



Bacilos Gram negativos XDR: Tratamiento

Dr Jaime Labarca

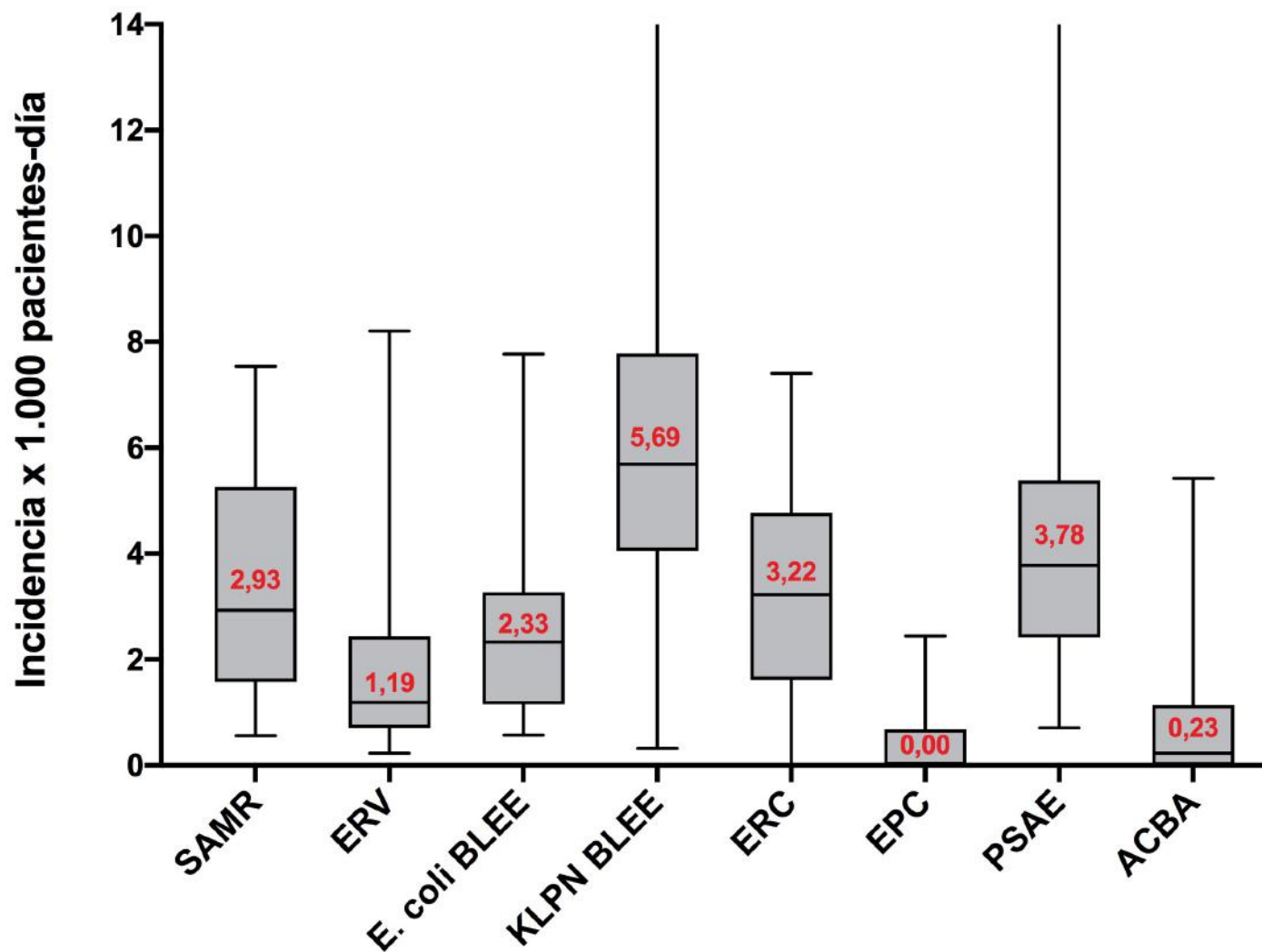
Departamento de Enfermedades Infecciosas

P. Universidad Católica de Chile

Agenda

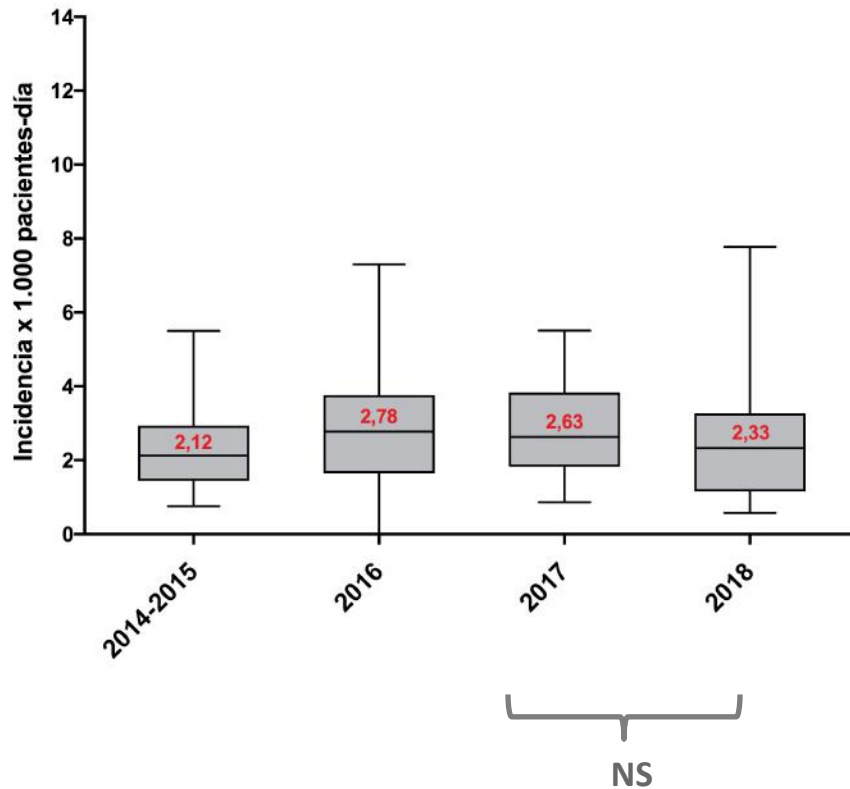
- Introducción. Resistencia bacteriana Chile 2018
- Tratamiento Enterobacterias BLEE
- Tratamiento Enterobacterias ERC
- Tratamiento *P. aeruginosa* y *A. baumannii* - XDR
- Antibióticos más nuevos
- Conclusiones

Consolidado incidencia UPC adulto año 2018 (x 1.000 pacientes-día)

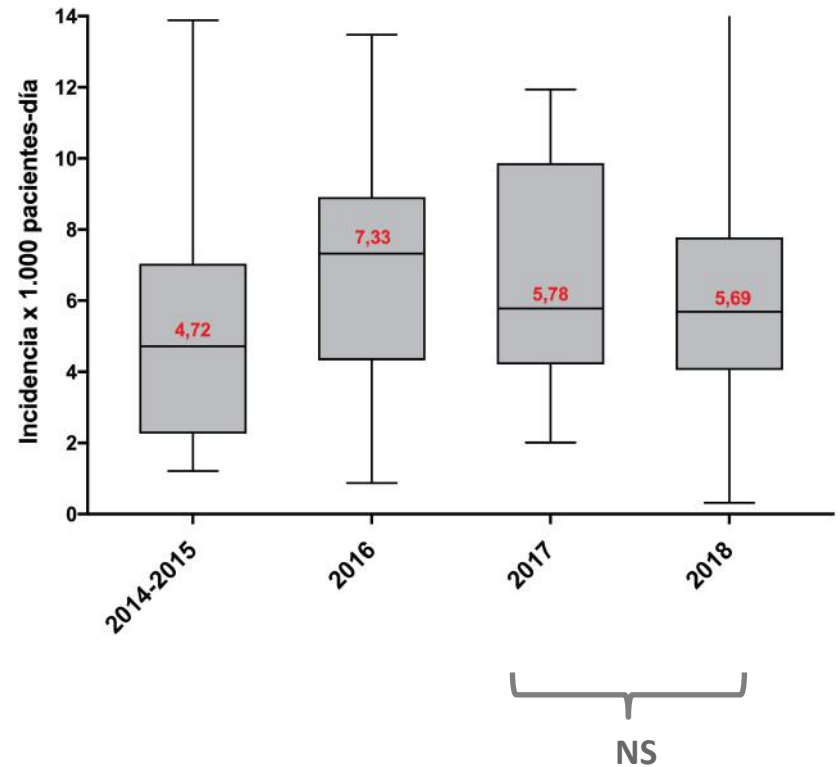


Incidencia *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE 2014-2018 UPC Adulto

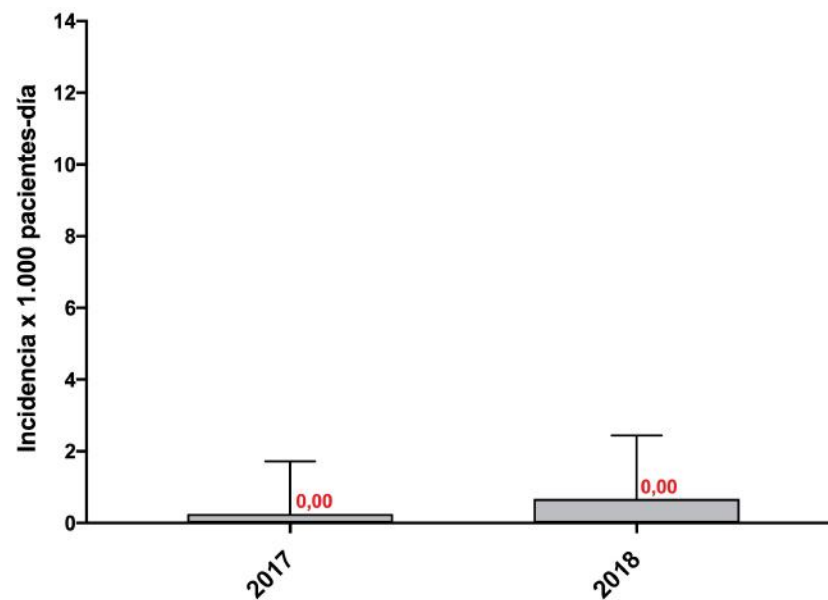
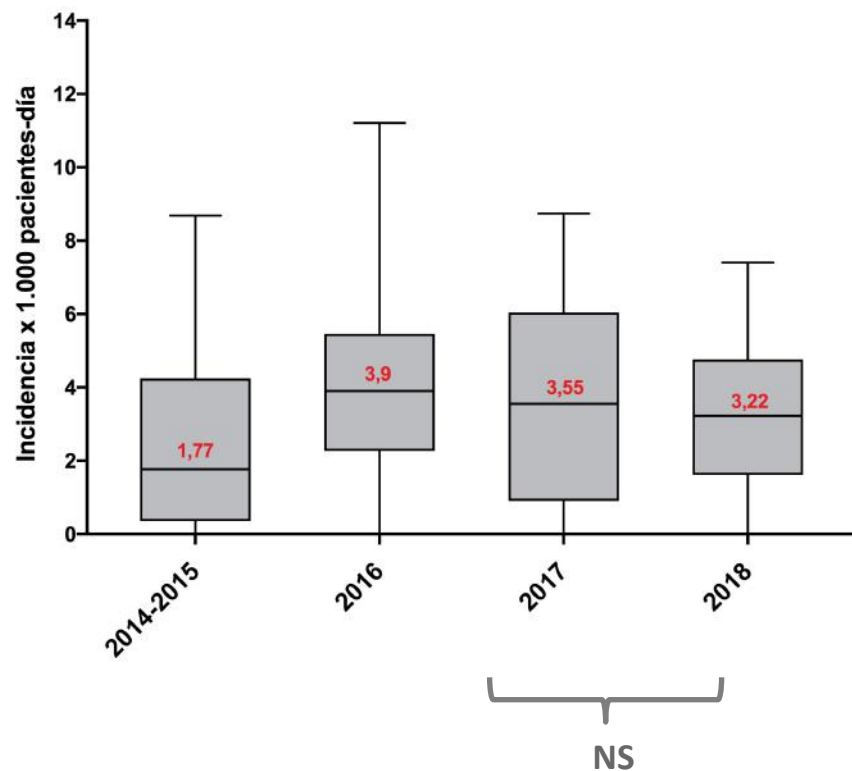
E. coli



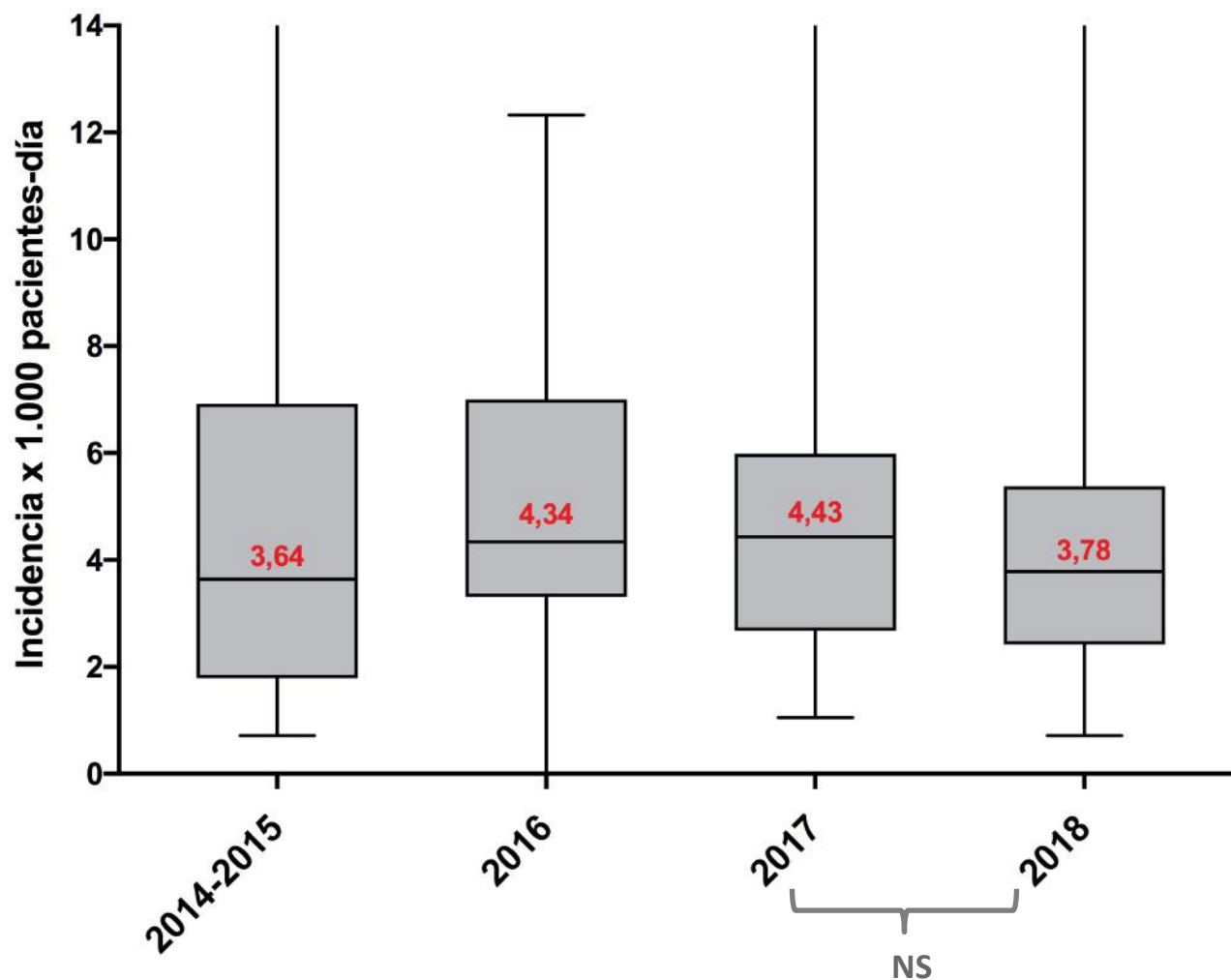
K. pneumoniae



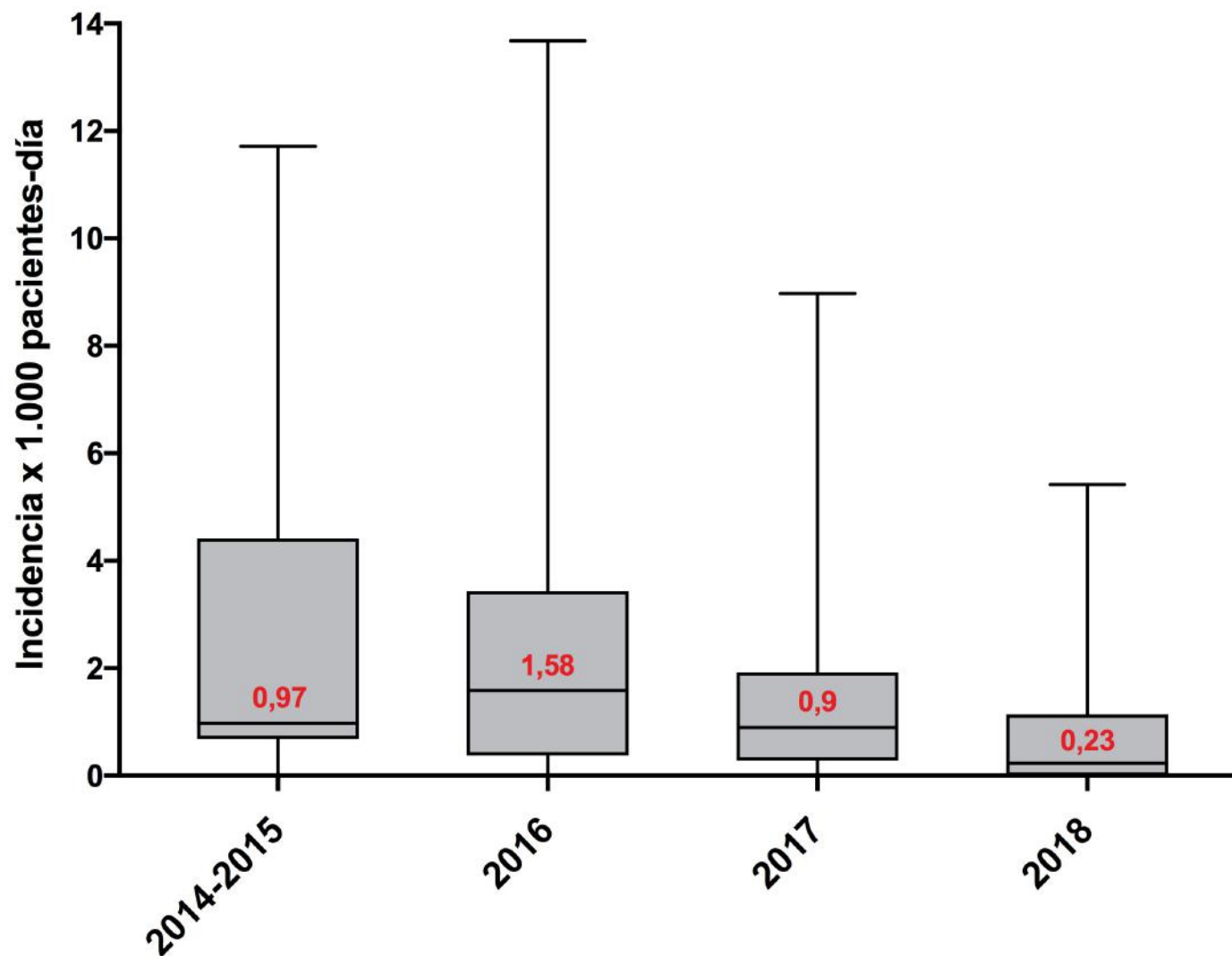
Incidencia Enterobacterias resistentes a carbapenémicos período 2014-2018 UPC Adulto



Incidencia *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos período 2014-2018 UPC Adulto



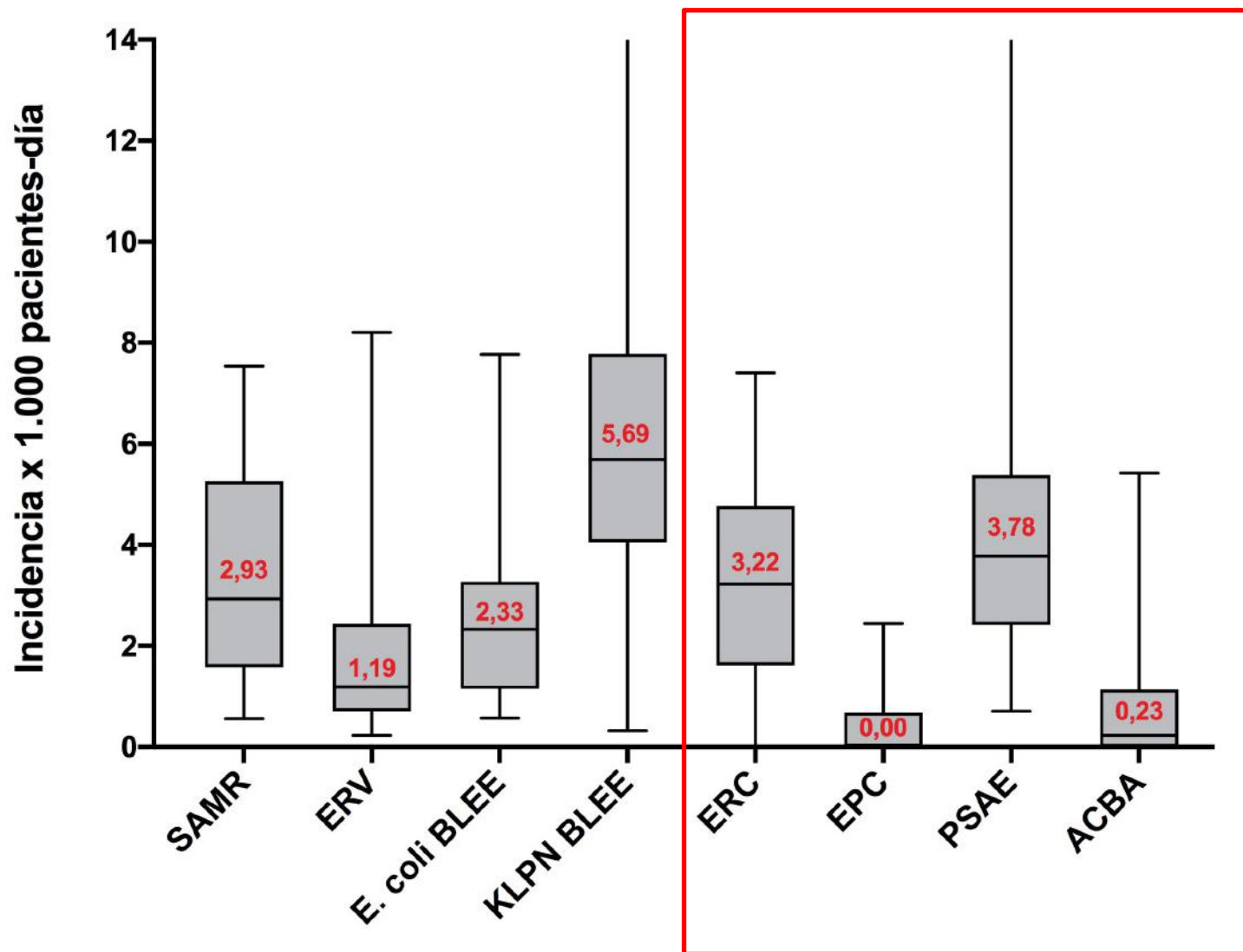
Incidencia *A. baumannii* resistente a carbapenémicos período 2014-2018 UPC Adulto



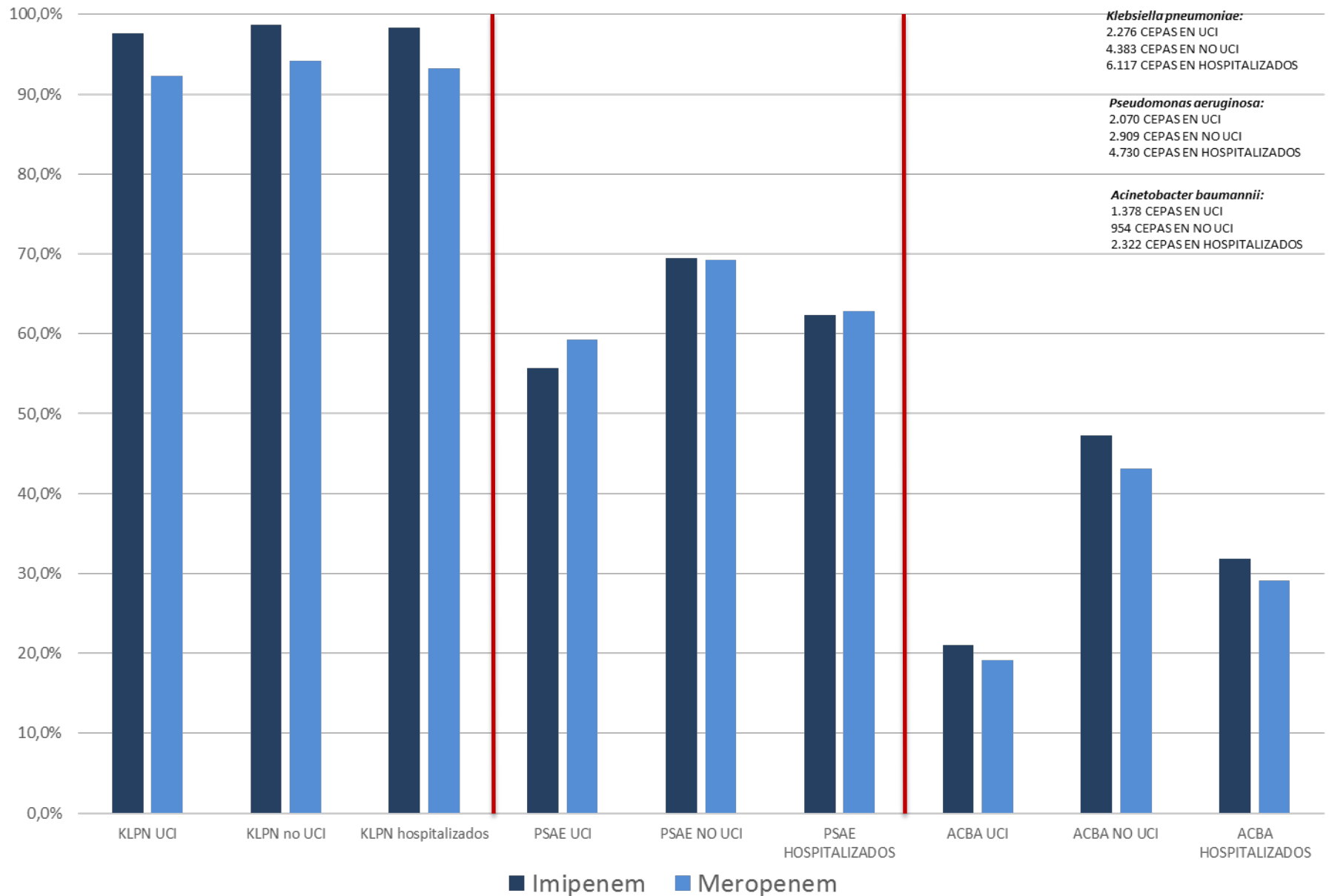
BGN. Estado Actual

- Enterobacterias productoras BLEE principal problema de resistencia actual en Chile
- Enterobacterias **resistente a carbapenémicos**. KPC es principal amenaza
- ***P. aeruginosa* y *A. baumannii* resistente a carbapenémicos situación terapéutica más crítica**

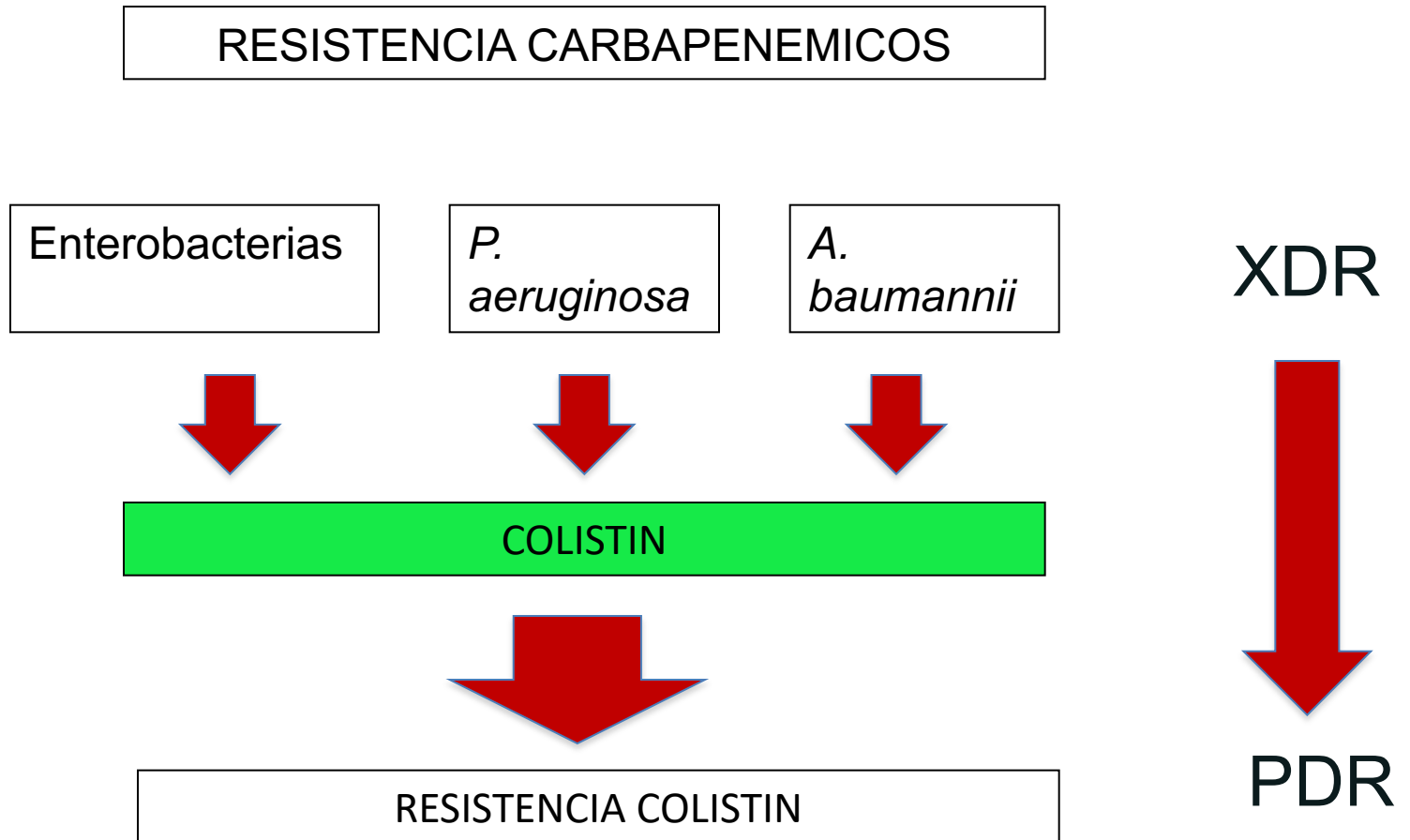
Consolidado incidencia UPC adulto año 2018 (x 1.000 pacientes-día)



Susceptibilidad de BGN a Carbapenémicos año 2015

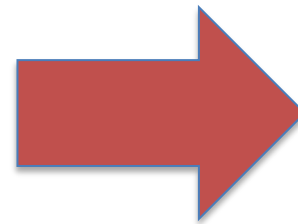


Uso y resistencia colistin



Problemas asociados a colistin

- Droga
- Administración
- Eficacia
- Toxicidad
- Resistencia Colistin



Alternativas

	% Resistencia
Enterobacterias	<5%
<i>P. aeruginosa</i>	3-5 %
<i>A. baumannii</i>	2 %

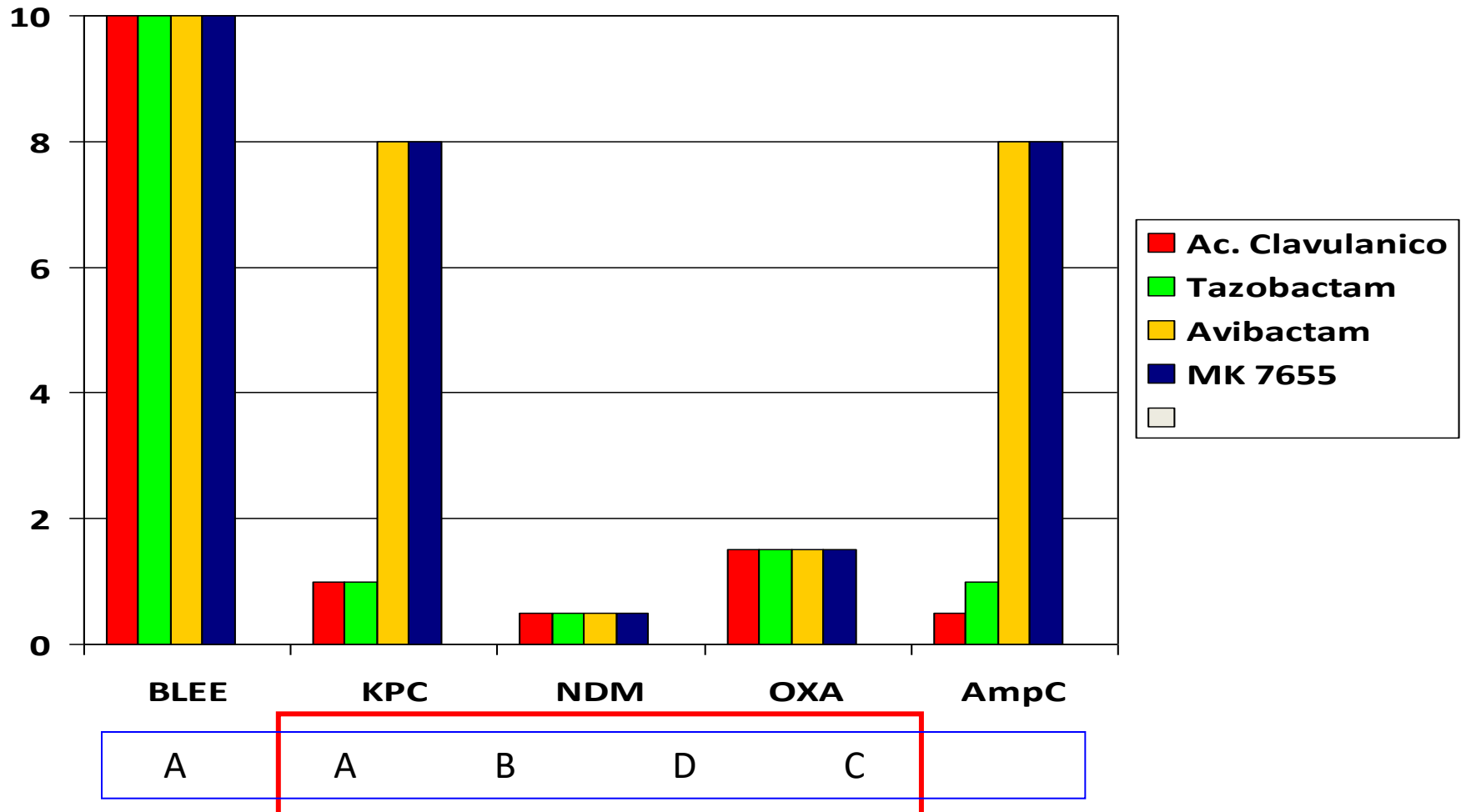
Nuevos antibióticos

Current developmental status and indications of new antibiotics active against multidrug resistant Gram-negative bacilli.

Category and Drug	Current Status	Indication
<i>“Old” β-lactam antibiotics combined with new β-lactamase inhibitors</i>		
Ceftazidime-avibactam	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis; cIAI (in combination with metronidazole); HAP / VAP due to susceptible aerobic Gram negative bacilli
Imipenem-relebactam	FDA - IDIQ “fast-track”	
Meropenem-vaborbactam	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis
Aztreonam-avibactam	Phase 3 trial	
<i>New β-lactam antibiotics</i>		
Ceftolozane-tazobactam	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis; cIAI (in combination with metronidazole)
Cefiderocol (S-649266)	Phase 3 trial	
<i>Non-β-lactam antibiotics</i>		
Plazomicin	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis
Eravacycline	FDA-approved	cIAI

FDA = Food and Drug Administration; IDIQ = indefinite delivery/indefinite quantity;

Inhibidores de betalactamasas



Agenda

- Introducción. Resistencia bacteriana Chile 2018
- Tratamiento Enterobacterias BLEE
- **Tratamiento Enterobacterias ERC**
- Tratamiento *P. aeruginosa* y *A. baumannii* - XDR
- Antibióticos más nuevos
- Conclusiones

Enterobacteria resistente a carbapenémicos (XDR)

RESULTADO DE CULTIVO:

Hubo desarrollo de *Enterobacter* spp en muy escasa cantidad

Observaciones: Tigeciclina: Sensible

Colistin: 0.5 ug/ml

No están disponibles los puntos de corte de Colistin para *Enterobacterias*.

Puntos de corte de Colistin para bacilos (-) no fermentadores:

Sensible: S ≤2

Resistente: S ≥4

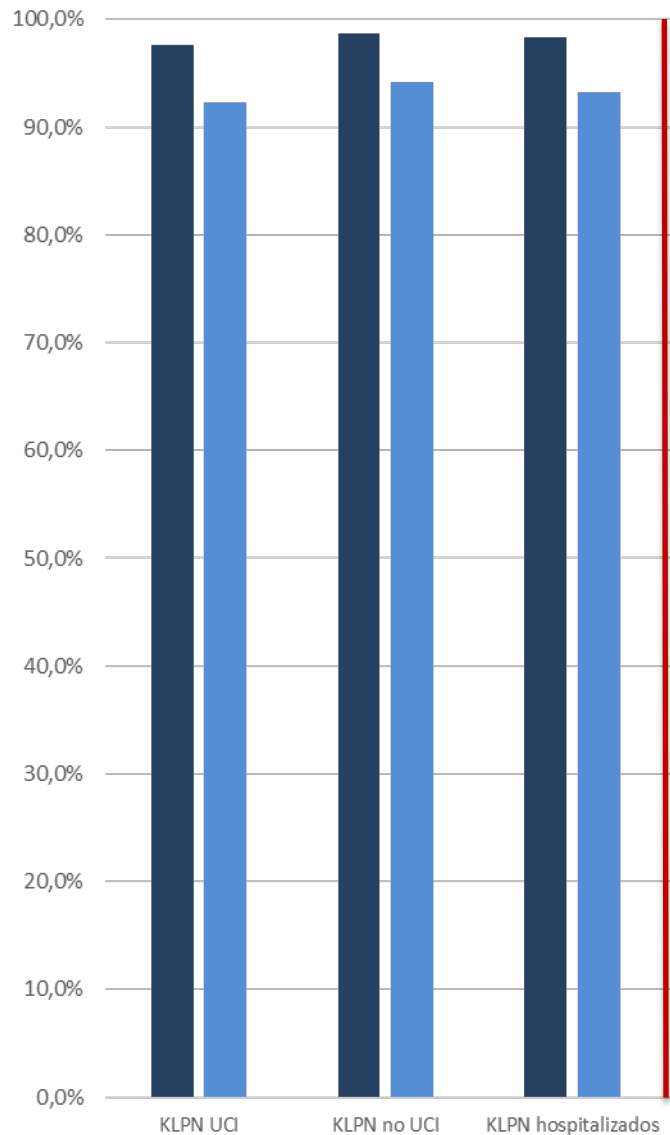
ANTI-BIOGRAMA FECHA 12-02-2006

ANTI-BIOGRAMA POR CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA CIM (ug/mL)

CEPA: *Enterobacter* spp

ANTI-BIOTICO	RESULTADO	CIM Probadas
AMIKACINA	R64	(16, 32, 64)
AMPIC/SULB	R32	(8, 16, 32)
AMPICILINA	R32	(8, 16, 32)
CEFAZOLINA	R32	(8, 16, 32)
CEFEPIME	R32	(8, 16, 32)
CEFIXIME	R4	(1, 2, 4)
CEFOP/SULB	R64	(16, 32, 64)
CEFOTAXIMA	R64	(8, 16, 32, 64)
CEFTAZIDIMA	R32	(8, 16, 32)
CEFUROXIMA	R32	(8, 16, 32)
CIPROFLOXACINO	R4	(1, 2, 4)
CLORAMFENICOL	R32	(8, 16, 32)
COTRIMOXAZOL	R80	(40, 80)
ERTAPENEM	R8	(2, 4, 8)
GENTAMICINA	R16	(4, 8, 16)
IMIPENEM	R16	(4, 8, 16)
MEROPENEM	R16	(4, 8, 16)
PIPER/TAZOB	R128	(16, 32, 64, 128)

Susceptibilidad de BGN a Carbapenémicos año 2015

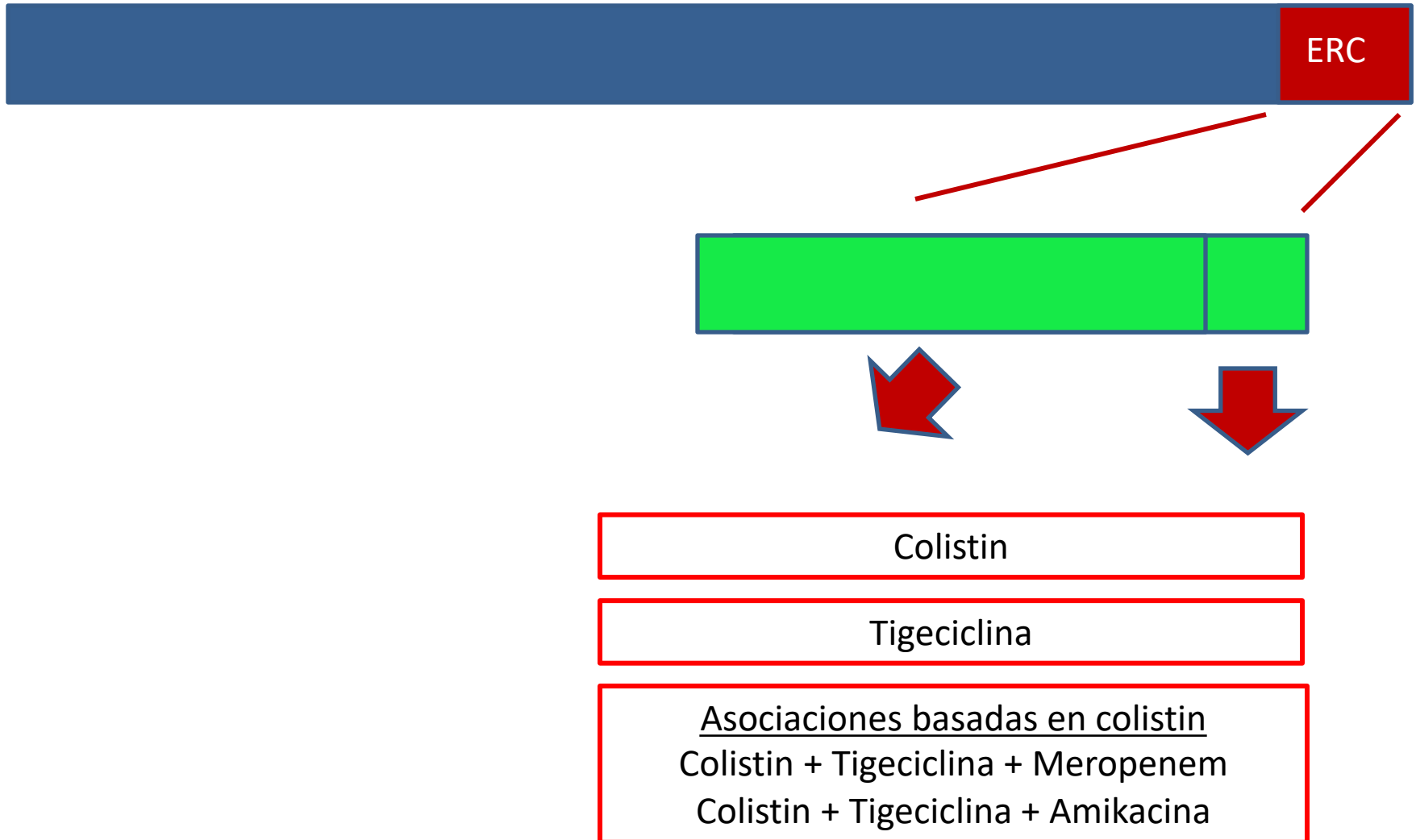


R carbapenémicos	5893	
Carbapenemasas	265	4,5%
Otros (BLSS + porinas)	96,5%	

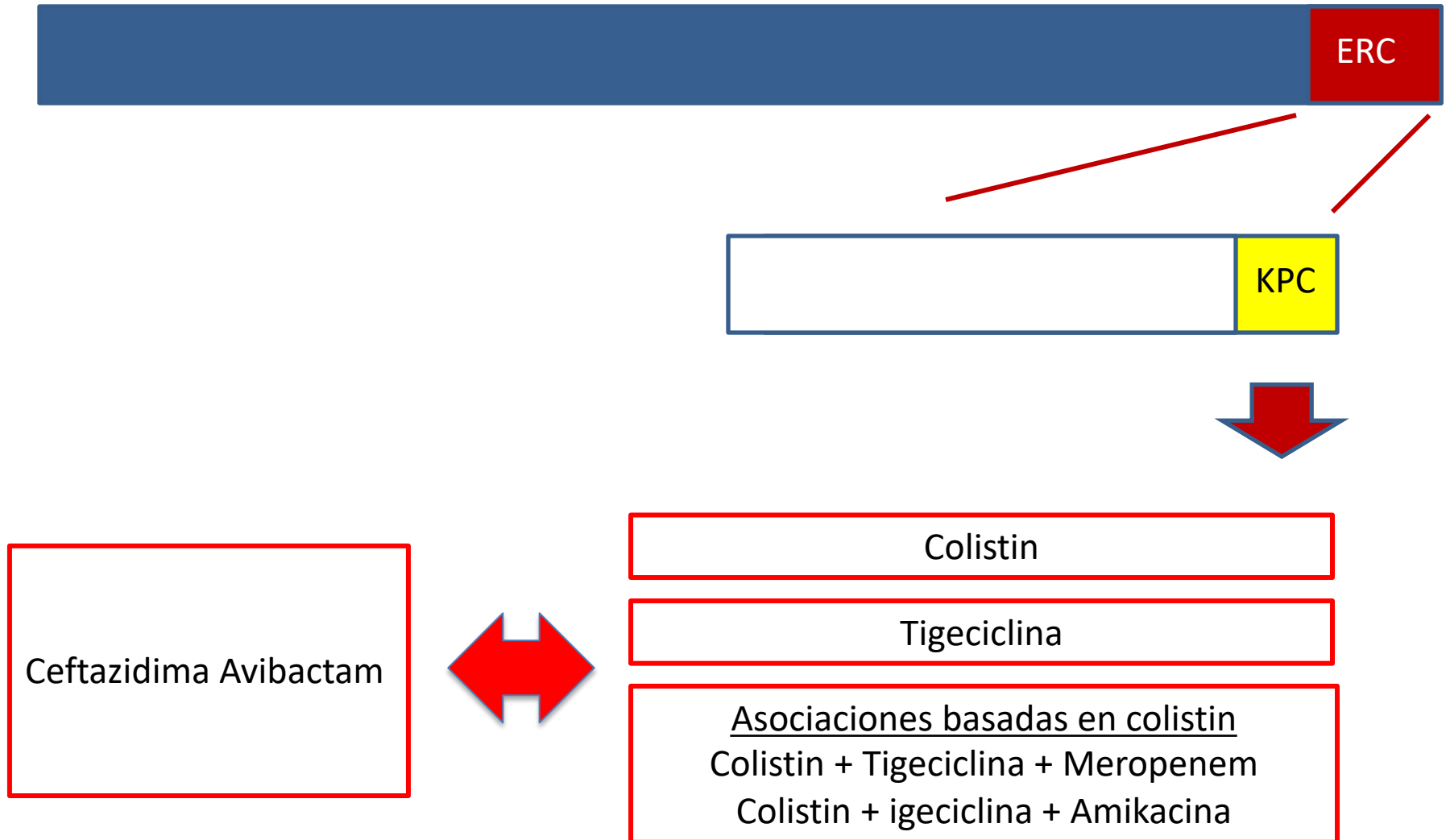
Carbapenemasas	265	
KPC	210	79,2%
Otros (NDM, VIM, OXA)	55	

■ Imipenem ■ Meropenem

Enterobacterias resistentes a carbapenémicos



Enterobacterias resistentes a carbapenémicos



Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

Ryan K. Shields,^{a,c} M. Hong Nguyen,^{a,c} Liang Chen,^d Ellen G. Press,^a
Brian A. Potoski,^{a,c,e} Rachel V. Marini,^c Yohei Doi,^{a,c} Barry N. Kreiswirth,^d
Cornelius J. Clancy^{a,b,f}

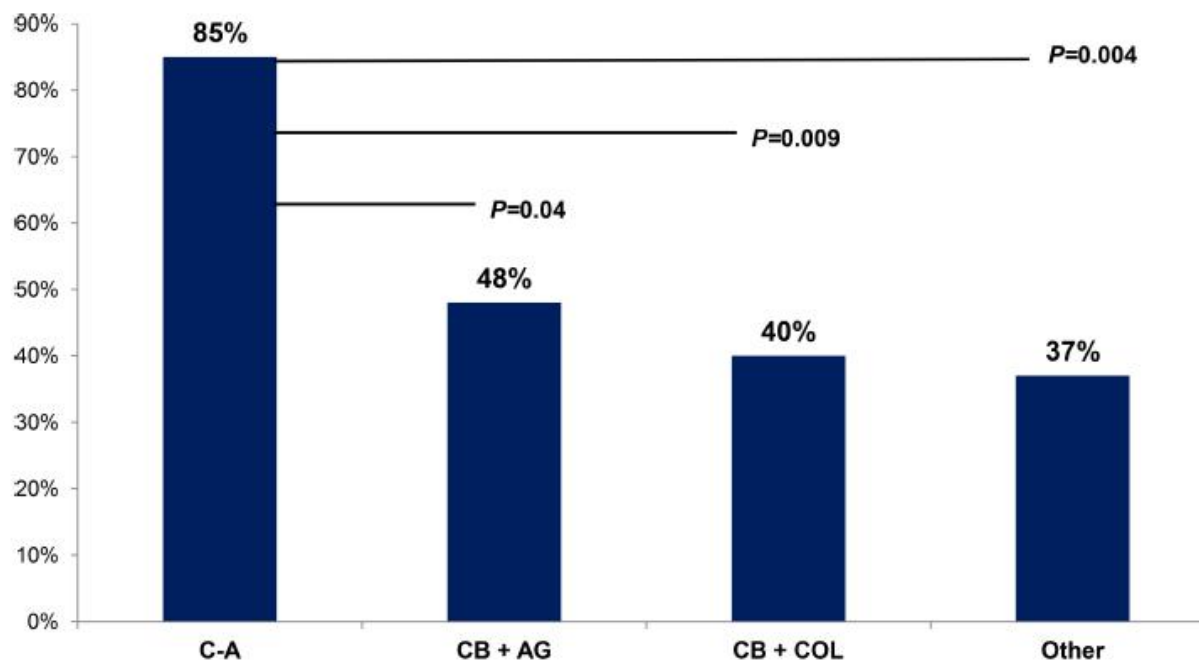


FIG 1 Rates of 30-day clinical success across treatment regimens. Among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia, rates of clinical success were significantly higher among patients receiving ceftazidime-avibactam than among those who received a carbapenem plus aminoglycoside ($P = 0.04$) or colistin ($P = 0.009$) or other regimens ($P = 0.004$). Other regimens included aminoglycoside ($n = 11$), carbapenem ($n = 8$), colistin ($n = 4$), tigecycline ($n = 4$), and ciprofloxacin ($n = 2$) monotherapy, as well as combination regimens of colistin plus tigecycline ($n = 3$), aminoglycoside plus tigecycline ($n = 2$), and 1 each of aminoglycoside plus cefepime, aminoglycoside plus colistin plus tigecycline, colistin plus aztreonam, colistin plus cefepime, colistin plus ciprofloxacin, carbapenem plus doxycycline, and carbapenem plus tigecycline.

Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

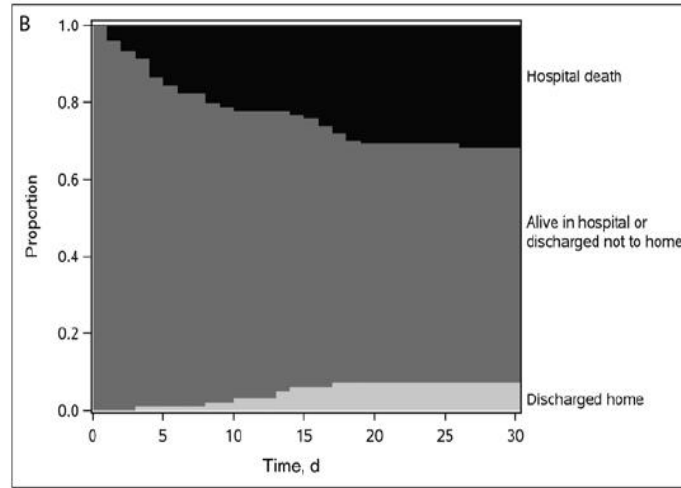
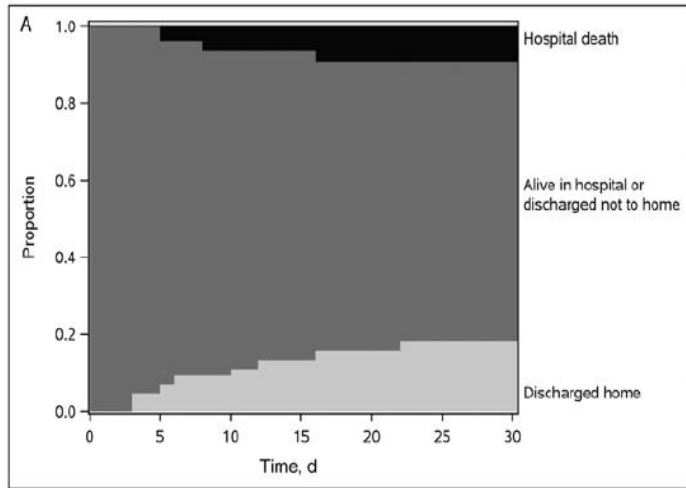
David van Duin,¹ Judith J. Lok,² Michelle Earley,² Eric Cober,³ Sandra S. Richter,⁴ Federico Perez,^{5,6} Robert A. Salata,⁶ Robert C. Kalayjian,⁷ Richard R. Watkins,^{8,9} Yohei Doi,¹⁰ Keith S. Kaye,¹¹ Vance G. Fowler Jr.,^{12,13} David L. Paterson,¹⁴ Robert A. Bonomo,^{5,6,15,16} and Scott Evans,² for the Antibacterial Resistance Leadership Group.

Clinical Infectious Diseases, Volume 66, Issue 2, 6 January 2018, Pages 163–171,

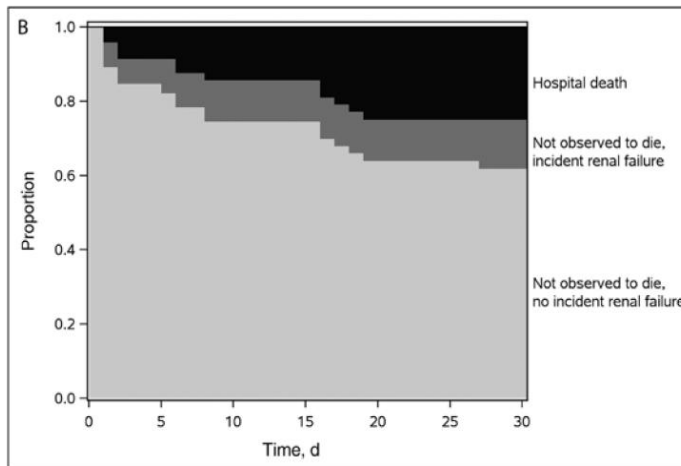
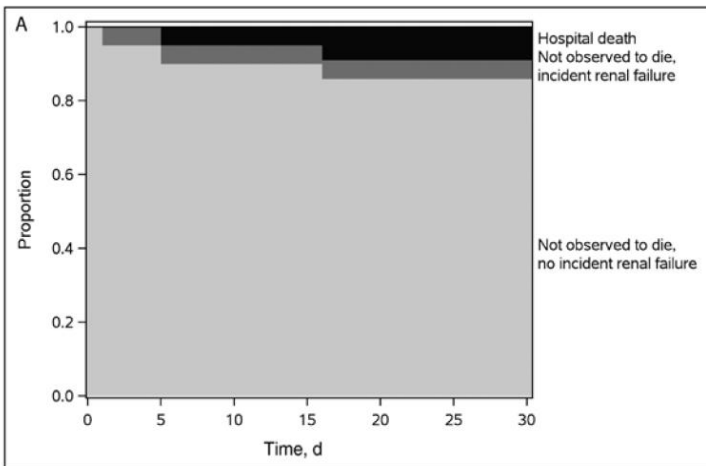
Results. Thirty-eight patients were treated first with ceftazidime-avibactam and 99 with colistin. Most patients received additional anti-CRE agents as part of their treatment. Bloodstream (n = 63; 46%) and respiratory (n = 30; 22%) infections were most common. In patients treated with ceftazidime-avibactam versus colistin, IPTW-adjusted all-cause hospital mortality 30 days after starting treatment was 9% versus 32%, respectively (difference, 23%; 95% bootstrap confidence interval, 9%–35%; $P = .001$). In an analysis of disposition at 30 days, patients treated with ceftazidime-avibactam, compared with those treated within colistin, had an IPTW-adjusted probability of a better outcome of 64% (95% confidence interval, 57%–71%). Partial credit analyses indicated uniform superiority of ceftazidime-avibactam to colistin.

Conclusions. Ceftazidime-avibactam may be a reasonable alternative to colistin in the treatment of *K. pneumoniae* carbapenemase-producing CRE infections. These findings require confirmation in a randomized controlled trial.

Resultados clínicos



- Estudio observacional
- Reclutamiento 2011-2016
- Dosis colistin sin carga y en general dosis bajas
- Sofisticado análisis estadístico
- Grupo colistin más viejo (p menor a 0.04)
- Grupo colistin enf. grave 40 % vs 18% ($p < 0.02$)

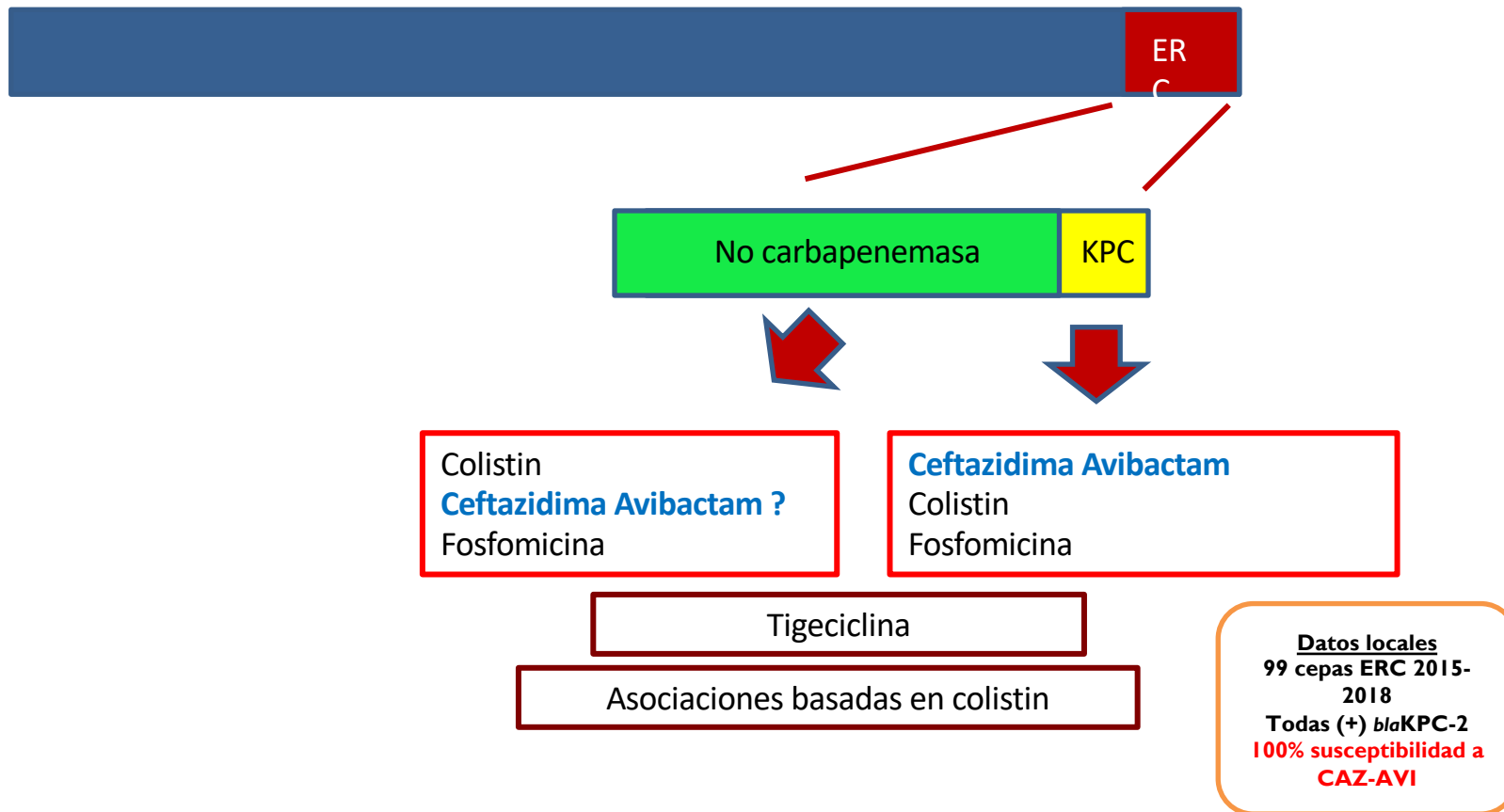


Susceptibilidad a Ceftazidima/Avibactam en *Enterobacteriaceae* Productoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (*bla_{KPC}*)

Spencer María^{1,6}, Quezada Martha², Rivas Lina^{1,6}, Lam Marusella², Conde Christian¹, Vargas Paulina^{1,6}
Valdivieso Francisca^{3,4}, Coria Paulina^{3,4}, Araos Rafael^{1,6}, Munita José M.^{1,5,6}, García Patricia²

Resultados: Se analizaron 99 ERC, 44 provenientes de pacientes adultos y 55 de pacientes pediátricos; de estas, 73 provenían de vigilancias y 26 de pacientes con sospecha de infección. Del total de cepas analizadas, 50% fueron identificadas como *Klebsiella pneumoniae*, 9% *Klebsiella oxytoca*, 13% *Enterobacter* complex, 10% *Escherichia coli*, 16% *Citrobacter* spp. y 1% como *Raoultella ornithinolytica*. Todas las cepas fueron positivas para el gen *bla_{KPC}*-2. El perfil de resistencia demostró niveles dispares de resistencia a cefalosporinas (cefazolina 99%, cefotaxima 89% y cefuroxima 98%), ciprofloxacino (64%), piperacilina/tazobactam (85%) y aminoglucósidos (amikacina 8% y gentamicina 19%). Respecto a los carbapenémicos, solo 26 aislamientos fueron resistentes a ertapenem, imipenem y meropenem, mientras que 11 cepas fueron susceptibles todos los carbapenémicos analizados. Por otro lado, 31 cepas fueron resistentes a ertapenem, pero susceptibles a imipenem y meropenem. Se observó que 24 aislamientos fueron no susceptibles a ertapenem y imipenem, y susceptibles a meropenem. Todas las cepas fueron susceptibles a CAZ/AVI con una CIM_{50/90} de 0.125/0.5 ug/dL, respectivamente.

Enterobacterias resistentes a carbapenémicos



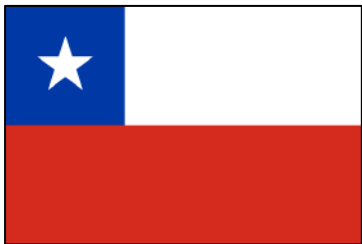
Mensajes finales



EE.UU. NE California.

- 62 aislados de ERC. 38 de ellos no productores de carbapenemasas.
- AmpC cromosomal 63% (24/38) - BLEE 34% (13/38) - AmpC plasmidial 29% (11/38)
- Expresión disminuida de porinas OmpC y OmpF 92% (35/38)
- **Susceptibilidad a ceftazidima/avibactam 100%**
- F. Senchyna et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Mar;93(3):250-257.

Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Mar;93(3):250-257



Chile. UC. Datos no publicados.

- 92 cepas con susceptibilidad disminuida a carbapenémicos.
- Ninguna de ellas productoras de carbapenemasas (Clase A, M β L ni Oxa-48).
- Test fenotípico AmpC 11/92 (11.9%) , Ampc + BLEE 11/92 (11.9%), BLEE 66/92 (71.7%).
- **Susceptibilidad a ceftazidima/avibactam 100%.**

Agenda

- Introducción. Resistencia bacteriana Chile 2018
- Tratamiento Enterobacterias BLEE
- Tratamiento Enterobacterias ERC
- **Tratamiento *P. aeruginosa* y *A. baumannii* - XDR**
- Antibióticos más nuevos
- Conclusiones

P. aeruginosa con resistencia carbapenémicos (XDR)

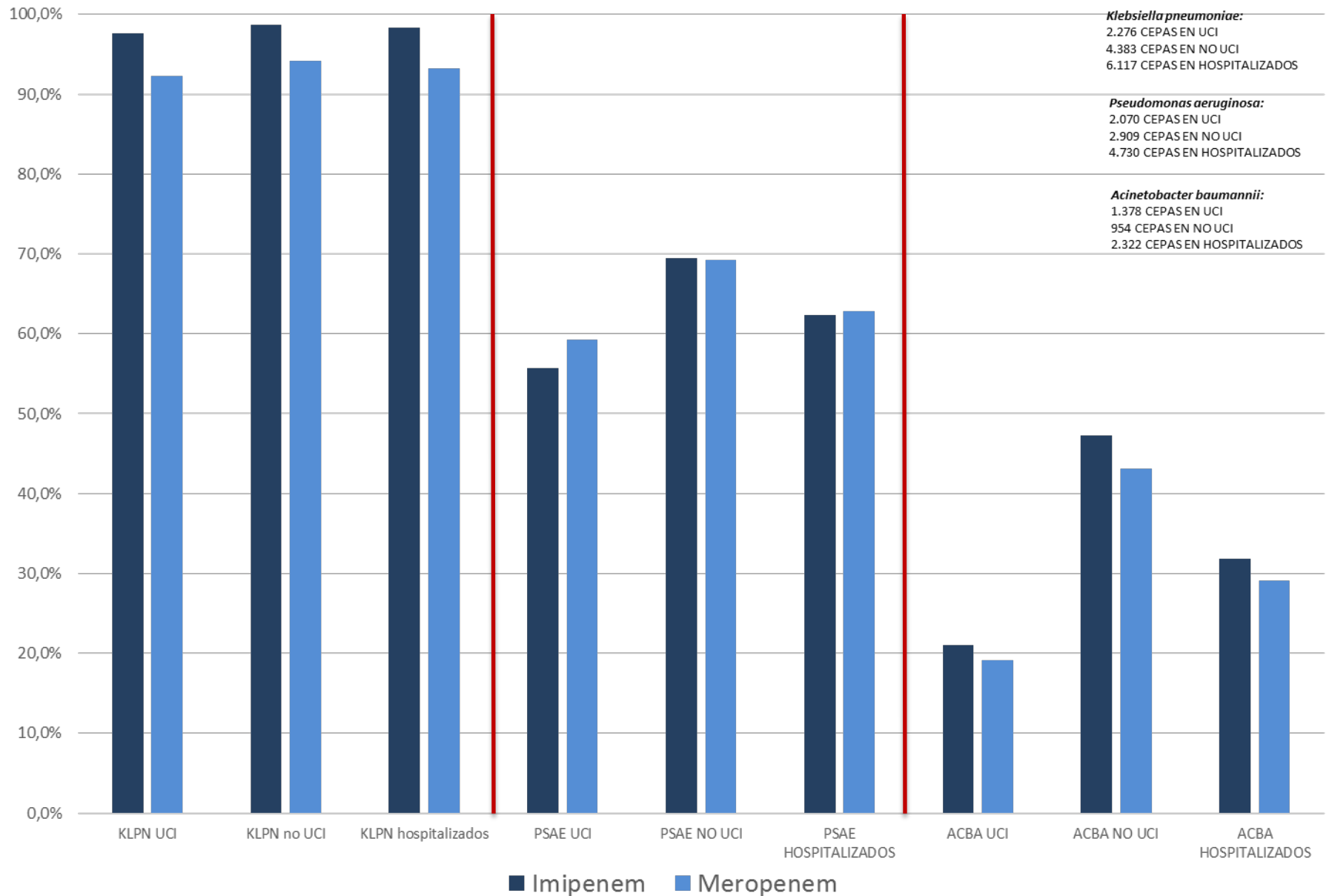
ANTIBIOGRAMA FECHA 18-02-2006

ANTIBIOGRAMA POR CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA CIM (ug/mL)

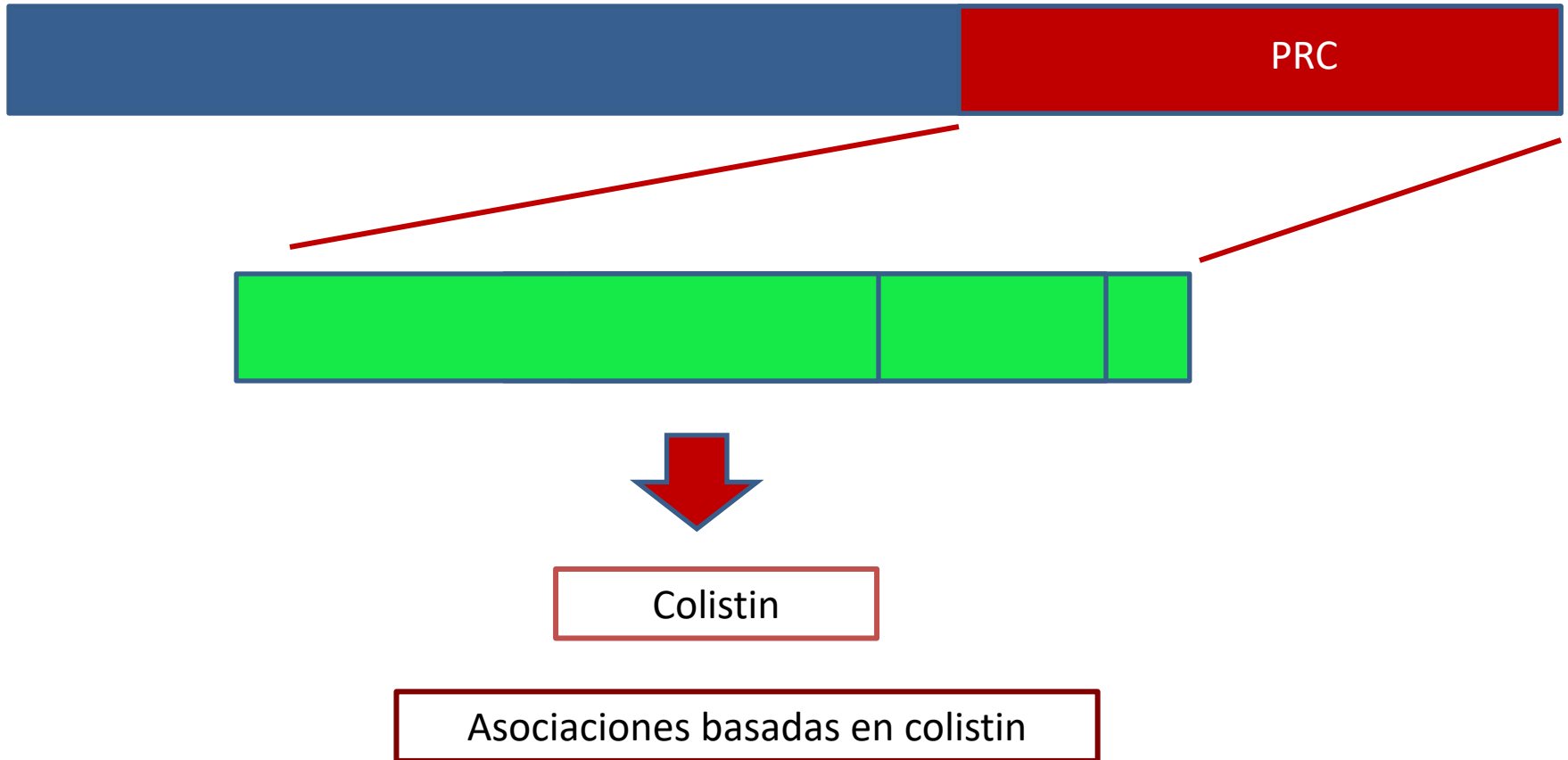
CEPA: *Pseudomonas aeruginosa*

ANTIBIOTICO	RESULTADO	CIM Probadas
AMIKACINA	R64	(16, 32, 64)
AZTREONAM	R32	(8, 16, 32)
CEFEPIME	R32	(8, 16, 32)
CEFOP/SULB	R64	(16, 32, 64)
CEFTAZIDIMA	R32	(8, 16, 32)
CIPROFLOXACINO	R4	(1, 2, 4)
GENTAMICINA	R16	(4, 8, 16)
IMIPENEM	R16	(4, 8, 16)
MEROPENEM	R16	(4, 8, 16)
PIPER/TAZOB	R128	(16, 32, 64, 128)

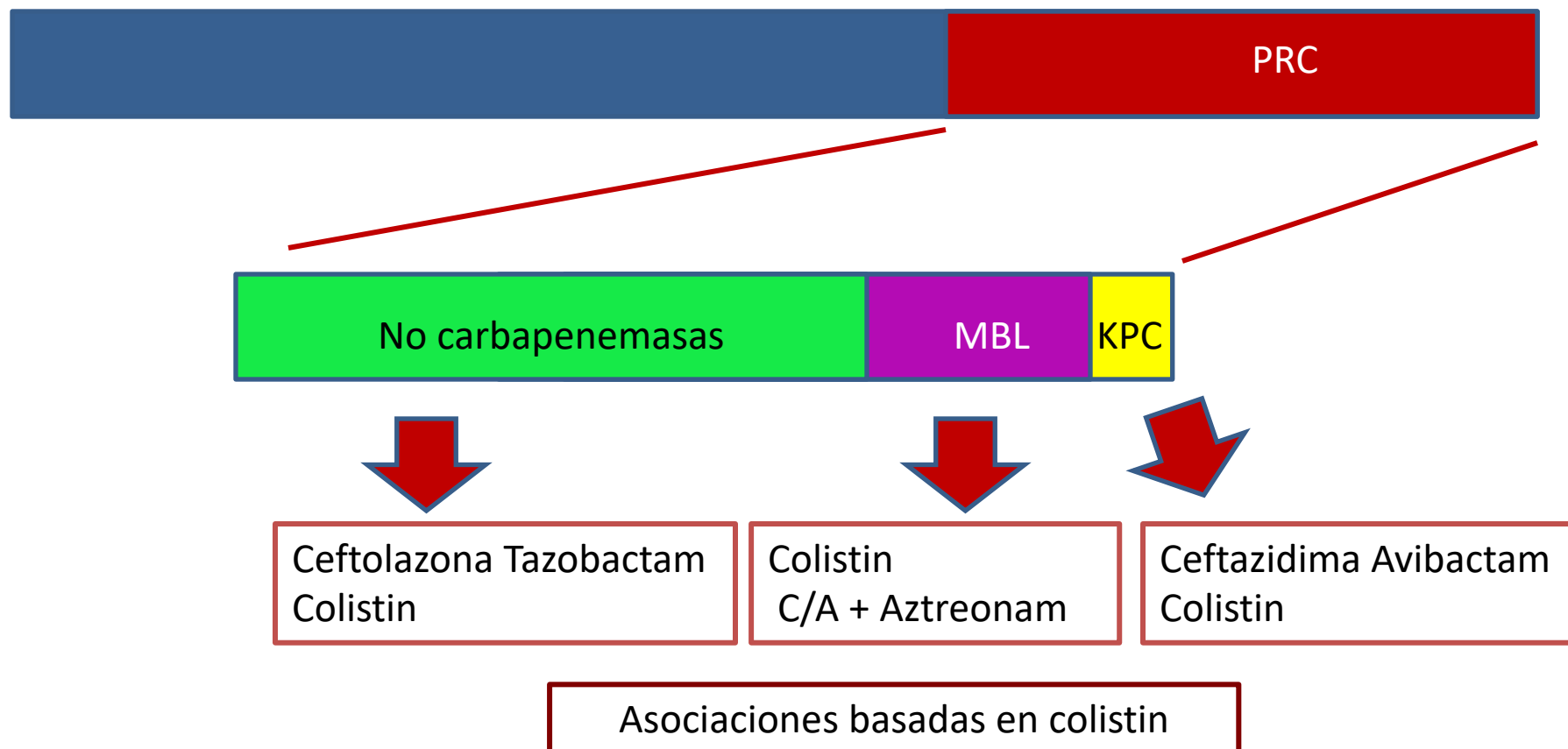
Susceptibilidad de BGN a Carbapenémicos año 2015



P. aeruginosa resistente a carbapenémicos



P. aeruginosa resistente a carbapenémicos



Acinetobacter baumannii con resistencia carbapenémicos (XDR)

RESULTADO CULTIVO AEROBICO:

Hubo desarrollo de *Acinetobacter baumannii*

Observaciones: Sensibilidad complementaria a :

Colistin : S <=2

Sensibilidad complementaria a Tigeciclina: Sensible

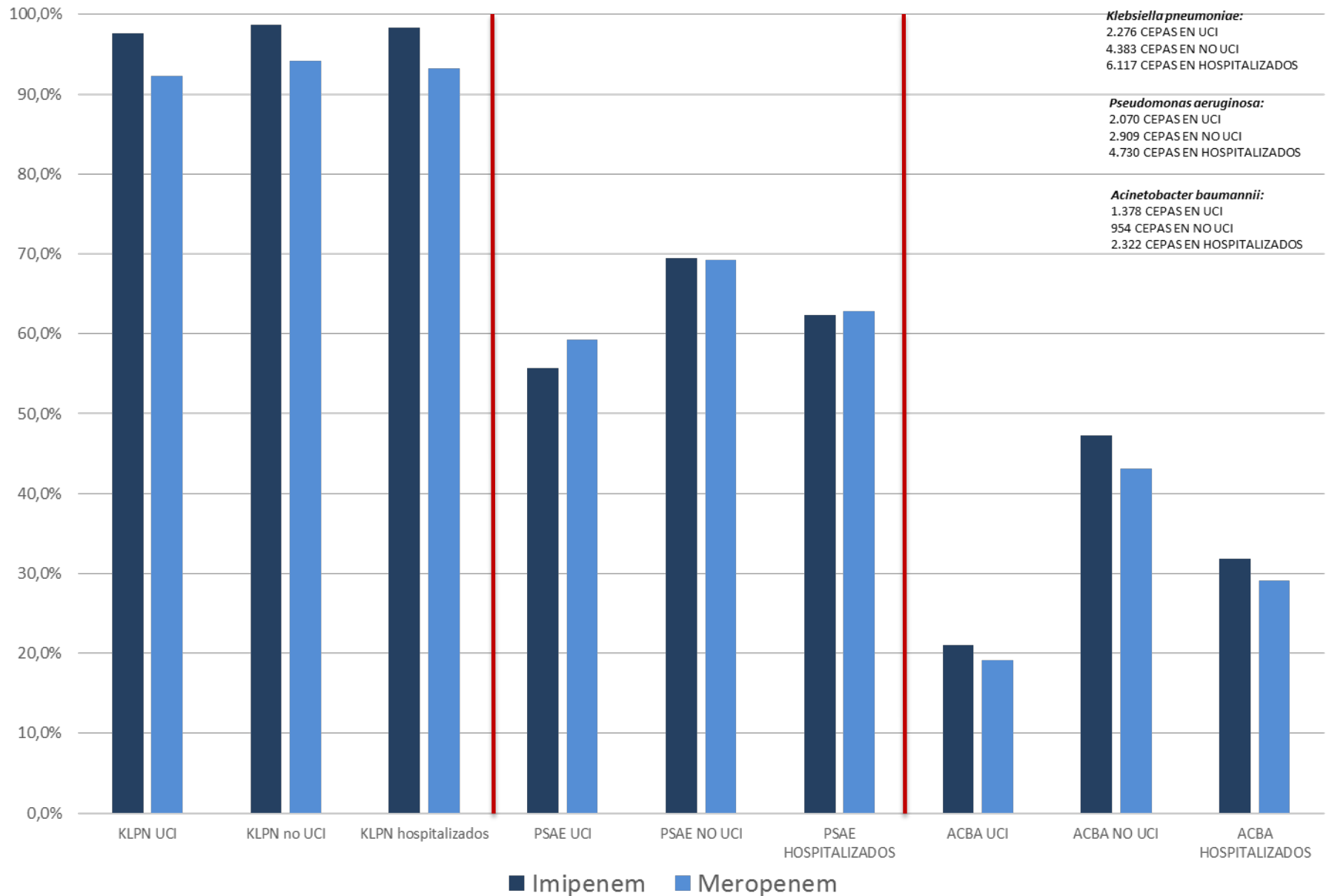
ANTIBIOGRAMA FECHA 20-04-2006

ANTIBIOGRAMA POR CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA CIM (ug/mL)

CEPA: *Acinetobacter baumannii*

ANTIBIOTICO	RESULTADO	CIM Probadas
AMIKACINA	R64	(16, 32, 64)
AMPIC/SULB	R32	(8, 16, 32)
AZTREONAM	R32	(8, 16, 32)
CEFEPIME	I16	(8, 16, 32)
CEFOP/SULB	I32	(16, 32, 64)
CEFTAZIDIMA	R32	(8, 16, 32)
CIPROFLOXACINO	R4	(1, 2, 4)
COTRIMOXAZOL	R80	(40, 80)
GENTAMICINA	R16	(4, 8, 16)
IMIPENEM	R16	(4, 8, 16)
MEROPENEM	R16	(4, 8, 16)
PIPER/TAZOB	I64	(16, 32, 64, 128)

Susceptibilidad de BGN a Carbapenémicos año 2015



A. baumannii resistente a carbapenémicos



Colistin
Tigeciclina

Asociaciones basadas en colistin

Agenda

- Introducción. Resistencia bacteriana Chile 2018
- Tratamiento Enterobacterias BLEE
- Tratamiento Enterobacterias ERC
- Tratamiento *P. aeruginosa* y *A. baumannii* - XDR
- **Antibióticos más nuevos**
- Conclusiones

Nuevos antibióticos

Current developmental status and indications of new antibiotics active against multidrug resistant Gram-negative bacilli.

Category and Drug	Current Status	Indication
<i>“Old” β-lactam antibiotics combined with new β-lactamase inhibitors</i>		
Ceftazidime-avibactam	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis; cIAI (in combination with metronidazole); HAP / VAP due to susceptible aerobic Gram negative bacilli
Imipenem-relebactam	FDA - IDIQ “fast-track”	
Meropenem-vaborbactam	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis
Aztreonam-avibactam	Phase 3 trial	
<i>New β-lactam antibiotics</i>		
Ceftolozane-tazobactam	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis; cIAI (in combination with metronidazole)
Cefiderocol (S-649266)	Phase 3 trial	
<i>Non-β-lactam antibiotics</i>		
Plazomicin	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis
Eravacycline	FDA-approved	cIAI

FDA = Food and Drug Administration; IDIQ = indefinite delivery/indefinite quantity;

Nuevos estudios para BGN -RC

Randomized clinical trials in patients with carbapenem-resistant organisms.

Trial number	Drug	Comparator	Type of infection
NCT02168946	Meropenem-vaborbactam	Best available therapy	BSI or HAP or cUTI/acute pyelonephritis due to CRE
NCT02452047	Imipenem- relebactam	Imipenem plus colistin	HAP; cIAI; cUTI due to CR-GNB
NCT02714595	Cefiderocol (S-649266)	Best available therapy	HAP; cUTI; BSI; sepsis due to CRE, CR-GNB
NCT01597973	Colistin plus meropenem	Colistin monotherapy	BSI or pneumonia due to CRE, XDR- <i>Pseudomonas</i> or XDR- <i>Acinetobacter</i>
NCT01732250	Colistin plus meropenem	Colistin monotherapy	BSI, pneumonia or UTI due to CR, colistin susceptible organisms
NCT03159078	Polymyxin B	Polymyxin B plus carbapenem	BSI, HAP, VAP, cUTI due to CR polymyxin susceptible only organisms

Agenda

- Introducción. Resistencia bacteriana Chile 2018
- Tratamiento Enterobacterias BLEE
- Tratamiento Enterobacterias ERC
- Tratamiento *P. aeruginosa* y *A. baumannii* - XDR
- Antibióticos más nuevos
- **Conclusiones**

Resistencia carbapenémicos

Alternativas a colistin

- Enterobacterias

- BLEE + porinas
- KPC
- NDM, VIM, OXA

Ceftazidima avibactam

Ceftazidima avibactam

?

- *P. aeruginosa*

- Porinas
- MBL (VIM)
- KPC

Ceftolazona Tazobactam

?

Ceftazidima avibactam

- *A. baumannii*

- OXA

?

Implementación / Recomendaciones

Requerimientos generales

- Idealmente con estudio susceptibilidad en cepas chilenas
- Tener a nivel local (o centro de referencia) un test de susceptibilidad confiable al menos para C/A para enterobacterias C/T para *P. aeruginosa*.
- Tener localmente un test para evaluar producción de carbapenemasas

Implementación / Recomendaciones

Usos . Conceptos generales

- No empírico
- No para BLEE
- No cuando hay alternativas razonables

Es Colistin alternativa razonable ?

Caftazidima /Avibactam

Indicaciones

- Enterobacterias resistentes a carbapenémicos
- Test carbapenemasas positivo

Evidencia :

- Datos de efectividad
- Menor toxicidad

Caftolazona / Tazobactam

- *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos
- No hay alternativa (XDR o PDR)
- Test de carbapenemasas negativo (descartar MBL)

- Uso versus colistin
- Evidencia ??
- Toxicidad menor

Conclusiones

- La resistencia bacteriana en BGN representa una situación crítica desde el punto de vista terapéutico.
- Tenemos muy pocas opciones terapéuticas, siendo colistin el antibiótico central y con muy pocas alternativas
- C/A y C/T representan nuevas y válidas alternativas a colistin. Vienen nuevos antibióticos.
- Tenemos que acordar como vamos a usar y proteger estos antibióticos

GRUPO COLABORATIVO DE RESISTENCIA BACTERIANA

