



**SIMPOSI-LUNCH** ▶ Patrocinat per   
**Nous reptes en l'era de les multiresistències: Experiència clínica real als nostres hospitals**

**Introducció a la problemàtica dels multi resistents i experiència clínica real a l'Hospital Vall d'Hebron**

**Benito Almirante Gragera.** Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.



# Inclusió ceftazidima-avibactam a la Guia Farmacoterapèutica de l'HUVH

- Característiques del nou fàrmac
- Situació actual de les resistències microbianes relacionades
- “Informe de Posicionamiento Terapèutico de ceftazidima-avibactam (Zavicefta<sup>®</sup>)” 09/01/2018
- Anàlisi crític dels assaigs clínics i dels estudis independents publicats. Valoració HUVH
- Conclusions i recomanacions (març de 2018)
- Seguiment utilització del fàrmac (setembre 2018)

# Característiques més rellevants de la ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI)

- Cefalosporina de 3<sup>a</sup> generació combinada amb avibactam (4:1) amb activitat enfront de la majoria d'enterobacteris i *P. aeruginosa*
- Avibactam
  - ✓ Inhibeix las BL classe A (incloent les BLEEs), classe C (AmpC) i les CBP (KPC)
  - ✓ Activa enfront d'algunes BL classe D (OXA-48)
  - ✓ Inactiva enfront les metalo-BL
- Resistència natural o adquirida molt infreqüent
- No té activitat enfront de la majoria de espècies G+, *S. maltophilia* o *Acinetobacter* spp.

# Característiques més rellevants de la ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI)

- Farmacocinètica
  - ✓ Unió a proteïnes plasmàtiques del 10% i 8%, respectivament
  - ✓ Semivida plasmàtica de 2 hores
  - ✓ Excreció renal: el 97% de CAZ-AVI es recupera en orina sense metabolitzar-se
- Farmacocinètica de tipus lineal, sense acumulació després de múltiples administracions de la dosi convencional (2g/0,5g cada 8 h)
- S'ha d'ajustar la dosi en pacients amb IR moderada o greu

# Característiques més rellevants de la ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI)

Especie o gènere (número de cepas)	Ceftazidima (porcentaje de sensibilidad)	Ceftazidima/ avibactam (porcentaje de sensibilidad)	Especie o gènere (número de cepas)	Ceftazidima/ avibactam (porcentaje de sensibilidad)
Enterobacterias			<i>P. aeruginosa</i> (3.902)	96,9
Sangre (1.269)	87,9	99,8	<i>P. aeruginosa</i> ceftazidima ns (634)	80,9
Neumonía (1.738)	85,5	99,4	<i>P. aeruginosa</i> meropenem ns (702)	86,5
Abdominal (410)	86,1	100	<i>P. aeruginosa</i> piperacilina/ tazobactam ns (837)	85,8
Urinario (2.188)	91,8	100	<i>P. aeruginosa</i> MDR (580)	81
<i>P. aeruginosa</i>			<i>P. aeruginosa</i> XDR (338)	73,7
Sangre (141)	83	96,5		
Neumonía (881)	79,5	95,8		
Abdominal (82)	85,4	96,3		
Urinario (155)	89,7	98,7		

Sader HS, et al. AAC 2015;59:3656

Flam RK, et al. JAC 2014;69:1589



# Característiques més rellevants de la ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI)

Summary of the outcome findings for ceftazidime/avibactam (CAZ-AVI) versus other treatment for patients with infectious diseases

Outcome	RR (95% CI)	No. of participants (no. of studies)	Quality of evidence (GRADE) <sup>a</sup>
Clinical response	0.99 (0.96–1.02)	1955 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕, high <sup>b</sup>
Microbiological response	1.04 (0.93–1.17)	2364 (5 studies)	⊕⊕⊕⊖, moderate <sup>b,c,d</sup>
Mortality	1.3 (0.84–2.01)	2463 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕, high <sup>b</sup>
AEs	1.05 (0.99–1.12)	3656 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕, high <sup>b</sup>
SAEs	1.22 (0.98–1.52)	3521 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕, high <sup>b</sup>

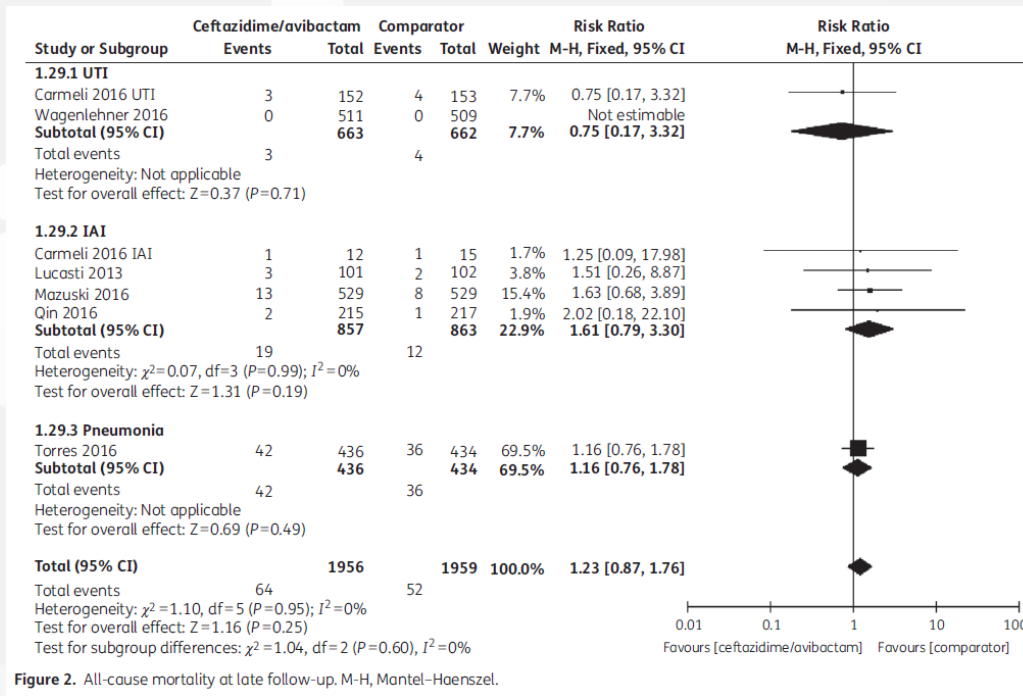
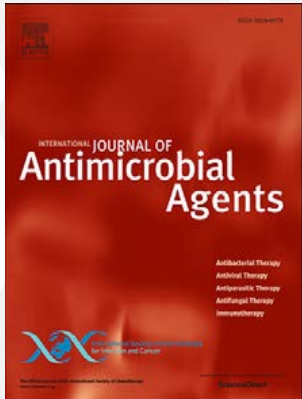
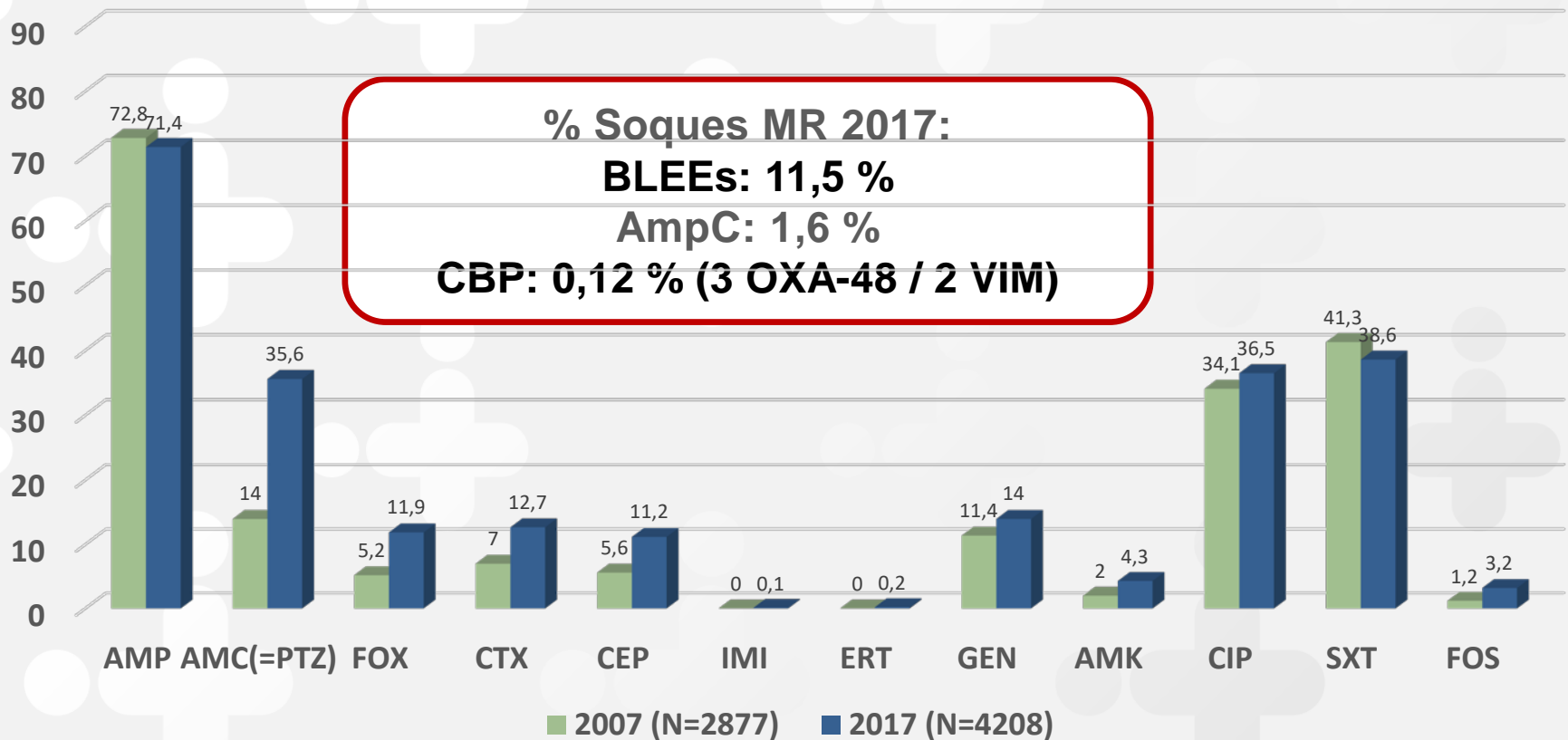


Figure 2. All-cause mortality at late follow-up. M-H, Mantel-Haenszel.

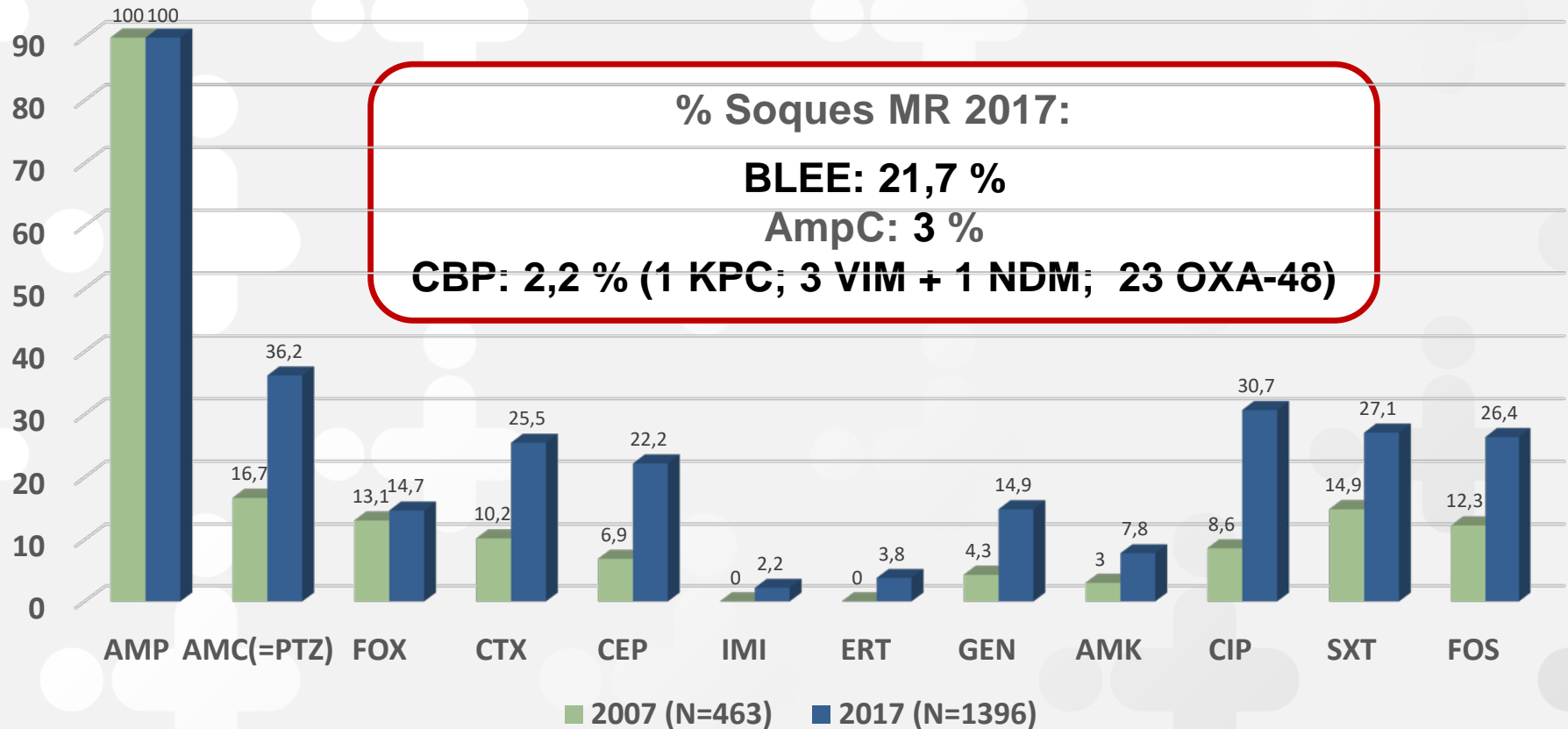
# Situació actual de les resistències microbianes relacionades amb ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI)

## *Escherichia coli* HUVH 2007-2017



# Situació actual de les resistències microbianes relacionades amb ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI)

## *Klebsiella pneumoniae* HUVH 2007-2017

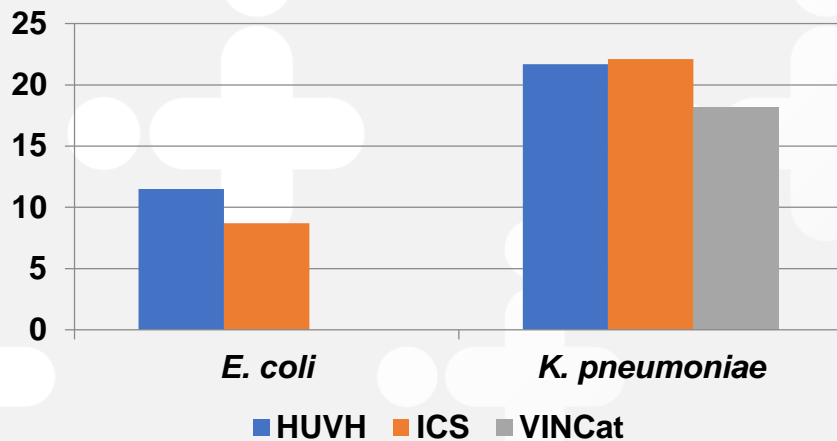




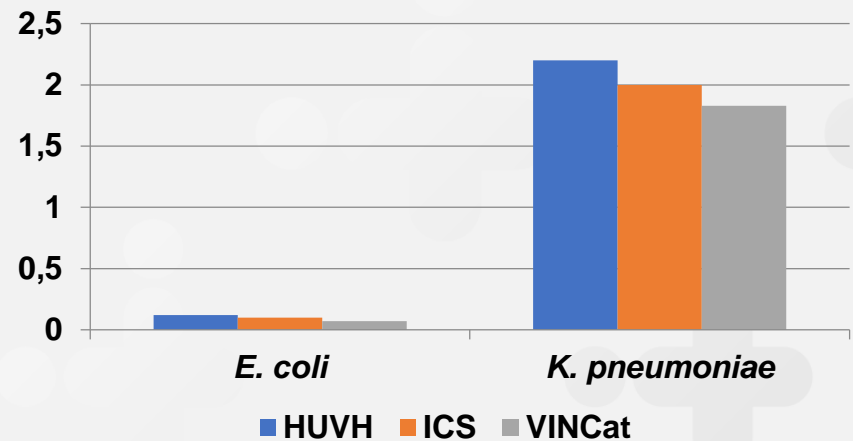
# Situació actual de les resistències microbianes relacionades amb ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI)

Any 2017

BLEEs



CBPs



# Situació actual de les resistències microbianes relacionades amb ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI)

**Any 2017**

## Tipus de carbapenemasa. Programa VINCat

	Total soques	Soques estudiades	OXA-48	VIM	NDM	KPC	Altres*
<i>E. coli</i>	37	20 (54%)	14	3	3	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	222	220 (99%)	191	11	20	9	1
<i>E. cloacae</i>	55	50 (91%)	16	31	2	1	1
<b>Total</b>	<b>314</b>	<b>290 (92%)</b>	<b>221 (76%)</b>	<b>45 (16%)</b>	<b>25 (9%)</b>	<b>10 (4%)</b>	<b>2 (&lt;1%)</b>

\* Soques amb més d'un mecanisme de resistència

# Situació actual de les resistències microbianes relacionades amb ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI)

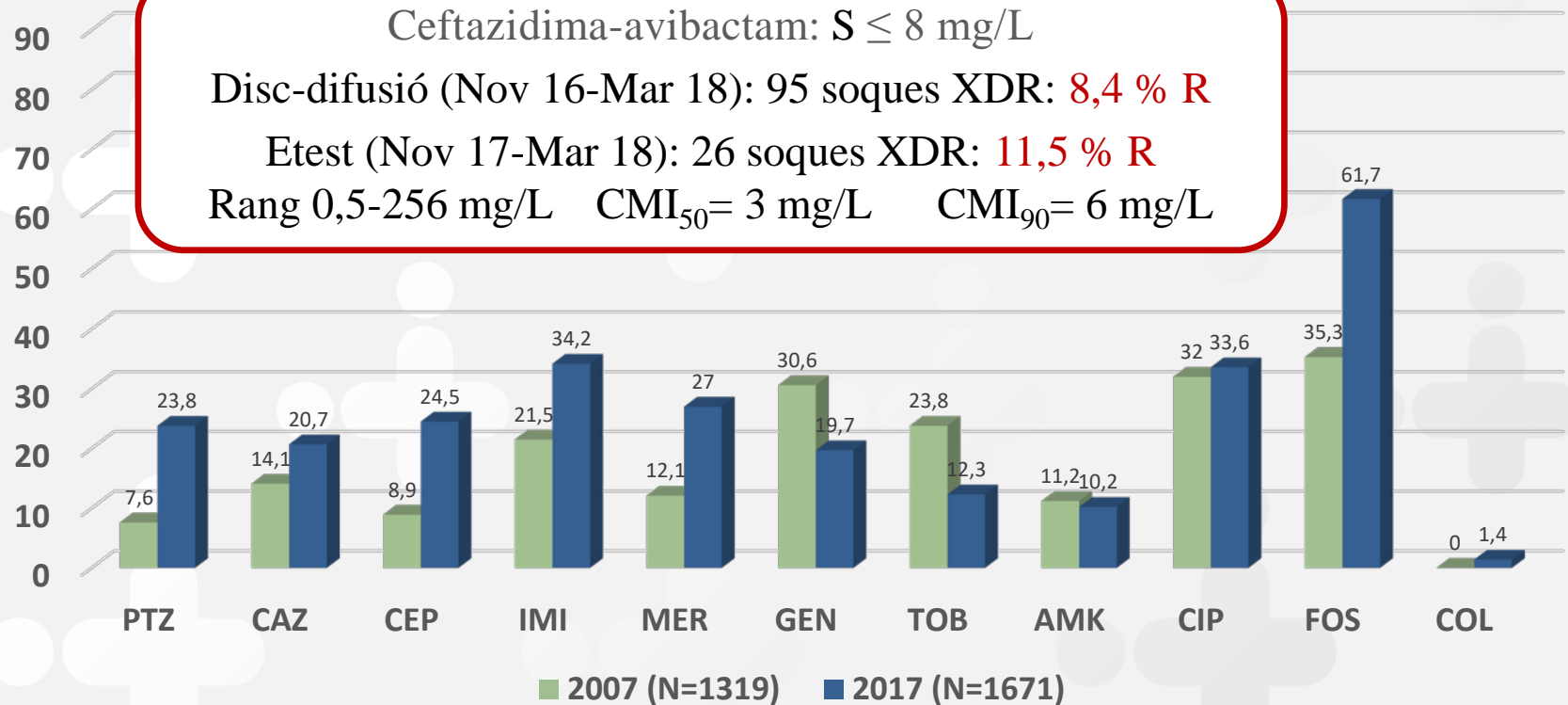
## *Pseudomonas aeruginosa* HUVH 2007-2017

Ceftazidima-avibactam:  $S \leq 8$  mg/L

Disc-difusió (Nov 16-Mar 18): 95 soques XDR: **8,4 % R**

Etest (Nov 17-Mar 18): 26 soques XDR: **11,5 % R**

Rang 0,5-256 mg/L  $CMI_{50} = 3$  mg/L  $CMI_{90} = 6$  mg/L



# “Informe de Posicionamiento Terapèutic de ceftazidima-avibactam (Zavicefta®)” 09/01/2018

- CAZ-AVI està indicat pel tractament de:
  - ✓IIAc, ITUc i NN o NAVM
  - ✓Infeccions produïdes per microorganismes Gram – amb opcions terapèutiques limitades
- En les IIAc els pacients amb IR moderada poden presentar una evolució més desfavorable si les dosis no es modifiquen al millorar la funció renal
- No hi ha experiència suficient per a la recomanació en el tractament de les infeccions produïdes per espècies productores de CBP sensibles a aquest antibiòtic

# “Informe de Posicionamiento Terapèutic de ceftazidima-avibactam (Zavicefta®)” 09/01/2018

- CAZ-AVI se ha considerar com una alternativa terapèutica després de conèixer el seu perfil de sensibilitat
- En pacients amb sospita fonamentada d'infecció causada per una soca productora de CBP (KPC o OXA-48) podria ser una alternativa terapèutica, en especial en situacions de brots
- En els pacients amb IR moderada s'ha de monitorar de manera molt sovint la FR i ajustar la dosi als seus valors
- L'ús d'aquest antibiòtic requereix de l'assessoria d'especialistes en MI i en Microbiologia

# Anàlisi crític dels assaigs clínics i dels estudis independents publicats. Valoració HUVH

Dades favorables	Dades poc avaluades
<ul style="list-style-type: none"><li>• Assaigs clínics ben dissenyats, amb poblacions extenses i resultats positius en relació a la eficàcia i la seguretat</li><li>• Eficàcia comparativa a carbapenem en les infeccions produïdes per patògens sensibles a ambdós fàrmacs</li><li>• Resultats equivalents en pacients amb funció renal conservada</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Assaigs clínics de NO inferioritat Comparador sempre un carbapenem (falta conèixer la comparació amb altres antibiòtics) Complexitat mitja o baixa dels pacients inclosos Durada curta del tractament (&lt;10 dies)</li><li>• Escassa experiència publicada de la seva eficàcia en infeccions causades per enterobacteris productors de CBP o <i>P. aeruginosa</i> XDR</li><li>• Modificació de les dosis en pacients amb IR moderada. No experiència en pacients amb IR greu o en programes de depuració extra-renal</li></ul>



# Conclusions i recomanacions

## Informe de la Subcomissió d'Antibiòtics i altres antiinfecciosos (Març 2018)

Es recomana incloure CAZ-AVI a la Guia Farmacoterapèutica de l'hospital i el seu ús s'hauria de plantejar exclusivament pel tractament d'infeccions produïdes per espècies de microorganismes en les que l'estudi microbiològic demostra la impossibilitat d'emprar altres alternatives, o bé, que les opcions vàlides "in vitro" no siguin adequades clínicament.

Donada la complexitat en el maneig d'aquest tipus d'infeccions, la prescripció de CAZ-AVI s'hauria de reservar als professionals experts en el tractament de les malalties infeccioses complexes.

# Estudis publicats post-autorització de CAZ-AVI

	Infecció	Tractament	Evolució
Tumbarello M, CID 2018	138 casos d'infeccions KPC-Kp (104 bacterièmies)	CAZ-AVI + altre antibiòtic actiu (79%) Combinacions amb carbapenems (20%) i amb altres antibiòtics (80%)	34% mortalitat global als 30 dies Mortalitat inferior de la bacterièmia en relació altres teràpies (37% vs 56%) en caso-control
Sousa A, JAC 2018	57 casos d'infeccions per enterobacteris productors de OXA-48	CAZ-AVI en monoteràpia (81%)	Mortalitat als 14 i 30 dies del 14% i 22% Recurrència els 90 dies del 10% (no resistències a CAZ-AVI)
Shields RK, AAC 2018	77 casos d'infeccions per enterobacteris productors de diverses CBP	CAZ-AVI en monoteràpia (69%)	Mortalitat als 30 i 60 dies del 19% i 31% Fracassos microbiològics en infeccions per KPC-3 o KPC-2 i pneumònia

# Seguiment utilització del fàrmac a l'HUVH (fins el setembre de 2018)

Gènere, edat	Malaltia de base	Infecció	Tractament	Evolució
♂ 69 a.	LLC avançada	ITU <i>Kp</i> -OXA-48	CAZ-AVI 14 dies	Curació
♂ 47 a.	Malaltia de Crohn Colectomia	IIA <i>Kp</i> -OXA-48	CAZ-AVI 14 dies Drenatge	Curació
♂ 59 a.	Tx pulmonar	Mediastinitis + I. òsea <i>P. aeruginosa</i> XDR	CAZ-AVI 12 setmanes Cirurgia	Recidiva Resecció esternal
♂ 33 a.	Tx pulmonar	I. disseminada <i>B.</i> <i>cepacia</i> XDR	CAZ-AVI + Clindamicina + drenatge	Exitus
♂ 74 a.	Limfoma B Neutropènia	ITU <i>Kp</i> -OXA-48	CAZ-AVI + Amikacina 14 dies	Curació
♂ 46 a.	Lesionat medul·lar	IPPT i osteomielitis <i>P.aeruginosa</i> XDR	CAZ-AVI 42 dies Cirurgia	Cronicitat

# Seguiment utilització del fàrmac a l'HUVH (fins el setembre de 2018)

Gènere, edat	Malaltia de base	Infecció	Tractament	Evolució
♂ 46 a.	Tx pulmonar	Traqueobronquitis <i>P. aeruginosa</i> XDR	CAZ-AVI + Colistina inhalada 10 dies	Curació
♂ 55 a.	Bronquiectàsies	ITR <i>P. aeruginosa</i> XDR	CAZ-AVI 14 dies 2 tandes de tractament espaiades 2 mesos	Cronicitat
♂ 36 a.	Tx pulmonar	Traqueobronquitis <i>P. aeruginosa</i> XDR	CAZ-AVI + Colistina inhalada 10 dies	Curació



Gràcies per la vostra atenció