Λομώξεις από Πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά. Θεραπευτική προσέγγιση

Γεώργιος Λ. Δαΐκος

Ομ Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ Διευθυντής Β’ Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ»

An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance

Magiorakos AP et al. CMI 2012; 18: 268–281.

Definitions

- MDR: resistant to ≥3 antibiotic classes
- XDR: resistant to all but two classes, such as polymyxins and glycylcyclines),
- PDR: resistant to all commercially available antibiotics

Consequences

- Cause serious infections associated with increased morbidity and mortality
- Prolong hospital stay and increase cost
- Limited treatment options

Estimates of Burden of Antibacterial Resistance

European Union
population 500m

25,000 deaths per year

2.5m extra hospital days

Overall societal costs
(€ 900 million, hosp. days)
Approx. €1.5 billion per year

Source: ECDC 2007

Thailand
population 70m

>38,000 deaths

>3.2m hospital days

Overall societal costs
US$ 84.6–202.8 mill. direct
>US$1.3 billion indirect

Source: Pumart et al 2012

United States
population 300m

>23,000 deaths

>2.0m illnesses

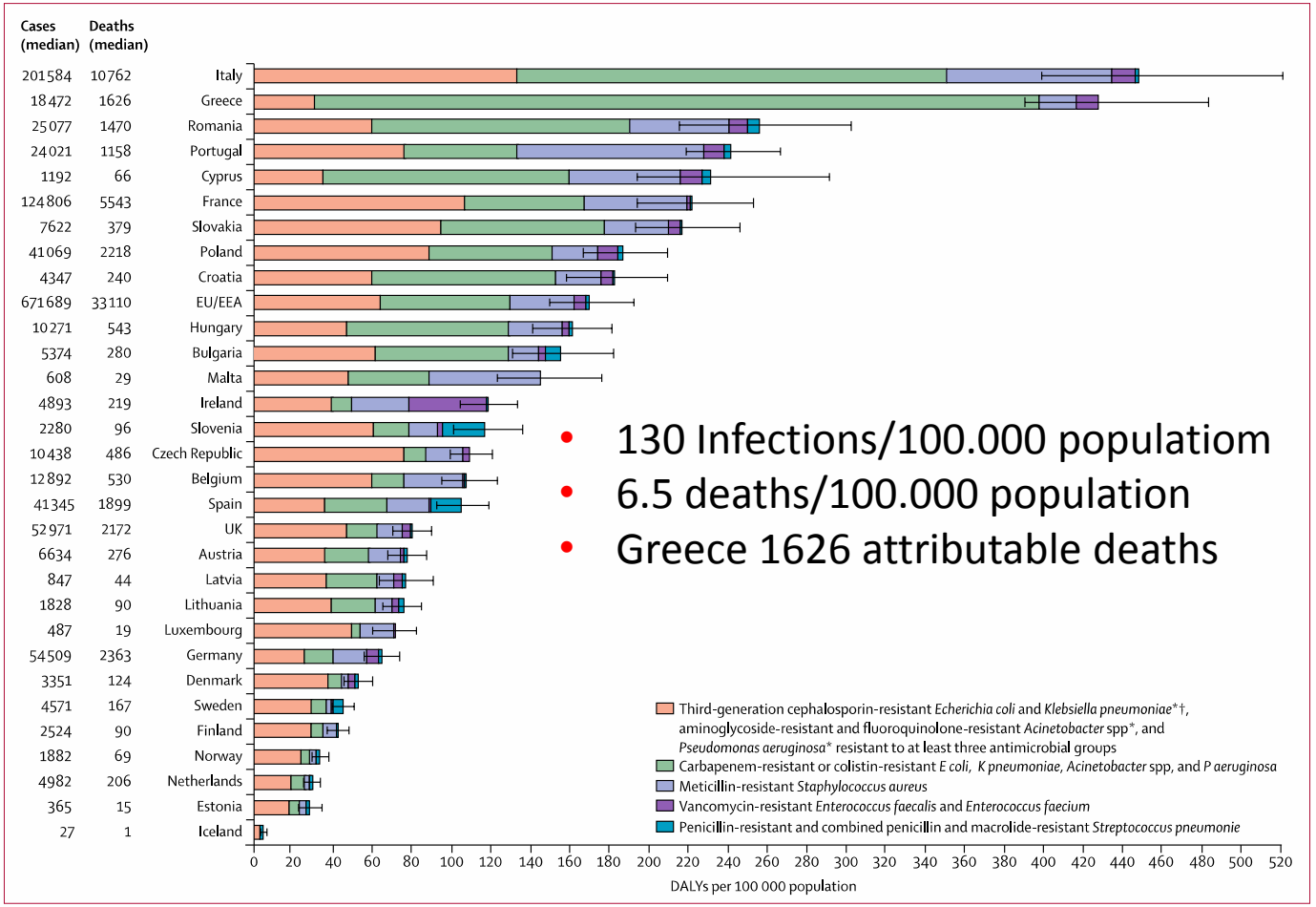
Overall societal costs
Up to $20 billion direct
Up to $35 billion indirect

Source: US CDC 2013

Global information is insufficient to show complete disease burden impact and costs

Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleesschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira,



- 130 Infections/100.000 populatiom
- 6.5 deaths/100.000 population
- Greece 1626 attributable deaths

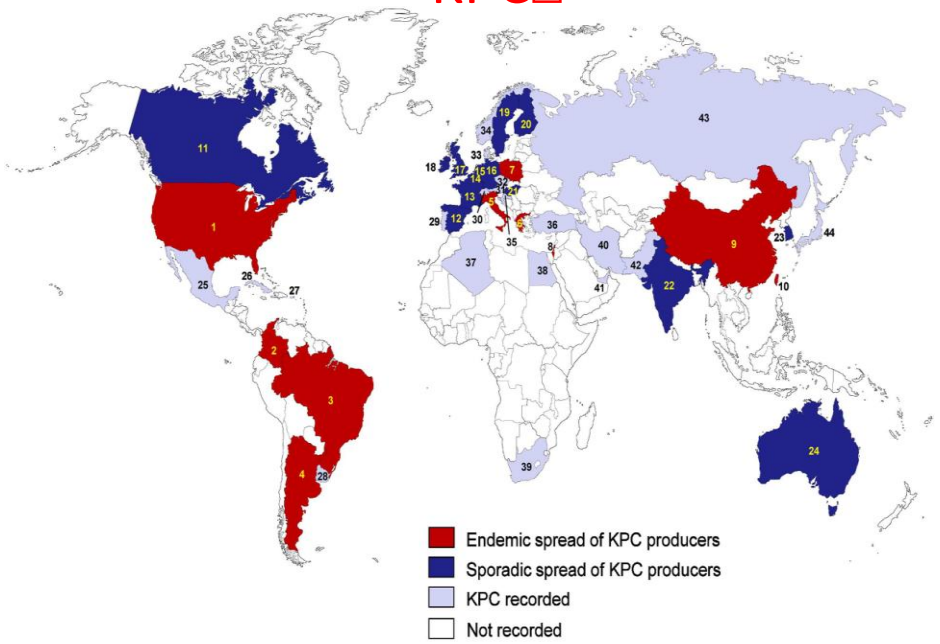
Cassini A Lancet ID DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4

Characteristics of High-Risk Clones

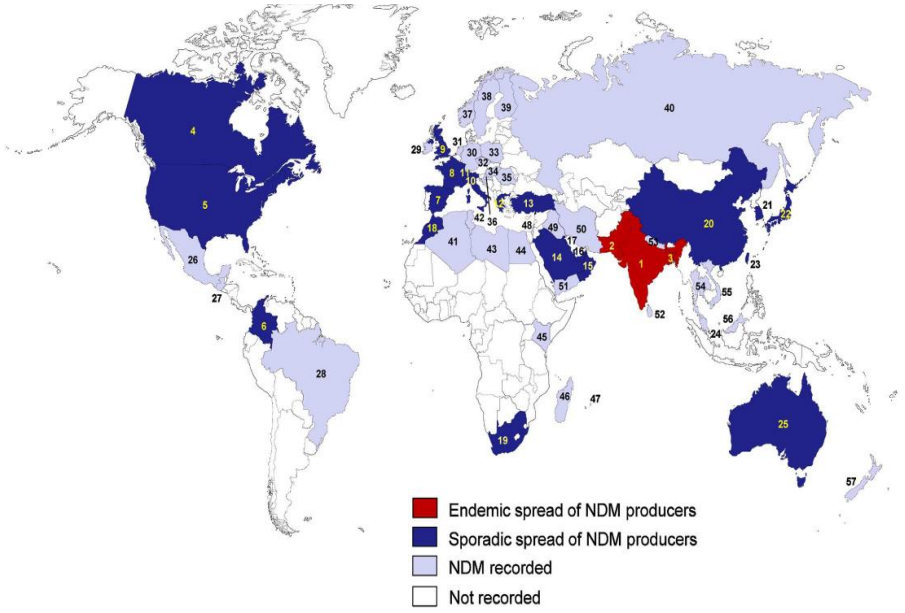
- Global distribution and prevalence
- Association with antimicrobial resistance mechanisms
-
- Ability to colonize human hosts
- Effective transmission among hosts
- Cause of severe and/or recurrent infections

Mathers AJ CMR: 2015; 28: 565

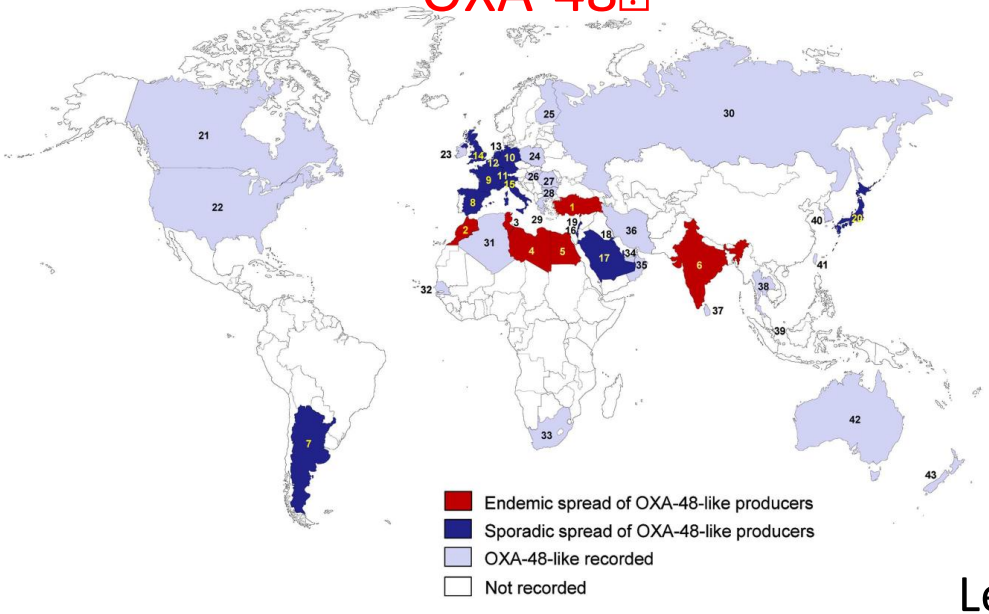
KPC



NDM



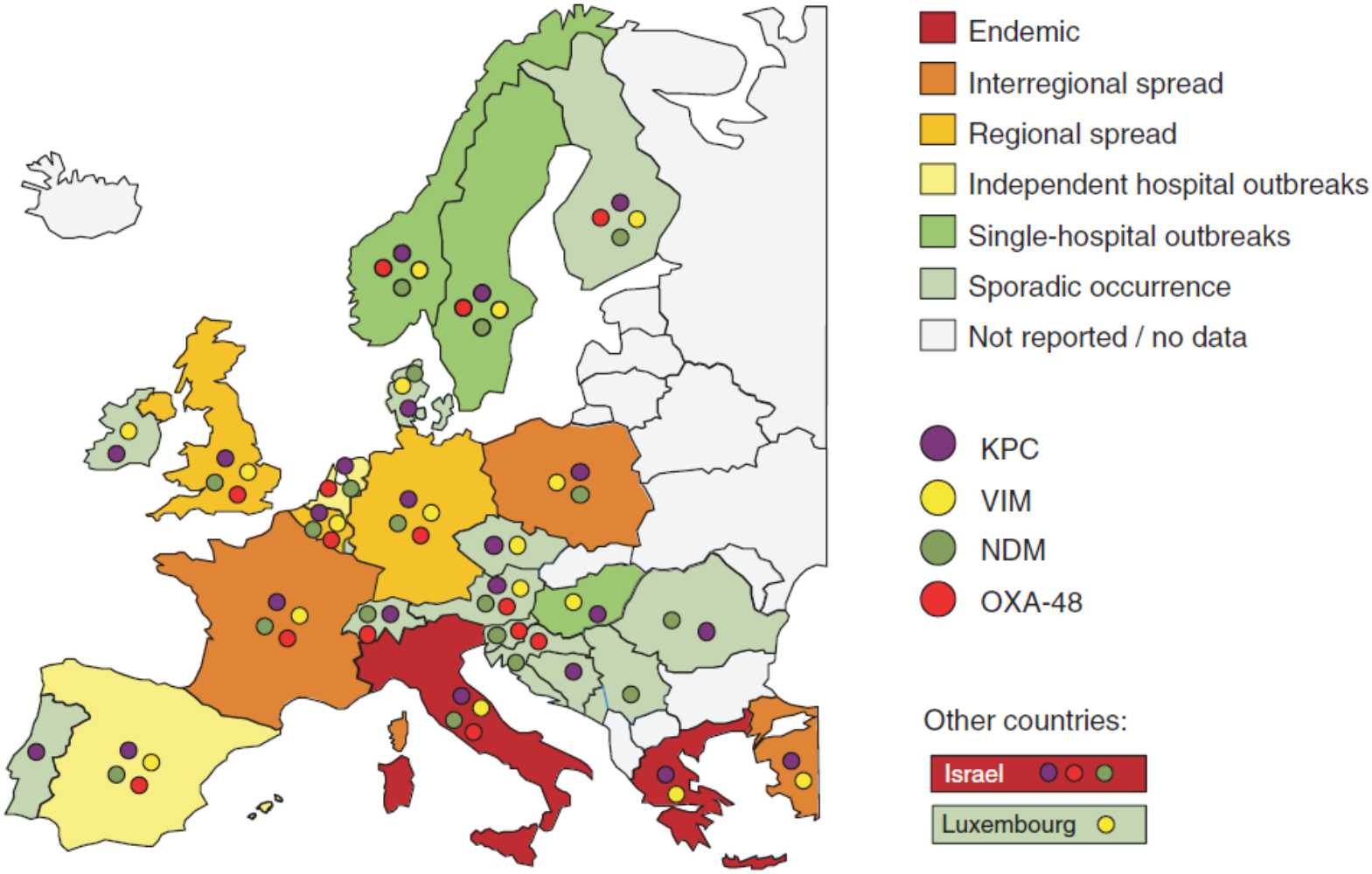
OXA-48



The VIM and IMP producing strains are largely confined to their original foci i.e. the Mediterranean countries (VIM) and the Far East (IMP)

Lee CR Front ers in Microbiol 2016; 7: 895

Distribution of Carbapenemases in Europe



R Canton Clin Microbiol Infect 2012; 18: 413–431

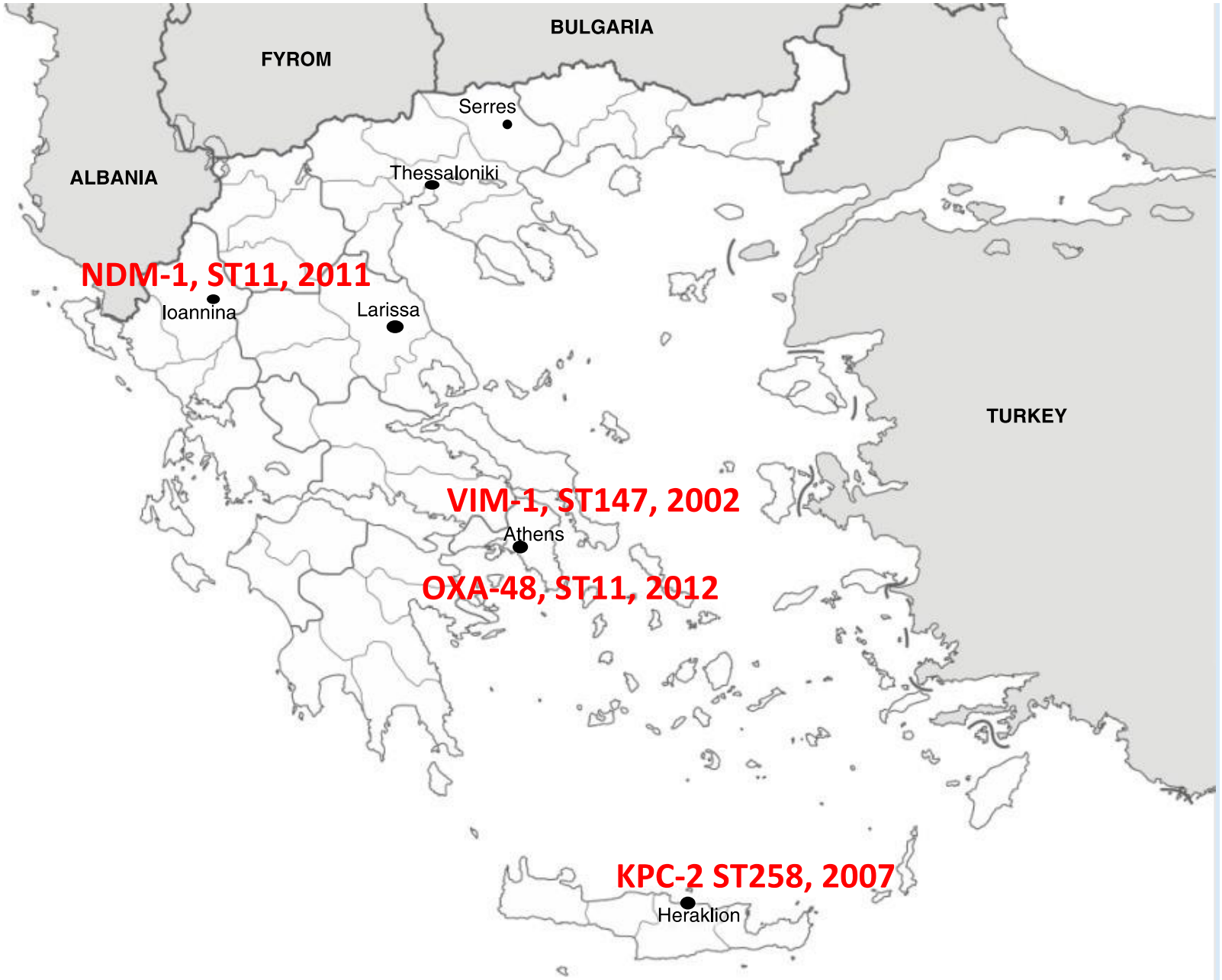
Current Trends in Epidemiology of CPEs

Hospital setting

- Predominant bacterial host
  - *K. pneumoniae*
- Predominant enzymes
  - KPC
  - VIM
  - NDM
  - OXA-48

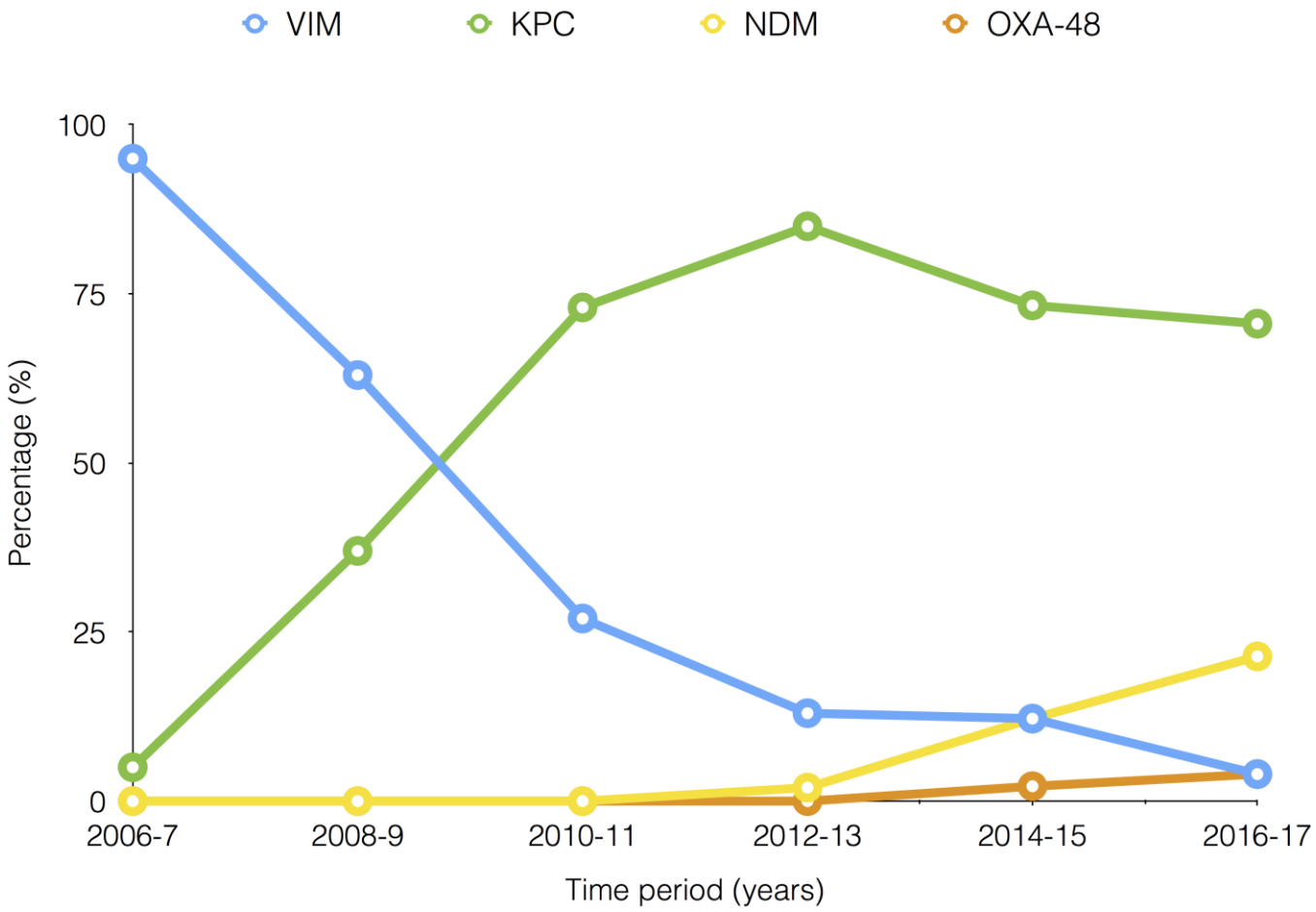
Community setting

- Predominant bacterial host
  - *E. coli*
- Predominant enzymes
  - NDM
  - OXA-48



Karampatakis et Future Microbiol 2016

Prevalence of CP-KP by Type of Carbapenemase (2006-2017-Laiko General Hospital)



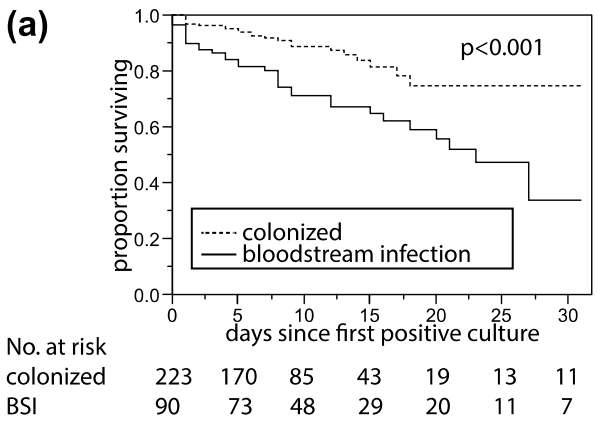
CP-KP: Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*

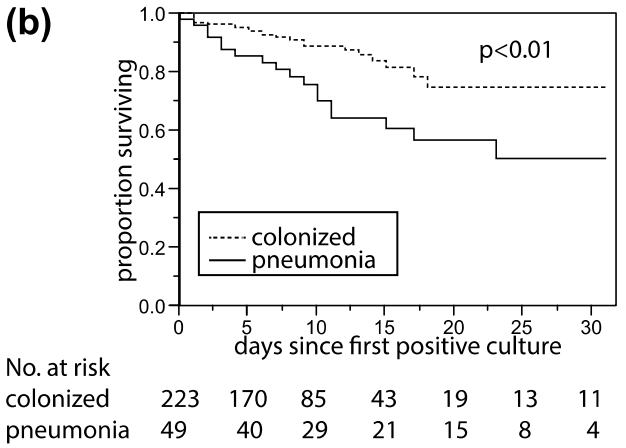
G. Daikos, Personal Data

ORIGINAL ARTICLE

Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections

C. Hauck[1], E. Cober[2], S. S. Richter[3], F. Perez[4,5], R. A. Salata[5], R. C. Kalayjian[6], R. R. Watkins[7,8], N. M. Scalera[9], Y. Doi[10], K. S. Kaye[11], S. Evans[12], V. G. Fowler, Jr.[13,14], R. A. Bonomo[4,5,15,16] and D. van Duin[1], for the Antibacterial Resistance Leadership Group





aHR: 2.59 (95% CI 1.52-4.50)

aHR: 3.44 (95% CI 1.80-6.48)

Clin Microbiol Infect 2016; 22: 513-519

ORIGINAL ARTICLE

MAYO CLINIC

A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae

TABLE 3. Assignment of Scores on the Basis of the Regression Coefficients Obtained for the Selected Variables Using Hierarchical Logistic Regression

Variable	Regression coefficient (95% CI)	Score
Severe sepsis or septic shock	1.76 (1.01-2.50)	5
Pitt score ≥6	1.39 (0.54-2.25)	4
Charlson comorbidity index ≥2	0.93 (0.09-1.78)	3
Source of BSI other than urinary or biliary tract	0.92 (0-1.85)	3
Inappropriate early targeted therapy	0.69 (0.07-1.31)	2
Total points		*17*

BSI = bloodstream infection.

Validation for any type of KPC Infection

- Score < 8, mortality 21.3%
- Score ≥ 8 , mortality 73.1%

AUROC: 0.78 (95% CI 0.65–0.91)

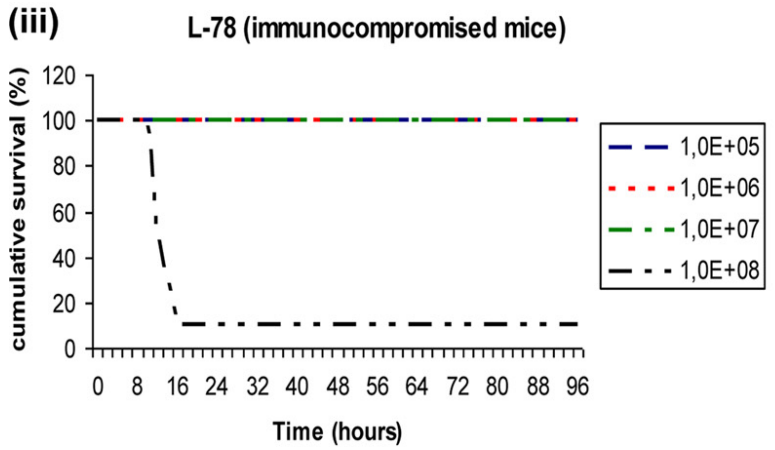
Belén Gutiérrez-Gutiérrez
Mayo Clin Proc. 2016; 91: 1362

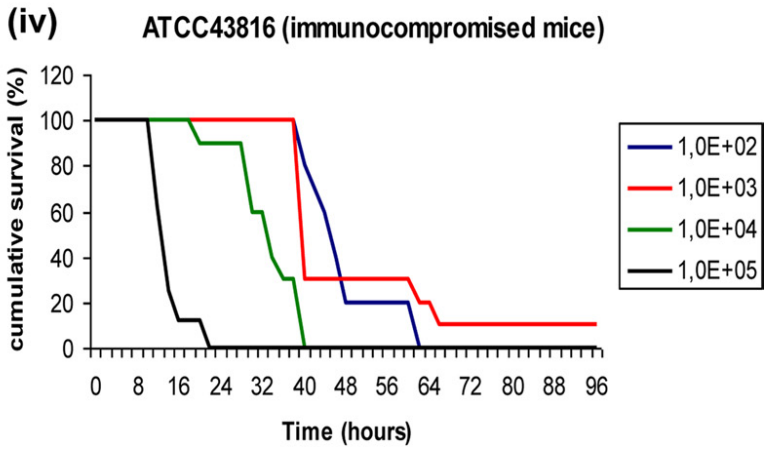
Cano A CID 2018; 66: 1204

Questions

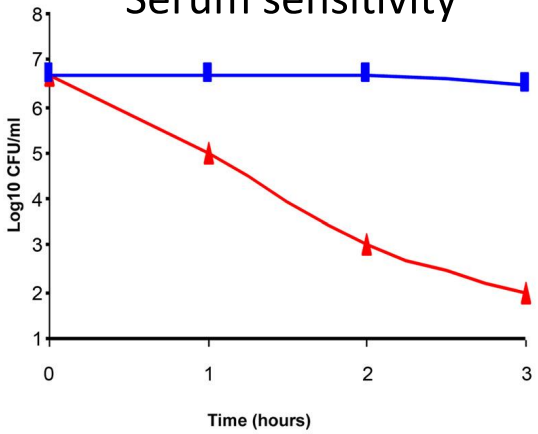
- Are all the XDR bacteria species equal
- Are all the genotypes and phenotypes within the same species the same
- Bacteria in the same clone behave the same, are specific strains more virulent than others

KPC-Producing, Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 258 as a Typical Opportunistic Pathogen

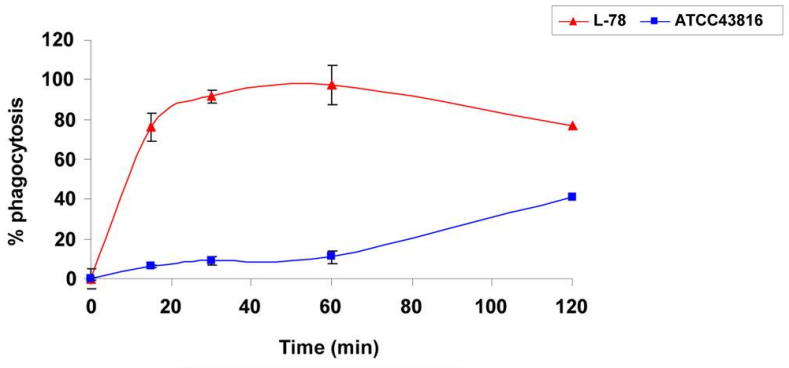




Serum sensitivity

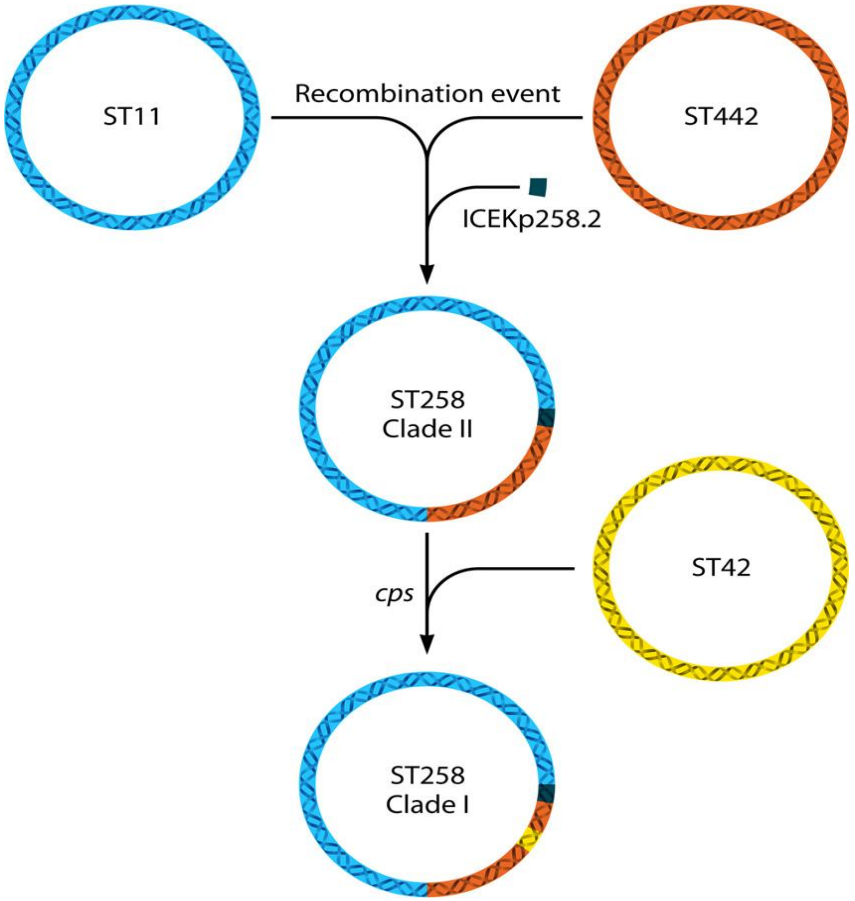


Phagocytosis



Tzouvelekis LS AAC 2013;57:5144

Population Structure of *K. pneumoniae* ST258



Mathers AJ CMR 2015; 28: 265

Response to Treatment
Consider differences

- Host
- Infection (site and severity)
- Bacteria
- Treatment regimens

Therapeutic Options for CR-GNB Infections

Pseudomonas

- Colistin
- Fosfomycin
- Aztreonam?
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam

Klebsiella

- Colistin
- Aminoglycosides
- Tigecycline
- Fosfomycin
- Aztreonam?
- Carbapenems?
- Ceftazidime/avibactam

Acinetobacter

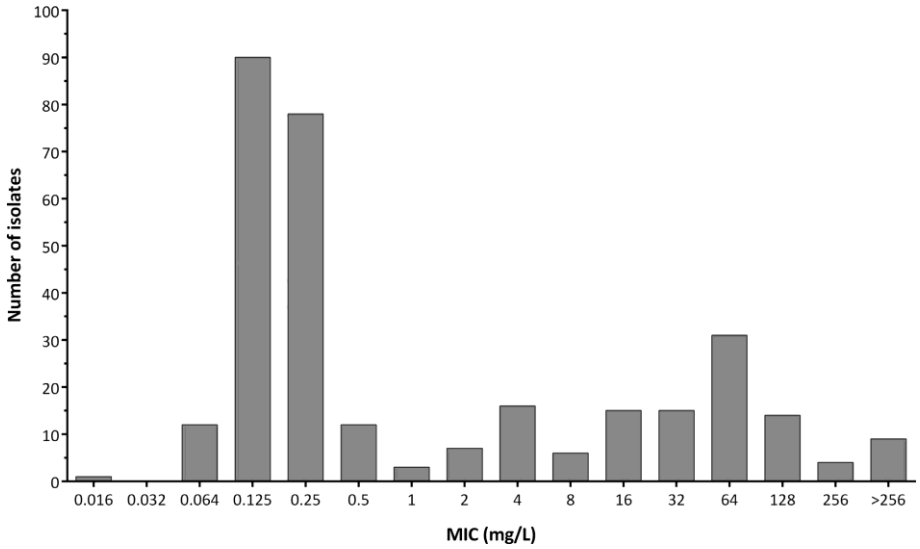
- Colistin
- Tigecycline
- Sulbactam
- Trimethoprim/sulfamethoxazol
- Minocycline

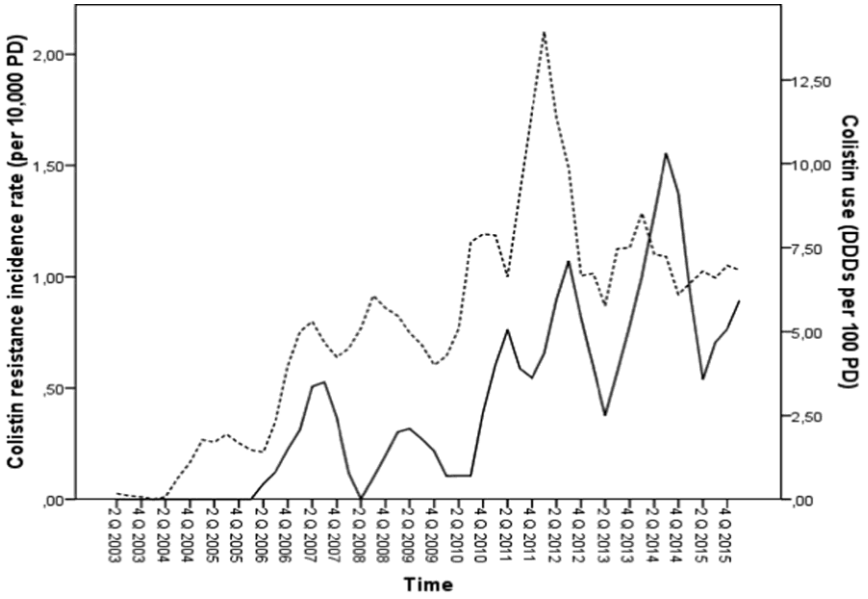
Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014

M. Monaco[1,2], T Giani[2,3], M Raffone[1,4], F Arena[3], A Garcia-Fernandez[1], S Pollini[3], Network EuSCAPE-Italy[5], H Grundmann[6], A Pantosti (annalisa.pantosti@iss.it)[1], G M Rossolini[3,7,8]

Antimicrobial agent	No. of KPC-KP (% non-susceptible)
Colistin	**76 (43)**
Gentamicin	29 (16)
Tigecycline	11 (6)

Εξέλιξη της Αντοχής σε Στελέχη CR-Kp ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ» 2003-2015





Tansarli G IJAA 2018; 52: 397–403

ZAVICEFTA™ : Συγκριτική *in vitro* δραστικότητα έναντι στελεχών *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν KPC και OXA-48 καρβαπενεμάσες, Ελλάδα, 2014-2016

	KPC- *K. pneumoniae* (n=262)		OXA-48 - *K. pneumoniae* (n=14)	
	MIC_{90} (mg/L)	Ευαισθησία %	MIC_{90} (mg/L)	Ευαισθησία %
Zavicefta™	2	99,6	1	100,0
Κολιστίνη	>16	61,1	>16	42,9
Τιγεκυκλίνη	4	51,9	8	71,4
Φωσφομυκίνη	512	57,3	128	78,6
Γενταμικίνη	32	69,5	>256	28,6
Μεροπενέμη	>32	1,1	>32	0

Galani I et al DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.30.1700775

J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 2305–2309
doi:10.1093/jac/dku168 Advance Access publication 28 May 2014

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

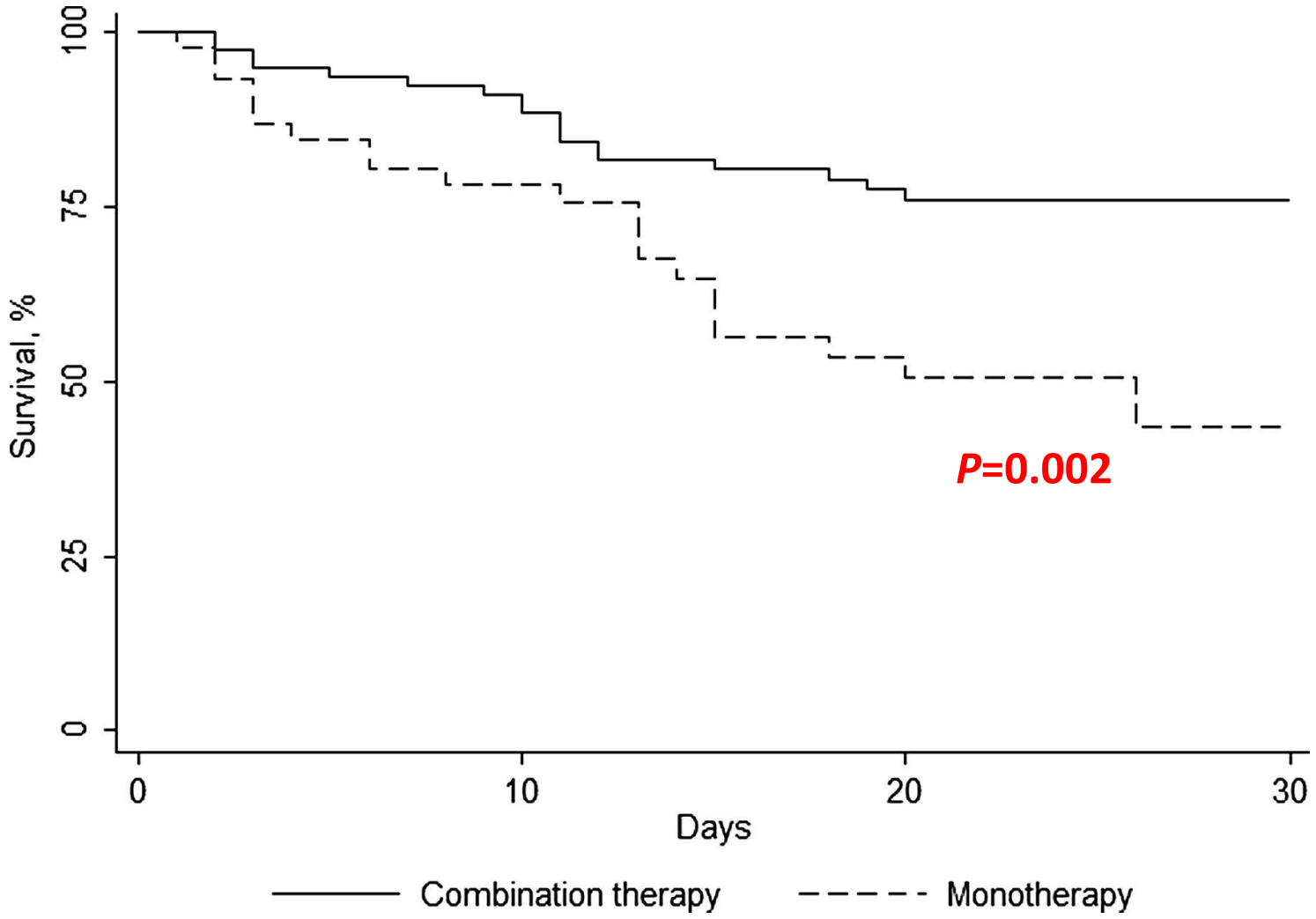
Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria

Mical Paul[1]*, Yehuda Carmeli[2], Emanuele Durante-Mangoni[3], Johan W. Mouton[4], Evelina Tacconelli[5], Ursula Theuretzbacher[6], Cristina Mussini[7] and Leonard Leibovici[8,9]

- No randomized control trial
- Observational studies
  - Small study size, selection bias
  - Different outcome definitions
  - Different definitions of combination therapy
  - Different breakpoints (EUCAST, CLSI, old, new
  - Many treatment regimens

There is no evidence-based support for most combination therapies against CR-GNB

Kaplan Meier Curves of Survival Propability of Patients with KPC BSIs According to Treatment



Tumbarello M et al. Clin Infect Dis. 2012;55:943-950

Multivariate Analysis of Factors Associated with all-cause 30-day Mortality of Patients with KPC BSIs

Variable	P	OR(95% CI)
Septic shock	0.008	7.17 (1.65-31.03)
APACHE	<0.001	1.04 (1.02-1.07)
Inadequate empirical Rx	0.003	4.17 (1.61-10.76)
Definitive Rx Col+tigecl+merop	0.01	0.11 (0.02-0.69)

Tumbarello M et al. CID 2012; 55: 943

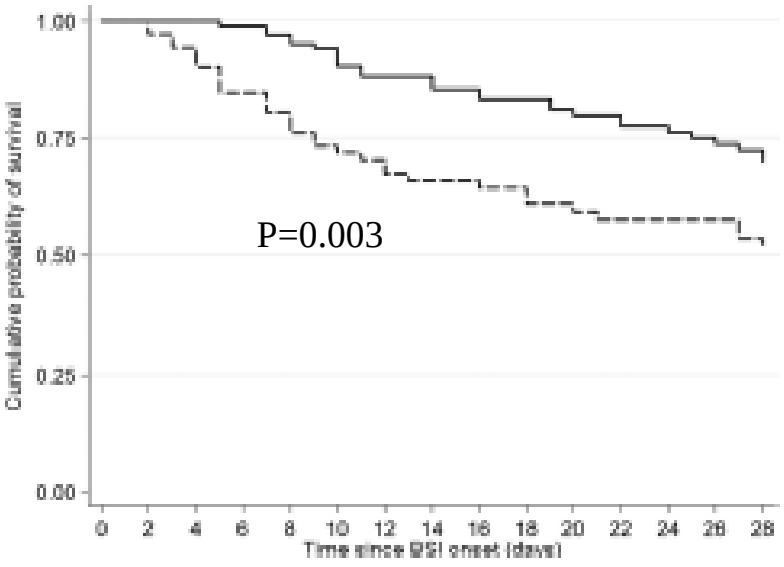
AAC
Journals.ASM.org

Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems

George L. Daikos,[a] Sophia Tsaousi,[b] Leonidas S. Tzouvelekis,[c] Ioannis Anyfantis,[a] Mina Psichogiou,[a] Athina Argyropoulou,[d] Ioanna Stefanou,[e] Vana Sypsa,[f] Vivi Miriagou,[g] Martha Nepka,[d] Sarah Georgiadou,[a] Antonis Markogiannakis,[h] Dimitris Goukos,[a] Athanasios Skoutelis[b]

2014

205 patients with CP Kp bacteremia
Treatment with a combination: Independent predictor of survival!!



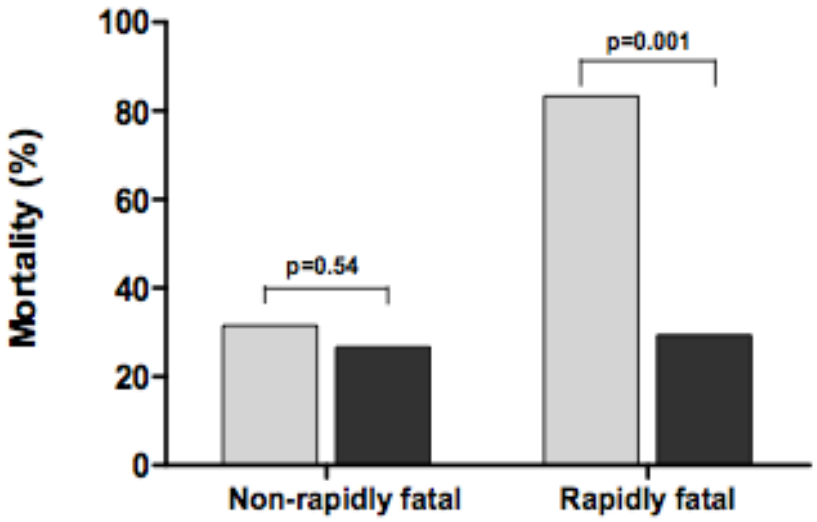
	Mortality %
No active drug	33.3
Monotherapy	44.4
Combination	27.2
without a carbapenem	30.6
with a carbapenem	19.3

***P* 0.018**

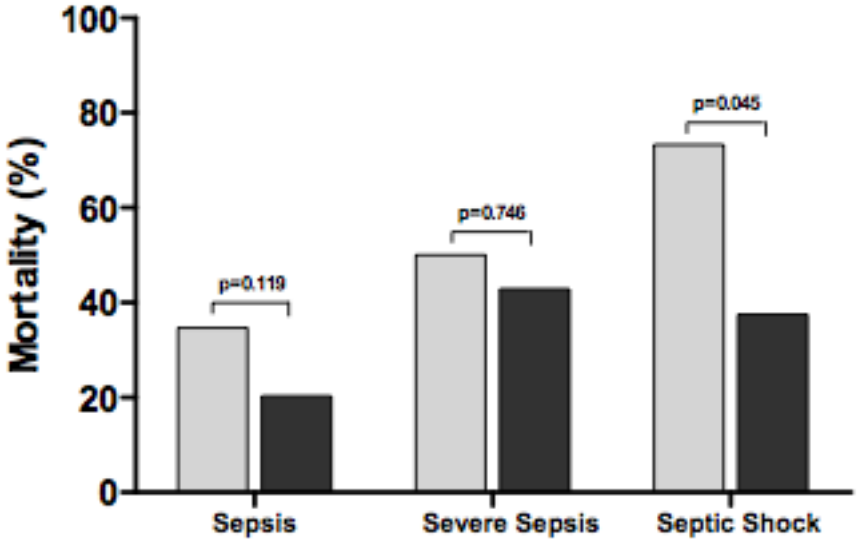
Effect of treatment against CP-Kp BSIs

(monotherapy vs combination therapy)

By severity of underlying disease



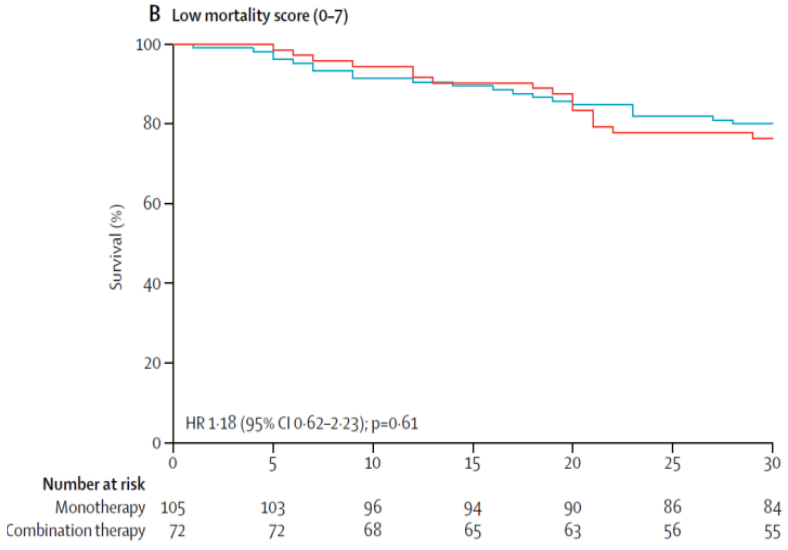
By severity of sepsis



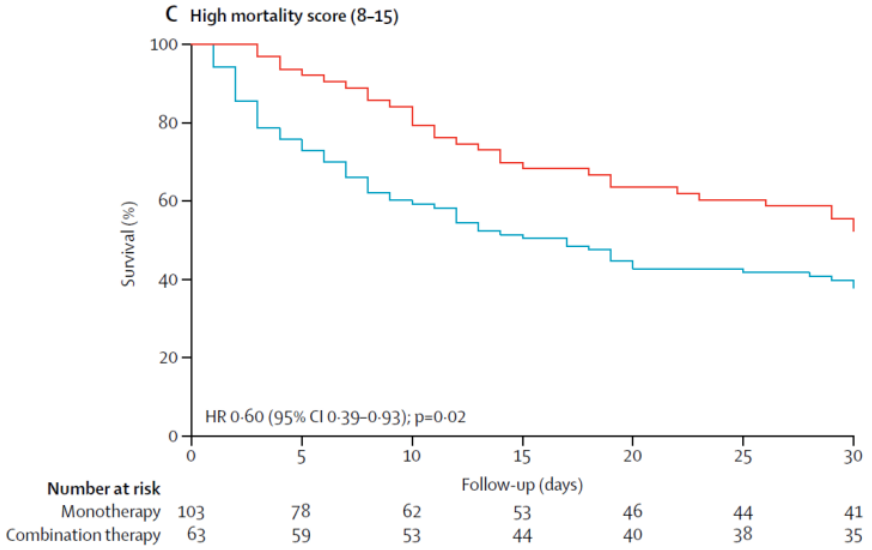
Daikos GL AAC 2014; 58: 2322

Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Elena Salamanca*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanuel Roilides, Spyros Pournaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, and the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators†*



aOR=1.21 (0.56-2.56) p=0.62



aHR=**0.56** (0.34-0.91) p=0.02

Lancet Infect Dis 2017

Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase–producing K. pneumoniae

Clin Microbiol Infect 2016; 22:444–450

M. Falcone[1], A. Russo[1], A. Iacovelli[1], G. Restuccia[1], G. Ceccarelli[1], A. Giordano[1], A. Farcomeni[1], A. Morelli[2] and M. Venditti[1]

1) Department of Public Health and Infectious Diseases and 2) Department of Anesthesiology and Intensive Care, Policlinico Umberto I, "Sapienza" University of Rome, Italy

Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36:1125-31

M. Papadimitriou-Olivgeris[1] &F. Fligou[2] &C. Bartzavali[3] &A. Zotou[2] &A. Spyropoulou[3] &
K. Koutsileou[2] &S. Vamvakopoulou[3] &N. Sioulas[2] &V. Karamouzos[2] &
E. D. Anastassiou[3] &I. Spiliopoulou[3] &M. Christofidou[3] &M. Marangos[1]

RESEARCH ARTICLE 2016; 91:1076-81

AJH

Bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey

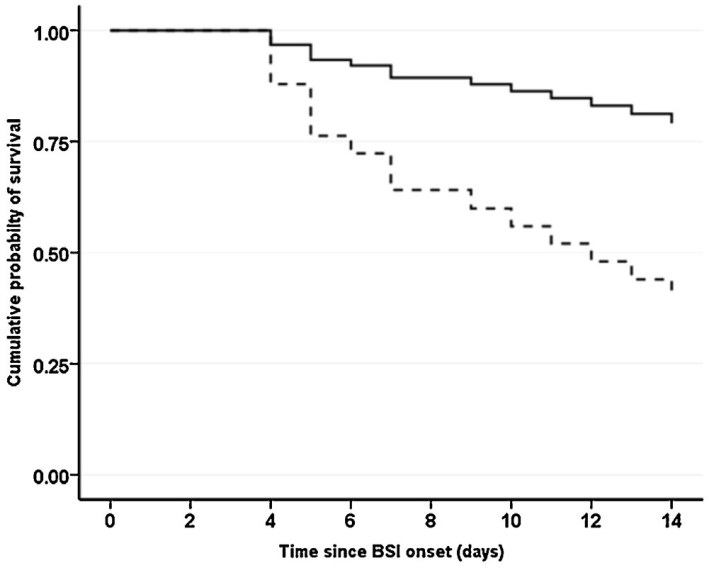
Enrico Maria Trecarichi,[1]* Livio Pagano,[2] Bruno Martino,[3] Anna Candoni,[4] Roberta Di Blasi,[2] Gianpaolo Nadali,[5] Luana Fianchi,[2] Mario Delia,[6] Simona Sica,[2] Vincenzo Perriello,[7] Alessandro Busca,[8] Franco Aversa,[9] Rosa Fanci,[10]

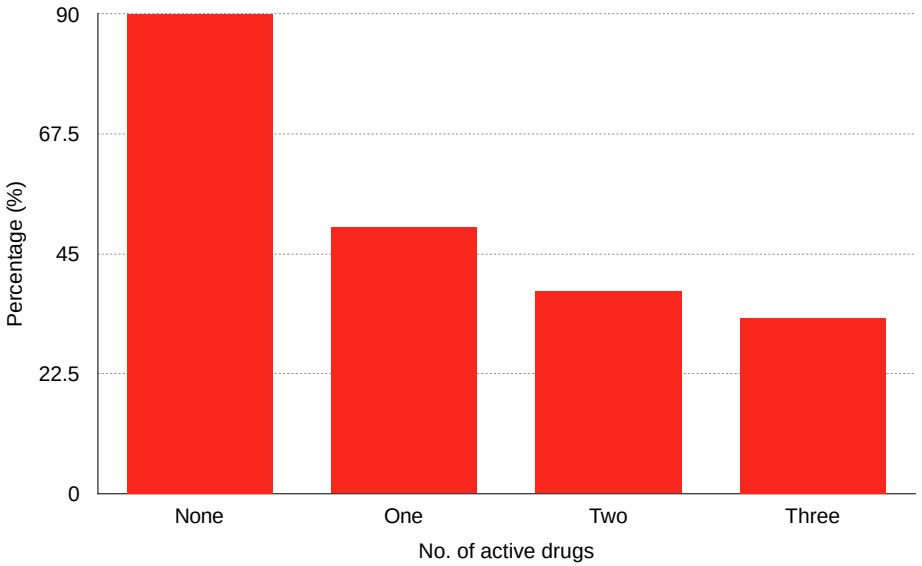
Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases

IJAA 2016; 47:335-9

Polydoros Tofas[a], Anna Skiada[a], Maria Angelopoulou[b], Nikolaos Sipsas[c], Ioanna Pavlopoulou[a], Sofia Tsaousi[d], Maria Pagoni[e], Maria Kotsopoulou[f], Stavroula Perlorentzou[f], Anastasia Antoniadou[g], Maria Pirounaki[h], Athanasios Skoutelis[d], George L. Daikos[a,*]

Mortality of Patients with Hematologic Malignanciesnand BSIs Caused by CP-Kp





Cumulative survival probability by Cox Regression after adjustment for septic shock, unresolved neutropenia and empirical therapy

Tofas et al. IJAA 2016

CP-KP: Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*

Πρόγραμμα κλινικών δοκιμών φάσης III της Κεφταζιντίμης-Αβιμπακτάμης (CAZ-AVI)

Επτά προοπτικές, διεθνείς, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης III

RECLAIM 1, 2 και 3: Ασθενείς με cIAIs (n=1.507) [1,2]

- Διπλά τυφλή τυχαιοποίηση (1:1)
  - **CAZ** 2000 mg + **AVI** 500 mg + **μετρονιδαζόλη** 500 mg IV q8h
  - **Ή**
  - **Μεροπενέμη** 1000 mg IV + placebo q8h
- **Πρωτεύον στόχος (RECLAIM 1 & 2):**
  - Εκτίμηση μη κατωτερότητας της CAZ-AVI στα ποσοστά κλινικής ίασης κατά την επίσκεψη TOC στους πληθυσμούς ανάλυσης mMITT (FDA), CE & MITT (EMA)

RECAPTURE 1 και 2: Ασθενείς με cUTIs (n=1.033)[3]

- Διπλά τυφλή τυχαιοποίηση (1:1)
  - **CAZ** 2000 mg **+ AVI** 500 mg q8h IV
  - **Ή**
  - **DOR** 500 mg q8h IV
- **Πρωτεύον στόχος:**
  - Εκτίμηση μη κατωτερότητας της CAZ-AVI στα ποσοστά ευνοϊκής μικροβιολογικής ανταπόκριση ανά ασθενή κατά την επίσκεψη TOC στον πληθυσμό mMITT

REPRISE: Ασθενείς με λοιμώξεις από παθογόνα ανθεκτικά στην CAZ (n=333)[4]

- Ανοιχτή τυχαιοποίηση (1:1)
  - **CAZ** 2000 mg **+AVI** 500 mg+ **μετρονιδαζόλη** 500 mg q8h IV
  - **Ή**
  - **BAT (βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία)**
- **Πρωτεύον στόχος:**
  - **Εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης της CAZ-AVI & της BAT ανά ασθενή κατά την επίσκεψη TOC στον πληθυσμό mMITT για cIAIs/cUTIs οφειλόμενες σε παθογόνα ανθεκτικά στην CAZ**

REPROVE Ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία (συμπ. VAP) (n=817)[5]

- Διπλά τυφλή τυχαιοποίηση (1:1)
  - **CAZ** 2000 mg +**AVI** 500 mg q8h IV
  - **Ή**
  - **Μεροπενέμη 1000** mg + εικονικό φάρμακο q8h IV

  Συν ανοιχτή εμπειρική θεραπεία με λινεζολίδη+αμινογλυκοσίδη
- **Πρωτεύον στόχος**
  - Εκτίμηση μη κατωτερότητας της CAZ-AVI στα ποσοστά κλινικής ίασης κατά την επίσκεψη TOC στους πληθυσμούς cMITT και CE

BAT: Βέλτιστη Διαθέσιμη Θεραπεία, **CAZ**: Κεφταζιντίμη, **CE**: κλινικά αξιολογήσιμος πληθυσμός, **cIAIs**: επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, **cMITT**, κλινικά τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, **cUTIs**, επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού, συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας, **EMA**: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων , **FDA**: Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, **HAP:** νοσοκομειακή πνευμονία, **MITT**, τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, **mMITT**: μικροβιολογικά τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας, **TOC**: επαλήθευση ίασης, **VAP:** πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, 1. Mazuski JE et al. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1380–1389 2. *X. Qin et al. Int Journal of Antimicrobial Agents 49 (2017) 579–588. 3. Wagenlehner F, et al. Clin Infect Dis 2016;63:754-62. 4. Carmeli Y et al, Lancet Infect Dis 2016;16: 661–73. 5. Lancet Infect Dis* 2018; 18: 285–95

Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη: Θεραπευτικές ενδείξεις

Η Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες:

1. **Επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη (cIAI)**
2. **Επιπλεγμένη ουρολοίμωξη (cUTI), συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας**
3. **Νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (VAP)**
4. **Θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε αερόβιους Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, σε ενήλικους ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας**

Χαρακτηριστικά Ασθενών με KPC-Kp Λοιμώξεις που Έλαβαν Θεραπεία με CAZ-AVI

No. Ασθενών	138
Ηλικία (δίαμεση)	60
Charlson >3	47 (34.1%)
ΜΕΘ	46 (33.3%)
Σηπτικό shock	43 (31.2%)
CAZ-AVI σε συνδυασμό	109 (78.9%)
Θνητότητα (30-ημέρες)	47 (34.1%)
Υποτροπή	12 (8.7%)
Αντοχή	3 (2.2%)

Tumbarello M CID 2018 doi: 10.1093/cid/ciy492

Ανεξάρτητοι Παράγοντες Κινδύνου για Θνητότητα σε 208 Ασθενείς με KPC-Kp BSIs

Μεταβλητή	OR (95%CI)	*P*
Μηχανικός αερισμός	4.31 (1.99-9.33)	<0.001
Charlson >3	3.3 (1.61-6.77)	0.001
Ουδετεροπενία	3.36 (1.25-8.75)	0.03
Σηπτικό Shock	2.94 (1.46-5.92)	0.003
Θεραπεία με CAZ-AVI	0.27 (0.13-0.57)	0.001

Tumbarello M CID 2018 doi: 10.1093/cid/ciy492

Χαρακτηριστικά Ασθενών με CRE-OXA-48 Λοιμώξεις που Έλαβαν Θεραπεία με CAZ-AVI

No. Ασθενών	57
Ηλικία (δίαμεση)	64
Charlson (διάμεση)	3
ΜΕΘ	22 (30%)
Βακτηριαιμία	26(46%)
Σηπτικό shock	20 (35%)
INCREMENT CPE Score (διάμεση)	6
CAZ-AVI μονοθεραπεία	46 (81%)
Θνητότητα (30-ημέρες)	12 (22%)
Υποτροπή	6 (10%)
Αντοχή	0 (0%)

Sousa A JAC 2018 doi: 10.1093/jac/dky295

Συστάσεις για τη χορήγηση του συνδυασμού Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη

(Οδηγίες της Εθνικής Επιτροπής Αντιβιογράμματος)

Στοχευμένη Θεραπεία:

- Σε λοιμώξεις από εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάση (CPE) τύπου KPC ή OXA-48 με *in vitro* ευαισθησία στο εν λόγω φάρμακο.

- Σε λοιμώξεις από ψευδομονάδα με *in vitro* ευαισθησία στο εν λόγω φάρμακο, όταν δεν υπάρχει άλλη αποτελεσματική θεραπεία.

Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study

Clin Microbiol Infect **2014**; 20:1357–62

M. Giannella[1], E. M. Trecarichi[2], F. G. De Rosa[3], V. Del Bono[4], M. Bassetti[5], R. E. Lewis[1], A. R. Losito[2], S. Corcione[3], C. Saffioti[4], M. Bartoletti[1], G. Maiuro[2], C. S. Cardellino[3], S. Tedeschi[1], R. Cauda[2], C. Viscoli[4], P. Viale[1] and M. Tumbarello[2]

TABLE 2. Logistic regression analysis of risk factors for CR-KP BSI development in rectal carriers

	OR (95% CI)	P-value	Risk score point
Admission to ICU	1.65 (1.05–2.59)	0.03	2
Invasive abdominal procedures	1.87 (1.16–3.04)	0.01	3
Chemotherapy/radiation therapy	3.07 (1.78–5.29)	<0.0001	4
Colonization at site besides stool (risk per each additional site)	3.37 (2.56–4.43)	<0.0001	5 per site

ICU, intensive care unit; OR, odds ratio.

Validation of the score

- Score <7: infection 6.3%
- Score ≥7: infection 84.8%
- Sensitivity: 92.9%
- Specificity: 85%

Cano A, CID 2018; 66: 1204

Συστάσεις για τη χορήγηση του συνδυασμού Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη

(Οδηγίες της Εθνικής Επιτροπής Αντιβιογράμματος)

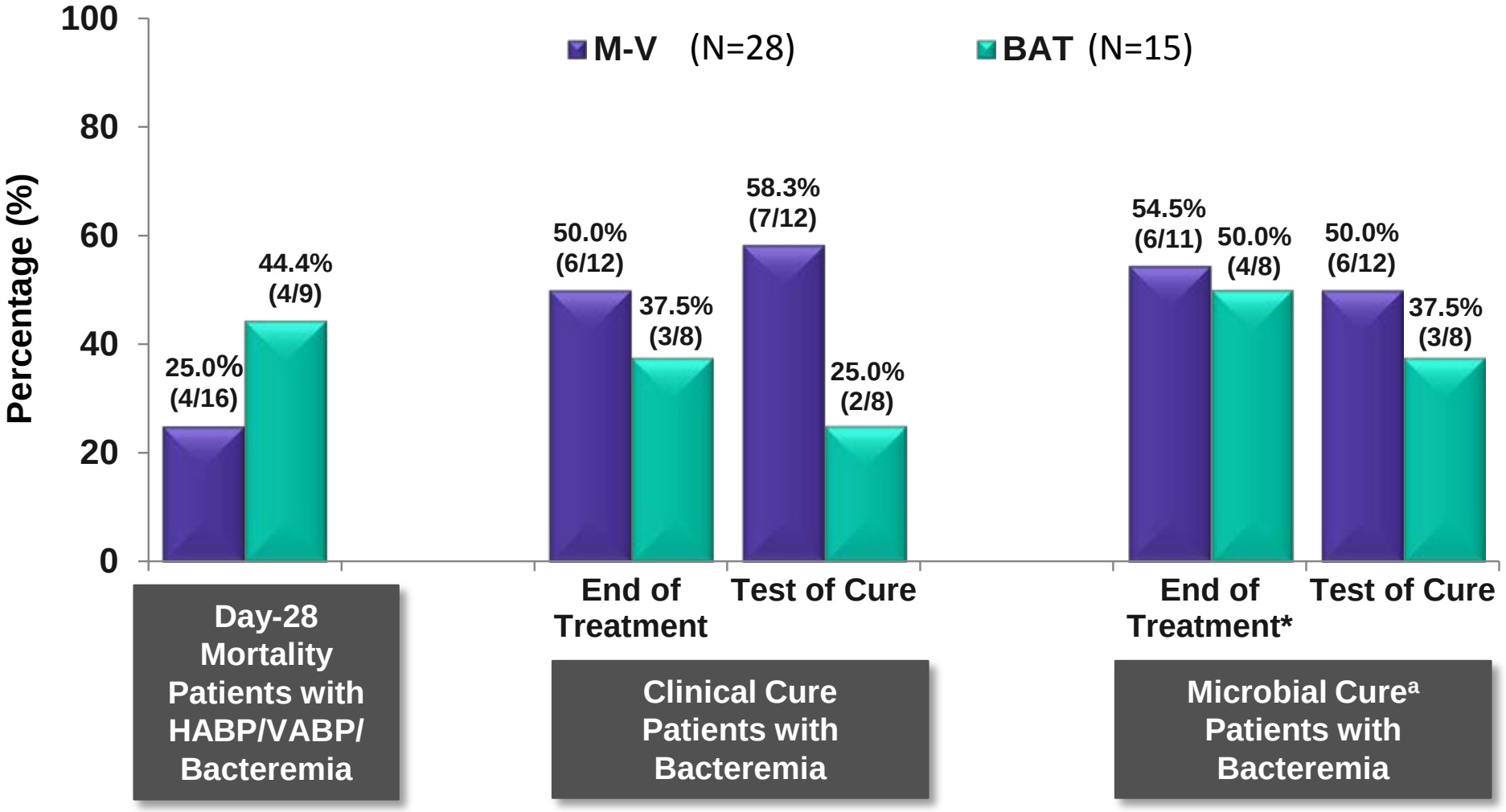
Εμπειρική Θεραπεία

- Μπορεί να χορηγηθεί **επί κλινικής υποψίας λοίμωξης**, σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CPE, όπως:
- Α. Προηγούμενη λοίμωξη ή αποικισμό από CPE που παράγει KPC ή OXA-48.
- Β. Νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο εξάμηνο.
- Γ. Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστούς φορείς των μικροβίων αυτών.

Και έχοντες τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- 1. **Κατάσταση του ξενιστή:** Βαρέως πάσχοντες, ασθενείς ΜΕΘ, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς.
- 2. **Βαρύτητα της λοίμωξης:** Ασθενείς με σοβαρή σήψη, σηπτική καταπληξία.

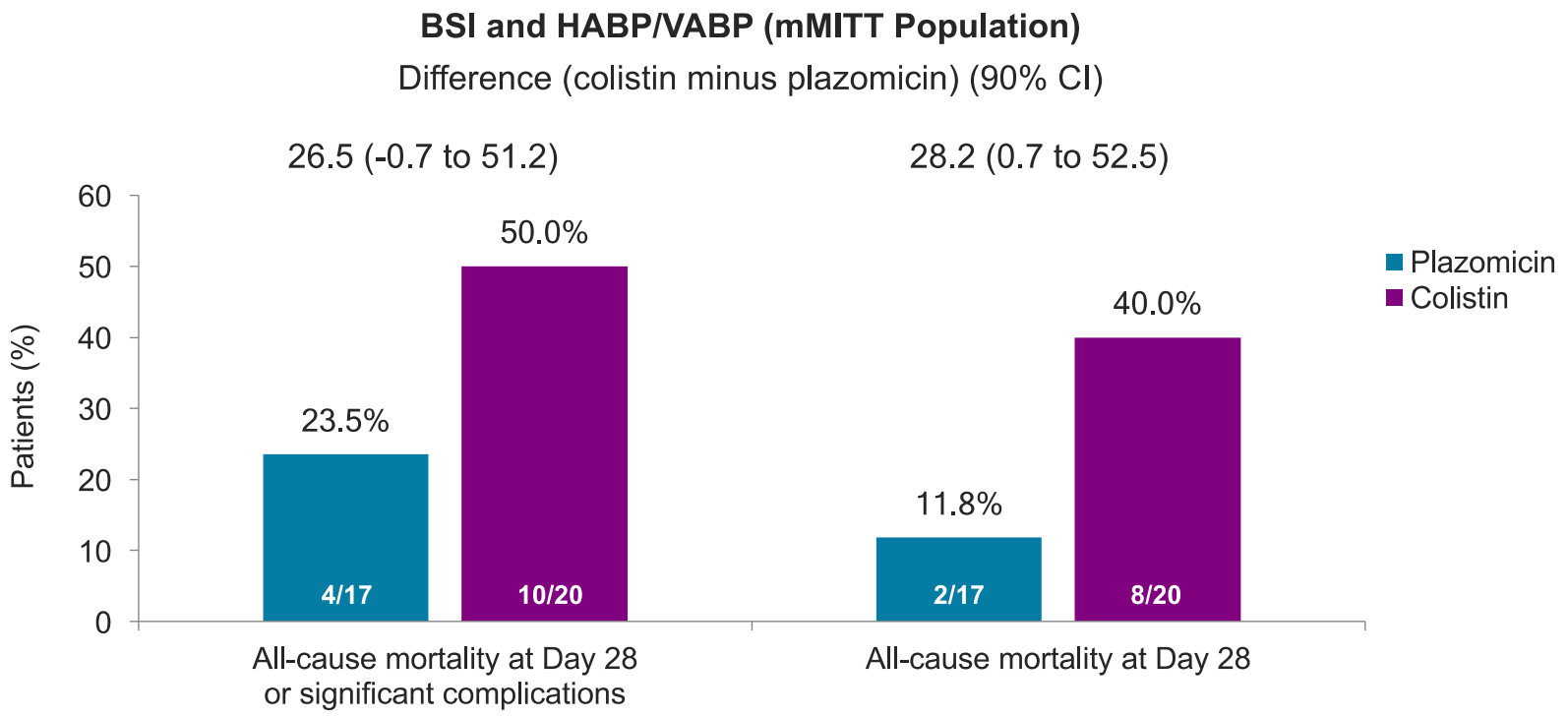
Figure 2. Efficacy Endpoints in Patients with HABP/VABP or Bacteremia, by Timepoint (mCRE-MITT)



[a] Composite of either microbial eradication or presumed eradication at respective visit.
* One subject in the M-V arm was indeterminate/not assessed at TOC.

CARE Efficacy Results (Randomized Cohort 1)

Reduced Mortality at Day 28 for Plazomicin Versus Colistin



Two-sided 90% confidence interval (CI) calculated based on the unconditional exact method.

Connoly L ASM Microbe 2017

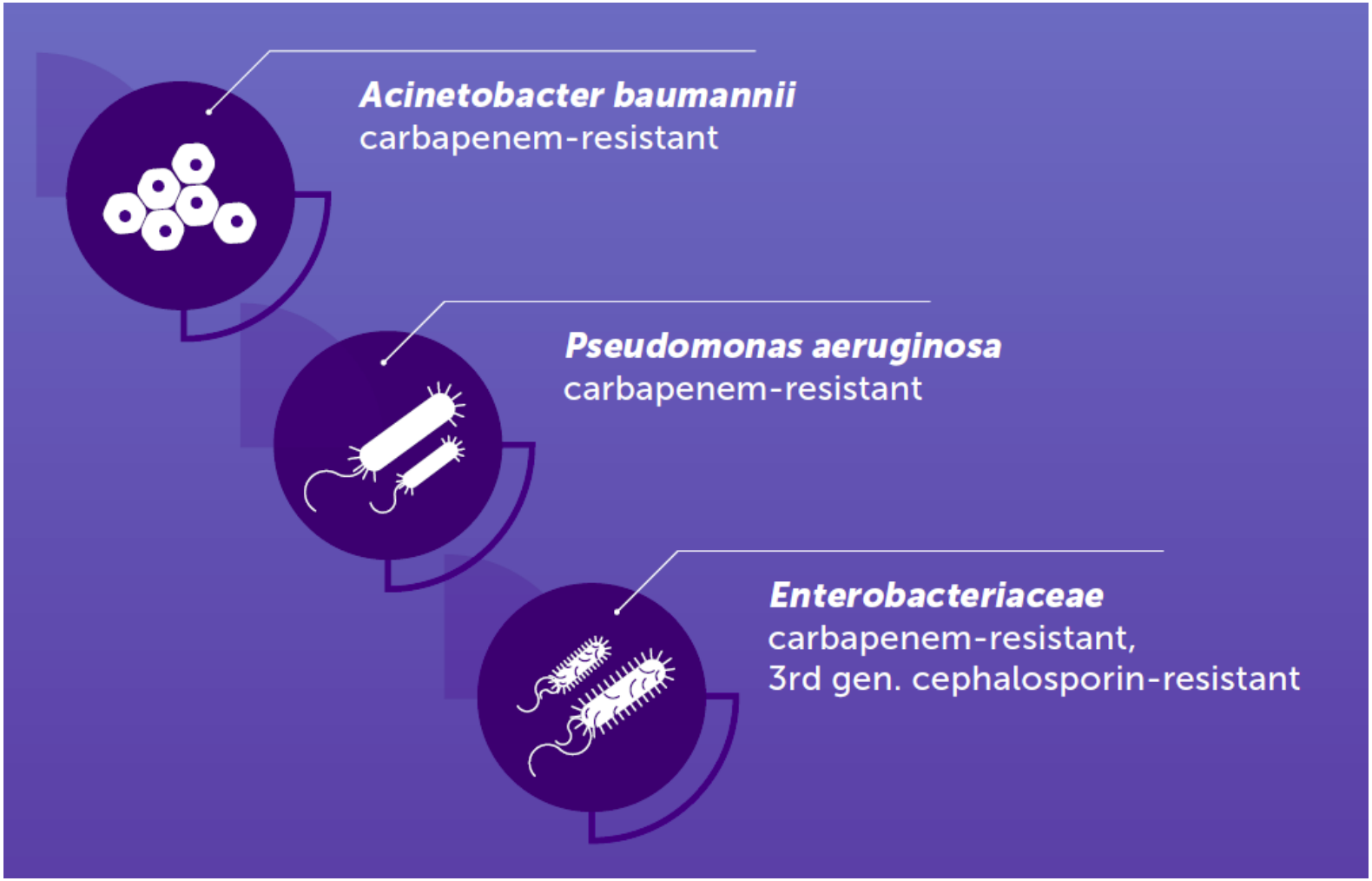
J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkx496

Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection

Evelyn Shaw[1,2]*, Alexander Rombauts[1], Fe Tubau[3,4], Ariadna Padullés[5], Jordi Càmara[3], Toni Lozano[5], Sara Cobo-Sacristán[5], Núria Sabe[1,2], Imma Grau[1,4,6], Raül Rigo-Bonnin[7], M. Angeles Dominguez[2,3,6] and Jordi Carratalà[1,2,6]

- 10 pts were treated with Ceftazidime/avibactam plus aztreonam
- 5 had bloodstream infection
- Clinical success 6/10
- 3 deaths
- 1 recurrence

WHO Pathogens Priority List



Τυχαιοποιημένες Μελέτες

- Colistin vs Colistin + Rifampicin (Durante-Mangoni et al)
  - 210 ασθενείς ΜΕΘ με απειλητική για τη ζωή λοίμωξη από XDR A. baumannii
  - **Colistin 2 MU x 3 (χωρίς δόση φόρτισης) ± Rifampicin 600 mg x 2 (Open-label)**
  - Δεν τεκμηριώθηκε διαφορά στη συνολικη θνητότητα στις 30 ημέρες (43,3% vs 42,9%) ή στη θνητότητα από λοίμωξη (21.1% vs 26.6%)
  - Σημαντική διαφορά στο ποσοστό μικροβιολογικής εκκρίζωσης (60.6% vs 44.8%, p=0.034)
- Colistin vs Colistin + Rifampicin (Aydemir et al)
  - 43 ασθενείς με VAP από XDR A. baumannii
  - **Colistin 4,5 MU/d (χωρίς δόση φόρτισης) ± Rifampicin 600 mg/d (Open-label)**
  - Η κλινική, μικροβιολογική και ακτινολογική ανταπόκριση ήταν καλύτερη με το συνδυασμό αλλά όχι σε σημαντικό βαθμό.
  - Ο χρόνος μικροβιολογικής ίασης ήταν σημαντικά βραχύτερος με το συνδυασμό (4,5d vs 3,1d - p=0.029).

Τυχαιοποιημένες Μελέτες

- Colistin vs Colistin + Fosfomycin (Sirijatuphat et al)
  - 94 ασθενείς με λοιμώξεις από CR *A. baumannii*
  - **Colistin 5mg CBA/Kg/d (χωρίς δόση φόρτισης) ± Fosfomycin (iv) 4 g x 2 (Open-label)**
  - Δεν τεκμηριώθηκε διαφορά στη συνολικη θνητότητα στις 30 ημέρες (53.8% vs 44.2%) ή στη θνητότητα από λοίμωξη (23.1% vs 16.3%)
  - Σημαντική διαφορά στο ποσοστό μικροβιολογικής εκκρίζωσης στις 72 ώρες (65.7% vs 87.8%, p=0.028)
- Colistin vs Colistin + Ampicillin/Sulbactam (Makris et al)
  - 39 ασθενείς με VAP από CR *A. baumannii*
  - **Colistin 3 MU x 3 (χωρίς δόση φόρτισης) ± Ampicillin/Sulbactam 6 gr x 4 (Open-label)**
  - Δεν τεκμηριώθηκε διαφορά στη συνολικη θνητότητα στις 30 ημέρες (63.2% vs 50.0%)
  - Σημαντική διαφορά στην κλινική ανταπόκριση στις 4-5 ημέρες (15.85% vs 70.0%, OR=12.4 p=0.001)

Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

Mical Paul, George L Daikos, Emanuele Durante-Mangoni, Dafna Yahav, Yehuda Carmeli, Yael Dishon Benattar, Anna Skiada, Roberto Andini, Noa Eliakim-Raz, Amir Nutman, Oren Zusman, Anastasia Antoniadou, Pia Clara Pafundi, Amos Adler, Yaakov Dickstein, Ioannis Pavleas, Rosa Zampino, Vered Daitch, Roni Bitterman, Hiba Zayyad, Fidi Koppel, Inbar Levi, Tanya Babich, Lena E Friberg, Johan W Mouton, Ursula Theuretzbacher, Leonard Leibovici

	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

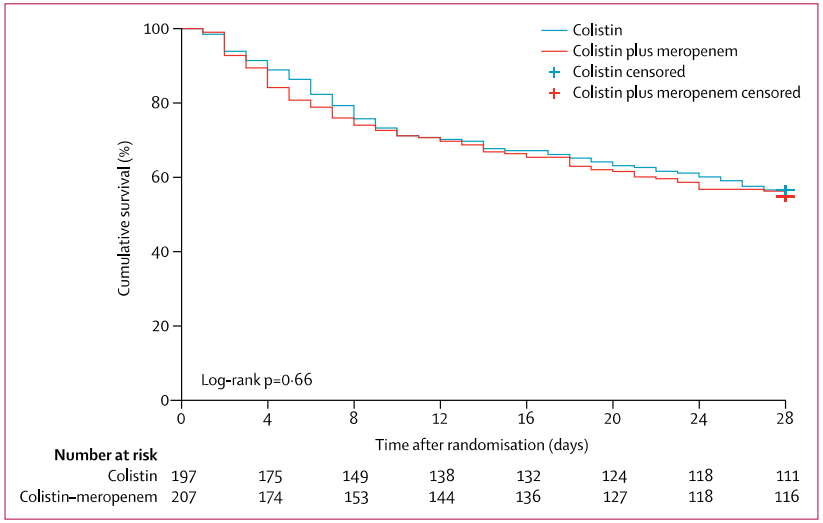
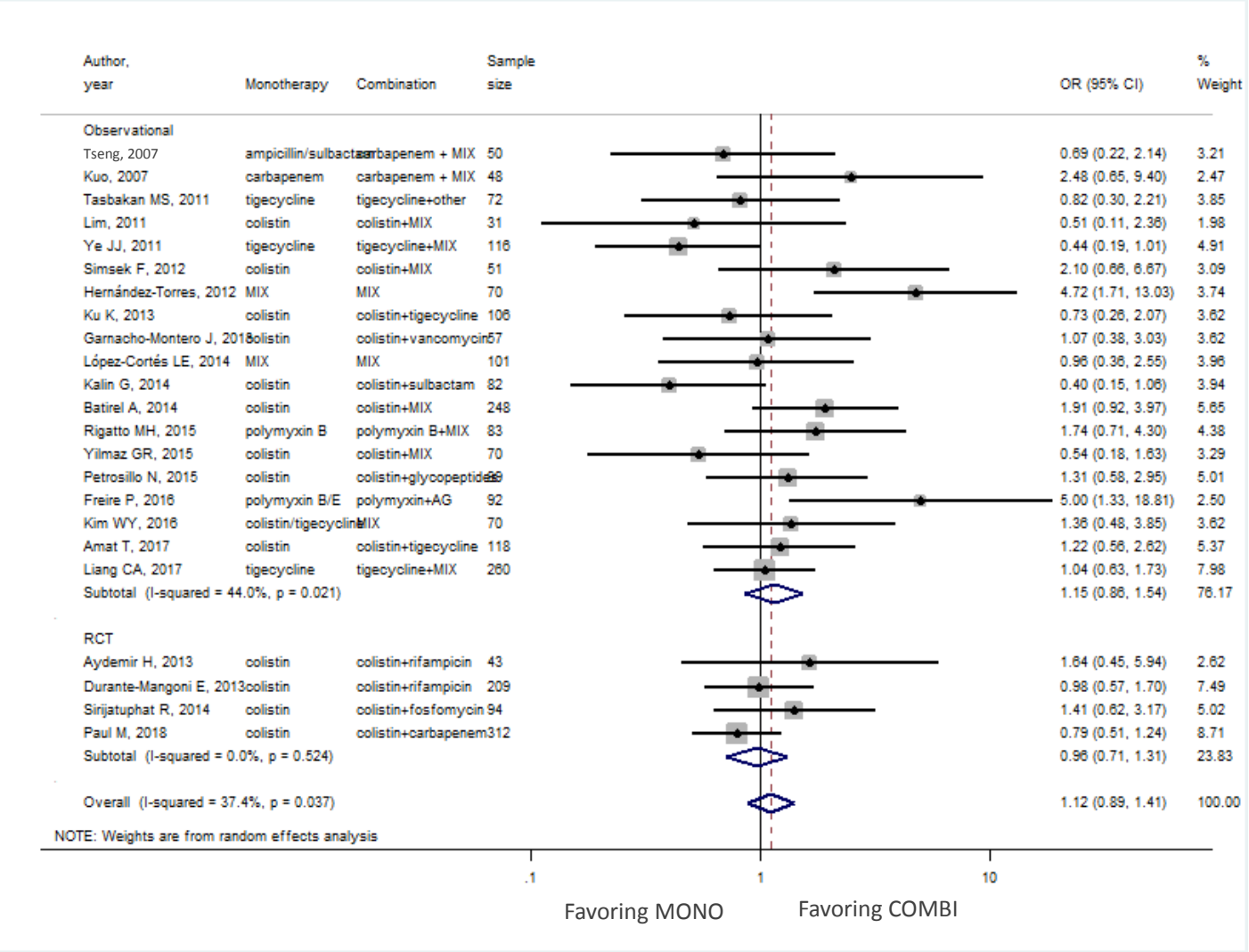


Figure 2: **Survival analysis to day 28 after randomisation**

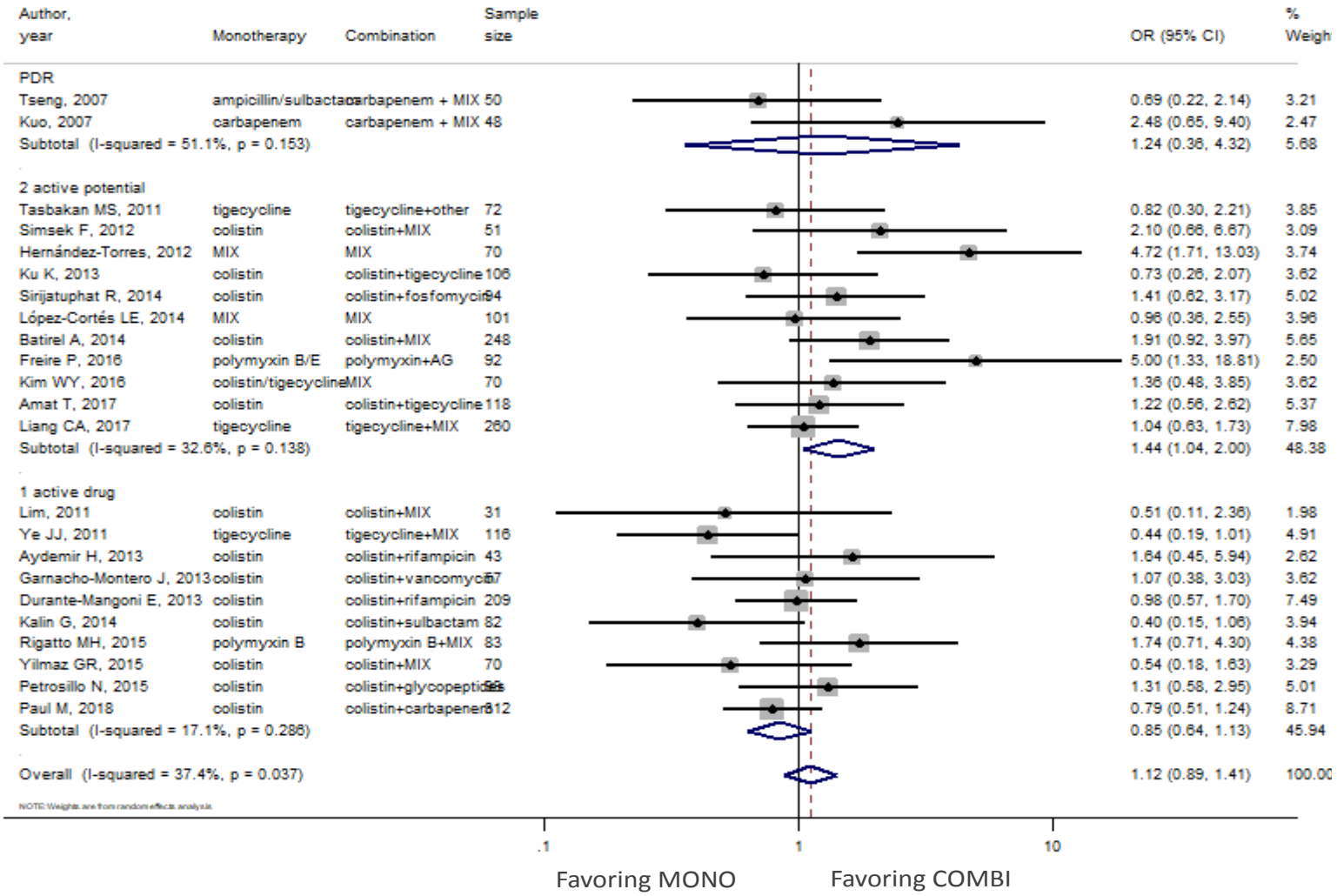
Lancet Infec Dis 2018

Monotherapy Compared to Combination for the Treatment of CR Acinetobacter Infections (ESCMID Guidelines in preparation)



Monotherapy Compared to Combination for the Treatment of CR Acinetobacter Infections

(ESCMID Guidelines in preparation)



Jung et al. Critical Care (2017) 21:319
DOI 10.1186/s13054-017-1916-6

Critical Care

RESEARCH Open Access

Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis

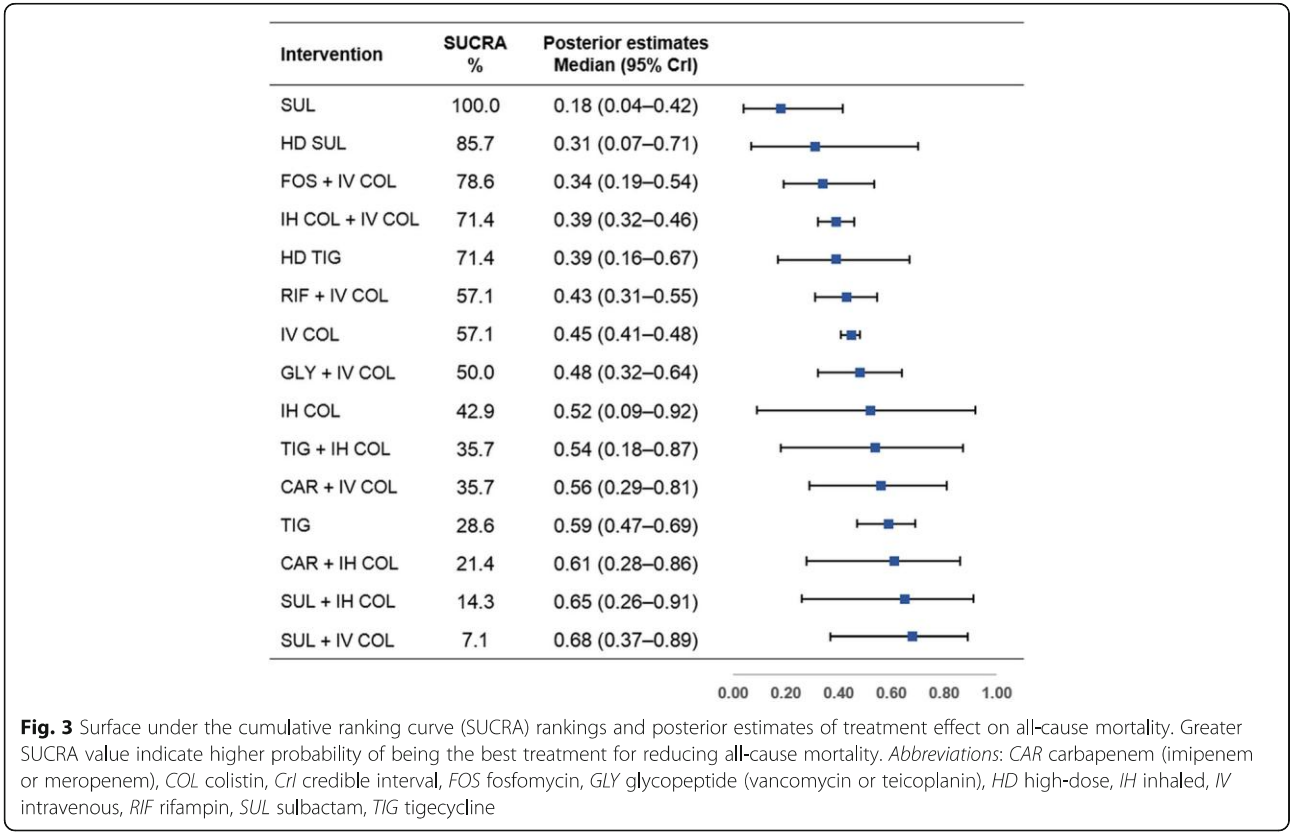
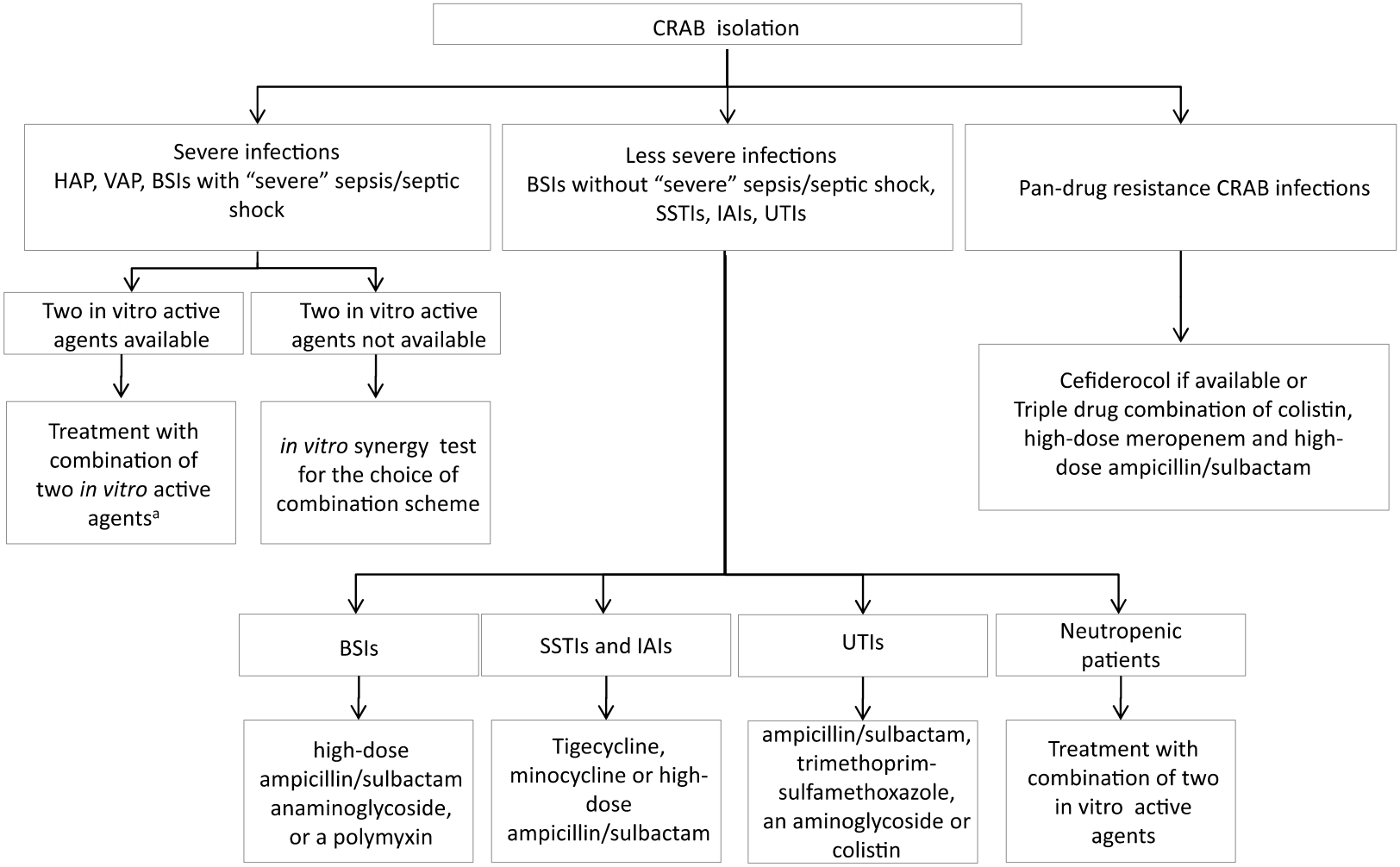


Fig. 3 Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) rankings and posterior estimates of treatment effect on all-cause mortality. Greater SUCRA value indicate higher probability of being the best treatment for reducing all-cause mortality. *Abbreviations*: *CAR* carbapenem (imipenem or meropenem), *COL* colistin, *CrI* credible interval, *FOS* fosfomycin, *GLY* glycopeptide (vancomycin or teicoplanin), *HD* high-dose, *IH* inhaled, *IV* intravenous, *RIF* rifampin, *SUL* sulbactam, *TIG* tigecycline

Proposed Therapeutic Approach for CRAB Infections



Piperaki et al CMI 2019

Optimizing Current Treatment Options

- **Carbapenems**
- High dose, prolonged infusion, or continuous infusion with TDM
- **Colistin**
- Loading dose, preferably in combination when the MIC of the infecting organism > 0.5mg/L
- **Fosfomycin**
- For systemic infections 6 g IV q 6 h, always in combination with another active agent
- **Tigecycline**

- Optimize PK/PD with high dose (100mg q 12h)

- **Aminoglycosides**

- Once daily, high dose with TDM

Νεότερα Φάρμακα με Δράση έναντι Πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών

- β-lactamase inhibitors
  - Avibactam + **Ceftazidime, EMA, FDA approved**)
  - Relebactam + Imipenem, Φάση III
  - Vaborbactam + Meropemem, FDA approved
- **Cedtolazone-taz/ctam** (**EMA, FDA approved**)
- Siderophores (Cefiderocol, φάση III)
- Plazomicin (FDA approved)
- Erevacycline (FDA approved)

Conclusions

- The existing studies provide low quality of evidence for making treatment decisions against XDR bacteria
- Therapy of XDR pathogens must be individualised, considering host, severity of infection and bacteria related factors
- Combination therapy with 2 active drugs is associated with improved survival in high-risk infections caused by CRE
- Monotherapy is probably effective in low-risk CRE infections
- For Acinetobacter four RCTs do not support the use of combination therapy
- Best drug(s) are not well defined
- Specific mortality scores may be useful for making treatment decisions