

**ΣΧΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ
GRAM ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΣΕ ΧΩΡΟΥΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

«ΠΡΟΚΡΟΥΣΤΗΣ»

Οκτώβριος 2010

**Θεματική συμβουλευτική ομάδα για τον έλεγχο των λοιμώξεων από
πολυανθεκτικά παθογόνα στα νοσοκομεία:**

- Δαΐκος Γ. - Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων
- Πεφάνης Α. - Ελληνική Εταιρεία Ελέγχου Λοιμώξεων
- Αντωνιάδου Α. - Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας
- Πετροπούλου Δ. - Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία
- Αρμαγανίδης Α. - Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας
- Χίνη Μ. - Ελληνική Εταιρεία Έρευνας Μελέτης & Εκπαίδευσης στις Λοιμώξεις
- Παπαδόπουλος Ι. - Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικών Λοιμώξεων

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6 - Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από Gram αρνητικά παθογόνα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες

A. Λοιμώξεις από *Acinetobacter spp* ανθεκτικό στις καρβαπενέμες

Οι παρακάτω αντιμικροβιακοί παράγοντες, εάν το παθογόνο είναι ευαίσθητο σε αυτούς, μπορούν να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμός μεταξύ τους, ανάλογα με τον ξενιστή, το είδος και την βαρύτητα της λοίμωξης, και πάντα κατά την κρίση του θεράποντα ιατρού (απαιτείται ο προσδιορισμός των MICs):

A1. Αμπικιλλίνη/Σουλμπακτάμη*

Ενδοφλέβια χορήγηση: 18-24gr/24ωρο

A2. Κολιστίνη

Ενδοφλέβια χορήγηση:

- Σε ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία:
6.000.000 IU δόση φόρτισης (έγχυση 1-2 ώρες) και κατόπιν 4.500.000 IU/12ωρο ή 3.000.000 UI ανά 8ωρο.
- Σε ασθενή με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας η δοσολογία τροποποιείται ως εξής:
Για CrCl 50-90 mL/min χορηγείται το 75%-100% της κανονικής δοσολογίας ανά 12ωρο
Για CrCl 10-50 mL/min χορηγείται το 50% της κανονικής δοσολογίας
Για CrCl <10 mL/min χορηγείται το 50% της κανονικής δοσολογίας ανά 36 ώρες
Επί συνεχούς φλεβοφλεβικής διήθησης** όπως επί CrCl 10-50 mL/min
Η μετατροπή των μονάδων από mg σε IU γίνεται σύμφωνα με την ισοδυναμία του φαρμακευτικού σκευάσματος που χορηγείται*** .

Εισπνεόμενη: 1-2 εκ. IU/8ωρο

Ενδοκοιλιακή και ενδοραχιαία χορήγηση: 250.000-500.000 IU/24ωρο

A3. Τιγκεκυκλίνη

Η χορήγηση της τιγκεκυκλίνης ενδείκνυται σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και λοιμώξεις μαλακών μορίων.

Ενδοφλέβια χορήγηση:

100mg δόση εφόδου και κατόπιν 50mg/12ωρο.

(βρίσκεται σε εξέλιξη κλινική μελέτη νοσοκομειακής πνευμονίας με χορήγηση υψηλότερων δόσεων τιγκεκυκλίνης 75 mg και 100 mg/12ωρο).

B. Λοιμώξεις από *Pseudomonas spp* ανθεκτική στις καρβαπενέμες.

Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες στους οποίους εμφανίζουν συνήθως ευαισθησία τα συγκεκριμένα παθογόνα είναι οι εξής:

B1. Αζτρεονάμη*

Ενδοφλέβια χορήγηση: 2gr/8ωρο

Όταν στελέχη *Pseudomonas spp* εμφανίζουν ευαισθησία στην αζτρεονάμη, μπορεί αυτή να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μία αμινογλυκοσίδη για τις πρώτες 3-4 ημέρες της θεραπείας μέχρι να σταθεροποιηθεί η κλινική κατάσταση του ασθενή.

B2. Κολιστίνη

Όπως *Acinetobacter spp.*

B3. Αμινογλυκοσίδες

Ενδοφλέβια χορήγηση:

- **Αμικασίνη:** 7,5 mg/kg/12ωρο ή 15 mg/kg/24ωρο (μία δόση ημερησίως)
- **Τομπραμικίνη:** 2 mg/kg δόση φόρτισης και κατόπιν 1,7 mg/kg/8ωρο ή 5,1 (7 σε βαρέως πάσχοντες) mg/kg/24ωρο (μία δόση ημερησίως)

Τροποποίηση της δοσολογίας επί νεφρικής ανεπάρκειας.

* Τα β-λακταμικά αντιμικροβιακά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς συνιστάται να χορηγούνται σε 4ωρη έγχυση.

** Η προτεινόμενη δοσολογία της κολιμυκίνης στην συνεχή φλεβοφλεβική διήθηση είναι σύμφωνη με τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα.

*** Στη χώρα μας τα φαρμακευτικά σκευάσματα της κολιστίνης που χρησιμοποιούνται είναι άλατα κολιστίνης (75mg colistin - messilate sodium =1.000.000 IU κολιστίνης, 80mg colistimethate sodium=1.000.000 IU κολιστίνης).

Γ. Λοιμώξεις από *Klebsiella spp* ανθεκτική στις καρμπαπενέμες

Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες στους οποίους εμφανίζουν συνήθως ευαισθησία τα συγκεκριμένα παθογόνα είναι οι εξής:

Γ1. Γενταμικίνη

Ενδοφλέβια χορήγηση: Δόση φόρτισης 2mg/kg και κατόπιν 1.7 mg/kg/8ωρο ή 5,1 mg/kg/24ωρο (μία δόση ημερησίως)

Γ2. Κολιστίνη

Όπως *Acinetobacter spp.*

Γ3. Τιγκεκυκλίνη

Ενδοφλέβια χορήγηση: Όπως *Acinetobacter spp.*

Στελέχη που παράγουν καρμπαπενεμάσες

Συνιστάται:

- Ακριβής προσδιορισμός της MIC της μεροπενέμης με χρήση E-test.
- Εάν η MIC > 4 mg/ml συνιστάται αποφυγή χορήγησης καρμπαπενέμης. Στις περιπτώσεις αυτές οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, αζτρεονάμη, σιπροφλοξασίνη, γενταμικίνη ή άλλη αμινογλυκοσίδη ανάλογα με το αντιβιογράμμα, τον ξενιστή και το είδος της λοίμωξης. Σε σοβαρές λοιμώξεις συνιστάται να χορηγείται συνδυασμός δύο δραστικών φαρμάκων.
- Εάν η MIC ≤ 4 mg/ml οι θεραπευτικές επιλογές είναι αυτές που περιγράφηκαν παραπάνω ανάλογα με το αντιβιογράμμα, τον ξενιστή και το είδος της λοίμωξης. Επιπλέον, παρότι δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα, εάν δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική εναλλακτική λύση μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεροπενέμη σε παρατεταμένη έγχυση, στη μέγιστη δοσολογία 6-8 g/24ωρο, αλλά πάντα σε συνδυασμό με κολιστίνη ή γενταμικίνη ή άλλη δραστική αμινογλυκοσίδη εάν το στέλεχος είναι ευαίσθητο.

Παρόλο που τα όρια ευαισθησίας των εντεροβακτηριακών στη μεροπενέμη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της CLSI/Ιούνιος-2010 έχουν τροποποιηθεί (MIC≤1 mg/ml), λόγω ανεπάρκειας κλινικών δεδομένων αλλά και εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, προτείνεται να ακολουθούνται για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων λοιμώξεων οι παραπάνω θεραπευτικές οδηγίες. Σε περίπτωση που προκύπτουν καινούργια κλινικά δεδομένα οι παραπάνω οδηγίες θα τροποποιηθούν ανάλογα.

Βιβλιογραφία

- Elizabeth B. Hirsch and Vincent H.Tam Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection.J Antimicrob Chemother 2010 Jun;65(6):1119-25.

- Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, Georgousi K, Tzouvelekis LS, Tassios PT, Bamia C, Petrikos G. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo- beta-lactamase on the outcome of patients with Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 May; 53(5):1868-73.
- Daikos GL, Karabinis A, Paramythiotou E, Syriopoulou VP, Kosmidis C, Avlami A, Gargalianos P, Tzanetou K, Petropoulou D, Malamou-Lada H, VIM-1-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: analysis of 28 cases. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Apr;29(4):471-3.
- Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, Vourli S, Zerva L, Armaganidis A, Kanellakopoulou K, Giamarellou H. An outbreak of infection due to beta-Lactamase Klebsiella pneumoniae Carbapenemase 2-producing K. pneumoniae in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 1;50(3):364-73.
- Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, Bolikas M, Raftopoulos V, Papahatzaki H, Vrouhos G, Liakou V, Vatopoulos AC. Outbreak of infections due to KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae in a hospital in Crete (Greece). *J Infect*. 2009 Mar;58(3):213-9.
- Clinical experience of serious infections caused by Enterobacteriaceae producing VIM-1 metallo-beta-lactamase in a Greek University Hospital. Souli M, Kontopidou FV, Papadomichelakis E, Galani I, Armaganidis A, Giamarellou H. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar 15;46(6):847-54
- Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, Karaiskos I, Poulakou G, Kontopidou F, Armaganidis A, Cars O, Giamarellou H. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Aug;53(8):3430-6.
- Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, Kompoti M, Katsiari M, Mainas E, Nicolaou C, Yphantis D, Antoniadou A, Trikka-Graphakos E, Roussou Z, Clouva P, Maguina N, Kanellakopoulou K, Armaganidis A, Giamarellou H. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *J Infect*. 2009 Apr;58(4):273-84
- Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Nikita D, Michalopoulos A. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Feb;35(2):194-9.
- Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Aug;16(8):1230-6.
- Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill*. 2008 Nov 20;13(47). pii: 19045. Review.
- Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M, Giamarellou H. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):102-11.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational Supplement (June 2010 Update) M100-S20-U. CLSI, Wayne, PA, USA, 2010.