

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de meropenem/vaborbactam (Vaborem®)

IPT, 30/2021.

Fecha de publicación: 25 de junio de 2021[†]

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

Las infecciones intraabdominales (IIA) constituyen un amplio y diverso grupo de procesos intra y retroperitoneales que incluyen infecciones no complicadas, en las que el proceso infeccioso se limita al órgano o tejido de origen (apendicitis, diverticulitis, colecistitis...), y complicadas, cuando la infección se extiende y afecta al peritoneo desencadenando cuadros generales, como las peritonitis difusas, o localizados, como los abscesos intraabdominales. La mayoría se produce por perforación o inflamación de la pared intestinal, a partir de la microbiota gastrointestinal, y por tanto son infecciones polimicrobianas y mixtas, con participación 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 multirresistentes (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 (5-8). 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, penicilinas de espectro extendido asociadas con un inhibidor de betalactamasas y carbapenemes. 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 (BLEE). 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 incide 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 multirresistentes) 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 puede 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 hematológica). Un mecanismo patogénico relevante en pacientes con tubo endotraqueal (TE) es la formación de biocapas microbianas, compuestas por agregados bacterianos, que aparece dentro del tubo endotraqueal y protegen 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.

Hasta ahora, el factor tiempo (neumonía precoz o tardía) era el más determinante en la elección del tratamiento empírico para NN (11). Sin embargo, en publicaciones recientes, se desaconseja el

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 14 de abril de 2020.

uso de los conceptos de neumonía temprana y/o neumonía tardía para la elección del tratamiento empírico (12, 13), y se recomienda tener en cuenta factores como el riesgo de MMR, la gravedad del paciente y el riesgo de mortalidad. Entre los factores de riesgo de MMR se encuentran el uso previo de antibióticos, hospitalización reciente >5 días, shock séptico, centro con alta tasa de patógenos MMR (>25%) y colonización por patógenos MMR. El bajo riesgo de mortalidad se define como ≤15% de probabilidad de exitus.

En pacientes con NN con bajo riesgo de MMR y bajo riesgo de mortalidad se recomienda monoterapia antibiótica con ertapenem, ceftriaxona, cefotaxima, moxifloxacino o levofloxacino.

En pacientes con NN y alto riesgo de MMR y/o de mortalidad, el tratamiento empírico dependerá si el paciente está en shock séptico o no:

-En pacientes sin shock séptico, se puede usar monoterapia con un agente antipseudomonas (imipenem, meropenem, cefepima, piperacilina/tazobactam, levofloxacino o ceftazidima) añadiendo si es necesario un antibiótico para SAMR (*S. aureus* metilicilín resistente), como vancomicina o linezolid.

-En pacientes con shock séptico se recomienda una combinación de un betalactámico antipseudomonas y un segundo agente como un aminoglucósido (amikacina) o una quinolona antipseudomónica (ciprofloxacino o levofloxacino), pudiendo añadir un antibiótico para SAMR (vancomicina o linezolid).

Una vez se tienen los resultados de los cultivos microbiológicos y si la situación clínica lo permite se puede ajustar el espectro (11-13).

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

Aunque la resistencia a carbapenemes se mantiene en niveles relativamente bajos, se ha observado un incremento en el período 2011 a 2014 en siete Estados miembros de la UE. A partir de marzo de 2013, *K. pneumoniae* fue la especie productora de carbapenemasas más diseminada en la UE.

MEROPENEM/VABORBACTAM (VABOREM®) (14)

Vaborem® es un medicamento que combina meropenem (MERO) 1 g y vaborbactam (VABO) 1 g.

MERO/VABO ha sido autorizado para el tratamiento de la infección urinaria complicada (ITUc) incluyendo la pielonefritis, para el tratamiento de la infección intraabdominal complicadas (IIAc), para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria (NIH) incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), para el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas y para el tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce conjuntamente con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente.

Se presenta como polvo para concentrado para solución para perfusión.

La posología recomendada para los pacientes con CICr ≥ 40 ml/min es de 2 g/2 g cada 8 horas por vía intravenosa con un tiempo de perfusión de 3 horas. La duración del tratamiento varía en función de la indicación (ver tabla 1).

Tabla 1. Duración del tratamiento en función de la indicación con CICr ≥ 40 mL/min¹

Tipo de infección	Duración del tratamiento
ITU complicada (ITUc), incluida la pielonefritis	De 5 a 10 días ²
IIAc	De 5 a 10 días ²
Neumonía intrahospitalaria (NIH), incluida la NAVM	De 7 a 14 días
Bacteriemia que se produce conjuntamente con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente	Duración de acuerdo con el foco de infección
Infecciones debidas a microorganismos Gram negativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas	Duración de acuerdo con el foco de infección

¹ Calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault

² El tratamiento puede continuar hasta un máximo de 14 días

Farmacología

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

MERO, es un betalactámico, que ejerce una acción bactericida inhibiendo las síntesis del peptidoglicano de la pared celular como resultado de la unión a proteínas fijadoras de penicilinas (PFP) esenciales y la inhibición de su actividad.

Vaborbactam es un inhibidor no betalactámico de serina betalactamasas de clase A y C, incluida la carbapenemasa KPC. Actúa formando un aducto covalente con betalactamasas y es estable a la hidrólisis mediada por betalactamasas.

El vaborbactam no inhibe las enzimas de clase B (metalo-β-lactamasas) ni las carbapenemasas de clase D.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia en las bacterias gramnegativas que se sabe que afectan a MERO/VABO incluyen microorganismos que producen metalo-β-lactamasas u oxacilinasas con actividad carbapenemasa.

Los mecanismos de resistencia bacteriana que podrían disminuir la actividad antibacteriana de MERO/VABO incluyen las mutaciones en las porinas que afectan a la permeabilidad de la membrana externa y la sobreexpresión de bombas de eflujo.

Sensibilidad

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

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

MERO/VABO ha demostrado eficacia *in vitro* e *in vivo* en infecciones urinarias complicadas, incluida la pielonefritis frente a los siguientes patógenos:

- *Escherichia coli*

- *Klebsiella pneumoniae*
- Complejo *Enterobacter cloacae* sp.

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos que son relevantes para las indicaciones aprobadas, aunque los estudios in vitro sugieren que serían sensibles a meropenem y/o a meropenem/vaborbactam en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

- Microorganismos gramnegativos:
 - *Citrobacter freundii*
 - *Citrobacter koseri*
 - *Enterobacter aerogenes*
 - *Klebsiella oxytoca*
 - *Morganella morganii*
 - *Proteus mirabilis*
 - *Providencia* spp.
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Serratia marcescens*
- Microorganismos grampositivos:
 - *Staphylococcus saprophyticus*
 - *Staphylococcus aureus* (solo aislados sensibles a meticilina)
 - *Staphylococcus epidermidis* (solo aislados sensibles a meticilina)
 - *Streptococcus agalactiae*
- Microorganismos anaerobios:
 - *Bacteroides fragilis*
 - *Bacteroides thetaiotaomicron*
 - *Clostridium perfringens*
 - *Peptoniphilus asaccharolyticus*
 - Especies de *Peptostreptococcus* (incluidos *P. micros*, *P. anaerobius* y *P. magnus*)
 - *Bacteroides caccae*
 - *Prevotella bivia*
 - *Prevotella disiens*.

Farmacocinética

La unión a proteínas plasmáticas de MERO/VABO es de aproximadamente el 2% y 33% respectivamente. Ambos compuestos se distribuyen en un volumen de distribución coherente con el compartimento del líquido extracelular.

Tanto MERO como VABO se excretan principalmente a través de los riñones, por lo que es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con $\text{ClCr} < 40$ ml/min.

Eficacia

La eficacia de MERO/VABO ha sido evaluada en adultos en dos estudios pivotaes de fase III: el estudio 505 (TANGO I) y el estudio 506 (TANGO II).

Estudio 505 (TANGO I)

Se trata de un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y con doble simulación, de no inferioridad que evalúa la eficacia, seguridad y tolerabilidad de MERO/VABO frente a piperacilina/tazobactam (PIPE/TAZO) en el tratamiento de infecciones complicadas de orina (ITUc), incluyendo pielonefritis aguda (PA), en adultos.

Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos (≥ 18 años), de menos de 185 kg, con ITUc o PA, que requieran al menos 5 días de tratamiento antibiótico IV.

Los principales criterios de exclusión fueron absceso renal o perinefrítico, enfermedad renal poliquística, reflujo vesicoureteral crónico, trasplante renal, cistectomía o cirugía de asa ileal, prostatitis, orquitis, epididimitis, cirugía reciente o planificada del tracto urinario, con una puntuación de APACHE II > 30 , con $\text{ClCr} < 30$ mL/min o tratamiento antibiótico 48 h antes de la aleatorización al menos que el paciente hubiera fracasado o hubiera recibido una única dosis.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento intravenoso con MERO/VABO (2 /2 g cada 8 h) administrado en perfusión intravenosa (IV) de 3 horas o piperacilina/tazobactam (PIPE/TAZO) (4/0,5 g cada 8 h) en perfusión IV de 30 minutos. La dosis de MERO/VABO administrada a los pacientes con insuficiencia renal (IR) moderada ($\text{ClCr} > 30 < 50$ mL/min) fue de 1 /1 g cada 8 h. La duración del tratamiento fue de 5-14 días. En ambos tratamientos, se permitió cambiar a terapia oral con levofloxacino 500 mg/24 h a aquellos pacientes que reunían criterios específicos para terapia oral y que habían recibido al menos 15 dosis de terapia IV.

Los pacientes fueron estratificados por PA, ITUc (con foco de infección permanente vs. foco de infección ocasional) y por región geográfica (América del Norte, Europa, Asia Pacífico, resto del mundo).

La respuesta clínica se clasificó en: curación o mejoría. Se definió curación clínica como la resolución completa o mejora significativa de los signos y síntomas basales que permitiese abandonar el tratamiento; se definió la mejora clínica como la disminución, resolución incompleta o no empeoramiento de los signos y síntomas basales.

Clasificación de la población para el análisis

- ITT: Población por intención de tratar.
- MITT: Población por intención de tratar modificada (pacientes aleatorizados y tratados que cumplen la definición de ITUc y PA).
- m-MITT: Población por intención de tratar modificada microbiológicamente que tuvieran una concentración basal en orina de bacterias patógenas $\geq 10^5$ UFC ó la misma bacteria patógena presente en cultivos de sangre y orina. Los pacientes con solo un patógeno Gram + en orina, no fueron incluidos en esta población.
- CE: población clínicamente evaluable; población -MITT, que habían recibido entre el 80% y el 120% de las dosis IV esperadas, o al menos 6 dosis en caso de fracaso o 9 dosis en caso de curación.
- ME: población microbiológicamente evaluable. Aquellos pacientes que reunían los criterios de MITT y CE.

Periodos en los que se evaluó la respuesta:

- EOIVT: final del tratamiento intravenoso. Del día 5 al 14
- EOT: final del tratamiento. Del día 10 al 14
- TOC: visita de curación. Del día 15 al 23
- LFU: último seguimiento. Del día 22 al 30

El objetivo principal del estudio fue establecer la no inferioridad de MERO/VABO frente a PIPE/TAZO en la variable principal, proporción de pacientes con respuesta microbiológica (erradicación) en la visita de curación ó TOC (día 15 a 23) en la población m-MITT (intención de tratar modificada microbiológicamente) y en la población ME (microbiológicamente evaluable) que lograron una reducción en el patógeno bacteriano

basal a $<10^3$ UFC/ml de orina. Se definió la erradicación microbiológica como la reducción en el recuento de colonias de todos los microorganismos aislados $< 10^3$ UFC/ml respecto al basal.

Las variables secundarias más importantes fueron:

- Proporción de pacientes en las poblaciones m-MITT y ME con curación clínica y microbiológica al final del tratamiento intravenoso ó EOIVT (día 5 a 14) y en la visita de curación (día 15 a 23) TOC por tipo de infección (ITUc o PA).
- Proporción de pacientes con curación clínica en la población m-MITT, CE y las poblaciones ME en el día 3, al final del tratamiento intravenoso (día 5 a 14), al final del tratamiento (día 10 a 14), en la visita de curación (día 15 a 23) y en el último seguimiento “late follow-up” ó LFU (día de 22 a 30).
- Proporción de sujetos en las poblaciones m-MITT y ME con erradicación microbiológica en orina en la visita de curación (día 15 a 23) por tipo de infección.

La determinación de no inferioridad de MERO/VABO frente a PIPE/TAZO requirió que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de la diferencia en la respuesta entre los dos tratamientos fuera mayor del -15%, en cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos.

La recaída se definió como el aislamiento en orina o hemocultivo del mismo patógeno urinario de línea basal después de la erradicación previa y acompañado de signos y síntomas de infección nuevos o peores y, por lo tanto, requieren una terapia antimicrobiana alternativa en el periodo posterior al fin del tratamiento (EOT). 1 paciente que estaba siendo tratado con MERO/VABO y 2 pacientes tratados con piperacilina/tazobactam cumplieron con estos criterios de recaída. Ningún paciente tuvo nuevas infecciones o sobreinfecciones.

Resultados

Se aleatorizaron 550 pacientes (274 al brazo de MERO/VABO y 276 al brazo de PIPE/TAZO), de los cuales fueron tratados al menos 1 día un total de 545 pacientes. El 88,8% de los pacientes completaron el tratamiento. La mayoría de los pacientes que no completaron el tratamiento, se retiraron durante la terapia IV. Poco más de la mitad de los pacientes cambiaron a tratamiento oral.

Características basales

La población MITT tenía características basales similares entre los dos grupos de tratamiento. Mas del 90% eran de raza blanca, el 80 % europeos, 66% mujeres, más del 60% tenían <65 años y en torno a un 15% de los pacientes en ambos grupos tenían > 75 años. La edad promedio, por lo tanto, fue de 53 años y el IMC promedio de ~ 26 kg/m². El CICr osciló entre 19-278 ml/min (4 pacientes tuvieron CrCl < 30 ml/min) pero los valores medios fueron de alrededor de 90 ml/min.

La mayoría de los pacientes tenía un único microorganismo aislado basal (93,8% en el grupo de MERO/VABO y 89% en el de PIPE/TAZO). *Escherichia coli* fue más frecuente en PA (76,7% y 77,2%) que en ITUc. Para *Klebsiella pneumoniae* en PA fue de 12,5% y 8,9%. En cuanto a la resistencia a los tratamientos asignados hay que señalar que fueron mucho mayores en el brazo de PIPE/TAZO. Para las cuatro especies más comúnmente aisladas, 3 de los 164 organismos basales obtenidos de pacientes asignados a MERO/VABO fueron resistentes a MERO. En contraste, 32 de los 164 organismos basales en el grupo de piperacilina/tazobactam fueron resistentes al tratamiento asignado.

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

Tabla 2. Tasas de erradicación (variable principal) en la visita de curación TOC (día 15 a 23) en las poblaciones m-MITT y ME en el estudio 505 (TANGO I)

Población	MERO/Vaborbactam	Piperacilina/Tazobactam	Diferencia absoluta (IC 95%)
Población total			
Erradicación microbiológica en TOC en la población m-MITT	128/192 (66,7%)	105/182 (57,7%)	9,0 (-0,9, 18,7)
Erradicación microbiológica en TOC en la población ME	118/178 (66,3%)	102/169 (60,4%)	5,9 (-4,2, 16,0)
Tipo de infección			
Pielonefritis aguda			
Erradicación microbiológica en TOC en la población m-MITT	89/120 (74,2%)	64/101 (63,4%)	10,8 (-1,4, 23)
Erradicación microbiológica en TOC en la población ME	83/111 (74,8%)	62/92 (67,4%)	7,4 (-5,1, 20,0)
ITUc con fuente de infección removible			
Erradicación microbiológica en TOC en la población m-MITT	21/35 (60,0%)	20/38 (52,6%)	7,4 (-15,4, 29,3)
Erradicación microbiológica en TOC en la población ME	20/34 (58,8%)	19/34 (55,9%)	2,9 (-20,3, 25,9)
ITUc con fuente de infección no removible			
Erradicación microbiológica en TOC en la población m-MITT	18/37 (48,6%)	21/43 (48,8%)	-0,2 (-21,7, 21,4)
Erradicación microbiológica en TOC en la población ME	15/33 (45,5%)	21/43 (48,8%)	-3,4 (-25,3, 19,0)

Respecto al cambio de terapia de intravenosa a oral las tasas de erradicación en la visita de curación (día 15 a 23) fueron más altas en pacientes que hicieron el cambio a levofloxacino oral en comparación con los que no lo hicieron. Los resultados en los distintos subgrupos fueron consistentes con los resultados en la

población en general (numéricamente mejores en MERO /VABO o similares entre ambos brazos) a excepción de los pacientes con ITUc con infección asociada al dispositivo y que cambiaron a vía oral, donde piperacilina/tazobactam mostró mejores resultados.

Los tres patógenos resistentes a MERO tratados con MERO/VABO fueron erradicados en la visita de curación (TOC) y los pacientes presentaron curación clínica.

En cuanto a los patógenos resistentes a PIPE/TAZO, las tasas de erradicación en la visita TOC fueron 16/36 (44%) en el brazo de PIPE/TAZO y 25/38 (66%) en los tratados con MERO/VABO. En general se observaron tasas de erradicación más bajas en la visita tras fin de tratamiento para los organismos que expresaron betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) en ambos grupos de tratamiento.

Las tasas de curación en las poblaciones m-MITT, CE y ME fueron numéricamente más altas en el grupo MERO/VABO que en el de PIPE/TAZO en el día 3, EOIVT, EOT, TOC y LFU. No se observaron diferencias en la tasa de curación a lo largo del tiempo entre los pacientes con PA y ITUc.

Para apoyar la indicación de bacteriemia, en el estudio 505 hubo 27 pacientes con esta bacteriemia, las tasas de erradicación en esta población en la visita de curación TOC fueron 10/12 para MERO/VABO y 7/15 para PIPE/TAZO.

Estudio 506 (TANGO II)

Se trata de un estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1) y abierto, en el que se comparó MERO/VABO 2 /2 g con el mejor tratamiento disponible elegido por el investigador (*Best Available Therapy*, BAT, por sus siglas en inglés), en pacientes con infecciones del tracto urinario específicamente complicadas (ITUc) o pielonefritis aguda (PA), infecciones intraabdominales complicadas (IIAc), neumonía bacteriana adquirida en el hospital (NIH), neumonía bacteriana asociada al ventilador (NAV) y bacteriemia, sospechosa o conocida por ser causada por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (CRE), durante 7-14 días. El BAT incluía tratamiento de combinación o monoterapia por vía intravenosa, con alguno de los siguientes antibióticos: carbapenem (meropenem, imipenem, ertapenem), tigeciclina, colistina, polimixina B, aminoglucósido (amikacina, gentamicina, tobramicina IV) y ceftazidima/avibactam. La elección de BAT fue seleccionada por el investigador antes de la aleatorización para minimizar el sesgo de selección potencial. Se permitieron cambios en el fármaco del estudio dentro de las 72 horas según los resultados de las pruebas de sensibilidad. Un cambio en el fármaco del estudio después de 72 horas se consideró un fracaso del tratamiento y se finalizó el tratamiento (EOT).

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad, eficacia, tolerabilidad y farmacocinética de MERO/vaborbactam 2 /2 g en pacientes con infecciones graves descritas previamente, por ser sospechosas o conocidas de CRE.

Los datos de eficacia se presentaron de forma descriptiva para:

- m-MITT: Población por intención de tratar modificada microbiológicamente
- mCRE-MITT: Población por intención de tratar modificada microbiológicamente con CRE.

Las variables principales de eficacia difieren según la indicación y se describen a continuación:

- En pacientes con NIH, NAVM o bacteriemia, la variable principal fue la mortalidad por cualquier causa en el día 28 en la población modificada por intención de tratar con Enterobacteriaceae resistente a carbapenemes (mCRE-MITT), es decir, todos los sujetos que recibieron al menos

una dosis del fármaco del estudio y que estaban infectados por CRE.

- En pacientes con ITUc o PA, la variable principal fue la proporción de sujetos en la población mCRE-MITT que mostró erradicación microbiológica, es decir, los microorganismos patógenos encontrados al inicio del estudio se redujeron a $<10^3$ UFC/ml en orina.
- En pacientes con IIAc, la variable principal fue la proporción de pacientes con resultado clínico de curación en la población mCRE-MITT en el TOC.

Las principales variables secundarias de eficacia para las indicaciones de NIH, NAVM, bacteriemia, ITUc y PA fueron las siguientes:

- Tasas de mortalidad por cualquier causa en el día 28.
- Proporción de sujetos con un resultado clínico de curación en TOC (en NIH, NAV y bacteriemia).
- Proporción de sujetos con un resultado clínico de curación en TOC, donde el uso de aminoglucósidos durante más de 72 horas en sujetos con un patógeno susceptible a MERO/VABO se asignó al fracaso (NIH, NAV y bacteriemia).
- Resultado por patógeno (NIH, NAVM y bacteriemia).
- Tasas de recaída o recurrencia (NIH, NAV, bacteriemia, ITUc y PA).
- Proporción de pacientes con resultados microbiológicos de erradicación (bacteriemia, ITUc y PA).

Los pacientes fueron estratificados por indicación (ITUc o PA, NIH, NAV, IIAc y bacteriemia) y por región geográfica (América del Norte, Europa, Asia Pacífico, resto del mundo).

Resultados

En total se incluyeron 77 pacientes (28 con bacteriemia, 34 ITUc, 8 NIH/NAV y 7 IIAc). Alrededor del 40% de los pacientes estaban inmunocomprometidos y el 79% tenía una puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson ≥ 5 . De los 77 pacientes incluidos, 52 pacientes fueron tratados con MERO/VABO y 25 con BAT. 54 pacientes tenían microorganismos gramnegativos y se incluyeron en la población m-MITT; 47 pacientes presentaban CRE y se incluyeron en la población mCRE-MITT, la mayoría de los cuales eran productoras de carbapenemasa KPC. Se obtuvieron mejores resultados microbiológicos, clínicos y tasas de mortalidad en pacientes que recibieron MERO/VABO frente a BAT, tanto en las poblaciones de m-MITT como en mCRE-MITT en todas las indicaciones.

En TOC, en la población mCRE-MITT, las tasas de curación clínica y de erradicación microbiológica fueron 30,5% y 11,8% más altas en el grupo MERO/VABO comparado con el grupo de BAT, respectivamente.

Los resultados de las variables de eficacia del estudio 506, se muestran en la tabla 3.

La mayor proporción de sujetos con datos ausentes o incompletos en la visita TOC en el grupo MERO/VABO en comparación con el grupo BAT hace que los resultados para los sujetos ITUc / PA sean difíciles de interpretar.

Las tasas de curación fueron más altas en el grupo de MERO/VABO en comparación con el grupo BAT para sujetos de ≥ 65 y ≥ 75 años, en sujetos que tenían un puntaje de comorbilidad de Charlson ≥ 5 , en sujetos que tenían insuficiencia renal basal (CrCl <50 ml / min) y en sujetos que tenían SIRS basal (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Si bien el bajo número de pacientes incluido en cada subgrupo dificulta la interpretación de estos datos.

Hubo 7 pacientes con NIH/NAVVM en la población total del estudio, de los cuales 5 tenían un CRE conocido, 4 de ellos tenían *K.pneumoniae*.

Además, los datos finales del Estudio 506 incluyeron 14 pacientes con MERO/VABO y 8 con BAT infectados con enterobacterias productoras de carbapenemasa y con bacteriemia como la única fuente microbiológica al inicio del estudio. La mortalidad fue de 4/14 (28,6%) y 3/8 (37,5%) en los grupos respectivos, resultados que apoyan el uso de MERO/VABO en estos pacientes.

Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia del estudio 506

Indication Endpoint	Population	Meropenem-Vaborbactam n (%)	BAT n (%)
All Indications			
All-cause mortality at Day 28	m-MITT	5/35 (14.3)	5/19 (26.3)
	mCRE-ITT	5/32 (15.6)	5/15 (33.3)
Clinical cure at TOC [1]	m-MITT	21/35 (60.0)	8/19 (31.6)
	mCRE-ITT	19/32 (59.4)	4/15 (26.7)
Microbial Eradication at TOC [2]	m-MITT	17/35 (48.6)	7/19 (36.8)
	mCRE-ITT	17/32 (53.1)	5/15 (33.3)
HAPIVAP or bacteremia			
All-cause mortality at Day 28	m-MITT	4/18 (20.0)	4/9 (44.4)
	mCRE-ITT	4/20 (22.2)	4/9 (44.4)
HAPIVAP			
All-cause mortality at Day 28	m-MITT	0/5 (0)	1/1 (100)
	mCRE-ITT	0/4 (0)	1/1 (100)
Clinical cure at TOC [1]	m-MITT	4/5 (80.0)	0/1 (0)
	mCRE-ITT	4/4 (100.0)	0/1 (0)
Microbial Eradication at TOC [2]	m-MITT	3/5 (60.0)	0/1 (0)
	mCRE-ITT	3/4 (75.0)	0/1 (0)
Bacteremia			
All-cause mortality at Day 28	m-MITT	4/15 (26.7)	3/8 (37.5)
	mCRE-ITT	4/14 (28.6)	3/8 (37.5)
Clinical cure at TOC [1]	m-MITT	9/15 (60.0)	2/8 (25.0)
	mCRE-ITT	8/14 (57.1)	2/8 (25.0)
Microbial Eradication at TOC [2]	m-MITT	8/15 (53.3)	3/8 (37.5)
	mCRE-ITT	7/14 (50.0)	3/8 (37.5)
cUTI or AP			
All-cause mortality at Day 28	m-MITT	1/13 (7.7)	0/8 (0.0)
	mCRE-ITT	1/12 (8.3)	0/4 (0.0)
Overall success at EOT [3]	m-MITT	10/13 (76.9)	4/8 (50.0)
	mCRE-ITT	9/12 (75.0)	2/4 (50.0)
Overall success at TOC [3]	m-MITT	4/13 (30.8)	4/8 (50.0)
	mCRE-ITT	4/12 (33.3)	2/4 (50.0)
Clinical cure at EOT [1]	m-MITT	10 (76.9)	4 (50.0)
	mCRE-ITT	9 (75.0)	2 (50.0)
Clinical cure at TOC [1]	m-MITT	6 (46.2)	4/8 (50.0)
	mCRE-ITT	5 (41.7)	2/4 (50.0)
Microbial Eradication at EOT [4]	m-MITT	9 (69.2)	3 (37.5)
	mCRE-ITT	8 (66.7)	2 (50.0)
Microbial Eradication at TOC [4]	m-MITT	3/13 (23.1)	2/8 (25.0)
	mCRE-ITT	3/12 (25.0)	2/4 (50.0)
cIAI			
All-cause mortality at Day 28	m-MITT	0/2 (0)	1/2 (50.0)
	mCRE-ITT	0/2 (0)	1/2 (50.0)
Clinical cure at TOC [1]	m-MITT	2/2 (100)	0/2 (0)
	mCRE-ITT	2/2 (100)	0/2 (0)
Microbial Eradication at TOC [2]	m-MITT	1/2 (50)	0/2 (0)
	mCRE-ITT	1/2 (50)	0/2 (0)
	mCRE-ITT	1/11 (9.1)	1/ 8 (12.5)

[1] Defined as complete resolution or significant improvement of the baseline signs and symptoms such that no further surgical intervention therapy was warranted.

[2] Includes microbial eradication and/or presumed eradication where presumed eradication was defined as clinical cure and microbiologic [3] Defined as a clinical outcome of Cure and microbiologic outcome of Eradication.

[4] <10⁴ CFU/mL of urine.

Seguridad

Un total de 407 pacientes adultos fueron tratados con MERO/VABO en 3 ensayos de Fase I y 2 ensayos de Fase III. Otros 70 pacientes sanos fueron expuestos a VABO solo. La exposición a la dosis clínica prevista se limitó a 272 pacientes en el estudio 505, a 50 pacientes en el estudio 506 y a 42 pacientes en los estudios de Fase 1 (N = 364).

En el Estudio 505, hubo una proporción ligeramente más alta de pacientes en el grupo de MERO/VABO respecto al grupo de piperacilina/tazobactam que experimentaron al menos un efecto adverso (EA) (39% frente 35,5%), EAs relacionados con el fármaco de estudio (15,1% frente a 12,8%) y fueron más frecuentes durante el tratamiento IV que durante el tratamiento oral. También fueron ligeramente más frecuentes los EAs potencialmente mortales en el grupo de MERO/VABO (1,1% frente a 0%). En cuanto a los efectos adversos graves (EAG), estos fueron similares en ambos grupos de tratamiento (4% vs. 4,4%), así como los fallecimientos (0,7% en cada grupo) y las

discontinúaciones del tratamiento por EA (1,1% en cada grupo). Los EAs más frecuentes con MERO/VABO fueron: dolor de cabeza (8,8%), flebitis en el lugar de infusión (2,2%), diarrea (3,3%) y náuseas (1,8%). Ninguno de estos EAs fue considerado grave o motivo de interrupción del tratamiento.

En el estudio 506, los EA que ocurrieron con mayor frecuencia fueron: infecciones e infestaciones (MERO/VABO, 26,0%; BAT, 56,0%), en trastornos gastrointestinales (MERO/VABO, 34,0%; BAT, 32,0%), en trastornos del sistema nervioso (MERO/VABO, 12,0%; BAT, 24,0%), trastornos psiquiátricos (MERO/VABO, 6,0%; BAT, 20,0%), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (MERO/VABO, 12,0%; BAT, 0%) y trastornos renales y urinarios (MERO/VABO, 8,0%; BAT, 28,0%). Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de BAT fueron septicemia (MERO/VABO, 4,0%; BAT, 20,0%), shock séptico (MERO/VABO, 2,0%; BAT, 16,0%) y diarrea (MERO/VABO, 12,0%; BAT, 16,0%). Los EAs indicativos de insuficiencia renal aguda ocurrieron en una proporción 2,0% y 12,0%, respectivamente.

La proporción de sujetos con EA grave fue más baja en el grupo MERO/VABO en comparación con el grupo BAT (14,0% y 28,0%, respectivamente). Esta diferencia entre los grupos no se debió a un solo EA, sino a varios EAs diferentes en el grupo BAT que no se observaron en el grupo MERO/VABO.

Muertes

Hubo 20 acontecimientos adversos fatales, 12 sujetos (3,7%) en el grupo MERO/VABO (2 sujetos del estudio 505 y 10 sujetos del estudio 506) y 8 sujetos (2,7%) en el grupo comparador para ambos estudios (2 del estudio 505 y 6 sujetos del estudio 506).

Se determinó que eran complicaciones de la infección subyacente (sepsis, shock séptico) o empeoramiento de la condición subyacente en pacientes críticos (deterioro general de la salud física, shock hemorrágico o fallo multiorgánico). En los brazos de comparación, una mayor proporción de muertes se debió a condiciones infecciosas (6 murieron por shock séptico o sepsis en comparación con 3 en el brazo de MERO/VABO).

Eventos adversos graves

La incidencia de EA graves fue similar en los grupos de MERO/VABO y del comparador (8,7% y 7,7%, respectivamente). Hubo 4 EA graves (uno en el grupo MERO/VABO del estudio 505; 3 en el grupo comparador (uno en el estudio 505 y dos del estudio 506) relacionados con la terapia del estudio, ninguno inesperado para ese grupo de tratamiento. Las EA graves fueron una reacción relacionada con la infusión y colitis por *Clostridioides difficile* para MERO/VABO, y convulsiones y sepsis para los comparadores. El informe de sepsis no se debió a las bacterias iniciales identificadas en los hemocultivos, sino a *Enterococcus faecium* detectado en el cultivo de orina del sujeto después de completar el tratamiento. Sepsis / shock séptico (6,0% y 16,0%, respectivamente) fue también la principal causa que llevó a la suspensión del estudio en los grupos de MERO/VABO y BAT.

Poblaciones especiales

Las tasas para todos los EAs relacionados con el fármaco fueron mayores en el grupo de MERO/VABO en pacientes \geq 65 años.

Los EA, muertes, EA graves y EA que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron más altos en pacientes con un aclaramiento de creatinina reducido (entre 30 y 50 ml/min).

DISCUSIÓN

En la actualidad, las infecciones causadas por enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o de carbapenemasas, constituyen un grave problema de salud pública. Las infecciones invasivas debidas a *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes están asociadas con tasas de mortalidad entre 20% y 50% y con frecuencia afectan a las poblaciones de pacientes más vulnerables (16, 17). La aparición y expansión de infecciones debido a este tipo de resistencias es preocupante debido a la falta de opciones tradicionales de tratamiento de primera línea. Las opciones terapéuticas eficaces frente a estos patógenos son muy limitadas, si bien, actualmente se dispone de nuevas combinaciones de cefalosporinas con inhibidores de β -lactamasas, ceftolozano/tazobactam (CEFO/TAZO) y ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI).

Las carbapenemasas son enzimas producidas por bacterias gram-negativas (en su mayoría, de la familia *Enterobacteriaceae* y bacilos no fermentadores como *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.) que hidrolizan a los carbapenemes y que confieren, en la mayoría de las ocasiones, resistencia a los mismos y a todos los beta-lactámicos. Se considera que una enterobacteria es resistente a carbapenemes si presenta concentraciones mínimas inhibitorias CMI $\geq 2\mu\text{g/ml}$ para ertapenem y $\geq 4\mu\text{g/ml}$ para, meropenem o imipenem.

El vaborbactam es un inhibidor de carbapenemasas de clase A (incluidas las carbapenemasas KPC) por lo que al asociarse a meropenem amplía el espectro de acción de meropenem a patógenos resistentes a carbapenemes por producción de este tipo de carbapenemasas (KPC). Vaborbactam no inhibe las carbapenemasas de clase B y D.

MERO/VABO se ha autorizado en seis indicaciones. Dos de ellas, ITUc y PA, están sustentadas por el ensayo clínico 505 (TANGO I) y las otras cuatro indicaciones (infección intraabdominal complicada, neumonía intrahospitalaria, neumonía asociada a ventilación mecánica y bacteriemia conjunta o asociada a las infecciones anteriores) han sido aprobadas basándose en la experiencia de meropenem solo, en el análisis farmacocinético/farmacodinámico y en los resultados del ensayo clínico 506 (TANGO II).

ITUc, incluyendo Pielonefritis

En el Estudio 505 (TANGO I), aproximadamente el 60% de los pacientes tenían pielonefritis aguda y el 40% ITUc, el 60% eran mayores de 65 años. Aproximadamente un 30% presentaban un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y un 50% presentaban una puntuación en el Índice de Comorbilidad de Charlston ≥ 3 .

Aunque el margen de no inferioridad se estableció en -15%, el análisis principal mostró que el límite inferior del IC del 95% en torno a la diferencia en las tasas de erradicación estaba dentro del -10% que fija la Guía de la EMA. Por lo que el resultado se considera válido para demostrar la no inferioridad en esta indicación. Sin embargo, se debe destacar que incluyó muy pocos microorganismos resistentes a MERO, por lo que se considera que el estudio no proporciona evidencia clínica de VABO como inhibidor (protector) frente a carbapenemasas tipo A, y las diferencias de eficacia observadas es probable que se deban al propio meropenem. Se debe señalar que MERO (sin VABO) ya ha demostrado superioridad sobre PIPE/TAZO en infecciones complicadas (18). La eficacia de vaborbactam se sustenta principalmente en los datos de PK/PD presentados.

Respecto a los análisis secundarios, aunque el estudio no tenía poder estadístico para demostrar no-inferioridad dentro de los

distintos subgrupos de pacientes, en general, las comparaciones mostraron una superioridad numérica para MERO/VABO en cada subgrupo de diagnóstico, excepto en el grupo más pequeño (ITUc con foco de infección no asociada a dispositivo), ya que las tasas de erradicación fueron bajas (<50%), pero comparables entre tratamientos.

Se debe mencionar también que se aislaron a nivel basal un mayor número de microorganismos resistentes a PIPE/TAZO. Sin embargo, el análisis de los resultados de eficacia excluyendo los pacientes infectados con un microorganismo resistente a PIPE/TAZO es consistente con los resultados obtenidos en la población general.

Por último, existe cierta incertidumbre relativa a la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Si MERO/VABO 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.

Infecciones Intraabdominales complicadas y Neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica

MERO sin VABO ya está indicado en el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas y de la neumonía nosocomial. El estudio 506 incluyó un número muy limitado de pacientes con estas infecciones (7 pacientes con IIAC y 8 con NH/NAVVM), con lo que la eficacia de MERO/VABO en estas indicaciones se basa en que la PK de MERO y VABO son muy similares. Ambas indicaciones se sustentan en los datos de preclínica, modelos de infección animal, datos de PK/PD y en modelos poblacionales de PK/PD. Basándose en estos datos, se considera que la dosis propuesta es apropiada para alcanzar una concentración suficiente de VABO tanto en la cavidad abdominal como en el epitelio pulmonar y proteger a MERO frente a carbapenemasas de tipo KPC y betalactamasa clase C.

Pacientes con opciones terapéuticas limitadas

En general, la indicación de uso se basa en la eficacia conocida de MERO y la justificación de dosis de VABO por los análisis y cálculos revisados de PK/PD.

Dado que el estudio 506 era abierto frente a la mejor terapia disponible e incluía pacientes con distintas infecciones (ITUc, PA, IIAC, NIH, NAVM y bacteriemia) y con sospecha de una infección causada por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes, los resultados son difíciles de interpretar. Sin embargo, este desarrollo es acorde a lo que se indica en la Guía de la EMA para el desarrollo de nuevos antibióticos en situaciones donde es complicado generar datos clínicos. El objetivo de este estudio es generar datos descriptivos de eficacia, de seguridad y de PK/PD que permitan avalar su uso en situaciones donde las alternativas terapéuticas son limitadas.

El estudio reclutó un total de 77 pacientes hasta que fue interrumpido por los resultados favorables a MERO/VABO. De los 77 pacientes, 47 pacientes presentaban una infección causada por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes.

Pacientes con bacteriemia que se produce conjuntamente con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente

Dado que MERO cuenta con esta indicación y que el desarrollo clínico de la combinación MERO/VABO incluyó un total de 24 pacientes con bacteriemia, se concluyó que los datos eran suficientes para avalar el uso de la combinación en estos pacientes.

Debemos tener en consideración que en muy pocos pacientes se aislaron microorganismos productores de carbapenemasas lo

que limita las conclusiones que se puedan extraer de MERO/VABO 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.

VABO no puede proteger a MERO de las betalactamasas de Clases B y D. Además, no puede restaurar la sensibilidad a MERO si la resistencia se debe principalmente a la impermeabilidad de la membrana externa y/o a una bomba de expulsión.

MERO/VABO no inhibe todo tipo de betalactamasas, por lo que es recomendable 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.

Seguridad

La base de datos de seguridad para la combinación es relativamente pequeña, pero no indica preocupación importante. La dosis de meropenem que se utiliza en la combinación con vaborbactam es la dosis más alta aprobada en la UE y además su perfil de seguridad está bien descrito. La limitación de datos se debe a VABO ya que la exposición del paciente a la dosis clínica prevista (2g/2g de MERO/VABO en infusión cada 3 horas), se limita a 322 pacientes en los estudios de Fase III y no hay datos disponibles después de la comercialización.

En el Estudio 505, el cuadro general presenta perfiles de seguridad muy similares entre MERO/VABO frente a su comparador, aunque las reacciones adversas en el lugar de infusión y la flebitis fueron ligeramente más comunes con MERO/VABO (14,7% vs 12,1%), si bien no parece que la tolerancia local vaya a ser un problema. Las cefaleas también fueron los EA más frecuentemente comunicados (4,4% vs 1,1%).

CONCLUSIÓN

La combinación meropenem/vaborbactam (2g/2 g cada 8h) administrado por vía intravenosa ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, frente piperacilina/tazobactam en el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas incluyendo la pielonefritis.

En base a su espectro de actividad y a criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos, se ha autorizado en otras indicaciones para las que existen escasos datos clínicos: neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones intraabdominales complicadas y el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes adultos con opciones limitadas de tratamiento.

También se ha autorizado en el tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce conjuntamente con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas.

Debe tenerse en cuenta que VABO no inhibe las betalactamasas de clase B y D.

Su perfil de seguridad se puede considerar similar al de los comparadores utilizados en los diferentes estudios.

Teniendo en cuenta las limitaciones de los ensayos clínicos señaladas con anterioridad, meropenem/vaborbactam se considera, para todas sus indicaciones:

- Es una alternativa terapéutica en el tratamiento dirigido cuando se disponga del antibiograma meropenem/vaborbactam.

- Es una alternativa en el tratamiento empírico en los casos en los que haya una sospecha o una alta prevalencia local de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas A, incluida la KPC.
- No es una opción preferente para el tratamiento empírico de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas, distintas a las carbapenemasas A, dado que existen otras alternativas.

En todos los tratamientos empíricos se deberá realizar un control microbiológico para valorar el desescalado posterior.

La elección del tratamiento en estas situaciones será individualizada, considerando, entre otros, la gravedad de la infección y las características del paciente, así como los datos de eficacia y riesgo de toxicidad. 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. El uso de MERO/VABO debe ser objeto de monitorización y supervisión por parte de los programas de optimización de uso de antibióticos hospitalarios.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Vaborem® (meropenem/vaborbactam) para el tratamiento dirigido de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, y en particular, para el tratamiento de infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC, cuando no exista una alternativa terapéutica.

En pautas de tratamiento empírico, la indicación de meropenem /vaborbactam ha de limitarse a los casos en los que haya una sospecha o una alta prevalencia local de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas A, incluida la KPC.

La elección entre Vaborem® (meropenem/vaborbactam) y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Tenke P et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. European Association of Urology 2013.
2. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set, 8e (castellano)
3. Infección del tracto urinario. SEIMC 2013. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otros/deintereses/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. Bedirli A, Sakrak O, Sözüer EM, Kerek M, Güler I. Factors effectings the complications in the natural history of acute cholecystitis. Hepatogastroenterology 2001; 48: 1275-78.
6. Lee JF, Leow CK, Lau WY. Apendicitis in the elderly. Aust NZJ Surg 2000; 70: 593-96.
7. Young-Fadok TM. Diverticulitis [published correction appears in N Engl J Med. 2019 Jan 31;380(5):502]. N Engl J Med. 2018;379(17):1635-1642. doi:10.1056/NEJMc1800468



8. Joseph S. Solomkin, John E. Mazuski, John S. Bradley, 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. Torres A, et al. Neumonía intrahospitalaria. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2019. *Arch Bronconeumol*. 2020 Feb 29. pii:S0300-2896(20)30041-7. doi: 10.1016/j.arbres.2020.01.015.
13. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal* 2017 50: 1700582; DOI: 10.1183/13993003.00582-2017
14. Ficha Técnica de Vaborem (meropenem/vaborbactam). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_es.pdf
15. Informe público de evaluación (EPAR) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de Vaborem®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabomere-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv050.
17. Satlin MJ, Chen L, Patel G, et al. 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. pii:e02349-16.
18. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Sep 11;320(10):984-994

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Comunidad Autónoma de Canarias

Servicio Aragonés de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.