

Επιστημονική Ενημέρωση

Συγκριτική in vitro και in vivo αξιολόγηση των νεότερων αναστολέων των β-λακταμασών (αβιμπακτάμη, βαμπορμπακτάμη, ρελεμπακτάμη)

Τα Εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάσες (KPC) αποτελούν σε παγκόσμια κλίμακα μείζονα αιτία θανάτου. Τουλάχιστον στις ΗΠΑ το 2019 αναφέρθηκαν >1.000 θάνατοι και >13.000 νοσοκομειακές λοιμώξεις με αποτέλεσμα στρόφη στην επιλογή στοχευμένης θεραπείας προς τους νεότερους αναστολείς των καρβαπενεμασών για τους σοβαρά πάσχοντες σηπτικούς ασθενείς από νοσοκομειακή λοίμωξη. Ποιος όμως από τους τρεις αναστολείς και για ποια λοίμωξη, πότε και γιατί; Είναι βέβαιο ότι η προσπάθεια επιλογής από τον θεράποντα θα έχει μείζονα θέση ευθύνης στην εφαρμογή του «Antimicrobial Stewardship», ώστε να διατηρηθούν δραστικοί οι αναστολείς, όπως και στο θεραπευτικό αποτέλεσμα, πάντοτε όμως με γνώμονα το όφελος του ασθενή.

Με στόχο να διασφαλιστεί η ορθολογική χρήση του πρώτου αναστολέα της κεφταζιντίμης /αβιμπακτάμης ώστε να διατηρηθεί η δράση της έναντι των πολυανθεκτικών gram (-) βακτηριδίων που παράγουν καρβαπενεμάσες, η Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας (ΕΕΧ) διατύπωσε τον Μάιο του 2018 σχετικές Οδηγίες για τη συνταγογράφηση της οι οποίες αναρτήθηκαν στο Site της και περιελήφθησαν και στην Β΄ έκδοση (2022) του Οδηγού της ΕΕΧ «Η Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για τον Νοσηλευόμενο Ασθενή». Με δεδομένη την υψηλή αντοχή των gram (-) βακτηριδίων στις καρβαπενέμες στη χώρα μας (WHONET 2022), η οποία ιδιαίτερα για τα στελέχη *Klebsiella pneumoniae* που απομονώνονται σε βακτηριαμίες κυμαίνεται από 46% έως 88%, με τις καρβαπενεμάσες τύπου KPC να υπερτερούν κατά 66.5% και τις MBL να φτάνουν το 28.6%, ενώ η αντοχή για την *Pseudomonas aeruginosa* να κυμαίνεται από 34% έως 41%, ώστε να κατέχουμε σταθερά τα Ευρωπαϊκά πρωτεία, η παραγωγή των αναστολέων των ενζύμων KPC που παράγουν κατά κύριο λόγο τα στελέχη των Κλεμπσιελλών, ήταν ευεργετική. Σήμερα κυκλοφορούν στη χώρα μας τρεις διαφορετικοί αναστολείς: ως κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη (CAZ/AVI: Zavicefta) από το 2018, όπως και δύο νεότεροι, η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη (IM/REL: Recarbrio) από το 2022 και η μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη (MER/VAB: Vaborem) από το 2023. Η ΕΕΧ στη προσπάθεια να καθορίσει υπάρχουσες διαφορές μεταξύ των τριών αναστολέων ώστε ο κλινικός ιατρός, εφ' όσον υπάρχει ένδειξη, να επιλέξει μεταξύ τους με μεγαλύτερη ασφάλεια και ακρίβεια πάντοτε προς όφελος του ασθενούς του, μειώνοντας συγχρόνως την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής, θεώρησε σκόπιμο να διευκρινίσει τα ακόλουθα:

1. Οδηγό για την επιλογή ενός αναστολέα για την εμπειρική θεραπεία σοβαρής νοσοκομειακής λοίμωξης πρέπει να αποτελούν το πιθανό παθογόνο, η σοβαρότητα και η πηγή της λοίμωξης, τυχόν προηγηθείσα λοίμωξη με πολυανθεκτικό παθογόνο τους τελευταίους 6 μήνες, ή έκθεση σε καρβαπενέμες όπως και η λήψη διαφορετικών σχημάτων αντιβιοτικών τους προηγούμενους 3 μήνες (ιδιαιτέρως καρβαπενέμες και κινολόνες), η προηγηθείσα νοσηλεία σε ΜΕΘ, η επιδημιολογία της χώρας και του νοσοκομείου, γνωστός αποικισμός με παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάση, νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με ασθενή φορέα ή πάσχοντα από λοίμωξη με βακτηρίδιο που παράγει καρβαπενεμάση, η μεταφορά από Οίκο Ευγηρίας ή Κέντρο Αποκατάστασης όπως και η νοσοκομειακή σηπτική καταπληξία.
2. Και οι τρεις αναστολείς δεν είναι δραστικοί έναντι στελεχών *Acinetobacter baumannii*, ενώ είναι δραστικοί έναντι καρβαπενεμασών τύπου KPC, αλλά δεν είναι δραστικοί έναντι στελεχών που παράγουν μεταλλο-ένζυμα (MBL: NDM, VIM, IMP). Στην τελευταία περίπτωση επί εμπειρικής χορηγήσεως σε σηπτική νοσοκομειακή λοίμωξη απαιτείται ο συνδυασμός της CAZ/AVI με την αζτρεονάμη που πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως από διαφορετικές φλέβες, μέχρι να δοθεί άδεια κυκλοφορίας του συνδυασμού αβιμπακτάμης με αζτρεονάμη. Η πρόταση βασίζεται όχι μόνο σε *in vitro* αποτελέσματα αλλά και σε επιτυχή κλινική μελέτη. Επί ελλείψεως αζτρεονάμης, η τιγκεκυκλίνη φαίνεται να υπερτερεί και ακολουθεί η κολιστίνη, όπως και οι αμινιγλυκοσίδες με βάση την επιδημιολογία κάθε νοσοκομείου.
3. Μόνον η CAZ/AVI είναι δραστική έναντι στελεχών που παράγουν OXA-48.
4. Έναντι των στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* που είναι ανθεκτικά στις καρβαπενέμες ή πανανθεκτικά σε όλες τις β-λακτάμες, και δεν παράγουν μεταλλοένζυμα (MBL), είναι κατά κανόνα δραστική η CAZ/AVI και η IM/REL και όχι η MER/VAB. Εάν όμως παράγεται το ένζυμο GES-5 τότε παρατηρείται αντοχή τόσο στη CAZ/AVI όσο και στην IM/REL.
5. Η ρελεμπακάμη ως αναστολέας δεν είναι δραστική *in vitro* έναντι στελεχών *Proteus spp*, *Providencia spp* και *Morganella spp*, ώστε σε νοσοκομεία που επικρατούν τα στελέχη αυτά, να αποφεύγεται η εμπειρική χορήγησή της και να χορηγούνται οι αναστολείς CAZ/AVI και MER/VAB, όταν δεν παράγεται MBL.
6. Η αντοχή στους καινούριους αναστολείς οφείλεται κυρίως σε:
 - I. Μειωμένη έκφραση των πορινών
 - II. Αυξημένη έκφραση των καρβαπενεμασών και/ή μεταλλάξεις των ενζύμων
 - III. Αυξημένη έκφραση των αντλιών εξόδου.

Για την CAZ/AVI η ανάπτυξη αντοχής αφορά μεταλλάξεις των KPC-2 και KPC-3 (έχουν περιγραφεί 73 παραλλαγές, 44 της KPC-2 και 29 της KPC-3), ενώ για τους άλλους δύο αναστολείς κατά κύριο λόγο μεταλλάξεις στις πορίνες και στις αντλίες εξόδου.

7. Και για τους τρεις αναστολείς ισχύει ότι δεν αποκαθιστούν την δραστικότητα της κεφταζιδίμης, μεροπενέμης και ιμιπενέμης αντιστοίχως έναντι gram (-) βακτηριδίων με μηχανισμούς αντοχής που οφείλονται σε μετάλλαξη των πορινών ή σε ενεργοποίηση των αντλιών εξόδου.
8. Σε ανθεκτικά στελέχη που δεν προηγήθηκε θεραπεία με CAZ/AVI, η αντοχή αποδίδεται σε μεταλλάξεις των πορινών και αυξημένη έκφραση των KPC-2. Αντιθέτως η ανάπτυξη αντοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CAZ/AVI οφείλεται σε μετάλλαξη στην «Omega loop» του KPC ενζύμου [κυρίως παρουσία τυροσίνης στη θέση του ασπαρτικού οξέως στη θέση 179 (D179)] που οδηγεί σε υδρόλυση της κεφταζιδίμης και μείωση της ανασταλτικής δράσης της αβιμπακτάμης). Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι η ανάπτυξη της ανωτέρου αντοχής στην CAZ/AVI δεν επηρεάζει την ευαισθησία των 2 άλλων αναστολέων διότι η τελευταία βασίζεται κυρίως σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της Omp K36 πορίνης όπως και σε αυξημένη έκφραση των αντλιών εξόδου, η οποία προσδίδει εξασθενημένη λοιμογόνο δύναμη, τουλάχιστον στα ζωικά μοντέλα λοιμώξεων. Είναι ενδιαφέρον ότι η μετάλλαξη D179Y συνδέεται με επάνοδο της ευαισθησίας στην μεροπενέμη μειώνοντας 2-9 φορές την αρχική MIC, απαιτείται όμως περαιτέρω μελέτη σε κλινικό επίπεδο.
9. Η επικράτηση ανθεκτικών στελεχών που παράγουν KPC κατά την θεραπεία, φαίνεται ότι είναι υψηλότερη για την CAZ/AVI (10%-20%) και χαμηλότερη για την MER/VAB (5%), παρατήρηση η οποία έχει αποδοθεί στις χαμηλότερες MIC της MER/VAB. Σημειώνεται ότι οι MIC στην CAZ/AVI είναι υψηλότερες όταν τα στελέχη παράγουν KPC-3 έναντι των KPC-2 όπως και όταν συνυπάρχουν μεταλλάξεις στις πορίνες Omp K35 και Omp K36 με σύγχρονη παραγωγή KPC ενζύμων. Εν τούτοις πρέπει γενικά να ληφθεί υπόψη ότι η εμπειρία από τη χορήγηση της MER/VAB σε αριθμούς ασθενών είναι πολύ μικρή συγκριτικά με την CAZ/AVI, που κυκλοφορεί από 7ετίας, ενώ δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά στην θνητότητα των 30 και 90 ημερών από την έναρξη της θεραπείας μεταξύ των δύο αναστολέων.
10. Η αντοχή στην MER/VAB φαίνεται ότι αφορά συνδυασμό παραγωγής KPC και μεταλλάξεων στους γόνους των πορινών Omp K35 και Omp K36, είναι όμως ενθαρρυντικό ότι κατά την διάρκεια της θεραπείας η ανάπτυξη αντοχής είναι μειωμένη συγκριτικά με την CAZ/AVI κυρίως σε στελέχη με MIC $\leq 4/8\text{mg/L}$. Πρέπει όμως να ληφθεί υπόψη ότι η CAZ/AVI χρησιμοποιείται περισσότερο από 7 χρόνια και υπάρχει αθροιστικά εμπειρία, ενώ για την MER/VAB ο αντίστοιχος χρόνος είναι ακόμα βραχύς για να είναι συγκρίσιμος ώστε να αξιολογηθούν τυχόν πλεονεκτήματα της MER/VAB στο κλινικό επίπεδο. Στο μεσοδιάστημα τόσο σε κλινικό όσο και σε εργαστηριακό επίπεδο απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όχι μόνο

στην κλινική αποτελεσματικότητα και των τριών αναστολέων αλλά κυρίως στην ανάπτυξη αντοχής.

11. Η σύγκριση του θεραπευτικού αποτελέσματος CAZ/AVI προς την MER/VAB έναντι εντεροβακτηριακών που παράγουν ένζυμα τύπου KPC , δεν φαίνεται να διαφέρει, παρά τα μειονεκτήματα του μικρού αριθμού των ασθενών που έχουν λάβει μέρος σε περιορισμένο αριθμό μελετών όταν χορηγήθηκε MER/VAB. Διευκρινίζεται ότι βιβλιογραφικά δεν έχει δημοσιευτεί συγκριτική κλινική μελέτη της CAZ/AVI ή MER/VAB προς την IM/REL. Επί πλέον μία νέα πλασμιδιακή ESBL, η VEB-25, η οποία έχει απομονωθεί και στη χώρα μας, προσδίδει αντοχή την CAZ/AVI, αλλά όχι στους δύο άλλους αναστολείς.
12. Τα μικροβιολογικά εργαστήρια, με δεδομένο ότι in vitro δεν υπάρχει πλήρως διασταυρούμενη ομοφωνία των ευαισθησιών και αντοχών μεταξύ των τριών αναστολέων, πρέπει να ελέγχουν τις MIC και για τους τρεις αναστολείς. Εξάλλου το γεγονός ότι στα περισσότερα εργαστήρια των τριτοβάθμιων νοσοκομείων έχει εισαχθεί μοριακή μεθοδολογία με την οποία γίνεται ταχεία ανίχνευση της παραγωγής καρβαπενεμασών (πριν να είναι γνωστά τα αποτελέσματα των ευαισθησιών) οδηγεί στην ανάγκη προσδιορισμού των διαφορών ως προς την in vitro δραστηριότητά κάθε αναστολέα έναντι των διαφόρων καρμπαπενεμασών και επομένως σε σωστότερη θεραπευτική επιλογή αναστολέα για τον ασθενή.
13. Απαιτείται συνεχής παρακολούθηση από τα Μικροβιολογικά Εργαστήρια των Νοσοκομείων των ευαισθησιών και των τριών αναστολέων ώστε να ανιχνεύεται εγκαίρως η αντοχή έκαστου όπως και η διασταυρούμενη αντοχή, ώστε να περιορίζεται με λήψη μέτρων προφύλαξης η διασπορά τους. Στην τελευταία περίπτωση ο τακτικός έλεγχος του αποικισμού των κοπράνων τόσο για την παρουσία KPC ενζύμων όσο και της γενικότερης ανίχνευσης αντοχής στους αναστολείς, είναι εξαιρετικά σημαντικός.
14. Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας κατά την χορήγηση οποιουδήποτε αναστολέα των καρμπαπενεμασών, είναι απαραίτητη η λήψη αιμοκαλλιιεργειών όπως και καλλιιεργειών από την πιθανή εστία της λοίμωξης ώστε να διευκρινιστεί η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής ή άλλα αίτια (π.χ μειονεκτική φαρμακοκινητή στην εστία της λοίμωξης). Σε παρόμοιες όμως μελέτες φαίνεται ότι περίπου στο 1/3 των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε μικροβιολογική αποτυχία με την χορήγηση CAZ/AVI και όχι με τους δύο άλλους αναστολείς, αίτιο ήταν η ανάπτυξη αντοχής αποκλειστικά σε στελέχη *Klebsiella pneumoniae* με παραγωγή KPC-3 η οποία ευτυχώς φαίνεται ότι απομινώνεται σπανίως στη χώρα μας.
15. Η σοβαρή νοσοκομειακή πνευμονία όπως και η αιμοδιήθηση, έχουν διαπιστωθεί ως κριτικοί παράγοντες κινδύνου για την αποτυχία της θεραπείας και της ανάπτυξης αντοχής στο

CAZ/AVI, παρατήρηση που πιθανότατα πρέπει να οδηγήσει σε επίσημη τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος. Τουλάχιστο για την αιμοδιήθηση φαίνεται ότι δεν πρέπει να μειώνεται η δοσολογία, ενώ στη σοβαρή νοσοκομειακή πνευμονία είναι σκόπιμη η παράταση της iv εγχύσεως σε 4 ώρες.

16. Είναι ενδιαφέρον ότι παρόλο ότι δεν έχει αναφερθεί αντοχή στην ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε στελέχη που παράγουν KPC, η μαρτυρία των μέχρι τώρα δεδομένων είναι φτωχή συγκριτικά με τους δύο άλλους αναστολείς. Γι' αυτό το λόγο οι οδηγίες της Infectious Diseases Society of America (IDSA) ούτε συνάδουν ούτε απορρίπτουν την χρήση της σε KPC λοιμώξεις. Σύμφωνα όμως με τον IDSA, μέχρι να αθροιστεί μεγαλύτερη κλινική εμπειρία με την IM/REL, οι κλινικοί ιατροί είναι σκόπιμο να επιλέγουν την CAZ/AVI ή την MER/VAB για την στοχευμένη θεραπεία σοβαρών νοσοκομειακών λοιμώξεων από εντεροβακτηριακά που παράγουν KPC ένζυμα.
17. Σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς με γνωστό αποικισμό από εντεροβακτηριακό στέλεχος που παράγει KPC ή/και σε γεωγραφικές περιοχές με υψηλή ενδημία των στελεχών αυτών, φαίνεται ότι σε σοβαρή νοσοκομειακή λοίμωξη η εμπειρική προσθήκη μιας αμιγλυκοσίδης ή της κολιστίνης ή της τιγκεκυκλίνης στον επιλέγοντα αναστολέα (με βάση τις ευαισθησίες στους αποικισμούς) τουλάχιστον μέχρι το αποτέλεσμα των ευαισθησιών του παθογόνου, είναι σκόπιμη.
18. Ο μοναδικός αναστολέας που έχει άδεια χορήγησης σε παιδιατρικές λοιμώξεις (≥ 3 μηνών) είναι η CAZ/AVI.
19. Η MER/VAB όπως και η CAZ/AVI μπορεί να χορηγηθεί σε παρατεταμένη έγχυση σε αντίθεση με την IM/REL για την οποία ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει υπερβαίνει τα 30 min.
20. Ενδείξεις χορήγησης νεότερων αναστολέων των β-λακταμασών σύμφωνα με την European Medicine Agency (EMA) αποτελούν:

Τύπος αναστολέα	Επιλεγμένες ουρολοιμώξεις/πυελονεφρίτιδα (cUTI)	Επιλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (cIAI)	Νοσοκομειακή πνευμονία/πνευμονία σχετιζόμενη με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (HAP/VAP)	Βακτηριαμία που σχετίζεται με cUTI, cIAI, HAP/VAP	Λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτηρίδια με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές
Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη	+	+	+	+	+
Μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη	+	+	+	+	+
Ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη	-	-	+	+*	+

+ = ένδειξη, - = δεν έχει ένδειξη, * βακτηριαμία που σχετίζεται με HAP/VAP

Η Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας διευκρινίζει και τονίζει ότι και οι τρεις αναστολείς πρέπει να χορηγούνται εμπειρικά μόνο επί ισχυρής υποψίας (συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου, παρ. 1) ή σε επιβεβαιωμένες λοιμώξεις από πολυανθεκτικά gram (-) βακτηρίδια για τις οποίες υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές ώστε να προφυλαχθούν από την ανάπτυξη αντοχής. Εξυπακούεται ότι εφόσον στις καλλιέργειες απομονωθεί ευαίσθητο παθογόνο βακτήριο σε παλαιότερα αντιβιοτικά, απαιτείται αποκλιμάκωση του χορηγούμενου αναστολέα και αντικατάστασή του με άλλο ενδεικνυόμενο αντιβιοτικό στο αντιβιογράμμα.

Ελένη Γιαμαρέλλου

Ηλίας Καραϊσκος

Γεώργιος Δαΐκος

Δεκέμβριος 2023