

2 EN *E. faecalis*, CEFTOBIPROL MOSTRÓ SINERGIA *IN VITRO* CON LINEZOLID, LEVOFLOXACINO Y PIPERACILINA-TAZOBACTAM.

Tabla 2: Datos de interacción obtenidos por el método de gradiente cruzado.

Isolate/ Phenotype (N)	DAP + BPR			LEV + BPR			LNZ + BPR			RIF + BPR			TZP + BPR		
	SYN	ADD	IND	SYN	ADD	IND	SYN	ADD	IND	SYN	ADD	IND	SYN	ADD	IND
MSSA (6)	4 SYN + ADD		2	4 SYN + ADD		2	5 SYN + ADD		1	2		4	3 SYN + ADD		3
MRSA/hVISA-MDR (5)		2	3		1	4		2	3		2	3	1		4
MRSA/VSSA (5)		4	1		3	2		3	2		3	2		4	1
MRSA (mutation in PBPa) (1)			1	-		1	-		1		1	-	-		1
MSSE (5)		3	2	2 SYN + ADD		3	4 SYN + ADD		1	4 SYN + ADD		1	5		-
MRSE - MDR (6)	3		3	-		6	4 SYN + ADD		2		2	4	4		2
LNZ-R <i>Staphylococcus</i> spp. (5)	5		-	-		5	4 SYN + ADD		1	-		5	1		4
non-MDR <i>E. faecalis</i> (2)		2	-		1	1	2 SYN + ADD		-	2		-	2 SYN + ADD		-
MDR <i>E. faecalis</i> (5)	-		5		1	4	1		4		2	3	2		3
non-MDR <i>E. faecium</i> (1)	-		1	-		1	-		1	-		1	-		1
MDR <i>E. faecium</i> (5)		1	4	-		5	-		5		1	4		1	4
Total	24		22	12		34	25		21	19		27	23		23

En el estudio de *time-kill* ceftobiprol mostró sinergia con linezolid y levofloxacino.

Referencia:
Campanile F, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Jan;93(1):77-81.
Deben siempre considerarse las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. Ver Fichas técnicas actualizadas de cada medicamento.

Tabla 3: Datos de interacción obtenidos mediante el análisis de la curva de destrucción por tiempo¹.

Combination	Fold BPR MIC	MSSA	MRSA/ VSSA ST8-SCC-mec IV	MRSA/ hVISA ST8-SCC-mec IV	MRSA mut. PBP2a	S. epidermidis LNZ-R	E. faecalis VRE	E. faecium VRE β-lac+
		BPR 0.5 mg/L	BPR 1 mg/L	BPR 2 mg/L	BPR 4 mg/L	BPR 4 mg/L	BPR 32 mg/L	BPR 32 mg/L
		DAP 1 mg/L	DAP 0.5 mg/L	DAP 0.5 mg/L	DAP 2 mg/L	DAP 1 mg/L	DAP 1 mg/L	DAP 2 mg/L
DAP + BPR	1x	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN
	2x	IND	IND	IND	IND	IND	SYN	IND
	4x	IND	IND	IND	SYN	IND	IND	IND
		LEV 0.5 mg/L	LEV 32 mg/L	LEV 32 mg/L	LEV 32 mg/L	LEV 32 mg/L	LEV 32 mg/L	LEV 4 mg/L
LEV + BPR	1x	IND	IND	IND	IND	IND	SYN	SYN
	2x	IND	SYN	IND	IND	IND	SYN	IND
	4x	IND	IND	IND	IND	IND	IND	SYN
		LNZ 2 mg/L	LNZ 2 mg/L	LNZ 2 mg/L	LNZ 1 mg/L	LNZ 64 mg/L	LNZ 4 mg/L	LNZ 2 mg/L
LNZ + BPR	1x	IND	SYN	IND	IND	SYN	SYN	SYN
	2x	IND	IND	IND	IND	IND	SYN	IND
	4x	IND	IND	IND	IND	IND	IND	IND
		RIF 0.12 mg/L	RIF 0.008 mg/L	RIF 0.008 mg/L	RIF 4 mg/L	RIF 32 mg/L	RIF 2 mg/L	RIF 0.016 mg/L
RIF + BPR	1x	IND	SYN	IND	IND	IND	IND	IND
	2x	IND	IND	IND	IND	IND	IND	IND
	4x	IND	IND	IND	IND	IND	IND	IND
		TZP 1 mg/L	TZP 64 mg/L	TZP 256 mg/L	TZP 256 mg/L	TZP 256 mg/L	TZP 8 mg/L	TZP 256 mg/L
TZP + BPR	1x	IND	IND	SYN	IND	SYN	IND	IND
	2x	IND	IND	IND	IND	IND	IND	IND
	4x	IND	IND	IND	IND	IND	IND	IND

La sinergia se definió como una disminución ≥ 2 log₁₀ UFC/mL en los recuentos viables con la combinación en comparación con su agente único más activo tras 24 h de incubación, y el número de organismos supervivientes en presencia de la combinación fue ≥ 2 log₁₀ UFC/mL inferior al inóculo inicial. Fármacos combinados (DAP-LEV-LNZ-RIF-TZP) ensayados a 1x CMI.

Se ha demostrado la actividad *in vitro* bactericida de ceftobiprol frente a *E. faecalis*, incluso frente a cepas productoras de β-lactamasas y resistentes a la vancomicina (ERV)².

Abreviaturas:

ADD: additivity; Bla+: β-lactamase-producing; β-lac+: β-lactamase-producing; BPR: ceftobiprole; CFU: colony forming units; CMI: concentración mínima inhibitoria; DAP: daptomicina; ERV: enterococos resistentes a vancomicina; GEN: gentamicina; hVISA: heterogeneous vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*; IND: indifference; LEV: levofloxacin; LNZ: linezolid; LNZ-R: linezolid-resistant; MDR: multi-drug resistant; MIC: minimum inhibitory concentration; MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; MRSE: methicillin-resistant *S. epidermidis*; MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*; MSSE: methicillin-susceptible *S. epidermidis*; PBP: proteína de unión a la penicilina; PBP2a: proteína de fijación de la penicilina 2a; PBPa: proteína de fijación de la penicilina a; RIF: rifampicina; SCCmec: estafilococo cromosoma cassette mec; Sm: estreptomycin; SYN: synergy; TZP: piperacilina-tazobactam; UFC: unidades formadoras de colonias; VanR: vancomycin resistant; VRE: vancomycin-resistant enterococci; VSSA: vancomycin-susceptible *S. aureus*.

Referencias:

1. Campanile F, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Jan;93(1):77-81. 2. Arias CA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jun;51(6):2043-7.

Acceso a la versión más actualizada de la ficha técnica autorizada:



https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78691/FT_78691.html

PRESENTACIONES Y PRECIO

Zevtera® 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Envase de 10 viales de 20 mL. CN: 702137.7. PVL notificado: 536 €; PVL IVA: 557,44 €.

RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Uso Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Referencia:

Arias CA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jun;51(6):2043-7.



CEFTOBIPROL HA MOSTRADO ACTIVIDAD *IN VITRO* BACTERICIDA FRENTE A AISLADOS DE *Enterococcus faecalis*.

ACTIVIDAD BACTERICIDA DE CEFTOBIPROL

1 ALTA AFINIDAD DE CEFTOBIPROL POR LAS PBPS:

Potente actividad de ceftobiprol por su afinidad por las PBPs gram + (incluida PBP2a MRSA) y algunas gram -.

Figura 2: Unión de ceftobiprol a PBPs de diferentes microorganismos en comparación con otros compuestos betalactámicos.

Staphylococcus spp.					
	PBP1	PBP2	PBP2a	PBP3	PBP4
Ceftobiprol	✓	✓	✓	✓	✓
Ceftarolina	✓	✓	✓	✓	✗
Ceftriaxona	✓	✓	✗	✓	✗
Meropenem	✓	✓	✗	✓	✓
Piperacilina	✓	✓	✗	✓	✓

Escherichia coli							
	PBP1a	PBP1b	PBP2	PBP3	PBP4	PBP5	PBP6
Ceftobiprol	✓	Alguna	✓	✓	✓	✗	✓
Ceftazidima	✓	✓	Alguna	✓	✗	✗	✗
Cefepime	✓	Alguna	✓	✓	✗	✗	✗
Imipenem	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Piperacilina	✓	Alguna	✓	✓	✓	✗	✗
Ceftolozano	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✗

Pseudomonas aeruginosa						
	PBP1a	PBP1b	PBP2	PBP3	PBP4	PBP5/6
Ceftobiprol	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Ceftazidima	✓	✓	✗	✓	✓	✗
Cefepime	✓	✓	Alguna	✓	✓	✗
Imipenem	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Piperacilina	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Ceftolozano	✗	✓	✓	✓	✓	✗

✗: sin relevancia biológica.

La actividad bactericida contra *E. faecalis* es una característica única del ceftobiprol entre las cefalosporinas, debido a la alta afinidad por las PBPs enterocólicas.

Referencia:
Ceftobiprol review. Rev Esp Quimioter. 2019;32 (Suppl3): 1-36.

2 ESTABILIDAD DE CEFTOBIPROL FRENTE A β-LACTAMASAS DE ESPECTRO REDUCIDO:

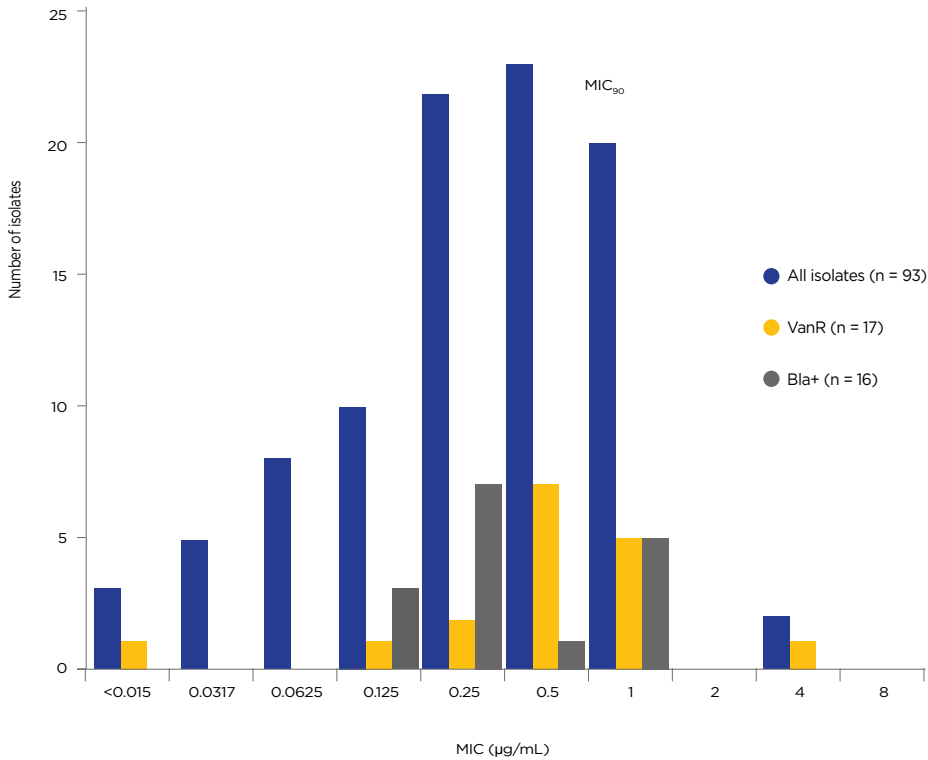


Figura 1: Distribución de CMIs de ceftobiprol (BAL9141) para aislados clínicos de *E. faecalis*, incluyendo aislados resistentes a vancomicina.

Ceftobiprol como monoterapia mostró una buena actividad *in vitro* contra *E. faecalis*, incluyendo cepas productoras de β-lactamasas y resistentes a vancomicina (ERV).

Referencia:
Arias CA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jun;51(6):2043-7.

SINERGIA DE CEFTOBIPROL CON OTROS ANTIBIOTICOS

La sinergia se definió como una disminución $\geq 2 \log_{10}$ de las UFC/mL por la combinación con otros antibióticos¹.

1 SINERGIA BACTERICIDAD DE CEFTOBIPROL + AMINOGLUCÓSIDO FRENTE A E. FAECALIS PRODUCTORES DE β-LACTAMASAS Y ERV².

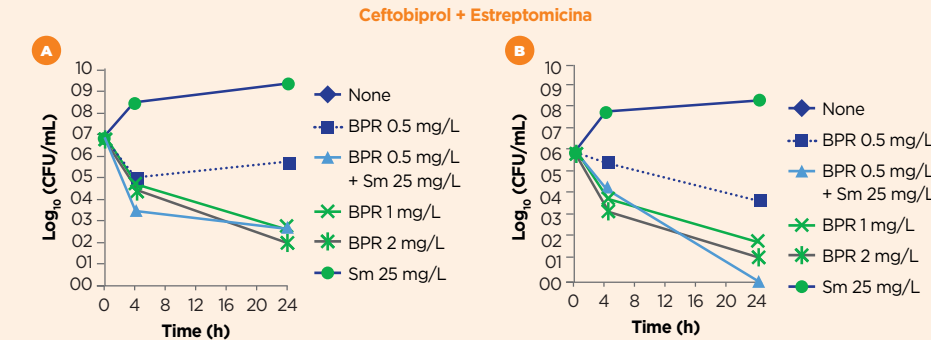


Figura 2: Estudios de tiempo de destrucción y sinergismo de BPR y estreptomicina contra dos aislados Bla+ de *E. faecalis*. Panel A, TX0630; panel B, TX5070. Límite de detección, 10 UFC/mL².

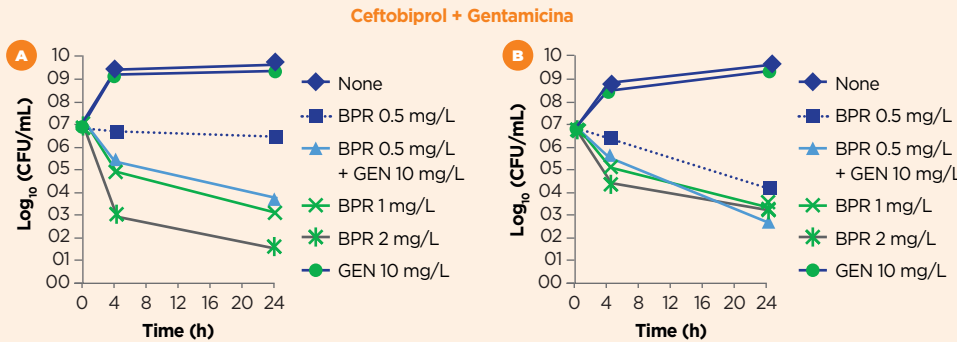


Figura 3: Estudios de tiempo de destrucción y sinergismo de BPR y gentamicina contra dos cepas de *E. faecalis* resistentes a la vancomicina. Panel A, TX2484 (VanB); panel B, TX2784 (VanA). Límite de detección, 10 UFC/mL².

Referencias:
1. Campanile F, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Jan;93(1):77-81. 2. Arias CA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jun;51(6):2043-7.