

ReformúlaTE

Novedades en el abordaje de infecciones gram-negativas multirresistentes

"Importancia del Tratamiento adecuado"

Aurora Fernández Polo Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona





Novedades en el abordaje de infecciones gram-negativas multirresistentes

Moderador: Jordi Nicolas Picó, Hospital Universitario Mutua Terrassa. Barcelona

14.00-14.10h-Introducción

14.10-14.35h- Epidemiología e impacto clínico. Esther Calbo Sebastian, Hospital Universitario Mutua Terrassa. Barcelona

14.35-14.55h- Importancia del Tratamiento adecuado. Aurora Fernández Polo, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

14.55-15.15h- Nuevas alternativas terapéuticas. Ricard Ferrer Roca, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

15.15-15.25h- Conclusiones y debate





Conflicto de interés:

He participado en proyectos formativos con los laboratorios:

- -Vertex
- -Pfizer
- -Gilead
- -Shionogi

El contenido de la sesión no está influenciado por dichas colaboraciones.







CONFLICTO DE INTERESES

Esta presentación tiene un objetivo exclusivamente informativo y ha sido concebida como un servicio a la profesión médica o profesional. Su contenido refleja única y exclusivamente las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de su autor o autores, que pueden no coincidir necesariamente con la opinión de los laboratorios propietarios/comercializadores de las moléculas/medicamentos mencionadas en la presentación. Su autor declara que el contenido de la presentación es en su totalidad preciso, equilibrado, honesto y objetivo, lo suficientemente completo, que no induce a confusión, y que se basa en todo momento en una evaluación adecuada de la literatura y datos científicos relevantes, los cuales refleja claramente.

La información presentada en la misma es acorde en su totalidad con las Fichas Técnicas autorizadas por las autoridades sanitarias competentes para los fármacos que se mencionan en la misma.

Esta presentación es para uso y difusión exclusivos en el presente evento, por lo que se ha solicitado a su autor que no reproduzca su contenido en contextos diferentes al del presente evento, y, en particular, en declaraciones ante los medios de comunicación o en las redes sociales. Se solicita a los asistentes, asimismo, que no procedan a reproducir el contenido de la presentación de forma íntegra o parcial.

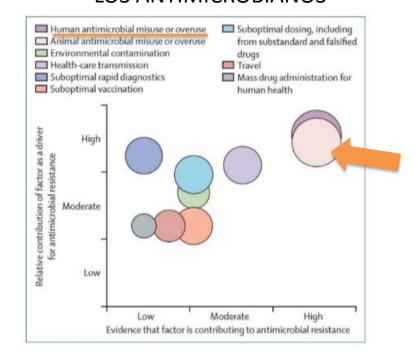
El ponente declara que ha recibido honorarios de Shionogi, de acuerdo con el valor de mercado de este tipo de servicios, para la preparación y realización de la presentación.







FACTORES IMPULSORES DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS





Holmes AH, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet 2016;387:176-87







DOCUMENTO DE CONSENSO

Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH $^{,, \pm}$

```
J. Rodríguez-Baño<sup>a,*</sup>, J.R. Paño-Pardo<sup>b,*</sup>, L. Alvarez-Rocha<sup>c</sup>, Á. Asensio<sup>d</sup>, E. Calbo<sup>e</sup>, E. Cercenado<sup>f</sup>, J.M. Cisneros<sup>g</sup>, J. Cobo<sup>h</sup>, O. Delgado<sup>i</sup>, J. Garnacho-Montero<sup>j</sup>, S. Grau<sup>k</sup>, J.P. Horcajada<sup>1</sup>, A. Hornero<sup>m</sup>, J. Murillas-Angoiti<sup>n</sup>, A. Oliver<sup>o</sup>, B. Padilla<sup>f</sup>, J. Pasquau<sup>p</sup>, M. Pujol<sup>m</sup>, P. Ruiz-Garbajosa<sup>q</sup>, R. San Juan<sup>r</sup> y R. Sierra<sup>s</sup>
```

- Tratamiento apropiado: activo frente al patógeno causante de la infección,
- <u>Tratamiento adecuado</u>: además de ser apropiado es correcto en dosificación, duración y vía de administración, así como que siga las recomendaciones de tratamiento vigentes, sean externas o locales

"treating the right patient with the right drug at the right time"

Rodríguez-Baño J Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23.







Mecanismos de resistències de los gram negativos

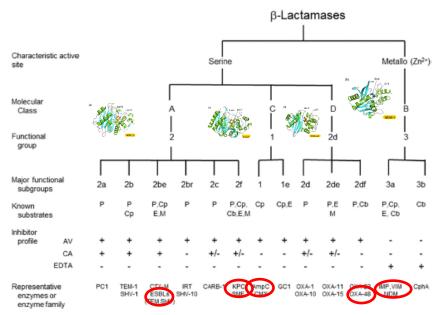


FIG 1 Molecular and functional relationships among β-lactamases (adapted from references 20 and 201 with permission). AV, avibactam; CA, clavulanic acid; Cb, carbapenem; Cp, cephalosporin; E, expanded-spectrum cephalosporin; M, monobactam; P, penicillin.

β-lactamasas de espectro ampliado (ESBL):

R penicilinas y cefalosporines

KPC: R cefalosporines y carbapenems

AmpC: R a cefalosporines

OXA: R carbapenems

Metalobeta-lactamasas (MBL): NDM;VIM;IMP:

R carbapenems (S monobactams)







Table 5. Possible applications of new antibiotics against Gram-negative bacteria based on resistant mechanisms.

	ESBL and AmpC	KPC	OXA-48	MBL	Carbapenem Nonsusceptible A. baumanii	Carbapenem Nonsusceptible <i>P. aeruginosa</i>
Plazomicin	++	++	++	+/- a	_	_
Eravacycline	++	++	++	+ ^b	++	_
Temocillin	++ (urine breakpoint only)	++ (urine breakpoint only)	_	_	_	_
Cefiderocol	++	++	++	++	++	++
Ceftazidime/avibactam	++	++	++	_	_	+/-
Ceftolozane/tazobactam	1 ++	_	_	_	_	+/- c
Meropenem/vaborbacta	m ++	++	_	_	?	?
Imipenem/relebactam	++	++	-	_	_	+/- ^d

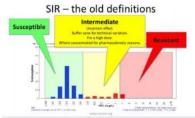
^{++:} Activity (>90% of the isolates); +: activity in 70 to 90% of the isolates; +/-: activity in around the half of the; -: no activity; ?: no surveillance data available. ^a 42.1% susceptible isolates [12]; ^b 70% susceptible isolates [32]; ^c good activity against isolates with elevated efflux, derepressed AmpC or loss of OprD, but not when the underlying mechanism is MBL production [82]; ^d not for isolates with class B or D carbapenemase activity [83].



"treating the right patient with the right drug at the right time....right dosage"



European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



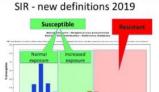


Table 1. Suggested Dosing of Antibiotics for the Treatment of Extended-spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-resistant Enterobacterales, and Pseudomonas aeruginosa With Difficult-to-Treat Resistance Infections

Agent	Adult Dosage, Assuming Normal Renal and Liver Function			
Amikacin	Cystitis: 15 mg/kg/dose* IV once			
	All other infections: 20 mg/kg/dose* IV × 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation			
Amoxicillin-clavulanate	Cystitis: 875 mg (amoxicillin component) PO every 12 hours			
Cefiderocol	2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours			
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV every 8 hours, infused ove <u>r 3 hours</u>			
Ceftazidime-avibactam and aztreonam (infused together)	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 hours, infused over 3 hours plus Aztreonam: 2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours			
Ceftolozane-tazobactam	Cystitis: 1.5 g IV every 8 hours, infused over 1 hour All other infections: 3 g IV every 8 hours, infused over 3 hours			
Ciprofloxacin	400 mg IV every 8 hours or 750 mg PO every 12 hours			
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins 10			
Eravacycline	1 mg/kg/dose IV every 12 hours			
Ertapenem	1 g IV every 24 hours, infused over 30 minutes			
Fosfomycin	Cystitis: 3 g PO x 1 dose			
Gentamicin	Cystitis: 5 mg/kg/dose ^a IV once			
	All other infections: 7 mg/kg/dose* IV x 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation			
mipenem-cilastatin	Cystitis (standard infusion): 500 mg IV every 6 hours, infused over 30 minutes			
	All other infections (extended-infusion): 500 mg IV every 6 hours, infused over 3 hours			
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV every 6 hours, infused over 30 minutes			
Levofloxacin	750 mg IV/PO every 24 hours			
Meropenem	Cystitis (standard infusion): 1 g IV every 8 hours			
	All other infections (extended-infusion): 2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours			
Meropenem-vaborbactam	4 g IV every 8 hours, infused over 3 hours			
Nitrofurantoin	Cystitis: macrocrystal/monohydrate (Macrobid®)100 mg PO every 12 hours			
	Cystitis: Oral suspension: 50 mg every 6 hours			
Plazomicin	Cystitis: 15 mg/kg* IV × 1 dose All other infections: 15 mg/kg* IV × 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation			
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins 10			
Tigecycline	Uncomplicated intra-abdominal infections (standard dose): 100 mg IV × 1 dose, then 50 mg IV every 12 hours			
	Complicated intra-abdominal infections (high dose): 200 mg IV × 1 dose, then 100 mg IV every 12 hours			
Tobramycin	Cystitis: 7 mg/kg/dose* IV x 1 dose			
	All other infections: 7 mg/kg/dose* IV × 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation			
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Cystitis: 160 mg (trimethoprim component) IV/PO every 12 hours			
	Other infections: 8–10 mg/kg/day (trimethoprim component) IV/PO divided every 8–12 hours; maximum dose 320 mg PO every 8 hours			



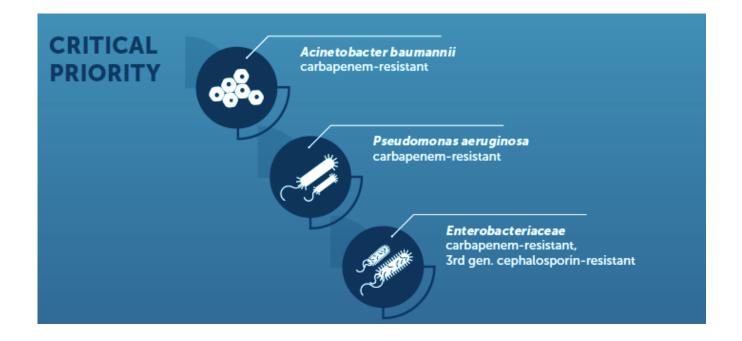
Abbreviations: IV. intravenous: PO. by mouth. *Recommend using adjusted body weight for patients >120% of ideal body weight for aminoglycoside dosing.

Tamma PD et al. Clin Infect Dis. 2021 Apr 8;72(7):e169-e183





Priorización de los patógenos para el desarrollo de nuevos antibióticos



World Health Organization (WHO). 2020 Antibacterial agents un clinical and preclinical developement: an overview and analysus. Geneva, 2021







Distribución global de carbapenemasas (CPE)

Distribución de la prevalencia mundial



Epidemiología local y los cambios epidemiológicos de las resistencias

KPC (más comunes): China, Estados Unidos, Italia y la mayoría de las regiones de América del Sur

OXA (OXA-48): Turquía, Marruecos y países europeos (Francia, Alemania, Países Bajos, Italia, Reino Unido, etc.)

NDM: China, Pakistán, India y Bangladesh, y están muy extendidos por todo el mundo

IMP: principalmente en Japón y Taiwán, China

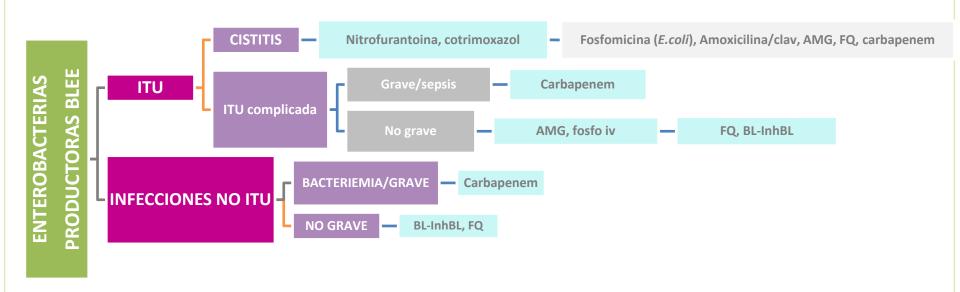
VIM: principalmente en Grecia







Uso adecuado de los antibióticos: IDSA



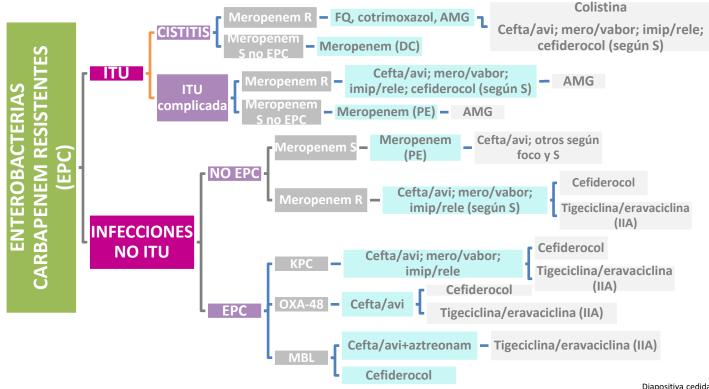
Diapositiva cedidas por Dra. Mº Eugenia Martinez Nuñez. Adaptado de Tamma PD et al. Clin Infect Dis. 2021 Apr 8;72(7):e169-e183







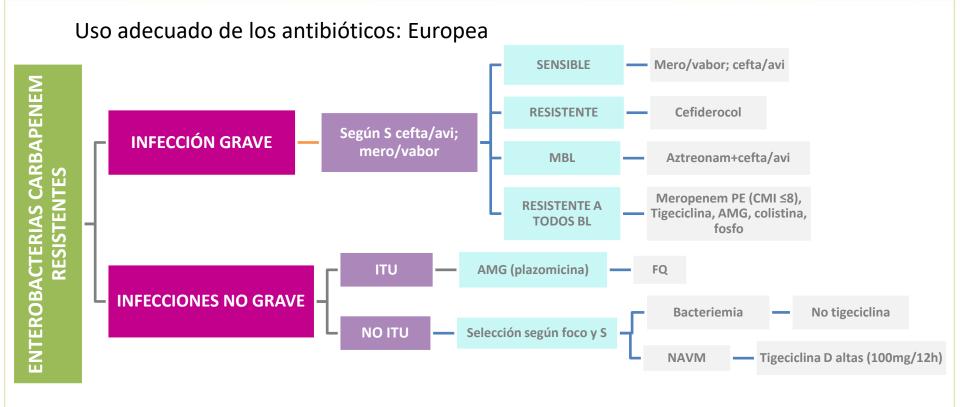
Uso adecuado de los antibióticos: IDSA



Diapositiva cedidas por Dra. Mº Eugenia Martinez Nuñez. Adaptado de Tamma PD et al. Clin Infect Dis. 2021 Apr 8;72(7):e169-e183







Diapositiva cedidas por Dra. Mº Eugenia Martinez Nuñez. Adaptado de Mical P et al. Clin Microb Infection. 2022; 28: 521e547









Effects of Inappropriate Administration of Empirical Antibiotics on Mortality in Adults With Bacteraemia: Systematic Review and Meta-Analysis

Yuan-Pin Hung 1,2,3, Ching-Chi Lee 2,4* and Wen-Chien Ko 2,3*

> Am J Med Sci. 2019 Feb;357(2):103-110. doi: 10.1016/j.amjms.2018.11.009. Epub 2018 Nov 22.

Impact of Delayed Appropriate Antibiotic Therapy on Patient Outcomes by Antibiotic Resistance Status From Serious Gram-negative Bacterial Infections

Nicole Gidaya Bonine 1 , Ariel Berger 2 , Arman Altincatal 2 , Rosa Wang 2 , Tarun Bhagnani 2 , Patrick Gillard 3 , Thomas Lodise 4

Affiliations + expand

PMID: 30665490 DOI: 10.1016/j.amjms.2018.11.009

Free article

Open Forum Infectious Diseases







Antimicrobial Resistance or Delayed Appropriate Therapy—Does One Influence Outcomes More Than the Other Among Patients With Serious Infections Due to Carbapenem-Resistant Versus Carbapenem-Susceptible Enterobacteriaceae?

Thomas P. Lodise, ¹ Ariel Bergez, ² Arman Altincatal, ² Rosa Wang, ² Tarun Bhagnani, ² Patrick Gilland, ² and Nicole G. Bonine ²

"Pamary Fractice, Alony College of Humery and Health Sciences, Albany, New York, ²Real-World Evidence, Evidence, Waltham, Massachusetts, ²Gobal Health Dutcomes Strategy & Research, Allegen plc, Middon, New Jersey

And Conference of Health Conference, Albany, New York, ²Real-World Evidence, Evidence, Waltham, Massachusetts, ²Gobal Health Dutcomes Strategy & Research, Allegen plc, Middon, New Jersey

And Conference of Health Conference, Albany, New York, ²Real-World Evidence, Evidence, Waltham, Massachusetts, ²Gobal Health Dutcomes Strategy & Research, Allegen plc, Middon, New Jersey

And Conference of Health Conference, Albany, New York, ²Real-World Evidence, Evidence, Waltham, Massachusetts, ²Gobal Health Dutcomes Strategy & Research, Allegen plc, Middon, New Jersey

And Conference of Health Conference, Albany, New York, ²Real-World Evidence, Evidence, Waltham, Massachusetts, ²Gobal Health Dutcomes Strategy & Research, Albany, New York, ²Real-World Evidence, Evidence, Evidence, Evidence, Proposition of Health Conference, Albany, New York, ²Real-World Evidence, Evidence, Evidence, Evidence, Proposition of Health Conference, Albany, New York, ²Real-World Evidence, Evidence, Proposition of Health Conference, Albany, ²Real-World Evidence, Proposition of Health Conference, ²Real-World Evidence, ³Real-World Evidence, ³Real-W

Crit Care. 2020; 24: 29.

Published online 2020 Jan 30. doi: 10.1186/s13054-020-2742-9

PMCID: PMC6993311 PMID: 32000834

Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

Marco Falcone,^{™1} Matteo Bassetti,² Giusy Tiseo, ¹ Cesira Giordano, ³ Elia Nencini, ⁴ Alessandro Russo, ¹ Elena Graziano, ⁵
Enrico Tagliaferri, ¹ Alessandro Leonildi, ³ Simona Barnini, ³ Alessio Farcomeni, ⁶ and Francesco Menichetti ¹

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information <u>Disclaimer</u>

(...)

No recibir antibióticos con actividad microbiológica relevante en los primeros días se asocia **con peores resultados:**

个LOS

↑ costes hospitalarios

↑~20% en el riesgo de mortalidad hospitalaria /alta









TYPE Brief Research Report PUBLISHED 10 October 2022 DOI 10.3389/fphar.2022.1018158

Check for updates

EDITED BY Israel Abebrese Sefah, University of Health and Allied Sciences, Ghana

REVIEWED BY
Godfrey Mutashambara Rwegerera,
Sir Ketumile Masire Teaching Hospita
Botswana
Tomislav Kostyanev,
Laboratoire National de Santé (LNS).

Luxembourg +CORRESPONDENCE

mnunez.pharm@gmail.com specialty section

This article was submitted to Drugs Outcomes Research and Policies, a section of the journal Frontiers in Pharmacology Predictors of inappropriate antimicrobial prescription: Eight-year point prevalence surveys experience in a third level hospital in Spain

María Núñez-Núñez^{1,2,3,4}e, Salvador Perez-Galera⁵, José Antonio Girón-Ortega⁸, Santiago Sandoval Fernández-Del-Castillo¹, Margarita Beltrán-García¹, Marina De Cueto^{6,7,8}, Ana Isabel Suárez-Barrenechea⁸, Zaira R. Palacios-Baena^{6,7,9}, Pedro Terol-Barrero^{1,9}, Fernando Oltra-Hostalet¹³,

Ángel Arenzana-Seisdedos $^{12}\!,$ Jesús Rodriguez-Baño $^{6.7,9.13}$ and Pilar Retamar-Gentil $^{6.7,9.13}$

PPS anualmente 2012- 2019 (1.600 pacientes).

49% de las prescripciones fueron inadecuadas:

- -Tratamiento innecesario (14%)
- -No adecuado fármaco de primera línea (14%)
- -Fármaco inadecuado según resultados microbiológicos (9%)
- -Dosis inadecuadas (8%)
- -Vía (3%)
- -Duración (7%)

Factores protectores independientes para prescripción inapropiada:

- -Ingreso en UCI
- -Sepsis
- -Muestras micro previo tratamiento

Factores riesgo independientes para prescripción inapropiada:

- -Edad
- -Tratamiento empírico vs. dirigido
- -Infección desconocida o urinaria





Zilberberg et al. BMC Infectious Diseases (2022) 22:775 https://doi.org/10.1186/s12879-022-07755-y **BMC Infectious Diseases**

RESEARCH

Open Access

The risk of inappropriate empiric treatment and its outcomes based on pathogens in non-ventilated (nvHABP), ventilated (vHABP) hospital-acquired and ventilator-associated (VABP) bacterial pneumonia in the US, 2012–2019

Marya D. Zilberberg^{1*}, Brian H. Nathanson², Laura A. Puzniak³, Ryan J. Dillon³ and Andrew F. Shorr^{4*}

Inappropriate empiric antimicrobial treatment (IET)

- ✓ 17.819 pacientes neumonía nosocomial (26,5% nvHABP, 25,6% vHABP; 47,9% VABP).
- √ 50% Gramnegativos (GN)

GN x2 riesgo de IET que grampositivos (GP)

GN: 7.4% vHABP to 10.7% nvHABP GP: 2.9% vHABP to 4.9% nvHABP

GN resistentes a carbapenem: 33,8% nvHABP a 40,2% VABP

-Mortalidad hospitalaria: 47.8% IET vs. 29.3% no-IET

-Readmisión a los 30 días: 16,0% IET vs 12,6% no-IET

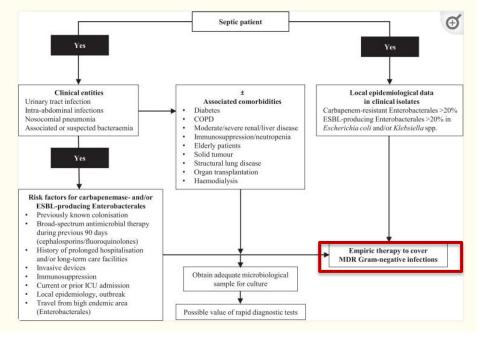
- Duración de la estancia y los costos fueron más altos con IET que con no IET.

Zilberberg et al. BMC Infectious Diseases (2022) 22:775





Las decisiones empíricas de tratamiento deben ser guiadas por patrones de susceptibilidad local para los patógenos más probables y las características del huésped (riesgo de infección por difficult-to-treat resistance (DTR)



Montravers P, Bassetti M. The ideal patient profile for new β-lactam/β-lactamase inhibitors. Curr Opin Infect Dis 2018; 31: 587-93





Para reducir la frecuencia y la duración de la terapia antibiótica inapropiada en DTR-GNB :

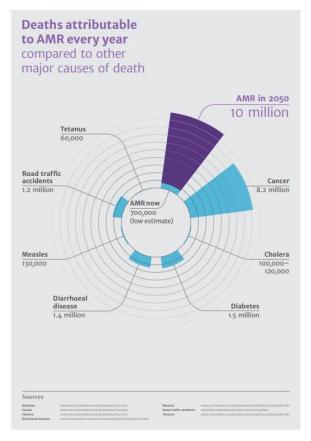
- 1. Reconociendo el riesgo de infecciones del paciente DTR-GNB antecedentes; colonización o infección previa con organismos resistentes).
- 2. Actualizar la epidemiología local de la resistencia: cuantificar el riesgo de DTR-GNB.
- 3. Mejorar y anticipar el diagnóstico etiológico (acortar tiempos):
 - -Resistencia fenotípica a clases/agentes de antibióticos.
 - -Mecanismos de resistencia específicos -> utilización de nuevos antibióticos.
- 4. Desescalar el tratamiento cuando se confirme el diagnóstico etiológico en pacientes críticos con sospecha de infección por DTR-GNB que inicialmente requirieron terapia empírica de amplio espectro.











Antimicrobial Resistance: Tackling a crisisfor the health andwealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill. 2014





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

RENCUENTRO REDEFINIR REFORMÚLATE <mark>RENACER REENCUENTRO REDEFINIR</mark> REFORMÚLATE <mark>RENACER REENCUENTRO REDI</mark> ÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO

OR REENCUENTRO REFORMÚLATE <mark>REDEFINIR RENACER REENCUENTRO</mark> REFORMÚLATE <mark>REDEFINIR RENACER REENCUENTRO</mark> NCUENTRO REDEFINIR <mark>RENACER</mark> REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR <mark>RENACER</mark> REFORMÚLATE REENCUENTRO REDE