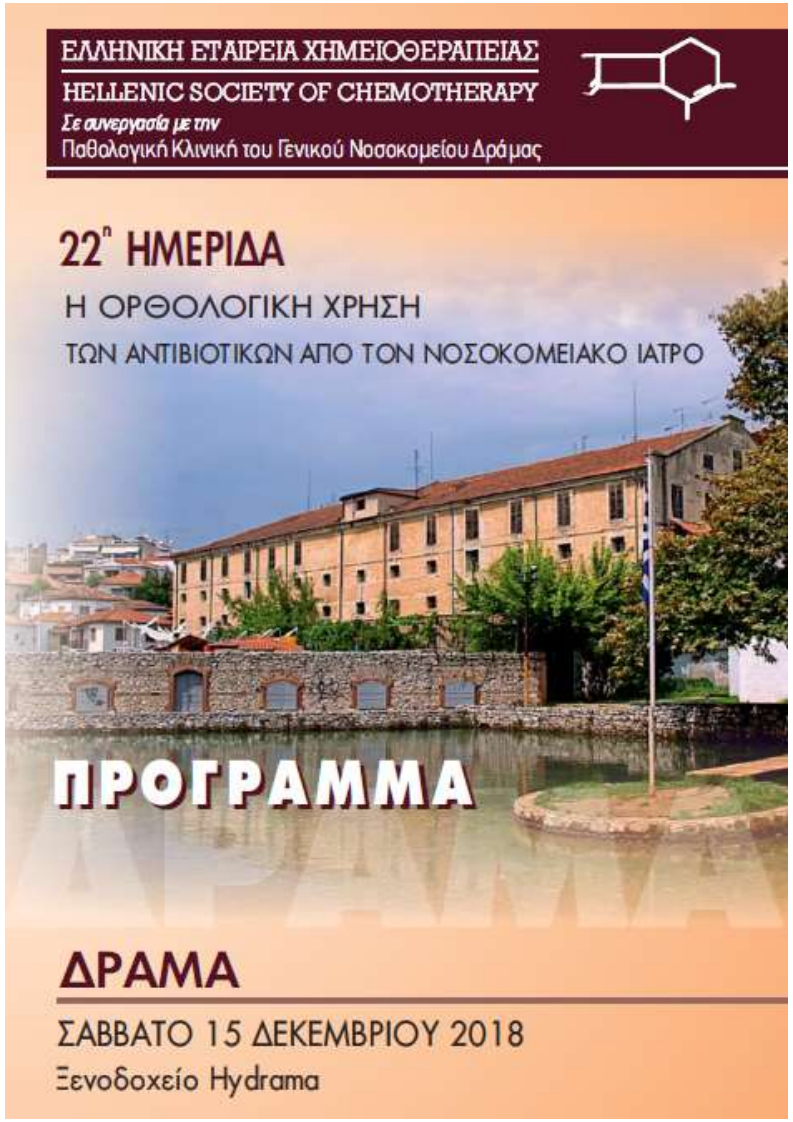


Η θέση της Κεφταζιντίμης-Αβιμπακτάμης στη θεραπεία λοιμώξεων από Gram-αρνητικά πολυανθεκτικά βακτήρια

Διαχείριση λοιμώξεων από Gram-αρνητικά πολυανθεκτικά βακτήρια: Η ανάδειξη μιας παλαιότερης κεφαλοσπορίνης σε νέα θεραπευτική επιλογή

Ελένη Γιαμαρέλλου

Δράμα 15/12/2018

Κεφταζιδίμη: Αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη
+
Αβιμπακτάμη: Αναστολέας β-λακταμασών

Τί κερδίζεται *in Vitro*?

Δραστικότητα έναντι:

- ESBLs ενζύμων (Εντεροβακτηριακά)
- KPC ενζύμων (Εντεροβακτηριακά)
- AmpC ενζύμων (*Pseudomonas aeruginosa*)
- OXA-48 ενζύμων (Εντεροβακτηριακά)
- Στελεχών ανθεκτικών στις καρβαπενέμες λόγω απώλειας πορινών. Δεν είναι δραστική έναντι μεταλλοενζύμων (MBL) (Εντεροβακτηριακά + *Pseudomonas aeruginosa*)

JAC 2016; 71: 2713

Livermore AAC 2011;55:390-394

Περιγραφή περίπτωσης

- Άνδρας 78 ετών, νοσηλεύεται για σοβαρό ΑΕΕ ισχαιμικού τύπου με δεξιά ημιπάρεση και δυσαρθρία.
- Από το ατομικό αναμνηστικό, πάσχει από κολπική μαρμαρυγή και υπέρταση.
- Αναφέρει νοσηλεία προ μηνός και λήψη σιπροφλοξασίνης και κεφτριαξόνης επί 10 ημέρες ενδοφλεβίως για ουρολοίμωξη.
- **Ο ασθενής παρ' όλο ότι είναι απύρετος του χορηγείται Μεροπενέμη 1g x3 iv** (για το φόβο υποκείμενης ουρολοίμωξης ή τυχόν εισορόφησης;)

Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείστε να συμβουλεύεστε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων

Ερώτηση: **Ήταν σωστή η χορήγηση της Μεροπενέμης;**

1. **Ναι**
2. **Όχι**

Τότε, γιατί χορηγήθηκε η Μεροπενέμη?

Κακή συνήθεια!

Η Μεροπενέμη

Χορηγείται για Παν Ενδεχόμενο

στα Ελληνικά Νοσοκομεία

ως το Ισχυρότερο Αντιβιοτικό!

Presenter opinion

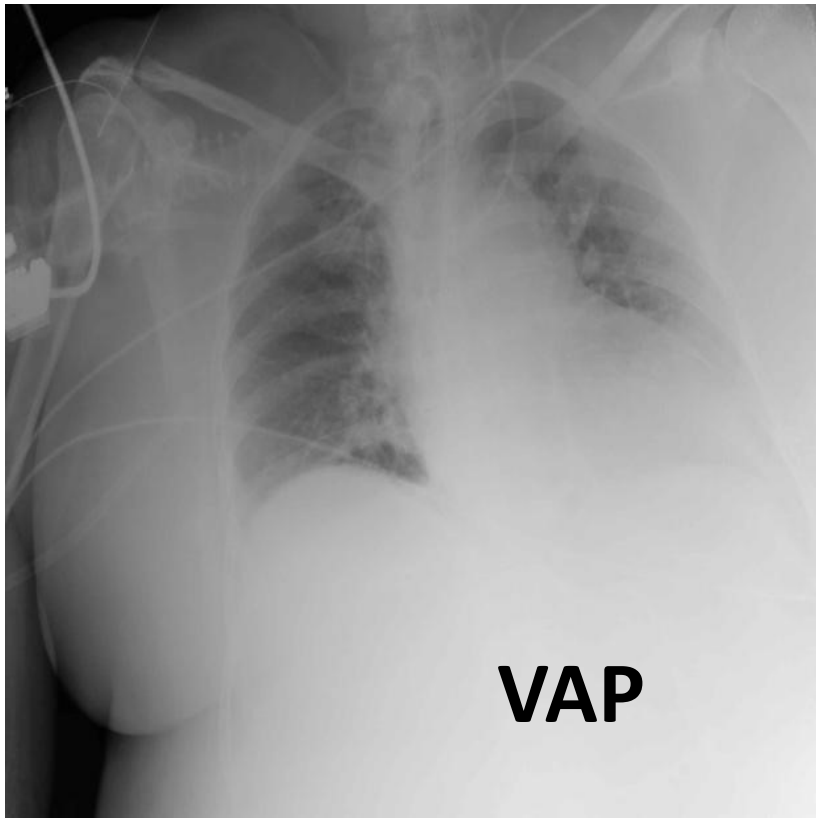
Μεταφορά στη ΜΕΘ.

7ήμερο μετά την είσοδο στη Μ.Ε.Θ. και ενώ συνεχίζεται η Μεροπενέμη:

- Πυρετός, θ: 39^{o}C
- Λευκά: 15.800/μl (Neut: 78%)
- CRP: 83 mg/dl (ΦΤ: ≤5 mg/dl)
- **PO_2: 51mmHg**
- **Αναπνοές 30/min**
- **ΑΠ 130/75**

↓

Διασωλήνωση



Πώς χρειάζεται να σκέφτεται ο Εντατικολόγος -και γενικά ο κλινικός ιατρός- προκειμένου να επιλέξει αντιβιοτικό στον ασθενή που τώρα έχει νοσοκομειακή πνευμονία ή VAP ή νοσοκομειακή σήψη/σηπτικό shock?

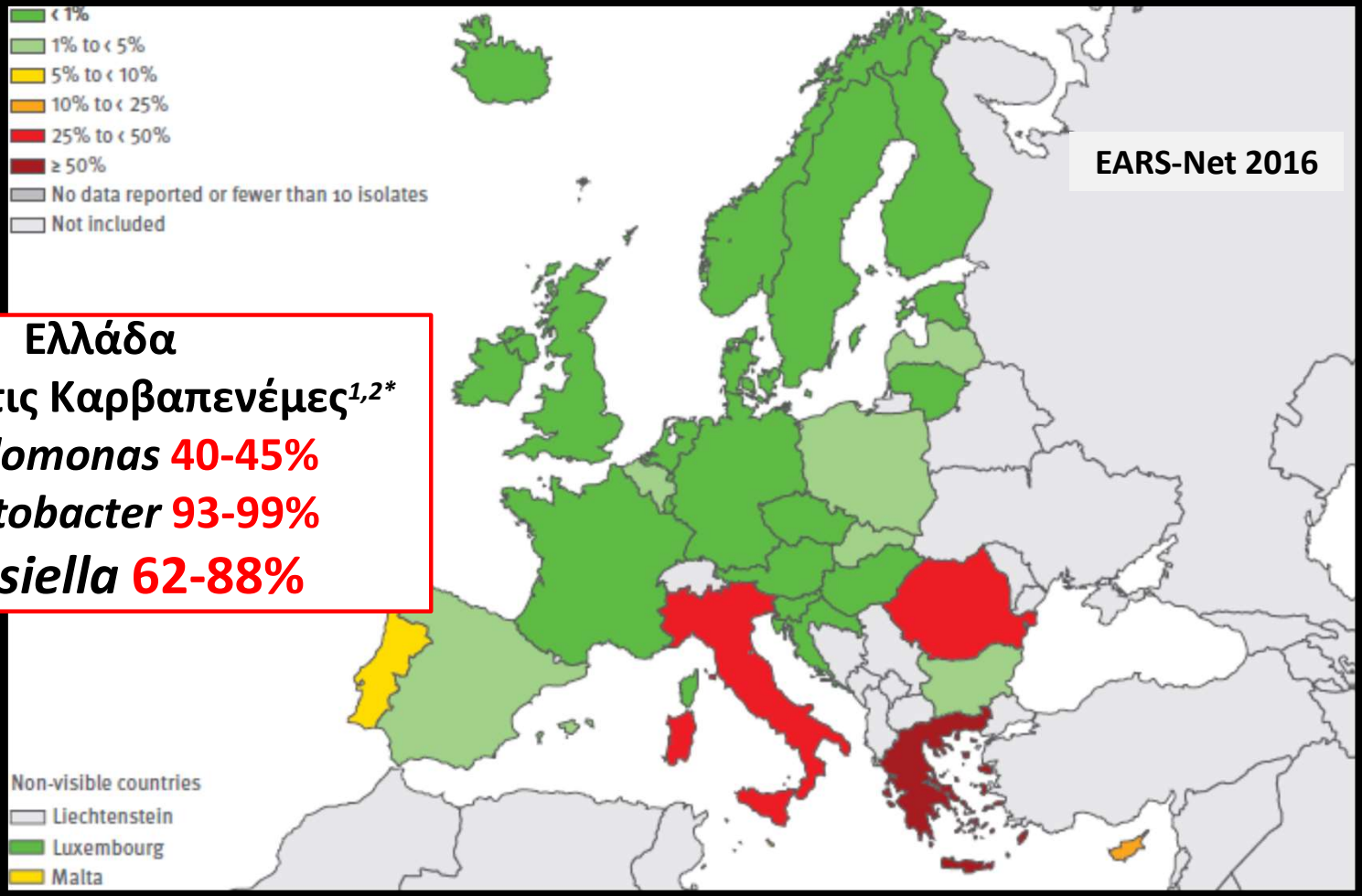
- Γνωστός αποικισμός ασθενούς με XDR στέλεχος;
  - ≥50% πιθανότητα να είναι το παθογόνο
- Ποιο νοσοκομειακό στέλεχος επικρατεί στη ΜΕΘ που νοσηλεύεται ο ασθενής;
- Είναι ανοσοκατεσταλμένος;
- Προηγηθέντα αντιβιοτικά (το τελευταίο 3μηνο)*;
- Προέρχεται από Οίκο Ευγηρίας ή Ίδρυμα Αποκατάστασης;
- Έχει προηγηθεί νοσηλεία το τελευταίο 6μηνο;
- Είναι αιμοκαθαρόμενος >30 ημέρες;

*** Δεν χορηγούνται ποτέ τα ίδια ή της ίδιας ομάδας αντιβιοτικά**
XDR: extremely drug resistant

Presenter opinion

Ελλάδα: Το Χάος

***Klebsiella pneumoniae*: Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016**



Ελλάδα
Αντοχή στις Καρβαπενέμες[1,2*]
***Pseudomonas* 40-45%**
***Acinetobacter* 93-99%**
***Klebsiella* 62-88%**

1. http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas, 2. WHONET Greece, ICU blood isolates, Jan–Jun 2016, accessed 27 Feb 2017, *: **Οι β' τιμές αφορούν τις ΜΕΘ**

Ερώτηση: **Τι θα χορηγούσατε εμπειρικά στον ασθενή εν αναμονή του αποτελέσματος των καλλιεργειών;**

1. **Κολιστίνη + Μεροπενέμη**
2. **Κολιστίνη + Γενταμικίνη**
3. **Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη**
4. **Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη + Μεροπενέμη**
5. **Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη + Κολιστίνη**

Επιστροφή στον ασθενή…

- **Προσετέθη Κολιστίνη (4,5εκ. IU/12ωρο) στη Μεροπενέμη χωρίς να δοθεί δόση φόρτισης 9εκ. IU**

  και

- **Λινεζολίδη (600mg/12ωρο iv)**

Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείστε να συμβουλεύεστε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Σημείωση: Η λινεζολίδη ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας και της νοσοκομειακής πνευμονίας, για τις οποίες είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι προκαλούνται από ευαίσθητα Gram θετικά βακτήρια-για τη θεραπεία των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, σε ενήλικες, η λινεζολίδη ενδείκνυται **μόνο** εάν ο μικροβιολογικός έλεγχος έχει επιβεβαιώσει ότι η λοίμωξη προκαλείται από Gram θετικά βακτήρια. **Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες αναφορικά με τη σωστή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.** (SmPC Zyvoxid Jun 2017)

9η ημέρα νοσηλείας

- Μετά 48ωρο στην καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων αναπτύσσεται (>10^5 cfu/ml) ***Klebsiella pneumoniae,*** **KPC (+)**, ευαίσθητη στην Κολιστίνη (MIC=0.5 μg/ml), στη Γενταμικίνη (MIC=4 μg/ml), στην Τιγεκυκλίνη (MIC= 1 μg/ml), στην Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη (MIC=1μg/ml) και ανθεκτική στη Μεροπενέμη (MIC >16 μg/ml) και όπως και ***Candida glabrata*** (>10^5 cfu/ml)

- Στον ασθενή προστίθεται εισπνεόμενη Κολιστίνη, ενώ συνεχίζεται η ενδοφλέβια χορήγηση Κολιστίνης και Μεροπενέμης (και γίνεται Debate για τη χορήγηση φλουκοναζόλης)

- Επιτέλους διακοπή λινεζολίδης

KPC (+): *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing, **MIC:** minimum inhibitory concentration

Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείστε να συμβουλεύεστε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων

Μετά από συνεργασία και συζήτηση με το Λοιμωξιολόγο:

1. **Διακοπή Μεροπενέμης (MIC >16μg/ml!)***
2. **Συνέχιση Κολιστίνης iv και εισπνεόμενης Κολιστίνης**
3. **Προσθήκη στην Κολιστίνη Τιγεκυκλίνης (100mg x2 iv)**
4. **Προς το παρόν διαφύλαξη της Κεφταζιντίμης-Αβιμπακτάμης**

Γιατί Συνδυασμός?

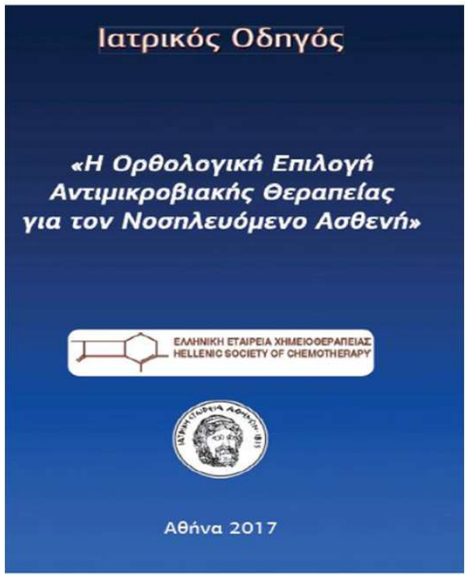
*Η μεροπενέμη συνιστάται σε δόση 2g ανά 8ωρο και 3 ώρες έγχυσης έναντι εντεροβακτηριακών με MIC ≤8μg/ml.
Ιατρικός Οδηγός: Η Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για τον Νοσηλευόμενο Ασθενή. Ε.Ε.Χ. 2017, σελ 80-89

Οι Συνδυασμοί των Αντιβιοτικών στην Ελληνική Πραγματικότητα

Σε στελέχη *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν καρμπαπενεμάσες και **μόνον σε ασθενείς με σηπτικό shock ή σοβαρά πάσχοντες με ταχέως θανατηφόρα υποκείμενα νοσήματα**, επιβάλλεται:

«Συνδυασμός δύο δραστικών *in vitro* αντιβιοτικών»

Κατά προτίμηση συνδυασμός με μεροπενέμη (εάν η MIC≤ 8μg/ml σε 3ωρη Έγχυση 2g/8ωρο) και Αμινογλυκοσίδη (Γενταμυκίνη) ή Κολιστίνη ή άλλο δραστικό φάρμακο ανάλογα με το είδος της λοίμωξης.



Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείστε να συμβουλεύεστε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων

Ιατρικός Οδηγός: Η Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για τον Νοσηλευόμενο Ασθενή. Ε.Ε.Χ. 2017, σελ 80-89

Επιστροφή στον ασθενή…

13η ημέρα

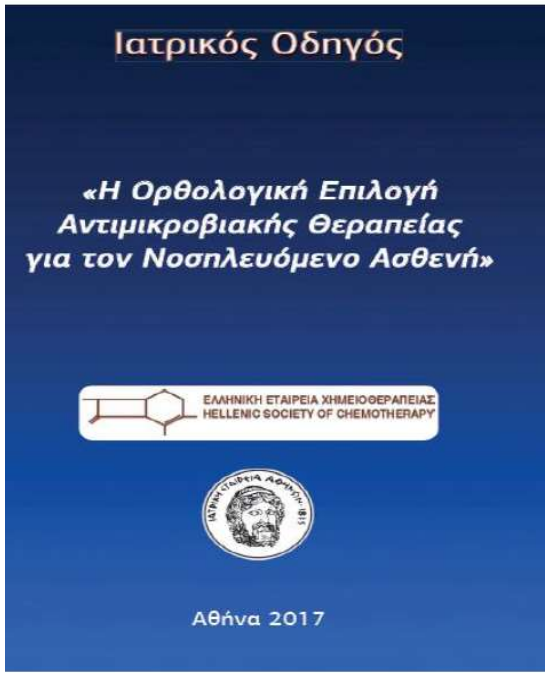
Μετά 4ήμερο και παροδική βελτίωση του ασθενούς:

- Εκ νέου υψηλός πυρετός (θ: 39,3^{o} C)
- Πυώδεις βρογχικές εκκρίσεις
- Άνοδος τιμών CRP (8→32 mg/dl) και λευκών (21.000/μl), **<u>όπως και</u>**
- Επιδείνωση ακτινογραφίας θώρακος
- **Αιμοδυναμικά ασταθής (ΑΠ=90/60mmHg)**

Ακτινολογική εικόνα

Υπάρχουν «Σωτήρια Θεραπευτικά Σχήματα» για XDR ή PDR Gram(-) βακτήρια που παράγουν καρβαπενεμάσες KPC?

- **Διπλή καρβαπενέμη (salvage therapy);***
- **Κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη;**



* Χορήγηση δύο καρβαπενεμών (ερταπενέμη 1 g ημερησίως με μεροπενέμη 2 g κάθε 8 ώρες σε τρίωρη έγχυση, προηγείται η χορήγηση της ερταπενέμης και ακολουθεί η χορήγηση της μεροπενέμης)
KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, **Στελέχη PDR** (pandrug resistant)**:** Αντοχή σε όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά, **Στελέχη XDR** (extremely drug resistant)**:** Ευαισθησία μόνο σε μια ή δύο ομάδες αντιμικροβιακών

1. Magiorakos AP, et al. Clin Microbiol Infect 2012;18:268-81.
2.Ιατρικός Οδηγός: Η Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για τον Νοσηλευόμενο Ασθενή. Ε.Ε.Χ. 2017, σελ 80-89.
3. SmPC Zavicefta July 2017

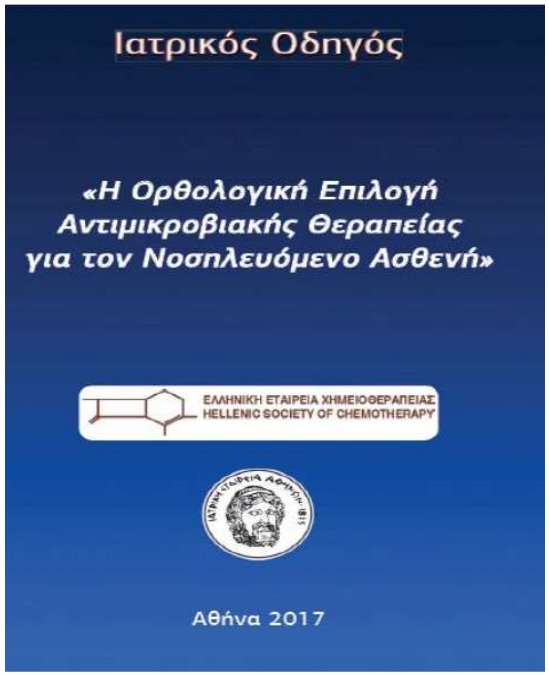
Double-carbapenem combination as salvage therapy for **27 Greek untreatable infections** by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*

- Overall success: 77.8%

  In PDR infections (14pts): 78.5%

  In Sepsis/Septic Shock (11pts): 81.8%

- Crude mortality: 29.6%
- **Attributable mortality: 11.1%**
- No severe adverse events: 14.8%



Souli M. et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36: 1305-1315

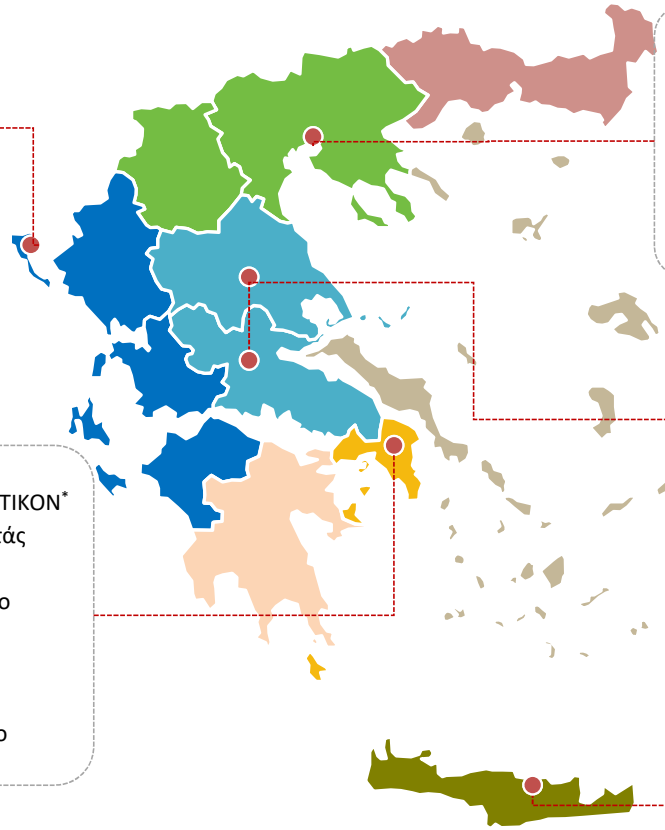
Αποτελέσματα της θεραπείας με Κεφταζιδίμη/Αβιμπακτάμη σε 458 ασθενείς με λοιμώξεις από Εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάσες

Noncomparative studies; **Total no. pts. treated with CAZ-AVI**	**Retrospective: 4, Prospective:1;** **267**
Clinical success rates	55-73,7%
Mortality rates	10-39,5%
Comparative studies; **Total no. pts. treated with CAZ-AVI**	**Retrospective: 3, Prospective:1;** **163**
Clinical success rates	75-85%
Mortality rates	8-36,5%
Case reports; **Total no. pts. treated with CAZ-AVI**	**28**
Clinical success	93,7%
Mortality	Not reported

Tumbarello et al. Curr Opin Infect Dis 2018;31:566

Epidemiology and resistance phenotype of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014-2016

Τα 15 Νοσοκομεία που συμμετείχαν στην μελέτη



Δυτική Ελλάδα

- Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας

Βόρεια Ελλάδα-Θεσσαλονίκη

- Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
- Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Γ. Παπανικολάου
- Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Γ. Γεννηματάς

Κεντρική Ελλάδα

- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
- Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας

Αττική

- Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ*
- Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Γ. Γεννηματάς
- Γενικό Νοσοκομείο Αττικής ΚΑΤ
- Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο
- Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών
- Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας Θριάσιο
- Νοσοκομείο Υγεία
- Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών Άγιος Σάββας

Νότια Ελλάδα

- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

* Μόνο ασθενείς της Δ' Παθολογικής Κλινικής

Galani I, et al. Eurosurveillance 2018, in press

In vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparator antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* isolates producing KPC & OXA-48 carbapenemases*,**

	KPC- *K. pneumoniae* (n=262; n/N %: 66.5)		OXA-48 - *K. pneumoniae* (n=14; n/N%: 3.6)	
	Ευαισθησία (%)	$MIC_{50/90}$	Ευαισθησία (%)	$MIC_{50/90}$
Ceftazidime-avibactam	**99.6**	1/2	**100**	1/1
Colistin	61.1	1/>16	42.9	>16/>16
Tigecycline	51.9	1 /4	71.4	1 /8
Fosfomycin	57.3	32/512	78.6	16/128
Gentamicin	69.5	2/32	28.6	128/>256
Meropenem	1.1	>32/>32	0	32/>32

*Carbapenemase-producing isolates distribution: **KPC: 66,5%, NDM: 13,7%, VIM: 8,6%, KPC+VIM: 7,6%, OXA-48: 3,6%**

** **N=394 c**onsecutive single-patient carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates collected from 15 Greek hospitals (October 2014 to July 2016). Ceftazidime-avibactam, meropenem, colistin, fosfomycin, tigecycline and gentamicin MICs were evaluated by E-test and carbapenemase genes were detected by PCR with specific primers. Susceptibilities interpreted according to EUCAST breakpoints. Avibactam is not active against class B enzymes, so activities of strains producing metallo-β-lactamase were not evaluated;

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; **VIM:** Verona integrin-encoded metallo-β-lactamase; **NDM:** New Delhi metallo- β-lactamase; **OXA:** Oxacillinase. **EUCAST:** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; **MIC:** minimum inhibitory concentration

Galani I, et al. Eurosurveillance 2018, in press

The Happy End…

Στον ασθενή τελικώς χορηγήθηκε:

- Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη x10 ημέρες (2,5g iv 2h έγχυση ανά 8ωρο)
- Σε συνδυασμό με Γενταμικίνη x5 ημέρες

Τελική έκβαση: Ίαση

Από ποιον λοιπόν εξαρτάται το Happy End?

Προκειμένου να Διασφαλιστεί η Ορθολογική Χρήση της Κεφταζιντίμης-Αβιμπακτάμης, η Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας προτείνει:

Συστάσεις για τη χορήγηση του συνδυασμού Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη

Α. Προϋπόθεση χορήγησης

- Λοιμωξιολογική εκτίμηση από τον λοιμωξιολόγο του Νοσοκομείου

  Σε περίπτωση απουσίας λοιμωξιολόγου, τότε έγκριση από ιατρό με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις λοιμώξεις που έχει υποδειχθεί από την ΕΝΛ.

Συστάσεις για τη χορήγηση του συνδυασμού Κεφταζιντίμης-Αβιμπακτάμης (Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας)

Στοχευμένη Θεραπεία (1)

- **Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock ή επί λοιμώξεως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (π.χ. υποκείμενη αιματολογική κακοήθεια-ταχέως θανατηφόρο υποκείμενο νόσημα)** με λοιμώξεις από XDR Εντεροβακτηριακά που παράγουν KPC ή OXA-48 και *in vitro* ευαισθησία στην Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη, σε συνδυασμό (?) με ένα ακόμα δραστικό *in vitro* αντιβιοτικό (π.χ. κολιστίνη, τιγεκυκλίνη, γενταμικίνη, αμικασίνη).

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, **OXA:** Oxacillinase, **XDR:** extremely drug resistant

Συστάσεις για τη χορήγηση του συνδυασμού Κεφταζιντίμης-Αβιμπακτάμης (Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας)

Στοχευμένη Θεραπεία (2)

- **Σε λοιμώξεις από στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητο μόνο στη Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη**
- Σε ήπιες λοιμώξεις που οφείλονται σε XDR Εντεροβακτηριακά που παράγουν KPC ή OXA-48, όπως ουρολοιμώξεις ή λοιμώξεις δέρματος/μαλακών μορίων, με *in vitro* ευαισθησίες στις αμινογλυκοσίδες ή στην τιγεκυκλίνη ή στην κο-τριμοξαζόλη, μπορεί να χορηγηθεί αντίστοιχη μονοθεραπεία ανάλογα με την εστία της λοίμωξης.

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, **OXA:** Oxacillinase, **XDR:** extremely drug resistant

Συστάσεις για τη χορήγηση του συνδυασμού Κεφταζιντίμης-Αβιμπακτάμης (Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας)

Εμπειρική Θεραπεία

Εμπειρική αγωγή, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλο αντιβιοτικό κατά την κρίση του θεράποντα, μπορεί να χορηγηθεί όταν πληρούνται οι κάτωθι προϋποθέσεις:

1. Παράγοντες κινδύνου: Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από Εντεροβακτηριακά ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (προηγούμενη λοίμωξη ή γνωστός αποικισμός από εντεροβακτηριακό που παράγει KPC ή OXA-48 με *in vitro* ευαισθησία στην Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη ή νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο 6μηνο ή νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστούς φορείς των μικροβίων αυτών).

ΚΑΙ

2. ΕΠΙΠΛΕΟΝ ένας τουλάχιστον παράγοντας από τους ακόλουθους:

i. **Κατάσταση του ξενιστή:** Βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ΜΕΘ (σοβαρή ανοσοκαταστολή)

ii. **Βαρύτητα της λοίμωξης:** Ασθενείς με νοσοκομειακή σοβαρή σήψη ή νοσοκομειακή σηπτική καταπληξία.

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; **OXA:** Oxacillinase.

Συστάσεις για τη χορήγηση του συνδυασμού Κεφταζιντίμης-Αβιμπακτάμης (Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας)

- Η αβιμπακτάμη δεν αναστέλλει τα ένζυμα τάξης B (μεταλλο-β-λακταμάσες: NDM, VIM) και δεν μπορεί να αναστείλει πολλά ένζυμα τάξης D.
- Τα ακόλουθα είδη δεν είναι ευαίσθητα *in vitro* στην κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη. *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος και ανθεκτικός στην μεθικιλλίνη), Αναερόβια *Enterococcus* spp., *Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter* spp.
- **Σε κάθε περίπτωση, μετά την ταυτοποίηση του βακτηρίου και το αντιβιόγραμμα, γίνεται αποκλιμάκωση σύμφωνα με το αντιβιόγραμμα.**

NDM: New Delhi metallo- β-lactamase; **VIM:** Verona integrin-encoded metallo-β-lactamase;

SmpC Zavicefta July 2017

Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη: Μια Αφορμή Ιατρικής Ηθικής?

The Ethics of Antibiotic Resistance

2017-11-28 Bacterial resistance to antibiotics gives rise to new ethical problems. Much of medical ethics prior to antibiotics has been focused on whether a certain procedure is justified, for example with respect to safety, efficacy and costs. But as antibiotic resistance has a global impact that persists over time, new questions arise that cannot be solved only by more or better science.

Ethics deals with what we ought to do or ought not to do.