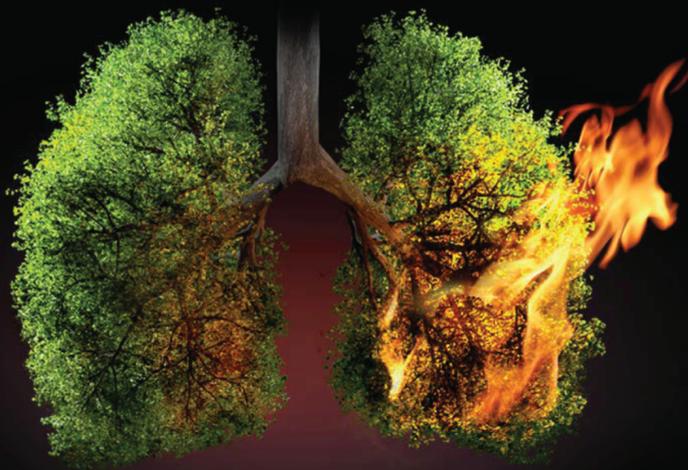


PARA SUS PACIENTES CON
NBIH/NBAV

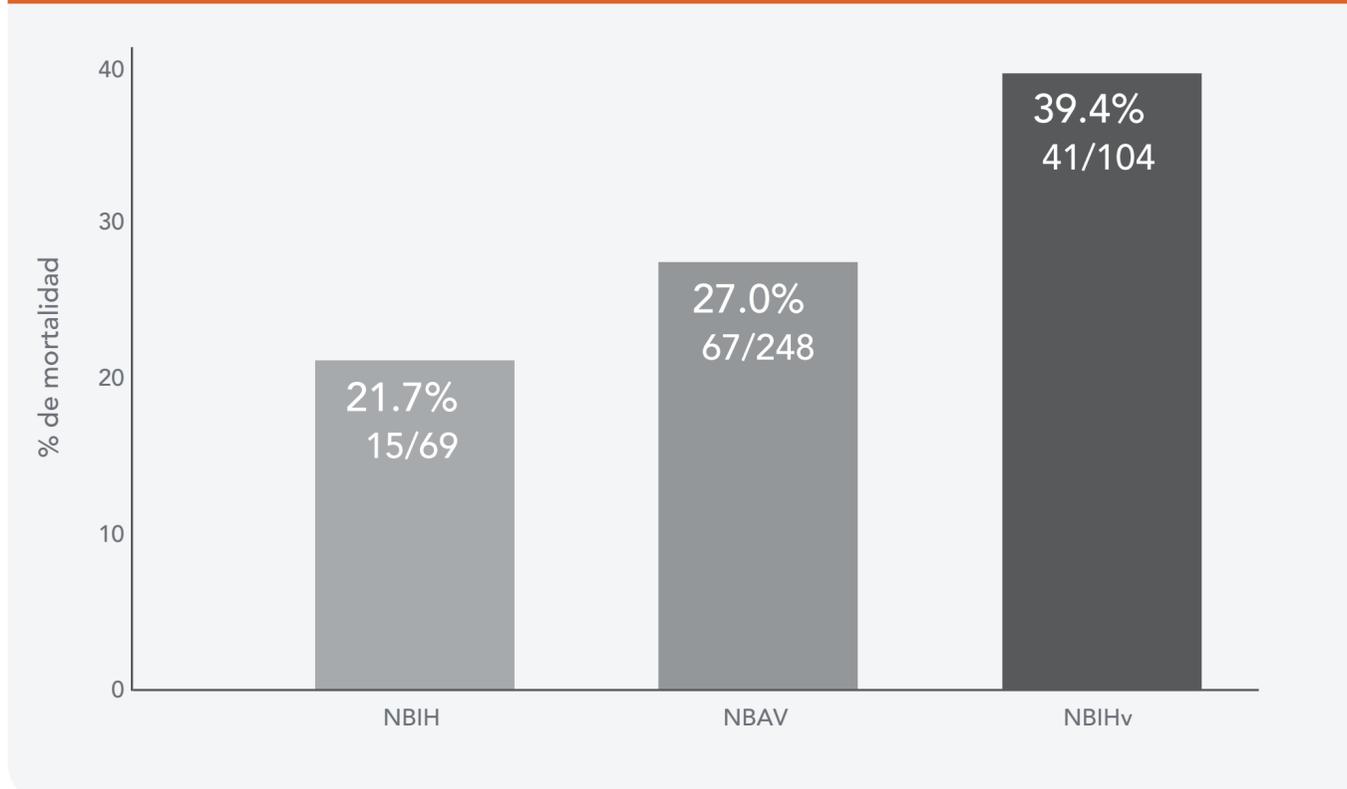
COMBÁTALA HOY
ELIJA ZERBAXA



***NBIH, neumonía bacteriana intrahospitalaria; NBAV, neumonía bacteriana asociada al ventilador. La tasa de mortalidad en los pacientes con NBIHv es más alta que en los pacientes con NBAV y NBIH sin ventilación¹**

Un análisis de datos de 8 estudios de NBAH/NBAV mostró que las tasas de mortalidad varían según el diagnóstico.

Mortalidad por todas las causas asociada a neumonía nosocomial en el día 28



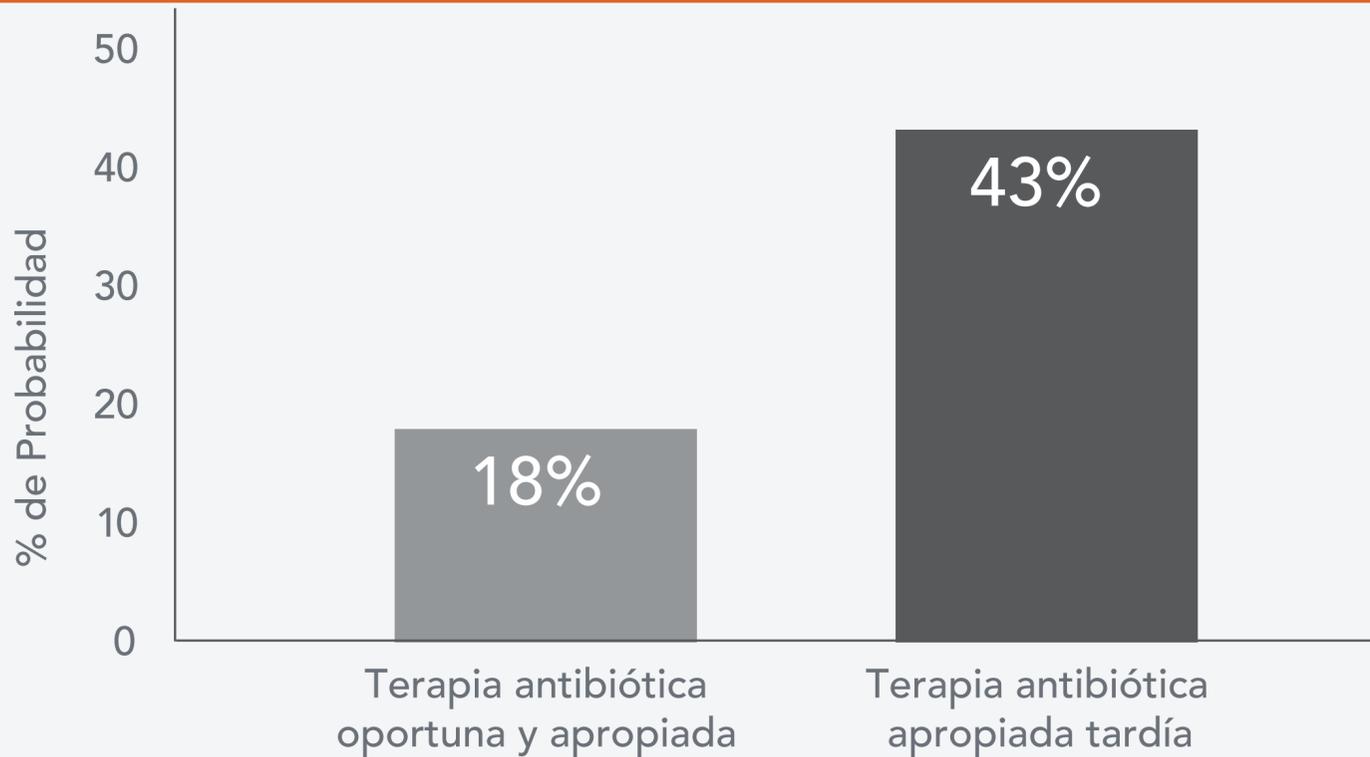
DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo de 421 episodios en pacientes con sospecha de neumonía bacteriana adquirida en la UTI. Solo se analizó el primer episodio de neumonía. Las puntuaciones en las escalas APACHE II y SOFA al inicio entre los pacientes con NBIHv fueron más altas que para los pacientes con NBIH y NBAV. El aumento en la tasa de mortalidad por todas las causas fue estadísticamente significativo en la NBIHv en comparación tanto con la NBIH ($P < 0.05$) como con la NBAV ($P = 0.021$).¹ Los pacientes en este estudio unicéntrico característicamente fueron mayores, del sexo masculino y tenían un amplio uso previo de antibióticos.¹

La oportunidad e idoneidad del tratamiento antibiótico se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad.

- Los pacientes con NBAV que reciben un tratamiento inicial inapropiado tienen entre 2 y 3 veces más probabilidades de morir que quienes reciben un tratamiento inicial apropiado³
- La demora en el tratamiento antimicrobiano apropiado coloca en un riesgo mucho mayor de mortalidad a los pacientes con NBAV^{4*}

Probabilidad de mortalidad de los pacientes con NBAV^a



Consideraciones importantes del estudio

La mayor probabilidad de muerte se deriva de una amplia cohorte de pacientes en Estados Unidos. Las probabilidades se basaron en cálculos de la probabilidad de muerte con un tratamiento oportuno, la probabilidad de muerte con un tratamiento tardío y el riesgo relativo de muerte en la NBAV.

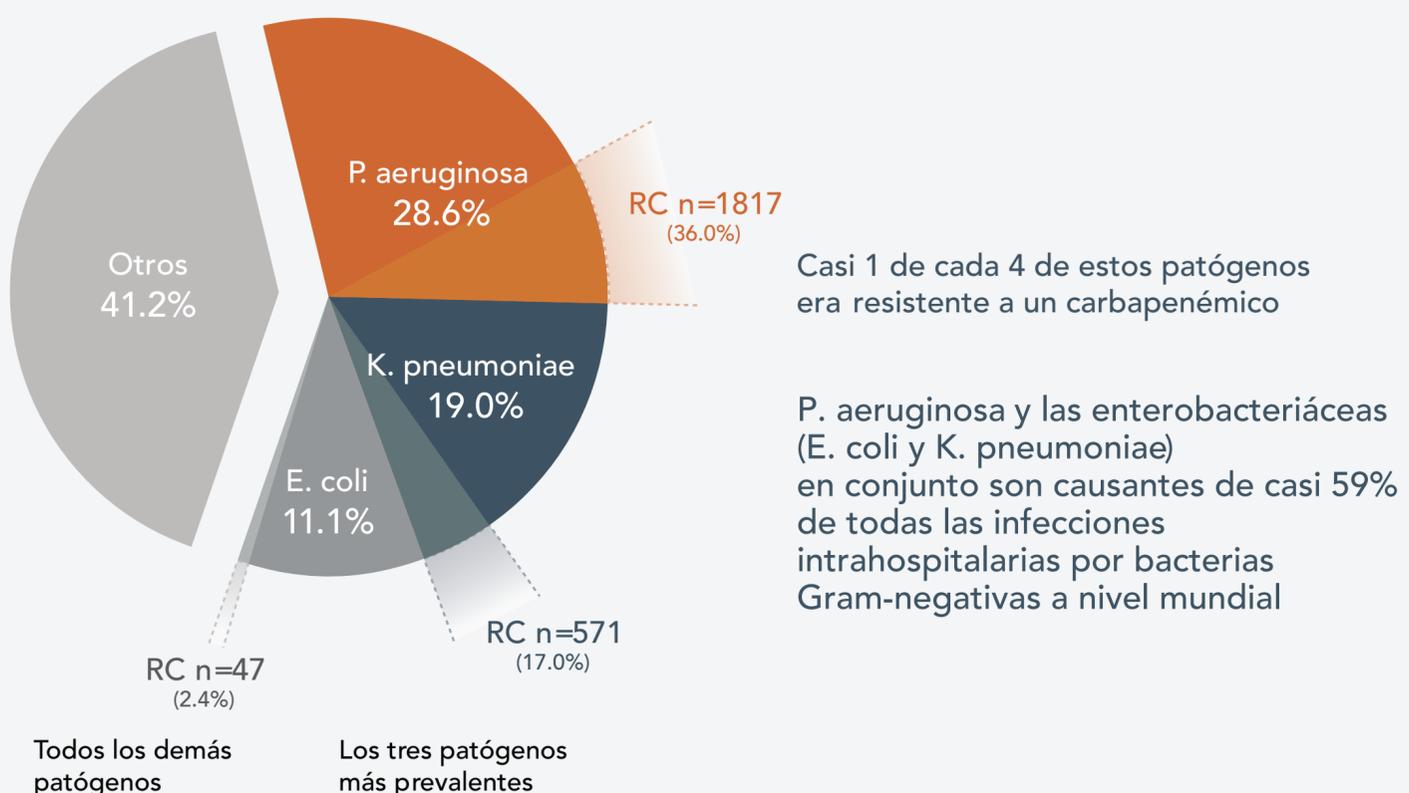
Limitaciones: Los datos son del marco de modelo para la toma de decisiones desarrollado para este estudio. Cada uno de los supuestos e insumos del modelo se documentaron y se sometieron a muchos análisis de sensibilidad. Se emplearon numerosas fuentes, y los estimados específicos no siempre estaban disponibles en la literatura médica publicada.*

El tratamiento apropiado tardío se ha definido como el inicio de uno o varios antibióticos con actividad antimicrobiana más de 2 días después de recibir el cultivo índice, a partir de un análisis retrospectivo de más de 56.000 pacientes con infecciones por Gram-negativos en la base de datos hospitalaria Premier (de julio de 2011 a septiembre de 2014).⁵

La mayoría de los casos de neumonía intrahospitalaria son causados por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*¹⁰

Es apropiado considerar estos patógenos en casos de NBIH/NBAV antes del cultivo y el antibiograma

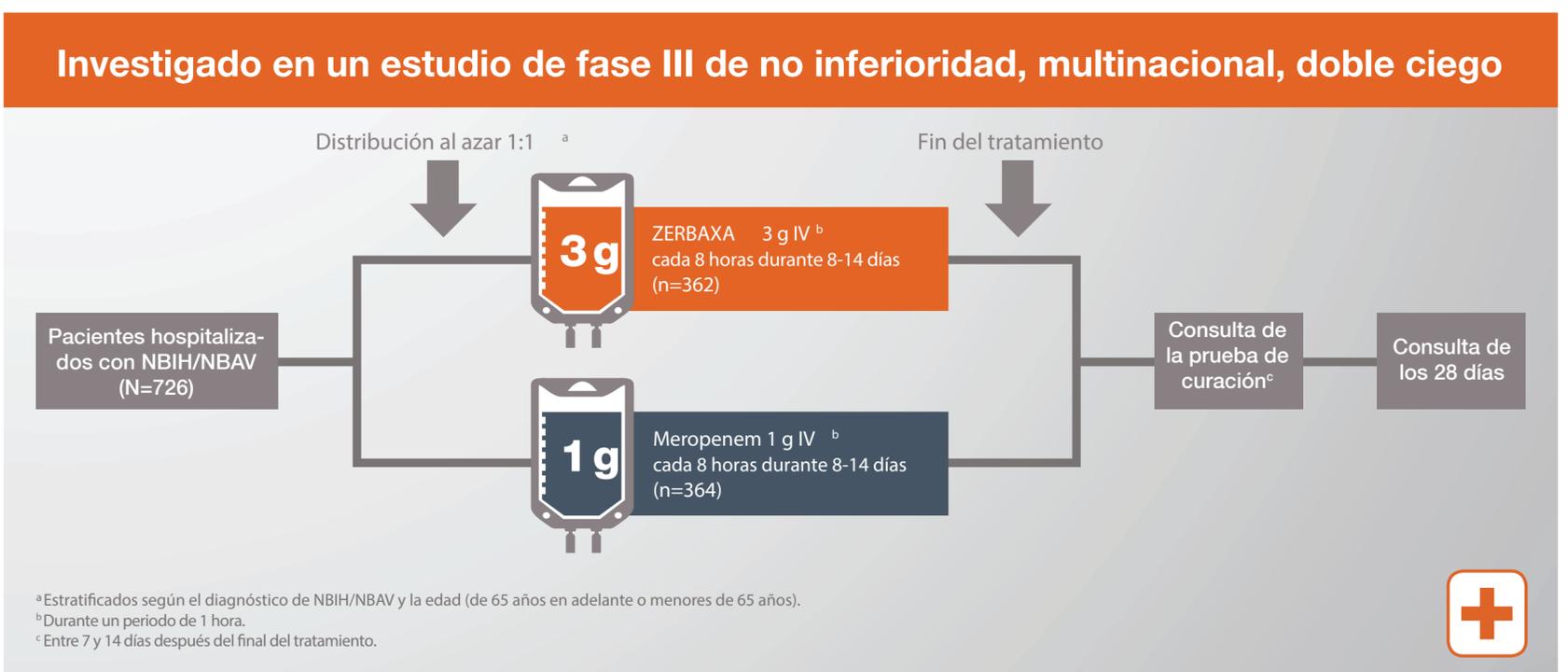
Patógenos Gram-negativos en la neumonía bacteriana intrahospitalaria



DISEÑO DEL ESTUDIO

En 2002, MSD puso en marcha el Estudio para Vigilar las Tendencias de Resistencia a los Antimicrobianos (SMART), a fin de vigilar la sensibilidad in vitro de los aislamientos clínicos de bacterias Gram-negativas aerobias y anaerobias facultativas, incluidos los de infecciones intraabdominales (IIA), a 17 antibióticos contra enterobacterias y 11 contra Pseudomonas a nivel internacional, lo que permitiría análisis longitudinales para determinar si los patrones de sensibilidad cambiaban con el tiempo. La recolección de aislamientos de infecciones del tracto urinario empezó a fines de 2009. La recolección de aislamientos de infecciones de las vías respiratorias empezó en 2015, y de aislamientos de bacteriemia, en 2018.

Entre las limitaciones de los datos de SMART están la falta de información para distinguir entre bacterias intrahospitalarias y adquiridas en la comunidad y que el número de sitios de investigación para SMART varió cada año.



Según ciertas características al inicio^d

Todos los pacientes recibían ventilación mecánica (N=726)
92% estaban en una unidad de terapia intensiva



Alto riesgo de mortalidad

La puntuación mediana inicial en APACHE II era de 17, lo que predice una **tasa de mortalidad del 24%**

Deterioro renal
14% de los pacientes tenían deterioro renal moderado o grave



Fracaso de los antibióticos

En 13% de los pacientes fracasó el tratamiento antibacteriano para la NBIH/NBAV

Variable primaria: Respuesta clínica, definida como resolución completa o mejoría considerable de los signos y síntomas de la infección índice en la consulta de la prueba de curación, entre 7 y 14 días después del final del tratamiento.¹³

Variable secundaria: Mortalidad por todas las causas hasta los 28 días.¹³ La población para análisis, tanto de la variable primaria como de la variable secundaria, fue la población por intención de tratar, que comprendió a todos los pacientes distribuidos al azar.¹³

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio ASPECT-NP fue un estudio multicéntrico de fase III de no inferioridad, con distribución al azar, doble ciego, controlado, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de ZERBAXA en comparación con meropenem en adultos con neumonía bacteriana intrahospitalaria y un alto riesgo de muerte.¹

La variable primaria de eficacia era la mortalidad por todas las causas hasta los 28 días en la población por intención de tratar.¹

La variable secundaria de eficacia era la respuesta clínica, definida como resolución completa o mejoría considerable de los signos y síntomas de la infección índice en la consulta de prueba de la curación, efectuada entre 7 y 14 días después del final del tratamiento.¹

Un total de 726 pacientes (de 18 años en adelante) con diagnóstico de NBIH/NBAV fueron elegibles para el estudio. Se distribuyó al azar a los pacientes elegibles, en proporción 1:1, para recibir tratamiento ya fuera con ZERBAXA, 3 g IV (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam), o con meropenem, 1 g IV, ambos administrados en forma de infusiones intravenosas durante 1 hora cada 8 horas durante 8 a 14 días.¹

La duración del tratamiento quedaba a discreción del investigador; sin embargo, se recomendó una duración de 14 días para los pacientes con *P. aeruginosa*. Todos los pacientes del estudio estaban sometidos a ventilación mecánica y se les estratificó según el diagnóstico (NBAV vs. NBIHv) y la edad (menores de 65 años vs. de 65 años en adelante).

Las evaluaciones clínicas de los síntomas de neumonía, temperatura, signos vitales y signos del aparato pulmonar se hicieron al final del tratamiento, en la consulta de la prueba de curación y en un seguimiento tardío, entre 28 y 35 días después del final del tratamiento.¹

La dosis de 3 g alcanzó la penetración pulmonar pretendida en un estudio de fase I



Con esta dosis:

- ZERBAXA, con la dosis de 3 g, logró la penetración pulmonar pretendida y las concentraciones terapéuticas en el LEP en 100% de los pacientes (N = 22) con sospecha o certeza de neumonía bacteriana intrahospitalaria
- ZERBAXA logró los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos durante el 100% del intervalo entre dosis
- Todos los pacientes con hiperdepuración renal cumplieron con los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos de ceftolozano y tazobactam en plasma, a pesar de la mayor depuración

PARA SUS PACIENTES CON
NBIH/NBAV
 COMBÁTALA HOY
ELIJA ZERBAXA

ZERBAXA SE INVESTIGÓ EN PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO CON NBIH/NBAV, INCLUIDOS¹²

ZERBAXA EN LA NBIH/NBAV¹²



Pacientes en la UTI (92%)



Bajo ventilación mecánica (100%)



Con fracaso del tratamiento antibiótico actual (13%)

Datos *in vitro*



Cobertura contra ciertos patógenos Gram-negativos, incluidos *P. aeruginosa* resistentes y productores de BLEE

Estudios de farmacocinética y farmacodinamia



La dosis de 3 g logró la concentración terapéutica en el LEP durante el 100% del intervalo entre dosis (en pacientes con neumonía, en un estudio de fase I) (100%)

Estudio clínico



No inferior a meropenem respecto a la mortalidad por todas las causas hasta los 28 días en pacientes con NBIH/NBAV

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es poco probable que la prescripción de ZERBAXA, en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechada, pueda proveer algún beneficio al paciente y si pone en riesgo el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Abreviaturas

AB= antibiótico;

APACHE II (Por sus siglas en inglés)= Valoración fisiológica aguda y evaluación crónica de salud;

BLEE= betalactamasa(s) de espectro extendido;

DepCr= depuración de creatinina;

EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FC= farmacocinético.

FD= farmacodinámico.

FiO₂= fracción de oxígeno inspirado

FR= frecuencia respiratoria

IC= intervalo de confianza

IT= por intención de tratar;

ITm= por intención de tratar microbiológica

LEP= líquido epitelial pulmonar.

LID= lóbulo inferior derecho

LMD= lóbulo medio derecho

ME= microbiológicamente evaluable;

min= minutos

NBIH= Neumonía bacteriana intrahospitalaria

NBAV= Neumonía bacteriana asociada a ventilador

NBIHv= Neumonía bacteriana que requiere ventilador

RC= resistente a los carbapenémicos.

SOFA= Valoración de la falla orgánica secuencial.

TA= tensión arterial

UTI= unidad de terapia intensiva

Referencias

1. FNIH. Considerations for clinical trial design for the study of hospitalacquired bacterial pneumonia and ventilatorassociated bacterial pneumonia. Foundation for the NIH Biomarkers Consortium HABP/VABP Project Team, May 26, 2017. fnih.org/whatwedo/biomarkersconsortium/programs/ventilatoracquiredbacterialpneumonia. Consultado el 18 de marzo de 2019.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M y cols. Management of adults with hospitalacquired and ventilatorassociated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61e111.
3. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilatorassociated pneumonia and blood stream infection: a metaanalysis. *J Crit Care*. 2008;23(1):91100.
4. Tsalik EL, Li Y, Hudson LL, y cols. Potential costeffectiveness of early identification of hospitalacquired infection in critically ill patients. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(3):401413.
5. Bonine NG, Berger A, Altincatal A, y cols. Impact of delayed appropriate antibiotic therapy on patient outcomes by antibiotic resistance status from serious Gramnegative bacterial infections. *Am J Med Sci*. 2019;357(2):103110.
6. Väilitalo PAJ, Griffioen K, Rizk ML y cols. Structurebased prediction of antiinfective drug concentrations in the human lung epithelial lining fluid. *Pharm Res*. 2016;33:856867.
7. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic pharmacodynamicderived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(1):5666.
8. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of antiinfective dosing. *Clin Ther*. 2016;38(9):19301947.
9. Jamal JA, AbdulAziz MH, Lipman J, Roberts JA. Defining antibiotic dosing in lung infections. *Clin Pulm Med*. 2013;20:121128.

Referencias

10. Programa Global SMART. Datos en archivo, 2017.
11. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context*. 2018;7:212527. doi: 10.7573/dic.212527.
12. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü y cols. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECTNP): a randomised, controlled, doubleblind, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019. [https://doi.org/10.1016/S14733099\(9\)304037](https://doi.org/10.1016/S14733099(9)304037). Consultado el 25 de septiembre de 2019.
13. Suplemento a: Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü y cols. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECTNP): a randomised, controlled, doubleblind, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019; publicado en línea el 25 de septiembre. [https://doi.org/10.1016/S14733099\(19\)304037](https://doi.org/10.1016/S14733099(19)304037).
14. DOF disponible a petición de [cada país debe proporcionar la información].
15. MartinLoeches I, Kivistik U, Novacek M y cols. Clinical and microbiologic outcomes by causative pathogen in the ASPECT-NP randomized, controlled, phase 3 trial evaluating ceftolozane/tazobactam for treatment of ventilated nosocomial pneumonia. Póster presentado en el 29.o Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas; 1316 de abril de 2019; Ámsterdam, Países Bajos.
16. Caro L, Larson KB, Nicolau DP y cols. Lung penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) attainment in pulmonary epithelial lining fluid (ELF) following administration of 3 g ceftolozane/tazobactam to ventilated, critically ill patients. Póster presentado en el 28.o Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas; 2124 de abril de 2018; Madrid, España. Póster 2225.



Antes de prescribir ZERBAXA consulte la información para prescribir completa disponible escaneando el código QR



D.R © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., E.U.A.
Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción parcial o total.
MSD ARGENTINA S.R.L.
Cazadores de Coquimbo 2841/57, Piso 4 (B1605AZE) - Munro - Vicente López - Bs. As.
Tel.: 11-6090-7200 // www.msd.com.ar // recepcion_argentina@merck.com