

Ceftaroline ¿Cuál es su lugar?

Dra. Daniela Paciel

Prof. Adj. Cátedra Enfermedades Infecciosas (UdeLaR)

Especialista en Medicina Intensiva.

Especialista en Enfermedades Infecciosas

Objetivo:

1) Descripción de las características del ceftaroline

2) Nivel de evidencia para el uso de ceftaroline:

- A) Nivel de evidencia para su uso en neumonía aguda comunitaria (NAC) y en infecciones de piel y partes blandas (IBPPB)
- B) Metanálisis que incluyen ceftaroline

3) Análisis del lugar del Ceftaroline en las siguientes patologías:

- a) Infecciones de piel y partes blandas
- b) Neumonía aguda comunitaria
- c) Otros usos no aprobados por la FDA

1) Descripción de las características del Ceftaroline:

Aprobado en octubre de 2011 por la FDA para su uso en el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas (IBPPB) y para la neumonía aguda comunitaria (NAC).

Es una nueva cefalosporina desarrollada que posee amplio espectro de actividad in vitro frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluyendo fenotipos Gram positivos resistentes como SAMR y *Streptococcus pneumoniae* multirresistentes así como también es efectiva frente a *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. No posee actividad frente a bacterias Gram negativas resistentes siendo su actividad limitada frente a bacilos Gram negativos no fermentadores (BGN NF) como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*

Su particularidad de actividad contra *S.aureus* meticilino resistente (SAMR) y *S. pneumoniae* multirresistente, la catalogan como de quinta generación. Su particularidad está dada por la inhibición de las PBP-2a lo que explica su potencia contra SAMR.

El ceftaroline fosamil es una prodroga, que se convierte rápidamente en el plasma en su metabolito activo el ceftaroline.

Mecanismo de acción:

Tiene como sustrato a las presentes en las paredes celulares de las bacterias.

Su *efecto antimicrobiano* está dado por la unión e inactivación irreversible a las proteínas de unión a penicilina (PBP), con la consecuente inhibición de la biosíntesis de la pared celular, la lisis y la muerte celular.

Característico aumento de afinidad por PBP mutantes presentes en las bacterias Gram-positivas resistentes a b-lactámicos, en particular PBP2a en SAMR (CI₅₀ 0,01 a 1 mg / L) y en PBP2x en *S. pneumoniae* (CI₅₀ 0,1 a 1 mg / L)

Hay puntos de corte de susceptibilidad fijados por la FDA para ceftaroline pero en la actualidad, ni el CLSI ni el EUCAST proporcionan puntos de corte.

Gram positivos

Gran actividad in vitro frente a bacterias aerobias Gram-positivas.

Excelente actividad contra *S. aureus*, incluyendo meticilino resistente.

Para cepas SAMS, los valores ceftaroline CIM 50 y CIM 90 fueron respectivamente 0,25 mg / L.

Para SAMR los valores CIM 50 y CIM 90 fueron respectivamente 0,5 mg / L y 1 mg / L.

El punto de corte de susceptibilidad aprobado por la FDA es < 1 mg / L para *S. aureus* aislados de la piel. La actividad in vitro de ceftaroline contra SAMR se extiende a heterorresistentes con resistencia intermedia a vancomicina (hVISA), resistencia intermedia a vancomicina (VISA), resistencia a vancomicina (VRSA) y *S. aureus* resistentes a daptomicina.

También es activo frente a *Staphylococcus epidermidis*.

Ceftarolina tiene CIM bajas para todas las especies de estreptococos. Exhibe una potente actividad contra cepas de *S. pneumoniae* con diversos grados de resistencia a la penicilina.

También tiene CIMs bajas para *S. pneumoniae* con resistencia a los macrólidos, fluoroquinolonas y otras cefalosporinas (por ejemplo, ceftriaxona), así como los aislados multirresistentes.

La actividad de ceftarolina es limitada frente a *Enterococcus faecalis* (CIM₉₀ ≥ 4 mg / L) y *Enterococcus faecium* (MIC₉₀ ≥ 16 mg / L).

Efecto postantibiótico escaso en el caso de cocos positivos.

Gram negativos

Actividad contra *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*, incluyendo cepas productoras de b-lactamasas.

También demuestra actividad contra Enterobacteriaceae, incluyendo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, con un punto de corte de susceptibilidad aprobado por la FDA de CIM ≤ 0.5 mg / L.

No hay actividad contra las bacterias Gram-negativas productoras de b-lactamasas de espectro expandido BLEE (de tipo TEM o SHV, CTX-M) ni de las productoras de carbapenemasas (OXA-48, KPC, metalo-B-lactamasas) o de las que sobreexpresan AmpC.

Poca o ninguna actividad contra BGN no fermentadores tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Anaerobios

La actividad in vitro de ceftarolina es limitada. Aunque es activa contra muchas bacterias anaerobias Gram-positivas, tales como *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium avidum* y especies de *Actinomyces*, es inactiva contra la mayoría de los anaerobios Gram-negativos productores de b-lactamasas, incluyendo *Bacteroides fragilis* y especies *Prevotella*.

Resistencia:

Tiene mínimos cambios demostrados en la CIM en aislamientos de bacterias Gram positivas pero demuestra un potencial desarrollo de resistencia similar al de cefotaxime para Gram negativos

Aunque estos datos son prometedores, es necesaria más información sobre la evolución de la resistencia a este antibiótico nuevo en la práctica clínica. Por otra parte, ceftaroline muestra poca actividad frente a cepas con producción betalactamasas. Se están realizando estudios de combinación no inhibidores de betalactamasas prometedores, tanto ya existentes como nuevas drogas.

Estudios de sinergia in vitro:

Ceftarolina con amikacina o tobramicina mostró sinergia contra *E. coli* productora de BLEE,

P. aeruginosa productoras de BLEE, *K. pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* con AmpC desreprimida.

No se ha observado antagonismo entre ceftaroline y otros agentes antibacterianos de uso común, como amikacina, azitromicina, aztreonam, cefepime, daptomicina, linezolid, meropenem, tigeciclina, tobramicina y vancomicina, y en la mayoría de los casos no se observó interacción.

Modelos in vitro:

Modelos PK / PD: ceftaroline fosamil 600 mg cada 12 horas, proporciona eficacia predecible frente a cepas de SAMR, incluyendo hVISA, VISA, VRSA y no susceptibles a daptomicina.

Las concentraciones plasmáticas correspondientes a 600 mg por vía intravenosa cada 8 horas y cada 12 horas se compraron con las concentraciones simuladas de vancomicina en plasma para una dosis de 1000 mg cada 12 horas en un modelo de dos compartimentos. No se observó ninguna diferencia significativa entre la administración cada 8 horas y los regímenes cada 12 horas en términos de densidades de bacterias a las 24, 48 y 72 horas. Ceftarolina logra sostenida actividad bactericida contra la mayoría de las cepas y produjo significativamente mayor destrucción bacteriana relativa a la vancomicina contra algunas cepas de SAMR y dos hVISA.

Por último, la actividad farmacodinámica de ceftaroline contra MRSA, hVISA, VISA y VRSA se evaluó en un modelo in vitro.

Modelos de eficacia in vivo

Como otros betalactámicos su efecto bactericida es tiempo dependiente, concentración independiente (% T> CIM)

La eficacia in vivo de ceftaroline fosamil también se ha establecido en modelos animales de endocarditis, osteomielitis, neumonía neumocócica y meningitis.

Perfil farmacocinético

Soluble en agua, es un profármaco que se convierte rápidamente en ceftarolina activa por las enzimas fosfatasas en el plasma.

La concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo

(AUC) aumenta aproximadamente en proporción a la dosis dentro de un rango de dosis única de 500 a 1000 mg

No se observa acumulación de ceftaroline después de múltiples infusiones intravenosas de 600 mg cada 12 horas administrada durante 14 días en adultos sanos con función renal normal.

Las concentraciones a nivel pulmonar son mayores que la CIM de varios patógenos pulmonares en modelos animales. Aún son necesarios más estudios para evaluar la penetración en el LCR.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 20%) y disminuye ligeramente

28% a 14% con concentraciones crecientes de 1 a 50mg/ml.

El volumen de distribución en estado estacionario de ceftarolina es de 20,3 l (intervalo 18,3 a 21,6 L), que es similar al volumen de fluido extracelular.

Metabolismo y eliminación

Las fosfatasas plasmáticas convierten ceftaroline fosamil en ceftaroline activo in vivo.

La hidrólisis del anillo b-lactámico de ceftaroline es la que produce su inactivación. No es un sustrato para enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP), no presenta interacciones con otros fármacos.

La principal vía de eliminación de ceftaroline y sus metabolitos es a través de la excreción renal.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 2,66 horas en adultos con función renal normal.

Se recomienda ajustar la dosis de ceftaroline fosamil para los pacientes con clearance de creatinina ≤ 50 mL/min.

Para los pacientes con $CrCl > 30$ a 50 mL/min, la dosis debe ser ajustada a 400 mg cada 12 horas por vía intravenosa; con $CrCl > 15$ a 30 mL/min, 300 mg cada 12 horas por vía intravenosa; $CrCl < 15$, incluyendo pacientes en hemodiálisis, 200 mg c/12 intravenosa, dada después de la diálisis.

Efectos adversos:

Con base en datos de ensayos clínicos realizados hasta la fecha, ceftaroline parece ser seguro y bien tolerado. Como betalactámico, ha causado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes que son alérgicos a las cefalosporinas y entre algunos pacientes con alergia a la penicilina. Por lo tanto, un cuidadoso historial de alergias a antibióticos se debe obtener antes de la utilización de ceftaroline.

Los efectos secundarios y las tasas de interrupción del tratamiento fueron similares a otras cefalosporinas. Entre los que recibieron ceftaroline, los efectos secundarios más comunes fueron náuseas, cefalea, diarrea, prurito y erupción cutánea. Cuarenta y cinco por ciento tenía al menos un evento adverso (la mayoría eran leves), pero $< 5\%$ tuvo que suspender el fármaco, principalmente por una posible reacción alérgica. No se han identificado casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica o disfunción hepática significativa. Las elevaciones en los parámetros de laboratorio se produjeron con poca frecuencia para la creatin quinasa en sangre, alanin aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Ceftarolina se excreta por vía renal, por lo tanto los estudios han demostrado un impacto mínimo en la microflora fecal después de la administración de siete días en adultos jóvenes sanos. Sin embargo, al igual que otros antibióticos, la infección por *C. difficile* puede ocurrir.

2) Nivel de evidencia para el uso de ceftaroline:

A) Nivel de evidencia para su uso en neumonía aguda comunitaria (NAC) y en infecciones de piel y partes blandas (IBPPB)

El nivel de evidencia para su uso se basa en cuatro ICAS fase III con diseño de no inferioridad:

En neumonía aguda comunitaria: FOCUS 1 and 2 (comparación con ceftriaxona)

En piel y partes blandas: CANVAS 1 and 2 (comparación con vancomicina)

- Mayores niveles de curación en los pacientes que recibieron ceftaroline en el subgrupo de neumonía por *S.pneumoniae*.
- El perfil de seguridad de ceftaroline fue revisado y considerado aceptable y similar a otras cefalosporinas.

Neumonía aguda comunitaria

- Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011;66(Suppl 3):iii33-44
- File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011;66(Suppl 3):iii19-32
- File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized, Doubled-Blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone in Patients with Community-Acquired Pneumonia. Clinical Infectious Diseases 2010; 51(12):1395–1405.

FOCUS (CeFtarOline Community-acquired PneuUmonia Trial VerSus Ceftriaxone in hospitalized patients) 1 y 2.

La eficacia clínica de ceftaroline fosamil en adultos hospitalizados con NAC se comparó con la de ceftriaxona en dos estudios clínicos, cuyos resultados fueron publicados de forma individual y luego en un análisis integrado de los datos.

Estos ensayos de no inferioridad de fase III fueron aleatorizados, doble ciego, multicéntricos e internacionales.

Los pacientes fueron incluidos si:

- había confirmación radiológica de la NAC
- requerían hospitalización
- tratamiento antibiótico por vía intravenosa
- clasificación de riesgo por escala de PORT: clase de III o IV.

Fueron excluidos si:

- los pacientes que fueron ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI)
- candidatos para terapia ambulatoria con un antimicrobiano oral.
- los pacientes con infección confirmada o sospecha por SAMR debido a la inactividad de la ceftriaxona frente a este patógeno.
 - _ microorganismo causante resistente o potencialmente resistente.
 - _ inmunodeprimidos.
 - _ antimicrobianos en las 96 horas previas,

Objetivo principal:

_ evaluar la no inferioridad de las tasas de curación clínica en la población clínicamente evaluable

_ evaluar la eficacia por intención de tratar poblaciones modificada (MITTE) en una visita posterior a la finalización del tratamiento, que ocurrió entre 8 y 15 días después de la última dosis del fármaco administrada.

La población MITTE incluye pacientes aleatorizados que recibieron cualquier cantidad del fármaco del estudio y fueron clasificados como PORT clase III o IV.

Objetivos secundarios:

_respuesta microbiológica

_las tasas de curación clínica de los microorganismos patógenos en la población al momento de la visita.

Intervención y definiciones:

Los pacientes fueron estratificados por tipo de riesgo según PORT y aleatorizados para recibir por vía intravenosa ceftaroline fosamil 600 mg cada 12 horas o ceftriaxona intravenosa 1 g cada 24 horas durante 5 a 7 días.

Los pacientes con CrCl de 31 de 50mL/min recibieron dosis ajustadas de ceftaroline fosamil 400 mg iv cada 12 horas.

Los dos estudios utilizaron diseños y métodos idénticos, con la excepción de que en FOCUS 1, los pacientes recibieron dos dosis orales de 500 mg de claritromicina como tratamiento adyuvante en el día 1, en consonancia con las recomendaciones de las guías.

La curación clínica se definió como la resolución o mejoría de los signos y síntomas de tal manera que la terapia antimicrobiana ya no era necesaria.

Una respuesta microbiológica favorable se definió como la erradicación o presunta erradicación del patógeno causal inicial.

Resultados:

FOCUS 1 y 2 fueron comparables en datos demográficos del paciente y las características basales. Los pacientes eran blancos (93%) y hombres (63%), con aproximadamente el 50% de los pacientes de más de 65 años.

La distribución del score PORT fue 62,9% clase III y el 37,1% clase IV en FOCUS 1, y el 60,7% de clase III y 39,3% de clase IV en FOCUS 2.

S. pneumoniae y *S. aureus* fueron los patógenos más frecuentemente aislados en ambos estudios, 36,4% y 15,7%, respectivamente, en FOCUS 1, y el 44,1% y 18,6%, respectivamente, en FOCUS 2.

En FOCUS 1, las tasas de curación clínica en la población clínicamente evaluable fueron 86,6% y 78,2% para ceftaroline fosamil y ceftriaxona, respectivamente (diferencia de 8,4%, CI 1.4, 15.4 95%), y en la población MITTE fueron 83,8% y 77,7% para ceftaroline fosamil y ceftriaxona, respectivamente (diferencia de 6,2%, IC -0,2, 12,6 95%)

En FOCUS 2, las tasas de curación clínica en la población clínicamente evaluable fueron 82,1% y 77,2% para ceftaroline fosamil y ceftriaxona, respectivamente (diferencia de 4,9%, IC del 95%: -2,5, 12,5), y en la población MITTE fueron 81,3% y 75,5% para ceftaroline fosamil y ceftriaxona, respectivamente (diferencia de 5,9%, IC -1,0, 12,7 95%).

Los datos de ambos estudios se agruparon para el análisis integrado de los resultados, que incluyeron 614 pacientes que recibieron ceftaroline fosamil y 614 que recibieron ceftriaxona.

En la población clínicamente evaluable, el tratamiento con ceftaroline fosamil no fue inferior a la ceftriaxona, con el 84,3% (387 / 459) de los pacientes que recibieron ceftaroline fosamil que lograron la curación clínica en comparación con el 77,7% (349/449) de los pacientes que recibieron ceftriaxona (diferencia de 6,7%, CI 1.6, 11.8 95%).

En la población MITTE, el 82,6% (479/580) de los pacientes tratados con ceftaroline logra la curación clínica en comparación con el 76,6% (439/573) de los pacientes tratados con ceftriaxona (diferencia de 6,0%, IC del 95%: 1,4, 10,7). Las tasas de curación clínica fueron similares entre los diversos subgrupos, incluyendo aquellos con bacteriemia, la recepción de antibacterianos anteriores, y la edad \geq 75 años.

Entre los pacientes con *S. pneumoniae* identificado como patógeno, la tasa de curación clínica fue 85,5% en el grupo de ceftaroline y 68,6% en el grupo de ceftriaxona.

Para los pacientes con *S. aureus* como patógeno, la curación clínica fue de 72,0% y 60,0% para ceftaroline y ceftriaxona, respectivamente.

En los ensayos antimicrobianos para el tratamiento de NAC tradicionalmente se ha evaluado la eficacia clínica en visita 1 a 2 semanas después de la finalización de la terapia.

La curación clínica se define típicamente como la resolución total de todos los signos y síntomas de la infección o la mejora de modo que ninguna terapia antimicrobiana más sea necesaria.

El análisis comparó la eficacia de ceftaroline y ceftriaxona en la consecución de la respuesta clínica en el día 4 en pacientes con NAC e incluyó 309: 154 pacientes tratados con ceftaroline fosamil y 155 tratados con ceftriaxona.

Se consideró respuesta favorable en el día 4 cuando un paciente tenía estabilidad clínica según la definición de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) / American Thoracic Society (ATS) y mejoría en al menos uno de los cuatro síntomas presentes al inicio del estudio (por ejemplo tos, disnea, dolor torácico pleurítico o producción de esputo) sin peoría de ninguno.

En el análisis combinado de FOCUS 1 y FOCUS 2, las tasas de respuesta en el día 4 fueron 69.5% para ceftaroline fosamil y el 59,4% para ceftriaxona (diferencia de 10,1%, IC -0,6, 20,6 95%). Entre los pacientes con *S. pneumoniae*, las tasas de respuesta fueron mayores con ceftaroline fosamil (73%, 54/74) que con ceftriaxona (56%, 42/75) [diferencia de 16.9%, IC del 95%: 1,4, 31,6, $p = 0,03$]

Las tasas de respuesta en el día 4 para los pacientes con *S.aureus* fueron 58,3% (14/24) de los tratados con ceftaroline fosamil y el 54,8% (17/31) para ceftriaxona (diferencia de 0,7%, IC -24,7, 26,2 95%).

En las pruebas individuales, por FOCUS 1, las tasas de respuesta en el día 4 fueron 71.0% (49/69) para ceftaroline fosamil y 56,9% (41/72) para ceftriaxona (diferencia de 14,1%, IC -1,9, 29,3 95%). En FOCUS 2, las tasas de respuesta en el día 4 fueron 68.2% (58/85) para ceftaroline fosamil y el 61,4% (51/83) para ceftriaxona (diferencia de 6,8%, IC -7,7, 21,0 95%).

CONCLUSIONES: Se evidencia que ceftaroline 600 mg administrada cada 12 horas durante 5-7 días en la NAC en el paciente adulto (no ingresados en una UCI) con PORT clase III o IV es un tratamiento eficaz y bien tolerado que no es inferior a la ceftriaxona. *S. pneumoniae* fue el patógeno aislado con mayor frecuencia en los ensayos FOCUS. Ceftaroline fue eficaz frente a NAC por *S. pneumoniae* y en el subconjunto de aquellos pacientes con bacteriemia.

Además ceftaroline logra la curación clínica en 4 de 4 pacientes con neumonía por *S.pneumoniae* multirresistente en comparación con 2 de 9 para ceftriaxona.

Infecciones de piel y partes blandas

- Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, et al. CANVAS 1: the first phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother 2010;65 (Suppl 4):iv41-51
- Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, et al. CANVAS 2: the second phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother 2010;65(Suppl 4):iv53-657.3
- Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase III, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. Clin Infect Dis 2010;51(6):641-50

CANVAS 1 y 2: (CeftAroliNe Versus VAncomycin in Skin and Skin Structure Infections)

Inclusión:

Pacientes si tenían una infección de piel y PB lo suficientemente grave como para requerir hospitalización inicial o tratamiento en un servicio de urgencias y ≥ 5 días de tratamiento antibiótico por vía intravenosa; ≥ 3 signos clínicos de infección (por ejemplo exudado purulento, eritema, calor, dolor o hipersensibilidad, temperatura > 38 ° C o hipotermia), y si la infección involucraba tejidos más profundos o que requirieran intervención quirúrgica, o en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica y celulitis o absceso en una extremidad inferior.

Exclusión:

Si la infección se sabía o sospechaba era causada por anaerobios, hongos, parásitos o virus o *P. aeruginosa* o si habían recibido > 24 horas de antibióticos sistémicos en ≤ 96 horas antes de la aleatorización (a menos que hubiera evidencia clínica y microbiológica que evidenciara fallo).

Objetivo principal:

- _ Evaluar la no inferioridad en las tasas de curación clínica en la población clínicamente evaluable
- _ Evaluar la eficacia por intención de tratar modificada (MITTE) en una visita posterior, entre 8 y 15 días después de la última dosis del fármaco administrada.

La población MITTE incluyó a pacientes que recibieron algún fármaco del estudio. La población clínicamente evaluable consistía en pacientes que cumplían los criterios clínicos de la infección y recibido por lo menos 48 horas de la medicación del estudio, y que hubo información de los resultados.

Se concluyó no inferioridad si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC) fue por encima del margen definido prospectivamente de -10%.

Objetivos secundarios:

- _ Respuesta microbiológica
- _ Las tasas de curación clínica de los microorganismos patógenos.

Los pacientes fueron aleatorizados para ceftaroline fosamil 600 mg por vía intravenosa cada 12 horas o vancomicina 1 g más aztreonam 1 g cada 12 horas por vía intravenosa durante 5 a 14 días.

Los pacientes con CrCl de 31 a 50 mL/min recibieron una dosis ajustada de ceftaroline fosamil 400 mg cada 12 horas por vía intravenosa, la dosis de vancomicina se ajustó de acuerdo a las directrices de cada hospital. Aztreonam podía suspenderse si no se identificaron o sospecharon patógenos Gram-negativos. No se permitía ninguna terapia para decajar a vía oral.

La curación clínica se lograba si los signos y síntomas se resolvieron o mejoraron lo suficiente para que la terapia antimicrobiana pudiera ser interrumpida.

Resultados:

Los pacientes tratados en los ensayos CANVAS eran predominantemente blancos (74%) y hombres (63%), y los grupos de tratamiento tenían características demográficas similares y comorbilidad similar.

Al inicio del estudio, los pacientes tratados tenían índice de masa corporal similar (IMC) magra (mediana 26,9 y 27,4, respectivamente) y así como las tasas de diabetes mellitus (17.6% y 17.5%, respectivamente). En general, la edad media de los pacientes fue de 48 años, y el 18,1% tenía 65 años o más.

Más de la mitad de los pacientes tenían > 2 signos o síntomas (eritema, hinchazón, sensibilidad o calor) con infección clasificada como graves y aproximadamente el 30% tuvieron fiebre. Los tipos de infecciones se produjeron con una frecuencia similar en ambos grupos.

En los dos estudios, los tipos más comunes de las infecciones fueron profundas / celulitis extensa, grandes abscesos, heridas infectadas y úlceras. El tamaño de la infección promedio fue de 156 cm² para el grupo ceftaroline y 150 cm² para el grupo de vancomicina más aztreonam. Se aisló un patógeno en 76.1% de los pacientes. *S. aureus* fue la bacteria más común en ambos estudios y se identificó en el 82% y el 75% de los pacientes CANVAS 1 y 2, respectivamente. En el análisis integrado, el SAMR se

identificó en 40% del grupo de ceftaroline y 34% del grupo de vancomicina más aztreonam.

En CANVAS 1, las tasas de curación clínica en la visita de seguimiento en la población clínicamente evaluable fueron 91,1% con ceftaroline fosamil y 93,3% con vancomicina más aztreonam (diferencia -2,2%, IC -6,6, 2,1 95%), y en las tasas de curación clínica en la población MITTE fueron del 86,6% con ceftarolina fosamil y 85,6% con vancomicina más aztreonam (diferencia de 1,0%, 95 IC -4,2, 6,2%)

Las tasas de curación clínica en relación al patógeno con ceftaroline fosamil fueron 95,1% (78/82) para SAMR y el 91,3% (94/103) para SAMS. Con vancomicina más aztreonam, las tasas de curación clínica fueron el 95,2% (59/62) para SAMR y el 94,6% (106/112) de SAMS.

En CANVAS 2, la población clínicamente evaluable mostró tasas de curación clínica en el seguimiento de 92,2% con ceftaroline fosamil y 92,1% con vancomicina más aztreonam (diferencia de 0,1%, IC -4,4, 4,5 95%), y la población MITTE tuvo tasas de curación clínica del 85,1% con ceftaroline fosamil y 85,5% con vancomicina más aztreonam (diferencia -0,4%, IC -5,8, 5,0 95%)

Las tasas de curación clínica por patógeno en CANVAS 2 con ceftaroline fosamil fueron 93,3% (182/195) de todos los *S. aureus*, 91,4% (64/70) para SAMR y 94,4% (118/125) para SAMS. Con vancomicina más aztreonam, las tasas de curación clínica fueron 94,0% (172/183), 93,3% (56/60) y 94,4% (119/126), respectivamente.

Los datos de ambos estudios CANVAS se agruparon para el análisis integrado de los resultados. La población MITTE integrada incluyó 1.378 pacientes que recibieron el fármaco del estudio (n = 693 para ceftaroline fosamil y n = 685 para vancomicina más aztreonam). En la población clínicamente evaluable, la tasa de curación clínica fue de 91,6% (559/610) en el grupo de ceftarolina fosamil y 92,7% (549/592) en el grupo de vancomicina más aztreonam (diferencia -1,1%, IC -4,2, 2,0 95%) En la población MITTE, la tasa de curación clínica fue 85,9% (595/693) en el grupo de ceftarolina fosamil y 85,5% (586/685) en el grupo de vancomicina más aztreonam (diferencia de 0,3%, IC 95% -3,4, 4,0). Las tasas de curación clínica fueron similares entre los grupos de tratamiento en todo tipo de infecciones, los pacientes con comorbilidades comunes, como la diabetes mellitus, y en los pacientes con bacteriemia. Las tasas de curación clínica por patógeno en la población microbiológica MITTE en el seguimiento para ceftarolina fosamil fueron comparables a los de la vancomicina más aztreonam.

Un análisis adicional se llevó a cabo en CANVAS 1 y 2 CANVAS para evaluar la respuesta clínica en el día 3 en un subgrupo de pacientes que cumplían la definición de pautas de la FDA. La población MITTE (n = 400 en el grupo fosamil ceftaroline y n = 397 en el grupo de vancomicina más aztreonam) incluyó pacientes que recibieron el fármaco del estudio, tenía un tamaño de la lesión > 75 cm², y uno de los tipos específicos de infección: celulitis profundidad / extensa, absceso importante, herida o una picadura infectada o absceso de las extremidades inferiores o celulitis con diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica.

La respuesta se definió como el cese de la extensión de la lesión y la ausencia de fiebre. En el análisis integrado, la respuesta clínica fue 74,0% en el grupo de fosamil ceftarolina en comparación con 66,2% en el grupo de vancomicina más aztreonam (diferencia de tratamiento 7,8%, IC 1,3, 14,0 95%).

Por patógeno la tasa de respuesta al día 3 fue mayor para ceftaroline que para vancomicina más aztreonam para patógenos comunes de la piel. Lo más notable, las tasas de respuesta al día 3 para *S. aureus* fueron 76,4% (188/246) para ceftaroline fosamil y 66,1% (156/236) de vancomicina más aztreonam. Las tasas de respuesta al día 3 para SAMS fueron 71,8% (102/142) para ceftaroline fosamil en comparación con 60,1% (92/153) para vancomicina más aztreonam. Para SAMR, las tasas de respuesta fueron 81,7% (85/104) y 77,4% (65/84), respectivamente. Para *S. pyogenes*, las tasas de respuesta fueron similares entre los dos grupos (53,2% y 57,1%, respectivamente). En los estudios individuales, CANVAS 1, una respuesta clínica favorable en el día 3 se observó en el 74,0% (148/200) del grupo ceftarolina y 64,6% (135/209) en el grupo de vancomicina más aztreonam (diferencia de 9,4%, IC 0,4, 18,2 95%). En CANVAS 2, la respuesta clínica favorable en el día 3 se observó en 74,0% (148/200) del grupo ceftarolina y 68,1% (128/188) en el grupo de la vancomicina más aztreonam (diferencia de 5,9%, IC -3,1, 14,9 95%).

CONCLUSIONES: A la luz de la evidencia analizada se puede afirmar que ceftarolina en monoterapia es eficaz para el tratamiento de las IPPB con una tasa de curación clínica comparable a la de vancomicina más aztreonam. Las tasas de curación superan sistemáticamente el 90%. La tasa de curación global con ceftaroline en pacientes con infección por estafilococos fue 93,1% (93,4% para los pacientes con SAMR). Además, las tasas de curación clínica fueron similares entre los pacientes con infecciones monobacterianas o polimicrobianas, en los diferentes tipos de infección (incluyendo celulitis, abscesos y heridas infectadas), y entre pacientes con comorbilidades, tales como la diabetes mellitus y enfermedad vascular periférica.

La combinación de vancomicina más aztreonam mostró tasas de respuesta microbiológica favorable superiores que la monoterapia con ceftaroline en las infecciones por bacterias gram-negativas. La eficacia de ceftaroline contra bacterias no-productoras de BLEE fue comparable a la de aztreonam. Sin embargo, la eficacia de aztreonam contra *P. aeruginosa* y *Proteus mirabilis* era mejor que la de ceftaroline. Hubo una tendencia hacia una tasa de curación clínica mayor entre pacientes con bacteriemia tratados con vancomicina más aztreonam.

B) ICAs registrados:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01645735?term=ceftaroline&rank=3>

Sponsor:

Cerexa, Inc.

Collaborator:

AstraZeneca

Study Type:

Study Design:

Allocation: Randomized

Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Double Blind (Subject, Investigator)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of **Ceftaroline** Fosamil Versus Ceftriaxone Plus Vancomycin in Adult Subjects With Community-acquired Bacterial Pneumonia at Risk for Infection Due to Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus

Primary Outcomes: Evaluate the efficacy of **ceftaroline** and azithromycin versus ceftriaxone and azithromycin plus vancomycin in adult subjects with community-acquired bacterial pneumonia (CABP) at risk for infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)

Measures: • Evaluate the efficacy of ceftaroline fosamil in adults with CABP. Assessments to be completed in each treatment group include but are not limited to:

○ symptom improvement, clinical stability, clinical outcome, microbiological outcomes, clinical relapse, emergent infections, 30-day all-cause mortality

• Evaluate the safety of **ceftaroline** and azithromycin versus ceftriaxone and azithromycin plus vancomycin in adult subjects with CABP at risk for infection due to MRSA

• Describe adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), deaths, discontinuation due to AEs, vital signs, laboratory parameters

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01701219?term=ceftaroline&rank=17>

Study Type: Interventional

Study Allocation: Non-Randomized

Design: Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Open Label

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Multicenter, 2-Cohort Study to Describe the Safety and Efficacy of **Ceftaroline** Fosamil in Subjects With Staphylococcus Aureus Bacteremia or With Persistent Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Bacteremia

Primary Outcome Measures:

- Evaluate the safety of **ceftaroline** fosamil in adult Subjects (≥ 18 years of age) with Staphylococcus aureus Bacteremia or with MRSA Bacteremia persisting after at least 72 hours of vancomycin or daptomycin treatment [Time Frame: Between 3 and 119 days] [Designated as safety issue: Yes]

Safety evaluations will be conducted and assessments will include:

- Adverse events including deaths will be evaluated
- Laboratory: complete blood count (CBC) with differential and chemistry panel

Secondary Outcome Measures:

- Evaluate the efficacy of **ceftaroline** fosamil in adult Subjects (≥ 18 years of age) with Staphylococcus aureus Bacteremia or with MRSA Bacteremia persisting after at least 72 hours of vancomycin or daptomycin treatment [Time Frame: 60 days following completion of antibacterial therapy and discharge from the hospital, anticipated between 74 to 119 days] [Designated as safety issue: No]

Efficacy outcome measures:

- Time to clearance of bacteremia
- Time to defervescence
- Clinical outcome
- Mortality
- Readmission

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524302?term=ceftaroline&rank=20>

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01724671?term=ceftaroline&rank=24>

C) Metanálisis que incluyen ceftaroline

- Bally M, Dendukuri N, Sinclair A, Ahern SP, Poisson M, Brophy J. A network meta-analysis of antibiotics for treatment of hospitalised patients with

suspected or proven meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Int J Antimicrob Agents*.2012 Dec; 40(6):479-95. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.08.004. Epub 2012 Oct 25.

Revisión sistemática para comparar los antibióticos parenterales utilizados para el tratamiento de adultos hospitalizados con infecciones bacterianas complicadas de piel y partes blandas (IBPPB) o con neumonía adquirida en el hospital o asociada a la ventilación mecánica. Los modelos se ajustaron para la heterogeneidad clínica debido a las diferencias entre los brazos en la proporción de pacientes con diabetes (para IBPPB) y en aquellos que requirieron ventilación mecánica (por neumonía).

Los tratamientos se clasificaron en eficacia, definida como éxito clínico en la población de intención de tratar modificado (MITT) y en la población intención de tratar modificado con SAMR al inicio del estudio (SAMR m-MITT), en la mortalidad por todas las causas (sólo en la neumonía), y sobre los eventos adversos graves y la suspensión de tratamiento debida a eventos adversos. Se identificaron 24 ensayos controlados aleatorios (17 de IBPPB y 10 de neumonías) que comparan uno de seis antibióticos con vancomicina.

EL análisis concluyó que la vancomicina queda en tercer lugar (de seis antibióticos) para el tratamiento de IBPPB y en segundo (de cuatro) en la neumonía en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo, los metanálisis por parejas de fármacos quedaron inconclusos.

En IBPPB, linezolid y ceftaroline no fueron significativamente más eficaces que vancomicina.

Para linezolid los OR fueron 1,15 (0,74-1,71) y 1,01 (0,42-2,14) y para ceftaroline fueron 1,12 (0,78-1,64) y 1,59 (0,68 a 3,74) en las poblaciones MITT y MRSA m-MITT, respectivamente. Para neumonías por SAMR no hay estudios que avalen el uso de ceftaroline.

En estos ensayos clínicos, los agentes preferidos para el tratamiento de infecciones graves por SAMR fueron ceftaroline (para IBPPB, no se ha estudiado en neumonía) y linezolid. Sin embargo, la traducción de estos resultados en la práctica debe tener en cuenta el pequeño tamaño de las poblaciones estudiadas y la consiguiente incertidumbre asociada con las estimaciones de los parámetros, la falta de evidencia para ceftaroline en pacientes con insuficiencia renal grave, y baja validez interna de algunos de los ensayos con linezolid.

3) Análisis del lugar del Ceftaroline en las siguientes patologías:

a) Infecciones de piel y partes blandas

Hasta la fecha, los ensayos de fase III que se han completado para la evaluación de la eficacia de ceftarolina son para el tratamiento de IBPPB y NAC. En cuanto al tratamiento de IBPPB, ceftaroline (600 mg por vía intravenosa cada 12 horas) no fue inferior a la vancomicina (1 g por vía intravenosa cada 12 horas), con aztreonam (1 g por vía intravenosa cada 8 horas) administrado durante 5-14 días. Los ensayos de fase III analizados (CANVAS I y II) incluyeron 1.378 sujetos que compararon ceftaroline vs vancomicina + / - aztreonam, aleatorizados, doble ciego, multinacionales.

Cuatro por ciento tenía bacteremia concurrente, y la causa más común fue *S. aureus*. Las tasas de curación clínica fueron 92% y 93% (diferencia no significativa), y las tasas de erradicación microbiológica fue del 92% y del 94% para ceftaroline vs el comparador. Las tasas de respuesta para las infecciones por SAMR también fueron similares. Ceftaroline era inferior al comparador cuando el microorganismo fue un Gram-negativo, especialmente *P. aeruginosa*. Además, las tasas de curación microbiológica fueron comparables: 95% para ceftaroline (incluyendo todos los aislados de SAMR identificado) frente a 86% para el comparador.

b) Neumonía aguda comunitaria

Los ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de ceftaroline en el tratamiento de la NAC son los dos analizados FOCUS 1 y 2. En estos dos ensayos multicéntricos aleatorizados doble ciego de fase III 1.228 pacientes adultos hospitalizados (pero no admitido en la UCI) con NAC con criterios de gravedad moderada a severa (PORT clase III o IV) fueron aleatorizados a recibir ceftaroline (600 mg por vía intravenosa cada 12 horas) o ceftriaxona (1 g por vía intravenosa al día) durante 5-7 días. Las tasas globales de curación clínica fueron similares (84% en el grupo de ceftaroline y 78% en el grupo de ceftriaxona), así como la tasa de respuesta microbiológica global (87% para ceftaroline y 81% para ceftriaxona). Las tasas de respuesta fueron 86% y 69% frente a *S. pneumoniae* aislados y 100% (4/4) y 22% (2/9) contra multirresistentes para ceftaroline y ceftriaxona, respectivamente. Ambos fármacos mostraron tasas de curación clínica similares contra patógenos respiratorios, tales como *H. influenzae* y *K. pneumoniae*. Por lo tanto, los análisis individuales y combinados de los ensayos demuestran que ceftaroline es eficaz, bien tolerado y comparable en la eficacia y los efectos adversos a la ceftriaxona en el tratamiento de la NAC.

Aunque el número de casos son pocos, ceftaroline podría ser superior a la ceftriaxona en el tratamiento de *S.pneumoniae* multirresistente por su afinidad superior a la PBP2x (mecanismo implicado en la resistencia a los β -lactámicos)

Ceftarolina no debería utilizarse como droga única para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o de la neumonía por aspiración, ya que carece de actividad contra muchos patógenos Gram-negativos incluyendo aquellos que expresan AmpC o BLEEs o carbapenemasas, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. así como contra varios anaerobios.

Por último, se necesitan datos sobre la eficacia de ceftaroline en neumonía por SAMR.

c) Otros usos no aprobados por la FDA: endocarditis infecciosa, bacteriemias.

- Ho TT, Cadena J, Childs LM et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteriemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1267–1270

Revisión de seis pacientes con bacteriemia o endocarditis por bacteriemia persistente o recurrente a SAMR tratados con ceftaroline, concomitantemente con un tratamiento convencional (vancomicina o daptomicina). Particularmente se refieren al tratamiento óptimo aún no establecido de las bacteriemias persistentes por SAMR (que dura >7 días y con ≥ 5 días del tratamiento adecuado) Particularmente desde que se ha

descripto el aumento de la CIM a daptomicina con el aumento e la CIM a vancomicina. Ceftarolina tiene in vitro e in vivo actividad bactericida frente a SAMR y la mantiene a pesar de una pérdida de susceptibilidad frente a daptomicina y vancomicina. Se utilizó una dosis de 600 mg cada 8 h para asegurar un T%>CIM óptimo. Hasta ahora sólo datos en animales no humanos en cuanto al tratamiento de endocarditis con ceftaroline.

La duración de la bacteriemia una vez que se roto a ceftaroline fue extremadamente corto en esta serie y es consistente con los datos en animales, aunque es importante señalar que todos los pacientes recibieron múltiples dosis de otro antimicrobiano efectivo frente a SAMR previo al ceftaroline. Si bien el seguimiento de los pacientes limitado se sugiere cura clínica y microbiológica sin recaídas o aparición de resistencia. La única muerte en un paciente que recibió ceftaroline no estuvo relacionada a la infección.

- Lin JC, Aung G, Thomas A, Jahng M, Johns S, Fierer J. The use of ceftaroline fosamil in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective case series of 10 patients. *Int J Infect Chemother.* 2013 Feb;19(1):42-9. doi: 10.1007/s10156-012-0449-9. Epub 2012 Jul 14.

Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de cada diez pacientes tratados con ceftaroline para la infección grave por SARM, de 10 pacientes tratados con ceftaroline incluyendo cinco casos de endocarditis probables (incluyendo dos infecciones de marcapasos), un caso de piomiositis con posibilidad de endocarditis, dos casos de neumonía (incluyendo un caso de empiema), dos casos de artritis séptica (incluyendo un caso de infección de prótesis articular), y dos casos de osteomielitis. Siete de los 10 pacientes lograron la cura microbiológica. Seis de los 10 pacientes lograron la curación clínica. Siete pacientes fueron dados de alta del hospital. Tres pacientes fueron colocados en cuidado paliativo y fallecieron en el hospital, uno logrando la cura microbiológica antes de la muerte, y dos permanecieron bacteriémicos en el momento de la muerte.

Se concluye que ceftaroline fue eficaz en la mayoría de los pacientes para el tratamiento de la bacteriemia por SARM y otras infecciones graves. Los efectos adversos observados incluyeron rash, eosinofilia, prurito e infección por *Clostridium difficile*. Ceftarolina podría ser un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de infecciones graves por SARM y se necesitan estudios comparativos.

CONCLUSIONES:

Ceftaroline es una nueva cefalosporina que pasa a integrar el arsenal terapéutico con el que contamos principalmente frente a *S.aureus* meticilino resistente.

Su otra principal característica es la de ser activo frente a *S.aureus* resistente a vancomicina y *S.pneumoniae* multirresistente. Este espectro si bien lo hacen atractivo para su uso en aquellas regiones donde estos microorganismos son un problema sanitario mayor, no es la que particularmente interesa en nuestro medio dado que no son patógenos con relevancia por el momento.

Se debe resaltar el excelente perfil de seguridad comparable a las otras cefalosporinas. En cuanto a la inducción de resistencia es similar en los bacilos Gram-negativos y en cuanto a las bacterias Gram-positivas, si bien parecería contar con una baja propensión a inducir resistencia, son los datos a largo plazo los que efectivamente lo determinarán.

Precisamente por su falta de actividad frente a BGN productores de betalactamasas así como frente a BGN no fermentadores no son una droga de elección para el uso en infecciones nosocomiales en nuestro medio, si bien su sinergia con aminoglucósidos la hace potencialmente utilizable. De todas formas su poca actividad frente a enterococos también cuestiona su uso en monoterapia en infecciones nosocomiales.

Particularmente en los pacientes con sospecha de infección por SAMR o con infección confirmada por este microorganismo, principalmente en infecciones de piel y partes blandas y que presentan falla renal podría tener un claro nicho en relación a la eficacia ya demostrada, al perfil de seguridad y la no necesidad de monitorización así como a su efecto bactericida, puntualmente frente a los comparadores vancomicina (o teicoplanina) y linezolid que son con los que contamos en nuestro medio.

Se necesita experiencia con este nuevo agente para su recomendación formal en otro tipo de infecciones fuera de las infecciones de piel y partes blandas por SAMR, principalmente para su uso en casos de endocarditis y de neumonías a SAMR, comunitarias o nosocomiales, así como en meningitis e infecciones intraabdominales y del tracto urinario.

REFERENCIAS

Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, Critchley I, Das AF,

Thye D. Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Doubleblind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline Versus Vancomycin Plus

Aztreonam in Complicated Skin and Skin-structure Infection. Clin Infect Dis. 2010; 51(6):641–

650. [PubMed: 20695801]

Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 1 investigators.

CANVAS 1: The First Phase III, Randomized, Double-blind Study Evaluating Ceftaroline fosamil

for the Treatment of Patients with Complicated Skin and Skin Structure Infections. J Antimicrob

Chemother. 2010; 65(S4):S41–51.

Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 2 investigators.

CANVAS II: The Second Phase III, Randomized, Double-blind Study Evaluating Ceftaroline

fosamil for the Treatment of Patients with Complicated Skin and Skin Structure Infections. J

Antimicrob Chemother. 2010; 65(S4):S53–S65.

Talbot G, Thye D, Das A, Ge Y. Phase 2 Study of Ceftaroline Versus Standard Therapy in Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections. Antimicrob Agents Chemother.

2007; 51(10):3612–3616. [PubMed: 17682094]

Eckburg P, Friedland HD, Lee J, et al. FOCUS 1 and 2: Randomized, Double-blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline (CPT) VS Ceftriaxone (CRO) in Community-acquired Pneumonia (CAP) [Abstract LI-345a]. Poster presentation at the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, CA. September 12–15, 2009;

File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, Llorens L, Critchley I, Thye

D. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized Double-Blinded, Multicenter

Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline fosamil versus Ceftriaxone in Patients

with Community-acquired Pneumonia. Clin Infect Dis. 2010; 51(2):1395–1405.
[PubMed:
21067350]

Zhanel G, Sniezek G, Schweizer F, et al. Ceftaroline: A Novel Broad-spectrum Cephalosporin with Activity Against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Drugs. 2010; 69(7):809–831.
[PubMed: 19441869]

Vidaillac C, Leonard S, Rybak M. In Vitro Activity of Ceftaroline Against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Heterogeneous Vancomycin-intermediate *S. aureus* in a Hollow Fiber Model. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53(11):4712–4717.
[PubMed: 19738009]

Duplessis C, Crum-Cianflone NF. Ceftaroline: A New Cephalosporin with Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Clin Med Rev Ther. 2011 February 10; 3: . doi:10.4137/CMRT.S1637.

(Drugs 2012; 72 (11): 1473-1493)

Melard A, Garcia LG, Das D et al. Activity of ceftaroline against extracellular (broth) and intracellular (THP-1 monocytes) forms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with vancomycin, linezolid and daptomycin. Antimicrob Chemother 2013; 68: 648–658.

Lim L, Sutton E, Brown J. Ceftaroline: A new broad-spectrum cephalosporin. Am J Health Syst Pharm. 2011. 15;68(6):491-8. doi: 10.2146/ajhp100181.

Mushtaq S and Livermore DM. AmpC induction by ceftaroline. J. Antimicrob. Chemother. (2010)65 (3): 586-588.

Panagiotidis G, Backstrom T, Asker-Hagelberg C et al. Effect of Ceftaroline on Normal Human Intestinal Microflora. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54(5): 1811–1814.

Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Diseases 2011;52(9):1156–1163

Ho TT, Cadena J, Childs LM et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1267–1270

Pfaller MA, Farrell DJ, Sader HS et al. AWARE Ceftaroline Surveillance Program (2008-2010): trends in resistance patterns among *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States. Clin Infect Dis. 2012; 55 Suppl 3:S187-93. doi: 10.1093/cid/cis561.

Steed

ME, Rybak

MJ.

Ceftaroline: new cephalosporin with activity against resistant gram-positive pathogens. *Pharmacotherapy*. 2010 Apr;30(4):375-89. doi: 10.1592/phco.30.4.375.

Bally M, Dendukuri N, Sinclair A, Ahern SP, Poisson M, Brophy J. A network meta-analysis of antibiotics for treatment of hospitalised patients with suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Dec; 40(6):479-95. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.08.004. Epub 2012 Oct 25.

Lin JC, Aung G, Thomas A, Jahng M, Johns S, Fierer J. The use of ceftaroline fosamil in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective case series of 10 patients. *Int J Infect Chemother*. 2013 Feb;19(1):42-9. doi: 10.1007/s10156-012-0449-9. Epub 2012 Jul 14.

Ceftaroline ¿Cuál es su lugar?

Dra. Daniela Paciel

Prof. Adj. Cátedra Enfermedades Infecciosas (UdeLaR)

Especialista en Medicina Intensiva.

Especialista en Enfermedades Infecciosas

Resumen: Perfil de pacientes que se podrían beneficiar del uso de Ceftaroline.

No parece ser una droga para uso empírico en nuestro medio.

Su uso debería restringirse para el uso en pacientes con microorganismo aislado o con claros factores de riesgo para infección por SAMR y en los que se quiere evitar los efectos adversos de las otras drogas de las que disponemos en nuestro medio.

Aún no hay estudios en pacientes inmunodeprimidos como en el modelo de inmunosupresión del paciente con patología hemato-oncológica o en receptos de órganos sólidos o de médula ósea, por lo que no puede recomendarse su uso aún.

Uso en el contexto de:

- 1) Infección de piel y partes blandas por SAMR: paciente con factores de riesgo para desarrollo de insuficiencia renal o en etapa predialítica, particularmente en el paciente añoso y/o en el paciente con sepsis grave.
- 2) Infecciones por *S.aureus* resistente a la Vancomicina (resistencia intermedia, heterorresistencia o resistencia): perfil de seguridad y eficacia demostrada en infecciones de piel y partes blandas. *No ha habido aislamientos de microorganismos con este perfil en nuestro país.*
- 3) Infecciones por *Streptococcus pneumoniae* resistente: eficacia y seguridad demostrada en el tratamiento de la Neumonía aguda comunitaria *No se han aislado microorganismos con este perfil en nuestro país.*
- 4) Infecciones en otro sitio por SAMR: no está aún validado su uso ni recomendado por organismos como la FDA pero parecería tener su lugar en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo instituido adecuado. Se trataría de una terapia de salvataje.

Especialidades que intervienen en la asistencia de estos pacientes:

Infectólogo

Nefrólogo

Intensivista

Internista

Cirujanos