



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Ε. Ι. Παμαρέλλης - Μπουρμπούλης

**ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Καθηγητής Γ. Δημόπουλος  
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος  
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλάκου  
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου

# Β-λακταμικά αντιβιοτικά για νοσοκομειακές λοιμώξεις

*Αναστασία Αντωνιάδου  
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος  
Αναπλ. Καθηγήτρια ΕΚΠΑ  
Δ΄ Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακό ΓΝ ΑΤΤΙΚΩΝ*

## Disclosure of speaker's interests

**Potentially relevant company relationships in connection with event**

**None**

▶ Advisory boards (3)

GILEAD, PFIZER, MSD, ViiV

▶ Honorarium for lectures (3)

GILEAD, ViiV, BMS, MSD, ASTELLAS, PFIZER

▶ Research Funding during the last 5 years(2)

GILEAD, BIOTEST

▶ Support for participation in congresses (5)

GILEAD, BMS, ASTELLAS, PFIZER

## Νοσοκομειακές λοιμώξεις

- «παρενέργεια» της νοσηλείας στο νοσοκομείο, δείκτης ποιότητας της παρεχόμενης ιατρονοσηλευτικής φροντίδας
- Καθολικό φαινόμενο στους χώρους παροχής ιατρονοσηλευτικής φροντίδας
- 8-10% των νοσηλευομένων στο νοσοκομείο, 20-50% των νοσηλευομένων σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
- Αύξηση της θνητότητας, της διάρκειας νοσηλείας και του κόστους

## Νοσοκομειακές λοιμώξεις

### Εξελισσόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας :

- Αυξανόμενη ηλικία νοσηλευομένων
- Αυξανόμενος αριθμός υποκείμενων νοσηροτήτων
- Αυξανόμενος πληθυσμός ανοσοκατασταλμένων ασθενών
- Αυξημένη χρήση και πολυπλοκότητα διαγνωστικών και θεραπευτικών χειρισμών
- Αύξηση της αντοχής των νοσοκομειακών παθογόνων και περιορισμός των θεραπευτικών επιλογών
- Διασπορά των ανθεκτικών παθογόνων στην κοινότητα

# Νοσοκομειακές Λοιμώξεις

## Ορισμός (1)

Είναι η λοίμωξη που εκδηλώνεται τουλάχιστο 48 ώρες μετά την είσοδο στο Νοσοκομείο (και εφ' όσον δεν ήταν στο στάδιο επώασης μία άλλη λοιμώδης νόσος) και έως και 5 ημέρες μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο ή 30 ημέρες μετά από χειρουργική επέμβαση.

# Νοσοκομειακές Λοιμώξεις

## Ορισμός (2)

- Εξαίρεση για τις πρώτες 48 ώρες εισόδου στο Νοσοκομείο αποτελούν : (i) νοσοκομειακοί χειρισμοί (π.χ υποκλείδιος καθετήρας, ουροκαθετήρας, αιμοκάθαρση), (ii) πρόσφατη νοσηλεία σε άλλο νοσοκομείο, (iii) μεταφορά από άλλο νοσοκομείο
- Επί τοποθέτησεως ξένων σωμάτων (π.χ ορθοπεδικές προθέσεις, καρδιακές βαλβίδες, shunt ENY) ο χρόνος εμφάνισης νοσοκομειακής λοίμωξης επεκτείνεται έως ένα χρόνο μετά την τοποθέτηση.

# Health-Care Associated Infections

**Ο όρος «νοσοκομειακή λοίμωξη» έχει σήμερα διευρυνθεί στον όρο « Λοιμώξεις σχετιζόμενες με χώρους παροχής ιατρονοσηλευτικής φροντίδας» [Health care-associated infections (HAIs ή HCAs)] για να ορίσει τις λοιμώξεις που εμφανίζονται όχι μόνο κατά τη νοσηλεία σε νοσοκομείο, αλλά και σε ιδρύματα χρόνιας φροντίδας, χώρους ημερήσιας φροντίδας/χειρουργικών παρεμβάσεων, κέντρα αποκατάστασης, μονάδες χρόνιας αιμοκάθαρσης**

*Cardoso et al. BMC Infectious Diseases 2015*

## Health-Care Associated Infections



In patients who :

- received intravenous therapy at home, wound care or specialized nursing care through a healthcare agency, family or friends; or had self-administered intravenous medical therapy in the 30 days before the infection. Patients whose only home therapy was oxygen use were excluded
- attended a hospital or hemodialysis clinic or received intravenous chemotherapy in the previous 30 days
- were hospitalized in an acute care hospital for two or more days in the previous 90 days,
- resided in a nursing home or long-term care facility

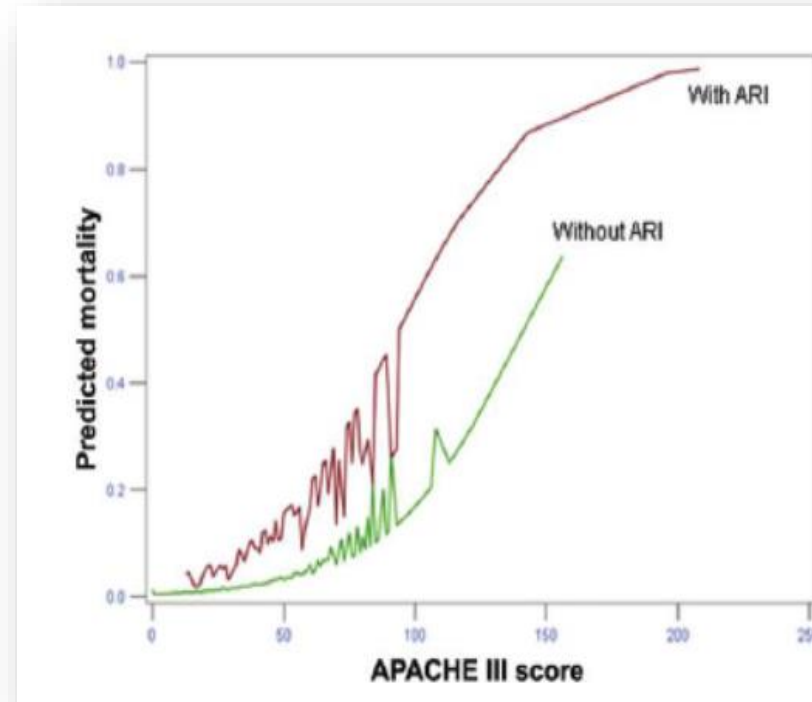
Patients with HCAI can represent up to 50 % of all infected patients admitted from the community setting



# Health-Care Associated Infections

Οι νοσηλευόμενοι σε χώρους παροχής υγείας και οι έχοντες παράγοντες κινδύνου για HCAI, θα εμφανίσουν λοιμώξεις από παθογόνα της «νοσοκομειακής χλωρίδας» τα οποία τους αποικίζουν, και τα οποία είναι συνήθως ανθεκτικά, σαν αποτέλεσμα της μεγάλης χρήσης αντιβιοτικών και της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης

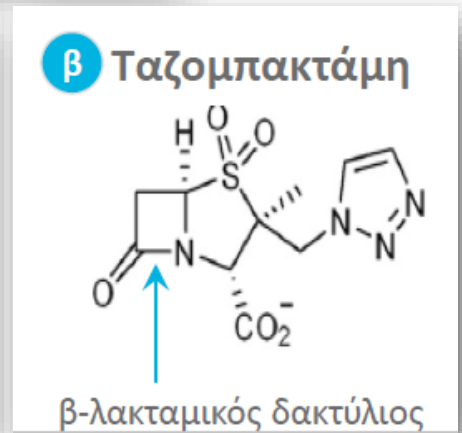
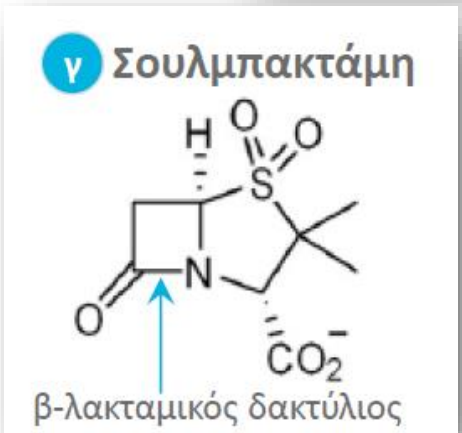
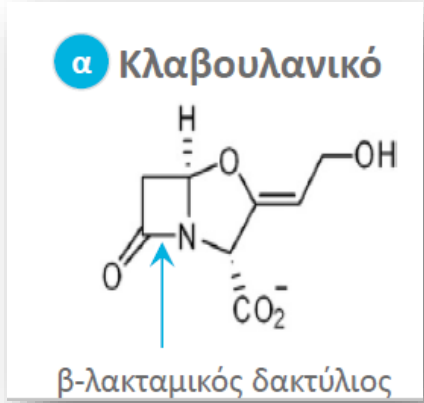
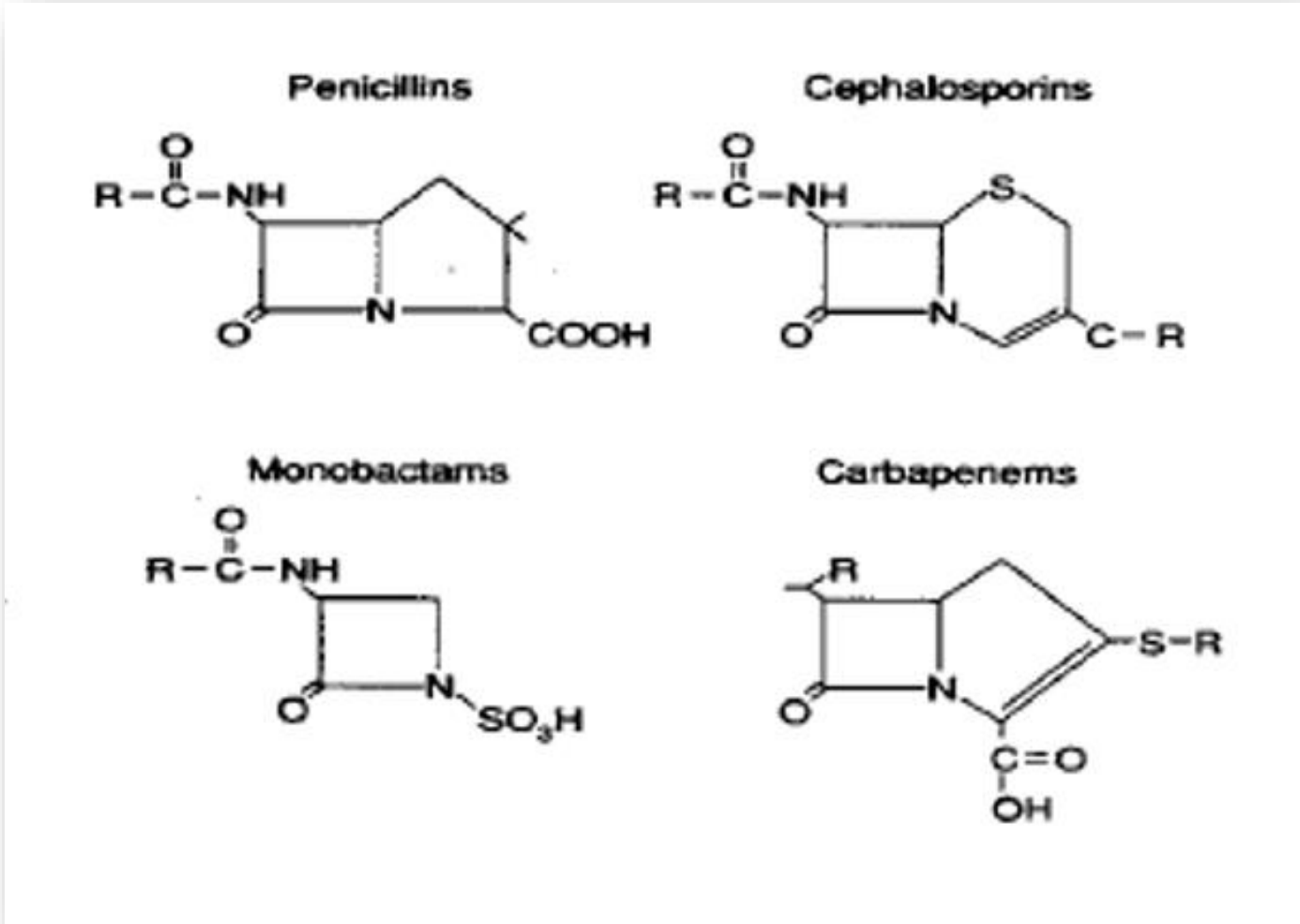
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Serratia*
- *Resistant Enterobacteriaceae*
- *MRSA*
- *VRE*

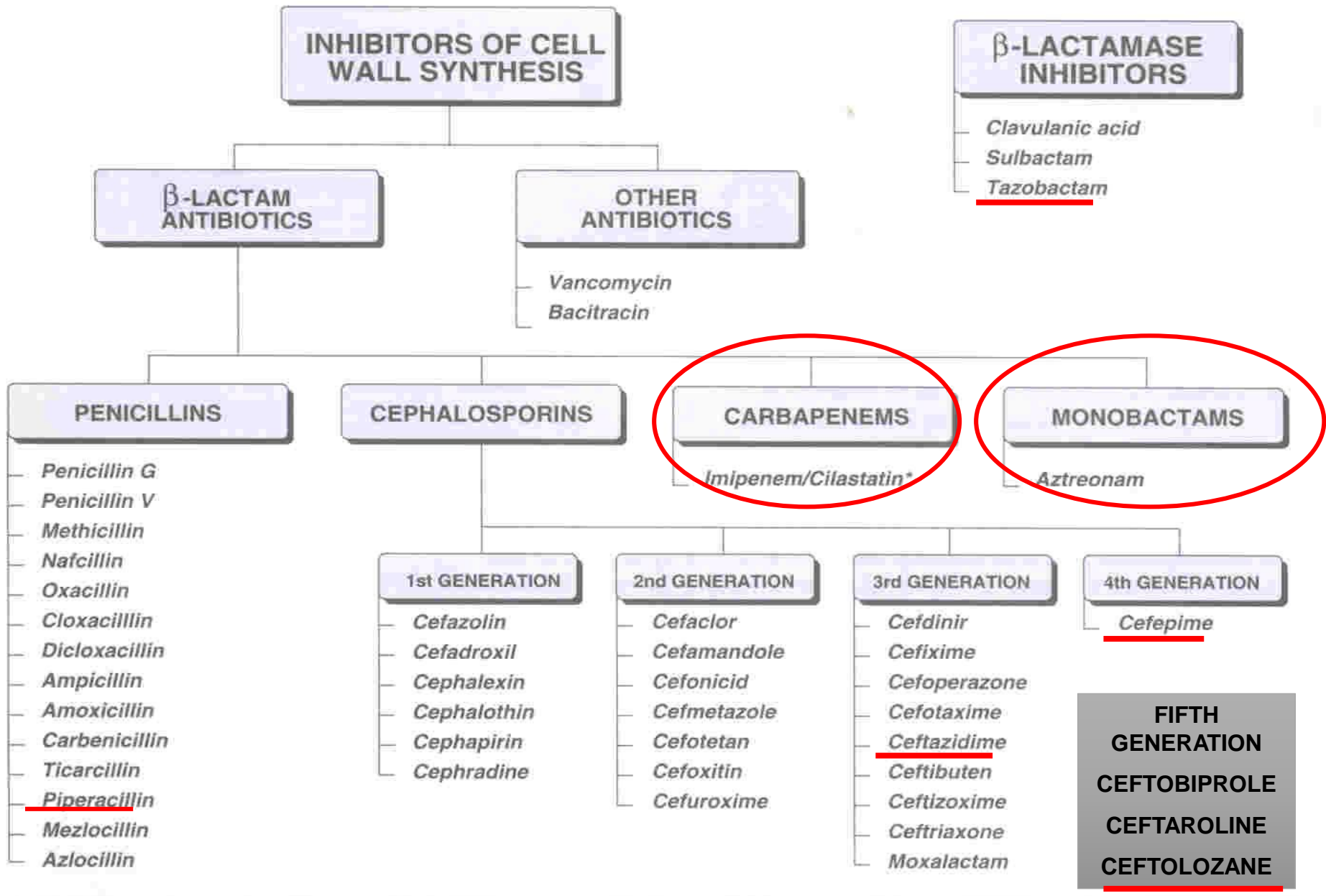


Για APACHE II SCORE ίδιας βαρύτητας, διπλάσια η θνητότητα των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά

# Β-ΛΑΚΤΑΜΕΣ

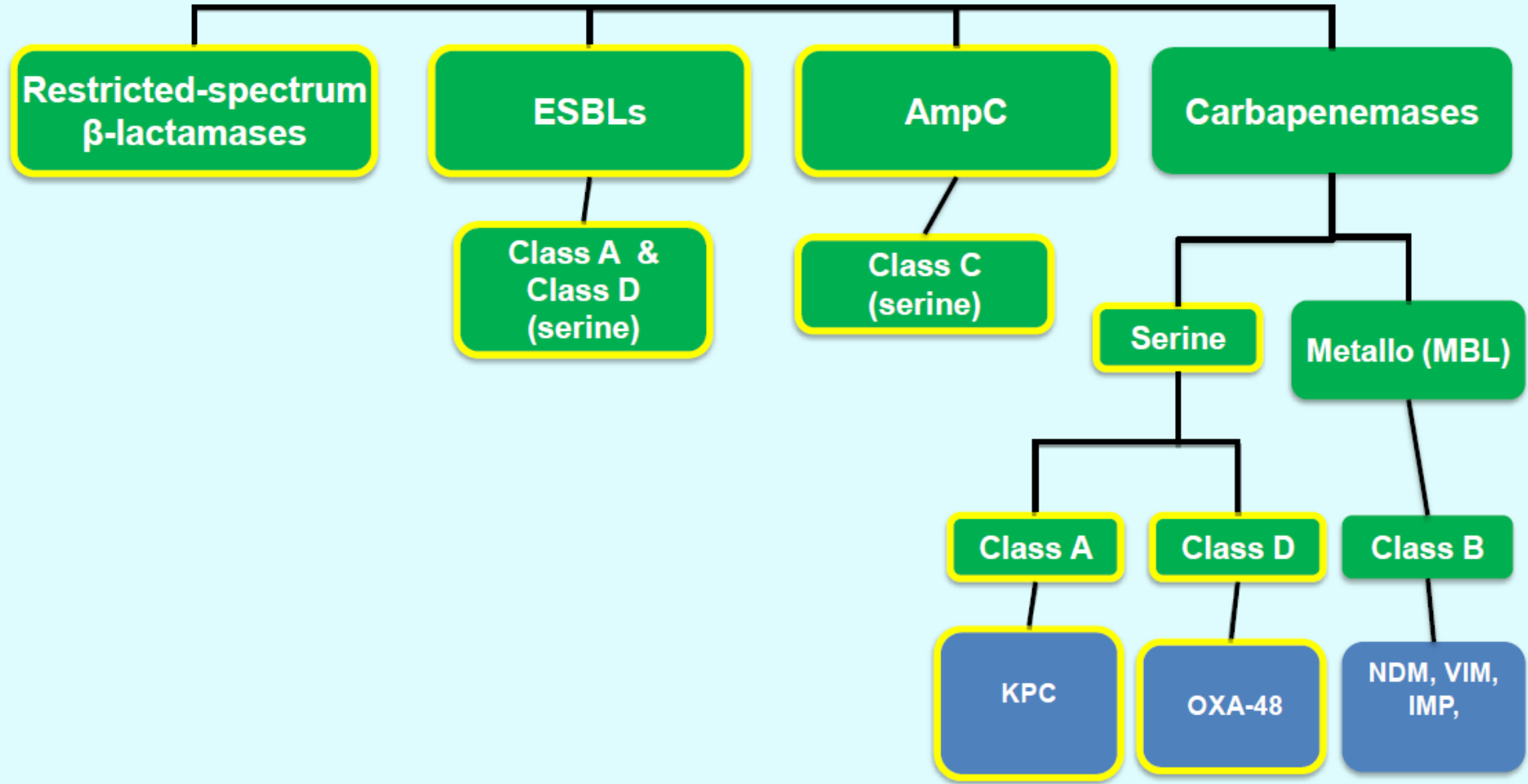
# Β-Λακταμικοί αναστολείς



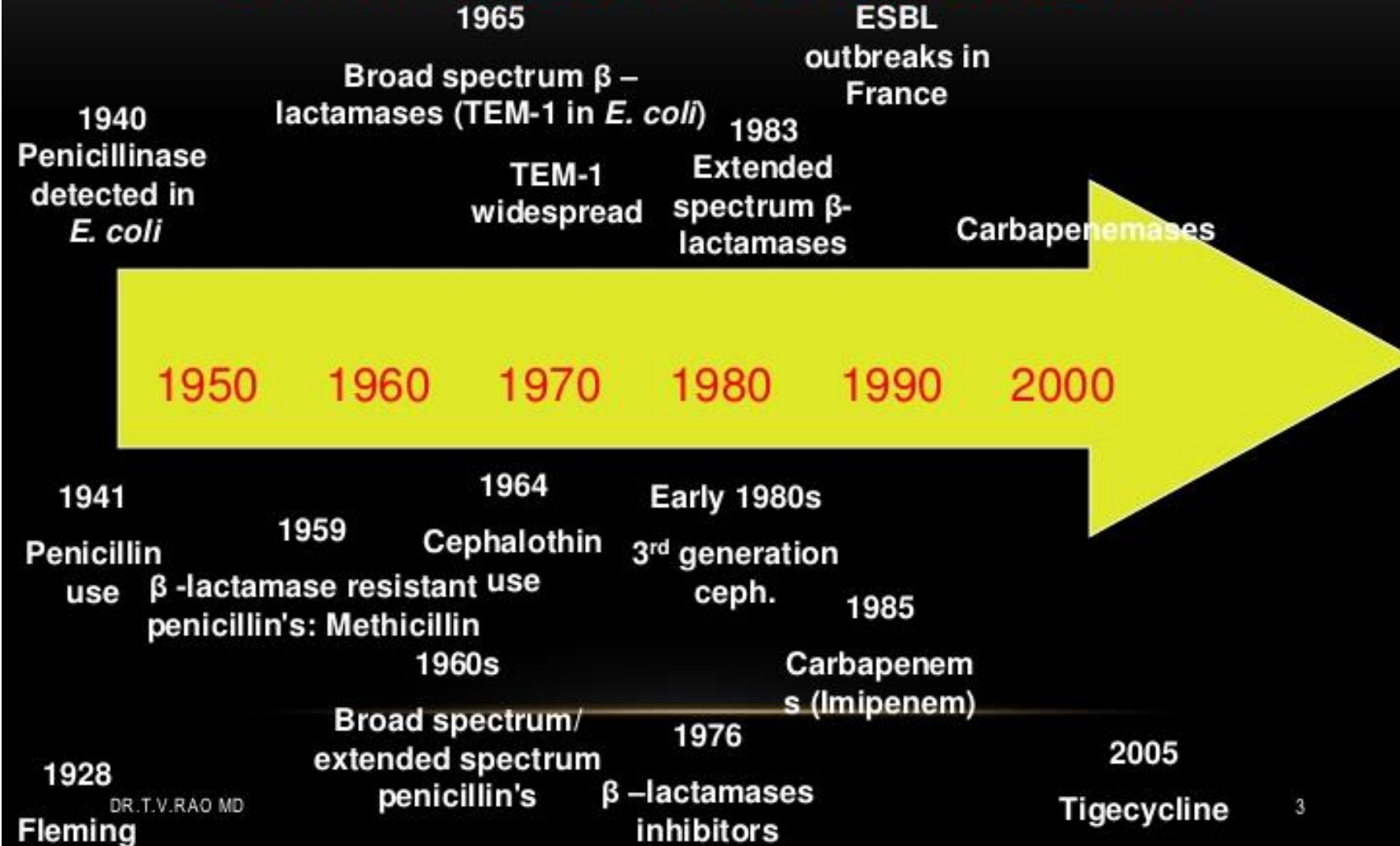


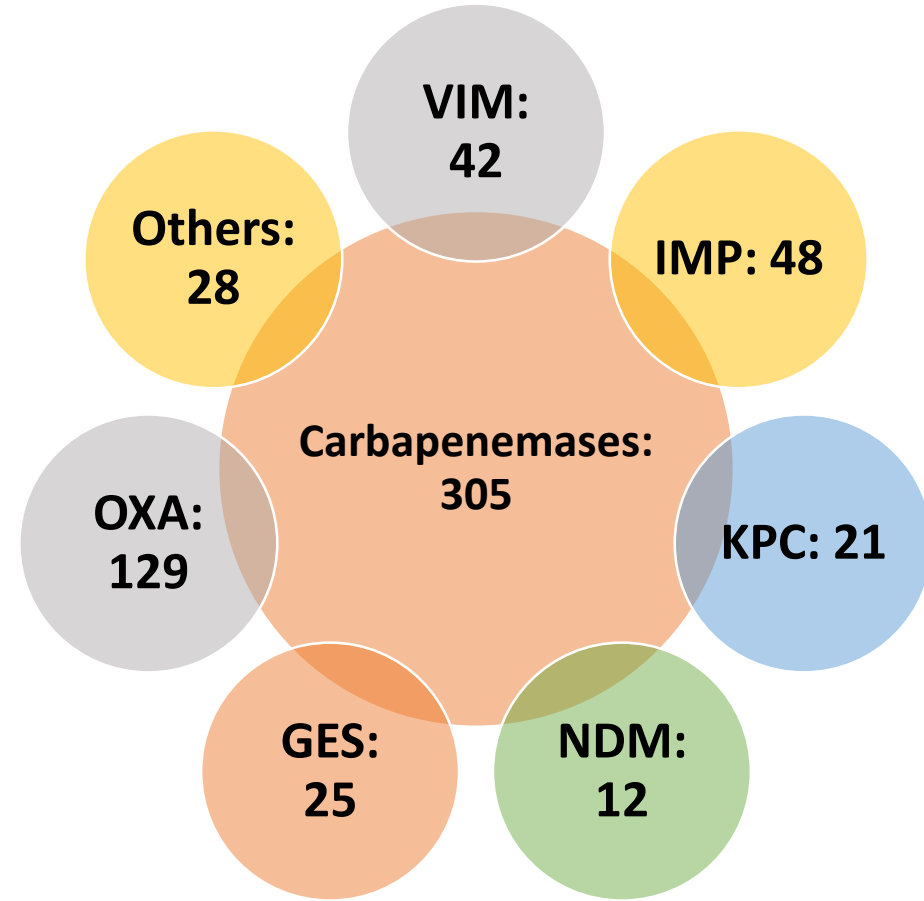
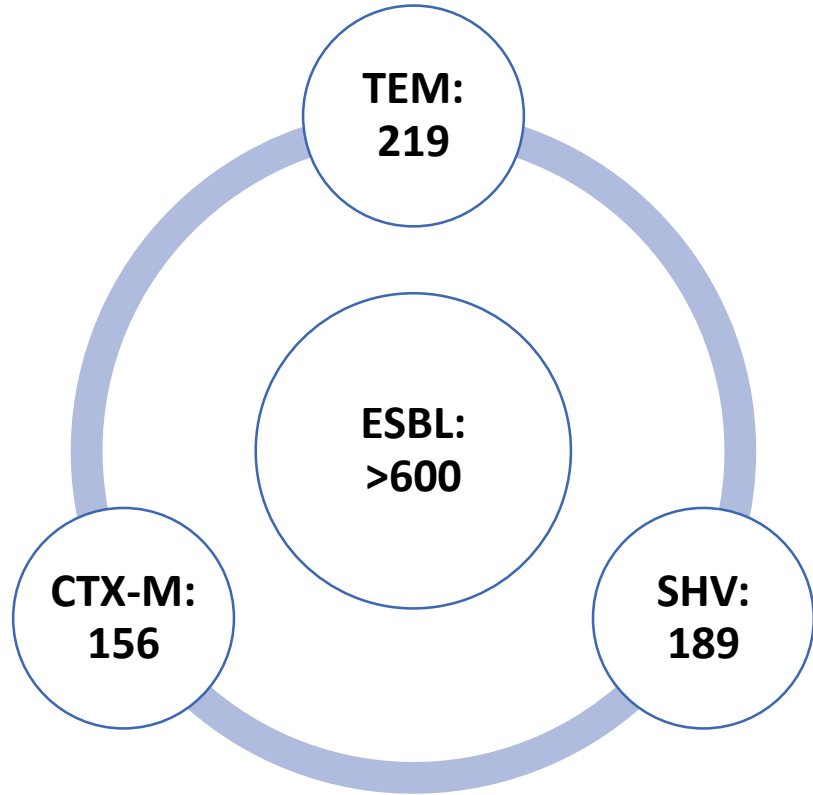
Summary of antimicrobial agents affecting cell wall synthesis \*[Note: Cilastatin is not an antibiotic but a peptidase inhibitor that protects *imipenem* from degradation.]

# Η οικογένεια των β-λακταμασών



# HISTORY OF RESISTANCE IN GRAM-NEGATIVE BACTERIA





# ΠΙΠΕΡΑΚΙΛΛΙΝΗ- ΤΑΖΟΜΠΑΚΤΑΜΗ

## ΠΙΠΕΡΑΚΙΛΛΙΝΗ

- ΟΥΡΕΙΔΟΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ
- ΑΝΤΙΨΕΥΔΟΜΟΝΑΔΙΚΗ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ

• Φάσμα :

*P. Aeruginosa*

*Enterobacteriaceae*

*Haemophilus*

*Neisseria gonorrhoea*

*Salmonella*

*SPACE(Serratia, Proteus,*

*Providencia, Achromobacter,*

*Citrobacter, Enterobacter)*

*MSSA*

*Strept. Pneumoniae PENS*

## ΤΑΖΟΜΠΑΚΤΑΜΗ

- Αναστολέας πλασμιδιακών β-λακταμασών(TEM, SHV)
- Μερικώς δραστική σε χρωμοσωματικές β-λακταμάσες που αναστέλλουν κλαβουλανικό και σουλμπακτάμη(Amp C)
- Μερική δράση σε ESBL
- ΜΗ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΑΣΕΣ



Ενισχύει τη δράση της πιπερακιλλίνης έναντι στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες εκτός από την *Pseudomonas*  
Ισχυρό φάσμα αναεροβίων : *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *B. fragilis*

## ΠΙΠΕΡΑΚΙΛΛΙΝΗ- ΤΑΖΟΜΠΑΚΤΑΜΗ

- ❖ Τα 2 στοιχεία του συνδυασμού ακολουθούν την ίδια οδό κατανομής και απέκκρισης
- ❖ Κατανομή σε όλους σχεδόν τους ιστούς πλην του ΕΝΥ/ΚΝΣ
- ❖ Χρόνος ημιζωής περίπου 1 ώρα
- ❖ Δοσολογία 4.5g/6ωρο IV αν GFR  $\geq$  50ml, με προσαρμογή σε νεφρική ανεπάρκεια (<50ml: 2.25x4, <10ml : 2.25x3). Προηγείται δόση φόρτισης 4.5γρ. σε νεφρική ανεπάρκεια)

### **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ :**

- **Σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις (πνευμονία, ουρολοίμωξη, βακτηραιμία, ενδοκοιλιακή)**
- **εμπειρική αγωγή εμπύρετης ουδετεροπενίας**



### Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ηπατοτοξικότητα (3%)
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (4%) (πυρετός, εξάνθημα)
- Λευκοπενία, ουδετεροπενία, ανατάξιμη
- Διαρροϊκό σύνδρομο
- Υποκαλιαιμία
- Θετικοποίηση Coombs χωρίς αιμόλυση
- Σπάνια νεφροτοξικότητα

# Κεφαλοσπορίνες

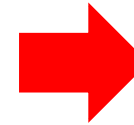
γ' γενεά – Παρεντερικές

Κεφοταξίμη – (Claforan)

Κεφτριαζόνη – (Rocefin)

Κεφταζιδίμη – (Solvetan)

δ γενεά - Παρεντερική

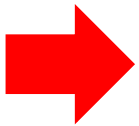


Κεφεπίμη



Αντιψευδομοναδικές  
κεφαλοσπορίνες

**ΜΙΚΡΟΒΙΟΚΤΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ**



# Κεφταζιντίμη

## Αντιμικροβιακό Φάσμα

### Gram αρνητικά

*Pseudomonas aeruginosa*

Αιμόφιλοι

*Neisseria spp* (non ESBL)

*E. Coli, Klebsiella spp* (non ESBL)

*Proteus – Providence spp*

*Salmonella spp*

*Enterobacter spp*

*Serratia spp*

### ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΗ

- Σε μικροοργανισμούς που παράγουν ESBL
- Σε Gram θετικά (στρεπτοκόκκους, σταφυλοκόκκους, εντεροκόκκους)
- Σε αναερόβια

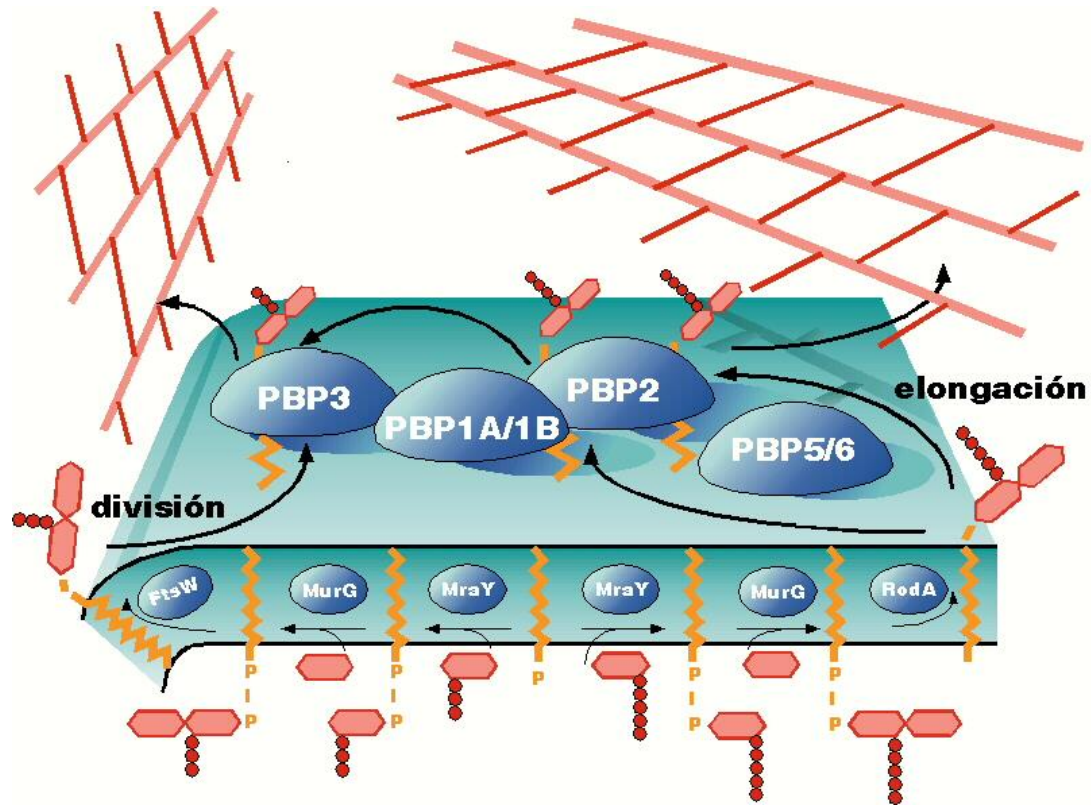
Ισχυρός Επαγωγέας χρωμοσωμικών β-λακταμασών: Δεν συνιστάται για την θεραπεία λοιμώξεων από *Enterobacter* (όπως όλες οι κεφαλοσπορίνες)

## Κεφεπίμη

- Φάσμα έναντι Gram αρνητικών : παρόμοιο με τη κεφταζιντίμη
- Δραστική σε MSSA, MSSE, στρεπτοκόκκους
- Μέτρια δραστικότητα έναντι ESBL, AmpC
- ΟΧΙ δραστική σε αναερόβια
- ΟΧΙ δραστική σε εντεροκόκκους

# ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

## Τρόπος δράσεως (κοινός)



Ίδιος για όλες τις β λακτάμες:  
Σύνδεση με τις PBPs (κυρίως PBP 1 και PBP 2) → αναστολή της βιοσυνθέσεως του μικροβιακού κυτταρικού τοιχώματος

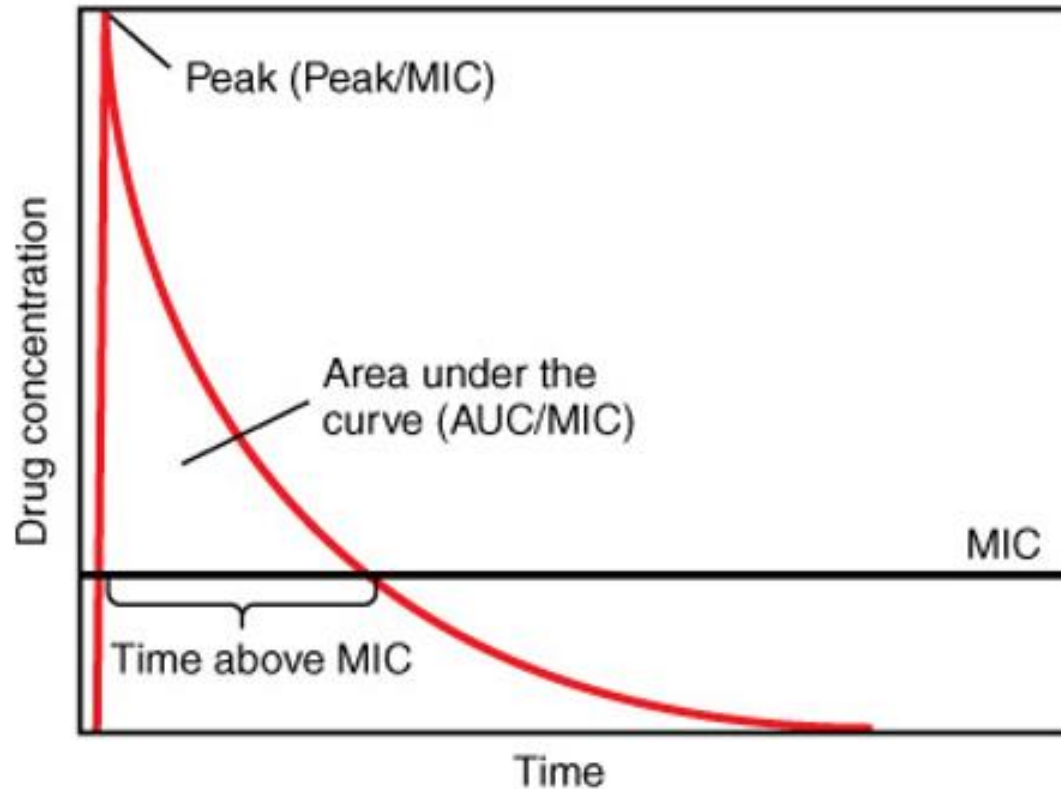
# ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

## Φαρμακοκινητική – φαρμακοδυναμική

- Συγκέντρωση στα δύσκολα διαμερίσματα του σώματος όπως: ΕΝΥ, οστά, προστάτης, υδατοειδές υγρό
- Διέρχονται τον πλακούντα, συγκεντρώνονται στο γάλα
- Συγκεντρώνονται στο πλευρικό και αρθρικό υγρό, τους μυς (μήτρα και μυοκάρδιο).
- Είναι αντιβιοτικά χρονοεξαρτώμενα (time dependent) και στερούνται μετααντιβιοτικής δράσεως (post antibiotic effect) γι' αυτό και δεν πρέπει να υπάρχουν παρατεταμένα μεσοδιαστήματα αλλά ανάλογα του  $t_{1/2}$ . Θεωρούνται βακτηριοκτόνα φάρμακα

# ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

## Φαρμακοκινητική – φαρμακοδυναμική



για να εκδηλώσουν τη δραστηρότητά τους πρέπει τουλάχιστον 40% του διαστήματος μεταξύ δόσεων η συγκέντρωση στην εστία λοίμωξης να υπερβαίνει την MIC

- Καθαίρονται από την αιμοκάθαρση γι' αυτό και απαιτείται χορήγηση μιας δόσεως μετά την αιμοκάθαρση
- Καθαίρονται με την διαπεριτοναϊκή κάθαρση αλλά σε μικρότερο βαθμό (δεν απαιτείται επιπλέον δόση)

## Κεφταζιδίμη, Κεφεπίμη ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

- ❑ Νοσοκομειακές Gram(-)λοιμώξεις :  
πνευμονία του αναπνευστήρα, μικροβιαμία ,ουρολοίμωξη  
σήψη,ψευδομοναδικές λοιμώξεις, λοιμώξεις ΚΝΣ
- ❑ Εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενία



## Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διασταυρούμενες  
αλλεργικές αντιδράσεις με  
πενικιλίνη: 5 – 10%

Οι ανεπιθύμητες  
ενέργειες των β-λακταμών

**TABLE 20-6 Potential Adverse Effects of Cephalosporins**

Type	Specific	Frequency
Hypersensitivity	Rash	1-3%
	Urticaria	<1%
	Serum sickness	<1%
	Anaphylaxis	0.01%
Gastrointestinal	Diarrhea	1-19%
	Nausea, vomiting	1-6%
	Transient transaminase elevation	1-7%
	Biliary sludge	20-46%*
Hematologic	Eosinophilia	1-10%
	Neutropenia	<1%
	Thrombocytopenia	<1-3%
	Hypoprothrombinemia	<1%
	Impaired platelet aggregation	<1%
	Hemolytic anemia	<1%
Renal	Interstitial nephritis	<1%
Central nervous system	Seizures	<1%
False positive laboratory	Coombs positive	3%
	Glucosuria	Rare
	Serum creatinine	Rare
Other	Drug fever	Rare
	Disulfiram-like reaction†	Rare
	Superinfection	Rare
	Phlebitis	Rare

\*Ceftriaxone.

†Cephalosporins with thiomethyl tetrazole ring (MTT) side chain.

# Μονοπακτάμες: Αζτρεονάμη

**Μονοκυκλικές β-λακτάμες,  
προερχόμενες από το  
μικροοργανισμό  
*Chromobacterium violaceum***

**Ουσιαστικός και μοναδικός  
μέχρι στιγμής εκπρόσωπος η  
**Αζτρεονάμη** (1979)**

**Μηχανισμός δράσης :** Αναστολή συνθέσεως κυτταρικού τοιχώματος μέσω εκλεκτικής δέσμευσης των PBP3

- Μικροβιοκτόνος δράση
- Σταθερή στη δράση των β- λακταμασών
- Συνεργιστική δράση με αμινογλυκοσίδες (έναντι *Ps. aeruginosa*)

**Φάσμα δράσης :** Αποκλειστικά gram αρνητικά αερόβια βακτήρια

# Αζτρεονάμη

## Φαρμακοκινητική

- ❖ Δεν απορροφάται απο το γαστρεντερικό σωλήνα (μόνο παρεντερική χορήγηση)
- ❖ Πρωτεϊνοσύνδεση 30-50%. Άριστη διαπερατότης στα ιστικά διαμερίσματα (και μη φλεγμαίνουσες μήνιγγες)
- ❖ Χρόνος ημισείας ζωής 1.5h(χορήγηση ανα 8ωρο)
- ❖ Απεκκρίνεται απο τη νεφρική οδό.Απαιτείται τροποποίηση της δόσεως επι νεφρικής ανεπαρκείας
- ❖ Απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση (πρόσθετη δόση)
- ❖ Δοσολογία : 6g/24ωρο

# Αζτρεονάμη

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Σπάνια εξανθήματα. ΧΩΡΙΣ διασταυρούμενη υπερευαισθησία με τις β-λακτάμες. Μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς με θετικό το δερματικό test πενικιλίνης
- Ήπια άνοδος τρανσαμινασών (2-4%)
- Οχι διάρροια εξ' αντιβιοτικών (διατήρηση αναεροβίου χλωρίδας εντέρου)

# Αζτρεονάμη

## Αντοχή

- μηχανισμός πορινών
- παρουσία β-λακταμασών
- μη δέσμευση PBPs

## Κλινική χρήση

Αποκλειστικά gram αρνητικές νοσοκομειακές λοιμώξεις (πνευμονίες, σηψαιμίες, πυελονεφρίτιδες, οστεομυελίτιδες, μηνιγγίτιδες)

Λόγω του στενού φάσματος, εμπειρικά, πάντα σε συνδυασμούς (όπως και επι αποδεδειγμένης μεικτής λοίμωξης)

# Καρβαπενέμες

Παράγωγα της θειεναμυκίνης, προϊόντος του μικροοργανισμού *Streptomyces cattleya*.

Ιμπενέμη  
(Primaxin)

Μεροπενέμη  
(Merronem)

Ερταπενέμη  
(Invanz)

Αντιψευδομοναδικές καρβαπενέμες

- Μακρός χρόνος ημιζωής
- IM, IV μορφή
- Ένδειξη για λοιμώξεις κοινότητας από Gram αρνητικά εκτός από ψευδομονάδα

# Καρβαπενέμες

**Μηχανισμός δράσης:** κοινός για όλες τις β-λακτάμες

*(εκλεκτική αναστολή της συνθέσεως του κυτταρικού τοιχώματος μέσω δεσμεύσεως των PBP<sub>2</sub>)*

- ❖ Μικροβιοκτόνος δράση
- ❖ Δεν υδρολύονται από τη πλειοψηφία των β-λακταμασών
- ❖ Post antibiotic effect (2h, *Ps. aeruginosa*)
- ❖ Από τους σημαντικότερους επαγωγείς ενζύμων (οχι συγχορήγηση με β-λακτάμες)

# Καρβαπενέμες

## Φάσμα δράσης:

- Gram θετικά (MSSA, MSSE, Streptococcus, Enterococcus faecalis)
- Gram αρνητικά
- Αναερόβια
- ❖ όχι *Stenotrophomonas maltophilia*, *P. cepacia*
- ❖ όχι *Staph.* ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη
- ❖ όχι εντερόκοκκοι ανθεκτικοί στην αμπικιλίνη
- ❖ όχι *Cl. difficile*
- ❖ ακατάλληλες για θεραπεία ενδοκυτταρίων παθογόνων (π.χ. *Listeria*, *Nocardia*)



# Καρβαπενέμες

## Φαρμακοκινητική(1)

- ❑ Δεν απορροφώνται απο το γαστρεντερικό → υπάρχουν μόνο σε παρεντερική μορφή
- ❑ Πρωτεϊνοσύνδεση 20% → ευρεία κατανομή στα σωματικά διαμερίσματα
  - δεν έχουν εντεροηπατικό κύκλο (μικρή επίδραση στην εντερική χλωρίδα)
  - διέρχονται τις φλεγμαίνουσες μήνιγγες

# Καρβαπενέμες

## Φαρμακοκινητική(2)

- Μικρός χρόνος ημισείας ζωής(1h)(χορήγηση ανα 6- 8h)
- Απεκκρίνονται απο τη νεφρική οδό (τροποποίηση δόσεως επι νεφρικής ανεπαρκείας)
- Απομακρύνονται με την αιμοκάθαρση (πρόσθετη δόση)
- Δοσολογία : Ιμιπενέμη 3g/ 24ωρο  
Μεροπενέμη 6g/24ωρο

# Καρβαπενέμες

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και διασταυρούμενες με τις πενικιλίνες
- Ναυτία και έμετος κατά την ταχεία IV έγχυση (ιμιπενέμη, 1%)
- Ήπια αύξηση τρανσαμινασών (2-4%)
- Σημαντική επιληπτογόνος δράση (ιμιπενέμη, 1.5%)

**Δεν αναφέρονται αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα**

# Καρβαπενέμες

Μεροπενέμη : διαφορές απο ιμιπενέμη

- σταθερή στη διυδροπεπτιδάση 1
- ελαφρά δραστικότερη έναντι gram (-) και *Ps. aeruginosa*, υστερεί ελαφρά έναντι gram (+)
- σημαντικά μικρότερη επιληπτογόνος δράση

# Καρβαπενέμες

## Αντοχή

- απώλεια πορινών
- παρουσία υδρολυτικών καρβαπενεμασών (μεταλλοένζυμα)
- Ενεργοποίηση efflux pumps

# Καρβαπενέμες

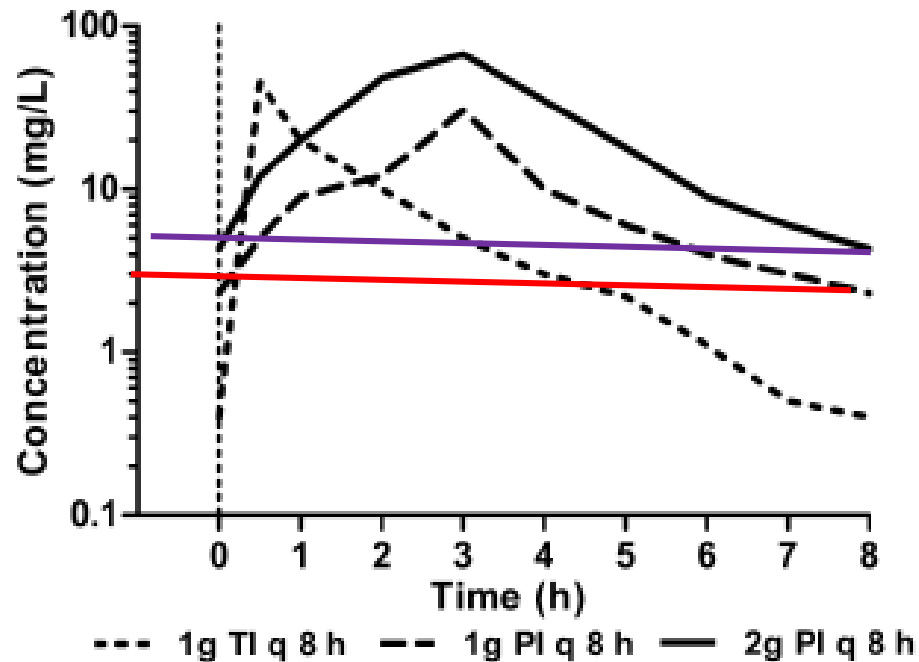
## Ενδείξεις χορηγήσεως

Σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, ή απομόνωση πολυανθεκτικών παθογόνων

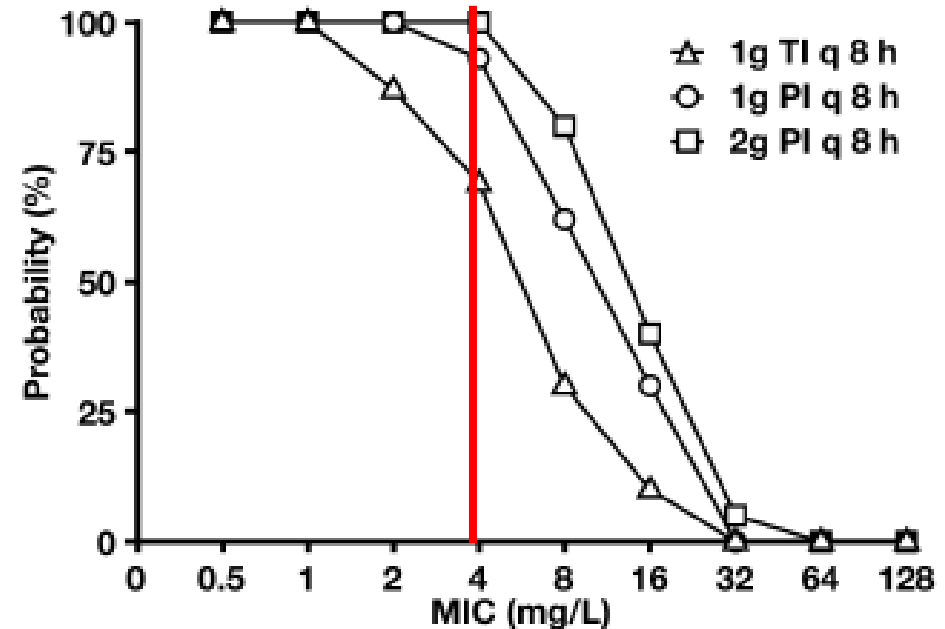
σηπτικό shock (νοσοκομειακός ασθενής), πνευμονία ΜΕΘ, μηνιγγίτις, ενδοκαρδίτις, νοσοκομειακές χειρουργικές λοιμώξεις εμπύρετα ουδετεροπενικών ασθενών

## Βελτιστοποίηση της δράσης της μεροπενέμης

high dose and prolonged infusion of meropenem can restore the pharmacodynamic characteristics of the drugs (bacteriocidal action) to an MIC height of 8mg/L



### 3 hours infusion of meropenem 2g/8h

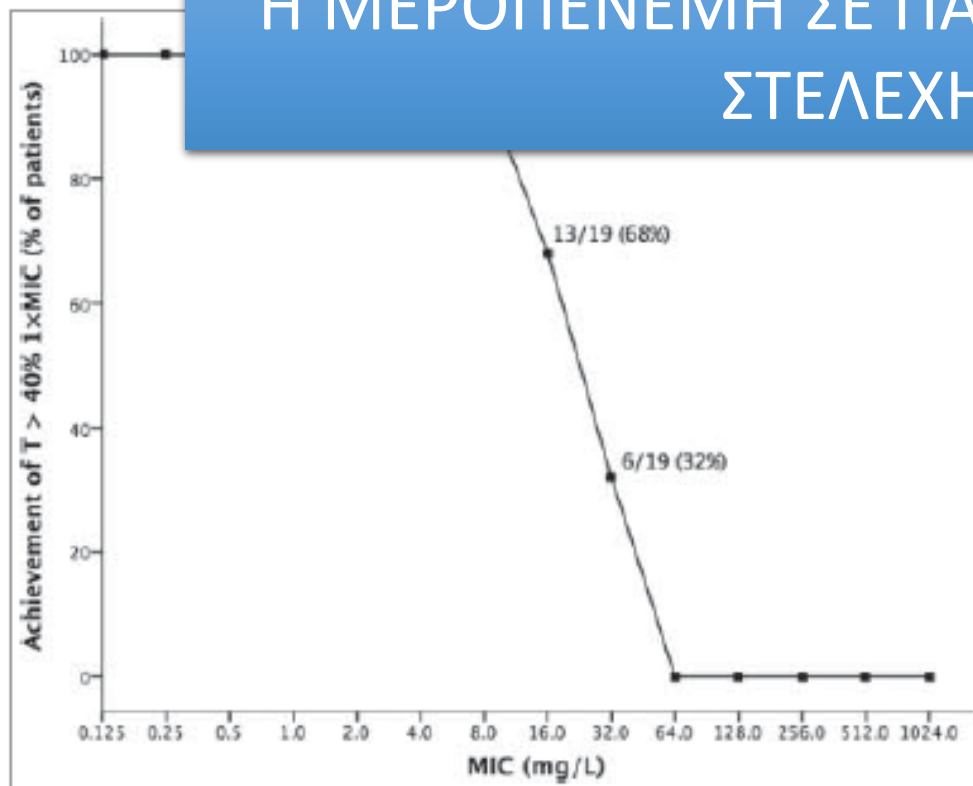


# Meropenem for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Should we get to the PK/PD root of the paradox?

Valerio Del Bono, Daniele Roberto Giacobbe, Anna Marchese, Andrea Parisini, Carmen Fucile, Erika Coppo, Valeria Marini, Antonio Arena, Alexandre Molin, Antonietta Martelli, Angelo Gratarola, Claudio Viscoli, Paolo Pelosi & Francesca Mattioli

19 patients with BSI with CRKP with MER MIC > 16 mg/L (> 256) MEROPENEM in combination with gentamicin or colistin (2g/8h 3 hours infusion)

## Η ΜΕΡΟΠΕΝΕΜΗ ΣΕ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΕΓΧΥΣΗ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΣΤΕΛΕΧΗ CRE ΜΕ MIC < 32



> 40% χ 1 MIC στο 68%, 32% και 0% αν η MICs ήταν 8, 16 και 32 αντίστοιχα

- ❖ Στόχος T > 40% X 4 MIC ανέφικτος
- ❖ In vitro συνέργεια δεν απεδείχθη για τους συνδυασμούς που πήραν οι ασθενείς



# PK/PD και βελτιστοποίηση της αγωγής : Παρατεταμένη έγχυση αντιβιοτικών

 PLOS ONE

2018

RESEARCH ARTICLE

Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis


Zhenwei Yu<sup>1\*</sup>, Xiaoping Pang<sup>2</sup>, Xuqi Wu<sup>3</sup>, Chunlei Shan<sup>1</sup>, Saiping Jiang<sup>4\*</sup>

Infection and Drug Resistance

2018

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

Optimal infusion rate in antimicrobial therapy: explosion of evidence in the last five years


REVIEW

Open Access

Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)



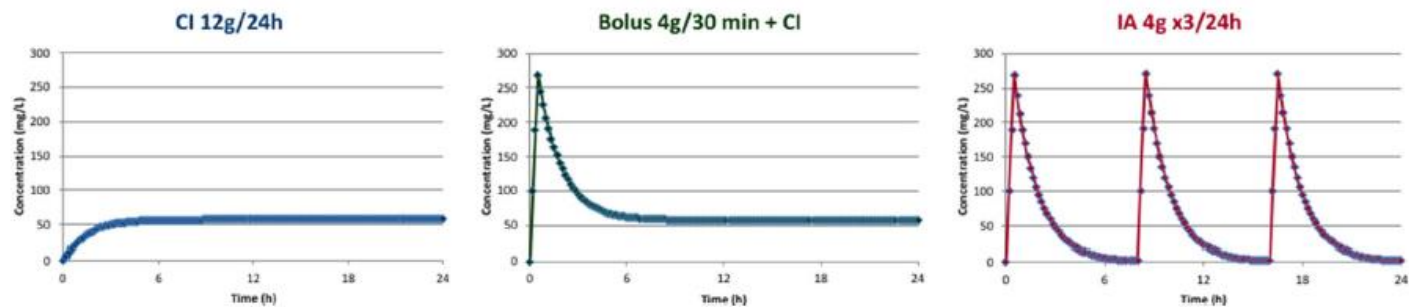
2019

Romain Guilhaumou<sup>1</sup>, Sihem Benaboud<sup>2</sup>, Youssef Bennis<sup>3</sup>, Claire Dahyot-Fizelier<sup>4</sup>, Eric Dailly<sup>5</sup>, Peggy Gandia<sup>6</sup>, Sylvain Goutelle<sup>7</sup>, Sandrine Lefeuvre<sup>8</sup>, Nicolas Mongardon<sup>9</sup>, Claire Roger<sup>10</sup>, Julien Scala-Bertola<sup>11</sup>, Florian Lemaître<sup>12</sup> and Marc Garnier<sup>13\*</sup> 

# Παρατεταμένη έγχυση β-λακταμών

Αντιβιοτικά όπου η παρατεταμένη ή συνεχής έγχυση υπερέχει όσον αφορά την έκβαση του ασθενούς (βελτίωση, θνητότητα, τοξικότητα)

- ❖ Ιμιπενέμη } 3ωρη ή συνεχής έγχυση
- ❖ Μεροπενέμη } 3ωρη ή συνεχής έγχυση
- ❖ Κεφεπίμη → 4ωρη ή συνεχής έγχυση
- ❖ Κεφταζιντίμη → Συνεχής έγχυση
- ❖ Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη → 4ωρη έγχυση



- Δεν μειώνουμε την ημερήσια δοσολογία
- Ενδειξη στον βαρέως πάσχοντα (ψηλό APACHE) ή τον σηπτικό ασθενή
- Ένδειξη επίσης σε λοιμώξεις από παθογόνα με ενδιάμεση ευαισθησία
- Προηγείται δόση φόρτισης αμέσως πριν την έναρξη της συνεχούς έγχυσης

# Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,<sup>1</sup> George H. Talbot,<sup>2</sup> John S. Bradley,<sup>3,4</sup> John E. Edwards, Jr.,<sup>5,6,7</sup> David Gilbert,<sup>8</sup> Louis B. Rice,<sup>9,10</sup> Michael Scheld,<sup>11</sup> Brad Spellberg,<sup>5,6,7</sup> and John Bartlett<sup>12</sup>

**E** NTEROCOCCUS FEACIUM (VRE)

**S** TAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)

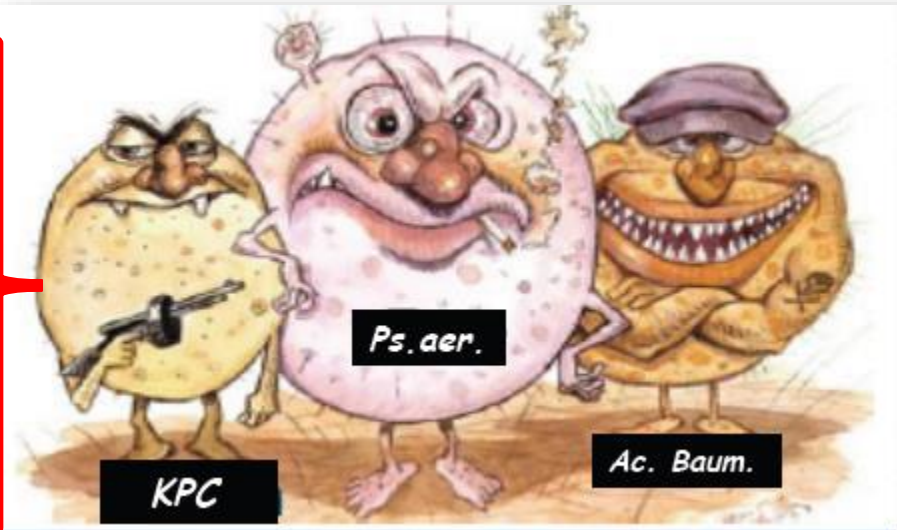
**C** LOSTRIDIUM DIFFICILE

**A** CINETOBACTER BAUMANII (CR)

**P** SEUDOMONAS AERUGINOSA (CR)

**E** NTEROBACTERIACEAE (ESBL, CR)

Current microbial  
treats in hospitals



# MDR, XDR pathogens: Ορισμοί

MDR	Μη ευαίσθητο σε τουλάχιστον 1 αντιβιοτικό από $\geq 3$ κατηγορίες αντιβιοτικών
XDR	Μη ευαίσθητο σε τουλάχιστον 1 αντιβιοτικό από όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών εκτός από $\leq 2$
PDR	Μη ευαίσθητο σε όλα τα αντιβιοτικά όλων των κατηγοριών

# WHONET : Bacteremias Jan-June 2018

## Non susceptibility (%)

	PSEUDOMONAS	KLEBSIELLA	ACINETOBACTER
	ICU	ICU	ICU
IMI/MER	53	90	98
GENT	37	80	95
AMIK	41	50	92
AZTR	68.5	92	99
PIP/TAZO	27	94	98.5
CAZ/CEFE	45	93/81	98
CIPRO	43	92	98
AMP/SULB	-	95	98
COTRI		75	98

### S. AUREUS BLOOD ISOLATES NON-SUSCEPTIBILITY

**MRSA : 39.3%**  
 CLINDAMYCIN : 36%  
 QUINOLONONES : 39%  
 VANCOMYCIN : 0  
 LINEZOLID : 0  
 ALL OTHERS <10%

### ENTEROCOCCUS BLOOD ISOLATES NON SUSCEPTIBLE

**VRE : 18.5%**  
 LINEZOLID : 2.3%  
 AMPIXICILLIN : 43%  
 GENTAMICIN : 14%

# Carbapenem Resistant Gram-Negative Microorganisms ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

*Pseudomonas aeruginosa*  
(MBL, KPC, efflux pumps,  
porin loss...)

- Colistin
- Aminoglycoside
- Fosfomicin (?)
- Ceftolozane/tazobactam (?)

*Klebsiella pneumoniae*  
(VIM, KPC, NDM, OXA-  
48...)

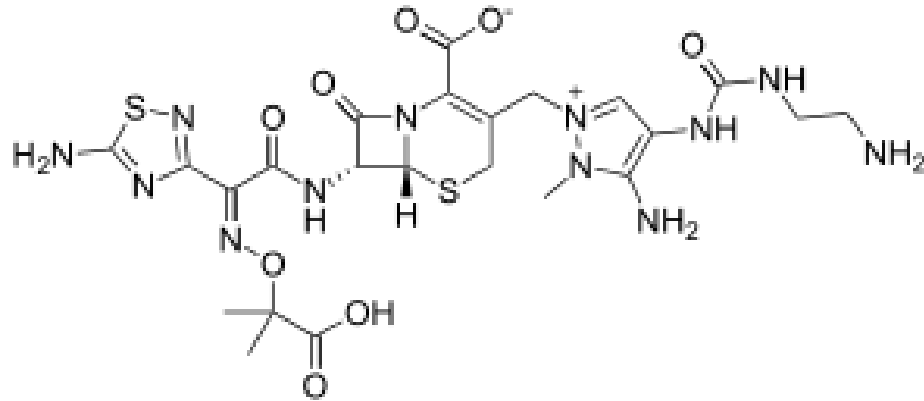
- Colistin
- Aminoglycoside
- Tigecycline
- Fosfomicin(?)
- Ceftazidime-avibactam  
(KPC, OXA 48)

*Acinetobacter baumannii*  
(OXA, MBL, efflux pumps)

- Colistin
- Tigecycline

↓  
→ **XDR**

## Ceftolozane /Tazobactam (TOL-TAZ)(Zerbaxa)



Κεφαλοσπορίνη ε' γενιάς με  
αναστολέα λακταμασών

Έγκριση 2015

Βακτηριοκτόνο

Μόνο IV μορφή

- ❑ Δραστική έναντι gram αρνητικών και ιδιαίτερα Pseudomonas. Σταθερή έναντι λακταμασών (A,C) με δραστικότητα έναντι παθογόνων που παράγουν ESBL
- ❑ Δραστική έναντι Carbapenem –resistant Pseudomonas, non producing carbapenemases
- ❑ Ο συνδυασμός με ταζομπακτάμη δεν προσφέρει δραστικότητα έναντι αναεροβίων
- ❑ Έχει μελετηθεί σε λοιμώξεις ουροποιητικού, ενδοκοιλιακές, και νοσοκομειακή πνευμονία του αναπνευστήρα

## Ceftolozane –Tazobactam (2:1)

- Novel broad-spectrum cephalosporin with potent anti-pseudomonal activity

Table 2. Activity of ceftolozane (CXA-101) and comparable antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing varying mechanisms of  $\beta$ -lactam resistance<sup>2</sup>

Antibiotic	All isolates ( <i>n</i> = 190)			Isolates hyper-producing AmpC ( <i>n</i> = 45)			Isolates hyper-producing MexAB ( <i>n</i> = 24)			Isolates hyper-producing MexXY ( <i>n</i> = 25)		
	%S	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	%S	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	%S	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	%S	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
CXA-101	98.9	0.5	1	100	1	2	100	1	1	100	1	2
CAZ	76.3	4	32	17.8	32	128	58.7	8	64	68.0	8	32
FEP	61.6	8	32	17.8	32	64	25.0	16	32	16.0	16	32



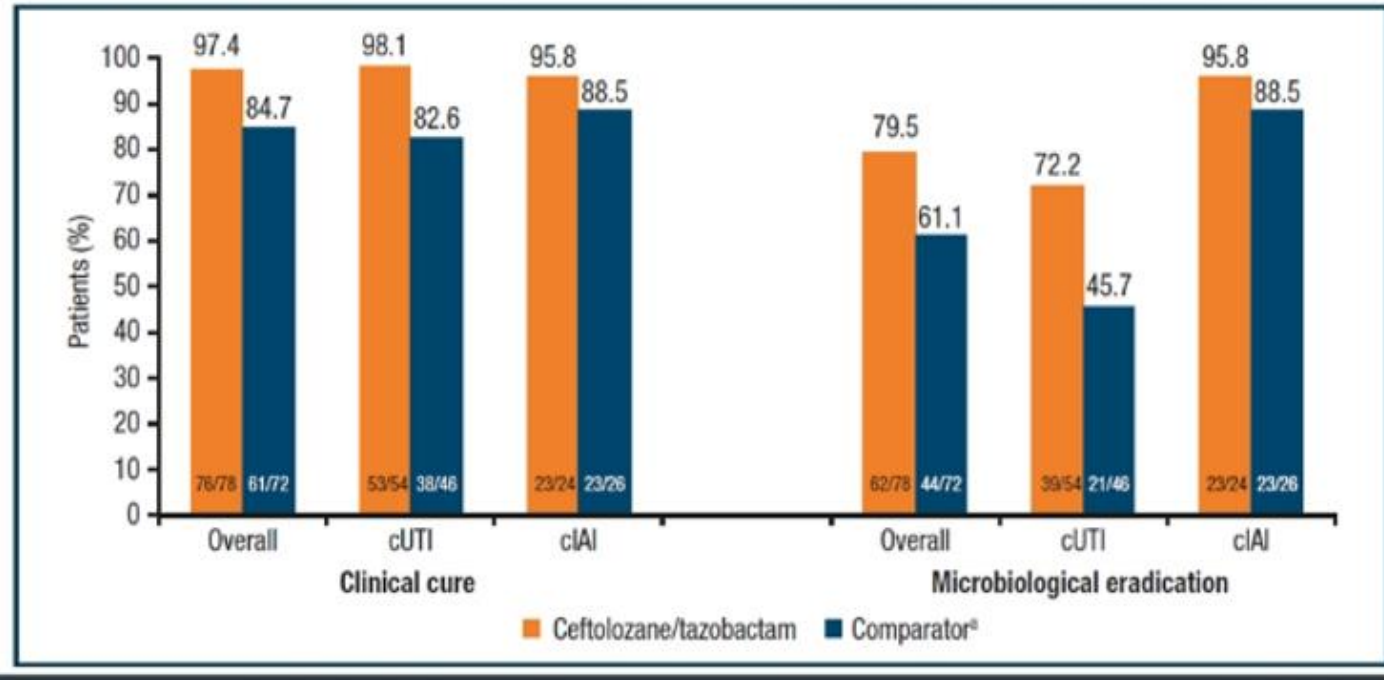
# Ceftolozane –Tazobactam (2:1)

**Table 1** In vitro activities of ceftolozane/tazobactam<sup>a</sup> and comparators against Gram-negative and Gram-positive aerobes

Organism	Ceftolozane			Ceftolozane/tazobactam <sup>a</sup>		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range
<b>Gram-negative aerobes</b>						
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.25	32	≤0.12 to ≥32	0.25	8	≤0.12 to ≥32
<i>Enterobacter</i> spp.	0.5	16	–	0.25	8	≤0.03 to ≥32
Ceftazidime-resistant <sup>c</sup> /non-susceptible	>32	>32	4 to >32	8	32	0.25 to >32
<i>Escherichia coli</i> (all)	0.12	0.5	0.12 to >64	0.12	0.5	≤0.12 to >32
Ceftazidime resistant <sup>c</sup>	>32	>32	1 to >32	1	16	≤0.12 to >16
ESBL producers	64	>64	0.25 to >64	0.5	4	≤0.12 to >32
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.12	0.25	≤0.12 to 1	≤0.12	0.25	≤0.12 to 1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	–	–	–	≤0.12	0.5	≤0.12 to 2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (all)	0.25	16	≤0.12 to >64	0.25	8	≤0.12 to ≥32
Ceftazidime-resistant <sup>c</sup>	>32	>32	4 to >32	4	>16	≤0.12 to >16
ESBL producers	32	>64	2 to >64	0.5	64	≤0.12 to >64
KPC producers	>32	>32	32 to >32	>16	>16	16 to >16

# Ceftolozane –Tazobactam in Nosocomial UTIs, cIAIs

Figure 3. Efficacy Outcomes at the TOC Visit for Patients With ESBL-producing Enterobacteriaceae at Baseline (ME Population)



Μελέτες UTI, cIAI  
 ESBL pathogens  
 TOL-TAZ σε δόση  
 1.5gr tid Έναντι  
 λεβοφλοξασίνης και  
 μεροπενέμης

Table 2 Eradication Rates of Unique Pathogens for Ceftolozane/Tazobactam and Comparators<sup>10</sup>

	Complicated Urinary Tract Infection			Complicated Intra-Abdominal Infection		
	Samples	Ceftolozane/ tazobactam	Levofloxacin	Samples	Ceftolozane/ tazobactam	Meropenem
<i>Escherichia coli</i>	546	91%	80%	426	96%	95%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48	84%	61%	53	100%	88%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	86%	58%	53	100%	100%

## Ceftolozane –Tazobactam in Nosocomial Pneumonia

According to data presented at the 29th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, held in Amsterdam April 13-16, 2019, a combination dose of ceftolozane/tazobactam is noninferior to meropenem for treating nosocomial pneumonia (ASPECT-NP)

- ❑ The intent-to-treat population consisted of 726 patients : 362 received Ceftolozane-Tazobactam 3g tid, 364 received Meropenem 1g tid
- ❑ 71.5% of patients had ventilator-associated pneumonia.
- ❑ Effectiveness, 28-mortality and Adverse events met the non-inferiority criterion
- ❑ Researchers believe these results, “support use of the ceftolozane/tazobactam 3 g [every] 8 h dose regimen as an efficacious and well-tolerated treatment option for nosocomial pneumonia caused by *P aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, and other gram-negative lower respiratory tract pathogens.”

## CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM : Θέση

🌐 Η CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν carbapenem –sparing regimen στον ασθενή (και τον σηπτικό) με υποψία ESBL ή/και Pseudomonas, αν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση

🌐 Αν απομονωθεί ψευδομονάδα ανθεκτική στις καρβαπενέμες χωρίς παραγωγή καρβαπενεμάσης, να ελέγχεται και η ceftolozane

# Κεφταζιντίμη–Αβιμπακτάμη

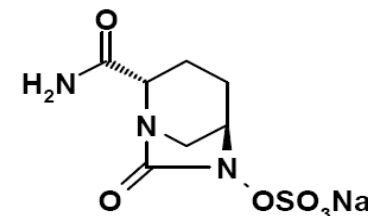
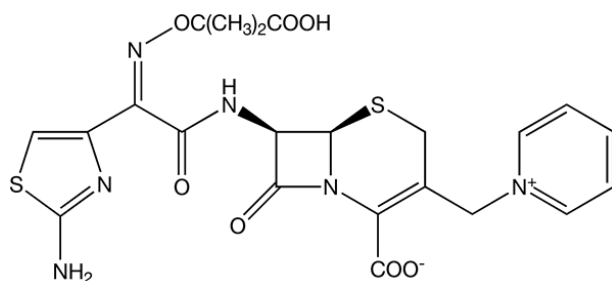
## Κεφταζιντίμη

- Κεφαλοσπορίνη ευρέος φάσματος με δραστικότητα έναντι Enterobacteriaceae και *Pseudomonas aeruginosa*
- Καθιερωμένο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας



## Αβιμπακτάμη

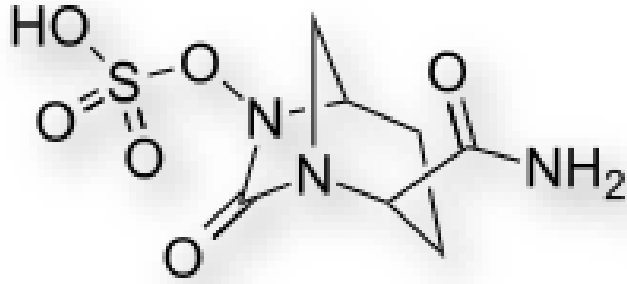
- Καινοτόμος μη β-λακταμικός αναστολέας β-λακταμασών
- Αναστέλλει τις β-λακταμάσες\* τάξης A, συμπεριλαμβανομένων των **ESBL** και **KPC**, τις β-λακταμάσες τάξης C (**AmpC**), καθώς και ορισμένα ένζυμα τάξης D (**OXA-48**)



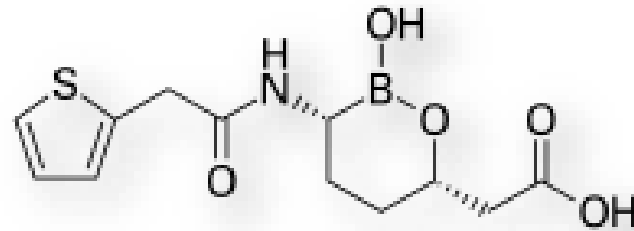
**ESBL:** extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, **OXA:** oxacillinase.,  
1. Hayes MV, Orr DC. J Antimicrob Chemother. 1983;12:119–126 2. Ehmann DE et al. Proc Natl Acad Sci. 2012;29:11663–11668. 3. Zhan G et al. Drugs (2013) 73:159–177. 4. Bush K. Int J Antimicrob Agents 2015;46:483–93.5. Falcone M, Paterson D. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2713–2722.

\* κατά Ambler,

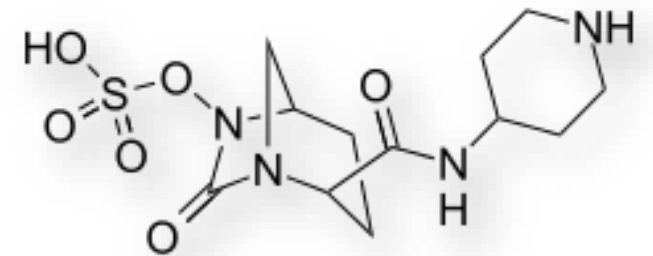
# Νεώτερη γενιά μη λακταμικών αναστολέων Αναστολείς καρβαπενεμασών



**AVIBACTAM**



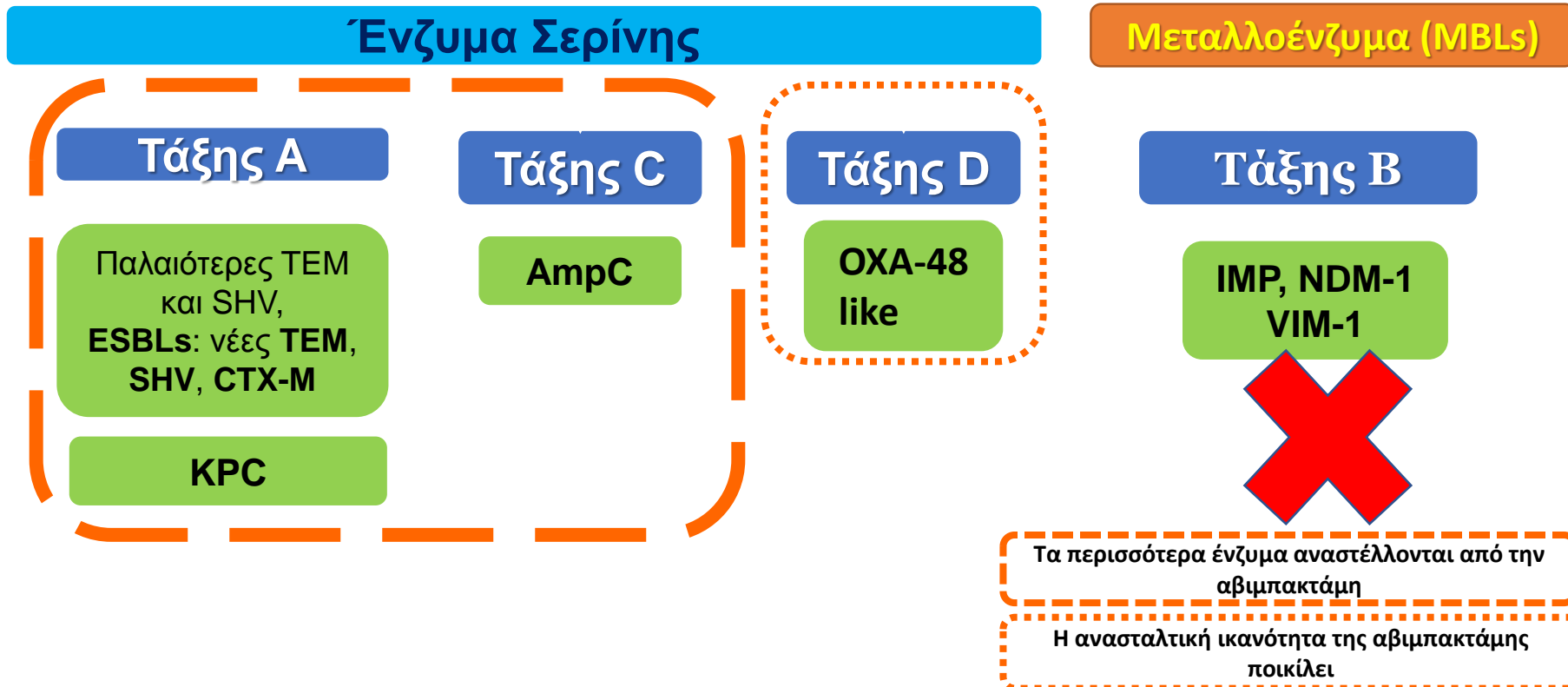
**VAPORBACTAM**



**RELEBACTAM**

# Η Αβιμπακτάμη: Ανασταλτική Δράση

## β-λακταμάσες



**TEM:** temoneira; **SHV:** sulfhydryl variable; **ESBLs:** Extended spectrum b-lactamases **CTX-M:** cefotaxime-β-lactamases **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, **IMP,** imipenemase-type carbapenemase, **VIM:** Verona integron-encoded metallo-β-lactamase, **NDM:** New Delhi metallo-β-lactamase, **OXA:** oxacillinase-type carbapenemases, 1. Falcone M, Paterson D. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2713–2722..

# Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη: Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι παθογόνων

Gram αρνητικά βακτήρια	cIAI	cUTI	HAP , VAP
<i>Citrobacter freundii</i>	✓	✗	✗
<i>Enterobacter cloacae</i>	✓	✓	✓
<i>Escherichia coli</i>	✓	✓	✓
<i>Klebsiella oxytoca</i>	✓	✗	✗
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	✓	✓	✓
<i>Proteus mirabilis</i>	✗	✓	✓
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	✓	✓	✓
<i>Serratia marcescens</i>	✗	✗	✓

✓ Σε κλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα έναντι των συγκεκριμένων παθογόνων, οι οποίοι ήταν ευαίσθητοι στην κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη *in vitro*

\* *In vitro* ευαισθησία αλλά μη επαρκή δεδομένα από κλινικές μελέτες για τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας



# Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη: Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι παθογόνων

## Μη αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα\*

- Citrobacter koseri*
- Enterobacter aerogenes*
- Morganella morganii*
- Proteus vulgaris*
- Providencia rettgeri*

## In vitro μη ευαίσθητα

- Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA)
- Αναερόβια
- Enterococcus spp.*
- Stenotrophomonas maltophilia*
- Acinetobacter spp.*

# PK: Βασικά δεδομένα για την Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη

- ✓ Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση-Παρόμοια PK σε συνδυασμό ή μεμονωμένη χορήγηση
- ✓ Γραμμική PK -Παρόμοια PK με εφάπαξ δόσεις και πολλαπλές δόσεις
- ✓ Απέκκριση: Νεφρική κάθαρση σε ποσοστό 90-100%
- ✓ Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία ή το φύλο ή την ηπατική δυσλειτουργία
- ✓ Απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

	Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη	
	Κεφταζιντίμη	Αβιμπακτάμη
Δόση	2 g	0.5 g
	2.5 g κάθε 8 ώρες σε έγχυση 2 ωρών εφάπαξ	
	Αναλογία 4:1	
Όγκοι κατανομής	22 L	18 L
T <sub>1/2</sub> (h)	2	2
Πρωτεΐνο- σύνδεση (%)	10	8
Συγκεντρώσεις στο ELF	~30%	~30%
Μεταβολισμός Απέκκριση	Δεν μεταβολίζεται Απεκκρίνεται αμετάβλητη μέσω σπειραματικής διήθησης (90%) Απέκκριση στη χολή <1%	Δεν μεταβολίζεται Απεκκρίνεται αμετάβλητη μέσω σπειραματικής διήθησης (97%) Απέκκριση στα κόπρανα <0.25%

## Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη: Δοσολογία (Ενήλικες, CrCL ≥ 51 ml/min<sup>#</sup>)

Λοίμωξη (τύπος)	Δόση	Χρόνος έγχυσης
cIAIs <sup>*†</sup>	2 g/0.5 g TID	2 ώρες
cUTIs, συμ. πυελονεφρίτιδας <sup>†</sup>	2 g/0.5 g TID	2 ώρες
HAP, VAP <sup>†</sup>	2 g/0.5 g TID	2 ώρες
Λοιμώξεις που οφείλονται σε αερόβιους Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς σε ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας <sup>*†</sup>	2 g/0.5 g TID	2 ώρες

Εκτιμώμενη CrCL (mL/min) <sup>*</sup>	Δοσολογικό Σχήμα	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
31–50	1 g/0.25 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες
16–30	0.75 g/0.1875 g	Κάθε 12 ώρες	2 ώρες
6–15	0.75 g/0.1875 g	Κάθε 24 ώρες	2 ώρες
ESRD, συμπεριλ. της αιμοδιύλισης	0.75 g/0.1875 g	Κάθε 48 ώρες	2 ώρες

- <sup>\*</sup> Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία για αναερόβια παθογόνα που συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης. <sup>†</sup> Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιβακτηριακό παράγοντα δραστικό έναντι Gram θετικών παθογόνων όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης. <sup>‡</sup> # Εκτίμηση της CrCL με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault.

# Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη: Θεραπευτικές ενδείξεις

Η Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες:

- Επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη (cIAI)
- Επιπλεγμένη ουρολοίμωξη (cUTI), συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας
- Νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (VAP)
- Θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε αερόβιους Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, σε ενήλικους ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας

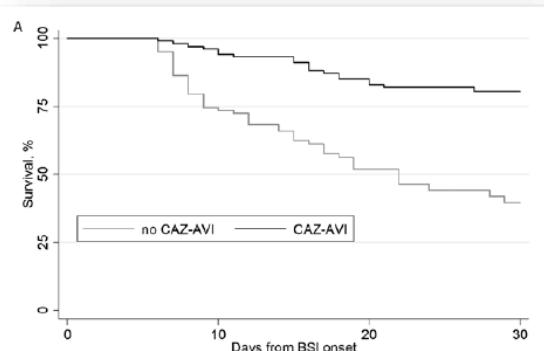
*Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων*

*Στη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε αερόβιους Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς σε ενήλικους ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας, συνιστάται να χρησιμοποιείται μόνο μετά από συμβουλή ιατρού με κατάλληλη εμπειρία στην αντιμετώπιση λοιμωδών νόσων*

# Ceftazidime-avibactam : Real life experience

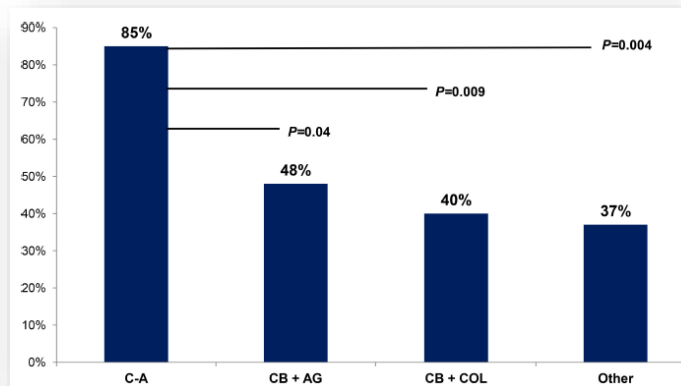
Retrospective Cohort study :138 pts  
CAZ-AVI salvage treatment in KPC-Kp  
30-d mortality 34%  
104 bacteremias compared to 104  
matched controls treated with other  
regimens  
Mortality 36.5% vs 55.8% ( $p < 0.005$ )  
CAZ-AVI in multivariate analysis was  
the only independent predictor of  
survival  
15 Neutropenic pts in the cohort

**Tumbarello et al CID 2018**



Retrospective cohort study  
106 KPC-Kp bacteremias  
13 received CAZ-AVI  
CAZ-AVI was an independent  
predictor of success (85% vs  
<50%,  $P = 0.006$ )  
Survival 92% vs <70% (NS)

**Shields et al AAC 2017**



Prospective multicenter study  
(CRACKLE)  
137 pts, 63% BSI  
38 treated with CAZ-AVI based  
regimen  
99 treated with Colistin based  
regimen  
64% possibility for a better  
outcome with CAZ-AVI  
Less 30-day mortality (9%  
versus 32%,  $p = 0.001$ )

**Van Duin D et al. CID 2018**

# Η πρώτη πρόδρομη καταγραφή της στοχευμένης χορήγησης Κεφταζιδίμης-Αβιμπακτάμης σε 15 Ελληνικά Τριτοβάθμια Νοσοκομεία:

## The Greek CAZ-AVI Registry (Φεβρουάριος 2018 – Μάρτιος 2019)

Οργάνωση: Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας

- Αριθμός ασθενών: 110\* (επί συνόλου 160)
- Βακτηριαμίες: 75 (70%)
- VAP: 20 (19%)
- Μονοθεραπεία: 32%
- Θνητότητα: 14%
- Επιτυχής κλινική ανταπόκριση: 85%
- Ανάπτυξη αντοχής: 2.7% (3 ασθενείς)

\* Με ολοκλήρωση καταγραφής

*Ελένη Γιαμαρέλλου  
Προσωπική επικοινωνία*

## CEFTAZIDIME PLUS AVIBACTAM



**Will use of avibactam and other similar inhibitors drive proliferation of MBLs?**

**or**

**Should we use it in combination with aztreonam which restores CAZ-AVI activity against MBL?**



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

## Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome $\beta$ -Lactam Resistance Conferred by Metallo- $\beta$ -Lactamases in *Enterobacteriaceae*?

*Marshall et al. 6 Febr, 2017*

**Yes!!!**

By inhibiting class A and C  $\beta$ -lactamases with AVI, and using ATM to “bypass” the class B metallo- $\beta$ -lactamase, susceptibility can be restored leading to a successful microbiological and possible clinical outcome.



## Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections

Ryan K. Shields,<sup>1,3,4a</sup> Brian A. Potoski,<sup>1,2,3a</sup> Ghady Haidar,<sup>1</sup> Binghua Hao,<sup>4</sup> Yohei Doi,<sup>1</sup> Liang Chen,<sup>6</sup> Ellen G. Press,<sup>1</sup> Barry N. Kreiswirth,<sup>6</sup> Cornelius J. Clancy,<sup>1,4,5</sup> and M. Hong Nguyen<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, <sup>2</sup>Department of Pharmacy and Therapeutics, University of Pittsburgh, <sup>3</sup>Antibiotic Management Program, <sup>4</sup>XDR Pathogen Laboratory, University of Pittsburgh Medical Center, and <sup>5</sup>VA Pittsburgh Healthcare System, Pennsylvania; and <sup>6</sup>Public Health Research Institute Tuberculosis Center, New Jersey Medical School, Rutgers University, Newark

(See the Editorial Commentary by Spellberg and Bonomo on pages 1619–21.)

Thirty-seven carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)-infected patients were treated with ceftazidime-avibactam. Clinical success and survival rates at 30 days were 59% (22/37) and 76% (28/37), respectively. In 23% (5/22) of clinical successes, CRE infections recurred within 90 days. Microbiologic failure rate was 27% (10/37). Ceftazidime-avibactam resistance was detected in 30% (3/10) of microbiologic failures.

## Ceftazidime-avibactam : Real life experience

### Προσοχή στην ανάπτυξη αντοχής!!

- 37 PATIENTS WITH CRE treated with CAZ-AVI
- 59% clinical success, 76% survival
- 23% recurrence rate in 90 days
- 27% microbiological failure, 3/10 with CAZ-AVI resistance

Δυνατή η ανάπτυξη αντοχής αν τα επίπεδα υποθεραπευτικά, ή αν KPC-3 με μηχανισμό αντοχής (porins and efflux pumps)

**Προκειμένου να Διασφαλιστεί η Ορθολογική Χρήση του Zavicefta  
η Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας προτείνει:**

Ενδείξεις χορήγησης φαρμακευτικού σκευάσματος Zavicefta  
(Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη)

### **A. 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.

## Στοχευμένη Θεραπεία με ZAVICEFTA

- ❑ Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock 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 Κεφταζιδίμη-Αβιμπακτάμη, σε συνδυασμό (?) με ένα ακόμα δραστικό *in vitro* αντιβιοτικό (π.χ. κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, γενταμικίνη, αμικασίνη).
- ❑ Σε λοιμώξεις από στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητο μόνο σε Κεφταζιδίμη-Αβιμπακτάμη
- ❑ Σε ήπιες λοιμώξεις που οφείλονται στα προαναφερθέντα βακτήρια\*, όπως ουρολοιμώξεις ή λοιμώξεις δέρματος/μαλακών μορίων, με *in vitro* ευαισθησίες στις αμινογλυκοσίδες ή στην τιγκεκυκλίνη ή στην κο-τριμοξαζόλη, μπορεί να χορηγηθεί αντίστοιχη μονοθεραπεία ανάλογα με την εστία της λοίμωξης.

## Εμπειρική Θεραπεία με ZAVICEFTA

Εμπειρική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί όταν πληρούνται οι κάτωθι προϋποθέσεις:

### Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CPE, όπως:

- ❖ Προηγούμενη λοίμωξη ή γνωστός αποικισμός από εντεροβακτηριακό που παράγει KPC ή OXA-48 με in vitro ευαισθησία στην κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη,
- ❖ Προηγούμενη θεραπεία με καρβαπενέμη,
- ❖ Νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο 6μηνο,
- ❖ Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστό φορέα εντεροβακτηριακού που παράγει KPC ή OXA-48.

**ΚΑΙ**

### ΕΠΙΠΛΕΟΝ ένας τουλάχιστον παράγοντας από τους ακόλουθους:

- ❖ Κατάσταση του ξενιστή: Βαρέως πάσχοντες ασθενείς ΜΕΘ, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς
- ❖ Βαρύτητα της λοίμωξης: Ασθενείς με νοσοκομειακή σοβαρή σήψη ή νοσοκομειακή σηπτική καταπληξία.

# Meropenem-vaborbactam

- Meropenem-Vaborbactam (Vabomere™): Έγκριση απο FDA για cUTI (2017)
- **Δραστική έναντι:** Enterobacteriaceae producing ESBL, AmpC, KPC
- **Δεν είναι δραστική έναντι OXA-48 και MBLs**
- Δραστική όσο η μεροπενεμη έναντι *A.baumannii* και *P.aeruginosa*
- **Δόση:** 4gr ανα 8 ώρες (3-ώρες έγχυση)
- **PHASE 3**
  - **TANGO I:** M-V (n=274) vs PIP/TAZO (n=276) – Κλινική ίαση: 98.4% vs 94%
  - **TANGO II:** CRE infections: cUTI, BSI, HAP, VAP, cIAI –
    - M-V (32) vs BAT (15)
      - Κλινική ίαση : 65.6% (21/32) vs 33.3% (5/15) P = 0.03)
      - Day-28 all-cause mortality: 5.6% (5/32) vs 33.3% (5/15)

*Karaiskos I, et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15:133-149*

*Kaye KS, et al. JAMA. 2018 Feb 27;319:788-799*

*Wunderink RG, et al. Infect Dis Ther. 2018;7:439-455*

## Relebactam -Imipenem

- Imipenem-cilastatin + relebactam: 500/500mg+250mg (μισή ώρα έγχυση)
- **Δραστική έναντι:** Enterobacteriaceae και *P.aeruginosa* producing ESBL, AmpC, KPC  
**Greek data:** IMP/REL inhibited 97.3 % of 314 KPC-producing isolates
- **Μεταβλητή δραστικότητα** έναντι OXA-48 producing Enterobacteriaceae
- **Δεν είναι δραστική** έναντι *A.baumannii* και MBLs
- Phase 2: IMI/REL (n=231) vs IMI (n=116) – **cIAI** - κλινική ίαση: 98.8% vs 95.2% (p<0.001)
- Phase 2: IMI/REL (n=150) vs IMI (n=80) - **cUTI** - κλινική ίαση: 97.1% vs 98.8.%
- Phase 3: IMI/REL (15) vs IMI+COL (7) – HAP, VAP, cIAI, cUTI caused by imipenem-non-susceptible pathogen – κλινική ίαση: 71.4% vs 70%

Karaikos I, et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15:133-149

Lucasti C, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:6234-43

Sims M, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:2616-2626

Galani I, et al. *IJAA* [Accepted]



“The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease.”

—Sir William Osler