

Infezioni da *A. baumannii* e *P. aeruginosa* MDR

Matteo Piccica, MD, Azienda USL Toscana Centro,
Ospedale Santa Maria Annunziata

La gestione delle infezioni da *A. baumannii* resistente a carbapenemi (CRAB) è problematica per vari motivi:

- Spettro di sensibilità complesso con resistenza alla maggior parte degli antibiotici disponibili
- Isolamento microbiologico spesso su materiale respiratorio o tamponi da ferita (infezione vs colonizzazione)
- Gli esami colturali positivi provengono spesso da pazienti critici
- Non esiste un vero e proprio «standard of care» di terapia supportato da letteratura di qualità

<i>A. baumannii</i>	Ceftazdime /avibactam	Meropenem/ vaborbactam	Imipenem/ relebactam	Cefiderocol	Fosfomicina	Ceftolozano/ tazobactam	Sulbactam/ durlobactam
---------------------	--------------------------	---------------------------	-------------------------	-------------	-------------	----------------------------	---------------------------

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

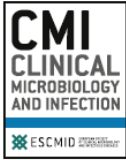
Pranita D. Tamma,^{1,2} Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

Question 5.1: What Is the General Approach for the Treatment of Infections Caused by CRAB?



Sulbactam ad alte dosi (9g/die) in combinazione con un altro agente attivo in vitro.

Anche quando vi è resistenza in vitro verso sulbactam, il suo uso (ad alte dosi) può essere considerato una valida opzione.



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Question 4.1: What is the antibiotic of choice for CRAB?

Recommendations

- For patients with CRAB susceptible to sulbactam and HAP/VAP, we suggest ampicillin-sulbactam (**conditional recommendation, low certainty of evidence**).



Sulbactam ad alte dosi (9g/die) in monoterapia se sensibile ad antibiogramma.

Se ceppo resistente a sulbactam, valutare tigeciclina ad alte dosi o colistina se sensibili in vitro.

RESEARCH

Open Access



Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis

Su Young Jung^{1,2}, Seung Hee Lee¹, Soo Young Lee^{3,4}, Seungwon Yang⁵, Hayeon Noh⁵, Eun Kyoung Chung^{3*†} and Jangik I. Lee^{1,2*†}

Meta analisi in cui si confrontavano 23 studi che valutavano vari schemi terapeutici per CRAB.

La monoterapia con colistina era il più comune comparator.

Cinque sono stati gli schemi di terapia superiori in termini sia di mortalità che di guarigione clinica rispetto alla sola colistina ev.

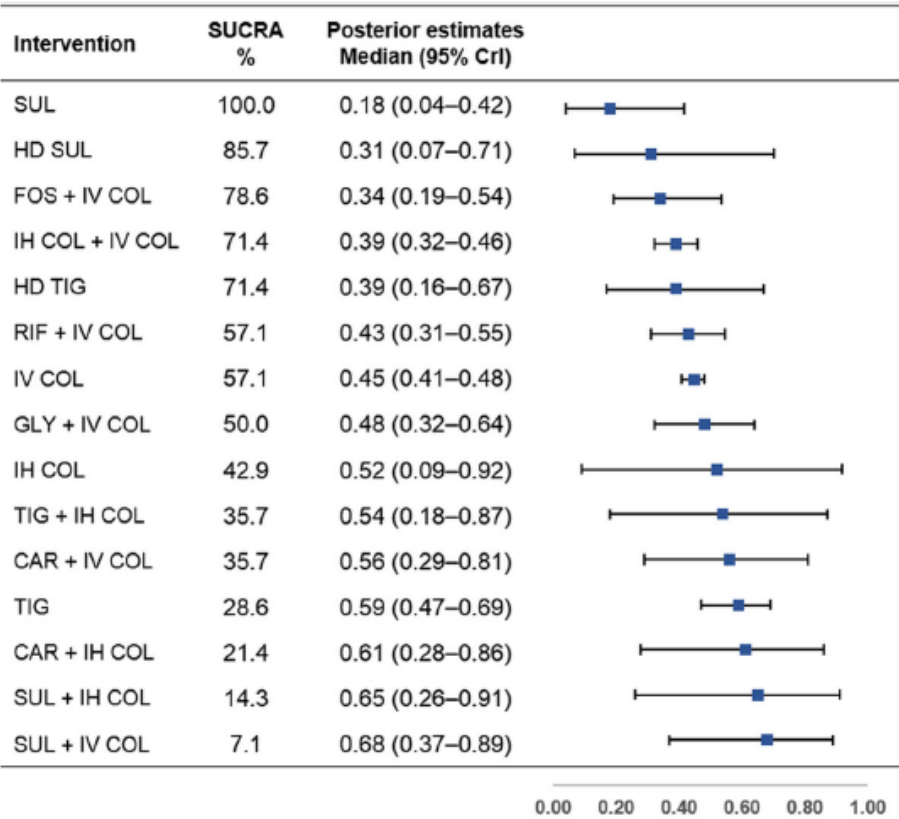
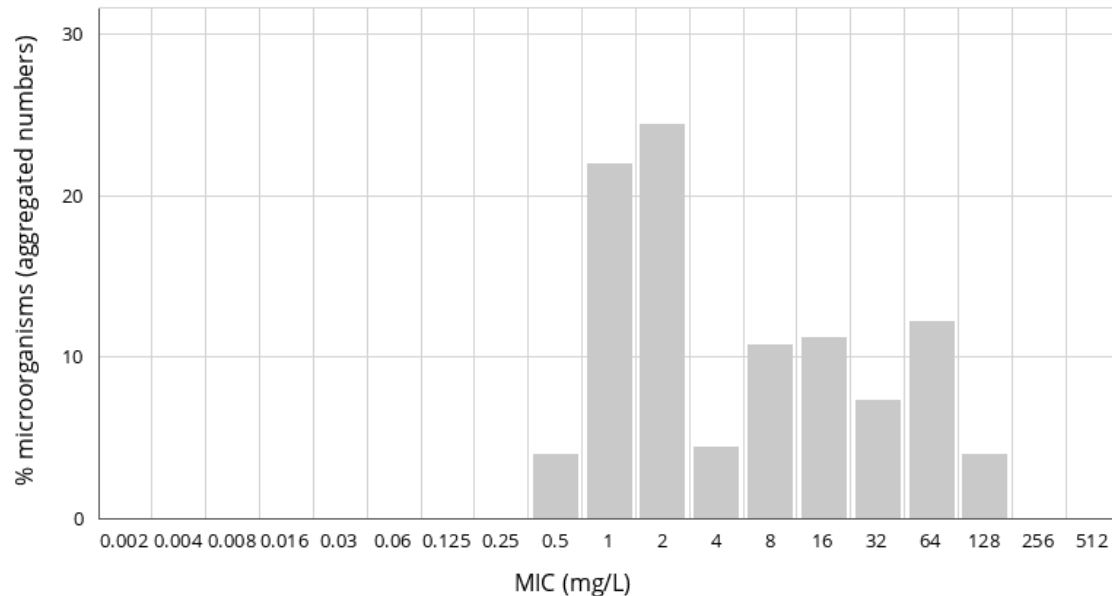


Fig. 3 Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) rankings and posterior estimates of treatment effect on all-cause mortality. Greater SUCRA value indicate higher probability of being the best treatment for reducing all-cause mortality. Abbreviations: CAR carbapenem (imipenem or meropenem), COL colistin, CrI credible interval, FOS fosfomycin, GLY glycopeptide (vancomycin or teicoplanin), HD high-dose, IH inhaled, IV intravenous, RIF rifampin, SUL sulbactam, TIG tigecycline

Uno dei problemi è che al momento non esiste una formulazione di sulbactam.

Necessario pertanto usare ampicillina/sulbactam 2/1g

Per raggiungere il dosaggio auspicabile di 9g/die di sulbactam è necessario co-somministrare 18g di ampicillina (non utili in questo setting).



Distribuzione delle MIC di *A. baumannii* osservate da EUCAST in 202 ceppi.

Non è stato fissato un Breakpoint da EUCAST. CLSI identifica come ceppi sensibili quelli con MIC < 8/4

Non testato alle nostre latitudini, oltre che per l'assenza di breakpoint, anche per assenza di letteratura che aiuta a contestualizzare un dato di MIC (correlazione tra MIC e outcome).

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

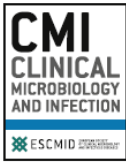
Pranita D. Tamma,^{1,2} Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

Question 5.2: What Is the Role of Combination Antibiotic Therapy for the Treatment of Infections Caused by CRAB?

Suggested Approach



La terapia di combinazione con almeno due farmaci attivi in vitro è suggerita per il trattamento delle infezioni da CRAB, almeno fino al riscontro di miglioramento clinico.



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Question 4.2: Should combination therapy be used for the treatment of CRAB?



Nei pazienti con infezione severa da CRAB la terapia di combinazione con due molecole attive in vitro è consigliata.

8 RCT hanno valutato il ruolo della terapia di combinazione per le infezioni da CRAB, ma solo uno ha mostrato un potenziale beneficio:

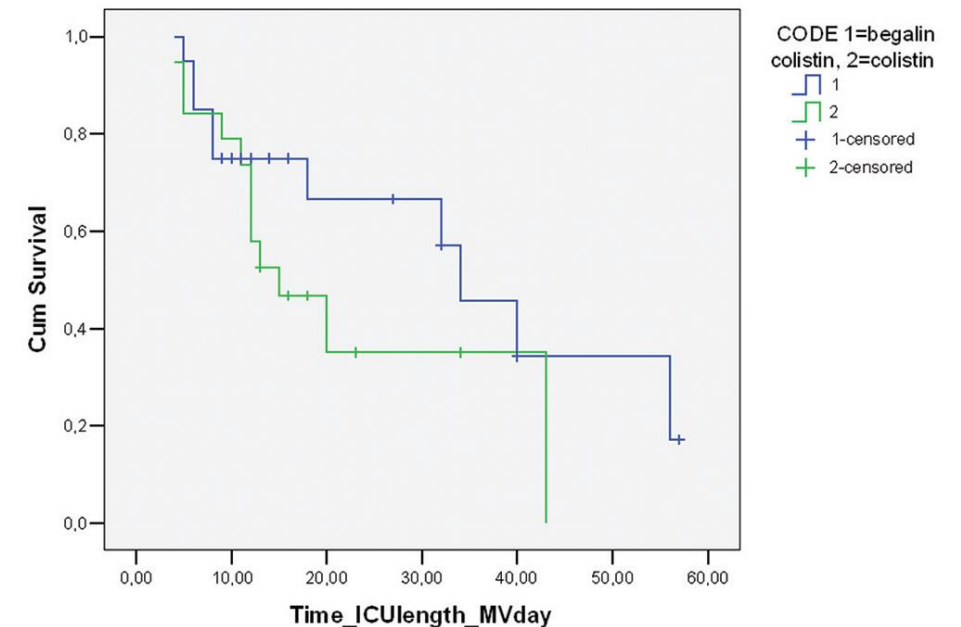
- Trial open label del 2018 su 39 pazienti con VAP da CRAB.
- Il gruppo A veniva trattato con colistina, il gruppo B con colistina + ampicillina/sulbactam. Se al 5° giorno non vi era miglioramento clinico nel gruppo A veniva aggiunto sulbactam nel B si poteva cambiare terapia.
- Il tasso di cura clinico era del 16% nel gruppo A e del 70% nel gruppo B ($p=0.001$). L'analisi multivariata mostrava la terapia di combinazione si associava a miglior risposta clinica (OR 0.049)

Research Article

Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study

Demosthenes Makris, Efi Petinaki¹, Vassiliki Tsolaki, Efstratios Manoulakas, Konstantinos Mantzarlis, Olimpia Apostolopoulou, Dimitrios Sfyra², Epaminondas Zakynthinos

Survival Functions



Nonostante la bassa qualità dei dati, il panel IDSA ha deciso di supportare l'uso della terapia di combinazione per vari motivi:

- Assenza di dati clinici robusti che supportino l'uso di un farmaco in particolare, pertanto l'uso di due farmaci aumenta la probabilità che la terapia sia attiva
- La frequente presenza di elevato burden infettivo a causa del tipico ritardo diagnostico (le terapie empiriche non sono quasi mai attive contro CRAB)
- Nelle infezioni da CRAB si assiste spesso a sviluppo di resistenza in corso di terapia

- Colistina: da non usare in monoterapia per varie ragioni:
 - Le concentrazioni sieriche sono molto variabili e possono essere inadeguate per una efficiente attività battericida¹.
 - Il suo basso indice terapeutico pone il dosaggio standard molto vicino alla dose che spesso causa nefrotossicità che può richiedere l'interruzione/sostituzione della terapia².
 - La penetrazione nel distretto polmonare è subottimale³
 - Alto rischio di resistenze in corso di terapia⁴

Rimane comunque una possibile alternativa nel costruire una terapia di combinazione

1 Sandri AM. Clin Infect Dis 2013; 57:524–31.

2 Nation RL. Antibiotics 2019; 8:24.

3 Cheah SE. J Antimicrob Chemother 2015; 70:3291–7.

4 Qureshi ZA. Clin Infect Dis 2015; 60:1295–303.

Studio retrospettivo monocentrico il cui obiettivo era comparare l'efficacia clinica di colistina in monoterapia vs nessuna terapia efficace nel trattamento di polmoniti da *A. baumannii*.

Due gruppi:

- il primo trattato con colistina di 45 pazienti
- il secondo non trattato con alcun farmaco attivo di 123 pazienti.

Le due popolazioni erano paragonabili in termini di comorbidità, SOFA score. Nel 51% dei casi si trattava di VAP.

La monoterapia con colistina non diminuiva in maniera significativa la mortalità ma aumentava la nefrotossicità.

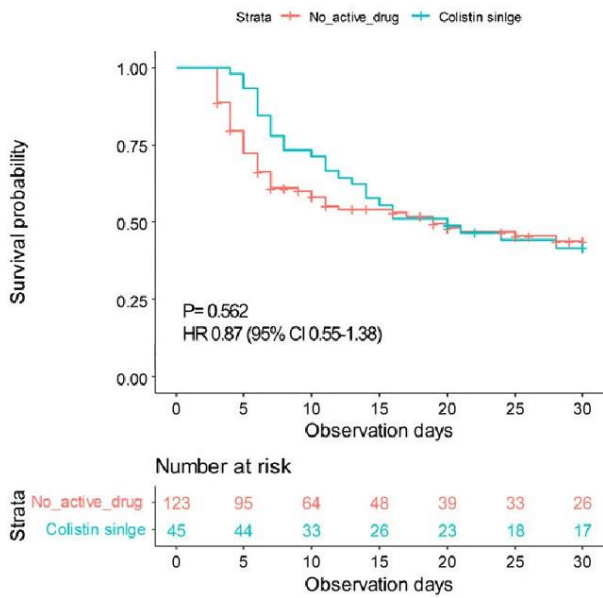
1111. Lack of Effectiveness of Colistin in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* : A Retrospective Single Center Cohort Study

Si-Ho Kim, MD, Cheon-Hoo Jeon, Yu Mi Wi, MD, PhD Author Notes

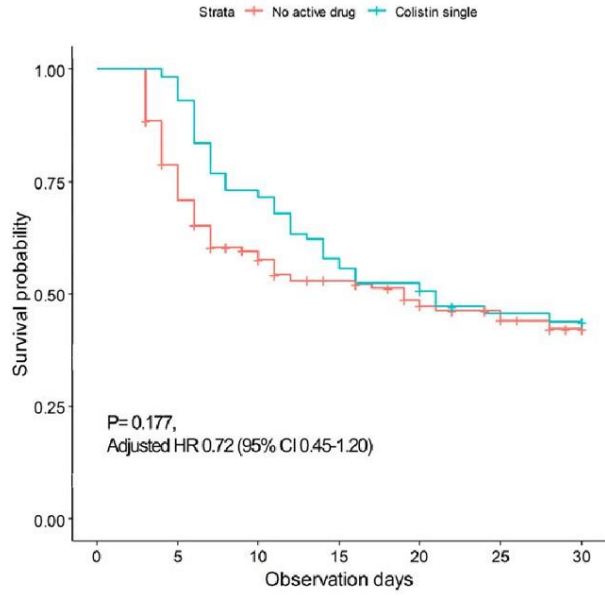
Open Forum Infectious Diseases, Volume 10, Issue Supplement_2, December 2023, ofad500.084, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.084>

Published: 27 November 2023

(A) Unadjusted



(B) Adjusted



Tetracicline e derivati

- Tigeciclina: può essere valutata in associazione ad un altro farmaco attivo. Elementi da tenere a mente nel caso in cui venga selezionata sono:
 - Non esistono breakpoint né EUCAST nè CLSI¹.
 - Si associa a nausea e vomito nel 20-40% dei casi².
 - Va utilizzato lo schema ad alte dosi (200mg dose di carico poi 100mg BID)³
- Eravaciclina e Omadaciclina: nuove molecole con potenziale efficacia su *Acinetobacter baumannii*. Licenziate da FDA per IAI (eravaciclina), ABSSSI, e CAP (omadaciclina) ma ancora non disponibili in Italia.⁴

1 Livermore DM. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:3840–4.

2 Qvist N. Surgical Infections 2012; 13: 102–9.

3 Zha L. Adv Ther 2020; 37:1049–64.

4 Deolankar MS Antibiotics (Basel). 2022 Sep 23;11(10):1298

- Rifampicina: non è raccomandato l'uso nel trattamento delle infezioni da CRAB (né dalle LG IDSA né ESCMID).
- Il suo razionale proveniva da una efficacia in vitro di rifampicina nei confronti di *A. baumannii* e di una possibile sinergia con colistina nell'alterare la permeabilità di membrana batterica
- Tre RCT hanno paragonato l'efficacia di colistina vs colistina + rifampicina e nessuno dei tre ha dimostrato un miglioramento in termini di mortalità dall'aggiunta di rifampicina.
- Viste le tipiche interazioni, il rischio di tossicità e l'assenza di evidenze a supporto in vivo, al momento la rifampicina non è raccomandata in questo setting

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

Question 5.6: What Is the Role of Cefiderocol Therapy for the Treatment of Infections Caused by CRAB?



Da prendere in considerazione per il trattamento di infezioni da CRAB refrattarie ad altri antibiotici o in cui vi sia intolleranza o resistenza a questi. Da usare sempre in terapia di combinazione.

Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Question 4.1: What is the antibiotic of choice for CRAB?



Non viene raccomandato l'uso di cefiderocol nel trattamento delle infezioni da CRAB.

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial



Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

Nel sottogruppo di pazienti con infezione da CRAB (n=54) si è osservata una mortalità del 18% nel gruppo BAT e del 49% nel gruppo cefiderocol.

Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial



Richard G Wunderink, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Philippe Clevenbergh, Roger Echols, Keith S Kaye, Marin Kollef, Anju Menon, Jason M Pogue, Andrew F Shorr, Jean-Francois Timsit, Markus Zeitlinger, Tsutae D Nagata

Nel sottogruppo di pazienti con HAP da CRAB (n=36) non si sono osservate differenze in termini di outcome clinici tra meropenem ad alte dosi e cefiderocol suggerendo che non vi erano differenze significative tra cefiderocol ed una terapia inefficace.



Studio retrospettivo osservazionale su 124 pazienti con infezione da CRAB.

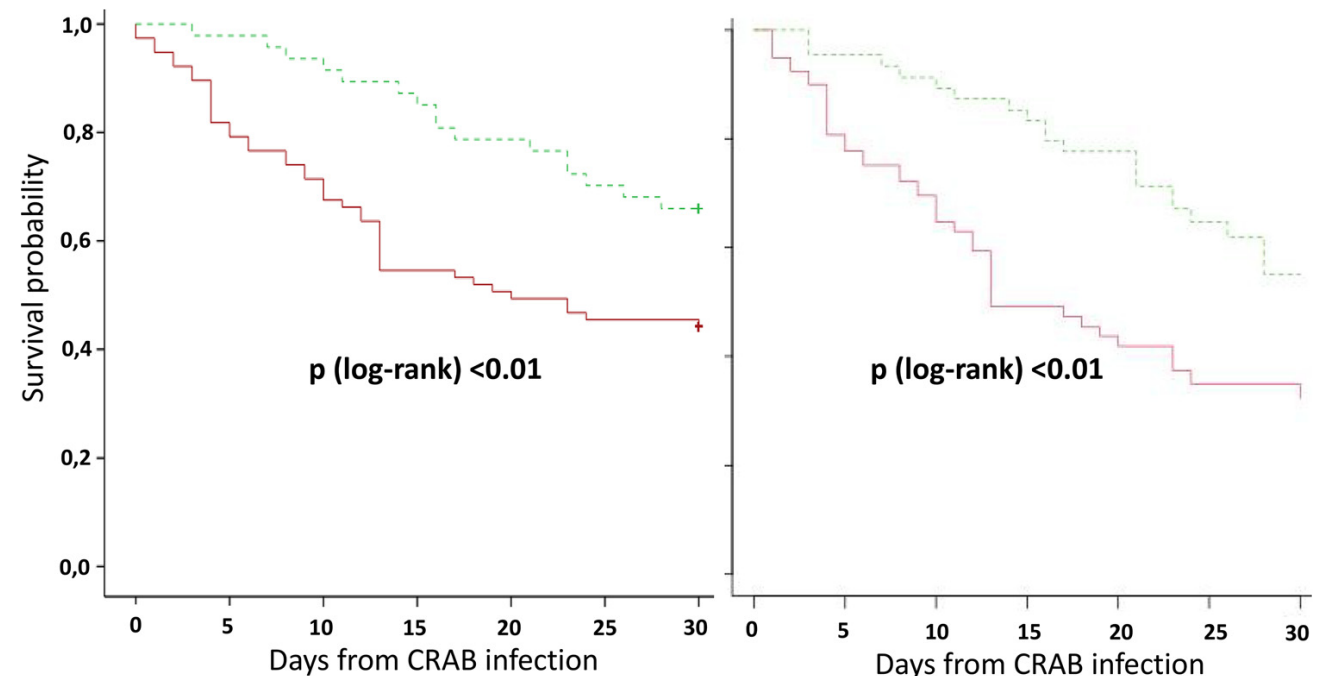
La mortalità era del 34% nel gruppo trattato con cefiderocol rispetto al 56% nel gruppo trattato con regimi a base di colistina ($p=0.018$).

Le recidive si verificavano più spesso nel gruppo cefiderocol (17% vs 7%) e con un tasso di resistenza a tale antibiotico del 50% durante la recidiva.

La nefrotossicità era più comune nel gruppo trattato con colistina.

Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

Marco Falcone,^a Giusy Tiseo,^a Alessandro Leonildi,^b Leonardo Della Sala,^a Alessandra Vecchione,^b Simona Barnini,^b Alessio Farcomeni,^c Francesco Menichetti^a



--- Cefiderocol-containing regimens

— Colistin-containing regimens

Cefiderocol use for the treatment of infections by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an Italian multicentre real-life experience

Matteo Piccica^{1*}, Michele Spinicci^{1,2}, Annarita Botta³, Vincenzo Bianco³, Filippo Lagi², Lucia Graziani¹,
Alessandro Faragona⁴, Roberto Parrella³, Tommaso Giani^{1,5}, Andrea Bartolini¹, Gianluca Morroni ⁶,
Mariano Bernardo⁷, Gian Maria Rossolini ^{1,5}, Marcello Tavio⁸, Andrea Giacometti^{4,6} and Alessandro Bartoloni^{1,2}

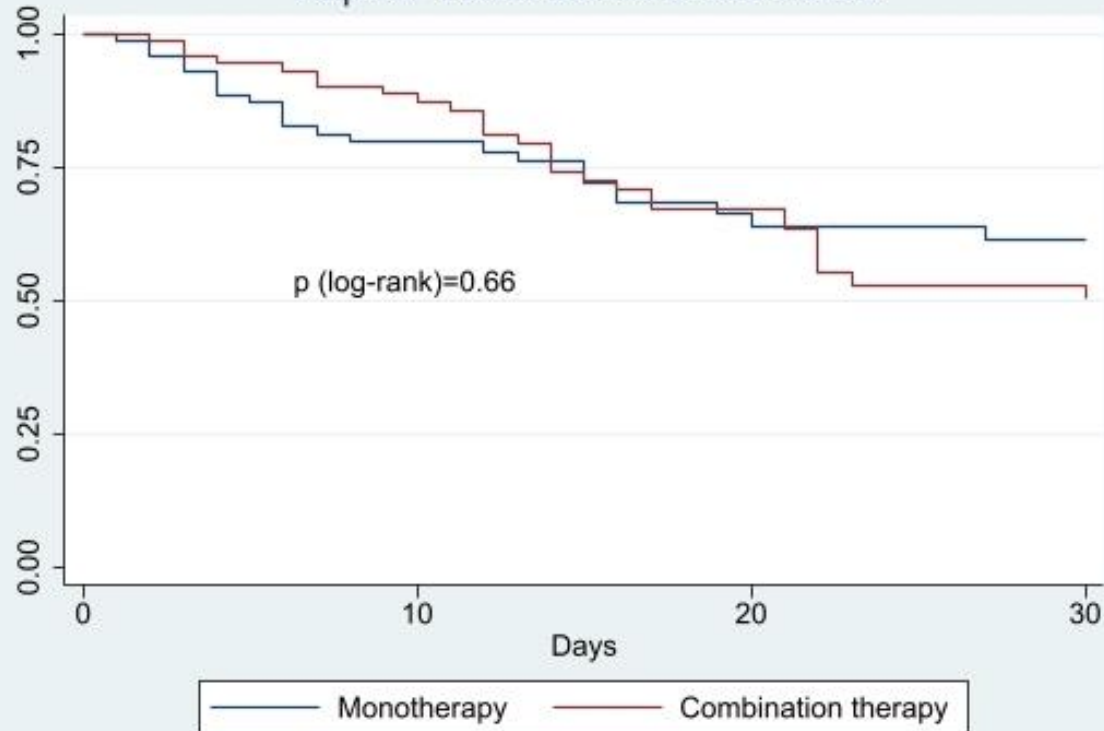
Studio retrospettivo osservazionale su 142 pazienti con infezione da germi resistenti a carbapenemi trattati con cefiderocol, di questi 89 presentavano infezione da CRAB (sia in monoterapia che in terapia di combinazione).

La mortalità a 30-giorni nei pazienti con infezione da CRAB era del 37%, la cura microbiologica del 48%

Mortalità a 30 giorni della coorte = 37%

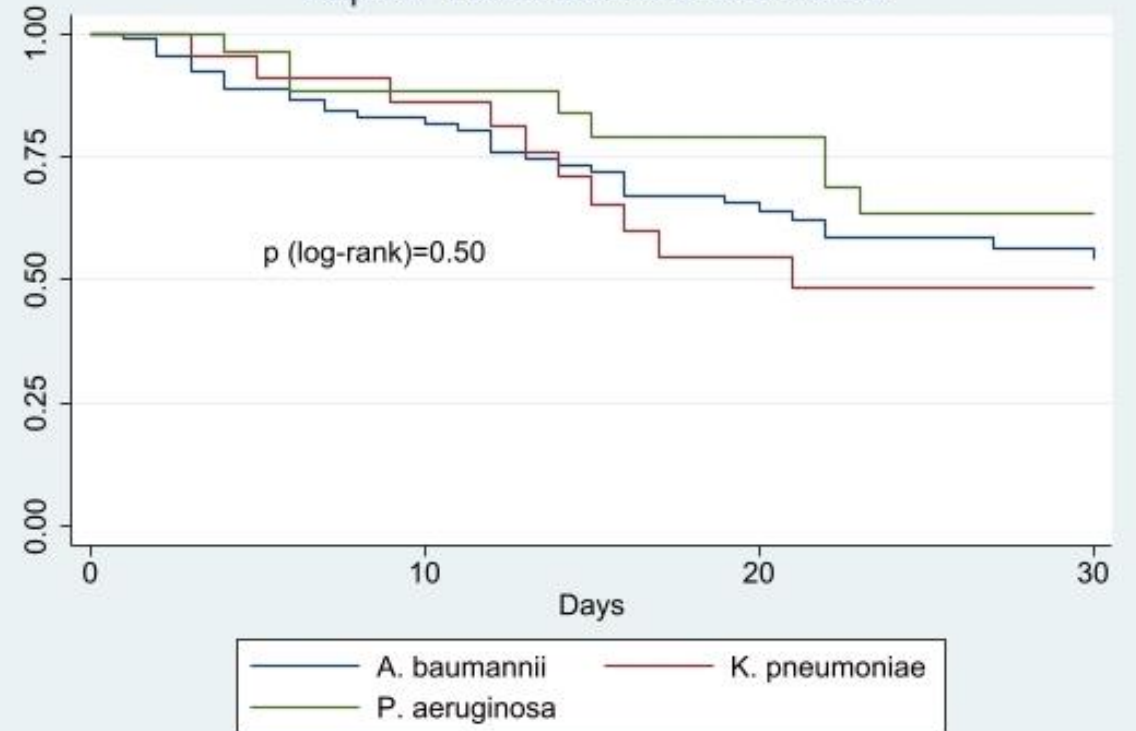
Cura microbiologica = 49%

Kaplan-Meier survival estimates



Nessun chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza nell'uso di terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con cefiderocol.

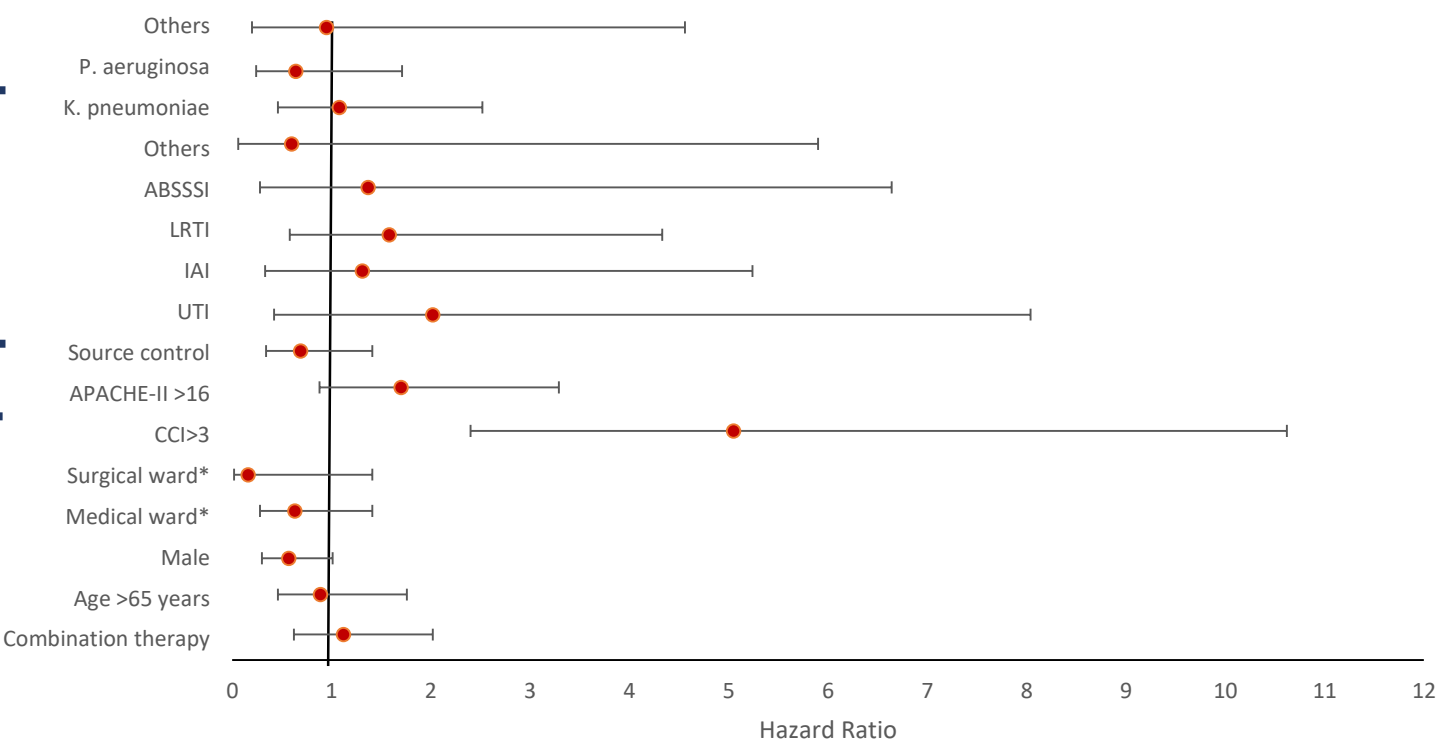
Kaplan-Meier survival estimates



Nessuna differenza significativa in termini di sopravvivenza in base al tipo di germe responsabile di infezione

Multivariate Cox analysis for 30-day mortality

Variables	Hazard ratio	95% CI	P-value
Combination therapy	1.12	0.62-2.02	0.71
Age >65 anni	0.89	0.46-1.76	0.75
Males	0.55	0.30-1.01	0.09
Ward category			
ICU	ref		
Medical ward	0.63	0.28-1.41	0.26
Surgical ward	0.16	0.02-1.41	0.10
CCI>3	5.05	2.40-10.62	<0.001
APACHE-II >16	1.70	0.88-3.29	0.11
Coinfection	0.46	0.23-0.90	<0.05
Source control	0.69	0.34-1.41	0.30
Type of infection			
Bacteremia	ref	ref	ref
UTI	2.09	0.49-8.04	0.33
IAI	1.31	0.33-5.24	0.70
LRTI	1.58	0.58-4.33	0.37
ABSSSI	1.37	0.28-6.64	0.70
Others	0.60	0.06-5.9	0.66
Type of bacteria			
A. baumannii	ref	ref	ref
K. pneumoniae	1.02	0.44-2.34	0.95
P. aeruginosa	0.642	0.24-1.71	0.38
Others	0.95	0.20-4.56	0.95
Propensity score analysis:			
Combination regimens (IPTW-adjusted)	1.08	0.61-1.92	0.78



L'analisi Multivariata secondo Cox ha mostrato che la terapia di combinazione si associava ad un lieve incremento della mortalità (non in maniera significativa). Dato confermato anche tramite correzione con propensity score.



Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK)

Keith S Kaye, Andrew F Shorr, Richard G Wunderink, Bin Du, Gabrielle E Poirier, Khurram Rana, Alita Miller, Drew Lewis, John O'Donnell, Lan Chen, Harald Reinhart, Subasree Srinivasan, Robin Isaacs, David Altarac

Novità in arrivo? Il sulbactam-durlobactam è una combinazione di β -lattamico con inibitore della β -lattamasi disegnato per essere attivo contro *A. baumannii*.

Nel RCT ATTACK veniva paragonata, su 181 casi di infezioni da CRAB (HAP, VAP, BSI), l'efficacia di colistina + imipenem vs sulbactam/durlobactam + imipenem.

CCI medio=5 in entrambi i gruppi, 75% in ventilazione meccanica 11-19% con sepsi 58-70% con infezione monomicrobica.

Nel primo gruppo la mortalità a 30 giorni era del 36% nel secondo del 19% dimostrando la non inferiorità del nuovo farmaco.

La nefrotossicità era del 38% nel primo gruppo e del 13% nel secondo ($p<0.001$).

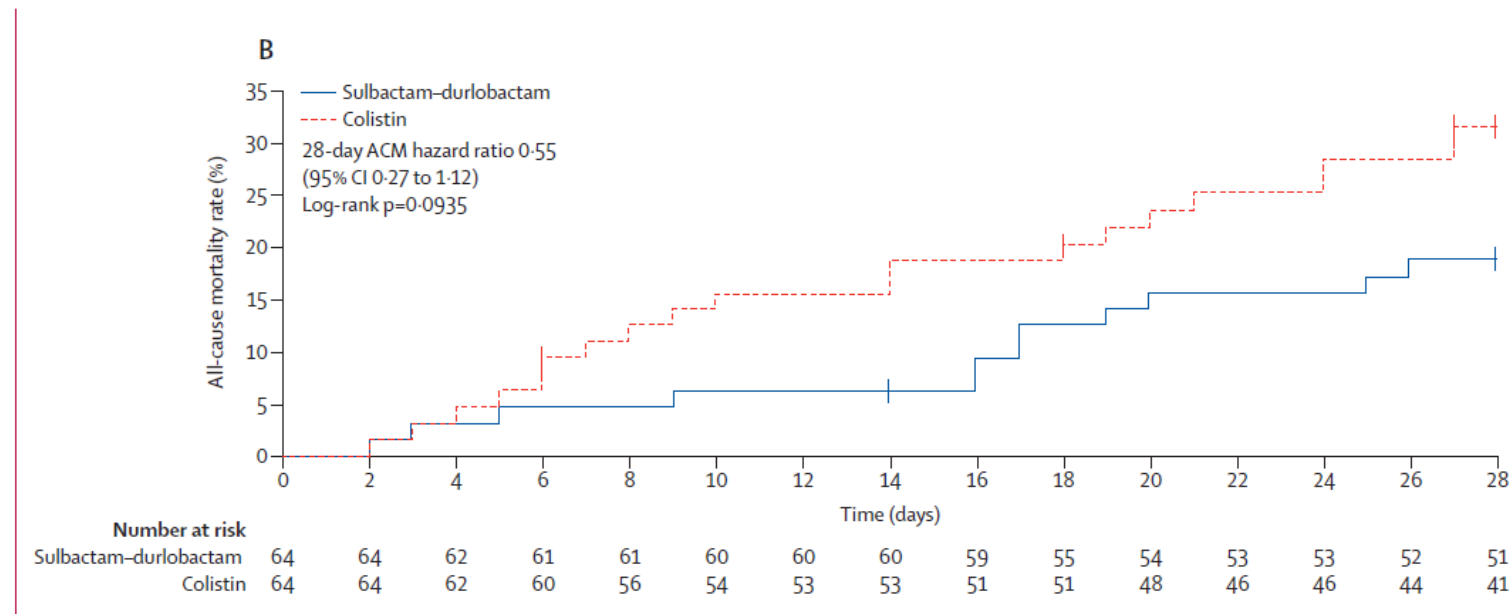


Figure 2: All-cause mortality

Conclusioni: *A. baumannii* resistente a carbapenemi, quale terapia?

- Terapia di combinazione al momento preferibile e soprattutto evitare colistina in monoterapia
- Se disponibile valutare utilizzo di sulbactam ad alte dosi
- Tenere in considerazione cefiderocol
- Terapia tailored per il paziente considerando tossicità d'organo, antibiogramma, parametri di PK/PD
- In attesa di nuove molecole attive su ceppi MDR (sulbactam/durlobactam, eravaciclina)

Viene definito come MDR *P. aeruginosa* un ceppo che mostra resistenza ad almeno una classe di antibiotici che dovrebbero essere attivi (penicilline, cefalosporine, fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi).

Viene definito DTR *P. aeruginosa* un ceppo che mostra resistenza a piperacillina/tazobactam, ceftazdime, cefepime, aztreonam, meropenem e fluorochinoloni.

Un ceppo DTR è un ceppo che solitamente risulta da plurimi meccanismi di resistenza, non facilmente individuabili ai normali test molecolari rapidi oggi in commercio: riduzione dell'espressione delle porine di membrana, aumento della produzione di cefalosporinasi (es. AMP-C), sostituzioni aminoacidiche nei geni che codificano per questi enzimi, aumento della produzione delle pompe di efflusso, mutazioni nelle PBP, produzione di ESBL.

La produzione di carbapenemasi è invece meno frequente da parte di *P. aeruginosa*.

Per tutti questi motivi il trattamento di questo patogeno segue logiche diverse rispetto alle *Enterobacterales*.

<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazdime /avibactam	Meropenem/ vaborbactam	Imipenem/ relebactam	Cefiderocol	Fosfomicina	Ceftolozano/ tazobactam
----------------------	--------------------------	---------------------------	-------------------------	-------------	-------------	----------------------------

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,6} Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

Question 4.1: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Infections Caused by MDR *P. aeruginosa*?



- Quando vi è sensibilità ai normali β -lattamici (es. piperacillina/tazobactam, cefalosporine anti-pseudomonas) questi sono da preferire ai carbapenemi
- Quando vi è resistenza ai carbapenemi ma sensibilità ai vecchi β -lattamici questi possono essere usati ma al dosaggio massimo e in infusione estesa; se il paziente è critico o ha una scarsa source control valutare i nuovi BL/BLI



ELSEVIER



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Question 3.1: What is the antibiotic of choice for CRPA



- Nelle infezioni severe da *P. aeruginosa* R a carbapenemi è raccomandato l'uso di ceftolozano/tazobactam
- Nei pazienti a basso rischio o con infezioni non severe con sensibilità ai vecchi β -lattamici questi possono essere usati

- Nelle situazioni specificate dalle raccomandazioni, è ragionevole risparmiare i nuovi BL/BLI in ottica di futuri ceppi più aggressivi
- *P. aeruginosa* ha la spiccata caratteristica di sviluppare terapie in corso di resistenza. Pertanto, nel paziente che peggiora ripetere colturali e antibiogramma
- Le evidenze cliniche sul trattamento di *P. aeruginosa* DTR sono limitate e ricavate principalmente da analisi di sottogruppi dei trial registrativi o da studi retrospettivi di piccole dimensioni.

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,6} Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

Question 4.7: What Is the Role of Combination Antibiotic Therapy for the Treatment of Infections Caused by DTR-*P. aeruginosa*?



- Se il ceppo è sensibile a ceftolozano/tazobactam, ceftazidime/avibactam, imipenem/relebactam o cefiderocol la terapia di combinazione non è raccomandata.

Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Question 3.2: Should combination therapy be used for the treatment of CRPA?



- A causa della mancanza di evidenze non è possibile esprimere raccomandazioni a favore o contro la terapia di combinazione. Tuttavia, nei pazienti a basso rischio o con infezioni non severe è considerata buona pratica clinica l'uso della monoterapia
- Nelle infezioni severe in cui vengono utilizzati colistina, aminoglicosidi o fosfomicina è suggerito utilizzarli in combinazione ad un'altra molecola attiva in vitro



Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: experience from the Balearic Islands

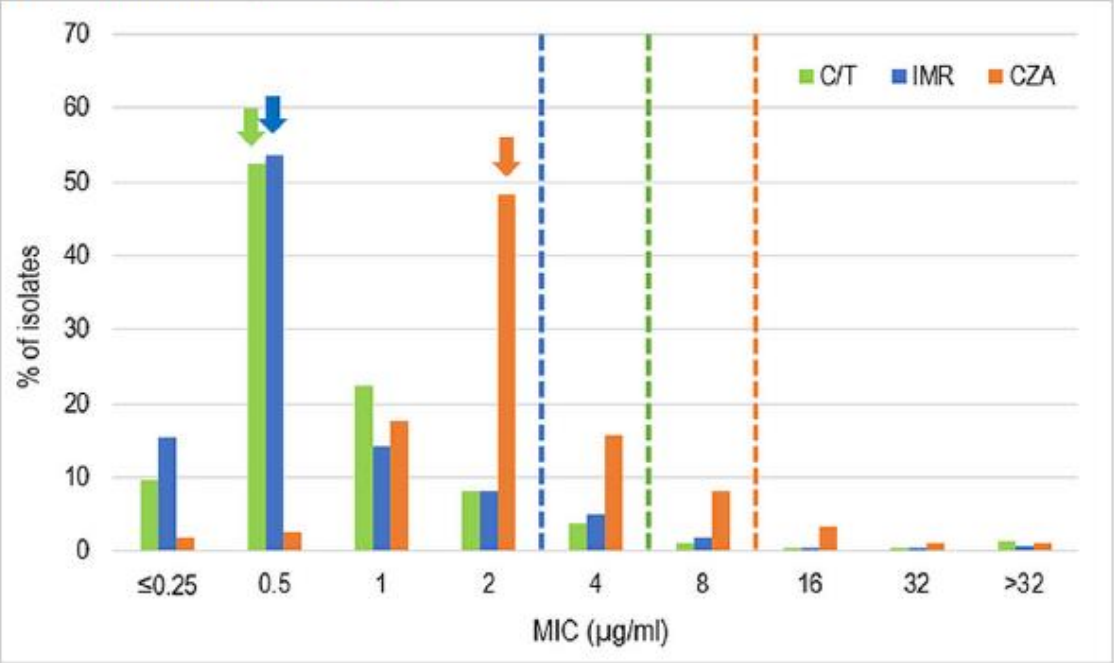
Manuel Díaz-Cañestro¹ • Leonor Periañez² • Xavier Mulet³ • M. Luisa Martin-Pena¹ • Pablo A. Fraile-Ribot³ • Ignacio Ayestarán⁴ • Asunción Colomar⁴ • Belén Nuñez⁵ • Maria Maciá⁵ • Andrés Novo⁶ • Vicente Torres⁷ • Javier Asensio¹ • Carla López-Causapé³ • Olga Delgado² • José Luis Pérez³ • Javier Murillas¹ • Melchor Riera¹ • Antonio Oliver³

- Studio prospettico su 58 pazienti infetti da *P. aeruginosa* DTR. 21 trattati con ceftolozano/tazobactam in monoterapia e 37 con terapia di combinazione.
- Nessuna differenza in termini di guarigione clinica e microbiologica tra il gruppo trattato in monoterapia e quello trattato con terapia di combinazione (principalmente con colistina o aminoglicosidi). Nessuna differenza anche in termini di sviluppo di resistenza in corso di terapia.

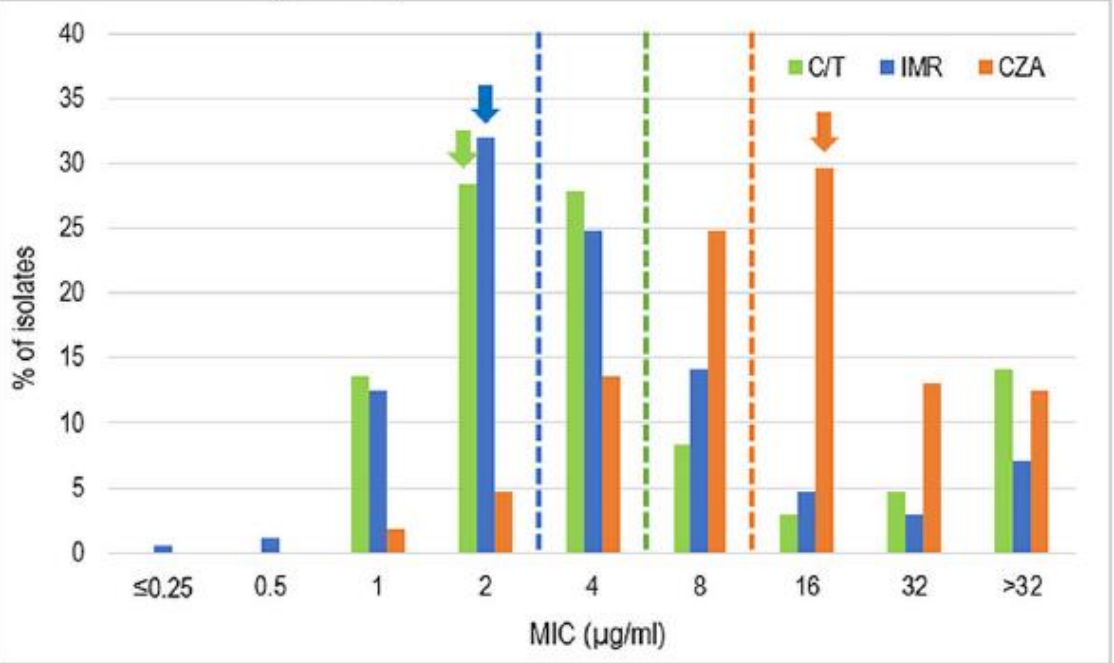
In Vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam, Imipenem-Relebactam, Ceftazidime-Avibactam, and Comparators against *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Collected in United States Hospitals According to Results from the SMART Surveillance Program, 2018 to 2020

James A. Karlowsky,^{ab} Sibylle H. Lob,^a C. Andrew DeRyke,^c David W. Hilbert,^c Michael T. Wong,^c Katherine Young,^c Fakhar Siddiqui,^c Mary R. Motyl,^c Daniel F. Sahn^a

1A. All isolates (n=2531)



1D. DTR isolates (n=169)



Distribuzione dei valori di MIC tra gli isolamenti di *P. aeruginosa* (le linee tratteggiate rappresentano i rispettivi breakpoint)

P. aeruginosa

Studio retrospettivo multicentrico il cui obiettivo era comparare l'efficacia clinica di ceftolozano/tazobactam con quella di ceftazidime/avibactam nel trattamento di polmoniti e batteriemie da *P. aeruginosa*.

Due gruppi da 210 pazienti, 82% in TI e 74% in ventilazione meccanica.

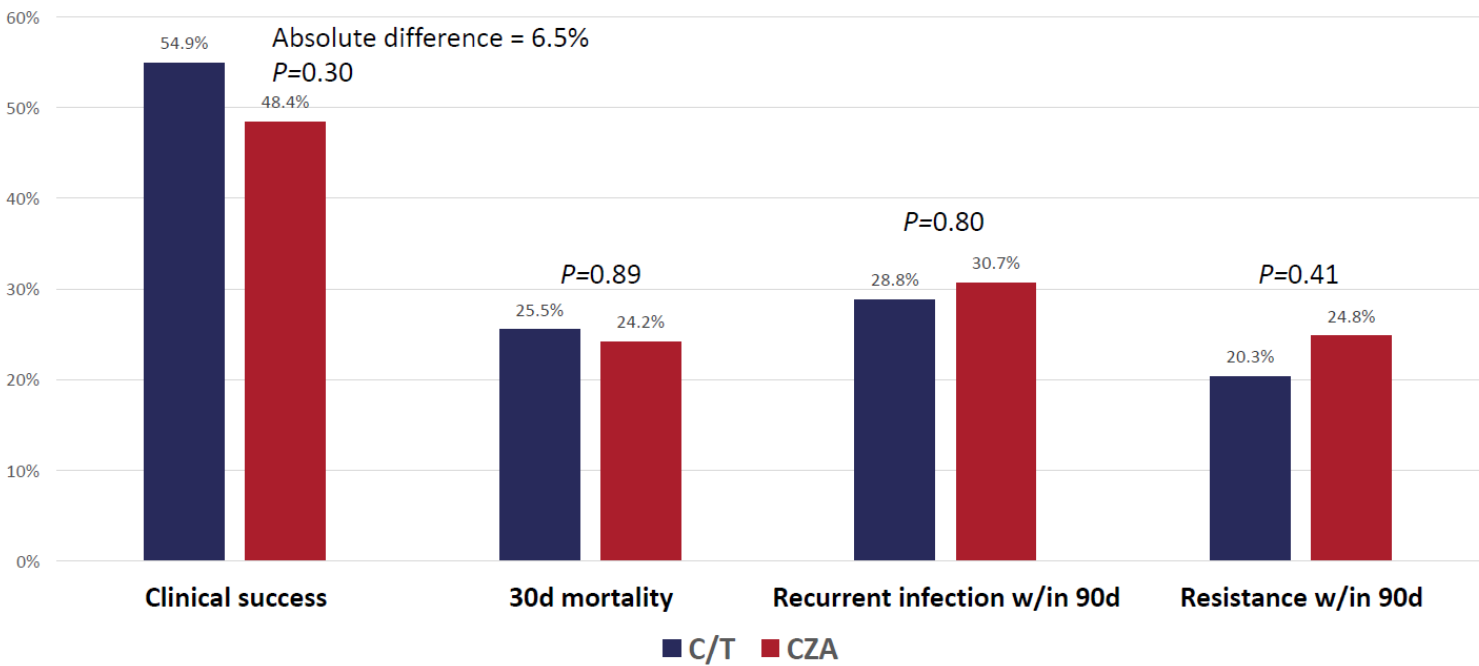
Nell'analisi ad interim dello studio non si sono osservate differenze significative in termini di mortalità, recidive infettive o sviluppo di resistenze tra i due farmaci.

All'analisi di sottogruppo si è osservato un potenziale beneficio dall'uso di ceftolozano/tazobactam a causa di un minor tasso di recidive e più bassi livelli di resistenze.

A multicenter, observational study to compare the effectiveness of **Ceftazidime-Avibactam** versus **Ceftolozane-Tazobactam** for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the **United States (CACTUS)**

Abstract 1109

Authors: Shields RK, Abbo LM, Ackley R, Aitken SL, Albrecht B, Babiker A, Cifuentes R, Claeys KC, DeSear K, Gallagher JG, Gregory E, Heil EL, Hickey C, Klatt M, Kline EG, Kubat RC, Kufel WD, Lee JH, Lim A, Lingg T, MacDougall C, Mathers A, McCreary EK, Moore WJ, Olson S, Oser J, Pearson J, Pham C, Polk C, Satlin MJ, Satola SW, Shah S, Solanki YB, Tamma PD, Vega A, Venugopalan V, Veve M, Wangchinda W, Witt LS, Wu J, Pogue JM



Conclusioni: *P. aeruginosa* DTR, quale terapia?

- Terapia di combinazione solo per infezioni severe e ad alto rischio
- Se sensibilità a penicilline o cefalosporine queste sono da preferire ai carbapenemici
- Nei ceppi a fenotipo complesso se sensibilità a ceftolozano/tazobactam questo è da considerarsi una prima scelta
- A seconda dei meccanismi di resistenza ceftazdime/avibactam o imipenem/relebactam sono importanti armi a disposizione
- Evitare colistina, aminoglicosidi e fosfomicina in monoterapia

KPC	Porine/pompe di efflusso	MBL
Ceftolozano/tazobactam	Ceftolozano/tazobactam	Ceftolozano/tazobactam
Ceftazdime/avibactam	Ceftazdime/avibactam	Ceftazdime/avibactam
Imipenem/relebactam	Imipenem/relebactam	Imipenem/relebactam
Cefiderocol	Cefiderocol	Cefiderocol
Meropenem/vaborbactam	Meropenem/vaborbactam	Meropenem/vaborbactam

