



Hospital General de Granollers

Fundació Hospital Asil de Granollers

Nous antibiòtics

Jordi Cuquet i Pedragosa

Servei de Medicina Interna

Hospital General de Granollers

12.01.2012

Vocalia V.O. de CAMFIC

Filial V.O.  *L'Acadèmia*





Prescripción Médica Hospitalaria

Archivo Ver Perfil Interacciones Ayuda

Paciente: 116783 CUQUET PEDRAGOSA, JORDI

Altura: 0,0 Sup. Cor: 0,0 m2 Cama:

Aclaranto Cr (ml/min): Dpto. Respon: Urgències Traumatològiques

3331 - Sin diagnosticar

Alergias Intolerancias

Salir Firmar Imprimir

Descripción Completa Breve

amox

Principio Activo

Cód. Farm	Referencia	Cód.Nac
		Buscar

- ~~AMOXICILINA CLAV ACOST EFG 500/125 MG 24 COMPRIMIDC~~
- ~~AMOXICILINA CLAV ACOST EFG 875/125 MG 12 COMPR REC~~
- ~~AMOXICILINA CLAV ACOST EFG 875/125 MG 24 COMPR REC~~
- AMOXICILINA CLAV ACOST 500/125 MG 12 COMPRIMIDOS RE
- AMOXICILINA CLAV ACOST 500/125 MG 24 COMPRIMIDOS RE
- AMOXICILINA CLAV ACOST 875/125 MG 12 COMPR REC
- AMOXICILINA CLAV ACOST 875/125 MG 24 COMPR REC
- AMOXICILINA CLAV ACOST 875/125 MG 500 COMPR REC
- AMOXICILINA CLAV AFSA 500/125 MG 12 COMPR REC
- AMOXICILINA CLAV AFSA 500/125 MG 12 SOBRES
- AMOXICILINA CLAV AFSA 500/125 MG 24 COMPR REC
- AMOXICILINA CLAV AFSA 500/125 MG 24 SOBRES
- AMOXICILINA CLAV AFSA 875/125 MG 12 COMPR REC
- AMOXICILINA CLAV AFSA 875/125 MG 12 SOBRES
- AMOXICILINA CLAV AFSA 875/125 MG 24 COMPR REC
- AMOXICILINA CLAV AFSA 875/125 MG 24 SOBRES
- AMOXICILINA CLAV AFSA 875/125 MG 500 SOBRES
- AMOXICILINA CLAV ALLEN 875/125 MG 12 SOBRES
- AMOXICILINA CLAV ALLEN 125/125 MG 12 SOBRES

Tipo de producto: Grupo Terapéutico No mostrar tipos de productos

Indicaciones:

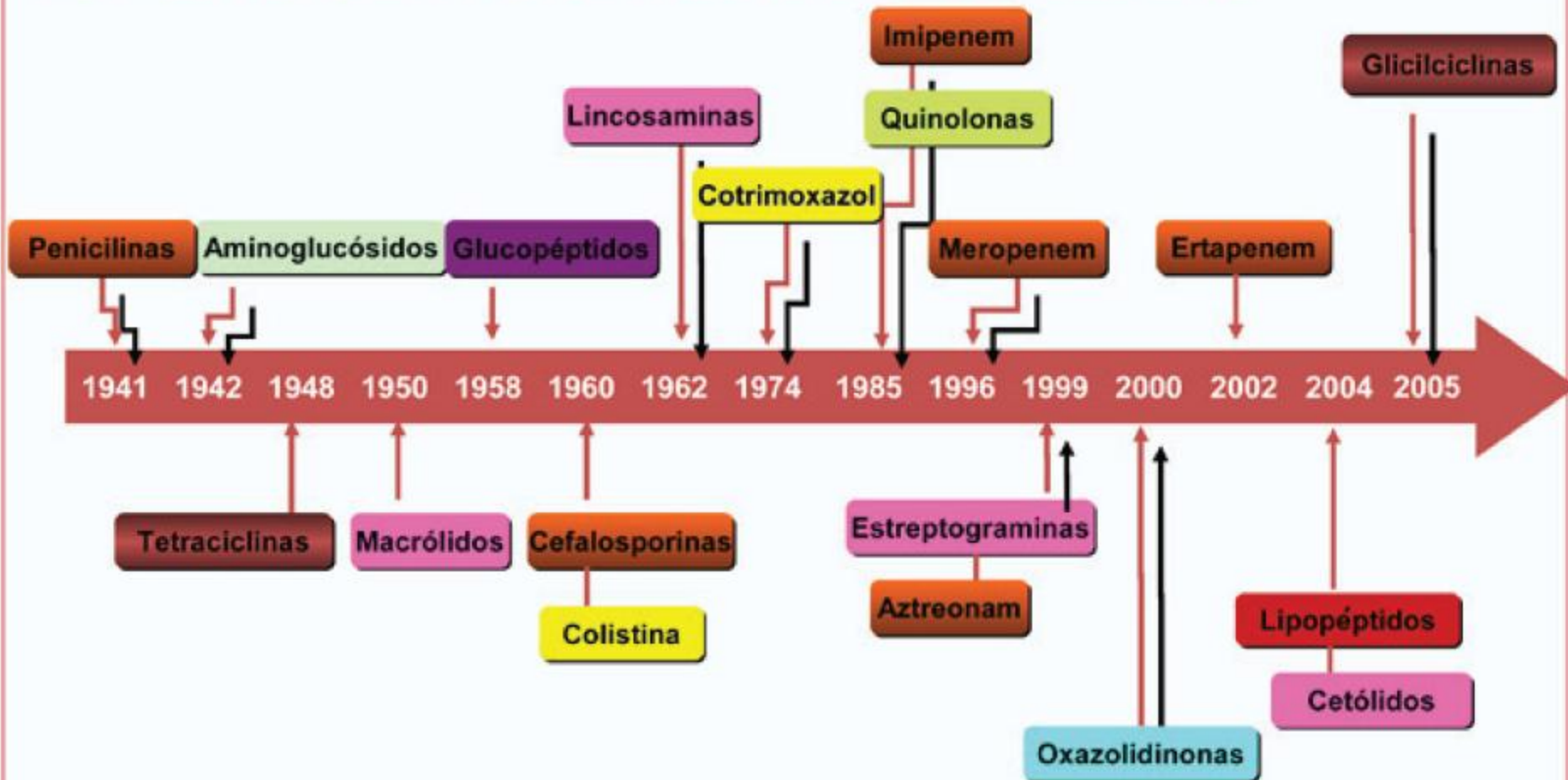
0 de 0

Buscar Prescripciones Anteriores Vademecum

Inicio Disco extraíble (E:) Preguntas sessió... Plataforma d'Acc... Jordi Cuquet Ped... SAVAC Integraci... Resumen de His... 8:56



HISTORIA DE APARICION DE LOS ANTIBACTERIANOS





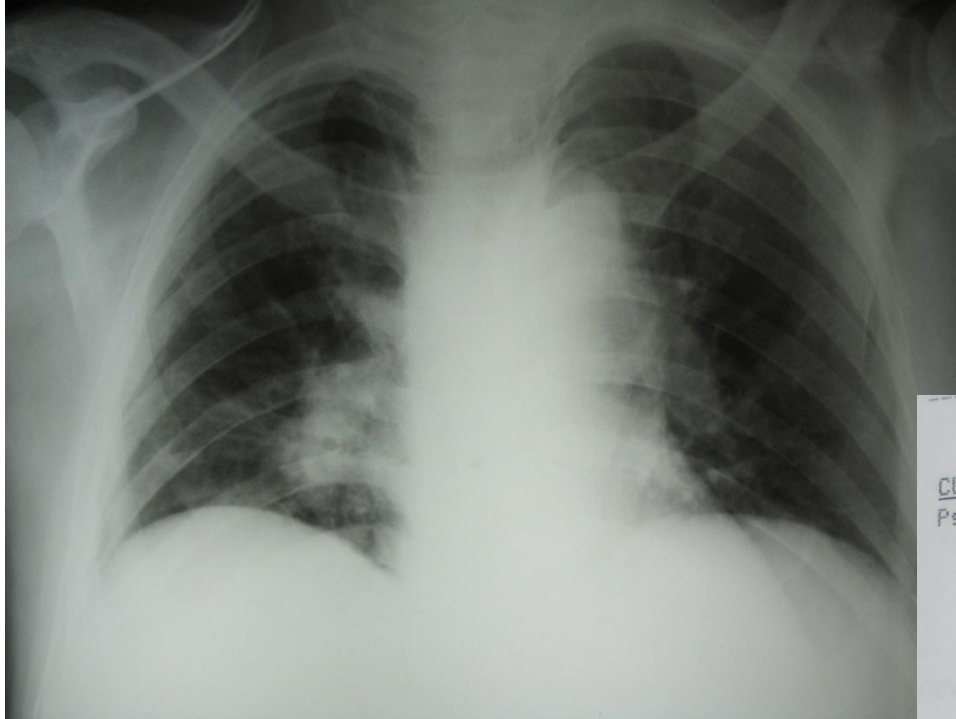
Introducció

- L'augment de microorganismes multiresistents (MMR) es un problema de salut pública, sobretot en hospitals
- BGN multi-R també en infecció comunitària
- Augment de MMR en un moment d'escàs desenvolupament de nous antibiòtics
- Preocupació per infeccions intractables



Ramon

54 anys



CULTIU: Per sembra en medis enriquits i selectius s'aïlla *Pseudomonas multiresistent*..

1: *Pseudomonas aeruginosa* (Soca multiresistent)

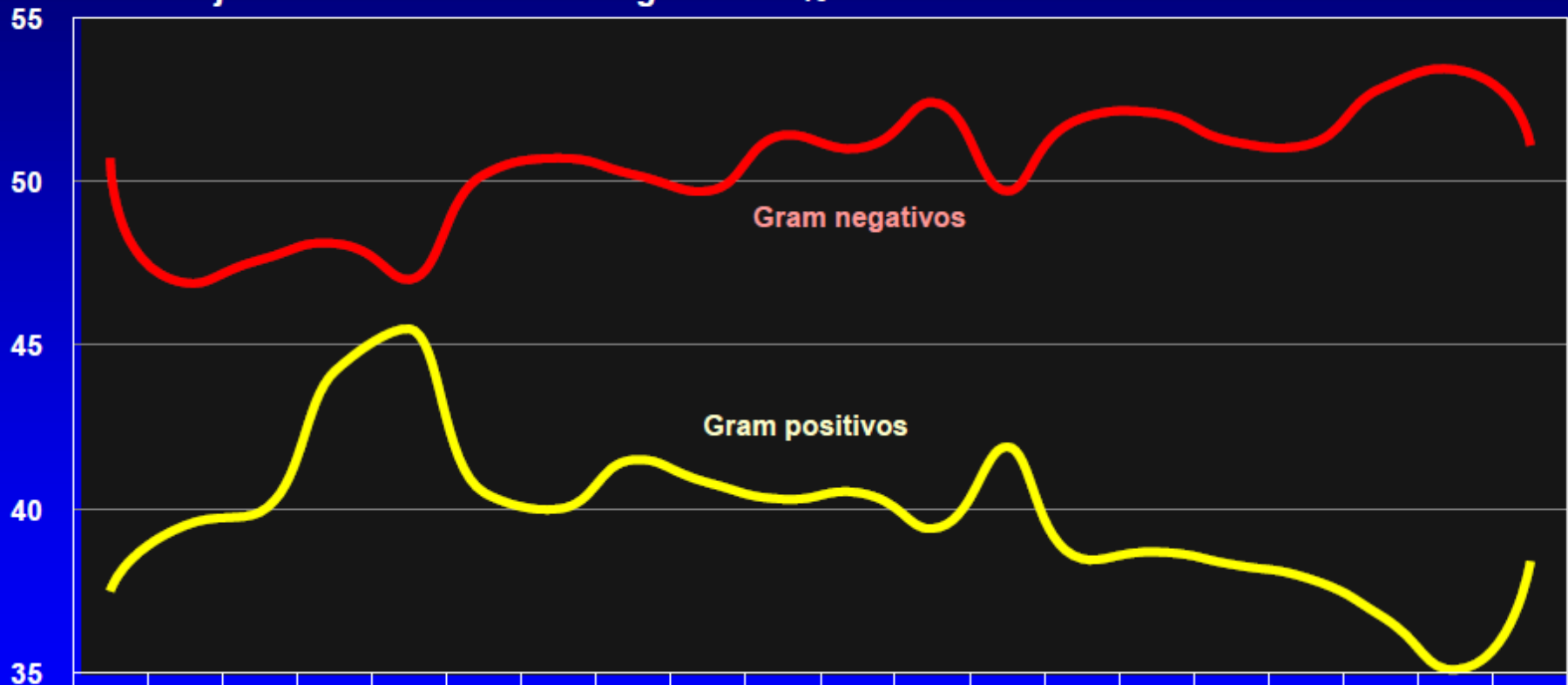
Antibiograma: S: Sensible, MS: Moderadament Sensible, I: Internig, R: Resistent.

Antibiograma	1: CMI	Int
Piperacil.lina	> 64	R
Piper+Tazobactam	64	R
Ceftazidima	> 16	R
Cefepime	16	R
Gentamicina	> 8	R
Amikacina	16	S
Cotrimoxazol	> 2	R
Aztreonam	16	R
Imipenem	> 8	R
Ciprofloxacino	> 2	R
Ticarcil.lina	64	R
Tobramicina	> 8	R
Meropenem	8	R

EVOLUCIÓN DE LOS GRAM- Y GRAM+ EN LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

EPINE 1990-2009

Porcentaje sobre el total de microorganismos %



	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Gram- (Red)	50,7	46,9	47,6	48,1	47	50,2	50,7	50,2	49,7	51,4	51	52,4	49,7	51,9	52,1	51,2	51,1	52,8	53,4	51,1
Gram+ (Yellow)	37,5	39,5	39,9	44,2	45,5	40,5	40	41,5	40,8	40,3	40,5	39,4	41,9	38,5	38,7	38,3	37,9	36,7	35,1	38,4



Infecció comunitària, nosocomial o relacionada amb l'assistència?

Infección relacionada con la asistencia sanitaria

- Descrita para bacteriemia en 2002 por Friedman.
- Se aplica en aquellas situaciones que cumplen los siguientes criterios en los 30 días previos al ingreso:
 - Tratamiento IV, cuidados de herida o especializados de enfermería.
 - Hemodiálisis o quimioterapia IV.
 - Ingreso en hospital de agudos >2 días.
- También se incluyen aquellas que aparecen en pacientes que viven en residencias o centros de cuidados crónicos.

Característiques dels pacients amb BGN multi-R al ingreso

Characteristic	Case patients (n = 55)	Control patients (n = 55)	OR (95% CI)	P
Age \geq 65 years	35 (64)	24 (44)	2.3 (0.98–5.2)	.04
Male sex	20 (36)	26 (47)	0.6 (0.3–1.5)	.3
Race				
White	43 (78)	32 (58)	2.6 (1.04–6.5)	.02
Other	12 (22)	23 (42)	Reference group	
Resident of a long-term care facility	24 (43)	6 (11)	5.2 (1.7–17.1)	<.001
Transferred hospitals	6 (11)	5 (9)	0.8 (0.2–3.5)	.8
Reason for hospital admission				
Surgical	24 (44)	22 (40)	1.2 (0.5–2.7)	.7
Medical	31 (56)	33 (60)	Reference group	
Charlson score of \geq 3	39 (71)	19 (35)	4.6 (1.9–11.2)	<.001
\geq 2 Hospitalizations during the prior year	30 (55)	12 (22)	4.3 (1.7–10.8)	<.001
Previous ICU stay	21 (38)	5 (9)	3.1 (1.1–10.9)	<.001
Received a solid-organ transplant ^a	9 (16)	0 (0)	...	<.01
Received long-term hemodialysis	3 (5)	3 (5)	1.00	1.00
Previous surgery ^b	19 (35)	5 (9)	5.3 (1.7–19.5)	<.01
Prior exposure to antibiotics for \geq 14 days ^b	31 (56)	4 (7)	16.5 (4.9–69.5)	<.001



Enterobacteris BLEE comunitaris

- *Escherichia coli*: ITU, I.I.Abdominal, colangitis, diverticulitis, meningitis neonatal
- *Klebsiella pneumoniae*:ITU, absces hepàtic
- *Salmonella*: GEA
- *Shigella*: GEA



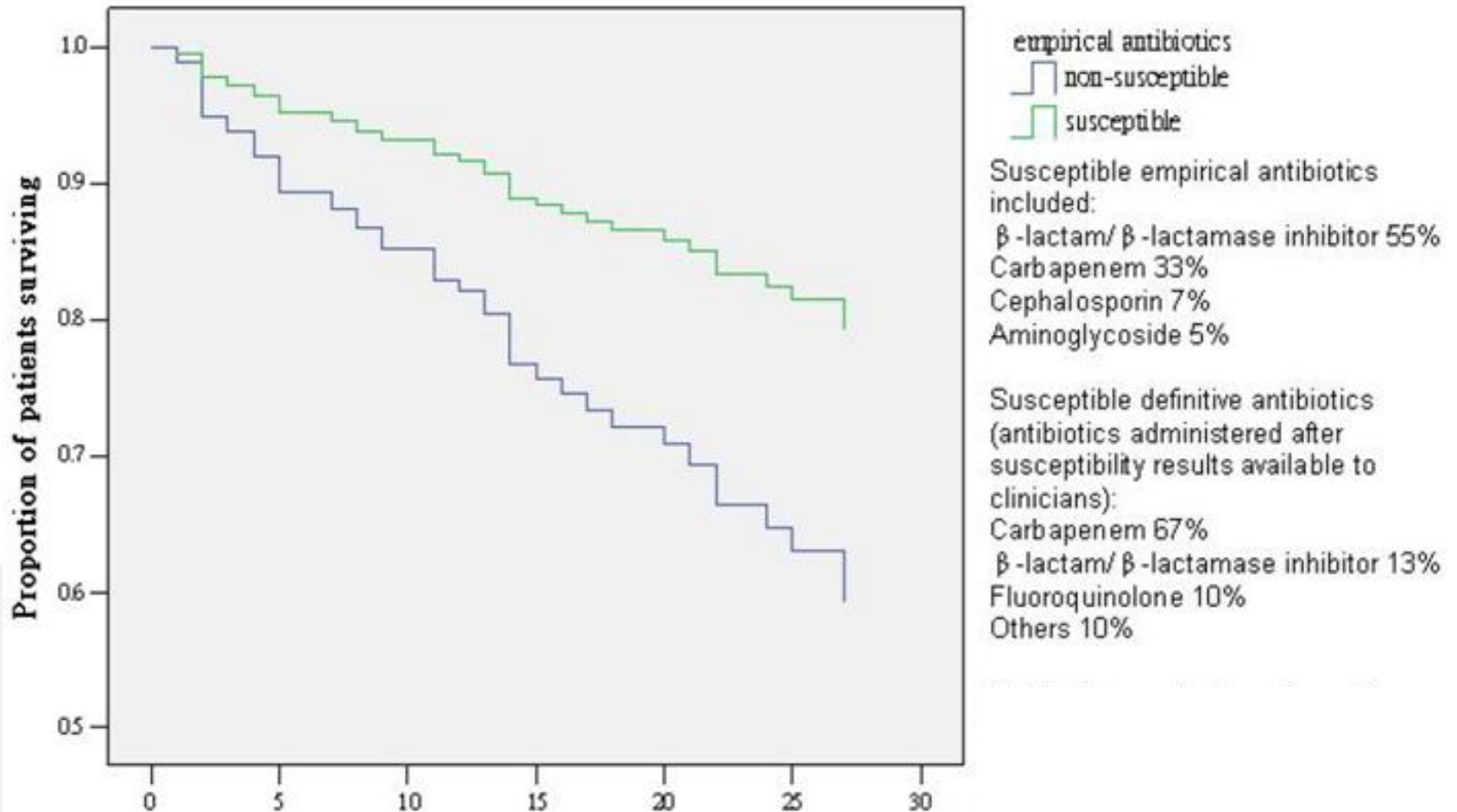
Enterobacteris BLEE nosocomials

- *Escherichia coli*: ITU, colangitis, ILQ, pneumònia, bacterièmia
- *Klebsiella pneumoniae*: bacterièmia, ILQ, ITU, inf.respiratoria. UCI.
- *Proteus* spp: bacterièmia primària, ITU
- *Enterobacter* spp
- *Salmonella*: brots pediàtrics



Survival curves of 189 patient episodes of ESBL BSI shown according to initial empirical treatments, with susceptibility tested according to the CLSI

E. coli 84% ,ITU 43%, IIA 34%. UCI 19%





Sensibilitat de *P. aeruginosa* bacterièmica: una anàlisi en 55 països de 2004 a 2008

Drug	%Susceptible/year: 2004-2008 (N)				
	2004 (322)	2005 (341)	2006 (431)	2007 (621)	2008 (536)
Amikacin	97.2	92.7	89.8	89.4	83.6
Cefepime	79.2	72.7	76.6	76.2	68.5
Ceftazidime	82.6	78.0	77.7	76.5	63.8
Ceftriaxone	22.7	14.1	15.6	12.1	10.8
Levofloxacin	68.0	62.7	70.3	66.5	61.0
Meropenem	83.8	80.3	81.3	82.4	72.8
Pip-Tazo	90.1	86.8	88.2	87.1	75.9

2251 *P. aeruginosa* , punts de tall CLSI



THE 10 x '20 INITIATIVE: PURSUING A GLOBAL COMMITMENT TO DEVELOP 10 NEW ANTIBACTERIAL DRUGS BY 2020

Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010 Apr 15; 50:1081-1083

Bad Bugs Need Drugs



Ten new **ANTIBIOTICS** by 2020



Hospital General de Granollers
Fundació Hospital Asil de Granollers

Time to react



TECHNICAL REPORT

The bacterial challenge: time to react

A call to narrow the gap between
multidrug-resistant bacteria in the EU and
the development of new antibacterial agents

www.ecdc.europa.eu
www.emea.europa.eu



Uso prudente de los agentes antibacterianos: ¿estamos iniciando una era de infecciones sin agentes antibacterianos eficaces? ¿qué podemos hacer?

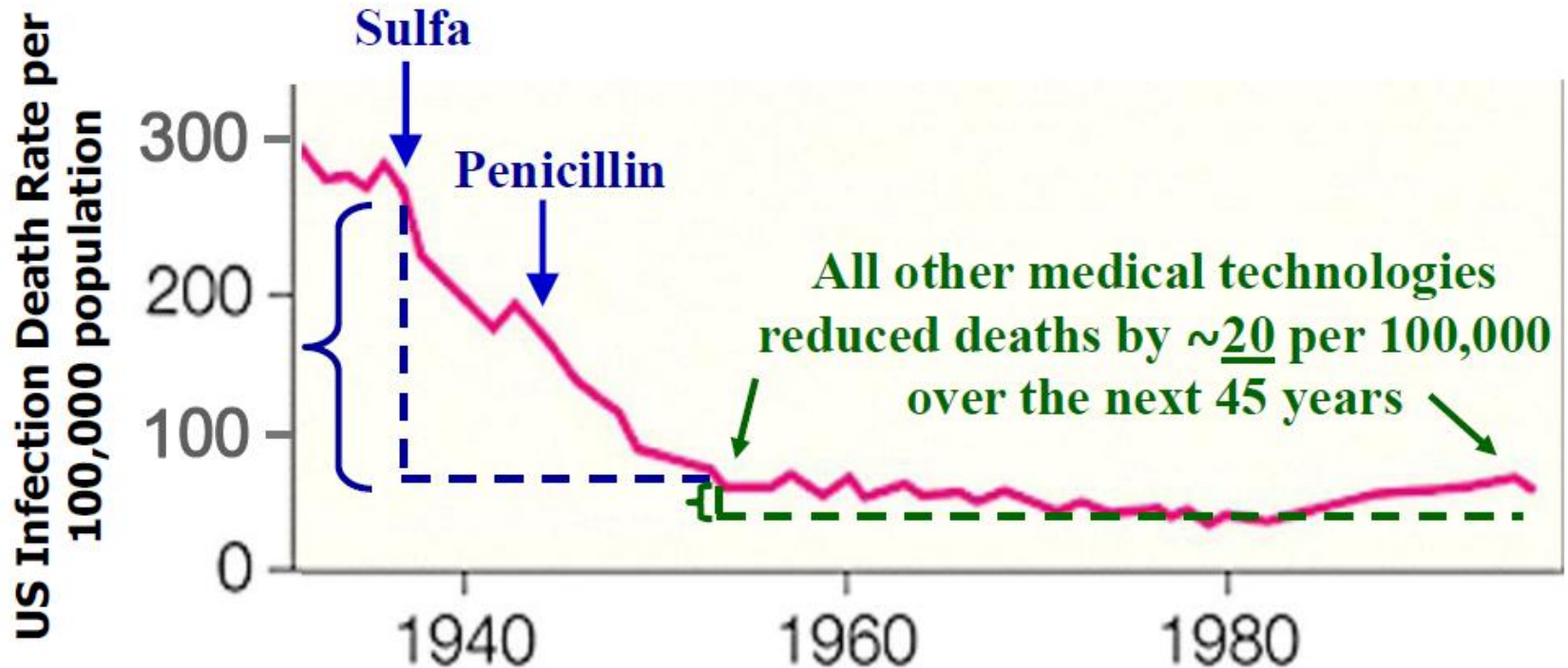
Jordi Vila ^{a,*}, Jesús Rodríguez-Baño ^b and Domingo Gargallo-Viola ^c

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;**28(9)**:577-579

- Conocemos tipo de paciente y microorganismos a tratar
- Comunidad científica: Desarrollar conocimiento para que la industria lo aplique
- Industria farmacéutica: Aportar recursos y experiencia
- Agencias reguladoras: Facilitar aprobación considerando que estos antibióticos estaran dirigidos a grupo limitado de pacientes
- Clínicos y autoridad sanitaria: Uso adecuado

Antibiòtics: fàrmacs amb eficàcia de classe superior

Antibiotics caused US deaths to decline by ~220 per 100,000 in 15 years





Son els únics fàrmacs que:

- Perden la seva eficàcia amb el temps i necessiten recanvi continuament
- S'han d'estalviar per perllongar-ne l'eficàcia
- En restringim l'ús quan aparèixen
- Són capaços de provocar efectes adversos als qui no en prenen

The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America

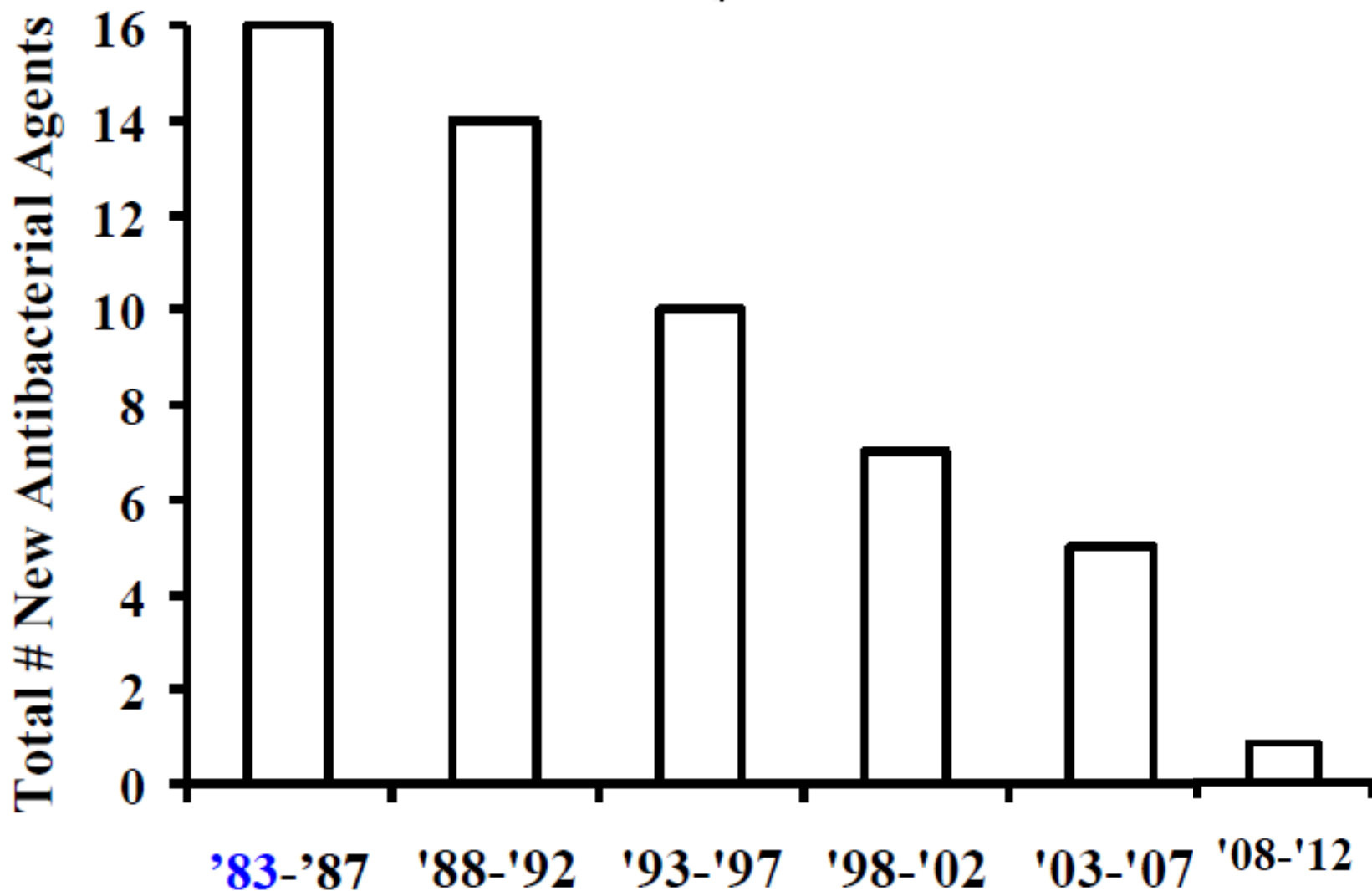
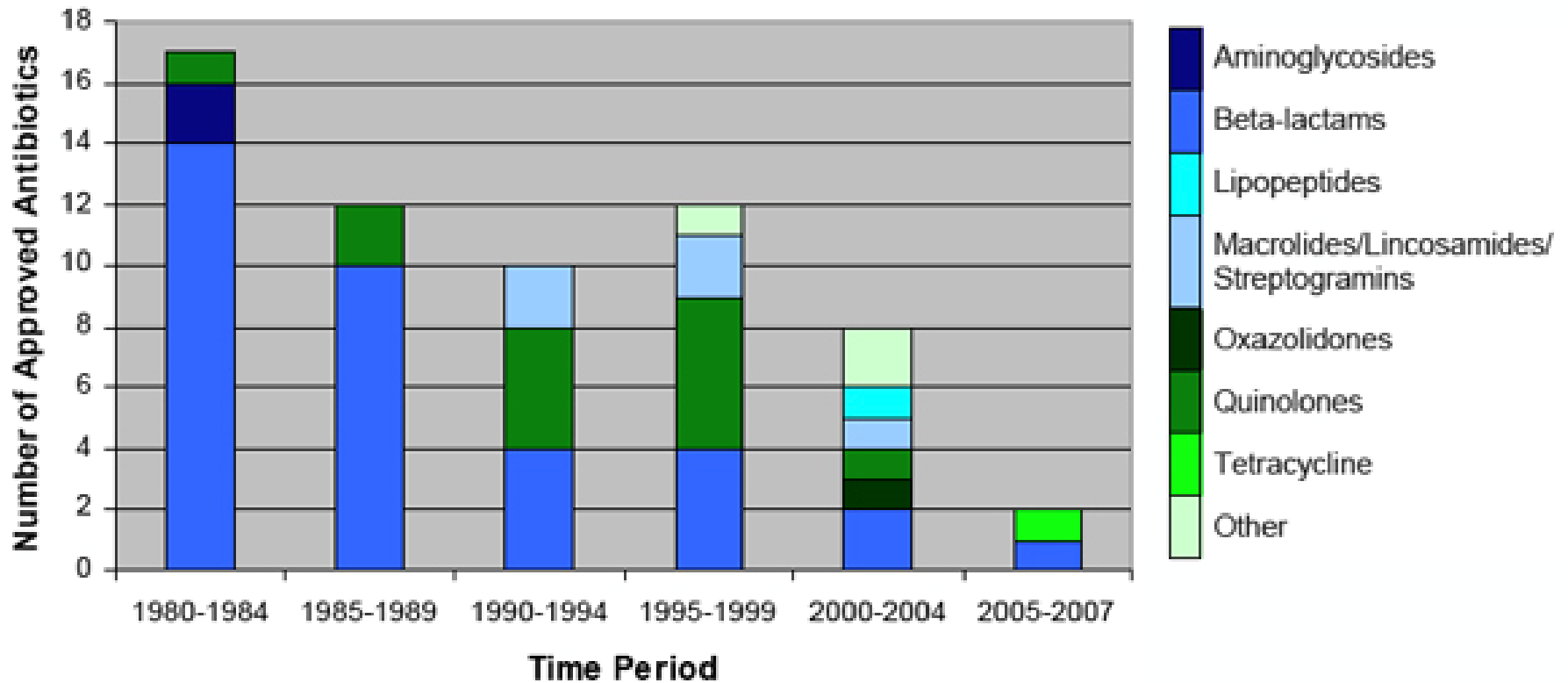
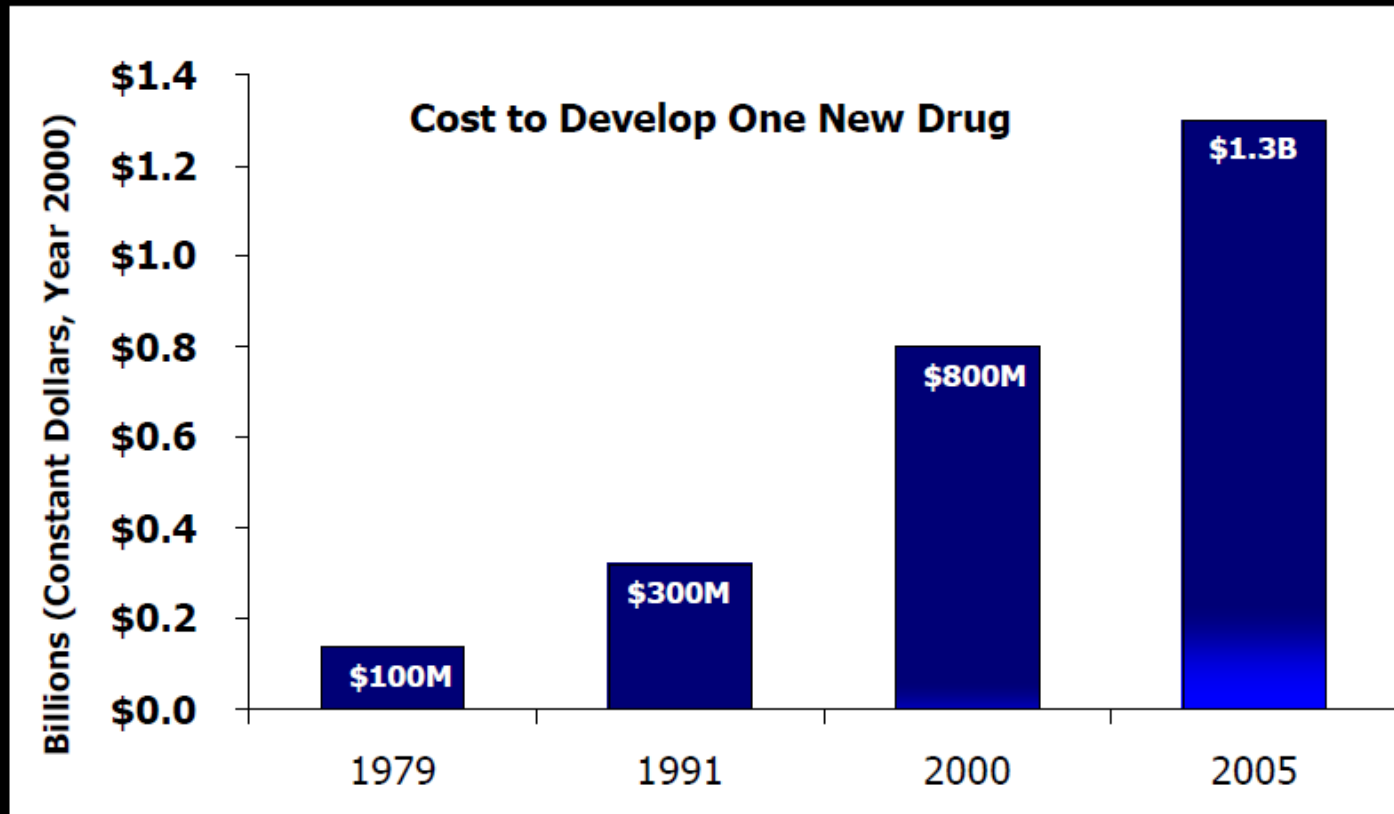


Figure 2: The number of new systemic antibiotic agents has declined since 1980, and most (75%) of these drugs are in two classes, beta-lactams and quinolones.





Why No Antibiotic R&D?



Courtesy Tom Parr, based on:

J. DiMasi and H. Grabowski, "The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different?," *Managerial and Decision Economics*, 2007; J. DiMasi et al., "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics*, 2003.



Manca de nous antibiòtics

- Aviat 2 actius contra Gram positius:
 - Telavancina (FDA 2010)
 - Ceftarolina (FDA 2009)
 - (Ceftobiprole parat per la FDA)
- Manca de desenvolupament d'anti BGN
 - Major repte dels propers anys, malalts greus, obtenir tx. orals
 - 9 anti BGN en desenvolupament:
 - 1 inhibidor de β -lactamases en fase 3 per ITUc
 - 8 (3 inhibidor de β -lactamases) en fase 2 per IPPTc, ITUc, IIA
 - 1 aminoglicòsid en fase 1



CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBACTERIANOS

CLÁSICOS

Betalactámicos

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Carbapenémicos
- Monobactámicos

Aminoglucósidos

Macrólidos

Quinolonas

Glucopéptidos

Tetraciclinas

Metronidazol

Fosfomicina

RECIENTE APARICIÓN (últimos 10 años)

Ertapenem

Cetólidos: telitromicina

Streptograminas: quinupristina-dalfopristina

Glicilciclinas: tigeciclina

Lipopéptidos: daptomicina

Oxazolidinonas: linezolid

VIEJOS CONOCIDOS

Colistina

Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)

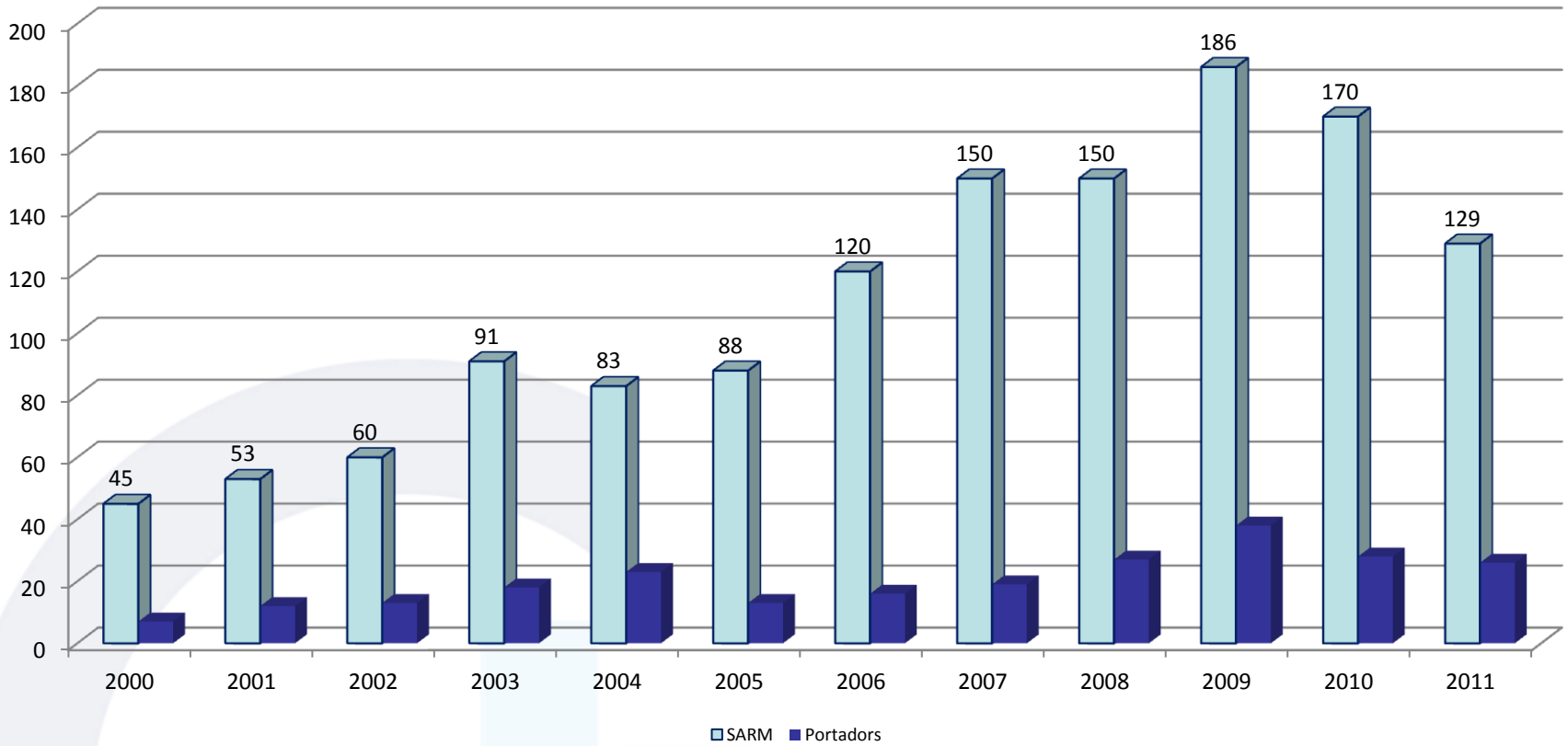


Sensibilitats E. coli HGG

Microorganisme	Estudi	Antibiòtic	Datos	Intermig	Resistent	Sensible	Total general
Escherichia coli	ORINES	A. Nalidixico	Percentatge		44,22%	55,78%	100,00%
			Total		1021	1288	2309
		A. Pipemidico	Percentatge		66,67%	33,33%	100,00%
			Total		2	1	3
		Amoxi/Clav.	Percentatge	0,30%	24,57%	75,13%	100,00%
			Total	7	568	1737	2312
		Cefazolina	Percentatge		17,99%	82,01%	100,00%
			Total		416	1896	2312
		Cefotaxima*	Percentatge		5,41%	94,59%	100,00%
			Total		125	2187	2312
		Cefoxitina	Percentatge		3,98%	96,02%	100,00%
			Total		92	2220	2312
		Ciprofloxacina	Percentatge		31,23%	68,77%	100,00%
			Total		722	1590	2312
		Cotrimoxazol	Percentatge		33,39%	66,61%	100,00%
			Total		772	1540	2312
		Fosfomicina	Percentatge		2,34%	97,66%	100,00%
			Total		54	2255	2309
		Gentamicina	Percentatge		10,16%	89,84%	100,00%
			Total		235	2077	2312
Levofloxacina	Percentatge		29,97%	70,03%	100,00%		
	Total		692	1617	2309		
Nitrofurantoina	Percentatge		3,03%	96,97%	100,00%		
	Total		70	2242	2312		
Norfloxacina	Percentatge		32,48%	67,52%	100,00%		
	Total		750	1559	2309		
	Total		271	2038	2309		
*107 soques BLEE (69 pacients)							

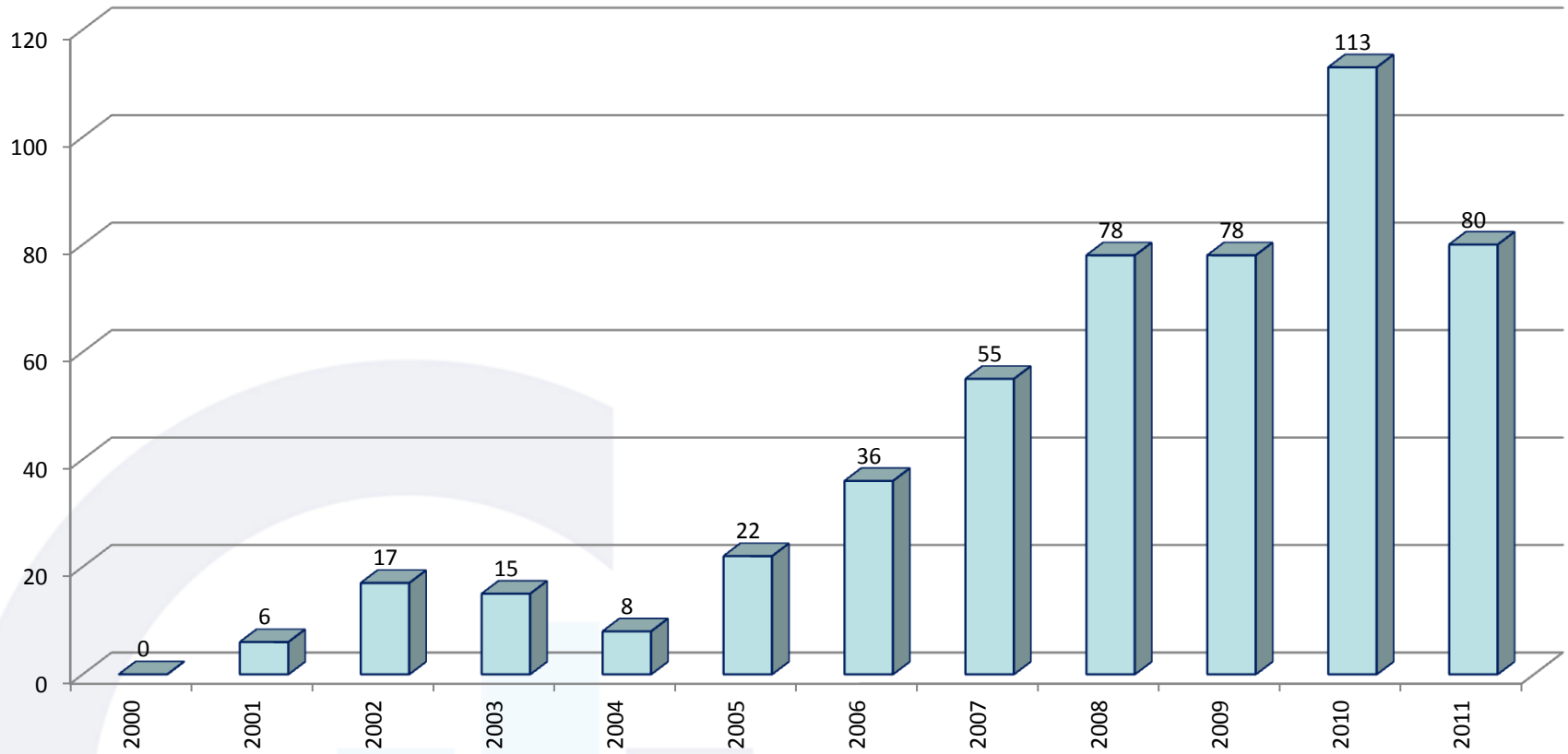


SARM HGG

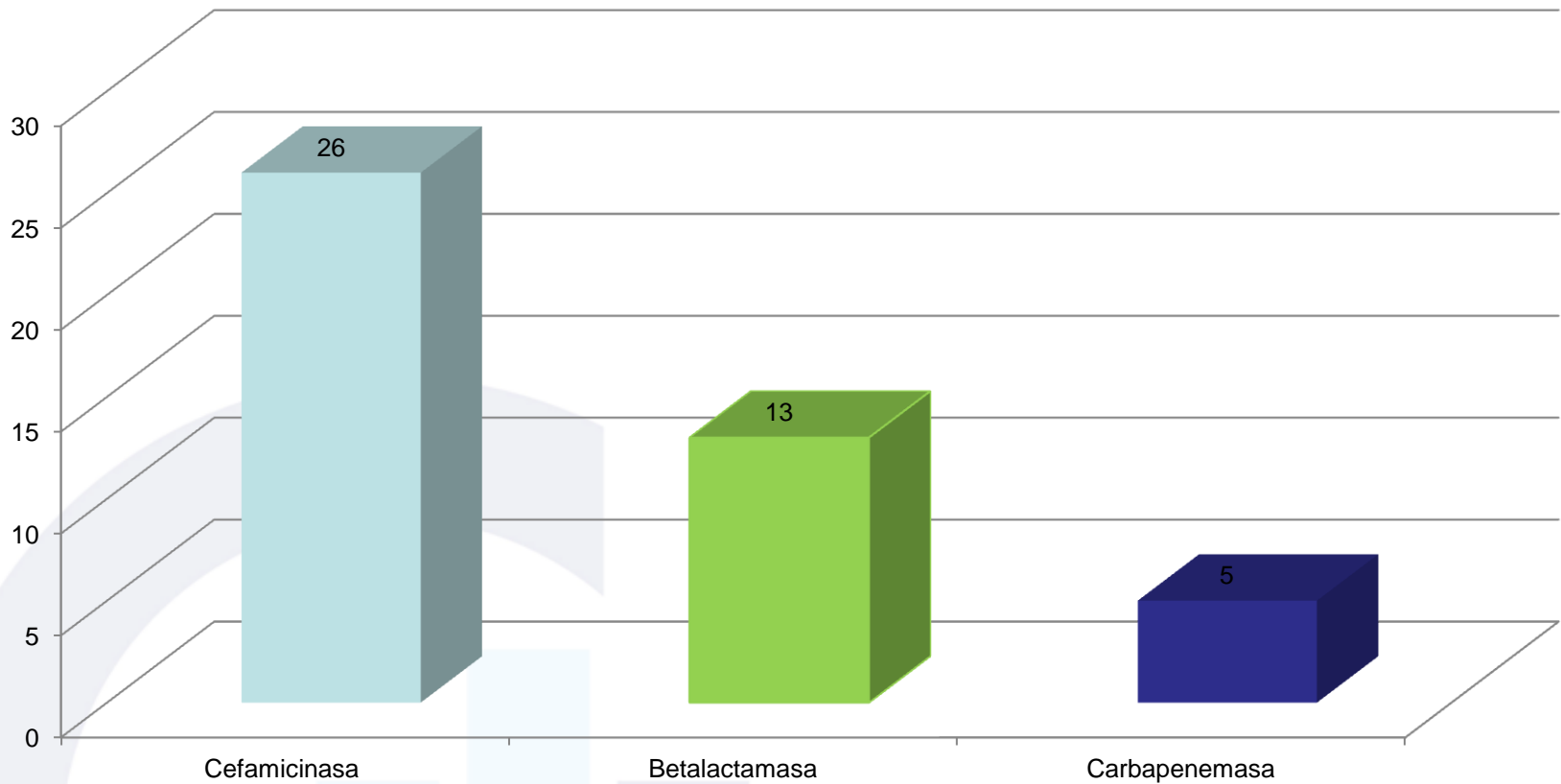




Pseudomonas aeruginosa multiresistents HGG



Klebsiella pneumoniae multiR 2011 HGG





Multiclonal epidemic of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing DHA-1 in a Spanish hospital

K. Diestra^{1,2}, E. Miró¹, C. Martí^{3,4}, D. Navarro⁴, J. Cuquet^{4,5},
P. Coll^{1,2} and F. Navarro^{1,2}

1) *Servei de Microbiologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,*
2) *Departament de Genètica i Microbiologia, Universitat Autònoma de*
Barcelona, 3) *Laboratori de Microbiologia del Hospital General de*
Granollers, 4) *Equip de Control de la Infecció Nosocomial de l'Hospital*
General de Granollers and 5) *Servei de Medicina Interna, Barcelona, Spain*

Abstract

Between June 2007 and January 2008, 26 *Klebsiella pneumoniae* isolates carrying *bla*_{DHA-1} on an IncL/M plasmid were obtained from clinical samples at Granollers Hospital, Barcelona, Spain. Three of the isolates also carried a *bla*_{CTX-M-15} gene. The 26 isolates showed 11 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) patterns. Multilocus sequence typing showed that PFGE patterns A, B and C belonged to sequence type (ST)17, D to ST13, E to ST427, F and G to ST416, H to ST37, I to ST440, J to ST326, and K to ST428. Results demonstrated the effectiveness of the infection control programme in place at the centre. This study reports the first characterization of STs for *bla*_{DHA-1}-producing *K. pneumoniae* isolates.



Linezolid

- Grup: Oxazolidinona
- Mecanisme d'acció: Inhibeix el complex d'iniciació de la síntesi proteica. Bacteriostàtic
- Farmacocinètica: Biodisponibilitat via e.v. i oral 100%
- Metabolisme hepàtic per oxidació (no CYP-450)
- Eliminació renal
- Efecte postantibiòtic
- Penetració tisular:
 - Epiteli bronquial 450%
 - LCR 70%
 - Òs 60 %



Linezolid

- Espectre: Gram positius
 - (inclou MRSA, Enterococcus spp., Pneumococ resistant a penicil.lina i cefalosporines)
- Indicacions aprovades:
 - Pneumònia nosocomial
 - Pneumònia adquirida a la comunitat
 - Infeccions complicades de pell i parts toves.
- En infeccions diverses per enterococs vanco-R eficàcia dosi-depenent.



Linezolid

- Estudis comparatius:
- Supervivència > 2 vegades a favor de linezolid vs vancomicina en pneumònia nosocomial per MRSA
- Equivalent en:
- Pneumònia AC vs ceftriaxona/cefpodoxima
- Pneumònia nosocomial vs vancomicina
(associats a aztreonam)
- I.Pell i parts toves comparat en SAMS vs oxacil.lina, flucloxacil.lina i claritromicina;
- en SAMR vs vancomicina



Linezolid

- Dosificació: 600 mg/12 hores via e.v. o oral
- Interaccions:
- Efecte IMAO moderat reversible.
- Efectes adversos:
 - Nàusees 5,4% Diarrea 5,2% Plaquetopènia 2,6%
- (vigilar mielosupressió en durades > 2 setmanes)
- Alteració del gust 2,3% Candidiasi oral 2,3% Cefalea 2,3%
- Polineuropatia irreversible en tx. llargs > 28 d. Neuritis òptica
- Nom comercial: Zyvoxid, Pfizer.

	Linezolid	Daptomicina	Vancomicina	Teicoplanina	Cloxacil.lina
Preu DDD aprox.	122 €	124-151€	34,76 €	61,80 €	23,04 €



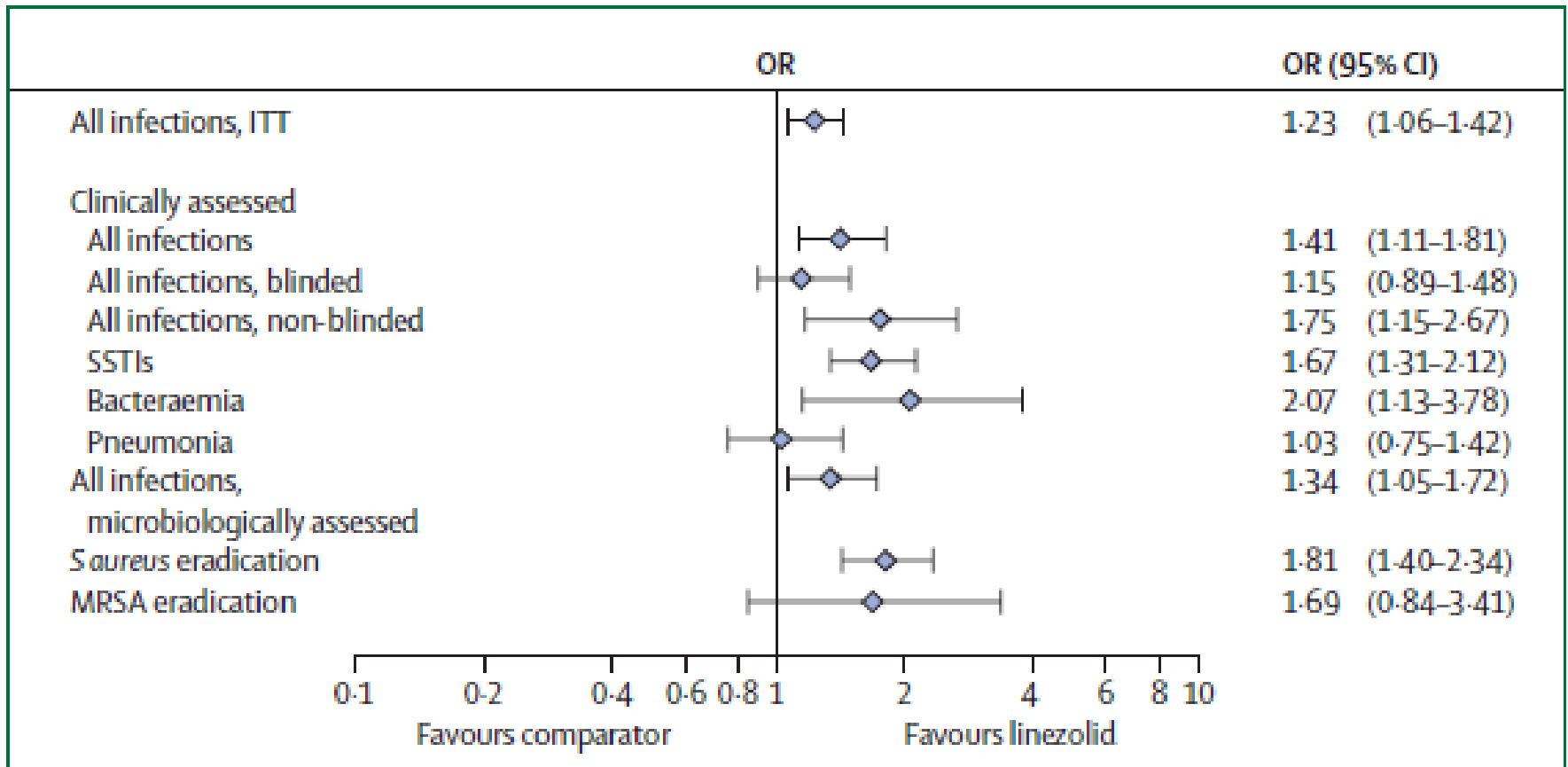
Linezolid versus glycopeptide or β -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials

Matthew E Falagas, Ilias I Siempos, Konstantinos Z Vardakas

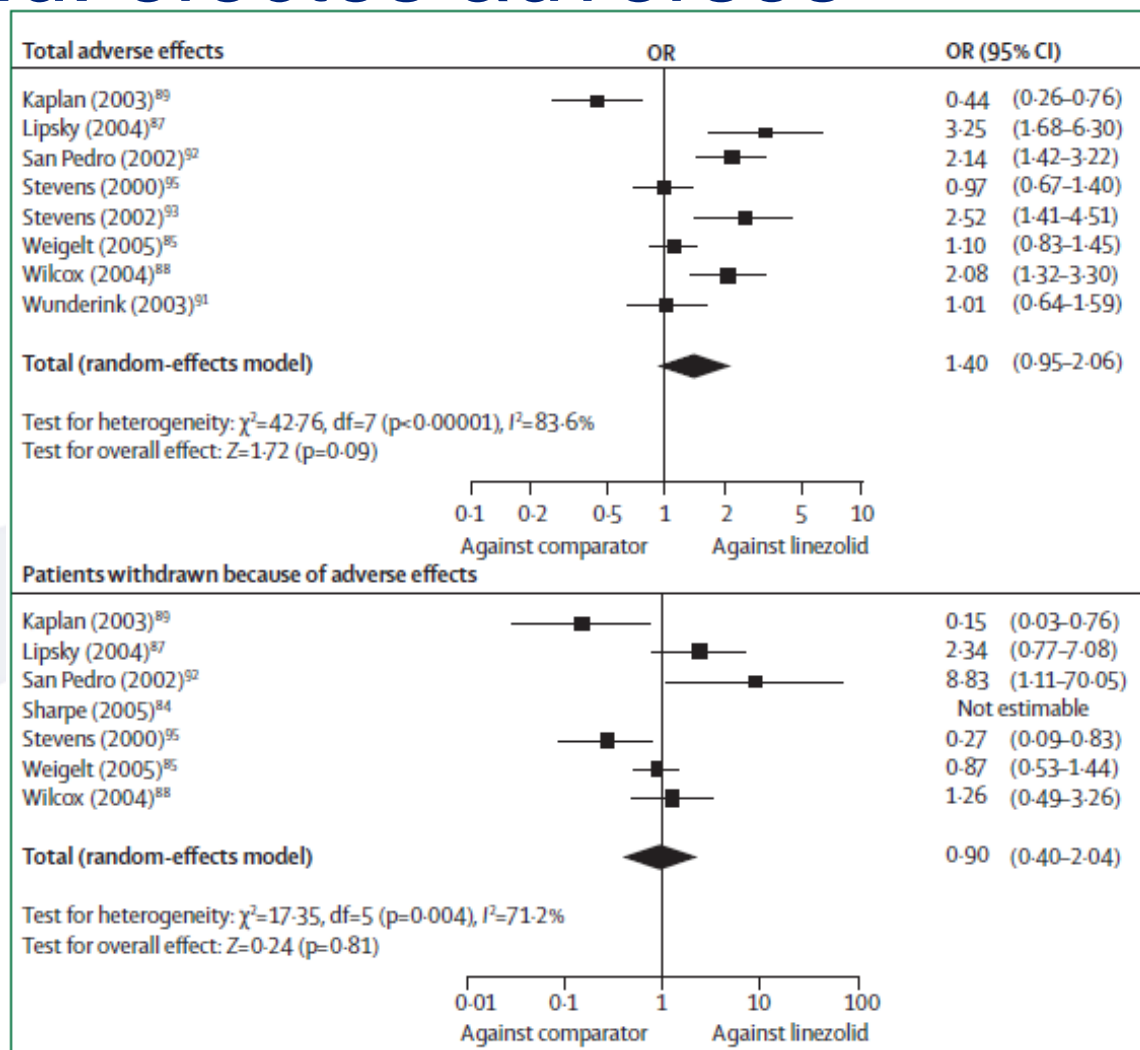
Lancet Infect Dis 2008; 8: 53-66



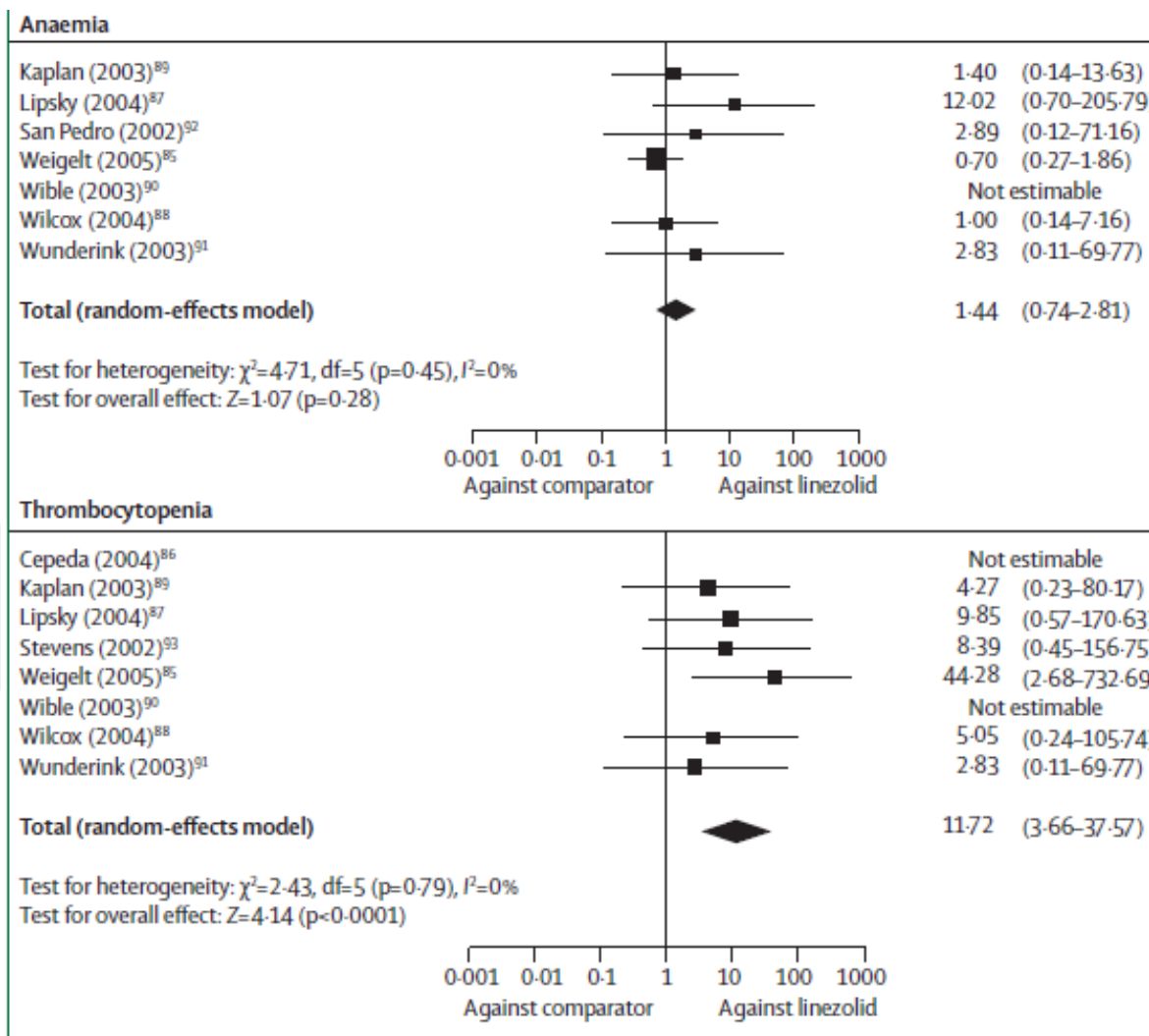
Linezolid: eficàcia



Linezolid: efectes adversos



Linezolid: efectes adversos





Daptomicina

- Grup: lipopèptid cíclic
- Mecanisme d'acció:
 - crea canals a la membrana citoplasmàtica.
 - Activitat bactericida ràpida.
 - Actiu sobre bacteris en fase estacionària (biofilm)
 - Efecte postantibiòtic
- Espectre: Gram positius
- Indicacions aprovades:
 - IPPT complicada
 - Bacterièmia / Endocarditis dreta per S.aureus.



Daptomicina

- Penetració tisular:
 - Gairebé nul·la a líquid alveolar i LCR
 - Bona a òs
- Via ev
- Dosi: 4-6 mg/kg /24 h.
 - Ajustar si $FG < 30$. Insuficiència hepàtica Child A-B =
 - Eliminació: renal 78% (inmodificada 66%)



Daptomicina

- No interaccions. (Evitar ús simultani d'estatines i fibrats)
- Efectes adversos:
 - ↑ CK en 7-10%. Miopatia reversible.
 - Pneumònia eosinofílica
- Nom comercial: Cubicin, Novartis

	Linezolid	Daptomicina	Vancomicina	Teicoplanina	Cloxacil.lina
Preu DDD aprox	122 €	124-151€	34,76 €	61,80 €	23,04 €



Tinció de Gram

S'observen força leucocits polimorfonuclears
Cocs gram positius estafilococs

Cultiu

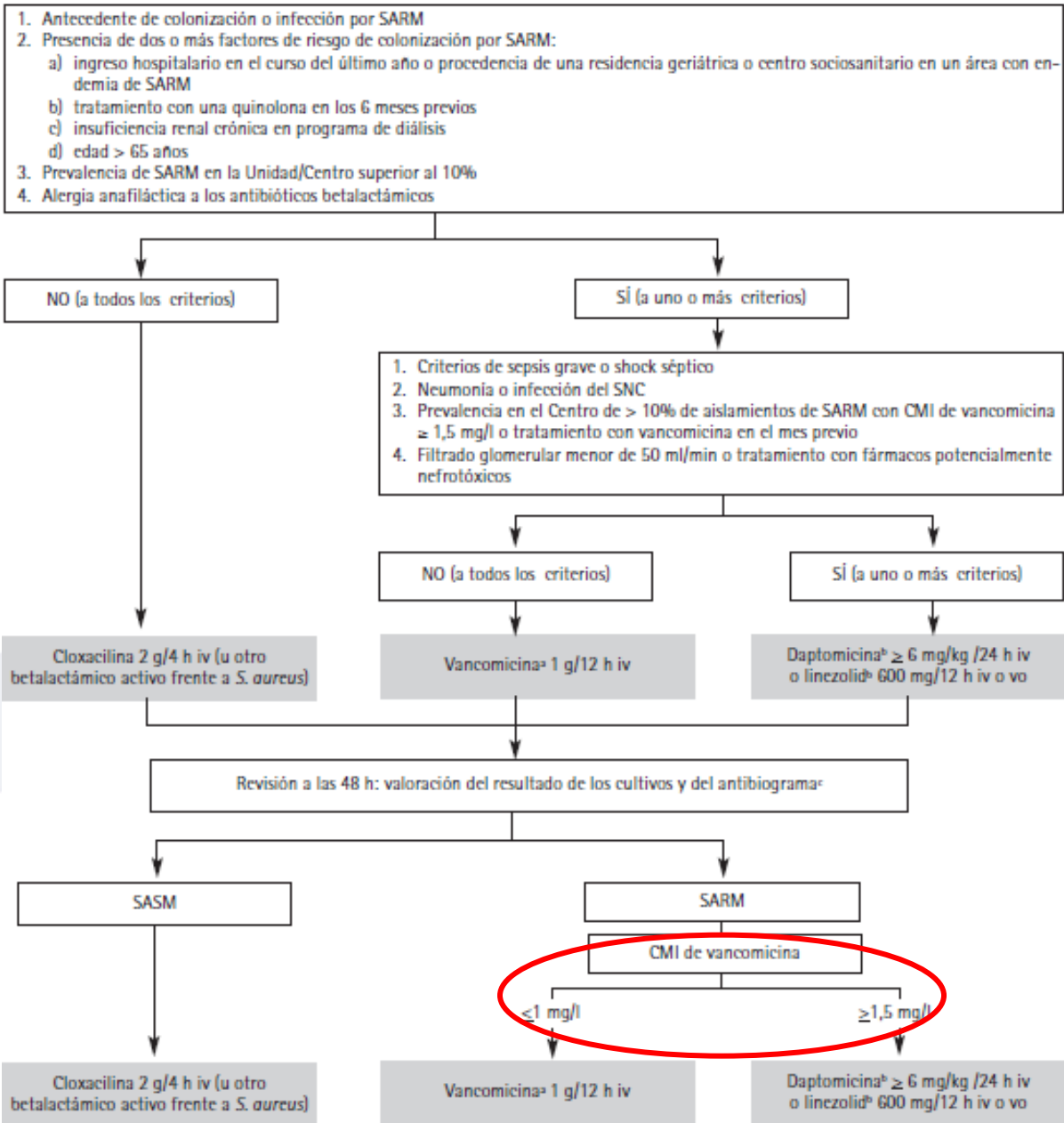
Per sembra en medis enriquits i selectius incuba
en aero-anaerobiosi s'aïllen abundats colònies d

Staphylococcus aureus

Resistent a meticilina

	<i>Staphylococcus aureus</i>		
Penicilina	R (>0.25)		
Oxacilina	R (>2)		
Amoxi/Clav.	R (8/4)		
Eritromicina	S (<=0.5)		
Clindamicina	S (<=0.25)		
Rifampicina	S (<=0.5)		
Vancomicina	S (2)		
Gentamicina	R (2)		
Tobramicina	R (>2)		
Amikacina	R (32)		
Cotrimoxazol	S (<=1/19)		
Ciprofloxacina	R (>2)		
Linezolid	S (4)		
Mupirocina	S (<=4)		
A. Fusídico	S (<=2)		
Daptomicina	S (<=0.5)		

Figura 1 | Esquema general para la elección del tratamiento antibiótico empírico en la infección con probable participación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina



Tigeciclina

- Glicilciclina (derivat semisintètic de minociclina)
- Mecanisme d'acció: "Bacteriostàtic".
- Bloqueig síntesi proteica (subunitat 30 S ribosomes)
- Característiques: No s'altera per,
 - modificacions en la diana dels ribosomes
 - bombes d'expulsió
 - β -lactamases , incloses BLEE, metalolactamases o carbapenemases
 - PBP
 - canvis en enzim diana



Tigeciclina

Predictors d'eficàcia: T > CIM; ABC / CIM

Farmacocinètica: (dosis múltiples)

C max 0,62 $\mu\text{g/mL}$

Vd 7,2 L/kg

ABC 3,07 $\mu\text{g.h/mL}$

t $\frac{1}{2}$ 37 +- 12 h

Unió a proteïnes 70%. Eliminació biliar 60%, orina 15%.

Metabolisme: glucuronació hepàtica. No citocrom P450

Efecte post antibiòtic: 4 – 6 hores per *S.aureus* i *E.coli*



Tigeciclina

- Concentracions en teixits i líquids respecte la sèrica:

vesícula biliar	38 X
pulmó	8,6 X
colon	2,1 X
líquid sinovial	-1,7 X
òs	-2,9 X
LCR ??	



Tigeciclina

Posologia

via e.v. en 30' – 60'

dosi inicial 100 mg

dosi de manteniment 50 mg/12 hores

* SITUACIONS ESPECIALS.

INSUFICIÈNCIA RENAL GREU /HEMODIÀLISI:

No calen canvis

INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA

LLEU- MODERADA: no canvis

GREU: inicial 100 mg, manteniment 25 mg/12h



Tigeciclina

Posologia

* SITUACIONS ESPECIALS.

EMBARÀS I LACTÀNCIA: no

PEDIATRIA: no hi ha estudis en < 18 anys

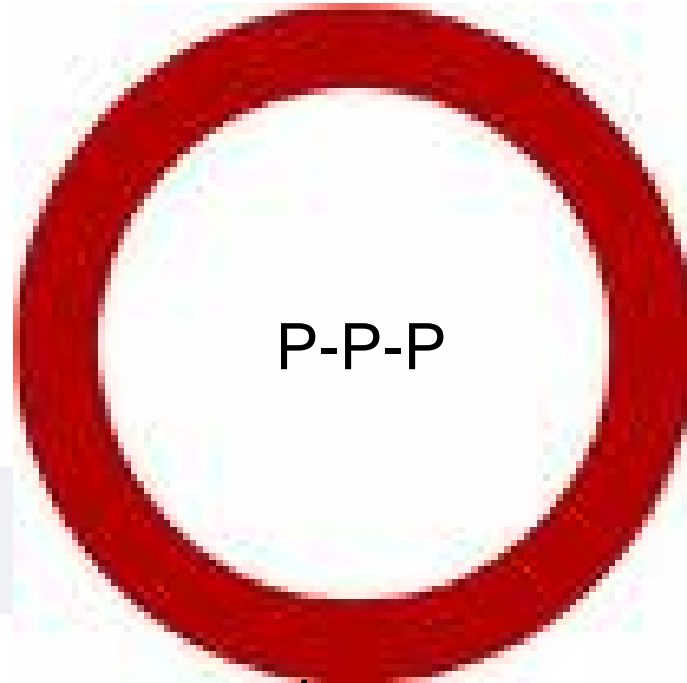
VELLS: No calen canvis

SEXE o RAÇA: No calen canvis



Tigeciclina

Espectre



NO *Pseudomonas aeruginosa*

NO *Proteus mirabilis*

NO *Providencia* spp. ni *Morganella morganii*



Tigeciclina

SINÈRGIA

- Amikacina
- Piper/tazo
- Rifampicina

ANTAGONISME

- cap

Activa en biofilm

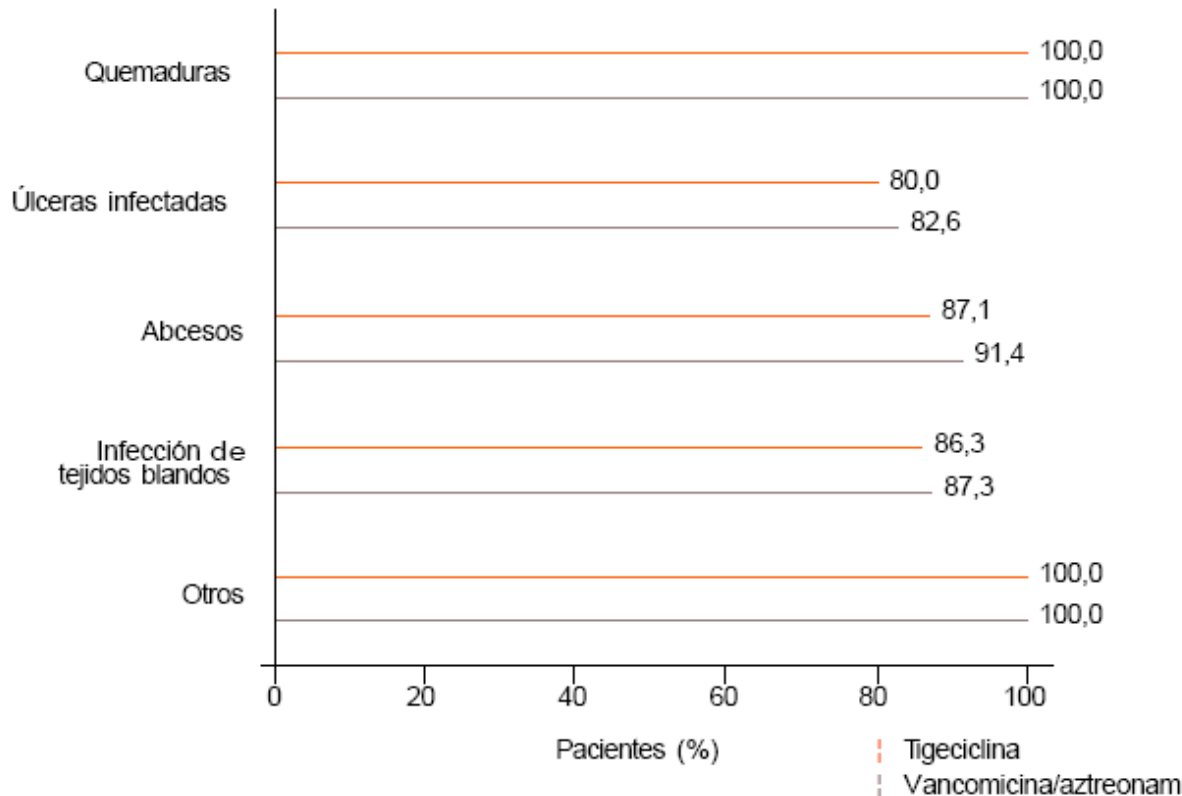
Tigeciclina

Eficàcia clínica (1)

- Inf. complicada de pell i parts toves

Equivalent a vancomicina + aztreonam

Figura 3. Tasas de curación clínica en IPTBc por diagnóstico clínico al final del estudio en población clínicamente evaluable en la visita de evaluación de la respuesta⁴.

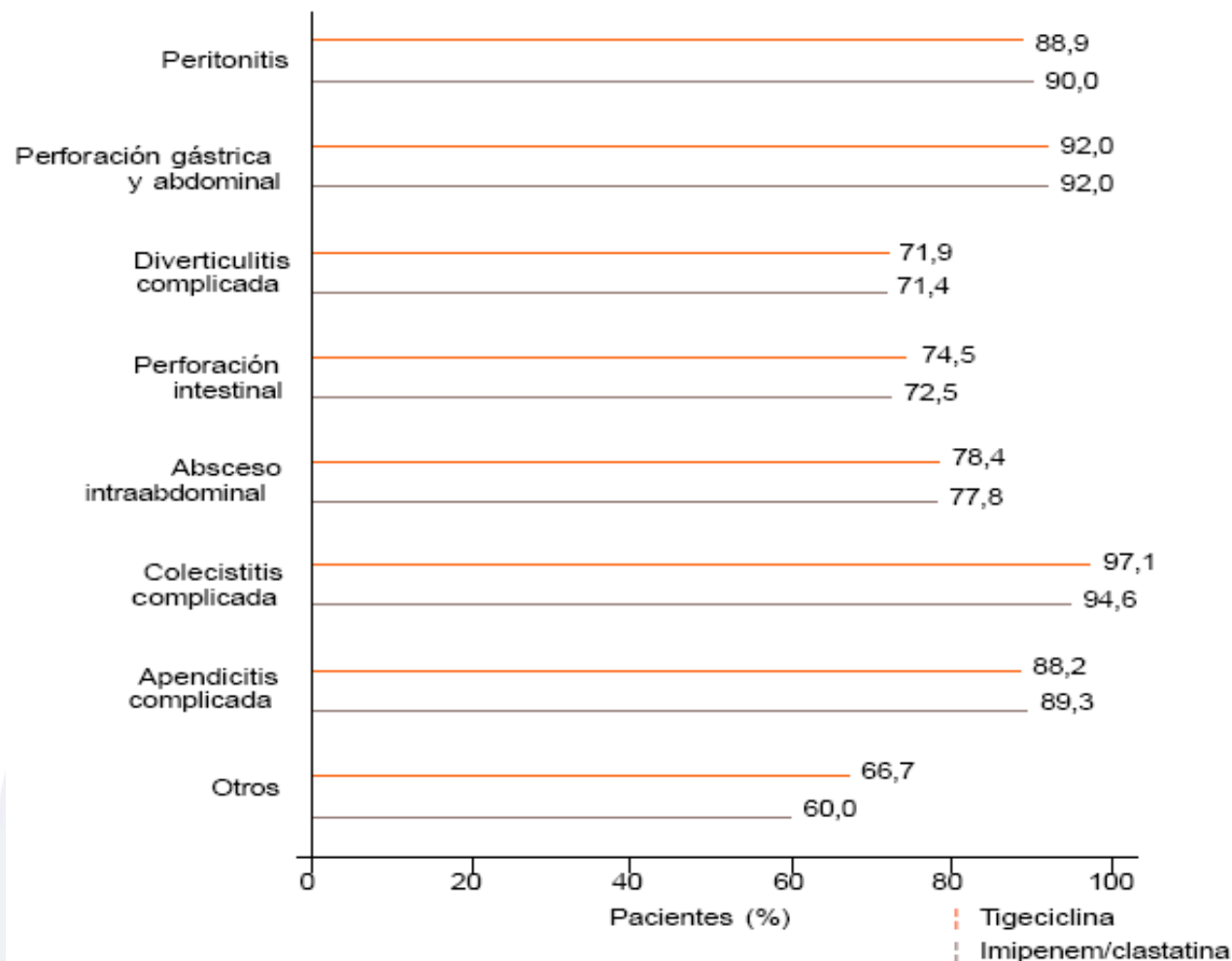


Ellis-Grosse. CID
2005;41 Suppl5: S341-
53

Tigeciclina

Eficàcia clínica (2)

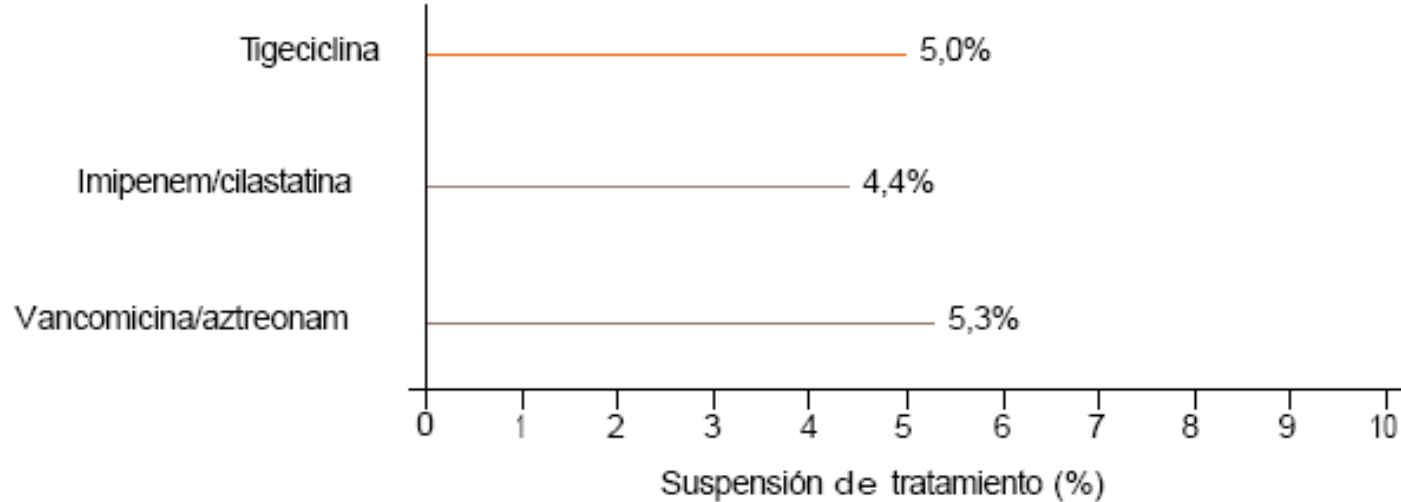
Figura 5. Tasas de curación clínica en IIAc por diagnóstico clínico (población microbiológicamente evaluable) en la visita de evaluación de la respuesta⁵.



Babinchak. CID
2005;41 Suppl5:
S354-67



Tigeciclina Seguretat





Tigeciclina

Tolerabilitat

- Nàusees 34%, vòmits 20% diarrea 8%
- Cap cas de diarrea associada a *C.difficile*





Tigeciclina ús a l'HGG

TRACTAMENT DE 2^a LINIA ALTERNATIU:

- Tx de rescat en infeccions nosocomials greus de mala evolució sense dx microbiològic:
 - peritonitis secundàries complicades o terciàries
 - pneumònies de mala evolució a UCI (ús compassiu)
 - Sepsis i xoc sèptic de mala evolució (ús compassiu)
- Tx dirigit a multiresistents:
 - A.baumannii R a imipenem
 - S. maltophilia com alternativa a cotrimoxazol
 - BLEE com alternativa a carbapenems
- Al.lèrgics a penicil.lina amb infeccions mixtes greus que requereixin màxima cobertura empírica.



Tigeciclina

Nom comercial: Tygacil, Wyeth

	Preu DDD <small>aprox</small>
Tigeciclina	92 € (138€ 1r.dia)
Imipenem	51 €
Ertapenem	45 €
Piper./tazo.	42 €
Vancomicina+amikacina	45 € (34 + 11)
Linezolid + amikacina	140 € (129 + 11)



Carbapenems

- Ampli espectre
- Potència in vitro. Estables enfront de BLEE y AmpC β -lactamases





Indicacions de carbapenems (fitxa tècnica)

ERTAPENEM

- IIA
- I. Ginecològiques
- Peu diabètic
- Pneumònia AC
- Profilaxi ILQ
colorectal
programada

Espectre:

- .Enterobacteris, BLEE
- .Moraxella i Haemophilus
- .G+, excepte SARM i enterococs
- .Anaerobis
- .NO BGN-no fermentadors



Indicacions de carbapenems (fitxa tècnica)

IMIPENEM

- IIA
- Pneumònia
- I.Ginecològiques
- Sèpsia
- I.Genitourinària
- I.Osteoarticular
- IPPT
- Endocarditis

MEROPENEM

- Pneumònia greu
- ITU
- IIA
- I.Ginecològiques

DORIPENEM

- ITU
- IIA
- Pneumònia Nosocomial

Espectro: G+, G-

G+, G-

G+, G-



Ertapenem

Carbapenem

Mecanisme d'acció: Inhibeix síntesi de la paret bacteriana fixant-se a les PBP.

Hi té més afinitat que la resta de β -lactàmics

Espectre antibacterià:

	CGP aerobis: estafilococs MS, <i>S.agalactiae</i> ,
Sens.	<i>S.pneumoniae</i> , <i>S.pyogenes</i> .
	BGN aerobis
	Anaerobis
	enterococs, estafilococs-MR
Resis	BGN no fermentadors
	Atípics



Ertapenem

- Farmacocinètica:

Metabolisme: hidròlisi renal.

Eliminació: 80% renal

- Dosificació: 1 g /24 hores e.v. En 30'

No cal ajustar per insuficiència hepàtica ni per insuficiència renal lleu-moderada (aclariment creat > 30 ml/min)

- Indicacions: Infeccions intraabdominals complicades

Infeccions ginecològiques agudes

Pneumònia adquirida a la comunitat



Ertapenem

- Estudis comparatius:

Inf. intraabdominals:

Equivalència vs ceftriaxona+metronidazol

Equivalència vs piperacil.lina/tazobactam

Infeccions ginecològiques agudes

Equivalència vs piperacil.lina/tazobactam

Infeccions cutànies estafilocòciques (MSSA)

Equivalència vs piperacil.lina/tazobactam

Pneumònia adquirida a la comunitat

(classe I-II de Fine, no inclosos pneumococs peni-R)

Equivalència vs ceftriaxona



Ertapenem

- Efectes adversos:

Diarrea 5% nàusees 3% cefalea 2% flebitis 5%

↑enzims hepàtics 5% ↑plaquetes 3%

- Interaccions: valproat

- Avantatges clínics:

No interactúa via CYP-450

Poca nefrotoxicitat (0,2%)

No cal ajustar dosis en insuficiència renal lleu-moderada

No cal ajustar dosis en insuficiència hepàtica



Ertapenem

Nom comercial: Invanz, MSD.

	Dosi	Preu DDD <small>aprox</small>
Ertapenem	1g/24 h	71,84 €
Piper/Tazo	4/0,5 g c.8h	75,12 €
Amoxi/clav	2g / 8h	20,76 €
Ceftriaxona + Metronidazol	1 g /24h + 500 mg / 8h	30,03 €

Tipus de Mostra **ORINA SONDATGE**

Estudi: NOSOCOMIAL

Cultiu Selectiu Multiresistents

Per sembra en medis enriquits i selectius s'aill

Klebsiella pneumoniae

Multirresistent-Blee-Cefamicinasa-Carapenemas

	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Ampicilina	R (>16)		
Amoxi/Clav.	R (>16/8)		
Piper-Tazo	R (>64)		
Cefalotina	R (>16)		
Cefazolina	R (>16)		
Cefoxitina	R (>16)		
Cefotaxima	R (>32)		
Ceftazidima	R (>16)		
Gentamicina	R (>8)		
Tobramicina	R (>8)		
Amikacina	S (<=8)		
Cotrimoxazol	R (>2/38)		
Imipenem	S (<=1)		
Ertapenem	R (4)		
Aztreonam	R (>16)		
Ciprofloxacina	R (>2)		
A. Nalidixico	R (>16)		



Diffusion of two clones of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* strains and characterisation of the plasmids harbouring this carbapenemase

E. Miró*, C. Martí, J. Cuquet, A. Gasós, MA Rivera, C. Segura, R. Vázquez, F. Navarro (Barcelona, Granollers, Martorell, ES)

|

ECCMID 2012





Tipus de Mostra **ORINA MICCIÓ ESPONTÀNIA**

Estudi: **ORINES**

Tinció de Gram

S'observen força bacils gramnegatius.

Cultiu

S'aillen abundants colònies de:

Escherichia coli

Observacions Antibiograma

Les soques sensibles a ciprofloxacina i resistent al ac. pipemidic, tenen una resistència de prime nivell que no es recomanable els tractaments lla o en monoterapia.

Estudi: **SEDIMENT**

Cel·lules de descamació epitelial

Escasses.

Leucocits

Escassos (<=6-8)

Hematies

Escasses (<=6-8)

Aspecte de la orina deduïda del sediment

Orina ben recollida. Resultats fiables.

	<i>Escherichia coli</i>			
Ampicilina	S (<=8)			
Cefazolina	S (<=8)			
Gentamicina	S (<=2)			
Tobramicina	S (<=2)			
Cotrimoxazol	S (<=2/38)			
Imipenem	S (<=1)			
Ciprofloxacina	I (1)			
A. Nalidixico	R (>16)			
Nitrofurantoina	S (<=32)			
Fosfomicina	S (<=16)			

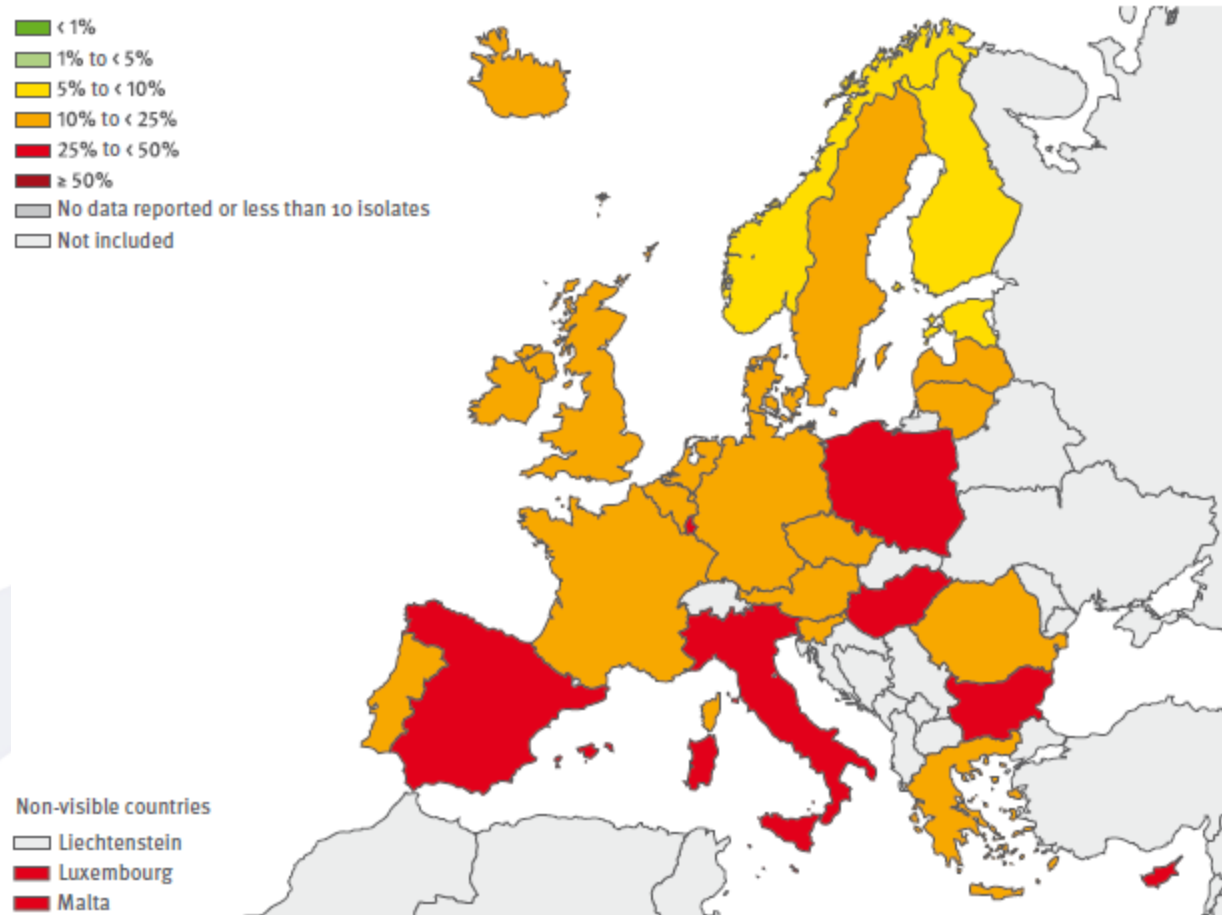
Abrev. Firma

cms

Nombre Firma

Doctora Carmina Martí Sala

Figure 5.15: *Escherichia coli*: proportion of invasive Isolates with resistance to fluoroquinolones in 2010





Fosfomicina

- Mecanisme d'acció: Inhibició síntesi PG de la paret. Bactericida.
- Espectre:
 - G+: Staphylococcus, Streptococcus
 - G-: Enterobacteris, Haemophilus, Neisseria
- Metabolisme: no. Eliminació renal 85%.
- Formes farmacèutiques:
 - F. trometamol, 3g dosi única.
 - F. càlcica, 1 g/6h vo
 - F. disòdica, 4 g/6-8h ev
 - Ajustar temps entre dosis a funció renal



Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review

Matthew E Falagas, Antonia C Kastoris, Anastasios M Kapaskelis, Drosos E Karageorgopoulos

Lancet Infect Dis 2010; 10: 43-50

	Country; period; study design	Type of infection	Patient characteristics	Underlying condition	Causative pathogens	Antibiotic treatment	Treatment outcome
Rodriguez-Bano et al, 2008 ³⁵	Spain; February, 2002, to May, 2003; prospective study	Community-acquired cystitis	Outpatients	Various risk factors reported for the whole cohort of 112 cases with community-acquired infections	ESBL <i>Escherichia coli</i> , susceptible to fosfomycin	3 g fosfomycin-trometamol single-dose	Cure (26 of 28; 93%)
Rodriguez-Bano et al, 2008 ³⁵	Spain; February, 2002, to May, 2003; prospective study	Community-acquired cystitis	Outpatients	Various risk factors reported for the whole cohort of 112 cases with community-acquired infections	ESBL <i>Escherichia coli</i> , susceptible to fosfomycin	Amoxicillin-clavulanate potassium 625 mg 3-times daily for 5-7 days	Cure (31 of 37; 84% [26 of 28; 93% for infections with susceptible isolates])
Pullucku et al, 2007 ³⁶	Turkey; September, 2004, to July, 2006; retrospective study	Lower urinary tract infections	52 inpatients or outpatients, mean age 55 years (SD 18.3), 27 (52%) women	None (16 patients), indwelling catheter (7), hemiparesis or quadriparesis (2), malignancy in urinary tract (4), other malignancies (4), diabetes mellitus (5), renal transplantation (5), nephrolithiasis (3), recent urological intervention (6)	ESBL <i>Escherichia coli</i> , resistant to ciprofloxacin and co-trimoxazole, susceptible to fosfomycin	3 g oral fosfomycin-trometamol once every other night for three doses	Clinical success (49 of 52; 94.2%), microbiological success at 7-9 days post-treatment (41 of 52; 78.8%), microbiological relapse at 28 days post-treatment (0 of 28; 0%)
Nakaya et al, 2003 ³⁷	Japan; September, 2000; case report	Acute gastroenteritis	A 35 day-old boy	None	MDR <i>Salmonella typhimurium</i>	Oral followed by intravenous fosfomycin	Clinical and microbiological cure
Kohbata et al, 1983 ³⁸	Japan; February, 1982; case report	Typhoid fever	A 45 year-old man	Cholecystectomy 27 days earlier	MDR <i>Salmonella typhi</i>	Fosfomycin plus latamoxef, given after failure of cephalothin, tobramycin, cephalixin, and cefmetazole	Rapid clinical improvement, microbiological cure

ESBL=extended-spectrum β -lactamase. MDR=multidrug resistant.

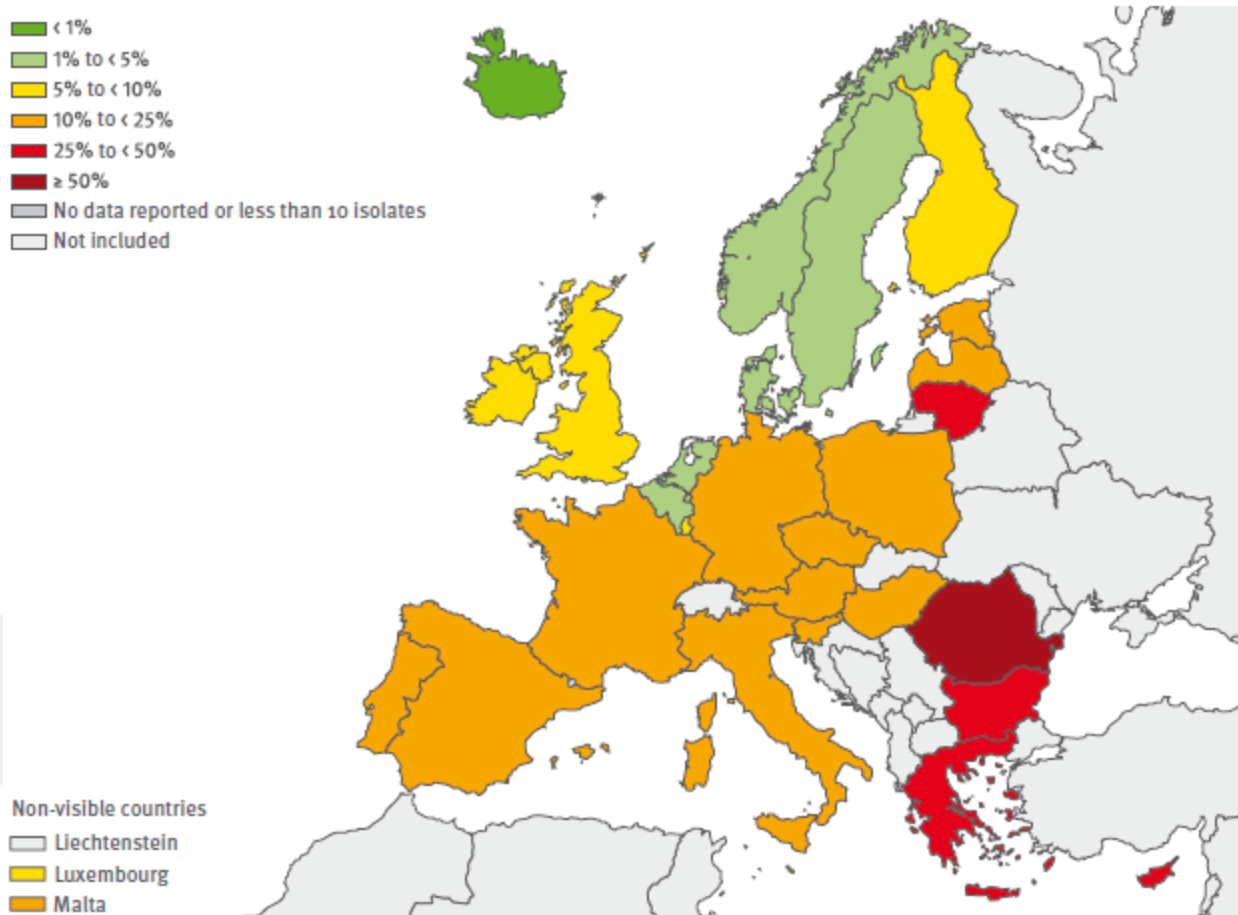
Table 3: Effectiveness of treatment with fosfomycin against infections with MDR or ESBL-producing Enterobacteriaceae



Fosfomicina

- Sinèrgies amb:
 - Beta-lactàmics
 - Carbapenems
 - Aminoglucòsids
- Efectes adversos:
 - Intolerància digestiva
 - Hipersensibilitat, eosinofília

Figure 5.35: *Pseudomonas aeruginosa*: proportion of Invasive Isolates resistant to carbapenems in 2010





Colistina

- Polimixina E
- Mecanisme d'acció: desplaça Mg i Ca dels LPS de paret de BGN aerobis. Bactericida.
- Comercialitzada els 1950s, sense els estudis previs actuals.
- Desús per nefro. i neurotoxicitat
- Recuperada per tractar BGN multiR



Colistina

- S'administra el profàrmac Colistimetat de sodi (CMS) que s'hidrolitza en medi aquós.
- Es desconeix % CMS que passa a colistina.
- Cinètica lineal però gran dificultat per predir [colistina]
- Fixació albúmina <50%, Vd alt: 140-190L
- Alta fixació tisular (4-5 x sèrica a fetge, ronyó i múscul.
- Poca penetració a LCR i BAS



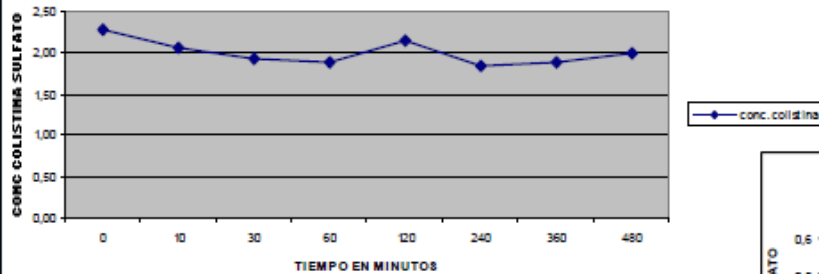
Colistina

- Eliminació renal (FG i secreció tubular) 60% inalterat
- [colistina] max en estat estacionari 2 mcg/mL
- Molta variabilitat



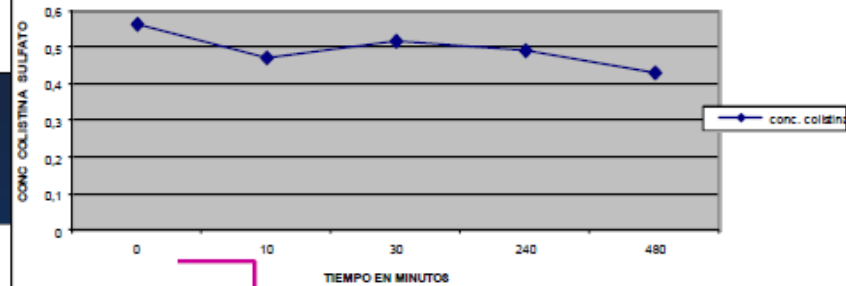
Curvas de niveles plasmáticos de colistina

CURVA PACIENTE 28



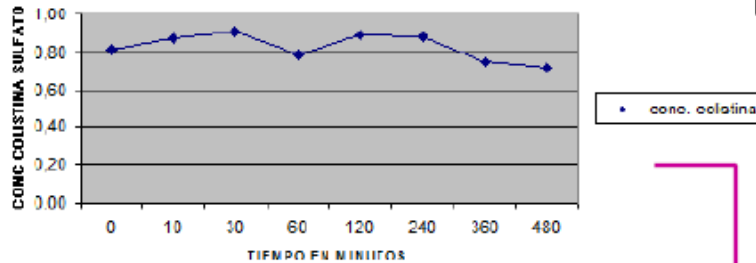
Varón 73 años, 70 kg
FG > 60ml/min,
D CMS: **2MUI/8h**

CURVA PACIENTE 27



Varón 64 años, 73 kg
FG > 60ml/min,
D CMS: **1MUI/8h**

CURVA PACIENTE 26



Varón 46 años, 60 kg
FG > 60ml/min,
D CMS: **2MUI/8h**



Colistina

- Procurar sinèrgies:
 - Rifampicina
 - Cotrimoxazol
 - Ceftazidima
- Efectes adversos:
 - Nefrotoxicitat
 - Neurotoxicitat:
 - parestèsies acres i periorals
 - Vertígen, atàxia
 - Debilitat, arreflèxia



MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLINICA INDEPENDIENTE

Expediente nº

TITULO: Estudio multicéntrico sobre la utilidad de la monitorización de niveles plasmáticos de colistina y colistimetato sódico en pacientes con infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes tratados con colistina

Solicitante: Jordi Cuquet Pedragosa

Investigador/a principal: Jordi Cuquet Pedragosa

TIPO DE PROYECTO:	INDIVIDUAL		MULTICENTRICO	x	
--------------------------	------------	--	---------------	---	--

NOMBRE COORDINADOR/A (MULTICENTRICOS DE VARIAS SOLICITUDES):
JUAN PABLO HORCAJADA GALLEGO

RESUMEN (Objetivos y metodología del proyecto):
(Máximo 250 palabras)

Objetivos: Principal: evaluar el impacto de una intervención para optimizar la dosificación de colistina en función sus niveles plasmáticos, en pacientes con infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes. El impacto se evaluará en términos de resultados clínico-microbiológicos y toxicidad. Objetivos secundarios: 1) Conocer el porcentaje de pacientes que alcanzan niveles plasmáticos considerados adecuados (Cmax/CMI 8-10) para el tratamiento de las infecciones por bacilos gram negativos sensibles a colistina, en la cohorte de pacientes tratados con dosis estándar con este fármaco sin ajustar las dosis. 2) Analizar la posible aparición de resistencias bacterianas a este fármaco y su relación con los índices farmacocinéticos y farmacodinámicos calculados.

Equinocandines

- Espectre: *Candida* spp. ± *Aspergillus*

Table VII. Key clinical studies of echinocandins in candidaemia and invasive candidiasis

Agent and dosing	Comparator	No. of patients evaluated	Favourable outcome	Reference
Caspofungin 70 mg then 50 mg daily	Amphotericin B deoxycholate 0.6–1 mg/kg daily	224	73.4% vs 61.7%	143
Caspofungin 70 mg then 50 mg daily	Caspofungin 150 mg daily	197	71.6% vs 77.9%	165
Micafungin 100 mg daily	Micafungin 150 mg daily; caspofungin 70 mg then 50 mg daily	595	76.4% vs 71.4% 76.4% vs 72.3%	166
Micafungin 100 mg daily	Liposomal amphotericin B 3 mg/kg daily	392	89.6% vs 89.5%	144
Anidulafungin 200 mg then 100 mg daily	Fluconazole 800 mg then 400 mg daily	245	75.6% vs 60.2%	39

Table 1: European Union approved indications, dosages and dosage adjustments of echinocandins

		Caspofungin Cancidas	Anidulafungin Ecalta	Micafungin Mycamine
Licensed Indication	Adults	Treatment of invasive candidiasis	Treatment of invasive candidiasis in non-neutropenic patients	Treatment of invasive candidiasis
		Treatment of invasive aspergillosis, refractory or intolerant to amphotericin B, itraconazole		Treatment of oesophageal candidiasis in patients for whom IV therapy is appropriate
		Empirical therapy for presumed fungal infections in febrile neutropenic patients		Prophylaxis of candida infection in patients undergoing allogeneic HSCT or patients who are expected to have neutropenia >10 days
	Paediatric	Treatment of invasive candidiasis		Treatment of invasive candidiasis
		Treatment of invasive aspergillosis, refractory or intolerant to amphotericin B, itraconazole		Prophylaxis of candida infection in patients undergoing allogeneic HSCT or patients who are expected to have neutropenia >10 days
		Empirical therapy for presumed fungal infections in febrile neutropenic patients		



Voriconazol

- Antifúngic derivat imidazòlic.
- Acció: desmetila l'ergosterol de la paret
- UPP: 90%. Passa a LCR i humor vitri
- Biodisponibilitat oral 96%
- Metabolisme hepàtic via citrocrom p450
- Indicacions: Infeccions invasives per *Candida* spp., *Aspergillus* i *Scedosporium*



Voriconazol

- Moltes interaccions.
 - Contraindicats: terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina, ergotamínics .
Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, RTV. Hipèric
- Efectes adversos:
 - Transtorns visuals transitoris
 - Febre, exantema.
 - Gastrointestinals.
 - Citolisi hepàtica i colestasi
 - Cefaela, edemes