



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.

MARZO 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

CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM

Ceftolozano/tazobactam combina una nueva cefalosporina con actividad antipesudomonas (ceftolozano) y un inhibidor de beta-lactamasa clásico (tazobactam).

Esta droga fue aprobada por la FDA en diciembre de 2014¹, por la Agencia Europea de Medicina (EMA) en septiembre de 2015², y por la ANMAT en marzo de 2017³. Fue desarrollado por Merck y su nombre comercial en la Argentina es Zerbaxa®.

Está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) en combinación con metronidazol e infecciones urinarias complicadas (ITUc), incluyendo pielonefritis⁴.

Características de ceftolozano y tazobactam

Ceftolozano es una nueva cefalosporina, estructuralmente similar a ceftazidima. Sin embargo, ciertas diferencias morfológicas a nivel de las cadenas laterales hacen que sea más resistente a la hidrólisis mediada por las beta-lactamasas de tipo AmpC⁵. Por otra parte, es más resistente al efecto de la pérdida de porinas de la membrana exterior⁶.

Tazobactam es un inhibidor clásico de la β -lactamasa, que se une en forma irreversible al sitio activo de las beta-lactamasas de tipo AmpC.

La adición de tazobactam a ceftolozano incrementa la actividad in vitro contra microorganismos productores de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE), tales como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, así como contra aislamientos *Enterobacter* y *Citrobacter productoras de AmpC*^{7 8}. Ceftolozano/tazobactam ha demostrado también mayor actividad in vitro que las cefalosporinas disponibles contra *Enterobacteriaceae*, pero permanece susceptible a la hidrólisis por MBLs y KPC^{9 10}.

Además tiene actividad contra bacilos Gram negativos no fermentadores (aunque no contra *Acinetobacter* ni *Stenotrophomonas maltophilia*), algunos estreptococos y escasos anaerobios. En cuanto a los Gram positivos, tiene actividad frente a la mayoría de los estreptococos pero casi nula actividad frente a enterococo y estafilococo.

Actividad in vitro

Ceftolozano/tazobactam ha demostrado tener actividad *in vitro* contra el 98% de los aislamientos de *E. coli* productores de BLEE, y el 42% de las *K. pneumoniae* productores de BLEE¹¹. Un estudio analizó los resultados de 150 pacientes con infecciones debidas a *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE enrolados en los estudios pivotaes de IIAC e ITUc, en los cuales los comparadores fueron meropenem y levofloxacin a respectivamente¹². El 82% de los aislamientos fueron susceptibles a Ceftolozano/tazobactam, mientras que solo el 25% eran susceptibles a levofloxacin a. En IIAC, ceftolozano/tazobactam y meropenem exhibieron resultados similares (tasas de cura clínica 95,8% y 88,5% respectivamente, con tasas equivalentes de erradicación microbiológica).

Ceftolozano/tazobactam es otra combinación de β -lactámico con inhibidor de β -lactamasa, que, al igual que ceftazidima-avibactam, ha demostrado tener excelente actividad frente a aislamientos de *P. aeruginosa* multiresistentes (PAeMDR). Sin embargo, solo 4 estudios han comparado la actividad de estos dos antibióticos frente a frente^{13 14 15 16}. En ellos, la actividad de ceftolozano/tazobactam varió entre el 73% y el 92%, mientras que la de ceftazidima-avibactam osciló entre 62% y 92%.

Un estudio *in vitro* comparó la actividad de ceftolozano/tazobactam con la de ceftazidima/avibactam frente a 290 aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, provenientes de tracto respiratorio, sangre o heridas infectadas (n= 195, 35 y 60 respectivamente). Los resultados mostraron que ceftolozano/tazobactam fue más activo que ceftazidima/avibactam (91% vs 81% de susceptibilidad)¹⁶. Esta superioridad de ceftolozano/tazobactam fue sostenida cuando se consideró el sitio de origen (respiratorio, sangre o herida) o la no susceptibilidad a otros antibióticos beta-lactámicos. Un estudio *in vitro* demostró que ceftolozano/tazobactam es efectivo contra *P. aeruginosa* en estado planktónico pero no en estado de biofilm¹⁷.

Farmacocinética

La concentración plasmática máxima de ceftolozano ocurre alrededor de una hora luego del inicio de su infusión. La vida media plasmática de ceftolozano es 2,7 horas en sujetos sanos, no infectados, y no se produce una acumulación significativa luego de múltiples dosis¹⁸. Esta relativamente corta vida media lleva a la necesidad de administrarla en dosis

cada 8 horas. Ceftolozano se excreta a través de los riñones con un mínimo metabolismo. El clearance de tazobactam no parece ser influenciado por la administración conjunta con ceftolozano¹⁹, a diferencia de lo que ocurre cuando es co-administrado con piperacilina, situación en la que se produce una reducción del clearance de tazobactam con un correspondiente aumento del área bajo la curva²⁰. El volumen de distribución de ceftolozano es 12,9 litros, lo que es cercano volumen extracelular promedio, sugiriendo potenciales niveles terapéuticos extracelulares en el sitio de infección. El volumen de distribución aumenta en pacientes con obesidad y en sujetos con infecciones²¹. Ceftolozano/tazobactam está siendo estudiado para ser utilizado en neumonía. En este contexto, la farmacocinética en el pulmón fue evaluada en voluntarios sanos y comparada con la de piperacilina/tazobactam²². La relación fluido del epitelio lineal (ELF) con la de plasma AUC de ceftolozano fue comparable con la de piperacilina (0,48 vs 0,26, respectivamente). La concentración de ceftolozano en el ELF excedió los 8 mg/L durante >60% del intervalo de dosis, lo que sugiere que sería suficiente para inhibir el crecimiento de especies susceptibles de *Pseudomonas* en el pulmón. Debe mencionarse que la concentración de tazobactam en el ELF fue dos veces mayor cuando se administró con piperacilina en comparación con ceftolozano. Esto no parece ser de importancia en infecciones del tracto respiratorio causadas por especies de *Pseudomonas*, debido a que tazobactam agrega poco al efecto anti-pseudomonas de ceftolozano, pero podría ser importante cuando se tratan infecciones pulmonares causadas por *Enterobacteriaceae* productoras de β -lactamasas.

Dosis

La dosis recomendada de ceftolozano/tazobactam es de 1,5 g cada 8 horas, en infusión intravenosa, durante una hora.

En pacientes con fallo renal se debe ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina durante todo el período de tratamiento. En los días de hemodíalisis la dosis debe administrarse inmediatamente después de finalizada la sesión.

Clearence Creatinina	Dosis recomendadas
30 a 50 ml/min	750 mg cada 8 hs (500mg y 250 mg) IV
15 a 29 ml/min	375 mg cada 8 hs (250 mg y 125 mg) IV
Enf renal terminal en hemodiálisis	Dosis de carga de 750 mg (500 y250) y luego 150 cada 8 hs

Presentación: polvo para solución, cada vial contiene 1g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam. Debe ser reconstituida con 10 ml de agua estéril o de solución fisiológica al 0.9 %. Esta solución no debe ser inyectada directamente, sino diluida en 100 ml de solución fisiológica o dextrosa 5 %.

Estudios clínicos

Ceftolozano/tazobactam ha sido evaluado en dos estudios clínicos pivotaes: el ASPECT-cUTI²³ y el ASPECT-cIAI²⁴.

En el estudio ASPECT-cUTI se comparó ceftolozano/tazobactam con levofloxacina en el manejo de 800 pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis. Ceftolozano/tazobactam exhibió tasas significativamente superiores a levofloxacina, tanto de cura clínica (76,9% vs 68,4%, diferencia 8,5%, IC 95% 2,3-14,6) como de erradicación microbiológica (80,4% vs 72,1%, diferencia 8,3%, IC 95% 2,4-14,1). Las diferencias fueron aún mayores en las subpoblaciones de pacientes con más de 65 años de edad (70,0% vs 53,5%, diferencia 16,5%, IC 95% 3,0-29,2) o con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE (62,3% vs 35,1%, diferencia 27,2%, IC 95% 9,2-42,9).

En el estudio ASPECT-cIAI se evaluaron 806 pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, los cuales fueron randomizados para recibir ceftolozano/tazobactam en combinación con metronidazol o meropenem. Las tasas de cura clínica en la población de intención de tratamiento modificada fueron equivalentes (83,0% para ceftolozano/tazobactam más metronidazol vs 87,3% para meropenem, diferencia -4,2%, IC 95% -8,91-0,54). En los casos ocasionados por patógenos productores de BLEE, la rama de ceftolozano/tazobactam mostró tasas de cura clínica ligeramente superiores a la rama de

meropenem: 94,7% vs 93,5% para *E. coli*, 93,3% vs 88,0% para *K. pneumoniae* y 100% vs 93,1% para *P. aeruginosa*.

Se han descrito, en estudios con un pequeño número de pacientes, aparición de resistencia intratratamiento, por lo cual esta posibilidad debe ser considerada²⁵

Poblaciones especiales

Droga del Grupo B para el embarazo.

No hay información disponible acerca del uso de ceftolozano/tazobactam durante la lactancia. Dado que no se han reportado eventos adversos serios con otras cefalosporinas durante la lactancia (ocasionalmente se describió disrupción de la flora gastrointestinal en los infantes, lo que puede resultar en diarrea, pero estos efectos no han sido extensamente evaluados), se considera que el uso de ceftolozano/tazobactam es aceptable durante la lactancia²⁶.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ceftolozano/tazobactam en la población pediátrica.

Efectos adversos

Los efectos adversos aproximadamente en un 2 a un 5 % de los pacientes. Los más frecuentes fueron náuseas, cefalea, diarrea y estreñimiento.

Posicionamiento terapéutico

Ceftolozano-tazobactam ha sido desarrollada para superar los mecanismos de resistencia utilizados por *P. aeruginosa*, tales como los cambios en la permeabilidad de las porinas o bien la suprarregulación de las bombas de eflujo. Se trata de una droga con potente actividad intrínseca frente a *P. aeruginosa* debido a su importante afinidad para todas las PBPs esenciales, incluyendo PBP1b, PBP1c y PBP3²⁷. Datos de estudios del mundo real que utilizaron ceftolozano/tazobactam para el tratamiento de infecciones por MDR mostraron tasa de eficacia del 71%²⁸. Un estudio de revisión publicado por Bassetti sugiere que en pacientes críticos o con shock séptico con factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* MDR (recepción de terapia antimicrobiana de amplio espectro en los últimos 90 días particularmente cefalosporinas, fluroquinolonas o carbapenémicos, hospitalización

prolongada, inmunosupresión o admisión previa en UTI), en los que se presenta neumonía asociada a ventilador (NAV) o bacteriemia, ceftolozano/tazobactam podría ser un tratamiento empírico inicial, en asociación con aminoglucósidos, colistín o fosfomicina²⁹. En las guías españolas para el tratamiento de infecciones agudas por *P. aeruginosa*, recientemente publicadas³⁰, los autores sugieren que en caso de sepsis o shock séptico, con sospecha de alta carga bacteriana, inmunosupresión severa (menos de 500 neutrófilos/mL) y riesgo de colonización por *P. aeruginosa* multiresistente, se debe utilizar una terapia combinada que incluya (en orden de preferencia) ceftolozano/tazobactam, ceftazidima-avibactam, meropenem, ceftazidima o piperacilina-tazobactam, más amikacina o colistín. En caso de que no se observen ninguna de las situaciones mencionadas, se recomienda el uso de piperacilina-tazobactam o ceftazidima más amikacina o ciprofloxacina., según patrones de sensibilidad locales.

Desde la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) pensamos que, por el momento, no es prudente utilizar ceftolozano/tazobactam en forma empírica pero esta droga sí constituye una excelente opción para infecciones graves por *P. aeruginosa* multiresistente o por enterobacterias productoras de BLEE en las que la susceptibilidad esté documentada y no existan alternativas o bien éstas sean inconvenientes. También es una adecuada herramienta para reducir el uso de agentes carbapenémicos (como “agente ahorrador”), aunque probablemente en nuestro medio el costo pueda constituir una limitación.

Referencias

¹ <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-zerbaxa-ceftolozane-tazobactam-complicated-intra-abdominal-urinary-tract-infections-4130.html>. Accedido en octubre 2018

² www.ema.europa.eu/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_en.pdf. Accedido en octubre 2018

³ http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2617-17.pdf. Accedido en octubre 2018

⁴ Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(2): Volume 31 Issue 2 e00079-17

⁵ Murano K, Yamanaka T, Toda A, et al. Structural requirements for the stability of novel cephalosporins to AmpC beta-lactamase based on 3D-structure. *Bioorg Med Chem* 2008; 16:2261–75. 12.

-
- ⁶ Castanheira M, Mills JC, Farrell DJ, Jones RN. Mutation-driven beta-lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:6844–50.
- ⁷ Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; **55**(5):2390-4.
- ⁸ Seifert H, Korber-Irrgang B, Kresken M. In-vitro activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; **51**(2):227-34.
- ⁹ Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in the Asia-Pacific region (minus China, Australia and New Zealand): report from an Antimicrobial Surveillance Programme (2013-2015). *Int J Antimicrob Agents*. 2018; **51**(2):181-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.09.016>.
- ¹⁰ Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J. Ceftolozane-tazobactam: A new generation cephalosporin. *Am J Health Syst Pharm*. 2015; **72**(24):2135-46.
- ¹¹ van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis*. 2016 63:234 –241.
- ¹² Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, Bliss CA, Steenbergen JN, Hershberger E, Umeh O, Kaye KS. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2017 **72**:268 –272.
- ¹³ Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, Hao B, Press EG, Alkrouk A, et al. Evaluation of the In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against Meropenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;**60**(5):3227-31.
- ¹⁴ Gonzalez MD, McMullen AR, Wallace MA, Crotty MP, Ritchie DJ, Burnham CA. Susceptibility of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam Against a Collection of β -Lactam-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Ann Lab Med*. 2017;**37**(2):174-176
- ¹⁵ Humphries RM, Hindler JA, Wong-Beringer A, Miller SA. Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;**61**(12). pii: e01858-17.
- ¹⁶ Grupper M, Sutherland C, Nicolau DP. Multicenter Evaluation of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Inhibitory Activity against Meropenem-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* from Blood, Respiratory Tract, and Wounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 Issue 10 e00875-17
- ¹⁷ Velez Perez AL, Schmidt-Malan SM, Kohner PC, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in the planktonic and biofilm states. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Jul;**85**(3):356-359.
- ¹⁸ Miller B, Hershberger E, Benziger D, Trinh M, Friedland I. Pharmacokinetics and safety of intravenous ceftolozane-tazobactam in healthy adult subjects following single and multiple ascending doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:3086–91.

-
- ¹⁹ Sorgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 suppl A:39–60.
- ²⁰ Wise R, Logan M, Cooper M, Andrews JM. Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam administered alone and with piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1081–4.
- ²¹ Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi MS, Hershberger E, Krishna G. Population pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections. *J Clin Pharmacol* 2015; 55:230–9.
- ²² Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, Rodvold KA, Umeh O. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2463–9.
- ²³ Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections, including pyelonephritis: a randomized, double-blind, phase 3-trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015;385:1949-56
- ²⁴ Solomkin J, Hershberger E, Miller B et al. 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;60:1462-71
- ²⁵ Haidar G, Philips N, Ryan S et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clin Infect Dis* 2017;65(1):110-120
- ²⁶ Ceftolozane and Tazobactam. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. PMID: 29999828
- ²⁷ Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*. 2014;74 (1):31–51.
- ²⁸ Haidar G, Philips NJ, Shields RK, Snyder D, Cheng S, Potoski BA, et al. Ceftolozane-Tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: clinical effectiveness and evolution of resistance. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):110–20
- ²⁹ Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context* 2018; 7: 212527. DOI: 10.7573/dic.212527 1 of 18 ISSN: 1740-4398
- ³⁰ Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(1):78-100