

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

ISGlobal Barcelona
Institute for
Global Health

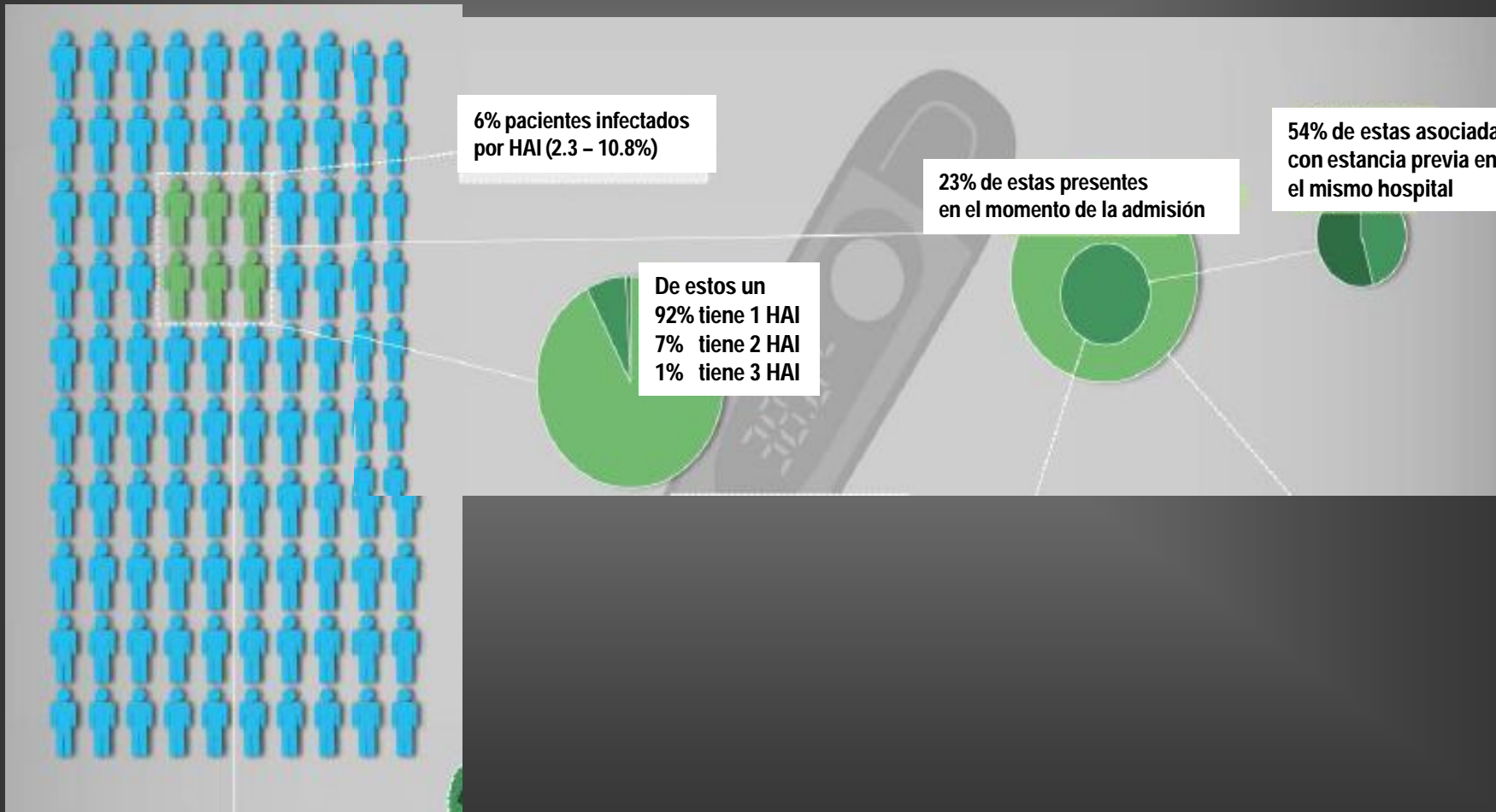
Características y usos de ceftazidima-avibactam

Jordi Vila
Servicio de Microbiología
Hospital Clinic, Barcelona

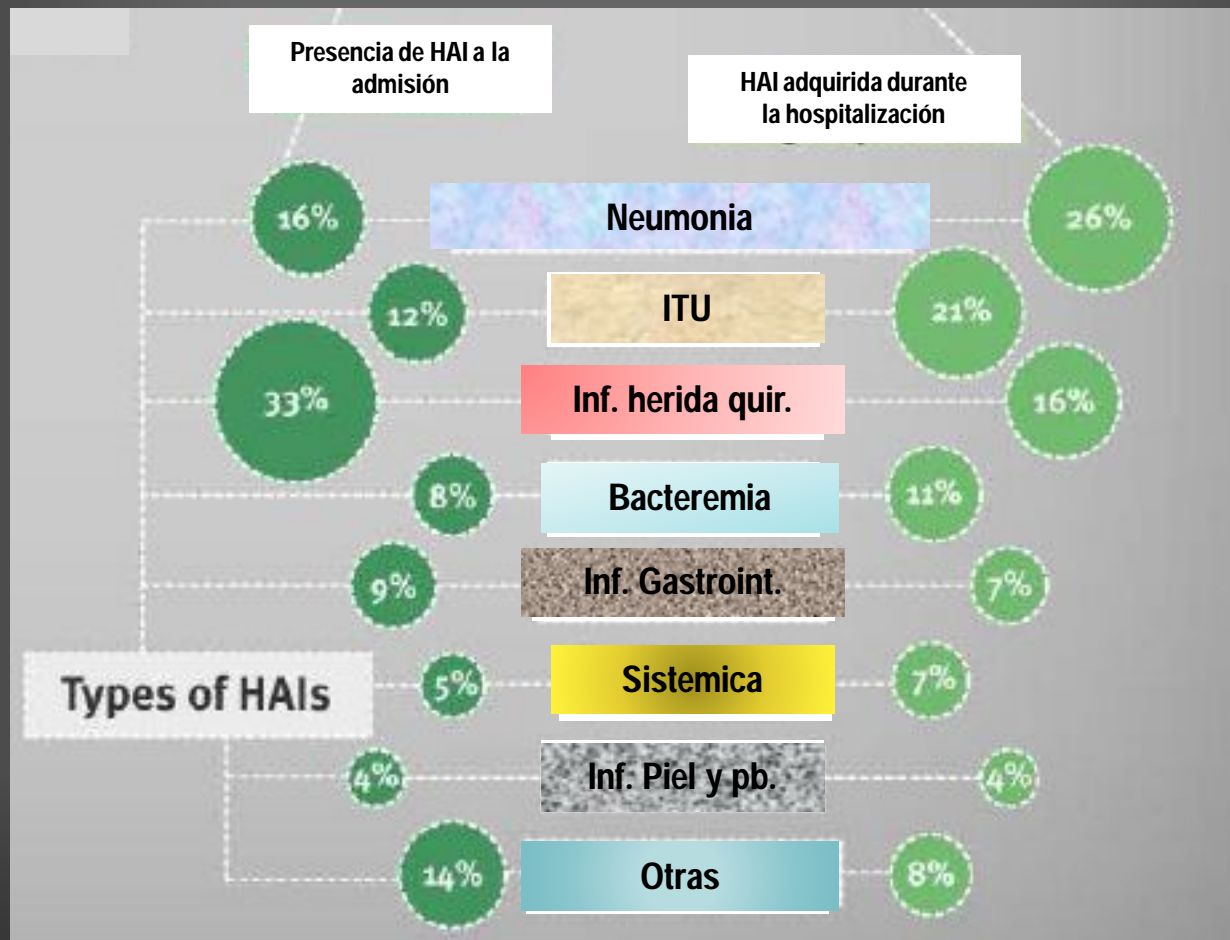
SEICAV **congreso**

Madrid, del 6 al 8 de octubre de 2016

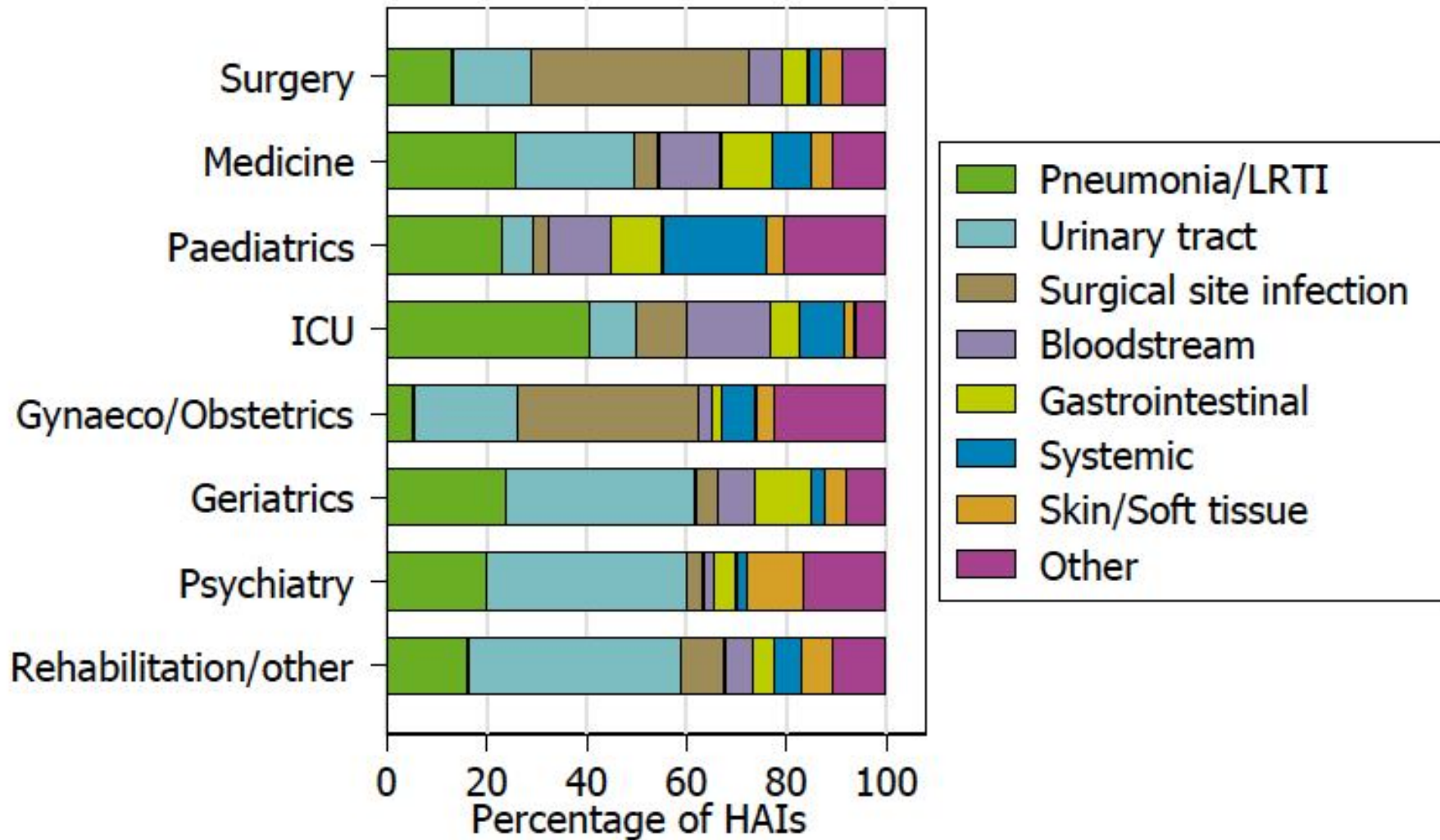
ECDC point prevalence survey of healthcare-associated infections in European acute care hospitals



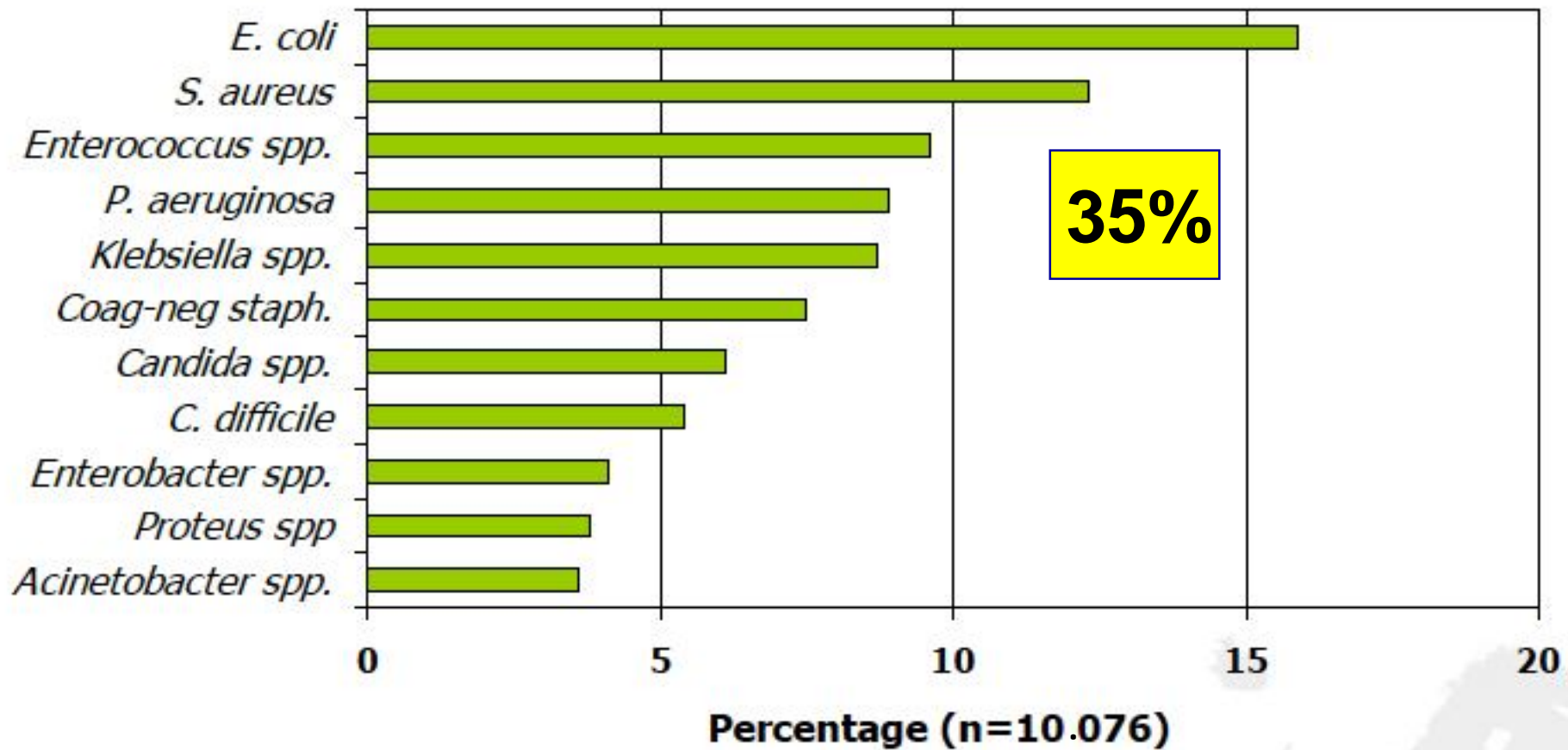
ECDC point prevalence survey of healthcare – associated infections in European acute care hospitals



HAI según diferentes areas hospitalarias



ECDC point prevalence survey of healthcare – associated infections in European acute care hospitals



Patogenos causantes de HAI en USA

NEJM (2014) 370: 1198

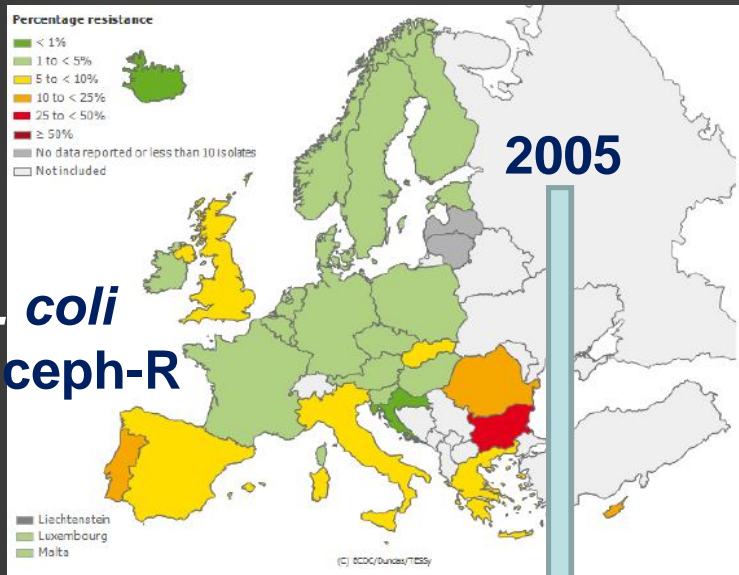
Table 3. Reported Causative Pathogens, According to Type of Infection.*

Pathogen	All Health Care-Associated Infections (N=504)†		Pneumonia (N=110)	Surgical-Site Infections (N=110)	GI Infections (N=86)	UTIs (N=65)	Bloodstream Infections (N=50)
	no. (%)	rank	number (percent)				
<i>Clostridium difficile</i>	61 (12.1)	1	0	24 (21.8)	61 (70.9)	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (10.7)	2	18 (16.4)	15 (13.6)	1 (1.2)	2 (3.1)	7 (14.0)
[Redacted]	50 (9.9)	3	13 (11.8)	15 (13.6)	1 (1.2)	15 (23.1)	4 (8.0)
[Redacted]	47 (9.3)	4	3 (2.7)	14 (12.7)	1 (1.2)	18 (27.7)	5 (10.0)
Enterococcus species‡	44 (8.7)	5	2 (1.8)	16 (14.5)	5 (5.8)	11 (16.9)	6 (12.0)
[Redacted]	36 (7.1)	6	14 (12.7)	7 (6.4)	1 (1.2)	7 (10.8)	2 (4.0)
<i>Candida</i> species§	32 (6.3)	7	4 (3.6)	3 (2.7)	3 (3.5)	3 (4.6)	11 (22.0)
<i>Streptococcus</i> species¶	25 (5.0)	8	7 (6.4)	8 (7.3)	2 (2.3)	2 (3.1)	2 (4.0)
Coagulase-negative staphylococcus species	24 (4.8)	9	0	7 (6.4)	0	1 (1.5)	9 (18.0)
[Redacted]	16 (3.2)	10	3 (2.7)	5 (4.5)	0	2 (3.1)	2 (4.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8 (1.6)	11, tie	4 (3.6)	2 (1.8)	0	0	0
[Redacted]	8 (1.6)	11, tie	1 (0.9)	5 (4.5)	0	1 (1.5)	0

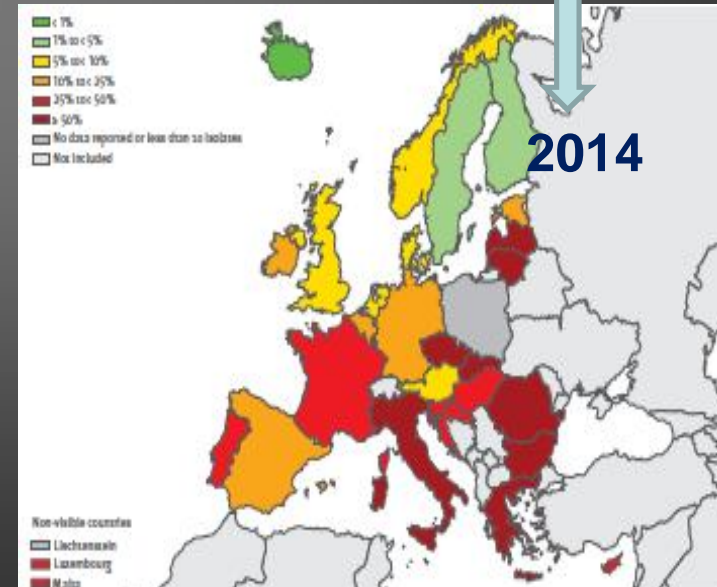
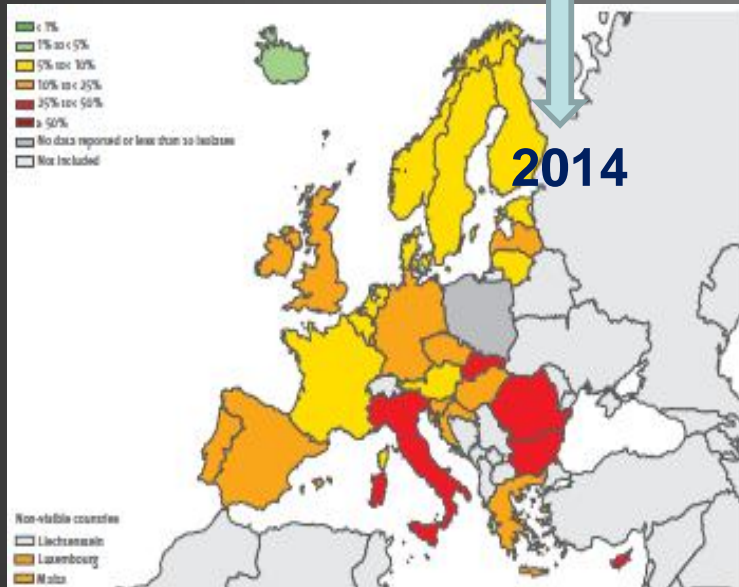
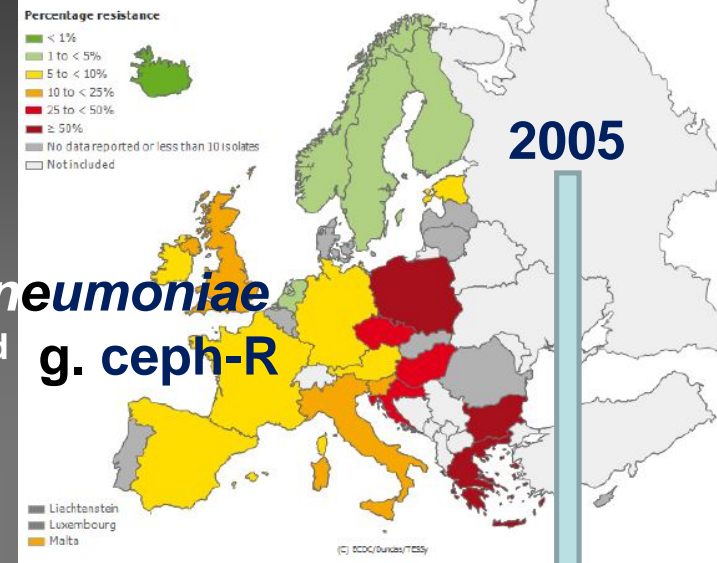
24%

Enterobacteriaceae: BLEAS

E. coli
3rd g. ceph-R

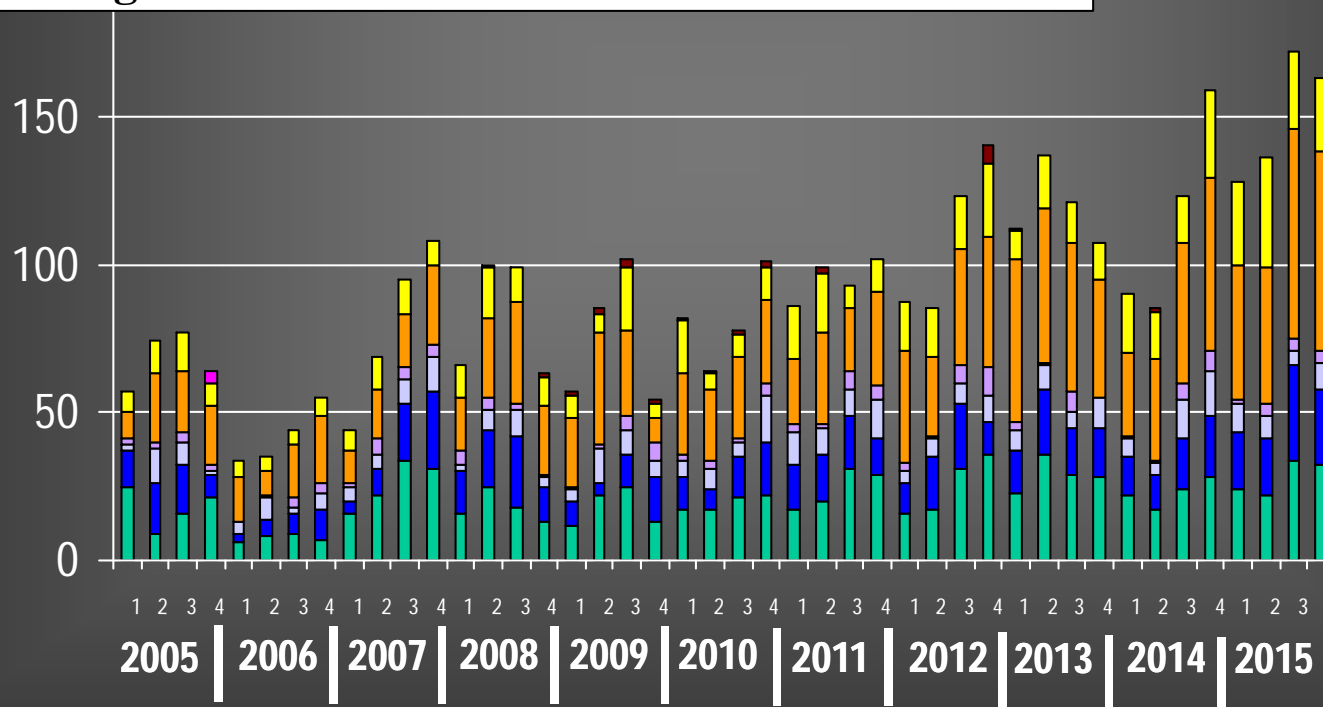
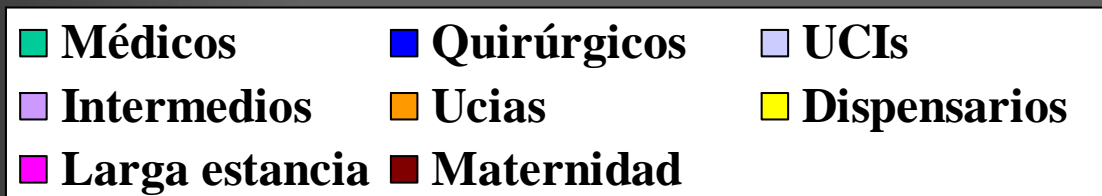


K. pneumoniae
3rd g. ceph-R



EVOLUCIÓN TRIMESTRAL E. COLI Y KLEBSIELLA RESISTENTES A CEF-3ª GENERACION (AISLADOS TOTALES)

Nº pacientes



(1/1/05 – 31/12/15)

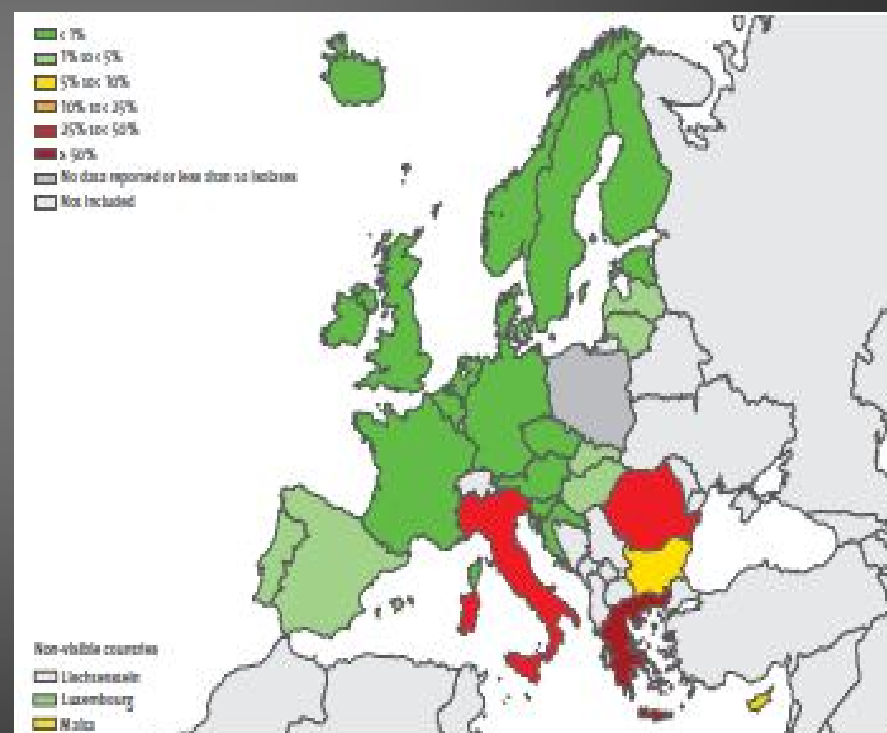
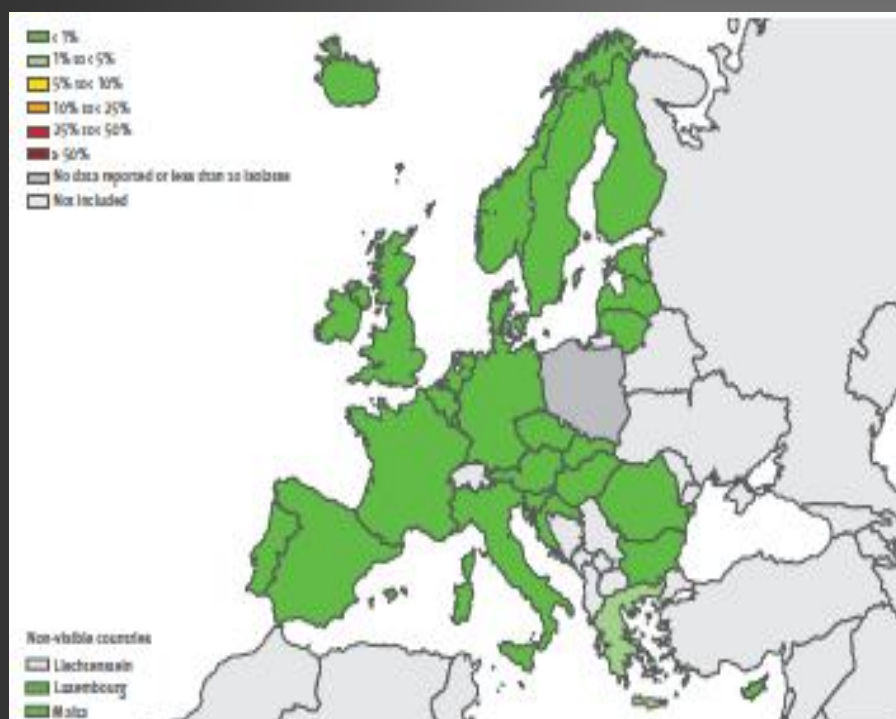
Enterobacteriaceae: carbapenemas

Resistencia a carbapenems

2014

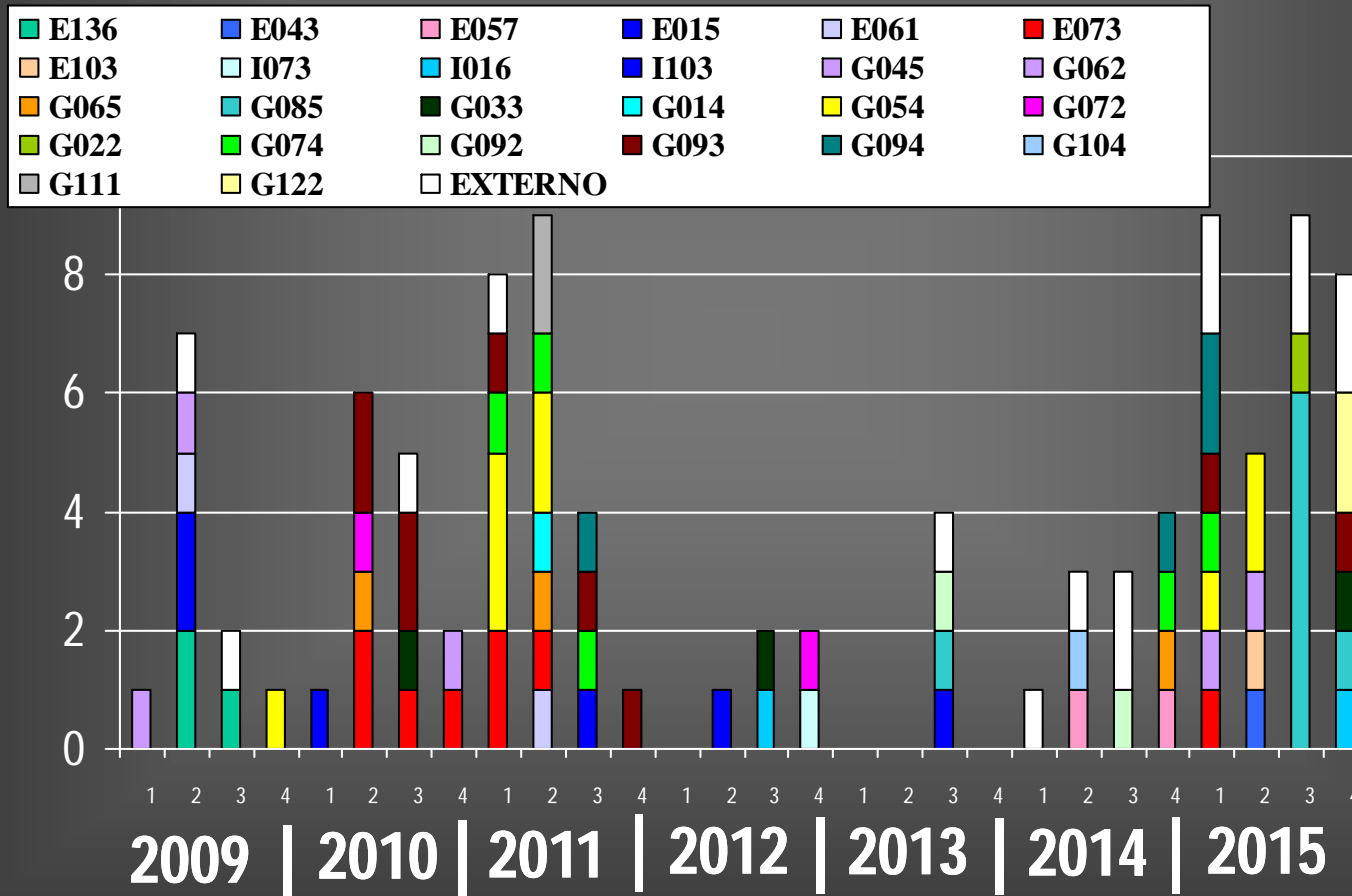
E. coli

K. pneumoniae



EVOLUCIÓN TRIMESTRAL KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTES A CARBAPENEMAS

Nº pacientes



(1/1/09 – 31/12/15)

Enterobacteriaceae: multiresistencia

* Resistencia a cef. 3rd g. , fluoroquinolonas y aminoglucósidos

2014

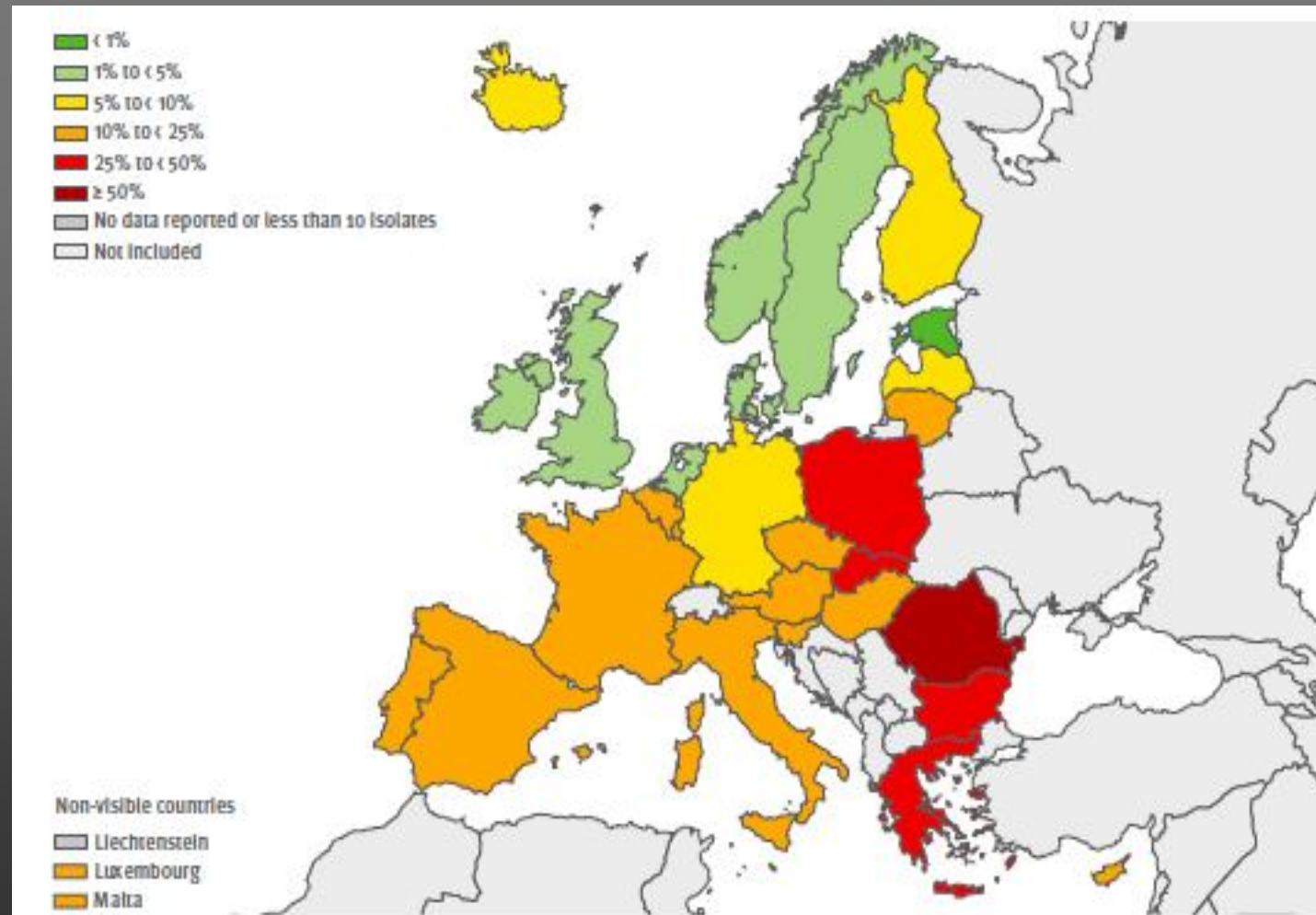
E. coli

K. pneumoniae



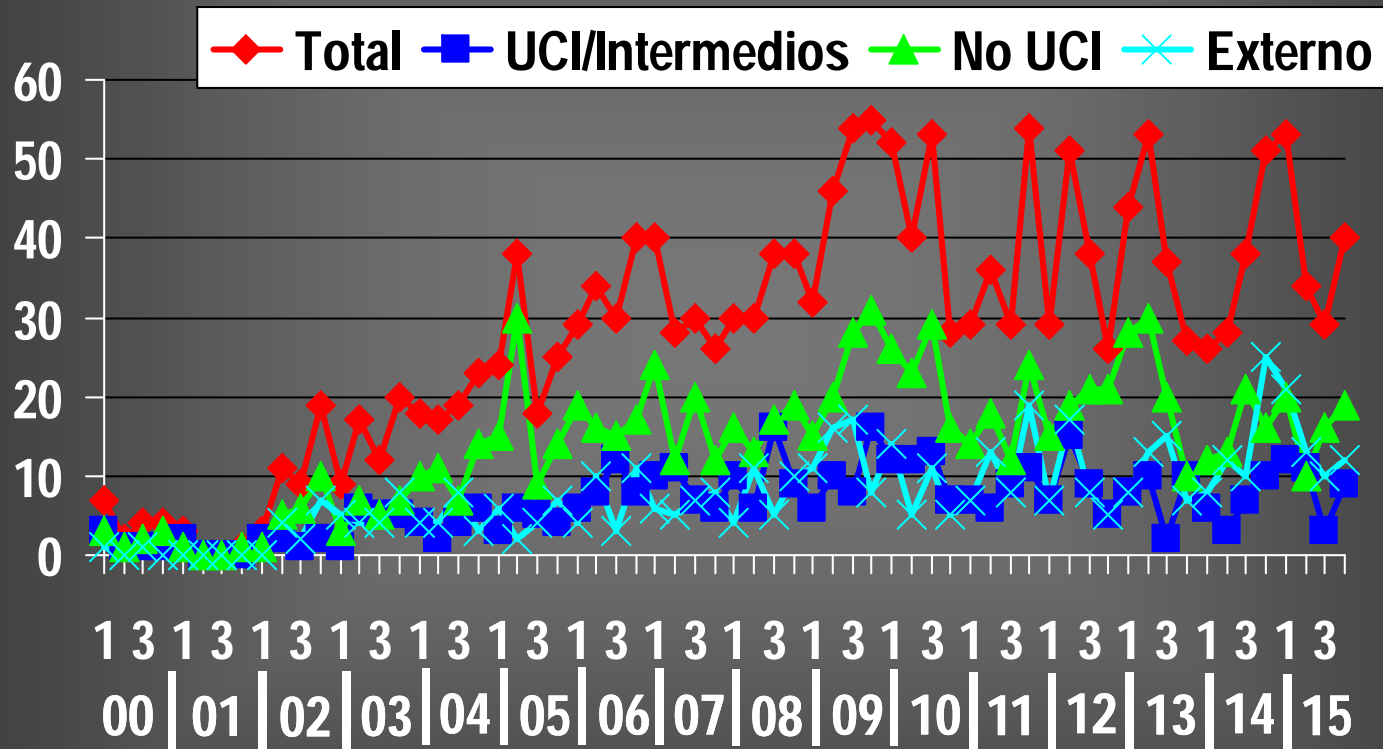
P. aeruginosa multiresistentes

EARSS-Net report



EVOLUCIÓN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (TRIMESTRAL)

Nº aislamientos



(31-12-2015)

Klebsiella pneumoniae resistentes a carbapenems

Fenotipo XDR

KPC+ *K. pneumoniae*

Antibiotico	MIC mg/L
Amoxi/Clav	>128 R
Pip/Tazo	>128 R
Cefotaxime	>64 R
Ceftazidime	>128 R
Cefepime	>32 R
Ertapenem	>8 R
Imipenem	
Meropenem	16 R
Amikacin	>16 R
Gentamicin	>4 R
Ciprofloxacin	>4 R
Tigecycline	
Colistin	
SXT	>4 R

NDM+ *K. pneumoniae*

Antibiotico	MIC mg/L
Amoxi/Clav	>64 R
Pip/Tazo	>256 R
Ceftriaxone	>64 R
Ceftazidime	>64 R
Cefepime	>64 R
Ertapenem	>32 R
Imipenem	>32 R
Meropenem	>32 R
Amikacin	>64 R
Gentamicin	>4 R
Ciprofloxacin	>4 R
Tigecycline	
Colistin	
SXT	>4 R

Klebsiella pneumoniae resistentes a carbapenems

Fenotipo XDR

OXA-48+CTX-M-15 *K. pneumoniae*

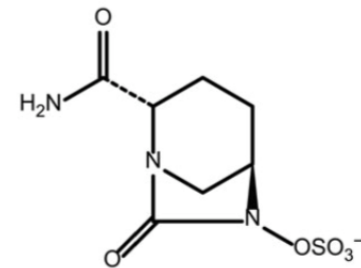
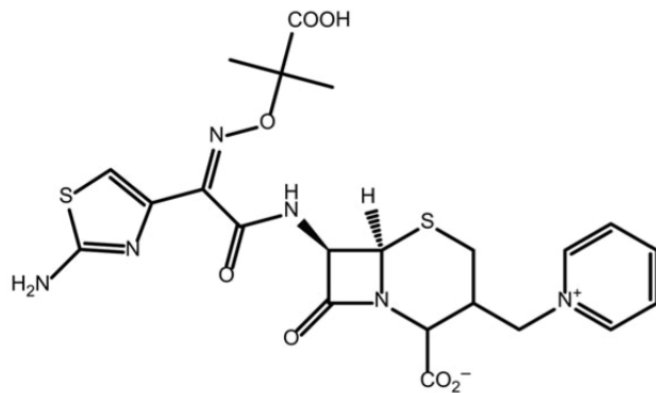
Antibiotico	MIC mg/L
Amoxi/Clav	>256 R
Pip/Tazo	>256 R
Cefotaxima	>256 R
Ceftazidima	96 R
Cefepima	128 R
Ertapenem	
Imipenem	
Meropenem	
Amikacina	>16 R
Gentamicina	>4 R
Ciprofloxacina	>4 R
Tigecycline	
Colistin	
SXT	>4 R

OXA-48 + CTX-M-15 + def. porina *K. pneumoniae*

Antibiotico	MIC mg/L
Amoxi/Clav	>256 R
Pip/Tazo	>256 R
Cefotaxima	>256 R
Ceftazidima	>256 R
Cefepima	>256 R
Ertapenem	>32 R
Imipenem	>32 R
Meropenem	>32 R
Amikacin	>64 R
Gentamicina	>4 R
Ciprofloxacina	>4 R
Tigecycline	
Colistin	
SXT	>4 R

David van Duin and Robert A. Bonomo. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 234–41

ceftazidima - avibactam



Beta-lactamasas de bacilos gramnegativos

Beta-lactamasa	sustratos	Inhibición por clavulánico / avibactam
BLEEs	penicilinas, cefalosporinas 3ª gen y aztreonam	+++ / +++
Cefamicinasas (AmpC)	Id + cefamicinas (cefepima)	- / +++
Carbapenemasas	Id + carbapenems	- / (+) ¹

1. KPC, GES y algunas OXA

Flamm RK, et al. Ceftazidime-avibactam and comparator agents tested against urinary tract isolates from a global surveillance program 2011. *Diag Microbiol Infect Dis* 2014; 80: 233–8

(cumulative %) inhibited at a MIC (mg/l)

			23 (97.8)	14 (98.9)	3 (99.2)	0 (99.2)	0 (99.2)
<i>E. coli</i>	375	4 (99.7)	0 (99.7)	0 (99.7)	1 (100.0)	-	-
ESBL screen-positive phenotype	90	4 (98.9)	0 (98.9)	0 (98.9)	1 (100.0)	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	254	18 (94.5)	6 (96.9)	7 (99.6)	1 (100.0)	-	-
<u>ESBL screen-positive phenotype</u>	84	15 (83.3)	6 (90.5)			-	-
<u>MER-non-susceptible (MIC, ≥2µg/mL)</u>	12	4 (58.3)	1 (66.7)			-	-
	80	1 (2.5)	25 (33.8)	24 (63.7)	10 (76.3)		
<u>MER-non-susceptible (MIC, ≥4µg/mL)</u>	26	-	1 (3.8)	4 (19.2)	3 (30.8)		
<u>CAZ-non-susceptible (MIC, ≥16µg/mL)</u>	26	-	1 (3.8)	3 (15.4)	4 (30.8)		

Sader HS, et al. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam against Gram- Negative Organisms Collected from U.S. Medical Centers in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1684

					30 (99.7)	9 (99.8)	12 (99.9)
<i>E. coli</i>	2,767	167 (98.6)	28 (99.6)	9 (>99.9)	<u>1 (100.0)</u>		
ESBL phenotype	328	61 (90.2)	22 (97.0)	9 (99.7)	<u>1 (100.0)</u>		
<i>K. pneumoniae</i>	1,847	217 (89.7)	121 (96.2)	49 (98.9)			0 (99.9)
<u>ESBL phenotype</u>	296	60 (46.3)	89 (76.4)	49 (92.9)			0 (99.3)
<u>Meropenem nonsusceptible^b</u>	115	14 (22.6)	43 (60.0)	29 (85.2)			0 (98.3)
<i>K. oxytoca</i>	442	41 (95.7)	10 (98.0)	<u>9 (100.0)</u>			
ESBL phenotype	44	10 (68.2)	7 (84.1)	<u>7 (100.0)</u>			
		18 (1.2)	105 (6.5)	779 (46.1)	608 (77.0)		<u>119 (96.9)</u>
<u>Meropenem nonsusceptible^d</u>	354		4 (1.1)	39 (12.1)	84 (35.9)	104 (65.3)	
<u>Ceftazidime nonsusceptible^e</u>	330		1 (0.3)	26 (8.2)	76 (31.2)	86 (57.3)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	321	2 (0.6)	0 (0.6)	7 (2.8)	8 (5.3)	43 (18.7)	<u>40 (31.2)</u>

^d Meropenem no sensible CIM₉₀ ≥ 8 mg/L. ^e Ceftazidima no sensible CIM₉₀ ≥ 16 mg/L

In Vitro Susceptibility of Selected Subsets of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to Ceftazidime/Avibactam

	CIM ₉₀	%S	
KPC-producing Enterobacteriaceae (129)	2		IJAA 2015
KPC-producing Enterobacteriaceae (120)	1		AAC 2015
<i>Escherichia coli</i> (6486)	0.12		DMID 2014
<i>E. coli</i> (375)	0.12		AAC 2015
ESBL-producing <i>E. coli</i> (90)	0.25		AAC 2015
Gentamicin-resistant <i>E. coli</i> (166)	0.25		AAC 2015
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4421)	0.25		DMID 2014
<i>K. pneumoniae</i> (254)	0.5		
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (84)	1		

van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 234–41

Actividad de ceftazidima-avibactam frente a *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemases

Pitart et al. (resultados no publicados)

Cepa ID	ID	ESBL/CARBAPENEMASE	CIM (mg/l)						
			IMI	MER	PIP	TAZ	TAR	AZT	PIP/TZ
#247	<i>K. pneumoniae</i>	OXA 48 + CTX-M-15	4	8	>128	>128	>128	>128	>128
#245	<i>K. pneumoniae</i>	OXA 48 + CTX-M-15	8	64	>128	>128	>128	>128	>128
#231	<i>K. pneumoniae</i>	OXA 48	4	2	>128	0,5	8	0,5	>128
#232	<i>K. pneumoniae</i>	OXA 48	2	2	>128	0,5	64	0,5	>128
#246	<i>E. coli</i>	NDM-1 + CTX-M-15	8	8	>128	>128	>128	>128	>128
#85	<i>E. cloacae</i>	VIM-1	8	64	>128	>128	>128	1	>128
#248	<i>K. oxytoca</i>	VIM-1	8	64	>128	>128	128	1	>128
#249	<i>E. cloacae</i>	VIM-1	32	32	>128	>128	>128	64	>128
#265	<i>E. cloacae</i>	KPC-2 + CTX-M-15	4	4	>128	32	>128	>128	128

CAZ, ceftazidime; CAZ/AVI, ceftazidime+avibactam; PIP, piperacillin; TAZ, piperacillin+tazobactam; TAR, ceftaroline; AZT, aztreonam; IMI, imipenem; MER, Meropenem

^A Ceftazidime combined with avibactam at a fixed concentration of 4 mcg/ml

^B Piperacillin combined with tazobactam at a fixed concentration of 4 mcg/ml

Parámetros farmacocinéticos

ceftazidima - avibactam

Dosis (g/h) iv

2 - 0,5 / 8

Vd (L/kg)

0,3

Unión a
proteínas (%)

8

Metabolismo

negligible

Donde podemos utilizar ceftazidima-avibactam?

- **Licencia inicial de la FDA para IIAC y ITUc**
- **Fase III para HAP / VAP en curso**
- **Uso:**
 - **Dirigido microbiológicamente cuando se conoce el antibiograma o se sabe que la cepa es productora de KPC o OXA-48**
 - **Tratamiento empírico de infecciones graves en hospitales con una elevada prevalencia de cepas productora de KPC o OXA-48**
 - **Utilizar para ahorrar carbapenems frente a los productores de BLEE. Pero sólo si los estudios ecológicos muestran menos efecto colateral que los carbapenems**

Caso clínico

Hombre de 18 años, admitido al hospital con politraumatismo, sin co-morbilidad (mayo 2016)

El paciente tenía un Glasgow 7 y sangraba a través del oído. Fue inmediatamente intubado y transferido a nuestro hospital. Un escaner demostró hemorragia subaracnoidal y fractura occipital.

Se realizó cirugía para drenar el hematoma el día después de la admisión (D+1). Se colocó un shunt ventricular externo debido a la hidrocefalia.

Paciente presentó fiebre sin foco evidente el D+3.

Caso clínico

D0 surgery	D+3 amxc	D+5 ppz-tzb+ami	D+10
	fever	fever	no fever
PCR (mg/dL)	9	10	3
Leu _s	8800	8100	9200
gluc _{LCR}	85	-	-
Prot _{LCR}	164	-	-
Nucl _{LCR}	40	-	-
%N _{LCR}	76	-	-
eritro	10.000		
lactato _{LCR}	-	-	-
cultivo _{LCR}	negat	-	-
UC	negat	-	-
HC	negat	negat	-
cat	-	negat	-

Caso clínico

D+15 mero + lin D+17

	fever	
PCR	12	
Leu _s	14000	
gluc _{LCR}	62 (0.7)	
Prot _{LCR}	154	
Nucl _{LCR}	2880	
%N _{LCR}	96	
ertro	2000	
lactato _{LCR}	42 (4.5)	KP OXA48 + ESBL
cultivo _{LCR}		Merop (2)
UC	-	Colistin S (0.5)
HC	negat	Amika S (2)
cat	-	Caz R (128)
		Cazavi S (0.5)

Caso clínico

	D+15 mero + lin	D+17 caz-avi + coli + ami	D+23	D+30
	fever		no fever	no fever
PCR	12		4	1
Leu _s	14000		7800	5500
gluc _{LCR}	62		60	
Prot _{LCR}	154		52	
Nucl _{LCR}	2880		700	
%N _{LCR}	96		5	
eritro	2000		20	
lactato _{LCR}	42 (4.6)		negat	
cultivo _{LCR}		KP OXA48 + ESBL		
UC	-	Merop (2)	-	
BC	negat	Colistin S (0.5)	-	
cat	-	Amika S (2)	-	
		Cazavi S (0.25)	-	

Infección grave debido a una cepa multiresistente de *Pseudomonas aeruginosa*

Hombre de 70 años, admitido al hospital con un absceso cerebral, sin co-morbilidad

Absceso cerebral con PCR positiva para *E. coli*

Después de 1.5 meses de tratamiento antibiótico con 3^a GC, paciente tuvo fiebre y escalofríos

HC: *P. aeruginosa*

meropenem MIC 8 mg/L

colistina – S

AG - R

Catéter fue retirado y la punta del catéter fue positiva.

Se empezó tratamiento con M+C pero el paciente continuó febril

Radiografía y TC

Infección grave debido a una cepa multiresistente de *Pseudomonas aeruginosa*

Hombre de 70 años, admitido al hospital con un absceso cerebral, sin co-morbilidad

Imagen altamente sugestiva de embolismo pulmonar

Espuito + *P. aeruginosa*

CAZ+AVI + colistin i.v.

