



Compilado de Novos Estudos Científicos de ceftolozana/tazobactam





Efetividade Comparativa de ceftolozana/tazobactam *versus* Regimes Baseados em Aminoglicosídeos ou Polimixinas em Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* Resistentes a Múltiplos Medicamentos



Ceftolozana/tazobactam *versus* Regimes Baseados em Polimixinas ou Aminoglicosídeos para o Tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* Resistentes a Medicamentos



Avaliação Multicêntrica dos Desfechos do Tratamento com ceftolozana/tazobactam em Pacientes Imunocomprometidos com Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* Resistentes a Múltiplos Medicamentos



Atividade *In Vitro* de ceftolozana/tazobactam, imipeném/relebactam, ceftazidima/avibactam e Comparadores contra Isolados de *Pseudomonas aeruginosa* Coletados em Hospitais dos Estados Unidos de Acordo com Resultados do Programa de Vigilância SMART, de 2018 a 2020



Ceftolozana/tazobactam *versus* meropeném para o Tratamento da Pneumonia Nosocomial (ASPECT-NP): Um Estudo de Não Inferioridade Randomizado, Controlado por Placebo, Duplo-cego e de Fase 3



Ceftolozana/tazobactam *versus* meropeném em Pacientes com Pneumonia Bacteriana Adquirida no Hospital Associada à Ventilação: Análise de Subconjuntos do ASPECT-NP, um Estudo de Fase 3 Randomizado e Controlado



Atividade de ceftolozana/tazobactam e Comparadores contra Bacilos Gram-negativos: Resultados do Estudo para Monitoramento da Resistência Antimicrobiana (SMART – Brasil; 2016–2017)



Efeitos de piperacilina/tazobactam *versus* meropeném sobre a Mortalidade Após 30 Dias em Pacientes com Infecção na Corrente Sanguínea por *E. coli* ou *Klebsiella pneumoniae* e Resistência à ceftriaxona



Ceftolozana/tazobactam para o Tratamento de Infecções Graves por *Enterobacterales* Produtoras de ESBL: Uma Experiência Clínica Multicêntrica Nacional (Estudo CEFTABUSE II)



Eficácia de ceftolozana/tazobactam Contra Infecções no Trato Urinário e Infecções Intra-abdominais Complicadas Causadas por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* Produtoras de ESBL: Uma Análise Agrupada de Estudos Clínicos de Fase 3



Avaliação do Surgimento da Não Susceptibilidade Entre Isolados Respiratórios de *Pseudomonas aeruginosa* de um Estudo Clínico de Fase 3 para o Tratamento da Pneumonia Nosocomial (ASPECT-NP)



Avaliação Coletiva de Susceptibilidade a Antimicrobianos Entre os Patógenos respiratórios Gram-negativos que Impulsionam a Terapia em UTIs



Uso de ceftolozana/tazobactam na Vida Real para o Tratamento de Infecções na Corrente Sanguínea Causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em Pacientes Hematológicos Neutropênicos: Um Estudo de Controles Correspondentes (Estudo ZENITH)



Um Estudo de Controle de Casos de Experiências no Mundo Real com ceftolozana/tazobactam em Pacientes com Malignidades Hematológicas e Infecção por *Pseudomonas aeruginosa*



Custo-efetividade de ceftolozana/tazobactam em Comparação com meropeném para o Tratamento de Pneumonia Bacteriana Adquirida no Hospital Associada à Ventilação e Pneumonia Bacteriana Associada à Ventilação

Efetividade Comparativa de ceftolozana/tazobactam *versus* Regimes Baseados em Aminoglicosídeos ou Polimixinas em Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* Resistentes a Múltiplos Medicamentos

Resumo

O tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* são um desafio, devido à resistência delas a múltiplos medicamentos (MDRs) e à complexidade dos pacientes afetados por essas infecções sérias. Conforme novas terapias antibióticas chegam ao mercado, existem dados limitados sobre a efetividade dos tratamentos na prática clínica. Nesse estudo de efetividade comparativa de ceftolozana/tazobactam *versus* terapias baseadas em aminoglicosídeos ou polimixinas, entre pacientes hospitalizados com culturas positivas de *P. aeruginosa* MDRs, avaliamos 57 pacientes tratados com ceftolozana/tazobactam em comparação com 155 pacientes tratados com regimes baseados em aminoglicosídeos ou polimixinas. Os pacientes tratados com ceftolozana/tazobactam eram mais jovens (idade média: 67,5 *versus* 71,1, $p = 0,03$) e apresentavam maior ônus de comorbidades antes da hospitalização (Charlson mediano: 5 *versus* 3, $p = 0,01$), além de taxas maiores de lesão na medula espinhal (38,6 *versus* 21,9%, $p = 0,02$) e culturas positivas para *P. aeruginosa* em ossos/articulações (12,3 *versus* 0,7%, $p < 0,0001$). A mortalidade hospitalar foi significativamente menor no grupo que recebeu ceftolozana/tazobactam em comparação àqueles que receberam aminoglicosídeos ou polimixinas (15,8 *versus* 27,7%; *odds ratio* [OR] ajustada = 0,39; IC = 0,16–0,93). Não foram observadas diferenças significativas para os outros desfechos avaliados. Em pacientes hospitalizados com *P. aeruginosa* MDRs, a mortalidade hospitalar foi 61% menor entre pacientes tratados com ceftolozana/tazobactam em comparação aos tratados com regimes baseados em aminoglicosídeos ou polimixinas.¹

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Efetividade de ceftolozana/tazobactam em comparação à de regimes baseados em aminoglicosídeos ou polimixinas em pacientes hospitalizados com infecções positivas para *P. aeruginosa* MDRs

Desfechos	Nº de eventos/nº de pacientes de ceftolozana/tazobactam versus aminoglicosídeos ou polimixinas		OR ajustada (IC de 95%) ^a
Mortalidade hospitalar	9/57 (15,8%)	43/155 (27,7%)	0,39 (0,16–0,93) ^e
Reinternação nos 30 dias após a alta	12/48 (25,0%)	31/112 (27,7%)	0,87 (0,40–1,89) ^f
Cultura positiva persistente ^b	7/31 (22,6%)	39/93 (41,9%)	0,38 (0,13–1,06) ^g
Erradicação microbiológica ^c	13/42 (31,0%)	33/108 (30,6%)	0,88 (0,35–2,21) ^h
Lesão renal aguda ^d	8/48 (16,7%)	16/129 (12,4%)	0,86 (0,32–2,33) ⁱ

^aRegressão logística em etapas.¹

^bCultura positiva do organismo da infecção inicial após 7 dias de tratamento. Foram incluídos apenas pacientes com cultura de acompanhamento.¹

^cResultados de culturas negativas no local da infecção inicial após a administração do tratamento inicial. Foram incluídos apenas pacientes com cultura de acompanhamento.¹

^dLesão renal aguda apenas de pacientes com creatina sérica basal e de acompanhamento.¹

^eAjustado por cultura positiva anterior de *P. aeruginosa*, especialidade do tratamento cirúrgico e administração do meropeném de 30 a 8 dias antes do início do tratamento inicial.¹

^fSem variáveis adicionais no modelo ajustado.¹

^gAjustado para cultura positiva anterior de *P. aeruginosa*.¹

^hAjustada por cultura de *P. aeruginosa* na urina, status conjugal e histórico de inflamação.¹

ⁱAjustada por cultura de *P. aeruginosa* na urina e pontuação de Charlson.¹

Adaptado de: Caffrey AR et al.¹

IC: intervalo de confiança.

Ceftolozana/tazobactam *versus* Regimes Baseados em Polimixinas ou Aminoglicosídeos para o Tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* Resistentes a Medicamentos

Resumo

Histórico: ceftolozana/tazobactam é uma combinação de uma cefalosporina e um inibidor de betalactamase, que muitas vezes apresenta atividade contra *P. aeruginosa* resistentes. O perfil de segurança e a eficácia *versus* polimixinas ou aminoglicosídeos nesse cenário permanecem desconhecidas.³

Métodologia: estudo de coortes retrospectivo, multicêntrico e observacional. Pacientes que receberam ceftolozana/tazobactam foram comparados àqueles que receberam regimes baseados em polimixinas ou aminoglicosídeo para tratar infecções por *P. aeruginosa* resistentes a medicamentos. Uma regressão logística multivariada foi realizada, com controle para fatores associados ao tratamento, para avaliar o impacto independente de ceftolozana/tazobactam sobre cura clínica, lesão renal aguda e mortalidade hospitalar.³

Resultados: 200 pacientes foram incluídos (100 em cada braço de tratamento). A coorte representou uma população de pacientes: 69% internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI), 63% fazendo uso de ventilação mecânica e 42% com sepse grave ou choque séptico no início da infecção. O tipo de infecção observado mais comum foi pneumonia associada à ventilação (PAV, 52%) e 7% dos pacientes apresentavam bacteremia. A terapia de combinação foi utilizada com mais frequência em pacientes que receberam polimixinas ou aminoglicosídeos do que naqueles que receberam ceftolozana/tazobactam (72 *versus* 15%, $p < 0,001$). Após ajuste de diferenças entre grupos, a administração de ceftolozana/tazobactam teve associação independente com a cura clínica (OR ajustada = 2,63, IC de 95% = 1,31–5,30) e protegeu contra lesão renal aguda (OR ajustada = 0,08, IC de 95% = 0,03–0,22). Não houve diferenças na mortalidade hospitalar. O número necessário de tratamentos para alcançar a cura clínica com ceftolozana/tazobactam foi igual a 5 e o número necessário para causar danos com lesão renal aguda com polimixinas ou aminoglicosídeos foi igual a 4.³

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Conclusões: os dados apoiam o uso preferencial de ceftolozana/tazobactam em relação a polimixinas ou aminoglicosídeos para o tratamento de infecções por *P. aeruginosa* resistentes a medicamentos.³

Desfechos clínicos entre pacientes tratados com ceftolozana/tazobactam ou polimixinas e aminoglicosídeos

Desfecho	C/T (n = 100)	Polimixinas/ aminoglicosídeos (n = 100)	Valor de p	OR (IC de 95%)	OR ajustada (IC de 95%) ⁱ
Cura clínica	81	61	0,002	2,72 (1,43–5,17)	2,63 (1,31–5,30)
Mortalidade hospitalar	20	25	0,40	0,75 (0,38–1,46)	0,62 (0,30–1,28)
Lesão renal aguda	6	34	< 0,001	0,12 (0,05–0,31)	0,08 (0,03–0,22)
Risco	2	8
Lesão	3	12
Insuficiência	1	14
Terapia renal substitutiva	0	7
Reação de hipersensibilidade	0	1	0,32
Neuropatias	0	2	0,16
Convulsões	0	0	N/D
<i>Clostridium difficile</i> sob terapia	4	5	0,73
<i>C. difficile</i> após terapia e antes da alta	2	3	0,65
<i>C. difficile</i> após reinternação	1	2	0,46
Status da alta					
Lar	26	14	0,15
Casa de repouso especializada/ instalação de cuidados agudos a longo prazo/outro tipo de hospital	54	61	---
Reinternação após 30 dias ^k	21 (26)	18 (24)	0,59

ⁱAjustado por idade, consulta de doenças infecciosas, depuração de creatinina basal, duração da terapia e tempo até a terapia ativa.³

^kListado como n (%), já que o investigador registrou apenas pacientes que sobreviveram (n = 80 para ceftolozana/tazobactam e n = 75 para polimixinas e aminoglicosídeos).³

C/T: ceftolozana/tazobactam; N/D: não disponível.

Adaptado de: Pogue JM et al.³

Avaliação Multicêntrica dos Desfechos do Tratamento com ceftolozana/tazobactam em Pacientes Imunocomprometidos com Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* Resistentes a Múltiplos Medicamentos

Resumo

Histórico: dados do mundo real que avaliam os desfechos dos pacientes imunocomprometidos tratados com ceftolozana/tazobactam são limitados. Esse estudo avaliou o tratamento e os desfechos clínicos de pacientes imunocomprometidos com *P. aeruginosa* MDRs tratados com ceftolozana/tazobactam.⁴

Metodologia: estudo de coorte, retrospectivo e realizado em 14 centros com pacientes imunocomprometidos internados, tratados por ≥ 24 horas com ceftolozana/tazobactam para infecções por *P. aeruginosa* MDRs. Os pacientes foram definidos como imunocomprometidos se houvesse história prévia de transplante de órgão sólido e de doenças que aumentam a susceptibilidade a infecções, ou se receberam terapias imunossupressoras. Os desfechos primários foram a mortalidade por todas as causas após 30 dias e a cura clínica.⁴

Resultados: 69 pacientes foram incluídos. 84% receberam agentes imunossupressores, 68% apresentavam histórico de transplante de órgãos sólidos e 29% apresentavam doenças que aumentam a susceptibilidade à infecção. A idade média dos pacientes foi de 57 ± 14 anos e as pontuações medianas (faixa interquartil) na avaliação de saúde fisiológica aguda e crônica II e a mediana dos índices de comorbidades de Charlson foram 18 (13) e 5 (4), respectivamente. 46% dos pacientes receberam cuidados em uma UTI no início do tratamento. As fontes de infecção mais frequentes foram respiratórias (56%) e feridas (11%). A mortalidade por todas as causas após 30 dias foi de 19% (n = 13), com cura clínica atingida por 47 (68%) dos pacientes. A cura clínica foi numericamente maior (75 *versus* 30%) em pacientes com pneumonia que receberam regimes de 3 g *versus* regimes de 1,5 g.⁴

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Conclusões: de 69 pacientes imunocomprometidos com *P. aeruginosa* MDRs e tratados com ceftolozana/tazobactam, a cura clínica foi atingida por 68% e a mortalidade foi de 19%, o que é consistente com outros relatos de cortes transversais de populações de pacientes. A ceftolozana/tazobactam é um agente promissor para o tratamento de *P. aeruginosa* resistentes a agentes antipseudomonas tradicionais em populações de alto risco.⁴

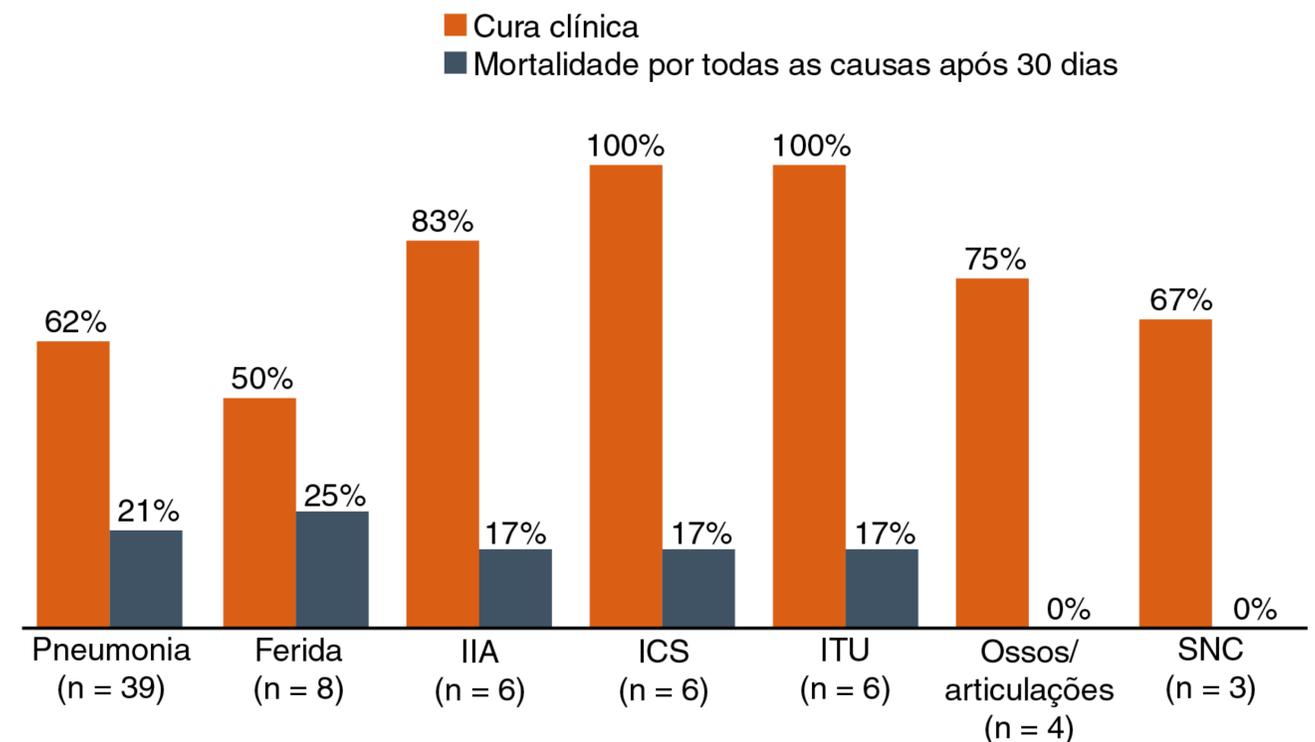
Desfechos clínicos

Desfecho	
Cura clínica, todas as fontes de infecção (n = 69) [n, %]	47 (68)
Pneumonia, que receberam posologia contra pneumonia (n = 28)	21 (75)
Pneumonia, que receberam posologia não adequada contra pneumonia (n = 10)	3 (30)
Mortalidade por todas as causas após 30 dias, todas as fontes de infecção (n = 69) [n, %]	13 (19)
Pneumonia, que receberam posologia contra pneumonia (n = 28)	5 (18)
Pneumonia, que receberam posologia não adequada para pneumonia (n = 10)	3 (30)
Duração da terapia com ceftolozana/tazobactam (média ± DP, dias)	13 ± 11
Duração da hospitalização (mediana [IQR], dias)	38 (54)

Adaptado de: Hart DE et al.⁴

ICS: infecção na corrente sanguínea; IIA: infecção intra-abdominal; IQR: intervalo interquartil; ITU: infecção no trato urinário; SNC: sistema nervoso central.

Desfechos clínicos por fonte de infecção



Adaptado de: Hart DE et al.⁴

Atividade *In Vitro* de ceftolozana/tazobactam, imipeném/relebactam, ceftazidima/avibactam e Comparadores contra Isolados de *Pseudomonas aeruginosa* Coletados em Hospitais dos Estados Unidos de Acordo com Resultados do Programa de Vigilância SMART, de 2018 a 2020

Resumo

Ceftolozana/tazobactam, imipeném/relebactam (IMR) e ceftazidima/avibactam (CZA) foram testados contra 2.531 cepas de *P. aeruginosa* isoladas de pacientes nos Estados Unidos entre 2018 e 2020 como parte do programa de vigilância do estudo de monitoramento de tendências de resistência antimicrobiana (SMART). As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) foram determinadas por microdiluição em caldo de CLSI e interpretadas usando os *breakpoints* de CLSI M100 (2021). Isolados não susceptíveis a imipeném, IMR ou ceftolozana/tazobactam foram selecionados para *screening* de genes de betalactamases: 96,4% de todos os isolados e $\geq 70\%$ dos isolados MDRs não susceptíveis a panbetalactâmicos e resistências difíceis de tratar (RDTs) foram susceptíveis a ceftolozana/tazobactam; 52,2% dos isolados não susceptíveis a ceftolozana/tazobactam permaneceram susceptíveis a IMR em comparação com 38,9% para CZA; e 1,7% dos isolados testados foram não susceptíveis a ceftolozana/tazobactam e IMR *versus* 2,2% dos isolados com fenótipo não susceptível a ceftolozana/tazobactam e resistente a CZA (uma diferença de 12 isolados). CIMs modais de ceftolozana/tazobactam e IMR para isolados não susceptíveis a panbetalactâmicos permaneceram iguais ou abaixo dos *breakpoints* de CIMs susceptíveis de 2018 a 2020. O CIM modal de CZA aumentou 2 vezes entre 2018 e 2019, e excedeu o *breakpoint* de CIM susceptível a CZA em 2019 e 2020. Apenas seis de 802 isolados caracterizados molecularmente carregavam uma metalobetalactamase, e dois isolados carregavam uma carbapenemase GES. A maioria dos isolados de *P. aeruginosa* era susceptível a ceftolozana/tazobactam, incluindo muitos fenótipos MDR, não susceptíveis a panbetalactâmicos, RDTs, resistentes a CZA e não susceptíveis a IMR. Embora ceftolozana/tazobactam tenha sido o agente antipseudomonas mais ativo, IMR demonstrou maior atividade do que CZA contra isolados não susceptíveis a ceftolozana/tazobactam.⁵

CLSI: Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais; GES: espectro estendido da Guiana.

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Percentual susceptível a ceftolozana/tazobactam, imipeném/relebactam, ceftazidima/avibactam e comparadores entre todos os isolados de *P. aeruginosa* e subconjuntos de MDRs, não susceptíveis a panbetalactâmicos e isolados RDTs

Fenótipo	n (todos os isolados, %)	Susceptibilidade do antimicrobiano (%)										
		C/T	IMR	CZA	TZP	FEP	CAZ	MEM	IMI	ATM	AMK	LVX
Todos	2.531 (100)	96,4	91,5	94,4	77,0	81,6	79,9	78,3	66,0	69,9	97,0	66,8
MDRs	319 (12,6)	75,9	58,9	63,3	8,8	12,2	16,6	19,7	16,3	3,8	84,0	18,5
Panbetalactâmicos-NS	207 (8,2)	73,4	51,2	50,2	0	0	0	0	0	0	84,5	15,9
RDTs	169 (6,7)	69,8	46,2	45,0	0	0	0	0	0	0	82,8	0

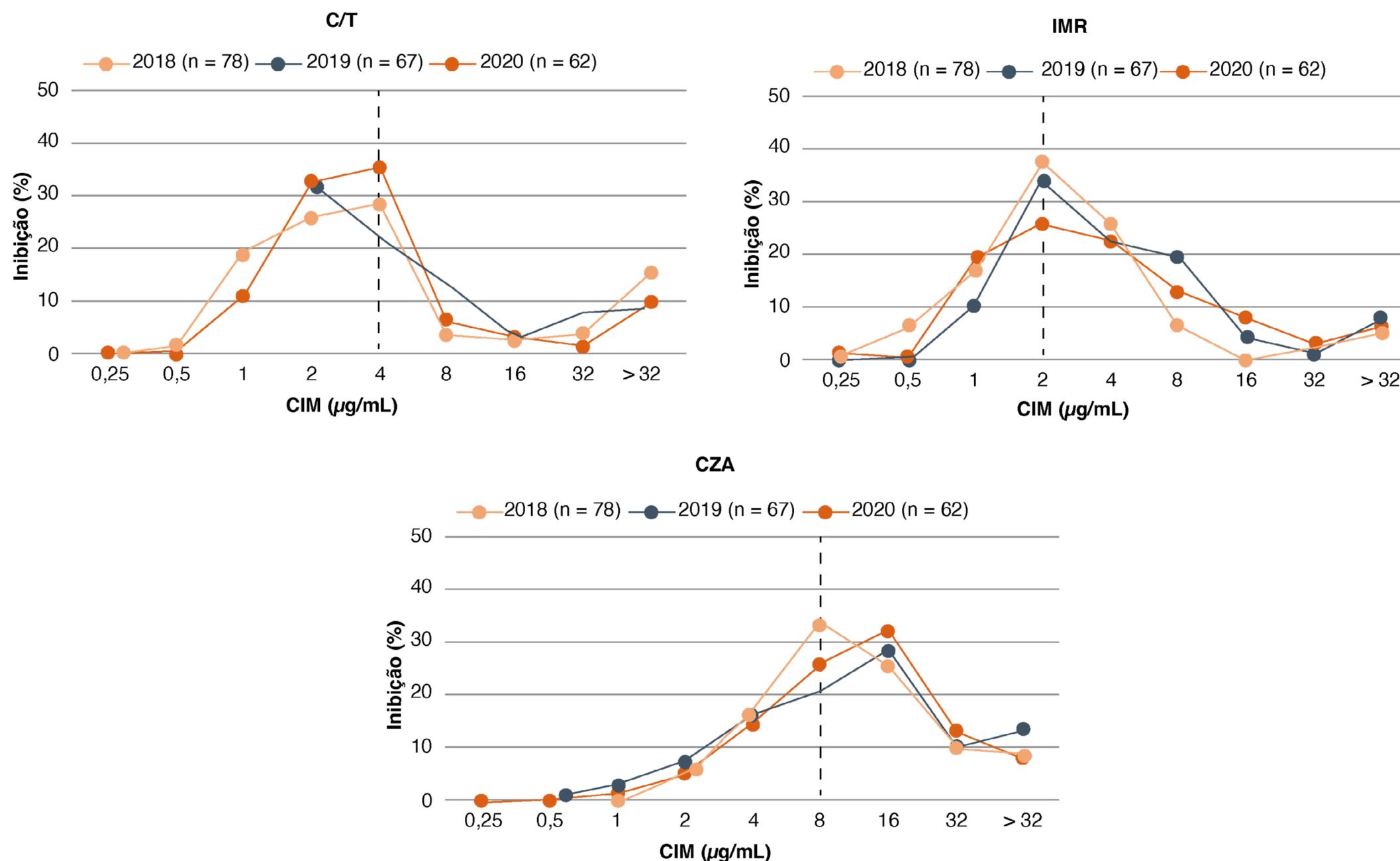
AMK: amicacina; ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepima; IMI: imipeném; LVX: levofloxacino; MEM: meropeném; NS: não susceptível; panbetalactâmicos-NS: não susceptível a todos os betalactâmicos testados (excluindo C/T, IMR e CZA); TZP: piperacilina/tazobactam.
Adaptado de: Karlowsky JA.⁵

Susceptibilidade cruzada de ceftolozana/tazobactam, imipeném/relebactam e ceftazidima/avibactam entre isolados de *P. aeruginosa* com diferentes fenótipos

Fenótipo	n (todos os isolados, %)	Susceptibilidade do antimicrobiano (%)		
		C/T	IMR	CZA
C/T-NS	90 (3,6)	0	52,2	38,9
IMR-NS	214 (8,5)	79,9	0	64,0
CZA-R	141 (5,6)	61,0	45,4	0

Adaptado de: Karlowsky JA.⁵

Distribuições de CIMs de ceftolozana/tazobactam, imipeném/relabactam e ceftazidima/avibactam contra isolados de *P. aeruginosa* não susceptíveis a panbetalactâmicos por ano



Adaptado de: Karlowsky JA.⁵

Os *breakpoints* de susceptibilidade de CLSI são indicados pelas linhas pontilhadas.⁵

Ceftolozana/tazobactam *versus* meropeném para o Tratamento da Pneumonia Nosocomial (ASPECT-NP): Um Estudo de Não Inferioridade Randomizado, Controlado por Placebo, Duplo-cego e de Fase 3

Resumo

Histórico: a pneumonia nosocomial causada por patógenos resistentes a antimicrobianos está associada com alta mortalidade. Avaliamos a eficácia e o perfil de segurança da combinação dos medicamentos antibacterianos ceftolozana/tazobactam e meropeném para o tratamento da pneumonia nosocomial Gram-negativa.⁶

Metodologia: estudo de não inferioridade, randomizado, controlado e duplo-cego, que foi conduzido em 263 hospitais de 34 países. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos de idade ou mais, foram submetidos à ventilação mecânica e apresentavam pneumonia nosocomial (PAV ou pneumonia adquirida no hospital associada à ventilação [PAHv]). Os pacientes foram randomizados (1:1) por blocos (em 4 blocos) e estratificados por tipo de pneumonia nosocomial e idade (< 65 *versus* ≥ 65 anos), para receber 3 g de ceftolozana/tazobactam ou 1 g de meropeném por via IV a cada 8 h durante 8–14 dias. O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas em 28 dias (com margem de não inferioridade de 10%). O desfecho secundário-chave foi a resposta clínica na visita de teste de cura 7–14 dias após o final da terapia, margem de não inferioridade de 12,5%). Ambos os desfechos foram avaliados na população com intenção de tratamento. Investigadores, equipe de estudo, pacientes e representantes dos pacientes estavam em esquema cego para a designação do tratamento. O perfil de segurança foi avaliado em todos os pacientes randomizados que receberam o tratamento do estudo. O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov, NCT02070757.⁶

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Achados: entre 16 de janeiro de 2015 e 27 de abril de 2018, 726 pacientes foram incluídos e randomizados, 362 no grupo ceftolozana/tazobactam e 364 no grupo meropeném. No geral, 519 (71%) dos pacientes apresentavam PAV, 239 (33%) apresentavam pontuações da avaliação de saúde fisiológica aguda e crônica II de pelo menos 20, e 668 (92%) estavam em UTIs. Após 28 dias, 87 (24,0%) pacientes no grupo ceftolozana/tazobactam e 92 (25,3%) no grupo meropeném haviam morrido (diferença ponderada no tratamento: 1,1% [IC de 95% = de -5,1 a 7,4]). Na visita de teste de cura, 197 (54%) pacientes no grupo ceftolozana/tazobactam e 194 (53%) no grupo meropeném apresentaram cura clínica (diferença ponderada no tratamento: 1,1% [IC de 95% = de 6,2 a 8,3]). Portanto, ceftolozana/tazobactam foi não inferior ao meropeném em termos de mortalidade por todas as causas após 28 dias e cura clínica no teste de cura. Eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 38 (11%) de 361 pacientes no grupo ceftolozana/tazobactam e 27 (8%) de 359 no grupo meropeném. Oito (2%) pacientes no grupo ceftolozana/tazobactam e dois (1%) no grupo meropeném apresentaram eventos adversos sérios relacionados ao tratamento. Não houve mortes relacionadas ao tratamento.⁶

Interpretação: ceftolozana/tazobactam em doses altas é um tratamento eficaz e bem tolerado para pneumonia nosocomial Gram-negativa em pacientes com ventilação mecânica, uma população de alto risco e doença grave.⁶

Cura clínica por patógeno na visita de teste de cura na população de intenção de tratamento microbiológica

	Grupo ceftolozana/tazobactam	Grupo meropeném	Diferença (% , IC de 95%)
Patógenos Gram-negativos	157/259 (60,6%)	137/240 (57,1%)	3,5 (-5,1–12,1)
<i>Enterobacteriaceae</i>	120/195 (61,5%)	105/185 (56,8%)	4,8 (-5,1–14,5)
<i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de ESBL	48/84 (57,1%)	45/73 (61,6%)	-4,5 (-19,3–10,7)
<i>P. aeruginosa</i>	36/63 (57,1%)	39/65 (60,0%)	-2,9 (-19,4–13,8)
<i>P. aeruginosa</i> resistente a múltiplos medicamentos	13/24 (54,2%)	6/11 (54,5%)	-0,4 (-31,2–31,7)
<i>P. aeruginosa</i> com resistência ampla a medicamentos	4/10 (40,0%)	2/5 (40,0%)	0,0 (-43,6–40,3)

Adaptado de: Kollef MH et al.⁶

Ceftolozana/tazobactam *versus* meropeném em Pacientes com Pneumonia Bacteriana Adquirida no Hospital Associada à Ventilação: Análise de Subconjuntos do ASPECT-NP, um Estudo de Fase 3 Randomizado e Controlado

Resumo

Histórico: ceftolozana/tazobactam foi aprovado para o tratamento de pneumonia bacteriana adquirida no hospital/pneumonia bacteriana associada à ventilação (PBAH/PBAV) com o dobro da dose aprovada para outros sítios de infecção. Dentre os subtipos de pneumonia nosocomial, a PBAH associada à ventilação está associada com uma menor sobrevida. No estudo randomizado e controlado ASPECT-NP, participantes com PBAH associada à ventilação tratados com ceftolozana/tazobactam apresentaram menor mortalidade por todas as causas após 28 dias *versus* aqueles que receberam meropeném. Uma série de análises *post-hoc* para explorar o significado clínico desse achado foram conduzidas.⁷

Metodologia: o ASPECT-NP foi um estudo de não inferioridade multinacional de fase 3 que comparou ceftolozana/tazobactam com meropeném para o tratamento de PBAH associada à ventilação e PBAV. O desenho do estudo e os resultados de eficácia e perfil de segurança foram relatados previamente. O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas após 28 dias. O desfecho secundário-chave foi a resposta clínica no teste de cura. Participantes com PBAH associada à ventilação foram um subgrupo definido prospectivamente, porém as análises de subgrupo não tiveram poder para testes de não inferioridade. Foram comparados os fatores basais e do tratamento, eficácia e perfil de segurança entre ceftolozana/tazobactam e meropeném em participantes com PBAH associada à ventilação. E uma análise retrospectiva de regressão logística multivariável no subgrupo foi conduzida para determinar o impacto do braço de tratamento na mortalidade quando ajustado para fatores prognósticos significativos.⁷

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Resultados: em geral, 99 participantes no braço ceftolozana/tazobactam e 108 no braço meropeném apresentaram PBAH associada à ventilação. A mortalidade por todas as causas após 28 dias foi de 24,2% e 37,0%, respectivamente, na população com intenção de tratamento (ITT) [IC de 95% = 0,2–24,8] e 18,2% e 36,6%, respectivamente, na população de intenção com tratamento microbiológico (mITT) [IC de 95% = 2,5–32,5]. As taxas de cura clínica na população ITT foram de 50,5% e 44,4%, respectivamente (IC de 95% = 7,4–19,3). Os fatores clínicos basais, microbiológicos basais e de tratamento foram comparáveis entre os braços de tratamento. A regressão multivariável identificou o uso concomitante de vasopressores e bacteremia basal como tendo impacto significativo na mortalidade por todas as causas no ASPECT-NP, ajustando-se para estes dois fatores, as chances de morte após 28 dias foram 2,3 vezes maiores quando os participantes receberam meropeném no lugar de ceftolozana/tazobactam.⁷

Conclusões: não houve diferenças subjacentes entre os braços de tratamento que viessem a vantagem de sobrevida observada com ceftolozana/tazobactam no subgrupo PBAH associada à ventilação. Após o ajuste para fatores clinicamente relevantes com impacto significativo na mortalidade por qualquer causa no estudo, o risco de mortalidade em participantes com PBAH associada à ventilação foi 2 vezes maior quando foram tratados com meropeném em comparação a ceftolozana/tazobactam.⁷

Desfechos de eficácia primário e secundários entre participantes do ASPECT-NP com PBAH associada à ventilação, por braço de tratamento

Desfecho	C/T (n/N, %)	Meropeném (n/N, %)	Diferença (%; IC de 95%) ^p
Mortalidade por todas as causas após 28 dias (população ITT) ^l	24/99 (24,2%)	40/108 (37,0%)	12,8% (0,2–24,8)
Todos os patógenos no TRI susceptível(is) ao medicamento randomizado ^m	7/38 (18,4%)	20/55 (36,4%)	17,9% (-0,9–34,0)
≥ 1 patógeno no TRI não susceptíveis ao medicamento randomizado ^m	10/37 (27,0%)	11/26 (42,3%)	15,3% (-7,9–37,3)
Mortalidade por todas as causas após 28 dias (mITT) ^l	10/55 (18,2%)	26/71 (36,6%)	18,4% (2,5–32,5)
Monomicrobiana	5/33 (15,2%)	16/40 (40,0%)	24,8% (4,0–42,4)
Polimicrobiana	5/22 (22,7%)	10/31 (32,3%)	9,5% (-15,3–31,2)
Cura clínica no TDC (ITT) ^l	50/99 (50,5%)	48/108 (44,4%)	6,1% (-7,4–19,3)
Cura clínica no TDC (CA) ⁿ	34/59 (57,6%)	32/49 (65,3%)	-7,7% (-25,0–10,6)
Erradicação microbiológica no TDC (mITT) ^{l,o}	43/55 (78,2%)	44/71 (62,0%)	16,2% (-0,1–30,8)
Erradicação microbiológica no TDC (MA) ^{l,o}	15/21 (71,4%)	16/25 (64,0%)	7,4% (-19,1–31,9)

CA: clinicamente avaliável; ITT: com intenção de tratamento; MA: microbiologicamente avaliável; mITT: com intenção de tratamento microbiológico; TDC: teste de cura; TRI: trato respiratório inferior.

^lPacientes com dados faltantes/indeterminados foram relatados como mortos ou como falhas, dependendo do desfecho.⁷

^mNem todos os pacientes ITT apresentavam confirmação dos patógenos basais e dados de susceptibilidade.⁷

ⁿDados relatados conforme observados, ou seja, pacientes com respostas faltantes/indeterminadas foram excluídos da análise.⁷

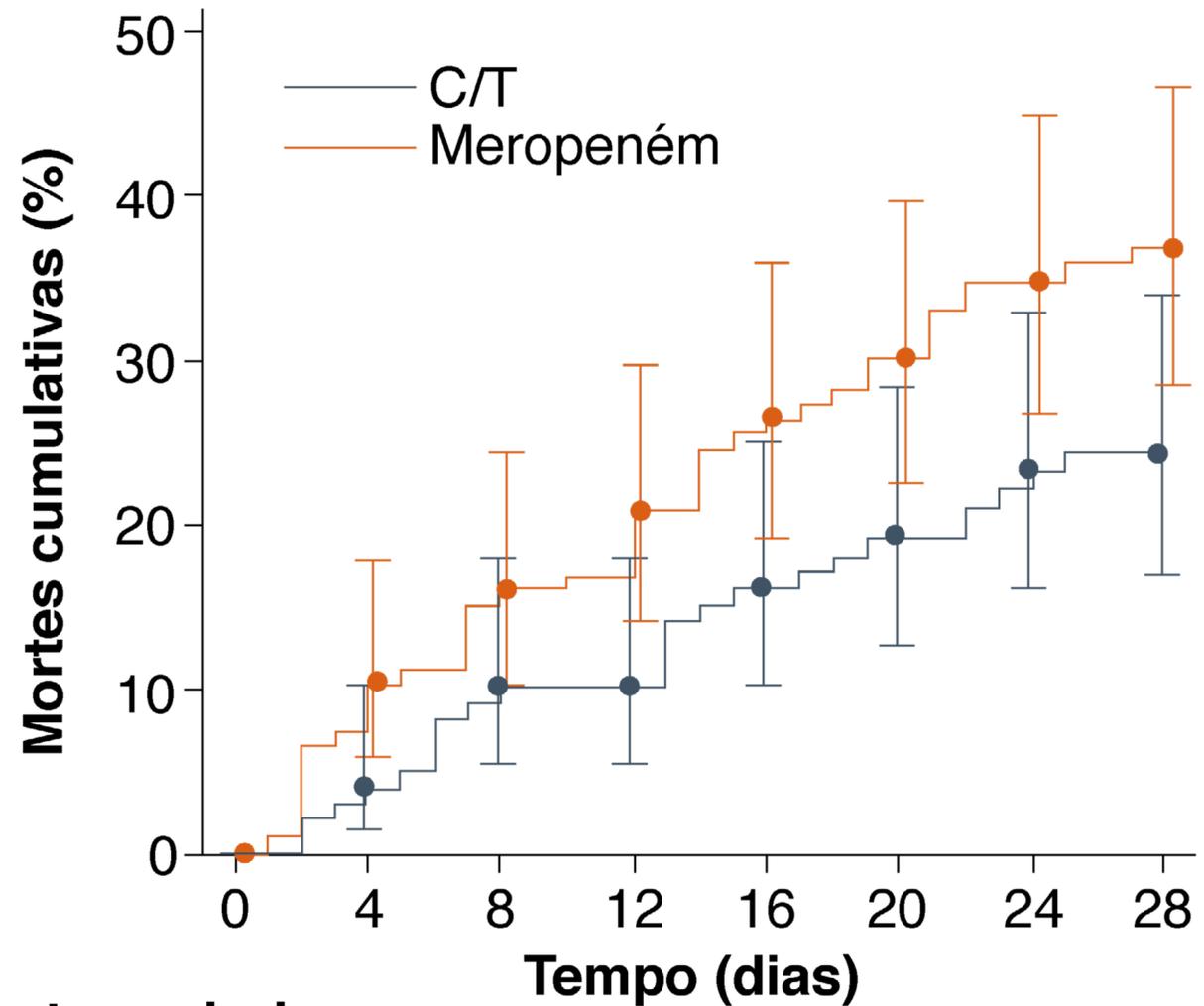
^oErradicação microbiológica por paciente.⁷

^pICs de Newcombe não estratificados. As diferenças positivas estão a favor de ceftolozana/tazobactam e as diferenças negativas estão a favor de meropeném.⁷

Adaptado de: Timsit JF et al.⁷

Tempo até a confirmação da morte em participantes com PBAH associada à ventilação (população ITT)

	C/T	Meropeném
Número de participantes	99	108
Número de mortes (%)	31 (31,3)	43 (39,8)



Pacientes sob risco								
C/T	99	95	89	89	83	79	75	74
Meropeném	108	95	89	84	78	74	69	67

Adaptado de: Timsit JF et al.⁷

Atividade de ceftolozana/tazobactam e Comparadores contra Bacilos Gram-negativos: Resultados do Estudo para Monitoramento da Resistência Antimicrobiana (SMART – Brasil; 2016–2017)

Resumo

Histórico: bacilos Gram-negativos (BGNs) MDRs foram relatados como a causa de infecções hospitalares sérias em todo o mundo. O objetivo do estudo foi investigar a atividade *in vitro* de ceftolozana/tazobactam em comparação com outros agentes contra BGNs isolados de pacientes internados em centros médicos do Brasil entre os anos de 2016 e 2017. A presença de genes que codificam betalactamases também foi avaliada.⁸

Metodologia: os testes de susceptibilidade antimicrobiana de isolados de BGNs de IIAs, ITRs e ITUs foram realizados de acordo com as diretrizes ISO 227-1 e interpretados de acordo com as diretrizes CLSI e BrCAST/EUCAST. Os isolados qualificados de *Enterobacteriaceae* receberam triagem para presença de genes de betalactamases por PCR, seguida por sequenciamento de DNA.⁸

Resultados: 1.748 BGNs coletados em amostras de ITUs (45,2%), IIAs (25,7%) e ITRs (29,1%) foram avaliados. Ceftolozana/tazobactam permaneceu altamente ativo (94,7%) contra isolados de *E. coli*. Dentre *K. pneumoniae*, as taxas de susceptibilidade foram de 85,9% e 85,4% para amicacina e colistina, enquanto ceftolozana/tazobactam (44,1% susceptível) e carbapenéns (55,2–62,2% susceptível) demonstraram baixa atividade devido a *bla*_{KPC-2}. Contra *E. cloacae*, amicacina, imipeném e meropeném mantiveram boa atividade (> 90%). Ceftolozana/tazobactam foi o agente betalactâmico mais potente testado contra *P. aeruginosa* (90,9% susceptível), incluindo isolados resistentes a ceftazidima e imipeném. O teste para genes que codificam betalactamases foi realizado em 433 isolados. Variantes *bla* CTX-M foram predominantes com *E. coli*, *P. mirabilis* e *E. cloacae*. Dentre as amostras de *K. pneumoniae* testadas molecularmente, a maioria era portadora de *bla*_{KPC} (68,5%) e todos eram portadores de *bla*_{KPC-2}, exceto por dois isolados portadores de *bla*_{KPC-3} ou *bla*_{KPC-30}. Genes codificadores de ESBL, especialmente da família CTX-M, foram detectados com frequência em *K. pneumoniae*. AmpC mediados por plasmídeos foram raros. Diversos genes codificadores de PDC foram detectados em isolados de *P. aeruginosa*, e cinco isolados eram portadores de genes codificadores de MBL, e um de KPC.⁸

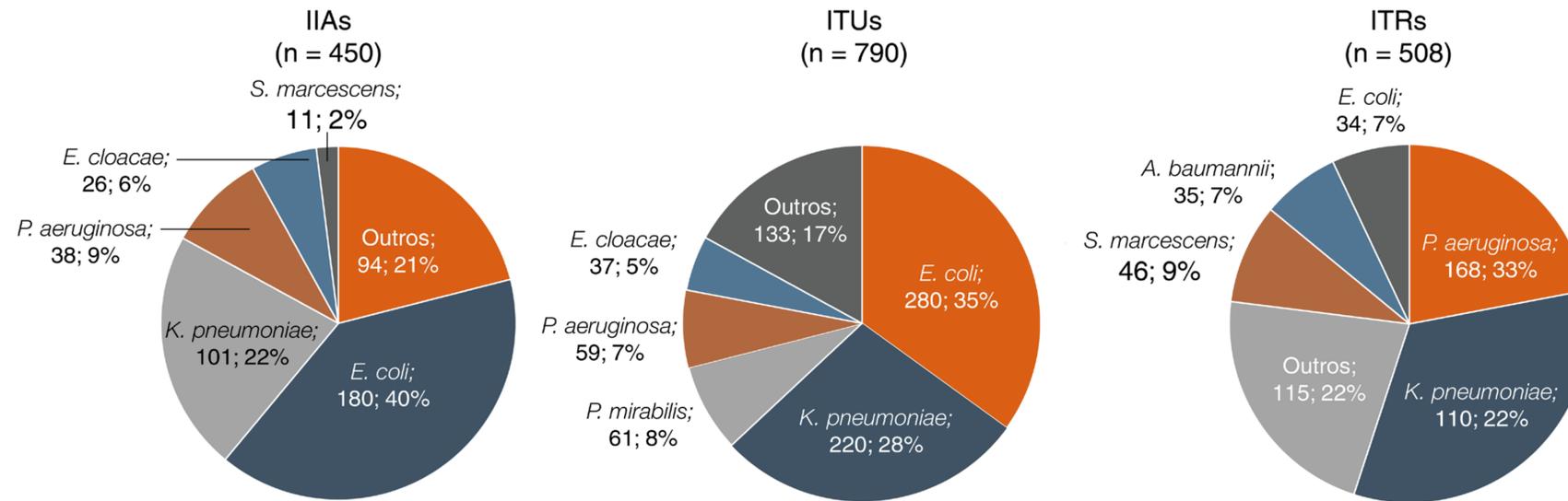
ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



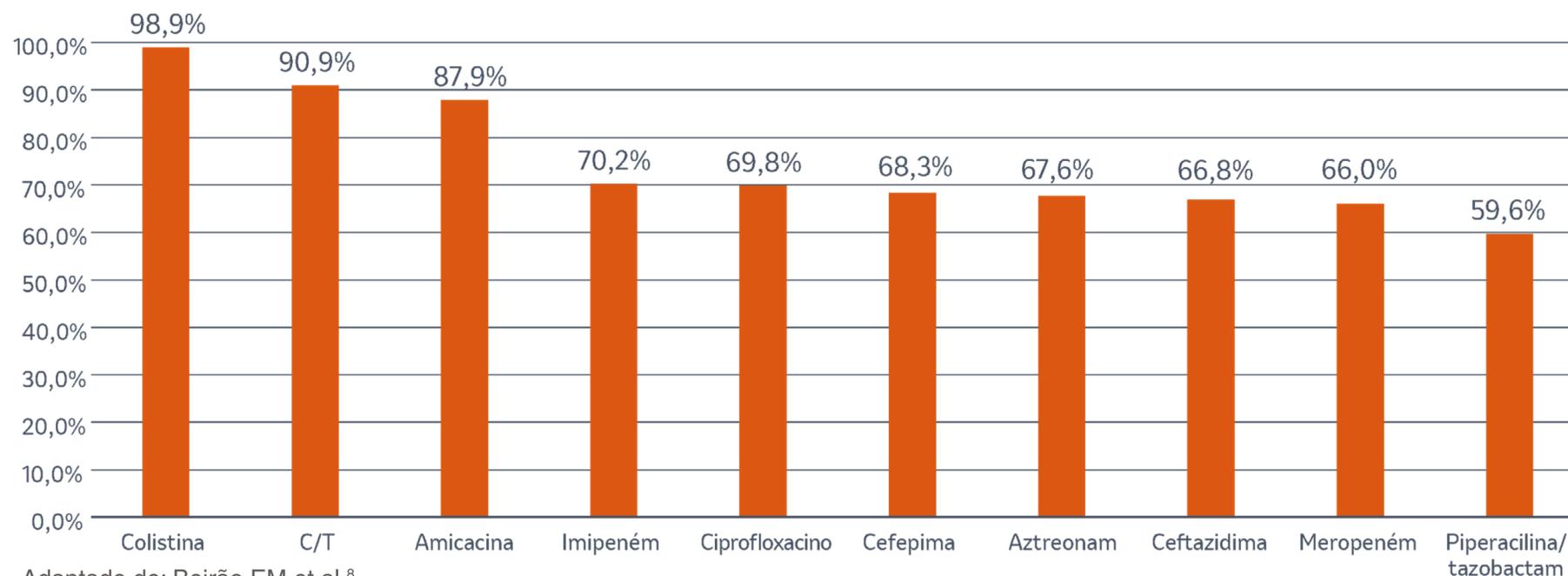
Conclusão: ceftolozana/tazobactam foi muito eficaz contra isolados de *E. coli*, *P. mirabilis* e *P. aeruginosa*, e pode ser uma excelente opção terapêutica, inclusive para isolados resistentes a cefalosporinas de espectro estendido e carbapenêns, mas não contra produtores de carbapenemases.⁸

Distribuição de espécies bacterianas por tipo de infecção



Adaptado de: Beirão EM et al.⁸

Perfil de susceptibilidade antimicrobiana de *P. aeruginosa* causadora de infecções em centros médicos brasileiros participantes do Programa SMART (Brasil, 2016-2017)



Adaptado de: Beirão EM et al.⁸

Efeitos de piperacilina/tazobactam *versus* meropeném sobre a Mortalidade Após 30 Dias em Pacientes com Infecção na Corrente Sanguínea por *E. coli* ou *Klebsiella pneumoniae* e Resistência à ceftriaxona

Resumo

Importância: as betalactamases de espectro estendido são responsáveis pela mediação da resistência a cefalosporinas de terceira geração (p. ex.: ceftriaxona) em *E. coli* e *K. pneumoniae*. Infecções significativas causadas por essas cepas geralmente são tratadas com carbapenéns, o que causa seleção potencial de resistência ao carbapeném. Piperacilina/tazobactam pode ser uma opção efetiva “poupadora de carbapeném” para o tratamento de produtores de betalactamases de espectro estendido.⁹

Objetivos: determinar se a terapia definitiva com piperacilina/tazobactam é não inferior ao meropeném (um carbapeném) em pacientes com infecção na corrente sanguínea causada por *E. coli* ou *K. pneumoniae* não susceptíveis à ceftriaxona.⁹

Desenho, cenário e pacientes: estudo clínico de não inferioridade, randomizado e de grupos paralelos que incluiu pacientes hospitalizados de 26 centros de 9 países de fevereiro de 2014 a julho de 2017. Pacientes adultos eram elegíveis caso tivessem pelo menos uma cultura sanguínea positiva de *E. coli* ou *Klebsiella* spp. não susceptível à ceftriaxona, mas susceptível a piperacilina/tazobactam. De 1.646 pacientes submetidos a triagem, 391 foram incluídos no estudo.⁹

Intervenções: os pacientes foram randomizados 1:1 para receberem piperacilina/tazobactam por via IV, 4,5 g, a cada 6 horas (n = 188 participantes) ou meropeném 1 g, a cada 8 horas (n = 191 participantes), por no mínimo 4 dias, por até 14 dias, com a duração total determinada pelo médico responsável.⁹

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Principais desfechos e medições: o desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas 30 dias após a randomização. Foi utilizada uma margem de não inferioridade de 5%.⁹

Resultados: dentre 379 pacientes (idade média: 66,5 anos, 47,8% mulheres) randomizados adequadamente, que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e que foram incluídos na população de análise primária, 378 (99,7%) concluíram o estudo e foram avaliados para o desfecho primário. Um total de 23 de 187 pacientes (12,3%) randomizados para piperacilina/tazobactam atingiram o desfecho primário de mortalidade após 30 dias, em comparação com 7 de 191 (3,7%) randomizados para meropeném (diferença de risco: 8,6% [IC de 97,5% unilateral = de $-\infty$ a 14,5%], $p = 0,90$ para não inferioridade). Os efeitos foram consistentes na análise da população por protocolo. Eventos adversos sérios não fatais ocorreram em 5 de 188 pacientes (2,7%) no grupo piperacilina/tazobactam e 3 de 191 (1,6%) no grupo meropeném.⁹

Conclusões e relevância: dentre pacientes com infecção na corrente sanguínea por *E. coli* ou *K. pneumoniae* e resistência à ceftriaxona, o tratamento definitivo com piperacilina/tazobactam em comparação com meropeném não resultou em mortalidade não inferior após 30 dias. Esses achados não apoiam o uso de piperacilina/tazobactam nesse cenário.⁹

Análise primária e análises de subgrupos

	Mortalidade após 30 dias (n/N, %)		Risco (%, IC de 97,5%) ^l	Valor de <i>p</i> para não inferioridade
	Piperacilina/tazobactam	Meropeném		
Análise primária	23/187 (12,3)	7/191 (3,7)	8,6 (−∞−14,5)	0,90
Análise por protocolo	18/170 (10,6)	7/186 (3,8)	6,8 (−∞−12,8)	0,76
Análises de subgrupos ^m				Valor de <i>p</i> para interação
Patógenos da infecção				
<i>E. coli</i>	17/161 (10,6)	7/166 (4,2)	6,3 (−∞−12,6)	0,99
<i>K. pneumoniae</i>	6/26 (23,1)	0/25	23,1 (−∞−42,3)	
Infecção				
Infecção associada ao sistema de saúde	18/107 (16,8)	4/107 (3,7)	13,1 (−∞−21,8)	0,26
Infecção não associada ao sistema de saúde	5/80 (6,3)	3/84 (3,6)	2,7 (−∞−10,7)	
Terapia antibiótica empírica				
Adequada	18/126 (14,3)	5/127 (3,9)	10,3 (−∞−18,0)	0,70
Inadequada	5/61 (8,2)	2/64 (3,1)	5,1 (−∞−15,2)	
Fonte				
Trato urinário	7/102 (6,9)	4/128 (3,1)	3,7 (−∞−10,7)	0,44
Fora do trato urinário	16/85 (18,8)	3/63 (4,8)	14,1 (−∞−24,5)	
Imunocomprometimento ⁿ				
Presente	10/51 (19,6)	1/40 (2,5)	17,1 (−∞−30,5)	0,27
Ausente	13/136 (9,6)	6/151 (4,0)	5,6 (−∞−12,2)	

^lA diferença no risco absoluto foi calculada pelo IC de 97,5% unilateral pelo método de Miettinen-Nurminen. A margem de não inferioridade foi estabelecida em 5%. O limite superior do IC excedeu esse limite na população da análise primária, o que excluiu a não inferioridade.⁹

^mAs análises de subgrupo foram realizadas usando a população da análise primária.⁹

ⁿO comprometimento imune foi definido como uso de quimioterapia citotóxica, corticoesteroides em doses altas (pelo menos 30 mg/dia de prednisona ou equivalente), agentes biológicos com fator de necrose antitumoral (p. ex.: infliximabe ou etanercepte), outros anticorpos monoclonais com atividades imunes (p. ex.: rituximabe) ou terapia imunossupressora (p. ex.: tacrolimo, everolimo, metotrexato, ciclosporina, azatioprina e micofenolato), contagem de neutrófilos < 500/μL (para converter para ×10⁹/L, multiplicar por 0,001) no dia da infecção da corrente sanguínea, presença de malignidades em órgãos sólidos/hematológicas ou infecção por HIV (com contagem de CD4 < 200/mm³ ou condição definidora de AIDS).⁹

Adaptado de: Harris PN et al.⁹

Ceftolozana/tazobactam para o Tratamento de Infecções Graves por *Enterobacterales* Produtoras de ESBL: Uma Experiência Clínica Multicêntrica Nacional (Estudo CEFTABUSE II)

Resumo

Histórico: há poucos dados na literatura sobre o desfecho de pacientes com infecções graves por *Enterobacterales* produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL-E) tratados com ceftolozana/tazobactam em terapias empírica ou definitiva.¹⁰

Metodologia: estudo multicêntrico retrospectivo na Itália (junho de 2016–junho de 2019), cujo desfecho clínico bem sucedido foi definido como a resolução completa dos sinais/sintomas relacionados à infecção por ESBL-E e falta de evidências microbiológicas de infecção. O desfecho primário foi identificar indicadores de falha clínica com a terapia com ceftolozana/tazobactam.¹⁰

Resultados: o tratamento com ceftolozana/tazobactam foi documentado em 153 pacientes. A pneumonia foi o diagnóstico mais comum (n = 46, 30%), seguida por 34 casos de ITUs complicadas (22,2%). O choque séptico foi observado em 42 (27,5%) pacientes. Ceftolozana/tazobactam foi usada como terapia empírica em 46 (30%) pacientes e como monoterapia em 127 (83%) pacientes. Desfechos clínicos favoráveis foram observados em 128 (83,7%) pacientes. Foi considerado que 25 pacientes tiveram falha clínica com a terapia com ceftolozana/tazobactam. Em geral, a mortalidade após 30 dias foi confirmada para 15 (9,8%) pacientes. Na análise multivariada, o índice de comorbidade de Charlson > 4 (OR = 2,3, IC de 95% = 1,9–3,5, $p = 0,02$), choque séptico (OR: 6,2; IC de 95%: 3,8–7,9, $p < 0,001$) e terapia renal substitutiva contínua (OR = 3,1, IC de 95% = 1,9–5,3, $p = 0,001$) tiveram associação independente com a falha clínica, e a terapia empírica com atividade *in vitro* (OR = 0,12, IC de 95% = 0,01–0,34, $p < 0,001$) e controle adequado da fonte de infecção (OR = 0,42, IC de 95% = 0,14–0,55, $p < 0,001$) foram associados com sucesso clínico.¹⁰

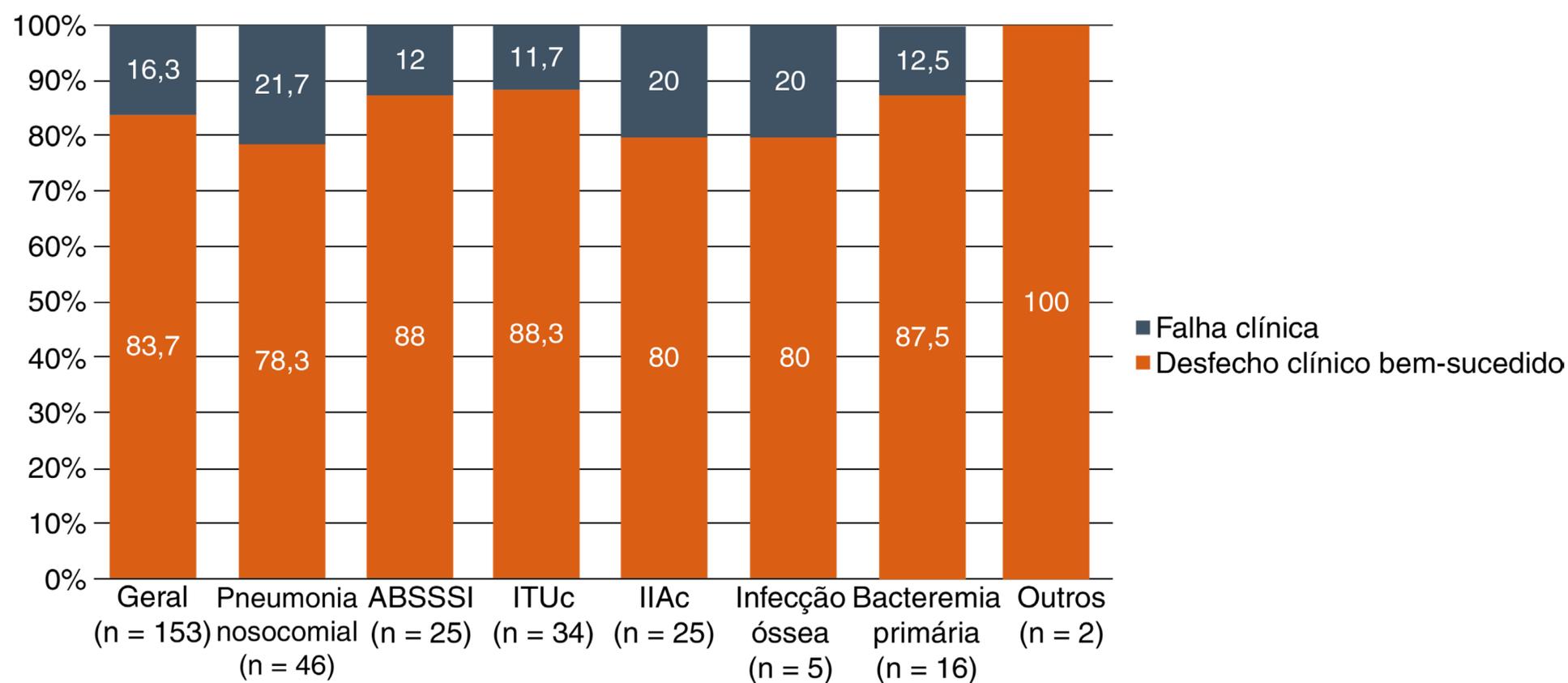
ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Conclusões: dados mostraram que ceftolozana/tazobactam pode ser uma opção válida como terapia empírica e/ou terapia-alvo em pacientes com infecções graves causadas por *Enterobacterales* produtoras de ESBL. Os médicos devem estar cientes do risco de falha clínica com a terapia com ceftolozana/tazobactam em doses padrão em pacientes sépticos recebendo TRS.¹⁰

Desfecho clínico bem-sucedido entre pacientes que receberam ceftolozana/tazobactam em diferentes locais de infecção



Adaptado de: Bassetti M et al.¹⁰

ABSSSI: infecções bacterianas agudas de pele e estrutura cutânea; TRS: terapia renal substitutiva.

Eficácia de ceftolozana/tazobactam Contra Infecções no Trato Urinário e Infecções Intra-abdominais Complicadas Causadas por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* Produtoras de ESBL: Uma Análise Agrupada de Estudos Clínicos de Fase 3

Resumo

Objetivos: o aumento das infecções causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL resistentes a medicamentos (ESBL-ENT) é uma preocupação global. As características e os desfechos de pacientes infectados por ESBL-ENT foram examinados em uma análise agrupada de estudos clínicos de fase 3 com ceftolozana/tazobactam em pacientes com ITUcs e IIACs.¹¹

Metodologia: estudos randomizados e duplo-cegos. O regime das ITUcs envolveu 7 dias de ceftolozana/tazobactam, IV, 1,5 g, a cada 8 horas, ou levofloxacino, 750 mg, 1 vez ao dia. O regime das IIACs foi de 4–14 dias de ceftolozana/tazobactam, IV, 1,5 g, mais metronidazol (500 mg) ou meropeném, 1 g, a cada 8 horas. Foram obtidas culturas basais em ambas as indicações. *Enterobacteriaceae* foram selecionadas para caracterização de ESBL com base em critérios pré-definidos e verificados por genótipo. Os desfechos foram avaliados na visita de teste de cura 5–9 dias após a terapia contra ITUcs e 24–32 dias após a randomização contra IIACs entre pacientes microbiologicamente avaliáveis (MA).¹¹

Resultados: de 2.076 pacientes randomizados, 1.346 foram incluídos na população MA agrupada e 150 de 1.346 (11,1%) apresentaram ESBL-ENT no período basal. Nos *breakpoints* FDA/EUCAST dos EUA $\leq 2/\leq 1$ mg/L, 81,8%/72,3% dos ESBL-ENT (ESBL-*E. coli*, 95%/88,1%; ESBL-*K. pneumoniae*, 56,7%/36,7%) foram susceptíveis a ceftolozana/tazobactam *versus* 25,3%/24,1% susceptíveis ao levofloxacino e 98,3%/98,3% susceptíveis ao meropeném nos *breakpoints* CLSI/EUCAST. As taxas de cura clínica para pacientes MA com ESBL-ENT foram de 97,4% (76/78) para ceftolozana/tazobactam [ESBL-*E. coli*, 98,0% (49 de 50); ESBL-*K. pneumoniae*, 94,4% (17 de 18)], 82,6% (38 de 46) para levofloxacino e 88,5% (23 de 26) para meropeném.¹¹

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Conclusões: dados de estudos clínicos randomizados demonstraram altas taxas de cura clínica com o tratamento com ceftolozana/tazobactam de IIAC e ITUc causadas por ESBL-ENT.¹¹

Atividade *in vitro* de ceftolozana/tazobactam e antibióticos comparadores contra ESBL-ENT basal (análise de MA agrupada)^o

Antibiótico:	Patógenos testados contra ceftolozana/tazobactam e antibióticos comparadores (n)	CIM (faixa, mg/L)	CIM ₅₀ (mg/L)	CIM ₉₀ (mg/L)	Susceptibilidade de acordo com CLSI (%)	Susceptibilidade de acordo com EUCAST (%)
Ceftolozana/tazobactam	159	0,125–128	0,5	8	81,8 ^p	72,3
Piperacilina/tazobactam	159	0,5→ 128	8	128	73,0	59,1
Amicacina	158	0,5–128	4	16	91,8	86,1
Gentamicina	158	0,25–32	2	32	51,3	51,3
Aztreonam	158	0,03–64	32	64	20,9	11,4
Ceftazidima	158	0,06→ 128	16	64	30,4	13,9
Cefepima	158	0,03–64	32	64	19,6	15,8
Ciprofloxacino	58	0,008–4	4	4	43,1	39,7
Levofloxacino	158	0,03–16	8	16	25,3	24,1
meropeném	58	0,02–8	0,03	0,25	98,3	98,3
Imipeném	100	0,06–16	0,25	1	92,0	96,0

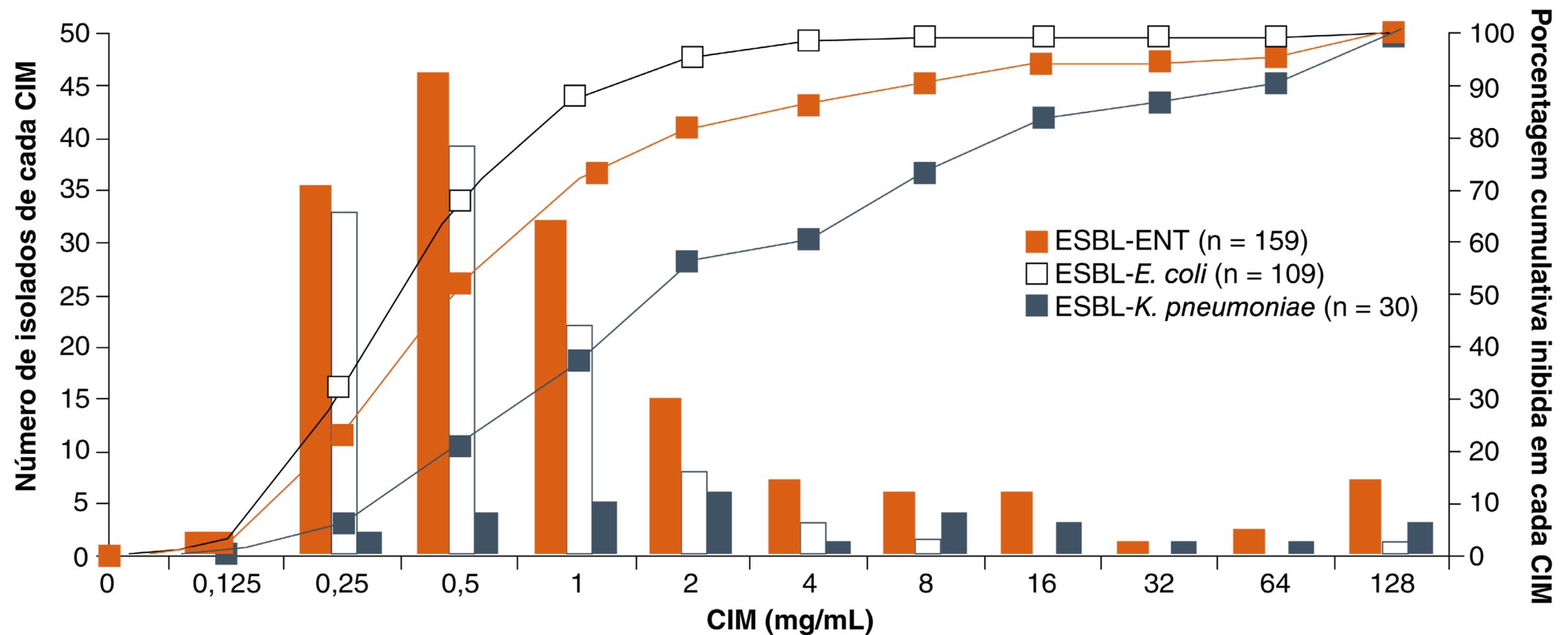
CIM₅₀: CIM necessário para inibir o crescimento de 50% dos organismos; CIM₉₀: CIM necessário para inibir o crescimento de 90% dos organismos.¹¹

^oA população da análise MA agrupada incluiu pacientes que receberam o medicamento do estudo, apresentaram patógeno basal independentemente da susceptibilidade ao medicamento do estudo, aderiram ao protocolo e apresentaram avaliação de desfecho na visita de teste de cura dentro da janela especificada.¹¹

^pOs *breakpoints* de CLSI foram aplicados para todos os antibióticos, exceto ceftolozana/tazobactam, para o qual foi aplicado o *breakpoint* da FDA dos EUA de 2/4/8 mg/L.¹¹

Adaptado de: Popejoy MW et al.¹¹

Distribuição das CIMs de ceftolozana/tazobactam contra ESBL-ENT (população MA agrupada)



Adaptado de: Popejoy MW et al.¹¹

Avaliação do Surgimento da Não Susceptibilidade Entre Isolados Respiratórios de *Pseudomonas aeruginosa* de um Estudo Clínico de Fase 3 para o Tratamento da Pneumonia Nosocomial (ASPECT-NP)

Resumo

Objetivos: o surgimento da não susceptibilidade a ceftolozana/tazobactam e meropeném foi avaliado entre isolados do trato respiratório inferior de *P. aeruginosa* obtidos de participantes do estudo clínico ASPECT-NP.¹²

Metodologia: o ASPECT-NP foi um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego e multicêntrico que demonstrou a não inferioridade de 3 g de ceftolozana/tazobactam a cada 8 horas *versus* 1 g de meropeném a cada 8 horas para o tratamento da pneumonia adquirida no hospital associada à ventilação (PAHv) e PBAV. Os mecanismos de resistência molecular entre isolados pós-basais não susceptíveis de *P. aeruginosa* e desfechos clínicos associados aos participantes com surgimento de não susceptibilidade foram examinados. Pares de isolados susceptíveis e não susceptíveis pós-basais de *P. aeruginosa* do mesmo participante foram submetidos a tipificação molecular.¹²

Resultados: o surgimento da não susceptibilidade não foi observado entre os 59 participantes com isolados susceptíveis de *P. aeruginosa* no braço ceftolozana/tazobactam. Dentre 58 participantes com isolados basais susceptíveis de *P. aeruginosa* no braço meropeném, o surgimento da não susceptibilidade foi observado em 13 participantes (22,4%). Dentre os participantes que receberam ceftolozana/tazobactam e meropeném, 5,1% e 3,4% apresentaram nova infecção com cepas não susceptíveis, respectivamente. Nenhum dos isolados com surgimento de não susceptibilidade ao meropeném desenvolveu resistência combinada com ceftolozana/tazobactam.¹²

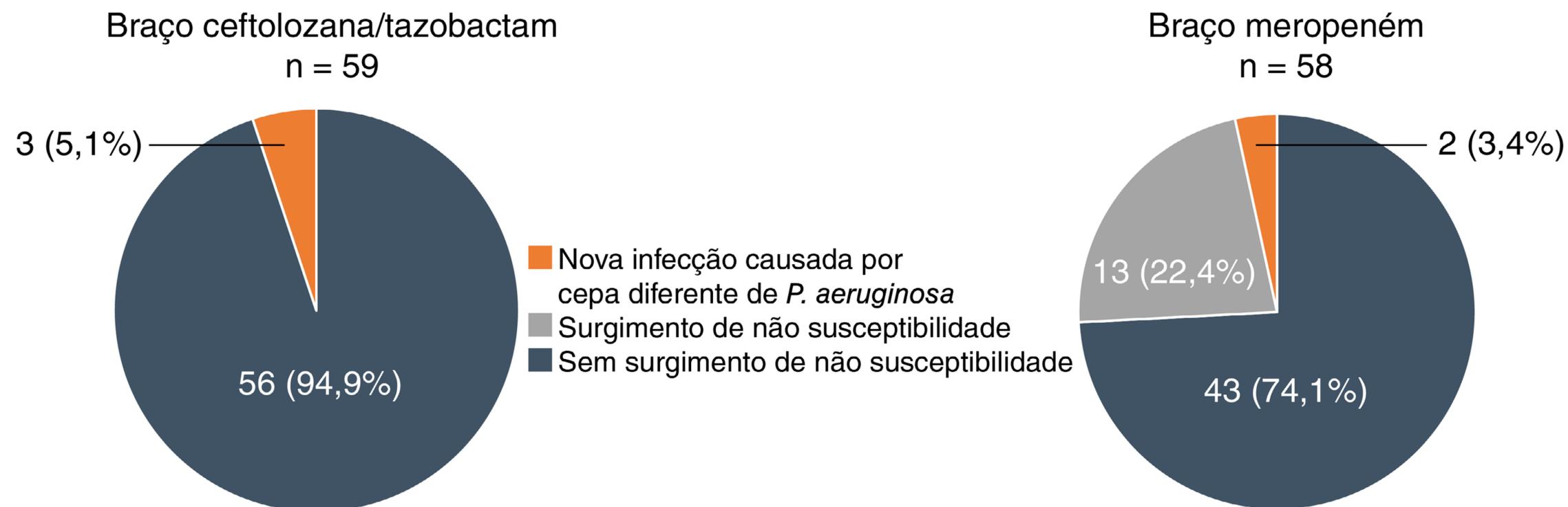
ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Conclusões: dentre os participantes com surgimento de não susceptibilidade ao meropeném, os desfechos clínicos foram semelhantes aos desfechos clínicos gerais no braço meropeném do ASPECT-NP. Ceftolozana/tazobactam foi mais estável em relação ao surgimento de não susceptibilidade *versus* meropeném. O surgimento de não susceptibilidade não foi observado em participantes com *P. aeruginosa* basal susceptível que receberam ceftolozana/tazobactam no ASPECT-NP.¹²

Comparação das taxas de surgimento de não susceptibilidade em isolados basais susceptíveis de *P. aeruginosa* no ASPECT-NP



Adaptado de: Johnson MG et al.¹²

Avaliação Coletiva de Susceptibilidade a Antimicrobianos Entre os Patógenos respiratórios Gram-negativos que Impulsionam a Terapia em UTIs

Resumo

Objetivos: descrever a predominância dos patógenos e avaliar a probabilidade da cobertura dos patógenos Gram-negativos mais comuns coletivamente nos cenários de prescrição empírica e de ajuste precoce em pacientes em UTI com infecções respiratórias.¹³

Metodologia: dados foram coletados de uma coorte internacional de hospitais como parte do programa de vigilância SMART (2018). O teste de susceptibilidade (mg/L) foi realizado por métodos de microdiluição em caldo.¹³

Resultados: 7.171 isolados respiratórios Gram-negativos de pacientes adultos em UTIs de 209 hospitais de 56 países diferentes foram estudados. No geral, os patógenos respiratórios isolados mais comuns foram *P. aeruginosa* (25%), *K. pneumoniae* (18%), *Acinetobacter baumannii* (14%) e *E. coli* (11%), com diferenças inter-regionais entre eles. Dentre *Enterobacterales*, 36% eram ESBL-positivos. Quando o perfil coletivo de susceptibilidade desse conjunto de patógenos (*P. aeruginosa* mais *Enterobacterales*, compondo 78% dos organismos isolados) foi realizado, ceftolozana/tazobactam (84%), seguido por meropeném (81%), forneceram atividade *in vitro* mais confiável no cenário de prescrição empírica comparados com outros antibióticos betalactâmicos. A resistência combinada de *P. aeruginosa* foi comum entre os antibióticos betalactâmicos de primeira linha. Caso *P. aeruginosa* fosse não suscetível a piperacilina/tazobactam, menos de um terço foi suscetível a meropeném ou ceftazidima. Em contraste, ceftolozana/tazobactam ofereceu cobertura *in vitro* em 2/3 dos patógenos resistentes.¹³

Conclusões: ceftolozana/tazobactam demonstrou níveis cumulativos altos de susceptibilidade e atividade *in vitro* nos cenários de prescrição empírica e com ajuste de antibióticos. A alta frequência de resistência combinada enfraquece a cobertura confiável para patógenos Gram-negativos que já são resistentes aos agentes de primeira linha. Ceftolozana/tazobactam oferece cobertura adicional nesse cenário.¹³

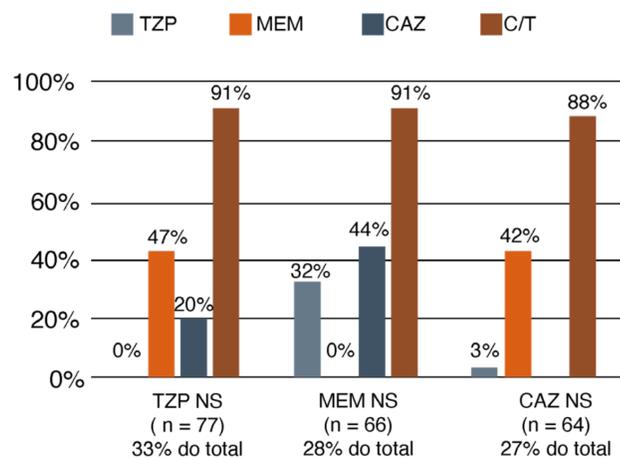
ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.

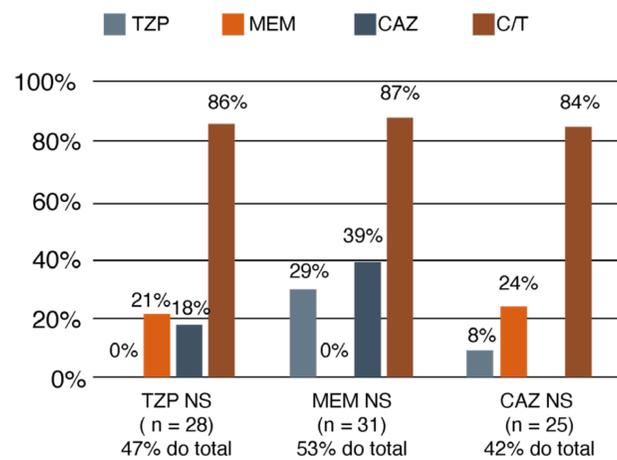


Susceptibilidade de *P. aeruginosa* não susceptíveis (NS) aos betalactâmicos de primeira linha por região geográfica (infecções respiratórias inferiores em UTIs [SMART 2018])

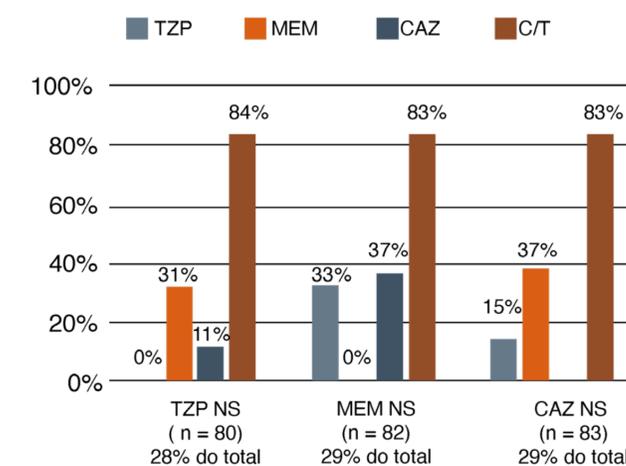
(a) EUA (n = 234)



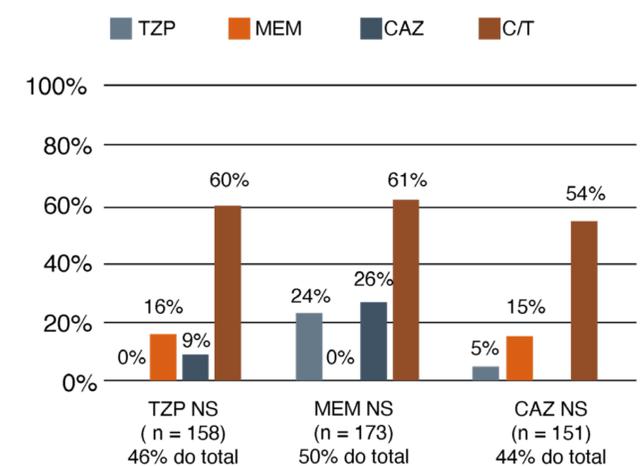
(b) Canadá (n = 59)



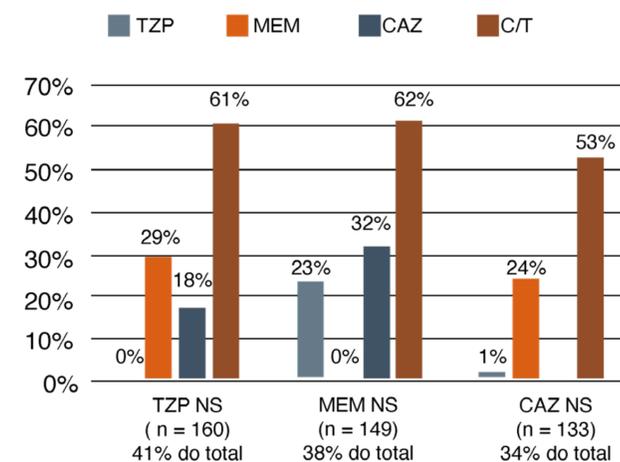
(c) Europa Ocidental (n = 285)



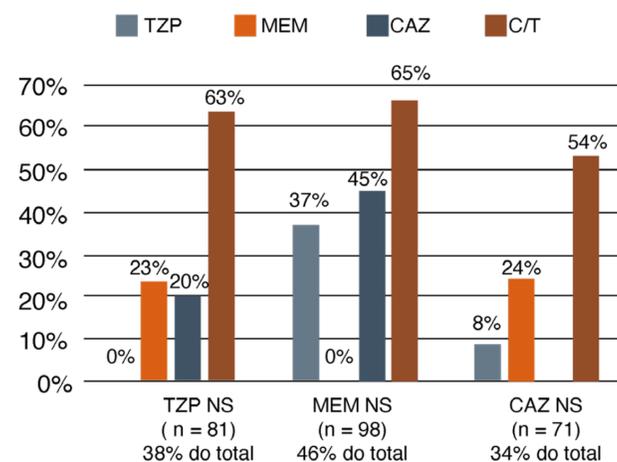
(d) Europa Oriental (n = 345)



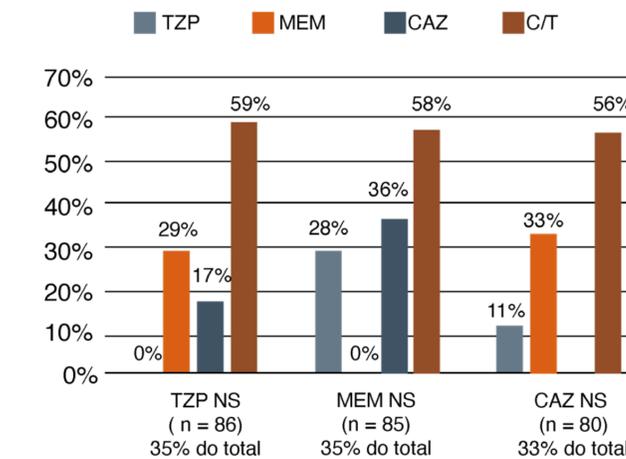
(e) Ásia/Pacífico (n = 395)



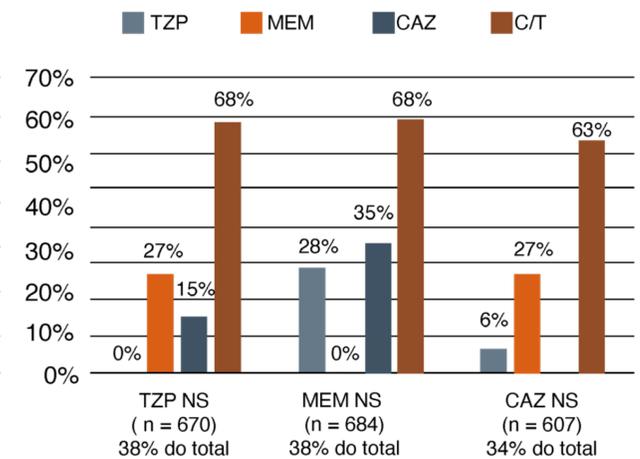
(f) América Latina (n = 211)



(g) Oriente Médio e África (n = 244)



(h) Todas as regiões (n = 1783)



NS: não susceptível.
Adaptado de: Moise PA et al.¹³

Uso de ceftolozana/tazobactam na Vida Real para o Tratamento de Infecções na Corrente Sanguínea Causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em Pacientes Hematológicos Neutropênicos: Um Estudo de Controles Correspondentes (Estudo ZENITH)

Resumo

Buscou-se avaliar as características e os desfechos de pacientes hematológicos neutropênicos com infecção na corrente sanguínea (ICS) por *P. aeruginosa* tratados com ceftolozana/tazobactam. O estudo foi multicêntrico, internacional, de coorte pareada e episódios de infecções por *P. aeruginosa* em pacientes hematológicos neutropênicos que receberam ceftolozana/tazobactam. O controle foi feito com pacientes com infecções por *P. aeruginosa* tratados com outros antibióticos. Os fatores de risco para as taxas de casos fatais após 7 e 30 dias foram analisados. 44 casos foram comparados com 88 controles. No geral, 91% dos episódios foram causados por cepas MDRs. Uma fonte endógena foi a origem mais frequente de infecção na corrente sanguínea (35,6%), seguido por pneumonia (25,8%). Não houve diferenças significativas nas características dos pacientes entre os grupos. Ceftolozana/tazobactam foi administrado empiricamente em 11 pacientes, e como terapia definitiva em 41 pacientes. O tratamento com ceftolozana/tazobactam foi associado a uma menor necessidade de ventilação mecânica (13,6 *versus* 33,3%, $p = 0,021$) e reduziu a mortalidade após 7 dias (6,8 *versus* 34,1%, $p = 0,001$) e após 30 dias (22,7 *versus* 48,9%, $p = 0,005$). Na análise multivariada, pneumonia, neutropenia profunda e infecção na corrente sanguínea persistente foram fatores de risco independentes para a mortalidade após 30 dias, e foi verificada mortalidade menor entre pacientes tratados com ceftolozana/tazobactam (OR = 0,19, IC de 95% = 0,070–0,55, $p = 0,002$). A terapia com ceftolozana/tazobactam foi associada com menor necessidade de ventilação mecânica e redução nas taxas de fatalidades após 7 e 30 dias, em comparação com agentes alternativos em pacientes hematológicos neutropênicos infecções por *P. aeruginosa*.¹⁴

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Importância: foi demonstrado que ceftolozana/tazobactam é uma alternativa segura e eficaz para o tratamento de infecções de tratamento difícil causadas por *P. aeruginosa* na população geral não imunocomprometida. Entretanto, a experiência deste agente em pacientes neutropênicos imunossuprimidos é muito limitada. Esse estudo foi único, pois se focou em pacientes hematológicos imunossuprimidos com neutropenia e infecção na corrente sanguínea por *P. aeruginosa* MDRs, um cenário muitas vezes associado com taxas de mortalidade muito altas. Nesse estudo, descobrimos que o uso de ceftolozana/tazobactam para o tratamento de infecções por *P. aeruginosa* MDRs em pacientes hematológicos neutropênicos apresentou associação significativa com melhores desfechos e, além disso, e é um fator de risco independente associado com aumento de sobrevida. Até hoje, essa foi a maior avaliação envolvendo pacientes hematológicos neutropênicos com infecções por *P. aeruginosa* tratadas com ceftolozana/tazobactam.¹⁴

Desfechos de 132 pacientes com infecção na corrente sanguínea por *P. aeruginosa* por grupo de tratamento

Desfechos ^q	Total (n = 132, %)	Casos (n = 44, %)	Controles (n = 88, %)	Valor de p
Desfecho primário				
Taxa de mortalidade após 7 dias	32 (24,2)	3 (6,8)	29 (34,1)	0,001
Taxa de mortalidade após 30 dias	53 (40,2)	10 (22,7)	43 (48,9)	0,005
Desfechos secundários				
ICS persistente	22 (17,1)	4 (9,1)	18 (21,2)	0,084
Internação na UTI ^r	46 (34,8)	12 (27,3)	34 (38,6)	0,246
Necessidade de ventilação mecânica invasiva ^r	35 (26,7)	6 (13,6)	29 (33,3)	0,021
Outros				
Nefrotoxicidade	33 (27,9)	8 (18,2)	25 (32,9)	0,082

^qInfeção na corrente sanguínea.¹⁴

^rNenhum dos pacientes estava em UTIs durante o início da infecção.¹⁴

Adaptado de: Bergas A et al.¹⁴

Um Estudo Caso-controle de Experiências no Mundo Real com ceftolozana/tazobactam em Pacientes com Malignidades Hematológicas e Infecção por *Pseudomonas aeruginosa*

Resumo

Estudo realizado em pacientes com malignidade hematológica e infecção por *P. aeruginosa* tratados com ceftolozana/tazobactam, de caso-controle em um único centro para avaliar o perfil de segurança e a eficácia. 19 casos (grupo ceftolozana/tazobactam) e 38 controles foram analisados. Os casos apresentaram pacientes mais jovens (45,6 *versus* 57,6 anos, $p = 0,012$), e apresentaram bacteremia com menor frequência (52,6 *versus* 86,8%, $p = 0,008$). Eles também apresentaram piores pontuações da associação multinacional de cuidados de apoio no câncer (MASCC) [10,2 *versus* 16,1, $p = 0,0001$], mais infecções adquiridas em hospitais (78,9 *versus* 47,4%, $p = 0,013$) e mais infecções por *P. aeruginosa* com resistência extrema à medicamentos (XDR) [47,4 *versus* 21,1%, $p = 0,015$]. Os casos receberam, em média, 14 dias (de 7 a 18 dias) de ceftolozana/tazobactam (monoterapia em 11 casos, 52,6%). Ceftolozana/tazobactam foi usado principalmente como terapia-alvo (16 casos, 84,2%) devido à resistência (9 casos, 47,4%), falha (4 casos, 21,1%) e toxicidade (3 casos, 15,8%). 10 casos apresentaram bacteremia (52,6%). As fontes foram pneumonia (26,3%), bacteremia relacionada a cateter (21,1%), bacteremia primária (21,1%), e infecções perianais/genitais (15,7%), urinárias (10,5%) e de pele/tecido mole (5,3%). Não foi atribuída toxicidade a ceftolozana/tazobactam. Mais de 60% dos pacientes apresentaram neutropenia e 15,8% atingiram os critérios de sepse. Não houve diferenças significativas na cura clínica no dia 14 (89,5 *versus* 71,1%, $p = 0,183$) ou recorrência (15,8 *versus* 10,5%, $p = 0,675$). A mortalidade após 30 dias foi menor entre os casos (5,3 *versus* 28,9%, $p = 0,045$). Ceftolozana/tazobactam foi bem tolerado e pelo menos tão eficaz quanto outras alternativas para infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com malignidade hematológica, incluindo pacientes neutropênicos com sepse causada por cepas XDR.¹⁵

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Características de pacientes tratados com ceftolozana/tazobactam e controles

Característica	Total	Casos	Controles	Valor de <i>p</i>
Toxicidade (n, %)	10 (17,5)	5 (26,3)	5 (13,2)	0,119
Cura clínica (n, %; ou n/N)				
14 dias	44 (77,2)	17 (89,5)	27 (71,1)	0,183
Monoterapia	31/37	10 (90,9)	21 (80,8)	0,646
Terapia combinada	13/20	7 (87,5)	6 (50,0)	0,158
Recorrência (n, %; ou n/N)	7 (12,3)	3 (15,8)	4 (10,5)	0,675
Monoterapia	4/37	1 (10)	3 (11,5)	NS
Terapia combinada	3/20	2 (22,2)	1 (8,3)	0,537
Mortalidade após 30 dias (n, %; ou n/N)	12 (5,3)	1 (5,3)	11 (28,9)	0,045
Monoterapia	6/37	1 (10)	5 (19,2)	NS
Terapia combinada	6/20	0 (0)	6 (50,0)	0,042
Tempo decorrido desde a infecção até a morte (dias, média [DP])	157,3 (296,7)	41,7 (30,1)	175,6 (316,3)	0,481

DP: desvio padrão; NS: não significativo.
Adaptado de: Fernández-Cruz A et al.¹⁵

Custo-efetividade de ceftolozana/tazobactam em Comparação com meropeném para o Tratamento de Pneumonia Bacteriana Adquirida no Hospital Associada à Ventilação e Pneumonia Bacteriana Associada à Ventilação

Resumo

Introdução: a eficácia e o perfil de segurança de ceftolozana/tazobactam para o tratamento de PBAHV e PBAV foi demonstrado no estudo randomizado de fase 3 ASPECT-NP. Entretanto, não há dados publicados sobre o custo-efetividade de ceftolozana/tazobactam para PBAHV/PBAV. Essas infecções nosocomiais estão associadas com taxas altas de morbidade e mortalidade, e são cada vez mais complicadas de tratar, devido a taxas crescentes de resistência e uso inadequado de antimicrobianos. O objetivo do estudo foi avaliar o custo-efetividade de ceftolozana/tazobactam em comparação com meropeném para o tratamento de PBAHV/PBAV em um cenário hospitalar nos EUA.¹⁶

Metodologia: uma árvore de decisão de curto prazo, seguida por um modelo de Markov a longo prazo foram desenvolvidos para estimar os custos ao longo da vida e os anos de vida ajustados pela qualidade associados com ceftolozana/tazobactam e meropeném no tratamento de pacientes com PBAHV/PBAV. A susceptibilidade dos patógeno e a eficácia clínica foram informadas pelo banco de dados do programa de avaliação de susceptibilidade de ceftolozana/tazobactam (PACTS) e pelo estudo ASPECT-NP, respectivamente. Foi adotada uma perspectiva do setor de saúde dos EUA, capturando os custos diretos incorridos por pagadores terceirizados ou sistemas de saúde integrados, e efeitos diretos na saúde dos pacientes.¹⁶

ZERBAXA é indicado para infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.²

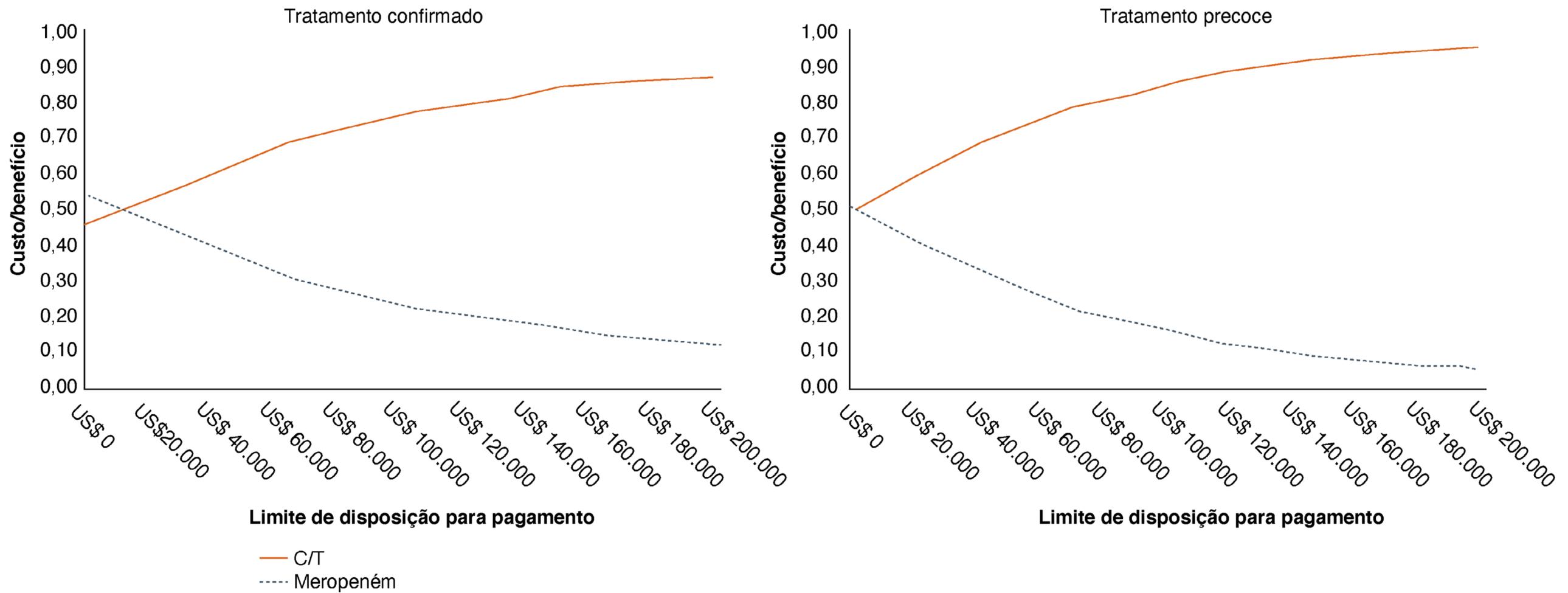
Leia o QR Code para acessar o estudo na íntegra.



Resultados: no cenário de tratamento confirmado (status pós-susceptibilidade), a razão incremental de custo/benefício para ceftolozana/tazobactam em comparação com meropeném foi de US\$ 12.126 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), o que foi reduzido quando usado no cenário de tratamento precoce (antes dos resultados de susceptibilidade) para US\$ 4.775/QALY.¹⁶

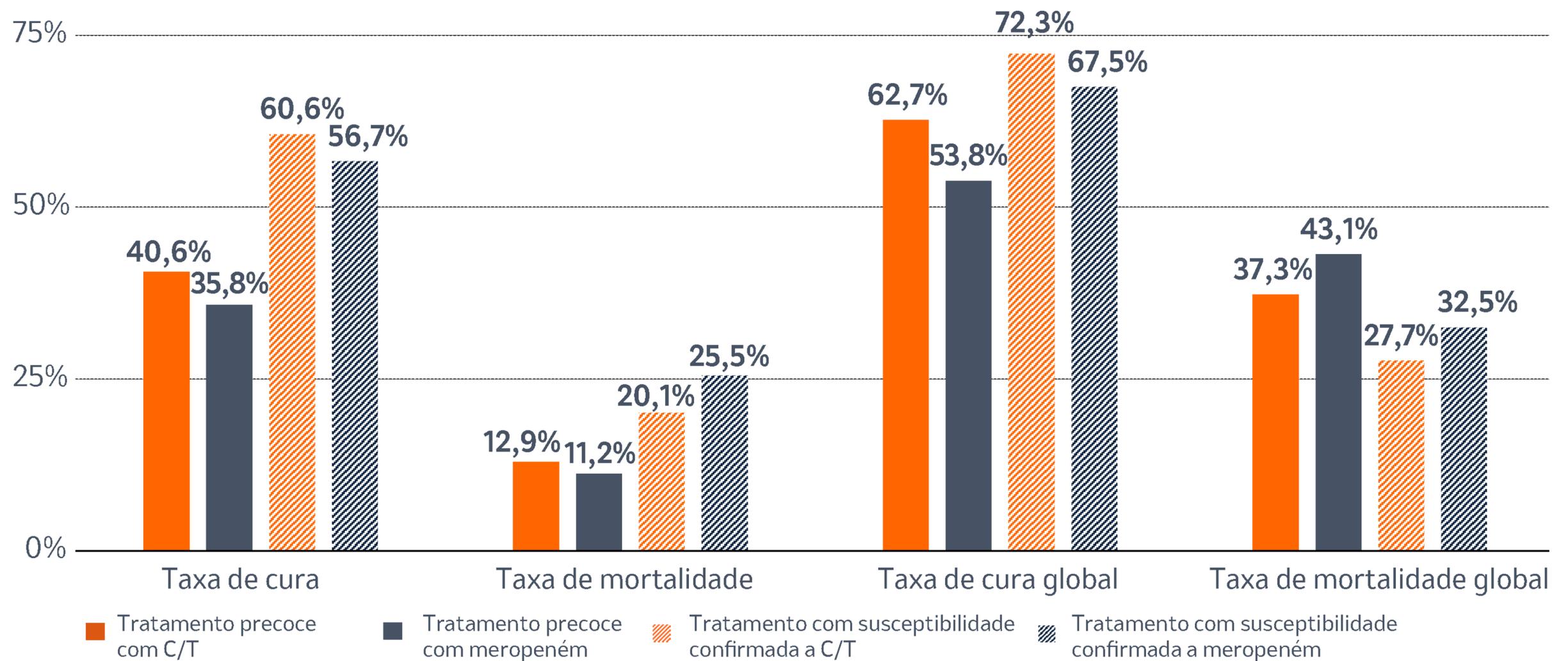
Conclusão: ceftolozana/tazobactam é uma opção de tratamento altamente custo-efetiva para pacientes com PBAHV/PBAV *versus* meropeném quando usado no cenário confirmado ou de tratamento precoce. Há aumento no custo/benefício demonstrado no cenário precoce.¹⁶

Curvas de aceitabilidade de custo/benefício



Adaptado de: Naik J et al.¹⁶

Análise de eficácia



Adaptado de: Naik J et al.¹⁶

Referências

1. Caffrey AR, Appaneal HJ, Liao JX et al. The comparative effectiveness of ceftolozane/tazobactam versus aminoglycoside- or polymyxin based regimens in multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(5):626.
2. Bula vigente de ZERBAXA.
3. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP et al. Ceftolozane/tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2020;71(2):304-310.
4. Hart DE, Gallagher JC, Puzniak LA et al; C/T Alliance to deliver Real-world Evidence (CARE). A multicenter evaluation of ceftolozane/tazobactam treatment outcomes in immunocompromised patients with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(3):ofab089.
5. Karlowsky JA, Lob SH, DeRyke CA et al. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam, imipenem-relebactam, ceftazidime-avibactam, and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in united states hospitals according to results from the SMART surveillance program, 2018 to 2020. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(5):e0018922.
6. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):1299-1311.
7. Timsit JF, Huntington JA, Wunderink RG et al. Ceftolozane/tazobactam versus meropenem in patients with ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia: subset analysis of the ASPECT-NP randomized, controlled phase 3 trial. *Crit Care*. 2021;25(1):290.
8. Beirão EM, Rodrigues SS, Andrade TK et al. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators against gram-negative bacilli: Results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART - Brazil; 2016-2017). *Braz J Infect Dis*. 2020;24(4):310-321.
9. Harris PN, Tambyah PA, Lye DC et al; MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(10):984-994.
10. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR et al; CEFTABUSE Study Group. Ceftolozane/tazobactam for treatment of Severe ESBL-producing Enterobacterales infections: a multicenter nationwide clinical experience (CEFTABUSE II Study). *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(5):ofaa139.
11. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):268-272.
12. Johnson MG, Bruno C, Castanheira M et al. Evaluating the emergence of nonsusceptibility among *Pseudomonas aeruginosa* respiratory isolates from a phase-3 clinical trial for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP). *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(3):106278.
13. Moise PA, Gonzalez M, Alekseeva I et al. Collective assessment of antimicrobial susceptibility among the most common Gram-negative respiratory pathogens driving therapy in the ICU. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(1):dlaa129
14. Bergas A, Albasanz-Puig A, Fernández-Cruz A et al. Real-life use of ceftolozane/tazobactam for the treatment of bloodstream infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in neutropenic hematologic patients: a matched control study (ZENITH study). *Microbiol Spectr*. 2022;10(3):e0229221.
15. Fernández-Cruz A, Alba N, Semiglia-Chong MA et al. A case-control study of real-life experience with ceftolozane-tazobactam in patients with hematologic malignancy and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(2):e02340-18.
16. Naik J, Puzniak L, Critchlow S et al. Cost effectiveness of ceftolozane/tazobactam compared with meropenem for the treatment of patients with ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Infect Dis Ther*. 2021;10(2):939-954.

Minibula

ZERBAXA (sulfato de ceftolozana + tazobactam sódico). INDICAÇÕES: ZERBAXA é indicado para o tratamento de pacientes com idade ≥ 18 anos, com as seguintes infecções causadas pelos microrganismos suscetíveis especificados: **infecções intra-abdominais complicadas (IIAcs)** causadas por *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus salivarius*. Para esses casos, ZERBAXA é indicado em combinação com metronidazol. **Infecções do trato urinário complicadas (ITUcs), incluindo pielonefrite**, com ou sem bacteremia concomitante, causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. **Pneumonias nosocomiais, incluindo pneumonia associada à ventilação (PAV)**, causadas pelos seguintes microrganismos Gram-negativos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade às substâncias ativas, a quaisquer excipientes ou a qualquer agente antibacteriano cefalosporínico; e hipersensibilidade grave (p. ex., reação anafilática ou reação cutânea grave) a qualquer um dos tipos de agente antibacteriano betalactâmico (p. ex., penicilinas ou carbapenéns). **ADVERTÊNCIAS:** a dose de ZERBAXA deve ser ajustada com base na função renal (veja Posologia e Administração). Em caso de pacientes com insuficiência renal, monitorar o clearance de creatinina (CrCl) ao menos diariamente e ajustar a dose de forma apropriada. Os pacientes imunocomprometidos e os com neutropenia severa foram excluídos dos estudos clínicos. Os dados de eficácia clínica em pacientes com infecção do trato urinário inferior complicada são limitados. **Reações de hipersensibilidade:** foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) graves e, ocasionalmente, fatais em pacientes que receberam fármacos antibacterianos betalactâmicos. Antes de iniciar o tratamento com ZERBAXA, é preciso realizar investigação cuidadosa sobre reações de hipersensibilidade prévias a outras cefalosporinas e penicilinas, ou a outros betalactâmicos, pois determinou-se sensibilidade cruzada. Caso ocorra reação anafilática a ZERBAXA, descontinue o medicamento e institua a terapia adequada. Houve relatos de diarreia associada a *Clostridium difficile* (DACD) com praticamente todos os agentes antibacterianos sistêmicos, incluindo ZERBAXA. É importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia durante ou após a administração de ZERBAXA. É improvável que a prescrição de ZERBAXA, na ausência de comprovação ou forte suspeita de infecção bacteriana, propicie benefício ao paciente e, nesses casos, há risco de desenvolvimento de bactérias resistentes ao medicamento. Estudos de carcinogenicidade a longo prazo em animais não foram conduzidos com ZERBAXA, ceftolozana ou tazobactam. Informações completas sobre mutagênese e testes realizados estão disponíveis na bula completa do produto. A ceftolozana não causou efeito adverso na fertilidade de ratos machos ou fêmeas em doses intravenosas de até 1.000 mg/kg/dia. **Gravidez:** categoria de risco B. Não há dados sobre o uso da ceftolozana e do tazobactam em grávidas. Como estudos de reprodução em animais nem sempre refletem a resposta em humanos, ZERBAXA deve ser usado durante a gestação apenas se o benefício potencial compensar o possível risco. Não se sabe se a ceftolozana atravessa a placenta em animais. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se a ceftolozana e o tazobactam são excretados no leite humano. Deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster-se do tratamento com ZERBAXA, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o do tratamento para a mãe. O perfil de segurança e a eficácia de ZERBAXA em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram estabelecidos até o presente. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não estão previstas interações medicamentosas significativas entre ZERBAXA e substratos, inibidores e indutores das enzimas do citocromo (CYP) P-450 com base em estudos *in vitro* e *in vivo*. *In vitro*, a ceftolozana e o tazobactam, em concentrações plasmáticas terapêuticas, não são substratos da P-gp ou da BCRP, e o tazobactam não foi um substrato da OCT2. O tazobactam é um substrato de OAT1 e OAT3. Embora a coadministração de ceftolozana e tazobactam com furosemida, em um estudo clínico, não tenha aumentado significativamente as exposições plasmáticas da furosemida, substâncias ativas que inibem OAT1 ou OAT3 podem aumentar as concentrações plasmáticas do tazobactam. A coadministração do tazobactam com um inibidor de OAT1/OAT3, a probenecida, demonstrou prolongar a meia-vida do tazobactam em 71%. **REAÇÕES ADVERSAS:** as reações adversas (RAs, %) que ocorreram em $\geq 1\%$ dos pacientes que receberam ZERBAXA em estudos clínicos de fase 3 seguem, resumidas, por indicação (pacientes com IIAcs; ITUcs, incluindo pielonefrite): anemia (1,5; 0,4); trombocitose (1,9; 0,4); fibrilação atrial (1,2; 0,2); dor abdominal (1,2; 0,8); constipação (1,9; 3,9); diarreia (6,2; 1,9); náusea (7,9; 2,8); vômitos (3,3; 1,1); reações no local de infusão (0,6; 1,3); pirexia (5,6; 1,7); aumento de ALT (1,5; 1,7); aumento de AST (1; 1,7); hipocalemia (3,3; 0,8); tontura (0,8; 1,1); cefaleia (2,5; 5,8); ansiedade (1,9; 0,2); insônia (3,5; 1,3); erupção cutânea (1,7; 0,9); e hipotensão (1,7; 0,4). As RAs selecionadas foram relatadas em uma taxa $< 1\%$: **distúrbios cardíacos:** taquicardia e angina pectoris; **distúrbios gastrointestinais:** gastrite, distensão abdominal, dispepsia, flatulência e íleo paralítico; **infecções e infestações:** candidíase, incluindo orofaríngea e vulvovaginal; infecção fúngica no trato urinário e colite por *Clostridium difficile*; **alterações laboratoriais:** aumento de gama-glutamil transpeptidase (GGT) sérica, aumento de fosfatase alcalina sérica e teste de Coombs positivo; **distúrbios de nutrição e metabolismo:** hiperglicemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia; **distúrbios do sistema nervoso:** AVC isquêmico; **doenças renais:** comprometimento renal e falha renal; **distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** dispnéia; **distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos:** urticária; e **distúrbios vasculares:** trombose venosa. A descontinuação do tratamento devida a efeitos adversos ocorreu em 2% (20/1.015) dos pacientes que receberam ZERBAXA e 1,9% (20/1.032) dos que receberam medicamentos comparadores. Para pneumonias nosocomiais, incluindo PAV, as seguintes RAs ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes que receberam ZERBAXA em um estudo clínico de pneumonia nosocomial de fase 3: **distúrbios gastrointestinais:** diarreia e vômitos; **infecções e infestações:** colite por *Clostridium difficile*; e **investigações:** aumento de ALT, AST e transaminases. A descontinuação do tratamento devida a efeitos adversos relacionados ao tratamento ocorreu em 1,1% (4/361) dos pacientes que receberam ZERBAXA e 1,4% (5/359) dos que receberam meropeném. As seguintes RAs selecionadas foram relatadas em indivíduos tratados com ZERBAXA em uma taxa $< 2\%$: **infecções e infestações:** infecção por *Clostridium difficile*; e **investigações:** teste de função hepática anormal, aumento de fosfatase alcalina sérica, aumento de GGT, teste de *Clostridium* positivo e teste de Coombs direto positivo. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** ZERBAXA sempre deve ser administrado por infusão intravenosa (IV), durante 1 hora. A solução reconstituída nunca deve ser injetada diretamente. A duração do tratamento deve ser orientada por gravidade e local da infecção, e progresso clínico e bacteriológico do paciente: em IIAcs, utilizar 1,5 g de ZERBAXA (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam), concomitantemente a 500 mg de metronidazol IV, a cada 8 horas. Na ITUc, a posologia é de 1,5 g de ZERBAXA (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) a cada 8 horas. Na pneumonia nosocomial, incluindo PAV, a posologia é de 3 g de ZERBAXA (2 g de ceftolozana e 1 g de tazobactam) a cada 8 horas. **A dose deve ser ajustada para pacientes com insuficiência renal.** Não é necessário o ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática. **SUPERDOSE:** em caso de superdose, descontinuar ZERBAXA e providenciar tratamento de suporte geral. ZERBAXA pode ser removido por hemodiálise. Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações. **Uso restrito a hospitais. Venda sob prescrição médica. REGISTRO MS:** 1.0171.0231. MB170522.

As informações requeridas pelo art. 27 da RDC 96/08 dispostas acima são as vigentes até a disponibilização deste material. Elas estão sujeitas a alterações posteriores, portanto, caso queira consultar a versão vigente após o recebimento do conteúdo, clique aqui.

Ressaltamos que ZERBAXA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer agente antibacteriano cefalosporínico e hipersensibilidade grave (p. ex., reação anafilática ou reação cutânea grave) a qualquer um dos tipos de agente antibacteriano betalactâmico (p. ex., penicilinas ou carbapenéns). Não são previstas interações medicamentosas com ZERBAXA e substratos, inibidores e indutores das enzimas do citocromo P-450 com base em estudos *in vivo* e *in vitro*.

Antes de prescrever o produto, recomendamos a leitura da bula completa para informações detalhadas.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material exclusivo para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.



 **ZERBAXA**[®]
sulfato de ceftolozana +
tazobactam sódico

