

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

Επιλογή Θεραπείας για πολυανθεκτικά Gram (-) στελέχη

Ευδοξία Κυριαζοπούλου, MD, MSc, PhD

Παθολόγος-Επιμελήτρια Β, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

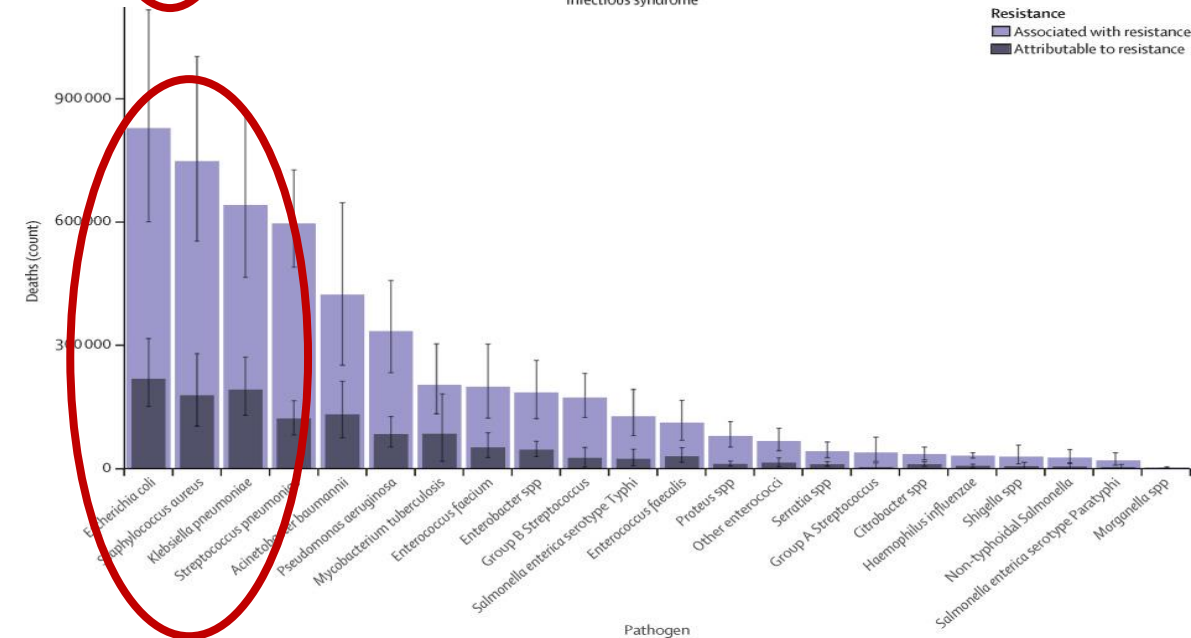
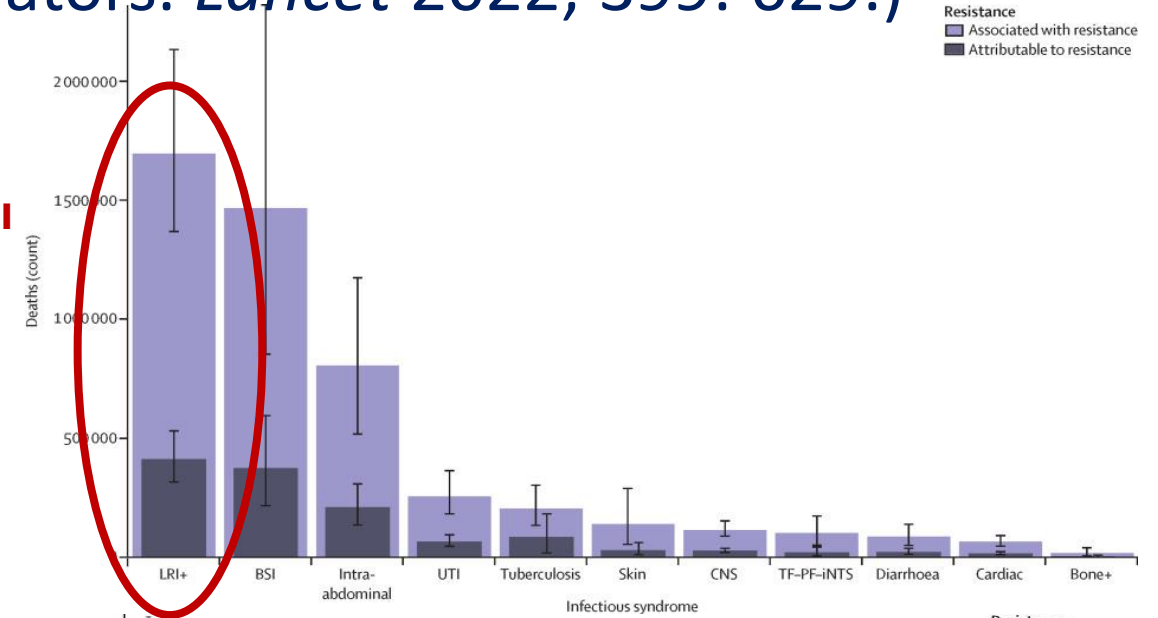
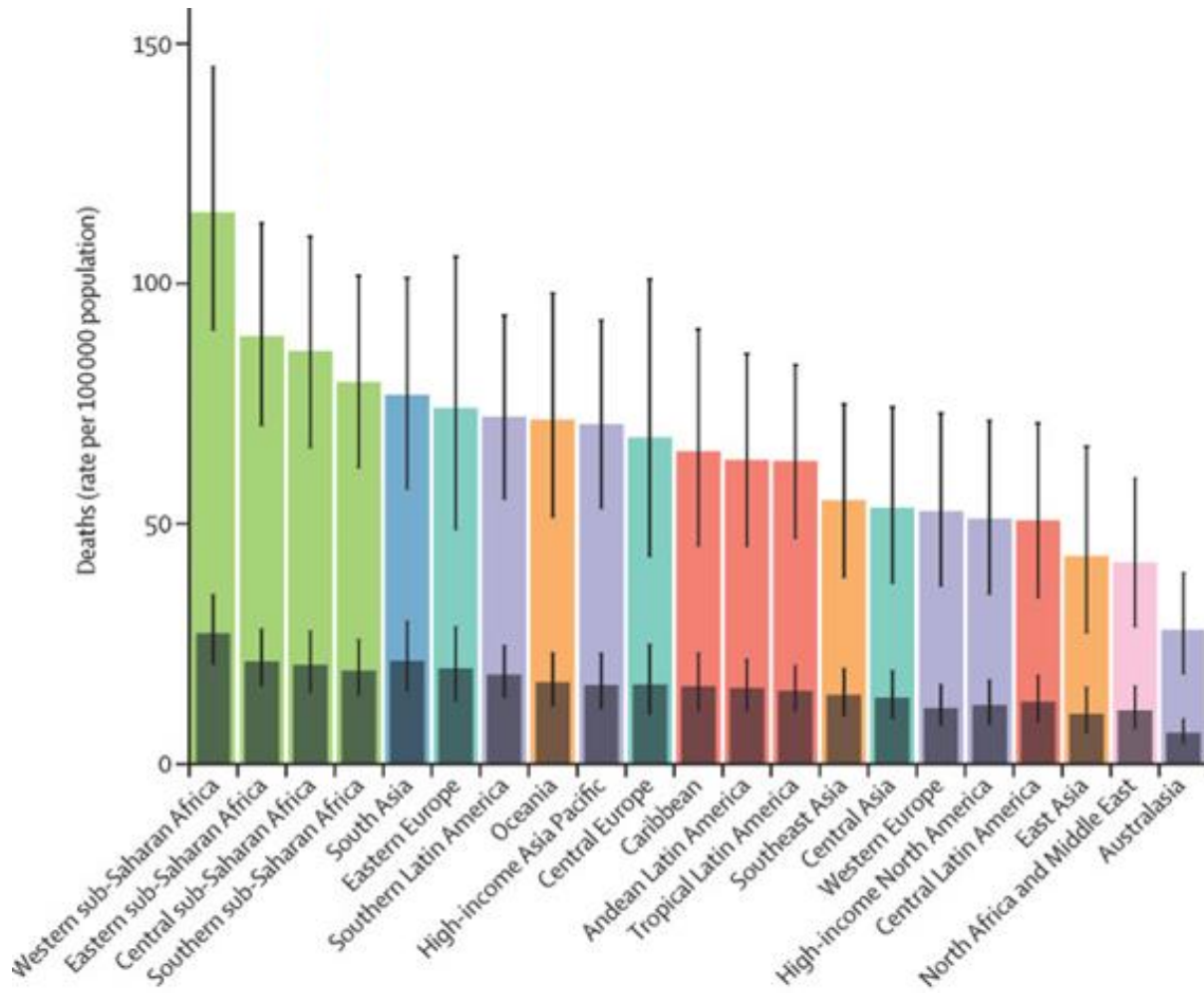
Μεταδιδάκτωρ Ερευνητής, Δ΄ Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

Global burden of antimicrobial resistance (AMR)

(Antimicrobial Resistance Collaborators. *Lancet* 2022; 399: 629.)

2019:

4,95 εκατομ. (3,62–6,57) θάνατοι AMR-σχετιζόμενοι
1,27 εκατομ. (0,91–1,71) θάνατοι AMR-αποδιδόμενοι



WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

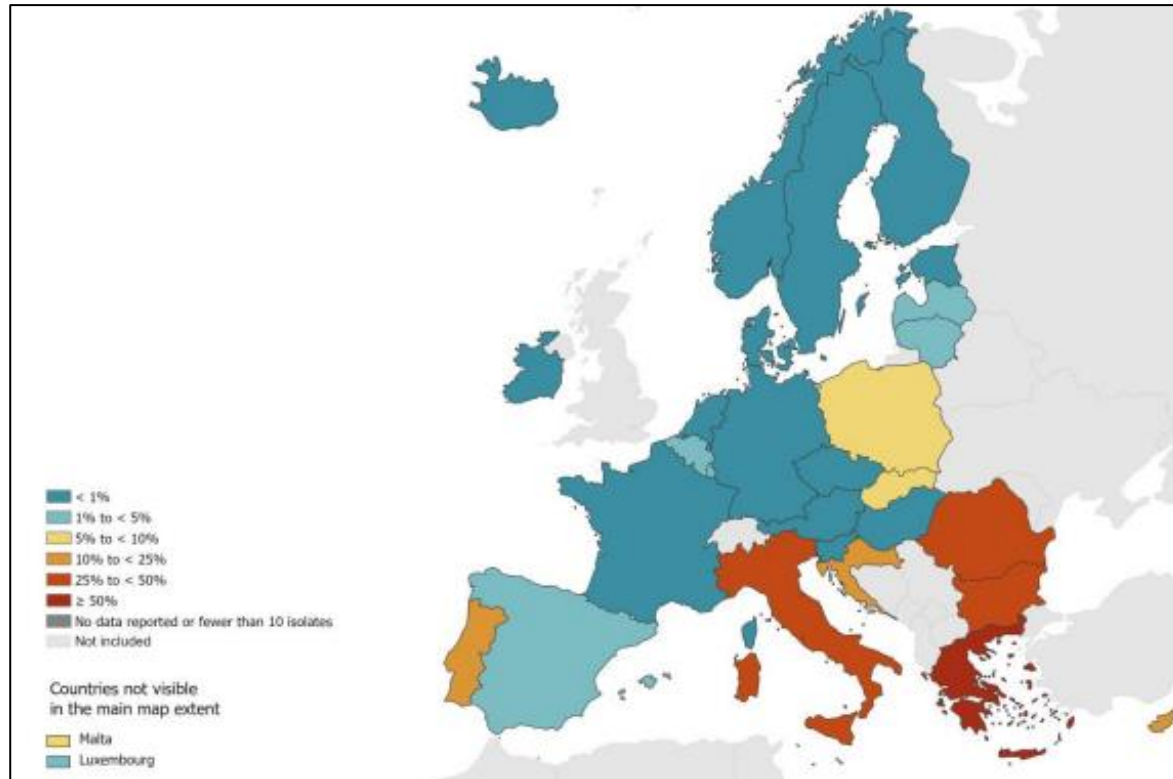
- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

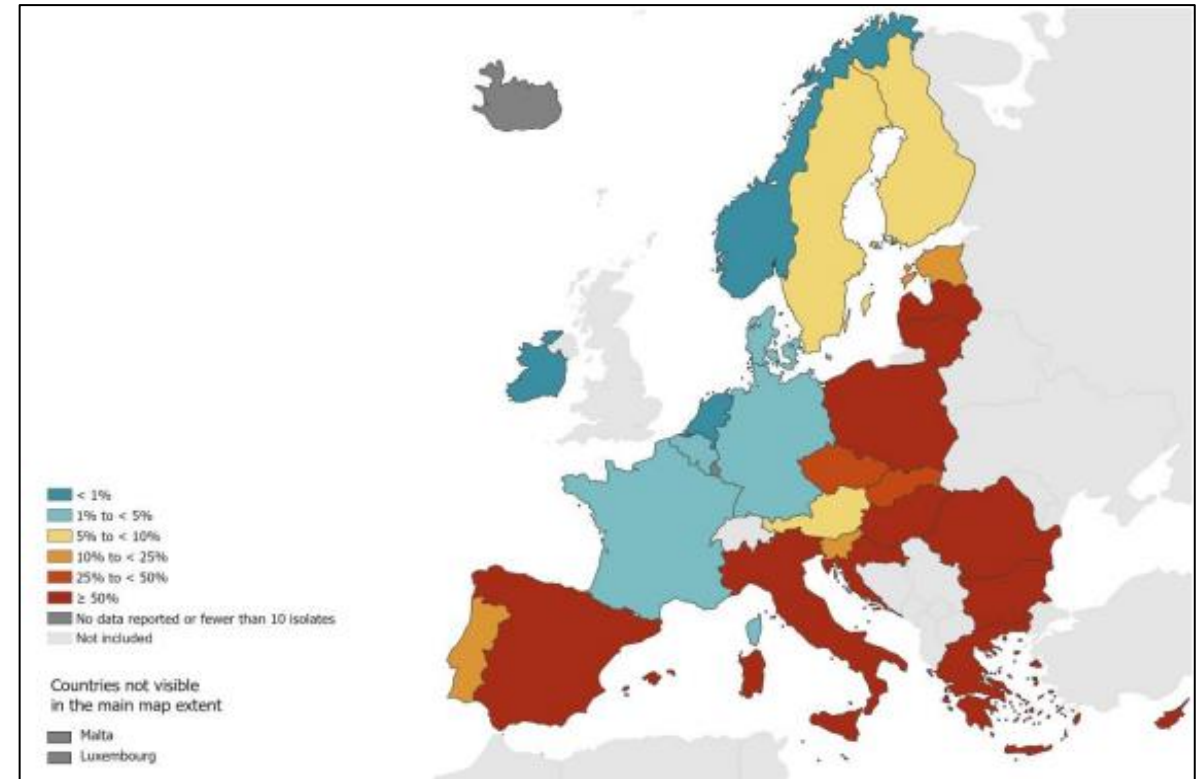
- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

Επιδημιολογία αντοχής στις καρβαπενέμες στην Ευρώπη

CR- *K.pneumoniae*



CRAB



Ελλάδα το πρόβλημα μεγάλο

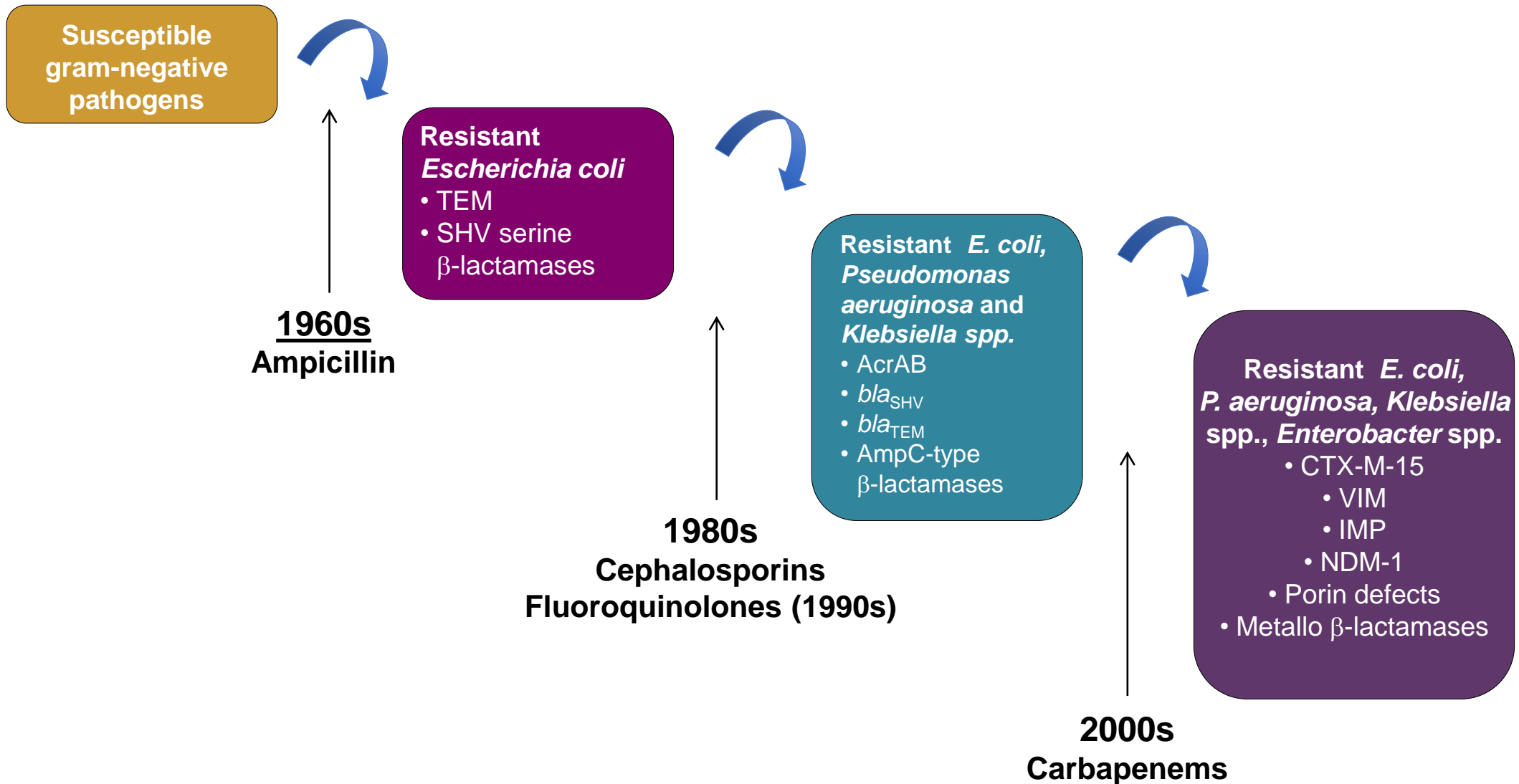
Πίνακας 1. Ελλάδα: Ιούλιος-Δεκέμβριος 2020 – Βακτηριαμίες (Σύστημα Whonet)

Είδος Gram-αρνητικών βακτηρίων	Ποσοστά Αντοχής στην Μεροπενέμη		
	Παθολογικά Τμήματα	Χειρουργικά Τμήματα	ΜΕΘ
<i>Acinetobacter baumannii</i>	90%	96%	97%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34%	32%	41%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46%	64%	88%
<i>Enterobacter spp</i>	15%	29%	32%

Ταξινόμηση β-λακταμασών κατά Ambler

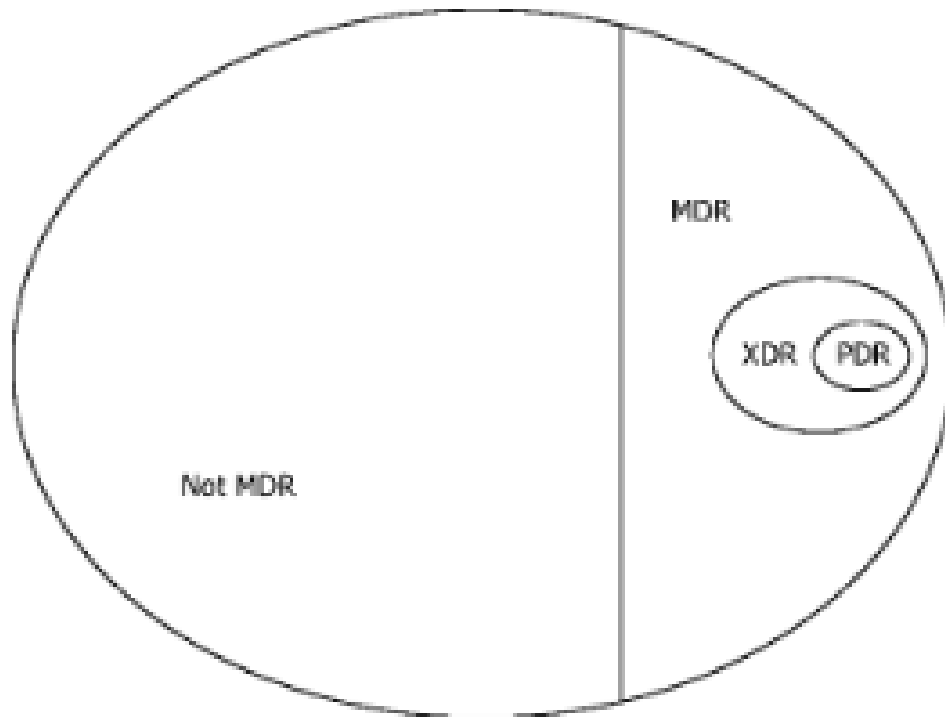
Ambler Class	A	B	C	D
Active Site	Serine	Metallo (zinc-binding thiol)	Serine	Serine
Enzyme Type	TEM, SHV, CTX-M, KPC	NMD-1, IMP, VIM	AmpC, CMY	OXA
Host Organisms	Enterobacter iaceae and Non- fermenters	Enterobacter iaceae and Non- fermenters	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobater</i> spp.	Enterobacter iaceae and Non- fermenters

Φυσική εξέλιξη των μικροβίων και ανάπτυξη αντοχής



Πολυανθεκτικά μικρόβια: Ορισμοί

(Magiorakos AP, et al. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268.)



Multi-drug resistant (MDR) = Το μικρόβιο ανθεκτικό σε τουλάχιστον 1 αντιμικροβιακό σε ≥ 3 κατηγορίες αντιμικροβιακών

Extended-drug resistant (XDR) = Το μικρόβιο ανθεκτικό σε τουλάχιστον 1 αντιμικροβιακό σε όλες εκτός από 2 (ή λιγότερες) κατηγορίες αντιμικροβιακών

Pan-drug resistant (PDR) = Το μικρόβιο ανθεκτικό σε όλα τα αντιμικροβιακά σε όλες τις κατηγορίες αντιμικροβιακών

Θεραπεία λοιμώξεων από MDR Gram (-): ESCMID/ESICM guidelines

3GCephRE

BSI, severe infection → carbapenem
Non-severe infections → pip-tazo or quinolones
cUTI without septic shock → aminoglycosides or
IV fosfomycin

new BLBLI are reserved

CRE

Severe infection → meropenem-vaborbactam or
ceftazidime-avibactam
Severe infection (MBL) → cefiderocol or aztreonam
+ ceftazidime-avibactam or 2+ old antibiotics
Non-severe infection → 1 old antibiotic

CRPA

Severe infection → ceftolozane-tazobactam or 2+
old antibiotics
Non-severe → 1 old antibiotic

CRAB

CRAB sulbactam S and HAP/VAP → ampicillin-
sulbactam.
CRAB sulbactam R → polymyxin or high-dose
tigecycline
Severe infection → 2+ antibiotics

PDR-GNB

least resistant antibiotic/s based on MICs
(good clinical practice)

*meropenem: only if MIC \leq 8 mg/L and high-dose extended-infusion
Paul M, et al. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28: 521.

Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από ESBL

ESBL { SHV
TEM
CTX-M

Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη

Προηγούμενη νοσηλεία

Διαμονή σε ίδρυμα χρονίως πασχόντων

Αιμοκάθαρση

Προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών

Παρουσία ενδαγγειακού καθετήρα

Παρουσία γαστροστομίας

Προηγούμενη λήψη κορτικοστεροειδών

Διεθνή ταξίδια

Rodríguez-Baño J, et al. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 40.

Kang CI, et al. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 312.

Lee JA, et al. *Microb Drug Resist*. 2011; 17: 267.

Chong Y, et al. *Infect Genet Evol*. 2018; 61: 185.

Η μεροπενέμη υπερέχει της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης σε ESBL βακτηριαμία: Η μελέτη MERINO

(Harris PNA, et al. *JAMA* 2018; 320: 984.)

- Μελέτη μη-κατωτερότητας
- Μικροβιαμία από *K. pneumoniae* ή *E.coli*
- R σε κεφτριαζόνη, S σε πιπ/ταζο και μεροπενέμη

N=188
Pip/taz 4.5g x 4 IV

vs

N=191
Meropenem 1g x 3 IV

Θνητότητα 30 ημερών 23 (12.3%)

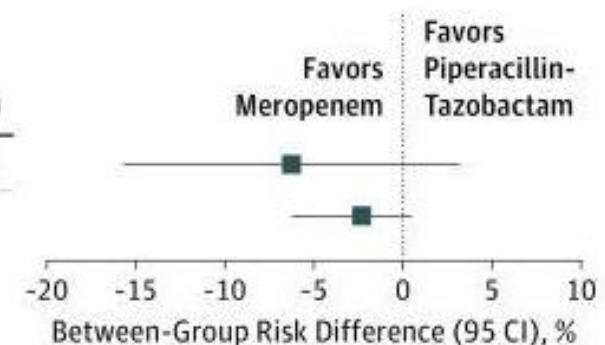
7 (3.7%)

risk difference 8.6% [$-\infty$ to 14.5%]
P = 0.90 for noninferiority

AE 5 (2.7%)

3 (1.6%)

Measure of Success	Patients Meeting End Point, No./Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI)
	Piperacillin- Tazobactam	Meropenem	
Clinical and microbiological success at day 4 ^a	121/177 (68.4)	138/185 (74.6)	-6.2 (-15.5 to 3.1)
Microbiological success at day 4	169/174 (97.1)	184/185 (99.5)	-2.3 (-6.1 to 0.4)



Carbapenem sparing strategies

- Πιπερακιλλίνη/ ταζομπακτάμη → ουροποιητικό ή χοληφόρα με MIC \leq 4 mg/L
- Κεφτολοζάνη/ ταζομπακτάμη
- Κεφεπίμη → υψηλή δόση 2g x 3 μόνο με MIC \leq 2 mg/L (↑ αποτυχία και θνητότητα)
- Κινολόνες ?

- Αμινογλυκοσίδες
- Φωσφομυκίνη

ουροποιητικό

Μελέτη ZEUS

Μη κατωτερότητα ως προς πιπ/ταζο
Επιπλεγμένη ουρολοίμωξη/πνευμονεφρίτιδα

Μελέτη FOREST

Όχι μη κατώτερη ως προς μεροπενέμη
Βακτηριαμική ουρολοίμωξη/πνευμονεφρίτιδα
Περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
Ανάπτυξη αντοχής

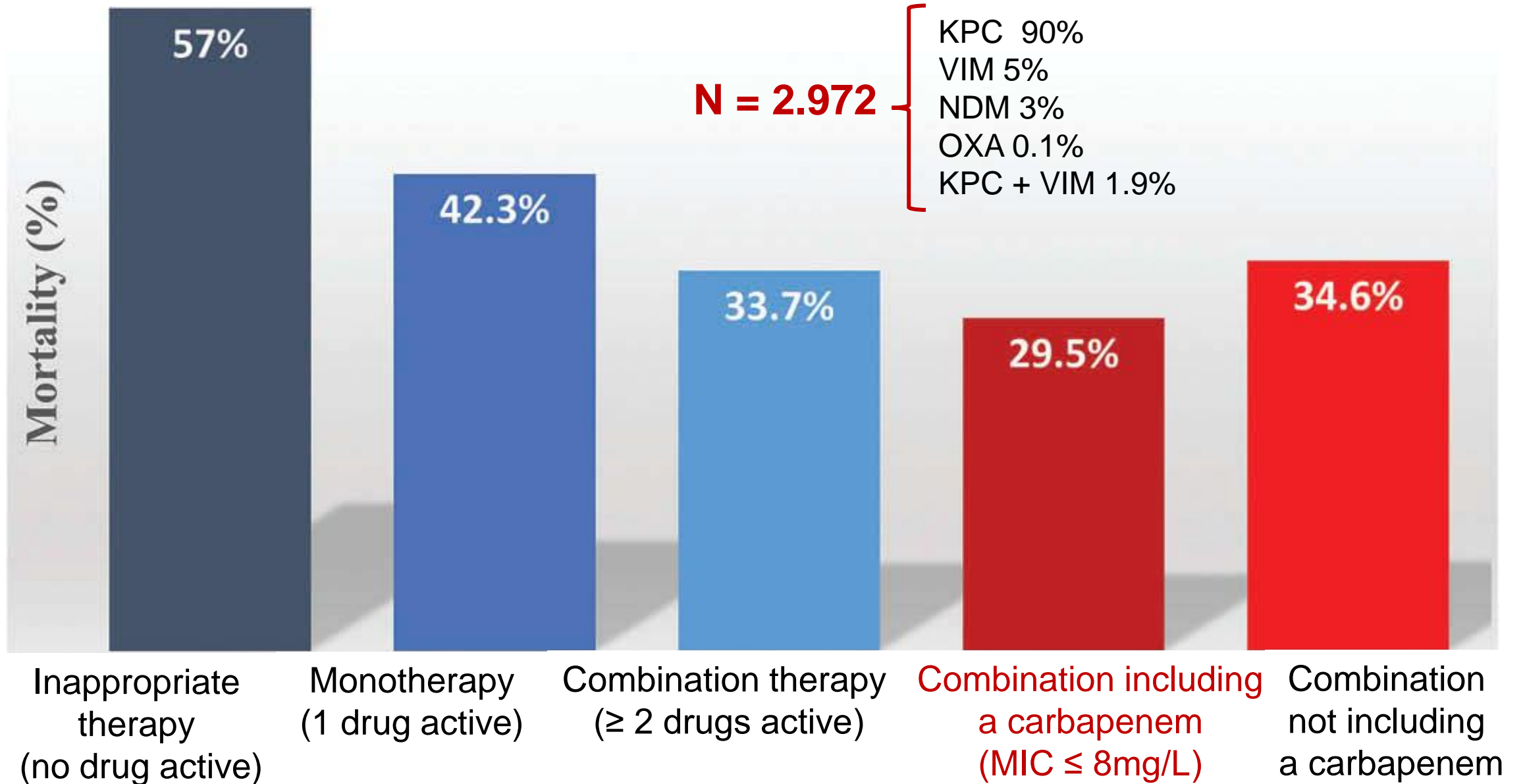
Karaiskos I, Giamarellou H. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9: 61.

Kaye KS, et al. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 2045.

Sojo-Dorado J, et al. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2137277.

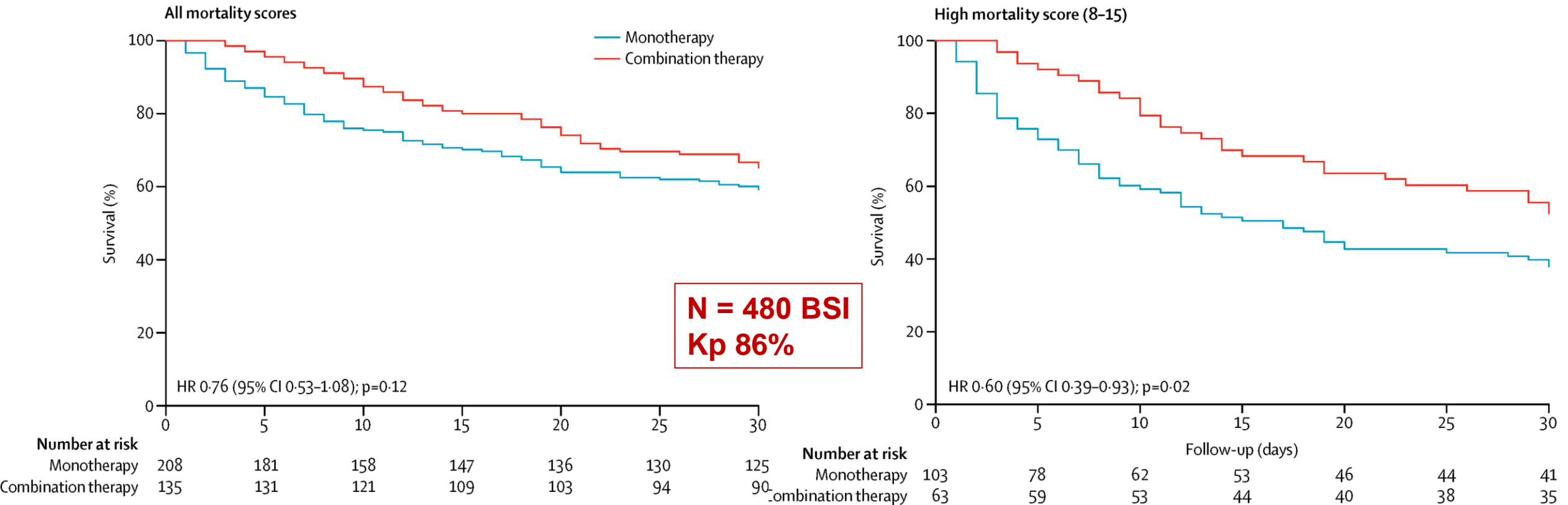
CR-Kp: Συνδυασμός υπερέχει της μονοθεραπείας

(Karaiskos I, et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 1123.)



CP-Kp: Συνδυασμός υπερέχει της μονοθεραπείας κυρίως στους βαρέως πάσχοντες

(Gutiérrez-Gutiérrez B, et al. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 726.)

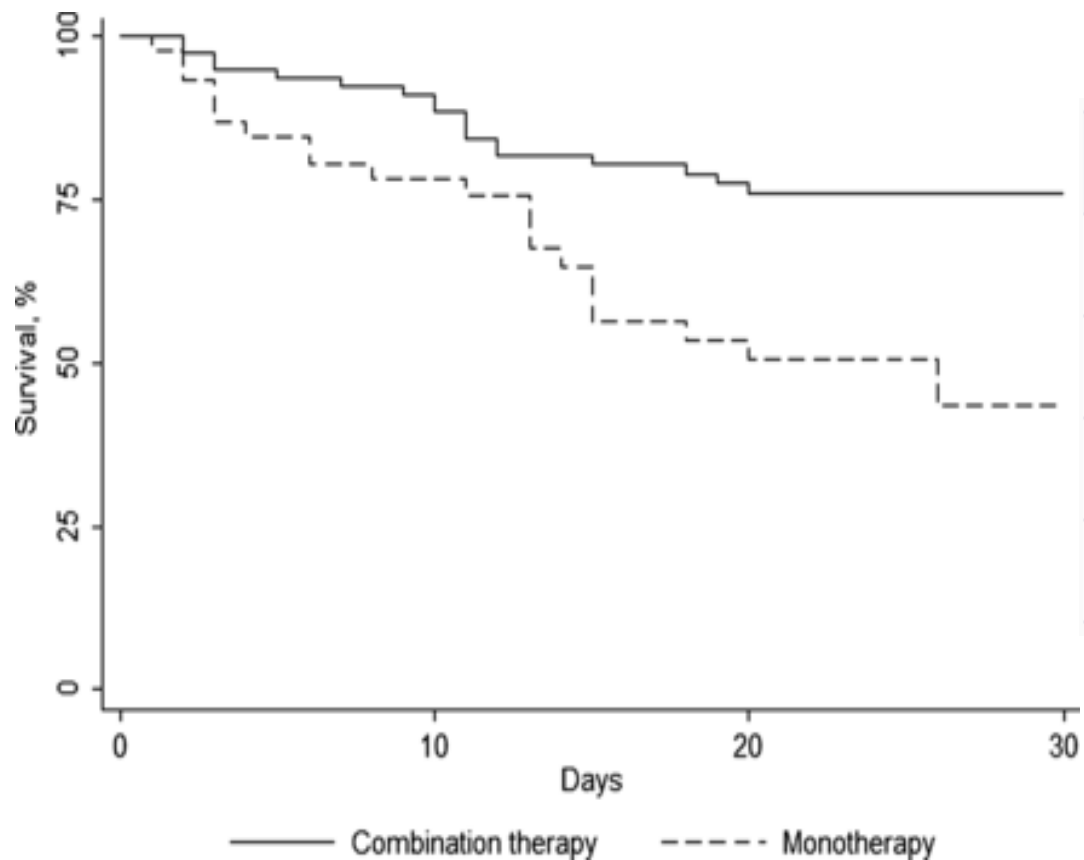


INCREMENT-CPE score

- Severe sepsis or shock at presentation (5 points)
- Pitt bacteraemia score ≥ 6 (4 points)
- Charlson comorbidity index score ≥ 2 (3 points)
- source of BSI other than urinary or biliary tract (3 points)

CR-Kp: Τιγκεκυκλίνη + κολιμυκίνη + μεροπενέμη υπερέχει

(Tumbarello M, et al. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943.)



Variable	P Value	OR (95% CI)
Presentation with septic shock	.008	7.17 (1.65–31.03)
Inadequate initial antimicrobial treatment	.003	4.17 (1.61–10.76)
High APACHE III score	<.001	1.04 (1.02–1.07)
Postantibiogram therapy with tigecycline + colistin + meropenem	.01	0.11 (.02–.69)

Στρατηγική διπλής καρβαπενέμης: Ελληνική εμπειρία

(Souli M, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1305.)

Ερταπενέμη 1g για 1 ώρα και μετά από μία ώρα
Μεροπενέμη 2g χ 3 για 3 ώρες

Salvage

KPC *K. pneumoniae* XDR, PDR

27 ασθενείς

APACHE II: 17

Κλινική επιτυχία 77.8%

Μικροβιολογική επιτυχία 74.1%

Θνητότητα 29.6%

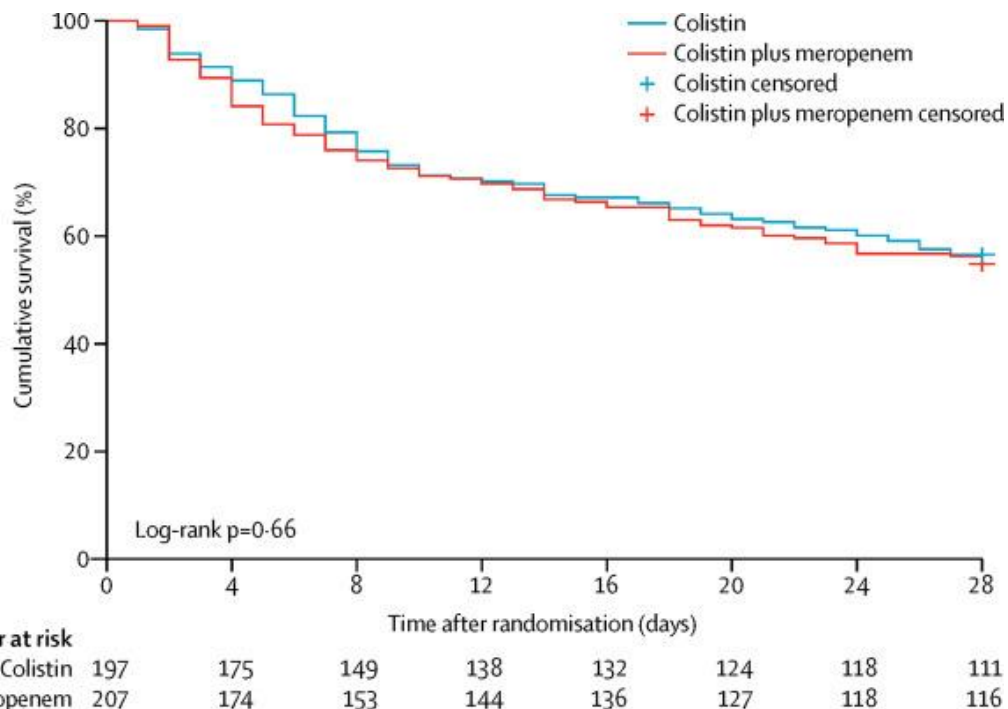


Κολιμυκίνη με ή χωρίς καρβαπενέμη: Η τυχαιοποιημένη μελέτη AIDA

(Paul M, et al. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 391.)

Pathogen		
Acinetobacter baumannii	151 (76%)	161 (77%)
Enterobacteriaceae	34 (17%)	39 (19%)
Pseudomonas/other	13 (7%)	8 (4%)
Meropenem MIC distribution	n=142	n=148
>8 mg/L	137 (97%)	144 (97%)
8 mg/L	1 (2%)	2 (1%)
>2 to <8 mg/L	4 (3%)	2 (1%)

	Colistin (n=198)	Colistin and meropenem (n=208)	RR (95% CI) for outcome with combination*	p value
Primary outcome				
Clinical failure at day 14	156 (79%)	152 (73%)	0.93 (0.83-1.03)	0.172
Secondary outcomes				
28-day mortality	86 (43%)	94 (45%)	1.03 (0.84-1.28)	0.781
Disposition at day 28	-	-	-	0.550
Dead	86 (43%)	94 (45%)	-	-
Alive, not discharged	60 (30%)	70 (34%)	-	-
Alive, discharged home	30 (15%)	22 (11%)	-	-
Alive, discharged to chronic care	22 (11%)	22 (11%)	-	-
14-day mortality	64 (32%)	70 (34%)	1.04 (0.79-1.37)	0.786
Failure with modification†	171 (86%)	177 (85%)	0.99 (0.91-1.07)	0.724
Microbiological failure	62 (31%)	73 (35%)	1.1 (0.84-1.44)	0.489



With combination treatment:

↑ diarrhea

↓ renal injury

OVERCOME (NCT01597973)

Colistin + meropenem versus
Colistin + placebo

Primary outcome: mortality

RCTs για συνδυασμό σε *A. baumannii*

Study	Pathogen	Arms	N of patients	Results
1	Colistin R-AB	Colistin-rifampicin vs Colistin alone	9	Microbiological response 100% vs 40%, P: NS Clinical response indifferent Mortality indifferent
2	CRAB	Colistin-Fosfomycin vs Colistin alone	94	Microbiological response 100% vs 81.2%, P:0.01 Clinical response indifferent Mortality indifferent
3	XDR AB	Colistin-rifampicin vs Colistin alone	210	Microbiological response 60.6% vs 44.8%, P: 0.034 Mortality indifferent
4	CRAB	Colistin-rifampicin vs Colistin alone	43	Microbiological response indifferent Time to microbiological clearance shorter Clinical response indifferent Mortality indifferent
5	MDR AB	Ampicillin/sulbactam vs Colistin alone	28	Microbiological response 61.5% vs 66.6%, P<0.2 Clinical response indifferent Mortality indifferent

1.Park HJ, et al. *J Glob Antimicrob Resist* 2019; 17: 66.

2.Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5598.

3.Durante-Mangoni E, et al. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 349.

4.Aydemir H, et al. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1214.

5. Betrosian AP, et al. *J Infect* 2008; 56: 432.

PDR *A. baumannii*

- Δεν υπάρχει gold standard θεραπεία
- Συνδυασμοί αντιμικροβιακών
- Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη υψηλή δόση (9g x 3 σε έγχυση 4h)
- Colistin-based αγωγή vs non-colistin-based αγωγή υπερέχει (OR, 1.99; 95% CI, 1.31 to 3.03; p =0.001)
- Τιγκεκυκλίνη υψηλή δόση (φόρτιση 200 mg και συνέχιση με 100 mg x 2)
- Μεροπενέμη υψηλή δόση (3g x 3 σε έγχυση 3h)
- Salvage τριπλός συνδυασμός

Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη + Τιγκεκυκλίνη + Colistin

Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη + Μεροπενέμη + Colistin

Κολιμυκίνη: βέλτιστη χρήση

(Tsuji BT, et al. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 10.)

- **Broth microdilution** = reference method for MIC testing
- **Loading dose** of 9 m IU over 0.5–1 hours and first maintenance dose 12–24 hours later
- On a dialysis day, **supplemental dose** of ~1.5 million IU for a 3- or 4-hour HD session
- **CRRT**: ~6.65 million IU every 12 hours
- Nephrotoxicity
- For invasive CRE infections, colistin **in combination** with one or more additional agents to which pathogen is S (except CRAB: monotherapy)
(Strong recommendation, very low-quality evidence; panel vote 14–1 in favor of combination therapy)

	Colistin MIC, mg/L	
	S	R
CLSI		
<i>Acinetobacter</i> spp, <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	≥ 4
EUCAST		
<i>Acinetobacter</i> spp, <i>P. aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae	≤ 2	≥ 4

Creatinine clearance mL/min	Daily dose, m IU/d
0	3.95
5 to <10	4.40
10 to <20	4.85
20 to <30	5.30
30 to <40	5.90
40 to <50	6.65
50 to <60	7.40
60 to <70	8.35
70 to <80	9.00
80 to <90	10.3
≥ 90	10.9

Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη

Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial

Marin H Kollef, Martin Nováček, Olo Kivistik, Álvaro Réa-Neto, Nobuaki Shime, Ignacio Martin-Loeches, Jean-François Timsit, Richard G Wunderink, Christopher J Bruno, Jennifer A Huntington, Gina Lin, Brian Yu, Joan R Butterson, Elizabeth G Rhee

























Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)

Florian M Wagenlehner, Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, Rabih O Darouiche

Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI)

Joseph Solomkin,¹ Ellie Hershberger,² Benjamin Miller,² Myra Popejoy,² Ian Friedland,^{2a} Judith Steenbergen,² Minjung Yoon,² Sylva Collins,² Guojun Yuan,² Philip S. Barie,³ and Christian Eckmann⁴

Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη: ισχυρή αντιψευδομοναδική δράση

Resistance Mechanisms	Outer Membrane Porin Loss OprD	β -lactamase Enzyme AmpC	Efflux Pump MexXY	Efflux Pump MexAB
Ceftolozane				
Ceftazidime				
Cefepime				
Piperacillin/tazobactam				
Imipenem				
Meropenem				



 Activity greatly decreased >>  Retains activity

Table adapted from Castanheira M, *et al.* 2014

Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη

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

RECLAIM 1,2

John E. Mazuski,¹ Leanne B. Gasink,² Jon Armstrong,⁵ Helen Broadhurst,⁵ Greg G. Stone,³ Douglas Rank,⁴ Lily Llorens,⁴ Paul Newell,⁵ and Jan Pacht⁶

Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program

Florian M. Wagenlehner,¹ Jack D. Sobel,² Paul Newell,³ Jon Armstrong,³ Xiangning Huang,⁴ Gregory G. Stone,⁵ Katrina Yates,^{3,a} and Leanne B. Gasink^{6,b}

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

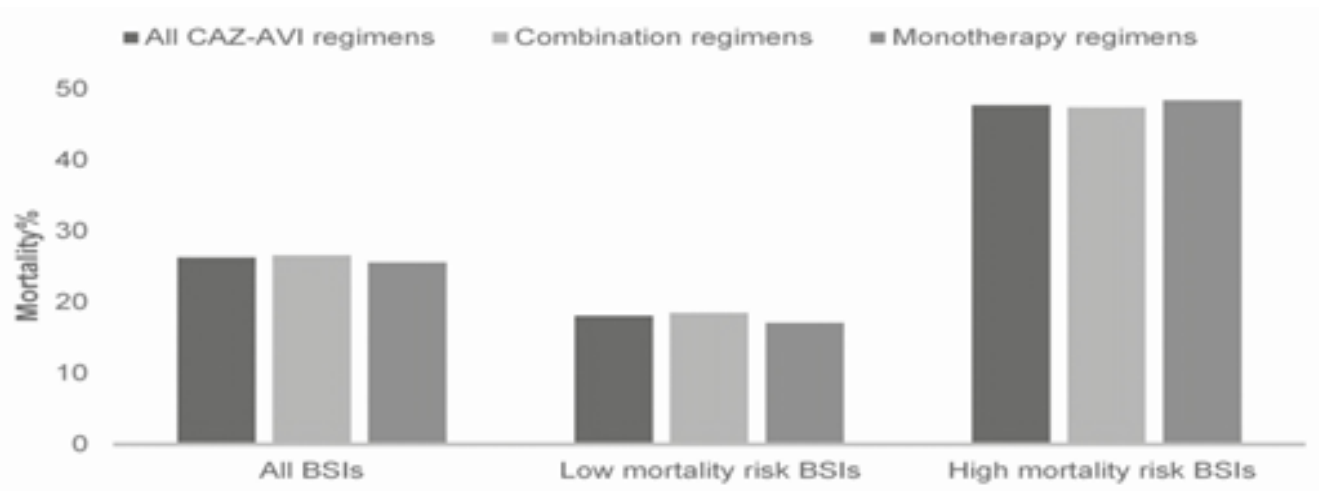
Yehuda Carmeli, Jon Armstrong, Peter J Laud, Paul Newell, Greg Stone, Angela Wardman, Leanne B Gasink

Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial

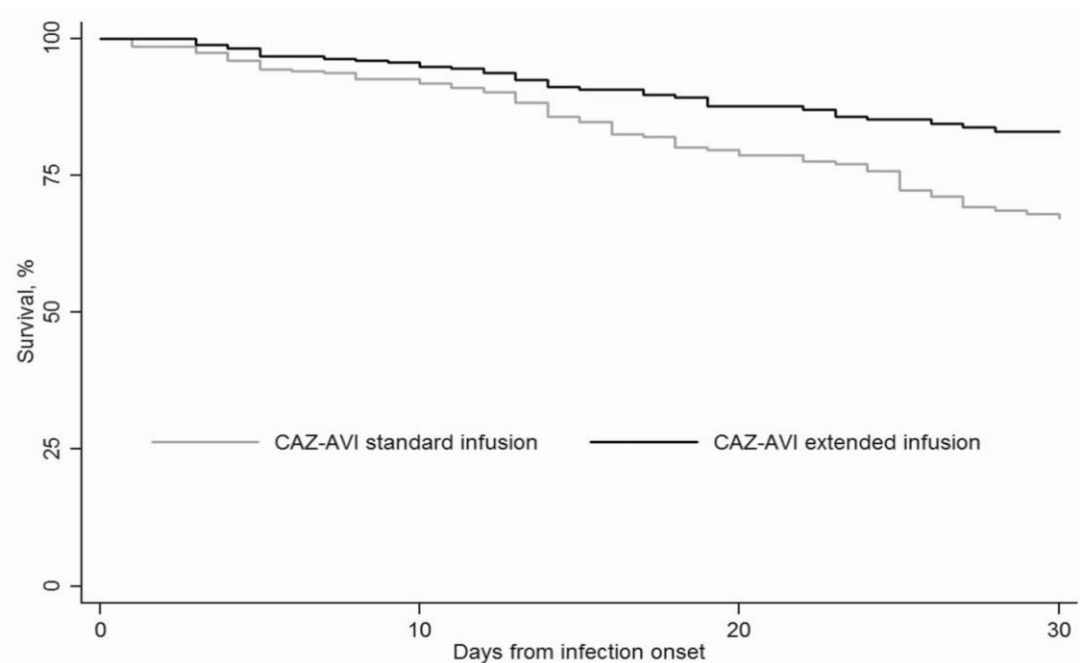
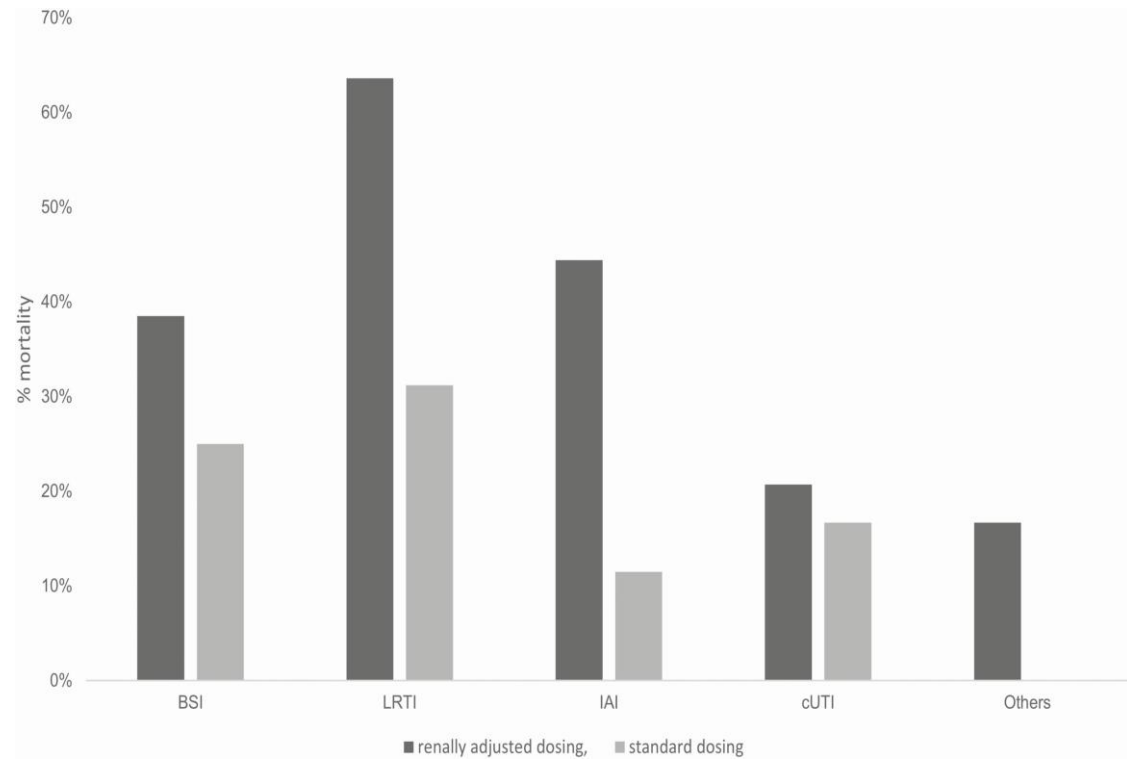
Antoni Torres, Nanshan Zhong, Jan Pacht, Jean-François Timsit, Marin Kollef, Zhangjing Chen, Jie Song, Dianna Taylor, Peter J Laud, Gregory G Stone, Joseph W Chow

Κεφαζιδίμη/αβιμπακτάμη: Real life data

(Tumbarello M, et al. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 1664.)

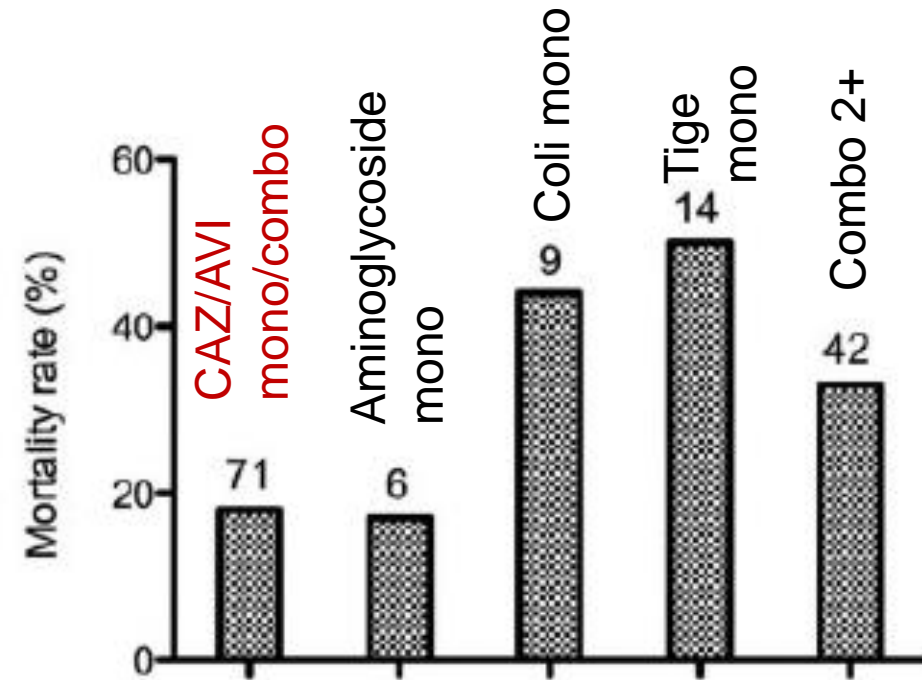
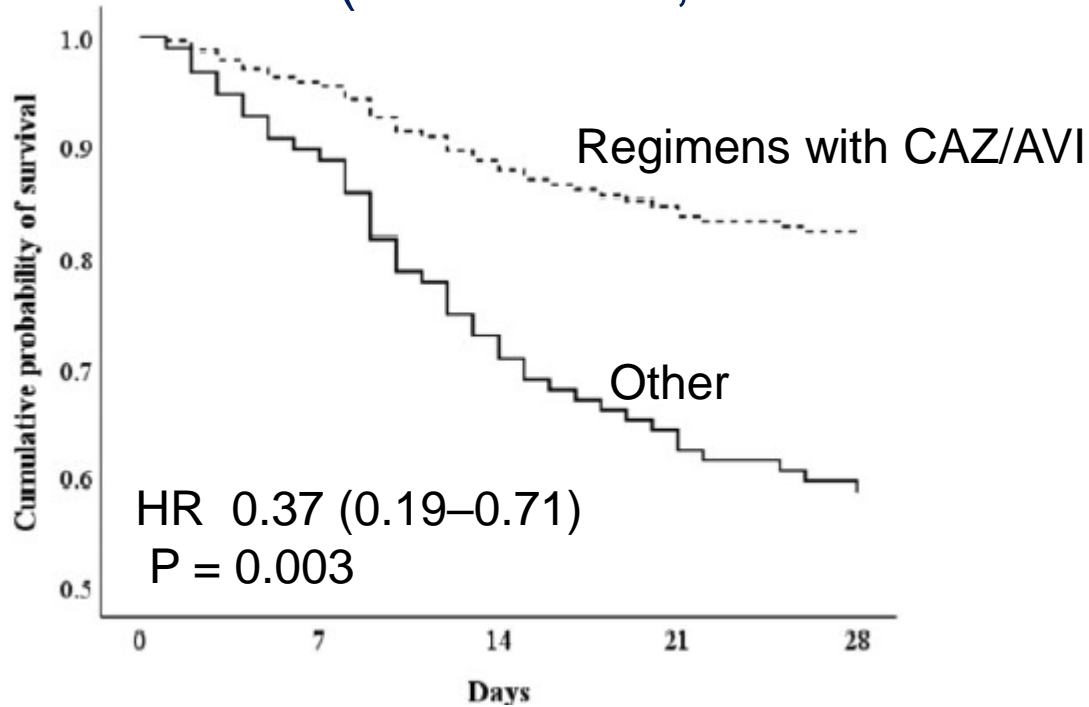


N= 577



Κεφαζιδίμη/αβιμπακτάμη: Ελληνική εμπειρία

(Karaiskos I, et al. J Antimicrob Chemother 2021; 76: 775.)



Variable	HR (95% CI)	P
Severity of underlying disease		
ultimately fatal/non-fatal	2.25 (1.08–4.70)	0.03
rapidly fatal/non-fatal	6.4 (2.0–20.5)	0.001
Charlson comorbidity index ≥ 2	2.44 (1.08–5.52)	0.032
Septic shock/sepsis	1.67 (0.90–3.12)	0.100
Ceftazidime/avibactam-based therapy/other antimicrobials	0.37 (0.19–0.71)	0.003

Νεότερες β-λακτάμες/αναστολείς β-λακταμασών

Antibiotic	Activity	Clinical Development program and approved indications	Dosage	XDR/PDR
Ceftazidime/ avibactam	Kp + Pseud ESBL, AmpC, KPC, OXA-48	EMA (2018) cIAI, cUTI, HAP, VAP	2.5g x 3 (2-3h)	XDR: some real life data, favorable outcome 45-100% Superiority against comparators PDR: only case reports for <i>K.pneumoniae</i>
Meropenem/ vaborbactam	Kp ESBL, KPC, AmpC	EMA (2018) cIAI, cUTI, HAP, VAP	4g x 3 (3h)	XDR: some real life data, favorable outcome 65–70% PDR: no cases reported
Imipenem- Cilastatin/ Relebactam	Kp + Pseud ESBL, KPC, AmpC, porin	EMA (2021) HAP, VAP	1.25g x 4 (30 min)	XDR: some real life data on <i>Pseudomonas</i> , favorable outcome 62% PDR: no cases reported
Ceftolozane/ tazobactam	Kp ESBL, AmpC Pseud	EMA (2015) cIAI, cUTI, HAP, VAP	1.5(3)g x3 (3h)	XDR: some real life data on <i>Pseudomonas</i> , favorable outcome 62–83% PDR: no cases reported

Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη: συστάσεις ΕΕΧ για τη χρήση της

Στοχευμένη θεραπεία:

- Σήψη ή σηπτικό shock ή βαρέως πάσχοντες με λοιμώξεις από ΧDR εντεροβακτηριακά που παράγουν ΚΡC ή ΟΧΑ-48 και in vitro ευαισθησία στην CAZ/AVI, σε συνδυασμό με ένα ακόμα δραστικό in vitro αντιβιοτικό (π.χ. κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, γενταμικίνη, αμικασίνη).
- Σε λοιμώξεις από *P. aeruginosa* ευαίσθητο μόνο σε CAZ/AVI
- Σε ήπιες λοιμώξεις από προαναφερθέντα (όπως ουρολοιμώξεις ή λοιμώξεις δέρματος/μαλακών μορίων) με in vitro ευαισθησίες στις αμινογλυκοσίδες ή στην τιγκεκυκλίνη ή στην κο-τριμοξαζόλη, μπορεί να χορηγηθεί αντίστοιχη μονοθεραπεία ανάλογα με την εστία της λοίμωξης, ώστε να διαφυλάσσεται η CAZ/AVI.

Εμπειρική θεραπεία:

- Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CRE, όπως
- Προηγούμενη λοίμωξη ή γνωστός αποικισμός από ΚΡC ή ΟΧΑ-48 με in vitro ευαισθησία στην CAZ/AVI
 - Προηγούμενη θεραπεία με καρβαπενέμη
 - Νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο 6μηνο
 - Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστό φορέα ΚΡC ή ΟΧΑ-48

Και

Επιπλέον ένας τουλάχιστον παράγοντας:

- βαρέως πάσχοντες ΜΕΘ ή ανοσοκατασταλμένοι
- Νοσοκομειακή σήψη ή σηπτική καταπληξία.

Cefiderocol (Fetroja®)

Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial

Simon Portsmouth, David van Veenhuizen, Roger Echols, Mitsuaki Machida, Juan Camilo Arjona Ferreira, Mari Ariyasu, Peter Tenke, Tsutae Den Nagata

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial

Richard G Wunderink, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Philippe Clevenbergh, Roger Echols, Keith S Kaye, Marin Kollef, Anju Menon, Jason M Pogue, Andrew F Shorr, Jean-Francois Timsit, Markus Zeitlinger, Tsutae D Nagata

IDSA Guidelines

- Σύνοψη με προτεινόμενη δοσολογία αντιμικροβιακών
- Διαχωρισμός σε λοιμώξεις ουροποιητικού (ανεπίπλεκτα ή επιπλεγμένες) και άλλες λοιμώξεις
- **CRE και *P. aeruginosa***: «Combination antibiotic therapy is not routinely recommended.»
- **AmpC**: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii* → κεφεπίμη αν MIC is ≤ 2 mcg/mL, TMP/SFX, κινολόνες αλλά οι νεότερες β-λακτάμες να διαφυλάσσονται
- **CRAB**: Μονοθεραπεία σε ήπια λοίμωξη, προτιμότερα με αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη, συνδυασμός σε μέτρια/σοβαρή λοίμωξη
«Cefiderocol should be limited to the treatment of CRAB infections refractory to other antibiotics or in case of intolerance to other antibiotics. If used, only as combination»

Amikacin	Cystitis: 15 mg/kg/dose ^d IV once All other infections: 20 mg/kg/dose ^d IV x 1 dose subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation
Ampicillin-sulbactam	9 g IV q8h over 4 hours OR 27 g IV q24h as a continuous infusion For mild infections caused by CRAB isolates susceptible to ampicillin-sulbactam, it is reasonable to administer 3g IV q4h – particularly if intolerance or toxicities preclude the use of higher dosages.
Cefepime	Cystitis: 1 g IV q8h All other infections: 2 g IV q8h, infused over 3 hours
Cefiderocol	2 g IV q8h, infused over 3 hours
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV q8h, infused over 3 hours
Ceftazidime-avibactam and aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV q8h, infused over 3 hours <i>PLUS</i> Aztreonam: 2 g IV q8h, infused over 3 hours, administered at the same time as ceftazidime-avibactam, if possible
Ceftolozane-tazobactam	Cystitis: 1.5 g IV q8h, infused over 1 hour All other infections: 3 g IV q8h, infused over 3 hours
Ciprofloxacin	ESBL-E or AmpC infections: 400 mg IV q8h-q12h OR 500 – 750 mg PO q12h
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins ^e
Eravacycline	1 mg/kg/dose IV q12h
Ertapenem	1 g IV q24h, infused over 30 minutes
Fosfomycin	Cystitis: 3 g PO x 1 dose
Gentamicin	Cystitis: 5 mg/kg/dose ^d IV once All other infections: 7 mg/kg/dose ^d IV x 1 dose subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation

Imipenem-cilastatin	Cystitis (standard infusion): 500 mg IV q6h, infused over 30 minutes All other ESBL-E or AmpC-E infections: 500 mg IV q6h, infused over 30 minutes All other CRE and CRAB infections: 500 mg IV q6h, infused over 3 hours
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV q6h, infused over 30 minutes
Levofloxacin	750 mg IV/PO q24h
Meropenem	Cystitis (standard infusion): 1 g IV q8h, infused over 30 minutes All other ESBL-E or AmpC-E infections: 1-2 g IV q8h, infused over 30 minutes All other CRE and CRAB infections: 2 g IV q8h, infused over 3 hours
Meropenem-vaborbactam	4 g IV q8h, infused over 3 hours
Minocycline	200 mg IV/PO q12h
Nitrofurantoin	Cystitis: Macrocrystal/monohydrate (Macrobid®) 100 mg PO q12h Cystitis: Oral suspension: 50 mg PO q6h
Plazomicin	Cystitis: 15 mg/kg ^d IV x 1 dose All other infections: 15 mg/kg ^d IV x 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins ^e
Tigecycline	200 mg IV x 1 dose, then 100 mg IV q12h
Tobramycin	Cystitis: 5 mg/kg/dose ^d IV x 1 dose All other infections: 7 mg/kg/dose ^d IV x 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Cystitis: 160 mg (trimethoprim component) IV/PO q12h Other infections: 8-12 mg/kg/day (trimethoprim component) IV/PO divided q8-12h (consider maximum dose of 960 mg trimethoprim component per day)

in vitro δραστηριότητα αντιμικροβιακών έναντι CR μικροβίων

Antibiotics	CRAB	ESBL	CRPA non-MBL	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL
New						
Ceftolozane/tazobactam						
Ceftazidime/avibactam						
Meropenem/vaborbactam						
Imipenem-cilastatin/ relebactam						
Eravacycline						
Cefiderocol						
Old						
Colistin						
Aminoglycosides	±	±	±	±	±	±
Fosfomicin IV			±	±	±	±
Aztreonam			±			±
Tigecycline						