TESIS DOCTORAL

"USO DE CEFTOBIPROLE EN VIDA REAL EN UNA COHORTE HOSPITALARIA MULTICÉNTRICA ESPAÑOLA"

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DOCTORANDA: INÉS PITTO ROBLES

DIRECCIÓN DE TESIS: CARMEN HIDALGO TENORIO

Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Línea de Investigación: Agentes infecciosos relacionados con los procesos clínicos

MARZO 2024

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Inés Pitto Robles
ISBN: 978-84-1195-361-0
URI: https://hdl.handle.net/10481/92821

"Nada conserva mejor la frescura de la vida que la calma de un corazón ardiente"

Christian Bobin

"En verdad os digo que cada vez que lo hicisteis con uno de estos, mis hermanos más pequeños, conmigo lo hicisteis"

Jesús de Nazaret

Agradecimientos

Este trabajo llega a su fin. Ha sido, en parte, un camino apremiante, como es la vida, y ha sido posible gracias a muchos compañeros de camino.

Quiero agradecer en primer lugar a mi directora de tesis, Carmen, la confianza depositada en mi. Sin ella este proyecto habría sido imposible. Gracias por enseñarme tanto: tu ímpetu, tu fuerza, tu pasión por la investigación y la medicina de calidad, basada siempre en la evidencia. Gracias por acompañarme en otros escenarios humanos, con esa cercanía y alegría que tanto te caracterizan.

Gracias a mis compañeros de Medicina Interna, porque de todos he aprendido, y aprendo cada día, el tipo de médico que quiero ser; gracias por el cariño recibido durante estos años. Gracias también a toda la Unidad de Enfermedades Infecciosas, por compartir conmigo vuestra sabiduría y haberme hecho sentir en casa.

Gracias a los pacientes, que son la razón de ser de mi vocación y, sin duda, la parte más bonita de mi trabajo. Gracias por enseñarme que el conocimiento es fundamental, pero que la humanidad es imprescindible. Gracias porque en vosotros, Dios se hace presente en mi vida.

Gracias a mis padres, a los que debo todo lo que soy. Gracias por la familia que habéis creado, a pesar de todas las dificultades que se pusieran por delante. Gracias por cuidarme tanto y tan bien y por enseñarme el valor del esfuerzo y, sobre todo, de la entrega incondicional.

Gracias a mi hermano, sin el que no podría entender esta vida. Gracias por tu testimonio de vida y por dejarme compartir contigo los momentos de mayor vulnerabilidad.

Gracias a mi familia grande, mi gran suerte. Gracias por ser siempre apoyo, risas, abrazos, ternura. En especial, quiero agradecer a mi abuela Inés, por ser la más especial de las abuelas y confiar siempre en mí. Gracias a Luis y Teresa por hacerme siempre sentir en casa.

Gracias a mis amigas, sin las que tampoco habría llegado hasta aquí. Gracias por compartiros en sabiduría, pero sobre todo, en corazón.

Gracias a mis hermanos de fraternidad del Grupo de San Francisco, por ser punta de lanza y por trabajar para construir un mundo más justo y humano. Gracias en especial a Seve *ofm*, quien antes incluso de que este proyecto fuera siquiera una idea, ya me estaba empujando a conseguirlo.

Gracias a Luis, mi marido, por apoyarme incondicionalmente, por creer en mi y en nosotros, por elegir compartir la vida conmigo, por llenar mi vida de ternura y coherencia y por la familia tan preciosa que estamos construyendo juntos. Y a mi hijo Luis, gracias. Ya desde antes de nacer me has acompañado en este proyecto, con nuestros desvelos compartidos. Gracias por ser tan especial como eres, por desinstalarme, por mirarme como nadie más lo hace y porque dibujas cada día la ternura en mis brazos.

Y gracias a Dios, por sostenerme y quererme con infinito cariño todos los días de mi vida.

Contenido

INTRODUCCIÓN 11

1. El problema de la multirresistencia 12

1.1. Emergencia de la resistencia a los antibióticos 12
1.2. Mecanismos de resistencia a los antibióticos 12
1.3. Definiciones de multirresistencia 13
1.4. El problema de la multirresistencia en datos 13
1.5. Implicaciones clínicas de la multirresistencia 15
1.6. Situación actual de la multirresistencia en nuestro medio 17
1.7. Estrategias para combatir la multirresistencia 19

2. Propiedades moleculares, farmacocinética, farmacodinamia y eficacia clínica de Ceftobiprole 21

2.1. Química y farmacología 21
2.2. Actividad antimicrobiana 22
2.3. Farmacocinética 24
2.4. Farmacodinamia 26
2.5. Eficacia clínica 27

OBJETIVOS 29

1. Objetivo general 30
2. Objetivos específicos 30

MATERIAL Y MÉTODOS 31

1. Diseño del estudio 32
2. Ámbito del estudio y periodo de realización 32
3. Descripción del tratamiento 32
4. Muestra del estudio 32
5. Tamaño muestral 33
6. Variables y definiciones 33

6.1. Variables 33
6.2. Definiciones 35

7. Análisis estadístico 36

RESULTADOS **37**
1. Descripción de la cohorte 38
2. Aislamiento microbiológico 41
3. Resultados en salud 43
4. Efectos adversos 45
5. Análisis bi y multivariante de los factores relacionados con la mortalidad. 46
   5.1. Análisis bivariante 46
   5.2. Análisis multivariante 47

DISCUSIÓN **49**
CONCLUSIONES **57**
BIBLIOGRAFÍA **59**
ANEXOS **76**
1. Aprobación por el Comité de Ética de la Investigación 77
2. Difusión científica 78
3. Publicación científica aval e Indicios de calidad 79

Índice de abreviaturas

ATB: Antibiótico

AUC: Área bajo la curva

BGN: Bacilo gramnegativo

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

CDC: Centro de Control de Enfermedades

Cmax: Concentración máxima

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CBP: Carbapenemes

C3G: Cefalosporinas de tercera generación

EC: Ensayo clínico

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades

EEUU: Estados Unidos

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EUCAST: Comité Europeo del antibiograma

fT >CMI: Tiempo por encima de la CMI

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

HTA: Hipertensión Arterial

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

IIA: Infección intraabdominal

IO: Infección osteoarticular

IPPB: Infección de piel y partes blandas

IR: Infección respiratoria

ITU: Infección del tracto urinario

MDR: Resistente a múltiples antibióticos

MR: Multirresistente

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

NN: Neumonía Nosocomial

NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PBP: Proteínas de unión a penicilina (Penicillin binding proteins)

PK/PD: Farmacocinética y Farmacodinamia

PROA: Programa de Optimización de Antibioterapia

PDR: Panrresistente

SAMS: *Staphilococcus aureus* Sensible a Meticilina

SARM: *Staphilococcus aureus* Resistente a Meticilina

SCN-MR: Estafilococos Coagulasa Negativos Resistentes a Meticilina

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UE: Unión Europea

UPP: Unión a proteínas plasmáticas

Vd: Volumen de distribución

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana

XDR: Extremadamente resistente

Resumen

Título

Uso de Ceftobiprole en vida real en una cohorte hospitalaria multicéntrica española.

Introducción

Ceftobiprole es una cefalosporina de quinta generación que en Europa ha sido aprobada solo para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial, a pesar de tener ensayos en infección de piel y partes blandas que demuestran la no inferioridad del fármaco frente a sus comparadores. Nos hemos propuesto analizar en la práctica clínica en nuestro país el uso de Ceftobiprole medocaril (Cefto-M) en pacientes con infección en régimen de hospitalización convencional o domiciliaria.

Objetivo general

Analizar en la práctica clínica en nuestro país el uso de Cefto-M en pacientes con infección en régimen de hospitalización convencional o domiciliaria.

Objetivos específicos

Como objetivos específicos se plantearon:

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la cohorte.
2. Analizar la tasa de sensibilidad a Cefto-M en los aislamientos.
3. Analizar si Cefto-M se administraba en primera línea o de rescate, en combinación o monoterapia, así como los días de administración y la duración de la hospitalización.
4. Analizar la tasa de eficacia de Cefto-M por localización de la infección y la tasa de recidiva.
5. Analizar la tasa de mortalidad cruda total y la relacionada con la infección, precoz (hospitalaria) y tardía.

6. Analizar la tasa de abandono por efectos adversos a Cefto-M.

Material y métodos

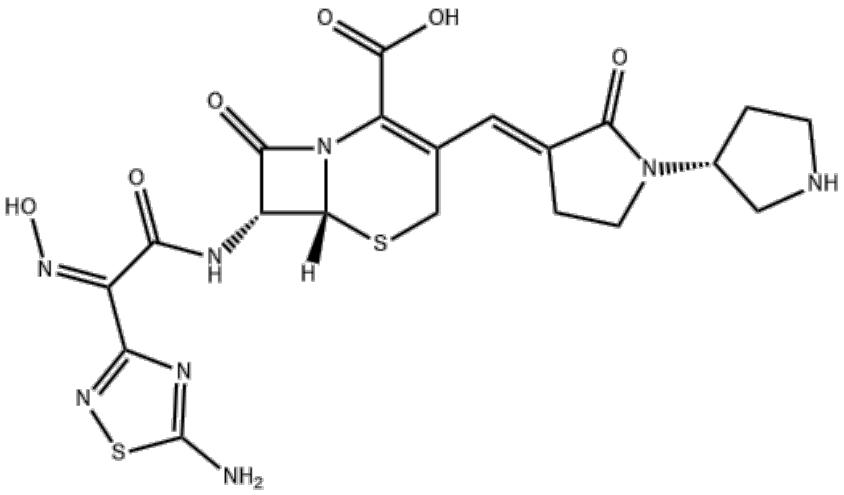
Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico, de 24 semanas de seguimiento, que incluye a sujetos tratados desde la aprobación del Cefto-M en 2021 hasta 31 de diciembre de 2022.

Resultados

Se incluyeron 249 sujetos, de 66,6±15,4 años, 59,4% hombres, índice Charlson 4 (P25-P75: 2-6). El origen de la infección fue en el 57% de casos relacionada con la asistencia sanitaria. La mediana de focos fue de 1 (P25-P75: 1-1). El tipo de infección más frecuentemente tratada fue la infección respiratoria 55,8%, seguida de la infección de piel y partes blandas 21,7%, y bacteriemia 17,7%. 13,7% tenían una COVID-19 y 4,8% estaban en la UCI. Ceftobiprole-M fue administrado en 67,9% de casos como tratamiento empírico, 53,8% en monoterapia, y durante una media de 7 días (5-10). La mortalidad cruda relacionada con la infección fue del 11,2%, 60,7% en las primeras dos semanas, siendo el foco respiratorio el de mayor tasa (neumonía adquirida en la comunidad 16,7%, nosocomial 14,5%, y asociada a ventilación mecánica 40%); y de los microorganismos *Staphilococcus aureus* resistente a meticilina (20,8%) y *Pseudomonas aeruginosa* (16,1%). 6% reingresaron y 1,2% recidivaron. 96,4% no tuvieron ningún efecto adverso. Los factores relacionados con la mortalidad fueron edad [OR: 1,1, IC 95% (1,04-1,16)], ingreso en UCI [OR: 42,02, IC 95% (4,49-393,4)] y sepsis/shock séptico [OR: 2,94, IC 95% (1,01-8,54)].

Conclusiones

En vida real Ceftobiprole es un antibiótico seguro, que se indicó solo en la mitad de los casos en infección respiratoria, en su mayoría como tratamiento de rescate, en pacientes graves, pluripatológicos, cuya mortalidad atribuible a la infección fue del 11,2%, asociada fundamentalmente a la edad, presencia de sepsis/shock séptico e ingreso en UCI.



INTRODUCCIÓN

1. El problema de la multirresistencia

1.1. Emergencia de la resistencia a los antibióticos

La resistencia a los antibióticos (ATB) se considera un problema de salud a nivel mundial. Desde hace unos años se sabe que la resistencia a los ATB es un fenómeno que se da de forma natural en el medioambiente (incluso cuando las bacterias no están bajo la presión antibiótica); se han aislado genes en bacterias de hace miles de años que codifican la resistencia a algunos betalactámicos, tetraciclinas u otros ATB (1). También es conocido que la resistencia evoluciona fundamentalmente de dos formas: con las mutaciones genéticas que aparecen de "*novo*" y se transmiten posteriormente a la descendencia (evolución vertical); y con la transferencia entre bacterias de genes de resistencia por medio de elementos genéticos móviles (evolución horizontal) por mecanismos de transducción, conjugación o transformación (2); la transmisión horizontal es el principal mecanismo responsable de la resistencia antimicrobiana de importancia en la clínica (3). Los genes de resistencia pueden ser constitutivos o inducibles, es decir, que se expresen solo en determinadas circunstancias o bajo presión, como es el uso de ATB (4).

1.2. Mecanismos de resistencia a los antibióticos

Los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos pueden diferir de unos microorganismos a otros y, en general, suelen ser distintos para cada grupo de ATB. En bacterias gram negativas se encuentran principalmente siete tipos de mecanismos de resistencia (5), que son: la pérdida de porinas, la sobreexpresión de bombas de eflujo, la degradación de betalactámicos por medio de betalactamasas, las mutaciones en la estructura de los lipopolisacáridos de la pared bacteriana o las mutaciones ribosómicas, la expresión de enzimas modificadoras del antibiótico, las modificaciones del sitio de unión del antibiótico y los mecanismos de bypass metabólico. Por otro lado, en bacterias gram positivas, fundamentalmente en cocos, nos encontramos principalmente tres tipos de mecanismos de resistencia: degradación enzimática del antibiótico (por betalactamasas u otro tipo de enzimas modificadoras), disminución de la afinidad del antibiótico por su diana terapeútica [cambios en las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), en las topoisomerasas o en DNA girasas], y sobreexpresión de bombas de expulsión o eflujo (6). En

concreto, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) presenta resistencia a la penicilina por la producción de betalactamasas de distintas clases; la resistencia a la meticilina está condicionada por la presencia del gen *mecA*, que codifica la proteína PBP-2a, a la cual no son capaces de unirse los betalactámicos (7). Los enterococos, que tienen resistencia intrínseca a penicilinas, presentan resistencia a los betalactámicos también por la sobreexpresión de PBPs, en concreto PBP4 en *E. faecalis* y PBP5 en *E. faecium*; el neumococo, por su parte, debe la resistencia a betalactámicos a la hiperproducción, entre otras, de PBP2x (8).

1.3. Definiciones de multirresistencia

Cuando en una misma bacteria se combinan diferentes mecanismos de resistencia, activos frente a distintos mecanismos de acción, la bacteria suele ser resistente a múltiples antibióticos, esto es lo que se conoce como multirresistencia (9). Dentro de la denominación común de multirresistencia (MR) se engloban distintos tipos de microorganismos; estos realmente se encuadran en diferentes categorías [propuestas por primera vez en 2012 (9)] según el número de familias de antimicrobianos a las que presenten resistencia in vitro, y teniendo en cuenta que para cada microorganismo se testan las familias de antibióticos que son útiles para su tratamiento. Los microorganismos categorizados como *multirresistentes* (MDR) son aquellos que presentan resistencia in vitro a tres o más familias de antimicrobianos; los *extremadamente resistentes* (XDR) son solo sensibles a dos familias de antibióticos; y los *panresistentes* (PDR) son aquellos resistentes a todas las familias disponibles (9). Unos años más tarde, y tras haberse demostrado que no existen grandes diferencias en resultados clínicos entre infecciones causadas por MDR y XDR (10), se propuso una nueva categoría de mayor utilidad clínica, la *resistencia difícil de tratar* (DTR); ésta engloba aquellos microorganismos resistentes a los antimicrobianos que se usan de primera línea, con alta eficacia y baja toxicidad (11), por lo que, de alguna manera, ayuda a reflejar cómo la multirresistencia condiciona las decisiones clínicas de cada día.

1.4. El problema de la multirresistencia en datos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la MR forma parte de los diez problemas de salud más importantes y complejos a los que nos enfrentamos como especie (12); representa una amenaza para la medicina moderna, tal y como la conocemos, pues las infecciones

por microorganismos multirresistentes pueden condicionar el fracaso de otros tratamientos, como los oncológicos o los trasplantes de órganos, afectando sobre todo a los colectivos más frágiles (13).

Se estima que cada año se producen en Estados Unidos casi 3 millones de infecciones por microorganismos multirresistentes (14). Los datos más actualizados estiman que la MR fue responsable de más de 35.000 muertes en Europa en 2020, cifra que asciende progresivamente desde 2016 (15). A nivel mundial, en 2019 se cifraron en 1,27 millones las muertes directamente atribuibles a la resistencia antimicrobiana y, en ese mismo año, se calcula que casi 5 millones de muertes estuvieron asociadas a la MR. La MR es un problema de dimensión global y una de las causas de muerte más importantes, por delante de la infección por el VIH o la malaria (16). De hecho, en muertes asociadas a determinadas condiciones en 2019 solo fue superada por el infarto agudo de miocardio y por los accidentes cerebrovasculares; si hablamos de muertes directamente atribuibles, se sitúa en la posición número 12 del total (17). Según un estudio, en 2019 casi el 75% de las muertes atribuibles a MR fueron en el contexto de infecciones producidas por tan solo seis microorganismos: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*; y principalmente en tres focos infecciosos: infecciones respiratorias de vías bajas, infecciones intraabdominales y bacteriemias. En Europa se estima que en 2020 las bacterias resistentes a carbapenemes (CBP) concentraron casi la mitad del impacto en salud [medido en años de vida ajustados por discapacidad (18)].

En cuanto al gasto relacionado con las infecciones por microorganismos multirresistentes, estudios como el de Roberts et al (19), calculan que el coste total de cada ingreso hospitalario por paciente (ajustado por severidad, necesidad de ingreso en UCI y otras variables) asciende aproximadamente a 21.000 dólares. Si continúa la tendencia actual de incremento de infecciones causadas por estos microorganismos, se espera que la magnitud del problema siga empeorando. En 2016, el gobierno británico encargó a un economista, Jim O´Neill, la realización de un informe para estimar cuáles serían los costes en salud derivados de las infecciones producidas por microorganismos multirresistentes en 2050; concluyó que para esa fecha se producirían aproximadamente unos 10 millones anuales de muertes atribuibles (20). Otros estudios, llevados a cabo por el Banco Mundial o por el Foro Económico Mundial estiman la pérdida del producto interior bruto (PIB) atribuible a dichas infecciones en 2050 en un descenso del 3,8% (21, 22).

1.5. Implicaciones clínicas de la multirresistencia

La antibioterapia se considera adecuada cuando cubre al microorganismo responsable de la infección, se administra a la dosis, vía y tiempo recomendados (23).

La elección de la antibioterapia es crucial en pacientes con infecciones graves, ya que un tratamiento antibiótico empírico inadecuado condiciona peores resultados y peor evolución clínica (24, 25). En un estudio reciente realizado en pacientes sépticos con aislamiento microbiológico (26), se demostró que un esquema ATB inadecuado se asociaba a un incremento en la tasa de mortalidad en torno al 20-40%, siendo los pacientes infectados por patógenos MR los que recibían pautas erróneas más frecuentemente. Un metanálisis reciente concluyó de forma similar que la ATB empírica errónea se asociaba con peores resultados clínicos, en términos de mortalidad (27).

La emergencia de resistencias bacterianas está condicionada, en parte, por el tratamiento inadecuado de las infecciones (23). A su vez, el continuo aumento de la resistencia a los ATB supone un claro riesgo para los pacientes, pues se ha demostrado que la MR aumenta la tasa de tratamientos ATB inadecuados, tanto para infecciones nosocomiales como comunitarias (28). Esta tendencia se viene consolidando desde hace varias décadas, en las que se ha documentado cómo los patógenos multirresistentes cada vez son más frecuentes a nivel comunitario, lo que es relevante en la elección del tratamiento empírico (29).

El *S. aureus* es un microorganismo tanto patógeno como comensal; se calcula que aproximadamente el 30% de los individuos no hospitalizados ni institucionalizados son portadores nasales asintomáticos (30); asimismo, se ha demostrado que la colonización nasal se asocia a desarrollo de infecciones por *S. aureus* (31). El *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) se documentó por primera vez en 1961 en medio hospitalario; no fue hasta 30 años después que se comprobó el origen comunitario de una infección por SARM (32). El SARM comunitario se comporta de forma diferente al nosocomial o nosohusial, principalmente porque es capaz de infectar a personas sin factores de riesgo, lo que se debe a una mayor virulencia de las cepas. Además, es capaz de propagarse con rapidez, quizás porque se transmite con más facilidad que otras cepas de SARM (33), lo que explica a su vez que actualmente sea considerado epidémico en

muchos países (34). Las cepas de SARM comunitario son resistentes a la mayoría de betalactámicos, por lo que este grupo de ATB no puede ser considerado una opción en el tratamiento empírico en aquellas regiones con alta prevalencia (35).

Diversas estrategias se están llevando a cabo para intentar optimizar los tratamientos antimicrobianos que se prescriben en nuestro medio. Se ha demostrado que la tasa de ATB empírico adecuado es significativamente mayor cuando son prescritos por especialistas en Enfermedades Infecciosas (36), o cuando se recurre a sistemas automatizados de prescripción electrónica (37). Las piezas claves en la elección de un regimen antimicrobiano empírico son: el foco de la infección, los factores de riesgo de multiresistencia, el estado inmunológico del paciente, los ATB recibidos previamente y el mapa microbiológico del área sanitaria donde es atendidio el sujeto (38, 39). En pacientes con infecciones graves, inmunodeprimidos, con mala evolución clínica previa o con infecciones complicadas, es habitual que las guías de práctica recomienden el uso empírico de antibióticos de amplio espectro, así como una desescalada precoz (24-72h); esta debe hacerse en cuanto se obtienen los resultados microbiológicos, o incluso si el paciente presenta buena evolución clínica (40), ya que la desescalada ha demostrado seguridad y asociarse con buenos resultados en salud (41). Esto se hace aún más evidente en la sepsis o el shock séptico, condiciones con elevadas tasas de mortalidad, 30% y 40-60%, respectivamente (42). A las recomendaciones comentadas previamente en pacientes sépticos, hay que añadirle la administración precoz del ATB (en la primera hora del diagnóstico), puesto que representa un factor clave en la mejora de la supervivencia (43, 44); en el shock séptico la mortalidad aumenta por cada hora que se retrasa la administración del tratamiento (45), hasta un 2% por cada hora de retraso, según datos del estudio MEDUSA (46). También es importante en este tipo de infecciones usar fármacos con acción bactericida, optimizando en función de la farmacocinética de cada antibiótico, y teniendo en cuenta las modificaciones farmacodinámicas de los pacientes (47). Por último, otra recomendación es la combinación de ATB con distintos mecanismos de acción, lo que ha demostrado en algunos casos reducir la mortalidad (48).

1.6. Situación actual de la multirresistencia en nuestro medio (Europa, España y HUVN)

En vista de la situación global de la MR, su progresivo avance y sus complejas implicaciones a distintos niveles (en términos sociales, económicos y de salud), en 2017 la OMS realizó un informe (49) en el que se priorizaban diferentes estrategias, en política santiaria e investigación, para aquellos microorganismos con mayor impacto en la economía y salud. Los patógenos se clasificaron en 3 categorías: prioridad crítica [*A. baumannii*-CR (resistente a carbapenemes), *P. aeruginosa*-CR, Enterobacterias resistentes a carbapenemes y a cefalosporinas de 3ª generación (C3G)]; prioridad alta (SARM, *E. faecium* resistente a vancomicina, *H. pylori* resistente a claritromicina, *Campylobacter* spp y *Salmonella* spp resistentes a quinolonas, *N. gonorrhoae* resistente a C3G y quinolonas); y prioridad media (*S. pneumoniae* resistente a penicilina, *H. influenzae* resistente a ampicilina y *Shigella* spp resistentes a quinolonas). Desde entonces, se han sucedido distintos informes de diferentes organismos internacionales en los que se pretende actualizar la situación de la MR, informar del avance en el desarrollo de nuevos fármacos y proponer líneas de actuación. Resulta interesante destacar el reciente informe del Centro de Control de Enfermedades de EEUU (CDC) que analiza el impacto de la pandemia COVID-19 en la evolución de la MR en EEUU (50). Sus datos reflejan que durante ésta hubo un aumento en la prescripción de antibioterapia, fundamentalmente en el ámbito hospitalario. Entre marzo y octubre de 2020 casi el 80% de los pacientes hospitalizados recibieron terapia antimicrobiana; posteriormente, se han publicado trabajos que demostraban la baja prevalencia de coinfección bacteriana en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (51). A nivel comunitario, el uso de ATB aumentó discretamente en 2021, principalmente en base a un incremento de la prescripción de azitromicina, y no así en 2020. Por su parte, el Centro Europeo para el control de Enfermedades Infecciosas (ECDC) en el año 2021 recoge tendencias similares: disminución del consumo global de ATB en el ámbito comunitario y aumento de las prescripciones intrahospitalarias, fundamentalmente de carbapenemes (52). De acuerdo a los datos americanos, se estima que el aumento global de las infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes fue de, al menos, un 15%. Destaca un ascenso de la tasa de infecciones nosocomiales del 35% por *Acinetobacter*-CR y de enterobacterias-CR, del 32% por enterobacterias productoras de

betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y por *P. aeruginosa*-MDR, y del 13% por SARM (49).

El último informe de vigilancia epidemiológica europea del ECDC recoge los datos de 29 países participantes en 2021, y muestra la siguiente situación: han aumentado los aislamientos de *Acinetobacter* spp. por segundo año consecutivo, así como la prevalencia de cepas resistentes a carbapenemes, que alcanza el 39% del total; por otro lado, *K. pneumoniae* presenta una tendencia progresiva desde 2017 de aumento de las cepas resistentes a carbapenemes, aunque el porcentaje global de *K. pneumoniae-CR* es del 12% (15, 53). En España, la situación en 2021 era similar, con algunas diferencias con respecto a Europa (15, 53): mayor tasa de *Acinetobacter* spp resistente a carbapenemes, menor de *K. pneumoniae*-CR y nula prevalencia prácticamente del *E. faecalis* resistente a Vancomicina. A nivel local, en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada (54), la situación en 2021 era superponible en gran medida a la española, salvo por menor prevalencia de *K. pneumoniae* resistente a C3G, de SARM y de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (Tabla 1).

Tabla 1. Situación epidemiológica en 2021 de fenotipos de resistencia por patógenos en Europa, España y HUVN.

	Europa n (%) (N)	**España n (%), (N)**	**HUVN n (%), (N)**
E. coli **resistente a C3G**	13,8 (143180)	13,2 (7319)	14 (2501)
K. pneumoniae **resistente a C3G**	34,3 (43261)	27,9 (2071)	26 (745)
K. pneumoniae-**CR**	11,7 (42007)	5,9 (1791)	2 (745)
P. aeruginosa **resistente a P/T**	18,7 (21419)	14,2 (1088)	13 (741)
P. aeruginosa-**CR**	18,1 (22267)	17,2 (1139)	11-21[a] (741)
Acinetobacter **spp CR**	39,9 (10732)	57 (93)	10[b] (109)
SARM	15,8 (78633)	24,2 (1792)	11,4 (806)
S. pneumoniae **resistente a penicilina**	16,3 (8465)	22,3 (314)	2 (58)
E. faecalis **resistente a gentamicina**	29 (16301)	31,4 (1339)	32 (1127)
E. faecium **resistente a vancomicina**	17,2 (22315)	1 (983)	0 (373)

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada); C3G: cefalosporinas de 3ª generación; CR: resistente a carbapenemes; P/T: Piperacilina/Tazobactam; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina.

[a] Según el fármaco testado, imipenem o meropenem

[b] Si nos centramos solo en los aislamientos de *A. baumannii* resistentes a meropenem, la cifra asciende al 80%.

1.7. Estrategias para combatir la multirresistencia

El problema de la multirresistencia y su avance incesante en los últimos años tiene una etiología multifactorial, lo cual, en vista de los datos presentados anteriormente, es notable no solo a nivel mundial, sino también nacional y local. Es por ello que se hace necesaria la implementación de diferentes estrategias en la lucha contra la multirresistencia. Se calcula que en 2019 la media ponderada poblacional de consumo diario de ATB en la Unión Europea fue de 21,2 dosis por cada 1.000 habitantes, una cifra superior a la de años previos (55). El excesivo

consumo de antimicrobianos es uno de los hechos que explican la progresión y extensión de la MR en el mundo. Por tanto, parece clave disminuir la exposición a dichos fármacos. Otra estrategia en la lucha contra la MR sería prevenir la transmisión de infecciones a nivel nosocomial y comunitario, mediante mejora de las condiciones de salubridad y programas de vigilancia y vacunación frente a patógenos MR (56). Para todo ello se hace necesario el compromiso de los gobiernos, la administración y la industria, invirtiendo más en investigación del diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones producidas por microorganismos prioritarios (16).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que el uso de ATB no solo incrementa en humanos, sino también en ganadería y agricultura, lo que contribuye igualmente a la evolución de la MR (57, 58). Se calcula que el consumo de ATB por animales destinados a consumo humano habrá aumentado hasta un 67% de 2010 a 2030 (59), lo cual es preocupante, sobre todo si tenemos en cuenta que aproximadamente el 60% de los ATB que se usan en agricultura y ganadería son de utilidad clínica en humanos (60). Por tanto, otra de las estrategias que se han puesto en marcha es el control de la antibioterapia en animales y agricultura, tal y como se plantea desde el nuevo enfoque de la Multi-R, de una única salud *"One Health"* (61).

Por otro lado, el hecho de que la MR sea un problema en progresivo aumento se debe, entre otros factores, al reducido número de antibióticos nuevos que salen al mercado, muy alejado del ritmo que sería necesario (62). Esta es una de las cuestiones que subraya el reciente informe llevado a cabo por la OMS para el G7 (13), el cual destaca que desde 2017 a 2021 tan solo se han aprobado 12 nuevos antimicrobianos. En 2021 había registrados 79 en desarrollo, de los cuales 43% eran antimicrobianos no tradicionales (agentes inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, etc.), y el 57% tradicionales, de los cuales tan solo 27 eran activos frente a los patógenos prioritarios (63). En consecuencia, este problema multifactorial necesita ser enfrentado por políticas globales que apoyen el desarrollo clínico de nuevos antibióticos.

Junto a estas estrategias, se hacen imprescindibles el desarrollo e implementación de técnicas rápidas de detección y diagnóstico microbiológico, que permitan al clínico adecuar de forma rápida el tratamiento ATB (64). Existen ya métodos capaces de disminuir considerablemente el tiempo de identificación del microorganismo, y que permiten pasar de las tradicionales 48-72 horas a apenas 7 horas el tiempo de disponibilidad de los resultados de susceptibilidad a

antimicrobianos (65). Otra de las técnicas más novedosas y revolucionarias es el T2MR, un método que detecta de forma rápida (4,5 horas) y con mayor sensibilidad que los hemocultivos a algunos patógenos (bacterias *ESKAPE* y *Candida* spp.) en muestras de sangre a través de resonancia magnética (T2); esto permite ajustar más rápidamente el tratamiento sin necesidad de esperar a los resultados de los hemocultivos (66), si bien estos continúan siendo necesarios para ofrecer el perfil de sensibilidad.

Por último, destacar el gran impacto que supone el trabajo realizado por los equipos PROAS en los hospitales, que emplean en esta batalla medidas como la desescalada precoz, la reducción de exposición, la secuenciación, retirada o ajuste de los antibióticos, todas ellas fundamentales en la mejora de los resultados en salud (67).

2. Propiedades moleculares, farmacocinética, farmacodinamia y eficacia clínica de Ceftobiprole

2.1. Química y farmacología

Ceftobiprole es una cefalosporina de quinta generación que se administra exclusivamente por vía parenteral en forma de profármaco hidrosoluble, Ceftobiprole medocaril (Ceftobiprole-M) (68).

Las cefalosporinas forman parte del grupo de los antibióticos betalactámicos. Su estructura química está compuesta por un anillo bicíclico que contiene a su vez cuatro anillos betalactámicos unidos a un anillo dihidrotiazínico. El mecanismo de acción de las cefalosporinas se basa en su capacidad de unirse e inhibir a las proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), que son enzimas necesarias para la síntesis del peptidoglicano, componente de la pared celular bacteriana. Al inhibir dichas enzimas, interrumpen la síntesis de la pared celular, lo que termina dando lugar a la muerte bacteriana (69).

El Ceftobiprole tiene un grupo aminotiadiazolil unido al anillo bicíclico de la cefalosporina, debido al cual no es susceptible a muchas penicilinasas y betalactamasas, además de una molécula vinilpirrolidinona. Gracias a esta molécula, Ceftobiprole es el único betalactámico que se une con gran afinidad por la PBP2a, que es la proteína responsable de la resistencia de los estafilococos a meticilina (70), lo que le confiere su actividad frente a SARM o estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (SCN-MR). También muestra alta afinidad por la PBP2x, responsable de la resistencia a penicilina de los estreptococos (71). Ceftobiprole forma asimismo complejos estables con las PBPs de bacterias gram negativas, como la PBP3 (que expresan muchas de ellas); tiene una capacidad de unión a la PBP2 que contiene la cepa MC4100 de *Escherichia coli* parecida al resto de las cefalosporinas (como ceftriaxona o ceftazidima). En *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, es similar a imipenem en su unión a la PBP1, y de entre las cefalosporinas es la que más afinidad muestra para la PBP2 de *P. aeruginosa*, siendo esta menor para PBP3. Al igual que otras cefalosporinas no muestra afinidad por PBP5 o PBP6 de *P. aeruginosa* (72).

2.2. Actividad antimicrobiana

El SARM es resistente a la inmensa mayoría de betalactámicos por su producción de PBP2a, como ya hemos mencionado. Ceftobiprole actúa, como otros betalactámicos, adicionando un grupo acetilo a la PBP2a; la diferencia con antibióticos de su clase radica en que lo hace con más rapidez, lo que da lugar complejos menos inestables, permitiendo esto que se llegue a inhibir el 100% de PBP2a (73), con una CMI_{90} (concentración mínima a la que se inhiben el 90% de las bacterias) de ≤ 2 μg/mL y CMI_{50} de 0,5 μg/mL. Los estudios realizados in vitro muestran que tanto la CMI_{50} como la CMI_{90} frente a SAMS y *S. epidermidis* son menores para Ceftobiprole que para otras cefalosporinas (incluyendo cefepime, ceftazidima y ceftriaxona), y que Ceftobiprole tiene muy alta actividad frente a SARM y *S. epidermidis* resistente a meticilina, a diferencia del resto de cefalosporinas (74).

Con respecto a los enterococos, que habitualmente no son sustrato para las cefalosporinas, Ceftobiprole demostró actividad in vitro frente a *Enterococcus faecalis* con una potencia comparable a la de ampicilina o vancomicina, con CMI_{50} de 0,5μg/mL y CMI_{90} ≤ 2 μg/mL (73). En cambio, la actividad de Ceftobiprole frente a *Enterococcus faecium* se limita solo a las cepas que son sensibles a ampicilina (75), pues el resto de cepas (las resistentes a ampicilina) sobreexpresan PBP5, para la

cual Ceftobiprole no presenta afinidad con una CMI_{50} >32 μg/mL; de hecho, esta sobreexpresión de PBP5 en *E. faecium* es la responsable de que disminuya la afinidad a todos los betalactámicos (76).

La resistencia de neumococo a los betalactámicos se debe fundamentalmente a la presencia de modificaciones de PBP1a, PBP2b y PBP2x, de forma que cuantas más mutaciones acumulen en las PBPs, los betalactámicos tendrán más resistencia y menor eficacia (77). Ceftobiprole es la cefalosporina más activa frente a *S. pneumoniae*, con CMI_{90} de 0,25 μg/mL (similar a las de los carbapenemes), manteniendo actividad incluso frente al neumococo resistente a penicilina, aunque con algo menos de potencia (CMI discretamente mayores) que con respecto a las cepas sensibles (78). También presenta excelente actividad frente a otras especies de estreptococos, tales como *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, estreptococos grupo C, estreptococos grupo G o estreptococos del grupo viridans (79).

En cuanto a la actividad frente a bacterias gram negativas, Ceftobiprole tiene actividad in vitro comparable a cefepime (incluyendo actividad anitpseudomónica), aunque, como otras cefalosporinas, Ceftobiprole no es activo frente a microorganismos productores de BLEE (80), lo que puede atribuirse quizás a la hidrólisis que sufren las cefalosporinas por parte de las betalactamasas de clase A (que suelen ir asociadas a las BLEE) (81). Frente a *Escherichia coli* presenta $CMI_{90} \leq 0{,}12$ μg/mL, lo que supone que es dos veces más potente que cefepime o imipenem. En el caso de *Klebsiella* spp., los datos de CMI varían discretamente en función de los estudios, aunque en todos ellos Ceftobiprole muestra buen nivel de actividad, al menos similar al de otras cefalosporinas como ceftriaxona (82). Con respecto a otras enterobacterias, Ceftobiprole es activo frente a especies como *Proteus mirabilis* o *Salmonella* spp., y además, más potente in vitro que otras cefalosporinas, y similar a ceftazidima frente a *Serratia* spp. (83)

En cuanto a su actividad en bacilos gram negativos (BGN) no fermentadores, en el caso de *P. aeruginosa,* Ceftobiprole tiene una $CMI_{90} \leq 8$ μg/mL, siendo el doble de potente que cefepime y similar a ceftazidima. En el resto de BGN no fermentadores (exceptuando *Stenotrophomonas maltophilia* y *Chryseobacterium* spp., que son resistentes), ceftobiprole ha demostrado su utilidad en la práctica clínica, aunque hay otros fármacos (quinolonas o imipenem) que in vitro muestran mejor patrón de sensibilidad (84). Su actividad frente a *Acinetobacter* spp. es limitada, con valores

de CMI_{50} mejores que los de otras cefalosporinas (sobre todo si las cepas son sensibles a imipenem) aunque, en cualquier caso, con una CMI_{90} superior a 32 μg/mL; lo que ocurre de forma similar con especies como *Enterobacter cloacae* o *Citrobacter* spp. (que son portadoras de cefalosporinasas tipo AmpC cromosómicas), ya que Cefotibprole se comporta como un inductor débil de AmpC, y en su presencia disminuye notablemente la actividad (81).

Con respecto a microorganismos anaerobios, son sensibles a Ceftobiprole aquellos que no expresan betalactamasas (85), mecanismo de resistencia habitual entre los géneros *Bacteroides*, *Provetella,* etc. (86).

Por otra parte, Ceftobiprole no favorece la selección de subpoblaciones resistentes (87); entre los principales mecanismos de resistencia frente a este antibiótico se encuentran: la degradación enzimática (hidrólisis por BLEE y carbapenemasas) (88), modificación del sitio de unión (mutaciones acumuladas del *mecA* en SARM) (89) y susceptibilidad a bombas de eflujo (MexXY en *P. aeruginosa*, por ejemplo) (90).

2.3. Farmacocinética

Ceftobiprole se administra únicamente por vía parenteral en forma del profármaco Ceftobiprole-M que, tras su escisión por medio de esterasas plasmáticas tipo A, se convierte en su forma activa (Ceftobiprole), proceso que ocurre de forma completa en menos de 30 minutos (91). La dosis aprobada para su administración es de 500 mg cada 8 horas, con infusión de 120 minutos (92).

Presenta una farmacocinética lineal e independiente del tiempo de administración, tanto tras dosis única como tras dosis múltiples, alcanzando la concentración pico en plasma al finalizar la infusión (93, 94); posteriormente, la concentración plasmática desciende en dos fases, una primera más rápida (que se corresponde con la distribución del fármaco desde la circulación sistémica a otros compartimentos), y luego una más lenta, propia de la fase de eliminación terminal (93). Tanto la concentración plasmática máxima (Cmax), como el área bajo la curva (AUC), aumentan proporcionalmente con la dosis; no se acumula cuando se administra de forma repetida (95). Ceftobiprole presenta un bajo nivel de unión a proteínas plasmáticas, estimado en

torno al 16%, que no depende de las concentraciones en plasma, porque la mayor parte del fármaco se distribuye al foco de infección (96). Esto, unido al volumen de distribución de Ceftobiprole, que es de 0,26 L/kg, explica el alto volumen de distribución celular, por ejemplo, en músculo estriado del 69% y en tejido adiposo del 49% (97). También se ha analizado la penetración de Ceftobiprole en el fluido de recubrimiento alveolar (ELF), que es menor que en plasma, con una relación del 25,5% ocho horas después de la infusión (98).

El metabolismo hepático de Ceftobiprole es mínimo; prácticamente no induce significativamente al citocromo P450, ni otra actividad enzimática, por lo que no se necesita ajuste de dosis en insuficiencia hepática, ni son esperables interacciones con otros fármacos (96).

Como la mayoría de las cefalosporinas, se elimina mayoritariamente vía renal, siendo la semivida de eliminación de aproximadamente 3,5 horas en sujetos sin disfunción renal (70). Se excreta por medio de filtración glomerular (sin que se haya demostrado secreción tubular activa), en más de un 80% inalterado (99). La eliminación intestinal es mínima, por lo que tiene bajo poder inductor de *C. difficile* (100).

El hecho de que la farmacocinética de Ceftobiprole se modifique en situaciones de insuficiencia renal justifica que en estos casos se requiera ajuste de dosis (101), siendo el aclaramiento de creatinina el único parámetro de las características del paciente que influye en la farmacocinética de Ceftobiprole (102). Para sujetos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento creatinina 30-50 mL/min) la dosis recomendada es de 500 mg cada 12 horas y para los sujetos con aclaramiento de creatinina <30 mL/min, la dosis adecuada es 250 mg cada 12 horas, sin modificar el tiempo de infusión de 2 horas. Los pacientes en diálisis recibirán 250 mg cada 24 horas. En pacientes críticos, que se caracterizan por presentar un estado hiperdinámico con un aumento del aclaramiento de creatinina, si éste alcanzara los 150 mL/min, se recomienda administrar la dosis habitual (500mg cada 8 horas) pero prolongando el tiempo de infusión a 4 horas (en lugar de los 120 minutos recomendados en pacientes estándar). No se requieren otros ajustes de dosis en pacientes obesos, ancianos, ni tampoco modificaciones por raza ni género (95).

2.4. Farmacodinamia

Los parámetros farmacodinámicos de Ceftobiprole fueron caracterizados por primera vez en modelos con ratones neutropénicos con infección de partes blandas y con neumonía, que corroboraron lo que ya se había demostrado in vitro: Ceftobiprole tiene actividad bactericida (103). Como el resto de betalactámicos, dicha capacidad bactericida es tiempo-dependiente y concentración-independiente, por lo que el parámetro o índice (PK/PD) que predice más fielmente su eficacia terapéutica es el porcentaje de tiempo que la concentración plasmática (en su forma libre) está por encima de la CMI (*f*T >CMI) (104). Hay que destacar que este parámetro varía notablemente para Ceftobiprole según se emplee en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram positivas o gram negativas. Así, la *f*T >CMI necesaria para alcanzar actividad frente a *S. aureus* es del 14,1-27,8%, mientras que para las bacterias gram negativas (*E. coli, K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*) la *f*T >CMI necesaria oscila del 41,2 al 58,6% (38). Dicho fenómeno fue determinante y condicionó los objetivos de *f*T >CMI que se emplearon en los ensayos clínicos (EC) posteriores para discriminar entre las distintas posologías, siendo 30% *f*T >CMI para infecciones por gram positivos, y 50% *f*T>CMI para infecciones por gram negativos (99). Asimismo, se utilizó un *f*T>CMI del 50% para establecer el punto de corte de EUCAST de 4mg/L con el cual se espera reducir 1-2 log10 el número de unidades formadoras de colonias (105).

Se han realizado varias simulaciones de Monte Carlo con Ceftobiprole para evaluar los distintos régimenes de dosis y alcanzar los *f*T>CMI objetivos y la actividad frente a los distintos microorganismos (106, 107). Los resultados de estos y otros estudios (108) concluyeron que el régimen que consigue el objetivo *f*T >MIC del 50%, tanto para bacterias gram positivas como gram negativas es en el que se infunden 500 mg cada 8 horas (2 horas de infusión), cuando la CMI es de 4mg/L.

Ceftobiprole tiene un efecto post-antibiótico moderado, que varía según el microorganismo, siendo de 0,5 horas para *S. pneumoniae* y de aproximadamente 4 horas para SARM (109). En cuanto a la sinergia con otros antibióticos, hay estudios in vitro que han demostrado que la combinación de Ceftobiprole con amikacina o levofloxacino es sinérgica frente a *P. aeruginosa* (110), o la combinación de Ceftobiprole y aminoglucósidos para *E. faecalis* (111).

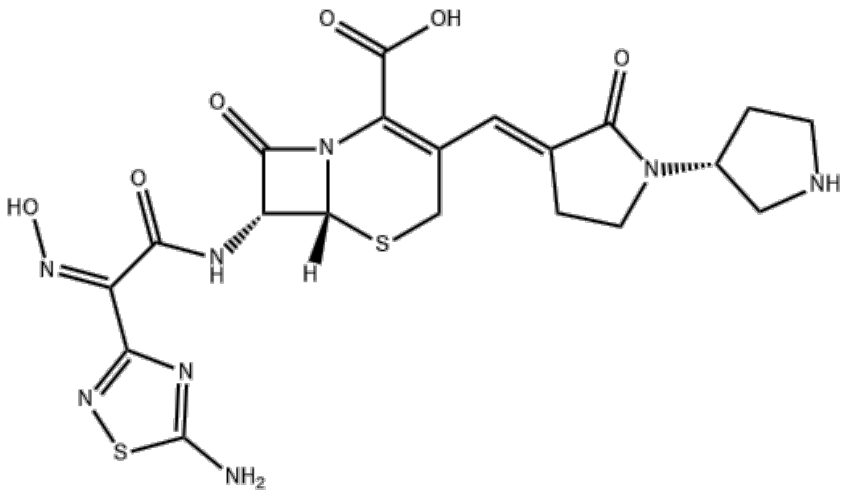
2.5. Eficacia clínica

En infección de piel y partes blandas (IPPB) se han realizado dos EC doble ciego, aleatorizados que demuestran la no inferioridad de Ceftobiprole frente a sus comparadores (112, 113). En ambos, la no inferioridad se definió como diferencia en tasas de curación clínica de menos del 10%. El primero de ellos (112) comparó Ceftobiprole con vancomicina en un total de 784 pacientes con infecciones documentadas por gram positivos, siendo los microorganismos más frecuentemente aislados *S. pyogenes y S. aureus, (*33% SARM). La tasa de curación clínica fue del 94,6% para Ceftobiprole vs. 94,2% vancomicina (112). En el segundo EC (113), Ceftobiprole combinado con placebo se comparó con vancomicina más ceftazidima en un total de 828 participantes con IPPB, incluyendo infecciones de pie diabético; en este caso, el patógeno más frecuente en ambos grupos fue SAMS (41- 45%), seguido de SARM (18- 22%). No hubo diferencias en la curación clínica, ni en la erradicación microbiológica tanto de SAMS como de SARM (113), aunque sí que se observó diferencia porcentual, pero sin diferencias estadísticamente significativas para *P. aeruginosa*, con una tasa de curación clínica del 86,7% Ceftobiprole vs. 100% [IC 95% (-30,2 a 18,5)].

En infección respiratoria se han realizado 2 EC, que son los que le han conferido la indicación y autorización en Europa para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (114) y neumonía nosocomial (NN) (115). El primero de ellos (114) era un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado que demostró la no inferioridad de Ceftobiprole en comparación con ceftriaxona (asociado o no a linezolid) en el tratamiento de NAC en pacientes hospitalizados. Se incluyeron 706 sujetos, de los cuales 469 fueron clínicamente evaluables. La tasa de curación clínica fue del 86,6% para Ceftobiprole vs. 87,4% para ceftriaxona ± linezolid. No hubo diferencias entre ambas ramas en la erradicación microbiológica (88,2% vs. 90,8%), ni tampoco en la tolerabilidad.

El segundo EC (115) era también multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el cual se reclutó un total de 781 pacientes con NN adquirida en el hospital, de los cuales 210 eran asociadas a ventilación mecánica (NAVM). Se comparó Ceftobiprole vs. ceftazidima más linezolid. No hubo diferencias significativas en las tasas de curación clínica en el análisis por intención de tratar, ni globales (49,9% vs. 52,8%), ni en los pacientes clínicamente evaluables. Sin

embargo, si que hubo diferencias significativas a favor de la la combinación de ceftazidima y linezolid en pacientes con NAVM, tanto en curación clínica, [23,1% vs. 36,8%, p -13,7, IC 95% (-26 a -1,5)], como en erradicación microbiológica [20,4% vs. 50%, p -19,6, IC 95% (-38,8 a -0,4)]. En cuanto a la tolerabilidad, no hubo diferencias en efectos adversos entre ambos grupos (24,9% vs. 25,4%).



OBJETIVOS

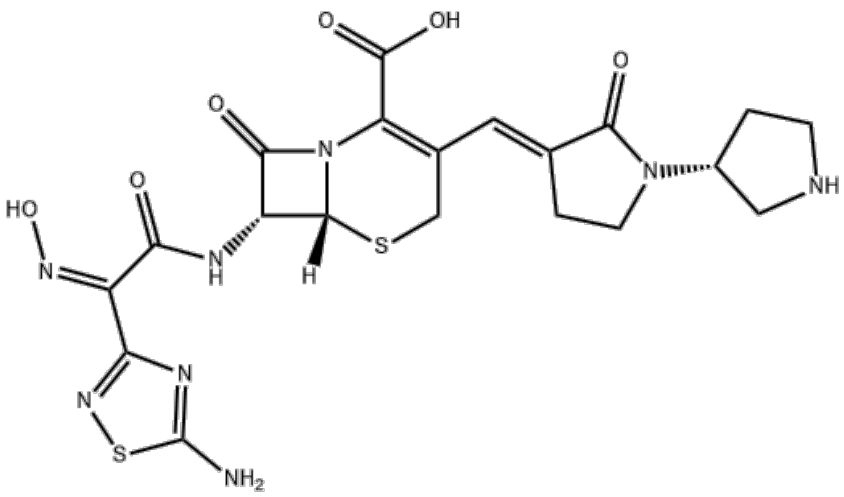
1. Objetivo general

El objetivo general era analizar y describir el uso de Ceftobiprole medocaril (Ceftobiprole-M) como nueva cefalosporina de quinta generación en la práctica clínica habitual, junto con la tasa de eficacia global en una cohorte multicéntrica de pacientes con infección ingresados en hospitales o tratados en régimen de hospitalización domiciliaria, dentro del sistema de salud español.

2. Objetivos específicos

Como objetivos específicos se plantearon:

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la cohorte.
2. Analizar la tasa de sensibilidad de Ceftobiprole-M en los aislamientos.
3. Analizar si Ceftobiprole-M se admisntiraba en primera línea o rescate, en combinación o monoterapia, así como los días de administración y la duración de la hospitalización.
4. Analizar la tasa de eficacia de Ceftobiprole-M por localización de la infección, y la de recidiva.
5. Analizar la tasa de mortalidad cruda total y la relacionada con la infección, precoz (hospitalaria) y tardía.
6. Analizar la tasa de abandono por efectos adversos a Ceftobiprole-M.



MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio de vida real, retrospectivo, multicéntrico, observacional, descriptivo, sobre el uso de Ceftobiprole-M en pacientes ingresados en hospital o en domicilio con infecciones nosocomiales/nosohusiales o adquiridas en la comunidad.

2. Ámbito del estudio y periodo de realización

Los sujetos participantes en el estudio eran pertenecientes a doce centros hospitalarios de España, pertenecientes a seis comunidades autónomas (Andalucía, Madrid, Cataluña, Valencia, Murcia y Cantabria). El período de inclusión abarcó desde la aprobación e incorporación del fármaco en los hospitales en 2021 hasta 31 de diciembre de 2022.

3. Descripción del tratamiento

El estudio no conllevó intervención farmacológica, al tratarse de un análisis descriptivo; por lo tanto, el uso de los tratamientos estuvo determinado por los profesionales de acuerdo a su propia actividad prescriptora.

4. Muestra del estudio

Se incluyeron todos aquellos pacientes mayores de 17 años que hubieran recibido Ceftobiprole-M durante al menos 48 horas (como mínimo 6 viales en pacientes con función renal normal; en insuficiencia renal ajustado al aclaramiento de creatinina) como primera línea o rescate, para el tratamiento de su infección; y con un seguimiento de al menos 30 días – excepto en el caso de endocarditis y osteomielitis, en los que fue de 24 semanas.

Se excluyeron mujeres embarazadas y alérgicos a betalactámicos o a alguno de los excipientes de la formulación.

5. Tamaño muestral

Al tratarse de un estudio descriptivo, para determinar el uso de Ceftobiprole como nueva cefalosporina de quinta generación en la práctica clínica habitual, teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95% y un error del 5%, calculamos incluir en torno a los 249 sujetos.

La recogida de datos se hizo a través del sistema electrónico de cada hospital, diferente según el centro y la comunidad autónoma. Para ello se contó con los Servicios de Farmacia Hospitalaria, que proporcionaron el listado de números de historia de pacientes a los que se les administró el fármaco. Una vez proporcionado el listado de todos los pacientes por tipo de infección, se anonimizaron y se incluyeron en una basa de datos en formato SPSS. Todos los datos se trataron de acuerdo a la legislación española vigente en materia de protección de datos (Ley Orgánica 3/5 diciembre 2018) y la declaración de Helsinki.

Este estudio fue aprobado por el comité ético provincial de Granada (con el código Portal de Ética 0095-N-22), que lo consideró exento de consentimiento informado para el paciente.

6. Variables y definiciones

6.1. Variables

- Datos demográficos: edad, sexo, raza.
- Duración del ingreso.
- Servicio hospitalario prescriptor.
- Índice de Charlson corregido por la edad.
- Comorbilidades del paciente [factores de riesgo cardiovascular (FRCV), patología cardíaca, respiratoria, gastrointestinal, renal, metabólica, hematológica, neoplasias, neurológicas/psiquiátricas, inmunosupresión].
- Número de focos infecciosos.

- Tipo de infección por la que se administra ceftobiprole [bacteriemia (complicada/no complicada), endocarditis (definida/probable/sospecha, nativa/protésica precoz/protésica tardía/sobre marcapasos), infección respiratoria (vías altas/neumonía comunitaria/nosocomial/asociada a ventilación mecánica), infección del tracto urinario, infección del sistema nervioso central, espondilodiscitis, infección osteoarticular, infección intraabdominal, otros focos infecciosos].
- Origen de la infección (comunitaria/nosocomial/nosohusial o asociada a cuidados sanitarios).
- Presencia de sepsis o shock séptico.
- Días de administración y dosis de Ceftobiprole.
- Tratamiento con Ceftobiprole en monoterapia o combinado (tratamientos concomitantes para el tratamiento de la misma infección).
- Ceftobiprole administrado de forma empírica o de forma dirigida.
- Ceftobiprole administrado como tratamiento de primera línea o como tratamiento de rescate. En caso de rescate, motivo del mismo (mala evolución con antibioterapia previa/tras recepción de resultados microbiológicos/aparición de toxicidad con antibioterapia previa).
- Antibioterapia previa recibida (y duración de la misma) para el tratamiento de la misma infección.
- Microbiología: microorganismo causante de la infección y antibiograma según los criterios de EUCAST (116).
- Infección monomicrobiana/polimicrobiana.
- Infección por SARS-CoV-2 asociada.
- Efectos adversos tras la administración de Ceftobiprole (rash cutáneo, gastrointestinal, insuficiencia renal, alteración del perfil hepático) e intensidad de los mismos (leves/moderados/graves/mortal).

- Éxitus letalis relacionado precoz, a los 14 días y a los 30 días. Éxitus letalis relacionado tardío, a los 6 meses (para infecciones como endocarditis u osteomielitis).
- Éxitus letalis no relacionado con la infección.
- Reingreso por el mismo motivo.
- Recidiva de la infección.

6.2. Definiciones

- Infección nosocomial: aquella que se presenta a partir de las primeras 72 horas tras un ingreso hospitalario.
- Infección nosohusial/noscomial: aquella infección relacionada con los cuidados sanitarios (hospital de día, residencias, centros diurnos de ancianos).
- Índice de Charlson corregido por edad es un índice de comorbilidad, que se usa para estimar la esperanza de vida a 10 años, en función de la edad y de las comorbilidades presentes al ingreso hospitalario para el presente episodio (117).
- Shock séptico: sepsis con hipotensión refractaria y disfunción orgánica por hipoperfusión a pesar de resucitación con fluidos adecuada (42).
- Inmunodepresión: aquellos sujetos que tenían inmunodeficiencia de algún tipo, congénita o adquirida, o que tomaban tratamiento inmunosupresor.
- Clasificación de los efectos adversos:
    - Leve: no es necesario ningún antídoto ni tratamiento; hospitalización breve.
    - Moderado: es preciso una modificación del tratamiento (p. ej., modificación de la dosis, adición de otro fármaco), pero la interrupción de la administración del fármaco no es imprescindible; puede ser necesario prolongar la internación o instaurar un tratamiento específico.
    - Grave: la reacción adversa a fármaco pone en peligro la vida del paciente y exige interrumpir la administración del fármaco e instaurar un tratamiento específico.

- Mortal: una reacción adversa a fármacos puede contribuir directa o indirectamente a la muerte del paciente.

7. Análisis estadístico

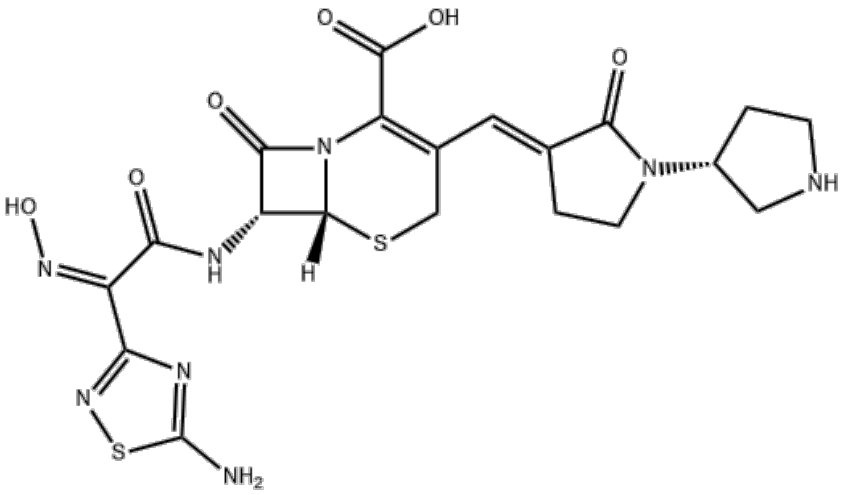
Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra, empleándose en el caso de variables cualitativas la frecuencia absoluta y la relativa en porcentajes con intervalo de confianza del 95%; para variables cuantitativas que seguían una distribución normal, calculamos la media y desviación estándar, y para las que no cumplían la normalidad, la mediana, y los percentiles 25 y 75.

Realizamos un análisis bivariante de los factores que se asociaban a la mortalidad, en el caso de variables cualitativas empleamos el test Chi-cuadrado de Pearson o Fisher. Para variables cuantitativas que seguían una distribución normal empleamos el test de la T-Student, y para las variables que no se ajustaban a la normalidad, se usó el test de la U-Mann Whitney. Previo a estos test realizamos el de Kolmogorov-Smirnov para demostrar o no la normalidad de las variables.

Para el análisis multivariante realizamos una regresión logística que incluyó tanto las variables estadísticamente significativas, como las que sin llegar a serlo podrían influir en el modelo, como insuficiencia renal crónica, neoplasia hematológica o de órgano sólido activa, coinfección por SARS-COV-2, tratamiento de rescate o de primea línea.

Para todos los contrastes se consideró un nivel de significación $p<0,05$.

Para el tratamiento estadístico de los datos recogidos se utilizaron el software IBM SPSS Statistics 20.0.



RESULTADOS

1. Descripción de la cohorte

Se incluyeron 249 sujetos, de 66,6±15,4 años de edad media. 59,4% eran hombres, 92,8% eran caucásicos, con índice Charlson corregido por edad 4 (P25-P75: 2-6). 49,4% presentaban FRCV, que en orden de frecuencia fueron: 31,3% enfermedad cardiovascular, 29,3% hipertensión arterial y 28,1% diabetes mellitus; 20,9%, inmunosupresión, 14,1% insuficiencia renal crónica y 11,6% enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Resto en *Tabla 2*.

Tabla 2. Características clínicas y epidemiológicas de la cohorte

	Cohorte N=249
Edad, media (años), (± DE)	66.6 (±15.4)
Índice Charlson, media (IQR)	4 (2-6)
Sexo, n (%)	
Hombre	148 (59.4)
Mujer	101 (40.6)
Raza, n (%)	
Caucásica	231 (92.8)
Latina	17 (6.8)
Africana	1 (0.4)
Adquisición de la infección, n (%)	
Adquirida en la comunidad	107 (43)
Nosocomial/Nosohusial	142 (57)
Presencia de Sepsis o Shock séptico, n (%)	
Sepsis	66 (26.5)
Shock Séptico	11 (4.4)
Servicio prescriptor, n (%)	
Servicios médicos	200 (80.4)
Enfermedades Infecciosas	57 (28.5)
Medicina Interna	52 (26)
Neumología	39 (19.5)
Oncología	17 (8.5)
UCI	12 (6)
Hematología	11 (5.5)
Otros	12 (6)
Servicios quirúrgicos	38 (15.2)
Hospitalización domiciliaria, n (%)	11 (4.4)

Coinfección con SARS-COV2 (COVID-19), n (%)	34 (13.7)
Comorbilidades	
Factores de riesgo cardiovascular, n (%)	123 (49.4)
Hipertensión	73 (29.3)
Dislipemia	11 (4.4)
Obesidad	1 (0.4)
≥ 2 Factores de riesgo	38 (15.2)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	78 (31.3)
Cardiopatía isquémica	26 (33.3)
Insuficiencia cardíaca	9 (11.5)
Fibrilación auricular/Flutter	15 (19.2)
Portador de marcapasos	1 (1.3)
Miocardiopatía dilatada	1 (1.3)
Otras condiciones	9 (11.5)
≥ 2 condiciones	17 (21.8)
Patología respiratoria, n (%)	74 (29.7)
Enf. pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	29 (39.2)
Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS)	9 (12.2)
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	4 (5.4)
Bronquiectasias	8 (10.8)
Asma	4 (5.4)
Enfermedad intersticial pulmonar	3 (4.1)
Otras condiciones	6 (8.1)
≥ 2 condiciones	11 (14.9)
Patología gastrointestinal y/o hepática, n (%)	45 (18.1)
Hepatopatía crónica	18 (40)
Cirrosis hepática	8 (17.8)
Úlcera péptica	6 (13.3)
Enfermedad inflamatoria intestinal	3 (6.7)
Trasplante hepático	3 (6.7)
Otras condiciones	7 (15.6)
Enfermedad renal crónica, n (%)	35 (14.1)
Neoplasia sólida activa, n (%)	20 (8)
Neoplasia hematológica activa, n (%)	33 (13.3)
Patología metabólica, n (%)	83 (33.3)
Diabetes mellitus	70 (84.3)
Hipotirodismo	11 (13.3)
Insuficiencia suprarrenal	2 (2.4)
Patología neurológica, n (%)	21 (8.4)
Accidente cerebrovascular, n (%)	14 (5.6)
Condiciones psiquiátricas, n (%)	9 (3.6)
Pacientes inmunodeprimidos, n (%)	52 (20.9)
Pacientes bajo tratamiento inmunosupresor, n (%)	43 (17.3)

El origen de la infección era en 57% de los casos nosocomial/asociada a cuidados sanitarios. En cuanto al lugar de administración del Ceftobiprole, en un 95,6% se realizaba en hospitalización convencional (predominando la prescripción en servicios del área médica 80,4%), y 4,4% en domiciliaria (OPAT= outpatient parenteral antimicrobial therapy). Finalmente, en cuanto a la gravedad de la infección, 26,5% tenían sepsis y 4,4% shock séptico. 13,7% padecían simultáneamente una COVID-19. La mediana de focos tratados fue de 1 (P25-P75: 1-1). El tipo de infección en el que se empleó Cefto-M, en orden de frecuencia, fue: 55,8% infección respiratoria [24,1% neumonía adquirida en comunidad (NAC), 24,9% nosocomial (NN) y 2% asociada a ventilación mecánica (NAVM)]; 21,7% infección de piel y partes blandas (IPPB); y 17,7% bacteriemia (2,8% asociada a catéter y 14,9% sin foco). El resto de variables analizadas en *Tablas 2 y 3*.

Tabla 3. Síndromes infecciosos

	Cohorte N=249
Bacteriemia, n (%)	44 (17.7)
Bacteriemia primaria	37 (14.9)
Bacteriemia asociada a catéter	7 (2.8)
Endocarditis infecciosa, n (%)	3 (1.2)
Infecciones respiratorias, n (%)	139 (55.8)
Neumonía nosocomial	62 (24.9)
Neumonía adquirida en la comunidad	60 (24.1)
Neumonía asociada a ventilación mecánica	5 (2)
Infección de piel y partes blandas, n (%)	54 (21.7)
Infección pie diabético	20 (37)
Celulitis	10 (18.5)
Absceso cutáneo/partes blandas	7 (13)
Úlcera por presión infectada	7 (13)
Infección de herida quirúrgica	6 (11.1)
Miositis	2 (3.7)
Otro tipo de infección	2 (3.7)
Infección del Tracto Urinario, n (%)	10 (4)
ITU complicada (pielonefritis)	5 (50)
ITU no complicada	3 (30)
Absceso renal	2 (20)

Infección del Sistema Nervioso Central, n (%)	8 (3.2)
Infección de shunt ventrículo-peritoneal	3 (37.5)
Absceso Epidural	2 (25)
Absceso Cerebral	2 (25)
Meningitis	1 (12.5)
Infección intraabdominal, n (%)	9 (3.6)
Infección osteoarticular, n (%)	14 (5.6)
Infección prótesis articular	6 (42.9)
Osteomielitis	4 (28.6)
Tenosinovitis infecciosa	3 (21.4)
Artritis séptica	1 (7.1)
Espondilodiscitis, n (%)	3 (1.2)
Otro tipo de infección, n (%)	4 (1.6)

2. Aislamiento microbiológico

Un total de 138 sujetos (55,4%) tenían aislamiento microbiológico, de ellos 56 (40,6%) era polimicrobiano. Los microorganismos aislados fueron: 87 (35,3%) cocos gram-positivos (CGP), de los cuales 20 (22,9%) eran estafilococos coagulasa negativos (CoNS) y de estos, 13 (65%) eran resistentes a meticilina; 46 (18,4%) eran *Staphylococcus aureus* de los cuales, 21 (45,6%) *S. aureus* sensibles a meticilina (SAMS) y 24 (52,3%) *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM); 9 (10,3%) *Enterococcus* spp., de los cuales 8 (88,9%) *Enterococcus faecalis* y 1 (11,1%) *Enterococcus faecium* sensible a ampicilina*;* 10 (11,5%) *Streptococcus* spp., de los cuales 5 (50%) *Streptococcus pneumoniae* y 5 (50%) estreptococos de otras especies. Por otra parte, se aislaron 48 bacilos gran-negativos (BGN), de los cuales 13 (26,5%) eran enterobacterias multi-sensibles y 31 (64,7%) BGN no fermentadores (100% *Pseudomonas aeruginosa*), y otros 5 (10,2%) BGN de otras especies [*Haemophilus influenzae* (2), *Morganella* spp. (2) y *Moraxella* spp. (1)]. Resto en *Tabla 4*.

Tabla 4. Microbiología

	Cohorte N=249
Perfil microbiológico general, n (%)	
Sin aislamiento microbiológico	100 (40.2)
Con aislamiento microbiológico	149 (59.8)
Perfil microbiológico específico, n (%)	
Infección monomicrobiana	93 (37.3)
Infección polimicrobiana	56 (22.5)
Cocos gram positivos, n (%)	88 (35.3)
Staphylococcus aureus	46 (18.4)
SARM	24 (9.6)
SAMS	21 (8.4)
Staphylococcus aureus no categorizado	1 (0.4)
Estafilococos coagulasa negativos	20 (8)
Staphylococcus epidermidis	15 (6)
Staphylococcus haemolyticus	2 (0.8)
Staphylococcus hominis	2 (0.8)
Staphylococcus schleiferi	1 (0.4)
Enterococcus spp.	10 (4)
Enterococcus faecalis	8 (3.2)
Enterococcus faecium	2 (0.8)
Streptococcus spp.	10 (4)
Streptococcus pneumoniae	5 (2)
Streptococcus anginosus	4 (1.6)
Streptococcus peroris	1 (0.4)
Otros cocos gram positivos	2 (0.8)
Rothia spp.	2 (0.8)
Bacilos gram positivos, n (%)	1 (0.4)
Cutibacterium acnes	1 (0.4)
Bacilos gram negativos, n (%)	51 (20.5)
Enterobacterias	13 (5.2)
Klebsiella pneumoniae	5 (2)
Escherichia coli	4 (1.6)
Klebsiella oxytoca	1 (0.4)
Proteus mirabilis	1 (0.4)
Proteus vulgaris	1 (0.4)
Bacilos gram negativos no fermentadores	33 (13.2)
Pseudomonas aeruginosa	31 (12.4)
Otros bacilos gram negativos	5 (2)
Morganella spp.	2 (0.8)
Haemophilus influenzae	2 (0.4)
Moraxella catarrhalis	1 (0.4)

En cuanto a la susceptibilidad de los microorganismos aislados, el 100% de los microorganismos en los que se testó Ceftobiprole fueron sensibles (3 SARM, 3 SAMS, 1 enterococo, 1 estreptococo y 10 BGN, incluyendo 4 *P. aeruginosa*). Entre los CGP, 97,2% (n=35) fueron sensibles a vancomicina (100% de los SARM, 93,3% de los SAMS, y 100% de los enterococos y los estreptococos, respectivamente). En cuanto a la susceptibilidad de los BGN, *Pseudomonas aeruginosa* era sensible a meropenem en el 83,3%, a Cefepime en el 40% y a Piperacilina/Tazobactam en el 70%. Resto en *Tabla 5*.

Tabla 5. Susceptibilidad de los microorganismos aislados

Microorganismos, n (%)	**Cohorte N=249**	**Vanco-S**	**Cloxa-S**	**Dapto-S**	**Ceftobi-S**	**Cefe-S**	**Mero-S**	**Pip/Taz-S**
Staphylococcus aureus	46 (18.4)	35 (97.2)	14 (41.2)	21 (67.7)	6 (100)			
SARM	24 (9.6)	21 (100)	0 (0)	16 (80)	3 (100)			
SAMS	21 (8.4)	14 (93.3)	14 (100)	5 (45.5)	3 (100)			
Enterococcus spp.	10 (4)	5 (100)	NT	0 (0)	1 (100)			
Streptococcus spp.	10 (4)	3 (100)	NT	NT	1 (100)			
BGN	51 (20.5)				10 (100)	4 (33.3)	5 (83.3)	16 (84.2)
Enterobacterias	13 (5.2)				5 (100)	1 (50)	NT	6 (100)
Pseudomonas aeruginosa	31 (12.4)				4 (100)	2 (40)	5 (83.3)	7 (70)
Haemophilus influenzae	2 (0.4)				1 (100)	1 (100)	NT	NT

BGN: bacilos gram negativos. Vanco-S: sensible a vancomicina; Cloxa-S: sensible a cloxacina; Dapto-S: sensible a daptomicina; Ceftobi-S: sensible a Ceftobiprole; Cefe-S: sensible a cefepime; Mero-S: sensible a meropenem; Pip/Taz-S: sensible a Piperacilina-Tazobactam. NT: no testado

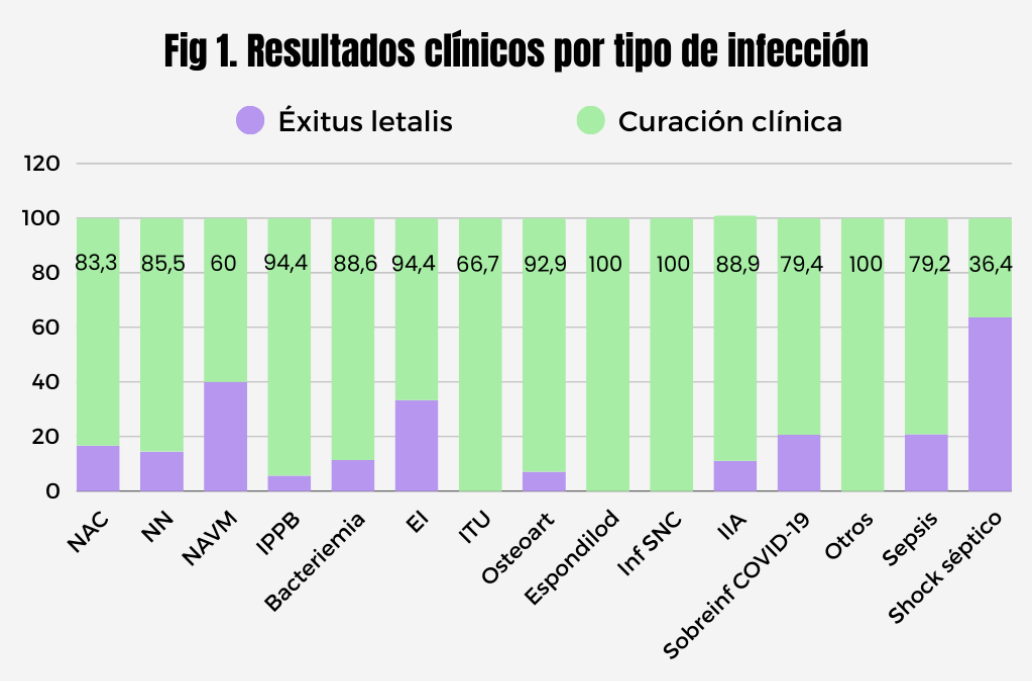
3. Resultados en salud

La estancia fue de 20 días (P25-P75: 13-32). La dosis total de Ceftobiprole administrada por paciente de 10,5 gramos (P25-P75: 7.5-15), durante 7 días (5-10), y en monoterapia en 134 sujetos (53,8%). En 67,9% de los casos se pautó como tratamiento antibiótico empírico, siendo adecuado en el 82,8%. En 74 (29,7%) ocasiones fue el antibiótico de primera línea y en 176 (70,3%) como segunda línea o más. En 33,7% de las ocasiones se administró por fracaso de la antibioterapia previa y en 26,1% tras obtención de un aislamiento microbiológico.

En total, durante los 6 meses de seguimiento, 54 (21,7%) sujetos fallecieron, de los cuales en 28 (11,2%) el éxitus fue directamente atribuible a la infección; en 17 de ellos (60,7%) el

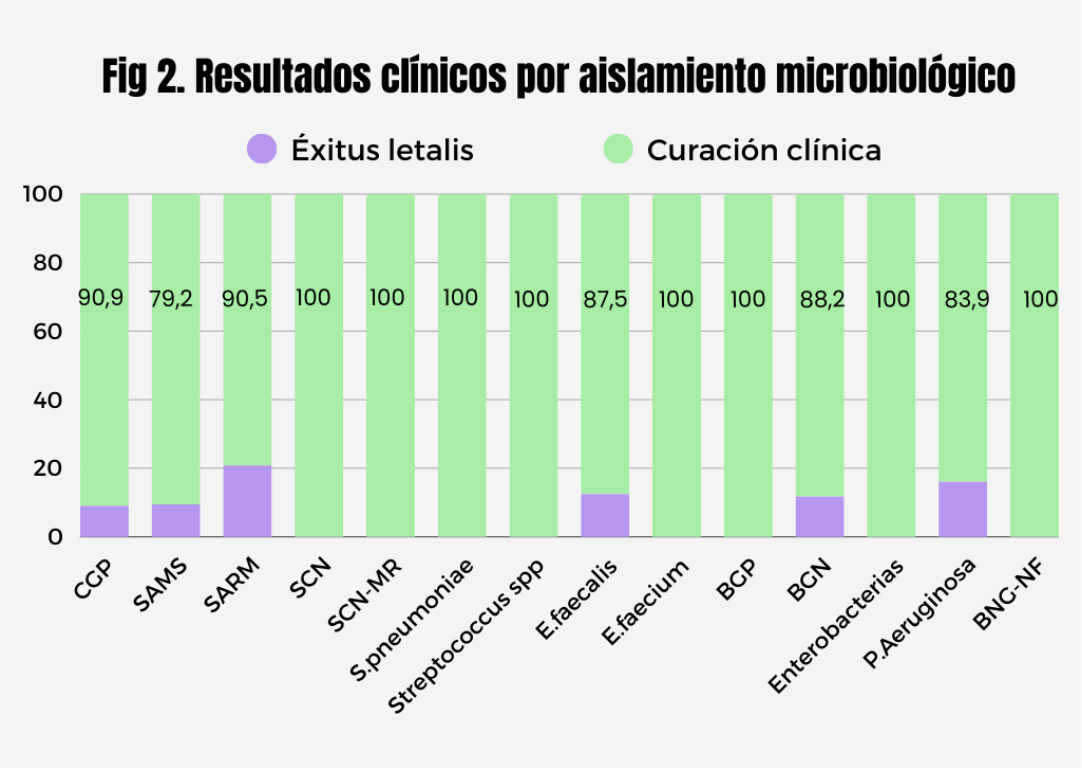
fallecimiento se produjo en los primeros 14 días, en 9 (32,1%) a los 28 días y en 2 sujetos a los 6 meses. Por otra parte, 15 (6%) reingresaron por el mismo motivo y 3 (1,2%) presentaron recidiva de la infección en el primer mes.

Los distintos focos infecciosos presentaron las siguientes tasas de mortalidad: en caso de NAC del 16,7% (10/60), en NN del 14.5% (9/62), en NAVM del 40% (2/5); en bacteriemia del 11.4% (5/44), en endocarditis infecciosa del 33,3% (1/3), en IPPB del 5.6% (3/54), en infección osteoarticular del 7,1% (1/14), en infección intraabdominal del 11,1% (1/9) y en caso de infección concomitante con una COVID-19 del 20% (7/34); otros focos minoritarios como el urinario, la infección del SNC o la espondilodiscitis presentaron una tasa de mortalidad del 0%. La tasa de mortalidad de la sepsis fue del 20,8% y del shock séptico del 63,6% (*Figura 1*).



NAC: Neumonía adquirida en la comunidad; NN: Neumonía nosocomial; NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica; IPPB: Inf.piel y partes blandas; EI: Endocarditis infecciosa; ITU: Infección del tracto urinario; Osteoart: Inf.osteoarticular; Espondilod: Espondilodiscitis; IIA: Infección intraabdominal; Sobreinf COVID-19: Sobreinfección COVID-19

En cuanto a la mortalidad según el microorganismo aislado, en infecciones por CGP fue del 9,1% (8/88); de este subgrupo el que presentó una tasa de mortalidad mayor fue el SAMR, del 20,8% (5/24), seguido del *E. faecalis* 12,5% (1/8) y SAMS 9,5% (2/21), mientras que los SCN-MR, el neumococo, otros estreptococos y el *E. faecium* sensible a ampicilina presentaron una tasa de mortalidad del 0%. En infecciones por BGN, la tasa de mortalidad fue del 11,8% (6/51), siendo la *Pseudomonas aeruginosa* el BGN con mayor tasa de mortalidad, del 16,1% (5/31); las enterobacterias Multi-S y otros BGN-no fermentadores presentaron una mortalidad del 0%, al igual que el único caso en el que se aisló un bacilo gram positivo (*Figura 2*).



CGP: Cocos gram positivos; SAMS: *S. aureus* sensible a meticilina; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SCN: estafilococos coagulasa-negativos; SCN-MR: estafilococos coagulasa-negativos resistente a meticilina; BGP: Bacilos gram positivos; BGN: Bacilos gram negativos; BGN-NF: Bacilos gram negativos no fermentadores.

4. Efectos adversos

En cuanto a datos de seguridad de Ceftobiprole, el 96,4% de los sujetos no presentó ningún efecto adverso (EA). De los 9 sujetos que presentaron EA, 5 presentaron fallo renal agudo, 3

sujetos desarrollaron hipertransaminasemia atribuible al fármaco, 2 presentaron diarrea y náuseas y tan solo 1 sujeto presentó rash cutáneo urticariforme (*Tabla 6*). Tan solo un sujeto sufrió un evento severo, pero en ningún caso provocó el abandono del tratamiento.

Tabla 6. Efectos adversos

	Cohorte N = 249
Efectos adversos, n (%)	9 (3.6)
Severidad de efectos adversos, n (%)	
Leve	4 (1.6)
Moderado	4 (1.6)
Severo	1 (0.4)
Efectos adversos por sintomatología, n (%)	
Fallo renal agudo	5 (2)
Hipertransaminasemia	3 (1.2)
Síntomas gastrointestinales	2 (0.8)
Rash cutáneo urticariforme	1 (0.4)

5. Análisis bivariante y multivariante de los factores relacionados con la mortalidad.

5.1. Análisis bivariante

En el análisis bivariante hallamos varios factores asociados a la mortalidad: edad avanzada (76,7±13,3 vs. 65,3± 15,2; p=0.0001); ingreso en UCI (28,6% vs. 2,1%; p= 0.001); presentar factores de riesgo cardiovascular (78,6% vs. 45,7%, p =0.001); presentar enfermedad neurológica de base (21,4% vs. 6,8%; p=0.019); estar inmunodeprimido (35,7% vs. 19%; p= 0,04); tener una infección grave, con sepsis/shock séptico (57,1% vs. 27,6%; p=0,0001); presentar una NAVM (7,1% vs. 1,4%, p=0.04); recibir menos días de tratamiento con Ceftobiprole [6 días (P25-P75: 3-8,5) vs. 7 (P25-P75: 5-10), p=0.029] y recibir menos dosis total en mg de Ceftobiprole [9 (4,5-12.75) vs. 10.5 (7,5-15), p=0.049]. Como factor de protección encontramos estar ingresado en un Servicio/Unidad de Infecciosas (24,9% vs. 7,1%; p=0.035) (*Tabla 7*).

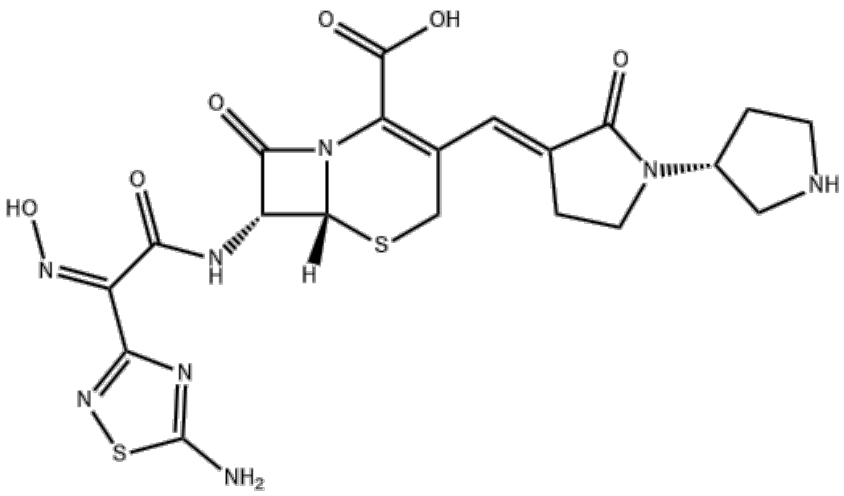
5.2. Análisis multivariante

En el análisis multivariante, hallamos que los factores asociados a la mortalidad relacionada con la infección fueron la edad [OR 1,1; IC 95% (1,04-1,16)]; tener una sepsis/shock séptico [OR 2,94; IC 95% (1,01-8,54)] y estar ingresado en la UCI [OR 42,02; IC 95% (4,49-393,4)]. Resto de variables en *Tabla 7*.

Tabla 7. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Resultados de análisis bivariante y multivariante

	Éxitus letalis N= 31	**No éxitus N= 219**	**Bivariante p***	**Multivariante OR, 95% IC**
Características epidemiológicas				
Edad (± DE)	76.7 (±13.3)	65.3 (±15.2)	0.0001	1.1 (1.04-1.16)
Índice de Charlson, media (IQR)	4.5 (4-6.75)	4 (2-6)	0.253	
Sexo, n (%)				
Hombre	20 (71.4)	128 (57.9)	0.17	
Mujer	8 (28.6)	93 (44.1)		
Raza, n (%)				
Caucásica	27 (96.4)	204 (92.3)		
Latina	1 (3.6)	16 (7.2)	0.718	
Africana	0 (0)	1 (0.5)		
Servicio prescriptor, n (%)				
Servicios Médicos	2(7.1)	55 (24.9)	0.035	0.19 (0.03-1.2)
Enfermedades Infecciosas	9 (32.1)	43 (19.5)	0.12	
Medicina Interna	2 (7.1)	37 (16.7)	0.27	
Neumología	8 (28.6)	4 (1.8)	0.001	42.02 (4.49-393.4)
UCI	1 (3.6)	10 (4.5)	0.25	
Hematología	2 (7.1)	14 (6.3)	0.27	
Oncología	2 (7.1)	36 (16.3)	0.27	
Servicios Quirúrgicos	2 (7.1)	9 (4.1)	0.36	
OPAT, n (%)				
Comorbilidades, n (%)				
Factores Riesgo Cardiovascular	22 (78.6)	101 (45.7)	0.001	1.67 (0.49-5.62)
Enfermedad Cardiovascular	6 (21.4)	72 (32.6)	0.231	
Patología Respiratoria	10 (35.7)	64 (29)	0.461	
Patología Gastrointestinal y Hepática	5 (17.9)	40 (18.1)	0.975	

Enfermedad Renal Crónica	4 (14.3)	31 (14)	0.97	0.94 (0-21-4.33)
Neoplasia sólida activa	3 (10.7)	17 (7.7)	0.526	1.81 (0.289-11.41)
Neoplasia hematológica	4 (14.3)	29 (13.1)	0.864	1.21 (0.24-6.16)
Patología Metabólica	11 (39.3)	72 (32.6)	0.478	
Patolología Neurológica	6 (21.4)	15 (6.8)	0.019	2.59 (0.69-9.85)
Patología Psiquiátrica	0 (0)	9 (4.1)	0.6	
ACV	3 (10.7)	11 (5)	0.199	
Inmunosupresión	10 (35.7)	42 (19)	0.04	2.03 (0.52-7.88)
Sobreinfección COVID-19	7 (25)	27 (12.2)	0.063	2.08 (0.43-10.12)
Número de focos infecciosos, media (IQR)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.945	
Tipo de infección, n (%)				
Bacteriemia	5 (17.9)	39 (17.6)	0.978	
Endocarditis infecciosa	1 (3.6)	2 (0.9)	0.223	
Neumonía Adquirida Comunidad	10 (35.7)	50 (22.6)	0.127	
Neumonía Nosocomial	9 (32.1)	53 (24)	0.347	
Neumonía Ventilación Mecánica	2 (7.1)	3 (1.4)	0.04	0.12 (0.004-3.89)
Infección Piel y Partes Blandas	3 (10.7)	51 (23.1)	0.135	
Infección Tracto Urinario	0 (0)	10 (4.5)	0.251	
Infección SNC	0 (0)	8 (3.6)	0.306	
Infección Intraabdominal	1 (3.6)	8 (3.6)	0.99	
Infección Osteoarticular	1 (3.6)	13 (5.9)	0.617	
Espondilodiscitis	0 (0)	3 (1.4)	0.535	
Otro tipo de Infección	0 (0)	4 (1.8)	0.473	
Sepsis o Shock séptico	16 (57.1)	61 (27.6)	0.0001	2.94 (1.01-8.54)
Microbiología y adquisición de la infección, n (%)				
Aislamiento microbiológico			0.758	
Infección monomicrobiana	9 (32.1)	84 (38)		
Infección polimicrobiana	6 (21.4)	50 (22.6)		
Lugar de adquisición de infección			0.762	
Comunitaria	12 (42.9)	95 (43)		
Nosocomial	10 (35.7)	90 (40.7)		
Nosohusial	6 (21.4)	36 (16.4)		
CGP	8 (28.6)	80 (36.2)	0.426	
SARM	5 (17.9)	19 (8.6)	0.118	
SAMS	2 (7.1)	19 (8.6)	0.794	
SCN	0 (0)	20 (9)	0.097	
Enterococcus faecalis	1 (3.6)	7 (3.2)	0.909	
Streptococcus pneumoniae	0 (0)	5 (2.3)	0.421	
BGN	6 (21.4)	45 (20.4)	0.895	
Pseudomonas aeruginosa	5 (17.9)	26 (11.8)	0.358	
Tratamiento antibiótico				
Dosis total de Ceftobiprole (mg), media (IQR)	9 (4.5-12.75)	10.5 (7.5-15)	0.049	0.91 (0.73-1.12)
Duración de tratamiento con Ceftobiprole (días), media (IQR)	6 (3-8.5)	7 (5-10)	0.029	1.08 (0.82-1.4)
Régimen antibiótico:				
Monoterapia Ceftobiprole, n (%)	16 (57.1)	118 (53.4)	0.708	
Combinación antibióticos, n (%)	12 (42.9)	103 (46.6)		
Prescripción de Ceftobiprole:				
Primera línea, n (%)	6 (21.4)	68 (30.8)	0.308	
Terapia de rescate, n (%)	22 (78.6)	153 (69.2)		
Tratamiento empírico, n (%)	22 (78.6)	146 (66.1)	0.183	1.34 (0.4-4.49)



DISCUSIÓN

Los estudios en vida real son claves para poder extrapolar los datos que se obtienen de los ensayos clínicos a la práctica clínica habitual, puesto que los EC tienen criterios de inclusión y exclusión muy estrictos, y no reflejan bien al paciente atendido día a día (118).

La evidencia obtenida de estudios en vida real o *real-world evidence* (RWE) se genera en el contexto de la práctica clínica habitual y, por tanto, fuera de los EC controlados y aleatorizados (119). Los EC tienen una alta validez interna, pero al partir de poblaciones muy seleccionadas, los resultados no son totalmente extrapolables a la población general (120).

Los RWE provienen de aplicar la evidencia procedente de los EC en la práctica clínica habitual, ampliando así el conocimiento (121). Otra de sus fortalezas es que permiten ahorrar tiempo y dinero, así como obtener información relevante acerca de la seguridad y efectividad de los fármacos en pacientes reales, con comorbilidades (122). Los RWE, no obstante, al partir de datos con menor validez interna, comprenden otras incertidumbres: hay autores que también propugnan que a veces los resultados son inexactos o incluso faltan datos (123) y es que estos estudios no pueden demostrar causalidad (121), puesto que no están diseñados para ello; en este sentido, y para que la validez de sus resultados sea sólida, es vital estén correctamente diseñados (122).

Nuestro trabajo es, hasta la fecha en la que se redacta este documento, el que tiene mayor tamaño muestral, heterogeneidad de los sujetos incluidos, focos infecciosos tratados y microorganimos analizados. Previamente se han publicado varias cohortes con un reducido número de sujetos que analizaban el uso de Ceftobiprole en vida real. A la hora de considerar los resultados, podrían dividirse en aquellas en las que Ceftobiprole se utilizaba como tratamiento de diversas infecciones, incluyendo los usos fuera de ficha técnica; y aquellas en las que Ceftobiprole se analizaba en el tratamiento de la neumonía. Una de las cohortes comentadas previamente es la CEFTO-CURE, (124), cuyas diferencias con nuestro trabajo fueron el tamaño muestral (en nuestro caso 249 sujetos pertenecientes a 13 hospitales españoles vs. 182 sujetos de 10 hospitales italianos), número de dosis recibidas [al menos 6 dosis (48 horas de tratamiento) vs. mínimo 3 dosis]; y finalmente, en el seguimiento de los sujetos (24 semanas vs. 4 semanas).

En cuanto a la epidemiología, nuestros pacientes eran mayores, con un alto índice de comorbilidades, entre las que destacaba la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular (en más del 30%); similar a los sujetos incluidos en las dos cohortes italianas (124, 125).

En relación al lugar de adquisición de la infección, el 57% eran nosocomiales o nosohusiales. Se administraba en un 5% en el programa de tratamiento antibiótico domiciliario (TADE). El hecho de que Ceftobiprole sea un betalactámico y de que su formulación sea estable en 24 horas lo convierte en un antibiótico muy interesante en el tratamiento de hospitalización domiciliaria de pacientes con infecciones por BGN no productores de BLEE, incluyendo a la *Pseudomonas* spp. y CGP, como *Enterococcus* spp. sensible a ampicilina y SARM (126). Ceftarolina fue el primer betalactámico con actividad anti-SARM y se utiliza *off-label* en el tratamiento de la bacteriemia por SARM (127). En este sentido, Ceftobiprole ha desmostrado en un ensayo clíncio doble ciego, randomizado recientemente publicado no ser inferior a daptomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM (128).

Otro aspecto a destacar en nuestro estudio es que en más de la mitad de los casos Ceftobiprole se usó en monoterapia, lo cual supone una diferencia frente a la cohorte italiana (124), en el que prácticamente 2/3 de los pacientes lo recibieron en combinación con otros antimicrobianos. Los antibióticos con los que más se combinó Ceftobiprole en nuestra cohorte fueron daptomicina, posiblemente buscando sinergia (129, 130), y metronidazol para ampliar la cobertura a los anaerobios.

En nuestro estudio Ceftobiprole fue prescrito en el 68% de los casos de forma empírica, siendo éste adecuado hasta en el 83%, aunque tan solo en 1/3 de los pacientes fue el tratamiento de primera línea, datos muy similares a los encontrados por los italianos (124). A diferencia de estos, que tan solo lograron aislamiento microbiológico en el 39% de los casos, nosotros obtuvimos aislamiento en el 60% de los sujetos; en aquellos aislamientos en los que se testó Ceftobiprole, el 100% de los mismos fueron sensibles. Este hecho está en la misma línea de estudios previos como el de Hawser et al, confirmando que casi diez años después de que este antibiótico comenzara a utilizarse en escenarios clínicos, la resistencia frente a CGP, y concretamente en SARM, es poco probable que se desarrolle (131).

En cuanto al perfil de las infecciones tratadas en nuestra cohorte, resulta relevante que más de 1/3 de los pacientes incluidos tenían una infección con datos de sepsis o shock séptico. En multiples estudios el shock séptico ha sido encontrado como factor de riesgo de mortalidad, independientemente del foco, del aislamiento, del tipo de infección poli o monomicrobiana, o de la presencia o no de bacteriemia (132). También es conocido que, en pacientes con infecciones graves, la mortalidad aumenta considerablemente cuando el tratamiento antibiótico es inadecuado, como demostraron Kumar et al con una cohorte multicéntrica de más de 5000 sujetos en shock séptico, en la que la mortalidad era cercana al 50% cuando el tratamiento antibiótico era adecuado, y del 89% cuando era inadecuado (133). En esta misma línea se encuentran los resultados de nuestro trabajo, en el que la presencia de sepsis y/o shock séptico constituye un factor directamente relacionado con la mortalidad global. Es por ello, como indica un análisis post-hoc, que Ceftobiprole es una buena estrategia terapéutica, incluso en pacientes con sepsis u otros factores de riesgo de mala evolución, como por ejemplo estancia en UCI o edad mayor de 75 años (134).

Por otra parte, en relación a la complejidad de las infecciones tratadas en nuestra cohorte, hay que mencionar que uno de cada siete sujetos tenían coinfección por SARS-CoV-2 (COVID-19). La sobreinfección por SARS-CoV-2 en pacientes críticos con neumonía nosocomial o asociada a ventilación empeora el pronóstico, aunque no incrementa la tasa de infección fúngica invasiva, ni modifica el tipo de microorganismo aislado a nivel respiratorio (135). Sin embargo, hay estudios que demuestran que los CGP son los patógenos que más frecuentemente se asocian a coinfección bacteriana del COVID-19 (136), lo que convierte a Ceftobiprole en una buena opción terapéutica en estos casos.

En nuestro estudio Ceftobiprole se utilizó para infección respiratoria en algo más de la mitad de los casos, a pesar de ser la única indicación que tiene este antibiótico en nuestro país (137). Esta es una de las principales diferencias con respecto a la cohorte CEFTO-CURE (124), en la que Ceftobiprole se empleó hasta en 2/3 de los casos para el tratamiento de neumonías, y con tan solo 2 casos de NAVM. Nuestra tasa de éxito clínico global en neumonía (incluyendo las asociadas a ventilación mecánica) fue del 76,3%, siendo del 85,5% en NN y del 60% en NAVM. Nuestros resultados son similares a los comunicados previamente en EC (138, 139), estudios de vida real (124) y pequeñas series observacionales, en las que se pautó Ceftobiprole

en pacientes con neumonía (excluyendo la NN) cuya tasa de curación oscilaba entre el 85,4% (140) y el 80% (141). Los malos resultados obtenidos en los EC de Ceftobiprole en NAVM se han atribido a la heterogeneidad de los sujetos, en cuanto a características clínicas y microbiológicas (142).

Otra de las aportaciones de nuestro estudio es el uso de Ceftobiprole en síndromes o infecciones fuera de ficha en práctica clínica, a criterio del médico responsable. En concreto, se usó en el tratamiento de IPPB en uno de cada cinco sujetos, lo que supone la mayor experiencia en vida real hasta el momento de Ceftobiprole en este tipo de infecciones, con un tasa de curación clínica del 94,6%. Hasta ahora existían datos testimoniales en series previas con 9 (124) y 4 sujetos (143, 125). Ceftobiprole tiene tres EC de no inferioridad en IPPB que lo hallaron similar a sus comparadores en respuestas clínica y microbiológica, y en seguridad (143, 144). El TARGET (145) es un EC realizado en IPPB, compuesto por 679 participantes que comparaba Ceftobiprole vs. vancomicina más aztreonam; la tasa de éxito clínico temprano (48-72h) fue similar (91,3% vs. 88,1%); pero en caso de infección por SAMS Ceftobiprole mostró superioridad a la combinación (145).

En orden de frecuencia, el siguiente foco infeccioso tratado en nuestro estudio fue la bacteriemia, en concreto uno de cada seis sujetos la tenían. Previamente se habían registrados series pequeñas en las que Ceftobiprole se usó para el tratamiento de endocarditis (146) y bacteriemias por SARM (147), con excelentes tasas de curación clínica (83,3% y 100% respectivamente), aunque en la mayoría de casos había sido prescrito en combinación con otros antiestafilocócicos (vancomicina o daptomicina). Muy recientemente se han publicado los resultados del estudio ERADICATE, un EC multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de no inferioridad que comparaba Ceftobiprole vs. Daptomicina ± Aztreonam en el tratamiento de 387 bacteriemias complicadas por *S. aureus* (128), cuyo foco, en más de la mitad de los casos era una IPPB. Ambos antibióticos presentaron resutlados superponibles en curación clínica [69,8% vs. 68,7% (IC 95% −7,1 a 11,1)] y microbiológica [82% vs. 77,3% (IC 95% −2,9 a 13)].

Previamente otros investigadores habían evaluado Ceftobiprole vs. comparadores en el tratamiento de bacteriemias estafilocócicas extrapolando los datos de los EC y habían

concluido que que Ceftobiprole presentaba menor mortalidad en bacteriemias por SARM y menor mortalidad a los 30 días por cualquier causa (148).

Como punto débil del ERADICATE, mencionar que tan solo aproximadamente 1/4 de los pacientes tenían bacteriemias por SARM (el resto eran cepas sensibles a meticilina) aunque no hubo diferencias entre ambos subgrupos, por lo que se puede inferir que Ceftobiprole es un buen antiestafilocócico también en cepas resistentes a meticilina (129). En nuestro caso, si bien el número total de bacteriemias era menor, la tasa de curación clínica con Ceftobiprole era elevada, cercana al 90%, con la dosis habitual (500mg cada 8 horas). Hay autores que proponen dosis más altas de este antibiótico (500mg cada 6 horas o 1g cada 8 horas) en caso de infecciones de alto inóculo, tales como bacteriemias o endocarditis infecciosa, y en pacientes graves, críticos con hiperfiltración (149). Por otra parte, Ceftobiprole representa una opción muy interesante en el caso de bacteriemias asociadas a catéter que pueden estar producidas por microorgansimos gram positivos y/o negativos, espectro que no proporcionan otros antiestafilocócicos clásicos (150). Por último, señalar que recientemente nuestro grupo acaba de publicar datos en vida real que compara Ceftarolina vs. Ceftobiprole (estudio CEFT-to-CEFT), y encuentran ambos antibióticos similares en eficacia tanto por microorganismos o síndromes tratados (151).

En nuestra serie se incluyeron tan solo 3 pacientes con endocarditis infecciosa (EI), de los cuales se curaron dos casos. Previamente otros estudios (143, 146) habían incluido pacientes con EI (16 y 12 sujetos, respectivamente) con una tasa de éxito clínico elevada, del 85%. En modelos experimentales de EI en ratón (152), Ceftobiprole demostró superioridad a daptomicina, vancomicina y linezolid en cuanto a la reducción de la carga bacteriana en vegetaciones valvulares producidas por SARM; in vitro, también los resultados de actividad de Ceftobiprole frente aislamientos de microorganismos que habitualmente se aíslan en las endocarditis eran muy alentadores (153). Por todo lo dicho, esta cefalosporina de quinta generación se ha convertido en una alternativa potencial en el tratamiento de las infecciones endovasculares (154).

Otro de los focos infecciosos tratado en nuestra cohorte fue el osteoarticular (IO). Las osteomielitis son infecciones complejas de tratar, que en ocasiones requieren desbridamiento y

antibioterapia muy prolongada, a pesar de lo cual en muchas ocasiones no se logra la esterilización del hueso, lo que conlleva recaídas frecuentes (155). El uso de Ceftobiprole en IO en nuestro trabajo tiene resultados similares a los encontrados en pequeños estudios de vida real, fundamentalmente en osteomielitis polimicrobiana sobre pie diabético (156) y en el registro canadiense CLEAR (143). También hay datos in vitro en modelos de ratones con osteomielitis por SARM con un 100% de curación microbiológica (157). Existen estudios de vigilancia que analizaron la susceptibilidad a Ceftobiprole de los microorganismos de infecciones osteoarticulares, con buenos resultados (158). Al igual que lo que sucede en la bacteriemia asociada a catéter, un porcentaje no despreciable de las IO estaba producido por microorganismos gram negativos; en una serie de osteomielitis en pacientes diabéticos el 18% estaban producidas por enterobacterias o *P. aeruginosa* (159). Hechos como este convierten a Ceftobiprole en una buena opción en el tratamiento de infecciones osteoarticulares polimicrobianas.

Otras infecciones tratadas en nuestra cohorte *off-label* fueron infecciones de tracto urinario, infecciones intraabdominales o del sistema nervioso central (SNC). Existen datos de efectividad de Ceftobiprole en modelo murino de infección del tracto urinario (ITU) frente a enterococo (160), y está recomendado por expertos como una posible opción en ITU complicada producida por *Pseudomonas* spp. (161). También, se trataron 8 infecciones del SNC, como en la cohorte de Zhanel, basándose en el modelo de ratones con meningitis (162).

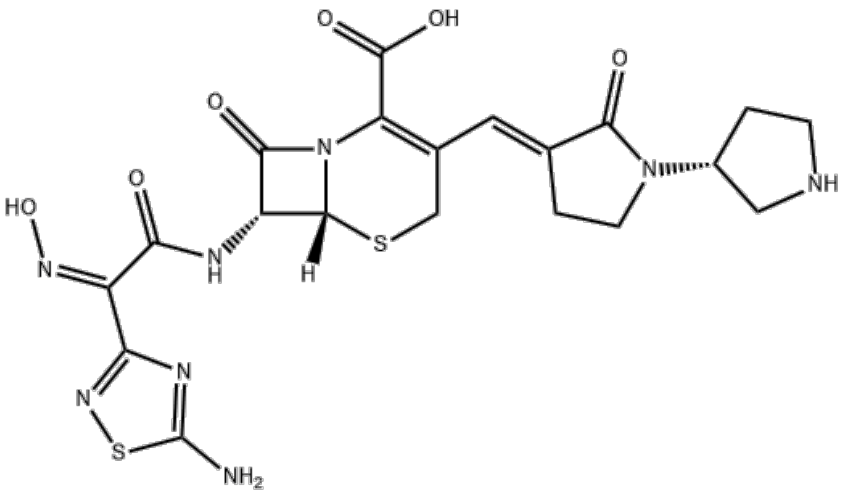
En cuanto a los resultados en salud, hallamos una tasa de mortalidad cruda total asociada a la infección del 11,2%. Los microorganismos con mayor mortalidad fueron el SARM y *Pseudomonas aeruginosa,* 20,8% y 16,1%, respectivamente. Por focos, la mayor tasa de mortalidad la presentó la NAVM con un 40%, explicable por la heterogeneidad de los pacientes; seguida de la neumonía con sobreinfección por COVID-19 del 20%, la NAC que requería hospitalización del 16,7%, la NN 14,5%, la bacteriemia del 11,4% e IPPB del 5,6%. Los datos de mortalidad descritos en los EC de Ceftobiprole en NAC eran inferiores al 1%; esta diferencia con nuestros datos se debe a los criterios de exclusión de los EC, entre los que se encontraban: haber recibido antibiótico antes de Ceftobiprole durante más de 24 horas en los tres días previos, neumonía aspirativa, neumonía vírica o por *Pneumocystis jiroveci*, infección polimicrobiana o datos sugerentes de neumonía atípica por hallazgos radiológicos o clínica del

paciente (138). En el ensayo de NN, la mortalidad total fue del 16,7% y la atribuida a la infección del 5,9%; nuevamente la gran diferencia entre los resultados se basa en los criterios de exclusión: insuficiencia renal grave o disfunción hepática, evidencia de infección con patógenos resistentes a la ceftazidima o ceftobiprole, y condiciones clínicas que pudieran interferir con la evaluación de la eficacia, como shock sostenido, tuberculosis activa, absceso pulmonar o neumonía post-obstructiva; por último los participantes no debían haber recibido tratamiento antibiótico sistémico durante más de 24 horas en las 48 horas anteriores a la inscripción en el ensayo (139).

Por último, cuando analizamos los principales factores relacionados con la mortalidad global de nuestra cohorte encontramos que fueron: mayor edad (nuestros pacientes tenían una media de 66,6 años), la presencia de sepsis/shock séptico y estar ingresado en UCI; factores todos ellos relacionados en trabajos previos de forma independiente con una mayor de mortalidad cruda en cualquier tipo de infección (163). En la cohorte italiana del CEFTO-CURE, otros factores como la ventilación mecánica y el origen nosocomial de la infección se asociaban con mayor mortalidad por todas las causas (124).

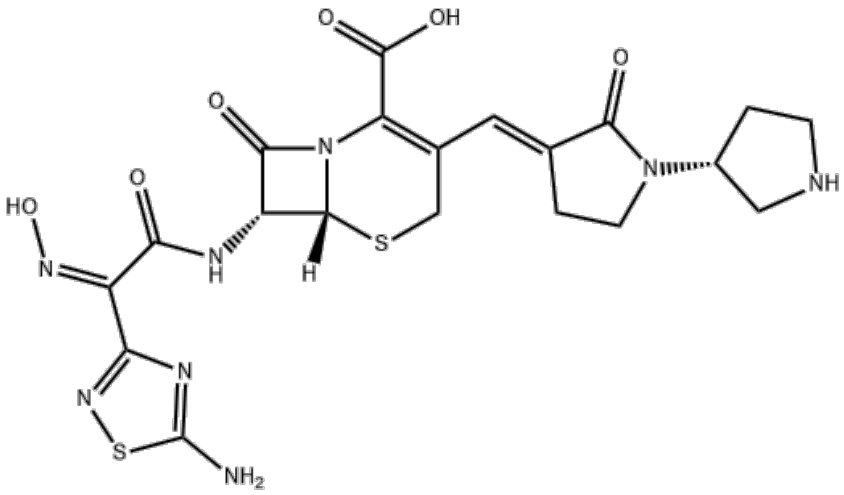
En cuanto al perfil de seguridad de Ceftobiprole, en nuestro estudio no hubo ningún abandono del tratamiento y tan solo el 0,4% (1 sujeto) tuvo un efecto adverso grave. El resto de efectos adversos fueron leves (4 sujetos) o moderados (otros 4 sujetos). Estos datos son muy parecidos a los publicados en un estudio unicéntrico de vida real sobre el uso de Ceftobiprole en 29 pacientes con infecciones ingresados en un hospital de tercer nivel (125). En cambio, otros registros como el del ERADICATE, a pesar de partir de condiciones más controladas, muestran una frecuencia de efectos adversos algo superior, hasta del 13% (128).

Nuestro trabajo tiene las limitaciones propias derivadas de su diseño, como el sesgo de selección; pero, por otra parte, tiene fortalezas, como el gran número de sujetos incluidos, el mayor hasta el momento; su naturaleza multicéntrica, y por último, que al tratarse de un estudio de vida real describe lo más fielmente posible el escenario y el tipo de paciente en el que se está empelando Ceftobiprole en la práctica clínica española.



CONCLUSIONES

1. En nuestra cohorte, Ceftobiprole se indicó solo en la mitad de las ocasiones para el tratamiento de infecciones respiratorias; en el resto de los casos se usó para el tratamiento de otros focos infecciosos para los que no está aprobado su uso. Fundamentalmente se utilizó en pacientes graves y pluripatológicos, con comorbilidades entre las que destacan la HTA, la diabetes mellitus o la enfermedad cardiovascular establecida.
2. El 100% de las microorganimos testados fueron sensibles a Ceftobiprole.
3. La dosis media de Ceftobiprole administrada por paciente fue de 10,5 gramos, durante una semana, en monoterapia en algo más de la mitad de los casos, y fundamentalmente como tratamiento de rescate.
4. La tasa de curación clínica en los distintos síndromes infecciosos fue en ITU, espondilodiscitis e infección del SNC del 100%, en IPPB del 94,4%, en IO del 92,9%, en infección intraabdominal del 88,9%, en bacteriemia del 88,6%, en NN del 85,5%, en NAC del 83,3%, en EI del 66,7% y en NAVM del 60%. El porcentaje de reingresos fue del 6% y de recidiva en el primer mes del 1,2%.
5. La mortalidad global de la cohorte fue del 21,7%, la atribuible a la infección del 11,2%, siendo a los 14 días y 28 días, del 6,8% y 3,6% respectivamente, y tardía a las 24 semanas, del 0,08%.
6. Ceftobiprole es un antibiótico seguro, con una tasa de efectos adversos del 3,6%, que no llevaron a la interrupción del tratamiento.



BIBLIOGRAFÍA

1. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. Nature. 2011; 477:457–61.

2. Beatson SA, Walker MJ. Microbiology. Tracking antibiotic resistance. Science. 2014; 345:1454–5.

3. Sommer MOA, Munck C, Toft-Kehler RV, Andersson DI. Prediction of antibiotic resistance: time for a new preclinical paradigm? Nat Rev Microbiol. 2017; 15:689–96.

4. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 48:1–12.

5. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med. 2010; 362:1804–13.

6. Karaman R, Jubeh B, Breijyeh Z. Resistance of Gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. Molecules. 2020; 25:2888.

7. Lozano C, Torres C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35 Suppl 1:2–8.

8. Zhou M, Wang L, Wang Z, Kudinha T, Wang Y, Xu Y, et al. Molecular characterization of penicillin-binding Protein2x, 2b and 1a of streptococcus pneumoniae causing invasive pneumococcal diseases in China: A multicenter study. Front Microbiol. 2022; 13: 838790.

9. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18:268–81.

10. Burnham JP, Lane MA, Kollef MH. Impact of sepsis classification and multi- drug-resistance status on outcome among patients treated with appropriate ther- apy. Crit Care Med 2015; 43:1580–6.

11. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: Retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. Clin Infect Dis. 2018; 67:1803–14.

12. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2022. Available at: https://www.who.int/ news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance.

13. Incentivising the development of new antibacterial treatments 2023. Progress Report by the Global AMR R&D Hub & WHO. Available at www.globalamrhub.org/wp-content/uploads/2023/05/2.-G7_FULLReport_HUB_WHO_FINAL_10052023.pdf

14. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. U.S. Department of Health and Human Services 2019. Available at: www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html.

15. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data

16. Murray C, Ikuta K, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022; 399: 629-655.

17. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020; 396:1204–22.

18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the European Union and the European Economic Area, 2016-2020. Stockholm: ECDC, 2022.

19. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis. 2009; 49: 1175–84.

20. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Wellcome Trust and HM Government. 2014. Amr-review.org.

21. World Bank. 2017. "Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future." Washington, DC: World Bank. License: Creative Commons Attribution CC BY 3.0 IGO

22. The Global Risks Report 2018, 13th Edition. World Economic Forum. www.weforum.org.

23. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. Clin Infect Dis. 2000; 31 Suppl 4: S131-8.

24. Bassetti M, Rello J, Blasi F, Goossens H, Sotgiu G, Tavoschi L, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56: 106184.

25. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2014; 42: 2342–9.

26. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, Danner RL, Chen H-C, Fram D, et al. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. JAMA Netw Open. 2020; 3: e202899.

27. Hung Y-P, Lee C-C, Ko W-C. Effects of inappropriate administration of empirical antibiotics on mortality in adults with bacteraemia: Systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 869822.

28. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. Drugs. 1998; 55: 323–30.

29. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-resistant bacteria in the community: An update. Infect Dis Clin North Am. 2020; B34: 709–22.

30. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with Staphylococcus aureus in the United States, 2001-2004. J Infect Dis. 2008; 197: 1226–34.

31. Gupta K, Martinello RA, Young M, Strymish J, Cho K, Lawler E. MRSA nasal carriage patterns and the subsequent risk of conversion between patterns, infection, and death. PLoS One. 2013; 8: e53674.

32. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006; 355: 666–74.

33. Crum NF, Lee RU, Thornton SA, et al. Fifteen-year study of the changing epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Am J Med 2006; 119: 943–51.

34. Mediavilla JR, Chen L, Mathema B, Kreiswirth BN. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). Curr Opin Microbiol. 2012; 15: 588–95.

35. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated meticillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet. 2010; 375: 1557–68.

36. Fowler VG Jr., Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of Staphylococcus aureus bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. Clin Infect Dis 1998; 27: 478–86.

37. Evans RS, Classen DC, Pestotnik SL, Lundsgaarde HP, Burke JP. Improving empiric antibiotic selection using computer decision support. Arch Intern Med 1994; 154: 878–84.

38. Guía local de apoyo a la antibioterapia empírica. Grupo de expertos para la optimización de la antibioterapia, comisión de infecciones. 2ª edición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ISBN 978-84-17970-53-6.

39. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. Crit Care. 2021; 25: 307.

40. Pasquau J, Matesanz M. Duration of antimicrobial therapy. Rev Esp Quimioter. 2015; 28 Suppl 1: 30–3.

41. Sadyrbaeva-Dolgova S, Aznarte-Padial P, Pasquau-Liaño J, Expósito-Ruiz M, Calleja Hernández MÁ, Hidalgo-Tenorio C. Clinical outcomes of carbapenem de-escalation regardless of microbiological results: A propensity score analysis. Int J Infect Dis. 2019; 85: 80-87.

42. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018; 392:75–87.

43. Arulappen AL, Danial M, Ng LW, Teoh JC. The impact of antibiotics administration on mortality for time in sepsis and septic shock patients including possible reasons for delayed administration in Malaysia. Antibiotics (Basel). 2022; 11: 1202.

44. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic

shock 2021: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med. 2021; 49: e1063–143.

45. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 196: 856–63.

46. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA. 2016; 315: 801–10.

47. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy: Implications for optimizing antimicrobial therapy. Virulence. 2014; 5: 80–97.

48. Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E, Lopez-Pueyo MJ, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. Crit Care. 2012; 16: R223.

49. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Who.int. World Health Organization; 2017.

50. COVID-19: U.S. impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases; 2022. dx.doi.org/10.15620/cdc:117915.

51. Karaba SM, Jones G, Helsel T, Smith LL, Avery R, Dzintars K, et al. Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 patients, A multicenter study. Open Forum Infect Dis. 2021; 8: ofaa578.

52. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2021.

53. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021.

54. Mapa microbiológico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. 2021.Accesible en https://www.huvn.es/asistencia_sanitaria/microbiologia/mapa_microbiologico

55. (World Health Organization. Regional Office for Europe. (2022). WHO Regional Office for Europe Antimicrobial Medicines Consumption (AMC) Network: AMC data 2019. World Health Organization. Regional Office for Europe. https://apps.who.int/iris/handle/10665/363394.

56. Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. Nat Med. 2018; 24:10–9

57. You Y, Silbergeld EK, Nosanchuk JD, Montforts M. Learning from agriculture: understanding low-dose antimicrobials as drivers of resistome expansion. Front Microbiol. 2014

58. Chantziaras I, Boyen F, Callens B, Dewulf J. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. J Antimicrob Chemother. 2014; 69:827–34.

59. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 112: 5649–54.

60. FDA: Antibiotic use in food animals continues to rise. CIDRAP. 2016. Available from: https://www.cidrap.umn.edu/antimicrobial-stewardship/fda-antibiotic-use-food-animals-continues-rise

61. An European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR). Europa.eu. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf

62. Incentivising the development of new antibacterial treatments 2023. Progress Report by the Global AMR R&D Hub & WHO. Available at https://globalamrhub.org/wp-content/uploads/2023/05/2.-G7_FULLReport_HUB_WHO_FINAL_10052023.pdf

63. 2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Who.int. World Health Organization; 2022.

64. Grant JM, Porter C, Charles MK, Bryce EA, Wong T, Stefanovic A, et al. Potential influence of rapid diagnostics on timeliness of management decisions for patients with positive blood cultures. Off J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can. 2020; 5: 21–8.

65. Dare RK, Lusardi K, Pearson C, McCain KD, Daniels KB, Van S, et al. Clinical impact of accelerate pheno rapid blood culture detection system in bacteremic patients. Clin Infect Dis. 2021; 73:e4616–26.

66. Seitz T, Holbik J, Hind J, Gibas G, Karolyi M, Pawelka E, et al. Rapid detection of bacterial and fungal pathogens using the T2MR versus blood culture in patients with severe COVID-19. Microbiol Spectr. 2022; 10: e0014022.

67. Joung MK, Lee J-A, Moon S-Y, Cheong HS, Joo E-J, Ha Y-E, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. Crit Care. 2011; 15: R79.

68. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 4210–9.

69. Bush K, Bradford PA. Β-lactams and β-lactamase inhibitors: An overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016; 6: a025247.

70. Livermore DM. Can beta-lactams be re-engineered to beat MRSA? Clin Microbiol Infect. 2006; 12 Suppl 2: 11–6.

71. Chambers HF. Ceftobiprole: in-vivo profile of a bactericidal cephalosporin. Clin Microbiol Infect. 2006; 12 Suppl 2: 17–22.

72. Davies TA, Page MGP, Shang W, Andrew T, Kania M, Bush K. Binding of ceftobiprole and comparators to the penicillin-binding proteins of Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, and Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 2621–4.

73. Hebeisen P, Heinze-Krauss I, Angehrn P, Hohl P, Page MG, Then RL. In vitro and in vivo properties of Ro 63-9141, a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant staphylococci. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 825–36.

74. Zhanel GG, Lam A, Schweizer F, Thomson K, Walkty A, Rubinstein E, et al. Ceftobiprole: A review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalosporin. Am J Clin Dermatol. 2008; 9: 245–54.

75. Vidaillac C, Rybak MJ. Ceftobiprole: first cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Pharmacotherapy. 2009; 29: 511–25.

76. Ligozzi M, Pittaluga F, Fontana R. Modification of penicillin-binding protein 5 associated with high-level ampicillin resistance in Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 354–7.

77. Davies TA, Shang W, Bush K. Activities of ceftobiprole and other beta-lactams against Streptococcus pneumoniae clinical isolates from the United States with defined

substitutions in penicillin-binding proteins PBP 1a, PBP 2b, and PBP 2x. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 2530–2.

78. Kosowska K, Hoellman DB, Lin G, Clark C, Credito K, McGhee P, et al. Antipneumococcal activity of ceftobiprole, a novel broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 1932–42.

79. Amsler KM, Davies TA, Shang W, Jacobs MR, Bush K. In vitro activity of ceftobiprole against pathogens from two phase 3 clinical trials of complicated skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 3418–23.

80. Jones RN, Deshpande LM, Mutnick AH, Biedenbach DJ. In vitro evaluation of BAL9141, a novel parenteral cephalosporin active against oxacillin-resistant staphylococci. J Antimicrob Chemother. 2002; 50: 915–32.

81. Pillar CM, Aranza MK, Shah D, Sahm DF. In vitro activity profile of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin, against recent gram-positive and gram-negative isolates of European origin. J Antimicrob Chemother. 2008; 61: 595–602.

82. Issa NC, Rouse MS, Piper KE, Wilson WR, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of BAL9141 against clinical isolates of gram-negative bacteria. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004; 48: 73–5.

83. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftobiprole, a novel anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus cephalosporin, tested against contemporary pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2005-2006). Diagn Microbiol Infect Dis. 2008; 61: 86–95

84. Zbinden R, Pünter V, von Graevenitz A. In vitro activities of BAL9141, a novel broad-spectrum pyrrolidinone cephalosporin, against gram-negative nonfermenters. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 871–4.

85. Ednie L, Shapiro S, Appelbaum PC. Antianaerobe activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007; 58: 133–6.

86. Wootton M, Bowker KE, Holt HA, MacGowan AP. BAL 9141, a new broad-spectrum pyrrolidinone cephalosporin: activity against clinically significant anaerobes in comparison with 10 other antimicrobials. J Antimicrob Chemother. 2002; 49: 535–9.

87. Bogdanovich T, Clark C, Ednie L, Lin G, Smith K, Shapiro S, et al. Activities of ceftobiprole, a novel broad-spectrum cephalosporin, against Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 2050–7.

88. Queenan AM, Shang W, Kania M, Page MGP, Bush K. Interactions of ceftobiprole with beta-lactamases from molecular classes A to D. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 3089–95.

89. Banerjee R, Gretes M, Basuino L, Strynadka N, Chambers HF. In vitro selection and characterization of ceftobiprole-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 2089–96.

90. Baum EZ, Crespo-Carbone SM, Morrow BJ, Davies TA, Foleno BD, He W, et al. Effect of MexXY overexpression on ceftobiprole susceptibility in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 2785–90.

91. Torres A, Mouton JW, Pea F. Pharmacokinetics and dosing of ceftobiprole medocaril for the treatment of hospital and community-acquired pneumonia in different patient populations. Clin Pharmacokinet. 2016; 55: 1507–20.

92. Janssen-Ortho, Inc. Zeftera (ceftobiprole medocaril) package insert. Toronto, Ontario, Canada; 2008.

93. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Schleimer M, Sauer J, Man A, Nashed N, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of a novel broad-spectrum cephalosporin (BAL5788) in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 2570–5.

94. Schmitt-Hoffmann A, Nyman L, Roos B, Schleimer M, Sauer J, Nashed N, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of a novel broad-spectrum cephalosporin (BAL5788) in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 2576–80.

95. Summary of product characteristics—Zevtera. 20 Nov 2013. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/9164#gref. Accessed 25 May 2023.

96. Murthy B, Schmitt-Hoffmann A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin with broad-spectrum activity. Clin Pharmacokinet. 2008; 47: 21–33.

97. Barbour A, Schmidt S, Sabarinath SN, Grant M, Seubert C, Skee D, et al. Soft-tissue penetration of ceftobiprole in healthy volunteers determined by in vivo microdialysis. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 2773–6.

98. Rodvold KA, Nicolau DP, Lodise TP, Khashab M, Noel GJ, Kahn JB, et al. Identifying exposure targets for treatment of staphylococcal pneumonia with ceftobiprole. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 3294–301.

99. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B. Ceftobiprole: pharmacokinetics and PK/PD profile. Rev Esp Quimioter. 2019; 32 Suppl 3:11–6.

100. Backstrom T, Panagiotidis G, Beck O, Asker-Hagelberg C, Rashid MU, Weintraub A, et al. Effect of ceftobiprole on the normal human intestinal microflora. Int J Antimicrob Agents. 2010; 36: 537–41.

101. Ceftobiprole medocaril: Bal5788, jnj 30982081, jnj30982081, ro 65-5788, ro 655788. Drugs R D. 2006; 7: 305–11.

102. Kimko H, Murthy B, Xu X, Nandy P, Strauss R, Noel GJ. Population pharmacokinetic analysis of ceftobiprole for treatment of complicated skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Mar; 53: 1228-30.

103. Craig WA, Andes DR. In vivo pharmacodynamics of ceftobiprole against multiple bacterial pathogens in murine thigh and lung infection models. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 3492– 6.

104. Dauner DG, Nelson RE, Taketa DC. Ceftobiprole: A novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Am J Health Syst Pharm. 2010; 67: 983–93.

105. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Ceftobiprole: rationale for the clinical breakpoints, version 1.0, 2016. Available at: http://www.eucast.org.

106. Mouton JW, Schmitt-Hoffmann A, Shapiro S, Nashed N, Punt NC. Use of Monte Carlo simulations to select therapeutic doses and provisional breakpoints of BAL9141. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 1713–18

107. Lodise TP Jr, Pypstra R, Kahn JB et al. Probability of target attainment for ceftobiprole as derived from a population pharmacokinetic analysis of 150 subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 2378-87.

108. Salem AH, Zhanel GG, Ibrahim SA, Noreddin AM. Monte Carlo simulation analysis of ceftobiprole, dalbavancin, daptomycin, tigecycline, linezolid and vancomycin pharmacodynamics against intensive care unit-isolated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2014; 41: 437–43.

109. Pankuch GA, Appelbaum PC. Postantibiotic effect of ceftobiprole against 12 Gram-positive organisms. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 3956–8.

110. Kresken M, Körber-Irrgang B, Läuffer J, Decker-Burgard S, Davies T. In vitro activities of ceftobiprole combined with amikacin or levofloxacin against Pseudomonas aeruginosa: evidence of a synergistic effect using time-kill methodology. Int J Antimicrob Agents. 2011; 38: 70–5.

111. Arias CA, Singh K, Panesso D, et al. Time-kill and synergism studies of ceftobiprole against *Enterococcus faecalis* including beta-lactamase producing and vancomycin-resistant isolates. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2043-7

112. Noel GJ, Strauss RS, Amsler K, Heep M, Pypstra R, Solomkin JS. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 37–44.

113. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2008; 46: 647–55.

114. Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, Strauss RS, Michiels B, Kaul P, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39: 240–6

115. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang Y-C, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2014; 59: 51–61.

116. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. http://www.eucast.org."

117. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. J Clin Epidemiol. 2008; 61: 1234–40.

118. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-world evidence — what is it and what can it tell us? N Engl J Med. 2016; 375: 2293–7.

119. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. Value Health. 2017; 20: 858–65.

120. Freemantle N, Strack T. Real-world effectiveness of new medicines should be evaluated by appropriately designed clinical trials. J Clin Epidemiol. 2010; 63: 1053–8.

121. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler H-G, Goettsch W, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017; 26: 1033–9.

122. Franklin JM, Schneeweiss S. When and how can real world data analyses substitute for randomized controlled trials? Clin Pharmacol Ther. 2017; 102: 924–33.

123. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - what is it and what can it tell us? N Engl J Med. 2016; 375: 2293-2297.

124. Gentile I, Buonomo AR, Corcione S, Paradiso L, Giacobbe DR, Bavaro DF, et al. CEFTO-CURE study: CEFTObiprole Clinical Use in Real-lifE - a multi-centre experience in Italy. Int J Antimicrob Agents. 2023; 62: 106817.

125. Durante-Mangoni E, Andini R, Mazza MC, Sangiovanni F, Bertolino L, Ursi MP, et al. Real-life experience with ceftobiprole in a tertiary-care hospital. J Glob Antimicrob Resist. 2020; 22: 386–90.

126. López-Cortés, LE, Herrera-Hidalgo, L, Almadana, V, Gil-Navarro, MV. DOMUS OPAT Group. Ceftobiprole, a new option for multidrug resistant microorganisms in the outpatient antimicrobial therapy setting. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2022; 40, 399–400.

127. Rosanova MT, Aguilar PS, Sberna N, Lede R. Efficacy and safety of ceftaroline: systematic review and meta-analysis. Ther Adv Infect Dis. 2019; 6: 204993611880865.

128. Holland TL, Cosgrove SE, Doernberg SB, Jenkins TC, Turner NA, Boucher HW, et al. Ceftobiprole for Treatment of Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia. N Engl J Med. 2023; 389: 1390–401.

129. Campanile F, Bongiorno D, Mongelli G, Zanghì G, Stefani S. Bactericidal activity of ceftobiprole combined with different antibiotics against selected Gram-positive isolates. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019; 93: 77–81.

130. Barber KE, Werth BJ, Ireland CE, Stone NE, Nonejuie P, Sakoulas G, et al. Potent synergy of ceftobiprole plus daptomycin against multiple strains of

Staphylococcus aureus with various resistance phenotypes. J Antimicrob Chemother. 2014; 69: 3006–10.

131. Hawser S, Kothari N, Jemmely N, Redder N. Surveillance of ceftobiprole against Gram-positive and Gram-negative clinical isolates from 2018 from different European territories. J Glob Antimicrob Resist. 2021; 26: 326–9.

132. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006; 34: 1589–96.

133. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest. 2009; 136: 1237–48.

134. Scheeren TWL, Welte T, Saulay M, Engelhardt M, Santerre-Henriksen A, Hamed K. Early improvement in severely ill patients with pneumonia treated with ceftobiprole: a retrospective analysis of two major trials. BMC Infect Dis. 2019; 19.

135. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoa P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. Intensive Care Med. 2021; 47: 188–98.

136. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2021; 27: 83–8.

137. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Available online: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html (accessed on 1 May 2023).

138. Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, Strauss RS, Michiels B, Kaul P, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39: 240–6.

139. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang Y-C, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2014; 59: 51–61.

140. Crapis M, Venturini S, Della Siega P, Tonizzo M, Garlatti E, Rosa RD, et al. Ceftobiprole and pneumonia in adults admitted to the emergency department is it time to assess a new therapeutic algorithm? J Chemother. 2021; 33: 174–9.

141. Oliva A, Savellon G, Cancelli F, Valeri S, Mauro V, Aronica R, et al. Real-life experience in the use of ceftobiprole for the treatment of nosocomial pneumonia: a case series. J Glob Antimicrob Resist. 2021; 26: 52–4.

142. Lupia T, Pallotto C, Corcione S, Boglione L, De Rosa FG. Ceftobiprole perspective: Current and potential future indications. Antibiotics (Basel). 2021; 10: 170.

143. Zhanel GG, Kosar J, Baxter M, Dhami R, Borgia S, Irfan N, et al. Real-life experience with ceftobiprole in Canada: Results from the CLEAR (CanadianLEadership onAntimicrobialReal-life usage) registry. J Glob Antimicrob Resist. 2021; 24: 335–9.

144. Lan S-H, Lee H-Z, Lai C-C, Chang S-P, Lu L-C, Hung S-H, et al. Clinical efficacy and safety of ceftobiprole in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Expert Rev Anti Infect Ther. 2022; 20: 95–102.

145. Overcash JS, Kim C, Keech R, Gumenchuk I, Ninov B, Gonzalez-Rojas Y, et al. Ceftobiprole compared with vancomycin plus aztreonam in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: Results of a phase 3, randomized, double-blind trial (TARGET). Clin Infect Dis. 2021; 73: e1507–17.

146. Tascini C, Attanasio V, Ripa M, Carozza A, Pallotto C, Bernardo M, et al. Ceftobiprole for the treatment of infective endocarditis: A case series. J Glob Antimicrob Resist. 2020; 20: 56–9.

147. Mahmoud E, Al Mansour S, Bosaeed M, Alharbi A, Alsaedy A, Aljohani S, et al. Ceftobiprole for treatment of MRSA blood stream infection: A case series. Infect Drug Resist. 2020; 13: 2667–72.

148. Rello J, Rahav, Scheeren T, Saulay M, Engelhardt M, Welte T. Pooled analysis of clinical cure and mortality with ceftobiprole medocaril versus comparators in staphylococcal bacteremia in complicated skin infections, community- and hospital-acquired pneumonia. ECCMID 2016: O-318.

149. Soriano A, Morata L. Ceftobripole: Experience in staphylococcal bacteremia. Rev Esp Quimioter. 2019; 32 Suppl 3: 24–8.

150. Ripa M, Morata L, Rodríguez-Núñez O, et al. Short-Term Peripheral Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: Evidence for Increasing Prevalence of Gram-Negative Microorganisms from a 25-Year Prospective Observational Study. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62.

151. Arnés García D, Pitto-Robles I, Calderón Parra J, Calvo Salvador M, Herrero Rodríguez C, Gisbert L, Hidalgo-Tenorio C. Ceft-to-ceft study: Real-life experience with

ceftaroline and ceftobiprole in treatment of the principal infectious syndromes in a Spanish multicenter hospital cohort. Antibiotics (Basel). 2023; 12: 1692.

152. Entenza JM, Veloso TR, Vouillamoz J, Giddey M, Majcherczyk P, Moreillon P. in vivo synergism of ceftobiprole and vancomycin against experimental endocarditis due to vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 3977–84.

153. Rodríguez-García R, Rodríguez-Esteban MÁ, García-Carús E, Telenti M, Fernández J. In vitro activity of ceftaroline and ceftobiprole against clinical isolates of Gram-positive bacteria from infective endocarditis: are these drugs potential options for the initial management of this disease? Diagn Microbiol Infect Dis. 2020; 98: 115153.

154. Giacobbe DR, De Rosa FG, Del Bono V, Grossi PA, Pea F, Petrosillo N, et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019; 17: 689–98.

155. Tice AD. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. J Antimicrob Chemother. 2003; 51: 1261–8.

156. Macdonald A, Dow G. Ceftobiprole: First reported experience in osteomyelitis. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010 Autumn; 21: 138–40.

157. Yin L-Y, Calhoun JH, Thomas JK, Shapiro S, Schmitt-Hoffmann A. Efficacies of ceftobiprole medocaril and comparators in a rabbit model of osteomyelitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 1618–22.

158. Duncan LR, Hamed KA, Smart JI, Pfaller MA, Flamm RK, Mendes RE. Ceftobiprole activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens causing bone and joint infections in the United States from 2016 to 2020. Diagn Microbiol Infect Dis. 2022; 103: 115713.

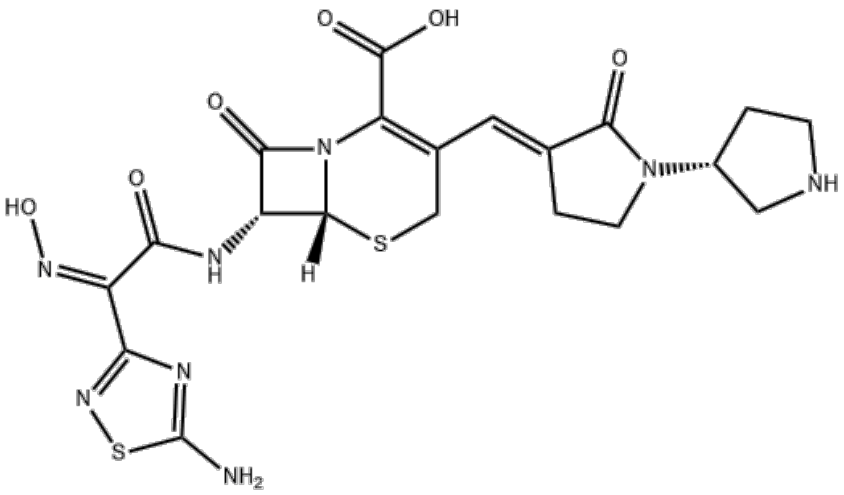
159. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ, Huddleston PM. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: A population-based study, 1969 to 2009. J Bone Joint Surg Am. 2015; 97: 837–45.

160. Singh KV, Murray BE. Efficacy of ceftobiprole medocaril against Enterococcus faecalis in a Murine urinary tract infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 3457–60.

161. Bassetti M. Strategies for management of difficult to treat Gram-negative infections: focus on Pseudomonas aeruginosa. Infez Med. 2007; 15 Suppl 2.

162. Stucki A, Cottagnoud M, Acosta F, Egerman U, Läuffer J, Cottagnoud P. Evaluation of ceftobiprole activity against a variety of Gram-negative pathogens, including Escherichia coli, Haemophilus influenzae (β-lactamase positive and β-lactamase negative), and Klebsiella pneumoniae, in a rabbit meningitis model. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 921–5.

163. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2021; 76: 1224–32.



ANEXOS

1. Aprobación por el Comité de Ética de la Investigación

Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. ANTONIO SALMERÓN GARCÍA, EN CALIDAD DE SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMEDICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA (CEIM/CEI GRANADA)

C E R T I F I C A:

Que este Comité en su reunión de fecha 24 de febrero de 2022, ha evaluado la propuesta del promotor: FIBAO, para realizar el estudio titulado:

TITULO DEL ESTUDIO: CEFTO-REALLIFE: uso de ceftobiprole en vida real en una cohorte hospitalaria multicéntrica española.
Código protocolo: FIB-CEF-2021-01
Código Portal de Ética: *0095-N-22*
Investigador Principal: MARIA DEL CARMEN HIDALGO TENORIO
Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Versión de los documentos:

Protocolo	*Versión 2.0 de fecha 14/02/2022*
C.I	*Se autoriza la exención del mismo*

Y considera que:

- El proyecto es un Estudio Observacional retrospectivo con medicamentos
- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y su realización es pertinente
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
- Se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- Se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.

Por lo que este Comité ha acordado emitir **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización del dicho estudio, y hace constar que:

1. En la reunión celebrada el día 24/02/2022, ACTA n.º 2/22, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
2. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del Comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.
3. El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ E6 R2)
4. Se recuerda al investigador el requisito de solicitar a la AEMPS la publicación en el **Registro Español de estudios clínicos** al inicio de los estudios de seguimiento prospectivo y se recomienda para el resto de estudios observacionales con medicamentos.

Código Seguro De Verificación:	cebaeae6a1c528ea28a44e7ee6135ff74142e8e6	Fecha	21/06/2022
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Antonio Salmeron Garcia		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/cebaeae6a1c528ea28a44e7ee6135ff74142e8e6	Página	1/3

2. Difusión científica

Publicaciones

Hidalgo-Tenorio C, **Pitto-Robles I,** Arnés García D, de Novales FJM, Morata L, Mendez R, et al. "**Cefto real-life study: Real-world data on the use of ceftobiprole in a multicenter Spanish cohort".** Antibiotics (Basel). 2023; 12:1218

Comunicaciones tipo póster a congresos

"Real-life experiencie with Ceftaroline and Ceftobiprole in the treatment of main infectious síndromes in a tertiary-care hospital". 33rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Copenhague, del 15 al 18 de Abril de 2023.

"CEFTO-REALLIFE: uso de Ceftobiprole en vida real en una cohorte hospitalaria multicéntrica española". XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Santiago de Compostela, del 1 al 3 de Junio de 2023.

3. Publicación científica aval e Indicios de calidad

antibiotics

MDPI

Article

Cefto Real-Life Study: Real-World Data on the Use of Ceftobiprole in a Multicenter Spanish Cohort

Carmen Hidalgo-Tenorio [1,*,†], Inés Pitto-Robles [1], Daniel Arnés García [1], F. Javier Membrillo de Novales [2], Laura Morata [3], Raul Mendez [4], Olga Bravo de Pablo [5], Vicente Abril López de Medrano [6], Miguel Salavert Lleti [7], Pilar Vizcarra [8], Jaime Lora-Tamayo [9], Ana Arnáiz García [10], Leonor Moreno Núñez [11], Mar Masiá [12], Maria Pilar Ruiz Seco [13] and Svetlana Sadyrbaeva-Dolgova [14]

1 Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitario de Granada (IBS-Granada), 18012 Granada, Spain; ipittorobles@gmail.com (I.P.-R.); arnesgarciadaniel@gmail.com (D.A.G.)
2 CBRN and Infectious Diseases, Hospital General Defensa Gómez Ulla, 28047 Madrid, Spain; javimembrillo@gmail.com
3 Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, 08036 Barcelona, Spain; lmorata@clinic.cat
4 Pneumology Deparment, Hospital Universitario La Fe, Valencia (CIBERES), 46026 Valencia, Spain; rmendezalcoy@gmail.com
5 Internal Medicine Service, Hospital La Moraleja, 28050 Madrid, Spain; olgabravodepablo@gmail.com
6 Infectious Diseases Service, Hospital General of Valencia, 46014 Valencia, Spain; vicente.abril.lopezdemedrano@gmail.com
7 Infectious Diseases Service, Hospital Universitario La Fe, Valencia (CIBERES), 46026 Valencia, Spain; salavert_mig@gva.es
8 Infectious Diseases Service, Hospital Ramón y Cajal, 28034 Madrid, Spain; pilar1vizcarra@gmail.com
9 Internal Medicine Service, Hospital Universitario 12 Octubre (CIBERINFEC), 28041 Madrid, Spain; sirsilverdelea@yahoo.com
10 Department of Infectious Diseases, Hospital Sierrallana, 39300 Torrelavega, Spain; anam.arnaiz@scsalud.es
11 Internal Medicine Service, Hospital Fundación de Alcorcón, 28922 Alcorcón, Spain; lmorenon@salud.madrid.org
12 Infectious Diseases Service, Hospital Universitario General of Elche, 03203 Elche, Spain; marmasiac@gmail.com
13 Internal Medicine Service, Hospital Infanta Sofía, 28702 Madrid, Spain; mprseco@salud.madrid.org
14 Pharmacy Service, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitario de Granada (IBS-Granada), 18012 Granada, Spain; sadyrbaeva@gmail.com
* Correspondence: chidalgo72@gmail.com; Tel.: +34-627010441
† Current address: Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Av. de las Fuerzas Armadas nº 2, 18014 Granada, Spain.

check for updates

Citation: Hidalgo-Tenorio, C.; Pitto-Robles, I.; Arnés García, D.; de Novales, F.J.M.; Morata, L.; Mendez, R.; de Pablo, O.B.; López de Medrano, V.A.; Lleti, M.S.; Vizcarra, P.; et al. Cefto Real-Life Study: Real-World Data on the Use of Ceftobiprole in a Multicenter Spanish Cohort. *Antibiotics* **2023**, *12*, 1218. https://doi.org/10.3390/antibiotics12071218

Academic Editor: Mehran Monchi

Received: 19 June 2023
Revised: 14 July 2023
Accepted: 18 July 2023
Published: 21 July 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Background: Ceftobiprole is a fifth-generation cephalosporin that has been approved in Europe solely for the treatment of community-acquired and nosocomial pneumonia. The objective was to analyze the use of ceftobiprole medocaril (Cefto-M) in Spanish clinical practice in patients with infections in hospital or outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT). Methods: This retrospective, observational, multicenter study included patients treated from 1 September 2021 to 31 December 2022. Results: A total of 249 individuals were enrolled, aged 66.6 ± 15.4 years, of whom 59.4% were male with a Charlson index of four (IQR 2–6), 13.7% had COVID-19, and 4.8% were in an intensive care unit (ICU). The most frequent type of infection was respiratory (55.8%), followed by skin and soft tissue infection (21.7%). Cefto-M was administered to 67.9% of the patients as an empirical treatment, in which was administered as monotherapy for 7 days (5–10) in 53.8% of cases. The infection-related mortality was 11.2%. The highest mortality rates were identified for ventilator-associated pneumonia (40%) and infections due to methicillin-resistant *Staphylococus aureus* (20.8%) and *Pseudomonas aeruginosa* (16.1%). The mortality-related factors were age (OR: 1.1, 95%CI (1.04–1.16)), ICU admission (OR: 42.02, 95%CI (4.49–393.4)), and sepsis/septic shock (OR: 2.94, 95%CI (1.01–8.54)). Conclusions: In real life, Cefto-M is a safe antibiotic, comprising only half of prescriptions for respiratory infections, that is mainly administered as rescue therapy in pluripathological patients with severe infectious diseases.

Keywords: ceftobiprole; sepsis; older; real-world data; OPAT

1. Introduction

There has been a disturbing increase in multi-resistant microorganisms worldwide over the past decade [1], presenting clinicians with major diagnostic and therapeutic challenges. This phenomenon has been associated with a rise in the failure of empirical antibiotic therapies [2] and with a delay before the administration of an effective drug [3], thereby increasing mortality rates [4]. The rate of carbapenemase-resistant *Pseudomonas* spp. is currently >20% in Spain [1], mainly due to efflux pumps and porin losses. Therefore, carbapenem sparing strategies are recommended to attempt to decrease the rate of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. A randomized controlled trial (MERINO) reported a lower mortality rate using meropenem than using piperacillin/tazobactam in patients with ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. The findings did not support the utilization of piperacillin-tazobactam against these infections [5]. This has fostered the administration of bactericide antibiotics other than piperacillin/tazobactam to treat gram-negative bacteria such as *P. aeruginosa*, including ceftobiprole. Ceftobiprole medocaril (Cefto-M) is a broad-spectrum, fifth-generation cephalosporin against gram-negative cocci and bacilli, ranging from methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) to ampicillin-susceptible *Enterococcus faecalis*, *faecium*, and *P. aeruginosa*. It is not affected by efflux pumps or porin losses [6]. It has a spectrum of potential interest for the treatment of catheter-related bacteremia, endocarditis, or complicated urine infections. In an experimental study, the bactericide capacity of Cefto-M in biofilm was higher than that of linezolid, vancomycin, or daptomycin against infections caused by MRSA, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), or coagulase-negative *staphylococci* (CoNS) [7]. It may, therefore, be useful for treating infections related to devices (intracardiac, cranial leads, etc.), prosthetic valves, endoprostheses, or osteosynthesis materials. It has demonstrated a similar effectiveness to that of other antibiotics in skin and soft tissue infections [8]. Nevertheless, it has only been approved in Europe for the treatment of community-acquired (CAP) and nosocomial (NP) pneumoniae, excluding ventilator-associated pneumonia (VAP).

Clinical trials are the gold standard for approving novel pharmaceutical products or therapies. However, they can differ from actual clinical experience due to their strict eligibility criteria and optimal conditions. Real-world data can help bridge this gap, thereby supporting and accelerating the incorporation of effective new therapies and technologies into routine clinical practices [9]. However, sample sizes have been limited in previous real-life studies on Cefto-M [10]. With this background, this real-life study in Spain was designed to examine the routine administration of Cefto-M in patients with any type of infection in hospital or receiving outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT), considering the health and safety outcomes and the mortality-related factors.

2. Results

2.1. Cohort Description

The study included 249 individuals with a mean age of 66.6 ± 15.4 years. A total of 59.4% were male and 92.8% were Caucasian with a mean age-adjusted Charlson index of four (IQR 2–6) and 49.4% had cardiovascular risk factors, primarily cardiovascular disease (31.3%), arterial hypertension (29.3%), and diabetes mellitus (28.1%). A total of 20.9% were immunosuppressed, 14.1% had chronic kidney failure, and 11.6% had chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Table 1). The infection origin was nosocomial/healthcare-related in 57% of the patients. Cefto-M was administered in hospital to 95.6% of the patients (80.4% in the medical department) and as OPAT in 4.4% of the patients. Sepsis was present in 26.5%, septic shock in 4.4%, and concomitant COVID-19 infection in 13.7% of the patients. The median number of foci was one (IQR: 1–1). The type of infection was respiratory in 55.8% (CAP in 24.1%, NP in 24.9%, and VAP in 2%); skin and soft tissue infection (SSTI) in

21.7%; and bacteremia in 17.7% of the patients (catheter-related in 2.8% and no focus in 14.9%) (Table 1).

Table 1. Epidemiological characteristics, comorbidities, and infection pathways.

	Cohort *N* = 249
Age, mean (years), (±SD)	66.6 (±15.4)
Charlson index, median (IQR)	4 (2–6)
Sex, *n* (%)	
Male	148 (59.4)
Female	101 (40.6)
Ethnicity, *n* (%)	
Caucasian	231 (92.8)
Latin	17 (6.8)
African	1 (0.4)
Acquisition of the infection, *n* (%)	
Community-acquired infection	107 (43)
Nosocomial/Nosohusial infection	142 (57)
Presence of sepsis or septic shock, *n* (%)	
Sepsis	66 (26.5)
Septic shock	11 (4.4)
Inpatient departments, *n* (%)	238 (95.6)
Medical department	188 (75.5)
Intensive care unit	12 (4.8)
Surgical department	38 (15.2)
Outpatient antibiotic treatment, *n* (%)	11 (4.4)
Co-infection with SARS-CoV-2 (COVID-19), *n* (%)	34 (13.7)
Comorbidities	
Cardiovascular risk factors, *n* (%)	123 (49.4)
Hypertension	73 (29.3)
Dyslipidemia	11 (4.4)
Obesity	1 (0.4)
≥2 Risk factors	38 (15.2)
Cardiovascular disease, *n* (%)	78 (31.3)
Ischemic heart disease	26 (33.3)
Heart failure	9 (11.5)
Atrial fibrillation/flutter	15 (19.2)
Pacemaker carrier	1 (1.3)
Dilated cardiomyopathy	1 (1.3)
Other conditions	9 (11.5)
≥2 Conditions	17 (21.8)
Respiratory diseases, *n* (%)	74 (29.7)
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	29 (39.2)
Obstructive sleep apnea (OSA)	9 (12.2)
Thromboembolic pulmonary vascular disease (TPVD)	4 (5.4)
Bronchiectasis	8 (10.8)
Asthma	4 (5.4)
Interstitial lung disease	3 (4.1)
Other conditions	6 (8.1)
≥2 Conditions	11 (14.9)

Table 1. *Cont.*

	Cohort *N* = 249
Gastrointestinal and hepatic diseases, *n* (%)	45 (18.1)
Chronic liver disease	18 (40)
Liver cirrhosis	8 (17.8)
Peptic ulcer disease	6 (13.3)
Inflammatory bowel disease	3 (6.7)
Liver transplantation	3 (6.7)
Other conditions	7 (15.6)
Chronic kidney disease, *n* (%)	35 (14.1)
Active solid malignancy, *n* (%)	20 (8)
Active hematologic malignancy, *n* (%)	33 (13.3)
Metabolic disorders, *n* (%)	83 (33.3)
Diabetes mellitus	70 (84.3)
Hypothyroidism	11 (13.3)
Adrenal insufficiency	2 (2.4)
Neurological diseases, *n* (%)	21 (8.4)
Stroke, *n* (%)	14 (5.6)
Psychiatric conditions, *n* (%)	9 (3.6)
Immunocompromised patients, *n* (%)	52 (20.9)
Immunosuppressant drugs therapy, *n* (%)	43 (17.3)
Infection pathway	
Bloodstream infection, *n* (%)	44 (17.7)
Primary bacteremia	37 (14.9)
Catheter-associated bloodstream infection	7 (2.8)
Infective endocarditis, *n* (%)	3 (1.2)
Respiratory tract infections, *n* (%)	139 (55.8)
Nosocomial pneumonia	62 (24.9)
Community-acquired pneumonia	60 (24.1)
Ventilator-associated pneumonia	5 (2)
Soft tissue and skin infection, *n* (%)	54 (21.7)
Diabetic foot infection	20 (37)
Cellulitis	10 (18.5)
Soft tissue abscess	7 (13)
Infected pressure ulcer	7 (13)
Surgical wound infection	6 (11.1)
Myositis	2 (3.7)
Other type	2 (3.7)
Urinary tract infection, *n* (%)	10 (4)
Complicated UTI (pyelonephritis)	5 (50)
Non-complicated UTI	3 (30)
Renal abscess	2 (20)
Central nervous system infection, *n* (%)	8 (3.2)
Ventriculoperitoneal shunt infection	3 (37.5)
Epidural abscess	2 (25)
Cerebral abscess	2 (25)
Meningitis	1 (12.5)
Intra-abdominal infection, *n* (%)	9 (3.6)

Table 1. *Cont.*

	Cohort *N* = 249
Bone and joint infection, *n* (%)	14 (5.6)
Prosthetic joint Infection	6 (42.9)
Osteomyelitis	4 (28.6)
Infectious tenosynovitis	3 (21.4)
Septic arthritis	1 (7.1)
Spondylodiscitis, *n* (%)	3 (1.2)
Other type of infection, *n* (%)	4 (1.6)

2.2. Microbiological Isolation

Microbiological isolates were obtained from 137 patients (55%) and were polymicrobial in 56 (40.6%). Among the isolates, 87 (35.3%) were gram-positive cocci (GPC), 20 (22.9%) of which were coagulase-negative staphylococci (CoNS), including 13 (65%) that were methicillin-resistant. A total of 46 (18.4%) were *S. aureus*, including 21 (45.6%) methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and 24 (52.3%) methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolates. A total of nine (10.3%) were *Enterococcus* spp., including eight (88.9%) *E. faecalis* and one (11.1%) ampicillin-susceptible *E. faecium* isolates. A total of 10 (11.5%) were *Streptococcus* spp., including five (50%) *S. pneumoniae* and five (50%) *Streptococci* of other species. A total of 49 were gram-negative bacilli (GNB), including 13 (26.5%) multi-susceptible *Enterobacteriaceae*, 31 (63.3%) non-fermenting GNB (100% *P. aeruginosa*), and five (10.2%) GNB of other species (*Hemophilus influenzae* [2], *Morganella* spp. [2], and *Moraxella* spp. [1]). Table 2 lists the other variables.

Table 2. Microbial isolates.

	Cohort *N* = 249
General microbial profile, *n* (%)	
No isolation	111 (45)
Positive microbial samples	137 (55)
Microbial profile of isolates, *n* (%)	
Monomicrobial infection	81 (59.2)
Polymicrobial infection	56 (40.8)
Gram-positive cocci, *n* (%)	87 (63.5)
Staphylococus aureus	46 (52.9)
MRSA	24 (52.2)
MSSA	21 (45.6)
Non-categorized *Staphylococcus aureus*	1 (2.2)
CoNS	20 (22.9)
Staphylococcus epidermidis	15 (75)
Staphylococcus hemolyticus	2 (10)
Staphylococcus hominis	2 (10)
Staphylococcus schleiferi	1 (5)
Enterococcus spp.	9 (10.3)
Enterococcus faecalis	8 (88.9)
Enterococcus faecium	1 (11.1)
Streptococcus spp.	10 (11.5)
Streptococcus pneumoniae	5 (50)
Streptococcus anginosus	4 (40)
Streptococcus peroris	1 (10)
Other cocci	2 (2.3)
Rhottia spp.	2 (100)

Table 1. *Cont.*

	Cohort *N* = 249
Bone and joint infection, *n* (%)	14 (5.6)
Prosthetic joint Infection	6 (42.9)
Osteomyelitis	4 (28.6)
Infectious tenosynovitis	3 (21.4)
Septic arthritis	1 (7.1)
Spondylodiscitis, *n* (%)	3 (1.2)
Other type of infection, *n* (%)	4 (1.6)

2.2. Microbiological Isolation

Microbiological isolates were obtained from 137 patients (55%) and were polymicrobial in 56 (40.6%). Among the isolates, 87 (35.3%) were gram-positive cocci (GPC), 20 (22.9%) of which were coagulase-negative staphylococci (CoNS), including 13 (65%) that were methicillin-resistant. A total of 46 (18.4%) were *S. aureus*, including 21 (45.6%) methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and 24 (52.3%) methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolates. A total of nine (10.3%) were *Enterococcus* spp., including eight (88.9%) *E. faecalis* and one (11.1%) ampicillin-susceptible *E. faecium* isolates. A total of 10 (11.5%) were *Streptococcus* spp., including five (50%) *S. pneumoniae* and five (50%) *Streptococci* of other species. A total of 49 were gram-negative bacilli (GNB), including 13 (26.5%) multi-susceptible *Enterobacteriaceae*, 31 (63.3%) non-fermenting GNB (100% *P. aeruginosa*), and five (10.2%) GNB of other species (*Hemophilus influenzae* [2], *Morganella* spp. [2], and *Moraxella* spp. [1]). Table 2 lists the other variables.

Table 2. Microbial isolates.

	Cohort *N* = 249
General microbial profile, *n* (%)	
No isolation	111 (45)
Positive microbial samples	137 (55)
Microbial profile of isolates, *n* (%)	
Monomicrobial infection	81 (59.2)
Polymicrobial infection	56 (40.8)
Gram-positive cocci, *n* (%)	87 (63.5)
Staphylococus aureus	46 (52.9)
MRSA	24 (52.2)
MSSA	21 (45.6)
Non-categorized *Staphylococcus aureus*	1 (2.2)
CoNS	20 (22.9)
Staphylococcus epidermidis	15 (75)
Staphylococcus hemolyticus	2 (10)
Staphylococcus hominis	2 (10)
Staphylococcus schleiferi	1 (5)
Enterococcus spp.	9 (10.3)
Enterococcus faecalis	8 (88.9)
Enterococcus faecium	1 (11.1)
Streptococcus spp.	10 (11.5)
Streptococcus pneumoniae	5 (50)
Streptococcus anginosus	4 (40)
Streptococcus peroris	1 (10)
Other cocci	2 (2.3)
Rhottia spp.	2 (100)

Table 4. Outcomes.

	***N* = 249**
Total dose of ceftobiprole, median (IQR)	10.5 (7.5–15)
Duration of antibiotic therapy, median (IQR)	7 (5–10)
Treatment regimen, *n* (%)	
Ceftobiprole monotherapy	134 (53.8)
Antibiotic combination	115 (46.2)
Ceftobiprole + Daptomycin	27 (23.5)
Ceftobiprole + Vancomycin	4 (3.5)
Ceftobiprole + Linezolid	8 (7)
Ceftobiprole + Dalbavancin	1 (0.9)
Ceftobiprole + Clindamycin	2 (1.7)
Ceftobiprole + Tigecycline	4 (3.5)
Ceftobiprole + Cloxacillin	3 (2.6)
Ceftobiprole + Ceftazidime	1 (0.9)
Ceftobiprole + Ceftaroline	2 (1.7)
Ceftobiprole + Ceftriaxone	2 (1.7)
Ceftobiprole + Ceftazidime/Avibactam	2 (1.7)
Ceftobiprole + Meropenem	9 (7.8)
Ceftobiprole + Levofloxacin	10 (8.7)
Ceftobiprole + Ciprofloxacin	4 (3.5)
Ceftobiprole + Piperacillin/Tazobactam	2 (1.7)
Ceftobiprole + Amikacin	6 (5.2)
Ceftobiprole + Azithromycin	10 (8.7)
Ceftobiprole + Metronidazole	13 (11.3)
Ceftobiprole + Trimethoprim/Sulfamethoxazole	7 (6.1)
Ceftobiprole + Doxycycline	2 (1.7)
Ceftobiprole + Fosfomycin	1 (0.9)
Ceftobiprole + Antifungal agents	6 (5.2)
Ceftobiprole + Antiviral agents	2 (1.7)
Length of hospital stay, median (IQR)	20 (13–32)
Ceftobiprole as empirical treatment, *n* (%)	169 (67.9)
Appropriate empirical treatment, *n* (%)	140 (82.8)
Prescription of Ceftobiprole, *n* (%)	
As first-line treatment	74 (29.7)
As second-line or more	175 (70.3)
Reason for switching to Ceftobiprole, *n* (%)	
Failure of previous antibiotic treatment	84 (48)
Toxicity/adverse effects of previous antibiotic treatment	3 (1.7)
Guided by microbiological results	65 (37.1)
Other reasons (or combination of previous)	23 (13.1)
Recurrence and readmission, *n* (%)	
Recurrence of infection (in the first month)	3 (1.2)
Hospital readmission	15 (6)
Mortality, *n* (%)	
Total mortality	54 (21.7)
Non-related-to-infection mortality	26 (10.4)
Related-to-infection mortality	28 (11.2)
14-day mortality	17 (60.7)
28-day mortality	9 (32.1)
6-month mortality	2 (7.1)

The mortality rate by infection type was 16.7% (10/60) for CAP, 14.5% (9/62) for NP, 40% (2/5) for VAP, 11.4% (5/44) for bacteremia, 5.6% (3/54) for SSTI, and 20% (7/34) for concomitant COVID-19 infection (Figure 1).

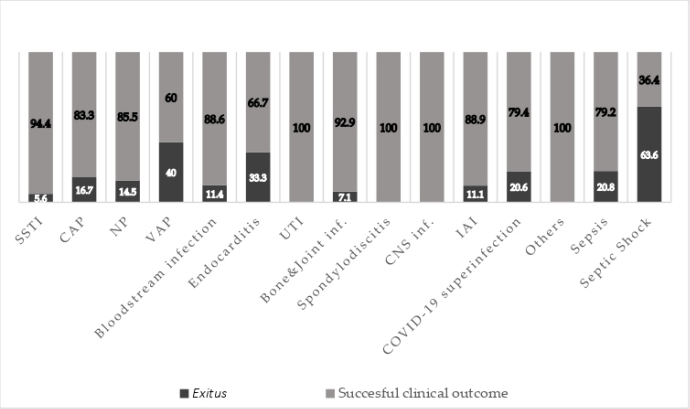


Figure 1. Clinical outcomes by the primary infection type ($n = 249$). SSTI: skin and soft tissue infection, CAP: community-acquired pneumonia; NP: nosocomial pneumonia; VAP: ventilator-associated pneumonia; UTI: urinary tract infection; CNS: central nervous system; IAI: intra-abdominal infection; *Exitus:* death.

The mortality rate was 9.1% (8/88) for infections caused by GPC (MRSA 20.8% [5/24], *E. faecalis* 12.5% [1/8], MSSA 9.5% [2/21], CNS-MR 0% [0/13], *Pneumococcus* 0% [0/5], *E. faecium* S-ampicillin 0% [0/1], *S. pneumoniae* 0% [0/5], and *Streptococcus* spp. 0% [0/5]). The mortality rate was 11.8% (6/51) for infections caused by GNB (*P. aeruginosa* 16.1% [5/31], multi-susceptibility *Enterobacteriaceae* 0% [0/12], and other non-fermenting GNB 0% [0/2]), and 0% in infections by gram-positive bacilli (0/1) (Figure 2).

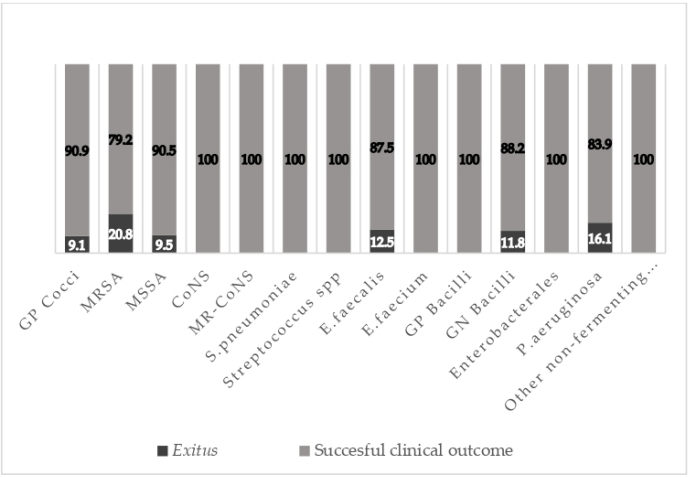


Figure 2. Clinical outcomes of the microbial isolates. GP: gram-positive; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; CoNS: coagulase-negative *Staphylococcus* spp; MR-CoNS: methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* spp; GN: gram-negative; GNB: gram-negative bacilli; *Exitus:* death.

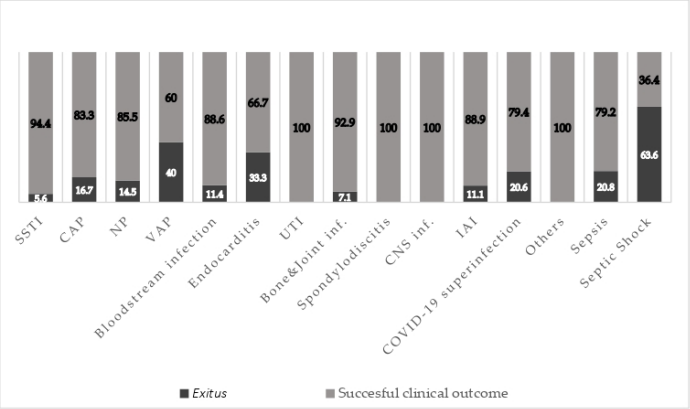


Figure 1. Clinical outcomes by the primary infection type ($n = 249$). SSTI: skin and soft tissue infection, CAP: community-acquired pneumonia; NP: nosocomial pneumonia; VAP: ventilator-associated pneumonia; UTI: urinary tract infection; CNS: central nervous system; IAI: intra-abdominal infection; *Exitus:* death.

The mortality rate was 9.1% (8/88) for infections caused by GPC (MRSA 20.8% [5/24], *E. faecalis* 12.5% [1/8], MSSA 9.5% [2/21], CNS-MR 0% [0/13], *Pneumococcus* 0% [0/5], *E. faecium* S-ampicillin 0% [0/1], *S. pneumoniae* 0% [0/5], and *Streptococcus* spp. 0% [0/5]). The mortality rate was 11.8% (6/51) for infections caused by GNB (*P. aeruginosa* 16.1% [5/31], multi-susceptibility *Enterobacteriaceae* 0% [0/12], and other non-fermenting GNB 0% [0/2]), and 0% in infections by gram-positive bacilli (0/1) (Figure 2).

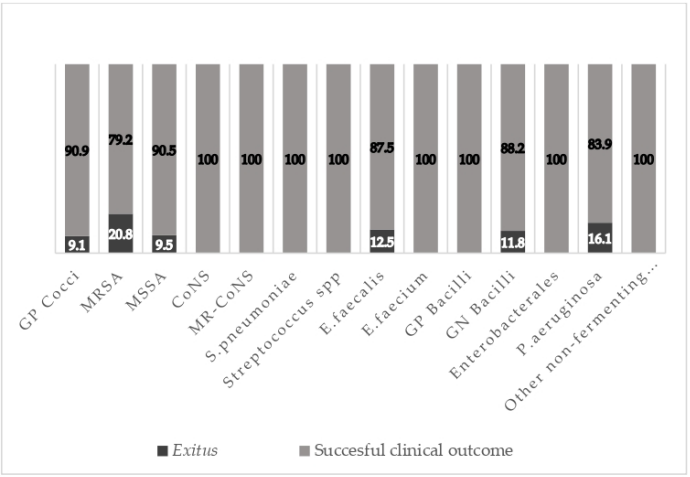


Figure 2. Clinical outcomes of the microbial isolates. GP: gram-positive; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; CoNS: coagulase-negative *Staphylococcus* spp; MR-CoNS: methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* spp; GN: gram-negative; GNB: gram-negative bacilli; *Exitus:* death.

2.4. Adverse Effects

No adverse effect was recorded in 96.4% of the treated patients, a mild effect in 1.6%, and a moderate effect in 1.6%. No patient abandoned the treatment due to adverse effects. Mild hypertransaminasemia was reported in 1.2% of the patients; diarrhea, nausea, and vomiting in 0.8%; and skin rash in 0.4% (Table 5).

Table 5. Adverse drug effects.

	***N* = 249**
Total adverse effects, *n* (%)	9 (3.6)
Severity of adverse effects, *n* (%)	
Mild	4 (1.6)
Moderate	4 (1.6)
Severe	1 (0.4)
Adverse effects by symptoms, *n* (%)	
Elevated liver enzymes	3 (1.2)
Gastrointestinal symptoms	2 (0.8)
Urticaria-like cutaneous rash	1 (0.4)

2.5. Bi- and Multivariate Analyses of Mortality-Related Factors

In the bivariate analysis, mortality was associated with higher age (76.7 ± 13.3 vs. 65.3 ± 15.2 yrs.; $p = 0.0001$), ICU admission (28.6 vs. 2.1%; $p = 0.001$), cardiovascular risk factors (78.6 vs. 45.7%, $p = 0.001$), underlying neurological disease (21.4 vs. 6.8%; $p = 0.019$), immunodepression (35.7 vs. 19%; $p = 0.04$), sepsis/septic shock (57.1 vs. 27.6%; $p = 0.0001$), VAP (7.1 vs. 1.4%, $p = 0.04$), fewer days of Cefto-M treatment (six [P25–P75: 3–8.5] vs. seven [P25–P75: 5–10] days, $p = 0.029$), and a lower total dose (in mg) of Cefto-M (nine [4.5–12.75] vs. 10.5 [7.5–15], $p = 0.049$). Hospitalization in a department/unit of infectious diseases emerged as a protective factor (24.9% vs. 7.1%; $p = 0.035$).

In the multivariate analysis, the factors associated with infection-related mortality were age (OR: 1.1 95% CI [1.04–1.16]), sepsis/septic shock (OR 2.94, 95% CI [1.01–8.54]), and ICU admission (OR 42.02, 95% CI [4.49–393.4]) (Table 6).

Table 6. Mortality risk factors: bivariate and multivariate analyses.

	Non-Survivor *N* = 31	**Survivor *N* = 219**	**Bivariate *p* ***	**Multivariate HR, 95% IC**
Age (±DS)	76.7 (±13.3)	65.3 (±15.2)	0.0001	1.1 (1.04–1.16)
Charlson index, mean (IQR)	4.5 (4–6.75)	4 (2–6)	0.253	
Sex, *n* (%)				
Men	20 (71.4)	128 (57.9)	0.17	
Women	8 (28.6)	93 (44.1)		
Ethnicity, *n* (%)				
Caucasian	27 (96.4)	204 (92.3)		
Latin	1 (3.6)	16 (7.2)	0.718	
African	0 (0)	1 (0.5)		
Inpatient department, *n* (%)	26 (83.9)	212 (95.9)	0.9	
Medical services	24 (92.3)	167 (78.8)		
Infectious diseases	2 (7.1)	55 (24.9)	0.035	0.19 (0.03–1.2)
Internal medicine	9 (32.1)	43 (19.5)	0.12	
Pneumology	2 (7.1)	37 (16.7)	0.27	
Intensive care unit	8 (28.6)	4 (1.8)	0.001	42.02 (4.49–393.4)
Hematology	1 (3.6)	10 (4.5)	0.25	
Oncology	2 (7.1)	14 (6.3)	0.27	
Surgical services	2 (7.1)	36 (16.3)	0.27	
OPAT, *n* (%)	2 (7.1)	9 (4.1)	0.36	

2.4. Adverse Effects

No adverse effect was recorded in 96.4% of the treated patients, a mild effect in 1.6%, and a moderate effect in 1.6%. No patient abandoned the treatment due to adverse effects. Mild hypertransaminasemia was reported in 1.2% of the patients; diarrhea, nausea, and vomiting in 0.8%; and skin rash in 0.4% (Table 5).

Table 5. Adverse drug effects.

	***N* = 249**
Total adverse effects, *n* (%)	9 (3.6)
Severity of adverse effects, *n* (%)	
Mild	4 (1.6)
Moderate	4 (1.6)
Severe	1 (0.4)
Adverse effects by symptoms, *n* (%)	
Elevated liver enzymes	3 (1.2)
Gastrointestinal symptoms	2 (0.8)
Urticaria-like cutaneous rash	1 (0.4)

2.5. Bi- and Multivariate Analyses of Mortality-Related Factors

In the bivariate analysis, mortality was associated with higher age (76.7 ± 13.3 vs. 65.3 ± 15.2 yrs.; $p = 0.0001$), ICU admission (28.6 vs. 2.1%; $p = 0.001$), cardiovascular risk factors (78.6 vs. 45.7%, $p = 0.001$), underlying neurological disease (21.4 vs. 6.8%; $p = 0.019$), immunodepression (35.7 vs. 19%; $p = 0.04$), sepsis/septic shock (57.1 vs. 27.6%; $p = 0.0001$), VAP (7.1 vs. 1.4%, $p = 0.04$), fewer days of Cefto-M treatment (six [P25–P75: 3–8.5] vs. seven [P25–P75: 5–10] days, $p = 0.029$), and a lower total dose (in mg) of Cefto-M (nine [4.5–12.75] vs. 10.5 [7.5–15], $p = 0.049$). Hospitalization in a department/unit of infectious diseases emerged as a protective factor (24.9% vs. 7.1%; $p = 0.035$).

In the multivariate analysis, the factors associated with infection-related mortality were age (OR: 1.1 95% CI [1.04–1.16]), sepsis/septic shock (OR 2.94, 95% CI [1.01–8.54]), and ICU admission (OR 42.02, 95% CI [4.49–393.4]) (Table 6).

Table 6. Mortality risk factors: bivariate and multivariate analyses.

	Non-Survivor *N* = 31	**Survivor *N* = 219**	**Bivariate *p* ***	**Multivariate HR, 95% IC**
Age (±DS)	76.7 (±13.3)	65.3 (±15.2)	0.0001	1.1 (1.04–1.16)
Charlson index, mean (IQR)	4.5 (4–6.75)	4 (2–6)	0.253	
Sex, *n* (%)				
Men	20 (71.4)	128 (57.9)	0.17	
Women	8 (28.6)	93 (44.1)		
Ethnicity, *n* (%)				
Caucasian	27 (96.4)	204 (92.3)		
Latin	1 (3.6)	16 (7.2)	0.718	
African	0 (0)	1 (0.5)		
Inpatient department, *n* (%)	26 (83.9)	212 (95.9)	0.9	
Medical services	24 (92.3)	167 (78.8)		
Infectious diseases	2 (7.1)	55 (24.9)	0.035	0.19 (0.03–1.2)
Internal medicine	9 (32.1)	43 (19.5)	0.12	
Pneumology	2 (7.1)	37 (16.7)	0.27	
Intensive care unit	8 (28.6)	4 (1.8)	0.001	42.02 (4.49–393.4)
Hematology	1 (3.6)	10 (4.5)	0.25	
Oncology	2 (7.1)	14 (6.3)	0.27	
Surgical services	2 (7.1)	36 (16.3)	0.27	
OPAT, *n* (%)	2 (7.1)	9 (4.1)	0.36	

Table 6. *Cont.*

	Non-Survivor *N* = 31	Survivor *N* = 219	Bivariate *p* *	Multivariate HR, 95% IC
Antimicrobial therapy				
Total dose of ceftobiprole (mg), mean (IQR)	9 (4.5–12.75)	10.5 (7.5–15)	0.049	0.91 (0.73–1.12)
Length of ceftobiprole therapy (days), mean (IQR)	6 (3–8.5)	7 (5–10)	0.029	1.08 (0.82–1.4)
Therapy regimen:				
Ceftobiprole monotherapy, *n* (%)	16 (57.1)	118 (53.4)	0.708	
Antibiotic combination, *n* (%)	12 (42.9)	103 (46.6)		
Prescription of ceftobiprole:				
First-line, *n* (%)	6 (21.4)	68 (30.8)	0.308	1.34 (0.4–4.49)
Rescue therapy, *n* (%)	22 (78.6)	153 (69.2)		
Empirical treatment, *n* (%)	22 (78.6)	146 (66.1)	0.183	

OPAT: outpatient parenteral antibiotic therapy; GPC: gram-positive cocci; CoNS: coagulase-negative staphylococcus; GNB: gram-negative bacilli; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*. HR: hazard ratio, 95% CI: 95% confidence interval. * $p < 0.05$ as significant.

3. Discussion

The patients in this real-life study were elderly, largely male, and pluripathological, with a high comorbidity index and a predominance of cardiovascular risk factors. Around one in five were immunodepressed, one in seven had kidney failure, and one in ten had COPD. More than half of the infections were nosocomial or healthcare-related, and approx. 5% received OPAT. As in the case of other beta-lactams, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Cefto-M favor its infusion for 24 h, making it a potentially useful antibiotic for OPAT regimens in the patients with infections caused by GPC, including MRSA and ampicillin-susceptible *Enterococcus* spp., and by non-ESLB-producing GNB such as *Pseudomonas* spp. [11].

More than one-third of the participants had sepsis/septic shock, and one-seventh were co-infected with SARS-CoV-2 (COVID-19). Septic shock was described as an independent mortality risk factor with an increase in the risk of up to 12% for every hour in shock, regardless of the focus, isolate, type of poly/monomicrobial infection, or presence/absence of bacteremia [12]. A multicenter study of more than 5000 individuals with septic shock reported a mortality rate of approx. 50% when the antibiotic treatment was appropriate and 89% when it was not [13]. Co-infection with SARS-CoV-2 in critical patients with NP or VAP has been known to worsen the prognosis, although it does not increase the rate of invasive fungal infection or change the type of microorganism isolated at respiratory level [14]. In the present study, only approx. half of the patients received Cefto-M for respiratory infections (half NP and half CAP), which is the sole indication for this antibiotic in Spain [15]. One-fifth of the patients were treated for skin/soft tissue infections and one-sixth for bacteremia. Cefto-M was effective against *Enterococcus* in a murine model of a UTI [16] and was proposed as a possible treatment for a complicated UTI produced by *Pseudomonas* spp. [17]. Three non-inferiority clinical trials in the patients with skin and soft tissue infections reported no difference between Cefto-M and its comparators in terms of clinical or microbiological responses or safety profiles [18]. The decisions of clinicians to prescribe Cefto-M to the remaining patients in this real-life study were supported by pharmacokinetic [19] and in vitro [20] studies. In addition, Cefto-M was used to treat gram-negative bacterial (GNB) infections to avoid the utilization of carbapenems and help reduce the incidence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Furthermore, in the cases of infection caused by methicillin-resistant CGP such as MRSA, which were all susceptible to vancomycin, Cefto-M was prescribed instead of this lipoglycopeptide due to its rapid bactericidal activity, high volume of distribution to tissues, and excellent safety profile. Only two real-life studies have been published on this issue, one with only 51 patients [10]

and a recent study [21] with a smaller sample size (n = 198) than in the present investigation (n = 249).

The total crude infection-related mortality in these patients was 11.2%, most frequently due to VAP (40%), followed by pneumonia with COVID-19 co-infection (20%), CAP requiring hospitalization (16.7%), NP (14.5%), bacteremia (11.4%), and skin/soft tissue infections (5.6%). Among the microorganisms, the highest mortality rates were for MRSA (20.8%) and *P. aeruginosa* (16.1%). The mortality rate was <1% in the clinical trials of Cefto-M in the patients with CAP. The difference between the present findings might be explained by their stricter eligibility criteria, with the exclusion of the patients receiving an antibiotic for >24 h in the previous three days and those with aspiration pneumonia, viral respiratory infections, polymicrobial infections, or radiological or clinical suspicions of atypical pneumonia [22]. In the trial for the patients with NP, the total mortality rate was 16.7% and the infection-attribution rate was 5.9%. This major discrepancy with the present findings can again be attributed to the trial eligibility criteria, which excluded the patients receiving systemic antibiotic treatment for >24 h in the previous two days and those with severe kidney failure or liver failure, evidence of infection with ceftazidime- or Cefto-M-resistant pathogens, and clinical circumstances potentially hampering the evaluation of the effectiveness, e.g., sustained shock, active tuberculosis, pulmonary abscess, or post-obstructive pneumonia [23].

Only one patient (0.4%) had a severe complication. However, the treatment was not withdrawn from any patient due to an adverse effect, similar to the findings of a single-center real-life study on the use of Cefto-M in 29 patients with infections in a third-level hospital [24].

Finally, the main factors related to mortality in this cohort of Cefto-M-treated patients were older age (the mean age of the patients was 76.7 years), the presence of sepsis/septic shock, and ICU admission, which have all been independently related to higher infection-related mortality rates in the previous studies [25].

The study was limited by its retrospective design and possible selection bias. Its strengths included its multicenter design, sample size (largest to date), and real-life nature, reflecting as faithfully as possible the utilization of Ceftobiprole-M in routine clinical practices in Spain.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design

This real-life, retrospective, multicenter, observational, and descriptive study on the use of Cefto-M included patients in hospital or receiving OPAT with nosocomial/nosohusial or community-acquired infections from 12 Spanish centers in six autonomous communities (Andalusia, Madrid, Cataluña, Valencia, Murcia, and Cantabria). The study period was from the time of the drug's approval in 2021 to 31 December 2022. The study was approved by the Provincial Ethics Committee of Granada (ref: 0095-N-22), with no requirement for the informed consent of the patients. All the data were gathered in accordance with the Spanish personal data protection legislation (Organic Law 3/5 December 2018) and the Declaration of Helsinki.

This descriptive study did not involve a pharmacological intervention. The treatments were always prescribed by the attending physicians according to their clinical practice.

The inclusion criteria was as follows: age > 17 years; receipt of Cefto-M as the first-line or rescue treatment for ≥48 h (≥six vials in the patients with normal renal function, creatinine clearance-adjusted in the patients with kidney failure); and ≥30 days of follow-up post-discharge or, in the case of the patients with osteomyelitis o endocarditis, ≥6 months post-discharge.

The exclusion criteria was as follows: pregnancy, allergy to beta-lactams, or any formulation excipient.

4.2. Variables and Definitions

The variables of this study included the following: age, sex, ethnicity, days of hospitalization (dates of admission and discharge), prescribing hospital department, age-adjusted Charlson index, and comorbidities.

The infection types in this study included the following: bacteremia (complicated/non-complicated], endocarditis (definite/probable/suspected, native/early prosthetic/late prosthetic/on pacemaker), respiratory infection (upper tract/CAP/NP/VAP), urinary tract infection (UTI), central nervous system infection, spondylodiscitis, osteoarticular infection, intra-abdominal infection, or other foci of infection. The etiology of the infections in this study included the following: community or nosocomial/nosohusial/healthcare-related; sepsis or septic shock, monomicrobial/polymicrobial infection, and co-infection with SARS-CoV-2 (COVID-19).

In this study, Cefto-M was administration as monotherapy or combination therapy (for the same infection); empirical or targeted administration; first-line or rescue (due to poor response to previous antibiotherapy, microbiology results, or toxicity with previous antibiotherapy), and was based on the days of administration, dose, and adverse events.

Previous antibiotic (for same infection) with treatment duration.

The microbiology for this study consisted of the microorganism causing the infection and the antibiogram according to the EUCAST criteria [26]. The EUCAST cutoff points were as follows for: *Staphylococci* (Vancomycin (*S. aureus*): 2; Vancomycin (CoNS): 4; Oxacillin (*S. aureus*): 2; Oxacillin (CoNS): 0.25); *Enterococci* (Vancomycin: 4); *Pneumococci* (Cefepime: 1; Ceftobiprole: 0.5; Vancomycin: 2; Meropenem: 2); *Enterobacteriaceae* (Cefepime: 1; Ceftobiprole: 0.25; Meropenem: 2); and *Pseudomonas aeruginosas* (Cefepime: 0.001; Ceftobiprole: insufficient evidence; Meropenem: 2).

Infection-related mortality at 14 and 28 days (at 6 months for endocarditis or osteomyelitis); readmission for the same reason during the first month; and relapse/recurrence of the infection.

The definitions of the terms used in this study are as follows.

- Nosocomial infection: onset > 72 h after hospitalization.
- Nosohusial/nosocomial infection: healthcare-related (day hospital, residence, day center for elderly).
- The age-adjusted Charlson comorbidity index was used to estimate the 10-year life expectancy of the patients as a function of their age and the presence of comorbidities at admission for the infectious episode [27].
- Sepsis/septic shock: refractory hypotension and end-organ perfusion dysfunction despite adequate fluid resuscitation [28].
- Immunodepression: congenital or acquired immunodeficiency or receipt of immunosuppressive treatment [29].
- Relapse/recurrence of the infection was defined by a second episode within three months [30].
- The adverse effect classification used in this study is as follows.
    - Mild: required no antidote or treatment; brief hospitalization.
    - Moderate: required treatment modification (e.g., dose adjustment, combination with another drug) but no interruption of drug administration. A longer hospitalization or prescription of a specific treatment may be needed.
    - Severe: threatened the life of the patient and mandated an interruption of the drug administration and prescription of a specific treatment.
    - Lethal: directly or indirectly contributed to the death of a patient.

4.3. Sample Size

A sample size of approx. 250 individuals was estimated to be adequate to analyze the use of Cefto-M in routine clinical practices with a confidence interval of 95% and an error of 5%. The information was obtained from the electronic records of the different

hospital pharmacy departments, gathering the number of patients to whom the drug was administered based on the type of infection. These data were introduced into an anonymized database in an SPSS format, following the national data protection legislation and the principles of the Declaration of Helsinki.

4.4. Statistical Analysis

In a descriptive analysis, the absolute and relative frequencies (%) were calculated for the qualitative variables. The means with standard deviation were calculated for the quantitative variables with a normal distribution and the medians were4 calculated with an interquartile range (IQR) for the variables with a non-normal distribution (Kolmogorov–Smirnov test).

In the bivariate analyses of the mortality-related factors, the chi-squared test was used to compare the qualitative variables, the Student's *t*-test was used for the quantitative variables a with normal distribution, and the Mann–Whitney U test for those with non-normal distribution. A multivariate logistic regression analysis considered the variables that were statistically significant in a bivariate analysis or deemed relevant (i.e., chronic kidney failure, active hematological or solid organ neoplasia, co-infection by SARS-CoV-2, rescue/first-line treatment).

Ethics approval and consent to participate: This study was approved by the ethics committee of the coordinating center and was exempted from the need to obtain informed consent due to its retrospective design and large size. All the data were gathered in accordance with Spanish personal data protection legislation.

5. Conclusions

Ceftobiprole-M is a safe antibiotic, comprising only half of the prescriptions for patients with respiratory infection, that is mainly administered as rescue therapy in pluripathological patients with severe infections. The infection-related mortality was 11.2%, which was largely associated with higher age, the presence of sepsis/septic shock, and ICU admission.

Author Contributions: Conceptualization, C.H.-T.; methodology, C.H.-T.; software, I.P.-R., F.J.M.d.N., L.M., R.M., O.B.d.P., V.A.L.d.M., M.S.L., P.V., J.L.-T., A.A.G., L.M.N., M.M. and M.P.R.S.; formal analysis, C.H.-T. and I.P.-R.; validation, I.P.-R., F.J.M.d.N., L.M., R.M., O.B.d.P., V.A.L.d.M., M.S.L., P.V., J.L.-T., A.A.G., L.M.N., M.M. and M.P.R.S.; formal analysis, C.H.-T., I.P.-R. and D.A.G.; investigation, C.H.-T., I.P.-R. and D.A.G.; resources, I.P.-R. and D.A.G.; data curation, I.P.-R. and D.A.G.; writing—original draft preparation, C.H.-T.; writing—review and editing, I.P.-R. and S.S.-D.; visualization, F.J.M.d.N., L.M., R.M., O.B.d.P., V.A.L.d.M., M.S.L., P.V., J.L.-T., A.A.G., L.M.N., M.M. and M.P.R.S.; supervision, S.S.-D.; project administration, C.H.-T. and I.P.-R.; funding acquisition, C.H.-T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The Project received partial funding from the laboratory ADVANZ PHARMA Switzerland, at 2 rue de Jargonnant, 5th floor, 1207 Geneva, Switzerland. FIB-CEF-2021-01.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Granada (CEIM/CEI of Granada); code: 0095-N-22.

Informed Consent Statement: This study was exempt from the need to obtain patient consent due to its retrospective design and large size.

Data Availability Statement: The researchers confirm the accuracy and availability of the data used in this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of the data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Annual Surveillance Reports on Antimicrobial Resistance. EARS-Net. For 2019. Available online: https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en (accessed on 1 May 2023).
2. Kollef, M.H. Inadequate antimicrobial treatment: An important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* **2000**, *31* (Suppl. 4), S131–S138. [CrossRef] [PubMed]
3. Funk, D.J.; Parrillo, J.E.; Kumar, A. Sepsis and septic shock: A history. *Crit. Care Clin.* **2009**, *25*, 83–101. [CrossRef] [PubMed]
4. Micek, S.T.; Hampton, N.; Kollef, M. Risk Factors and Outcomes for Ineffective Empiric Treatment of Sepsis Caused by Gram-Negative Pathogens: Stratification by Onset of Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *62*, e01577-17. [CrossRef]
5. Harris, P.N.A.; Tambyah, P.A.; Lye, D.C.; Mo, Y.; Lee, T.H.; Yilmaz, M.; Alenazi, T.H.; Arabi, Y.; Falcone, M.; Bassetti, M.; et al. 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*, 984–994. [CrossRef]
6. Del Pozo, J.L.; Patel, R. Ceftobiprole medocaril: A new generation beta-lactam. *Drugs Today* **2008**, *44*, 801–825. [CrossRef]
7. Abbanat, D.; Shang, W.; Amsler, K.; Santoro, C.; Baum, E.; Crespo-Carbone, S.; Lynch, A.S. Evaluation of the in vitro activities of ceftobiprole and comparators in staphylococcal colony or microtitre plate biofilm assays. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2014**, *43*, 32–39. [CrossRef] [PubMed]
8. Noel, G.J.; Strauss, R.S.; Amsler, K.; Heep, M.; Pypstra, R.; Solomkin, J.S. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 37–44. [CrossRef]
9. Berger, M.L.; Sox, H.; Willke, R.J.; Brixner, D.L.; Eichler, H.G.; Goettsch, W.; Madigan, D.; Makady, A.; Schneeweiss, S.; Tarricone, R.; et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPESpecial Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2017**, *26*, 1033–1039. [CrossRef]
10. Zhanel, G.G.; Kosar, J.; Baxter, M.; Dhami, R.; Borgia, S.; Irfan, N.; MacDonald, K.S.; Dow, G.; Lagacé-Wiens, P.; Dube, M.; et al. Real-life experience with ceftobiprole in Canada: Results from the CLEAR (CanadianLEadership onAntimicrobialReal-life usage) registry. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2021**, *24*, 335–339. [CrossRef]
11. López-Cortés, L.E.; Herrera-Hidalgo, L.; Almadana, V.; Gil-Navarro, M.V.; DOMUS OPAT Group. Ceftobiprole, a new option for multidrug resistant microorganisms in the outpatient antimicrobial therapy setting. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2022**, *40*, 399–400. [CrossRef]
12. Kumar, A.; Roberts, D.; Wood, K.E.; Light, B.; Parrillo, J.E.; Sharma, S.; Suppes, R.; Feinstein, D.; Zanotti, S.; Taiberg, L.; et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* **2006**, *34*, 1589–1596. [CrossRef]
13. Kumar, A.; Ellis, P.; Arabi, Y.; Roberts, D.; Light, B.; Parrillo, J.E.; Dodek, P.; Wood, G.; Kumar, A.; Simon, D.; et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. *Chest* **2009**, *136*, 1237–1248. [CrossRef] [PubMed]
14. Rouzé, A.; Martin-Loeches, I.; Povoa, P.; Makris, D.; Artigas, A.; Bouchereau, M.; Lambiotte, F.; Metzelard, M.; Cuchet, P.; Geronimi, C.B.; et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: A European multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* **2021**, *47*, 188–198. [CrossRef] [PubMed]
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Available online: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html (accessed on 1 May 2023).
16. Singh, K.V.; Murray, B.E. Efficacy of ceftobiprole Medocaril against *Enterococcus faecalis* in a murine urinary tract infection model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3457–3460. [CrossRef] [PubMed]
17. Bassetti, M. Strategies for management of difficult to treat Gram-negative infections: Focus on *Pseudomonas aeruginosa*. *Infez. Med.* **2007**, *15*, 20–26. [PubMed]
18. Lan, S.H.; Lee, H.Z.; Lai, C.C.; Chang, S.P.; Lu, L.C.; Hung, S.H.; Lin, W.-T. Clinical efficacy and safety of ceftobiprole in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2022**, *20*, 95–102. [CrossRef] [PubMed]
19. Barbour, A.; Schmidt, S.; Rout, W.R.; Ben-David, K.; Burkhardt, O.; Derendorf, H. Soft-tissue penetration of ceftobiprole in healthy volunteers determined by in vivo microdialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 2773–2776. [CrossRef]
20. Yin, L.Y.; Calhoun, J.H.; Thomas, J.K.; Shapiro, S.; Schmitt-Hoffmann, A. Efficacies of ceftobiprole medocaril and comparators in a rabbit model of osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 1618–1622. [CrossRef]
21. Gentile, I.; Buonomo, A.R.; Corcione, S.; Paradiso, L.; Giacobbe, D.R.; Bavaro, D.F.; Tiseo, G.; Sordella, F.; Bartoletti, M.; Palmiero, G.; et al. CEFTO-CURE study: CEFTObiprole Clinical Use in Real-lifE-a multi-centre experience in Italy. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2023**, *62*, 106817. [CrossRef]
22. Nicholson, S.C.; Welte, T.; File, T.M., Jr.; Strauss, R.S.; Michiels, B.; Kaul, P.; Balis, D.; Arbit, D.; Amsler, K.; Noel, G.J. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**, *39*, 240–246. [CrossRef]

23. Awad, S.S.; Rodriguez, A.H.; Chuang, Y.C.; Marjanek, Z.; Pareigis, A.J.; Reis, G.; Scheeren, T.W.L.; Sánchez, A.S.; Zhou, X.; Saulay, M.; et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* **2014**, *59*, 51–61. [CrossRef] [PubMed]
24. Durante-Mangoni, E.; Andini, R.; Mazza, M.C.; Sangiovanni, F.; Bertolino, L.; Ursi, M.P.; Paradiso, L.; Karruli, A.; Esposito, C.; Murino, P.; et al. Real-life experience with ceftobiprole in a tertiary-care hospital. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2020**, *22*, 386–390. [CrossRef] [PubMed]
25. Taylor, E.H.; Marson, E.J.; Elhadi, M.; Macleod, K.D.M.; Yu, Y.C.; Davids, R.; Boden, R.; Overmeyer, R.C.; Ramakrishnan, R.; Thomson, D.A.; et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: A systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* **2021**, *76*, 1224–1232. [CrossRef] [PubMed]
26. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 13.0. 2023. Available online: http://www.eucast.org (accessed on 1 May 2023).
27. Charlson, M.E.; Charlson, R.E.; Paterson, J.C.; Marinopoulos, S.S.; Briggs, W.M.; Hollenberg, J.P. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J. Clin. Epidemiol.* **2008**, *61*, 1234–1240. [CrossRef]
28. Cecconi, M.; Evans, L.; Levy, M.; Rhodes, A. Sepsis and septic shock. *Lancet* **2018**, *392*, 75–87. [CrossRef]
29. Ramirez, J.A.; Musher, D.M.; Evans, S.E.; Dela Cruz, C.; Crothers, K.A.; Hage, C.A.; Aliberti, S.; Anzueto, A.; Arancibia, F.; Arnold, F.; et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest* **2020**, *158*, 1896–1911. [CrossRef]
30. Miguel Cisneros-Herreros, J.; Cobo-Reinoso, J.; Pujol-Rojo, M.; Rodríguez-Baño, J.; Salavert-Lletí, M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clin.* **2007**, *25*, 111–130. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Open Access Journal by MDPI

Impact Factor 4.8
Indexed in PubMed
CiteScore 5.5

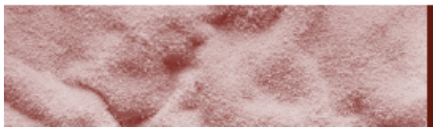
Journal Rank

JCR - Q1 (*Pharmacology & Pharmacy*) / CiteScore - Q1 (*General Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics*)

Coverage by Leading Indexing Services

Scopus, SCIE (Web of Science), PubMed, PMC, Embase, CAPlus / SciFinder, and other databases

Antibiotics



mdpi.com/
journal/
antibiotics