

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



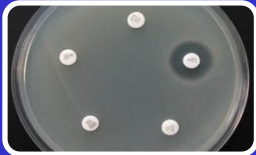
Antibiotics revolutionized medicine!

The introduction of penicillin in the 1950's increased the chance of survival for pneumonia patients from 25% to 80%

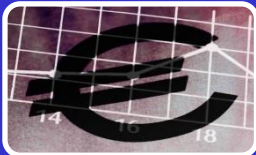


Antibiotic Resistance threatens to return us to the pre-antibiotic era

- In Tanzania, Antibiotic Resistance has decreased the rate of survival from neonatal gram-negative infections from 70% to 20%



In the EU, >670 000 infections due to MDR bacteria and 33 000 patients deaths annually (EMA/ECDC report) 1



Extra health-care costs and productivity losses of at least 1,5 billion EURO per year

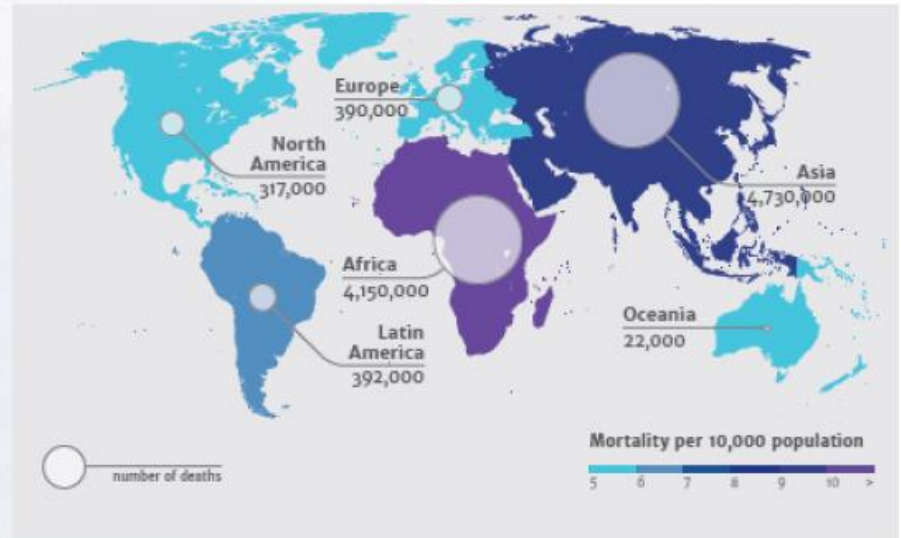
1. Shallcross LJ , Howard SJ , Fowler T , et al. Tackling the threat of antimicrobial resistance: from policy to sustainable action. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2015;370:20140082

Increasing Awareness and Political Commitment

Mortality and Economic Impact

- In 2050, up to 10 million deaths/year
- 2-3.5 percent reduction of GDP
- Total global cost of up to \$USD 100 billion

Deaths Associated to AMR each year until 2050

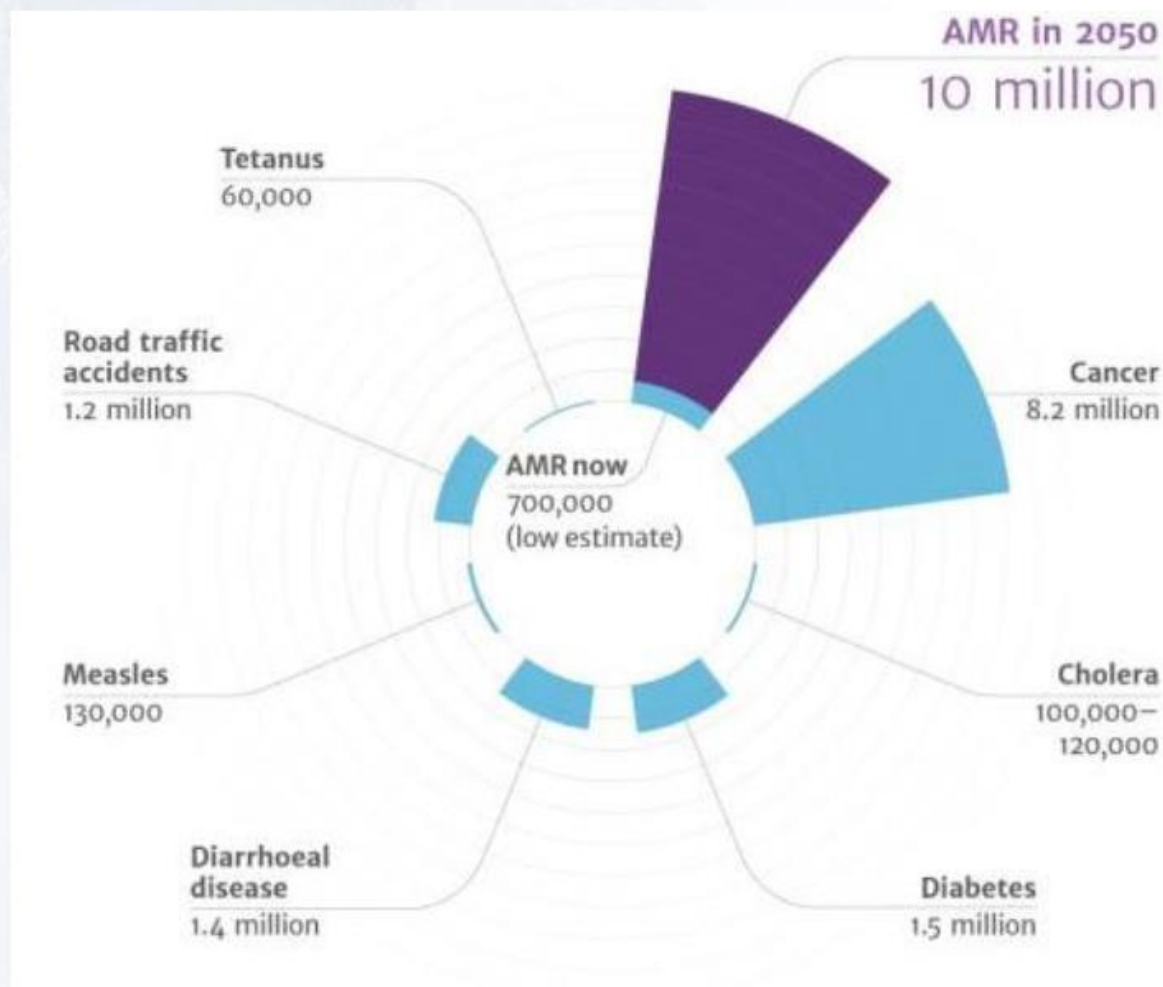


J. O'Neil, 2014. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.

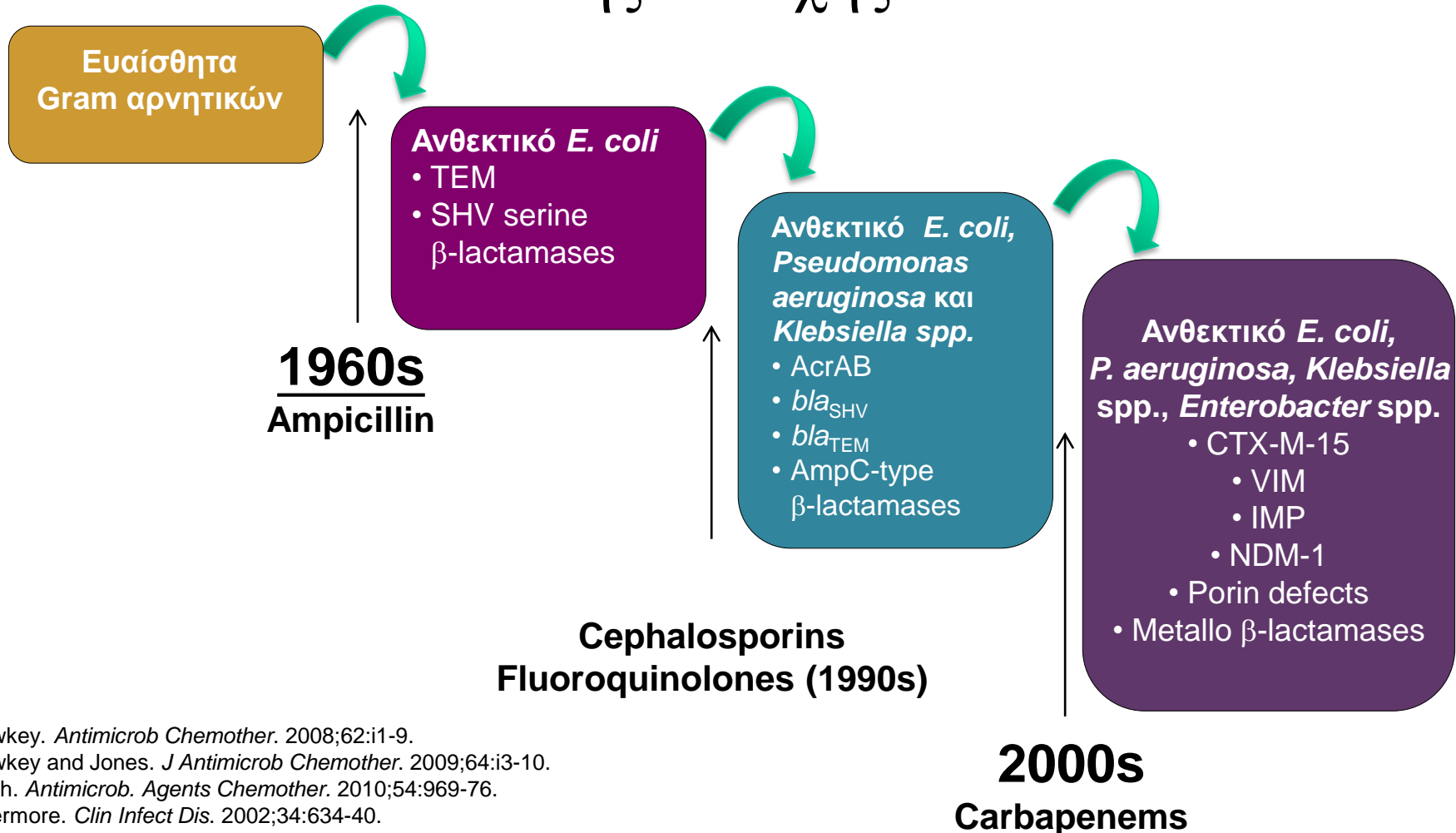
Global Action Plan for Antimicrobial Resistance



Deaths attributable to AMR by 2050



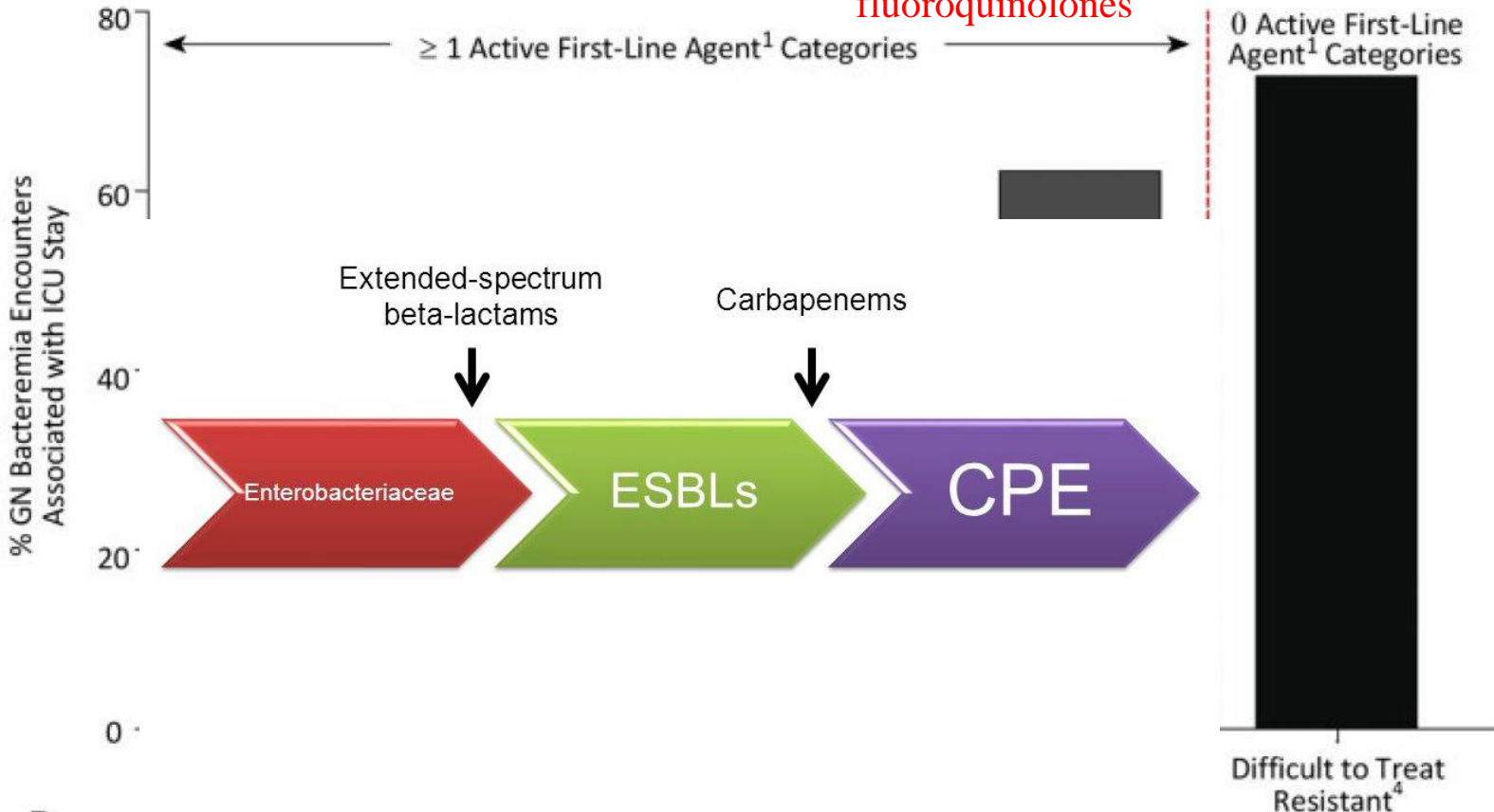
Η επικράτηση των Gram αρνητικών βακτηρίων έχει οδηγήσει σε σταδιακή αύξηση της αντοχής



1. Hawkey. *Antimicrob Chemother.* 2008;62:i1-9.
2. Hawkey and Jones. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:i3-10.
3. Bush. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54:969-76.
4. Livermore. *Clin Infect Dis.* 2002;34:634-40.
5. Olivares et al. *Front Microbiol.* 2013;4:103.

Relevance of difficult to treat (DTR) pathogens

First line agents: carbapenems, other β -lactams, and fluoroquinolones



DTR: susceptible to 'reserve agents', including colistin, aminoglycosides and tigecycline

Susceptible² Fluoroquinolone Resistant Extended Spectrum Cephalosporin³ Resistant Carbapenem Resistant Difficult to Treat Resistant⁴

Inappropriate Antibiotic Therapy Was Related to Mortality

A meta-analysis of 57 studies assessed the consequences of **appropriate*** vs **inappropriate** initial antibiotic therapy in the treatment of Gram-negative bacterial infections in the hospital setting¹

Appropriate Initial Antibiotic Therapy

Has been related to **decrease in mortality** of 62% in 39 studies



Inappropriate Initial Antibiotic Therapy

Has been related to **increased mortality** of 2.5x and **increased length of stay** by a median of 3 days



Περίπτωση

- Άνδρας 45 ετών, με ΣΔ τύπου II, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία, προσήλθε στα ΤΕΠ με πυρετό από τριήμερου, 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 επί 10ήμερο, με βελτίωση της συμπτωματολογίας.

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. Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη
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.

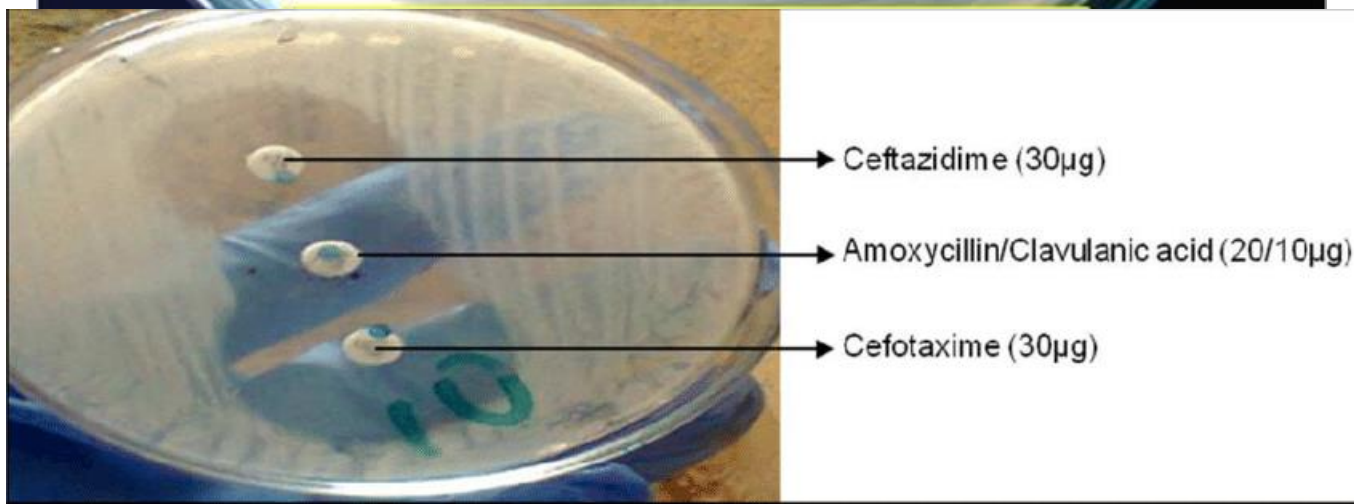
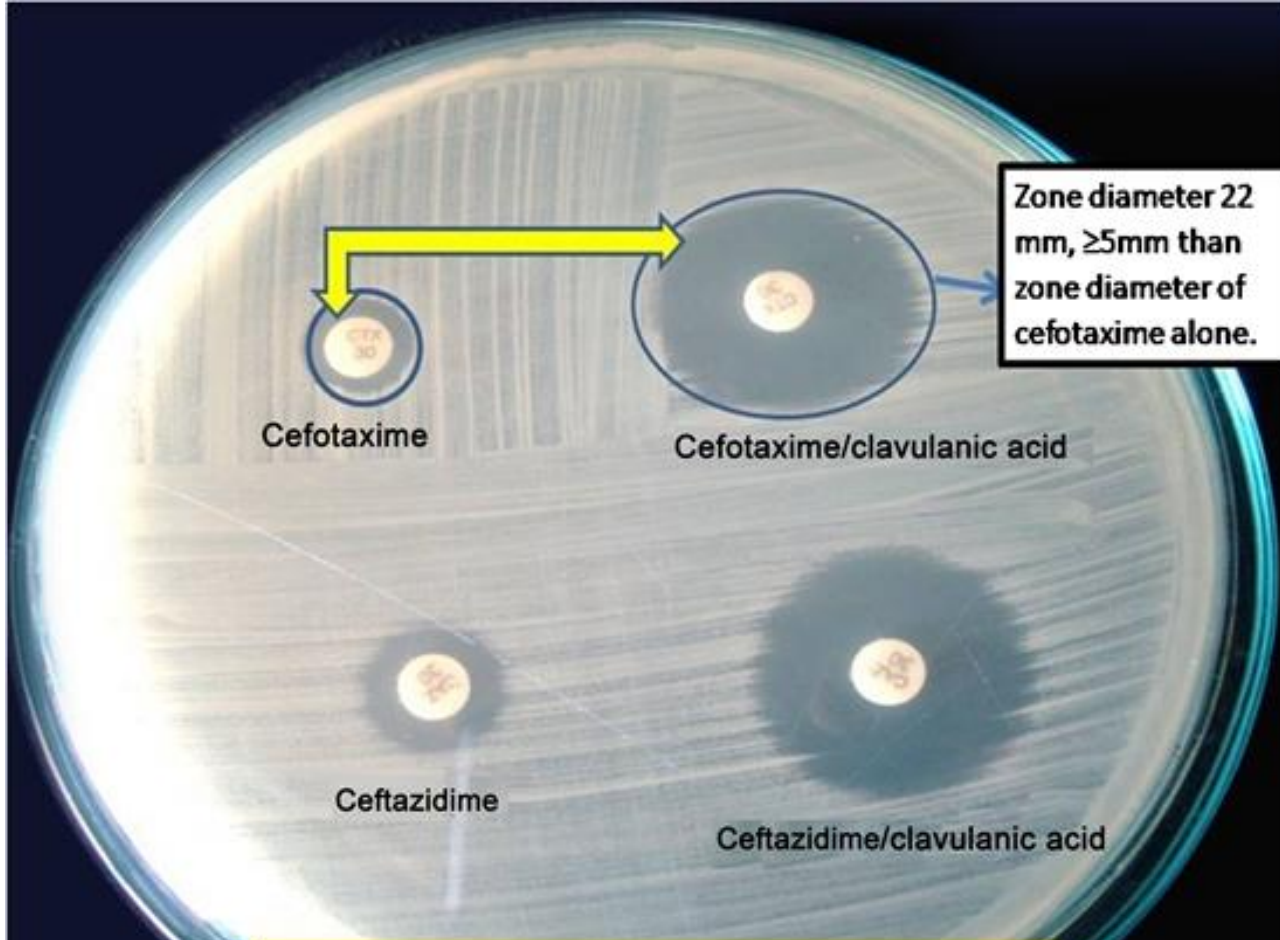
Περίπτωση

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

ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ (Ούρα)	Φυσ. Τιμές	Μονάδες	11/10/22 21:13
<input type="checkbox"/> ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ (Ούρα)			OK
<input type="checkbox"/> Αναπτύχθηκε (Ούρα)			Escherichia coli
<input type="checkbox"/> Αμικασίνη (Ούρα)			E (2)
<input type="checkbox"/> Αμπικιλλίνη (Ούρα)			A
<input type="checkbox"/> Αμοξυκιλλίνη+Κλαβ/κό οξύ (Ούρα)			A
<input type="checkbox"/> Αζιτρεονάμη (Ούρα)			ME (4)
<input type="checkbox"/> Γενταμικίνη (Ούρα)			A (>8)
<input type="checkbox"/> Ιμιπενέμη (Ούρα)			E (<=0.25)
<input type="checkbox"/> Κεφαμανδόλη (Ούρα)			A
<input type="checkbox"/> Κεφεπίμη (Ούρα)			ME (2)
<input type="checkbox"/> Κεφουροξίμη (Ούρα)			A
<input type="checkbox"/> Κεφοξιπίνη (Ούρα)			A
<input type="checkbox"/> Κεφοταξίμη (Ούρα)			A
<input type="checkbox"/> Κεφταζιντίμη (Ούρα)			A (8)
<input type="checkbox"/> Κεφταζιντίνη+Αβιμπακτάμη (Ούρα)			E (<=0.12)
<input type="checkbox"/> Κεφτολοζάνη+Ταζομπακτάμη (Ούρα)			E (<=0.02)
<input type="checkbox"/> Κολιστίνη (Ούρα)			E (<=0.5)
<input type="checkbox"/> Λεβοφλοξασίνη (Ούρα)			ME (1)
<input type="checkbox"/> Μεροπενέμη (Ούρα)			E (<=0.25)
<input type="checkbox"/> Νιτροφουραντοίνη (Ούρα)			A
<input type="checkbox"/> Πιπερακιλλίνη+Ταζομπακτάμη (Ούρα)			E (<=4)
<input type="checkbox"/> Σiproφλοξασίνη (Ούρα)			ME (0.5)
<input type="checkbox"/> Τιγκεκυκλίνη (Ούρα)			E (<=0.5)
<input type="checkbox"/> Τριμεθροπίμη+Σουλφαμεθοξαζόλη (Ούρα)			A (>160)
<input type="checkbox"/> Φωσφομυκίνη (Ούρα)			E (<=16)
<input type="checkbox"/> ESBL (Ούρα)			ΘΕΤΙΚΟ



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 b-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		

Adequate coverage for MDR should be empirically guaranteed in critically ill patients with severe infections and risk factors for MDR, in order not to delay active treatment

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

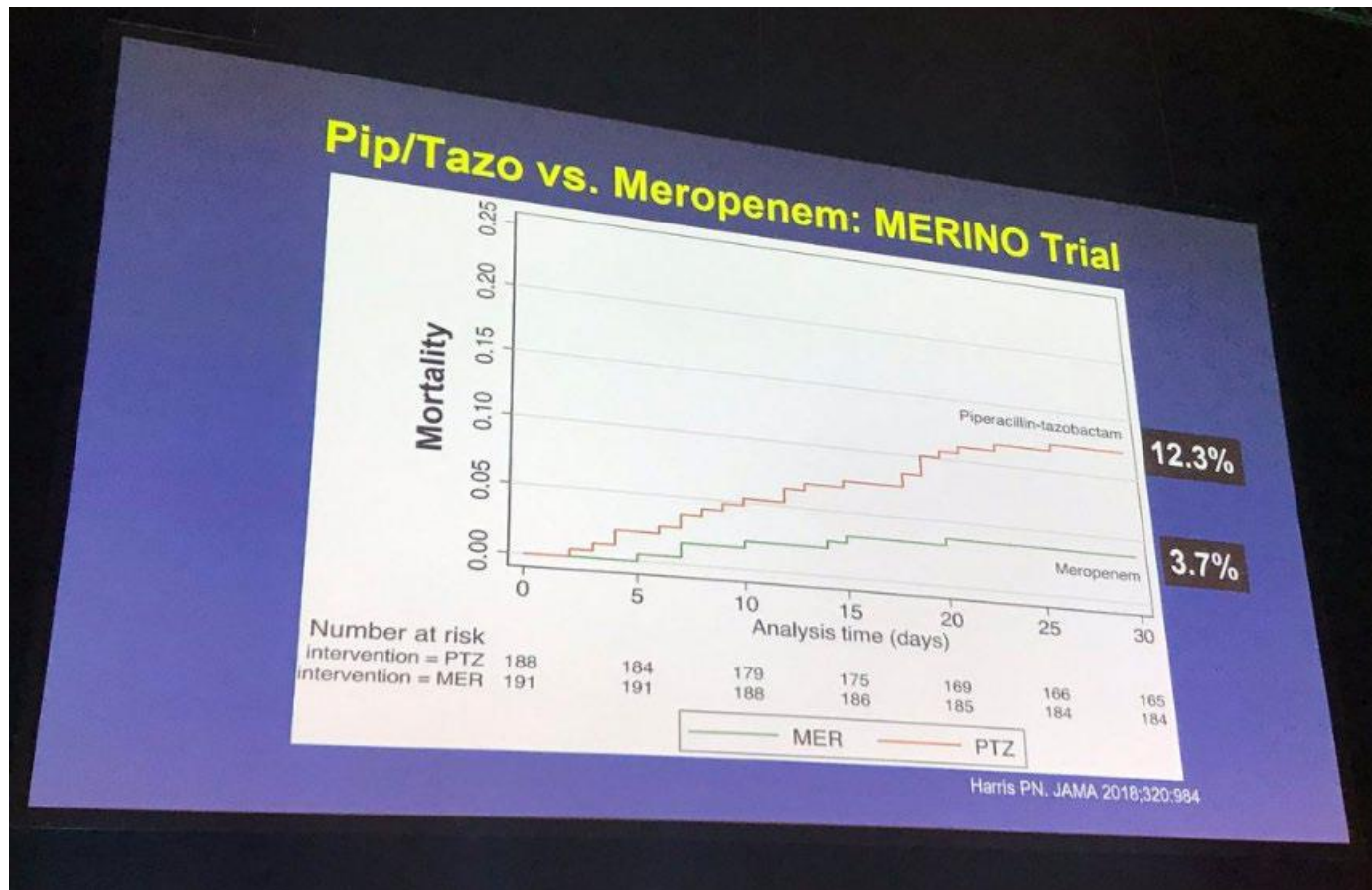
ABSTRACT β -Lactam/ β -lactamase inhibitors (BLBLIs) were compared to carbapenems in two cohorts of hematological neutropenic patients with extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) bloodstream infection (BSI): the empirical therapy cohort (174 patients) and the definitive therapy cohort (251 patients). 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 *K pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial.



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.

First and second line treatment for ESBLs (extended spectrum b-lactamases) infections

Piperacillin/ tazobactam MIC \leq 16mg/L

First Line

- Piperacillin ~~+~~ tazobactam
- Carbapenems
- Ceftolozane/ tazobactam
- Ceftazidime/avibactam

Second Line

Meropenem + Amikacin
or Tigecycline
or Fosfomycin

Piperacillin/ tazobactam MIC $>$ 16mg/L and/or severe infection

- Carbapenems
- Ceftolozane/ tazobactam
- Ceftazidime/avibactam
- Cefiderocol
- Meropenem/vaborbactam
- Imipenem/cilastatin-relebactam

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 απαιτούνται περαιτέρω μελέτες 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

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
- Λεβοφλοξασίνη
- Τιγκεκυκλίνη
- Φωσφομυκίνη per os
- Νέα απεικόνιση?

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

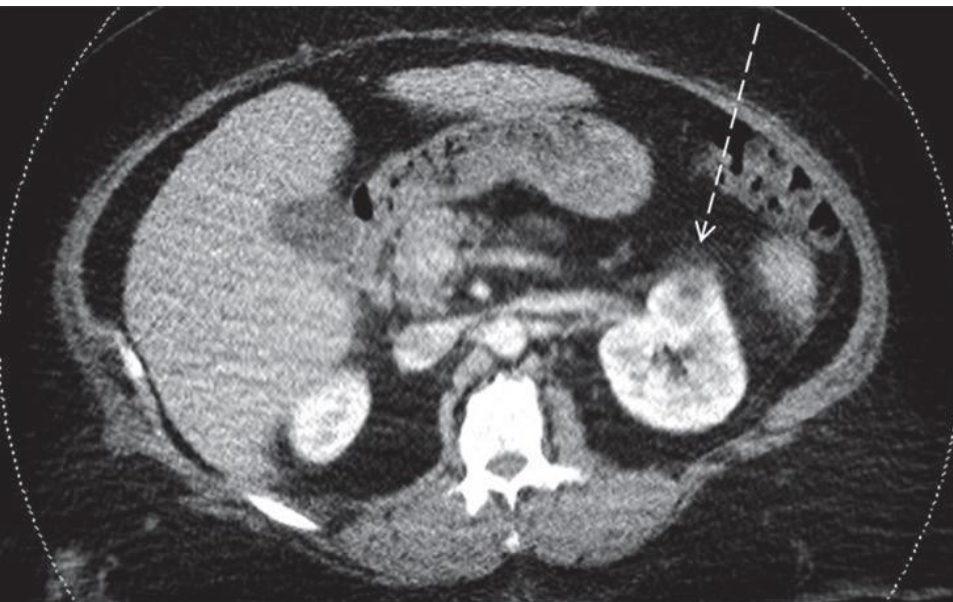
- **Question 3: What are preferred antibiotics for the treatment of infections outside of the urinary tract caused by ESBL-E?**
- *Recommendation:* A carbapenem is preferred for the treatment of infections outside of the urinary tract caused by ESBL-E.

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

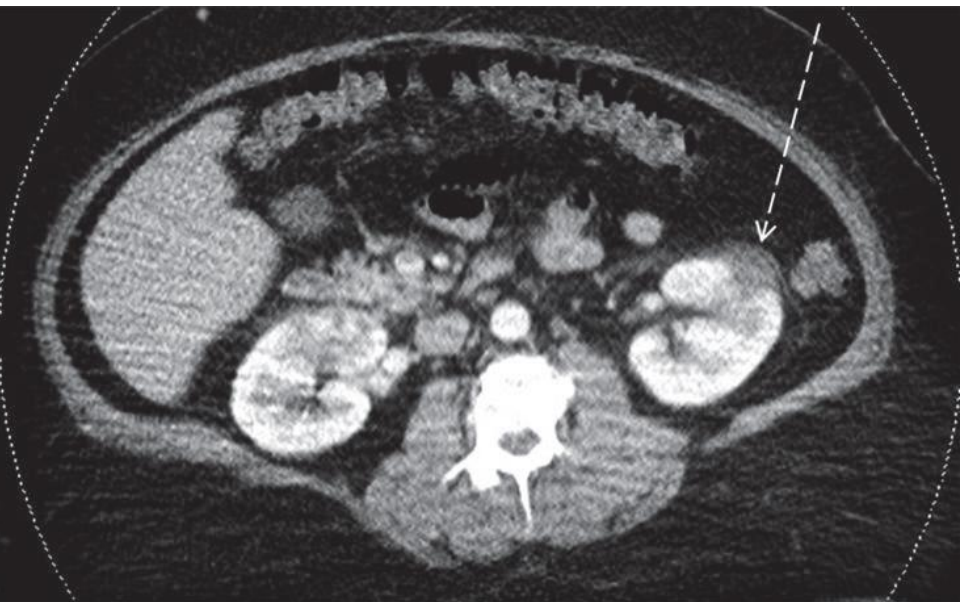
- If a carbapenem is initiated and susceptibility to ciprofloxacin, levofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole is demonstrated, transitioning to these agents is preferred over completing a treatment course with a carbapenem.
- Clinicians should avoid oral step-down to nitrofurantoin, fosfomycin, 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)

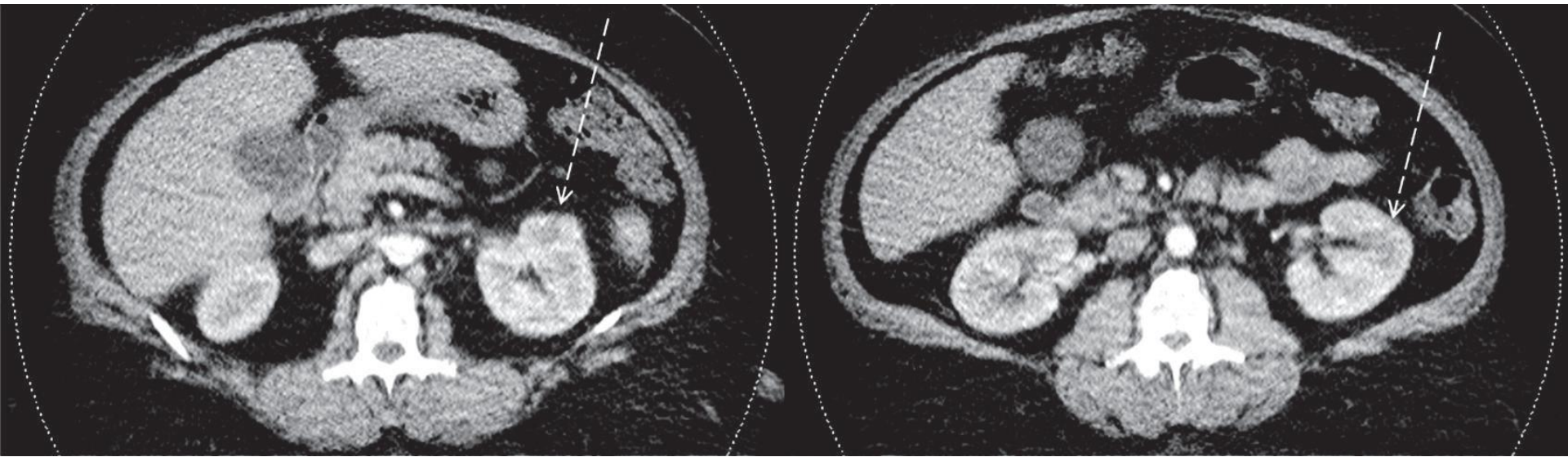
CT scan κοιλίας με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό την 5^η ημέρα από την εισαγωγή. Ανέδειξε 2 εστίες AP, στον άνω και μέσο πόλο και περινεφρική διήθηση λίπους και πάχυνση περιτονίας Gerota's. Επίσης μικρούς παρααορτικούς λεμφαδένες. Το 1 απόστημα στον άνω πόλο 2.5 X 2.3 cm σε διάμετρο [CT scan (1)] και το άλλο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

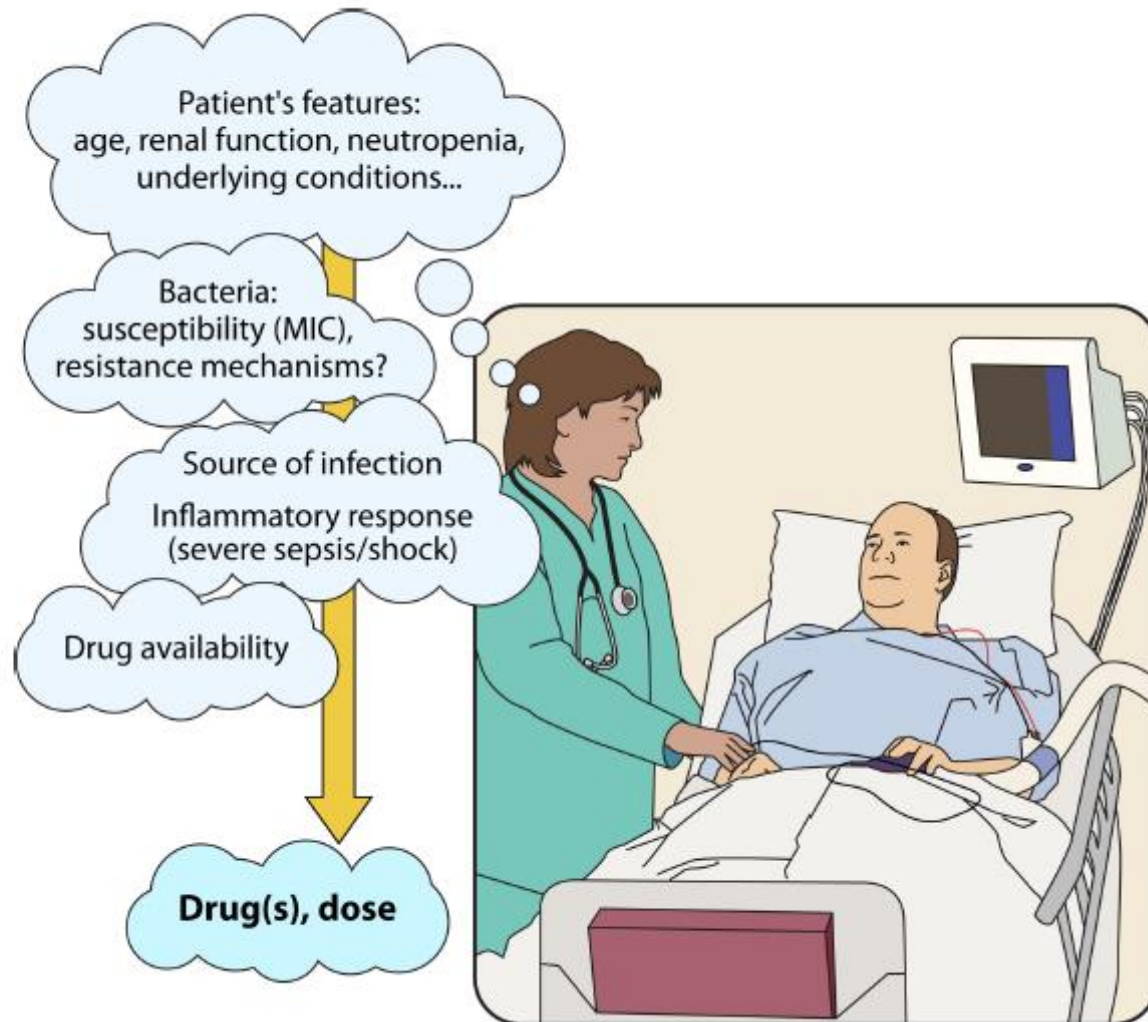
- Ο ασθενής συνέχισε την ίδια αγωγή, απύρετος και σε αρίστη κατάσταση μετά την συμπλήρωση 4 εβδομάδων αγωγής.
- Περιοδικά είχε ήπιο άλγος ΑΡ οσφυικής χώρας, που υφίετο με λήψη παρακεταμόλης. WBC και CRP εντός φυσιολογικών ορίων.
- Υπεβλήθη σε νέα CT scan κοιλίας.....

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 των 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

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.

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 $\mu\text{g/mL}$).

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 συχνά “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. Linselmeyer 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 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) 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).

Is fosfomycin noninferior to ceftriaxone or meropenem for bacteremic urinary tract infections due to multidrug-resistant *Escherichia coli*?



JAMA Network Open. 2022;5(1):e2137277.



Original Investigation | Infectious Diseases

Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections A Randomized Clinical Trial

Jesús Sojo-Dorado, MD, PhD; Inmaculada López-Hernández, MD, PhD; Clara Rosso-Fernandez, MD, PhD; Isabel M. Morales, MD, PhD; Zaira R. Palacios-Baena, MD, PhD; Alicia Hernández-Torres, MD, PhD; Esperanza Merino de Lucas, MD, PhD; Laura Escolà-Vergé, MD, PhD; Elena Bereciartua, MD; Elisa García-Vázquez, MD, PhD; Vicente Pintado, MD, PhD; Lucía Boix-Palop, MD; Clara Natera-Kindelán, MD, PhD; Luisa Sorlí, MD, PhD; Nuria Borrell, MD, PhD; Livia Giner-Oncina, PharmD, PhD; Concha Amador-Prous, MD, PhD; Evelyn Shaw, MD, PhD; Alfredo Jover-Saenz, MD; Jose Molina, MD; Rosa M. Martínez-Alvarez, MD; Carlos J. Dueñas, MD; Jorge Calvo-Montes, MD; Jose T. Silva, MD, PhD; Miguel A. Cárdenes, MD; María Lecuona, MD, PhD; Virginia Pomar, MD, PhD; Lucía Valiente de Santis, MD; Genoveva Yagüe-Guirao, MD, PhD; María Angeles Lobo-Acosta, MD; Vicente Merino-Bohórquez, PharmD; Alvaro Pascual, MD, PhD; Jesús Rodríguez-Baño, MD, PhD; and the REIPI-GEIRAS-FOREST group

22 Spanish hospitals from June 2014 to December 2018

143 adults with MDR bacteremic UTIs due to *E coli*, clinical and microbiological cure was achieved by **68.6%** of patients treated with **fosfomycin** and **78.1%** of patients treated with comparators, with fosfomycin not reaching noninferiority.

This was due to an increased rate of adverse event–related discontinuations with fosfomycin (8.5% vs 0%).

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)**



Systematic review

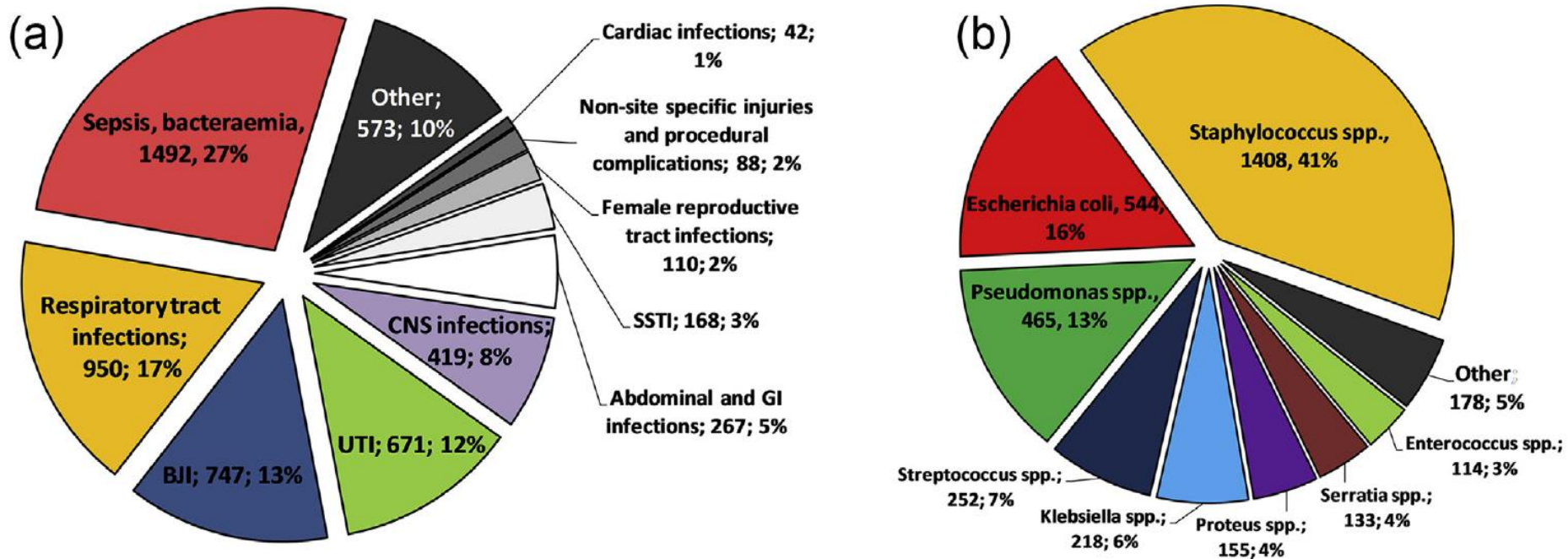
Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature

B. Grabein ¹, W. Graninger ², J. Rodríguez Baño ^{3,4}, A. Dinh ⁵, 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% .
- fosfoymcin + b-lactams or aminoglycosides for challenging infections frequently caused by MDR organisms.
- Conclusion: Intravenous fosfomycin can play a vital role in the antibiotic armamentarium, given its long history of effective and safe use. However, well-designed randomized controlled trials are still desired.

Descriptive summary of the studies reviewed

Grabein *et al.* Clin Microbiol Infect 2017



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**

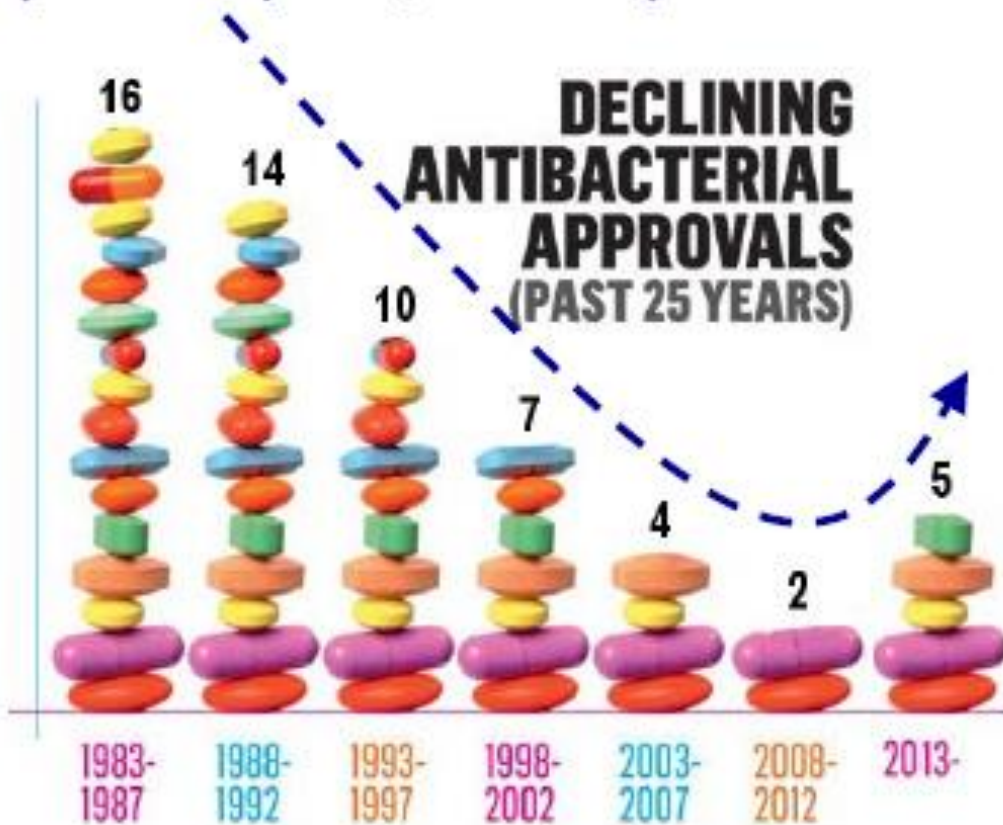
Σύσταση

Fosfomycin, Αμινογλυκοσίδες, temocillin για ESBL

- 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.

New antimicrobials....

Approvals by FDA/EMA – systemic antibiotics



- dalbavancin
- oritavancin
- tedizolid
- ceftazidime/avibactam
- ceftolozane/tazobactam
- meropenem/vaborbactam
- imipenem/relebactam
- plazomicin
- eravacycline
- cefiderocol
- telavancin
- ceftaroline

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

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%**)

Activity of Ceftazidime-Avibactam

β -lactamases

Serine Enzymes

Class A

Older TEM & SHV,
ESBLs: new TEM,
SHV, CTX-M

KPC

Class C

AmpC

Class D

OXA-48
like

Metallo enzymes (MBLs)

Class B

~~IMC-1
VIM-1~~

Inhibitory capacity remains variable

Expected activity of new β lactams and β lactam/BLI combinations against common β lactamases

	CRE				CRAB	CRPA
	A	A	D	B		
	ESBL (CTX-M)	KPC (KPC-2,-3)	OXA (OXA-48)	MBL (NDM)		
Vaborbactam + meropenem	●	●	●	-	-	-
Relebactam + imipenem/cilastatin	●	●	●	-	-	?
Cefiderocol	●	●	●	●	●	●

Expected activity of approved antibiotics against priority pathogens

CRAB	CRPA	CRE	OPP
○	?	●	/

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

Health and Safety

Infection Prevention and Control



**Most expensive antibiotic is the one that
doesn't work**

4 R's of ANTIBIOTICS

Using antibiotics responsibly:

Right drug

Right time

Right dose

Right duration

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

