

EFFICACIA E SICUREZZA DI CEFTAROLINA

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

INTRODUZIONE

La resistenza agli antibiotici è in costante aumento, ponendo un crescente problema di salute a livello mondiale. Lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è responsabile di infezioni complicate della pelle e dei tessuti (cSSTI) e della polmonite acquisita in comunità (CAP), e c'è la necessità di nuove terapie efficaci e sicure. La vancomicina rimane la prima opzione terapeutica nella gestione dei pazienti con infezioni invasive da MRSA; tuttavia, la tossicità renale, lo spettro ristretto, la bassa concentrazione nei tessuti e un aumento della resistenza hanno portato alla necessità di nuove alternative di trattamento. Cefтарolina fosamil è una cefalosporina che ha generato molto interesse come potenziale opzione di trattamento. Tuttavia, le descrizioni dettagliate del suo uso rimangono limitate (1). L'attività antibatterica della ceftarolina è dovuta al legame ad alta affinità con le proteine leganti le penicilline (PBP) con conseguente inibizione della sintesi della parete cellulare batterica (1,2). Cefтарolina ha un ampio spettro di azione contro ceppi Gram-positivi clinicamente rilevanti, compresi MRSA e ceppi resistenti di *Streptococcus pneumoniae*, così come alcuni patogeni gram-negativi coinvolti nelle cSSTI e nella CAP (3,4). Attualmente, il farmaco è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso negli adulti e nei bambini (a partire da 2 mesi di età) con cSSTI causate da ceppi sensibili alla meticillina e meticillino resistenti di *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca* (1-3). Inoltre, il farmaco è stato approvato dalla FDA per la CAP causata da *Streptococcus pneumoniae*, meticillina-sensibile, *Staphylococcus aureus* (non-MRSA), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella polmonite* e *Klebsiella oxytoca* (1,3-5). **Tuttavia, i dati sull'uso clinico di ceftarolina sono scarsi, specialmente nella popolazione pediatrica (5).** A tal proposito è stata condotta una revisione sistematica con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di ceftarolina e per valutare se il farmaco sia associato a una percentuale di fallimenti inferiore rispetto agli antibiotici comparatori, lo scopo secondario valutare l'efficacia del farmaco in infezioni dovute a MRSA (6).

MATERIALI E METODI

È stata condotta una ricerca bibliografica per identificare tutti gli studi sulla sicurezza ed efficacia della ceftarolina, analizzando tutti gli articoli in inglese, spagnolo e francese pubblicati fino al 04 dicembre 2017. Come endpoint di efficacia è stato considerato il tasso di fallimento del trattamento, mentre come endpoint di sicurezza è stata valutata l'incidenza di eventi avversi. Sono stati presi in considerazione gli studi

randomizzati controllati (RCT) che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di ceftarolina con altri agenti antibatterici o placebo. Sono stati inclusi sia gli studi in cieco che in aperto. L'incidenza dell'endpoint di efficacia si è basata sulle popolazioni intention-to-treat (ITT) di ogni studio e i rischi relativi sono stati determinati in base a questa misura. Il rapporto di rischio raggruppato (RR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC) sono stati calcolati per il fallimento e gli esiti di sicurezza utilizzando il modello degli effetti casuali (DerSimonian-Laird).

RISULTATI

La ricerca bibliografica ha identificato un totale di 1021 abstract potenzialmente rilevanti. Dopo uno screening per titolo e abstract, 30 RCT sono stati selezionati per la valutazione iniziale. Infine sono stati esclusi un totale di 20 RCT in quanto non rispondevano ai criteri di inclusione o erano duplicati o erano nuove analisi di studi precedentemente pubblicati. Infine, sono stati selezionati 10 studi idonei all'inclusione in questa revisione e le principali caratteristiche degli studi sono riportate nella tabella 1. Dei 10 studi selezionati, tre (13-15) sono stati condotti su popolazione pediatrica (due per il trattamento di CAP (14,15) e uno per cSSTI (13); sette sono stati condotti su pazienti adulti (7-12, 16) (quattro per cSSTI e tre per il trattamento della CAP). I tassi di eventi avversi erano simili tra gli studi e non c'erano differenze statisticamente significative tra i gruppi; tuttavia, è stata trovata una significativa eterogeneità tra gli studi ($p = 0.03$) per questo endpoint. Il RR aggregato per eventi avversi era 0.98 (IC 95% = 0.87-1.10). Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate per ceftarolina sono state **eruzione cutanea, febbre e sintomi gastrointestinali** (7-16). Nella maggior parte degli studi, il tasso di sieroconversione diretta al test di Coombs era più alto nel gruppo ceftarolina rispetto ai gruppi di confronto. Tuttavia, non sono stati riportati casi di anemia emolitica. Al fine di analizzare il rischio di fallimento del trattamento in particolare nelle infezioni dovute all'MRSA, è stata eseguita un'analisi secondaria comprendente sei studi (7-9,12,13,16) (357 pazienti), RR pooled di 0.71 (IC 95% = 0.37-1.35), non è stato rilevato alcun bias di pubblicazione significativo ($p > 0.05$) in qualsiasi stadio (analisi di efficacia o sicurezza) della meta-analisi, sebbene la sua probabilità sia vicina al limite della significatività.

DISCUSSIONE

Questa revisione è stata condotta per valutare il rischio di fallimento terapeutico e sicurezza di ceftarolina nei bambini e negli adulti al fine di valutare l'efficacia comparativa e la sicurezza del farmaco come monoterapia rispetto ai comparatori disponibili. I risultati della revisione suggeriscono che ceftarolina sia efficace e ben tollerata, in linea con il buon profilo di sicurezza delle cefalosporine (17). Questo risultato, che non deriva dall'osservazione dei singoli studi, è probabilmente il risultato della crescente dimensione del

Dott.ssa Antonia Manti

campione. È importante sottolineare che il rischio di fallimento terapeutico della ceftarolina è risultato essere significativamente più basso per entrambi i tipi di infezione rispetto ai comparatori. Nel trattamento della CAP, ceftriaxone è l'unica cefalosporina che ha dimostrato superiorità rispetto alla penicillina nell'infezione da *Streptococcus pneumoniae*, anche nei ceppi resistenti alla penicillina, e il farmaco può essere un'opzione in questi casi (8). Ceftarolina può essere utile contro i microrganismi Gram-positivi e in aree con un'alta incidenza di infezioni da MRSA. Lo studio di Zhong et al. (12) è stato l'unico studio che ha rilevato non inferiorità di ceftarolina rispetto a ceftriaxone per la gestione della CAP in pazienti asiatici non ammessi all'unità di terapia intensiva. Sono stati condotti pochi studi che dimostrano l'efficacia di ceftarolina fosamil per il trattamento di altre infezioni, come endocardite, infezioni osteoarticolari e batteriemia (18-22), che tuttavia non sono stati analizzati in questa revisione.

CONCLUSIONI

Questa è la prima revisione sull'efficacia e la sicurezza di ceftarolina sia negli adulti che nei bambini, tuttavia evidenzia dei limiti quali la mancanza di dati relativi ad altre infezioni non-cSSTI e non-CAP. In conclusione l'efficacia di ceftarolina, il suo profilo di sicurezza e la possibilità del suo uso come monoterapia riducono la necessità di politerapie antibiotiche, rendendo il farmaco una valida opzione nella pratica clinica. Ceftarolina può essere utile, in particolare nei pazienti con CAP e cSSTI che sono intolleranti o refrattari ad altri antibiotici usati come trattamento di prima linea. Tuttavia sono necessari ulteriori studi randomizzati e controllati per comprendere meglio il ruolo della ceftarolina in altre infezioni non-CAP e non-cSSTI soprattutto nei pazienti ricoverati in terapia intensiva e nei pazienti pediatrici.

TABELLA 1. PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

AUTORI	DISEGNO DELLO STUDIO	TRATTAMENTO	ENDPOINT
Talbot et al (7)	Randomizzato, singolo cieco	a I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere ceftarolina per via endovenosa ($n = 61$) o vancomicina con o senza aggiunta di aztreonam ($n = 27$) per 7-14 giorni	Tasso di guarigione clinica
Wilcox et al (8)	Randomizzato, multinazionale, doppio cieco, controllo attivo, gruppi paralleli	a I pazienti adulti con cSSTI sono stati randomizzati (1: 1) a ricevere ceftarolina fosamil per via endovenosa ($n = 348$) o vancomicina più aztreonam ($n = 346$) per 5-14 giorni	Risposta clinica e microbiologica, eventi avversi e test di laboratorio
Corey et al (9)	Randomizzato, multinazionale, doppio cieco, controllo attivo, gruppi paralleli	a I pazienti adulti con cSSTI sono stati randomizzati (1: 1) a ricevere ceftarolina fosamil per via endovenosa ($n = 353$) o vancomicina più aztreonam ($n = 349$)	Risposta clinica e microbiologica, eventi avversi e test di laboratorio
File et al (10)	Randomizzato, multinazionale, doppio cieco	a I pazienti adulti ricoverati in un reparto di terapia non intensiva con CAP sono stati randomizzati (1: 1) a ricevere ceftarolina fosamil iv ($n = 298$) o ceftriaxone iv ($n = 308$) ogni 24 ore	Non inferiorità della cura, risposta microbiologica ed eventi avversi
Low et al (11)	Randomizzato, multinazionale, doppio cieco	a I pazienti adulti ospedalizzati con classe di rischio III o IV di CAP di PORT sono stati randomizzati (1: 1) a ricevere ceftarolina fosamil ($n = 315$) o ceftriaxone ($n = 307$) somministrati durante 5-7 giorni in reparti di terapia non intensiva	Non inferiorità della cura, risposta microbiologica ed eventi avversi
Zhong et al (12)	Randomizzato controllato, a doppio cieco, confronto di non inferiorità con un altro studio nidificato	a I pazienti adulti con CAP di classe di rischio III-IV sono stati assegnati in modo casuale (1: 1) a ricevere ceftarolina fosamil ($n = 381$) per via endovenosa o ceftriaxone ($n = 383$) per 5-7 giorni	Risposta clinica, risposta microbiologica ed eventi avversi
Korcowski et al (13)	Controllato multicentrico, randomizzato, singolo cieco	a I pazienti con cSSTI sono stati randomizzati (2: 1) a ricevere ceftarolina fosamil endovenosa ($n = 107$) o vancomicina ev o cefazolina, ± aztreonam ($n = 52$)	Risposta clinica, risposta microbiologica ed eventi avversi
Blumer et al (14)	Controllato multicentrico, randomizzato, singolo cieco, con controllo attivo	a I pazienti sono stati randomizzati 3: 1 (stratificati per coorte di età) a ricevere ceftarolina fosamil ($n = 30$) o ceftriaxone più vancomicina ($n = 10$)	Tassi di guarigione clinica, eventi avversi e morte
Cannavino et al (15)	Multicentrico, randomizzato controllato	e I pazienti sono stati stratificati in quattro coorti di età e randomizzati (3: 1) a ricevere ceftarolina fosamil endovenosa ($n = 122$) o ceftriaxone ($n = 69$)	Eventi avversi, esiti clinici e risposte microbiologiche
Dryden et al (16)	Multicentrico, randomizzato, doppio cieco, di non inferiorità	a I pazienti con cSSTI e infiammazione sistemica o comorbidità sono stati randomizzati (2: 1) a 600 mg ogni 8 ore di ceftarolina fosamil per via endovenosa ($n = 514$) o 15 mg / kg ogni 12 ore di vancomicina più aztreonam (1 g ogni 8 ore) ($n = 258$) durante 5-14 giorni	Risposta clinica, risposta microbiologica ed eventi avversi

cSSTI: infezioni complicate della pelle e dei tessuti; CAP: polmonite acquisita in comunità; PORT: pneumonia outcome research trial

BIBLIOGRAFIA

1. Kiang TK, Wilby KJ and Ensom MH. A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54:915–931;
2. Scott LJ. Ceftaroline fosamil: a review in complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. *Drugs* 2016; 76: 1659–1674;
3. Jandourek A, Smith A, Llorens L, et al. Efficacy of ceftaroline fosamil for bacteremia associated with community-acquired bacterial pneumonia. *Hosp Pract* 2014; 42: 75–78;
4. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, et al. Multicenter observational study of ceftaroline fosamil for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e02015–e02016;
5. Juwon Y, Leah M, Molloy J, et al. Use of ceftaroline fosamil in children: review of current knowledge and its application. *Infect Dis Ther* 2017; 6: 57–67;
6. Rosanova MT, Aguilar PS, Sberna N, Lede R. Efficacy and safety of ceftaroline: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Infect Dis*. 2018 Nov. eCollection 2019 Jan-Dec;
7. Talbot GH, Thye D, Das A, et al. Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3612–3615;
8. 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;
9. 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–iv51;
10. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, 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: 1395–1405;
11. Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blind, multicenter, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66.
12. Zhong NS, Sun T, Zhuo C, et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomized, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:161–171;
13. Korczowski B, Antadze T, Giorgobiani M, et al. A multicenter, randomized, observer-blinded, active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus comparator in pediatric patients with acute bacterial skin and skin structure infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35: e239–e247;
14. Blumer JL, Ghonghadze T, Cannavino C, et al. A multicenter, randomized, observer-blinded, active-controlled study evaluating the safety and effectiveness of ceftaroline compared with ceftriaxone plus vancomycin in pediatric patients with complicated community-acquired bacterial pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 760–766;
15. Cannavino CR, Nemeth A, Korczowski B, et al. A randomized, prospective study of pediatric patients with community-acquired pneumonia treated with ceftaroline versus ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 752–759;
16. Dryden M, Zhang Y, Wilson D, et al. A phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3575–3584;
17. Rank DR, Friedland HD and Laudano JB. Integrated safety summary of FOCUS 1 and FOCUS 2 trials: phase III randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(Suppl. 3);

Efficacia e sicurezza di ceftarolina

18. El Hajj M, Turgeon R and Wilby K. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm* 2017; 39: 26–32;
19. Cosimi R, Beik N, Kubiak D, *et al.* Ceftaroline for severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review. *Open Forum Infect Dis* 2017; 2: 4–7;
20. Pasquale TR, Tan MJ, Trienski TL, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia patients treated with ceftaroline: retrospective case series of 10 patients. *J Chemother* 2015; 27: 29–34;
21. Casapao AM, Davis SL, Barr VO, *et al.* Large retrospective evaluation of the effectiveness and safety of ceftaroline fosamil therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2541–2546;
22. Horcajada J and Canton R. Ceftarolina, un nuevo antimicrobiano de amplio espectro en la era de las Multirresistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(Suppl.2): 1–7.