

AF_{inf}

PK.gen

NOVEDADES Y POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO EN GRAM NEGATIVOS

Jordi Nicolás Picó
Hospital Universitario Mútua de Terrassa

AMPLIANDO
HORIZONTES

BROADENING HORIZONS

del 4 al 7 de octubre 2016

4-7 October 2016

Gijón



Hospital Universitari
MútuaTerrassa

Curso Precongreso 5: INFECCIONES POR GRAM + y -: NOVEDADES TERAPÉUTICAS VS OPTIMIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE ANTIBIÓTICOS

Grupo de trabajo Coordinador: PK-GEN/AFinf

Objetivos Docentes:

Ofrecer formación teórica actualizada relacionada con los nuevos fármacos comercializados para infecciones por gram + y gram -.

Revisar los conceptos teóricos que aseguren una correcta utilización en base a los parámetros PK/PD relacionados con su eficacia y toxicidad de antibióticos clásicos y nuevos.

Revisar el manejo de estos antimicrobianos en poblaciones especiales (paciente crítico, paciente pediátrico y anciano, insuficiencia renal...) y los ajustes necesarios que garanticen su eficacia y seguridad.

Abordar aspectos prácticos relacionados con la utilización de antibióticos mediante la discusión de casos clínicos y guías de práctica clínica proporcionadas.

Programa:

15:00 - 15:05 - Presentación del curso. Enrique Tévar Alfonso. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife. Jordi Nicolás Pico. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mutua de Terrassa

15:05 - 15:20 - Generalidades y peculiaridades PK/PD de los nuevos y no tan nuevos antibióticos. Dolors Soy Muner. Servicio de Farmacia. Hospital Clinic, Barcelona

15:20 - 15:40 - Novedades y posicionamiento terapéutico en Gram +. Leonor Periañez Parraga. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

15:40 - 16:00 - Gram +: Vancomicina vs tedizolid, daptomicina o linezolid. Consideraciones PK que mejoran resultados. M^a Dolores Aumente Rubio. Servicio de Farmacia. Hospital Reina Sofía, Córdoba. M^a Remedios Marqués Miñana. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe, Valencia

16:00 - 16:45 - Resolución de casos clínicos en infecciones con Gram +. Coordinadores: Enrique Tévar, Jordi Nicolás

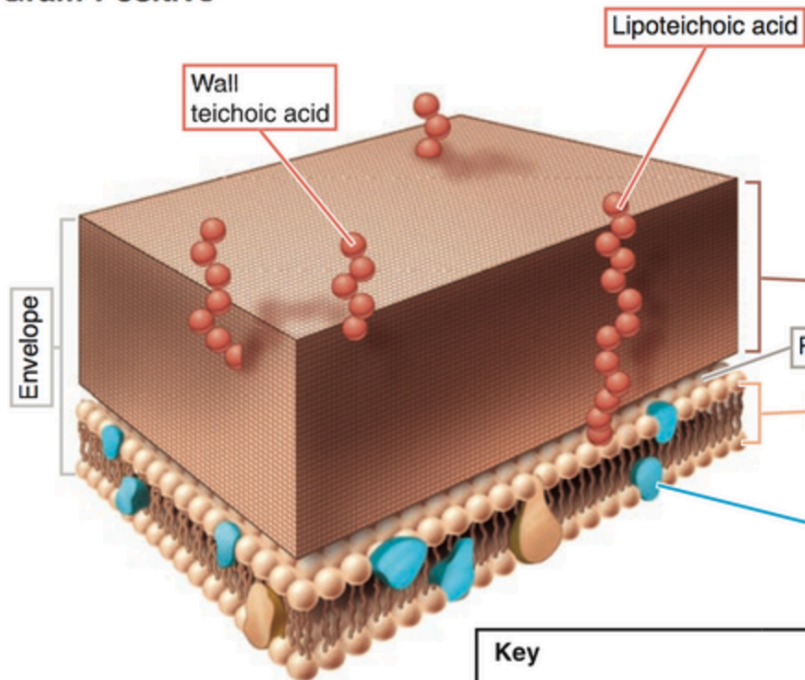
16:45 - 17:00 - Gram -: Novedades y posicionamiento terapéutico en Gram -. Ponente: Jordi Nicolás Pico. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Mutua de Terrassa

17:00 - 17:15 - Gram -: Aminoglucósidos en multiresistentes. Ponente: Enrique Tevar Alfonso. Servicio de Farmacia. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife

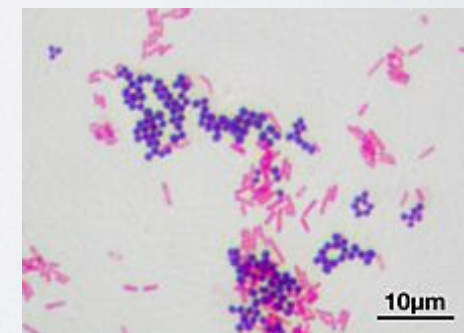
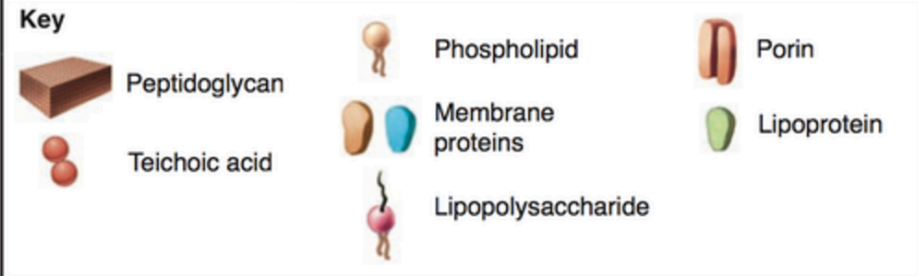
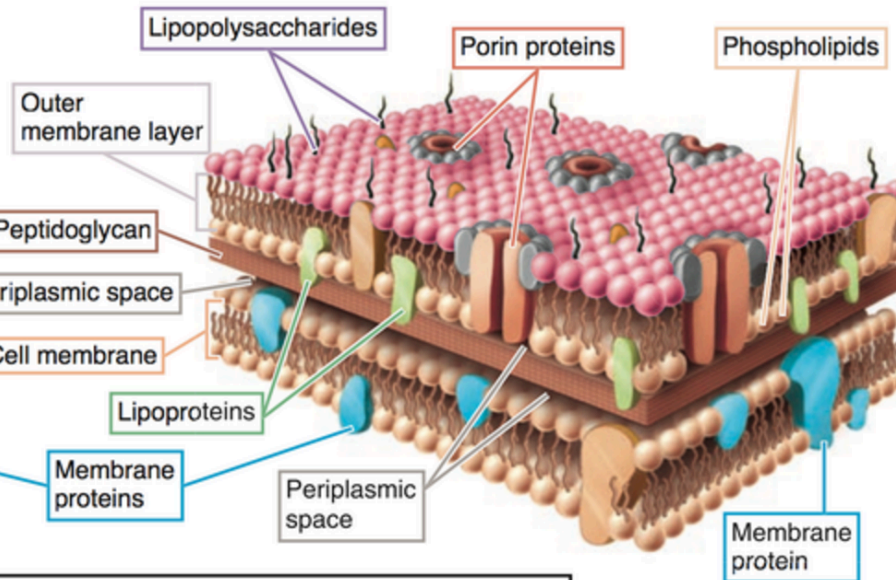
17:15 - 17:30 - Gram -: Perfusión extendida de β -lactámicos. Ponente: Sara Cobo Sacristán. Servicio de Farmacia. Hospital de Bellvitge, Barcelona

17:30 - 18:10 - Resolución de casos clínicos en infecciones con Gram -. Coordinadores: Dolors Soy, Sara Cobo

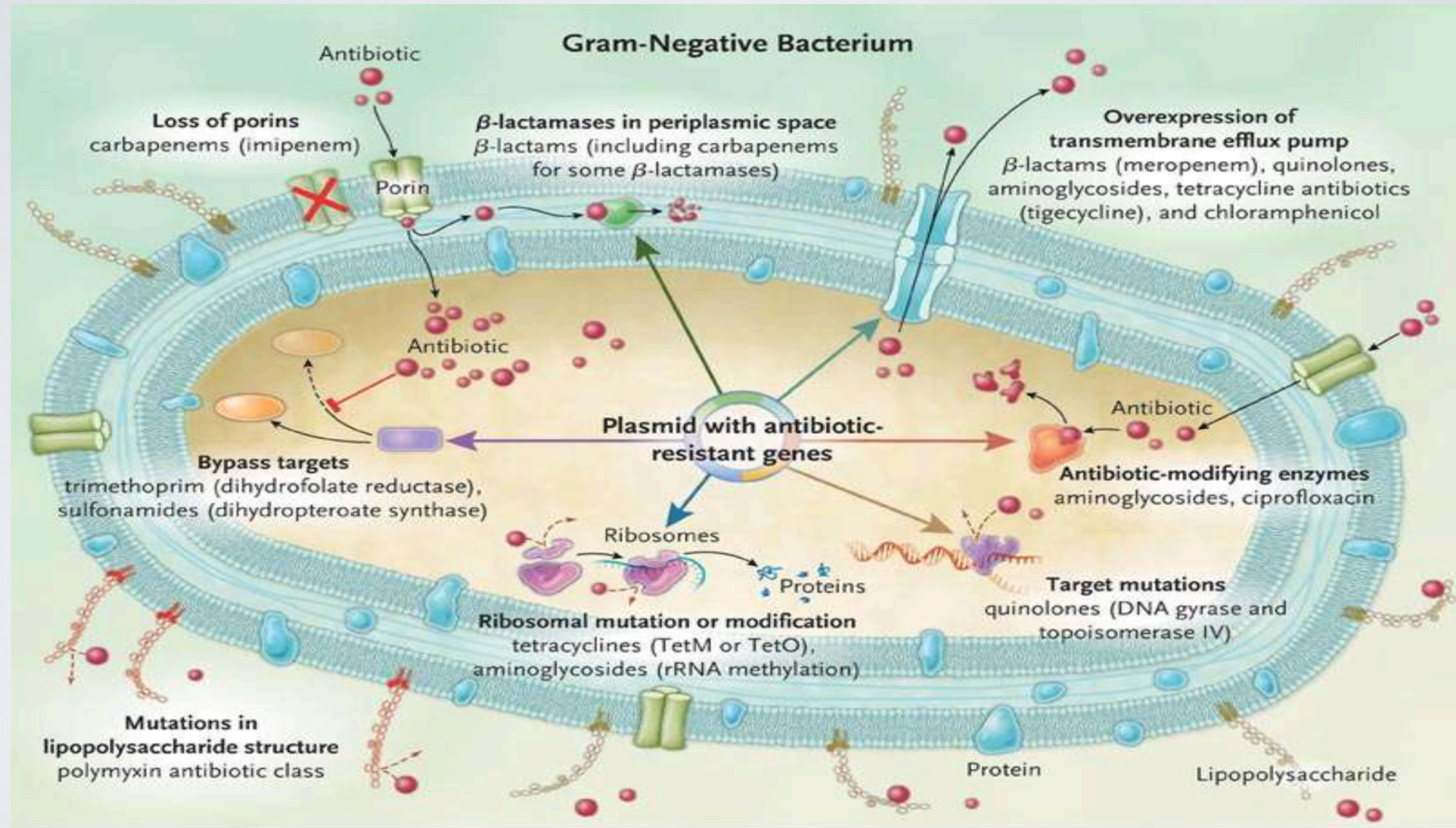
Gram-Positive



Gram-Negative



MECANISMOS DE RESISTENCIA EN BACTERIAS GRAM NEGATIVAS



Peleg, A. Y., & Hooper, D. C. (2010). Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England Journal of Medicine*, 362(19), 1804–1813.

	Multiresistente Multi Drug Resistant MDR	Extremadamente Resistente Extensive Drug Resistance XDR	Pan Resistente Pan Drug Resistance PDR
Definición	No sensibles a >3 categorías ATBs	Sensibles a 1-2 categorías ATBs	No sensible a ningún ATB disponible
Frecuencia	Incremento en Infecciones Comunitarias Y Nosocomiales	Raras ocasiones en Infecciones Comunitarias. Casos esporádicos y brotes en hospitales.	Raras ocasiones
Mecanismos resistencias	BLEE Amp C Beta lactamasas	Carbapenemasas Metallo betalactamasas	Semejantes a XDR
Resistencia típica	BLEE R a penicilinas y cefalosporinas S Piperacilina/tazobactam	R a penicilina, cefalosporinas y carbapenem	R a todos los ATBs betalactamicos

Harris, P., Paterson, D., & Rogers, B. (2015). Facing the challenge of multidrug-resistant gram-negative bacilli in Australia. *The Medical Journal of Australia*, 202(5), 243–247.

CLASIFICACIÓN GRAM NEGATIVOS

Bacilos Gram Negativos No Fermentadores



Pseudomonas spp
Acinetobacter spp
Stenotrophomonas

Enterobacterias



Escherichia Coli
Klebsiella
Serratia marcescens
Enterobacter spp.
Proteus mirabilis
Morganella morganii
Providencia spp.

...

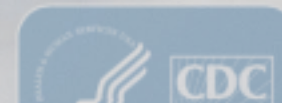
INFECCIONES GRAM NEGATIVOS

> 30% infecciones nosocomiales

47% NAVM

45% ITU

70% infecciones ICUs

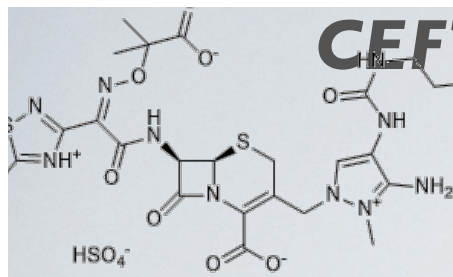


Centers for Disease
Control and Prevention
National Center for Emerging and

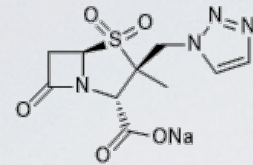
Microorganismos aislados en las principales infecciones intra UCI (excluidas bacteriemias secundarias a otros focos)

MICROORGANISMO	TOTAL		≤ 7 días		> 7 días		≤ 4 días		> 4 días	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Escherichia coli	196	14,32	61	14,91	135	14,06	19	16,96	177	14,08
Pseudomonas aeruginosa	177	12,93	37	9,05	140	14,58	11	9,82	166	13,21
Klebsiella pneumoniae	128	9,35	38	9,29	90	9,38	10	8,93	118	9,39
Staphylococcus epidermidis	117	8,55	19	4,65	98	10,21	7	6,25	110	8,75
Enterococcus faecalis	96	7,01	29	7,09	67	6,98	9	8,04	87	6,92
Candida albicans	81	5,92	16	3,91	65	6,77	4	3,57	77	6,13
Staphylococcus aureus	56	4,09	33	8,07	23	2,40	9	8,04	47	3,74
Enterobacter cloacae	56	4,09	15	3,67	41	4,27	6	5,36	50	3,98
Enterococcus faecium	45	3,29	8	1,96	37	3,85	0	0	45	3,58
Proteus mirabilis	43	3,14	22	5,38	21	2,19	6	5,36	37	2,94
Stenotrophomonas maltophilia	36	2,63								
Acinetobacter baumannii	36	2,63								
Staphylococcus coagulasa negativo	30	2,19	5	2,20	25	2,19	2	1,79	28	2,23
Serratia marcescens	29	2,12	11	2,69	18	1,88	4	3,57	25	1,99
Candida glabrata	23	1,68	4	0,98	19	1,98	1	0,89	22	1,75
Haemophilus influenzae	22	1,61	16	3,91	6	0,63	6	5,36	16	1,27
Staphylococcus aureus meticilín resistente	21	1,53	9	2,20	12	1,25	2	1,79	19	1,51
Klebsiella oxytoca	19	1,39	9	2,20	10	1,04	3	2,68	16	1,27
Candida parapsilosis	17	1,24	1	0,24	16	1,67	0	0	17	1,35
Morganella morganii	12	0,88	7	1,71	5	0,52	1	0,89	11	0,88
Staphylococcus otros	11	0,80	4	0,98	7	0,73	2	1,79	9	0,72
Enterobacter aerogenes	11	0,80	4	0,98	7	0,73	0	0	11	0,88
Citrobacter freundii	8	0,58	2	0,49	6	0,63	1	0,89	7	0,56
Candida krusei	7	0,51	2	0,49	5	0,52	0	0	7	0,56
Candida tropicalis	7	0,51	1	0,24	6	0,63	0	0	7	0,56
Citrobacter spp	6	0,44	3	0,73	3	0,31	1	0,89	5	0,40
Streptococcus pneumoniae	6	0,44	5	1,22	1	0,10	1	0,89	5	0,40

60% infecciones intra UCI BGI



Ceftolozane sulfate
(CXA-101, FR264205)



Tazobactam sodium salt

CEFTALOZANO- TAZOBACTAM

FDA DICIEMBRE 2014

EMA MARZO 2015



CEFTALOZANO

- Potente actividad frente a *P. aeruginosa* (CMI < 4- 16 veces ceftazidima)
- No afectado por bombas de eflujo, ni pérdidas de porinas
- Estable frente beta lactamasas AMPc

+ TAZOBACTAM

- Actividad frente BLEE y anaerobios
- Eliminación urinaria 92%, ajustar si CrCl > 50 ml /min
- Buena penetración pulmonar

CEFTALOZANO- TAZOBACTAM



- Sin cobertura a Carbapenemasas, Metallo-betalactamasas, KPC
- Limitada actividad Staphylococcus spp

INDICACIONES

ITUc incluido pielonefritis

IIAc (+metronidazol)

NAVM Fase 3 doble dosis

Solomkin, J., et al. (2015). Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 60(10), 1462–1471.

Wagenlehner, F. M., et al. (2015). Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). Lancet (London, England), 385(9981), 1949–1956.

CEFTALOZANO- TAZOBACTAM

DOSIFICACIÓN

1,5g (ceftalozano 1 g/tazobactam 0,5) iv c/8h

Doble dosis Neumonía

IR

30-50ml/min 750mg c/8h

15-30ml/min 375mg c/8h

HD 750mg inicial seguido de 150mg c/8h

No alargar tiempo de administración

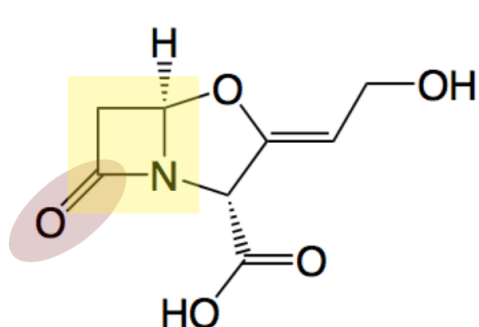


Review

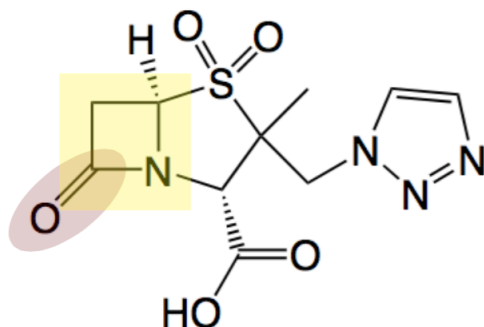
A resurgence of β -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens



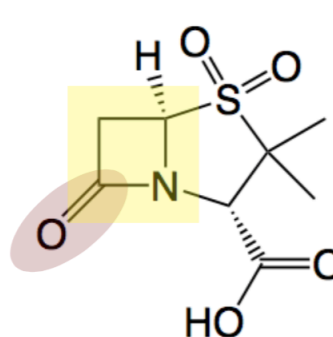
Karen Bush*



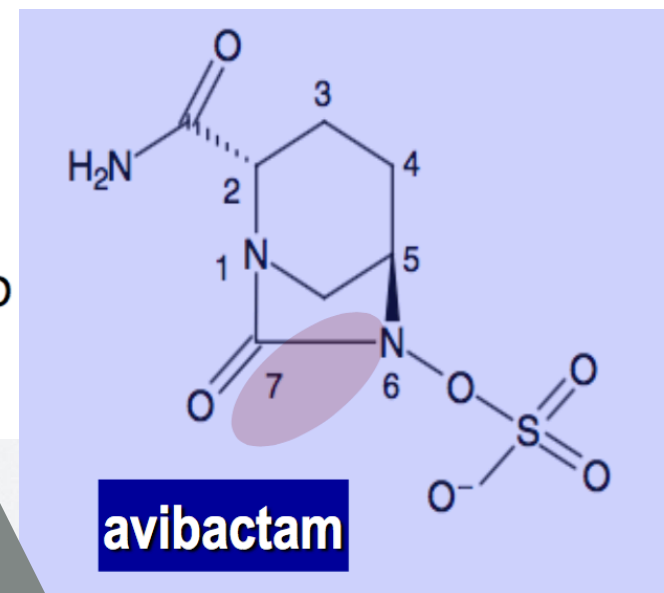
Clavulanate



Tazobactam



Sulbactam



avibactam

CEFTAZIDIMA

CEFTAROLINA

AZTREONAM

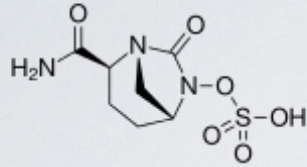
AVIBACTAM

REVIEWS OF THERAPEUTICS

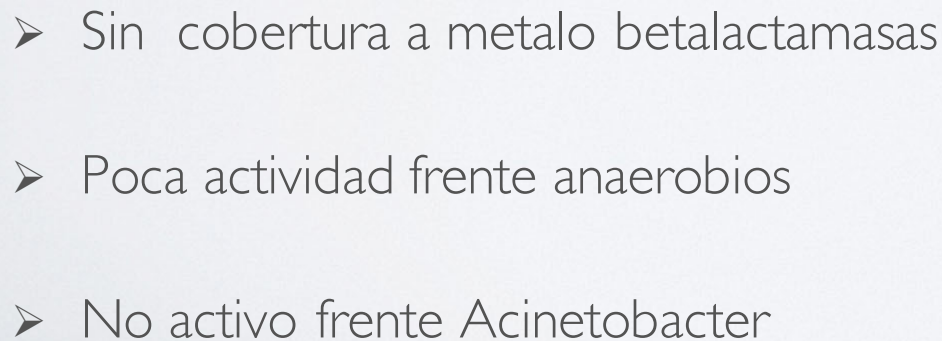
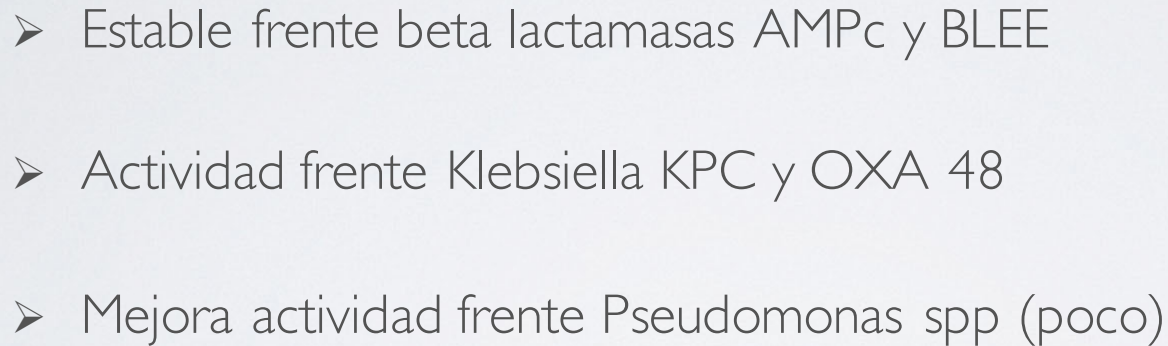
(Pharmacotherapy 2015;35(8):755–770)

The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam

Evan J. Zasowski,¹ Jeffrey M. Rybak,² and Michael J. Rybak,^{1,3,4,*}



EMA ABRIL 2016





CEFTAZIDIMA AVIBACTAM

INDICACIONES

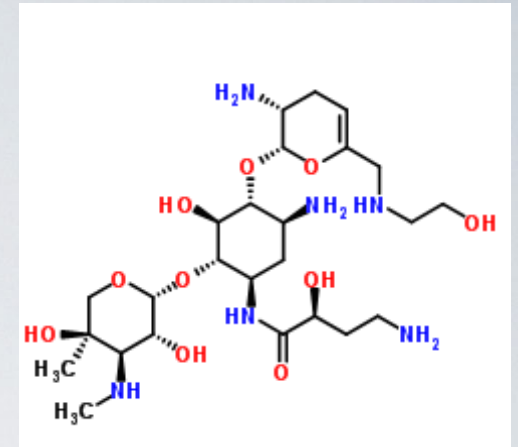
Infección intraabdominal complicada (IIAc)

Infección complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis

Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV)

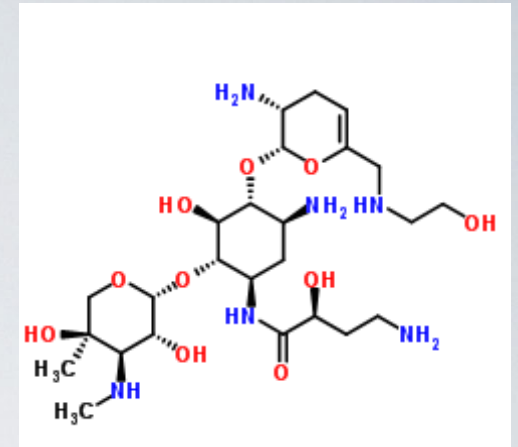
Tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas

PLAZOMICINA



- Aminoglucósido sintético derivado de sisomicina
- Actividad frente enterobacterias, E Coli y K Pneumoniae BLEEE
- Actividad frente carbapenemasa KPC y VIM
- Actividad frente Pseudomona aeruginosa, (similar a amikacina,)
- Actividad frente A. Baumannii (más activa que otros aminoglicósidos)
- Actividad frente S. Aureu (incluso cepas resistentes a meticilina).

PLAZOMICINA



FASE 3

- ITUc incluido pielonefritis vs meropenem
- Enterobacterias resistente a carbapenem
 - Bacteriemia Plazomicina + meropenem/tigeciclina
 - NAVM vs
 - NN Colistina + meropenem / tigeciclina

ERAVACYCLINA

- 1 mg/kg cada 12h ev
- Tetraciclina
- Enterobacterias y *A. baumannii* multirresistentes y *S. aureus*, incluyendo SARM, y *E. faecium*.
- Escasa actividad frente a *P. Aeruginosa*

FASE 3

- II Ac (ertapenem)
- ITUc (levofloxacin)

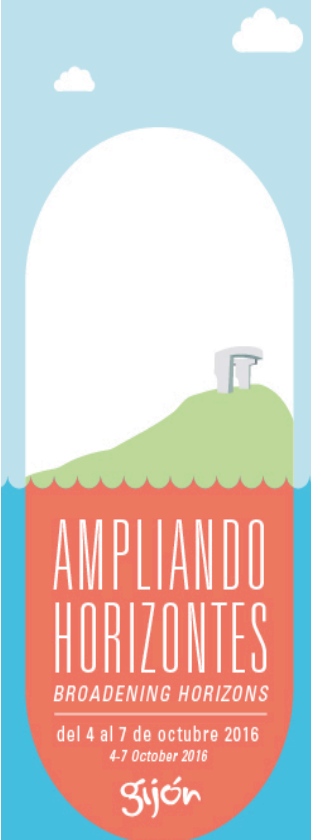
- BRILACIDINA
- IMPENEM RELEBACTAM
- CEFTAROLINA AVIBACTAM
- REDEZOLID
- OMADACICLINA
- NEMONOXACINO
- OZENOXACINO

AF_{inf}

PK.gen

MUCHAS GRACIAS!

jnicolas@mutuaterrassa.cat



Hospital Universitari
MútuaTerrassa