centro un uso prudente y reservar esta opción terapéutica para pacientes con infecciones bien documentadas difíciles de tratar o en áreas con una alta prevalencia de enterobacterias resistentes a carbapenemes. Queda también por definir, cual es el papel de esta combinación de drogas en el uso empírico inicial en pacientes que se conocen colonizados por KPC, especialmente en casos graves o, por ejemplo, en pacientes neutropénicos, y si el uso de alguno de los scores predictivos diseñados pudiera ser de utilidad. Por último, su alto costo ha sido una limitante para su mayor uso en nuestro medio y para contar con mayor experiencia clínica a nivel nacional.

Bibliografía

- Oliver A, Castillo F. Espectro y actividad in vitro de ceftazidima/avibactam. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(Supl 2):11-4

- Canut Blasco A, Cobo Reinoso J. Farmacocinética y farmacodinamia de ceftazidima/avibactam. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(Supl 2):15-8
- E. Calbo et al. Utilización de ceftazidima/avibactam en el hospital: ¿cuándo?, ¿dónde?, ¿cómo? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(Supl 2):42-7
- Wagenlehner FM et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis.* 2016;63:754-62.
- Mazuski JE et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1380-9.
- AstraZeneca's antibiotic Zavicefta met primary endpoints in Phase III trial for treatment of hospital-acquired pneumonia [consultado 9-2016]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/AstraZenecasantibiotic-Zavicefta-met-primary-endpoints-in-Phase-III-trial-for-treatment-ofhospital-acquired-pneumonia-21072016.html>
- Carmeli Y et al. Ceftazidime/avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:661-73.
- Neuner EA, Gallagher JC. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *VIRULENCE* 2017, VOL. 8, NO. 4, 440–452 <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1221021>
- Tuon FF, Rocha JL, Formigoni-Pinto MR. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review. *Infection.* 2018 Apr;46(2):165-181. doi: 10.1007/s15010-017-1096-y. Epub 2017 Nov 7.
- Satlin MJ, Chen L, Patel G, y col . Multicenter clinical and molecular epidemiological analysis of bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the CRE epicenter of the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(Epub 2017/02/09).

- Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B y col. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:1916–64.
- Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime–avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. <http://dx.doi.org/10.2147/CE.S40698>
- Pasteran F, Danze D, Manocal A y col. In vitro activity en ceftazidime-avivactam against contemporary carbapenem resistant/carbapenemase-producing Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates of Argentina. ECCMID 2019. # Abst. 6164.