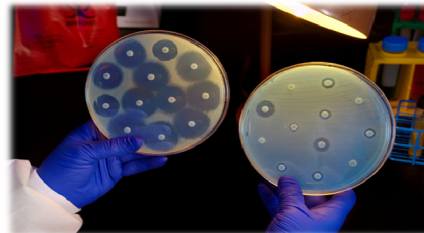


NOVEDADES EN EL TRAMIENTO DE MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES



Alfonso del Arco Jiménez

Grupo Enfermedades Infecciosas de la Unidad de Medicina Interna

Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella



35º Congreso Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)
6º Encuentro de Enfermería de
Medicina Interna de Andalucía

6-7 de Junio 2019
Campus Docente y Hospital S. Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, Sevilla



Sademi
Sociedad Andaluza de Medicina Interna

35º Congreso Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)
6º Encuentro de Enfermería de
Medicina Interna de Andalucía



aarco@hcs.es
[@alfonsodelarco1](https://twitter.com/alfonsodelarco1)

6-7 de Junio 2019
Campus Docente y Hospital S. Juan de Dios del Aljarafe
Bormujos, Sevilla

EN VIVO Siga el desarrollo de la jornada electoral del 26-M

SALUD

Resistencia antibiótica: el segundo registro en hospitales españoles confirma la gravedad

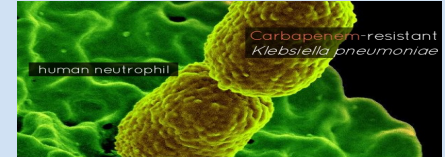
■ Los datos recogidos en 133 hospitales concluyen que más de 220.000 personas se infectarán este año con bacterias resistentes a antibióticos y 26.000 de ellas morirán.

Publicado el 23 de Mayo de 2019 - 14: 07

- **Estrategias para obtener los mejores resultados clínicos**

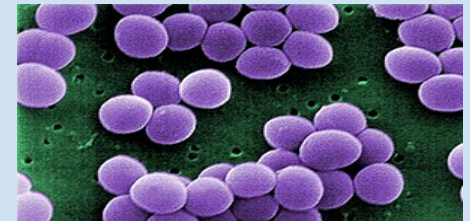
- **Novedades en el tratamiento de BGN**

- Emergencia de BGN productores carbapenemasas
- *P. aeruginosa* MR

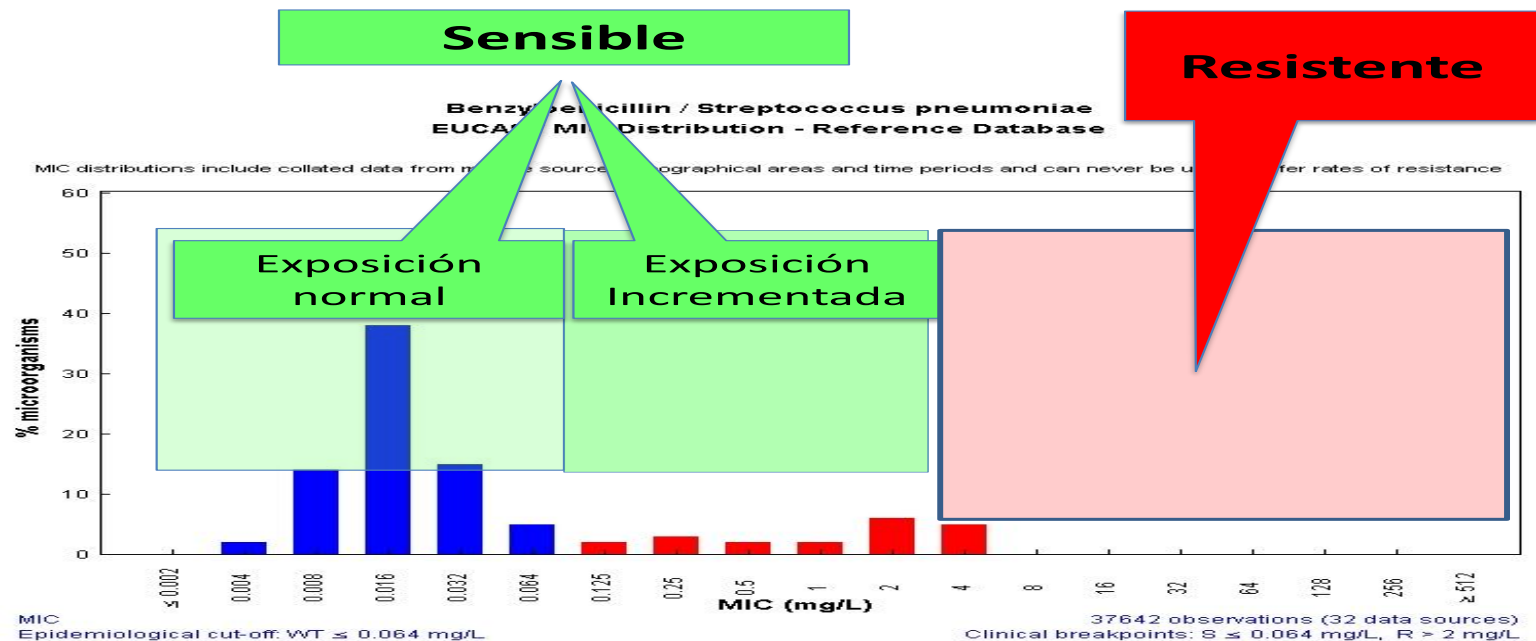


- **Novedades en el tratamiento de cocos grampositivos**

- S. aureus*
- Enterococo spp



SIR – Nuevas definiciones 2019



Sensible, cuando se incrementa la exposición (I)

I – Sensible, cuando se incrementa la exposición: Un microorganismo se categoriza como *Sensible*, cuando se incrementa la exposición*, cuando hay una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente está incrementada por ajuste del régimen de dosificación o por su concentración en el lugar de la infección.

*La exposición está en función del modo de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, así como la distribución, el metabolismo y la excreción del antimicrobiano, que pueden influir en el microorganismo infectante en el lugar de la infección.

Redefinición de S, I y R 2019

Redefinición de S, I y R 2019
www.eucast.org coesant-seimc.org/

6-7 de Junio 2019
Campus Docente y Hospital S. Juan de Dios del Aljarafe
Bormujos, Sevilla

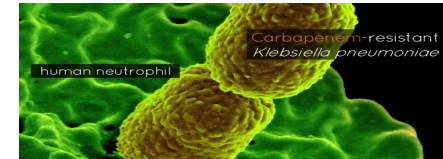


TABLE 3 | Potential combination therapeutic strategies and new antibiotics for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections.

Combination therapeutic strategies

High-dose tigecycline
High-dose prolonged-infusion of carbapenem
Double-carbapenem therapy



Aumento de exposición



Optimización Pk/Pd

New antibiotics

Ceftazidime/avibactam
Meropenem/vaborbactam
Plazomicin
Eravacycline

New antibiotics in development

Imipenem/cilastatin and relebactam
Cefiderocol



Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 704–712

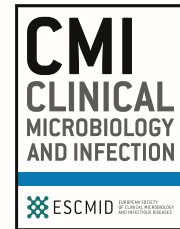


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Review

New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?

H. Wright ¹, R.A. Bonomo ², D.L. Paterson ^{1,*}

¹ The University of Queensland, Centre for Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital Campus, Brisbane, Australia

² Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, OH, USA

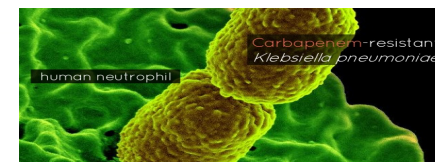


TABLE 1 | Classification and characteristics of major carbapenemases in *Enterobacteriaceae*.

Carbapenemase	KPC	MBLs (NDM, VIM, IMP)	OXA-48
Ambler molecular class	A	B	D
Substrates of hydrolysis	All β -lactams	All β -lactams except for aztreonam	Penicillins and carbapenems
Inhibited by classic β -lactamase inhibitors	Minimally	No	No
Inhibited by avibactam	Yes	No	Yes
Inhibited by vaborbactam	Yes	No	No
Inhibited by relebactam	Yes	No	No
Common species in <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.	NDM: <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> VIM: <i>K. pneumoniae</i> IMP: <i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>

KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- β -lactamase; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; VIM, Verona integrin-encoded metallo- β -lactamase; IMP, imipenemase; OXA, oxacillinase.

¿ MONOTERAPIA O TRATAMIENTO COMBINADO PARA BGN PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS?

ORIGINAL ARTICLE



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

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

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

BSI = bloodstream infection.

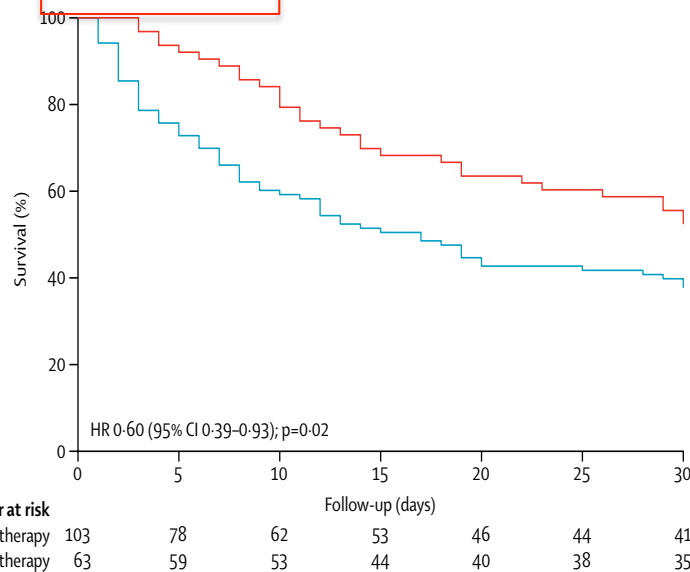


Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

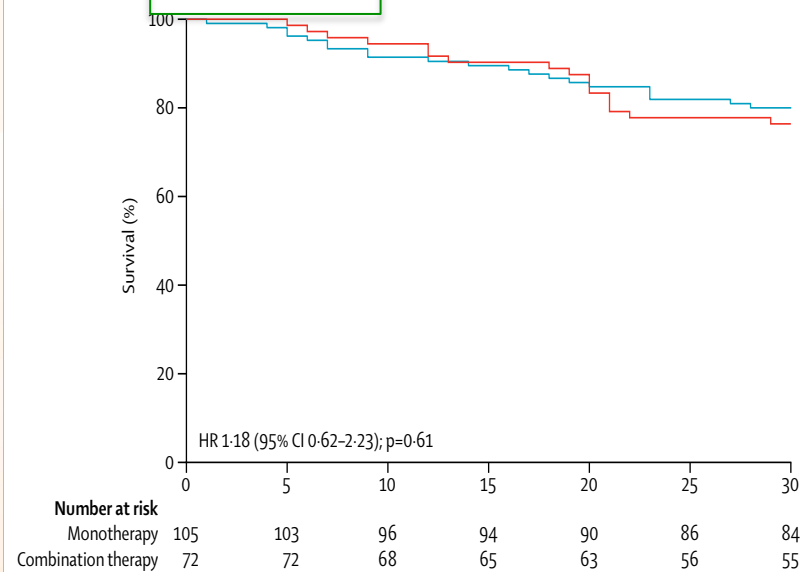
Who benefits from antimicrobial combination therapy?



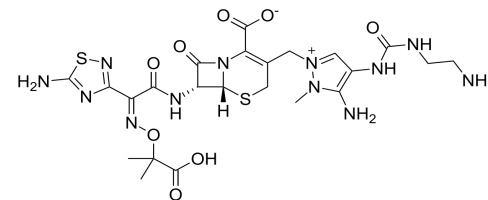
C High mortality score (8–15)



B Low mortality score (0–7)



CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM



- Gran actividad frente de *P aeruginosa*
- Alta afinidad a PBP1b, PBP1c, and PBP3
- Estabilidad frente a beta-lactamasas AmpC
- Actividad frente a BGN productores de BLEEs
- Punto de corte establecido MIC90 of inferior o igual 4 mg/L
- Sin actividad frente a carbapenemasas tipo A y B
- Ensayos clínicos comparativos de no inferioridad en infección urinaria e intraabdominal frente levofloxacino y meropenem respectivamente (ASPECT ITU y ASPECT IA)
- Reciente en el estudio ASPECT-NP demostró la no inferioridad frente a meropenem

CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM

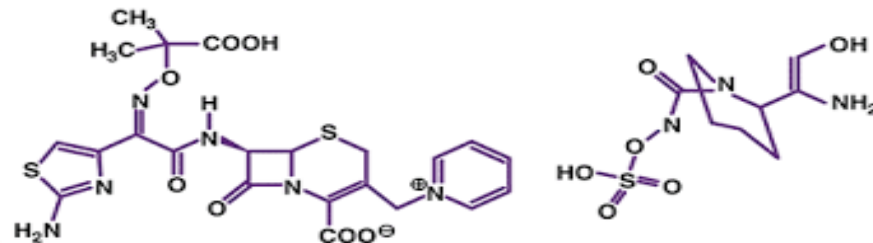


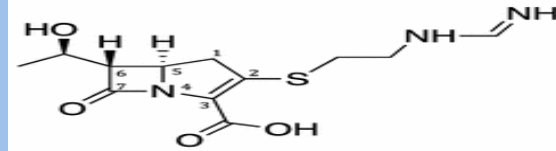
Figure 2. Ceftazidime-Avibactam (Avycaz)

- Actividad frente a carbapenemasas tipos A, C y algunas cepas de clase D
- No actividad frente a la clase B (metalobetalactamasas)
- Actividad variable frente a P aeruginosa MDR
- Estudio en c IAI junto a metronidazol vs meropenem (RECLAM)
- Estudio en c UTI vs doripenem (RECAPTURE)
- Estudio en NP (incluye VAP) vs meropenem (REPROVE)

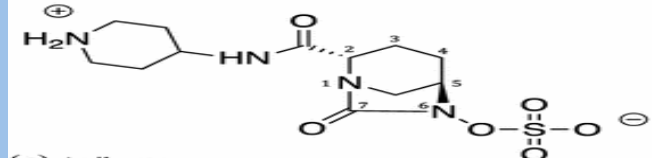
Imipenem/cilastatin + Relebactam

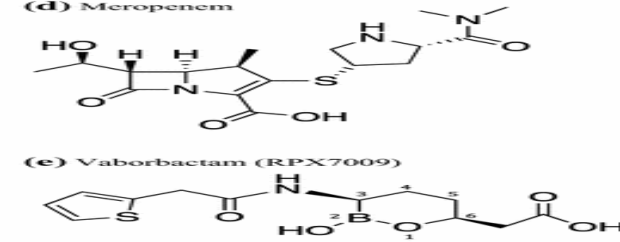
- Actividad frente a EPC clase A y C
- No actividad frente a clase D
- Estudios fase II en ITU e IIA
- RESTORE-IMI 1 estudio comparativo de imipenem-cilastatina + relebactam vs IMP+Colistina en infección urinaria o intraabdominal complicadas y neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica
- **Menor mortalidad** por cualquier causa en día 28 con imipenem-cilastatina + relebactam

(a) Imipenem



(b) Relebactam (MK-7655)





MEROPENEM-VABORBACTAM

Espectro similar meropenem y frente a EPC tipo A y C

Estudio TANGO 1

- Multicentrico, randomizado, doble ciego vs piperacilina-tazobactam en ITU complicada. SUPERIORIDAD

Estudio TANGO 2

- Multicentrico, randomizado, abierto frente a la mejor opción terapéutica en ITU, neumonía, bacteriemia e infección intraabdominal en infecciones por EPC.

Mayor eficacia y menos efectos adversos

METALOBETALACTAMASAS O CLASE B DE AMBLER

Antimicrobial Agents and Chemotherapy – Research article

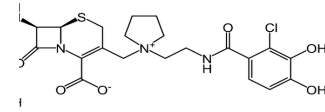
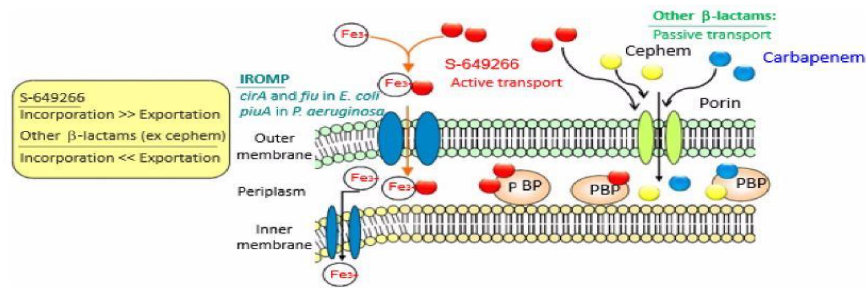
Aztreonam plus clavulanate, tazobactam or avibactam for the treatment of metallo- β -lactamase-producing-Gram negative related infections

Cécile EMERAUD,^{1,2,3,4} Lelia ESCAUT,⁵ Athénaïs BOUCLY,^{4,6,7} Nicolas FORTINEAU,^{1,2,3}
Rémy A. BONNIN,^{2,3,4} Thierry NAAS,^{1,2,3,4} Laurent DORTET^{1,2,3,4} *

¹Department of Bacteriology-Hygiene, Bicêtre Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France

- Aztreonam/ceftazidime-avibactam was the most potent combination to treat infections caused by MBL producers compared to aztreonam/amoxillin- clavulanate and aztreonam/ceftolozane-tazobactam.
- However, in many case aztreonam/amoxillin-clavulanate was found to be as efficient as aztreonam/ceftazidime- avibactam, offering the main advantage to be markedly cheaper

CEFIDEROCOL



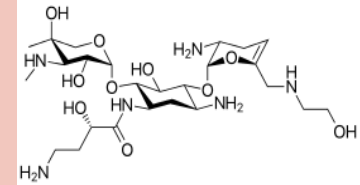
- Nuevas cefalosporina siderofora con actividad frente CRE (tipos KPC, NDM, IMP, VIM)
- *P. aeruginosa* MDR
- *A. baumannii* productor de OXA 48
- *S maltophilia*.
- Estudios de no inferioridad en cUTI vs imipenem-cilastatina
- Estudio **CREDIBLE** cefedirecol frente al mejor tratamiento disponible

Sheu, S et al. *Front. Microbiol.* 10:80. doi: 10.3389/fmicb.2019.00080

Wright H et al. *Clinical Microbiology and Infection* 23 (2017) 704e712

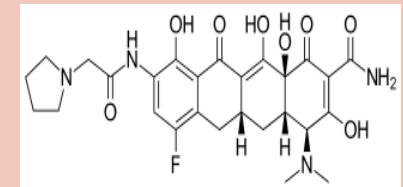
PLAZOMICINA

- Nuevo aminoglucósido con mayor actividad frente a enterobacterias productoras de carbapenemasas
- Similar actividad que otros aminoglucósidos frente a *P aeruginosa*
- Buena actividad frente a *Acinetobacter baumannii* productor de OXA-48
- Estudios realizados principalmente en c UTI



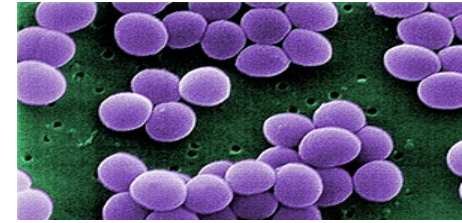
ERAVACICLINA

- Nuevo derivado de la familia de las tetraciclinas que inhibe la síntesis proteínica
- Actividad frente a KPC, OXA-48 y cepas NDM
- Buena correlación con sensibilidad de tigeciclina
- Fase III no inferioridad en cIAI (vs ertapenem) y cUTI (vs levofloxacino)



Agent	KPC-producer	NDM-producer	OXA-48-like-producer	Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aztreonam-avibactam						
Cefiderocol						
Ceftazidime-avibactam ¹						
Ceftolozane-tazobactam ¹						
Eravacycline ^{1,2}						
Fosfomycin (intravenous)						
Imipenem-relebactam ³						
Meropenem-vaborbactam ¹						
Plazomicin ^{1,4}						
Polymyxin B ^{1,5} or Colistin ^{1,5}						
Tigecycline ^{1,2}						





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Review

New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-positive bacteria

M. Abbas^{1,2,*}, M. Paul^{3,4}, A. Huttner^{1,2}

¹ Infection Control Programme, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

² Division of Infectious Diseases, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

³ Infectious Diseases Institute, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

⁴ The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

NUEVOS ANTIBIÓTICOS PARA TRATAMIENTO DE BACTERIAS GRAMPOSITIVO



Table 1

Summary of approval status, dosage, approximate costs, and spectrum of activity of the antibiotics

Molecule	FDA approval	EMA approval	Dose (for normal renal function)	Total cost (for normal renal function and adult of ~70 kg) ^a	Typical treatment duration (days)	Spectrum of activity	Inactive against	Reference
Ceftaroline	2010	2012	600 mg/12 h	€ 1320	10	MRSA CoNS PNS-SP BHS <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i> VRE ESBL-E <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[56–59]
Ceftobiprole	not approved	not approved ^b	500 mg/8 h	€ 1990	10	MRSA CoNS PNS-SP BHS <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> ^c	<i>E. faecium</i> VRE ESBL-E	[17,60,61]
Dalbavancin	2014	2015	1500 mg single dose (or 1000 mg followed 1 week later by 500 mg)	N/A	7–14	MRSA CoNS BHS <i>E. faecium</i>	VRE	[62,63]
Oritavancin	2014	2015	1200 mg single dose	€ 2260	10	MRSA CoNS BHS <i>E. faecium</i> (including VRE)		[63,64]
Tedizolid	2014	2015	200 mg/24 h	€ 1008	6	MRSA CoNS BHS <i>E. faecium</i> (including VRE)		[56,65,66]

Abbreviations: BHS, β -haemolytic streptococcus; CoNS, coagulase-negative staphylococci; ESBL-E, extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae*; MRCoNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PNS-SP, penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.

^a Costs are approximate and may vary by country and/or region.

^b Approved in 13 European countries.

^c Variable activity.

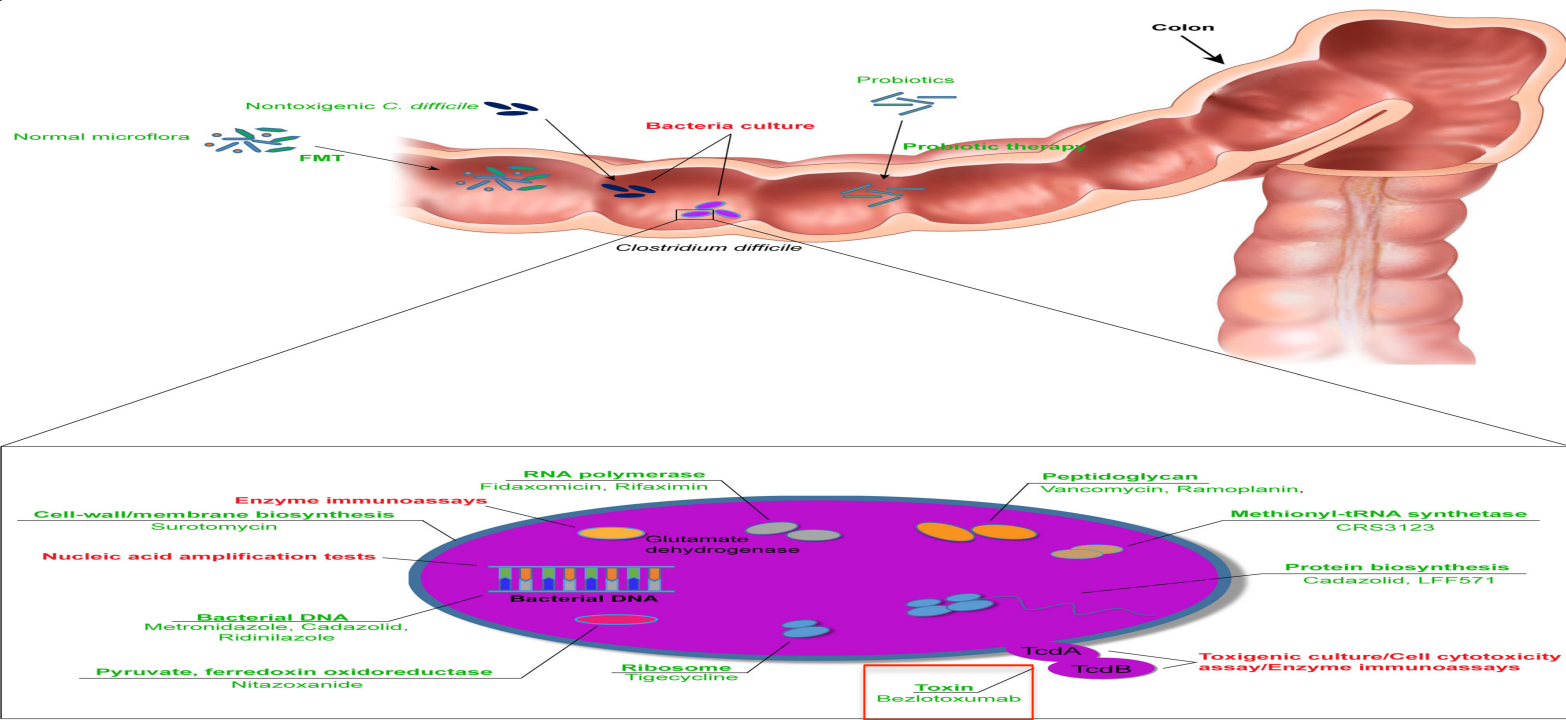
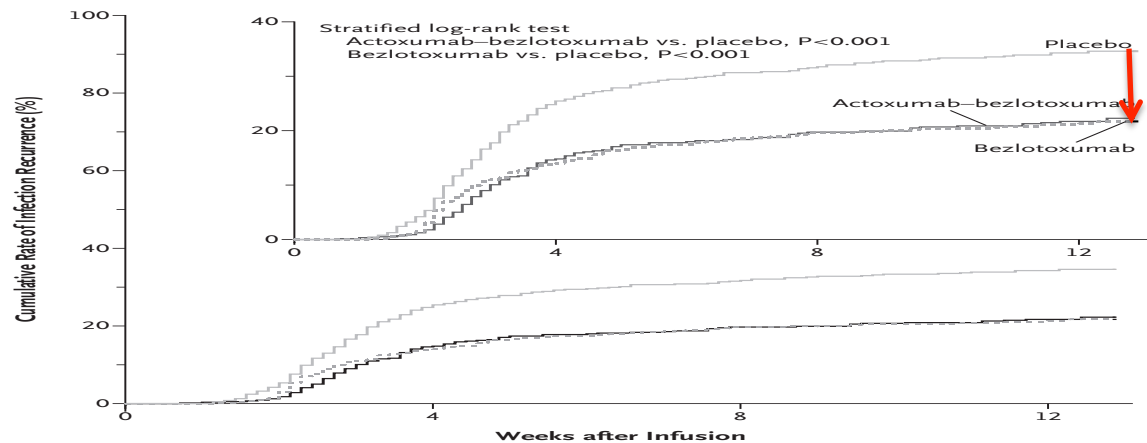


Fig. 2 Bacterial targets for CDI therapeutics. Texts in red and green are the indicated targets for diagnostic and therapeutic approaches, respectively

MODIFY I Y II

Bezlotoxumab



No. at Risk				
Actoxumab-bezlotoxumab	773	465	416	301
Bezlotoxumab	781	518	463	343
Placebo	773	443	386	272
Kaplan-Meier Rate Estimates (95% CI) — %				
Actoxumab-bezlotoxumab	15 (12–18)	20 (16–23)	22 (18–25)	
Bezlotoxumab	14 (11–17)	20 (16–23)	21 (18–25)	
Placebo	26 (22–29)	32 (28–36)	34 (30–38)	

Figure 2. Kaplan-Meier Plot of Time to Recurrent *C. difficile* Infection.

Editorial

New drugs – will they solve the problem of resistance to antibiotics?



Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 695–696