

CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM PER IL TRATTAMENTO DI INFEZIONI MULTIRESISTENTI

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

INTRODUZIONE

Una delle principali cause della resistenza agli antibiotici è dovuta all'uso massivo e incongruo della terapia antimicrobica. Ogni anno, due milioni di persone negli Stati Uniti presentano infezioni resistenti ad almeno un antibiotico di scelta tipicamente utilizzato per trattare quel tipo di infezione (1). Si stima che la resistenza agli antibiotici causi un aumento dei tempi di degenza ospedaliera (2), di mortalità e un conseguente aumento dei costi (3). Gli agenti patogeni Gram-negativi che comunemente presentano resistenza antimicrobica includono i patogeni ESKAPE (Tabella) (4). Questi organismi sono responsabili di numerose infezioni, tra cui meningite batterica, polmonite, infezioni complicate del tratto urinario (UTSI) e infezioni intra-addominali complicate (cIAIs) (4, 5). I meccanismi associati alla resistenza (Tabella) comprendono la produzione di ESBL (extended-spectrum beta-lactamase), la diffusione di *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi KPC (un enzima che inattiva gran parte degli antibiotici) modificazione della permeabilità cellulare, modificazioni del sito di attacco, ad esempio modifica delle proteine di legame delle penicilline (PBPs) (6). La combinazione ceftolozano/tazobactam, è impiegata per la terapia di infezioni ospedaliere resistenti (ICA – infezioni correlate all'assistenza). Ceftolozano/tazobactam è un nuovo antibiotico ad ampio spettro, a somministrazione endovenosa composto da ceftolozano (cefalosporina) e da tazobactam (inibitore irreversibile delle beta lattamasi a spettro esteso) (7).

TABELLA. PATOGENI ESKAPE E MECCANISMI DI RESISTENZA

PATOGENI "ESKAPE" Enterococcus faecium Staphylococcus aureus Klebsiella pneumoniae Acinetobacter baumannii Pseudomonas aeruginosa Enterobacter species
MECCANISMI DI RESISTENZA Produzione di enzimi catalitici (ESBL/carbapenamases) Diminuzione dell'attività/espressione dell'afflusso di porine Aumento delle pompe di efflusso Alterazione delle proteine che legano le penicilline (PBPs)

SPETTRO D'AZIONE

Possiede una potente azione contro *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (MDR) e estremamente resistente ai farmaci (ERF) e contro patogeni Gram negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). Rappresenta pertanto un'importante opzione terapeutica per il trattamento di gravi infezioni da batteri Gram-negativi (7). L'aggiunta di tazobactam consente di ridurre la Concentrazione Minima Inibente (MIC) di ceftolozano richiesta per l'azione contro la maggior parte dei Gram-negativi e di garantirne l'attività contro le Enterobacteriaceae resistenti alla ceftazidima e quelle produttrici di β -lattamasi ad ampio spettro; l'associazione non presenta resistenza crociata con le altre classi di antibiotici, in particolare con i meccanismi che generano la resistenza ai carbapenemici (8).

STUDI CLINICI

Ceftolozano/tazobactam, è stato approvato il 19 dicembre 2014 dalla Food and Drug Administration (FDA), e il 14 settembre 2016 dall'AIFA in classe di rimborsabilità H per il trattamento di infezioni intra-addominali complicate, pielonefrite acuta e infezioni complicate delle vie urinarie. L'approvazione di questa nuova molecola ha fatto seguito alla pubblicazione di diversi studi, nello specifico un trial di fase II e uno studio di fase III per le infezioni intra-addominali complicate (9,10), uno studio di fase III (11) ed un'analisi post-hoc (12) per le infezioni del tratto urinario. Il trial randomizzato di fase II pubblicato da Lucasti et al. (9) ha coinvolto 112 pazienti ospedalizzati per infezione intra-addominale complicata e ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con 1.5 g di ceftolozano/tazobactam ogni 8 ore rispetto a quello con 1 g ogni 8 ore di meropenem. L'efficacia clinica, valutata a 7-14 giorni e a 21-28 giorni dall'ultima dose di antibiotico, è stata definita come la risoluzione completa o un significativo miglioramento di tutti i segni e sintomi dell'infezione, tale da non richiedere ulteriori antibiotici o procedure. Per quanto riguarda gli endpoint primari (efficacia nei pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco), il trial ha dimostrato rispettivamente nei pazienti in trattamento con ceftolozano/tazobactam e meropenem un'efficacia del 90.6% e dell'83.6%. Per quanto riguarda gli endpoint secondari (risposta microbiologica e profilo di sicurezza), il trial ha dimostrato tassi di successo pari al 95.8% e al 90.6%, rispettivamente nei pazienti in trattamento con ceftolozano/tazobactam e meropenem.

Dal punto di vista della sicurezza, i tassi complessivi di eventi avversi occorsi nella popolazione sono stati simili tra i due gruppi: 50% nel gruppo trattato con ceftolozano/tazobactam e 48.8% in quello trattato con meropenem. Gli effetti avversi più comunemente riscontrati, in genere di intensità lieve-moderata, sono stati febbre (14.7% e 10.3%, rispettivamente) e nausea (6.1% e 10.3%, rispettivamente). In conclusione questo trial di fase II ha dimostrato un'efficacia compresa tra l'83.6% ed il 90.6% di

ceftolozano/tazobactam in confronto con meropenem per il trattamento dei pazienti con infezione intra-addominale complicata, in linea con altre terapie antimicrobiche utilizzate per questa indicazione (13,14). Inoltre, il dosaggio intravenoso di 1.5 g ogni 8 ore è risultato ben tollerato dai pazienti, presentando un'incidenza di eventi avversi simile a quella osservata nei pazienti trattati con meropenem e in assenza di importanti ed inaspettati eventi negativi in termini di sicurezza.

Inoltre, l'efficacia clinica di ceftolozano/tazobactam è stata valutata in due studi di fase III: **ASPECT-cUTI** ed **ASPECT-clAI**.

Lo studio **ASPECT-cUTI**, trial multicentrico randomizzato, prospettico, doppio-cieco, di fase III, ha coinvolto 1083 pazienti randomizzati a 1.5 g di ceftolozano/tazobactam ogni 8 ore e 750 mg una volta al giorno di levofloxacina, entrambi per 7 giorni. I pazienti presentavano infezioni complicate delle vie urinarie, compresa la pielonefrite. L'efficacia clinica, valutata a 5-9 giorni e a 21-42 giorni dall'ultima dose di antibiotico, è stata definita come la risoluzione completa o un significativo miglioramento di tutti i segni e sintomi dell'infezione o il ritorno alle condizioni cliniche pre-infezione senza la necessità di ulteriori antibiotici. Ceftolozano/tazobactam ha dimostrato efficacia terapeutica nell'85% dei pazienti trattati rispetto al 75% dei pazienti trattati con levofloxacina. Dal punto di vista della sicurezza, l'incidenza di eventi avversi è stata simile tra i due gruppi: 34.7% nel gruppo trattato con ceftolozano/tazobactam e 34.4% in quello trattato con levofloxacina. Gli effetti avversi più comunemente riscontrati, in genere di lieve-moderata gravità, sono stati cefalea e sintomi gastrointestinali, ma tutti complessivamente con una frequenza inferiore al 6%. In conclusione questo grande studio di fase III ha dimostrato che ceftolozano/tazobactam ha efficacia simile rispetto a levofloxacina ad alte dosi per la guarigione composita (clinica e microbiologica) dei pazienti con infezione complicata delle vie urinarie soprattutto contro alcuni germi uropatogeni di difficile gestione clinica legata principalmente alla loro multi resistenza (15).

Lo studio **ASPECT-clAI**, trial multicentrico randomizzato, prospettico, a doppio cieco, ha coinvolto 993 pazienti randomizzati a ceftolozano/tazobactam in associazione con metronidazolo rispetto a meropenem. I pazienti coinvolti nello studio presentavano infezioni complicate delle vie urinarie inclusa la pielonefrite. Per quanto riguarda l'endpoint primario lo studio ha dimostrato la non inferiorità del trattamento con ceftolozano/tazobactam rispetto a quello con meropenem. Il tasso di risposta clinica specifico per patogeno è stato simile tra i due gruppi, mentre per quanto riguarda il tasso di risposta delle enterobacteriaceae produttrici di β -lattamasi ad ampio spettro, è stato maggiore nel gruppo trattato con ceftolozano/tazobactam (95.8%) rispetto al meropenem (88.5%). Dal punto di vista della sicurezza, l'incidenza di eventi avversi è stata simile tra i due gruppi: 44.0% nel gruppo trattato con ceftolozano/tazobactam e 42.7% in quello trattato con meropenem. Gli effetti avversi più comunemente riscontrati, in genere di lieve-moderata gravità, sono stati nausea, diarrea e febbre, ma tutti

complessivamente con una frequenza inferiore all'8%. In conclusione questo grande studio di fase III ha dimostrato la non inferiorità di ceftolozano/tazobactam in associazione con metronidazolo rispetto al meropenem per il trattamento dei pazienti con infezione intra-addominale complicata. Di particolare importanza l'elevata efficacia clinica contro alcuni germi produttori di β -lattamasi ad ampio spettro frequentemente responsabili di multi resistenza contro i quali ceftolozano/tazobactam ha mostrato un'efficacia del 100% contro il 72.7% del meropenem (10,16).

Una recente analisi integrata dei due trial ASPECT (cIAI e cUTI) ha evidenziato che 150 pazienti (11%) inclusi negli studi erano colonizzati da enterobatteriaceae con un profilo di resistenza dovuto alla produzione di β -lattamasi ad ampio spettro. In questa sottopopolazione i tassi di guarigione clinica erano del 97% nel braccio dei trattati con ceftolozano/tazobactam e dell'85% nel braccio dei competitor (rispettivamente meropenem e levofloxacina). Anche per quanto riguarda l'eradicazione microbiologica è stato ottenuto un maggiore successo con ceftolozano/ tazobactam (80%) rispetto ai competitor (61%) (17).

Oltre a questi studi già pubblicati, ceftolozano/tazobactam è attualmente in fase di studio nell'ambito di alcune sperimentazioni cliniche per definirne ulteriormente la sicurezza, l'efficacia ed il ruolo anche nel trattamento delle infezioni cutanee e delle polmoniti nosocomiali associate alla ventilazione (18).

CONCLUSIONI

Dalle evidenze finora disponibili, si può concludere che ceftolozano/tazobactam è un antibiotico efficace e ben tollerato che mostra risultati positivi nel trattamento delle infezioni da Gram-negativi multiresistenti, sia in alternativa ad altri agenti di seconda linea, come le polimixine o gli aminoglicosidi, gravati però da una maggiore tossicità, sia come alternativa terapeutica, in particolare per le infezioni causate da germi produttori di β -lattamasi ad ampio spettro e da *Pseudomonas aeruginosa*. Recenti importanti evidenze posizionano ceftolozano/tazobactam come valida alternativa ai carbapenemi nelle infezioni causate da germi produttori di ESBL (20).

BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013 Apr; Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> Accessed June 1, 2014;
2. Roberts RR et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:1175–1184;
3. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. The cost of antibiotic resistance to U.S. families and the health care system. Available at: http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf. Accessed June 1, 2014;
4. Rice LB. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(suppl 1): S7–S10;
5. Solomkin JS 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. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:133–164;
6. Campfield B et al. Vaccine approaches for multidrug resistant Gram negative infections. *Curr Opin Immunol.* 2014; 28:84–89;
7. Sader HS et al. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:2390–2394;
8. Hong MC et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel antipseudomonal cephalosporin and β -lactamase-inhibitor combination. *Infect Drug Resist.* 2013; 6:215–223;
9. Lucasti C et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozano-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;
10. Solomkin J et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, doubleblind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60: 1462–71;
11. Wagenlehner FMet al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinarytract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet Elsevier Ltd;* 2015; 385: 1949–56;
12. Huntington JA et al. Efficacy of ceftolozano/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016;
13. Lucasti Cet al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: A phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin. Ther.* 2008; 30: 868–83;

14. Qvist N et al. Efficacy of Tigecycline versus Ceftriaxone Plus Metronidazole for the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections: Results from a Randomized, Controlled Trial. *Surg. Infect.* (Larchmt). 2012; 13: 102–9;
15. Wagenlehner FM et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinarytract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet Elsevier Ltd*; 2015; 385: 1949–56;
16. Solomkin J et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, doubleblind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60: 1462–71;
17. Popejoy MW et al. Ceftolozane/Tazobactam for the Treatment of cUTI and clAI Caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. *ECCMID 2015. Poster 2014*; 1;
18. Clinicaltrials.gov. Safety and efficacy study of ceftolozane/tazobactam to treat ventilated nosocomial pneumonia (ASPECT-NP). NCT02070757. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02070757?term=Ceftolozane%2FTazobactam&rank=1> Accessed June 1, 2014;
19. Wooley M et al. Impact of renal function on the pharmacokinetics and safety of ceftolozane/tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58:2249–2255;
20. Viale P et al. Considerations About Antimicrobial Stewardship in Settings with Epidemic Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing or Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Infect. Dis. Ther. Springer Healthcare*; 2015; 4: 65–83.