



**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: Εξελίξεις στην αντιμικροβιακή
αντοχή**

Συντονιστές: Ν. Σύψας, Π. Γαργαλιάνος

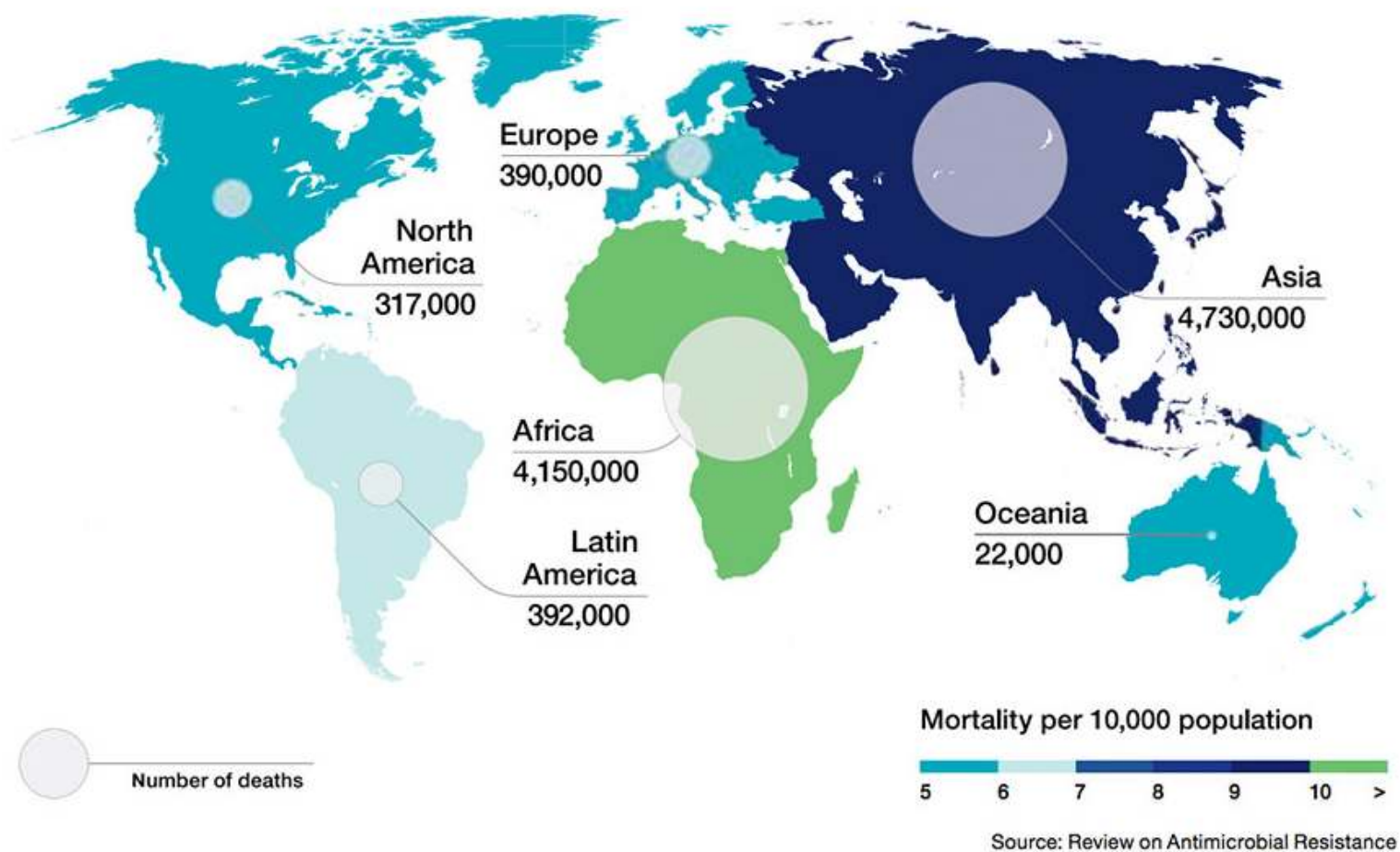
GRAM - ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ



ΑΝΤΩΝΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

**ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
Δ΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»**

Θάνατοι που θα οφείλονται σε αντιμικροβιακή αντοχή ετησίως, το 2050



10.000.000 θάνατοι/έτος = 10 % των συνολικών ετήσιων θανάτων

The Biggest Threats



Urgent Threats

- [*Clostridioides difficile*](#)
- [*Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae \(CRE\)*](#)
- [*Drug-resistant Neisseria gonorrhoeae*](#)

WHO 2017 CRITICAL PRIORITY

Carba-R:
Enterobacteriaceae
A.baumannii
P.aeruginosa

Serious Threats

- [*Multidrug-resistant Acinetobacter*](#)
- [*Drug-resistant Campylobacter*](#)
- [*Fluconazole-resistant Candida*](#)
- [*Extended-spectrum Beta-lactamase producing Enterobacteriaceae*](#)
- [*Vancomycin-resistant Enterococcus \(VRE\)*](#)
- [*Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa*](#)
- [*Drug-resistant non-typhoidal Salmonella*](#)
- [*Drug-resistant Salmonella Serotype Typhi*](#)
- [*Drug-resistant Shigella*](#)
- [*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus \(MRSA\)*](#)
- [*Drug-resistant Streptococcus pneumoniae*](#)
- [*Drug-resistant Tuberculosis*](#)

Concerning Threats

- [*Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus \(VRSA\)*](#)
- [*Erythromycin-Resistant Group A Streptococcus*](#)
- [*Clindamycin-resistant Group B Streptococcus*](#)



- Analysis of 9 studies assessing mortality with carbapenem-resistant vs susceptible *Enterobacteriaceae* infection found **increased risk of death with CRE** (N = 985; RR: 2.05; 95% CI: 1.56-2.69) [Falagas ME, et al. Emerg Infect Dis. 2014;20:1170-1175.](#)

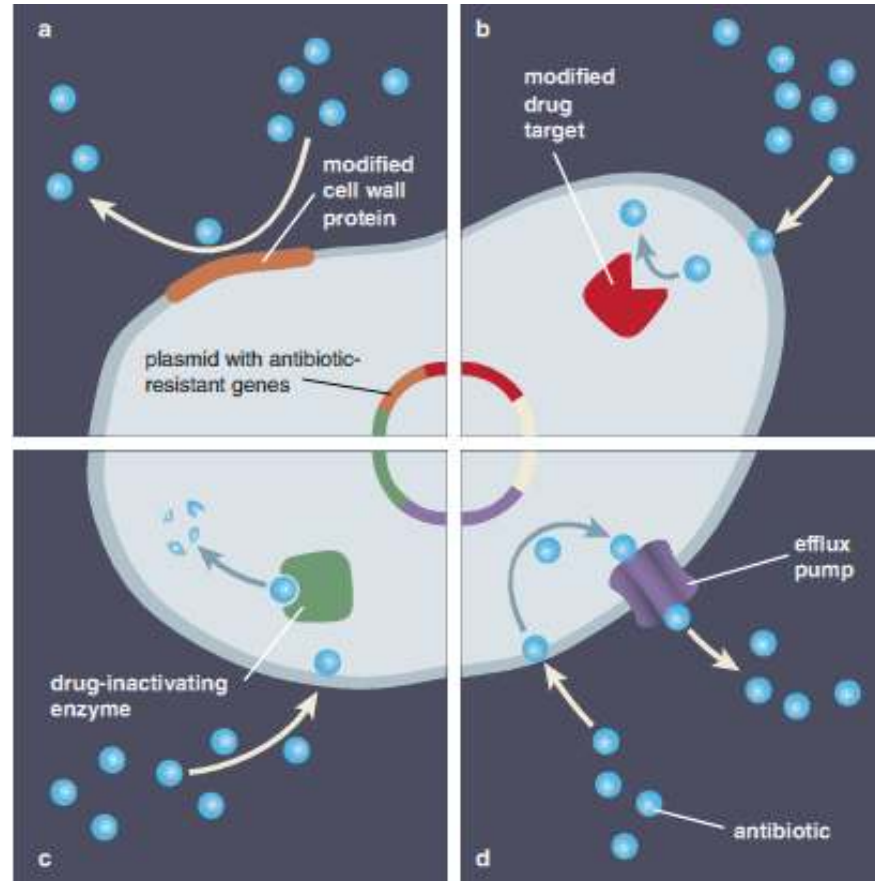
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

ΣΤΑ GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΑ

Μηχανισμοί αντοχής



Ελαττωμένη κυτταρική διαπερατότητα



Παραγωγή ενζύμων που εξουδετερώνουν τα αντιβιοτικά

Τροποποίηση του στόχου δράσης

Ταχεία εκροή του αντιβιοτικού (μέσω αντλιών efflux)

Κύριες ομάδες αντιβιοτικών (για τα Gram αρνητικά)

Αντιβιοτικό	Μηχανισμός δράσης	Κύριοι μηχανισμοί αντοχής		
		Ενζυμική αδρανοποίηση	Τροποποίηση στόχου	Άλλο
β-Λακτάμες	Αδρανοποιούν τις PBPs (σύνθεση πεπτιδογλυκάνης)	β-λακταμάσες	Τροποποίηση PBPs Παράκαμψη στόχου (<i>mecA S.aureus</i>)	Αντλίες ενεργητικής εκροής Μειωμένη πρόσληψη (πορίνες)
Αμινογλυκοσίδες	Αναστολή πρωτεϊνσύνθεσης (πρόσδεση στην 30S υπομονάδα)	Τροποποιητικά ένζυμα αμινογλυκοσιδών	Μεθυλίωση rRNA	Αντλίες ενεργητικής εκροής Μειωμένη πρόσληψη
(Φλουορο) Κινολόνες	Αναστολή τοποϊσομεράσης (σύνθεση DNA)	Τροποποιητικά ένζυμα (AAC(6')-Ib-cr)	Τροποποίηση στόχου <i>gyrA, parC</i>	Αντλίες ενεργητικής εκροής Μειωμένη πρόσληψη-πορίνες
Κολιστίνη	Αποδιοργάνωση της κυτταρικής μεμβράνης Αναστολή αναπνευστικών ενζύμων NDH2		Τροποποίηση LPS	Τροποποίηση κάψας Αντλία KpnEF ενεργητικής εκροής
Τετρακυκλίνες	Αναστολή πρωτεϊνσύνθεσης		Προστασία ριβοσώματος (<i>tetM</i>)	Αντλίες ενεργητικής εκροής (<i>tetA</i>) Μειωμένη πρόσληψη

Current Definitions of resistance (non-susceptibility) among bacteria

1. **Multidrug-Resistant (MDR):** Non-susceptible to **at least one** agent in ≥ 3 antimicrobial categories
2. **Extensively Drug-Resistant (XDR):** Non-susceptible **to all** but **one or two** antimicrobial categories (usually colistin and/or tigecycline)
3. **Pandrug-Resistant (PDR):** Non-susceptible **to all** agents in all antimicrobial categories

Κλινικά όρια ευαισθησίας (clinical breakpoints)

- ▶ Απώτερος σκοπός τους είναι ο διαχωρισμός των στελεχών σε **ευαίσθητα-S** και **ανθεκτικά-R**
- ▶ Είναι δείκτες με κλινική αξία, καθορίζονται από το αποτέλεσμα στον άνθρωπο και σχετίζονται με το δοσολογικό σχήμα και την οδό χορήγησης
 - **S ή E “Ευαίσθητος, με κανονικό δοσολογικό σχήμα”**
 - Ο μικροοργανισμός στον οποίο αναμένεται θεραπευτική επιτυχία χορηγώντας τον αντιμικροβιακό παράγοντα σε κανονικό δοσολογικό σχήμα
 - **I “Ευαίσθητος, σε αυξημένη έκθεση ”**
 - Ο μικροοργανισμός στον οποίο αναμένεται θεραπευτική επιτυχία, εφόσον εξασφαλίζεται αυξημένη έκθεση στον αντιμικροβιακό παράγοντα είτε λόγω τροποποίησης του δοσολογικού σχήματος είτε λόγω μεγάλης συγκέντρωσης του αντιμικροβιακού παράγοντα στη θέση της λοίμωξης
 - **R ή A “Ανθεκτικός”**
 - Ο μικροοργανισμός στον οποίο αναμένεται θεραπευτική αποτυχία, ακόμη και σε αυξημένη έκθεση στον αντιμικροβιακό παράγοντα

Αντοχή στα β-λακταμικά αντιβιοτικά

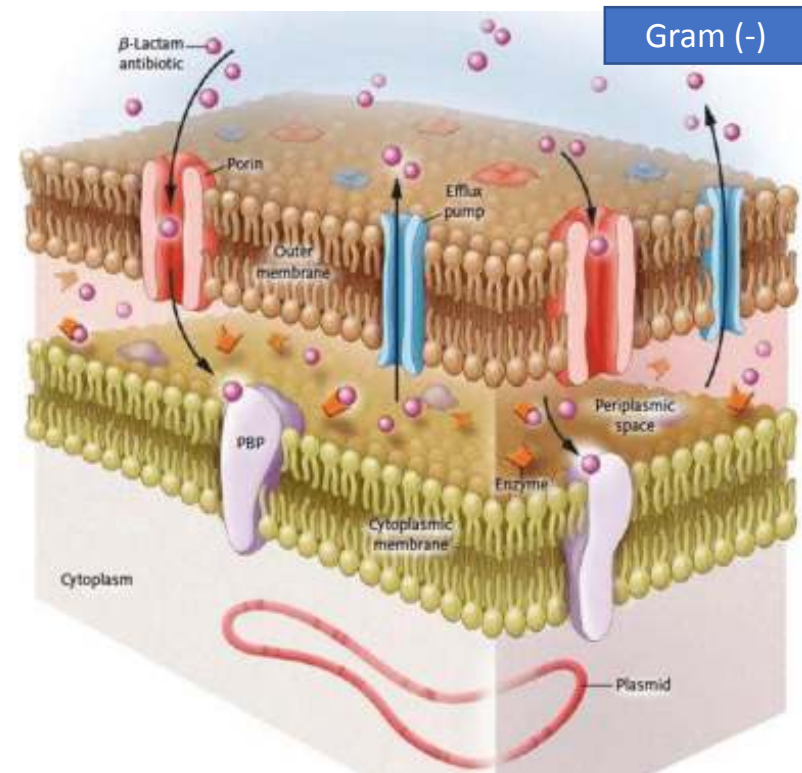
β-Λακταμάσες

Κυρίαρχος στα
Gram-αρνητικά

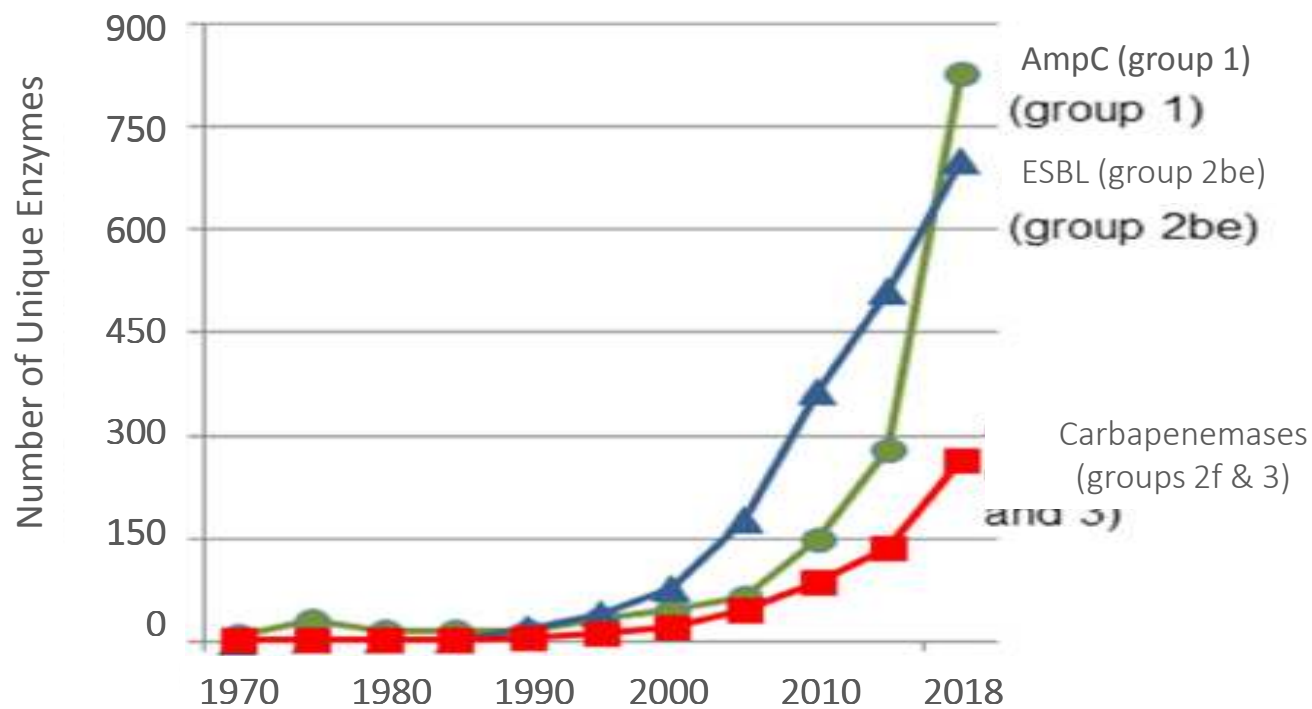
Μειωμένη διαπερατότητα

Αντλίες ενεργητικής εκροής

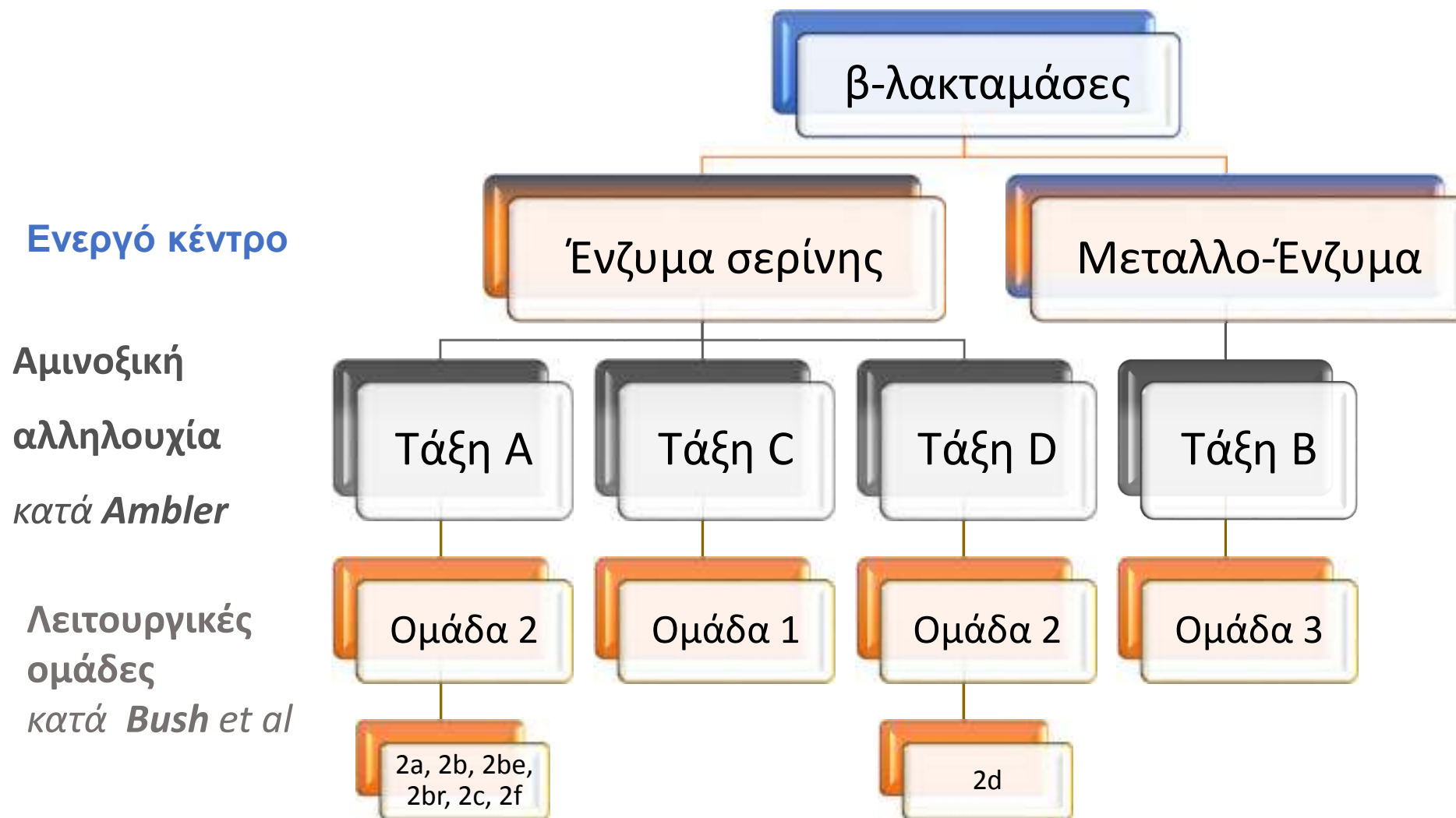
Μειωμένη πρόσληψη (πορίνες)



Αύξηση του αριθμού των β-λακταμασών (ESBL, carbapenemases, AmpC) από το 1970 έως σήμερα

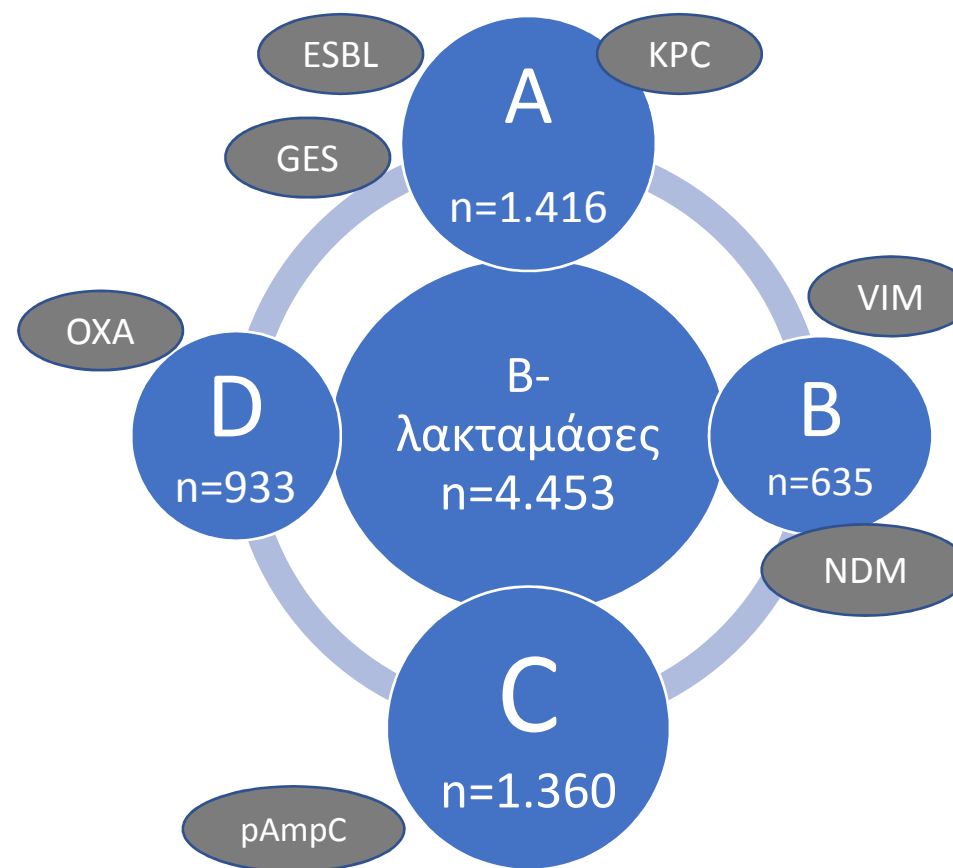


Ταξινόμηση β-λακταμασών



Μοριακή ταξινόμηση των β-λακταμασών κατά Ambler

A	TEM, SHV, CTX-M πλασμιδιακές β-λακταμάσες
	Σταφυλοκοκκικές πενικιλινάσες
	Χρωμοσωμιακές των <i>Klebsiella</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>B.fragilis</i>
B	Μεταλλο-β-λακταμάσες
C	Χρωμοσωμιακές κεφαλοσπορινάσες των Gram-αρνητικών
D	OXA-τύπου πλασμιδιακές β-λακταμάσες

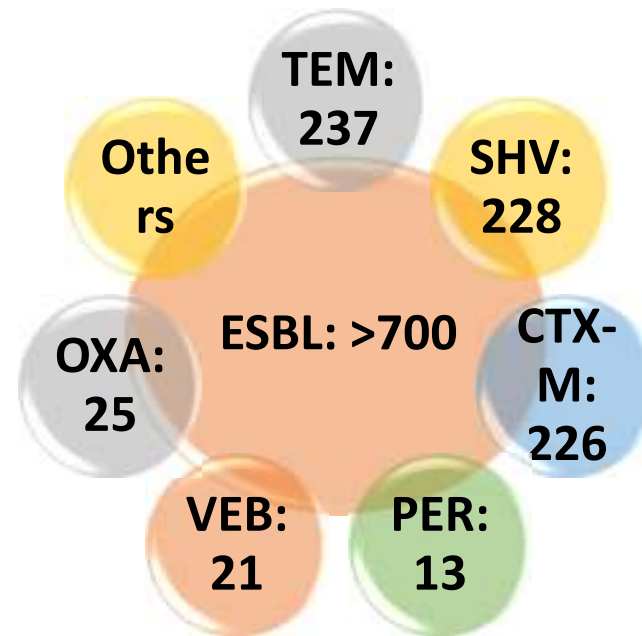


*Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980; 289(1036):321-31.
Beta-Lactamase DataBase (BLDB) – October 7, 2019*

Αντοχή στις β-λακτάμες

Ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (ESBL)

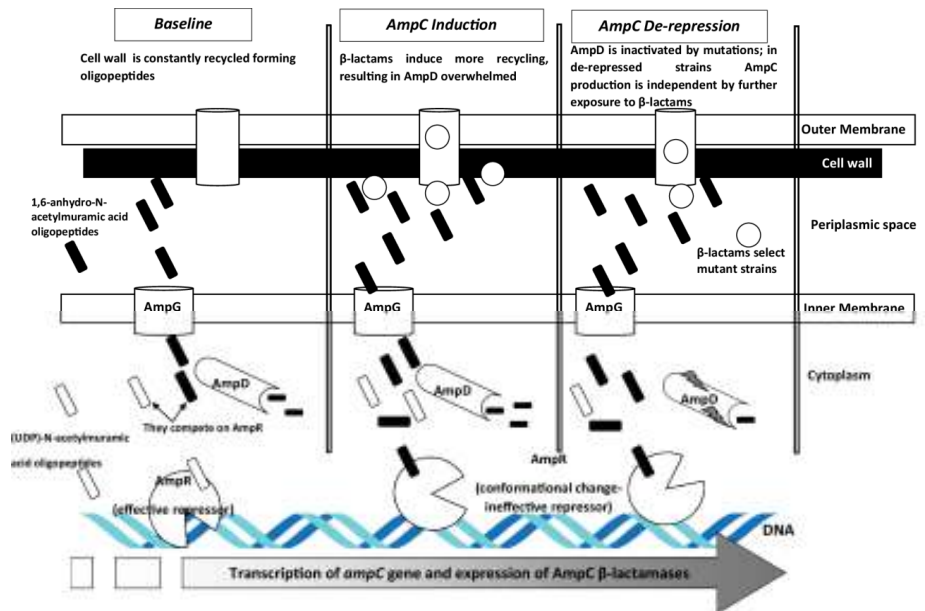
- Προσδίδουν **αντοχή** στις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες 1^η- 4^η γενιάς, και στις μονοβακτάμες, **όχι όμως** στις καρβαπενέμες και τις κεφαμυσίνες
- Αναστέλλονται από το κλαβουλανικό οξύ
- Προέρχονται από τις β-λακταμάσες ομάδας A: TEM-1 και SHV-1. Άλλες κύριες ομάδες: **CTX-M**, VEB, PER,... αλλά και OXA
- Διαφέρουν από τους προγόνους τους με 1-5 αμινοξέα (σημειακές μεταλλάξεις)



Αντοχή στις β-λακτάμες

Χρωμοσωμικές κεφαλοσπορινάσες AmpC

- Ανήκουν στην **Τάξη C (κατά Ambler)** και στην ομάδα 1 (κατά Bush)
- Κωδικοποιούνται κυρίως από **χρωμοσωμικά** γονίδια πολλών ειδών κυρίως Εντεροβακτηριακών
- **Υδρολύουν όλα τα β-λακταμικά, εκτός της κεφεπίμης και των καρβαπενεμών**
- **Είναι ανθεκτικές στις κεφαμυσίνες (κεφοξιτίνη)**
- **Δεν αναστέλλονται από κλαβουλανικό, ταζομπακτάμη**
- Η παραγωγή τους είναι
 - Ιδιοσυστασιακή (constitutive)
 - Επαγώγιμη (inducible) – αναστρέψιμη κατάσταση
 - Αποκατεσταλμένη (derepressed) – μόνιμη υπερπαραγωγή
- Η σύνθεση και παραγωγή τους ελέγχεται από ένα σύστημα γονιδίων *ampC-ampG-ampD-ampR*

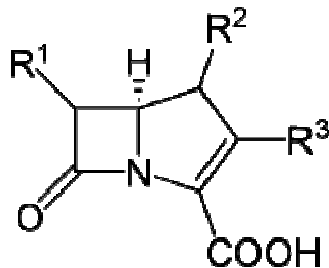


Υπάρχουν και πλασμιδιακές κεφαλοσπορινάσες AmpC

Αντοχή στις β-λακτάμες

Καρβαπενεμάσες

- Ένζυμα που υδρολύουν τις καρβαπενέμες
 - Και τις περισσότερες β-λακτάμες
- Κωδικοποιούνται από χρωμοσωμικά αλλά πιο συχνά από πλασμιδιακά γονίδια

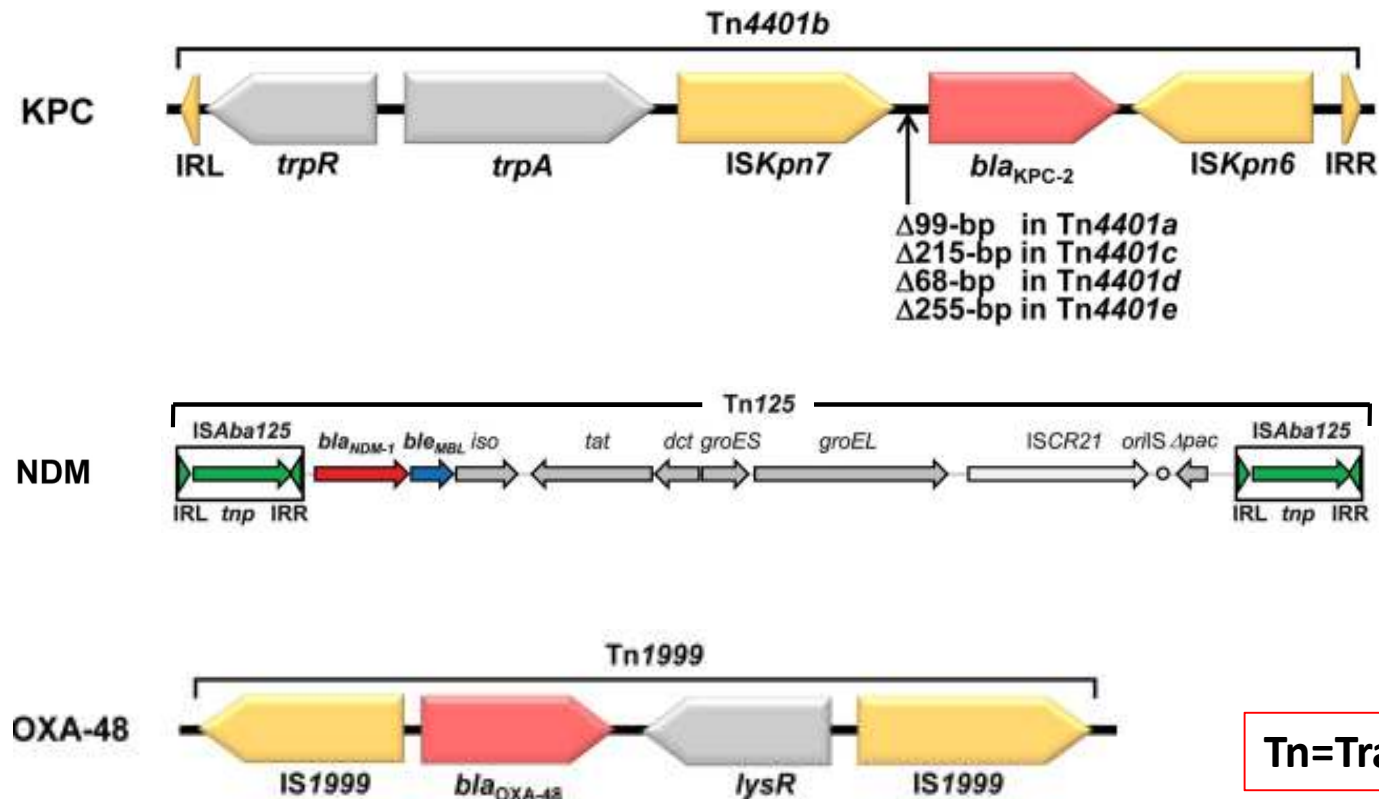


Είδη καρβαπενεμασών

Μοριακή Ομάδα*	Καρβαπενεμάση
A	KPC
	BIC, GES, IMI, NMC, SME
B (MBL)	IMP, VIM , NDM (δεν υδρολύουν την αζτρεονάμη)
	AIM, DIM, GIM, SIM, SPM, TMB
C	-
D	OXA-48-like
	OXA-23, -40, -58, -143, -235

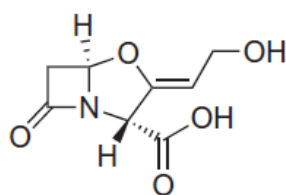
Η MIC σε στελέχη KPC μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή
Daikos GL & Markogiannakis A. CMI 2011

Το γενετικό περιβάλλον των *bla*_{KPC-2}, *bla*_{NDM-1} και *bla*_{OXA-48}

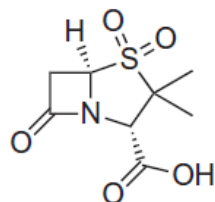


Αναστολείς β-λακταμασών

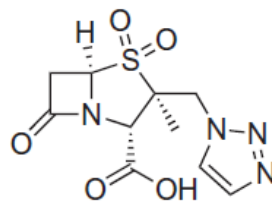
Αναστολείς με β-λακταμικό δακτύλιο



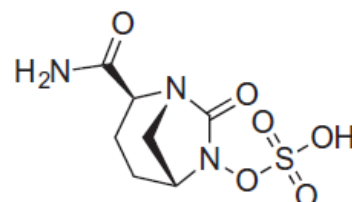
Clavulanic acid (1)



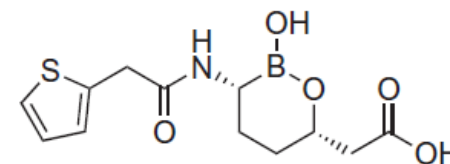
Sulbactam (2)



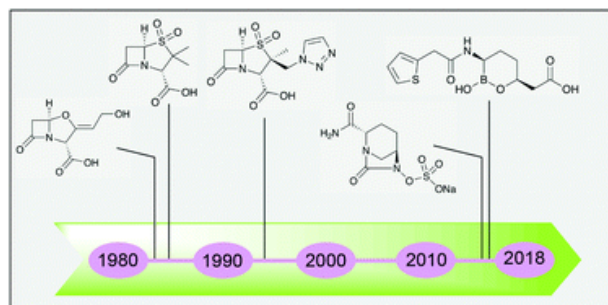
Tazobactam (3)



Avibactam (4)



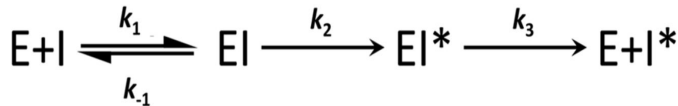
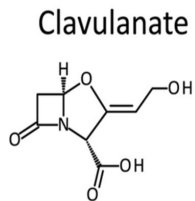
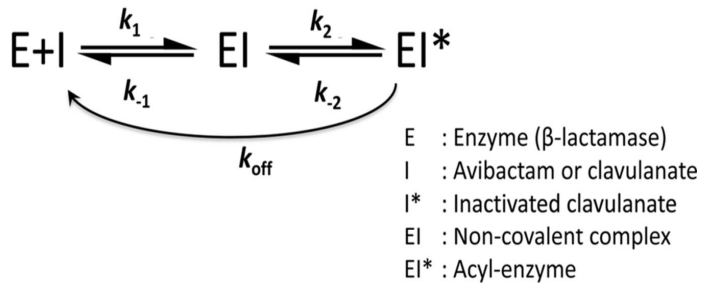
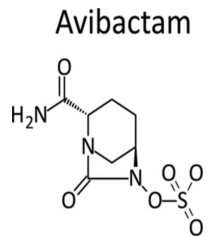
Vaborbactam (5)



Αναστολείς χωρίς β-λακταμικό δακτύλιο

- ❖ Χωρίς β-λακταμικό δακτύλιο
- ❖ Το φάσμα αναστολής επεκτείνεται **και στις KPC**
- ❖ Αρκετές από τις οξακιλινάσες (class D) και όλες οι MBL (class B) είναι ανθεκτικές

Αναστολή β-λακταμασών



β-λακτάμη



BL : β-λακτάμη
 BL* : αδρανοποιημένη β-
 λακτάμη

- Οι αναστολείς συνδέονται με την σερίνη που βρίσκεται στο ενεργό κέντρο των β-λακταμασών (όπως συνδέονται και οι β-λακτάμες).
- Στην περίπτωση της **αβιμπακτάμης** η ακυλίωση είναι **αναστρέψιμη**, ενώ στην περίπτωση του κλαβουλανικού είναι μη αναστρέψιμη.
- Συνεπώς, η αποτελεσματικότητα της αναστολής των β-λακταμασών από την αβιμπακτάμη εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των φυσικών (ενεργών) και ακυλιωμένων (ανενεργών) μορφών του ενζύμου.

“Νέοι” αναστολείς

Anibactam

- Συνδυάζεται με κεφταζιδίμη (Zavicefta)
- Δραστικό έναντι ESBLs (A), KPC (A), OXA-48, AmpC (C)
- **Δεν** είναι δραστικό έναντι των **MBLs** (B)
- Ανάπτυξη αντοχής υπό αγωγή

Vaborbactam

- Συνδυάζεται με μεροπενέμη (Vaborem)
- Δραστικό έναντι ESBLs (A), KPC (A), AmpC (C)
- **Δεν** είναι δραστικό έναντι των **MBLs** (B) και OXA
- Αντοχή έχει αναφερθεί σε στελέχη με μεταλλαγές στις πορίνες

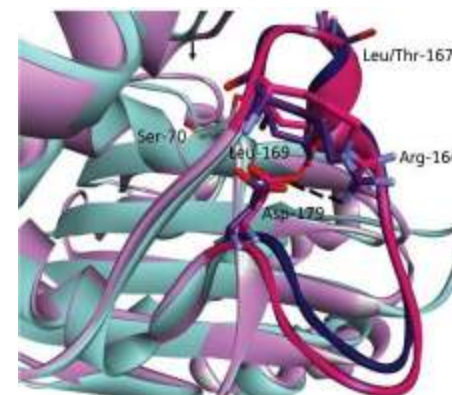
Ακόμα πιο νέοι αναστολείς: **Relebactam, Nacubactam, Tibebactam**

Nordmann P, Poirel L. Clin Infect Dis 2019



First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate

Romney M. Humphries,^a Shangxin Yang,^a Peera Hemarajata,^a Kevin W. Ward,^a Janet A. Hindler,^a Shelley A. Miller,^a Eric Gregson^b
Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California, USA^a; Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California, USA^b



Ιn vivo αμινοξικές αλλαγές στην KPC-3

TABLE 1 Antimicrobial susceptibility results for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates^a

Antimicrobial(s)	MIC (μg/ml) (interpretation ^b) for <i>K. pneumoniae</i> isolate:		
	1	2	3
Amikacin	16 (S)	16 (S)	16 (S)
Ampicillin	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Ampicillin-sulbactam	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Aztreonam	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Cefepime	32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Ceftazidime	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Ceftazidime-avibactam	4/4 (S)	32/4 (R)	8/4 (S)
Ceftolozane-tazobactam	>256/4 (R)	>256/4 (R)	>256/4 (R)
Ceftriaxone	>32 (R)	>32 (R)	>32 (R)
Chloramphenicol	≤4 (S)	>16 (R)	>16 (R)
Ciprofloxacin	>2 (R)	>2 (R)	>2 (R)
Colistin	≤0.5 (S)	≤0.5 (S)	≤0.5 (S)
Doxycycline	2 (S)	16 (R)	16 (R)
Ertapenem	>2 (R)	>2 (R)	>2 (R)
Gentamicin	1 (S)	2 (S)	2 (S)
Imipenem	8 (R)	128 (R)	128 (R)
Meropenem	16 (R)	128 (R)	128 (R)
Minocycline	2 (S)	>16 (R)	>16 (R)
Piperacillin-tazobactam	>256/4 (R)	>256/4 (R)	>256/4 (R)
Tigecycline	1 (S)	8 (R)	8 (R)
Tobramycin	10 (R)	>10 (R)	>10 (R)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤1/20 (S)	2/40 (S)	2/40 (S)

- Αμινοξικές αλλαγές στην **Ω-loop** της KPC-3 (περιοχή 164-179)

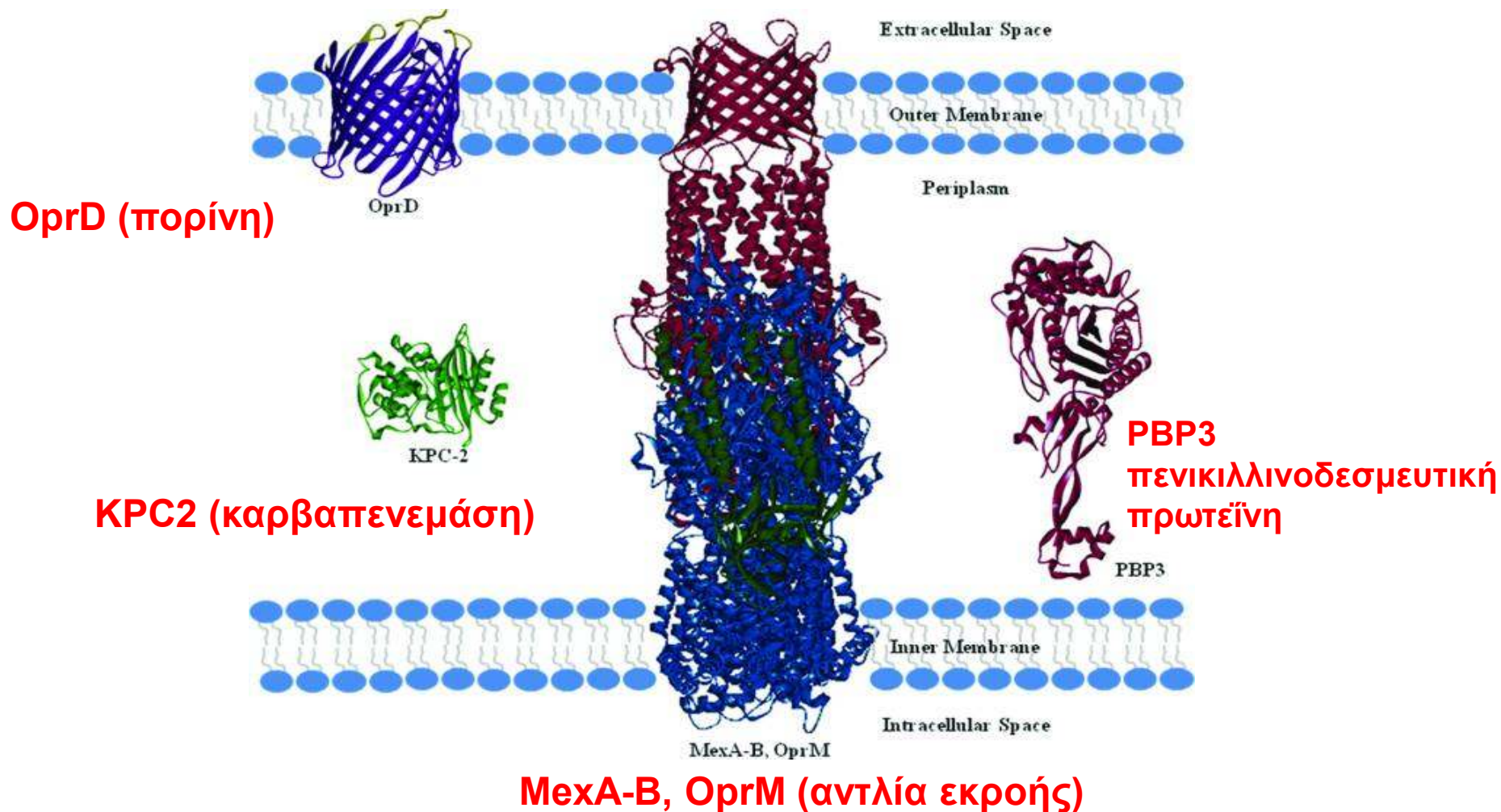
in vivo (μετά από λήψη **ceftazidime/avibactam**):

- D179Y (KPC-31)
- D179Y, T243M (KPC-32)
- EL insertion between 165-166, T237S (KPC-40)
- Αμινοξικές αλλαγές στην KPC-3 μακριά από την Ω-loop
 - D163E (KPC-36)
 - T243M
 - KPC-8 (Val240Gly)
 - KPC-23 (Val240Ala)
 - KPC-41 (Pro-Asn-Lys insertion between amino acids 269 and 270)

Επικρατεί η D179Y (KPC-31, KPC-32).
Επαναφορά της δραστηριότητας της μεροπενέμης

Humphries et al, Antimicrob Agents Chemother, 2015 Oct; 59(10):660
Winkler et al. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2279-86

**Κρυσταλλικές δομές των πρωτεϊνών που εμπλέκονται
στους μηχανισμούς αντοχής στην κυτταρική μεμβράνη
των Gram (-) βακτηρίων.**



Mechanisms responsible for imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates exposed to imipenem concentrations within the mutant selection window

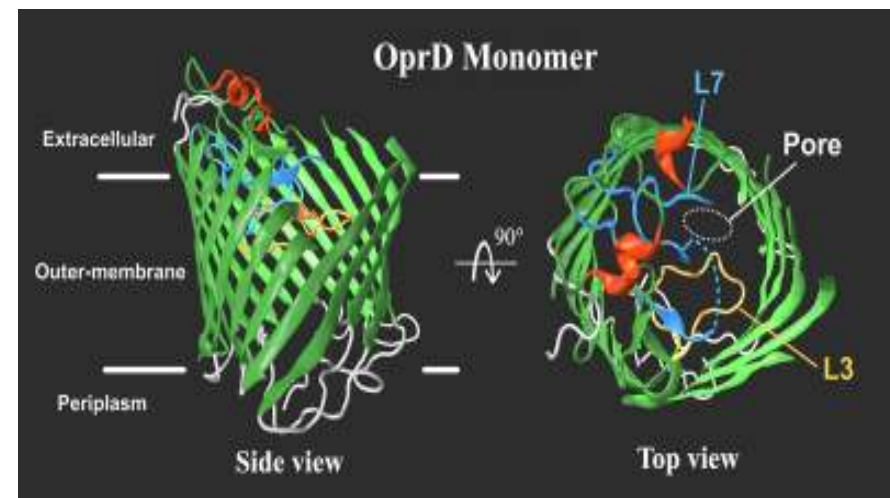
Foula Vassilara ^a, Irene Galani ^{b,*}, Maria Souli ^b, Konstantinos Papanikolaou ^a,
Helen Giamarellou ^c, Antonios Papadopoulos ^b



2017

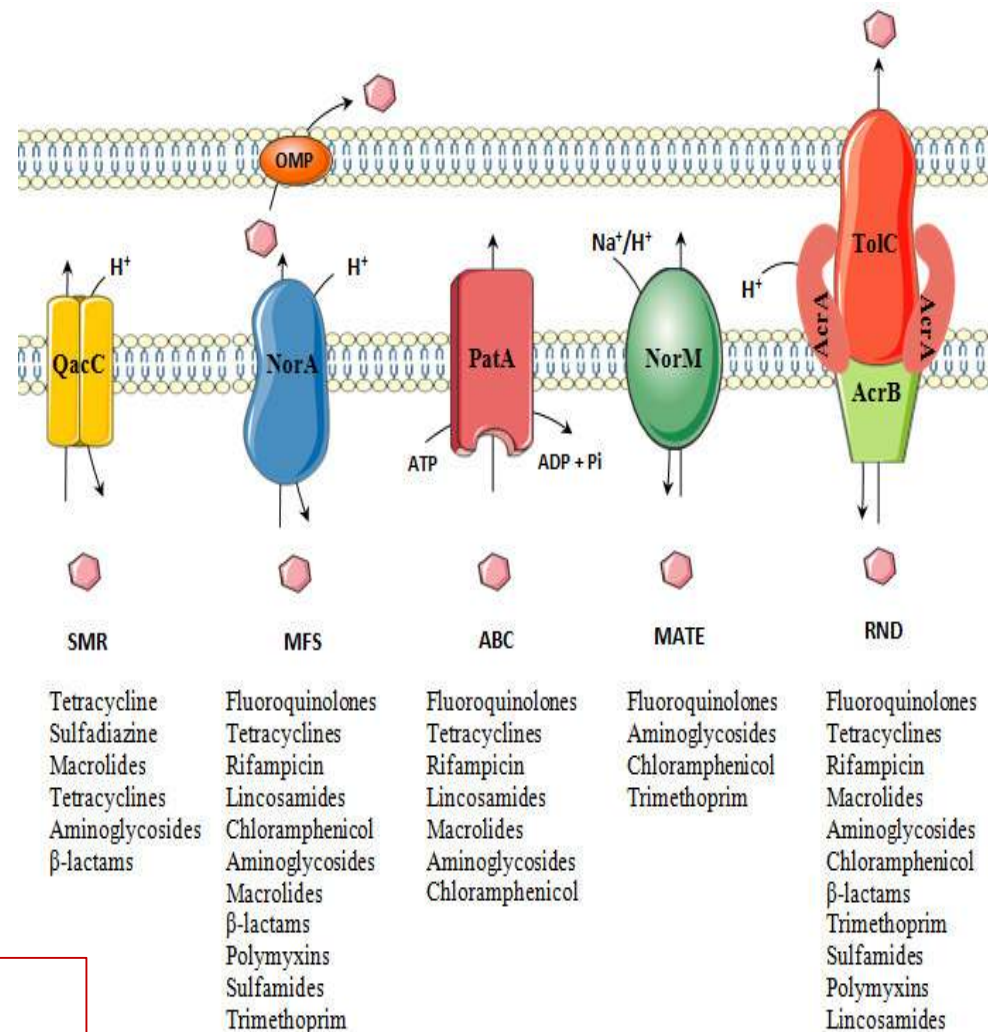
oprD gene mutation(s)

nt360 mutation (C → G) → stop codon 120
nt541 deletion → frameshift mutation
nt832 mutation (T → C) → S278P
nt784 deletion → frameshift mutation
85 nucleotides deletion (nt 1131–1215) → frame
shift mutation
IS insertion at nt1060 → frameshift mutation
nt688 deletion → frameshift mutation
nt831 mutation (G → A) → stop codon 277
nt831 mutation (G → A) → stop codon 277
none



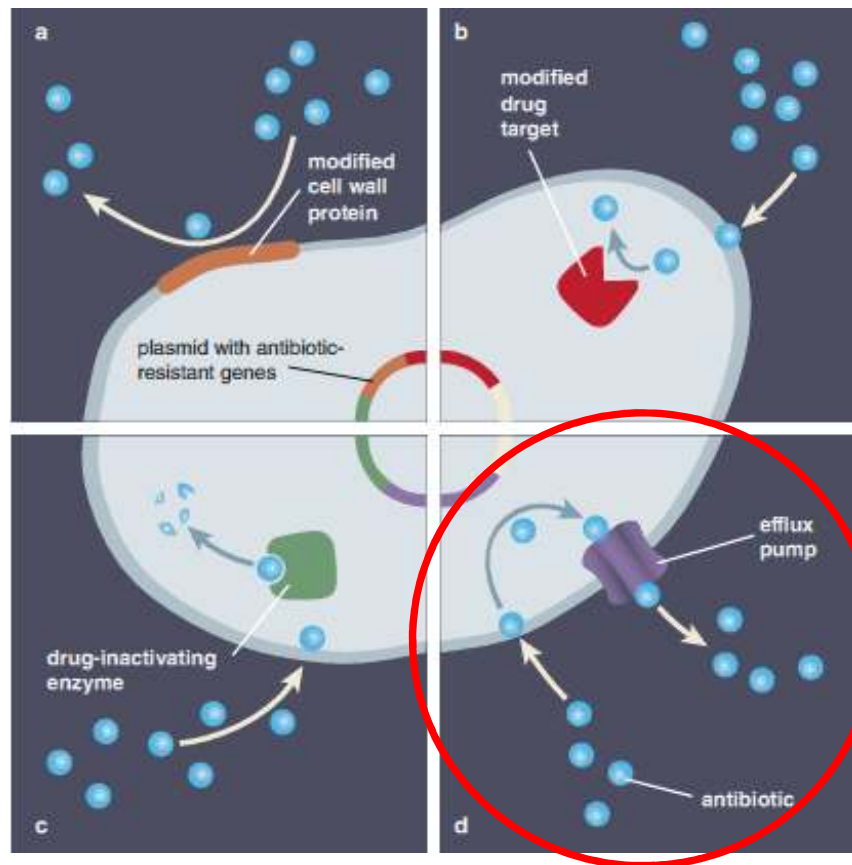
Αντλίες ενεργητικής εκροής (efflux pumps)

- **SMR:** the small multidrug resistance family
- **MFS:** the major facilitator superfamily
- **ABC:** ATP-binding cassette superfamily
- **MATE:** the multidrug and toxic compound extrusion family
- **RND:** the resistance-nodulation-division family



Είναι πρωτεΐνες που εντοπίζονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη όλων των οργανισμών για την αποβολή τοξικών ουσιών

Μεταβολή διαπερατότητας αντοχή στη τιγκεκυκλίνη



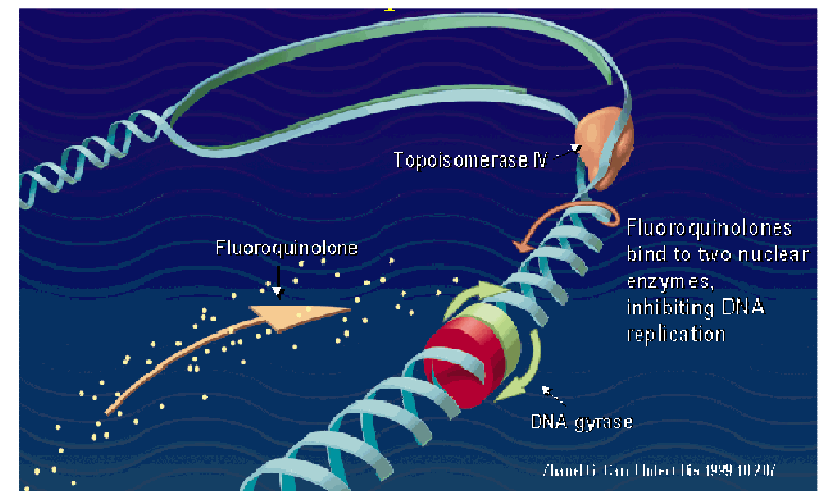
Παραδείγματα

- Enterobacterales – τετρακυκλίνες
 - Ο κύριος μηχανισμός αντοχής στην τιγκεκυκλίνη
 - Η αντοχή δημιουργείται
 - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τιγκεκυκλίνη
 - Χωρίς προηγούμενη χρήση της τιγκεκυκλίνης
- Enterobacterales – χλωραμφαινικόλη
- *Staphylococci* – μακρολίδες
- *S. aureus*, *S. pneumoniae*, Gram (-) - κινολόνες

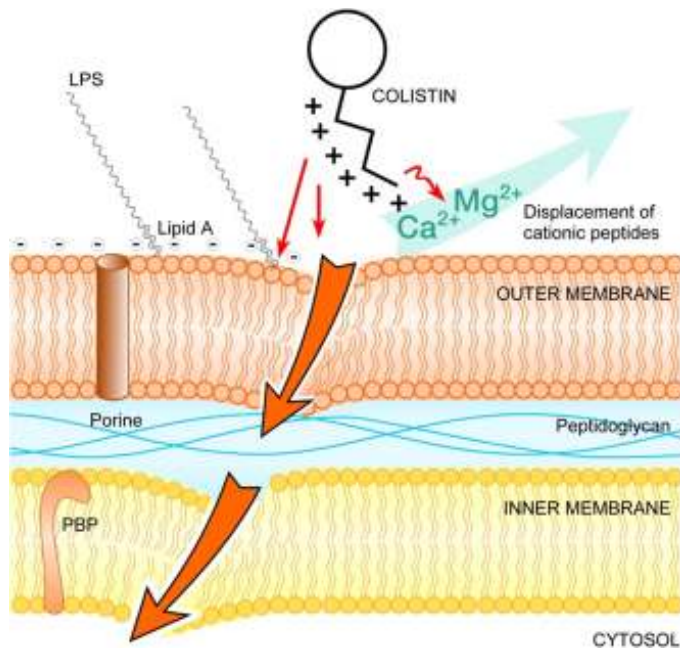
► Η αντοχή οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τους ρυθμιστές των **αντλιών**

Μηχανισμοί αντοχής στις κινολόνες

- **Μεταλλαγές στις υπομονάδες των DNA γυράση και τοποϊσομεράση IV**
 - Κυρίως στα *gyrA* και *parC*
 - Σταδιακή αύξηση του επιπέδου της αντοχής (MIC) προκύπτει από διαδοχικές μεταλλαγές στους πρωταρχικούς και δευτερεύοντες στόχους
- **Αλλαγές στην διαπερατότητα**
 - Υπερέκφραση αντλιών εκκροής (efflux)
 - Έλλειψη πορινών
- **Πλασμιδιακοί μηχανισμοί αντοχής στα Gram-αρνητικά**
 - Γονίδια *qnr*
 - Αντλία *qepA*
 - Αντλία *oxqAB*
 - Γονίδιο *aac(6')Ib-cr*



Κολιστίνη – Πολυμυξίνη Ε

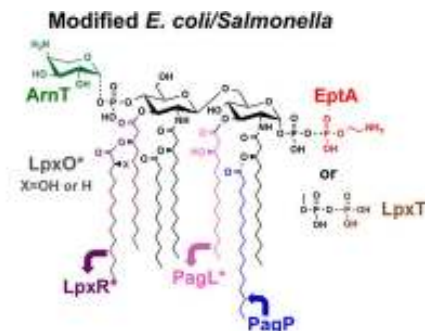
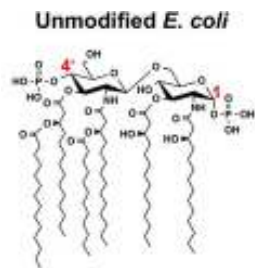
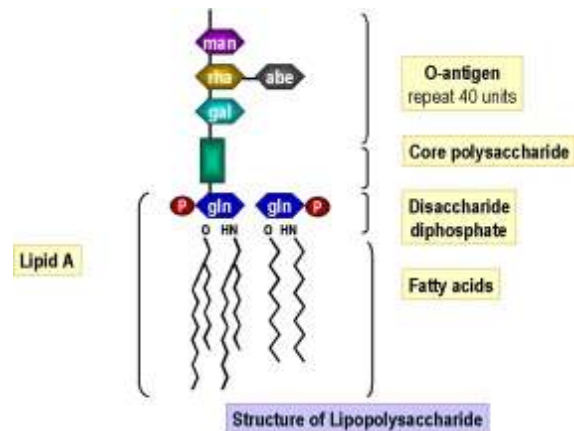


Μηχανισμός δράσης

- Αναστέλλει τη λειτουργία της εξωτερικής μεμβράνης
- Η θετικά φορτισμένη κολιστίνη μετατοπίζει τα δισθενή κατιόντα που γεφυρώνουν τα γειτονικά μόρια LPS
- Αποσταθεροποίηση της εξωτερικής μεμβράνης
- Διείσδυση στην εσωτερική μεμβράνη και αναστολή του αναπνευστικού ενζύμου NDH-2

Μηχανισμός αντοχής στην κολιστίνη

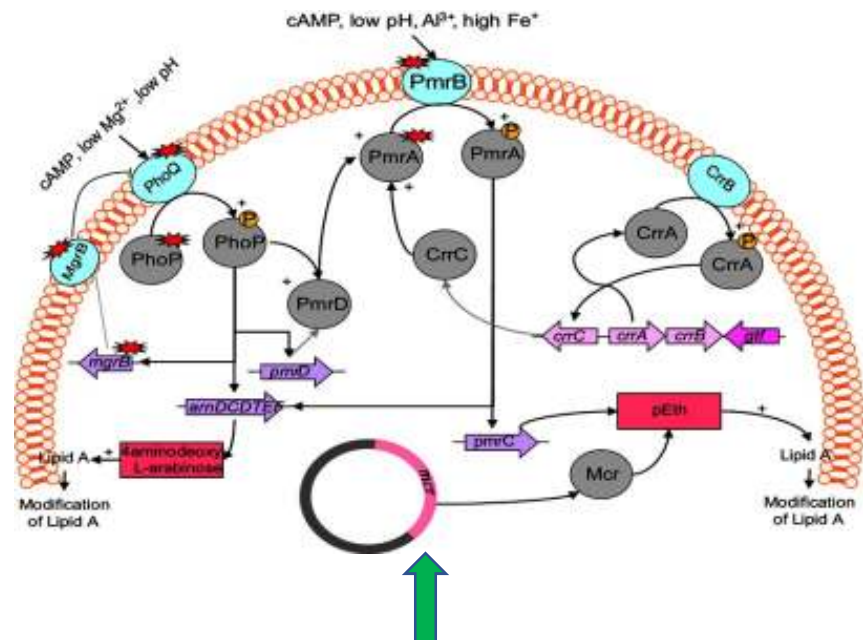
Τροποποίηση του λιπιδίου A



ρEtN: φωσφο-αιθανολαμίνη

L-Ara4N: 4-αμινο-4 δεοξυ-L-αραβινόζη

Ρυθμιστικό σύστημα

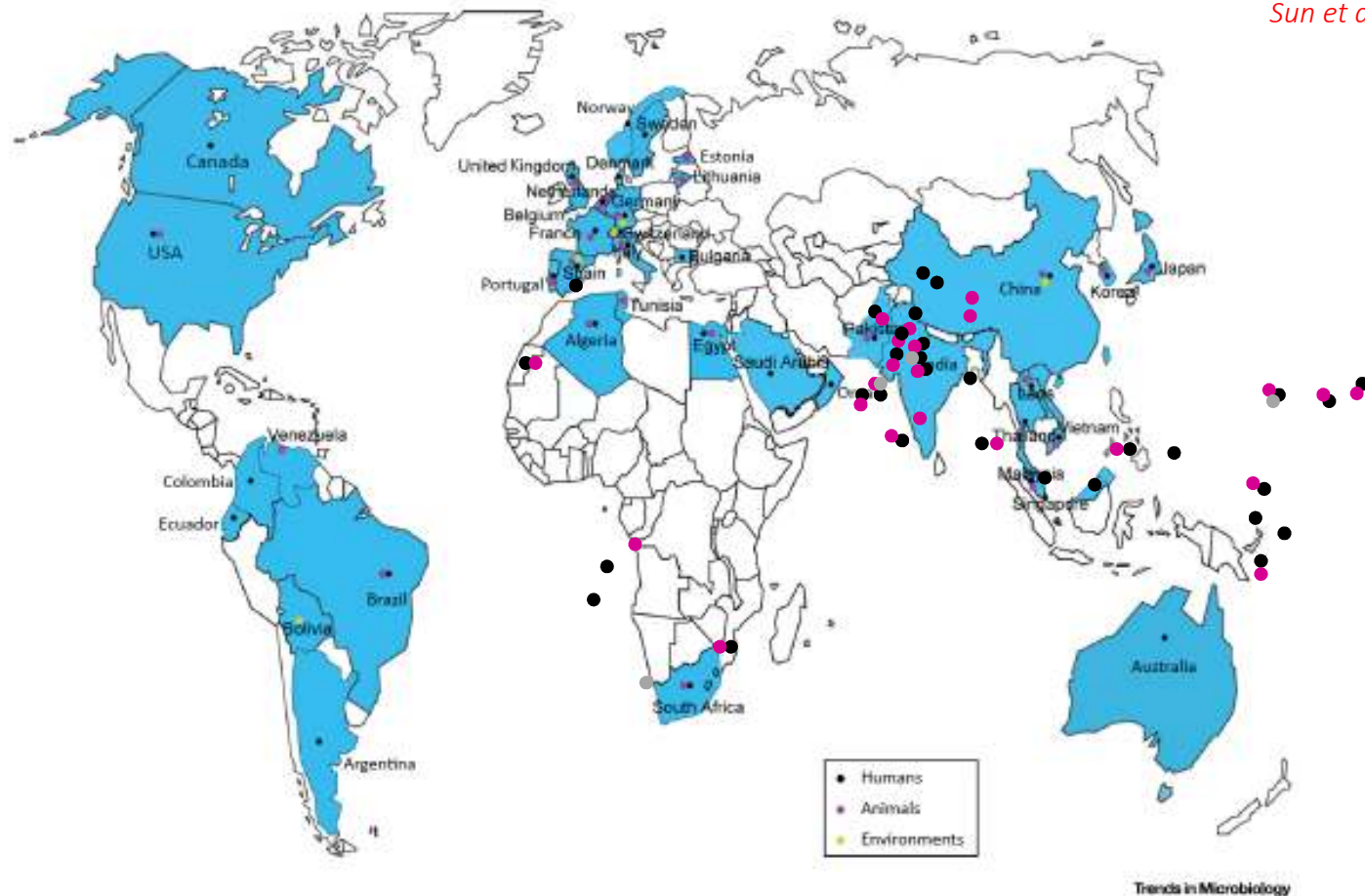


Πλασμιδιακό γονίδιο *mcr*

Χώρες όπου ανιχνεύθηκε το γονίδιο *mcr-1* (με μπλε χρώμα)

Sun et al. Trends Microbiol 2018; 26: 794-808

Giamarellou H, IJAA 2016; 48:614-21



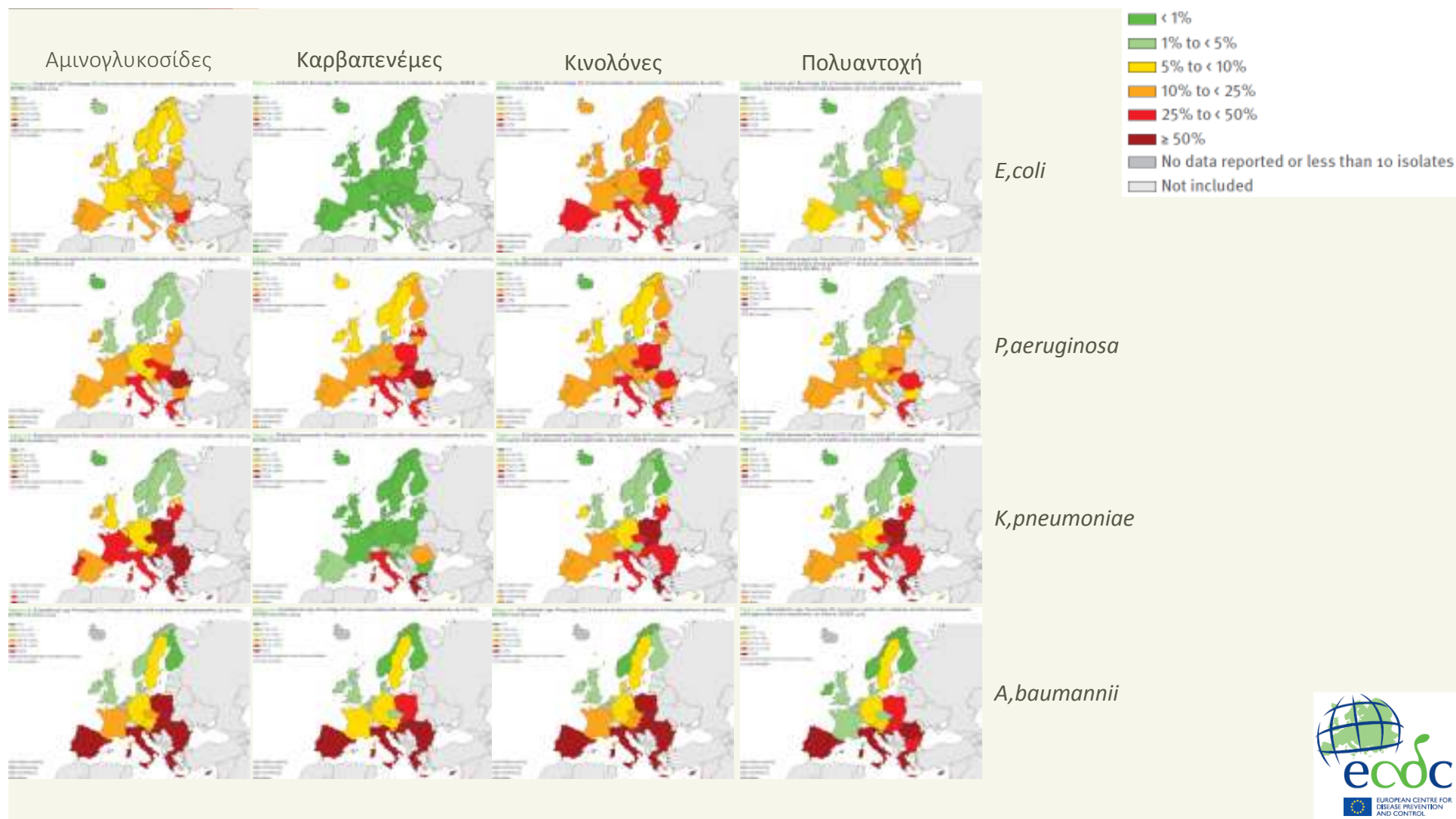
Short communication: Bovine mastitis caused by a multidrug-resistant, *mcr-1*-positive (colistin-resistant), extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* clone on a Greek dairy farm.

Filioussis G, Kachrimanidou M, Christodouloupoulos G, Kyritsi M, Hadjichristodoulou C, Adamopoulou M, Tzivara A, Kritas SK, Grinberg A.

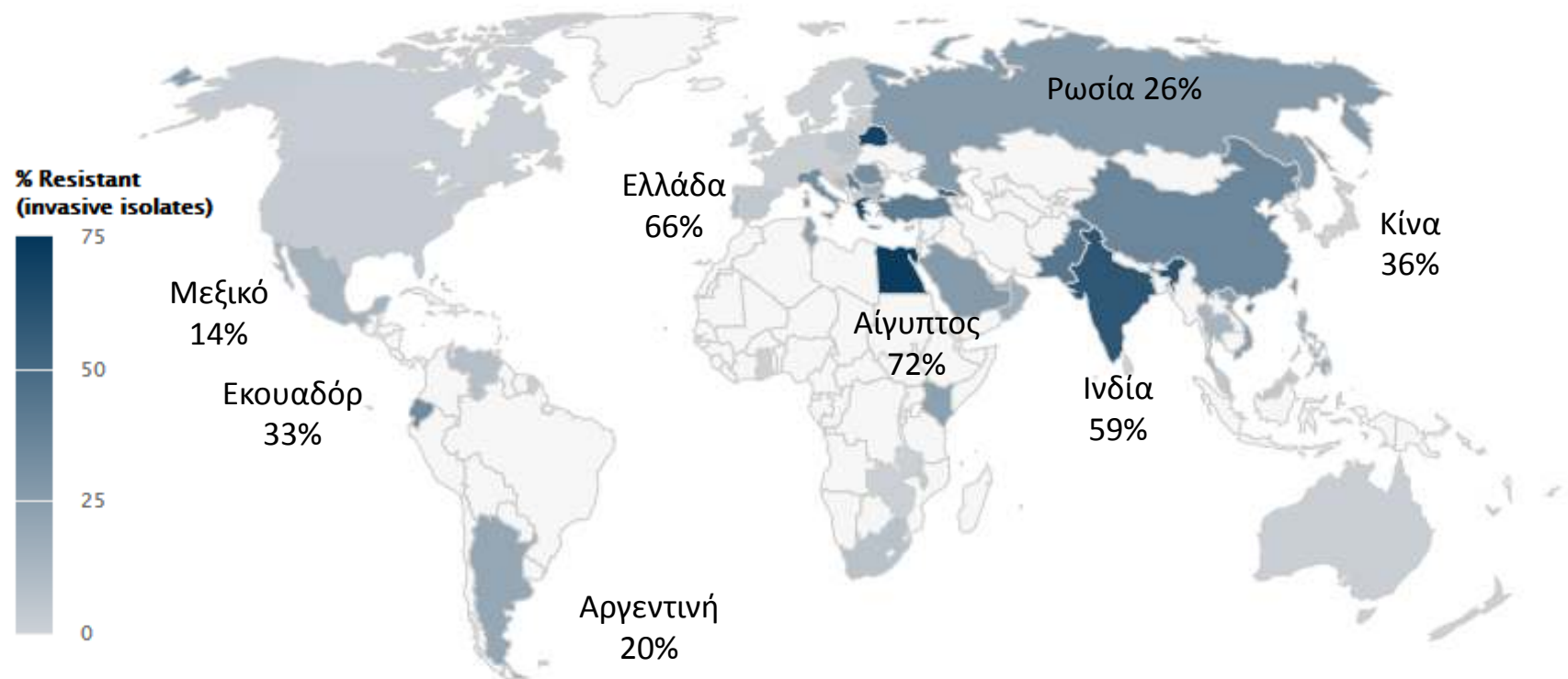
J Dairy Sci. 2020 Jan;103(1):852-857

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΟΧΗΣ
ΣΤΑ GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΑ

Επιδημιολογία Gram-αρνητικών παθογόνων στην Ευρώπη



Αντοχή της *Klebsiella pneumoniae* στις καρβαπενέμες 2017





- 2002-σήμερα: *K. pneumoniae* με **VIM**
 - Πολυκλωνική επιδημία
 - Διασπορά πλασμιδίων (Integron)
- 2008-σήμερα: **KPC-2**- *K. pneumoniae* (ST258)
 - Μονοκλωνική κυρίως επιδημία / Διασπορά κλώνου (ST 258) / transposon
- 2012: πρώτη διασπορά **OXA-48**- *K. pneumoniae* (ST11)¹
 - Εντεροβακτηριακά με OXA-48 απομονώνονται σπάνια
- 2013: πρώτο στέλεχος *K. pneumoniae* με **NDM-1** στην Αθήνα και δεύτερο στο Αγρίνιο (ST11)²
 - Κλωνική επιδημία (ST11) στο νοσοκομείο Ιωαννίνων από το Νοέμβριο του 2011 ³
 - Απομόνωση Εντεροβακτηριακών με NDM από ασθενείς σε 15 ελληνικά νοσοκομεία (στοιχεία Προκρούστη)
 - Σποραδικές μικρές κλωνικές νοσοκομειακές επιδημίες
 - Σήμερα δεύτερη καρβαπενεμάση μετά την KPC στα στελέχη *K.pneumoniae*



2005
<50%



2009
<50%

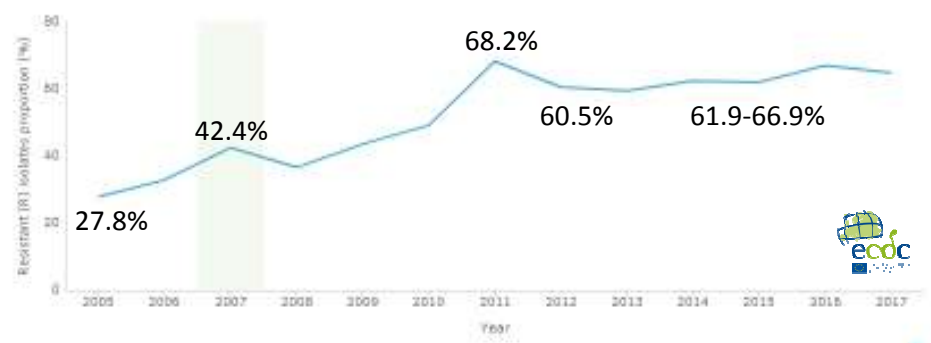


2014
>50%

¹Voulgari et al, 2012; ²Giakkoupi et al, 2013; ³Voulgari et al, 2014

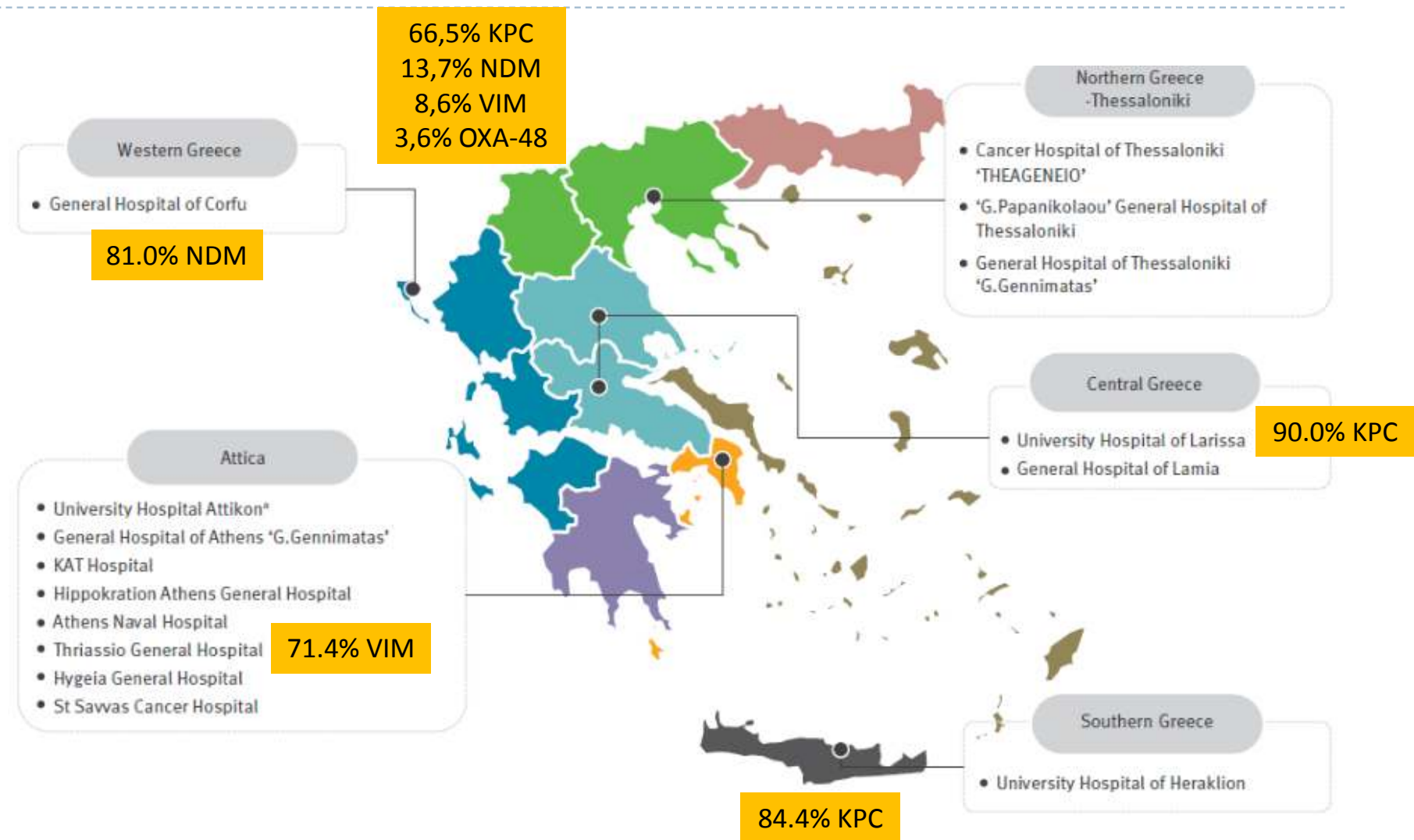
Επιδημιολογία των στελεχών *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν καρβαπενεμάση στην Ελλάδα, 2007 - 2016

Καρβαπενεμάση	2014-2016	2011-2012	2007
KPC	66,5%	82,6%	-
NDM	13,7%	-	-
VIM	8,6%	9,7%	100%
OXA-48	3,6%	-	-
Διπλή καρβαπενεμάση	6,3%	7,7%	-



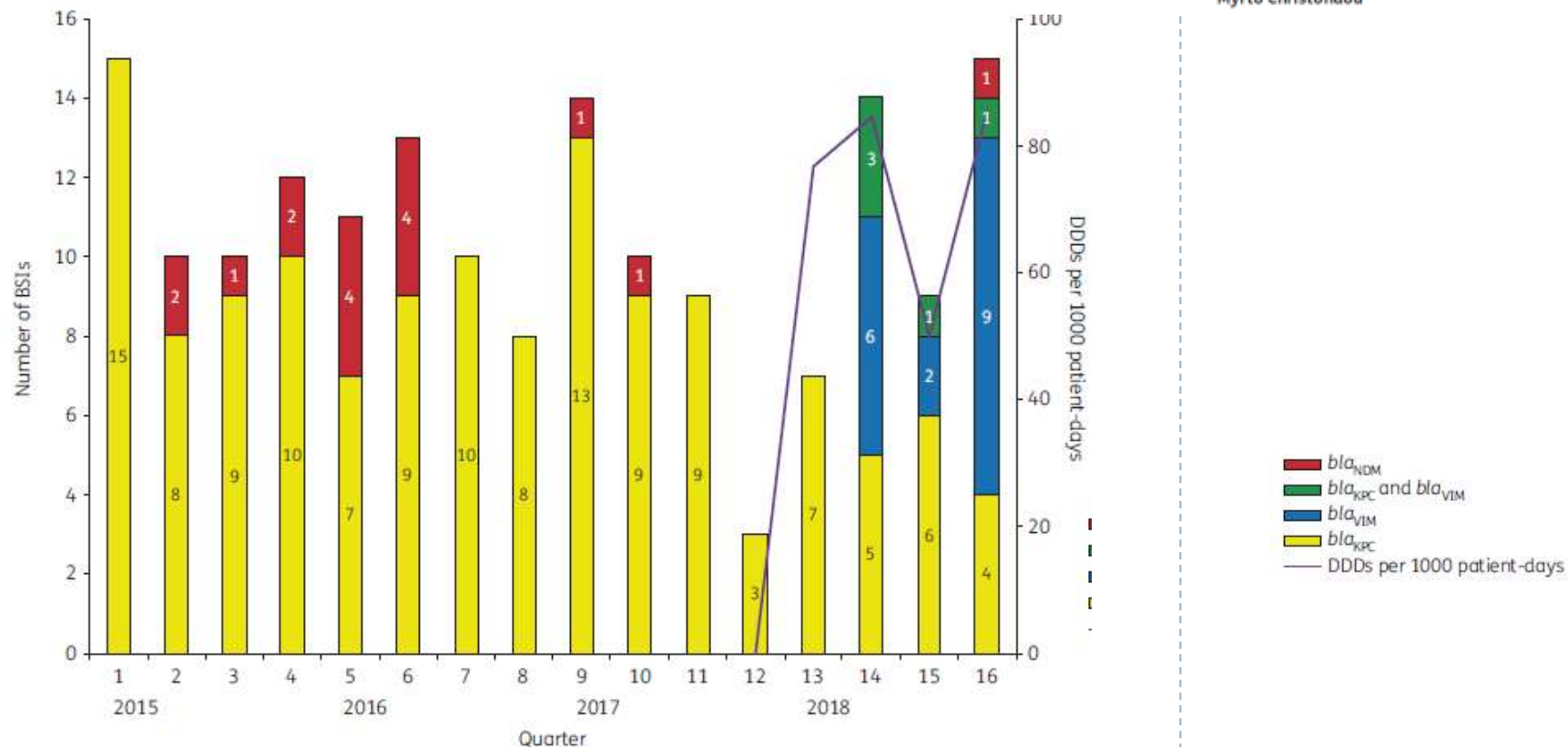
Galani I, et al. *Euro Surveill* 2018; 23(31):pii=1700775
 Maltezou et al. *J Glob Antimicrob Res* 2014;2:11
 Vatopoulos A. *Euro Surveill* 2008;13(4). pii: 8023

Geographical map showing the location of participating hospitals providing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates, Greece, 2014–2016 (n = 15)



Reversal of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemiology from *bla*_{KPC}- to *bla*_{VIM}-harbouring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/avibactam

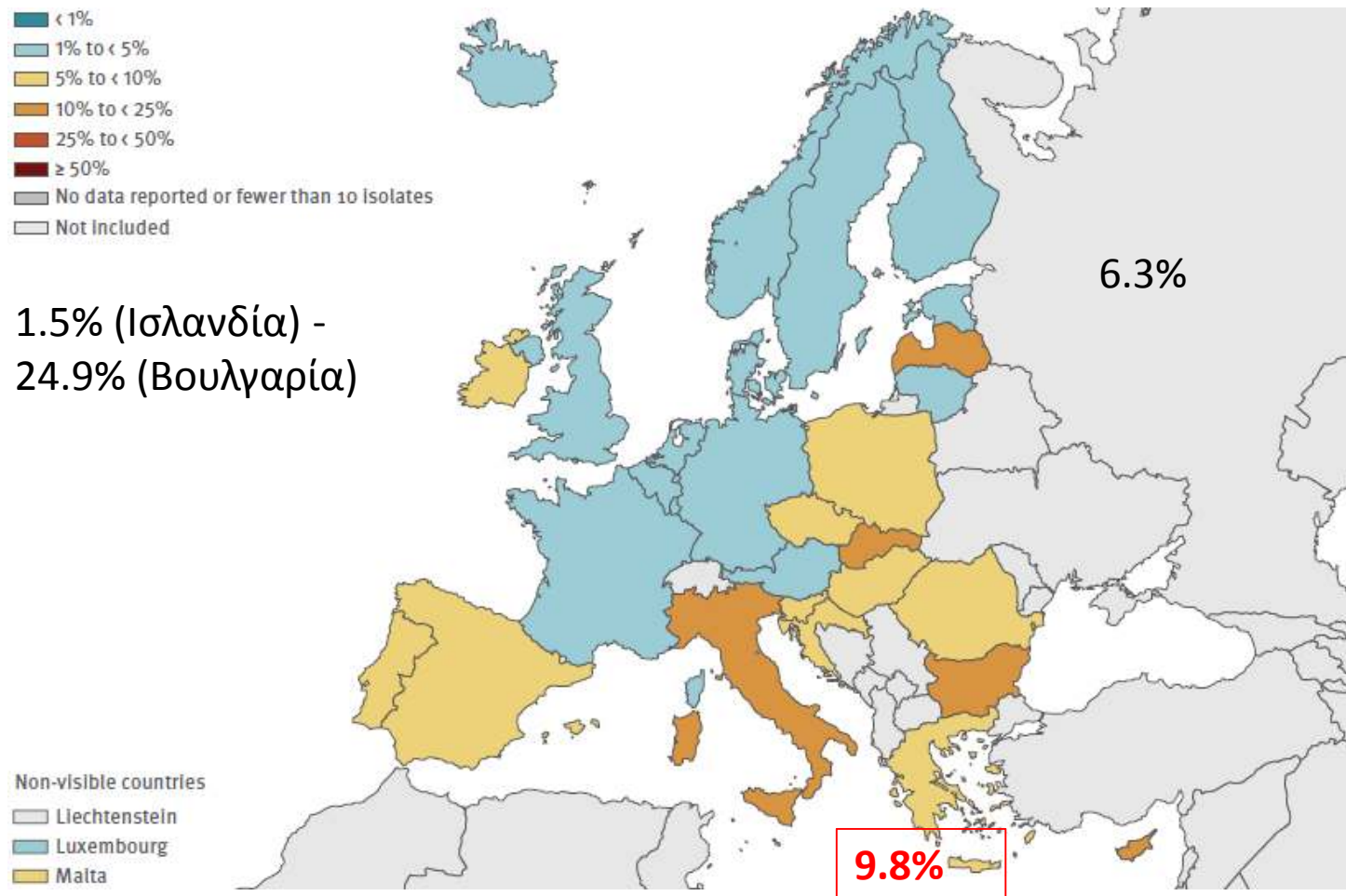
Matthaios Papadimitriou-Olivgeris^{1†}, Christina Bartzavali², Anastasia Lambropoulou², Anastasia Solomou³, Ekaterini Tsiata⁴, Evangelos D. Anastassiou², Fotini Fligou³, Markos Marangos¹, Iris Spiliopoulou² and Myrto Christofidou^{2*}



Conclusion: Widespread ceftazidime/avibactam use may lead to a change in the palette of carbapenemases by replacing KPC with MBL-producing isolates

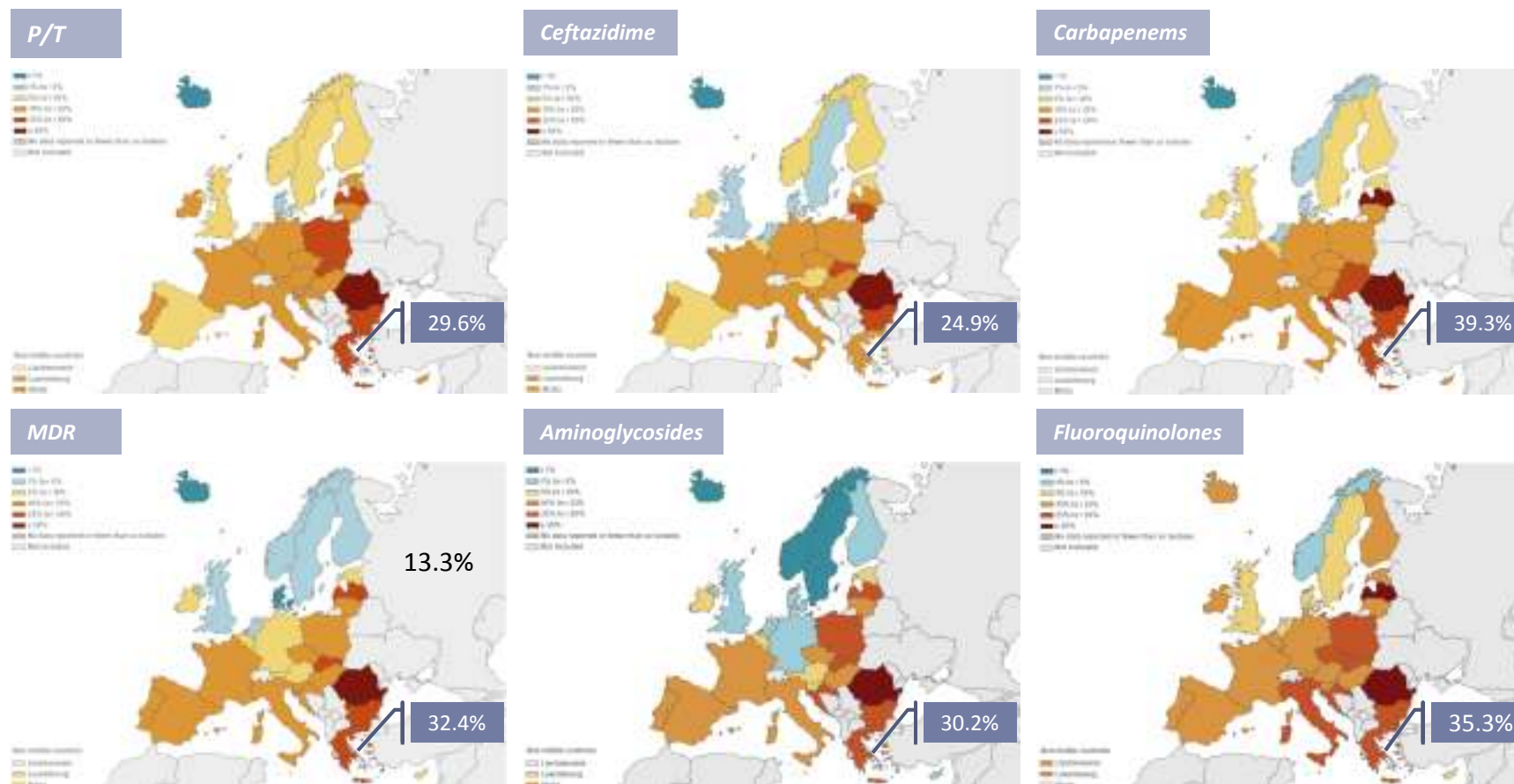
Escherichia coli 2017

Πολυαντοχή (3^η γενιά CΕΡΗ, FQ & ΑΜΚ)



Pseudomonas aeruginosa

2017



0.0% (Ισλανδία) –
59.1% (Ρουμανία)



Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* from central Greece: molecular epidemiology and genetic analysis of class I integrons

Apostolos Liakopoulos^{1,2}, Angeliki Mavroidi¹, Efstathios A. Katsifas², Alexandros Theodosiou³, Amalia D. Karagouni², Vivi Miriagou⁴ and Efthymia Petinaki^{1,2*}



Molecular Epidemiology of Endemic Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in an Intensive Care Unit

Theodoros Karamatakis^{1,2}, Katerina Tsergouli², Lida Politi³, Georgia Diamantopoulou³, Elias Iosifidis^{1,4}, Charalampos Antachopoulos^{1,4}, Aggeliki Karyoti^{2,4}, Eleni Mouloudi⁵, Athanasios Tsakris³ and Emmanuel Rolides^{1,4}

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Γενικό Νοσοκομείο Βόλου, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

- ▶ 568 στελέχη *P. aeruginosa* του 2011
- ▶ 50% IMP-R (MIC ≥16 mg/L)
- ▶ **14.1% παρήγαγαν VIM**
- ▶ **ST111** (*bla*_{VIM-2}) και **ST235** (*bla*_{VIM-4})
- ▶ Ένα στέλεχος *bla*_{VIM-17} (ST1457)

Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης “Ιπποκράτειο” ΜΕΘ

- ▶ 105 στελέχη *P. aeruginosa* (2012-2014)
- ▶ 16.2% ήταν CRPA
- ▶ **14.3% παρήγαγαν VIM**
- ▶ Ένα στέλεχος παρήγαγε VIM και KPC (0.95%)

J Antimicrob Chemother 2018; 73: 2777-2781
doi:10.1093/jac/dky267 Advance Access publication 11 July 2018

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of *Pseudomonas aeruginosa* collected in European countries: **INFORM global surveillance 2012-15**

Krystyna M. Kazmierczak^{1*}, Boudewijn L. M. de Jonge^{2,3}, Gregory G. Stone^{2,3} and Daniel F. Sahn¹

Ελληνικά νοσοκομεία

- ▶ 317 στελέχη *P. aeruginosa* (2012-2015)
- ▶ 30% αντοχή στις καρβαπενέμες
- ▶ **12.9% παρήγαγαν VIM**
- ▶ Δεν ανιχνεύθηκαν άλλου τύπου καρβ/μάσες

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkz034

JAC 2019 Feb 8.

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the **MagicBullet clinical trial**

Astrid Pérez^{1,2}, Eva Goto^{1,2}, José Pérez-Utrera¹, Felipe Fernández-Cuenca^{1,3}, María José Gade¹, Marina Oviens¹, María Eugenia Pachón², José Gómeza⁴, Verónica González⁴, Álvaro Pascual^{1,3,5}, José Miguel Cisneros⁶ and Germán Bou^{1,2*}

3 Ελληνικά νοσοκομεία

- ▶ 41 στελέχη *P. aeruginosa* (2012 - 2015)
 - ▶ **ST-111** (n=35) } High risk clones
 - ▶ **ST-235** (n = 2) } Όλα τα στελέχη ήταν MDR/XDR/PDR
 - ▶ ST-395 (n = 1), ST-244 (n=2), ST-641 (n=1)

***In vitro* activity of ceftolozane-tazobactam alone and in combination with amikacin against MDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Greece**



Galani I, Papoutsaki V, Karantani I, Karaiskos I, Galani L, Adamou P, Deliolanis I, Kodonaki A, Papadogeorgaki H, Maraki S, Damala M, Prifti E, Vagiakou H, Petinaki E, Fountoulis K, Tsiplakou S, Kirikou H, Antoniadou A, Giamarellou H

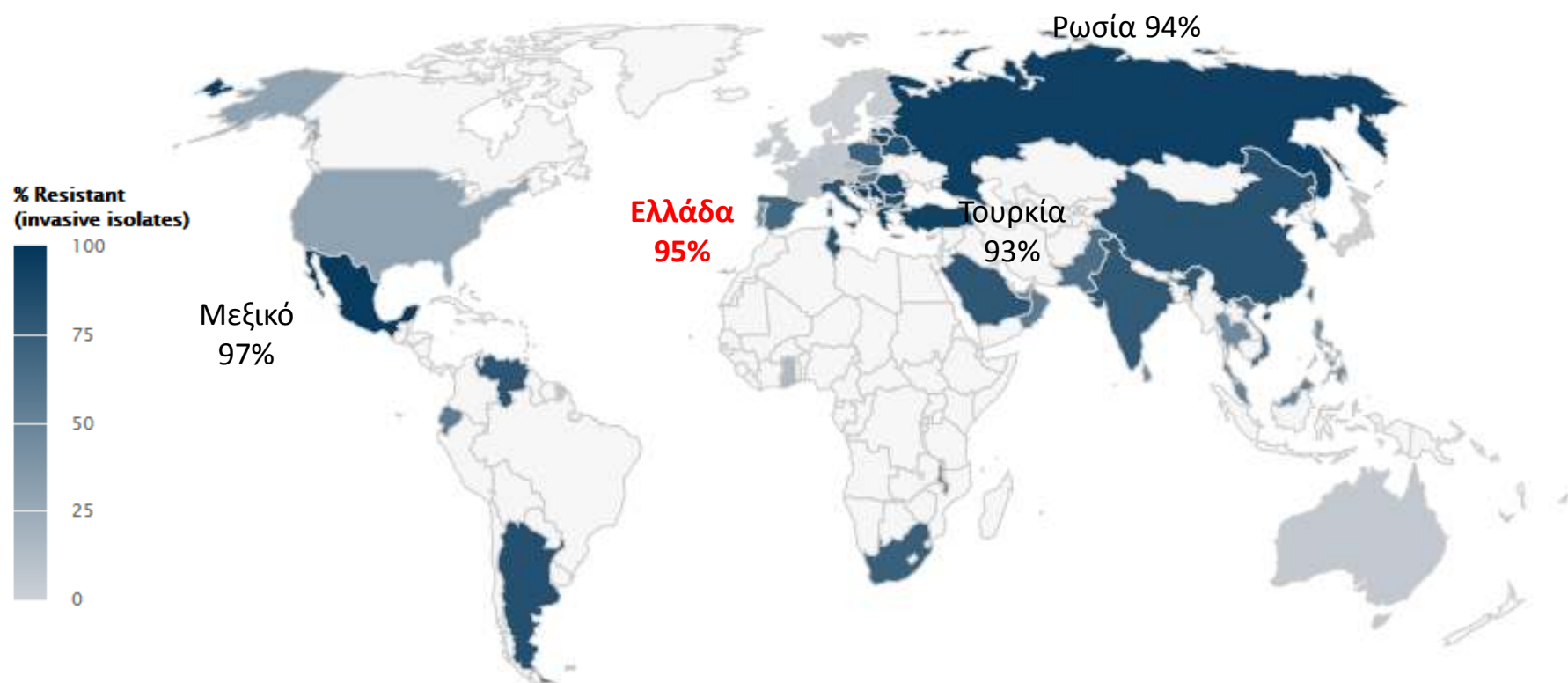
- Infectious Diseases Laboratory, 4th Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens
- Microbiology Laboratory, Hygeia General Hospital

- Hygeia General Hospital
- University Hospital "Attikon" (4th Dept)
- Laiko, General Hospital of Athens
- University Hospital of Heraklion
- "Alexandra" General Hospital of Athens
- General Hospital of Athens 'G. Gennimatas'
- University Hospital of Larissa
- Evangelismos General Hospital
- KAT Hospital
- Agia Sofia Children's Hospital

- **13.1% των MDR στελεχών παρήγαγαν GES-1 (ESBL)**
- **8.8% των MDR στελεχών παρήγαγαν GES-5 (καρβαπενεμάση)**
- **Αντοχή στην κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη**

In 29th ECCMID, Amsterdam, 13-16 April 2019
Υπό δημοσίευση

Αντοχή του *Acinetobacter baumannii* στις καρβαπενέμες 2017



ACINETOBACTER BAUMANNII – ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

Table 2. Major mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*

Mechanism	Acquisition	Determinant	
B-lactamase:			
Class A. Serine carbapenemases	MGE	KPC ^a	
Class B. Metallo-β-lactamases	MGE	VIM [-1, -2, -3, -4, and -11] SIM-1 IMP [-1, -2, -4, -5, -6, -8, -10, -11, and -19] NDM [-1, -2]	MBL καρβαπενεμάσες
Class D. Oxacillinase-type	MGE	OXA-23 cluster: (OXA-23, -27 and -49) OXA-24/40 cluster (OXA-25, -26, -40 and -72) OXA-58 OXA-51 cluster (n = 14 variants) OXA-48 ^a OXA-235	OXA καρβαπενεμάσες
	CM	High-level OXA-51	
Impermeability	CM	Functional loss of porins CarO, Omp 33–36 and OprD homolog	
Efflux pumps	CM	AdeABC	
Altered penicillin-binding proteins	CM	Variable binding	

CM, chromosomal mutation; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MGE, mobile genetic element; NDM, New Delhi metallo-β-lactamase; OXA, oxacillinase; VIM, Verona-integrated metalloprotease.

Επίσης: σύμπλεγμα μεταθετών στοιχείων (νήσος αντοχής)
β-λακταμάσες TEM-1 (sulbactam)
γενετικές τροποποιήσεις των γονιδίων pmrA και pmrB (κολιστίνη)

Brink AJ. Curr Opin Infect Dis 2019

Garnacho-Montero L & Timsit JF, Curr Opin Infect Dis 2019

Piperaki ER et al, CMI 2019

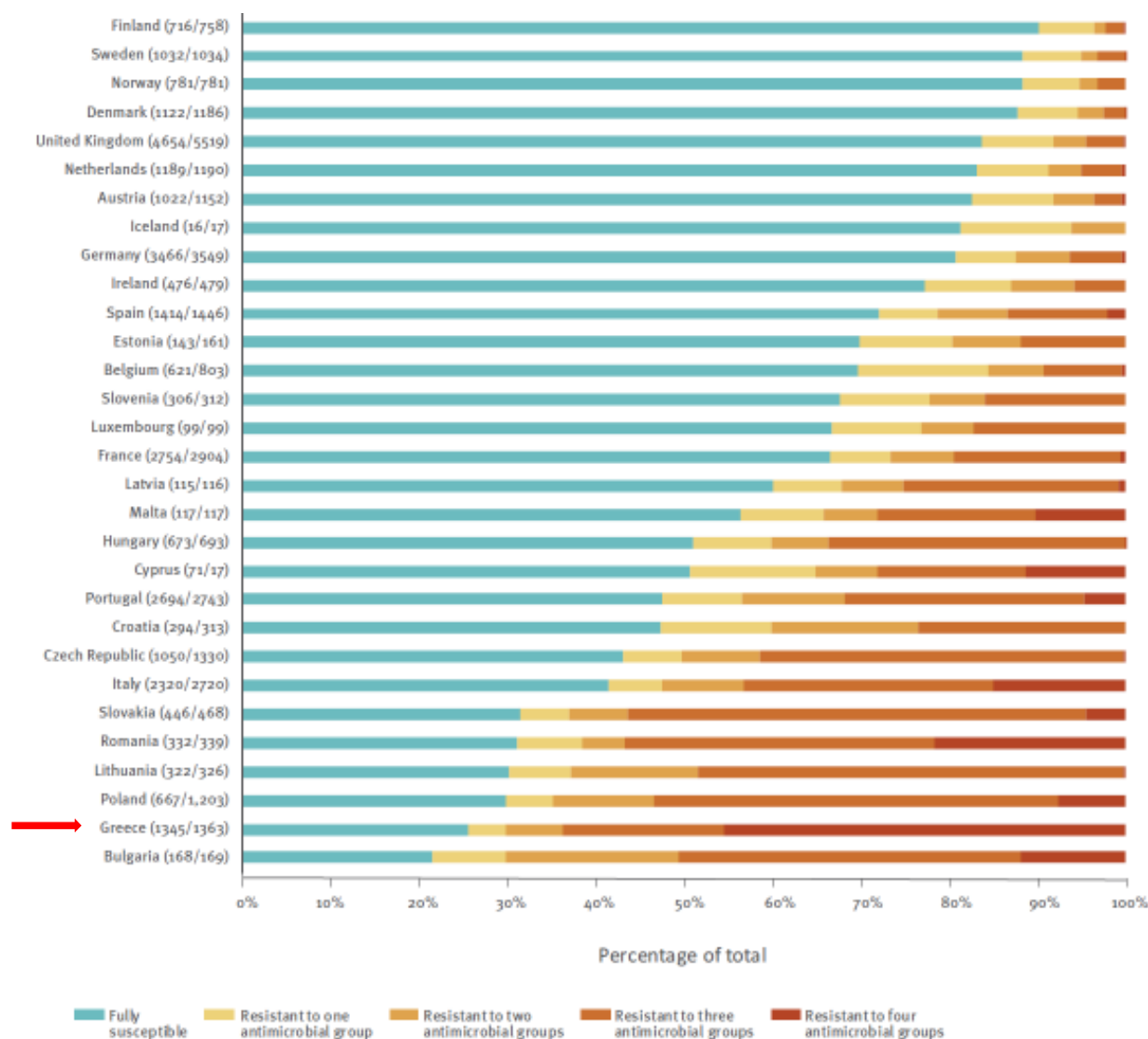
Dissemination of International Clone II *Acinetobacter baumannii* Strains Coproducing OXA-23 Carbapenemase and 16S rRNA Methylase ArmA in Athens, Greece

Konstantina Nafplioti,¹ Irene Galani,^{1,2} Evdokia Angelidis,¹ Panagiota Adamou,¹ Eleni Moraitou,³ Panagiota Giannopoulou,⁴ Paraskevi Chra,⁵ Maria Damala,⁶ Evangellos Vogiatzakis,³ Eleftheria Trikka-Graphakos,⁴ Vasiliki Baka,⁵ Eleni Pifti,⁶ Anastasia Antoniadou,^{1,2} and Maria Souli¹

- ▶ 2015-2016
- ▶ 5 Νοσοκομεία της Αθήνας
- ▶ Στελέχη ανθεκτικά σε όλες τις αμινογλυκοσίδες (67.8%)
- ▶ 98.4% OXA-23 (IC2)
- ▶ 84.6% αντοχή στην κολιστίνη
- ▶ 66.8% PDR

	% Αντοχή
Κολιστίνη	84.6*
Μινοκυκλίνη	77.8
Τιγκεκυκλίνη	4/8 (MIC _{50/90})
Κοτριμοξαζόλη	80.9

* με BMD σύμφωνα με οδηγίες EUCAST-CLSI



Αντοχή σε 4 αντιμικροβιακές ομάδες

- 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες
- Φλουοροκινολόνες
- Αμινογλυκοσίδες
- Καρβαπενέμες

Συνολικά: 4.5%

Ελλάδα: 45%

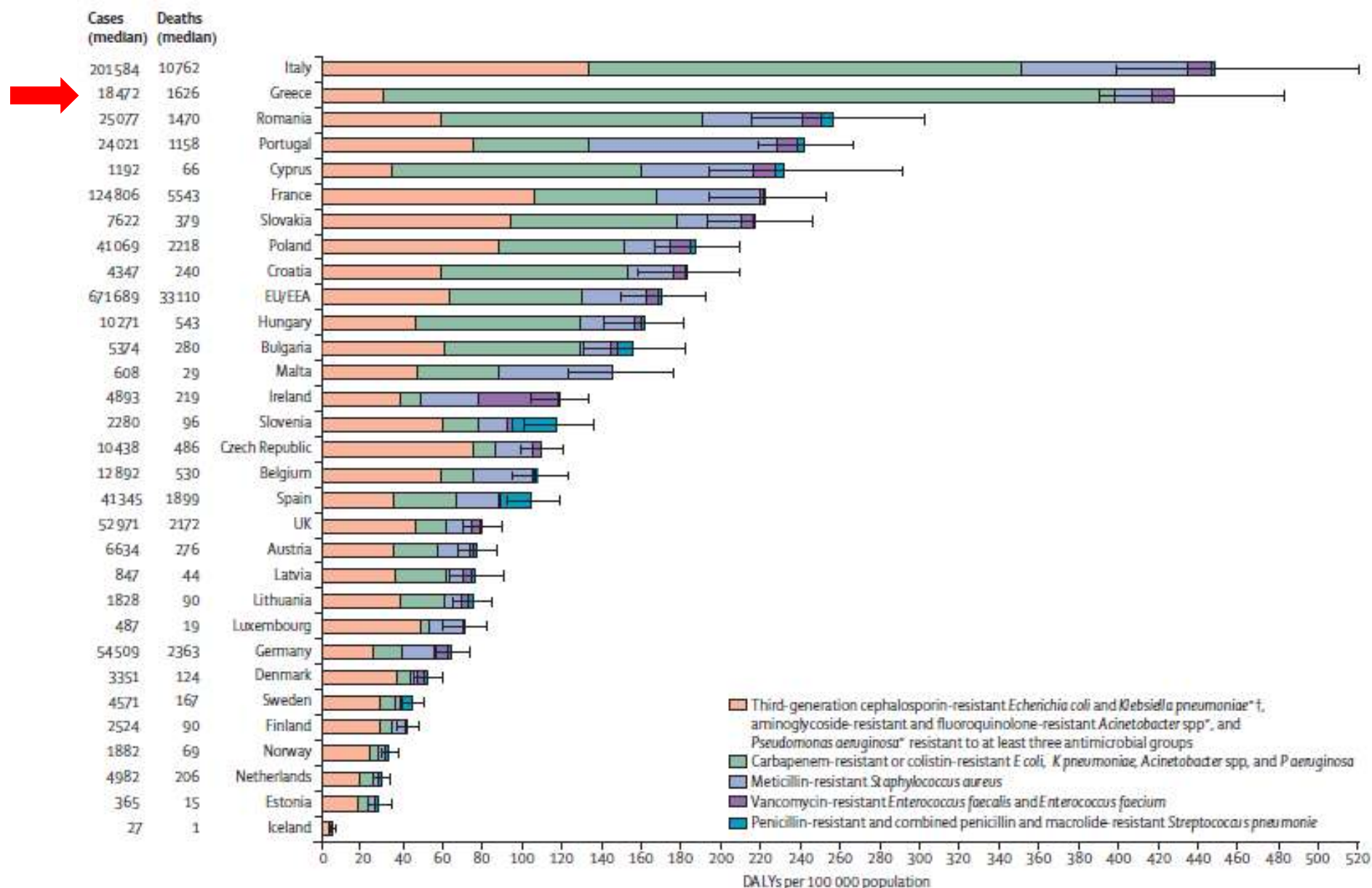
WHONET Greece
Ποσοστά Αντοχής στις Καρβαπενέμες*
Ιούλιος-Δεκέμβριος 2018

Βακτήρια απομονωθέντα σε αιμοκαλλιέργειες	Παθολογικά Τμήματα	Χειρουργικά Τμήματα	Μ.Ε.Θ.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46%	60%	90%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	88%	93%	98%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26%	36%	48%

* Ιμipenέμη

WHONET GREECE <http://www.mednet.gr/whonet>

ΕΛΛΑΔΑ: Θνητότητα σχετιζόμενη με πολυανθεκτικά παθογόνα



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ GRAM (-) MDR/XDR ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ



ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ Carba-R Gram-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

Agent	Activity						Indications (Including Expected)	Pathogen- directed Trial (Including Expected)
	Enterobacteriaceae			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>		
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)					
Ceftazidime- avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No
Ceftolozane- tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No
Meropenem- vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No	cUTI/AP	Yes
Imipenem- cilastatin- relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/ VABP	Yes
Plazomicin	Yes	Variable ^b	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	Yes
Eravacycline	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	cIAI	No
Fosfomycin	Yes	Yes	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	No

Abbreviations: *A. baumannii*, *Acinetobacter baumannii*; AP, acute pyelonephritis; cIAI, complicated intra-abdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; HAP, hospital-acquired bacterial pneumonia; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM, New Delhi metallo-β-lactamase; NP, nosocomial pneumonia; OXA, oxacillinase; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*; VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia.

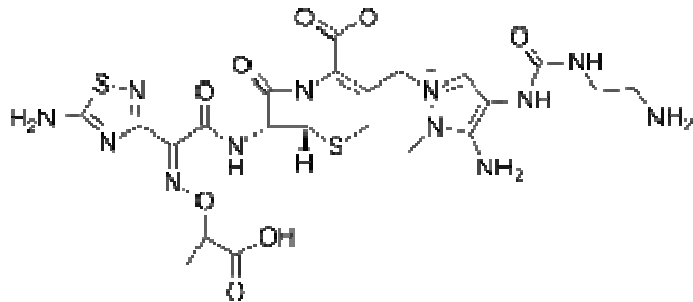
A Closer Look at Recently Approved Agents and Regimens

Regimen	MoA	Indications	In Vitro Activity Against*	Key Safety Considerations
Ceftolozane/tazobactam ^[1]	Cephalosporin/ β-lactamase inhibitor	■ cIAI with metronidazole ■ cUTI including pyelonephritis ■ HABP/VABP (2019)	■ E: TEM, SHV, CTX-M, OXA ■ P: AmpC, OprD loss, upreg. efflux pumps	■ Decreased efficacy if baseline CrCl 30 to ≤ 50 mL/min
Ceftazidime/avibactam ^[2]	Cephalosporin/ β-lactamase inhibitor	■ cIAI with metronidazole ■ cUTI including pyelonephritis ■ HABP/VABP	■ E: KPCs, TEM, SHV, CTX-M, AmpC, certain OXA ■ P: AmpC, OprD loss	■ Decreased efficacy if baseline CrCl 30 to ≤ 50 mL/min ■ CNS reactions may occur
Meropenem/vaborbactam ^[3]	Carbapenem/ β-lactamase inhibitor	■ cUTI including pyelonephritis by <i>Enterobacteriaceae</i>	■ E: KPC, SME, TEM, SHV, CTX-M, CMY, ACT	■ CNS reactions may occur

*E, *Enterobacteriaceae*; P, *P. aeruginosa*.

1. Ceftolozane/tazobactam [package insert]. November 2016. 2. Ceftazidime/avibactam [package insert]. February 2018.
3. Meropenem/vaborbactam [package insert]. April 2018.

Ceftolozane /Tazobactam (TOL-TAZ)(Zerbaxa)



Κεφαλοσπορίνη ε' γενιάς με
αναστολέα λακταμασών

Έγκριση 2015

Βακτηριοκτόνο

Μόνο IV μορφή

- ☐ Δραστική έναντι gram αρνητικών και ιδιαίτερα **Pseudomonas**. Σταθερή έναντι λακταμασών (A,C) με δραστικότητα έναντι παθογόνων που παράγουν **ESBL**
- ☐ Δραστική έναντι Carbapenem –resistant Pseudomonas, non producing carbapenemases
- ☐ Ο συνδυασμός με ταζομπακτάμη δεν προσφέρει δραστικότητα έναντι αναεροβίων
- ☐ Έχει μελετηθεί και χορηγείται σε λοιμώξεις ουροποιητικού, ενδοκοιλιακές, και νοσοκομειακή πνευμονία και πνευμονία συσχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα

Scott LJ. Drugs 2016

Escola-Verge L, Inf Drug Res 2019

Ceftolozane/Tazobactam: Key Efficacy and Safety Data From Phase III Studies

Study	Comparator	Key Efficacy	Key Safety
ASPECT-cUTI ^[1] ▪ cUTI or AP ▪ RCT; N = 1083	Levofloxacin	▪ Noninferior for composite cure*	▪ Similar safety profiles between arms
ASPECT-clAI ^[2] ▪ Plus metronidazole ▪ clAI ▪ RCT; N = 541	Meropenem	▪ Noninferior for clinical cure at TOC	▪ Similar safety profiles between arms
ASPECT-NP trial ^[3] ▪ vHABP/VABP ▪ RCT; N=726 ▪ Ceftolozane 3g x 3	Meropenem	▪ Noninferior for clinical cure at TOC	

1. Wagenlehner FM, et al. Lancet. 2015;385:1949-1956.

2. Solomkin J, et al. Clin Infect Dis. 2015;60:1462-1471.

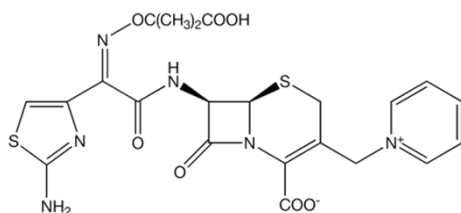
3. Kollef MH et al, Lancet Infect Dis 2019; 12: 1299-1311.

*Microbiological eradication and clinical cure 5-9 days after treatment.

Κεφταζιντίμη–Αβιμπακτάμη

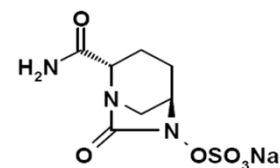
Κεφταζιντίμη

- Κεφαλοσπορίνη ευρέος φάσματος με δραστηριότητα έναντι Enterobacteriaceae και *Pseudomonas aeruginosa*
- Καθιερωμένο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας



Αβιμπακτάμη

- Καινοτόμος μη β-λακταμικός αναστολέας β-λακταμασών
- Αναστέλλει τις β-λακταμάσες* τάξης A, συμπεριλαμβανομένων των **ESBL** και **KPC**, τις β-λακταμάσες τάξης C (**AmpC**), καθώς και ορισμένα ένζυμα τάξης D (**OXA-48**)



ESBL: extended-spectrum β-lactamases, **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, **OXA:** oxacillinase.,

* κατά Ambler, 1. Hayes MV, Orr DC. J Antimicrob Chemother. 1983;12:119–126 2. Ehmann DE et al. Proc Natl Acad Sci. 2012;29:11663–11668. 3. Zhanel G et al. Drugs (2013) 73:159–177. 4. Bush K. Int J Antimicrob Agents 2015;46:483–93.5. Falcone M, Paterson D. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2713–2722.

Ceftazidime-Avibactam: Clinical Considerations in Serious G-Negative Infections

General

- Administered IV at a fixed 4:1 ratio of ceftazidime:avibactam

Pros

- Excellent in vitro activity against many G-negative pathogens, including many ceftazidime-nonsusceptible Enterobacteriaceae and *P aeruginosa*
- Effective against infections caused by ceftazidime-susceptible and non-susceptible pathogens
- Generally well tolerated

Cons

- Not active against metallo- β -lactamase-producing strains or most *Acinetobacter* species isolates
- Emergence of resistance reported
- No dosing recommendations for CRRT

Ceftazidime/Avibactam: Key Efficacy and Safety Data From Phase III Studies

Study	Comparator	Key Efficacy vs Comparator	Key Safety
RECLAIM 1 and 2 ^[1] - Plus metronidazole cIAI - RCT; N = 1066	Meropenem	Noninferior for clinical cure rates at TOC	Similar safety profiles between arms
RECAPTURE 1 and 2 ^[2] cUTI/AP - RCT; N = 1033	Doripenem	Noninferior for symptomatic resolution at Day 5[†] and symptomatic resolution/microbiological eradication at TOC	Similar safety profiles between arms
REPRISE ^[3] cIAI or cUTI* - RCT; N = 333	BAT	Similar clinical cure rates at TOC	Similar safety profiles between arms; GI disorders reported in > 10%
REPROVE ^[4] Nosocomial pneumonia - RCT; N = 879	Meropenem	Noninferior for clinical cure rates at TOC	Similar safety profiles between arms

*Due to ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens. †Treatment period.

- CRACKLE prospective, observational cohort study (N = 137): in patients with CRE, treatment with **ceftazidime/avibactam** associated with decreased all-cause, 30-day hospital mortality vs **colistin** (9% vs 32%, respectively; $P = .001$)^[5]

Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη: Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

Η πρώτη πρόδρομη καταγραφή της στοχευμένης χορήγησης Κεφταζιδίμης-Αβιμπακτάμης σε 15 Ελληνικά Τριτοβάθμια Νοσοκομεία:

The Greek CAZ-AVI Registry (Φεβρουάριος 2018 – Μάρτιος 2019)

Οργάνωση: Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας

- Αριθμός ασθενών: 110* (επί συνόλου 160)
- Βακτηριαιμίες: 75 (70%)
- VAP: 20 (19%)
- Μονοθεραπεία: 32%
- Θνητότητα: 14%
- Επιτυχής κλινική ανταπόκριση: 85%
- Ανάπτυξη αντοχής: 2.7% (3 ασθενείς)

* Με ολοκλήρωση καταγραφής

*Ελένη Γιαμαρέλλου
Προσωπική επικοινωνία*

Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections

Ryan K. Shields,^{1,3,4a} Brian A. Potoski,^{1,2,3a} Ghady Haidar,¹ Binghua Hao,⁴ Yohei Doi,¹ Liang Chen,⁶ Ellen G. Press,¹ Barry N. Kreiswirth,⁶ Cornelius J. Clancy,^{1,4,5} and M. Hong Nguyen^{1,3,4}

¹Department of Medicine, ²Department of Pharmacy and Therapeutics, University of Pittsburgh, ³Antibiotic Management Program, ⁴XDR Pathogen Laboratory, University of Pittsburgh Medical Center, and ⁵VA Pittsburgh Healthcare System, Pennsylvania; and ⁶Public Health Research Institute Tuberculosis Center, New Jersey Medical School, Rutgers University, Newark

(See the Editorial Commentary by Spellberg and Bonomo on pages 1619–21.)

Thirty-seven carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)-infected patients were treated with ceftazidime-avibactam. Clinical success and survival rates at 30 days were 59% (22/37) and 76% (28/37), respectively. In 23% (5/22) of clinical successes, CRE infections recurred within 90 days. Microbiologic failure rate was 27% (10/37). Ceftazidime-avibactam resistance was detected in 30% (3/10) of microbiologic failures.

AAC 2017

Ceftazidime-avibactam : Real life experience

Προσοχή στην ανάπτυξη αντοχής!!

- **37 PATIENTS WITH CRE treated with CAZ-AVI**
- **59% clinical success, 76% survival**
- **23% recurrence rate in 90 days**
- **27% microbiological failure, 3/10 with CAZ-AVI resistance**

Δυνατή η ανάπτυξη αντοχής αν τα επίπεδα υποθεραπευτικά, ή αν KPC-3 με μηχανισμό αντοχής (porins and efflux pumps)

**Προκειμένου να Διασφαλιστεί η Ορθολογική Χρήση του Zavicefta
η Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας προτείνει:**

Ενδείξεις χορήγησης φαρμακευτικού σκευάσματος Zavicefta
(Κεφταζιντίμη-Αβιμπακτάμη)

A. Προϋπόθεση χορήγησης

- **Λοιμωξιολογική εκτίμηση από τον λοιμωξιολόγο του Νοσοκομείου.**

Σε περίπτωση απουσίας λοιμωξιολόγου, τότε έγκριση από ιατρό με
ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις λοιμώξεις που έχει υποδειχθεί από την
ΕΝΛ.

Στοχευμένη Θεραπεία με ZAVICEFTA

- ❑ Σε ασθενείς με **σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock** ή επί λοιμώξεως σε **βαρέως πάσχοντες** ασθενείς (π.χ. υποκείμενη αιματολογική κακοήθεια-ταχέως θανατηφόρο υποκείμενο νόσημα) με λοιμώξεις από **XDR Εντεροβακτηριακά** που παράγουν **KPC ή OXA-48** και *in vitro* ευαισθησία στην Κεφταζιδίμη-Αβιμπακτάμη, σε συνδυασμό με ένα ακόμα δραστικό *in vitro* αντιβιοτικό (π.χ. κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, γενταμικίνη, αμικασίνη).
- ❑ Σε λοιμώξεις από στέλεχος ***Pseudomonas aeruginosa*** ευαίσθητο μόνο σε Κεφταζιδίμη-Αβιμπακτάμη
- ❑ Σε ήπιες λοιμώξεις που οφείλονται στα προαναφερθέντα βακτήρια*, όπως ουρολοιμώξεις ή λοιμώξεις δέρματος/μαλακών μορίων, με *in vitro* ευαισθησίες στις αμινογλυκοσίδες ή στην τιγκεκυκλίνη ή στην κο-τριμοξαζόλη, μπορεί να χορηγηθεί αντίστοιχη μονοθεραπεία ανάλογα με την εστία της λοίμωξης.

Εμπειρική Θεραπεία με ZAVICEFTA

Εμπειρική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί όταν πληρούνται οι κάτωθι προϋποθέσεις:

Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CPE, όπως:

- ❖ Προηγούμενη λοίμωξη ή γνωστός αποικισμός από εντεροβακτηριακό που παράγει KPC ή OXA-48 με in vitro ευαισθησία στην κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη,
- ❖ Προηγούμενη θεραπεία με καρβαπενέμη,
- ❖ Νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο 6μηνο,
- ❖ Νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστό φορέα εντεροβακτηριακού που παράγει KPC ή OXA-48.

ΚΑΙ

ΕΠΙΠΛΕΟΝ ένας τουλάχιστον παράγοντας από τους ακόλουθους:

- ❖ Κατάσταση του ξενιστή: Βαρέως πάσχοντες ασθενείς ΜΕΘ, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς
- ❖ Βαρύτητα της λοίμωξης: Ασθενείς με νοσοκομειακή σοβαρή σήψη ή νοσοκομειακή σηπτική καταπληξία.

ANTIMETΩΠΙΣΗ MDR Gram (-)

Θεραπευτικές αρχές έναντι MDR, XDR παθογόνων

- Πρώιμη έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας
- Κατάλληλη δοσολογία (υψηλές δόσεις, παρατεταμένη έγχυση, μέτρηση επιπέδων φαρμάκων)
- Συνδυασμός αντιβιοτικών??

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΕΝΑΝΤΙ MDR/XDR GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ

- Πρώιμη έναρξη εμπειρικής θεραπείας
- Με βάση: - τοπική επιδημιολογία
 - αποικισμούς ασθενών
 - είδος λοίμωξης
 - προηγούμενες λοιμώξεις και κ/ες
 - προγνωστικούς δείκτες (predictive scores)

	Tumbarello et al. Score [30]	Miller et al. Score [33]
Charlson index $\geq 3/4$	1	2
Neutropenia	1	–
Immunosuppression ^a	–	3
Recent surgery (<1 month)	1	–
Two recent hospitalization (<12 months)	1	–
Recent use of carbapenems and/or fluoroquinolones (<3 months)	1 + 1	4
CVC (<1 month)	1	–

Tumbarello et al.: score ≥ 3 ; sensitivity: 54%; specificity: 90%; positive predictive value: 53%; negative predictive value: 79%.

Miller et al.: score ≥ 5 ; sensitivity: 54%; specificity: 88%; positive predictive value: 59%; negative predictive value: 85%.

Risk Factors Associated with Colonization/Infection with Carbapenemase-Producing *K.pneumoniae* in Endemic Settings

Risk Factor	Strength of association
Stay in ICU	++
Sharing a room with known carrier	++
Prolonged hospitalization	++
Cumulative exposure to antibiotics	++
Poor functional status	++
Malignancy	+
Solid or stem cell transplantation	+
Multiple invasive devices	+
Admission to post-acute care units	+

Daikos et al. Exp Rev Antiinfect Ther 2012

PANORAMA study: η αντοχή στις καρβαπενέμες των Εντεροβακτηριακών σε BSI συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα (HR 1.75)

Stewardson AJ et al, Lancet Infect Dis 2019

ANTIMETΩΠΙΣΗ ESBL Gram (-)

Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli

More Likely:

- *Klebsiella* sp
- *E. coli*
- *Proteus mirabilis*

Less Common:

- *Enterobacter* sp
- *P. aeruginosa*
- *Citrobacter freundii*
- *Morganella morganii*
- *Serratia marcescens*

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ESBL Gram (-)

➤ Η σημείωση για παρουσία ESBL στο αντιβιογράμμα αποκλείει την χρήση των β-λακταμών εκτός από :

■ Τις **Καρβαπενέμες** (Meropenem, doripenem) που είναι και η θεραπεία εκλογής στον ασθενή με *σοβαρή σήψη/σηπτικό shock*. Η ερταπενέμη μπορεί να δοθεί στον σταθερό ασθενή σαν αποκλιμάκωση

■ Τους **αναστολείς (πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη)** μόνο για τις λοιμώξεις ουροποιητικού και την *ουροσήψη και εφόσον η $MIC \leq 16mg/L$*

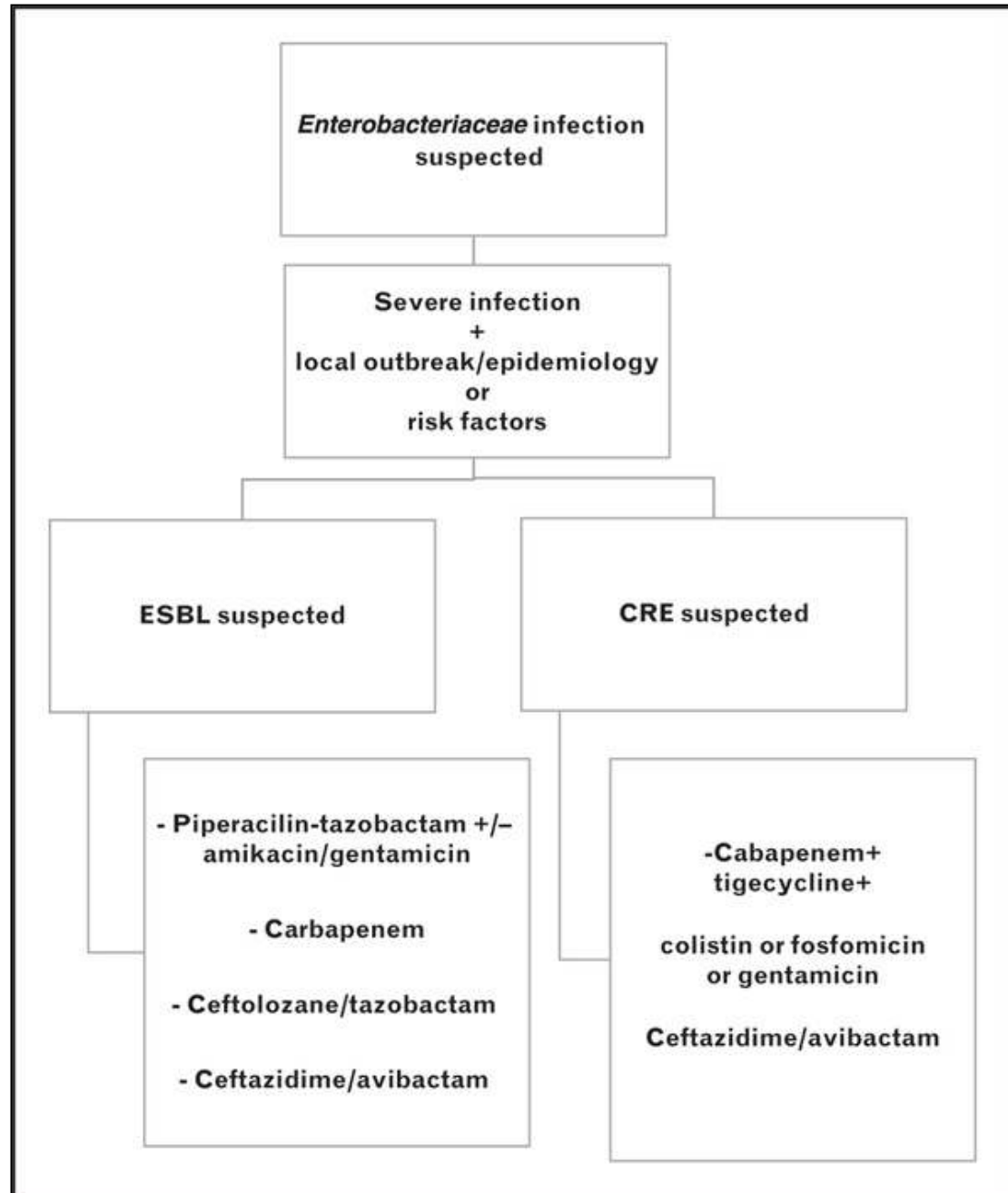
■ Την **κεφεπίμη** σε *ήπιες και μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις και εφόσον η $MIC \leq 2mg/L$ (δόση 2gX3)*

➤ Αν υπάρχει ευαισθησία σε *αμινογλυκοσίδες ή κινολόνες ή κοτριμοξαζόλη*, μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αν και πολύ συχνά τα παθογόνα που παράγουν ESBL έχουν και αντοχή σε αυτά τα αντιβιοτικά

➤ Στις μη επιπεπλεγμένες λοιμώξεις κατώτερου ουροποιητικού η *nitrofurantoin, fosfomycin, και pivmecillinam* μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά.

**ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΟΒΑΡΕΣ
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΙΘΑΝΗ ΛΟΙΜΩΞΗ
ΑΠΌ ESBL Ή CRE**

Bassetti M et al, Curr Opin
Infect Dis 2016



ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΠΟΦΥΓΗΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ

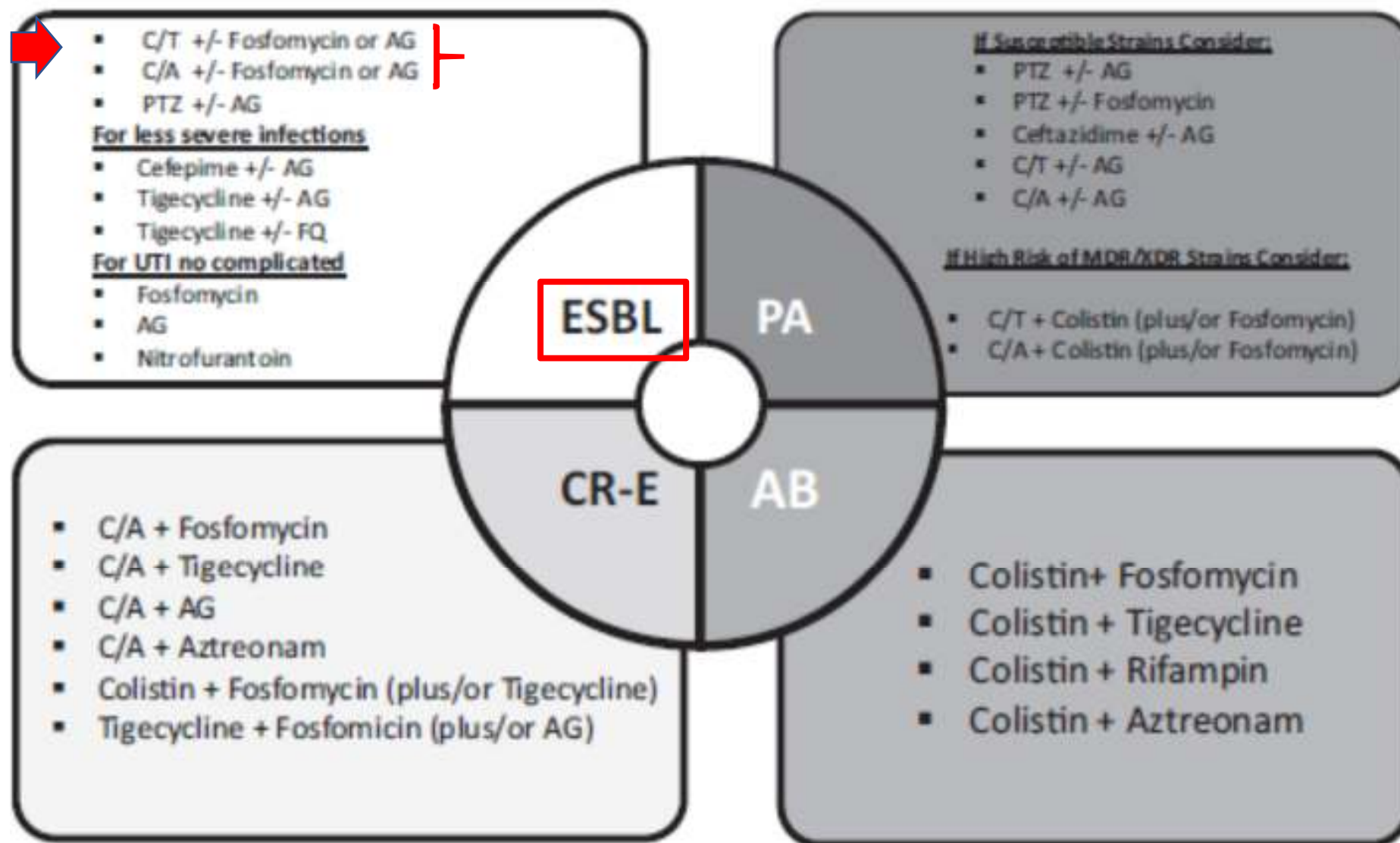
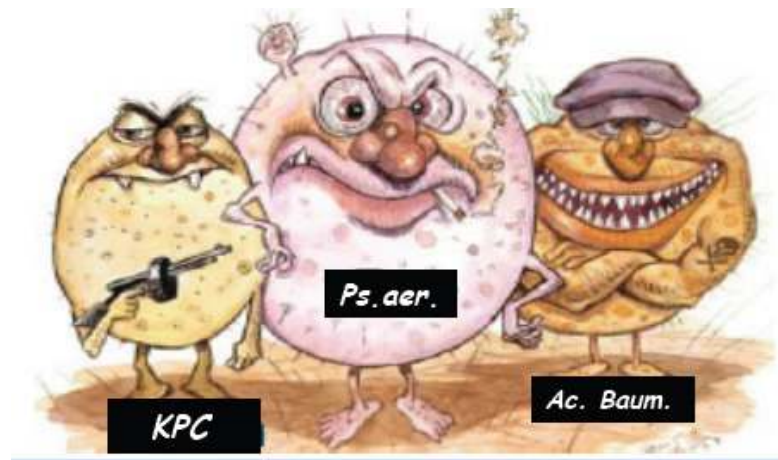


FIGURE 1. Carbapenem sparing strategies in the setting of suspected infections by extended-spectrum β -lactamase producing, *P. aeruginosa* (PA), *A. baumannii* (AB), carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CR-E). AG, aminoglycoside; C/A, ceftazidime/avibactam; C/T, ceftolozane/tazobactam; FQ, fluoroquinolones.

Carba-R παθογόνα



- Entrobacteriaceae (Klebsiella, KPC)
- Pseudomonas
- Acinetobacter

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ Carba-R Gram-αρνητικών

Pseudomonas aeruginosa

(MBL, KPC, efflux pumps, porin loss...)

- Colistin
- Aminoglycoside
- Aztreonam
- Fosfomycin

Enterobacteriaceae

(VIM, KPC, NDM, OXA-48..)

- Colistin
- Aminoglycoside
- Tigecycline
- Fosfomycin



Acinetobacter baumannii

(OXA, MBL, efflux pumps..)

- Colistin
- Aminoglycoside
- Tigecycline
- Sulbactam

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Carba-R Gram-αρνητικών Εντεροβακτηριακών (ιδίως KPC)

- Τιγκεκυκλίνη σε υψηλές δόσεις
- Παρατεταμένη ή συνεχής χορήγηση υψηλών δόσεων καρβαπενεμών
- Χορήγηση διπλής καρβαπενέμης
- Συνδυασμοί αντιβιοτικών
- Έλεγχος εστίας (Source control) πχ CVC, απόστημα κλπ

Νέα φάρμακα

- Κεφταζιδίμη / αβιπακτάμη
- Μεροπενέμη / βαμπορβακτάμη
- Πλαζομικίνη
- Εραβακυκλίνη
- Ιμιπενέμη / σιλαστατίνη και relebactam
- Cefiderocol

Sheu CC et al, Front Microbiol 2019

Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H et al, CMI 2018

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ Carba-R Gram-αρνητικών Εντεροβακτηριακών

Antimicrobial agents	Recommended dose for CRE infections ^a	Comments
Meropenem	2 g every 8 h by prolonged infusion for isolates with MICs of 2–8 mg/L	May not be effective for isolates with MIC > 8 mg/L 
Ertapenem	Consider 2 g every 24 h	Used in double-carbapenem therapy
Colistin	Loading dose of 9 MU, followed by 9 MU/day in 2–3 divided doses	
Polymyxin B	Loading dose of 2–2.5 mg/kg, followed by 5 mg/kg/day in 2 divided doses	
Tigecycline	Loading dose of 100 mg, followed by 50 mg every 12 h	Consider loading dose of 200 mg, followed by 100 mg every 12 h for severe infections
Eravacycline	1 mg/kg every 12 h	Approved by FDA in August 2018 for the treatment of cIAI. Activity against carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> has been demonstrated <i>In vitro</i> . Clinical data in CRE infections are still lacking
Gentamicin Tobramycin	5–7 mg/kg/day	Used in combination therapy. Consider a higher dose of 10–15 mg/kg/day for severe infections without other options. Risk of toxicity may increase. TDM is recommended
Amikacin	15–20 mg/kg/day	Used in combination therapy. Consider a higher dose of 25–30 mg/kg/day for severe infections without other options. Risk of toxicity may increase. TDM is recommended
Plazomicin	15 mg/kg/day	Approved by FDA in June 2018 for the treatment of cUTI including pyelonephritis. Activity against ESBL- and carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> has been demonstrated <i>In vitro</i> . Clinical data in CRE infections are still lacking
Fosfomycin	4 g every 6 h to 8 g every 8 h	Used in combination therapy
Aztreonam	1–2 g every 8 h	MBL producers are susceptible if not ESBL or AmpC producers
Ceftazidime	1–2 g every 8 h	OXA-48 producers are susceptible if not ESBL or AmpC producers
Ceftazidime/avibactam	2.5 g (2 g/0.5 g) every 8 h	KPC and OXA-48 producers are frequently susceptible
Meropenem/vaborbactam	2 g (1 g/1 g) every 8 h	KPC producers are frequently susceptible

cIAI, complicated intraabdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- β -lactamase; MIC, minimum inhibitory concentration; OXA, oxacillinase; TDM, therapeutic drug monitoring.

Adapted from Rodriguez-Bano et al. (2018).

^aFor patients with normal renal function.

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Ή ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ;

		Benefit from combination
Zarkotou CMI 2011	35 BSI	Y: Significant reduction in mortality 46 vs 0%
Qureshi AAC 2012	41 BSI	Y: Significant reduction in mortality 52 vs 13%
Tumbarello CID 2012	125 BSI	Y: Significant reduction in mortality 54%vs34%
Daikos AAC 2014	205 BSI	Y: Significant reduction in mortality 44 vs 27%. In those at high risk of death
Tofas IJAA 2016	50 BSI	Neutropenics.Y: Reduction in mortality
Gutiérrez-Gutiérrez Lancet Infect Dis 2017	437 BSI	Reduction in mortality only in patients at a high risk of death
De Oliveira CMI 2015	118 pts 78 BSI	No difference in outcome
Gomez-Simmonds AAC2016	141 BSI	No difference in mortality (33%)

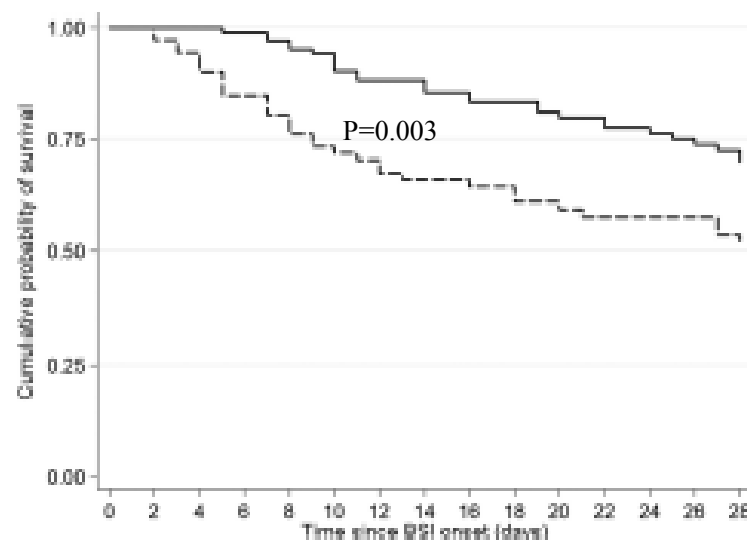
Combinations : mostly tigecycline +colistin, carbapenem + colistin

Μετα-αναλύσεις: Υπέρ συνδυασμού Falagas AAC 2014, Tzouvelekis CMI 2012, Zusman JAC 2017, Martin Open Forum Infect Dis 2018



2014

205 patients with CR 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
and MIC≤8 mg/L	19.3
and MIC>8 mg/L	35.5

P 0.018



The difference in mortality with combination treatment is evident and significant in those more severely ill (septic shock and rapidly fatal disease)



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 Pourmaras, 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†*

- ❑ 437 pts with CPE bacteremia (26 centres, 11 countries)
- ❑ 86% CPKP. 343 received active treatment. Overall mortality=43.2%
- ❑ Active treatment given during the first 5 days after the index date, related to lower mortality(38.5%vs 60.6%)
- ❑ **Combination treatment associated to lower mortality only in patients with high risk of mortality (INCREMENT-CPE score $\geq$ 8)**

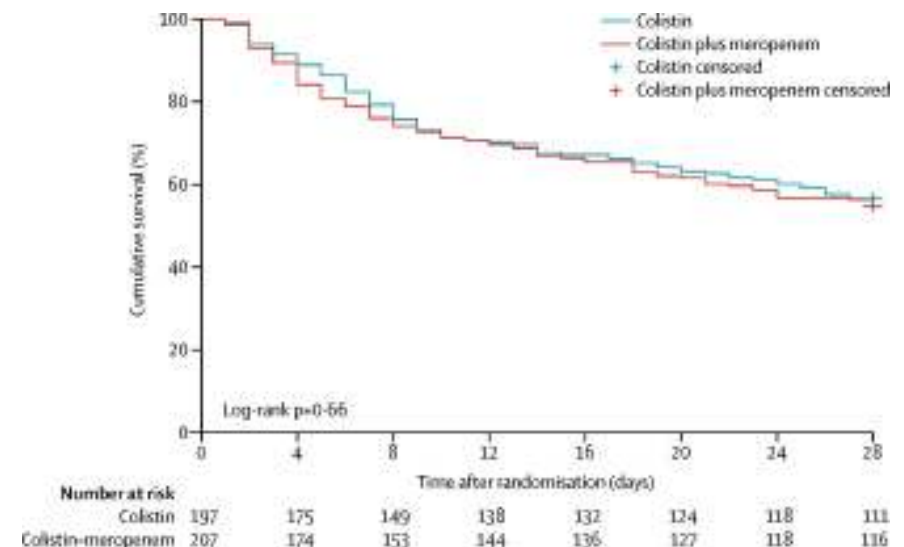
Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

Lancet Infect Dis 2018

MELETH AIDA

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

- 6 Νοσοκομεία, Ισραήλ, Ελλάδα, Ιταλία
- N=406, BSI, VAP, HAP, UTI
- *A.baumannii* (77 %),
- Εντεροβακτηριακά, κυρίως KPC (18 %)
- **Ίδια κλινική έκβαση mono vs combo**
- Τάση συσχέτισης συνδυασμού με λιγότερη κλινική αποτυχία ($p=0.18$) και θνητότητα σε 28 ημ ($p=0.23$)



ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Σε *Klebsiella* spp και βακτηραιμία
- Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (APACHE II, Charlson CI, κα)
- Όταν πρέπει να δοθεί κολιστίνη με MIC>1
- Όταν η μεροπενέμη έχει MIC <16 μπορεί να δοθεί σε υψηλή δόση και παρατεταμένη έγχυση σε συνδυασμό με άλλο ενεργό αντιβιοτικό
- Αλλιώς χορηγείται συνδυασμός 2 ενεργών φαρμάκων από:
πχ κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, αμινογλυκοσίδες, φωσφομυκίνη,
κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη

Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H et al, CMI 2018
Gianella M et al, CMI 2020

ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

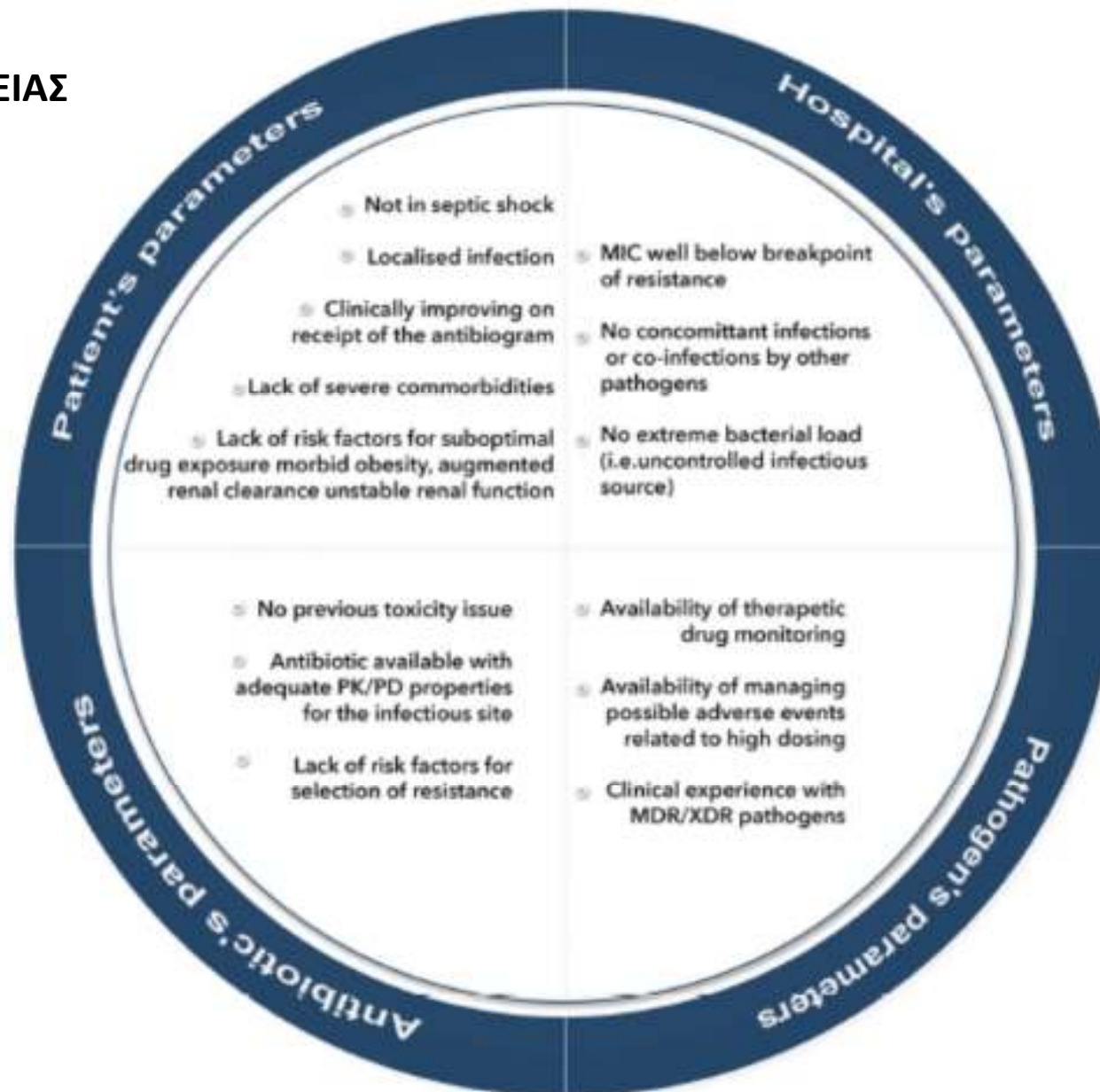
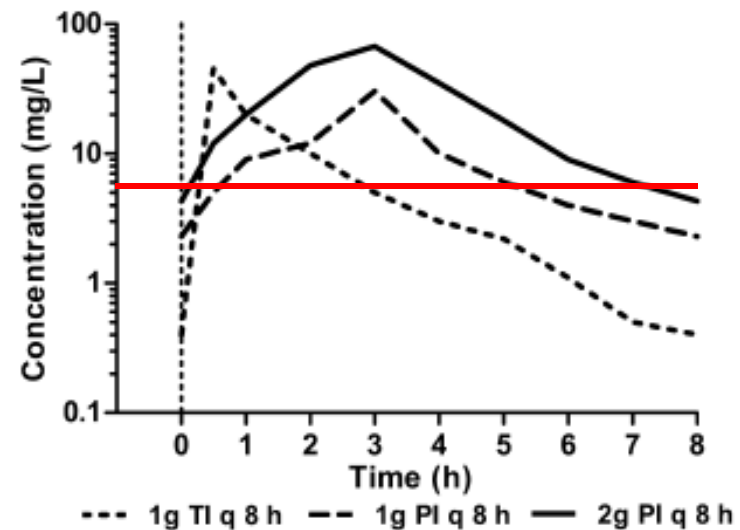


FIGURE 1 | Prerequisite conditions for selecting monotherapy as definitive treatment of infections by extensively-drug-resistant (XDR) pathogens. PK/PD, pharmacokinetic/pharmacodynamic; MDR, multi-drug -resistant; MIC, minimum inhibitory concentration; XDR, extensively-drug-resistant.

ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΗ ΣΕ ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΕΓΧΥΣΗ

- Επί ελλείψεως επιλογών:
- Καρβαπενέμη σε υψηλή δόση και παρατεταμένη έγχυση (>3 h) και σε συνδυασμό
- Σε CRE (πχ CPKP, KPC) με carba MIC <16 mg/L
- Μπορεί να προκύψει κλινική ωφέλεια και με στελέχη CRE με MIC 32-64 mg/L

3 hours infusion of meropenem 2g/8h



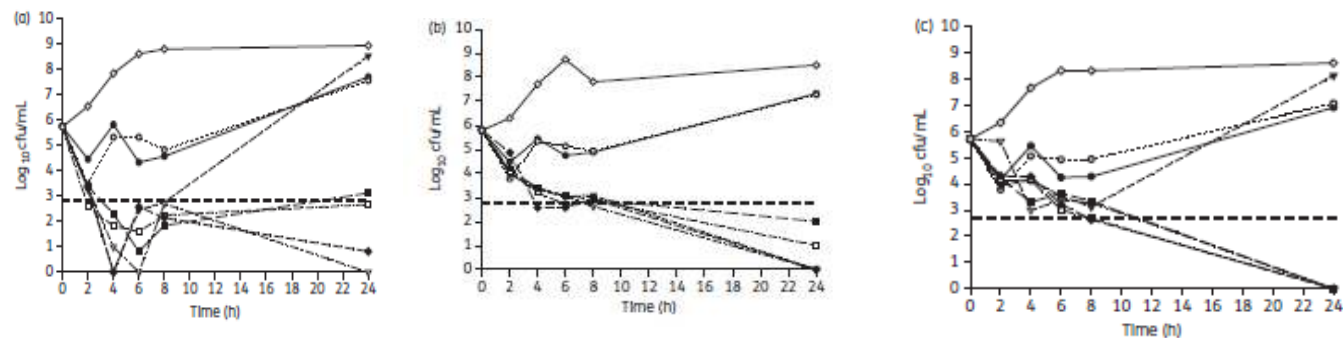
Daikos GL and Markogiannakis A, CMI 2011, Daikos GL et al, AAC 2014

Souli M et al, JAC 2011, Tumbarello M et al, JAC 2015, Giannella M et al, IJAA 2018

ΔΙΠΛΗ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΗ

Infections by PDR KPC-*K.pneumoniae*: Double carbapenem therapy as salvage treatment

- In vitro and animal model data support the synergistic effect of the combination: ertapenem + a group II carbapenem (doripenem or meropenem)
- The rationale: Ertapenem has the highest affinity for KPC, possibly serving as a suicide substrate permitting higher levels of the group II carbapenem (doripenem or meropenem) to be present in the vicinity of pathogen



Bulik CC, Nicolau DP. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3002–4
Oliva A et al. J Antimicrob Chemother 2014

Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*

M. Souli¹ · I. Karaikos² · A. Masgala³ · L. Galani² · E. Barmpouti² · H. Giamarellou²

27 pts

16 UTI

8 BSI

2 HAP/VAP

Median APACHE II=17

40% severe sepsis or septic shock

75% successful
outcome

Ertapenem (1g q24h, 1 hour infusion) followed 1 hour later by meropenem (high-dose prolonged-infusion)

- Ανασκόπηση (N=171): κλινική και μικροβιολογική ανταπόκριση: 70 % κυρίως KPC - σε βαρέως πάσχοντες
Ασαφής η επίδραση σε MBLs

Mashni O et al, Ann Pharmacother 2018

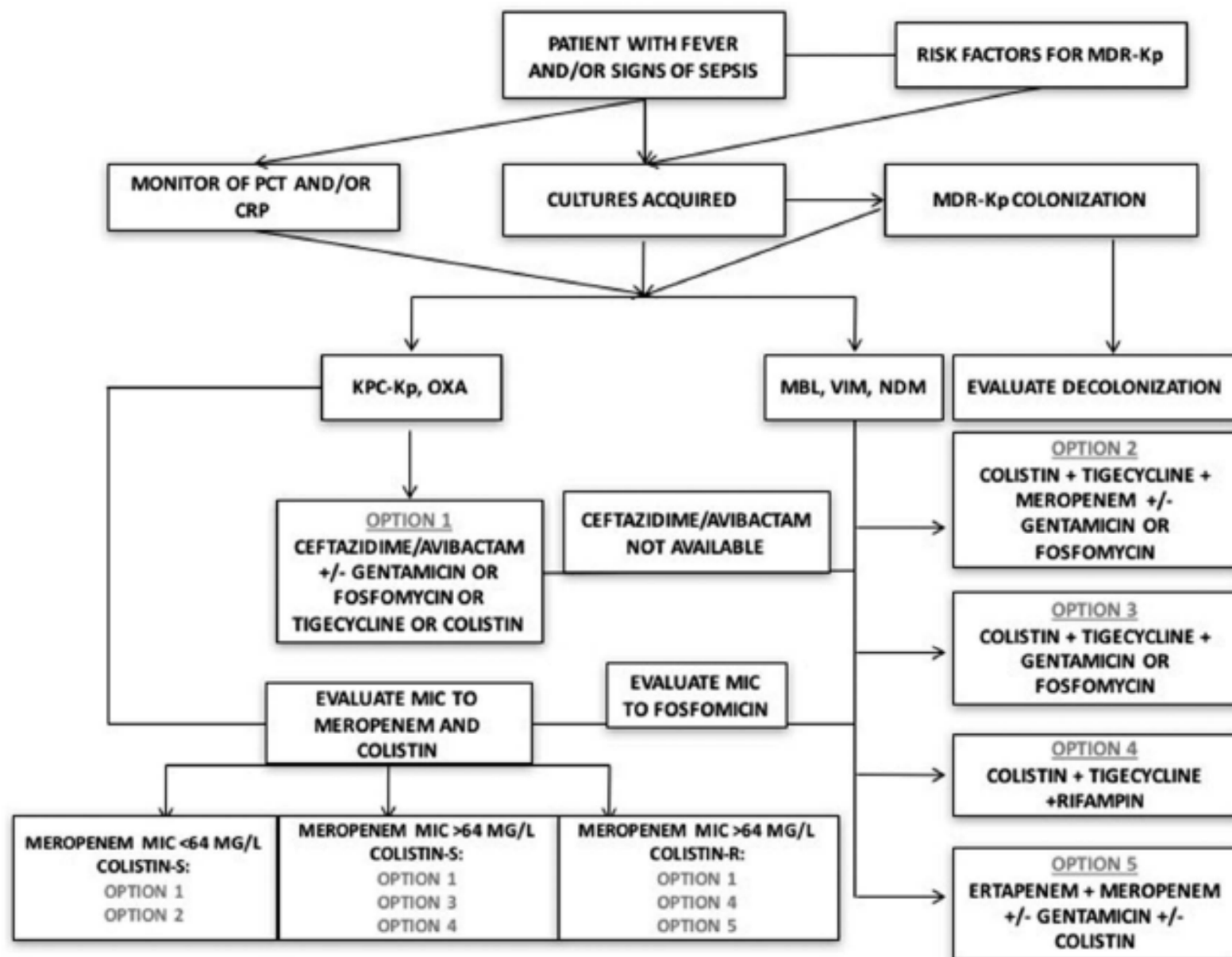
ΥΨΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΤΙΓΕΚΥΚΛΙΝΗΣ

- Δόση εφόδου: 200 mg – Δόση συντήρησης: 100 mg x 2
- Περισσότερες μελέτες σε *A.baumannii* – Λιγότερες σε CRE (ιδίως KPC)
- Ιδίως σε βαρέως πάσχοντες με λίγες θεραπευτικές επιλογές
- Ιδίως σε χειρουργικές λοιμώξεις (κοιλιάς, τραύμα)
- Σε συνδυασμούς (θεραπευτική ανταπόκριση: 70-90 %)
- Όχι σε ασθενείς με βακτηριαιμία (BSI), UTI και ΚΝΣ
- Η χρήση σε VAP ή BSI είναι off-label – Θεραπεία διάσωσης
- Εγγενώς ανθεκτικά παθογόνα (*Pseudomonas, Proteus, Providencia*)
- ΑΕ: ΓΕΣ, αντιστρεπτή αύξηση INR και μείωση ινωδογόνου

Ni W et al, Medicine 2016,
Falagas M et al, IJAA 2014

Geng TT et al, Medicine 2018
De Pascale et al, Critical Care 2014

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ MDR *Klebsiella pneumoniae*



ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ CARBA-R ΕΝΤΕΡΟΒΑΚΤΗΡΙΟΕΙΔΗ (CRE)

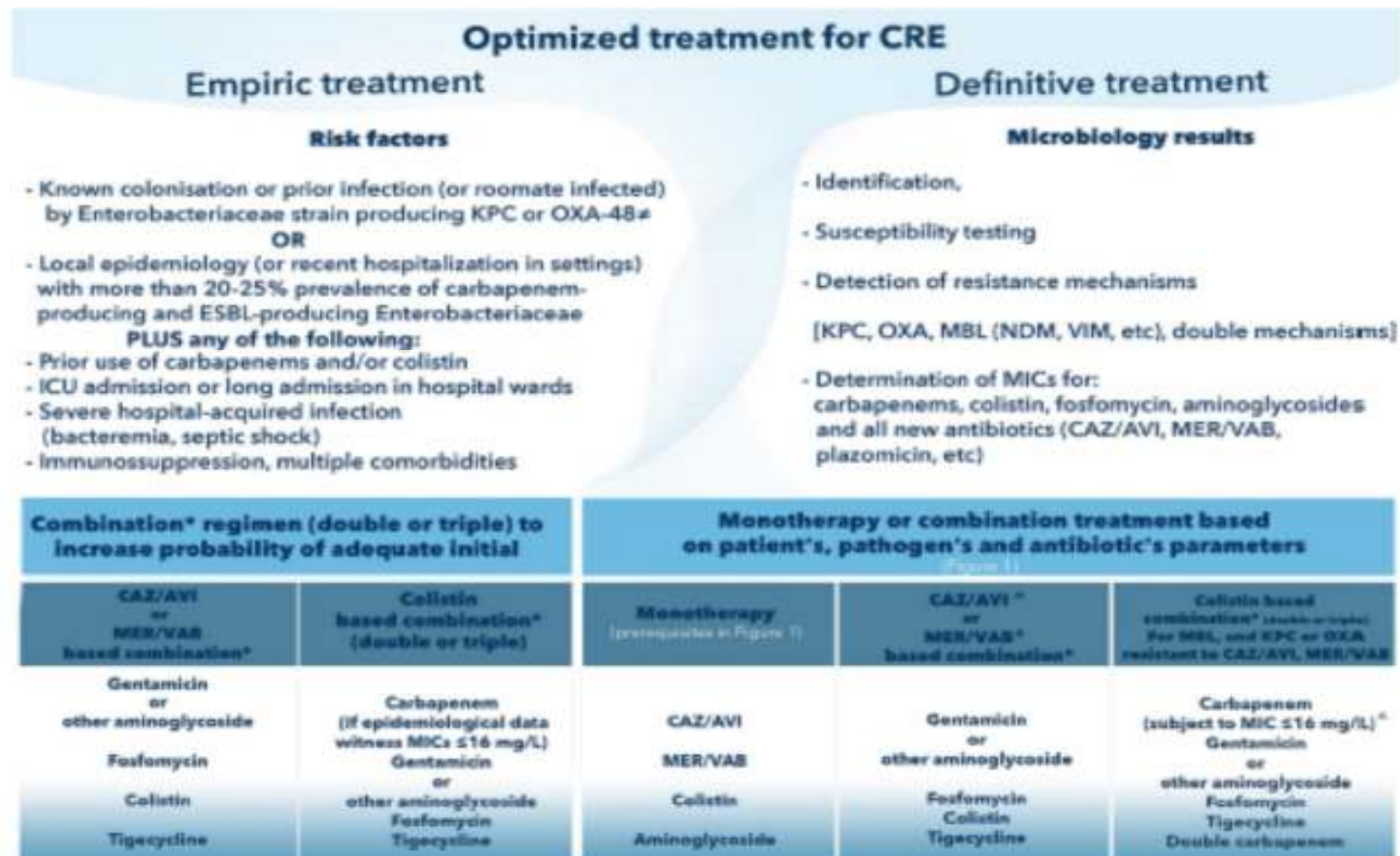


FIGURE 2 | How to optimize treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE). CAZ/AVI, ceftazidime-avibactam; CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; MER/VAB, meropenem vaborbactam; MIC, minimum inhibitory concentration. [±] OXA-48 is permissive only for CAZ/AVI. *Components of the combination will be based on: (i) epidemiology data (for empirical regimen); (ii) pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations relating to the source of infection; (iii) lower MIC (if possible, avoidance of antibiotics with borderline susceptibility). ^Δ Selection of CAZ/AVI or MER/VAB in definitive treatment precludes demonstrated in vitro susceptibility and absence of detected metallo-beta lactamase mechanism of resistance; for MER/VAB absence of OXA as well. ^Δ Higher MICs against meropenem (up to 64 mg/L) may require higher doses and therapeutic drug monitoring.

ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ MDR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

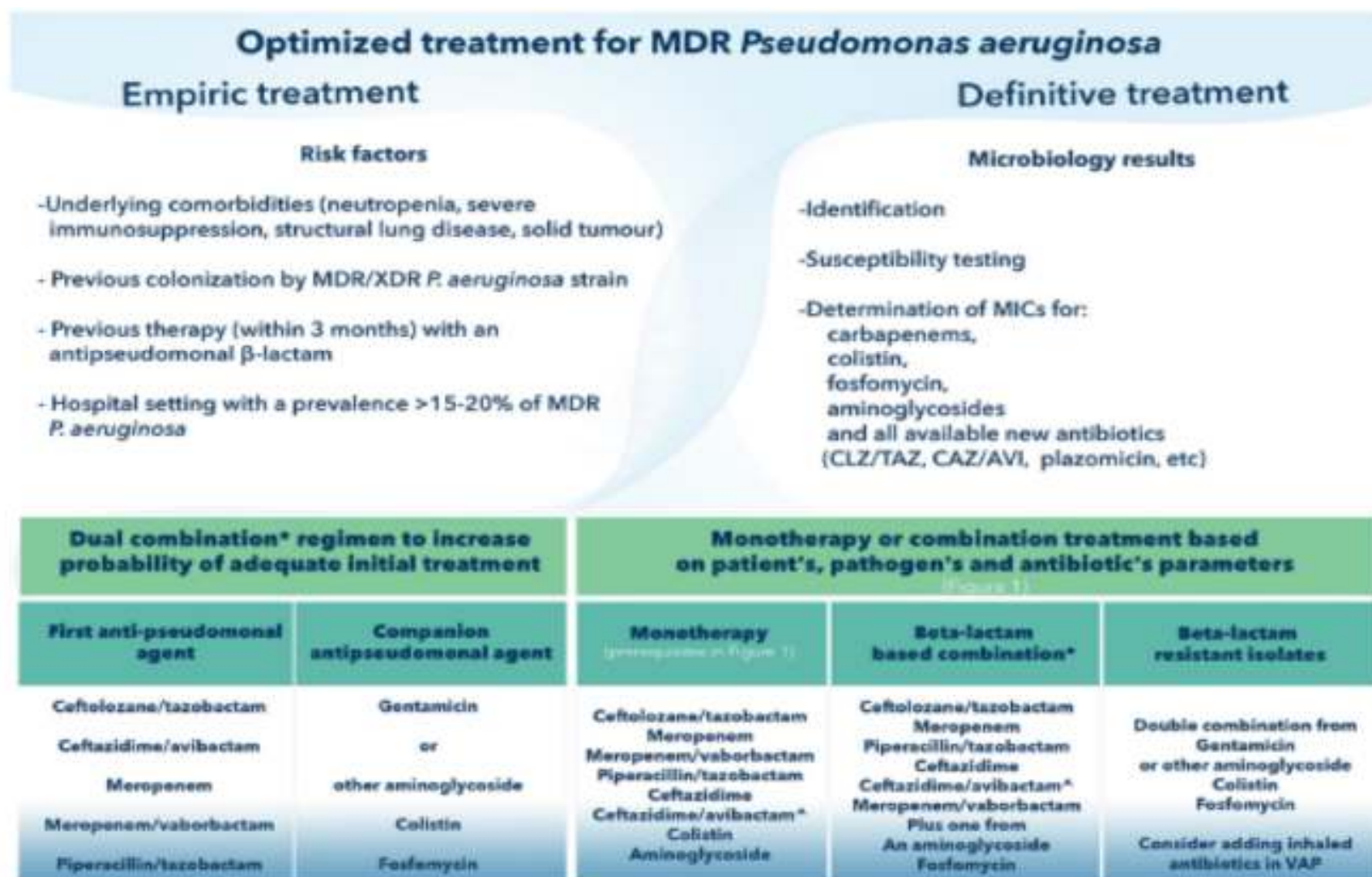


FIGURE 3 | How to optimize treatment of Multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. CAZ-AVI, ceftazidime avibactam; CLZ/TAZ, ceftolozane tazobactam; MDR, Multi-drug resistant; MIC, minimum inhibitory concentration; XDR, extensively drug-resistant; VAP, ventilator-associated pneumonia. *Components of the combination will be based on: (i) epidemiology data (for empirical regimen); (ii) pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations relating to the source of infection; (iii) lower MIC (if possible, avoidance of antibiotics with borderline susceptibility). ^ Selection of CAZ-AVI in definitive treatment precludes demonstrated *in vitro* susceptibility and absence of detected metallo-beta lactamase mechanism of resistance.

ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ MDR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Παράγοντες κινδύνου
- Συνδυασμός αντιβιοτικών

Κύρια φάρμακα:

- Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη
- Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη
- Μεροπενέμη
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη

+

- Κολιστίνη
- Αμινογλυκοσίδη
- Φωσφομυκίνη

Karaiskos I et al, Front Public Health 2019

Giannella M et al, CMI 2020

Bassetti M et al, Front Med 2019

Kalil AC et al, Clin Infect Dis 2016

Zusman O et al, JAC 2017

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Test ευαισθησίας , MIC
- Μετααναλύσεις υπέρ μονοθεραπείας
- Στην πράξη συχνά συνδυασμοί

Κύρια φάρμακα:

- Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη
- Μεροπενέμη
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
- Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη
- Κολιστίνη

+

- Αμινογλυκοσίδη
- Φωσφομυκίνη
- Ριφαμπικίνη
- Εισπνεόμενα αντιβιοτικά σε VAP

ACINETOBACTER BAUMANNII – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Φάρμακο	Σχόλια
Καρβαπενέμες	Υψηλές δόσεις – παρατεταμένη έγχυση- ΌΧΙ εμπειρικά
Sulbactam	3 g x 3 σε 4ωρη έγχυση – νευροτοξικότητα, αντοχή (OXA-23)
Κολιστίνη	Δόση εφόδου 9 MIU – δόση συντήρησης 4.5 MIU x 2
Τιγκεκυκλίνη	Υψηλές δόσεις: αρχικά 200 mg – έπειτα 100 mg x 2 Σε συνδυασμούς – συχνά υψηλότερη θνητότητα και μικρότερη μικροβιακή εκρίζωση – ΑΕ: υποϊνωδογοναιμία, αύξηση INR
Μινοκυκλίνη	100-300 mg x 2
TMP/SMX	
Νέα φάρμακα	Cefiderocol, eravacycline
Συνδυασμοί (πχ κολιστίνη + RIF ή φωσφομυκίνη ή μεροπενέμη ή τιγκεκυκλίνη ή amp/sulb)	Δεν φαίνεται να υπερέχουν της μονοθεραπείας ως προς την κλινική αποτελεσματικότητα (ίσως καλύτερη μικρ. εκρίζωση) Πιθανό όφελος με χρήση 2 ενεργών φαρμάκων σε βαρέως πάσχοντες με σοβαρή CRAB λοίμωξη

Garnacho-Montero L & Timsit JF, Curr Opin Infect Dis 2019

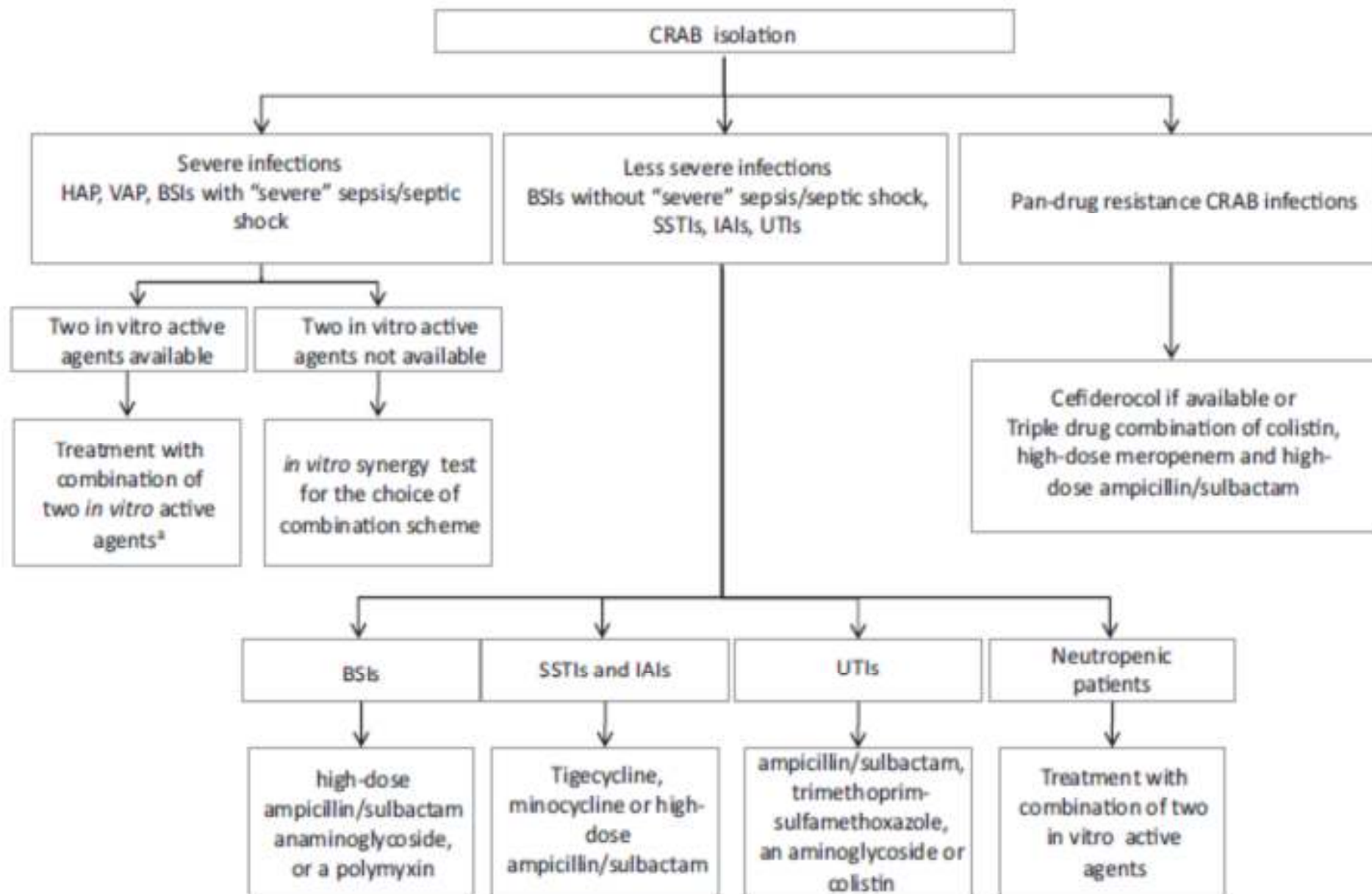
Piperaki ER et al, CMI 2019

Makris D et al, Indian J Crit Care Med 2018

Paul M, Daikos GL et al, Lancet Infect Dis 2018

Kengkla K et al, JAC 2018

ACINETOBACTER BAUMANNII – ΠΡΟΤΑΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



**Triple combination therapy
with high-dose ampicillin/sulbactam,
high-dose tigecycline and colistin in
the treatment of ventilator-associated
pneumonia caused by pan-drug
resistant *Acinetobacter baumannii*:
a case series study**

Stellios F. Assimakopoulos¹, Vassilis Karamouzos², Alkaterini Lefkaditi², Christina Skiavou²,
Fevronia Kolonitsiou³, Mirto Christofidou³, Fotini Filgou², Charalambos Gogos¹,
Markos Marangos¹

- 10 ασθενείς σε ΜΕΘ με VAP
- Carba-R και coli-R *A.baumannii* με υψηλό MIC στην τιγκεκυκλίνη > 2 µg/mL
- Κλινική ίαση 90% με επιβίωση στις 28 ημ

ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ Carba-R Gram-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

- Απουσία υψηλής ποιότητας δεδομένων για χρήση στο πληθυσμό-στόχο
- Μελέτες μη κατωτερότητας
- Μικρή ισχύς μελετών για να αποδείξουν ανωτερότητα
- Έλλειψη μελετών σε ασθενείς με αντοχή αποκλειστικά στις καρβαπενέμες
- Πολυπλοκότητα αντιμικροβιακού φάσματος
- Συχνά επίσημη έγκριση χωρίς ταυτόχρονο καθορισμό ορίων ευαισθησίας
- Υψηλό κόστος
- Δυσκολία καθορισμού ενδείξεων για εμπειρική αγωγή
- Ατελής αντιμετώπιση CR A.baumannii
- Ήδη εμφάνιση αντοχής
- Ανάγκη συνετής χρήσης και επιτήρησης μετά την κυκλοφορία (μελέτες φάσης IV)



ΑΝΤΟΧΗ

Ο ΕΦΙΑΛΤΗΣ

ΤΟΥ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟΥ

Ευχαριστώ θερμά την Αν. Καθ. Α.Αντωνιάδου και την
Ει. Γαλάνη (ΕΔΙΠ) για την παροχή διαφανειών

BACK UP SLIDES

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ CR-KP

Site of Infection	Serine Carbapenemases Producer Strain (i.e., KPC, OXA-48 Like)		Metallo- β -Lactamase Producer Strain (i.e., VIM, IMP, NDM)
	Meropenem MIC $\leq$ 16 mg/L	Meropenem MIC $>$ 16 mg/L	
Bloodstream infections	- ceftazidime/avibactam - meropenem double dosage (prolonged infusion) + fosfomycin - meropenem double dosage (prolonged infusion) + gentamicin - meropenem double dosage (prolonged infusion) + fosfomycin + gentamicin	- ceftazidime/avibactam - ceftazidime/avibactam $\pm$ fosfomycin or gentamicin - Consider fosfomycin plus gentamicin in case of resistance to ceftazidime/avibactam Future options: - cefiderocol - plazomicin - meropenem/vaborbactam (not active against OXA-48-like carbapenemases)	- ceftazidime/avibactam + aztreonam Future options: - cefiderocol
Hospital acquired pneumonia, including VAP	- meropenem double dosage (prolonged infusion) + fosfomycin - ceftazidime/avibactam $\pm$ fosfomycin $\pm$ gentamicin	- ceftazidime/avibactam + fosfomycin $\pm$ gentamicin Consider fosfomycin plus gentamicin in case of resistance to ceftazidime/avibactam Future options: - meropenem/vaborbactam (not active against OXA-48-like carbapenemases)	- ceftazidime/avibactam + aztreonam Future options: - cefiderocol - etravacycline
Abdominal infections	- ceftazidime/avibactam + tigecycline $\pm$ gentamicin - meropenem double dosage (prolonged infusion) + tigecycline $\pm$ gentamicin	- ceftazidime/avibactam + tigecycline $\pm$ gentamicin - ceftazidime/avibactam + tigecycline $\pm$ fosfomycin Future options: - plazomicin - meropenem/vaborbactam (not active against OXA-48-like carbapenemases)	- ceftazidime/avibactam + aztreonam Future options: - cefiderocol

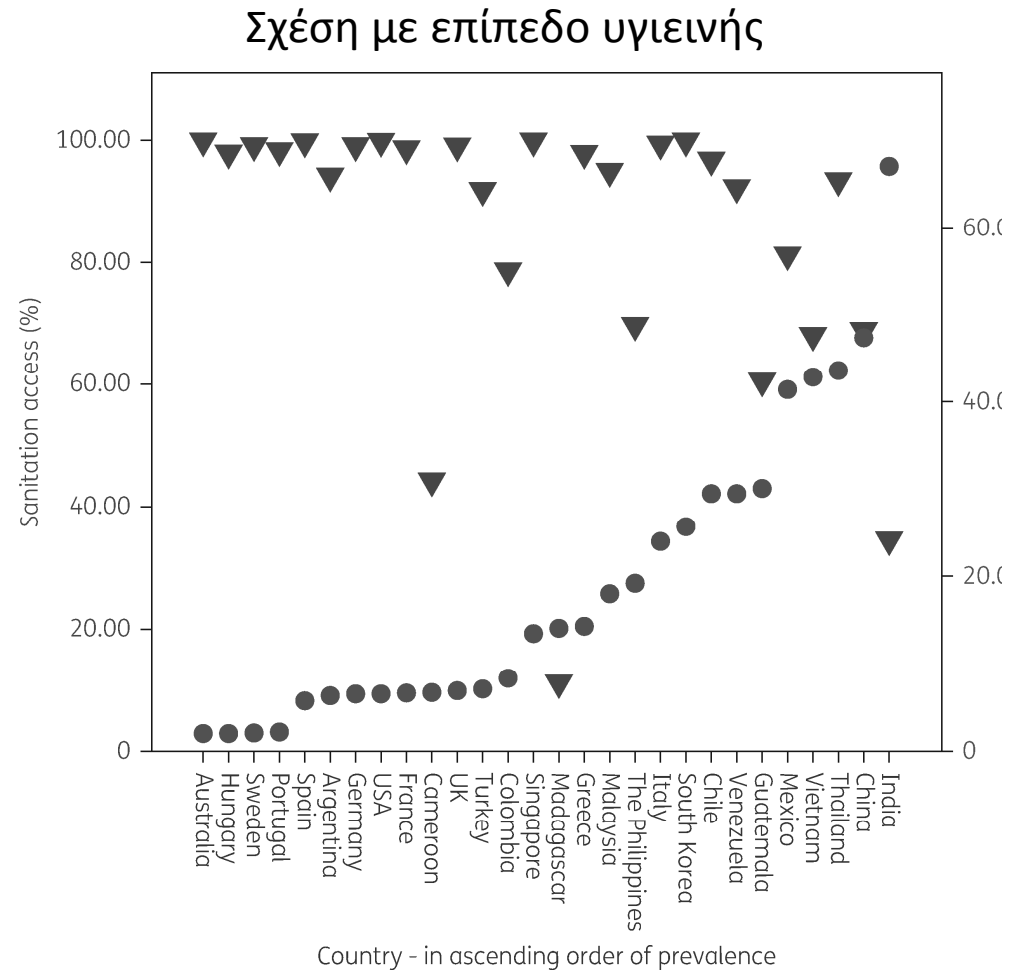
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ CR-KP

Site of Infection	Serine Carbapenemases Producer Strain (i.e., KPC, OXA-48 Like)		Metallo- β -Lactamase Producer Strain (i.e., VIM, IMP, NDM)
	Meropenem MIC $\leq$ 16 mg/L	Meropenem MIC $>$ 16 mg/L	
Urinary tract infections	- ceftazidime/avibactam $\pm$ fosfomycin $\pm$ gentamicin - meropenem double dosage (prolonged infusion) $\pm$ fosfomycin $\pm$ gentamicin - consider fosfomycin trometamol for uncomplicated urinary tract infections	- ceftazidime/avibactam $\pm$ fosfomycin $\pm$ gentamicin - consider fosfomycin + gentamicin in case of resistance to ceftazidime/avibactam Future options: - meropenem/vaborbactam (not active against OXA 48-like carbapenemases)	- ceftazidime/avibactam + aztreonam Future option: - cefiderocol - plazomicin
Complicated skin and skin structure infections	- meropenem double dosage (prolonged infusion) $\pm$ tigecycline - ceftazidime/avibactam $\pm$ tigecycline	- ceftazidime/avibactam $\pm$ tigecycline - ceftazidime/avibactam $\pm$ fosfomycin - ceftazidime/avibactam + tigecycline $\pm$ fosfomycin	- ceftazidime/avibactam + aztreonam Future option: - cefiderocol

Source: control is recommended within 24 h of the diagnosis of intra-abdominal infection to remove infected fluid and tissue and to prevent ongoing contamination. C-C-RKp = Colistin, Carbapenem-resistant *K. pneumoniae*; KPC: *K. pneumoniae* carbapenemase; VIM: Verona integrin encoded metallo- β -lactamase; IMP: Imipenemase; NDM: New Delhi metallo- β -lactamase; VAP: Ventilator associated pneumonia.

Παγκόσμια διασπορά ESBLS

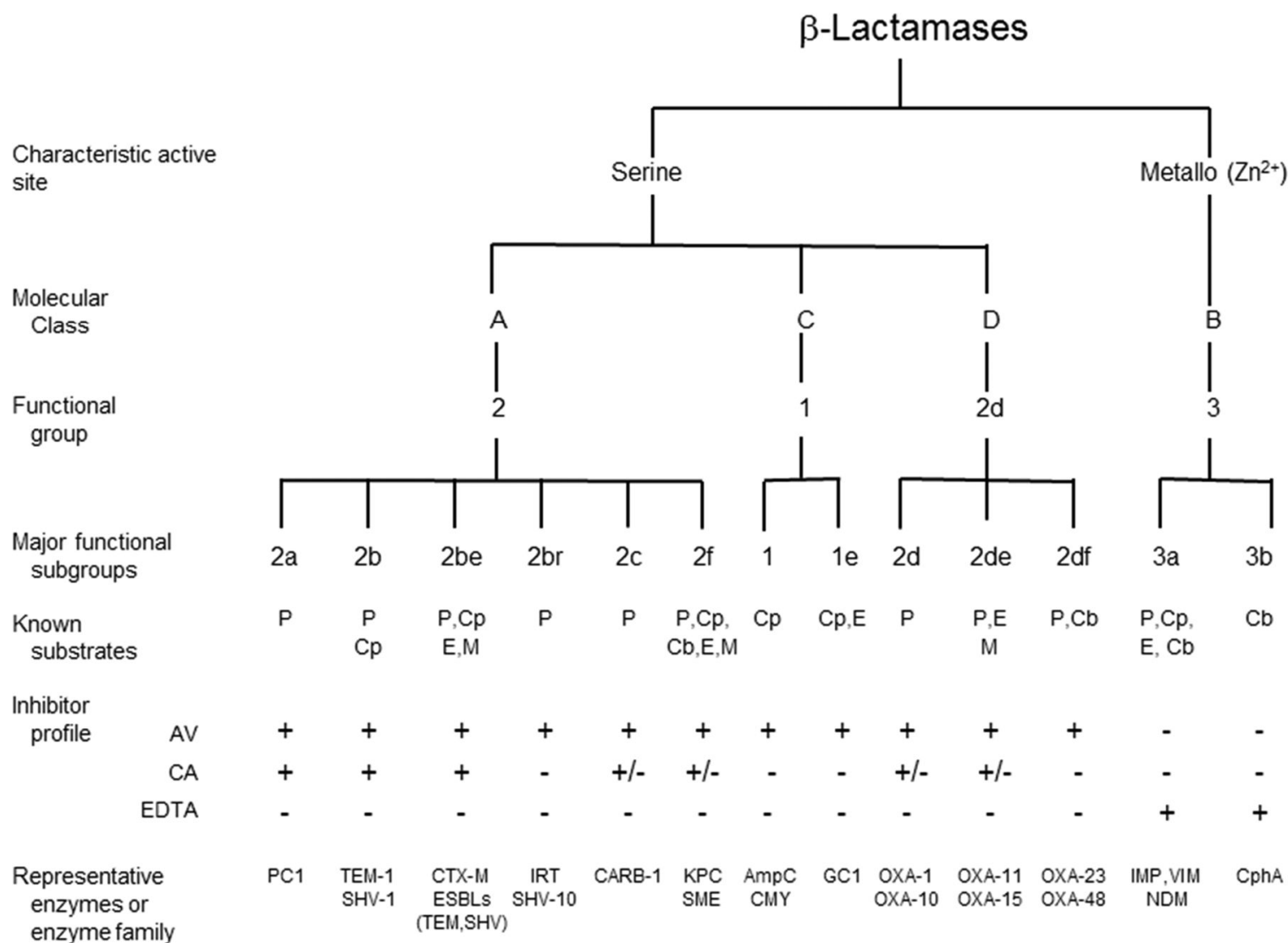
- Πλασμίδια και οριζόντια μεταφορά γονιδίων πχ.
 - blaNDM, blaKPC and mcr-1.
- Ιδιαίτεροι κλώνοι E. coli (ST131)
- Διατροφή των ζώων με αντιβιοτικά
- Ανεύρεση στο μεταβαλλόμενο φυσικό περιβάλλον
- Μετακινήσεις πληθυσμών



Ευαισθησίες στελεχών *K.pneumoniae* με αντοχή στις καρβαπενέμες έναντι διαφόρων αντιβιοτικών και ανάλογα του μηχανισμού αντοχής

Στελέχη	Αντιμικροβιακός παράγων																					PDR		
	Μεροπενέμη			Κολιστίνη			Τιγκεκυκλίνη			Φωσφομυκίν			Γενταμικίνη			CAZ/AVI			Τεμοκιλλίνη					
	%	MIC ₅₀	MIC ₉₀	%	MIC ₅₀	MIC ₉₀	%	MIC ₅₀	MIC ₉₀	%	MIC ₅₀	MIC ₉₀	%	MIC ₅₀	MIC ₉₀	%	MIC ₅₀	MIC ₉₀	% (≤ 32 mg/L) a	% (≤ 8m g/L) b	MIC ₅₀	MIC ₉₀	n	%
All n =394	2.8	> 32	> 32	59.6	1	> 16	51.5	1	4	58.4	32	256	61.9	2	> 256	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	19	4.8
KPC (n=262)	1.1	> 32	> 32	61.1	1	> 16	51.9	1	4	57.3	32	512	69.5	2	32	99.6	1	2	58.0	2.7	32	64	12	4.6
NDM (n =54)	5.6	> 32	> 32	77.8	1	> 16	66.7	1	2	81.5	16	256	42.6	128	> 256	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	1.9
VIM (n =34)	14.7	> 32	> 32	61.8	1	> 16	38.2	2	8	47.1	64	128	38.2	64	> 256	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	8.8
OXA-48 (n =14)	0.0	> 32	> 32	42.9	> 16	> 16	71.4	1	8	78.6	16	128	28.6	128	> 256	100.0	1	1	ND	ND	ND	ND	1	7.1
KPC + VIM (n =22)	4.5	> 32	> 32	9.0	> 16	> 16	27.0	2	2	27.3	64	128	90.1	2	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	4.5

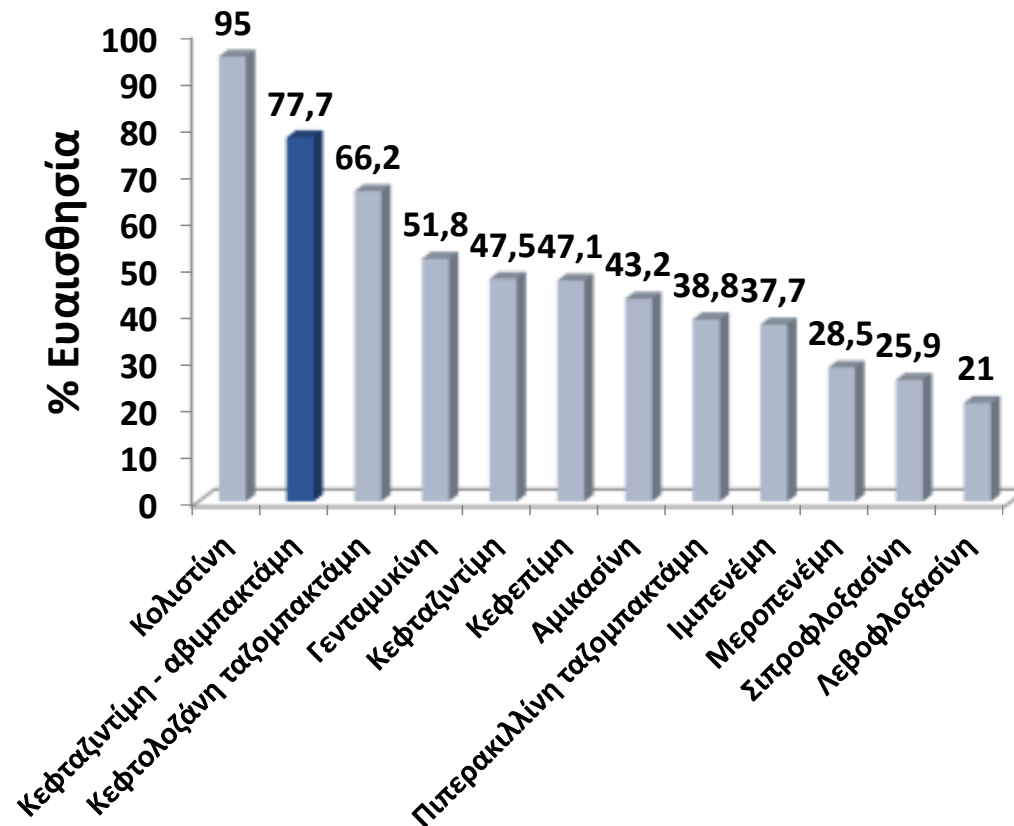
Molecular and functional relationships among β -lactamases



AV, avibactam; CA, clavulanic acid; Cb, carbapenem; Cp, cephalosporin; E, expanded-spectrum cephalosporin; M, monobactam; P, penicillin.

P1195- *In vitro* activity of ceftolozane-tazobactam alone, and in combination with amikacin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Greece

- Πολυκεντρική μελέτη 2016
- 8 Νοσοκομεία
- 139 non-MBL *P. aeruginosa*
- broth microdilution method
- EUCAST criteria
- Isolates resistant to C/T and susceptible to C/A (n=27) produced mainly **GES-type β -lactamases** and were resistant to carbapenems.
- **Ceftolozane/tazobactam In combination with amikacin, a synergistic interaction at 24h was observed against all *P. aeruginosa* strains tested, including those with MIC to C/T 32mg/L.**



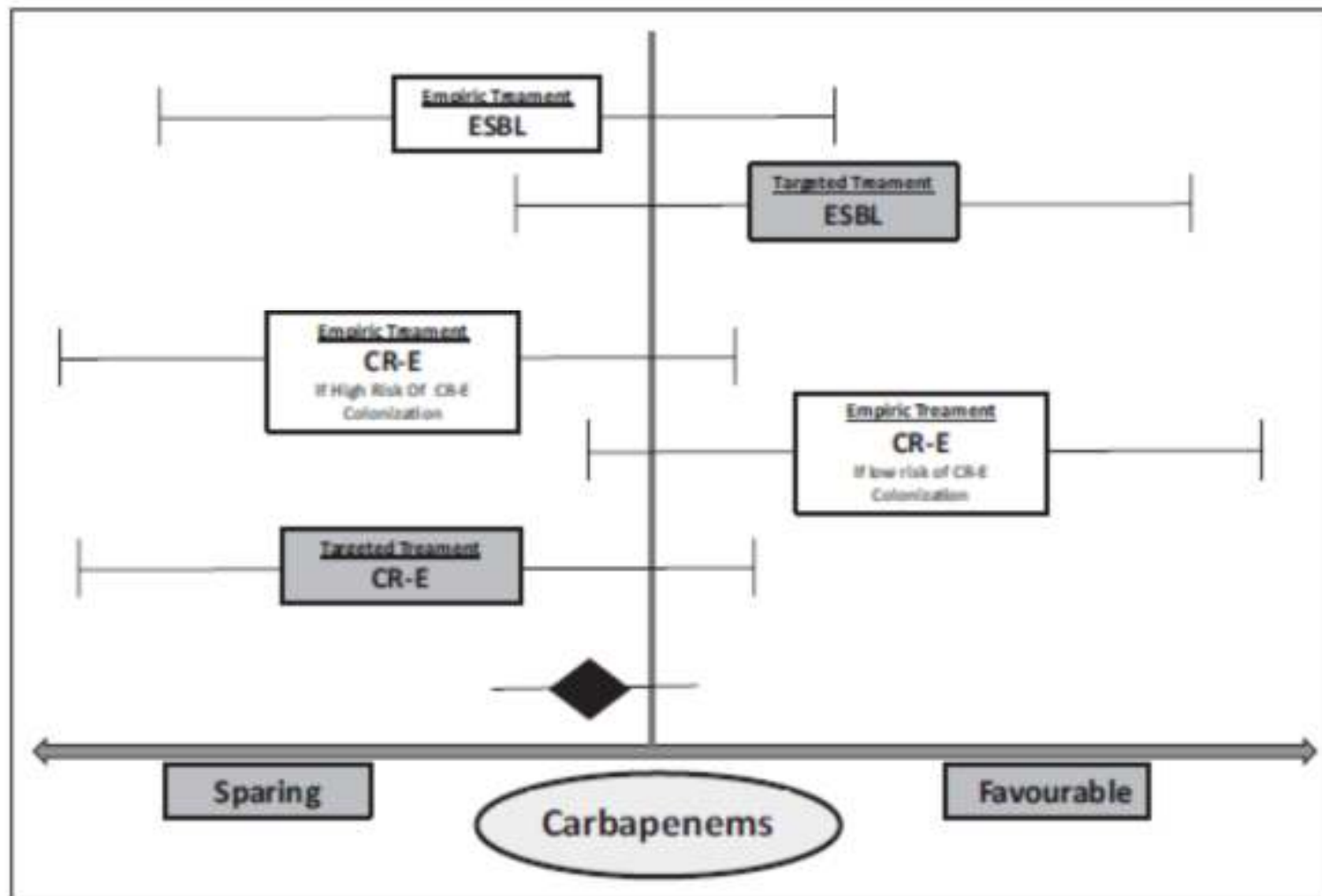


FIGURE 2. Role of carbapenem in the setting of empiric or target therapy for extended-spectrum β -lactamase producing and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CR-E).

Features of a Successful Antibiotic Stewardship Program to Impact CRE



Program Summary

The increasing prevalence CRE infections is a public health problem

- Associated with significant morbidity, mortality and healthcare costs

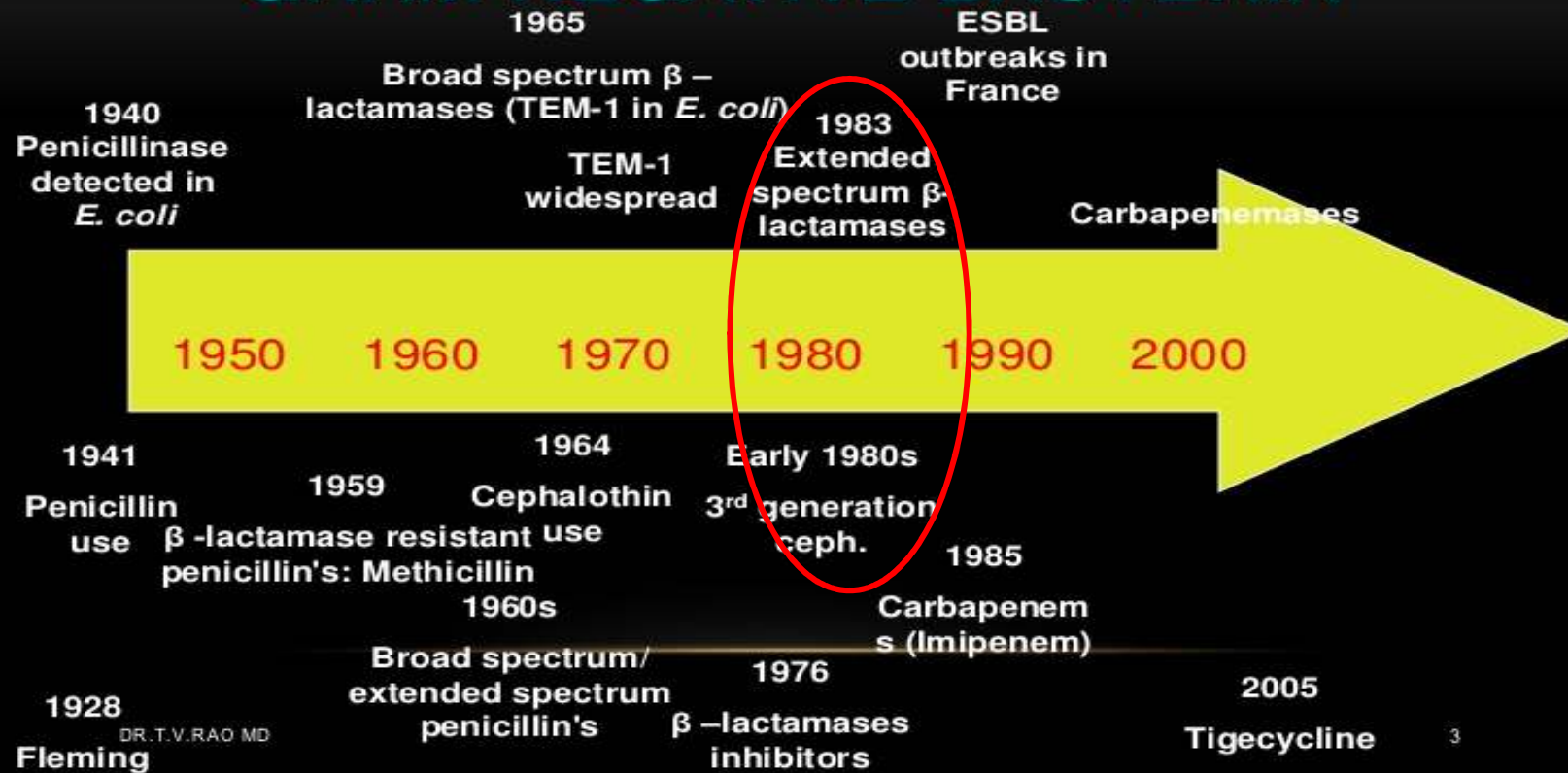
The treatment options for CRE infections have been limited

- Resistance to traditional antibiotics is increasing
- A need exists for new and effective therapeutic strategies

Recently, novel β -lactamase inhibitor combinations have provided new therapeutic options for CRE infections

- Treatment of CRE infections should be individualized and based on molecular phenotypes of resistance, susceptibility profiles, disease severity, and patient characteristics

HISTORY OF RESISTANCE IN GRAM-NEGATIVE BACTERIA



Molecular classification of b-lactamases		MOST COMMON CARBAPENEM-RESISTANT Gram(-)
CLASS A	ESBLs (TEM,SHV,CTX-M, RER, GES, VEB..) Carbapenemases (KPC, NMC, IMI, SME, GES)	Enterobacteriaceae (rarely P.aeruginosa)
CLASS B	Metallo-b-lactamases (MBLs)(VIM, IMP,NDM)	Enterobacteriaceae P.aeruginosa Acinetobacter
CLASS C	Amp-C (chromosomal and plasmid encoded)	
CLASS D	Oxacillinases, ESBLs, Carbapenemases (OXA-23, OXA-24/40, OXA-48, OXA-58)	Acinetobacter P. aeruginosa

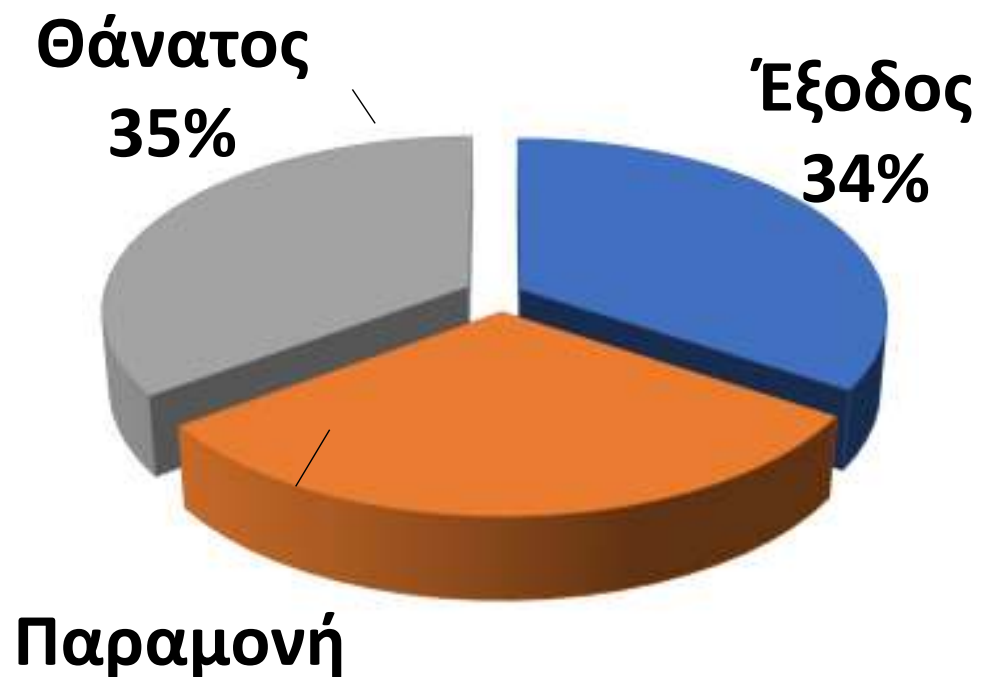
Together with the production of β -lactamases, additional mechanisms of carbapenem resistance are the downregulation of porins and efflux pumps, the last most common in P.aeruginosa

ΠΡΟΚΡΟΥΣΤΗΣ 2010 – 2013

Πολυανθεκτικά *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*

Αδρή Θνητότητα

Έκβαση λοιμώξεων στις 28 ημέρες από την απομόνωση του παθογόνου



11.536 Λοιμώξεις

9.249 Ασθενείς

51,8%

των μικροβίων που
απομονώνονται στα
νοσοκομεία είναι MDR

>50%

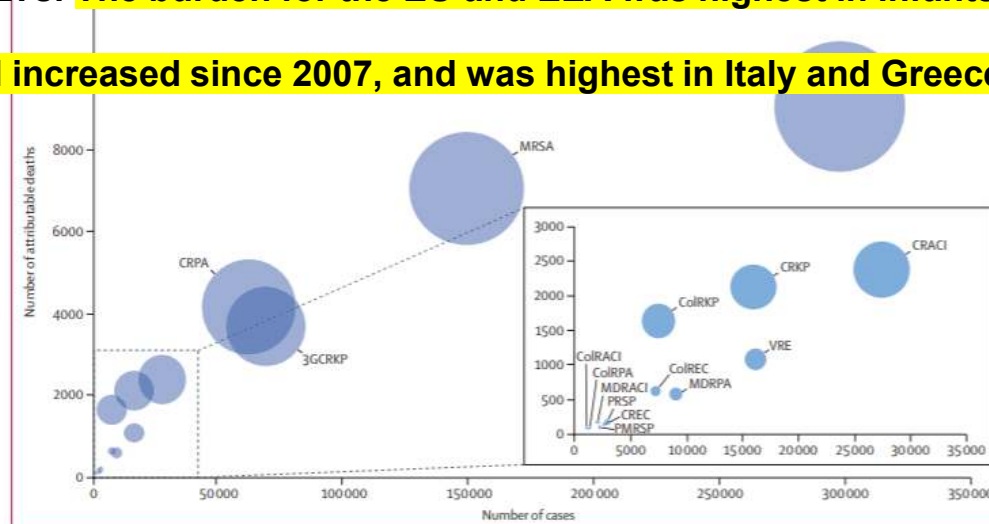
ανθεκτικά στα
περισσότερα διαθέσιμα
αντιβιοτικά

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

Lancet Infect Dis 2018
5/11/2018

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, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group*

From EARS-Net data collected between Jan 1, 2015, and Dec 31, 2015, we estimated **671 689** (95% uncertainty interval [UI] 583 148–763 966) infections with antibiotic-resistant bacteria, of which **63·5%** (426 277 of 671 689) were associated with health care. These infections accounted for an estimated **33 110** (28 480–38 430) attributable deaths and **874 541** (768 837–989 068) DALYs. The burden for the EU and EEA was highest in infants (aged <1 year) and people aged 65 years or older, had increased since 2007, and was highest in Italy and Greece.



Risk factors for MDR Gram negative pathogens

Baseline characteristics	Epidemiological background	Recent (<3 months) antibiotic therapy	Prior colonization	Indwelling devices
• Age >70 years • Diabetes mellitus • Charlson index ≥ 3 • Recurrent or obstructive UTIs • Use of corticosteroids • Immunosuppression • Trauma • Malignancy • Organ transplantation • COPD • Neutropenia • Recent surgery	• Prior hospital admission (in the last 12 months) • Prolonged hospitalization • Transfer from another health-care facility • Current or prior ICU admission • Local epidemiology, outbreak • Travel from high endemic area^a	• Recent aminopenicillins • Recent cephalosporins • Recent fluoroquinolones • Recent carbapenems • Recent aminoglycosides	• Gut colonization with ESBL • Gut colonization with CRE • Colonization with MRSA • Colonization with <i>Acinetobacter</i> • Endotracheal colonization with <i>P. aeruginosa</i>	• Urinary catheter • Gastrostomy or jejunostomy • Nasogastric tube • CVC • Mechanical ventilation • Hemodialysis

Predictive scores for infection due to **extended-spectrum-beta-lactamase** producers at hospital admission for community-acquired infections.

	Tumbarello et al. Score [17]	Johnson et al. Score [18]
Age ≥ 70 years	2	–
Charlson index >3	2	–
Immunosuppression (<3 months) ^a	–	2
Recent hospitalization (<12 months)	3	2
Transfer from health-care facility	3	4
Recent use of beta-lactams or fluoroquinolones (<3 months)	2	3
Recent history of urinary catheter (<1 months)	2	5

Tumbarello et al.: score ≥ 8 ; sensitivity: 48%; specificity: 100%; positive predictive value: 98%; negative predictive value: 88%.

Johnson et al.: score ≥ 8 ; sensitivity: 58%; specificity: 95%; positive predictive value: 79%; negative predictive value: 87%.

Σημαντικό κατά την επιλογή
εμπειρικής αγωγής στο τμήμα
επειγόντων

Bassetti M, et al. Expert Review Antiinfect Ther 2016

Predictive scores for infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae producers for hospital-acquired infections.

	Tumbarello et al. Score [30]	Miller et al. Score [33]
Charlson index $\geq 3/4$	1	2
Neutropenia	1	–
Immunosuppression ^a	–	3
Recent surgery (<1 month)	1	–
Two recent hospitalization (<12 months)	1	–
Recent use of carbapenems and/or fluoroquinolones (<3 months)	1 + 1	4
CVC (<1 month)	1	–

Tumbarello et al.: score ≥ 3 ; sensitivity: 54%; specificity: 90%; positive predictive value: 53%; negative predictive value: 79%.

Miller et al.: score ≥ 5 ; sensitivity: 54%; specificity: 88%; positive predictive value: 59%; negative predictive value: 85%.

Bassetti M, et al. Expert Review Antiinfect Ther 2016

CRE Infection: Combination Therapeutic Strategies

High-dose tigecycline

High-dose prolonged
infusion of carbapenem

Double-carbapenem
therapy

Ceftazidime/avibactam
Meropenem/vaborbactam

- Many studies have investigated combinations of antimicrobial agents
 - Diverse study designs and resistance mechanisms
- Not yet possible to make solid recommendations regarding combination therapy in CRE infections
- However, growing body of evidence supporting use of combination therapy, particularly in critically ill patients

Meropenem-Vaborbactam: Clinical Considerations in Serious G-Negative Infections

General

- First carbapenem/ β -lactamase inhibitor combination to be approved for use

Pros

- Demonstrates excellent in vitro activity against G-negative clinical isolates, including KPC- and ESBL-producing *Enterobacteriaceae*
- Pharmacokinetic-optimized dosing

Cons

- Activity limited to KPC producers
- No advantage for *P aeruginosa*

A Closer Look at Recently Approved Agents and Regimens

Agents	MoA	Indications	In Vitro Activity Against*	Key Safety Considerations
Eravacycline ^[1]	Novel synthetic tetracycline	▪ cIAI	▪ NR[†]	▪ Tooth discoloration/enamel hypoplasia and inhibition of bone growth possible if used in children/during pregnancy
Plazomicin ^[2]	Next-generation aminoglycoside	▪ cUTI including pyelonephritis[‡]	▪ E: KPC-2, -3, TEM, SHV, CTX-M, AmpC, OXA-48	▪ Nephrotoxicity, ototoxicity reported (TDM recommended for pts with CrCl 15 to < 90 mL/min to maintain plasma trough concentrations < 3 mcg/mL) ▪ Neuromuscular blockade reported with aminoglycosides

*E, *Enterobacteriaceae*. [†]Specific in vitro data not reported in label; noted activity against isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and numerous Gram-positive pathogens. [‡]Should be reserved for use in pts with limited/no other treatment options due to limited clinical data.

1. Eravacycline [package insert]. August 2018.

2. Plazomicin [package insert]. June 2018.

Eravacycline: Clinical Considerations in Serious G-Negative Infections

General

- Novel, fully synthetic fluorocycline

Pros

- Exhibits potent in vitro activity against a broad spectrum of common clinically relevant Gram-positive and -negative aerobic and anaerobic bacteria
- Useful for cIAI
- More potent than tigecycline
- Improved tolerability?
- Higher serum concentrations?

Cons

- Failed UTI studies
- PK limitations

Plazomicin: Clinical Considerations in Serious G-negative Infections

General

- Novel, semisynthetic parenteral aminoglycoside

Pros

- Enhanced in vitro activity against ESBL-producing and CRE due to stability to commonly encountered aminoglycoside-modifying enzymes
- Increased activity against CRE vs other aminoglycosides

Cons

- No benefit for *P aeruginosa*
- Like other aminoglycosides, requires monitoring for acute kidney injury as well as vestibulocochlear toxicity

Meropenem/Vaborbactam: Key Efficacy and Safety Data From Phase III Studies

Study	Comparator	Key Efficacy vs Comparator	Key Safety
TANGO I ^[1] ▪ cUTI or AP ▪ RCT; N = 545	Piperacillin/tazobactam	▪ Noninferior for overall success* at end of IV period	▪ Similar safety profiles between arms
TANGO II ^[2] ▪ CRE ▪ OL RCT; N = 43	BAT	▪ HABP/VABP and bacteremia: numerically decreased Day 28 all-cause mortality ▪ cUTI/AP: numerically increased overall success* rate at EOT (Day 7-14) but not TOC ▪ cIAI: clinical cure in 1/1 patients (vs 0/2 patients with comparator)	▪ Exploratory risk-benefit analyses: reduced failure-nephrotoxicity and mortality-nephrotoxicity vs BAT ▪ Numerically reduced rates of Cr increases ≥ 0.5 mg/dL

*Clinical cure plus microbial eradication at end of IV treatment in microbiologic mITT.

1. Kaye KS, et al. JAMA. 2018;319:788-799. 2. Kaye KS, et al. IDWeek 2017. Abstract 1862.

Eravacycline: Key Efficacy and Safety Data From Phase III Studies

Study	Comparator	Key Efficacy vs Comparator	Key Safety
IGNITE1 ^[1] ▪ cIAI ▪ RCT; N = 541	Ertapenem	▪ Noninferior for clinical cure at TOC	▪ More TEAEs with eravacycline (41.9% vs 28.0%); TEAE profiles similar except nausea and phlebitis more common with eravacycline ▪ Number of severe TEAEs similar for both groups
IGNITE4 ^[2] ▪ cIAI ▪ RCT; N = 500	Meropenem	▪ Noninferior for clinical cure at TOC	▪ More TEAEs with eravacycline (37.2% vs 30.9%); no SAEs
▪ IGNITE2 and 3 phase III trials: eravacycline therapy in cUTI failed to show noninferiority to levofloxacin or ertapenem, respectively ^[3]			

1. Solomkin J, et al. JAMA Surg. 2017;152:224-232. 2. Tsai L, et al. ECCMID 2018. Abstract O0421. Abstract data only.
 3. Tsai L, et al. ASM Microbe 2016. Abstract 264.

Plazomicin: Key Efficacy and Safety Data From Phase III Studies

Study	Comparator	Key Efficacy vs Comparator	Key Safety
EPIC ^[1] ▪ cUTI or AP ▪ RCT; N = 609	Meropenem*	▪ Noninferior for composite cure rate* at Day 5 [†] ; significantly higher composite cure rate at TOC (81.7% vs 70.1%)	▪ No AEs in > 3% of patients for either group ▪ Numerically higher rate of elevated serum creatinine at any time on study with plazomicin (7% vs 4%)
CARE ^[2] ▪ Plus meropenem or tigecycline ▪ BSI or HABP/VABP and CRE ▪ RCT; N = 39 [‡]	Colistin + meropenem or tigecycline	▪ Reduced Day 28 all-cause mortality or significant complications (23.5% vs 50.0%)[§]	▪ Rates of SAEs, DR SAEs, AEs related to renal function numerically higher with colistin

- In CARE, therapeutic drug monitoring (TDM) used to maintain steady-state concentrations (AUC₀₋₂₄) within target range^[3]

*Microbiological eradication and clinical cure. [†]All pts received 4-7 days IV therapy after which they could receive optional oral therapy totaling 7-10 days of therapy. [‡]Cohort 1 data described; in nonrandomized cohort 2, patients with BSI, HABP/VABP, or cUTI/AP and CRE received open-label plazomicin + adjunctive therapy (N = 30). [§]Difference, % (90% CI): 26.5 (-0.7 to 51.2).

1. Cloutier D, et al. ASM Microbe 2017. 2. Connolly LE, et al. ASM Microbe 2017. 3. Van Wart SA, et al. IDWeek 2016. Abstract 1974.

Toward Further Individualization of Treatment for MDR Infections: Optimizing PK/PD

- Optimal dosing for maximal antibiotic efficacy related to PD profiles, for example:
 - **Concentration-dependent agents** (eg, aminoglycosides): goal to maximize concentrations, with $C_{\max}/\text{MIC}$ or $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ key PD parameters
 - **Time-dependent agents** (eg, carbapenems, β -lactams): goal to maintain duration of exposure, with $fT_{>\text{MIC}}$ key PD parameter
- Monitoring concentrations of specific drugs can assist in maintaining safe, effective levels^[1]
- Specific strategies:
 - **Extended infusion**: may be considered to maximize efficacy with time-dependent agents, particularly with some β -lactams, when higher MICs observed
 - **Therapeutic drug monitoring (TDM)**: assessment of serum antibiotic concentrations with resultant dose adjustments to achieve consistent goal concentrations; can be used to control variability in antibiotic PK and may be useful in maximizing efficacy and preventing toxicity due to elevated exposures (eg, TDM recommended with plazomicin for pts with CrCl 15 to < 90 mL/min to maintain specific plasma trough concentrations)

Key Investigational Agents and Regimens in Phase III Clinical Development

Agent/Regimen	MoA	Reported in Vitro Activity Against CRE
Aztreonam/avibactam	Monobactam/ β -lactamase inhibitor	Yes ^[1]
Cefiderocol	Novel siderophore cephalosporin	Yes ^[2,3]
Imipenem/cilastatin/relebactam	Relebactam: novel class A and C β -lactamase inhibitor	Yes ^[4]

References in slidenotes.

Slide credit:  clinicaloptions.com

New Antibiotics in Development for the Treatment of CRE Infection

Cefiderocol

- Novel siderophore cephalosporin exhibiting *in vitro* and *in vivo* activity against GNB, including CRE
- A multicenter, randomized, open-label trial is ongoing to assess the efficacy of cefiderocol vs BAT for severe infections caused by CR-G-negative infections

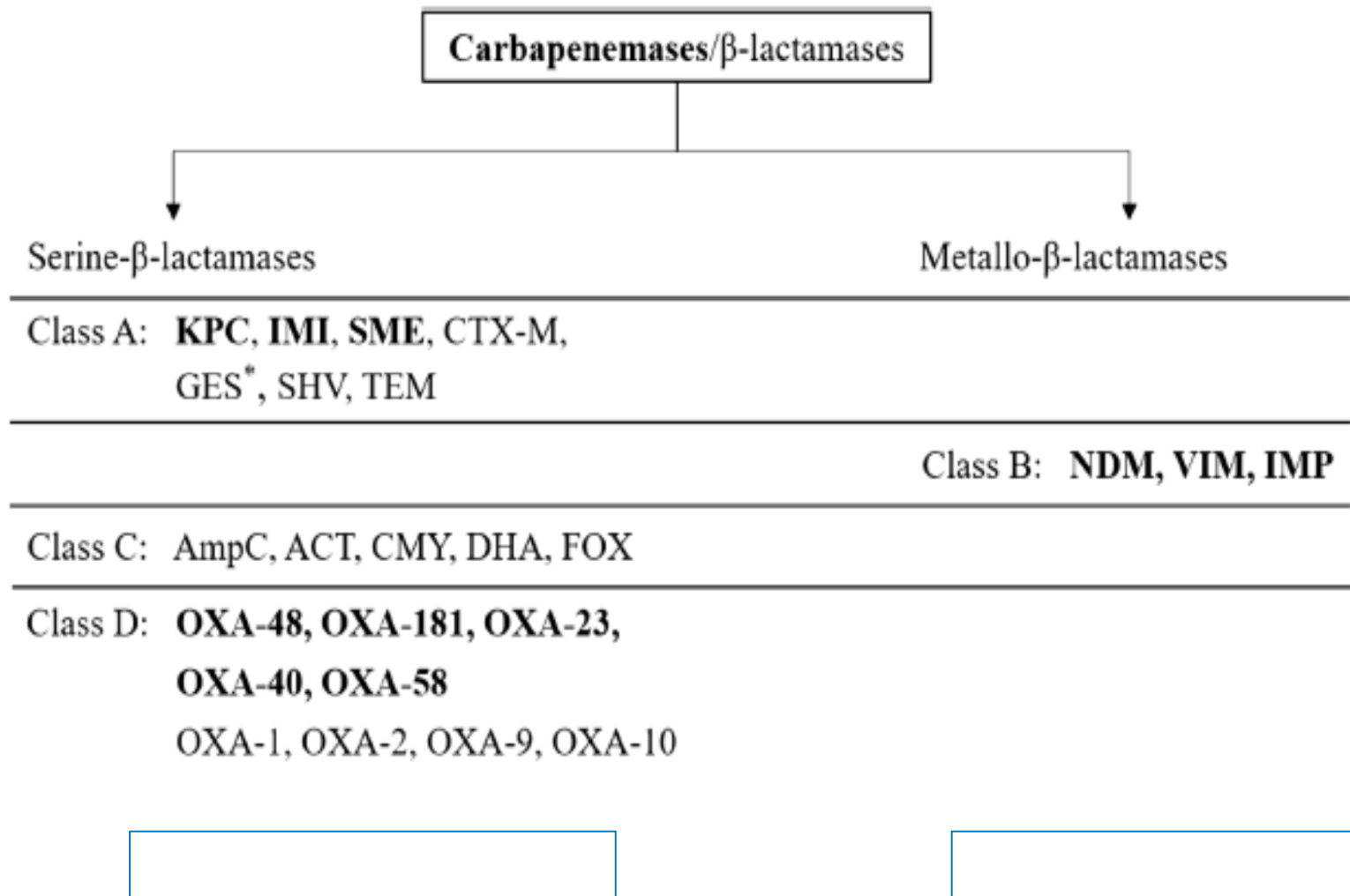
Imipenem/Cilastatin and Relebactam

- Approved carbapenem with a novel β -lactamase inhibitor
- *P aeruginosa* activity
- Unclear role for CRE
- Efficacy and safety have been shown in late-stage clinical trials

Classification and Characteristics of Major Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*

KPC	MBLs	OXA-48
• Ambler molecular class A • Substrate of hydrolysis: all β-lactams • Minimally inhibited by classic β-lactams	• Ambler molecular class B • Substrate of hydrolysis: all β-lactams, except for aztreonam • Not inhibited by classic β-lactams	• Ambler molecular class D • Substrate of hydrolysis: penicillins and carbapenems • Not inhibited by classic β-lactams

These carbapenemases exhibit variable levels of carbapenem resistance through their carbapenem- hydrolyzing activity. Sheu CC, et al. *Front Microbiol.* 2019;10:80. eCollection 2019.

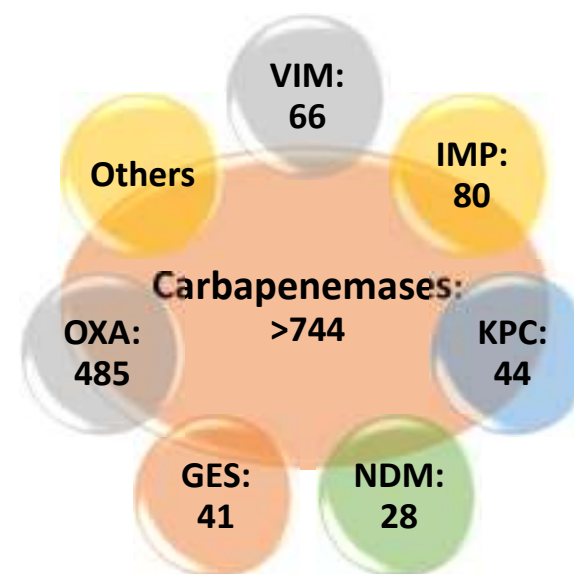


Enzyme family	Ambler Class	Pathogens	β-lactamases group
Serine-β-lactamases	A	Enterobacteriaceae	KPC-enzymes
		<i>P. aeruginosa</i>	GES-enzymes
			SME
			IMI
		Enterobacteriaceae	NMC-A
			SHV-38
		SFC-1	
Serine-β-lactamases	D		OXA 23 group
		<i>Acinetobacter</i>	OXA 24 group
			OXA 58 group
			OXA 51/66 group
		Enterobacteriaceae	OXA 48 group
		<i>B. fragilis</i>	Ccr A
Metallo-β-lactamases	B	<i>Pseudomonas</i>	IMP-enzymes
		<i>Acinetobacter</i>	VIM-enzymes
		Enterobacteriaceae	NDM-enzymes
			SPM-1
		<i>Pseudomonas</i>	GIM-1
		<i>Pseudomonas</i>	SIM-1
		<i>Acinetobacter</i>	

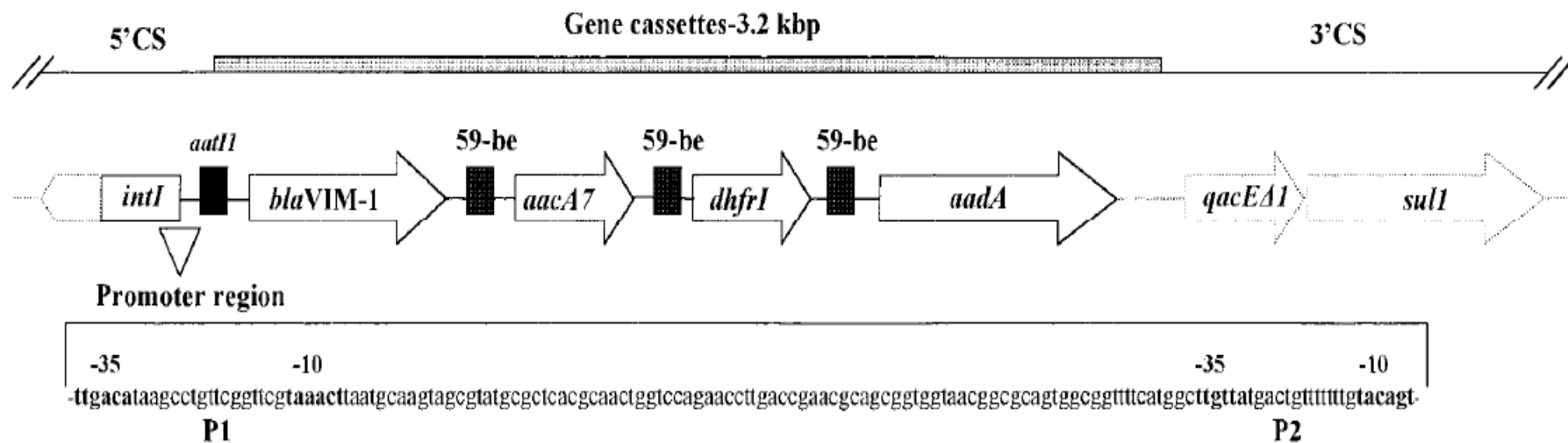
Επίκτητες καρβαπενεμάσες

07 Οκτωβρίου 2019

BLDB <http://bldb.eu>



Σχηματική αναπαράσταση του integron ομάδας 1 που περιέχει το *bla*_{VIM-1} και περιέχεται στο πλασμίδιο p541



Συνεισφορά των μεταλλάξεων στις OmpK35 και OmpK36 στην αντοχή στις καρβαπενέμες και στον νέο αναστολέα των KPC “vaborbactam”

Antimicrobial agent		MIC (mg/L)						
		KP-90	TOP10/pl90	KP-128	TOP10/pl128	KP-95	TOP10/pl95	TOP10
Ceftazidime-avibactam		16	8	2	1	2	1	0.5
Imipenem		512	16	128	16	32	8	0.25
Meropenem		512	8	512	8	32	4	0.06
Meropenem-vaborbactam		4	0.06	16	0.06	0.06	0.06	0.03
Doripenem		>64	8	>64	8	32	4	≤0.06
Carbapenemase gene		<i>bla</i> _{KPC-23}	<i>bla</i> _{KPC-23}	<i>bla</i> _{KPC-2}	<i>bla</i> _{KPC-2}	<i>bla</i> _{KPC-3}	<i>bla</i> _{KPC-3}	-
Major porin mutation	OmpK35	FS_aa89	WT	FS_aa89	WT	FS_aa89	WT	WT
	OmpK36	WT	WT	GD	WT	WT	WT	WT

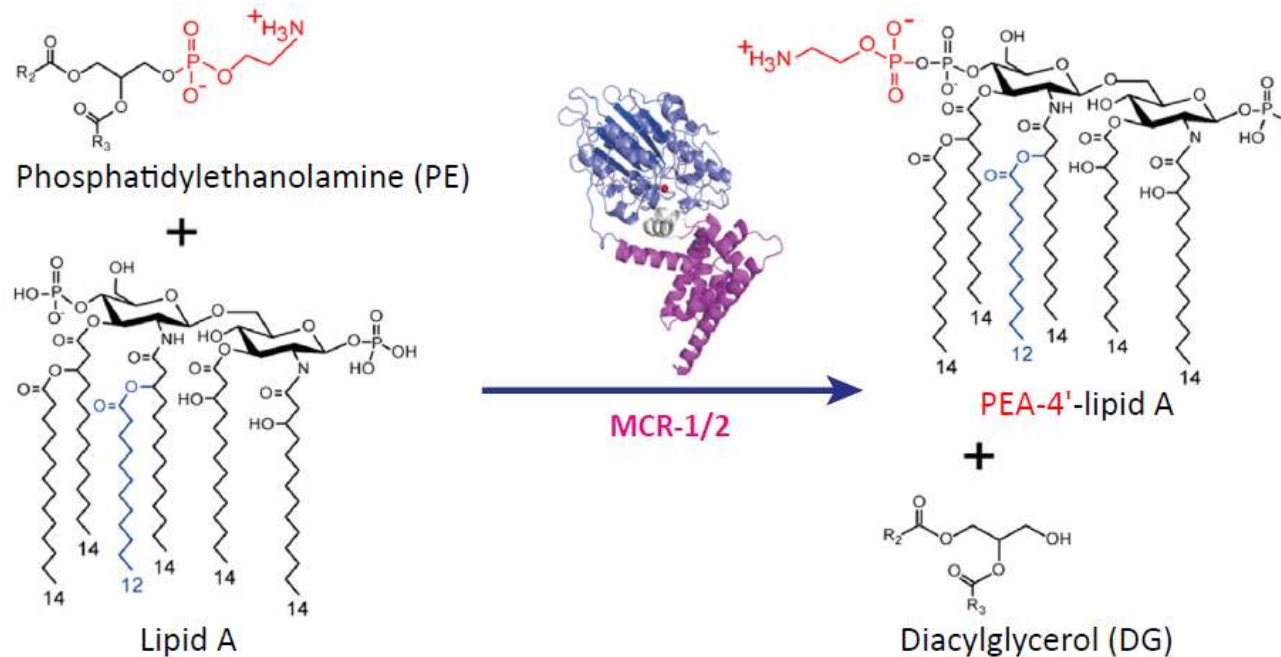
FS_aa89: Μετατόπιση πλαισίου λόγω εισδοχής νουκλεοτιδίου, με αποτέλεσμα τη δημιουργία κωδικωνίου λήξης στο αμινοξύ 89

OmpK36-WT: Πορίνη χωρίς μεταλλάξεις (WP_002913005.1)

GD, Διπλασιασμός των αμινοξέων γλυκίνης (G) και ασπαρτικού (D) στις θέσεις 136 και 137

Μηχανισμός αντοχής στην κολιστίνη

Η MCR-1 είναι μια τρανσφεράση φωσφο-αιθανολαμίνης (pEtN)



- Αύξηση της MIC των πολυμυξινών (κολιστίνη και πολυμυξίνη Β) κατά 16 φορές
- Από 0.5 µg/ml (*E. coli* - δέκτης) σε 8 µg/ml (μετασυζευγμένο)



Lancet Infect Dis 2015

Published Online

November 18, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

S1473-3099(15)00424-7

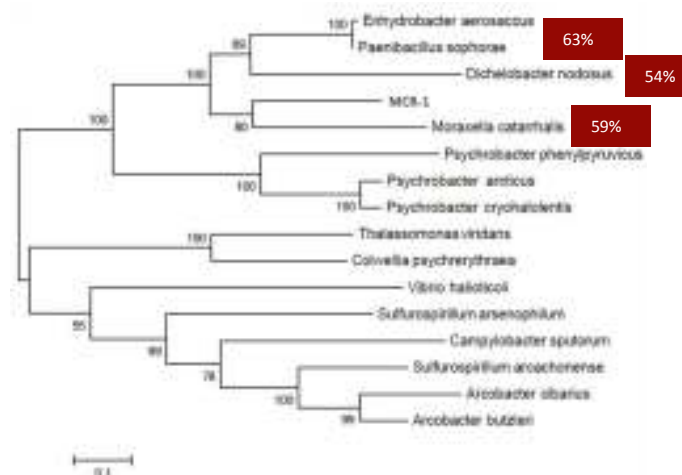
Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen



Figure 1: Map of China



Πιθανή μεταφορά του *mcr-1* από το χρωμόσωμα αγνώστου βακτηρίου που παράγει πολυμυξίνη στο *E. coli*

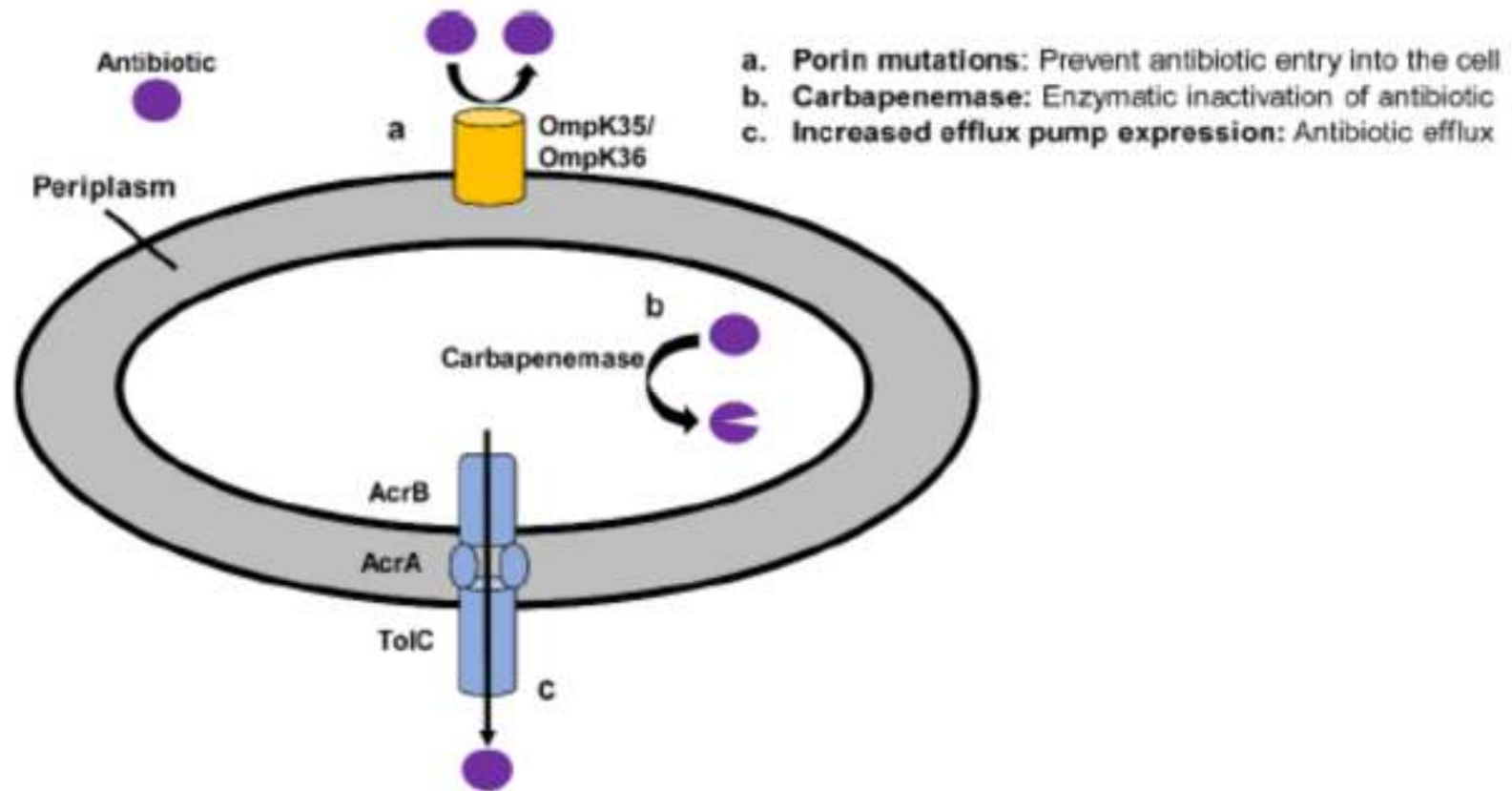
ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ ΤΩΝ MDR GRAM(-)

Table 1. Enzymes involved in carbapenems resistance in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., and *Acinetobacter* spp.

Susceptibility to carbapenems			
Mechanism of Resistance	CRE	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.
Enzymatic inactivation	Between 'J' the most important of the class	Between 'J' the most important of the class	Between 'J' the most important of the class
Class 'A' enzymes	↓ (KPC, GES)	↓ (GES)	↓ (KPC and GES)
Class 'B' enzymes	↓ ↓ ↓ (IMP, VIM, and NDM)	↓ ↓ ↓ (IMP, VIM, NDM, SPM, and GIM)	↓ ↓ (IMP, VIM, NDM, and SIM)
Class 'C' enzymes	↓ (AmpC together with other mechanism reported, e.g. Porins)	↓ (AmpC together with other mechanism reported, e.g. Porins)	↓ (AmpC together with other mechanism reported, e.g. Porins)
Class 'D' enzymes	↓ (OXA, e.g. OXA-48, 181)	↓ (OXA, e.g. OXA-198)	↓ ↓ (OXA, e.g. OXA-51, 48)
Efflux pumps	↓ (RND)	↓ ↓ (RND, e.g. MexAB-OprM)	↓ ↓ (RND, e.g. AdeABC)
Porins	↓ (Omp33-36 OmpA, OmpK)	↓ ↓ ↓ (OprD, e.g. OprD ₂)	↓ ↓ ↓ (Omp33-36)
Target modifications	↓ (PBP alterations)	↓ (PBP alterations)	↓ (PBP alterations)

CRE, carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases; NDM, New Delhi metallo-beta-lactamases; OMP, outer membrane porin; OXA, oxadiazine; PBP, penicillin-binding protein; RND, resistance-nodulation-division; VIM, verine integron-encoded metallo-beta-lactamase.

ΑΝΤΟΧΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΩΝ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ



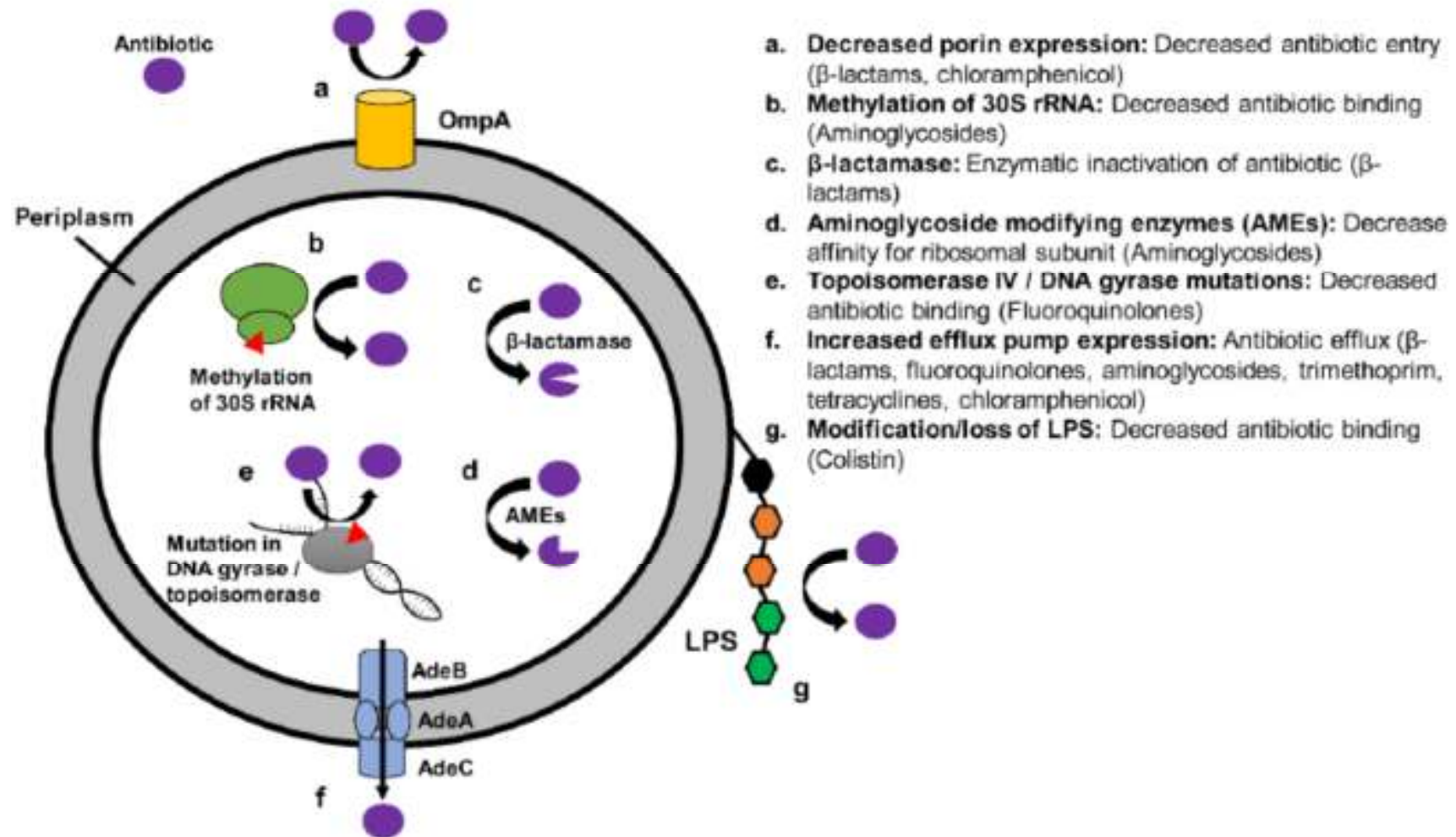
Brink AJ. Curr Opin Infect Dis 2019
Eichenberger EM & Thaden JT. Antibiotics 2019

Table 3. Major mechanisms of carbapenem resistance in *Enterobacterales*

Mechanism	Acquisition Determinant	
β -lactamases:		
Class A. Serine carbapenemases	MGE	KPC ^a (n = 22 variants) IMI (-1,-2) SME ^b GES ^{b,c} NMC-A ^b FRI-1 ^b IMI-1 ^b SFC ^b SHV-38 ^b
Class B. Metallo-beta-lactamases	MGE	VIM ^a (n = 46 variants) NDM ^a (n = 16 variants) IMP (n = 52 variants) GIM-1 ^b SIM ^b SPM ^b
Class C. Cephalosporinase	MGE	CMY-10 ^b
Class D. Oxacillinase-type	MGE	OXA-48-like ^a (n = 13 variants)
Impermeability (porin lesions)	CM	ompK35 ompK36 ompC ompF ompK37

CM, chromosomal mutation; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MGE, mobile genetic element; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; OXA, oxacillinase; VIM, Verona-integrated metalloprotease.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ της *P.aeruginosa*



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ του *Acinetobacter baumannii*

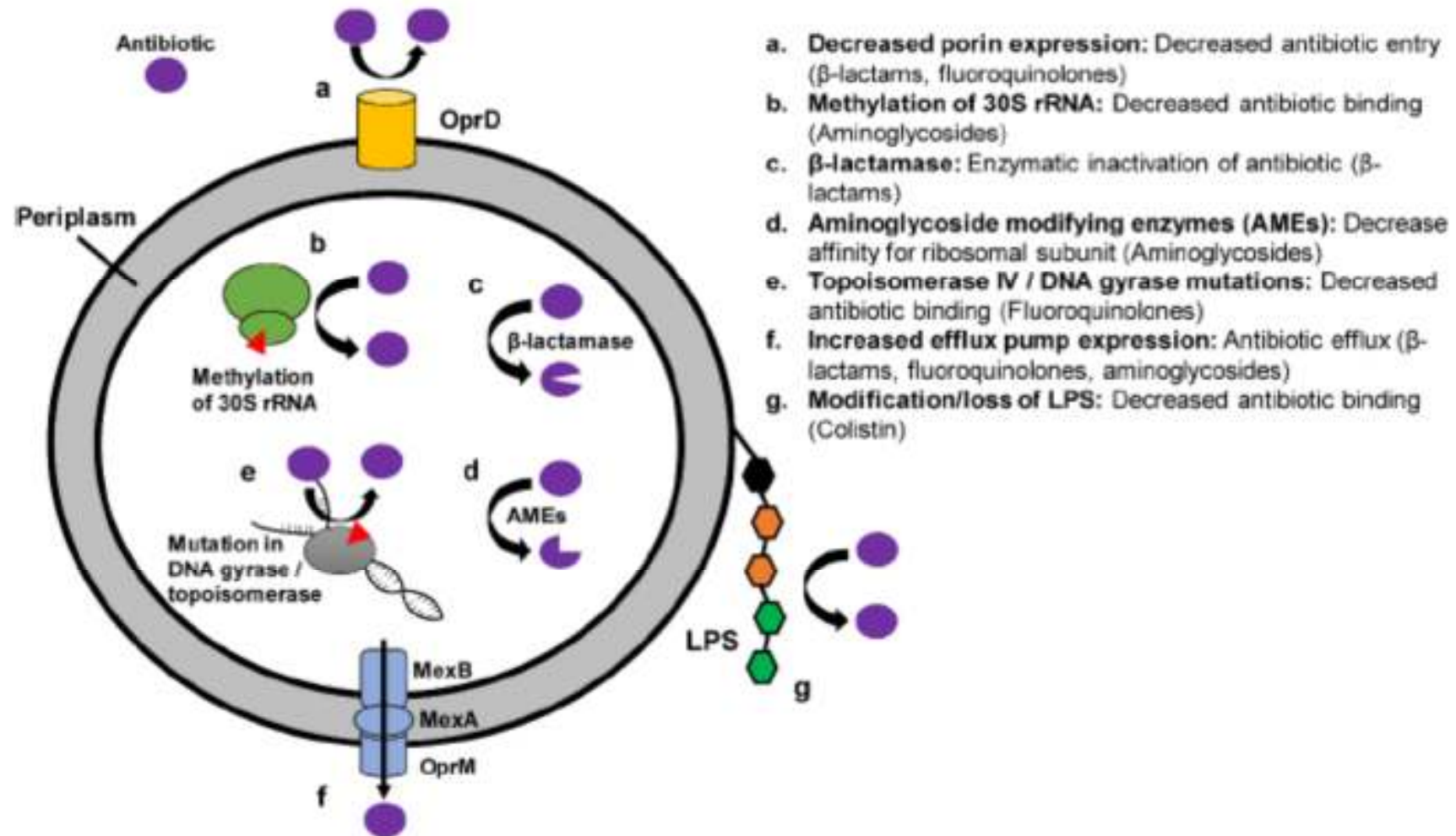


Table 1. Major mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*

Mechanism	Genetic event	Determinant
β -lactamases:		
Class A. Serine carbapenemases	MGE	KPC ^a
Class B. Metallo- β -lactamase	MGE	VIM ^b (<i>n</i> = 24 variants) IMP ^b (<i>n</i> = 33 variants) SIM ^a GIM ^a KHM ^a SPM ^a AIM ^a SMB ^a TMB ^a FIM ^a SIM ^a DIM ^a NDM ^a
Class D. Oxacillinase-type	MGE	OXA-40 ^a OXA-198 ^a
Impermeability	CM	Loss of OprD
Efflux pumps	CM	MexAB-OprM MexEF-OprN MexCD-OprJ

Έξωνοσοκομειακή αντοχή

Ποσοστά αντοχής στελεχών *E.coli* σε οξεία ανεπίπλεκτη κυστίτιδα και στο σύνολο

	Οξεία ανεπίπλεκτη κυστίτις	Σύνολο
Αντιμικροβιακό	Μη Ευαισθησία %	Μη Ευαισθησία %
Αμπικιλλίνη	33,9	37,1
Κεφαλοθίνη	15,8	18,5
Κεφουροξίμη	2,9	5,2
Κοτριμοξαζόλη	23,2	23,8
Αμοξυκιλλίνη/κλαβ	6,4	8,7
Ναλιδιξικό οξύ	11,5	16,3
Σιπροφλοξασίνη	6,5	9,9
Μεσιλλινάμη	3,8	4,8
Φωσφομυκίνη	0,5	0,4
Νιτροφουραντοΐνη	5,4	5,5
Κεφταζιντίμη	2,2	3,5
Κεφοταξίμη	2,9	4,9

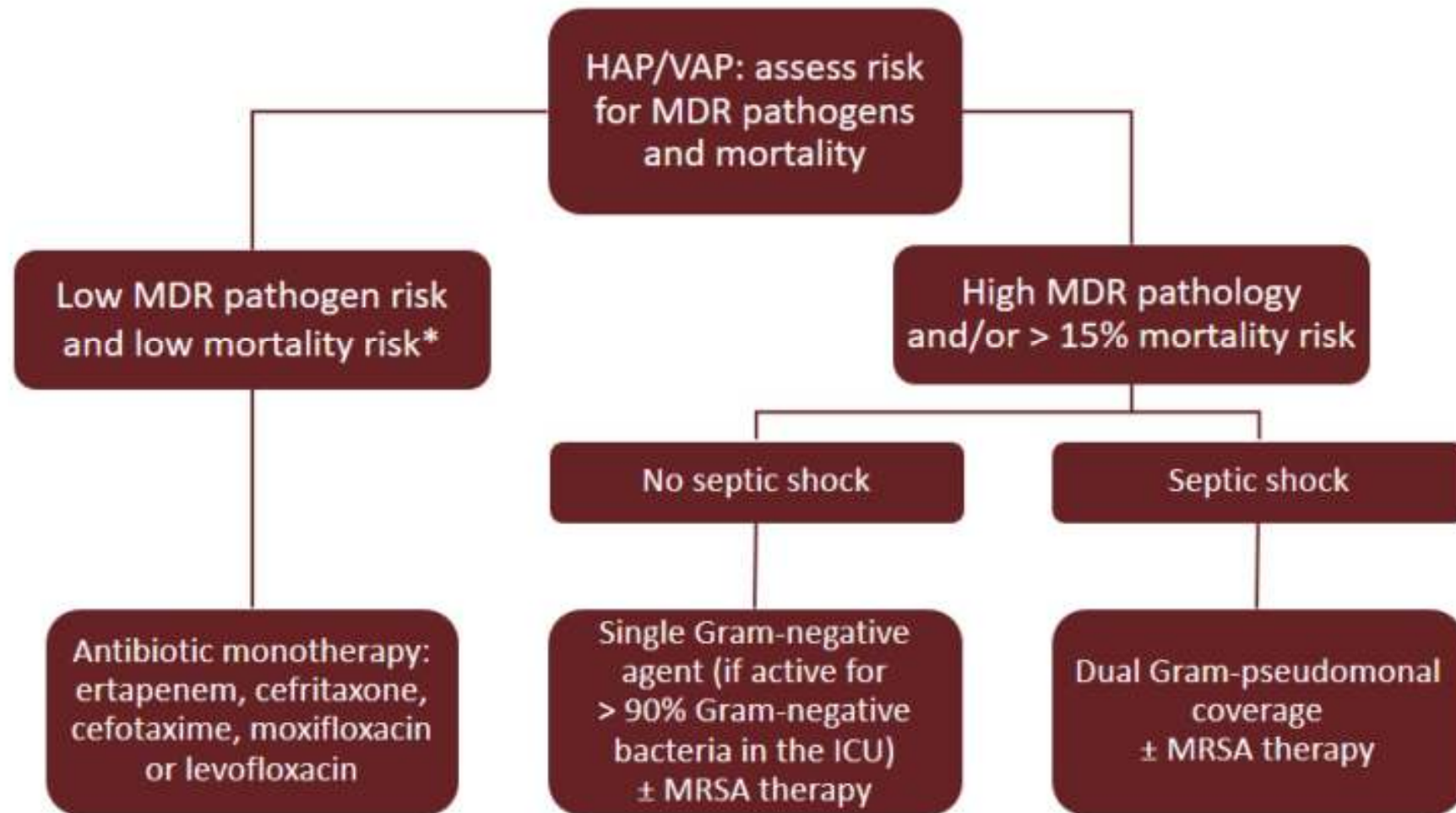
Katsarolis et al, ECCMID 2015

Ποσοστά αντοχής στελεχών *Streptococcus pneumoniae* στην Ελλάδα

	Κλινικά στελέχη ενηλίκων	Παιδιατρικά στελέχη (φορεία)
Αντιμικροβιακό	Μη Ευαισθησία %	Μη Ευαισθησία %
Πενικιλλίνη	48,3	34,7
Κεφουροξίμη	46,1	25,1
Κεφοταξίμη	5,6	1,0
Ερυθρομυκίνη	48,3	33,5
Τετρακυκλίνη	32,6	26,4
Κοτριμοξαζόλη	40,4	44,2
Σιπροφλοξασίνη R	21,3	3,5

Poulakou et al, IJAA 2007

Empirical Antibiotic Treatment Algorithm for HAP/VAP



*Low risk for mortality is defined as a $\leq 15\%$ chance of dying, a mortality rate that has been associated with better outcomes using monotherapy than combination therapy when treating serious infection.
Torres M, et al. *ERJ Open Res.* 2018;4:00028-2018.

Ποια Μπορεί να είναι η Θεραπεία?

Τα Τελευταία Αντιβιοτικά
Δραστικά για τα Εξαιρετικά Ανθεκτικά (XDR)
Gram(-) αρνητικά Βακτήρια

P.aeruginosa
(IMP, MBL, KPC)

- Κολιμυκίνη
- Φωσφομυκίνη

(ESBL, MBL, KPC,
NDM-1)

- Κολιμυκίνη
- Τιγκεκυκλίνη
- Φωσφομυκίνη
- (Γενταμικίνη)

(AmpC, ESBL,
MBL, OXA-48)

- Κολιμυκίνη
- Τιγκεκυκλίνη

Κεφταζιδίμη/Αβιπακτάμη (KPC!)

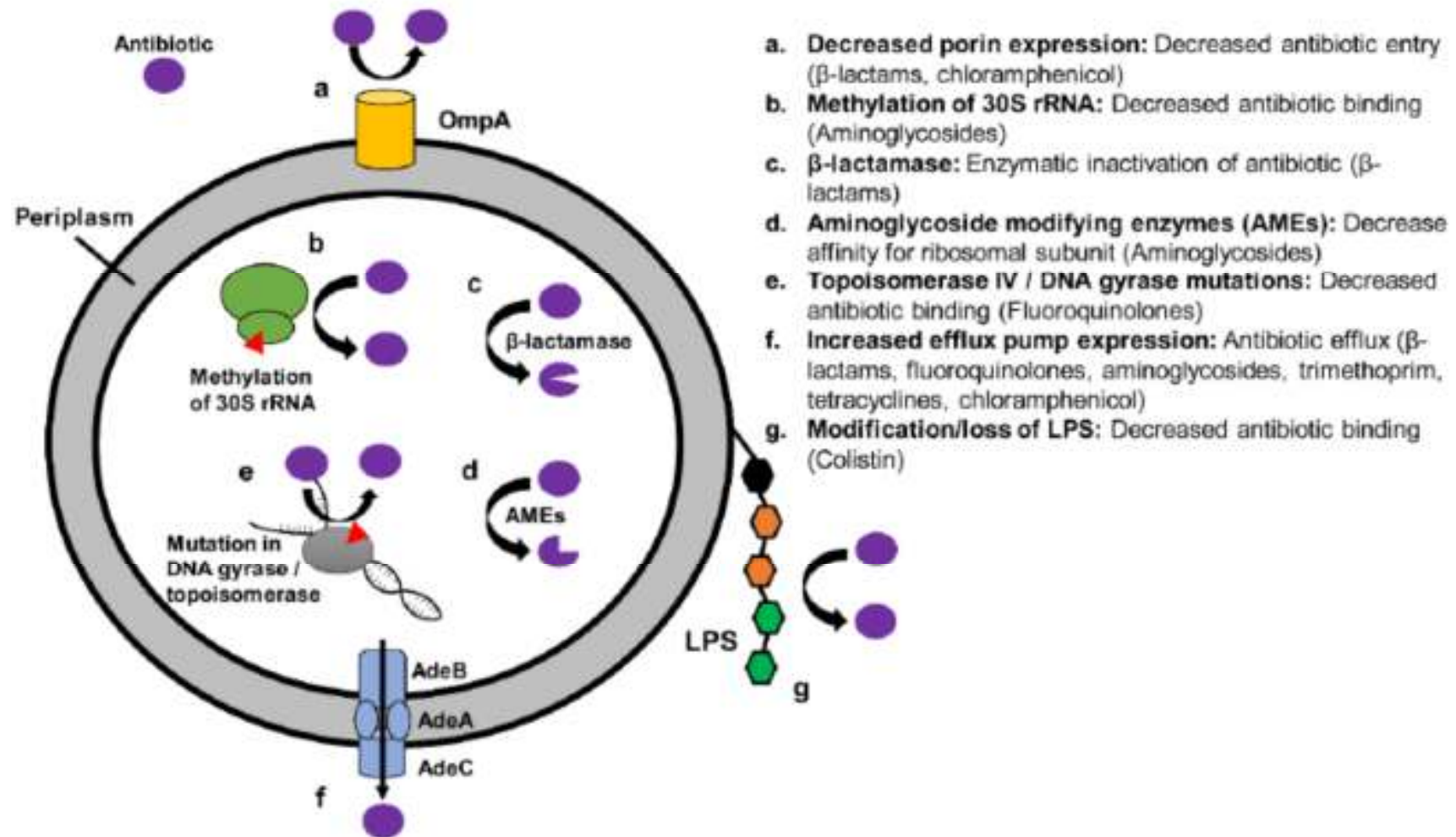
Treatment of CRE Infections in China

- Tigecycline-based combination are common^[a]
- Clavulanic acid combination might be helpful in countries where colistin and new antimicrobials active against CRE are not available^[b]
- Older antimicrobials may be used
 - Fosfomycin
 - Fosfomycin IV preparation is available in some countries, including China
 - Susceptibility rates of CRKP: 40% to 50%
 - Combined with tigecycline, polymyxin, amikacin
 - Trimethoprim-sulfamethoxazole
 - Chloramphenicol

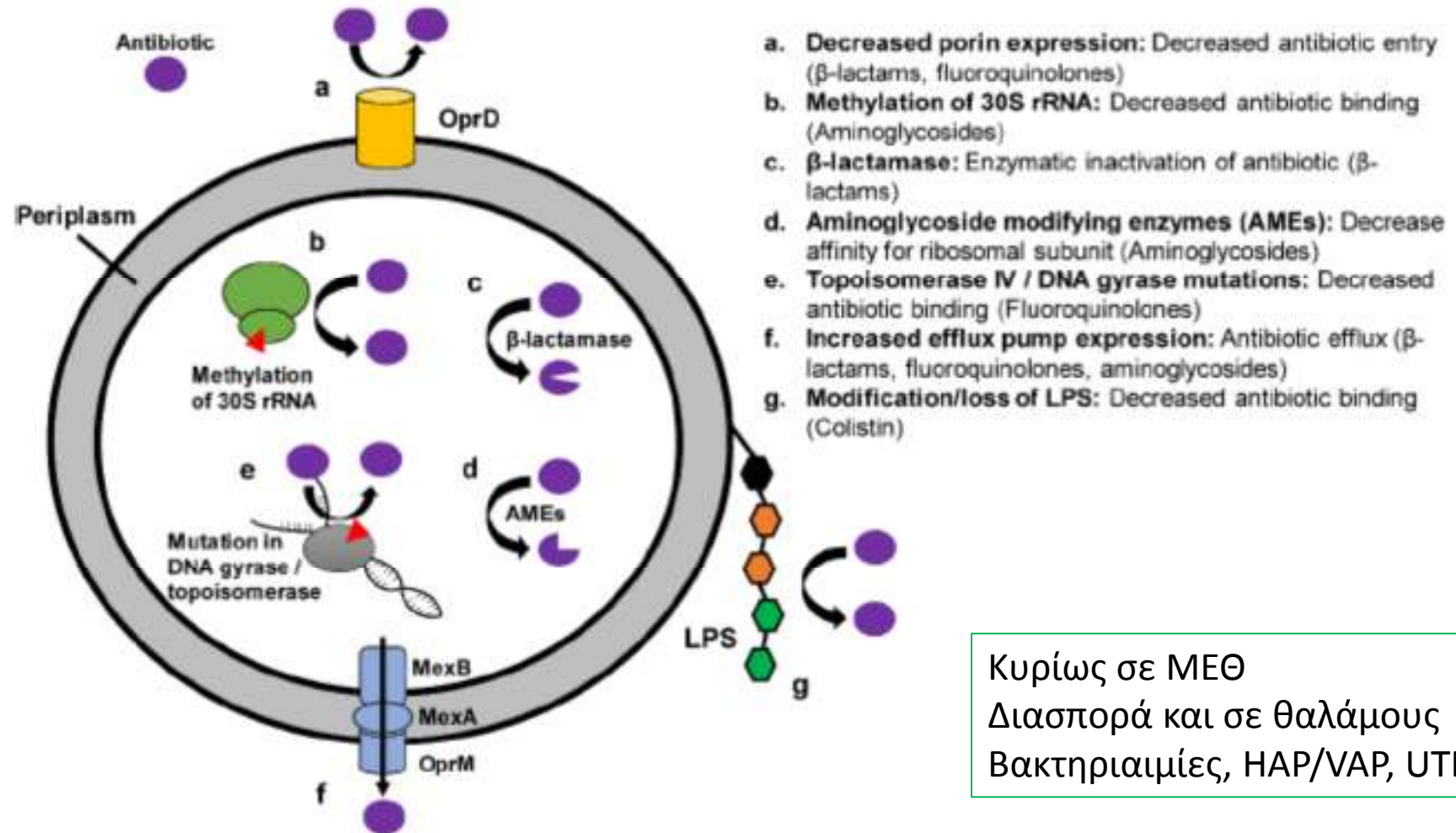
a. Chinese XDR Consensus Working Group, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 1:S15-S25.

b. Ji S, et al. *Int J Infect Dis.* 2015;38:108-114.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ της *P.aeruginosa*



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ του *Acinetobacter baumannii*



Empiric Selection of Antibiotic Therapy

- Despite their increasing burden, the most optimal treatment for CRE infections is largely unknown^[a]
- Initial treatment is often empiric^[b]

Risk prediction
scores
(pathogen-specific)

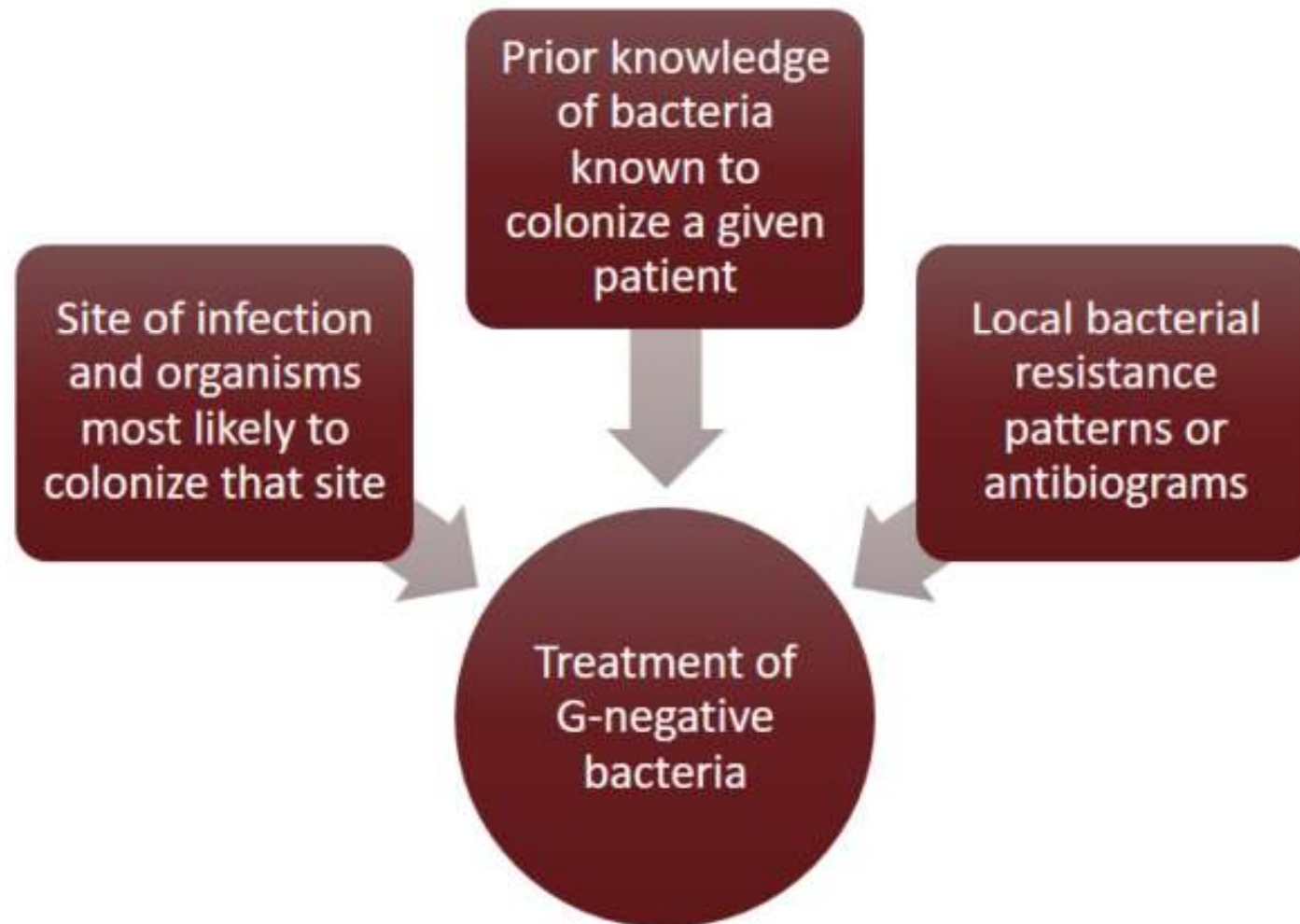
Risk profiling

Recent/
previous culture
and antibiograms

a. Morrill HJ, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:ofv050.

b. Pogue JM, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:302-312.

Selection of Empiric Therapy For Hospital-Acquired Infections



Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² John S. Bradley,^{3,4} John E. Edwards, Jr.,^{5,6,7} David Gilbert,⁸ Louis B. Rice,^{9,10} Michael Scheid,¹¹ Brad Spellberg,^{12,13} and John Bartlett¹⁴

IDSA REPORT



Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE Revisited

Lance R. Peterson

ESKAPE pathogens

E: *Enterococcus faecium*

S: *Staphylococcus aureus*

K: *Klebsiella pneumoniae*

A: *Acinetobacter baumannii*

P: *Pseudomonas aeruginosa*

E: *Enterobacter Species*

ESCAPE pathogens

E: *Enterococcus faecium*

S: *Staphylococcus aureus*

C: *Clostridium difficile*

A: *Acinetobacter baumannii*

P: *Pseudomonas aeruginosa*

E: *Enterobacteriaceae*

Ταξινόμηση β-λακταμασών

Ambler class ⁸ : catalytic site (spectrum)	Bush-Jacoby-Medeiros group ⁹ : catalytic site (spectrum)	Substrates	Inhibited by	Examples
A: serine (variable)	2a: serine (penicillinases)	Penicillins	Clavulanate, avibactam and other newer inhibitors ^a	Penicillinases from Gram-positive bacteria
	2b: serine (penicillinases)	Penicillins and narrow-spectrum cephalosporins	Clavulanate, avibactam and other newer inhibitors	TEM-1, TEM-2 and SHV-1
	2be: serine (ESBLs)	Penicillins and cephalosporins, including extended-spectrum	Clavulanate, avibactam and other newer inhibitors	SHV-2, TEM-10, CTX-M and GES-1
	2br: serine (inhibitor-resistant)	Penicillins	Avibactam and other newer inhibitors	TEM-30 and SHV-72
	2c: serine (penicillinases)	Penicillins and carbenicillin	Clavulanate, avibactam and other newer inhibitors	PSE (CARB)
	2f: serine (carbapenemases)	Penicillins, cephalosporins and carbapenems	Avibactam and other newer inhibitors	KPC, SME, NMC-A and GES-2
B: metallo (carbapenemase)	3: metallo (carbapenemases)	Most β-lactams, including carbapenems, but not monobactams	Chelating agents (EDTA) and ANT431	IMP, VIM and NDM
C ^b : serine (cephalosporinases)	1: serine (cephalosporinases)	Penicillins and cephalosporins	Cloxacillin, avibactam and other newer inhibitors	Chromosomal AmpC, CMY, ACT-1 and DHA
D ^c : serine (oxacillinases)	2d: serine (oxacillinases)	Penicillins and cloxacillin; some include cephalosporins and/or carbapenems	Sodium chloride; some by clavulanate, avibactam and other newer inhibitors	OXA-1/30, OXA-10, OXA-23 and OXA-48

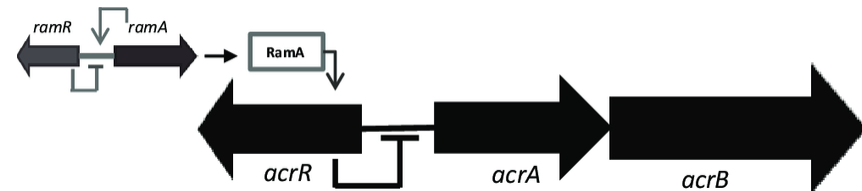
Bush & Bradford. Nat Rev Microbiol. 2019; 17: 295-306

RND Efflux pumps και αντοχή στην τιγκεκυκλίνη

- ▶ Η αντοχή οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τους ρυθμιστές των αντλιών
- ▶ Η μετάλλαξη του ρυθμιστή οδηγεί σε υπερέκφραση των αντλιών

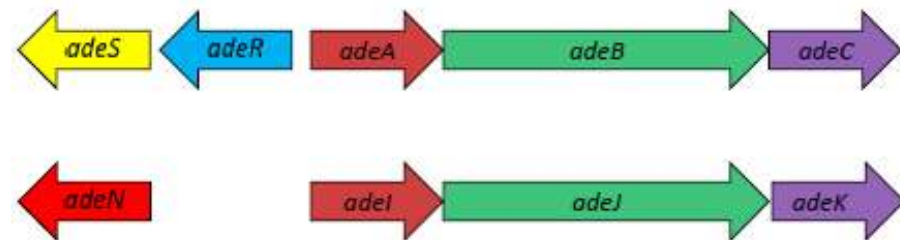
- *Klebsiella pneumoniae*

- RamA ενεργοποιεί την αντλία AcrAB
 - Από το AcrAB εκρέουν οι τετρακυκλίνες, οι β-λακτάμες, η χλωραμφενικόλη και οι κινολόνες

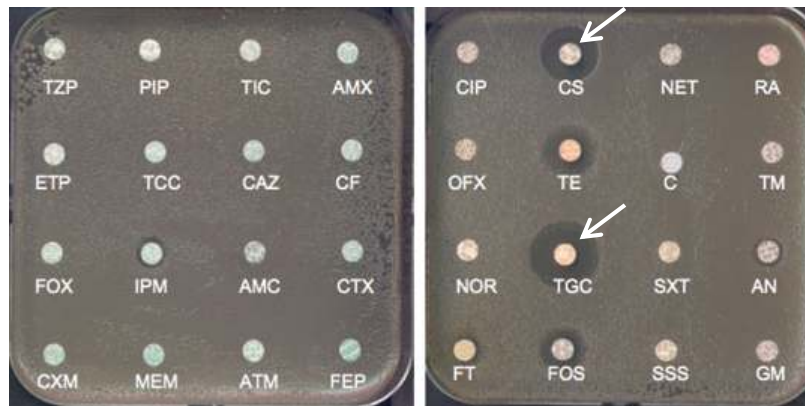


- *Acinetobacter baumannii*

- AdeRS ρυθμίζει την AdeABC
- AdeN ρυθμίζει την AdeIJK
 - Από τα AdeABC & AdeIJK εκρέουν οι τετρακυκλίνες, οι αμινογλυκοσίδες, η χλωραμφενικόλη, οι κινολόνες και η τριμεθοπρίμη

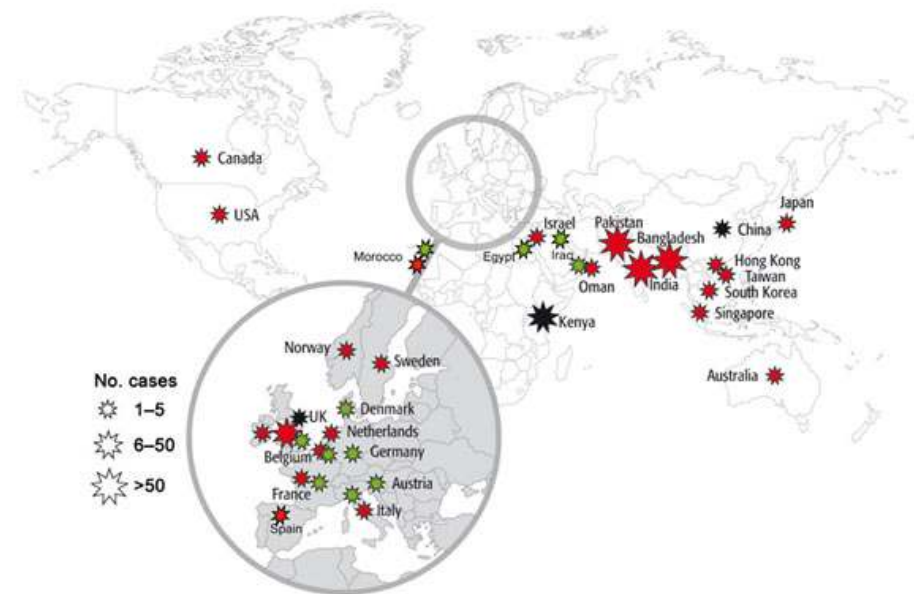


Klebsiella pneumoniae με New Delhi Metallo-β-λακταμάση-1 (NDM-1)



Περιορισμένες επιλογές για θεραπεία

- ❑ Πολυμυξίνες
- ❑ Φωσφομυκίνη
- ❑ Αμινογλυκοσίδες
- ❑ Συνδυαστική θεραπεία



MDR Gram-Negative Bacterial Infections Associated With Increased Mortality

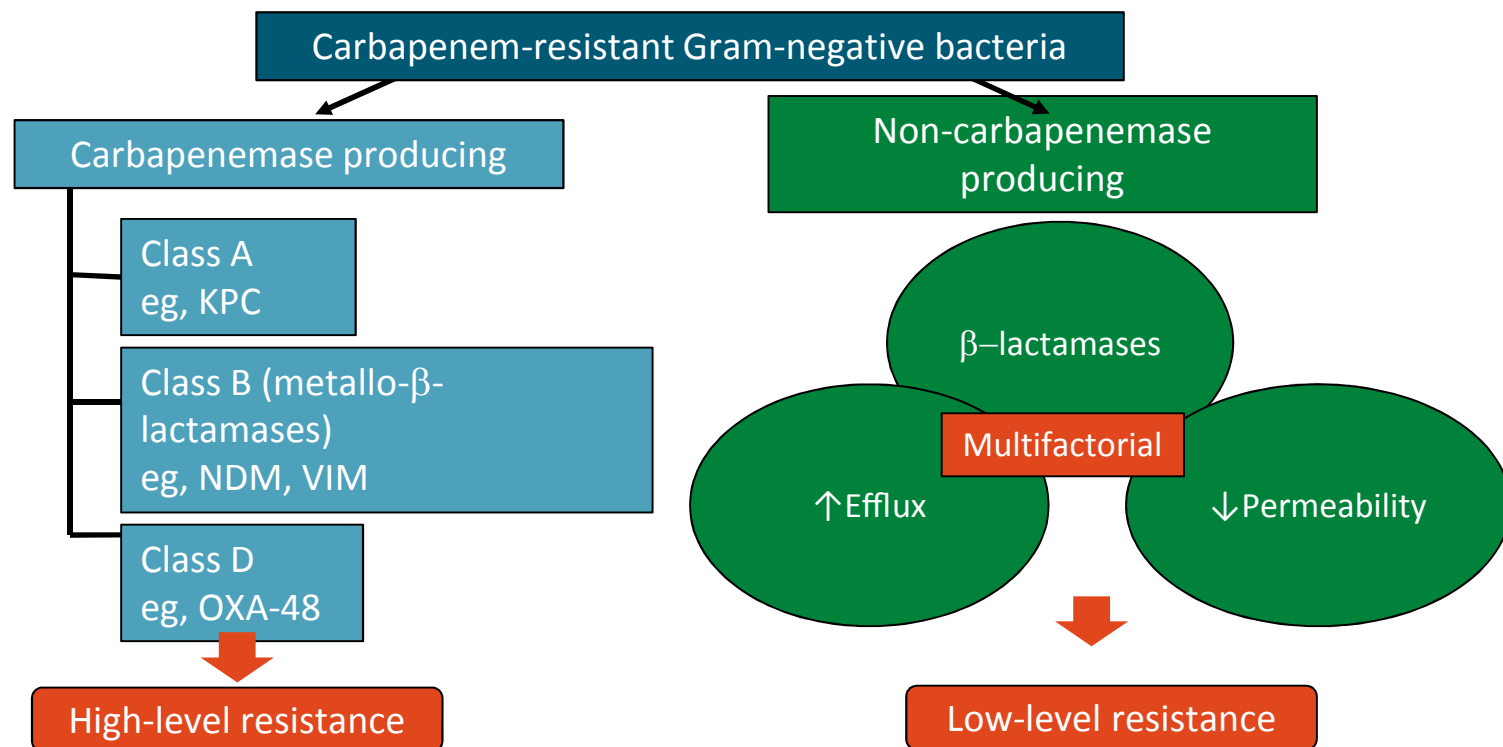
CDC Mortality Estimates, 2013^[1]

Infection	Estimated Annual Deaths, n
CRE	610
ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i>	1700
MDR <i>Acinetobacter</i>	500
MDR <i>P aeruginosa</i>	440

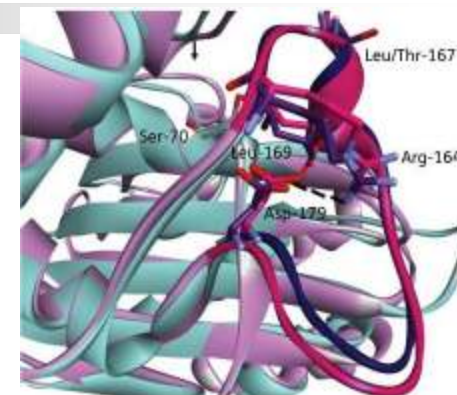
- Analysis of 9 studies assessing mortality with carbapenem-resistant vs susceptible *Enterobacteriaceae* infection found **increased risk of death with CRE** (N = 985; RR: 2.05; 95% CI: 1.56-2.69)^[2]
- Studies frequently report mortality rates of 30% or greater in patients with CRE^[2-4]

1. CDC. Antibiotic Resistance Threats. 2013. 2. Falagas ME, et al. Emerg Infect Dis. 2014;20:1170-1175.
3. Connolly LE, et al. ASM 2017. 4. Patel TS, et al. J Clin Microbiol. 2015;53:201-205.

A Concept Map for Considering Carbapenem Resistance



In vivo αμινοξικές αλλαγές στην KPC-3



- Αμινοξικές αλλαγές στην Ω-loop της KPC-3 (περιοχή 164-179) in vivo (μετά από λήψη **ceftazidime/avibactam**) που έχουν αναφερθεί:

- D179Y (KPC-31)
- D179Y, T243M (KPC-32)
- EL insertion between 165-166, T237S (KPC-40)

Επικρατεί η D179Y (KPC-31, KPC-32). Επαναφορά της δραστηριότητας της μεροπενέμης

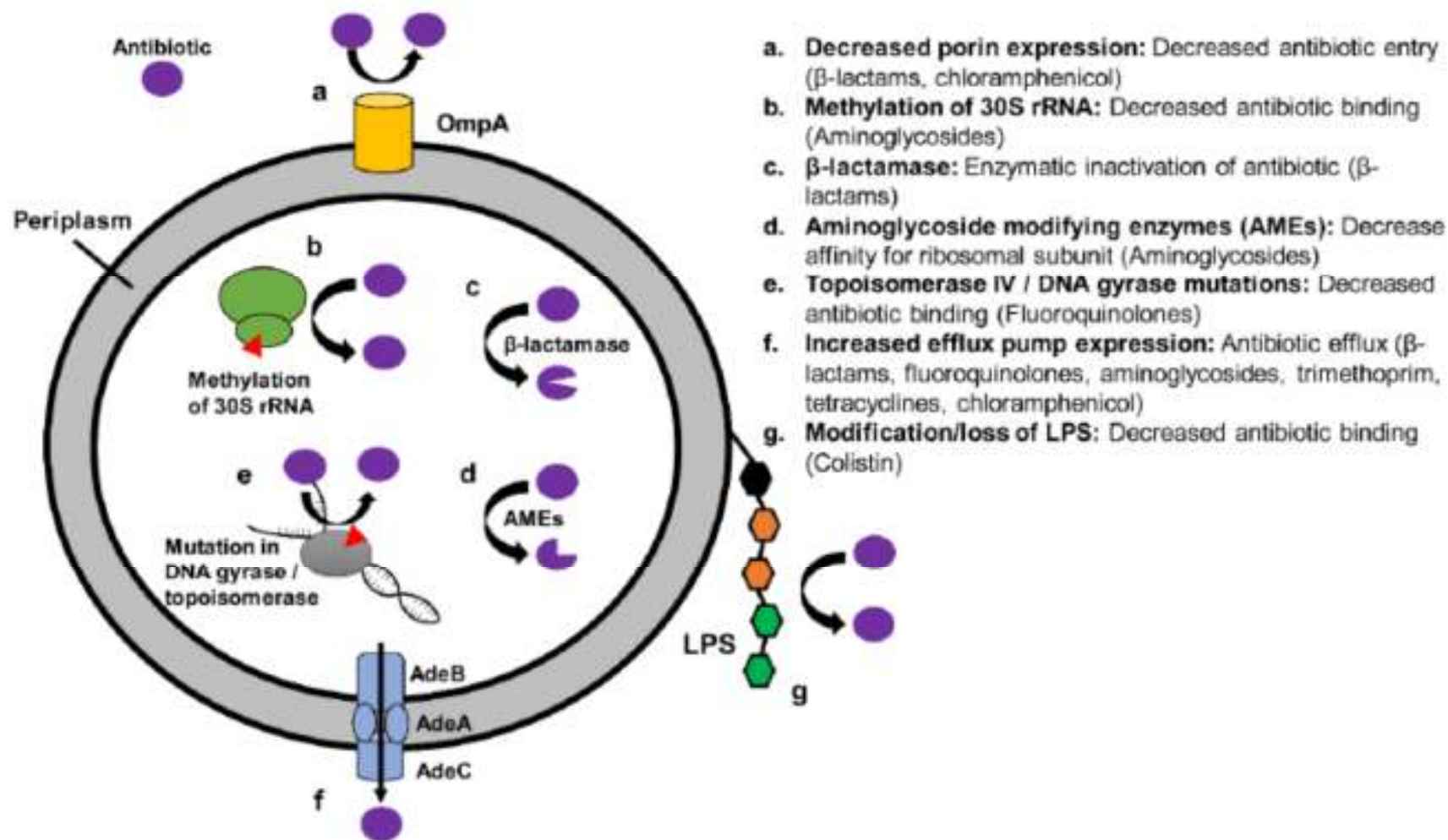
- Αμινοξικές αλλαγές στην KPC-3 μακριά από την Ω-loop

- D163E (KPC-36)
- T243M
- KPC-8 (Val240Gly)
- KPC-23 (Val240Ala)
- KPC-41 (Pro-Asn-Lys insertion between amino acids 269 and 270)

Χωρίς προηγούμενη λήψη ceftazidime/avibactam

Επαναφορά της δραστηριότητας των καρβαπενεμών

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ της *P.aeruginosa*



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΑ GRAM(-)

- Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών πχ καρβαπενεμών, κινολονών
- Νοσηλεία σε ΜΕΘ ή παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία
- Μηχανικός αερισμός
- Πρόσφατο χειρουργείο
- Ιατρικές συσκευές, CVC
- Προχωρημένη ηλικία
- Ανοσοκαταστολή
- Μεταμόσχευση
- Ταξίδι σε ενδημική περιοχή
- Αποικισμός με MDR παθογόνα
- Παρεντερική διατροφή