

**Ασθενής με Gram(-) βακτηριαμία:
ανάλυση περίπτωσης**
Ε. Σαμπατάκου



Περίπτωση

- Άνδρας 45 ετών, με ΣΔ τύπου II, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία, προσήλθε στα ΤΕΠ με πυρετό από τριημέρου, φρίκια, δυσουρία, συχνουρία και έπειξη προς ούρηση. Επίσης, αναφέρει εμέτους και άλγος ΑΡ οσφυικής χώρας.
- Προ 2 εβδομάδων, λόγω καύσου κατά την ούρηση και συχνουρίας διεγνώσθη ουρολοίμωξη.
- Από την καλλιέργεια ούρων αναπτύχθηκε *E. coli* >100.000 και χορηγήθηκε levofloxacin 500mg 1x1 από του στόματος, με βελτίωση της συμπτωματολογίας επί 10ήμερο.

Περίπτωση

- .
- Δεν αναφέρει ιστορικό ουρολογικών χειρισμών, νεφρολιθίασης ή υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων.
- Προ διμήνου υπεβλήθη σε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού.

Περίπτωση

- Από την κλινική εξέταση στα ΤΕΠ: θ 39°C, σφύξεις: 110/min, ΑΠ: 110/70mmHg. RR: 18/min, satO₂: 96%, Lac: 4.
- Όψη πάσχοντος, κάθιδρος. Ευαισθησία ΑΡ οσφυική χώρας.
- Ακρόαση πνευμόνων, καρδιάς χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα.

Περίπτωση

- Από τον εργαστηριακό έλεγχο: WBC:12.200 (πολυ 78%), Hb: 14g/dl, PLT: 250.000, σάκχαρο αίματος 160 mg/dL. Creat: 1.2 mg/dl, CRP: 29mg/L (ΦΤ: 0–5mg/L).
- Dipstick ούρων: νιτρώδη +, πυοσφαίρια>50 κοπ, ερυθρά 30 και οξόνη 2 + .
- Εστάλησαν καλλιέργειες αίματος και ούρων

Περίπτωση

- Προ 2μήνου αναφέρει νοσηλεία λόγω διατροχαντήριου κατάγματος μηριαίου οστού και εξήλθε με οδηγία να λάβει κεφουροξίμη για 10 ημέρες κατ'οίκον.
- Υπέρηχο άνω και κάτω κοιλίας χωρίς παθολογικά ευρήματα πλην λιπώδους διήθησης ήπατος.

Ποια είναι η πιο κατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή;

1. Πιπερακιλλίνη
2. Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και αμινογλυκοσίδη
3. Μεροπενέμη
4. Μεροπενέμη + αμινογλυκοσίδη
5. Φωσφομυκίνη iv
6. Άλλο

Περίπτωση

- ⇒ Στον ασθενή γίνεται εισαγωγή με έναρξη πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης και αμικασίνης, αλλά 48 ώρες μετά παραμένει εμπύρετος.
Εκκρεμούν άλλες 2 αιμ/γυεις
- ⇒ Από το εργαστήριο απομονώνεται *E.coli* σε καλλιέργεια ούρων ενώ αναφέρεται και απομόνωση Gram αρνητικού σε αιμοκαλλιέργεια.
Έπεται ταυτοποίηση.

Περίπτωση

1. Συνεχίζουμε την ίδια αγωγή
2. Τροποποιούμε την αγωγή
3. Παραγγέλνουμε κάποια άλλη εξέταση?

Περίπτωση

- Γίνεται αλλαγή αντιμικροβιακού σε Meropenem 1g/8h και ενυδάτωση.
- Από την καλ/γεια αίματος απομόνωση *E. Coli*, με τεστ ευαισθησίας ίδιο με αυτό της καλ/γειας των ούρων

- ⇒ Αμπικιλλίνη **A**
- ⇒ Αμπικιλλίνη/κλαβουλανικό **A**
- ⇒ Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη **E**
- ⇒ Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη **E**
- ⇒ Κεφοξιτίνη **E**
- ⇒ Κεφουροξίμη **A**
- ⇒ Κεφταζιδίμη **A**
- ⇒ Κεφεπίμη **A**
- ⇒ Αζτρεονάμη **A**
- ⇒ Ιμιπενέμη **E**
- ⇒ Γενταμικίνη **E**
- ⇒ Τομπραμυκίνη **A**
- ⇒ Αμικασίνη **A**
- ⇒ Νετιλμικίνη **A**
- ⇒ Κοτριμοξαζόλη **A**
- ⇒ Νορφλοξασίνη **A**
- ⇒ Σιπροφλοξασίνη **A**

12:02 5G

ANTIBIOΓΡΑΜΜΑ (Ούρα)	09/10/21 10:14	04/10/21 23:08	29/05/21 11:20
ANTIBIOΓΡΑΜΜΑ	OK	OK	OK
Αναπτύχθηκε	Proteus mirabilis	Staphylococcus epidermidis	Escherichia coli
Αμικασίνη	E	A	E
Αμπικιλλίνη	A		A
Αμοξυκιλλίνη+Κλαβουλανικό οξύ	A	A	E
Αζτρεονάμη	E		E
Βανκομυκίνη		E	
Γενταμικίνη	E	A	E
Ερυθρομυκίνη		A	
Ιμιπενέμη	E		
Κεφαμανδόλη	A		E
Κεφεπίμη	E		E
Κεφουροξίμη	A		E
Κεφοξιτίνη	E		E
Κεφταζιδίμη	A		E
Κεφταζιντίμη	A		E
Κολιστίνη	A		E
Κλινδαμυκίνη		A	
Λινεζολίδη		E	
Μεροπενέμη	E		E
Νιτροφουραντοΐνη			E
Οξακιλλίνη		A	
Πενικιλλίνη G		A	
Πιπερακιλλίνη+Ταζομπακτάμη	E		E
Ριφαμικίνη		E	
Σιπροφλοξασίνη	A	A	E
Τεικοπλανίνη		E	
Τετρακυκλίνη		E	
Τιγκεκυκλίνη	A	E	E
Τριμεθοπίμη+Σουλμπακτάμη	E	A	E
Φωσφομυκίνη	E		E
ESBL	ΘΕΤΙΚΟ		

172.16.20.60

Εμπειρική θεραπεία για λοιμώξεις από ESBL

- Αναποτελεσματική εμπειρική θεραπεία για σοβαρές λοιμώξεις από MDR εντεροβακτηριακά έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [1,2].
- Για αποφυγή αλόγιστης χρήσης ευρέως φάσματος αντιμικροβιακών, η προσεκτική επιλογή των ασθενών που θα πρέπει να λάβουν εμπειρική θεραπεία για κάλυψη MDR εντεροβακτηριακών είναι σημαντική.

1. *Falcone M, et al Clin Microbiol Infect 2016; 22:444–445*

2. *Tumbarello M, et al J Antimicrob Chemother 2015; 70:2922*

Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase infections, and carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae infections

Bassetti M, et al Curr Opin Infect Dis 2016, 29:583–594

Risk factors for ESBL Community onset	Risk factors for ESBL Hospital onset	Risk factors for CRE Hospital onset
Age >70	Local prevalence, outbreak	Local prevalence, outbreak
Diabetes mellitus	Prolonged hospitalization	Age >70
Charlson index >3	Invasive procedures (>MV)	Diabetes mellitus
Previous hospital admission	Previous colonization ESBL	Charlson index >3
Transfer from another healthcare facility	Previous use of cephalosporins	Admission to ICU
Use of a urinary catheter	Previous use of fluoroquinolones	Invasive procedures (CVC, endoscopy)
Recurrent or obstructive UTIs	Previous use of carbapenems	Previous use of cephalosporins
Previous use of aminopenicillins		Previous use of fluoroquinolones
Previous use of cephalosporins		Previous use of carbapenems
Previous use of fluoroquinolones		
Recent travel from high-endemic area		

Ο ασθενής παρουσιάζει ύφεση του πυρετού την 5^η ημέρα, με
1 κύμα ημερησίως τις απογευματινές ώρες.

Οι επόμενες 2 αιμ/γεις αρνητικές.

Πώς συνεχίζουμε?

- Αποκλιμάκωση σε Pip/taz?
- Ίδια αγωγή
- Ερταπενέμη
- Κεφεπίμη
- Τιγκεκυκλίνη
- Φωσφομυκίνη
- Νέα απεικόνιση?

καρβαπενέμες ή β-λακτάμες/αναστολείς β-
λακταμασών σε λοιμώξεις από ESBL-PE?

IDSA GUIDELINES



Tamma PD et al. *Clin Infect Dis* 2021

- **Is there a role for piperacillin-tazobactam in the treatment of infections caused by ESBL-E when *in vitro* susceptibility to piperacillin-tazobactam is demonstrated?**
- Recommendation: Piperacillin-tazobactam should be avoided for the treatment of infections caused by ESBL-E, even if susceptibility to piperacillin-tazobactam is demonstrated. If piperacillin-tazobactam was initiated as empiric therapy for cystitis caused by an organism later identified as an ESBL-E and clinical improvement occurs, no change or extension of antibiotic therapy is necessary.

Piperacillin-tazobactam *in vitro* ευαισθησία

- Piperacillin-tazobactam MIC testing may be inaccurate and/or poorly reproducible when ESBL enzymes are present [1-3].
- Inoculum effect

1. Livermore DM, et al. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(7): 1569-77.

2. Zhou M, et al. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 1347-58.

3. Paterson DL, et al. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33(1): 78-85.

Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia

Pranita D. Tamma,¹ Jennifer H. Han,² Clare Rock,³ Anthony D. Harris,³ Ebbing Lautenbach,² Alice J. Hsu,⁴ Edina Avdic,⁴ and Sara E. Cosgrove⁵; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

331 patients hospitalized between **January 2007 and April 2014** with monomicrobial ESBL bacteremia were included [100 (48%) patients received PTZ and 110 (52%) received carbapenems empirically]. BSIs because of various ESBL-producing Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* or *Proteus spp.*).

Patients receiving empiric pip–taz had almost two times higher risk of dying compared with those who were empirically treated with carbapenems.




Efficacy of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for the Treatment of Bloodstream Infection Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Hematological Patients with Neutropenia

22 centers
from 9 countries (Argentina, Australia, Brazil, Canada, Germany, Italy, Spain, Turkey, and the United States)
from 1 January 2006 to 31 March 2015

Carlota Gudiol,^{a,b,y} Cristina Royo-Cebrecos,^{a,y} Edson Abdala,^c Murat Akova,^d

ABSTRACT β -Lactam/ β -lactamase inhibitors (BLBLIs) were compared to carbapenems in two cohorts of hematological neutropenic patients with extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) bloodstream infection (BSI): the empirical therapy cohort (174 patients) and the definitive therapy cohort (251 patients). The 30-day case fatality rates and other secondary outcomes were similar in the two therapy groups of the two cohorts and also in the propensity-matched cohorts. BLBLIs might be carbapenem-sparing alternatives for the treatment of BSI due to ESBLs in these patients.

A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*

Belén Gutiérrez-Gutiérrez,^a Salvador Pérez-Galera,^a Elena Salamanca,^a Marina de Cueto,^a Esther Calbo,^b Benito Almirante,^c Pierluigi Viale,^d Antonio Oliver,^e Vicente Pintado,^f Oriol Gasch,^g Luis Martínez-Martínez,^h Johann Pitout,ⁱ Murat Akova,^j  Carmen Peña,^k José Molina,^a Alicia Hernández,^l Mario Venditti,^m Nuria Prim,ⁿ Julia Origüen,^o German Bou,^p Evelina Tacconelli,^q Mario Tumbarello,^r Axel Hamprecht,^s Helen Giamarellou,^t Manel Almela,^u Federico Pérez,^v Mitchell J. Schwaber,^w Joaquín Bermejo,^x Warren Lowman,^y Po-Ren Hsueh,^z Marta Mora-Rillo,^{aa} Clara Natera,^{bb} Maria Souli,^{cc} Robert A. Bonomo,^{v,dd} Yehuda Carmeli,^w David L. Paterson,^{ee} Alvaro Pascual,^{a,ff} Jesús Rodríguez-Baño,^{a,gg} the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group

- A multinational, retrospective cohort study was performed. Patients with monomicrobial BSI due to ESBL-E were studied; empirical-therapy (ET) cohort (ETC; 365 patients), targeted-therapy (TT) cohort (TTC; 601 patients), and global cohort (GC; 627 patients).
- **The main outcome:** cure/improvement rate at day 14 and all-cause 30-day mortality.
- The **cure/improvement** rates with BL/BLIs and carbapenems were **80.0%** and **78.9%** in the ETC and **90.2%** and **85.5%** in the TTC, respectively. The **30-day mortality** rates were **17.6%** and **20%** in the ETC and **9.8%** and **13.9%** in the TTC, respectively.

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

A Randomized Clinical Trial

JAMA. 2018;320(10):984-994.

Patrick N. A. Harris, MBBS; Paul A. Tambyah, MD; David C. Lye, MBBS; Yin Mo, MBBS; Tau H. Lee, MBBS; Mesut Yilmaz, MD; Thamer H. Alenazi, MD; Yaseen Arabi, MD; Marco Falcone, MD; Matteo Bassetti, MD, PhD; Elda Righi, MD, PhD; Benjamin A. Rogers, MBBS, PhD; Souha Kanj, MD; Hasan Bhally, MBBS; Jon Iredell, MBBS, PhD; Marc Mendelson, MBBS, PhD; Tom H. Boyles, MD; David Looke, MBBS; Spiros Miyakis, MD, PhD; Genevieve Walls, MB, ChB; Mohammed Al Khamis, MD; Ahmed Zikri, PharmD; Amy Crowe, MBBS; Paul Ingram, MBBS; Nick Daneman, MD; Paul Griffin, MBBS; Eugene Athan, MBBS, MPH, PhD; Penelope Lorenc, RN; Peter Baker, PhD; Leah Roberts, BSc; Scott A. Beatson, PhD; Anton Y. Peleg, MBBS, PhD; Tiffany Harris-Brown, RN, MPH; David L. Paterson, MBBS, PhD; for the MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN)

- Noninferiority, RCT
- Hospitalized patients, **26 sites, 9 countries** (Australia, New Zealand, Singapore, Italy, Turkey, Lebanon, South Africa, Saudi Arabia, and Canada) (**Feb 2014 to July 2017**)
- Of **1646** patients screened, **391** were included

Key Points

Question Can piperacillin-tazobactam be used as carbapenem-sparing therapy in patients with bloodstream infections caused by ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*?

Findings In this noninferiority randomized clinical trial that included 391 patients with *E coli* or *K pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance, the 30-day mortality rate for patients treated with piperacillin-tazobactam compared with meropenem was 12.3% vs 3.7%, respectively. The difference did not meet the noninferiority margin of 5%.

Meaning These findings do not support piperacillin-tazobactam compared with meropenem for these infections.

Σύσταση

- Για συστηματικές λοιμώξεις από ESBL-PE με high-inoculum από εντεροβακτηριακά, εκτός *E. Coli*, και σε βαρέως πάσχοντες, οι καρβαπενέμες παραμένουν το “gold standard” της στοχευμένης θεραπείας. Ειδικά, για ασθενείς σε ΜΕΘ, σύμφωνα με πρόσφατη ανασκόπηση, η εμπειρική χορήγηση PTZ, σε υποψία ESBL-PE θα πρέπει να αποφεύγεται *.
- Σε περιπτώσεις επιπλεγμένων λοιμώξεων ουροποιητικού (cUTI) και χοληφόρων +/-βακτηραιμία οι BLBLIs θεωρούνται κατάλληλες ως εναλλακτικές.
- Επίσης οι καρβαπενέμες θεωρούνται πλέον κατάλληλες σε λοιμώξεις με high-inoculum μικροβιακό (αποστήματα, πνευμονία) ή σε σηπτικούς ασθενείς (λίγα δεδομένα)

* Pilmis B, et al *Ann Intensive Care*. 2017; 7(1): 113.

Ertapenem

- Λόγω φόβου επιλεκτικής αντοχής σε ertapenem, συστήνονται υψηλές δόσεις, παρατεταμένη έγχυση (?) ($MIC \leq 0.25 \text{ mg/l}$) και περαιτέρω μελέτες απαιτούνται σε ασθενείς με σήψη/σηπτική καταπληξία [1,2].
- Σε 5 μελέτες παρατήρησης (observational studies) με σύγκριση ertapenem με άλλες καρβαπενέμες σε μικροβιαμία (BSI) από ESBL δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην πρόγνωση για εμπειρική ή στοχευμένη θεραπεία (1, 3-6).
- Σε 1 μελέτη, , subgroup ανάλυση σε ασθενείς με σήψη/σηπτική καταπληξία σημειώθηκε τάση αυξημένης θνητότητας με ertapenem (5).

1. Gutierrez-Gutierrez B, et al *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:1672–1680.

2. Rodriguez-Bano J, et al *Enferm Infect Microbiol Clin* 2015; 33:337

3. Lee NY, et al *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70:150–153. 4. Wu UI, et al *Int J Infect Dis* 2012; 16:e47– e52 5. Collins VL, et al *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2173–2177.

6. Lee NY, et al *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2888–2893

IDSA GUIDELINES.

Tamma PD et al. *Clin Infect Dis* 2021

- **Question 2: What are preferred antibiotics for the treatment of pyelonephritis and complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by ESBL-E?**
- *Recommendation:* Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin, levofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole are preferred treatment options for pyelonephritis and cUTIs caused by ESBL-E.
- **Nitrofurantoin and oral fosfomycin do not achieve adequate concentrations in the renal parenchyma** and should be avoided if the upper urinary tract is infected as step down oral treatment

IDSA GUIDELINES.

Tamma PD et al. *Clin Infect Dis* 2021

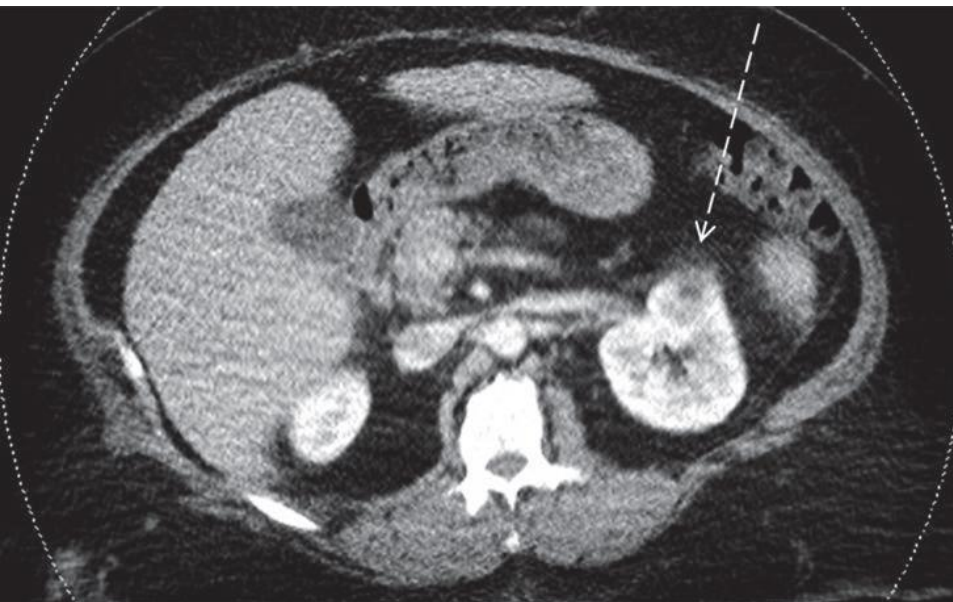
- **Question 3: What are preferred antibiotics for the treatment of infections outside of the urinary tract caused by ESBL-E?**
- *Recommendation:* A carbapenem is preferred for the treatment of infections outside of the urinary tract caused by ESBL-E.

infections outside of the urinary tract caused by ESBL-E?

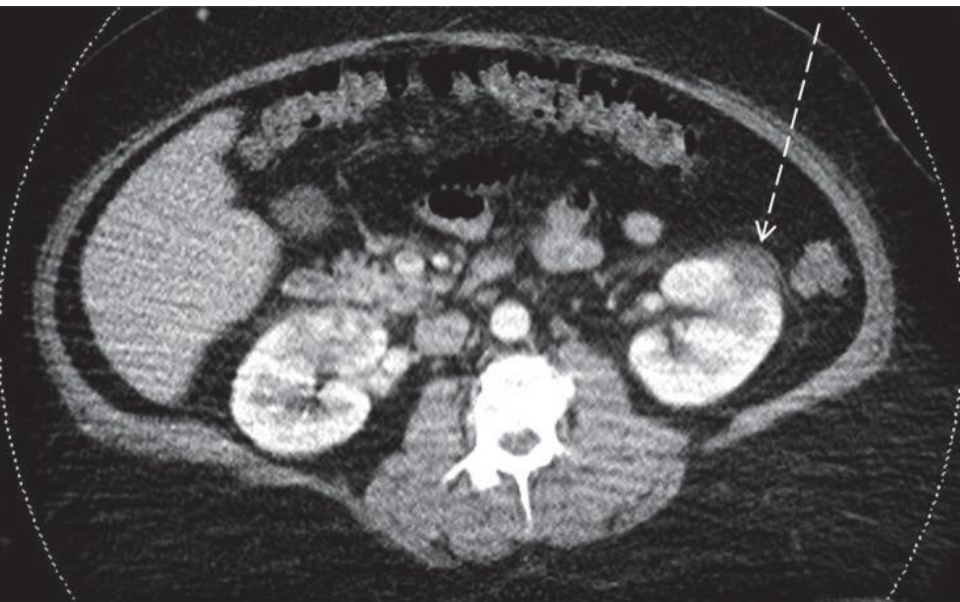
- If a carbapenem is initiated and susceptibility to ciprofloxacin, levofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole is demonstrated, transitioning to these agents is preferred over completing a treatment course with a carbapenem.
- Clinicians should avoid oral step-down to nitrofurantoin, fosfomycin, doxycycline, or amoxicillin-clavulanate for ESBL-E bloodstream infections.
- **Nitrofurantoin and fosfomycin achieve poor serum concentrations.**
- **Amox-clav and doxycycline achieve unreliable serum concentrations.**

Περίπτωση

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε CT scan άνω και κάτω κοιλίας την 5^η ημέρα από την εισαγωγή, ενώ συνέχιζε να παρουσιάζει 1 πυρετικό κύμα ημερησίως τις απογευματινές ώρες



(1)



(2)

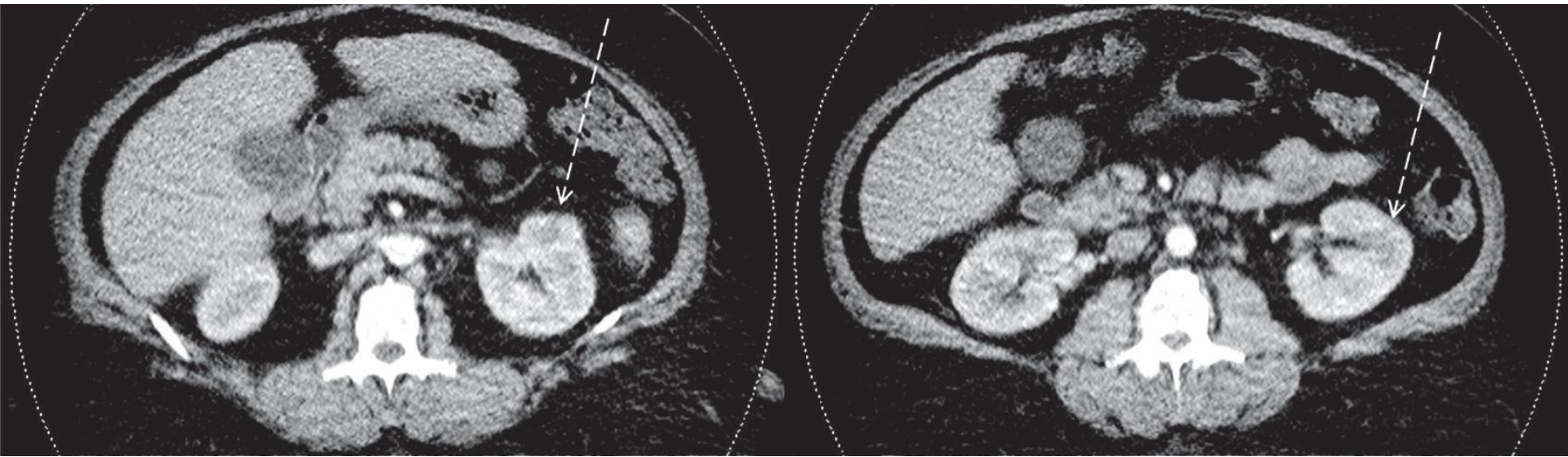
CT scan κοιλίας με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό την 5^η ημέρα από την εισαγωγή. Ανέδειξε 2 εστίες AP, στον άνω και μέσο πόλο και περινεφρική διήθηση λίπους και πάχυνση περιτονίας Gerota's. Επίσης μικρούς παρα αορτικούς λεμφαδένες. Το 1 απόστημα στον άνω πόλο 2.5 X 2.3 cm σε διάμετρο (CT scan (1)) και το άλλο στον μέσο πόλο 2.6 X 1.8 (CT scan (2)).

- Ο ασθενής, εν τω μεταξύ, μετά από 48 ώρες, άρχισε να αισθάνεται καλύτερα, χωρίς εικόνα σήψης, σε καλή γενική κατάσταση με το άλγος στην AP οσφυϊκή χώρα σχεδόν σε πλήρη ύφεση. Τα λευκά αιμοσφαίρια $6.0 \times 10^9/L$ και \downarrow CRP στα $10\text{mg}/L$ (φ.τ: $0-5\text{mg}/L$).
- Πως συνεχίζουμε?
- Θα κάνατε κάποια αλλαγή AMB?
- Διάρκεια θεραπείας?
- Θεραπεία per os?

Περιστατικό (συνέχεια)

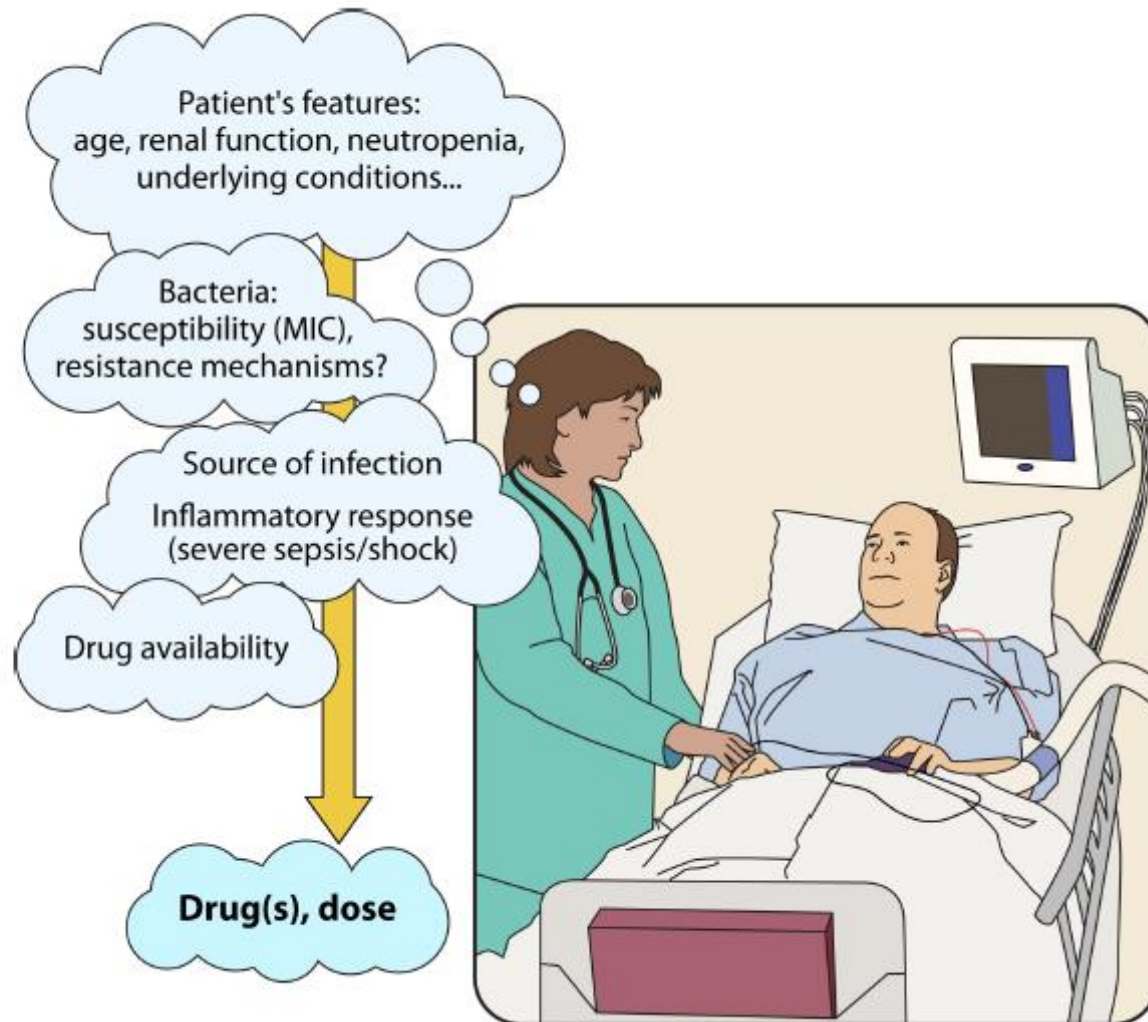
- Ο ασθενής συνέχισε την ίδια αγωγή, απύρετος και σε αρίστη κατάσταση μετά την συμπλήρωση 4 εβδομάδων αγωγής.
- Περιοδικά είχε ήπιο άλγος ΑΡ οσφυικής χώρας, που υφίετο με λήψη παρακεταμόλης. Τα WBC και η CRP εντός φυσιολογικών ορίων.
- Υπεβλήθη σε νέα CT scan κοιλίας.....

CT scan κοιλίας με iv σκιαγραφικό ανέδειξε πλήρη υποχώρηση των αποστημάτων χωρίς θολερότητα περινεφρικού λίπους



Πριν την επιλογή της θεραπείας για λοίμωξη από ESBL

Εξατομίκευση



Δυνητικές θεραπευτικές επιλογές έναντι ESBL- και AmpC- εντεροβακτηριακά

- Καρβαπενέμες
- Κλασσικές BL/BLIs
- Νεώτερες BL/BLIs (Ceftolozane-Tazobactam και Ceftazidime-Avibactam)
- Β λακτάμες (Cefepime) ?
- Τεμοσιλλίνη
- Αμινογλυκοσίδες
- Τιγκεκυκλίνη
- Φωσφομυκίνη
- Φλουοροκινολόνες και Trimethoprim-Sulfamethoxazole?

Ποιος ο ρόλος της ceferime στη θεραπεία
λοιμώξεων από ESBL-PE?

Cefepime - ESBL

- Τα αποτελέσματα από μελέτες και ανασκοπήσεις για την αποτελεσματικότητα cefepime vs καρβαπενέμες για θεραπεία λοιμώξεων από ESBL-PE είναι αντικρουόμενα.
- Στην μελέτη από Lee *et al* παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ θνητότητας και MIC στους ασθενείς υπό cefepime. Ειδικότερα για MIC ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, η θνητότητα ήταν 16.7%, για MIC 2–8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, έως 45.5%, ενώ για MIC ≥ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, το ποσοστό θνητότητας ήταν 100% ($p = 0.035$)*

* Lee NY, *Clin Infect Dis.* 2013; **56(4): 488–95.**



Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*

Yu Bin Seo¹, Jacob Lee¹, Young Keun Kim², Seung Soon Lee³, Jeong-a Lee³, Hyo Youl Kim², Young Uh⁴, Han-Sung Kim⁵ and Wonkeun Song^{6*}

- A prospective, randomized, open-label comparison of PTZ, **66** pts, cefepime, and ertapenem in febrile nosocomial urinary tract infection with ESBL-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC).
- 3 university hospitals, Jan 2013 and August 2015.
- Participants were treated for 10–14 days with PTZ, cefepime, or ertapenem
- **Conclusion:** Results from this study suggest that PTZ is effective in the treatment of urinary tract infection caused by ESBL-EC when the in vitro test indicates susceptibility. In addition, cefepime should not be used as an alternative treatment for urinary tract infection caused by ESBL-EC.
- Efficacy of cefepime was **33.3% compared with 94%** efficacy of PTZ Rx

Cefepime ESBL - συστάσεις

- Για σοβαρές λοιμώξεις από ESBL-PE με “high inoculum” και απουσία “source control”, η cefepime φαίνεται κατώτερη των καρβαπενεμών λόγω: ↑MICs και “high inoculum effect” και αποτυχία επίτευξης φαρμακοδυναμικών στόχων σε σοβαρές λοιμώξεις από ESBL-PE
- Η Cefepime θα μπορούσε να χορηγηθεί μόνο σε μη σοβαρές λοιμώξεις ουροποιητικού ESBL-PE, με επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων φαρμάκου και με την προϋπόθεση χαμηλών MICs (MICs ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$).

IDSA Guidelines

Tamma PD et al. *Clin Infect Dis* 2021



- **Rationale:** Observational studies and a subgroup analysis of 23 patients in a randomized trial that compared cefepime and carbapenems for the treatment of invasive ESBL-E infections demonstrated either no difference in outcomes or poorer outcomes with cefepime [1-4]. Cefepime MIC testing may be inaccurate and/or poorly reproducible when ESBL enzymes are present [33, 34, 40].
 1. Wang R, et al. *Open Forum Infect Dis* **2016; 3(3): ofw132.**
 2. Lee NY, et al. *Clin Infect Dis* **2013; 56(4): 488-95.**
 3. Chopra T, et al. *Antimicrob Agents Chemother* **2012; 56(7): 3936-42.**
 4. Zanetti G, et al. *Antimicrob Agents Chemother* **2003; 47(11): 3442-7.**
 5. *Livermore DM, et al. J Antimicrob Chemother* **2012; 67(7): 1569-77.**
 6. *Zhou M, et al. Infect Drug Resist* **2018; 11: 1347-58.**
 7. *Burgess DS, et al. Diagn Microbiol Infect Dis* **2004; 49(1): 41-6.**

IDSA Guidelines

Tamma PD et al. *Clin Infect Dis* 2021

- **Question 5: Is there a role for cefepime in the treatment of infections caused by ESBL-E when in vitro susceptibility to cefepime is demonstrated?**
- *Recommendation:* Cefepime should be avoided for the treatment of infections caused by ESBL-E, even if susceptibility to cefepime is demonstrated. If cefepime is initiated as empiric therapy for cystitis caused by an organism later identified as an ESBL-E and clinical improvement occurs, no change or extension of antibiotic therapy is necessary.

Tigecycline - ESBL

- Αν και υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία σε λοιμώξεις από ESBL (1–4), αναμένεται ανταπόκριση σε ESBL και θα μπορούσε να είναι θεραπευτική επιλογή σε λοιμώξεις **ΕΚΤΟΣ** ουροποιητικού.
- Επιτυχής έκβαση λοιμώξεων ουροποιητικού υπό μορφή “case reports”
- Η tigecycline ως θεραπεία χρησιμοποιείται συνήθως “off label” σε λοιμώξεις από εντεροβακτηριακά ανθεκτικά σε καρβαπενέμες (*CRE*)

1 Vasilev K, et al *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 1):i29 –i40.

2 Poulakou G, et al *J Infect* 2009; 58:273–284.

3 Eckmann C, et al *Chemotherapy* 2011;57:275–284

4 Pournaras S, *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48:11–18

Ποιος είναι ο ρόλος fosfomycin,
αμινογλυκοσιδών και τεμοσιλλίνης σε
λοιμώξεις από ESBL-PE?

Fosfomycin

- Σε συγκριτική μελέτη παρατήρησης, η fosfomycin trometamol (89 ασθενείς) 3 g / 48 ή 72 h vs ertapenem (89 ασθενείς), ως θεραπεία step-down σε ασθενείς με διηθητικές λοιμώξεις από ESBL (1) τα ποσοστά επανεισαγωγής ήταν παρόμοια (14.6% και 13.5%, αντίστοιχα).
- Η ενδοφλέβια μορφή είναι διαθέσιμη στην Ευρώπη (σε Ισπανία, Γαλλία, Γερμανία, Αυστρία).
- Κύριο πρόβλημα η δυνητική ανάπτυξη αντοχής κατά την θεραπεία, λιγότερο συχνή σε *E. coli* (2-4)
- Σε σοβαρές λοιμώξεις, η fosfomycin συστήνεται σε συνδυασμό με άλλα AMB

1 Veve MP, et al *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48:56 – 60.

2. Karageorgopoulos DE, et al *J Antimicrob Chemother* 2012;67:255–268.

3. Vardakas KZ, et al *Int J Antimicrob Agents* 2016; 47:269–285.

4. Linszenmeyer K, et al *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:1134–1136

Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial

Keith S. Kaye,¹ Louis B. Rice,² Aaron L. Dane,³ Viktor Stus,⁴ Olexiy Sagan,⁵ Elena Fedosiuk,⁶ Anita F. Das,⁷ David Skarinsky,^{8,a} Paul B. Eckburg,^{8,a} and Evelyn J. Ellis-Grosse^{8,a}

- **465 hospitalized randomized patients (233 and 231 were treated with ZTI-01 and PIP-TAZ) with suspected or microbiologically confirmed cUTI/AP were randomized 1:1 to 6 g ZTI-01 q8h**
- or 4.5 g intravenous (IV) piperacillin-tazobactam (PIP-TAZ) q8h for a fixed 7-day course (no oral switch); patients with concomitant bacteremia could receive up to 14 days.
- **Results.** overall success rates of **64.7%** (119/184 patients) vs **54.5%** (97/178 patients), respectively Clinical cure rates at test of cure (TOC, day 19–21) were high and similar between treatments (90.8% [167/184] vs 91.6% [163/178], respectively).

BMJ Open Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial

BMJ Open 2015;**5**:e007363.

Clara Rosso-Fernández,^{1,2} Jesús Sojo-Dorado,³ Angel Barriga,¹ Lucía Lavín-Alconero,¹ Zaira Palacios,^{3,4} Inmaculada López-Hernández,³ Vicente Merino,⁵ Manuel Camean,⁵ Alvaro Pascual,^{3,6} Jesús Rodríguez-Baño,^{3,7} and the FOREST Study Group

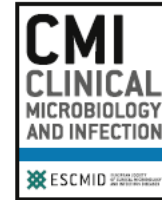
- **Fosfomycin sodium intravenous 4g every 6 hours iv (60 min infusion)**
- **Meropenem intravenous 1g every 8 hours (15-30 min infusion)**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Systematic review

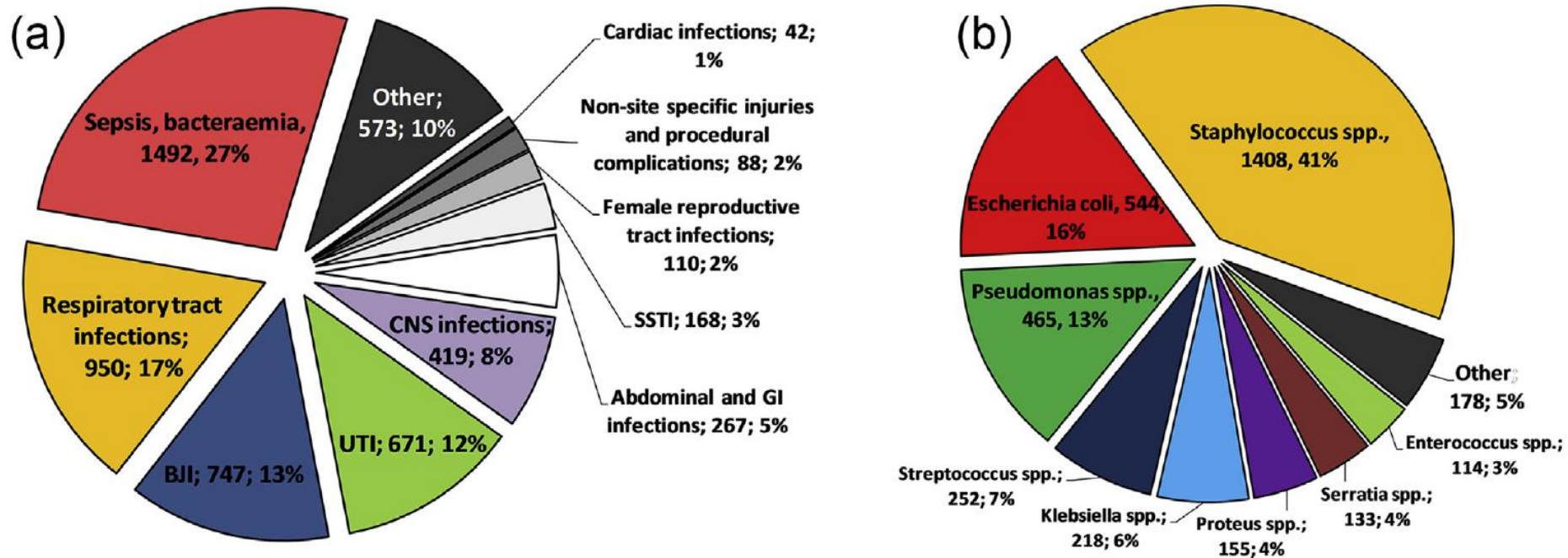
Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature

B. Grabein¹, W. Graninger², J. Rodríguez Baño^{3,4}, A. Dinh⁵, D.B. Liesenfeld^{6,*}

- **128** studies on iv fosfomycin in **5527** patients were evaluated. Fosfomycin was predominantly used for sepsis/bacteraemia, urinary tract, respiratory tract, bone and joint, and CNS infections.
- No difference in clinical or microbiological efficacy between fosfomycin and other antibiotics was observed in comparative trials.
- The pooled estimate for **resistance development** during fosfomycin monotherapy was 3.4% .
- Included studies explored iv fosfomycin as an antistaphylococcal agent in monotherapy and combination therapy, whereas studies from 1990 focused on combination therapy (fosfoymcin + b-lactams or aminoglycosides) for challenging infections frequently caused by multidrug-resistant organisms.
- Conclusion: Intravenous fosfomycin can play a vital role in the antibiotic armamentarium, given its long history of effective and safe use. However, well-

Descriptive summary of the studies reviewed

Grabein *et al.* Clin Microbiol Infect 2017



ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med 2019;380:729-40.

Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections

Florian M.E. Wagenlehner, M.D., Daniel J. Cloutier, Pharm.D.,
Allison S. Komirenko, Pharm.D., Deborah S. Cebrik, M.S., M.P.H.,
Kevin M. Krause, M.B.A., Tiffany R. Keepers, Ph.D., Lynn E. Connolly, M.D., Ph.D.,
Loren G. Miller, M.D., M.P.H., Ian Friedland, M.D., and Jamie P. Dwyer, M.D.,
for the EPIC Study Group*

RCT **609** patients, in a 1:1 ratio to receive iv plazomicin (15 mg/kg of body weight once daily) or meropenem (1 g/8 hours), with **optional oral step-down therapy after at least 4 days of iv therapy**, for a total of 7 to 10 days of therapy

Plazomicin was noninferior to meropenem with respect to the primary efficacy end points. **At day 5**, composite cure was observed in **88.0%** of the patients (168 of 191 patients) in the plazomicin group and in **91.4%** (180 of 197 patients) in the meropenem group

At the test-of-cure visit, a higher percentage of patients in the plazomicin group than in the meropenem group were found to have microbiologic eradication, including eradication of Enterobacteriaceae that were not susceptible to aminoglycosides (**78.8% vs. 68.6%**) and ESBL-Enterobacteriaceae (**82.4% vs. 75.0%**)

Temocillin

- Η Temocillin είναι μία καρβοξυπενικιλίνη ανθεκτική σε β λακταμάσες. δραστική έναντι ESBL- και AmpC-εντεροβακτηριακών, αλλά μειωμένη δραστικότητα έναντι *Pseudomonas*, *Acinetobacter* spp. και αναεροβίων.
- Αν και αποτελεί μία carbapenem-sparing επιλογή κυκλοφορεί σε λίγες Ευρωπαϊκές χώρες (Αγγλία και Βέλγιο)
- Σε πολυκεντρική μελέτη στην Αγγλία, μεταξύ 92 λοιμώξεων (42 BSIs), τα αποτελέσματα με temocillin ήταν ενθαρρυντικά, με κλινική και μικροβιολογική ίαση σε 86% και 84%*.
- Προοπτική, τυχαιοποιημένη, control μελέτη στο Βέλγιο, κατέδειξε ότι σε βαρέως πάσχοντες ή δόση της temocillin για επίτευξη φαρμακολογικού στόχου είναι 2 g x 3 σε συνεχή έγχυση**

* Balakrishnan I, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2011; **66(11): 2628–31**

** Laterre PF, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2015; **70(3): 891–8**

Σύσταση

Fosfomycin, Αμινογλυκοσίδες, temocillin

- Η Fosfomycin συστήνεται για ESBL-PE UTIs και ως step-down θεραπεία.
- Περιορισμένη εμπειρία με μονοθεραπεία αμινογλυκοσιδών και δεν συστήνεται
- Αμινογλυκοσίδες σε συνδυασμό με άλλα AMB για UTIs και IAIs με “source-controlled” ESBL-PE , ως “carbapenem sparing” επιλογή.
- Για την temocillin, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες σε διάφορες κατηγορίες ασθενών για τεκμηρίωση της θεραπευτικής σημασίας για ESBL-PE BSIs.

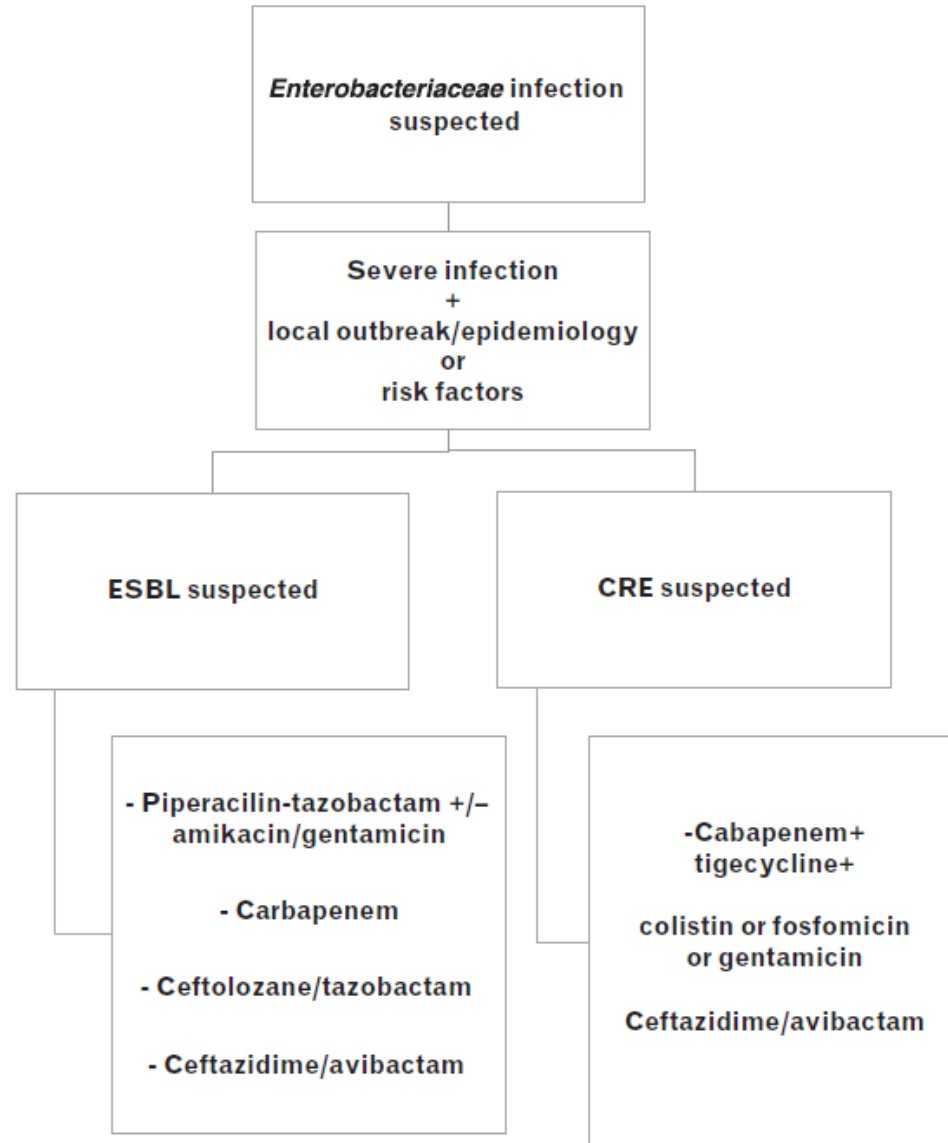
Ποιος ο ρόλος των πρόσφατα
εγκεκριμένων φαρμάκων για λοιμώξεις από
ESBL-PE?

New drugs with *in vitro* activity against extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE).

New drug	<i>In vitro</i> activity
Ceftazidime–avibactam	ESBL AmpC <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC) OXA-48 Not active against metallo- β -lactamase (MBL)
Ceftaroline–avibactam	ESBL Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> AmpC KPC OXA-48?
Ceftolozane–tazobactam	ESBL Some AmpC Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Imipenem–relebactam	ESBL AmpC KPC OXA-48 Not active against MBL
Plazomicin	ESBL AmpC KPC OXA VIM Not active against some NDM

Empiric treatment in patients with severe infection and risk factors for suspected ESBL

Bassetti M, et al Curr Opin Infect Dis 2016, 29:583–594



First line therapy for ESBL infections

Bassetti M, et al Curr Opin Infect Dis 2016, 29:583–594

ESBL			
<i>Enterobacteriaceae</i> PTZ			
MIC ≤ 16/4 mg/l			
Primary BSI	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
First-line therapy			
Piperacillin–tazobactam 16/2 g every 24 h i.v. (a)	As for BSIs	Piperacillin–tazobactam 16/2 g every 24 h i.v. (a)	As for BSIs
Meropenem 1 g q 6 h i.v. (b) or ertapenem 500 mg every 6 h i.v. (c) or imipenem 0.5 g every 6 h i.v. (d) or imipenem 1 g every 8 h i.v. (d)		Meropenem 1 g q 6 h i.v. (b) or ertapenem 500 mg every 6 h i.v. (c) or imipenem 0.5 g every 6 h i.v. (d) or imipenem 1 g every 8 h i.v. (d)	
Ceftolozane/tazobactam 1.5 g every 8 h i.v.		Tigecycline 50 mg every 12 h i.v. (e) Ceftolozane/tazobactam 1.5 g every 8 h i.v. + metronidazole 500 mg every 8 h i.v.	
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.		Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole 500 mg every 8 h i.v.	

Second line therapy for ESBL infections

Bassetti M, et al Curr Opin Infect Dis 2016, 29:583–594

ESBL			
<i>Enterobacteriaceae</i> PTZ			
MIC ≤ 16/4 mg/l			
Primary BSI	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Carbapenems i.v. + amikacin 15–20 mg/ kg/day every 24 h i.v. or tigecycline 50 mg every 12 h i.v. (e)	As for BSIs	As for BSIs	Carbapenems i.v. + amikacin 15–20 mg/kg/day every 24 h i.v. or fosfomycin 4g every 6h i.v.
<i>Enterobacteriaceae</i> PTZ MIC > 16/4 mg/l and/or severe infection			
Meropenem 1 g q 6 h i.v. (b) or ertapenem 500 mg every 6 h i.v. (c) or imipenem 0.5 g every 6 h i.v. (d) or imipenem 1 g every 8 h i.v. (d)	As for BSIs	Meropenem 1 g q 6 h i.v. (b) or ertapenem 500 mg every 6 h i.v. (c) or imipenem 0.5 g every 6 h i.v. (d) or imipenem 1 g every 8 h i.v. (d)	As for BSIs
Ceftolozane/tazobactam 1.5 g every 8 h i.v.		Ceftolozane/tazobactam 1.5 g every 8 h i.v. + metronidazole 500 mg every 8 h i.v.	
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.		Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole 500 mg every 8 h i.v.	

Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections

Tamma PD et al. *Clin Infect Dis* 2020 Oct 27

- **Question 2: What are preferred antibiotics for the treatment of pyelonephritis and complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by ESBL-E?**
- Recommendation: Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin, levofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole are preferred treatment options for pyelonephritis and cUTIs caused by ESBL-E.

- oral fosfomycin do not achieve adequate concentrations in the renal parenchyma and should be avoided if the upper urinary tract is infected*.

* U.S. Food and Drug Administration. MONUROL (fosfomycin tromethamine) SACHET [package insert]. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050717s005lbl.pdf

Accessed 5 August 2020.

Recommended antibiotic treatment options for presumed or confirmed extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), assuming *in vitro* susceptibility to agents in table

Tamma PD et al. *Clin Infect Dis* 2021

Source of Infection	Preferred Treatment	Alternative Treatment (first-line options not available or tolerated)
Cystitis	Nitrofurantoin, trimethoprim-sulfamethoxazole	Amoxicillin-clavulanate, single-dose aminoglycosides, fosfomycin (<i>E. coli only</i>) Ciprofloxacin, levofloxacin, ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin
Pyelonephritis or cUTI	Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin, levofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole	

Recommended antibiotic treatment options for presumed or confirmed extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), assuming *in vitro* susceptibility to agents in table

Tamma PD et al. *Clin Infect Dis*

Source of Infection	Preferred Treatment
Infections outside of the urinary tract	Meropenem, imipenem-cilastatin, ertapenem Oral step-down therapy to ciprofloxacin, levofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole should be considered b

b Oral step-down therapy can be considered after susceptibility to the oral agent is demonstrated, patients are afebrile and hemodynamically stable, appropriate source control is achieved, and there are no issues with intestinal absorption.

APPROPRIATE PRESCRIBING
MULTIDRUG RESISTANT
education
Antimicrobial stewardship
resistance
safety
Antimicrobial
RESPONSIBILITY
ANTIMICROBIAL
MEDICATION
ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP antibiotics
appropriate
responsibility SAFETY
medication
Stewardship
EDUCATION
judicious
appropriate prescribing
RESISTANCE
stewardship
STEWARDSHIP
multidrug-resistant
organisms
JUDICIOUS
antimicrobial
ORGANISMS

ANTIBIOTIC STEWARDSHIP



Health and Safety

Infection Prevention and Control





“THE THOUGHTLESS PERSON PLAYING WITH PENICILLIN TREATMENT IS MORALLY RESPONSIBLE FOR THE DEATH OF THE MAN WHO SUCCUMBS TO INFECTION WITH THE PENICILLIN-RESISTANT ORGANISM. I HOPE THIS EVIL CAN BE AVERTED.”

Sir Alexander Fleming
Discovered penicillin; 1928

Kale Brock