

Impacte clínic de la resistència antibiòtica en els pacients amb càncer

23 Octubre 2015

Sant Hilari Sacalm

Dra. Carlota Gudiol

Malalties Infeccioses

Hospital Universitari de Bellvitge

Hospital Duran i Reynals - ICO

- 1.** Situació epidemiològica actual de la resistència antimicrobiana i impacte en els pacients amb càncer.
- 2.** Tractament antibiòtic empíric en els pacients amb neutropènia febril.
- 3.** Tractament antibiòtic en infeccions per bacils gramnegatius multiresistents.

Distribució de l'etiologia de la bacterièmia en els pacients amb càncer des de 2008

Characteristic/ agent	Irfan et al., 2008 [6]	Cattaneo et al., 2012 [14]	Kjellander et al., 2012 [15]	Chong et al., 2011 [16]	Kang et al., 2012 [18]	Gudiol et al., 2012 [20]
Study period	2001–2006	2004–2010	2002–2008	2006–2009	2006–2007, 2008–2008	2006–2010
Country	Pakistan	Italy	Sweden	Japan	South Korea	Spain
Prophylaxis	Not reported	Not reported	No prophylaxis	No prophylaxis	No prophylaxis	No prophylaxis
Gram negative	41 %	57.3 %	46.9 %	48.1 %	55.6 %	49 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9.7 %	15 %	5.3 %	14.7 %	7.1 %	23 %
<i>E. Coli</i>	36.6 %	NS	17.8 %	18.6 %	25 %	51 %
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 %	NS	0.8 %	NS	NS	1 %
<i>Acinetobacter</i> spp.	14.8 %	NS	0.1 %	NS	2.6 %	1 %
<i>Klebsiella</i> spp.	11.6 %	NS	9.8 %	9 %	16.2 %	22 %
<i>Enterobacter</i> spp.	8.5 %	NS	5.4 %	3.5 %	4.7 %	9 %
<i>Citrobacter</i> spp.	1.7 %	NS	1.3 %	NS	NS	NS
Gram positive	54 %	33.6 %	53.1 %	45.5 %	32.7 %	41 %
<i>Staphylococcus</i> spp.	55.2 %	NS	NS	33 %	NS	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	9.5 %	NS	6.9 %	1.3 %	9.8 %	12 %
Coagulase-negative <i>staphylococcus</i>	NS	NS	14.7 %	23.1 %	8.3 %	43 %
<i>Enterococcus</i> spp.	5.1 %	NS	9.5 %	5.8 %	9.2 %	23 %
<i>Streptococcus</i> spp.	5.5 %	NS	NS	6.4 %	3.4 %	NS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3.5 %	NS	2.3 %	NS	2 %	6 %
<i>Streptococcus viridans</i>	NS	NS	14 %	5.8 %	NS	23 %

MDR-GNB 11%

Etiologia i resistència de la bacterièmia en població adulta i pediàtrica amb càncer

Comparat amb dades publicades en 49 articles (Gen 2005 – Jul 2011), un qüestionari (39 centres; 2011) mostrà:

- Reducció de la ratio GP / GN.
- Augment dels enterococcs i les Enterobactèries, i reducció de *P. aeruginosa*.
- Rates of **ESBL-producers** were **(15 -24%)** and **carbapenem-R *P. aeruginosa* (5 -14%)**.

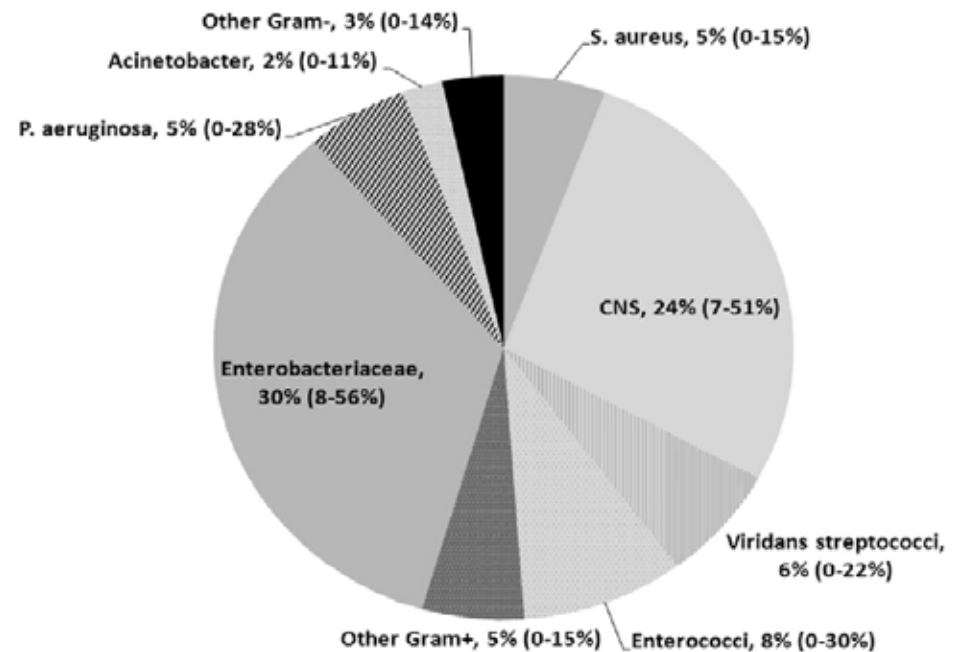


Figure 1 Aetiology of bacteraemias (median prevalence with range) reported in the ECIL-4 questionnaire survey. Notes: CNS, coagulase negative staphylococci.

Bacterièmia per Enterobactèries productores de β -lactamases d'espectre extès en pacients amb càncer

Location	Period	GNB	Incidence	Overall mortality
Italy ¹	2000-2007	<i>E. coli</i>	42%	21%
Spain ²	2006-2008	<i>E. coli</i>	13%	35%
Pakistan ³	1999-2006	<i>Enterobacteriaceae</i>	24%-56%	NR
Korea ⁴	2008-2009	<i>E. coli</i> / <i>K. pneumoniae</i>	24%	45%
Korea ⁵	2010-2012	<i>E. coli</i>	27%	22%

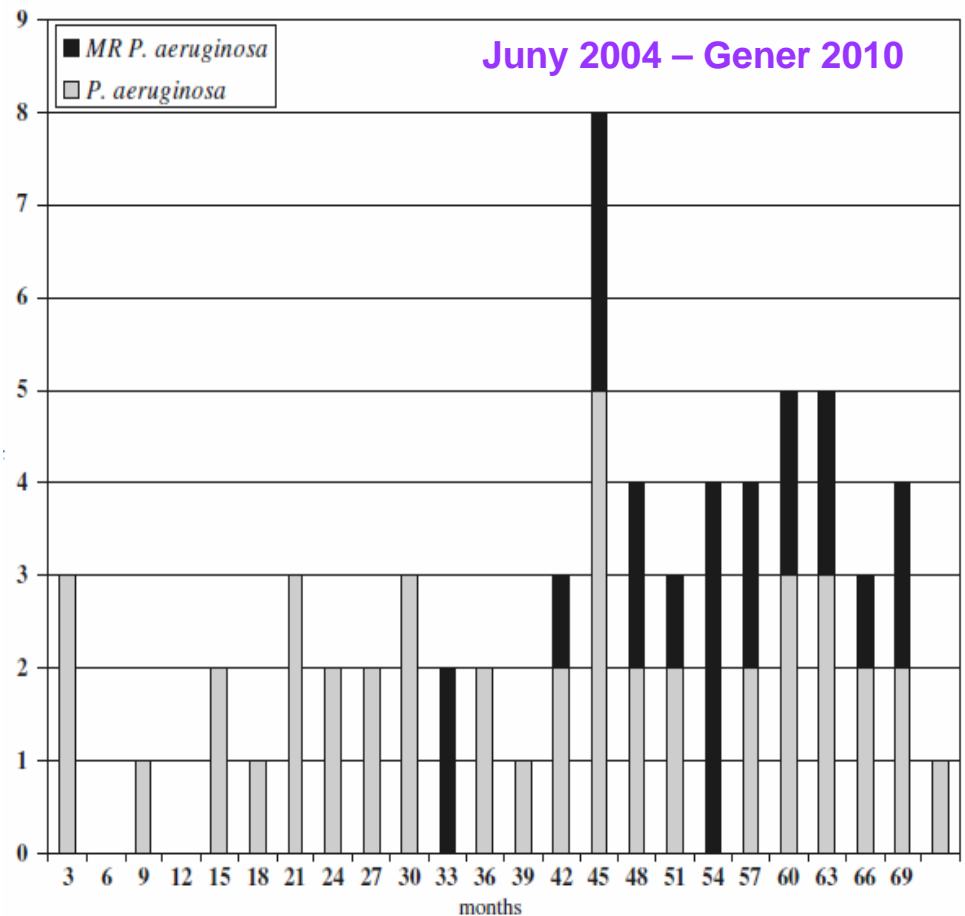
¹Trecarichii. J Infect 2009, ²Gudiol. J Antimicrob Chemother 2010, ³Irfan S. BMC Infect Dis 2008, ⁴Kang. Ann Hematol 2012, ⁵Ha. International Journal Antimicrobial Agents 2013

Bacterièmia per *P. aeruginosa* en pacients hematològics

De 441 bacterièmies, 66 van ser per PAE,
i el **33.3% PAEMR**

Mortalitat (30 dies)

- Factors de risc:
 - Malaltia activa
 - Bacterièmia per *P. aeruginosa*
- Superior en soques MR
(37% vs 23%, $p=0.26$)
- Superior si ATB empíric inadequat
(83% vs 19%, $p=.01$)



Bacterièmia per Enterobactèries resistents als carbapenèmics en pacients trasplantats i amb malalties hematològiques

Lloc	Nº pts	ERC	TPH	NTP	Mortalitat
NYC ¹	18	<i>K. pneumoniae</i> (14) <i>E. cloacae</i> (3) polimicro (1)	6	13	56%
Israel ²	8	<i>K. pneumoniae</i>	5	7	50%
Maryland ³	6	<i>K. pneumoniae</i>	4	NA	100%
Israel ⁴	1	<i>K. pneumoniae</i>	0	1	1/1
Israel ⁵	1	<i>E. coli</i>	1	0	NA
NYC ⁶	1	<i>E. gergoviae</i>	0	1	1/1
Roma ⁷	26	<i>K. pneumoniae</i>	NA	19	57.6%

¹Satlin. Leuk Lymph 2013; ²Zuckerman. BMT 2011; ³Snitkin. Sci Transpl Med 2012; ⁴Muchtar. Isr Med Assoc J 2012; ⁵Goren JAC 2011; ⁶Satlin. J Clin Microbiol 2013; ⁷Pagano. Emerg Infect Dis 2015

1. Situació epidemiològica actual de la resistència antimicrobiana i impacte en els pacients amb càncer.
2. Tractament antibiòtic empíric en els pacients amb neutropènia febril.
3. Tractament antibiòtic en infeccions per bacils gramnegatius multiresistents.

Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in **high risk** neutropenic patients: 2010 update by the IDSA

Fever ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$) and Neutropenia ($\leq 0.5 \times 10^9$ cells/L)

HIGH RISK

Anticipated neutropenia > 7 d
or clinically unstable or any comorbidities

Inpatient IV antibiotics
Empiric antibiotic monotherapy
Piper/tazo or carbapenem or
ceftazidime or cefepime

Adjust antimicrobials (specific clinical, radiograph and/or culture data)
Vancomycin or linezolid for cellulitis or pneumonia
Add aminoglycoside and switch to carbapenem for pneumonia or GN bacteremia
Metronidazol for abdominal symptoms or suspected *C. difficile* infections

Recomanacions per l'estratègia d'escalada vs desescalada

Escalada

- Presentació no complicada
- No factors de risc específics per patògens resistents
- En centres on les taxes de resistència són baixes

Desescalada

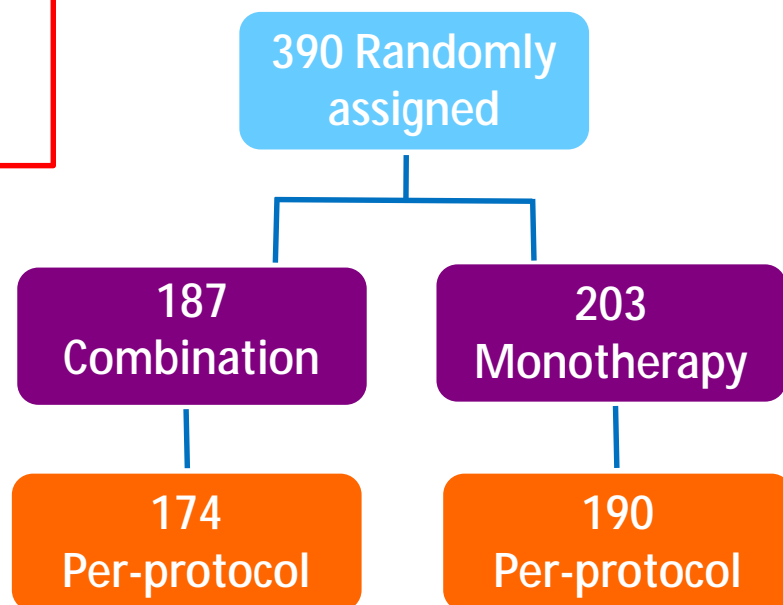
- Presentacions clíniques complicades
- Factores de risc específics per patògens resistents
- En centres on les taxes de resistència són altes

Combination of Piperacillin/Tazobactam and Tygecycline in high-risk hematologic patients with febrile neutropenia

∅ Multicenter, open-label, randomized, **superiority** trial

- Primary end-point: successful response without treatment modifications
- Secondary end-points: safety and tolerability

- Definitions of failure:
 - Death due to infection
 - Persistent bacteremia >24h of therapy
 - Breakthrough bacteremia
 - Isolation of resistant pathogen
 - No response within 72 h
 - Relapsed infection within 7 days
 - Shock, ARDS, IVC or MOF
 - Treatment interruption due to toxicity



Combination therapy

Monotherapy

p

	Combination therapy	Monotherapy	<i>p</i>
Successful outcome (ITT)	7.9%	44.3%	<0.001
Successful outcome (PPA)	72.4%	47.4%	<0.001
Microbiologically documented infections	61.4%	28.1%	.001
Bacteremia	60.5%	27.7%	<.001
<i>E. coli</i>	68.2%	23.5%	<.001
CNS	76.9%	31%	<.001
Clinically documented infections	84.2%	47.4%	<.001
Death	8.5%	7.3%	NS
Death from infective cause	5.8%	5.4%	NS
Adverse events	6.4%	6.4%	NS
Withdrawal due to adverse events	1.6%	2.4%	NS
Failure because of resistant isolate	4.6%	14.2%	.001

Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematological malignancies or solid tumors with bacteremia

Pacients neutropènics amb **malaltia hematològica** (510)

Característica	OR	95% IC
Malaltia neoplàsica avançada	8.7	2.9 - 25.7
MASCC score <21	3.1	1.3 - 7.4
Corticosteroids	7.00	3 - 16.4
BGN multiresistents	3.8	1.2 - 11.8
Ingrés a UCI	15.2	5.1 - 42.7
Estafilococs coagulasa-negatius	0.04	0.004 - 0.5
Tractament ATB empíric combinat	0.1	0.05 - 0.3

1. Situació epidemiològica actual de la resistència antimicrobiana i impacte en els pacients amb càncer.
2. Tractament antibiòtic empíric en els pacients amb neutropènia febril.
3. Tractament antibiòtic en infeccions per bacils gramnegatius multiresistents.

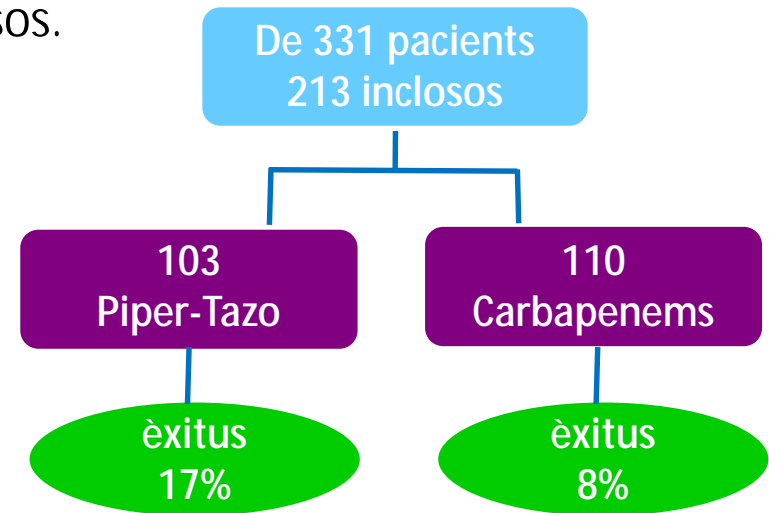
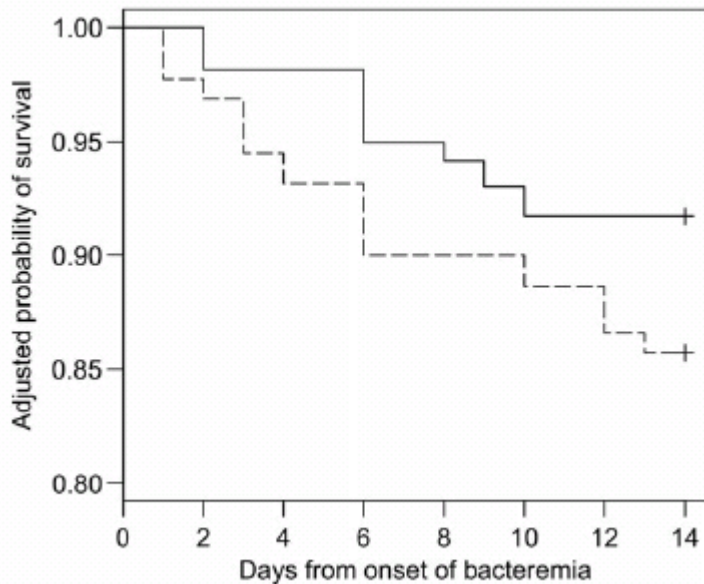
Carbapenems vs alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to **Enterobacteriaceae** producing **ESBL**: a systematic review and meta-analysis

- 21 articles, studying 1584 patients were included.
- Carbapenems were used mainly as definitive therapy.
- **Carbapenems were associated with lower mortality** than non-BL/BLIs for definitive (RR 0.65, 95% CI 0.47 - 0.91) or empirical treatment (RR 0.50; 95% CI 0.33 - 0.77).
- **No statistical significant differences in mortality** were found between carbapenems and BL/BLIs administered as definitive or empirical therapy.

Carbapenems may be considered the treatment of choice for empirical treatment of patients with ESBL producing Enterobacteriaceae bacteraemia

Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with ESBL-bacteremia

- Tractament empíric amb PTZ o carbapenèmic. Mortalitat als 14 dies
- Carbapenems tractament definitiu en tots els casos.
- 84 hores de mediana de temps al canvi d'ATB
- 8% tractament combinat, similar en els 2 grups



El tractament amb PTZ es va associar a una major mortalitat (RR 1.92, 95% IC 1.07 – 3.45)

Superioritat del tractament antibiòtic combinat com a tractament de la bacterièmia per KPC-*K. pneumoniae*. Paper dels carbapenèmics.

- Ü Major mortalitat si tractament antibiòtic empíric inadequat
- Ü Diferents combinacions amb colistina, tigeciclina, aminoglicòsids i carbapenèmics
- Ü Superioritat de les teràpies combinades en comparació amb la monoteràpia
- Ü Superioritat de les combinacions amb carbapenèmic si la MIC a meropenem $\leq 8\text{mg/L}$.

Infections caused by KPC- *K. pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study

Estudi retrospectiu de 661 infeccions per KPC-Kp (447 bacterièmies)
↑ **resistència a la colistina** durant l'estudi (11% al 2010, 27% al 2013)

Table 5. Multivariate analysis of risk factors for 14 day mortality in patients with infections caused by KPC-Kp

Variable	P value	OR (95% CI)
Combination therapy	0.001	0.52 (0.35 – 0.77)
BSI	<0.001	2.09 (1.34 – 3.29)
Septic shock at infection onset	0.001	2.45 (1.47 – 4.08)
APACHE III score	<0.001	1.05 (1.04 – 1.07)
Chronic renal failure	<0.001	2.27 (1.44 – 3.58)
Colistin-resistant isolate	0.001	2.18 (1.37 – 3.46)
Inadequate empirical antimicrobial therapy	0.04	1.48 (1.01 – 2.18)

Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-Kp: results from a multicenter case-control-control study

Estudi cas-control-control: 142 casos de BSI per ColR-KPC-Kp vs 284 controls

Grup A: bacterièmia per no-KPC;

Grup B: bacterièmia per ColS-KPC-Kp

Mortalitat global als 30 dies del **51%**

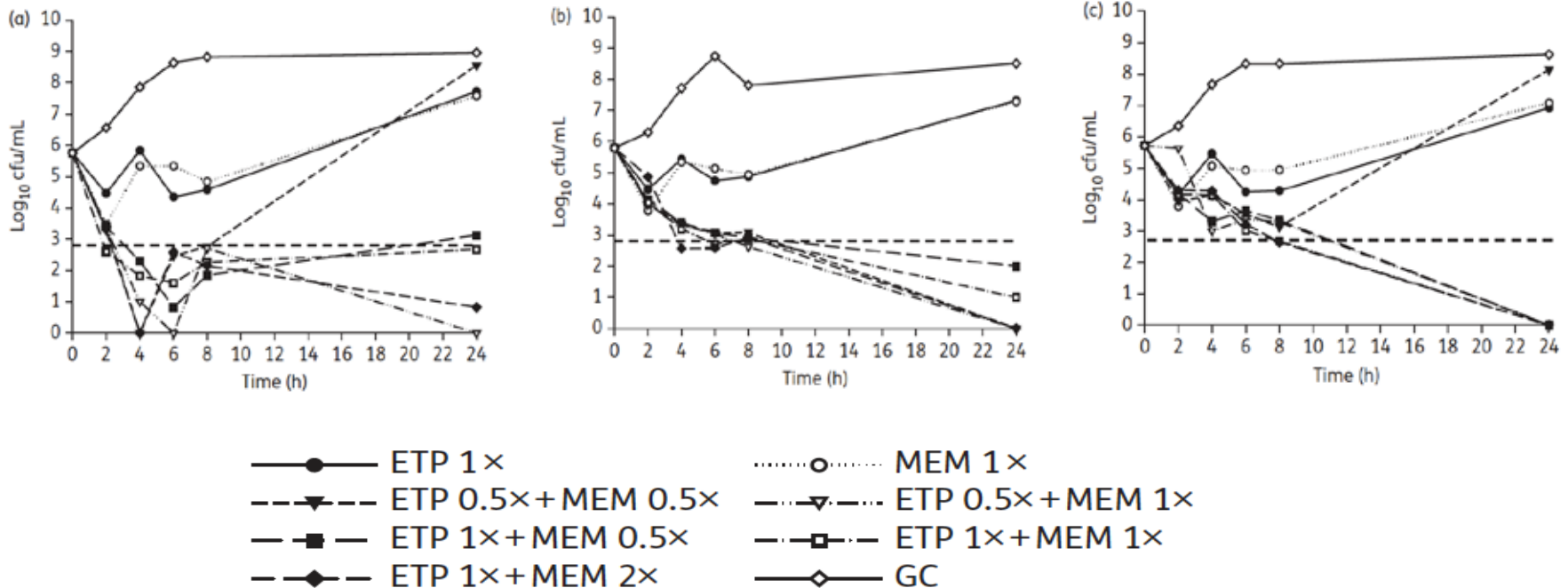
Casos vs grup A

- ü Tractament previ amb colistina
- ü Colonització prèvia per KPC-Kp
- ü Charlson ≥ 3
- ü ≥ 3 hospitalitzacions
- ü Neutropenia

Casos vs grup B

- ü Tractament previ amb colistina
- ü Colonització prèvia per KPC-Kp
- ü Charlson ≥ 3

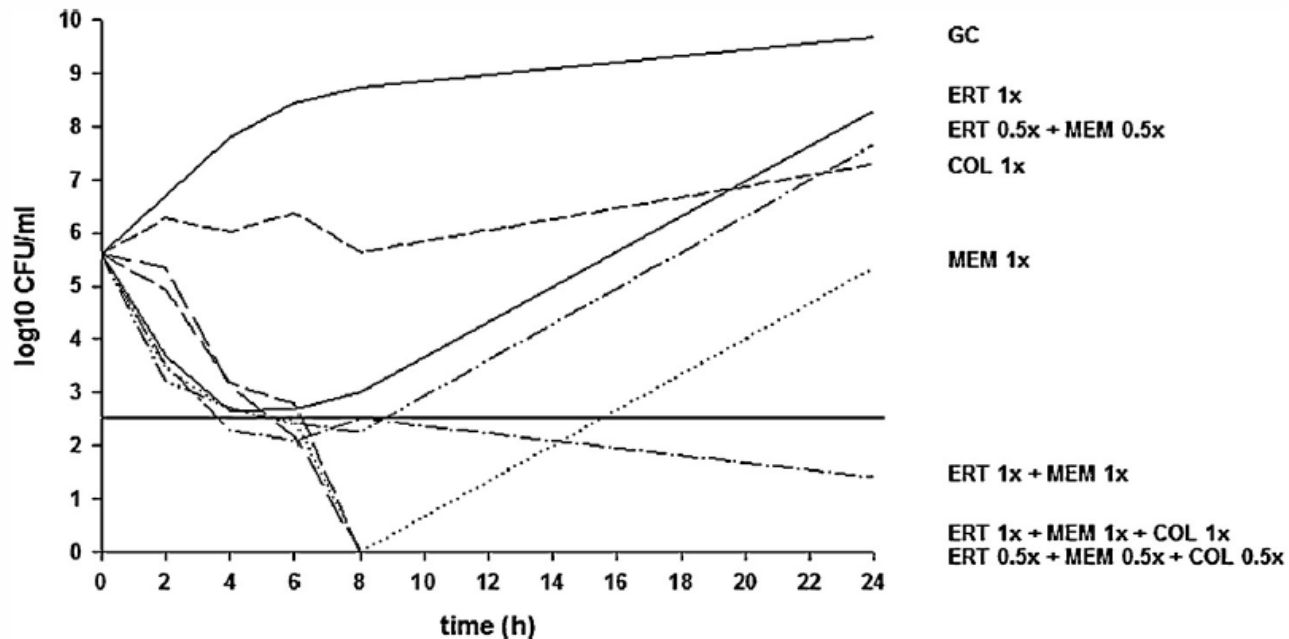
Synergistic activity and effectiveness of a double-carbapenem regimen in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* BSI



La combinació de meropenem + ertapenem és una alternativa terapèutica pel tractament de les infeccions per Kp productora de carbapenemases, especialment si la colistina no es pot utilitzar per qüestions de resistència o toxicitat.

Therapeutic strategy for PDR-*K. pneumoniae*.

Short-course treatment with colistin increases the in vitro activity of double carbapenem regimen in a infection due to



La combinació de meropenem + ertapenem + colistina va resultar ser bactericida i sinèrgica, inclús amb concentracions subinhibitòries dels fàrmacs.

Infusional β -lactam antibiotics in febrile neutropenia: has the time come?

- ü Variabilitat en els **paràmetres farmacocinètics dels β -lactàmics** en els pacients amb NF (canvis en l' aclarament i el volum de distribució)
- ü En la NF es desconeix el **% $fT > MIC$** necessari. Pot conduir a un tractament subòptim i al desenvolupament de resistències
- ü **La infusió extesa o contínua de β -lactàmics millora** el $fT > MIC$ en els pacients greus o crítics
- ü Poca experiència en pacients neutropènics. Falten estudis prospectius, controlats i randomitzats

Nous fàrmacs amb activitat front BGNMR

- AMINOGLICÒSIDS

 - Plasmomicina**: activitat front MBLs

- INHIBIDORS DE b-LACTAMASES

 - AVIBACTAM**

 - Aztreonam/avibactam**: KPC, OXA i BLEEs / MBLs

 - Ceftacidima/avibactam**: KPC, OXA-48, BLEEs i AMP-C

 - Ceftarolina/avibactam**: KPC i BLEEs.

- CEFALOSPORINES

 - Ceftozolane/tazobactam**: Gran activitat antipseudomònica, inclús soques multiresistents.

 - La combinació permet recuperar activitat front algunes carbapenemes (no MBLs).

CONCLUSIONS

1. Emergència dels bacils gram negatius, sobretot si no s'utilitza profilaxis antibiòtica.
2. Emergència de la resistència antimicrobiana. Augment de la morbiditat i mortalitat.
3. Optimització del tractament antibiòtic empíric en la NF, utilitzant una estratègia d'escalada o desescalada, segons les característiques del pacient i les taxes de resistència de cada centre.
4. Els carbapenèmics són el tractament d'elecció com a tractament empíric de les infeccions per Enterobactèries productores de BLEE.

CONCLUSIONS

5. El tractament de les infeccions per *K. pneumoniae* resistent als carbapenèmics amb monoteràpia s'associa a una major mortalitat comparat amb les teràpies combinades, incluint els carbapenèmics.
6. Emergència de resistència a la colistina en *K. pneumoniae* resistent als carbapenèmics, que comporta un pitjor pronòstic i dificulta el tractament.
7. Teràpia combinada amb dos carbapenèmics sembla ser una opció prometedora en aquests casos.

Moltes Gràcies!!