



ReFORMÚLaTE

GUIA IDSA 2022

“DTR-*Pseudomonas aeruginosa*”



FRANCISCO MORENO RAMOS

S. Farmacia. Hospital Universitario La Paz

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Authors

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ & Cornelius J. Clancy⁶

Figure 6. Antimicrobials with activity against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria.

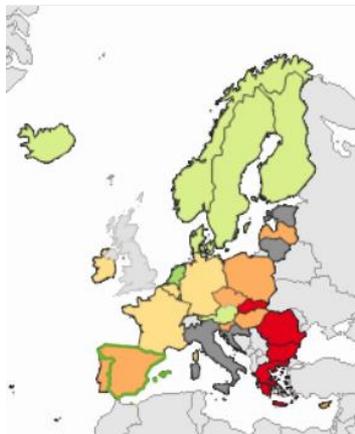
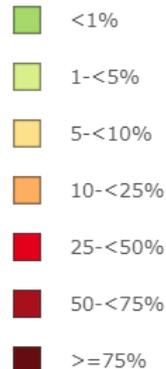
Antimicrobial agent	Carbapenemase-producing <i>Enterobacterales</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	KPC	MBL	OXA-48			
Aztreonam–avibactam	Green	Green	Green	Yellow	Red	Green
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ceftazidime–avibactam	Green	Red	Green	Yellow	Red	Red
Ceftolozane–tazobactam	Red	Red	Red	Yellow	Red	Yellow
Colistin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Eravacycline	Green	Green	Green	Red	Green	Green
Fosfomicin	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red
Imipenem–relebactam	Green	Red	Yellow	Green	Red	Red
Meropenem–vaborbactam	Green	Red	Yellow	Red	Red	Red
Plazomicin	Green	Yellow	Green	Yellow	Red	Red
Tigecycline	Green	Green	Green	Red	Yellow	Green

Green, susceptibility anticipated to be >80%; yellow, susceptibility anticipated to be 30% to 80%; red, intrinsic resistance or susceptibility anticipated to be <30%.

Abbreviations. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, MBL: metallo-beta-lactamase.

Adapted from Tamma PD, Hsu AJ. Defining the role of novel β -lactam agents that target carbapenem-resistant Gram-negative organisms. *J Pediatr Infect Dis* 2019; 8: 251-60¹¹⁰.

R - resistant isolates, percentage (%)

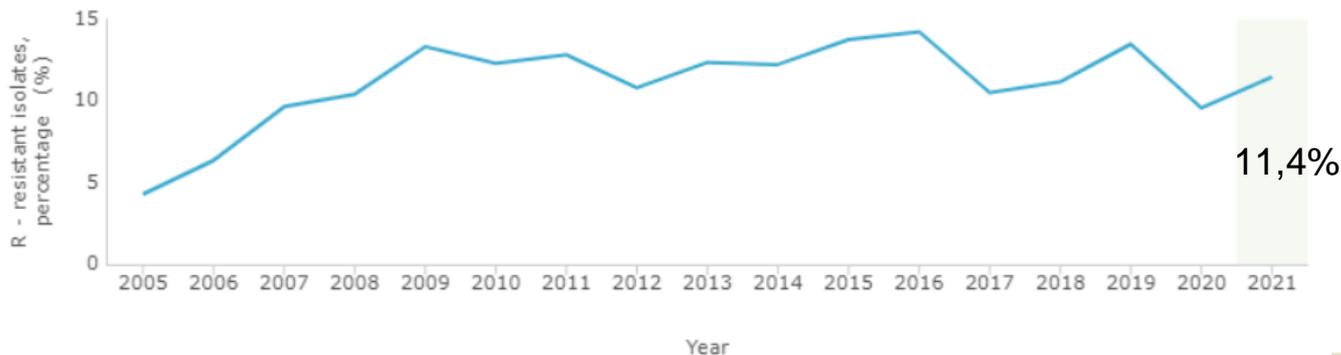


Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Pseudomonas aeruginosa

% of MDR isolates

($R \geq 3$ antimicrobials: piper/tazo, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and/or carbapenems)



MC: Varón, 78 años ingresa por fiebre y MEG.

AP: Portador de sonda vesical y con colecciones pararenales derecha

MUESTRA: **ORINA** LOCALIZACION: **SONDAJE VESICAL**

ANALISIS: **CULTIVO CONVENCIONAL**

RESULTADO DEFINITIVO:

FECHA DE RESULTADO: **11/11/2022**

CULTIVO. SE AISLA: ()

(1)MAS DE 100.000 UFC/ML DE: **Pseudomonas aeruginosa**

(1)	
Valoración CMI	
TICARCILINA	I 16
PIPERACILINA	I <=8
PIPERACILINA/TAZOBAC	I <=8
TICARCILINA/CLAVUL.	I <=16
CEFTAZIDIMA	I 2
CEFEPIME	I 2
AZTREONAM	I 4
IMIPENEM	I 1
MEROPENEM	S <=0.12
COLISTINA	S <=2
GENTAMICINA	S 4
TOBRAMICINA	S <=2
AMIKACINA	S <=4
NETILMICINA	S 8
TETRACICLINA	R >8
CIPROFLOXACINO	I <=0.12
LEVOFLOXACINA	I <=0.5
FOSFOMICINA	R <=32

* CMI en mcg/ml

Observaciones:

I: **SEN SIBLE EN INFECCION DEL TRACTO URINARIO**

ANTIBIOGRAMA INTERPRETADO CON LOS PUNTOS DE CORTE EUCAST

fiebre

MUESTRA: **SANGRE.** LOCALIZACION: **VIA PERIFERICA**

ANALISIS: **CULTIVO CONVENCIONAL**

RESULTADO DEFINITIVO:

FECHA DE RESULTADO: **10/11/2022**

CULTIVO. SE AISLA: ()

(1) **Pseudomonas aeruginosa**

(1)	
Valoración CMI	
CEFTOLOZANO/TAZOBAC	S 1
PIPERACILINA/TAZOBAC	I 8
CEFTAZIDIMA	I 2
CEFEPIME	I 2
AZTREONAM	I 4
IMIPENEM	I 1
MEROPENEM	S <=0.25
COLISTINA	S 2
GENTAMICINA	S <=1
TOBRAMICINA	S <=1
AMIKACINA	S 2
CIPROFLOXACINO	I <=0.25
FOSFOMICINA	S 64

* CMI en mcg/ml

Observaciones:

TIEMPO DE DETECCION 13 HORAS

ANTIBIOGRAMA INTERPRETADO CON LOS PUNTOS DE CORTE EUCAST

I: **SEN SIBLE INCREMENTANDO EXPOSICION**

PREGUNTA: ¿Qué tratamiento recomendarías?

1. Ceftolozano/tazobactam
2. Meropenem
3. Aztreonam
4. Piperacilina/tazobactam

(1) Pseudomonas aeruginosa

	(1) Valoración CMI
CEFTOLOZANO/TAZOBACT	S 1
PIPERACILINA/TAZOBAC	I 8
CEFTAZIDIMA	I 2
CEFEPIME	I 2
AZTREONAM	I 4
IMIPENEM	I 1
MEROPENEM	S <=0.25
COLISTINA	S 2
GENTAMICINA	S <=1
TOBRAMICINA	S <=1
AMIKACINA	S 2
CIPROFLOXACINO	I <=0.25
FOSFOMICINA	S 64

* CMI en mcg/ml



PREGUNTA: ¿Qué tratamiento sería el más adecuado?

1. Cefotolozano/tazobactam
2. Meropenem
3. Aztreonam
4. **Piperacilina/tazobactam**

<u><i>P. aeruginosa</i></u>	CMI	Nueva	Antigua
<u>Piperacilina/tazobactam</u>	≤4/4	I	S
<u>Ceftazidima</u>	≤1	I	S
<u>Cefepime</u>	2	I	S
<u>Aztreonam</u>	4	I	I
<u>Meropenem</u>	≤1	S	S
<u>Imipenem</u>	≤1	I	S
<u>Ceftazidima/avibactam</u>	≤1/4	S	S
<u>Ceftolozano/tazobactam</u>	≤0,5/4	S	S
<u>Ciprofloxacina</u>	≤0,25	I	S
<u>Gentamicina</u>	≤2	S	S
<u>Amikacina</u>	≤8	S	S
<u>Colistina</u>	≤2	S	S

Observational Study > Clin Microbiol Infect. 2022 Apr;28(4):558-563.

doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.034. Epub 2021 Nov 23.

Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections: an observational study in a university hospital

Aline Munting ¹, Jean Regina ¹, José Damas ¹, Loïc Lhopitalier ¹, Antonios Kritikos ², Benoît Guery ¹, Laurence Senn ³, Benjamin Viala ⁴



Dosages

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 11.0, valid from 2021-01-01

Cephalosporins	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Cefaclor	0.25-0.5 g x 3 oral depending on species and/or infection type	1 g x 3 oral		<i>Staphylococcus</i> spp.: Minimum dose 0.5 g x 3 oral
Cefadroxil	0.5-1 g x 2 oral	None	0.5-1 g x 2 oral	
Cefalexin	0.25-1 g x 2-3 oral	None	0.25-1 g x 2-3 oral	
Cefazolin	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv		
Cefepime	1 g x 3 iv or 2 g x 2 iv	2 g x 3 iv		
Cefiderocol	2 g x 3 iv over 3 hours	None		
Cefixime	0.2-0.4 g x 2 oral	None	0.2-0.4 g x 2 oral	Uncomplicated gonorrhoea: 0.4 g oral as a single dose
Cefotaxime	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv		Meningitis: 2 g x 4 iv <i>S. aureus</i> : High dose only
Cefpodoxime	0.1-0.2 g x 2 oral	None	0.1-0.2 g x 2 oral	
Ceftaroline	0.6 g x 2 iv over 1 hour	0.6 g x 3 iv over 2 hours		<i>S. aureus</i> in complicated skin and skin structure infections: There is some PK-PD evidence to suggest that isolates with MICs of 4 mg/L could be treated with high dose.
Ceftazidime	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv or 1 g x 6 iv		
Ceftazidime-avibactam	(2 g ceftazidime + 0.5 g avibactam) x 3 iv over 2 hours			
Ceftibuten	0.4 g x 1 oral	None		
Ceftobiprole	0.5 g x 3 iv over 2 hours	None		
Ceftolozane-tazobactam (intra-abdominal infections and UTI)	(1 g ceftolozane + 0.5 g tazobactam) x 3 iv over 1 hour	None		
Ceftolozane-tazobactam (hospital acquired pneumonia, including ventilator associated pneumonia)	(2 g ceftolozane + 1 g tazobactam) x 3 iv over 1 hour	None		
Ceftriaxone	2 g x 1 iv	2 g x 2 iv or 4 g x 1 iv		Meningitis: 2 g x 2 iv or 4 g x 1 iv <i>S. aureus</i> : High dose only Uncomplicated gonorrhoea: 0.5-1 g im as a single dose
Cefuroxime iv	0.75 g x 3 iv	1.5 g x 3 iv		
Cefuroxime oral	0.25 g x 2 oral	0.5 g x 2 oral	0.25 g x 2 oral	

Carbapenems	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Doripenem	0.5 g x 3 iv over 1 hour	1 g x 3 iv over 1 hour		HAP/VAP* due to non-fermenting Gram-negative pathogens (such as <i>Pseudomonas</i> spp. and <i>Acinetobacter</i> spp.) should be treated with 1 g x 3 iv over 4 hours.
Ertapenem	1 g x 1 iv over 30 minutes	None		
Imipenem	0.5 g x 4 iv over 30 minutes	1 g x 4 iv over 30 minutes		
Imipenem-relebactam	(0.5 g imipenem + 0.25 g relebactam) x 4 iv over 30 minutes	None		
Meropenem	1 g x 3 iv over 30 minutes	2 g x 3 iv over 3 hours		Meningitis: 2 g x 3 iv over 30 minutes (or 3 hours)
Meropenem-vaborbactam	(2 g meropenem + 2 g vaborbactam) x 3 iv over 3 hours			

* HAP/VAP = hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia

MDR P. aeruginosa is defined as *P. aeruginosa* **not susceptible** to at least **one antibiotic** in at least **three antibiotic classes** for which *P. aeruginosa* susceptibility is generally expected: penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, aminoglycosides, and carbapenems

DTR is defined as *P. aeruginosa* exhibiting **non-susceptibility to all of the following**: piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin, and levofloxacin.



Table 2. Mechanisms of resistance contributing to reduced activity or resistance to beta-lactam-beta-lactamase inhibitors and cefiderocol in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Mechanism	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam	Cefiderocol	Imipenem-relebactam	Meropenem-vaborbactam
Efflux pump extrusion	• Affected [54-5]	• Not affected [56]	• Not affected [62]	• Not affected [55,67]	• Affected [57]
Cell entry via OprD porin channel, mutations will decrease expression	• Not affected alone [56]	• Not affected alone [56]	• Not affected [62]	• Affected (imipenem) [58] • Not affected (I/R, low MIC) [67]	• Affected (meropenem, vaborbactam) [57,59,70]
Class C – Constitutive basal AmpC/PDC-mediated hydrolysis	• Not affected [54]	• Not affected [54]	• Not affected [63]	• Not affected [67]	• Not affected [3]
Class C – De-repressed AmpC/PDC-mediated hydrolysis	• Stable [54] • Affected (with other mechanism [porin]) [57]	• Stable [54] • Affected (with other mechanism [porin, eBla]) [54,57]	• Stable and not affected [63]	• Stable [67]	• Possibly stable, no data on <i>Pseudomonas</i>
Class C – Increased AmpC/PDC-mediated hydrolysis via structural change	• Affected [54]	• Affected [54]	• May be affected [64]	• Variable [55]	• Affected [3]
Class A – ESBLs (SHV, TEM, GES, PER, VEB) mediated hydrolysis	• Stable (except PER, GES, VEB) [58,59]	• Stable (except PER, GES, VEB) [58,59]	• Stable (and modestly affected by PER, VEB) [65]	• Stable or modestly affected [59]	• Stable [57]
Class A – Carbapenemases (KPC, GES) mediated hydrolysis	• Stable [58,59]	• Hydrolyzed [58,59]	• Stable and not affected [62,66]	• Stable or affected [59]	• Stable [57]
Class B – MBLs (VIM, IMP, NDM) mediated hydrolysis	• Hydrolyzed [59]	• Hydrolyzed [59]	• Stable and not affected (but higher MICs for NDM isolates) [62,65]	• Hydrolyzed [55,59]	• Hydrolyzed [57]
Class D – OXAs (chromosomal OXA-50) mediated hydrolysis	• Hydrolyzed [60]	• Hydrolyzed [60]	• No data on <i>Pseudomonas</i>	• Hydrolyzed [59]	• Hydrolyzed [57]
Class D – OXAs (plasmid OXA-2, OXA-10) mediated hydrolysis	• Stable or hydrolyzed [57,61]	• Stable or hydrolyzed [57,61]	• No data on <i>Pseudomonas</i>	• Stable [61,67]	• Hydrolyzed [57]
Cross-resistance	• Yes, with C/T	• Yes, with CZA	• May increase MIC but remains susceptible	• Yes, with C/T, CZA	• Yes, with C/T, CZA

Decreased expression of outer membrane porins

(OprD)

Hyperproduction of AmpC enzymes

Upregulation of efflux pumps

Mutations in penicillin-binding protein targets

Biofilms

Question 5: What is the likelihood of the **emergence of resistance** of DTR-*P. aeruginosa* isolates to the newer β -lactam agents when used to treat DTR-*P. aeruginosa* infections?

The emergence of resistance is a concern with all of the novel β -lactams used to treat DTR-*P. aeruginosa* infections, but the **frequency appears to be the highest for** ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam.

Rubio AM, Kline EG, Jones CE, et al. In vitro Susceptibility of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* following Treatment-emergent Resistance to Ceftolozane tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother* 2021.

Tamma PD, Beisken S, Bergman Y, et al. Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-Tazobactam Resistance. *Clin Infect Dis* 2020



Question 1: What are preferred antibiotics for the treatment of infections caused by **MDR P. aeruginosa**?

Pablo ingresa en junio 2022

Enfermedad actual: Varón de 58 años con ELA (2015) espinal avanzada avanzada con VIV y sonda de gastrostomía, ingreso previo en el mes de marzo. Actualmente ingresado a cargo de Neumología desde el 30/06 por cuadro compatible con **obstrucción intestinal y fiebre**.

Microbiología:

- 29/06. Hemocultivos (x4): **Klebsiella pneumoniae** y **Enterococcus faecalis** pte de antibiograma 1/4
- 29/06. Urocultivo: negativo

Radiología:

- 28/06. TC abdomen: **No patología intraabdominal aguda**. Existe un asa de yeyuno que se muestra de modo focal dilatada y con la pared gruesa. Valorar asa aneurismática asociada a linfoma.
- 28/06. Radiografía de abdomen: dilatación de asas intestinales
- 28/06. Radiografía de tórax AP: ICT no aumentado. Sin claros infiltrados ni consolidaciones. Sin signos de derrame pleural.

INFECCIOSAS

E.F

Temperatura : 37.3 °C, TA 101/ 59 mmHg, F.C 109 lpm, SatO2 98% con VMK 50%.

PPCC

30/06. Hemog: Hb 13.4, **Leucos 14.100** (N 85%, L 6.5%), plaquetas 236.000

30/06. Coag: INR 1.4, actividad protrombina 51%, fibrinógeno 401

30/06. Bioq: Creat 0.51, FG >90, Na 145, K 3.4, ALT 134, AST 36, FA 125. GGT 300, BT 2.08 (BD 1.56), **PCR 21, PCT 1.14**

Antibioterapia:

- Piperacilina – Tazobactam 4g cada 6 horas 28/06 –
- Linezolid 600 mg cada 12 horas 29/06 -

J.C

- Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*, de probable foco abdominal.
- Acidosis metabólica. Coagulopatía.
- Hipopotasemia moderada
- ELA

Plan:

- Pendiente de sensibilidad
- Pendiente de valoración por Cx de guardia.
- Pendiente de realización de Rx abdominal, frotis rectal y BAS.



Antibioterapia empírica:

- Piperacilina – Tazobactam 4 g cada 6 horas
- Linezolid 600 mg cada 12 horas

¿Estamos de acuerdo con el tratamiento empírico?

FACTORES DE RIESGO

- Ingreso previo en marzo
- Antibioterapia previa en los últimos 6 meses
- Ventilación y alimentación por NE
- NO colonizado ni rectal ni respiratorio



MUESTRA: **ASPIRADO BRONQUIAL.** LOCALIZACION:

ANALISIS: **CULTIVO CONVENCIONAL**

RESULTADO DEFINITIVO: FEI

CULTIVO. SE AISLA: (j)

(1)MAS DE 100.000 UFC/ML DE: **Pseudomonas aeruginosa**

	Valoración	CMI
CEFTAZIDIMA/AVIBACTA	S	<=2
CEFTOLOZANO/TAZOBACT	S	<=1
TICARCILINA	R	>16
PIPERACILINA	R	>16
PIPERACILINA/TAZOBAC	R	>16
TICARCILINA/CLAVUL.	R	>64
CEFTAZIDIMA	R	16
CEFEPIME	I	8
ERTAPENEM	R	>1
IMIPENEM	R	>8
MEROPENEM	R	16
COLISTINA	S	<=2
GENTAMICINA	S	4
TOBRAMICINA	S	<=2
AMIKACINA	S	<=8
NETILMICINA	S	8
TETRACICLINA	R	>8
CIPROFLOXACINO	I	0.25
LEVOFLOXACINA	I	<=0.5
FOSFOMICINA	R	64

* CMI en mcg/ml

Observaciones:

ANTI BIOGRAMA INTERPRETADO CON LOS PUNTOS DE CORTE EUCAST

I: SENSIBLE INCREMENTANDO EXPOSICION

Se encuentra afebril, con algo más de secrecciones amarillo-verdosas respiratorias y salida de unos 400 cc de débito biliar por la bolsa de yeyunostomía.



PREGUNTA 2: ¿Qué tratamiento usarías?

1. Ceftolozano/tazobactam
2. Ceftazidima/avibactam
3. Cefepime + amikacina
4. Ciprofloxacino + colistina inh



	CMI
CEFTAZIDIMA/AVIBACTA	S <=2
CEFTOLOZANO/TAZOBACT	S <=1
TICARCILINA	R >16
PIPERACILINA	R >16
PIPERACILINA/TAZOBAC	R >16
TICARCILINA/CLAVUL.	R >64
CEFTAZIDIMA	R 16
CEFEPIME	I 8
ERTAPENEM	R >1
IMIPENEM	R >8
MEROPENEM	R 16
COLISTINA	S <=2
GENTAMICINA	S 4
TOBRAMICINA	S <=2
AMIKACINA	S <=8
NETILMICINA	S 8
TETRACICLINA	R >8
CIPROFLOXACINO	I 0.25
LEVOFLOXACINA	I <=0.5
FOSFOMICINA	R 64

* CMI en mcg/ml

PREGUNTA 2: ¿Qué tratamiento usarías?

1. Ceftolozano/tazobactam
2. Ceftazidima/avibactam
3. Cefepime + amikacina
4. Ciprofloxacino + colistina inh

	CMI
CEFTAZIDIMA/AVIBACTA	S <=2
CEFTOLOZANO/TAZOBACT	S <=1
TICARCILINA	R >16
PIPERACILINA	R >16
PIPERACILINA/TAZOBAC	R >16
TICARCILINA/CLAVUL.	R >64
CEFTAZIDIMA	R 16
CEFEPIME	I 8
ERTAPENEM	R >1
IMIPENEM	R >8
MEROPENEM	R 16
COLISTINA	S <=2
GENTAMICINA	S 4
TOBRAMICINA	S <=2
AMIKACINA	S <=8
NETILMICINA	S 8
TETRACICLINA	R >8
CIPROFLOXACINO	I 0.25
LEVOFLOXACINA	I <=0.5
FOSFOMICINA	R 64

* CMI en mcg/ml



Question 1: What are preferred antibiotics for the treatment of infections caused by **MDR P. aeruginosa**?

1. Fármacos tradicionales a dosis altas incluido pacientes con resistencia a carbapenems.
1. For patients with **moderate to severe disease or poor source control** with *P. aeruginosa* isolates resistant to carbapenems but susceptible to traditional β -lactams, **use of a novel β -lactam agent that tests susceptible** (e.g., ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam) is also a reasonable treatment option.

INFECCIOSAS

Afebril. TA 110/70 mmHg. Buen nivel de conciencia. Más secreciones amarillo-verdosas.

- 06/07. Hemog: leucos 8.360 (N 66%, L 26.4%, M 3.8%), Hb 9.6 g/dl, plaq 188.000.
- 06/07. Coag: INR 1.1, act prot 81%, fibrinógeno 255.
- 06/07. Bioq: gluc 106, creat 0.1, Ca 8.3, P 0.7, Mg 2, GOT 43, GPT 124, GGT 254, FA 129, BT 1.26, PT 4.8, alb 2.9, PCR 20.8.

Micro:

- 29/06. Hemocultivos (x4): Klebsiella pneumoniae y Enterococcus faecalis pte de antibiograma 1/4
- 29/06. Urocultivo negativo.
- 05/07. Aspirado bronquial: > 100.000 UFC/ml de Pseudomonas aeruginosa sensible a Cefta/avibactam, Ceftolozano/tazobactam, colistina, tobramicina, e incrementando exposición a quinolonas.
- 05/07. PCR SARS-CoV2 negativo.

J.C

- Bacteriemia por Klebsiella pneumoniae y Enterococcus faecalis, de probable foco abdominal.
- Traqueobronquitis por Pseudomonas aeruginosa.
- Hipopotasemia moderada.
- ELA.

Plan:

- Se inicia tto. con **Ceftolozano/tazobactam 1 g i.v. cada 8 horas y colistina inhalada 2 mill cada 12 horas.**
- Completar 5 días más de Amoxi/clavulánico 1 g i.v. cada 8 horas (10 días) por la bacteriemia previa.
- Pendiente de aclarar el diagnóstico del problema intestinal.

Question 6: What is the role of **combination antibiotic therapy** for the treatment of infections caused by DTR-P. aeruginosa?

Combination antibiotic therapy is **not routinely recommended** for infections caused by DTR-P. aeruginosa if in vitro susceptibility to a first-line antibiotic (i.e., ceftolozanetazobactam, ceftazidime-avibactam, or imipenem-cilastatin-relebactam) has been confirmed.



Similitudes entre las guías europeas y americanas en el tratamiento de patógenos Gram negativos multirresistentes

	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	Infectious Diseases Society of America
Empiric therapy	Not addressed	Not addressed
3GCephRE/ESBL-E		
Initial therapy for severe infection due to 3GCephRE/ESBL-E	Carbapenems (mero- or imipenem; ertapenem if no septic shock)	Carbapenems
Antimicrobial stewardship to minimize use of carbapenems for 3GCephRE/ESBL-E when possible	Consider use of old β -lactam/ β -lactamase inhibitors or quinolones for low-risk, nonsevere infections or as step-down therapy; use of quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole for step-down therapy; use of aminoglycosides or intravenous fosfomicin for complicated UTI without septic shock	Use of quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole for complicated UTI or as oral step-down therapy for infection outside the urinary tract if appropriate criteria met; use of nitrofurantoin and trimethoprim-sulfamethoxazole for cystitis (can also consider amoxicillin-clavulanate, single-dose aminoglycosides, oral fosfomicin, piperacillin-tazobactam if prior improvement demonstrated)
Role of cefepime for 3GCephRE/ESBL-E	Conditional recommendation against use	Cefepime should be avoided even if <i>in vitro</i>

Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance

Role of combination (targeted) therapy

Insufficient evidence to routinely recommend for or against

Not routinely recommended; if no preferred regimen has *in vitro* activity, addition of aminoglycoside with *in vitro* activity to preferred regimen can be considered

Role of combination therapy outside of metallo- β -lactamase producers	ventilator-associated pneumonia Not routinely recommended if treated with preferred regimen	Not routinely recommended if treated with preferred regimen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> with difficult-to-treat resistance		
Role of combination (targeted) therapy	Insufficient evidence to routinely recommend for or against	Not routinely recommended; if no preferred regimen has <i>in vitro</i> activity, addition of aminoglycoside with <i>in vitro</i> activity to preferred regimen can be considered
CRAB		
Antibiotic of choice for CRAB with isolate showing sulbactam susceptibility	Ampicillin-sulbactam (alternatives include polymyxins, high-dose tigecycline if active <i>in vitro</i>)	Ampicillin-sulbactam (alternatives include tetracyclines, polymyxins, cefiderocol)
Antibiotic of choice for CRAB with isolate showing sulbactam resistance	No recommendations (consider use of polymyxin or high-dose tigecycline if active <i>in vitro</i>)	No recommendations (consider use of high-dose ampicillin-sulbactam and addition of a second active agent)
Use/choice of combination therapy for severe CRAB infections	Combination therapy with at least two active agents (polymyxins, aminoglycosides, tigecycline, sulbactam, extended-infusion carbapenem (if meropenem MIC <8 mg/L) combinations); avoid polymyxin-meropenem or polymyxin-rifampin combinations	Combination therapy of at least two active agents (including tetracyclines, polymyxins, extended-infusion meropenem, cefiderocol), including high-dose ampicillin-sulbactam as component of therapy; avoid fosfomicin and rifampin as part of combination therapy, avoid polymyxin-meropenem combinations without third agent

Question 7: What is the role of **nebulized antibiotics** for the treatment of respiratory infections caused by DTR-P. aeruginosa?

The panel **does not recommend** the routine addition of nebulized antibiotics for the treatment of respiratory infections caused by DTR-P. aeruginosa.



Tras pico febril de 38°C hace 48 h se retiró el CVC yugular derecha extrayéndose nuevos hemocultivos, urocultivo y aspirado bronquial. Desde entonces se mantiene afebril y estable hemodinámicamente, con buena tolerancia a la nutrición enteral y una deposición pastosa. No dolor abdominal ni secreciones respiratorias.

- 13/07. Hemog: leucos 8.830 (N 77.2%, L 14.9%, M 4.9%), Hb 10 g/dl, plaq 222.000.
- 13/07. Bioq: gluc 103, creat 0.1, Na 140, K 3.8, GOT 69, GPT 80, GGT 614, BT 0.58, PT 6.1, PCR 48.4.

Micro:

- 29/06. Hemocultivos (x4): *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* pte de antibiograma 1/4
- 29/06. Urocultivo negativo.
- 05/07. Aspirado bronquial: > 100.000 UFC/ml de *Pseudomonas aeruginosa*
- 08/07. PCR SARS-CoV2 negativo.
- 12/07. **Hemocultivos (x2): aislamiento de levaduras en 2/2** (crecimiento de levaduras pendiente de identificar en CVC).
- 13/07. Aspirado bronquial: flora saprofita (según información oral).

J.C:

- Candidemia relacionada con catéter (CVC yugular derecha), ya retirado.
- Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* (29/06), de foco abdominal resuelta.
- Traqueobronquitis por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Hipopotasemia moderada.
- ELA.
- Colonización rectal por *K pneumoniae* BLEE.

Plan:

- Ceftolozano/tazobactam 1 g i.v. cada 8 horas dos días más para completar 10 días de tto., y **retiramos Teicoplanina i.v.**
- Pautamos **Anidulafungina 200 mg i.v. hoy, 100 mg i.v.** diarios a partir de mañana. **Si fuese sensible a fluconazol** posteriormente se desescalaría a dicho antifúngico.
- Mañana nueva analítica de control con PCR.
- La semana que viene se solicitará **fondo de ojo y ecocordio.**

Juicios clínicos:

1. Candidemia por *C parapsilosis* (12/07), relacionada con catéter (CVC yugular derecho ya retirado). Sensible a azoles.
2. Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* (29/06), de foco abdominal resuelta.
3. Hemorragia subhialoidea en ojo derecho con buena evolución, de probable mecanismo mecánico.
4. Traqueobronquitis por *Pseudomonas aeruginosa*, con evolución favorable.
5. Hipopotasemia leve-moderada.
6. ELA.
7. Colonización rectal por *K pneumoniae* BLEE.

Plan:

- Al alta podría usarse **Fluconazol suspensión 200mg/5ml, 10ml 1 vez al día o 5ml cada 12 horas**; es compatible con la nutrición enteral: diluir en agua y administrar inmediatamente. Precaución: puede obstruir la sonda. SNY y YEG: diluir en 100 ml de agua.
- Mantener tratamiento con **fluconazol hasta el 31 de julio inclusive (14 días totales tras primer hemocultivo negativo)**.
- Revisado fondo de ojo con oftalmología no impresiona de afectación por candida. Comentamos resultados con paciente y esposa, así como necesidad de repetir al acabar el ciclo de 14 días. No obstante ya que en septiembre volverá a ingresar para recambio de cánula de traqueostomía y gastrostomía prefieren demorar realización de fondo de ojo de control a entonces, entendiendo y asumiendo los riesgos asociados.
- Por nuestra parte no habría contraindicación para el alta debido a la situación especial del paciente. Sin **embargo, si presentase fiebre o alteraciones visuales debería volver a consultar**.

Question 2: What are preferred antibiotics for the treatment of **uncomplicated cystitis** caused by **DTR-P. aeruginosa**?

Question 3: What are preferred antibiotics for the treatment of **pyelonephritis and complicated urinary tract infections** caused by **DTR-P. aeruginosa**?

Ceftolozane-tazobactam

Ceftazidime-avibactam

Imipenem-cilastatin relebactam

Cefiderocol

Single-dose of an aminoglycoside (uncomplicated cystitis)

NO recomendado: Colistina, fosfomicina

A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy?

[Kellie J. Goodlet](#),^{ma} [Fatima Z. Benhalima](#),^a and [Michael D. Nailor](#)^b

[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2019 Jan; 63(1): e02165-18

MUESTRA: ORINA LOCALIZACION: ESPONTANEA

ANALISIS: CULTIVO CONVENCIONAL

RESULTADO DEFINITIVO: FECHA DE RESULTADO: 18/01/2022

CULTIVO. SE AISLA: ()

(1)MAS DE 100.000 UFC/ML DE: Klebsiella pneumoniae

	Valoración
	CMI
CEFTAZIDIMA/AVIBACTA	S <=2
CEFTOLOZANO/TAZOBACT	R >4
MEROPENEM/VARBOVACTA	S 0.03
AMPICILINA	R >8
TICARCILINA	R >16
PIPERACILINA	R >16
AMOXICILINA/CLAVUL.	R >32/16
PIPERACILINA/TAZOBAC	R >16
CEFUROXIMA	R >8
CEFOTAXIMA	R >32
CEFIXIMA	R >1
CEFTAZIDIMA	R >32
CEFEPIME	R >8
AZTREONAM	R >4
ERTAPENEM	R >1
IMPENEM	R >8
MEROPENEM	R 32
COLISTINA	S <=2
GENTAMICINA	R >4
TOBRAMICINA	R >4
AMIKACINA	S <=8
TIGECICLINA	S <=1
NORFLOXACINO	R >1
CIPROFLOXACINO	R >1
LEVOFLOXACINA	R >1
COTRIMOXAZOL	R >4/16
FOSFOMICINA	R >64
NITROFURANTOINA	R >64

* CMI en mcg/ml

Observaciones:

MICROORGANISMO PRODUCTOR DE CARBAPENEMASA

SE DETECTA CARBAPENEMASA TIPO KPC

CONSIDERAR PRECAUCIONES DE CONTACTO. CONSULTAR CON MEDICINA PREVENTIVA.

ANTIBIOGRAMA INTERPRETADO CON LOS PUNTOS DE CORTE EUCAST

MUESTRA: ORINA LOCALIZACION: ESPONTANEA

ANALISIS: CULTIVO CONVENCIONAL

RESULTADO DEFINITIVO: FECHA

CULTIVO. SE AISLA: ()

 (1)MAS DE 100.000 UFC/ML DE: Escherichia coli
 (2)MAS DE 100.000 UFC/ML DE: Klebsiella pneumoniae

	Valoración	Valoración
	CMI	CMI
CEFTAZIDIMA/AVIBACTA		S <=2
CEFTOLOZANO/TAZOBACT		R >4
AMPICILINA	S <=4	R >8
TICARCILINA	S <=8	R >16
PIPERACILINA		R >16
AMOXICILINA/CLAVUL.	S <=8	R >32
PIPERACILINA/TAZOBAC	S <=8	R >16
CEFUROXIMA	S <=4	R >8
CEFOTAXIMA	S <=1	R >32
CEFIXIMA	S <=1	R >1
CEFTAZIDIMA	S <=1	R >32
CEFEPIME	S <=1	R >8
AZTREONAM		R >4
ERTAPENEM	S <=0.5	R >1
IMPENEM	S <=1	I 4
MEROPENEM		S 2
COLISTINA	S <=2	S <=2
GENTAMICINA	S <=2	S <=2
TOBRAMICINA	S <=2	R >4
TIGECICLINA		S <=1
NORFLOXACINO	S <=0.5	R >1
CIPROFLOXACINO	S <=0.25	R >1
LEVOFLOXACINA	S <=0.5	R >1
COTRIMOXAZOL	S <=2/38	S <=2/38
FOSFOMICINA	S <=32	R >64
NITROFURANTOINA	S <=32	R >64

* CMI en mcg/ml

Observaciones:

SE DETECTA CARBAPENEMASA TIPO OXA-48

MICROORGANISMO PRODUCTOR DE BETA-LACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO
MICROORGANISMO PRODUCTOR DE CARBAPENEMASA

I: SENSIBLE EN INFECCION DEL TRACTO URINARIO

ANTIBIOGRAMA INTERPRETADO CON LOS PUNTOS DE CORTE EUCAST

Question 4: What are preferred antibiotics for the treatment of infections **outside of the urinary tract** caused by DTR-P. aeruginosa?

Ceftolozane-tazobactam

Ceftazidime-avibactam

Imipenem-cilastatin relebactam

Alternativa: cefiderocol

Diferencias entre las guías europeas y americanas en el tratamiento de patógenos gram- multirresistentes

	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	Infectious Diseases Society of America
Methodology used in guidance development	Systematic review of literature with evidence classified using GRADE	Nonsystematic review of literature coupled with clinical experience of panelists
Uncomplicated cystitis	Not specifically addressed	Recommendations according to pathogen
3GCephRE/ESBL-E/AmpC producers	Consider piperacillin-tazobactam or amoxicillin-clavulanic acid for low-risk, nonsevere infections (UTI or biliary infection after source control, without sepsis/septic shock) or as step-down therapy after patients	Recommend avoiding initiation of piperacillin-tazobactam even if <i>in vitro</i> susceptibility is demonstrated. Allow for use of amoxicillin-clavulanic acid or continuation of piperacillin-tazobactam for cystitis if clinical improvement
Use of old β -lactam/ β -lactamase inhibitors for 3GCephRE/ESBL-E		

Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance

Recommended therapy for severe infections

Suggest ceftolozane-tazobactam if active *in vitro*; insufficient evidence for cefiderocol, imipenem-relebactam, or ceftazidime-avibactam

Suggest ceftolozane-tazobactam, imipenem-relebactam, ceftazidime-avibactam as monotherapy; cefiderocol if within urinary tract

Recommended therapy for low-risk, nonsevere infection

Use of old antibiotics with *in vitro* activity recommended

Suggest ceftolozane-tazobactam, imipenem-relebactam, ceftazidime-avibactam, or single-dose of aminoglycoside for uncomplicated cystitis

Combination therapy if preferred regimen not active *in vitro*

Polymyxin, aminoglycoside, or fosfomycin should be used in combination with second *in vitro* active agent (no combination specifically recommended)

Aminoglycoside combined with new β -lactam/ β -lactamase inhibitors with MIC closest to breakpoint recommended

Combination therapy if preferred regimen not active <i>in vitro</i>	Polymyxin, aminoglycoside, or fosfomycin should be used in combination with second <i>in vitro</i> active agent (no combination specifically recommended)	cystitis Aminoglycoside combined with new β -lactam/ β -lactamase inhibitors with MIC closest to breakpoint recommended
CRAB Preferred tetracycline derivative for CRAB	Recommend high-dose tigecycline; do not include minocycline. State need for more data on eravacycline	Preferentially recommend minocycline, with high-dose tigecycline as an alternative. State need for more data on eravacycline and omadacycline
Cefiderocol for CRAB	Conditionally recommend against use citing lack of data	Limit recommendations to treatment of CRAB infections refractory to other antibiotics or where intolerance precludes their use
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Not addressed	Addressed with specific recommendations

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 465e469

HISTORIA ACTUAL:

Varón 63 años operado de **meningioma frontotemporal** en 2012. En 2019 se objetiva recidiva en TAC, decidiéndose tratamiento expectante y profilaxis anticonvulsionante keppra 500mg cada 12h).

RM de control 15/09/21, donde se observa crecimiento de masa, **se decide tratamiento quirúrgico**. No focalidad neurológica

4º día de ingreso en UCCQ tras intervención por recidiva de meningioma frontoparietal derecho:

Mala evolución durante el día de ayer. Desaturación e inestabilidad hemodinámica progresiva sin respuesta a oxigenoterapia que obliga a IOT. Mala respuesta a ventilación mecánica y maniobras de reclutamiento que obliga a PRONO a las 23h por hipoxemia refractaria. En Rx se observa infiltrado en LMD. **cefepime+line+cipro**

INF: Fiebre durante casi todo el día de ayer. Pdte HC (informe verbal de MICRO: Crece E. coli y P. aeruginosa en título bajo en BAS). Pasamos a Meropenem (1) y Linezolid (3). Parámetros infecciosos: Leu 21870 (17860), PCR 316 (482), PCT 91.41(98). Cultivos pendientes:

- Hemocultivos (21/09): pdte.
- Urocultivo (21/09): Enterococcus faecalis MS.
- BAS (20/09): Informe verbal: Crece E. coli y P. aeruginosa en bajo título.
- Hemocultivo (20/09): pdte.

Problemas durante el ingreso (primeros 20 días)

- Ventanas de sedación sin conectar neurológicamente en PO de reintervención de **meningioma frontoparietal derecho de 12cm** el 17/09/21, que precisó politransfusión y soporte vasoactivo. Actualmente obedece órdenes sencillas.
- **Fístula de LCR que precisa colocación de drenaje** lumbar el 07/10/21.
- Fiebre persistente de foco no filado, **ausencia de mejoría del nivel de conciencia**, persistencia de inestabilidad hemodinámica con proteínas y glucosa aumentadas en muestra de LCR, a la espera de cultivos. **Iniciamos aciclovir, linezolid y ceftazidima** el 08/10/21
- **Neumonía de probable origen broncoaspirativo**, actualmente en resolución. Precisó reintubación a las 48h del ingreso, pronación y soporte hemodinámico. Se asiló en BAS (20/09) E. coli y P. aeruginosa en bajo título. **Ha recibido antibioterapia** con daptomicina, meropenem, micafungina y previamente linezolid, cefepime y ciprofloxacino.
- **Fracaso renal** con necesidad de HDVVC.
- **Inestabilidad hemodinámica** en paciente con cardiopatía isquémica con alteraciones segmentarias en cara anterior pero FEVI conservada.
- **UPP sacra grado II-III y aislamiento de S. maltophilia cubierta con Trimetoprim/Sulfametoxazol** desde el 05/10. En seguimiento por C. Plástica.
- **Toxicodermia en flancos y tórax**, que se extiende hasta axilas en tratamiento con polaramine y urbason 40mg cada 12 h. En seguimiento por Dermatología.

- **Cultivos:**

- Urocultivo (21/09): **Enterococcus faecalis** MS.
- BAS (20/09): **E. coli** y **P. aeruginosa** en bajo título.
- rastreo del día 24/9 (HC, BAS, UC): todo negativo
- Cultivo úlcera 4/10: **S. Maltophilia**.
- Hemocultivos (04/10): esteriles
- LCR 7/10: esteril
- Lcr 11/10: **P. aeruginosa** pdte de antibiograma



ANÁLISIS: CULTIVO CONVENCIONAL

RESULTADO DEFINITIVO:

CULTIVO. SE AISLA: ()

(1) Pseudomonas aeruginosa

(1)
Valoración
CMI

CEFTOLOZANO/TAZOBACT	R	>=32
TICARCILINA	R	>64
PIPERACILINA	R	32
PIPERACILINA/TAZOBAC	I	16
TICARCILINA/CLAVUL.	R	>64
CEFTAZIDIMA	R	16
CEFEPIME	R	16
AZTREONAM	I	8
IMIPENEM	R	>16
MEROPENEM	R	>16
COLISTINA	S	<=2
GENTAMICINA	R	>8
TOBRAMICINA	R	>8
AMIKACINA	R	32
NETILMICINA		>8
TETRACICLINA	R	>8
CIPROFLOXACINO	R	>2
LEVOFLOXACINA	R	>4
FOSFOMICINA	R	64

* CMI en mcg/ml

Observaciones:

TIEMPO DE DETECCIÓN 17 HORAS

ANTIBIOGRAMA INTERPRETADO CON LOS PUNTOS DE CORTE EUCAST

SE DETECTA CARBAPENEMA SA TIPO VIM

I: SENSIBLE INCREMENTANDO EXPOSICION

CEFIDEROCOL

CEFTAZIDIMA /AVIBACTAM
+
AZTREONAM



Evidencia de Ceftazidima-avibactam y aztreonam

Review

The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases

- **35 estudios in vitro:** sensibilidad **in vitro** de la combinación de ATM y AVI o CZA y ATM 2209 cepas gram negativos.
 - 80% cepas sensibles EPC metalobetalactamasa
 - 85% cepas sensibles *S. maltophilia*.
 - 6% cepas sensibles *P. aeruginosa*; (>90% presentan MIC \geq 16 mg/L)
- **18 estudios iv vivo:** 94 pacientes: 83% BSI. Resolución clínica a 30 días 80%. Análisis bacteriemias (64 pacientes), 19% mortalidad CZA/ATM.
- **Estudio 102 bacteriemias EPC;** 82 NDM y 20 VIM (52 CZA/ATM y 50 OAA)
Mortalidad a 30 días 19,2% CZA/ATM vs 44% en OAA

Esta combinación es segura en MBL Enterobacteriales y *S. maltophilia*, pero no en *Pseudomonas*.

Solo un caso de *Pseudomonas* con CZA/ATM y amikacina de osteomielietis y desbridamiento quirúrgico

2 casos de *Pseudomonas* VIM CAZ/ATM
Traqueobronquitis, Absceso cadera

Real-life experience with compassionate use of cefiderocol for difficult-to-treat resistant *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-P) infections

Table 2. Description of patient characteristics, type of infections, pathogens and therapies

Patient	Age (years)/sex	Underlying conditions	ICU	ETI	CRRT/ECMO	Type of infection	Septic shock	Pathogens	Combination therapy with FDC	FDC MIC (mg/L)	FDC dose	Days of therapy	FDC Adverse events	Previous/empirical treatment regimen	Outcome (after 7 days from EOT)	Death (days after EOT)	Relapse/recurrence (days after EOT)
P1	66/M	Haematologic cancer with neutropenia	No	No	No	HAP	No	XDR/DTR-P	FDC+CST	≤2	2 g q8h	21	No	TZP+CST (aerosol)	CC, MC	No	No
P2	73/M	Rhino-pharyngeal cancer	Yes	Yes	No	VAP	No	XDR/DTR-P, <i>A. baumannii</i> PDR	FDC+CST (aerosol)	NA	2 g q8h	5	No	CST (aerosol) +TGC+SAM	CF, NA	Yes (9)	No
P3	64/M	COVID-19	Yes	Yes	CRRT	VAP	No	XDR/DTR-P	FDC	0.25	2 g q12h	13	No	None	CC, MC	No	Yes (recurrence+relapse, 12)
P4	51/M	COVID-19	Yes	Yes	ECMO	VAP	Yes	XDR/DTR-P	FDC+FOF	0.5	2 g q6h (ECMO)	18	No	CZA+FOF	CF, MF	Yes (0)	No
P5	53/M	COVID-19	Yes	Yes	No	VAP	No	<i>P. aeruginosa</i> MDR, <i>S. maltophilia</i>	FDC+CST (aerosol) +MXF	≤2	2 g q8h	13	No	MEM	CC, MC	No	No
P6	53/M	Left upper sleeve lobectomy in thoracotomy, poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	Yes	No	VAP	No	XDR/DTR-P	FDC+CST	≤2	2 g q8h	14	No	MEM+FOF+C/T+CIP	CC, MC	No	No
P7	62/M	COVID-19	Yes	Yes	No	VAP	Yes	XDR/DTR-P	FDC+CST (aerosol+ev)	≤2	2 g q8h	16	No	C/T+CST (aerosol)	CC, MC	No	No
P8	74/M	COVID-19	Yes	Yes	CRRT	VAP, BSI	Yes	XDR/DTR-P, <i>K. pneumoniae</i> KPC	FDC+CZA+FOF	NA	1 g q8h	7	No	CZA+FOF	CF, MC	Yes (7)	No
P9	70/F	Relapsing infections in the head and neck	Yes	Yes	No	Osteomyelitis with BSI	No	XDR/DTR-P	FDC+CST	≤2	2 g q8h	25	No	TEC+RIF+TZP	CF, MF	Yes (10)	No
P10	77/M	Craniotomy after cerebellar AVM bleeding	Yes	Yes	No	Nosocomial external ventricular drainage meningitis	No	XDR/DTR-P	FDC+FOF+CZA	0.12	2 g q6h	14	No	CZA+FOF+ATM	CC, MC	No	No
P11	64/F	Recurrent cholangitis, cholangiocarcinoma	Yes	Yes	No	Cholangitis	Yes	XDR/DTR-P	FDC+FOF	0.5	2 g q8h (CRRT)/1 g q8h	12	No	CZA+AMK+ATM	CF, MC	Yes (3)	No
P12	74/M	Rupture abdominal aortic aneurysm, colon perforation	Yes	Yes	No	Aortic graft infection, peritonitis	Yes	XDR/DTR-P	FDC+CZA	NA	1.5 g q8h	15	No	CZA+FOF+AMK	CC, MC	No	No
P13	73/M	Multiple myeloma	No	No	No	cSSTI (ecthyma gangrenosum)	No	XDR/DTR-P	FDC+AMK	1	2 g q8h	5	Yes	MEM+FOF	CC, MF	No	Yes (relapse, 10)
P14	64/M	Mesothelioma	Yes	No	No	Recurrent thoracic empyema	No	XDR/DTR-P	FDC	≤2	2 g q8h	28	No	C/T+GEN	CC, MC	No	No
P15	50/F	Acute necrotic-haemorrhagic pancreatitis	Yes	Yes	No	Peritonitis and retroperitoneal abscess	No	XDR/DTR-P	FDC+CIP	≤2	2 g q8h	21	No	C/T+CIP+AMK	CC, MC	Yes (23)	No
P16	58/M	Pancreatic cancer, pancreatectomy	Yes	No	CRRT	Peritonitis and retroperitoneal abscess, BSI	No	XDR/DTR-P	FDC+TGC+RIF	≤2	1.5 g q8h (10), 2 g q8h (13)	23	No	CZA+TGC	CC, MC	No	No
P17	77/M	Endocarditis with cerebral embolization by <i>E. faecalis</i>	Yes	Yes	No	Primary bacteraemia	No	XDR/DTR-P	FDC	≤2	2 g q8h	12	No	TZP+AMK	CC, MC	No	Yes (relapse, 10)

17 pacientes: 14 receiving combination regimens (82.4%)
 males (82%)
 median age of 64 years (IQR 58–73).
 (88.2%) were admitted to the ICU

Clinical cure and microbiological cure rates were 70.6% and 76.5%, respectively.
 six deaths (35.3%) after a median of 8 days
 (IQR 3–10)

JAC Antimicrob Resist
<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab188>

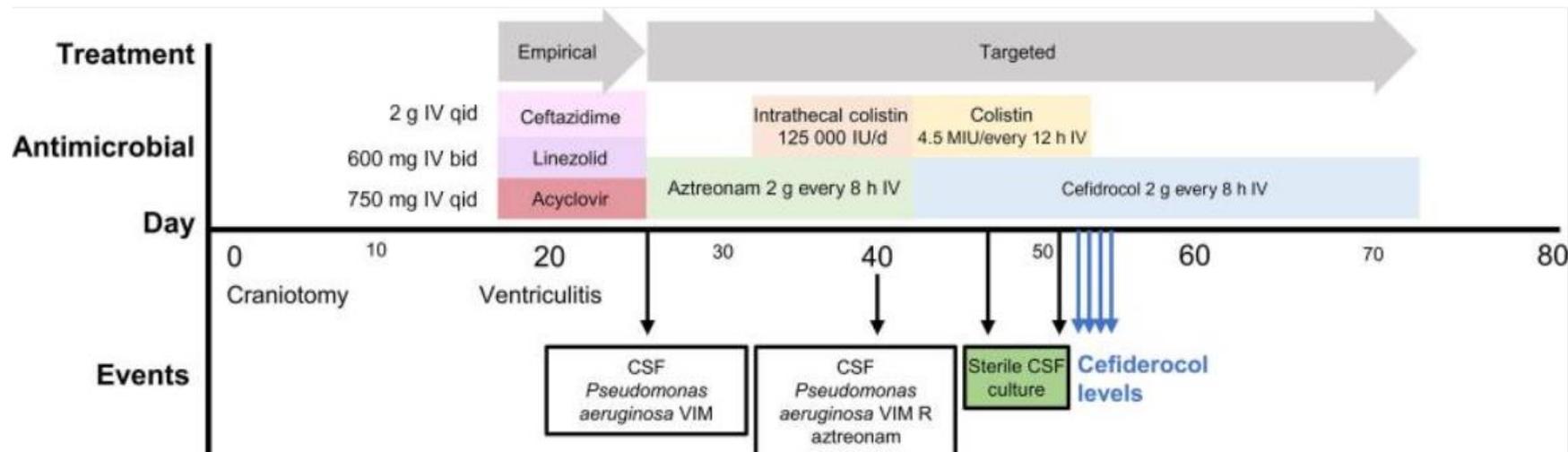
EVIDENCIA DE CEFIDEROCOL EN SNC

Stevenson DR, Cherian BP, Kinzig M, Sörgel F, Wareham DW. P44 nosocomial neurosurgical meningitis due to XDR *Pseudomonas aeruginosa*: clinical experience with cefiderocol. *JAC Antimicrobial Resist* 2022; 4:dlac004.043

Luque-Paz D, Bennis Y, Jaubert P, Dubée V, Wolff M, Mortaza S. Cerebrospinal fluid concentrations of cefiderocol during the treatment of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77:1787–9



Clinical Cure of a Difficult-to-Treat Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Ventriculitis Using Cefiderocol: A Case Report and Literature Review



Open Forum Infect Di. 2022 Aug 1;9(8):ofac391. doi: 10.1093/ofid/ofac391.
eCollection 2022 Aug.

Paciente con ventriculitis por Pseudomonas VIM, cultivos LCR del 31/10 y 3/11 estériles, cultivo 6/11 con resultado estéril. Con colocación de drenaje VP el 12/11 .

A nuestra visita paciente en estables condiciones generales, se mantiene con buen nivel de consciencia y respuesta a estímulos externos, afebril desde el 16/11/21.

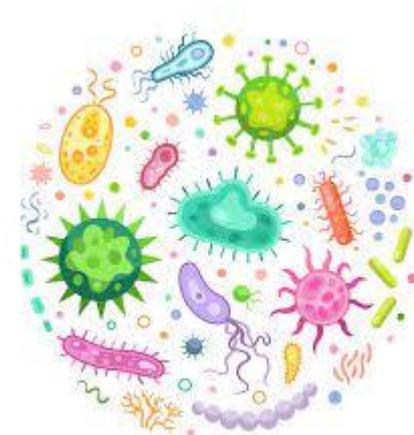
- Antibioterapia

- * Cefepime 20/9-à23/9
- * Ciprofloxacino 20/9à23/9
- * Linezolid 20/9à28/9
- * Meropenem 23/9à5/10
- * Daptomicina 1/10à5/10
- * Micafungina 1/10à5/10
- * Aciclovir 8/10à21/10
- * Linezolid 8/10à11/10
- * Ceftazidima 8/10à13/10
- * Aztreonam PE 13/10à28/10
- * Daptomicina 23/10à 30/10
- * Soltrim 6/10à15/10 y 24/10à29/10
- * Levofloxacino 27/10à30/10
- * Colistina intratecal 2,4 mill c/24 horas:
19/10à28/10
- * Colistina iv 27/10á11/11.
- * **Cefiderocol 2g c/ 8 horas en PE: 29/10à**
- * **Fluconazol 14/11-actualidad**



- Microbiología:

- * LCR 7/10: cultivo estándar esteril. ICT Cryptococcus negativo. Serologías negativas para VHS, parotiditis, HTLV.
- * LCR 13/10: PCR VHS I +. Resto virus herpes y enterovirus PCR negativo.
- * LCR cultivo 11/10: Pseudomonas aeruginosa carbapenemasa VIM, CMI 16 Aztreonam. S Colistina y Cefiderocol. R Amikacina. No sinergia Ceftazidima avibactam + Aztreonam.
- * LCR cultivo 14/10: Pseudomonas aeruginosa. Cultivo de muestra directa negativo, tras enriquecimiento.
- * LCR cultivo 18/10: Pseudomonas aeruginosa. PCR virus herpes negativo, incluido VHS I.
- * LCR cultivo reservorio 25/10 y 27/10: Pseudomonas aeruginosa y S epidermidis tras enriquecimiento.
- * LCR reservorio LCR 31/10: esteril.
- * LCR reservorio 3/11: negativo.
- * LCR reservorio 6/11: estéril.
- * UC 8/11: cándida (se cambia SV)
- * HC 8/11: ESTERIL.
- * PC 8/11: estéril.
- * LCR 10/11: estéril.
- * UC 10/11: MAS DE 100.000 UFC/ML DE: Candida albicans.
- * UC 13/11: MAS DE 100.000 UFC/ML DE: Candida albicans
- * HCX 13/11: esteril a los 3 días x2.
- * UC 15/11: MAS DE 100.000 UFC/ML DE: Candida albicans .
- * BAS 15/11: C. albicans.
- * Hemocultivos 16/11: en proceso.
- * Urocultivo: en proceso.
- * BAS 17/11: en proceso.



USO DE CEFIDEROCOL EN EL HULP

EDAD	SEXO	LOCALIZACION	ANTIBIOTICO	BACTERIA	MR	DIAS TTO	UCI	INMUNO-DEPRIMIDO	ÉXITO TTO
56	Mujer	Bacteriemia	cefiderocol	<i>E. cloacae</i>	VIM	12	Si	Si	Curación
64	Hombre	SNC	colistina y cefiderocol	<i>P. aeruginosa</i>	VIM	21	Si	Si	Curación
74	Mujer	Respiratorio	colistina y cefiderocol	<i>P. aeruginosa</i>	VIM	20	Si	No	Curación
50	Hombre	Respiratorio	colistina y cefiderocol	<i>P. aeruginosa</i>	VIM	7	Si	No	Recidiva
61	Hombre	Respiratorio	cefiderocol	<i>P. aeruginosa</i>	Otros	10	Si	No	Curación
57	Hombre	Respiratorio	cefiderocol	<i>P. aeruginosa</i>	Otros	10	Si	No	Exitus relacionado
66	Hombre	Respiratorio	colistina y cefiderocol	<i>P. aeruginosa</i>	VIM	21	Si	No	Curación
60	Hombre	Respiratorio	cefiderocol	<i>P. aeruginosa</i>	Otros	14	Si	No	Recidiva, Exitus
59	Hombre	Partes blandas	cefiderocol	<i>P.nitroreducens</i>	VIM	8	No	SI	Curación

18-24 NOVIEMBRE SEMANA DEL USO PRUDENTE DE LOS ANTIBIÓTICOS

LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS SERÁN LA PRÓXIMA PANDEMIA

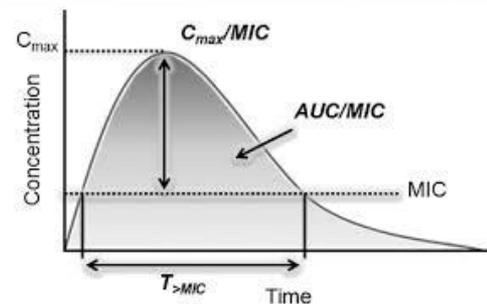
Tómate en serio
Los antibióticos





Gracias por su atención
Gràcies per la seva atenció
Eskerrik asko zure arretagatik
Grazas pola súa atención





Cefiderocol Levels Achieved in Cerebrospinal Fluid (CSF) (Samples 1 and 2) and CSF Simultaneously With Plasma (Samples 3 and 4)

Days of Cefiderocol	Sample No.	Matrix	Cefiderocol Concentration, $\mu\text{g/mL}$
10	1 (peak)	CSF	3.628
11	2 (peak)	CSF	No peak
12	3 (peak)	CSF	No peak
		Serum	219.2
13	4 (trough)	CSF	1.586
		Serum	40.18

¿CUÁNDO PLANTEAMOS TERAPIA COMBINADA?

TIPO DE PACIENTE: CRÍTICOS, INMUNODEPRIMIDOS

INFECCIONES GRAVES

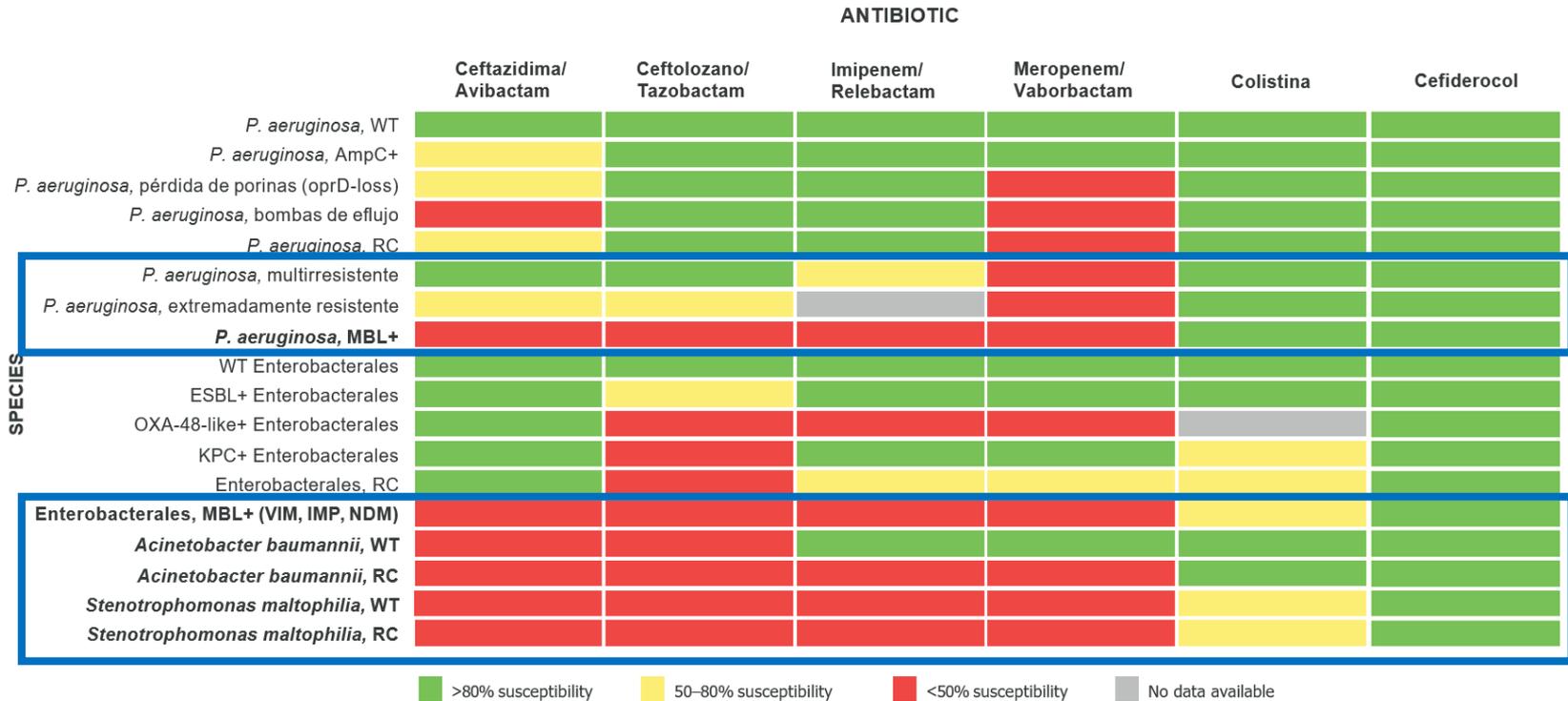
INFECCIONES DIFÍCILES DE TRATAR (LUGAR, INÓCULO)

POLIMICROBIANAS



OPINIÓN PERSONAL

Necesidades no cubiertas en infecciones resistentes a carbapenémicos



P. aeruginosa (difícil de tratar)

**TRAMIENTO DE INFECCIONES POR CRE CON FOCO
URINARIO NO COMPLICADO Y COMPLICADO
/PIELONEFRITIS.**

Ceftolozano-tazobactam

Ceftazidima-avibactam

Imipenem-cilastina-relebactam

Cefiderocol (ensayo mas muertes en el brazo del cefiderocol,
pero no ocurre en Pseudomonas)

Aminoglucósidos (1 dosis) No complicada

Plazomicina no aporta nada frente a otros aminoglucósidos

**Evitar fosfomicina oral (fos A gen) intrínseco en
Pseudomonas.**

Considerar colistina

P. aeruginosa (difícil de tratar)

BITERAPIA

No se recomienda, si es susceptible a β -lactámicos de primera línea

Ceftolozano-tazobactam

Ceftazidima-avibactam

Imipenem-cilastina-relebactam

Se puede usar en tratamiento empírico (hasta el antibiograma)

Se puede usar en combinación con aminoglicosido cuando el punto de corte esta en

limite para resistencia,

Ceftolozano-tazobactam >128/4 mcg/ml

Ceftazidima-avibactam >128/4 mcg/ml

Imipenem-cilastina-relebactam 4/4 mcg/ml

No hay ensayos clínicos que comparen Ceftolozano-tazobactam, Ceftazidima-avibactam

y Imipenem-cilastina-relebactam con biterapia

BACTERIAS MULTIRESISTENTES

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

ESBL - Extended spectrum beta-lactamase

AmpC - Ambler class C beta-lactamase (the Amp probably stands for Ampicillin)

KPC - Klebsiella pneumoniae carbapenemase

OXA - Oxacillin carbapenemase number 48

NDM - New Delhi metallo-beta-lactamase

P. aeruginosa (difícil de tratar)

TRAMIENTO DE INFECCIONES GRAVES

Ceftolozano-tazobactam

Ceftazidima-avibactam

No hay evidencia para usar tratamiento combinado con los nuevos fármacos o monoterapia.

No hay evidencia para recomendar el usar el cefiderocol

En infecciones graves, con fármacos activos (polimixinas, aminoglucosidos o fosfomicina) sugieren terapia combinada.

TRAMIENTO DE INFECCIONES

LEVES

Monoterapia

Recomendación del PROA

P. aeruginosa (difícil de tratar)

BITERAPIA

No se recomienda, si es susceptible a β -lactámicos de primera línea

Ceftolozano-tazobactam

Ceftazidima-avibactam

Imipenem-cilastina-relebactam

Se puede usar en tratamiento empírico (hasta el antibiograma)

Se puede usar en combinación con aminoglicosido cuando el punto de corte esta en

limite para resistencia,

Ceftolozano-tazobactam >128/4 mcg/ml

Ceftazidima-avibactam >128/4 mcg/ml

Imipenem-cilastina-relebactam 4/4 mcg/ml

No hay ensayos clínicos que comparen Ceftolozano-tazobactam, Ceftazidima-avibactam

y Imipenem-cilastina-relebactam con biterapia