



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceftazidima/avibactam (Zavicefta®)

IPT, 1/2018. V1

Fecha de publicación: 9 de enero de 2018[†]

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* spp, 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 betalactamasas con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas, quinolonas, aminoglucósidos y, últimamente, a carbapenems 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 aerobias y anaerobias además de levaduras en algunas ocasiones. 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 multiresistentes (MMR) 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 tercera generación, en combinación con metronidazol, las penicilinas de espectro extendido asociadas con un inhibidor de betalactamasas y los carbapenems. Sin embargo, el incremento de la resistencia a estos antibióticos hace difícil el tratamiento empírico (y en ocasiones el dirigido) de estas infecciones. Teniendo en cuenta los resultados del estudio SMART, en España, el 8,7% de las cepas de *E. coli* y 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).

La neumonía nosocomial (NN) es un proceso inflamatorio pulmonar de origen infeccioso, ausente en el momento del ingreso hospitalario, y que se desarrolla tras más de 48 horas después de haber ingresado. Se denomina neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) al subgrupo de NN que inciden en pacientes sometidos a ventilación mecánica, que llegan a representar más del 80% de las neumonías adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Tanto la NN como la NAV constituyen un problema importante, por su elevada morbilidad y mortalidad (sobre todo las causadas por microorganismos multiresistentes) y por la sobrecarga que provocan en el consumo de recursos sanitarios.

La patogénesis de la NN es multifactorial, aunque el mecanismo más frecuente consiste en la microaspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe o el tracto gastrointestinal superior. El origen de los microorganismos causales de la colonización e infección pueden ser exógeno (aerosoles infectados, nebulizadores contaminados, tubuladuras de ventiladores, equipos de anestesia, broncoscopios e indumentaria del personal sanitario) o endógeno cuando proviene de la microbiota bacteriana habitual del enfermo (primaria) o de la sustituida por organismos hospitalarios (secundaria: senos paranasales, tracto gastrointestinal, diseminación hematógena). Un mecanismo patogénico relevante en pacientes con tubo endotraqueal (TE) es la formación de biocapas bacterianas, compuesta por agregados bacterianos, que aparece dentro del tubo endotraqueal y protege a los microorganismos de la acción de los antibióticos y de las defensas del paciente. La NAV coincide en su patogénesis con varios elementos: TE, probabilidad elevada de aspiración, comorbilidades y disminución de las defensas.

Los microorganismos más frecuentemente implicados en la NN son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Tras la toma de muestras para los estudios microbiológicos se debe iniciar el tratamiento empírico lo antes posible y posteriormente desescalar en función de los resultados microbiológicos. En pacientes con NN de inicio temprano y sin factores de riesgo para microorganismos multiresistentes se debe dar cobertura antibiótica apatógenos que son generalmente de origen comunitario y con baja probabilidad de resistencias (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, SASM, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp, *Serratia marcescens*). En este caso el tratamiento empírico sería ceftriaxona asociada a macrólidos o levofloxacino. Sin embargo, en NN en pacientes con factores de riesgo para MMR (uso de antibióticos iv en los últimos 90 días; ≥ 5 días de hospitalización previa a NAV; shock séptico en el momento de la NAV; síndrome de distrés respiratorio agudo previo a la NAV; terapia de reemplazo renal previo a la NAV) deben recibir tratamiento empírico inicial de amplio espectro y en

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de diciembre de 2016.

combinación, para garantizar la cobertura de la mayoría de microorganismos causales de este grupo de enfermos. El tratamiento sería ceftazidima/cefepima o carbapenem o betalactámico con inhibidor de betalactamasa + quinolona anti-pseudomonas (ciprofloxacino o levofloxacino) o aminoglucósido (amikacina) + linezolid/vancomicina. Una vez se tienen los resultados de los cultivos microbiológicos y si la situación clínica lo permite se puede desescalar (11).

Teniendo en cuenta el aumento de la prevalencia de los microorganismos Gram negativos multirresistentes, que incluyen las Enterobacteriaceae y *P. aeruginosa* productoras de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas, es necesaria la comercialización de nuevos antibióticos, como alternativa a los carbapenems, con mayor actividad frente a estos microorganismos que puedan ser útiles en el manejo terapéutico de estas infecciones.

CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM(ZAVICEFTA®)

Zavicefta® es un medicamento que combina ceftazidima (CAZ) 2 g y avibactam (AVI) 0,5 g.

Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) ha sido autorizado para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (IIAC), para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc) incluyendo la pielonefritis, para el tratamiento de la neumonía nosocomial incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica y para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas aerobias en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.

Se presenta como polvo para concentrado para solución para perfusión.

La posología recomendada para los pacientes con $ClCr > 51$ mL/min es de 2g/0,5g cada 8 horas con un tiempo de perfusión de 2 horas. La duración del tratamiento varía en función de la indicación (ver Tabla 1).

Tabla 1. Duración del tratamiento en función de la indicación ($ClCr \geq 51$ mL/min)

Tipo de infección	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal complicada ^{1,2}	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada Pielonefritis aguda ²	5-10 días ³
Neumonía nosocomial. Neumonía asociada a ventilación mecánica	7-14 días
Infecciones debidas a bacterias Gram negativas ^{1,2}	Guiado por la gravedad de la infección, los patógeno (s), y la evolución clínica y bacteriológica del paciente ⁴

¹Usar con metronidazol cuando se sospecha o se conoce la presencia de microorganismos anaerobios.

²Usar con antibacterianos activos frente a microorganismos Gram-positivos cuando se sabe o sospecha que están contribuyendo a la infección.

³La duración total del tratamiento puede incluir CAZ/AVI iv seguido de terapia oral.

⁴Experiencia muy limitada en el uso de CAZ/AVI durante más de 14 días.

Farmacología

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

CAZ es una cefalosporina de 3ª generación. Tiene acción bactericida ya que inhibe la síntesis de la pared celular de peptidoglicano bacteriana mediante su unión a las proteínas de unión de penicilinas, provocando la muerte celular.

AVI inhibe las betalactamasas Ambler clase A (incluyendo las betalactamasas de espectro extendido, BLEE) y carbapenemasas (KPC), las de clase C (AMPC) y algunas betalactamasas de clase D como la OXA-48. AVI no inhibe enzimas clase B (metalo-betalactamasa) ni muchas enzimas clase D.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia que potencialmente pueden afectar a CAZ/AVI incluyen proteínas de unión de penicilinas mutadas o adquiridas, disminución de la permeabilidad de la membrana, la expulsión de los fármacos y las enzimas betalactamasas refractarias a la inhibición por AVI y capaces de hidrolizar la CAZ como son las enzimas clase B (metalo-betalactamasas) y muchas enzimas clase D. Así como, la producción de betalactamasas en cantidades elevadas que superan la capacidad inhibitoria de AVI.

Sensibilidad

Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el EUCAST:

Organismos	Sensible	Resistente
Enterobacteriaceae	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

CAZ/AVI en los ensayos clínicos ha demostrado eficacia *in vitro* frente a los siguientes microorganismos Gram negativos:

- Infecciones intraabdominales complicadas
 - Citrobacter freundii*
 - Enterobacter cloacae*
 - Escherichia coli*
 - Klebsiella oxytoca*
 - Klebsiella pneumoniae*
 - Pseudomonas aeruginosa*
- Infecciones complicadas del tracto urinario
 - Escherichia coli*
 - Klebsiella pneumoniae*
 - Proteus mirabilis*
 - Enterobacter cloacae*
 - Pseudomonas aeruginosa*

No se ha establecido la eficacia clínica frente a los siguientes patógenos Gram negativos que son relevantes para las indicaciones aprobadas aunque estudios *in vitro* sugieren que serían sensibles a CAZ/AVI en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

- Citrobacter koseri*
- Enterobacter aerogenes*
- Morganella morganii*
- Proteus vulgaris*
- Providencia rettgeri*
- Serratia marcescens*

Estudios *in vitro* muestran resistencia a CAZ/AVI de los siguientes microorganismos:

- Staphylococcus aureus* (sensibles y resistentes a meticilina)
- Enterococcus spp*
- Stenotrophomonas maltophilia*
- Acinetobacter spp*

CAZ/AVI tampoco es activo frente a microorganismos anaerobios (*Clostridium sp.* y *Bacteroides fragilis*).

Farmacocinética

La unión a proteínas plasmáticas de CAZ y AVI es aproximadamente del 10% y 8% respectivamente.

La semivida plasmática de CAZ/AVI es de 2 horas tras la administración intravenosa.

CAZ se excreta sin metabolizar por la orina, por filtración glomerular.

El 97% de AVI se recupera sin metabolizar por la orina con un aclaramiento de 158 mL/min lo que sugiere secreción tubular además de filtración glomerular.

La farmacocinética de CAZ/AVI es aproximadamente lineal en el rango de dosis estudiado (2g/0,5g), para una administración IV única. No se observó acumulación tras múltiples administraciones durante 11 días en sujetos sanos con función renal normal.

La eliminación de CAZ/AVI está disminuida en pacientes con IR de moderada a grave, por lo que es necesario hacer ajuste de dosis.

Eficacia (12-15)

Se dispone de datos de eficacia en IIAC y en ITUc. Las otras dos indicaciones autorizadas, neumonía nosocomial (incluida la asociada a ventilación mecánica) e infecciones por Gram negativos en pacientes con pocas opciones de tratamiento, de momento, no disponen de estudios clínicos en los que se haya demostrado la eficacia. Los estudios pivotaes fase III realizados son: RECLAIM (incluye RECLAIM I Y II) y RECLAIM3 en IIAC; RECAPTURE en ITUc y REPRISE en ITUc y IIAC.

Actualmente ha finalizado el estudio REPROVE para la indicación de neumonía nosocomial, pero los resultados de eficacia aún no están disponibles, aunque sí los resultados farmacocinéticos/farmacodinámicos.

Infecciones intraabdominales complicadas

Estudio RECLAIM: estudio Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de doble enmascaramiento, grupos paralelos, comparativo, de eficacia, seguridad y tolerabilidad de CAZ/AVI más metronidazol frente a meropenem en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en pacientes hospitalizados.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de 18 a 90 años con infección intraabdominal diagnosticada durante o tras un procedimiento quirúrgico, confirmada visualmente por presencia de pus en la cavidad abdominal, asociada con una peritonitis. Los criterios de exclusión principales fueron: afectación abdominal de causa infecciosa improbable, como perforación intestinal traumática, úlcera gastroduodenal, obstrucción intestinal, isquemia intestinal, colecistitis no complicada, apendicitis no complicada, colangitis aguda, absceso abdominal, absceso pancreático, pancreatitis, $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$, estar en diálisis, etc.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento intravenoso con CAZ/AVI (2g/0,5g/8h) en 2 horas + metronidazol (500mg/8h) en 1 hora o meropenem (1g/8h) durante 30 minutos. La dosis de CAZ/AVI administrada a los pacientes con insuficiencia renal (IR) moderada ($\text{ClCr} > 30 < 50 \text{ mL/min}$) fue de 1g/0,25g cada 12 h. y la de meropenem 1g/12h. La duración del tratamiento fue de 5-14 días.

El objetivo principal fue establecer la no inferioridad de CAZ/AVI combinado con metronidazol frente a meropenem en la variable principal: curación clínica en la población por intención de tratar modificada (MITT) y en la población clínicamente evaluable (CE) en la visita de curación (TOC, a los 28-35 días después de la aleatorización).

Las variables secundarias más importantes fueron:

- Respuesta clínica al final del tratamiento (hasta 24 horas después de la última infusión) y en la última visita de seguimiento (42-49 días después de la aleatorización).

- Respuesta microbiológica al final del tratamiento, en la visita de curación y última visita de seguimiento.

- Evaluación de la eficacia frente a patógenos CAZ resistentes ($\text{CMI} \geq 8 \text{ mcg/mL}$ para Enterobacteriaceae y $\text{CMI} \geq 16 \text{ mcg/mL}$ para *Pseudomonas aeruginosa*).

La población se estratificó por la puntuación APACHE II (≤ 10 o > 10 a ≤ 30) y por área geográfica (Norte América y Europa Occidental, Europa del Este, y resto de áreas).

La respuesta clínica se clasificó en: curación, fallo e indeterminada. Se definió curación clínica como resolución completa o mejoría de los signos y síntomas que permitiese discontinuar el tratamiento antibiótico y además no fuese necesario ningún drenaje ni intervención quirúrgica.

Clasificación de la población para el análisis

MITT: población por intención de tratar modificada (pacientes aleatorizados y tratados que cumplen la definición de infección intraabdominal complicada).

mMITT: población por intención de tratar modificada microbiológicamente (los aleatorizados que cumplen la definición de infección intraabdominal complicada y tuvieron al menos un patógeno etiológico a la entrada del estudio excepto para aquellos que no se espera que respondan a ningún tratamiento).

CE: población clínicamente evaluable (población aleatorizada con infección intraabdominal complicada que recibió al menos el 80% del tratamiento programado en 48 o más horas o en menos de 48 h si la interrupción se debió a un efecto adverso. Además, estos pacientes tuvieron disponible el resultado de una o más variables al final del tratamiento, en la visita de curación o en la última visita de seguimiento y no mostraron desviaciones importantes del protocolo que pudiesen afectar a la evaluación de la eficacia, incluyendo buen control documental).

ME: población microbiológicamente evaluable (pacientes de población clínicamente evaluable en los que se aisló uno o más microorganismos Gram negativos aerobios en el cultivo inicial, sensible a los dos tratamientos).

eME: población microbiológicamente evaluable extendida (población CE con uno o más microorganismos Gram negativos aerobios en el cultivo inicial independientemente de la sensibilidad del mismo).

Para la comparación de ambos grupos se realizó un estudio de no inferioridad, considerando que el tratamiento con CAZ/AVI más metronidazol no era inferior al meropenem si el límite inferior del IC del 95% de la diferencia en la respuesta entre los dos tratamientos era mayor al -12,5% para la variable principal.

Resultados

Se aleatorizaron 1058 pacientes (529 por grupo). La mayoría (89,1% CAZ/AVI y 92,5% meropenem) completaron el tratamiento. Pocos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos (2,6% CAZ/AVI y 1,3% meropenem).

Características basales

Clínicas

No hubo diferencias clínicamente relevantes entre las características demográficas basales de los dos brazos. La media y mediana de la puntuación APACHE II fueron 6,5 y 6 respectivamente, con puntuación inferior a 10 en el 84,5% de los pacientes. Un 91,5% de los pacientes tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve ($\text{ClCr} > 50 \text{ mL/min}$) y un 8,1% insuficiencia renal moderada ($\text{ClCr} > 30 \leq 50 \text{ mL/min}$). En la MITT los diagnósticos primarios más frecuentes fueron: perforación del apéndice (41,3%), perforación gástrica y duodenal (18,7%) y colecistitis (15,7%). Aproximadamente la mitad de los pacientes fueron incluidos en el preoperatorio (48,5% CAZ/AVI y 49,7%

meropenem) y al 76,8% se les practicó unalaparotomía como primera intervención quirúrgica.

Microbiológicas

El 81% de los microorganismos aislados (de sangre y zona intra-abdominal) en la población mMITT (823 pacientes) fueron enterobacterias (68% sensible a ceftazidima). El 13,5% (111 pacientes) fueron resistentes a ceftazidima (CAZ-R). Estos pacientes estuvieron más representados en el brazo de meropenem (16% vs 11%) siendo las resistencias a *E. coli* (37 en meropenem y 24 en CAZ/AVI) la causa principal de esta diferencia. Aproximadamente el 80% de los pacientes con patógenos resistentes a ceftazidima mostraron betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y solo un 3% metalo-betalactamasas.

De todos los microorganismos Gram negativos aislados al inicio, 9 eran potencialmente resistentes a CAZ/AVI con CMI ≥ 16 mcg/mL (basado en los puntos de corte de CAZ) y 8 eran resistentes a meropenem (CMI ≥ 2 mcg/mL para Enterobacteriaceae y CMI ≥ 4 mcg/mL para *P. aeruginosa*).

Se identificó bacteriemia en 35 pacientes, 21 en el brazo de CAZ/AVI y 14 en el de meropenem.

En la población MITT el 99% recibió 80-120% de la medicación asignada. La duración media (desviación estándar) del tratamiento con CAZ/AVI fue de 8 (3,3) días y del tratamiento con meropenem de 8,3 (3,1) días.

El análisis principal demostró la no inferioridad de CAZ/AVI en la TOC para la población MITT y CE (ver tabla 2).

Tabla 2. Respuesta clínica en MITT y CE en TOC

Respuesta clínica de MITT en TOC Número (%) pacientes			
Respuesta	CAZ/AVI + Metronidazol (N=520)	Meropenem (N=523)	Diferencia (IC 95%)
Curación	429 (82,5)	444 (84,9)	-2,4 (-6,9 a 2,1)
Fallo	47 (9)	39 (7,5)	
Indeterminada	44 (8,5)	40 (7,6)	
Respuesta clínica de CE en TOC Número (%) pacientes			
Respuesta	CAZ/AVI + Metronidazol (N=410)	Meropenem (N=416)	Diferencia (IC 95%)
Curación	376 (91,7)	385 (92,5)	-0,8 (-4,61 a 2,89)
Fallo	34 (8,3)	31 (7,5)	

En el análisis por subgrupos se observó:

- En pacientes con puntuación APACHE II >10 . la tasa de curación fue inferior en el brazo de CAZ/AVI en todos los análisis. En particular, en la población mMITT fue de 59,3% con CAZ/AVI frente a 75,8% con meropenem.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada: la tasa de curación en el análisis de la población MITT y mMITT de CAZ/AVI fue de 48,8% y 45,2% frente a 74,4% y 74,3% en el grupo de meropenem, respectivamente. Esta tendencia también se observó en la población CE. Dentro de las 48-72h desde el inicio del tratamiento, el 67,9% de los pacientes con ClCr basal < 50 mL/min mostró mejoría de la función renal (ClCr > 50 mL/min), 67,5% en el brazo de CAZ/AVI y 69,8% en el de meropenem.

En el análisis mMITT las tasas de curación en la visita de curación en pacientes con una o más *Enterobacteriaceae* fueron

similares para ambos grupos (81,4% para CAZ/AVI frente a 86,4% para meropenem).

La tasa de respuesta por patógeno fue:

- *E. coli* 80,4% en CAZ/AVI y 87% con meropenem. Se obtuvieron tasas de curación numéricamente más altas con meropenem, tanto en cepas resistentes a ceftazidima (84% vs 79%) como en cepas sensibles a ceftazidima (88% vs 81%). Los fracasos en el grupo de CAZ/AVI se observaron con valores muy bajos de CMI (0,06 y 0,12 mcg/mL).
- *K. pneumoniae* 78,4% en CAZ/AVI y 75,5% en meropenem.
- *P. aeruginosa* 85,7% en CAZ/AVI y 94,4% en meropenem.

Los resultados fueron similares en las poblaciones ME y eME.

En los pacientes con patógenos Gram negativos CAZ-R se obtuvieron tasas de curación clínica similares entre los dos brazos: 83% en el brazo de CAZ/AVI y 85,9% en el brazo de meropenem y similares a las obtenidas en pacientes con patógenos Gram negativos sensibles a CAZ (82% para CAZ/AVI y 87,7% para meropenem). En los pacientes con enterobacterias CAZ-R la tasa de curación fue 81,8% para CAZ/AVI y 85,5% para meropenem.

Estudio RECLAIM 3: estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, comparativo para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de CAZ/AVI más metronidazol frente a meropenem en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en pacientes hospitalizados.

Los criterios de inclusión fueron: 18-90 años de edad, mujeres sin posibilidad de quedarse embarazada y con prueba negativa de embarazo, infección intraabdominal asociada con peritonitis intra o postoperatoria con confirmación visual (pus dentro de la cavidad abdominal), confirmación de la infección mediante intervención quirúrgica dentro de la 24 horas de la inclusión (evidencia de marcadores de inflamación sistémica, hallazgos físicos relacionados con infección intraabdominal, confirmación radiológica), pacientes hospitalizados. Los criterios de exclusión fueron similares a los de los estudios RECLAIM.

Los pacientes se estratificaron según la puntuación APACHE II (≤ 10 o >10 a ≤ 30) y país (China y no-China).

Los pacientes aleatorizados a recibir CAZ/AVI primero recibían placebo IV seguido de CAZ/AVI 2g/0,5g IV y posteriormente metronidazol 500 mg IV. Los pacientes aleatorizados a recibir meropenem, primero recibían meropenem 1g IV seguido de -placebo IV. Los tratamientos se administraron cada 8 horas. En pacientes con insuficiencia renal moderada la dosis de CAZ/AVI fue la misma que en RECLAIM, de 1/0,25g cada 12 h.

El objetivo principal fue establecer la no inferioridad de CAZ/AVI más metronidazol frente meropenem con respecto a la curación clínica en la visita de evaluación de la curación (TOC) en pacientes clínicamente evaluables (CE). El límite de no inferioridad establecido fue el mismo que el del estudio RECLAIM.

Los objetivos secundarios fueron determinar la eficacia de CAZ/AVI más metronidazol frente a meropenem con respecto a la curación clínica en las visitas del estudio en diferentes poblaciones de análisis, determinar respuesta microbiológica por paciente y por patógeno, patógenos resistentes a CAZ y evaluar el perfil de seguridad y tolerabilidad de los dos tratamientos.

Resultados

Se aleatorizaron 432 pacientes de los cuáles 398 completaron el tratamiento y 295 (67%) tuvieron al menos un patógeno relevante para el estudio en la visita basal. Las características demográficas de los 2 brazos estuvieron equilibradas. La mayoría (93,3%) tenían función renal normal o insuficiencia renal leve basal. En la población MITT los diagnósticos más frecuentes fueron perforación del apéndice o

absceso peri apendicular (37,6%), peritonitis secundaria (17,2%) y colecistitis (13,9%). Se identificó bacteriemia en 15 pacientes (5 en el brazo de CAZ/AVI y 10 en el de meropenem). Solamente 29 (7%) pacientes tuvieron una puntuación de APACHE II >10-30.

En el análisis principal de la población clínicamente evaluable (361 pacientes, 82%) CAZ/AVI cumplió el criterio de no inferioridad (mismo que en el estudio RECLAIM) con respecto a la curación en la visita de curación (ver tabla 3).

Tabla 3. Respuesta clínica de CE en TOC

Respuesta clínica de CE en TOC			
Número (%) pacientes			
Respuesta	CAZ/AVI + Metronidazol (N=177)	Meropenem (N=184)	Diferencia (IC 95%)
Curación	166 (93,8)	173 (94)	-0,2 (-5,53 a 4,97)
Fallo	11(6,2)	11 (6)	

Los resultados fueron consistentes con los obtenidos en las poblaciones MITT (83,2% vs 86,6%; -10,33 a 3,35) y ME (92,9% vs 94,7%; -9,25 a 5,09). Sin embargo, CAZ/AVI no demostró la no inferioridad en la población mMITT (83,2% vs 88,8%; -13,8 a 2,36).

En el análisis de subgrupos se observó:

- En pacientes con puntuación APACHE II >10. La tasa de curación en la población mMITT fue menor con CAZ/AVI que con meropenem (71,4% vs 100%).
- En pacientes con insuficiencia renal moderada. La tasa de curación en la población MITT fue 92,3% con CAZ/AVI frente a 81,3% con meropenem y en mMITT 91,7% y 81,8%, respectivamente.

Las tasas de respuesta microbiológica por patógeno en la visita de curación fueron:

- *E. coli*: 92,2% en el brazo de CAZ/AVI frente a 96,3% en el de meropenem.
- Enterobacteriaceae: superior al 90% en los dos brazos.
- *P. aeruginosa*: alrededor del 90% en los dos brazos.

Las tasas de curación según sensibilidad o resistencia a ceftazidima fueron:

- Enterobacteriaceae sensibles a CAZ, fueron de 91,4% con CAZ/AVI frente a 96,3% con meropenem, siendo para *E. coli* de 92,6% frente a 96,2% respectivamente.
- *Enterobacteriae* resistentes a CAZ, 95,2% en CAZ/AVI frente a 96% con meropenem en población eME (*E. coli* 92,9% frente a 95,7%; *K. pneumoniae* del 100% en ambos brazos) y 81,5% para CAZ/AVI y 92,9% para meropenem en población mMITT.

Infecciones del tracto urinario complicadas incluyendo pielonefritis aguda

Estudio RECAPTURE: estudio Fase III, aleatorizado, multicéntrico doble ciego, doble enmascaramiento, de grupos paralelos, comparativo para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de CAZ/AVI frente a doripenem seguido de terapia oral en el tratamiento de ITUC incluyendo pielonefritis aguda, causadas por patógenos Gram negativos en pacientes hospitalizados.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de entre 18-90 años, con ITUC complicada o pielonefritis aguda grave que requiriesen ingreso hospitalario para recibir terapia antibiótica IV. El diagnóstico se basó en un cultivo de orina positivo mostrando 1-2 uropatógenos Gram negativos con > 10⁵ UFC/mL y piuria, 48h antes de la inclusión en el estudio. ITUC sin pielonefritis se definió como la presencia de 2 ó más síntomas, incluyendo 1 ó más síntomas específicos de ITU (disuria, urgencia, frecuencia y dolor suprapúbico) así como 1 ó más

síntomas de complicación. Era indicativo de pielonefritis aguda dolor en el flanco y dolor costovertebral con fiebre y/o náuseas/vómitos. Los pacientes debían ser incluidos antes de los resultados de los cultivos, de los que se esperaban resultados positivos y los fármacos del estudio fueron considerados adecuados como tratamiento empírico.

Los criterios de exclusión más importantes fueron: obstrucción del tracto urinario, absceso intrarrenal o perinefrítico o prostatitis, síntomas de UTI atribuibles a otro proceso, reflujo vesicoureteral o derivación urinaria y ClCr <30 mL/min (incluyendo pacientes en diálisis).

El tratamiento fue CAZ/AVI 2g/0,5g/8h IV frente a doripenem 500mg/8h IV durante al menos 5 días, pudiendo posteriormente cambiar a terapia oral con ciprofloxacino 500mg/12h o con trimetoprim-sulfametoxazol 160mg/800mg/12h si ciprofloxacino-resistente. La duración total del tratamiento fue de 10-14 días (10 días terapia IV con o sin tratamiento oral prolongándose hasta 14 días si bacteriemia).

Se identificaron infecciones por bacterias productoras de BLEE en el 19% de los pacientes (73 pacientes en el grupo de CAZ/AVI y 82 en el de doripenem).

La estratificación se hizo por el tipo de infección (pielonefritis aguda o ITUC) y la región (Norte América, Europa occidental, Europa del Este y "resto de regiones").

La respuesta microbiológica se definió como erradicación, persistencia, persistencia con aumento de la CMI e indeterminada. La respuesta microbiológica por paciente y por patógeno se definió como favorable (erradicación), desfavorable (persistencia o persistencia con aumento de CMI) o indeterminada. La respuesta clínica se definió como cura, fallo o indeterminada.

Los objetivos principales para la FDA fueron la proporción de pacientes con resolución de los síntomas de ITU (excepto dolor en el flanco), con resolución o mejoría del dolor en la visita del día 5, la proporción de pacientes con erradicación microbiológica y resolución de los síntomas en la TOC (21-25 días post-aleatorización) en la mMITT.

El objetivo principal para la EMA fue la proporción de pacientes con respuesta microbiológica favorable por paciente en TOC en la población mMITT.

El margen de no inferioridad definido fue de -12,5% (EMA) pero el análisis se repitió usando un margen de -10% (FDA) y usando el criterio de Europa para erradicación (<10³ UFC/mL).

Los objetivos secundarios fueron la respuesta microbiológica por paciente al final del tratamiento y en la última visita de seguimiento, la respuesta microbiológica por paciente y por patógeno en la TOC y LFU en pacientes con uno o más patógenos no sensibles a CAZ o patógenos sensibles a CAZ aislados al inicio, curación clínica al final del tratamiento, TOC y LFU, el mantenimiento de la curación clínica en la LFU. La respuesta microbiológica por paciente y por patógeno se definió como < 10³ UFC/mL.

Resultados

Las características de los pacientes fueron similares en los dos brazos. La media de edad fue de 52,4 años. El 90% tenían función renal normal o insuficiencia renal leve. Los resultados microbiológicos de la visita basal demostraron el predominio de *E. coli* (en 73,8% de los pacientes).

Se aleatorizaron 1033 pacientes y trataron 1020 pacientes de los cuales solo 588 también recibieron tratamiento oral y 944 completaron el tratamiento recomendado.

Características basales

Clínicas

En la mMITT se incluyeron 810 pacientes y 603 fueron elegibles para eME. En la población mMITT 583 (72%) tenían pielonefritis, de los cuales 503 no tenían factores asociados con complicaciones y 28 % tenía ITUC.

Microbiológicas

En la mayoría de pacientes se aisló un único uropatógeno (98,9%) siendo *E. coli* el más frecuente (74%) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (12%). Se identificaron un 19% de pacientes con infección por enterobacterias productoras de BLEEs (73 en el brazo de CAZ/AVI y 82 en el de doripenem).

CAZ/AVI demostró la no inferioridad (margen del -10%) frente a doripenem en cuanto a tasas de respuesta microbiológica ($<10^4$ UFC/mL) y respuesta sintomática en la visita de curación (TOC). Cuando se aplicó el criterio europeo de $<10^3$ UFC/mL CAZ/AVI mantuvo su superioridad numérica (ver tabla 4).

Tabla 4. Respuesta microbiológica en mMITT

Respuesta microbiológica por paciente		CAZ/AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	Diferencia ^a (%) IC95% ^b
$<10^3$ UFC/mL	Favorable	299 (76,1)	291 (69,8)	6,3 (0,17 a 12,38)
	Desfavorable	63 (16)	85 (20,4)	
	Indeterminada	31 (7,9)	41 (9,8)	
$<10^4$ UFC/mL	Favorable	304 (77,4)	296 (71)	6,4 (0,33 a 12,36)
	Desfavorable	58 (14,8)	83 (19,9)	
	Indeterminada	31 (7,9)	38 (9,1)	
Respuesta combinada (respuesta microbiológica y sintomática)				
$<10^3$ UFC/mL	Favorable	275 (70)	264 (63,3)	6,7 (0,16 a 13,10)
	Desfavorable	86 (21,9)	111 (26,6)	
	Indeterminada	32 (8,1)	42 (10,1)	
$<10^4$ UFC/mL	Favorable	280 (71,2)	269 (64,5)	6,7 (0,3 a 13,12)
	Desfavorable	81 (20,6)	109 (26,1)	
	Indeterminada	32 (8,1)	39 (9,4)	

^aDiferencia calculada para respuesta favorable (CAZ/AVI menos doripenem). ^bIC para la diferencia se ha calculado usando el método no estratificado Miettinen y Nurminen.

Los mismos resultados se obtuvieron tras ajustar por factores de estratificación.

La respuesta microbiológica por paciente al final del tratamiento IV fue del 95,2% para CAZ/AVI frente a 94,7% para doripenem. La respuesta microbiológica en TOC también fue más favorable para CAZ/AVI en la poblaciones ME y eME.

Las tasas de erradicación microbiológica por patógeno fueron generalmente comparables entre los tratamientos para los patógenos comunes como *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* y *P. aeruginosa*.

Se encontraron 75 patógenos Gram negativos resistentes a CAZ/AVI y 84 a doripenem en la población mMITT. La respuesta microbiológica favorable por paciente en la TOC en esta subpoblación fue de 47 (62,7%) y 51 (60,7%) en cada brazo respectivamente. En la última visita de seguimiento estas tasas fueron de 61,3% y 45,2%.

La aparente superioridad numérica de CAZ/AVI frente a doripenem no reflejó resistencia basal a doripenem.

Infecciones IIAC y ITUC causadas por bacterias Gram negativas resistentes a ceftazidima

Estudio REPRISÉ: estudio Fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico de CAZ/AVI frente a la mejor terapia disponible (Best Available Therapy= BAT en inglés) para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos Gram negativos resistentes a CAZ.

Los pacientes debían tener entre 18-90 años e infección del tracto urinario complicada o infección intraabdominal complicada causada por patógenos Gram negativos resistente a CAZ.

Se consideraron CAZ-R: Enterobacteriaceae con CAZ CMI_s >8 mcg/mL y *Pseudomonas aeruginosa* con CAZ CMI_s ≥ 16 mcg/mL. Si solo estaba disponible el test con disco: un diámetro inferior o igual a 20 mm para Enterobacteriaceae y menor o igual a 17 mm para *P. aeruginosa* se consideraron CAZ-R.

Las sensibilidad a CAZ/AVI provisionalmente se fijó en CMI_s ≤ 8 mcg/mL para todos los Gram negativos aerobios y diámetro mayor o igual a 16 mm para Enterobacteriaceae y mayor o igual a 15 mm para *P. aeruginosa*.

IIAC: los criterios de inclusión fueron similares a los del estudio RECLAIM pero los pacientes necesitaban tener al menos 2 signos o síntomas de infección sistémica y peritonitis.

ITUC: los pacientes tenían que tener un cultivo de orina los 5 días previos al screening que contuviese $\geq 10^5$ UFC/mL de uropatógenos Gram negativos resistentes a CAZ, acompañado de piuria (≥ 10 leucocitos/mm³). Los pacientes tenían que tener pielonefritis aguda o ITUC definida por los siguientes criterios:

- Pielonefritis aguda: dolor costal y uno de los dos síntomas siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) con/sin escalofríos/calor o nauseas y/o vómitos.
- ITUC: con síntomas indicativos y uno o más factores indicativos de complicación (disuria, urgencia, dolor suprapúbico etc).

Los criterios de exclusión más importantes fueron: CICr <6 mL/min, evidencia de disfunción hepática, infección debida a bacterias que probablemente no respondan a CAZ/AVI (*Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas* spp.) e infecciones que no se espera que respondan a 5-21 días de tratamiento.

El tratamiento con CAZ/AVI fue el mismo que en el estudio RECLAIM añadiendo metronidazol en IIAC. En ITUC las opciones de mejor terapia disponible incluían meropenem, imipenem, doripenem y colistina, pero la mayor parte de pacientes recibieron imipenem 50% y meropenem 37% En IIAC las opciones de mejor terapia disponible incluían meropenem, imipenem, doripenem, tigeciclina y colistina con o sin metronidazol. La duración de la terapia con CAZ/AVI o BAT fue de 5-21 días.

El objetivo principal fue estimar la respuesta clínica (curación, fallo o indeterminada) a CAZ/AVI y BAT por paciente en la visita de curación (7-10 días después de la última dosis) en la población mMITT (pacientes con diagnóstico de IIAC o ITUC con al menos un patógeno gram-negativo resistente a CAZ que recibió al menos una dosis del tratamiento en estudio) Este estudio no se diseñó con potencia para inferencia estadística.

En las IIAC la respuesta clínica y microbiológica se estableció como en el estudio RECLAIM. La curación clínica se definió como la resolución completa o mejoría de los signos y síntomas de la infección, por lo que no era necesario más antibiótico. Para los pacientes con IIAC también debía cumplir que no fuese necesario drenaje ni intervención quirúrgica. La variable principal de eficacia en ITUC fue la respuesta microbiológica definida como erradicación si UFC/mL $< 10^4$ y persistencia si UFC/mL $> 10^4$.

Los pacientes se estratificaron 1:1 en función del diagnóstico y la región.

No se realizó comparación estadística entre los grupos de tratamiento.

Los objetivos secundarios más importantes fueron: la respuesta clínica y respuesta microbiológica de mMITT y eME en otras visitas de seguimiento.

Resultados

La mayoría de los pacientes tenían ITUC (91,9%), solo 27/333 tenían IIAC. Se trataron 332 pacientes de los que 322 completaron el tratamiento y 302 llegaron a la visita de curación. La media de edad

fue 63 años. Entre las ITUc 45,2% tenía pielonefritis aguda (57 en el grupo de CAZ/AVI y 70 en el de BAT). Veinticinco pacientes de CAZ/AVI (17,4%) y 24 de BAT (17,5%) no demostraron tener patógenos resistentes a CAZ en la visita basal.

Globalmente, 97 % de los pacientes en el grupo de BAT recibieron un carbapenem, mayoritariamente imipenem y meropenem en monoterapia. Seis pacientes tuvieron en la visita basal patógenos resistentes a la BAT recibida, de los cuáles 4 se curaron.

Tanto en el análisis de mMITT como en el de eME CAZ/AVI generalmente obtuvo tasas de curación clínicas similares a BAT en cada visita. En el análisis principal, se obtuvieron tasas de curación comparables en la visita de curación (ver tabla 5).

Tabla. 5 Respuesta clínica

Respuesta clínica de mMITT en TOC				
Número (%) pacientes				
	IIAc		IIAc+ITUc	
Respuesta	CAZ/AVI + Metronidazol (N=10)	BAT (N=11)	CAZ/AVI ^a (N=154)	BAT (N=148)
Curación	8 (80)	6(54,5)	140 (90,9)	135(91,2)
IC95%	(49,7 a 95,6)	(27 a 80)	(85,6 a 94,7)	(85,9 a 95)
Fallo	0	0	2(1,3)	2 (1,4)
Indeterminado	2 (20)	5 (45,5)	12 (7,8)	11 (7,4)
ITUc				
	CAZ/AVI ^a (N=144)	BAT (N=137)		
Curación	132 (91,7)	129 (94,2)		
IC95% ^b	(86,3 a 95,4)	(89,3 a 97,2)		
Fallo	2(1,4)	2(1,5)		
Indeterminado	10(6,9)	6(4,4)		

a. CAZ/AVI más metronidazol en IIAc.

b. IC se calculó con el método Jeffreys

La tasa de curación para pielonefritis fue del 91,2% para CAZ/AVI y 90% para BAT. Los dos fallos de tratamiento con CAZ/AVI no tenían documentado patógenos resistentes a CAZ/AVI básicamente ni en el momento del fallo.

La respuesta microbiológica en la población mMITT para los pacientes con ITUc en la visita de curación fue mayor para el grupo de CAZ/AVI (ver tabla 6).

Tabla 6. Respuesta microbiológica

Respuesta microbiológica por paciente de mMITT en TOC				
Número (%) pacientes				
	IIAc		IIAc+ITUc	
Respuesta Microbiológica	CAZ/AVI + Metronidazol (N=10)	BAT (N=11)	CAZ/AVI ^a (N=154)	BAT (N=148)
Favorable	8 (80)	6(54,5)	126 (81,8)	94 (63,5)
IC95% ^b	(49,7 a 95,6)	(27 a 80)	(75,2 a 87,3)	(55,6 a 70,9)
Desfavorable	0	0	17(11)	42(28,4)
Indeterminado	2 (20)	5 (45,5)	11 (7,1)	12 (8,1)
ITUc				
	CAZ/AVI ^a (N=144)	BAT (N=137)		
Favorable	118 (81,9)	88 (64,2)		
IC95% ^b	(75,1 a 87,6)	(56,0 a 71,9)		
Desfavorable	17(11,8)	42(30,7)		
Indeterminado	9 (6,3)	7 (5,1)		

a. CAZ/AVI más metronidazol en IIAc.

b. IC se calculó con el método Jeffreys

Sensibilidad:

En el análisis por patógeno en ITUc la respuesta clínica para *E. coli* (90% en CAZ/AVI y 95% en BAT) y para *K. pneumoniae* (98% en CAZ/AVI y 94% en BAT) fue similar en los dos grupos de tratamiento. La respuesta microbiológica a estos dos patógenos fue mayor en el grupo de CAZ/AVI (88% vs 67% para *E. coli* y 84% vs 66% para *K. pneumoniae*, respectivamente).

En el análisis de mMITT en TOC de pacientes con ITUc, 17 (11,8%) de CAZ/AVI y 42 (30,7%) de BAT tuvieron persistencia de los patógenos basales. En la visita de seguimiento1 la persistencia fue de 29 (20,1%) vs 50 (36,5%), respectivamente y en la visita de seguimiento2 fue de 35 (24,3%) vs 50 (39,4%). Los pacientes con imipenem tuvieron una repuesta microbiológica peor que los del resto de terapias (54% imipenem vs 80% meropenem).

Seguridad

Mil quinientos ochenta y ocho pacientes adultos fueron tratados con CAZ/AVI en 6 estudios Fase II y Fase III. Las reacciones adversas más comunes, que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con CAZ/AVI fueron test de Coombs directo positivo, náuseas y diarrea. Las náuseas y diarrea normalmente fueron de intensidad leve y moderada.

En el estudio RECLAIM los efectos adversos (EAs) ocurrieron en los dos brazos con una frecuencia similar, siendo los trastornos gastrointestinales los EAs más frecuentes. Los cambios en los valores de los parámetros de laboratorio no fueron clínicamente significativos y solo se produjo un caso de enterocolitis por *Clostridium difficile* en cada brazo. Se reportaron 7,9% EAs relacionados con el tratamiento en el grupo de CAZ/AVI y 6,8% en el de meropenem.

En ambos grupos un 8,1% sufrieron un efecto adverso grave (SAE) hasta la última visita. Los SAEs más comunes en el brazo de CAZ/AVI fueron fallo renal agudo, embolismo pulmonar y fallo respiratorio.

Dentro del subgrupo con ClCr 30 a 50 mL/min se produjo la muerte en el 16,7% (9/54) de los pacientes que recibieron CAZ/AVI y metronidazol y en el 6,8% (4/59) de los pacientes que recibieron meropenem.

En el estudio REPRISÉ la incidencia de los EAs considerados relacionados con el medicamento por el investigador fue baja (9% para CAZ/AVI y 7% para BAT). En el brazo de CAZ/AVI 9 pacientes tuvieron EAs graves y en el brazo de BAT 10 pacientes, pero ninguno se consideró relacionado con el medicamento.

En el estudio RECAPTURE las tasas de EAs durante el tratamiento IV fueron bajas y comparables entre los dos grupos. No se produjeron muertes. Siete pacientes de CAZ/AVI y 6 de doripenem discontinuaron el tratamiento debido a EAs. Las tasas de seroconversión de Test de Coombs fueron de 3,2% en grupo de CAZ/AVI y 0,9% en el de doripenem, en la última visita de seguimiento.

En todos los estudios fase III excepto en el estudio RECAPTURE la tasa de Coombs directo positivo fue elevada para CAZ/AVI, y con una frecuencia superior a la que se produce con la CAZ sola.

Muertes

Se produjeron 37 muertes en total (IIAc e ITUc), 21 en los brazos de CAZ/AVI y 16 en los brazos de los comparadores, obteniendo una tasa de 1,3% para CAZ/AVI frente al 1% para el resto de los comparadores.

Las muertes en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve incluyeron 6 pacientes por grupo de tratamiento con EAs con resultado de muerte y 2 de CAZ/AVI frente a 4 pacientes del comparador cuyas muertes se consideraron debidas a la progresión de la enfermedad. En los pacientes con IR moderada o grave, 6 de CAZ/AVI y 5 del comparador tuvieron EAs graves con resultado de muerte pero las muertes ocurridas debidas a la progresión de la enfermedad ocurrieron en 7 pacientes y 1 paciente respectivamente.

Treinta pacientes que fallecieron tenían IIAc y APACHE II de 5 a 27, con una mediana de 12. Las puntuaciones de APACHE II basales para los pacientes que fallecieron fueron mayores que la mediana de la puntuación basal de APACHE II en los estudios de IIAc. Este hallazgo se cumplió en ambos grupos de tratamiento.

Poblaciones especiales

En general, se produjo un incremento en los EAs cuando la función renal estaba más deteriorada. En los pacientes con insuficiencia renal moderada los siguientes EAs se produjeron con mayor frecuencia en los tratados con CAZ/AVI: alteraciones cardíacas (12,9% vs 8,3%), alteraciones gastrointestinales (22,7% vs 14,6%), daño/intoxicación/complicaciones en los procedimientos (9,1% vs 4,9%) y alteraciones renales (8,3% vs 4,2%).

Las tasas de pacientes con IR moderada que sufrieron al menos un SAE fueron del 17,4% en grupo de CAZ/AVI y 11,8% en el comparador. Las tasas de SAEs estuvieron equilibradas en los grupos de tratamiento excepto en el caso de alteraciones renales y urinarias.

DISCUSIÓN

El mecanismo de acción de CAZ es similar al de otros betalactámicos. La resistencia bacteriana a CAZ se puede deber a la hidrólisis por betalactamasas (BLEE, SHV, AmpC) entre otros mecanismos. El AVI inhibe diversas betalactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas clase D (OXA-48 y sus variantes alélicas), incluyendo las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas KPC y OXA-48 (y sus variantes alélicas) y enzimas del tipo AmpC. Sin embargo, avibactam no inhibe enzimas clase B (metalo-betalactamasas) ni muchas enzimas clase D aisladas mayoritariamente en *Acinetobacter* spp. (OXA-23,-24,-58,-143,-235).

El espectro de actividad de CAZ/AVI incluye bacilos Gram negativos, principalmente enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. No muestra actividad frente a Gram positivos ni anaerobios.

La EMA ha autorizado la combinación CAZ/AVI en cuatro indicaciones. Dos de ellas, IIAc e ITUc, están sustentadas por ensayos clínicos, pero las otras dos (neumonía nosocomial, incluida la asociada a ventilación mecánica e infecciones por Gram negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas), no disponen, todavía, de datos clínicos de eficacia. Estas dos indicaciones han sido aprobadas basándose en la experiencia con ceftazidima sola y en el análisis farmacocinético-farmacodinámico para CAZ/AVI obtenido del estudio REPROVE para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica, del que por el momento no están disponibles los resultados de eficacia, por lo que deberán ser reportados como medida post-autorización.

En los estudios pivotaes se incluyeron pacientes con IR leve o moderada. Los pacientes con IR moderada (CICr > 30 a 50 mL/min) recibieron 1g/0,25g cada 12 horas. Sin embargo, en base a un análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, finalmente el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (CHMP) incluyó como recomendación final de ficha técnica administrar la mitad de la dosis (1g/0,25g) cada 8 h en lugar de cada 12 h como se hizo en los ensayos clínicos. Dado que esta recomendación se basa en un análisis PK/PD, se desconoce la eficacia de esta nueva pauta y, por tanto, la ficha técnica recomienda la necesidad de una estrecha monitorización de la función renal.

IIAc

Estudios RECLAIM (I y II) y RECLAIM 3

Los estudios RECLAIM han demostrado la no inferioridad de CAZ/AVI + metronidazol frente a meropenem. El comparador utilizado se considera adecuado sin embargo, estos estudios presentan algunas limitaciones e incertidumbres en los resultados:

- El porcentaje de infecciones debidas a perforación de apéndice (41,3% en RECLAIM y 37,6% en RECLAIM 3) excede el 30%, valor recomendado por la guía de evaluación europea. Esto se refleja en la baja gravedad de las infecciones con puntuaciones APACHE inferiores a 10 más del 80 % de los casos.
- Los pacientes con insuficiencia renal, puntuación APACHE >10 y con bacteriemia (35 pacientes en RECLAIM y 15 en RECLAIM 3) están poco representados en los estudios.
- La respuesta en pacientes con insuficiencia renal (8,1% en RECLAIM y 6,7% en RECLAIM 3) presenta inconsistencias. El estudio RECLAIM mostró tasas de curación muy inferiores en el grupo de CAZ/AVI, (48,8% en la población MITT y 45,2% en la mMITT, frente a meropenem 74,4% y 74,3%, respectivamente). La causa de estas diferencias no está clara, parecen debidas a la propia insuficiencia renal moderada, ya que si se eliminan estos pacientes del análisis las diferencias entre los dos brazos disminuyen o desaparecen. Podría deberse a una infradosificación de CAZ/AVI en los pacientes que experimentaron una rápida mejoría de la función renal. En el estudio RECLAIM 3, con menos pacientes, no se encontraron estas diferencias en la respuesta. Los pacientes más graves, con puntuación APACHE II > 10-30 (15% en RECLAIM y 7% en RECLAIM 3) mostraron tasas de curación inferiores para CAZ/AVI en ambos estudios.

La mayoría de pacientes (en torno 80%) con patógenos resistentes a ceftazidima eran productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que no se pueden extraer conclusiones de eficacia para patógenos con resistencias producidas por carbapenemasas y otras enzimas. Los pacientes con patógenos resistentes a ceftazidima no estuvieron uniformemente repartidos entre los brazos del ensayo RECLAIM (11% vs al 16% para CAZ/AVI y meropenem, respectivamente). Sin embargo, la tasa de curación de meropenem en mMITT fue numéricamente superior a la de CAZ/AVI., en especial para cepas de *E. Coli* (84% vs 79%).

Estudio REPRISE

Escasa población con IIAC por lo que los resultados son difíciles de interpretar.

ITUc

Estudio RECAPTURE

CAZ/AVI ha demostrado la no inferioridad frente a doripenem. En este estudio se han identificado las siguientes limitaciones:

- La mayoría de pacientes incluidos (72%) tenía pielonefritis. Aunque, en otras ITUc la respuesta obtenida fue similar a la de pielonefritis, la muestra es poco representativa. La guía de la EMA indica que ITUc y pielonefritis deben estudiarse por separado y de no ser así, el porcentaje de pacientes con pielonefritis debe limitarse.
- La prevalencia de infecciones por patógenos productores de BLEE fue del 19%. Sobre otro tipo de resistencias no hay datos documentados. Se excluyeron del estudio pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 mL/min) por lo que en estos pacientes se desconoce la eficacia y seguridad de CAZ/AVI.
- El comparador usado en el estudio, doripenem, se consideró adecuado, sin embargo, no es el fármaco de referencia en nuestro ámbito (actualmente retirado de la comercialización por motivos de seguridad).

Estudio REPRISE

En este estudio no se realizó comparación estadística entre los grupos de tratamiento ni el análisis tuvo potencia para inferencia estadística y el valor fijado de la variable principal de eficacia para considerar erradicación fue de $<10^4$ UFC/mL, cuando la guía europea de evaluación para infección del tracto urinario fija como respuesta microbiológica si $<10^3$ UFC/mL.

En este estudio CAZ/AVI alcanzó tasas de curación clínica similares a las de la mejor terapia disponible y una tasa de respuesta microbiológica numéricamente superior al comparador. Dentro del grupo de mejor terapia disponible la mayor parte de pacientes recibieron imipinem (53%) y meropenem (34%). Los pacientes con imipinem tuvieron una respuesta microbiológica peor que los del resto de terapias, por lo que es posible que el tratamiento con imipinem no fuera la mejor opción. En el análisis por patógeno la tasa de curación fue similar en los dos grupos de tratamiento.

NN y NAV

CAZ sin avibactam ya está indicada en el tratamiento de neumonía nosocomial. El estudio REPROVE, que es un estudio fase III de eficacia, seguridad y tolerabilidad de CAZ/AVI frente a meropenem para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica. Considerando los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de este estudio, ya disponibles a CAZ/AVI se le autorizó la indicación para NN/NAV a la misma dosis y pauta posológica que el resto de indicaciones. El Titular de la Autorización de Comercialización deberá reportar los resultados de eficacia del estudio REPROVE como medida post-autorización.

Infecciones causadas por bacterias Gram negativas en pacientes con opciones de tratamiento limitadas

Esta indicación está apoyada por datos microbiológicos, ya que AVI inhibe carbapenemasas, BLEE y enzimas AmpC, por lo que es esperable que la combinación CAZ/AVI será de utilidad para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas que se encuentren dentro del espectro de actividad de CAZ.

En cuanto al perfil de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes fueron test de Coombs directo positivo, náuseas y diarrea. Se ha observado un incremento de efectos adversos provocados por

CAZ/AVI en los pacientes con insuficiencia renal moderada y también de la tasa de mortalidad. La mayor mortalidad observada en el grupo de CAZ/AVI podría ser consecuencia de la baja dosis de CAZ/AVI utilizada en los pacientes con insuficiencia renal moderada.

Los resultados de los ensayos clínicos, de respuesta microbiológica por patógeno, confirman que la respuesta a ceftazidima/avibactam es similar entre los pacientes con microorganismos resistentes a ceftazidima y los pacientes con microorganismos sensibles a ceftazidima, independientemente de que se trate de una infección abdominal complicada o infección del tracto urinario complicada. Estos resultados confirman los primeros hallazgos en los estudios *in vitro* que sugieren que avibactam puede restablecer la eficacia de ceftazidima contra microorganismos ceftazidima resistentes.

Debemos tener en consideración que en muy pocos pacientes se aislaron microorganismos portadores de carbapenemasas lo que limita las conclusiones que se puedan extraer de CAZ/AVI en estos microorganismos. En patógenos productores de BLEE los datos clínicos y la experiencia de uso demuestran que, por lo general, los carbapenemes son eficaces, por lo que en caso de uso empírico se consideran la opción más adecuada. No obstante, si existe sospecha clínica fundada o una alta prevalencia local de infección por cepas resistentes a carbapenemes, CAZ/AVI podría ser una alternativa terapéutica.

CAZ/AVI no inhibe todo tipo de betalactamasas, por lo que lo recomendable es tipificar el tipo de betalactamasa antes de su utilización. Por su perfil, parece una opción más útil para enterobacterias que para *P. aeruginosa*, ya que esta última suele poseer distintos mecanismos de resistencia, entre los que se incluye la producción de metalo-betalactamasas.

En bacteriemia los resultados son muy limitados., únicamente se han estudiado unos pocos casos y por tanto se desconoce su eficacia. En pacientes graves con puntuación APACHE >10 la eficacia de CAZ/AVI ha sido inferior a la de los comparadores.

CONCLUSIÓN

Ceftazidima/avibactam (2/0,5 g cada 8h) administrado por vía intravenosa (asociado a metronidazol en los casos de sospecha de microorganismos anaerobios) ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, frente meropenem en el tratamiento de las IIAC. También ha demostrado no inferioridad frente a doripenem en el tratamiento de las ITUc, incluyendo las pielonefritis. En base a su espectro de actividad y a criterios farmacocinéticos /farmacodinámicos se ha autorizado en otras dos indicaciones para las que no se dispone de datos clínicos: neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica e infecciones causadas por microorganismos aerobios Gram negativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas.

En los ensayos clínicos de IIAC, en los pacientes de mayor gravedad (APACHE >10) la eficacia de CAZ/AVI ha resultado ser inferior a la de los comparadores.

También debe tenerse en cuenta que AVI no inhibe enzimas de clase B (metalo-betalactamasa) ni muchas de la clase D.

Su perfil de seguridad ha resultado aceptable y similar al de los comparadores utilizados en los diferentes estudios.

Teniendo en cuenta las limitaciones de los ensayos clínicos mencionadas, de forma general, se considera que para todas las indicaciones autorizadas para CAZ/AVI:

- En los que se disponga de antibiograma CAZ/AVI se considera una alternativa terapéutica. La elección del tratamiento será individualizada, considerando, entre otros, la gravedad del paciente, así como los datos de eficacia y riesgo de toxicidad

- En las infecciones en las que se sospeche microorganismos productoras de BLEE se valorará el uso de otras alternativas, especialmente en los pacientes más graves.
- En los casos en los que haya una sospecha fundada de infección por cepas resistentes a carbapenemes (productores de carbapenemasas KPC y OXA-48), CAZ/AVI podría ser una alternativa terapéutica, por ejemplo en situaciones de brotes.

En caso de uso empírico, se deberá realizar un control microbiológico para valorar el desescalado posterior.

CAZ/AVI podría constituir una alternativa en infecciones debidas a bacterias Gram negativas aerobias confirmadas por antibiograma en pacientes con opciones terapéuticas limitadas.

Existe cierta incertidumbre relativa a la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Si CAZ/AVI se usa en estos pacientes es recomendable llevar a cabo una estrecha vigilancia y seguir las reducciones de dosis según el aclaramiento de creatinina establecidos en ficha técnica.

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

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Zavifecta ha sido financiado para el tratamiento de infecciones muy graves producidas por cepas resistentes a carbapenems (carbapenemasas de clase A de Ambler, por ejemplo, carbapenemasas de *K. pneumoniae* [KPCs]) y betalactamasas clase D de Ambler (OXA-carbapenemasas, incluyendo OXA-48) cuando no exista una alternativa terapéutica. En pautas de tratamiento empírico, la indicación de ceftazidima/avibactam ha de limitarse a situaciones excepcionales de cuadro infeccioso grave en pacientes colonizados por *Klebsiella* productora de KPC o OXA-48. Teniendo en cuenta el coste económico y la necesidad de optimizar el uso de antibióticos es esencial ajustarse a las condiciones de financiación establecidas.*

REFERENCIAS

1. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Tenke P et al. 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/otrosdintereses/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>.
4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A 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. Bediril A, Sakrak O, Sözüer EM, Kerek M, Güler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. Hepatogastroenterology 2001; 48: 1275-78.
6. Lee JF, Leow CK, Lau WYI. Appendicitis in the elderly. Aust NZJ Surg 2000; 70: 593-96.
7. Ferzoco LB, Raptopoulos V, Silen W. 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, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R 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. Blanquer J, Aspa J, Azueto A., Ferrer M, Gallego M, Rajas O et al; Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. Arch Bronconeumol. 2011; 47 (10): 510-520.
12. EPAR Zavicefta[®] disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/human_med_001993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
13. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GC, Rank D et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from randomized, controlled, double blind, phase 3 program. Clinical infectious diseases 2016; 62 (11): 1380-9.
14. Carmeli Y, Armstrong J, Laud JL, Newell P, Stone G, Wardman A 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.



15. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GC et al. Ceftazidime-Avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 16, 2016.

GRUPO DE EXPERTOS

(Por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Servei de Salut. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social del Govern Balear.

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 y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.