

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



IDSA
Infectious Diseases Society of America



hivma
hiv medicine association

Preventing New Gram-negative Resistance Through Beta-lactam De-escalation in Hospitalized Patients With Sepsis: A Retrospective Cohort Study

Besu F. Teshome,^{1,2} Taehwan Park,³ Joel Arackal,² Nicholas Hampton,⁴ Marin H. Kollef,⁵ and Scott T. Micek^{1,2}



Journal Club

Sección Infectología



Grupo 1

- 1) **Identificar la pregunta de investigación**
- 2) **Les parece que cumple con los criterios FINER-P? Por que?**
- 3) **Que diseño eligieron para responder la pregunta?**

Grupo 2

- 1) **Definir la población en estudio**
- 2) **Criterios de inclusion**
- 3) **Les parece que puede haber sesgos en la forma en que seleccionaron los pacientes? Qué tipos de sesgo?**

Grupo 3

- 1) **Cual es la intervención/ comparador?**
- 2) **Outcome del estudio. Como lo miden?**
- 3) **Les parece que puede haber confundidores en el estudio? Cuales podrían ser?**

01 Pregunta de Investigación

Background. Whether antibiotic de-escalation reduces the risk of subsequent antibiotic resistance is uncertain. We sought to determine if beta-lactam (BL) antibiotic de-escalation is associated with decreased incidence of new Gram-negative resistance in hospitalized patients with sepsis.

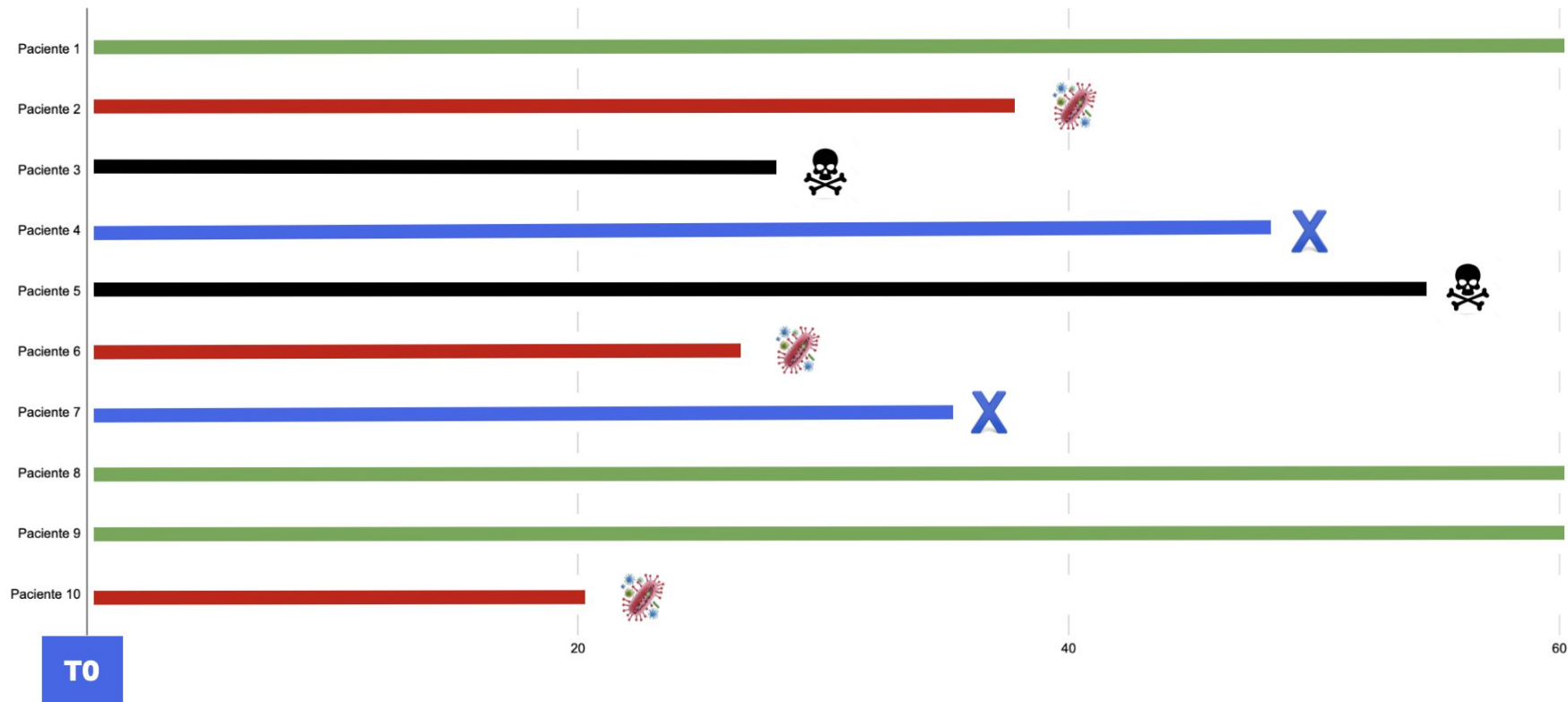


¿Desescalar el espectro de actividad de los antibióticos betalactámicos (BL) se asocia con menor incidencia de nuevas resistencias antimicrobianas (RAM) en BGN en pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis?

02 Criterios FINER-P



03 Diseño



04 Esquema PICO

P

- ★ **Adultos mayores de 18 años**
- ★ **Hospitalizados**
- ★ **Diagnóstico de sepsis**
- ★ **Recibido al menos 72 hs consecutivas de tratamiento antibiótico con BL**
- ★ **Primeras 48 hs con un BL con un score de espectro ≥ 7**
- ★ **Primeros 10 días de hospitalización**

I

C

O

05 POBLACION

- ★ Adultos mayores de 18 años
- ★ Hospitalizados
- ★ Diagnóstico de sepsis
- ★ Recibido al menos 72 horas consecutivas de tratamiento antibiótico con BL
- ★ Primeras 48 hs con un BL con un score de espectro ≥ 7
- ★ Primeros 10 días de hospitalización

DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

CÓDIGO DIAGNÓSTICO AL ALTA = Sepsis, sepsis severa, shock septico

72 HS DE TRATAMIENTO BL

**48 HS DE TRATAMIENTO
CON SS 7**

¿SESGOS EN LA FORMA DE SELECCIÓN?

SCORE DE ESPECTRO ANTIBIOTICO

Appendix 1: Modified Antibiotic Spectrum Index (ASI)

Antibiotic	MSS A	MRS A	Enterococcus	VRE	DRSP	Moraxella, H. flu	E. coli, Klebsiella	ESBL	CRE	Citrobacter, Enterobacter, Serratia	Pseudomonas	MDRO	Anaerobes	B. fragilis	Atypicals	Spectrum Score
Oxacillin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Dicloxacillin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Amoxicillin	0	0	1	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5
Ampicillin	0	0	1	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5
Cephalexin	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Penicillin	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Aztreonam	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3
Cefazolin	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Cefdinir	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Ceftazidime	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	4
Ceftriaxone	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	5
Amox/clav	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	6
Pivotal beta-lactam antibiotics																
Amp/sulb	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	7
Cefepime	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	7
Ceftaroline	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	7
Ceftol/tazo	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	8
Ceftaz/avi	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8
Pip/tazo	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	8
Ertapenem	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	9
Meropenem	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	10
Mero/vabor	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	11
Imipenem	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	11
MSSA = methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA = methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , VRE = vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> , DRSP = Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> , H. flu = <i>Haemophilus influenzae</i> , ESBL = Extended spectrum beta-lactamase, CRE = Carbapenem-resistant Enterobacterales, MDRO = Multidrug-resistant organism, Amox/clav = amoxicillin/clavulanate; Amp/sulb = ampicillin/sulbactam; Ceftol/tazo = ceftolozane/tazobactam; Ceftaz/avi = ceftazidime/avibactam; Pip/tazo = piperacillin/tazobactam; Mero/vabor = Meropenem/vaborbactam																



SESGOS DE SELECCIÓN

Error sistemático en los **procedimientos utilizados para seleccionar a los sujetos** del estudio, que puede generar diferencias sistemáticas entre las **características de los sujetos seleccionados para el estudio y las de los individuos que no se seleccionaron**

Types of selection bias

Bias due to factors related to the study's participants, such as the choice of population or sampling and recruitment methods.



Sampling bias

Occurs when some members of the intended population are less likely to be included than others



Attrition bias

Occurs when participants who drop out of a study systematically differ from the ones who remain.



Volunteer bias

People with specific characteristics are more likely to participate than others



Survivorship bias

Successful observations or people are more likely to be represented in the sample than unsuccessful ones



Non-response bias

People who refuse to participate or drop out systematically differ from those who take part.



Undercoverage bias

Some members of a population are inadequately represented in the sample

04 Esquema PICO

P

- ★ Adultos mayores de 18 años
- ★ Hospitalizados
- ★ Diagnóstico de sepsis
- ★ Recibido al menos 72 hs consecutivas de tratamiento antibiótico con BL
- ★ Primeras 48 hs con un BL con un score de espectro ≥ 7
- ★ Primeros 10 días de hospitalización

I

DEESCALAR EL ESPECTRO DEL BL

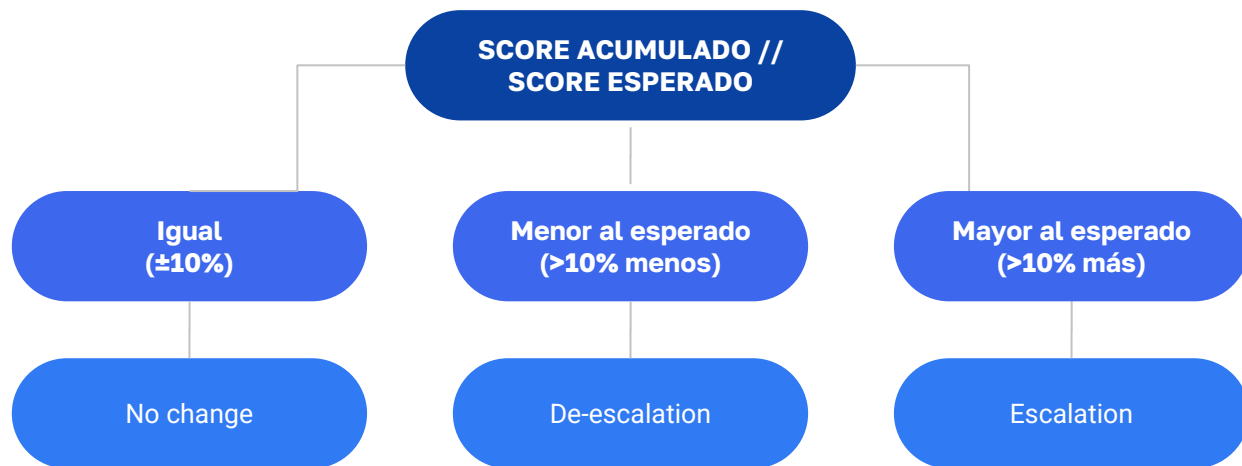
C

**SIN CAMBIOS EN EL ESPECTRO DEL BL
ESCALAR EL ESPECTRO DEL BL**

O

06 INTERVENCION/COMPARADOR

- ❖ SCORE DE ESPECTRO BASAL
- ❖ SCORE ESPERADO (Score basal x número de días de tto BL)
- ❖ SCORE ACUMULADO (Score real del paciente, 60 días)



Appendix 2 Examples of de-escalation, escalation, and no-change, 7-day or 10-day BL exposure

Patient ID	Cohort entry day BLSS	BL days after cohort entry	Cumulative BLSS	Actual BLSS	Delta BLSS	Group Assignment	BLSS Day 1	BLSS Day 2	BLSS Day 3	BLSS Day 4	BLSS Day 5	BLSS Day 6	BLSS Day 7	BLSS Day 8	BLSS Day 9	BLSS Day 10
1	7	7	49	49	0	NC	7	7	7	7	7	7	7	0	0	0
2	7	7	49	25	0.49	D	7	7	7	1	1	1	1	-	-	-
3	7	7	49	61	0.24	E	7	7	7	10	10	10	10	0	0	0
4	8	10	80	75	0.06	NC	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7
5	10	10	100	84	0.16	D	10	10	10	10	10	10	7	7	7	3
6	7	10	70	83	0.19	E	7	7	7	8	8	8	8	10	10	10

BL = beta-lactam, BLSS = beta-lactam spectrum score



- ❖ **Score acumulado incluye todos los antibióticos BL recibidos de forma intrahospitalaria dentro de los 60 días. No tiene cuenta los recibidos de forma ambulatoria**

04 Esquema PICO

P

- ★ Adultos mayores de 18 años
- ★ Hospitalizados
- ★ Diagnóstico de sepsis
- ★ Recibido al menos 72 hs consecutivas de tratamiento antibiótico con BL
- ★ Primeras 48 hs con un BL con un score de espectro ≥ 7
- ★ Primeros 10 días de hospitalización

I

DEESCALAR EL ESPECTRO DEL BL

C

**SIN CAMBIOS EN EL ESPECTRO DEL BL
ESCALAR EL ESPECTRO DEL BL**

O

PRIMARIO: Aislamiento de BGN con nuevas RAM en muestras clínicas a los 60 días.

07 OUTCOMES

OUTCOME PRIMARIO

Aislamiento en muestras clínicas de BGN con nuevas RAM

- Periodo de referencia: 90 días previo al T0
- Censuraron a los aislamientos de BGN resistentes dentro de las 72 hs del T0
- No consideraron los cultivos de MF de vigilancia
- RAM: R a cefalosporina de 3G, R a carbapenemas, MDR



¿CONFUNDIDORES?



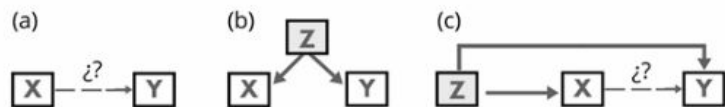


Figura 1.
Representación gráfica del sesgo de confusión

Leyenda: Z, variable confusora; X, variable de exposición; Y, variable desenlace

CONFUNDIDORES

Variables que está estadísticamente asociada a la **variable exposición** y también lo está a la **variable resultado o evento**.

- Edad
- Sexo
- Raza
- Comorbilidades
- Score de Charlson
- Score de APACHE II
- Estadia hospitalaria al T0

- Otros ATB administrados (ej, FQ, vancomicina, amikacina)
- Duración del TTO ATB BL

- Estadia en UCI
- ARM
- Vasopresores
- CVC, SV

- Estadia hospitalaria total
- Alta a centro de tercer nivel o institucion

- Número de cultivos solicitados dentro de los 60 días

CONFUNDIDORES

Variables que está estadísticamente asociada a la **variable exposición** y también lo está a la **variable resultado o evento**.

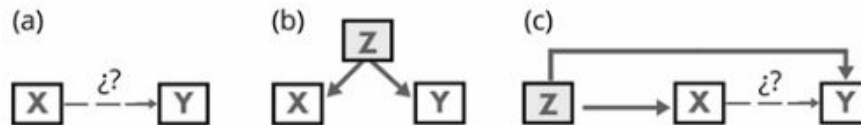


Figura 1.
Representación gráfica del sesgo de confusión

Leyenda: Z, variable confusora; X, variable de exposición; Y, variable desenlace

**¿CÓMO REDUCIR EL IMPACTO
DE LOS CONFUNDIDORES?**

- **Randomización**
- **Matching**
- **Restricción**
- **Análisis estadístico**

06 ANALISIS ESTADISTICO

Modelo de regresión de hazard proporcionales de Fine-Gray

- **Impacto de DE vs NC o E el espectro del BL y de las covariables**
- **Desarrollo de nuevas RAM en BGN**
- **HR**
- **Muerte intrahospitalaria como evento competitivo**

Análisis de subgrupos

- **Heterogeneidad del efecto del tratamiento (DE) en diferentes grupos de pacientes**
- **Sociodemograficas, severidad de la enfermedad, duración del tto ATB**

Análisis de sensibilidad

- 1. Solo sobrevivientes**
- 2. Solo pacientes con al menos 1 cultivo**
- 3. Cambiando los grupos de pacientes (NC)**

Table 2. Description of Cumulative Variables After Cohort Entry

	Overall (n = 7742)	De-escalation (n = 1578)	No Change (n = 4802)	Escalation (n = 1362)
Follow-up after cohort entry, d, mean $\pm$ SD	44.9 $\pm$ 21.6	50.0 $\pm$ 18.3	44.3 $\pm$ 22.4	41.3 $\pm$ 21.2
Hospital, d, median (IQR)	13 (8–24)	15 (9–26.25)	11 (7–19)	22 (13–36)
ICU, d, median (IQR)	6 (3–13)	7 (3–14)	5 (2–11)	13 (6–24)
Mechanical ventilation, d, median (IQR)	2 (0–8)	2 (0–9)	1 (0–7)	6 (0–14)
Central venous catheter, d, median (IQR)	10 (5–20)	12 (6–23)	9 (5–17)	20 (10–33)
Urinary catheter, d, median (IQR)	8 (3–15)	9 (4–17)	6 (2–12)	12 (5–22)
Vasopressor, d, median (IQR)	3 (0–7)	3 (0–7)	3 (0–6)	6 (2–12)
Antibiotic exposure, d, median (IQR)				
Beta lactam	9 (6–16)	12 (8–18)	8 (5–12)	16 (10–26)
Clindamycin	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Colistin	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Agents with gram-positive activity only	6 (3–11)	5 (3–10)	5 (3–9)	12 (7–19)
Macrolides	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–3)
Metronidazole	0 (0–2)	0 (0–3)	0 (0–2)	0 (0–4)
Fluoroquinolones	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Sulfamethoxazole-trimethoprim	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Tetracyclines	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Aminoglycosides	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1)

MORTALIDAD**18.1%****26.6%****43.1%**

Table 3. Bacterial Pathogens that Developed New Resistance

	Overall (n = 644)	De-escalation (n = 112)	No Change (n = 431)	Escalation (n = 101)
Incidence rate per 1000 person-d (95% CI)	1.85 (1.71–2.00)	1.42 (1.16–1.68)	2.03 (1.84–2.22)	1.80 (1.45–2.15)
Time to new resistance, d, mean $\pm$ SD	23.7 $\pm$ 15.0	26.0 $\pm$ 14.1	22.0 $\pm$ 15.1	28.4 $\pm$ 14.4
Pathogens				
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex				
Carbapenem resistant	39 (6.0)	4 (3.6)	29 (6.7)	6 (5.9)
MDR	43 (6.7)	6 (5.4)	30 (7.0)	7 (6.9)
Enterobacterales				
3rd generation cephalosporin resistance	329 (51.0)	63 (56.3)	229 (53.1)	37 (36.3)
Carbapenem resistant	51 (7.9)	7 (6.3)	36 (8.4)	8 (7.8)
MDR	251 (38.9)	41 (36.6)	175 (40.6)	35 (34.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Carbapenem resistant	155 (24.0)	23 (20.5)	92 (21.3)	40 (39.2)
MDR	125 (19.4)	20 (17.9)	72 (16.7)	32 (31.4)
Other MDR non-fermenting GNR	29 (4.5)	7 (6.3)	18 (4.2)	4 (3.9)
Source of isolation ^a				
Blood	94 (14.6)	13 (11.6)	70 (16.2)	11 (10.8)
Respiratory specimen	262 (40.6)	51 (45.5)	160 (37.1)	51 (50.0)
Urine	163 (25.3)	28 (25.0)	111 (25.8)	24 (23.5)
Other	133 (20.6)	22 (19.6)	94 (21.8)	17 (16.7)

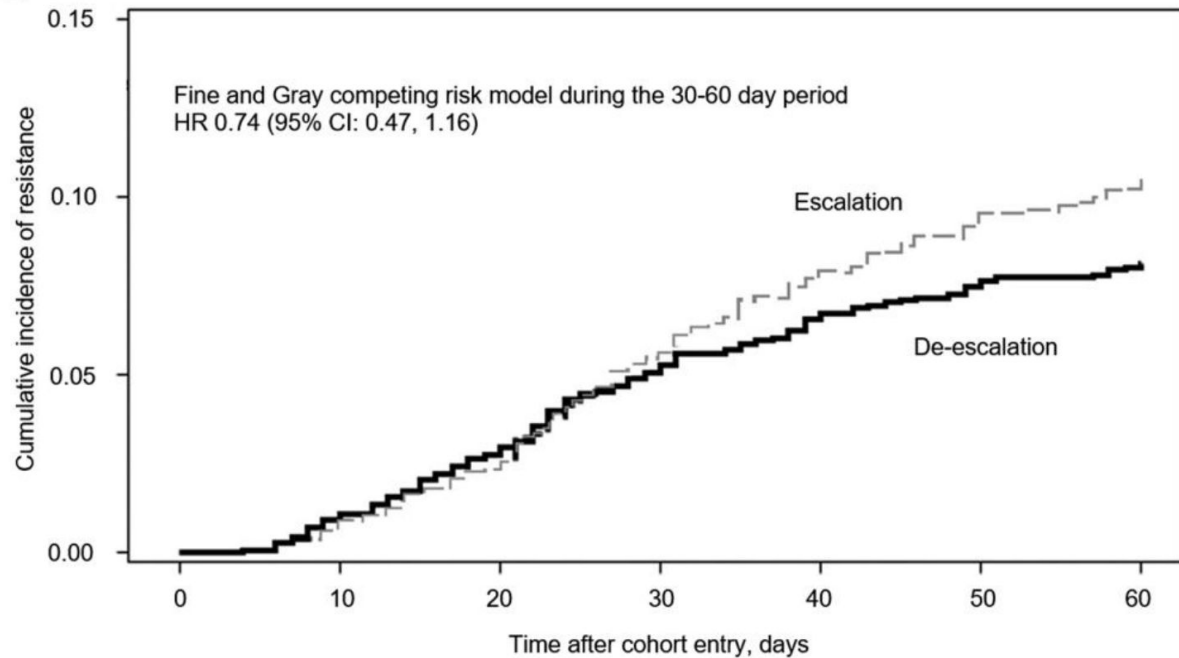
Data are presented as number (%).

Abbreviations: GNR, Gram-negative rod; MDR, multidrug resistant.

^aSome pathogens were isolated from multiple sites in the same patient.

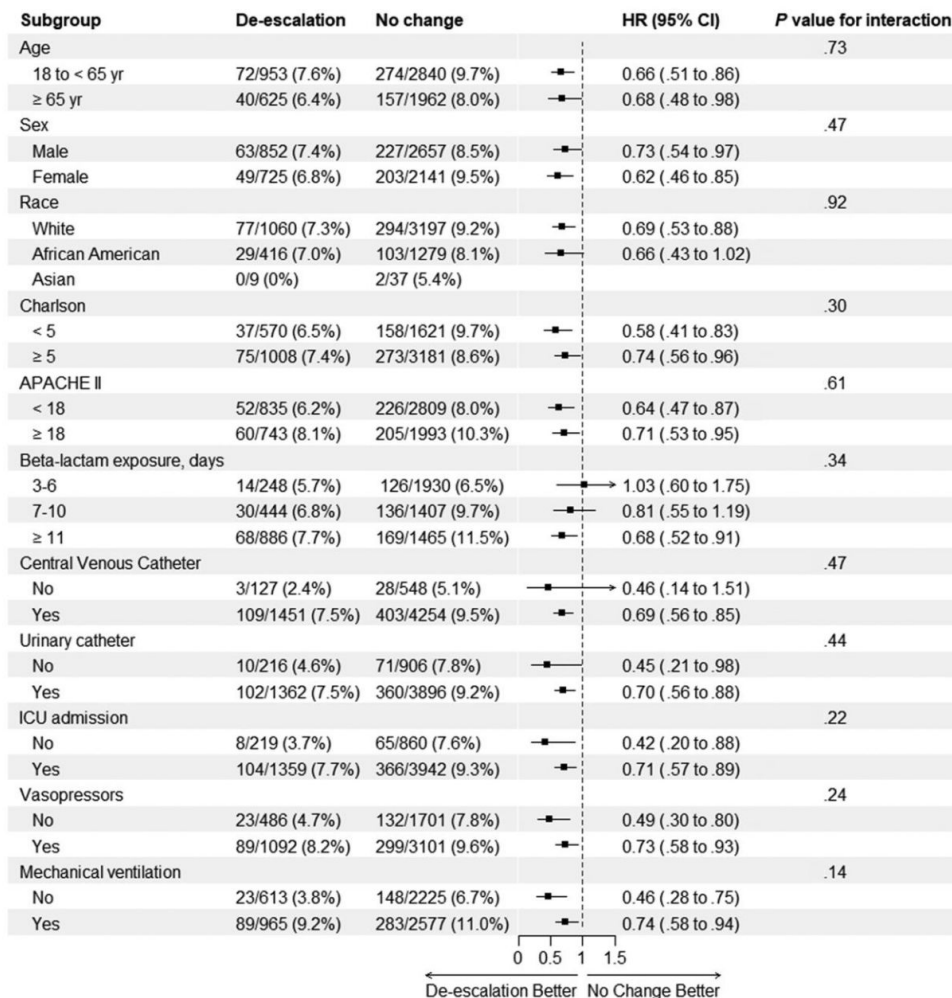
07 RESULTADOS

B



No. at risk

De-escalation	1578	1500	1352	1263	1220	1193	1182
No change	1362	1245	1021	858	776	725	700



El efecto beneficioso de desescalar el espectro del ATB BL vs No Change se mantiene en diferentes subgrupos.

07 RESULTADOS

Análisis de sensibilidad

Appendix 12. Sensitivity Analysis, **Alternative permutations for the definition of de-escalation, Percent difference actual BLSS v. expected BLSS**

Percent difference	Number of subjects			Hazards Ratio (95% Confidence Interval)	
	De-escalation	No change	Escalation	De-escalation v. No change	De-escalation v. Escalation ^a
5%	2099	3957	1686	0.57 (0.47-0.70)	0.74 (0.46-1.16)
10% ^b	1578	4802	1362	0.59 (0.48-0.73)	0.74 (0.47-1.16)
15%	1064	5633	1045	0.65 (0.51-0.83)	0.67 (0.38-1.17)
20%	750	6257	735	0.70 (0.53-0.93)	0.81 (0.42-1.58)

^a Hazard ratio were estimated for the 30-60 day period.

^b Primary analysis threshold





07 CONCLUSIONES

 En este estudio retrospectivo (n = 7742), se evaluó si la de-escalación de beta-lactámicos reduce la aparición de resistencia en bacilos gramnegativos

 La de-escalación (20.4% de los pacientes) se asoció con una menor incidencia de nuevas resistencias GN a 60 días.

 Hazard Ratio (HR) para resistencia en de-escalación vs no cambio: **0.59** (IC95%: 0.48–0.73)

 La **muerte intrahospitalaria** se consideró como evento competitivo en el análisis.

 Los resultados fueron consistentes en análisis de **subgrupos** y **sensibilidad**, lo que fortalece la robustez de las conclusiones.

 **Conclusión principal:** La de-escalación de BL en pacientes hospitalizados con sepsis se asocia con menor riesgo de resistencia.

 **Implicancia clínica:** Respaldar la implementación sistemática de estrategias de de-escalación antibiótica como herramienta efectiva en el control de la resistencia.



Gracias

CREDITS: This presentation template was created by [Slidesgo](#), and includes icons by [Flaticon](#) and infographics & images by [Freepik](#)

