

BEAT the BAD BUGS:

New treatment paradigm to fight against MDR-pathogens

15 May 2021

Speaker:

รศ.พญ.กัญญา รัตนาอัมพวัลย์

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล



การบรรยายในหัวข้อ Beat the bad bugs: New treatment paradigm to fight against MDR-pathogens โดย รศ.พญ.กัญญา รัตนาอัมพวัลย์ ครอบคลุมประเด็นสำคัญคือ ระบาดวิทยาของเชื้อดื้อยาในประเทศไทย การวางมาตรฐานและแนวทางใหม่สำหรับรักษา Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ดังนี้

ระบาดวิทยาของเชื้อดื้อยาในประเทศไทย

ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistant Surveillance, Thailand; NARST)¹ รายงานความชุกของเชื้อดื้อยาจากโรงพยาบาลต่าง ๆ ที่สูงขึ้นทั่วประเทศไทย (ปี ค.ศ. 2000-2020) ดังนี้

- *E. coli* ดื้อ ampicillin และ fluoroquinolone (FQ) กว่า 50% โดยเป็น CRE (ดื้อ imipenem) 3%
- *K. pneumoniae* ดื้อ FQ ประมาณ 40% โดยเป็น CRE (ดื้อ imipenem) ประมาณ 10% และอุบัติการณ์อาจสูงกว่านี้ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่
- *Acinetobacter* spp. ที่ดื้อต่อยาหลายขนานกว่า 70%
- *P. aeruginosa* ดื้อต่อ FQ ประมาณ 30% และดื้อต่อยาหลายขนานกว่า 20%

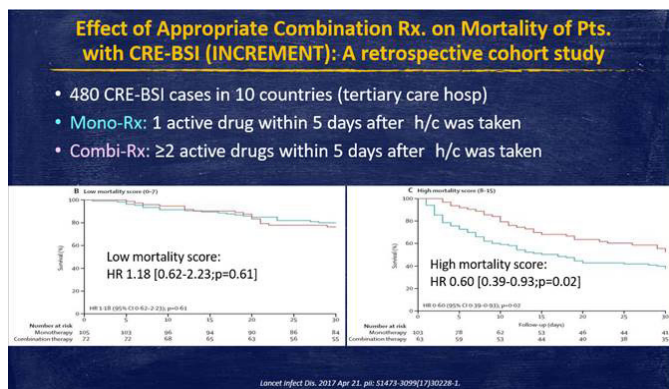
การรักษามาตรฐานสำหรับ CRE

ยา colistin (polymyxin E) ใช้กันแพร่หลายในการรักษา CRE โดยบริหารยาในรูปแบบ colistin methane sulfonate (CMS) ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น active form ที่ไตเป็น colistin โดยมีประสิทธิภาพต่อเชื้อแกรมลบหลายชนิด ได้แก่ Enterobacteriaceae (รวมถึง ESBL และ CRE) และ *P. aeruginosa*, *A. baumannii* (รวมถึง MDR) แต่ไม่มีผลต่อ *Proteus*, *S. maltophilia* และ *B. cepacia* โดยผลลัพท์ไม่เพียงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ nephrotoxicity และ neurotoxicity

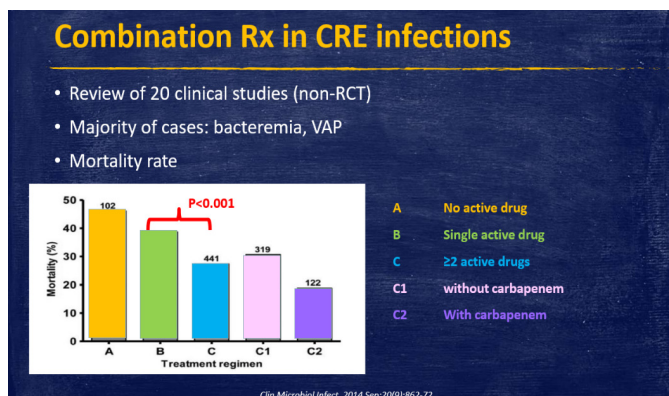
Intravenous colistin ควรให้ loading dose ขนาด 300 mg ทั้งในผู้ป่วยไตปกติหรือไตบกพร่อง จากนั้นจึงให้ daily dose 150 mg q 8 hrs ในผู้ป่วยที่ไตปกติและปรับโดสตาม creatinine clearance โดยคำนวณจาก Cockcroft-Gault formula²

จากการศึกษาของ inhaled CMS 40 mg ในผู้ป่วย ventilator associated tracheobronchitis พบว่าระดับยาที่ epithelial lining fluid ในปอดไม่พอดต่อการยับยั้งเชื้อที่มี colistin MIC \leq 2 mcg/ml ณ 8 ชั่วโมงหลังพ่นยา ดังนั้น อาจจำเป็นต้องใช้ยาขนาดสูงขึ้นหรือถี่กว่าทุก 8 ชั่วโมง³

การศึกษา INCREMENT ในผู้ป่วยติดเชื้อ CRE bacteremia พบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาที่ไวอย่างน้อย 2 ชนิด มีอัตราการตายต่ำกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยาที่ไวเพียง 1 ชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มี high mortality⁴ (ภาพที่ 1) นอกจากนี้จากการรวบรวมข้อมูลกว่า 20 การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี CRE bacteremia หรือ ventilator associated pneumonia (VAP) จะมีอัตราการตายที่ต่ำกว่าหากรักษาด้วย combination therapy ซึ่งมี carbapenem อยู่ในสูตร⁵ (ภาพที่ 2) อย่างไรก็ตาม การศึกษา AIDA ซึ่งเป็น RCT โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ติดเชื้อ XDR-A. baumannii และส่วนน้อยติดเชื้อ CRE พบว่า combination therapy ด้วย colistin + meropenem ไม่ได้ลดอัตราการตาย และ clinical failure เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย colistin monotherapy⁶



ภาพที่ 1 กราฟเปรียบเทียบอัตราการตายของผู้ป่วยติดเชื้อ CRE bacteremia ในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย monotherapy และ combination therapy



ภาพที่ 2 กราฟเปรียบเทียบอัตราการตายระหว่างกลุ่มที่ได้รับ monotherapy และ combination therapy

International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins แนะนำการรักษา CRE ให้ใช้ colistin combination therapy ร่วมกับยาอื่นที่ไวต่อเชื้อ 1 ตัว กรณีที่ไม่มีที่ใดแนะนำให้ใช้ยาที่ไม่วิเคราะห์อย่างน้อย 1-2 ตัว กรณีไม่มียาที่ไวต่อเชื้อ⁷ โดยยาที่อาจจะไวต่อ CRE มีดังนี้

Fosfomycin เป็นยาในกลุ่ม non beta-lactam antibiotics ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียโดยตรงโดยมีผลต่อเชื้อแกรมลบ (EC, KP, AB, PA, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*) เชื้อแกรมบวก (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*) และ anaerobic pathogens โดยใช้โดส 2 g q 12 hrs สำหรับเชื้อแกรมบวก และ 4 g q 6-8 hrs สำหรับเชื้อแกรมลบดื้อยา ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ hypematremia และ nausea/vomiting^{8,9}

Tigecycline ครอบคลุมเชื้อแกรมลบ (ESBL, MDR-AB, *Serratia*, *S. maltophilia*) และเชื้อแกรมบวก (MRSA, *E. faecalis*, *E. faecium*, VRE) รวมถึง anaerobes และ atypical pathogens แต่ไม่มีผลต่อ *P. aeruginosa* และ *Proteus* spp. การใช้ tigecycline monotherapy ในการรักษา VAP สัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น จึงแนะนำให้ใช้แบบยาเดี่ยวเฉพาะในการรักษา complicated soft tissue and skin infections (cSSIs) และ complicated intra-abdominal infections (cIAls) เท่านั้น^{10,11}

Sitafloxacin เป็น oral fluoroquinolones ครอบคลุมเชื้อแกรมลบ (ESBL, MDR-AB, MDR-PA) เชื้อแกรมบวก (รวมถึง *S. pneumoniae*) ตลอดจน anaerobes และ atypical pathogens โดยใช้โดส 100 mg PO q 12 h สำหรับรักษาเชื้อแกรมลบดื้อยา ยานี้อาจมีอันตรกิริยากับ warfarin และ statin¹²

แนวทางการรักษาใหม่สำหรับ CRE

ยา colistin อาจไม่ใช่ treatment of choice สำหรับ CRE ในปัจจุบัน เนื่องจากอัตราการดื้อยา colistin ในบางรายงานสูงถึง 50% โดยการรักษาใหม่เน้นพิจารณาเลือกใช้ยาให้สอดคล้องกับกลไกดื้อยาของเอนไซม์ beta-lactamase

ยา beta-lactamase inhibitors รุ่นเก่า (clavulanic acid, tazobactam, sulbactam) มีโครงสร้างคล้าย beta-lactams และไม่มีผลต่อ class C/D beta-lactamase ต่างจาก avibactam ซึ่งเป็น beta-lactamase inhibitors รุ่นใหม่ซึ่งมีโครงสร้างไม่เหมือนกับ beta-lactams (diazabicyclooctane, DBO) และออกฤทธิ์ต่อ beta-lactamase ได้ดียิ่งขึ้น และสามารถยับยั้งแบบผันกลับได้ (reversible inhibition)¹³

Ceftazidime-avibactam มีฤทธิ์ต่อเชื้อที่มี serine enzyme เป็นกลไกหลักในการดื้อยา (class A, C, D ได้แก่ ESBL, AmpC, KPC, OXA-48) แต่ไม่มีฤทธิ์กับเชื้อที่เกิดการดื้อยาผ่าน metallo-beta lactamase enzymes (เช่น NDM) โดยยานี้ไม่ครอบคลุมเชื้อ MSSA/MRSA, *Acinetobacter* spp.,

Enterococcus spp., *Stenotrophomonas maltophilia* และ anaerobes¹⁴⁻¹⁸ (ภาพที่ 3)

Antibiotic	Enterobacteriaceae (e.g. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)					<i>Pseudomonas</i> spp.		<i>Acinetobacter</i> spp.
	ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	NDM	Efflux	AmpC	
Ceftolozane-tazobactam								
Ceftazidime-avibactam								
Meropenem-vaborbactam								
Imipenem-relebactam								
Aztreonam-avibactam								
Eravacycline								
Plazomicin								
Cefiderocol								

ESBL – Extended spectrum beta-lactamase
AmpC – Ambler class C beta-lactamase (the Amp probably stands for Ampicillin)
KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
OXA – Oxacillin carbapenemase number 48
NDM – New Delhi metallo-beta-lactamase

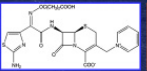
Paterson LD, et al. *Curr Opin Infect Dis* 2020;33(2):214-23.

ภาพที่ 3 ยาด้านจุลชีพและการออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียที่เรียดื้อยา แบ่งตามกลไกการดื้อยา


รายละเอียดข้อมูลของยา ceftazidime-avibactam ดังแสดงในภาพที่ 4 โดยข้อบ่งใช้ของ ceftazidime-avibactam ได้แก่ การรักษา cAIs, complicated urinary tract infections (cUTIs), hospital acquired pneumonia (HAP) และ VAP ตลอดจนการติดเชื้อแกรมลบที่ดื้อยาที่ไม่มีทางเลือกอื่น โดยใช้โดส 2.5 mg IV q 8 h และปรับโดสในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance < 50 ml/min อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ false-positive Coombs' test และ nausea/vomiting ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการปรับขนาดยาในกรณีทำ continuous renal replacement therapy (CRRT) หรือ peritoneal dialysis จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาหลักในผู้ป่วยดังกล่าว

Ceftazidime/avibactam

- **Ceftazidime + avibactam**
- **Spectrum:**
 - GNB – PA, some ESBL-GNB, some CRE
 - Not cover enterococci, MRSA and anaerobe
- **Indications:** cAIs, cUTIs, HAP/VAP and infections from aerobic GNB in pts with limited treatment options
- **Dosages:**
 - 2.5 g (2:0.5) IV q 8 h (drip in 2 h)
 - Renal dose adjustment if Ccr<50, No liver dose adjustment
- **ADRs:**
 - False positive coomb's test, N/V



CEFTAZIDIME



AVIBACTAM

1. Ceftazidime-avibactam. Summary of Product Characteristics (SPC) <https://www.medicines.org.uk/emc/medicines/CPA/ceftazidime>. Accessed on 3 May 2020

ภาพที่ 4 รายละเอียดข้อมูลของยา ceftazidime-avibactam

ข้อมูลจากการศึกษา phase-3 randomized controlled trial ของ ceftazidime-avibactam ที่สำคัญ คือ

- การศึกษา RECLAIM 1, 2, 3 พบว่า ceftazidime-avibactam + metronidazole ไม่ด้อยกว่า meropenem ในการรักษา cAIs¹⁹

- การศึกษา RECAPTURE 1, 2 พบว่า ceftazidime-avibactam ไม่ด้อยกว่า doripenem ในการรักษา cUTIs²⁰
- การศึกษา REPRIS พบว่า ceftazidime-avibactam + metronidazole ไม่ด้อยกว่า best available therapy ในการรักษาการติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน²¹
- การศึกษา REPROVE พบว่า ceftazidime-avibactam ไม่ด้อยกว่ายาสูตรผสม meropenem ในการรักษา nosocomial pneumonia²²

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่สำคัญอีกการศึกษาหนึ่งคือ CRACKLE เป็นการศึกษาแบบ observational study ซึ่งพบว่า IPTW-adjusted 28-d mortality ในผู้ป่วย CRE ซึ่งได้รับการรักษาด้วย ceftazidime-avibactam ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ colistin โดยมีสาเหตุสำคัญจาก nephrotoxicity²³

IDSA 2020 Guidance for treatment of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections²⁴ แนะนำการใช้ ceftazidime-avibactam monotherapy สำหรับการรักษา pyelonephritis, cUTI, non-UTI infections หากเชื้อไวต่อยา และแนะนำ combination therapy เฉพาะกรณี empirical therapy ที่ยังไม่ทราบเชื้อก่อโรคหรือในกรณีไม่มียาอื่นที่ไว

เนื่องจากข้อมูลทางระบาดวิทยาของ CRE ในประเทศไทยพบว่ากลไกหลักของการดื้อยา คือ NDM และ OXA-48 ดังนั้น วิทยาการแนะนำการรักษา CRE สำหรับบริบทของประเทศไทย ดังนี้

- **Cystitis** – PO nitrofurantoin/fosfomycin หรือ single dose aminoglycoside หรือ single dose colistin
- **Pyelonephritis, cUTI** – ceftazidime-avibactam หรือ extended infusion meropenem อาจพิจารณาใช้ once daily aminoglycoside หรือ colistin กรณีผู้ป่วยไม่มีภาวะไตบกพร่องหรือไม่มียาอื่นที่ไว
- **Non UTI** – ceftazidime-avibactam monotherapy กรณี documented KPC และ/หรือ OXA-48 producer ตามข้อบ่งชี้ที่ระบุด้านบน กรณีไม่ทราบกลไกการดื้อยาและสงสัย NDM แนะนำให้ใช้ tigecycline สำหรับ cAIs หรือให้ colistin ร่วมกับยาอื่นโดยพิจารณาตามตำแหน่งที่ติดเชื้อ ความเสี่ยงต่อผลข้างเคียง และ susceptibility pattern ของเชื้อในโรงพยาบาล

1. กรณีผู้ป่วยมี recurrent cystitis จาก anatomical defect ซึ่งทำให้เกิด colonization ของ CRE (*E. coli*) ตลอดจะสามารถให้ oral fosfomycin ได้หรือไม่ หรือนำยาใด

ก่อนการรักษาจะต้องแน่ใจว่าเป็น recurrent cystitis จริง ไม่ใช่ colonization โดยสามารถใช้ fosfomycin หรือ nitrofurantoin กรณีเชื้อไวต่อยา โดยให้ fosfomycin ทุก 3 วันติดต่อกัน 3 โดส หรือ nitrofurantoin macrocrystal 100 mg TID หรือ QID หากไม่ตอบสนองต่อ fosfomycin หรือ nitrofurantoin จึงพิจารณาการรักษาด้วย aminoglycoside หรือ colistin

2. การใช้ ceftazidime แตกต่างกับ ceftazidime-avibactam หรือไม่สำหรับเชื้อ *K. pneumoniae* ที่คือ carbapenem แต่ไวต่อ ceftazidime และสงสัยว่ามี OXA-48 ด้วย

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มนี้ วิทยากรเห็นว่าหากเป็น CRE ควรใช้ ceftazidime-avibactam หรือ ceftazidime ร่วมกับยาอื่น

3. การให้ ceftazidime-avibactam ต้อง infusion 2 ชั่วโมง ดังนั้น จะต้องระวัง stability ของ ceftazidime หรือไม่หากใช้ในหอผู้ป่วยสามัญที่อุณหภูมิห้องประเทศไทย

ยา ceftazidime-avibactam ซึ่งบริหารยาแบบ extended infusion ที่อุณหภูมิสูงกว่า 25 องศาเซลเซียส อาจแตกตัวเป็น pyridine ring และทำให้เกิดอาการชักได้ อย่างไรก็ตาม การบริหารยาให้หมดภายใน 2 ชั่วโมงในหอผู้ป่วยสามัญที่อุณหภูมิห้องประเทศไทยไม่ทำให้เกิดปัญหาดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. สถานการณ์เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ ปี 2000-2020 (6M) (ออนไลน์). สืบค้นจาก <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2020-06M.pdf> [2 พฤษภาคม 2564]
2. Nation RL, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 1;64(5):565-71.
3. Athanassa ZE, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012 Nov;38(11):1779-86.
4. Gutiérrez-Gutiérrez B, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jul;17(7):726-34.
5. Tzouveleki LS, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep;20(9):862-72.
6. Paul M, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):391-400.
7. Tsuji BT, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019 Jan;39(1):10-39.
8. Popovic M, et al. Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Feb;29(2):127-42.
9. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5598-601.
10. Kasbekar N. Tigecycline: a new glycolycycline antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Jul 1;63(13):1235-43.
11. Ni W, et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Feb;47(2):107-16.
12. Keating GM. Sifalofloxacin: in bacterial infections. *Drugs*. 2011 Apr 16;71(6):731-44.
13. Lahiri SD, et al. Structural insight into potent broad-spectrum inhibition with reversible recyclozation mechanism: avibactam in complex with CTX-M-15 and *Pseudomonas aeruginosa* AmpC β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2496-2505. doi:10.1128/AAC.02247-12
14. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Oct;14(4):933-51.
15. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Jan;22(1):161-82.
16. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA; Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Sep;36(3):205-10.
17. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Aug 19;8(3):122.
18. Paterson DL, Isler B, Stewart A. New treatment options for multi-resistant gram negatives. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Apr;33(2):214-23.
19. Mazuski JE, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 1;62(11):1380-9.
20. Wagenlehner FM, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 15;63(6):754-62.
21. Carmeli Y, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):661-73.
22. Torres A, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):285-95.
23. van Duin D, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 6;66(2):163-71.
24. Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021 Apr 8;72(7):e169-e183.