

Terapia ragionata delle infezioni gravi con focus su nuovi antibiotici e MDR



Prof. Matteo Bassetti, Dott.ssa Federica Portunato
Clinica Malattie Infettive, Università di Genova
Ospedale Policlinico San Martino-IST



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Caso clinico

Uomo 56 anni

- Cirrosi HCV-relata (SVR2020) ed esotossica con ipertensione portale
- Diversione bilio pancreatica nel 2005
- IRC in dialisi trisettimanale

Accesso il 27/12/22 in stato di coma.
Polmonite bilaterale, Insufficienza epatica e renale

Filmarray su BAL pos per *Serratia marcescens* e *Pseudomonas aeruginosa*

Ceftarolina + levofloxacin

Piperacillina/tazobactam

BAL 27/12/2022	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 100000 CFU	<i>Klebsiella ornithinolytica</i> 10000 CFU	<i>Serratia marcescens</i> 100000 CFU
Amikacina	S (MIC = 4)	S (MIC < 1)	S (MIC < 1)
Ciprofloxacina	I (MIC < 0.06)	S (MIC < 0.06)	S (MIC < 0.06)
Amoxi/clav		S (MIC < 2)	R (MIC > 16)
Cefepime	I (MIC = 2)	S (MIC < 0.12)	S (MIC < 0.12)
Cefotaxime		S (MIC < 0.25)	S (MIC < 0.25)
Ceftazidime	I (MIC = 2)	S (MIC < 0.12)	S (MIC < 0.12)
Gentamicina	S (MIC = 2)	S (MIC < 1)	S (MIC < 1)
Imipenem	I (MIC = 1)	S (MIC = 1)	
Meropenem	S (MIC < 0.25)	S (MIC < 0.25)	S (MIC < 0.25)
Pip/tazobactam	I (MIC = 8)	S (MIC < 4)	S (MIC < 4)
TMP/SMX		S (MIC < 20)	S (MIC < 20)

4/1/2023 urinocultura	<i>E. faecium</i> 100000 CFU
Ciprofloxacina	R (MIC > 4)
Amoxi/clav	R (MIC > 16)
Ampicillina	R (MIC > 16)
Gentamicina HL	Positiva
Imipenem	R (MIC > 8)
Tigeciclina	S (MIC < 0.12)
Teicoplanina	S (MIC < 0.5)
Linezolid	S (MIC = 2)
Vancomicina	R (MIC > 16)

Urinocultura 22/2/2023	<i>Enterobacter cloacae</i> complex VIM 100000 CFU
Amikacina	S (MIC < 1)
Ciprofloxacina	S (MIC = 0.1)
Amoxi/clavulanico	R (MIC > 16)
Ertapenem	R (MIC > 4)
Cefepime	R (MIC > 16)
Cefotaxime	R (MIC > 32)
Ceftazidime	R (MIC > 32)
Fosfomicina	S (MIC = 32)
Gentamicina	S (MIC = 2)
Imipenem	R (MIC > 8)
Meropenem	R (MIC > 8)
Pip/tazobactam	R (MIC > 64)
TMP/SMX	S (MIC < 20)
Cefiderocol	(MIC = 0.25)



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica
Ospedale Policlinico

Caso clinico

Ceftolozane tazobactam
Meropenem, daptomicina,
anidulafungina, linezolid, ceftobiprole

12/3 Caspofungina

28/12 – 7/3
Ricovero in Neuroranimazione

Multiple linee di
terapia antibiotica per
shock settico e nuovi
addensamenti
polmonari

Re-IOT il 19/1, 23/1
tracheostomia

7/3/23 trasferimento
dalla rianimazione
presso chirurgia dei
trapianti di fegato
MELD-Na 25, Child B 9

8/3/23 Candidemia da
C. Auris

BAL 13/1/2023	Staphylococcus aureus 10000 CFU
Daptomicina	S (MIC = 0.5)
Tigeciclina	S (MIC < 0.12)
Cefoxitin screen	Positiva
Ceftarolina	S (MIC = 1)
Clindamicina	S (MIC < 0.12)
Levofloxacina	R
Penicillina G	R
Oxacillina	R (MIC > 2)
Rifampicina	R
TMP/SMX	S (MIC < 10)
Linezolid	S (MIC = 2)
Vancomicina	S (MIC = 1)

BAL 4/2/2023	Serratia marcescens 100000 CFU
Amikacina	S (MIC = 2)
Ciprofloxacina	S (MIC = 0.1)
Amoxi/clavulanico	R (MIC = 16)
Cefepime	S (MIC < 0.12)
Cefotaxime	S (MIC < 0.25)
Ceftazidime	S (MIC < 0.12)
Ceftaz/avibact	S (MIC = 0.1)
Ceftol/taz	S (MIC < 0.25)
Meropenem	S (MIC < 0.25)
Colistina	R (MIC > 8)
Pip/tazobactam	S (MIC < 4)
TMP/SMX	S (MIC < 20)

BAL 4/2/2023 Emocolture 8/3/23	Candida auris 100000 CFU
Isavuconazolo	MIC = 2
Anidulafungina	MIC = 0.250
Voriconazolo	MIC = 4
Itraconazolo	MIC = 0.5
Fluconazolo	MIC > 256
Caspofungina	MIC = 0.25
Amfotericina	MIC = 2
Micafungina	MIC = 0.25
Posaconazolo	MIC = 0.5



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Medicina
Genova, Italy

Clinica Malattie Infettive
e Policlinico San Martino IRCCS
Genova, Italy



Caso clinico

27/3/23 nuovi addensamenti
polmonari bilaterali
Nuovo trasferimento in
rianimazione

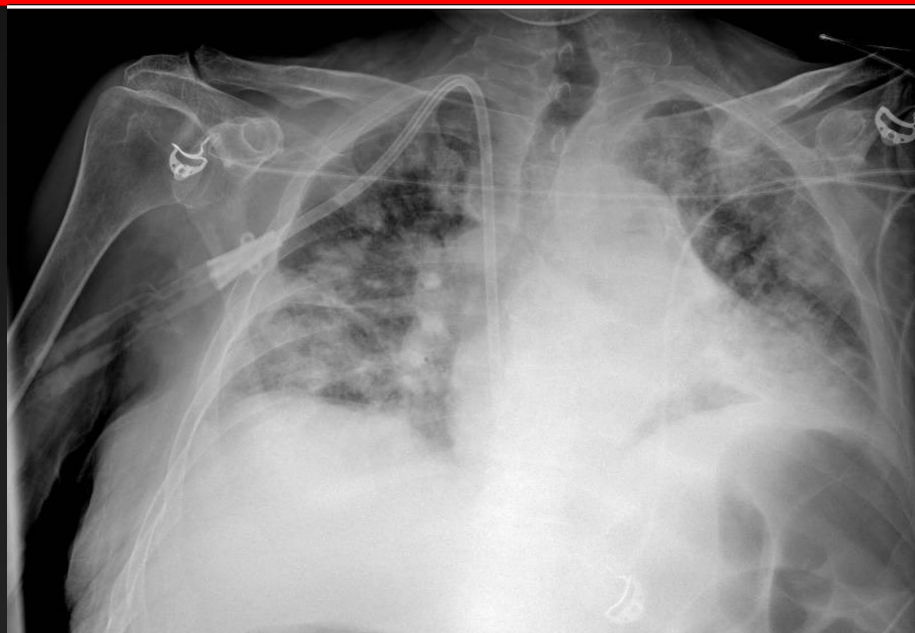
Tampone positivo per
influenza A

27/3 Oseltamivir +
Ceftarolina

Filmarray su BAS
Influenza A
K pneumoniae 10^7
S agalactiae 10^6
E cloacae 10^7
Rilevati geni CTX-M e VIM

Cefiderocol 28/3 - 6/4

19/4/23 nuovo trasferimento
in chirurgia dei trapianti



3/5/23 Trapianto ortotopico da donatore cadavere

Sierologie pre-trapianto	Ricevente
HIV ab	Neg
HCV RNA	Neg
HBsAg, HBcAb, HBsAb	Neg
HAV, HSV, HHV6, HHV7	Inf pregressa
CMV, EBV,	Inf pregressa
Rosolia, Toxoplasmosi	Inf pregressa
TPHA, quantiferon	Neg

Donatrice:
HBsAg neg, HBcAb pos, HIV HCV ab neg
BSI durante ricovero E coli ESBL trattato con
P/T e meropenem
Emocolture neg 8/4

Profilassi post-operatoria

- Lamivudina

5/5 stop vancomicina e ciprofloxacin
Inizia tigeciclina e ceftriaxone

Colonizzazioni:

- Enterobacter cloacae complex VIM
- Candida auris
 - VRE

Profilassi peri-operatoria

- Ciprofloxacin
- Vancomicina
- Anidulafungina

Liquido drenaggio addominale 4/5/2023	Streptococcus mitis/oralis	E. faecium
Penicillina G	S (MIC = 0)	
Vancomicina		R (MIC > 16)

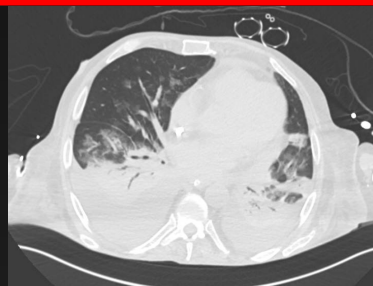
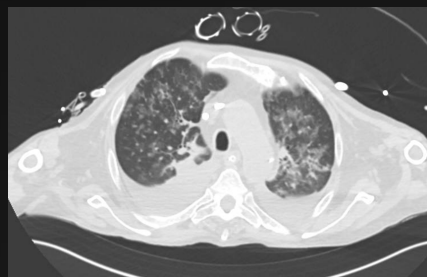


Caso clinico



15/5/23: vHAP

Addensamenti parenchimali bilaterali in regione parailare e all'ambito polmonare destro con necessità IOT



TC torace addome 15/5:
Noti addensamenti parenchimali bilaterali a vetro smerigliato..versamento pleurico..ematoma non rifornito sottoepatico 93x77x75 mm

Stop ceftriaxone e tigeciclina
Inizia linezolid e ceftazidime/avibactam



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Isolamenti

Tampone faringe 16/5/23	Pseudomonas aeruginosa
Amikacina	S (MIC = 4)
Ciprofloxacina	I (MIC = 0.3)
Tobramicina	S (MIC < 1)
Cefepime	I (MIC = 2)
Ceftazidime	I (MIC = 2)
Ceftaz/avi	S (MIC = 2)
Ceftol/taz	S (MIC = 1)
Imipenem	I (MIC = 1)
Meropenem	S (MIC = 1)
Pip/tazobactam	I (MIC = 8)

BAL 17/5/23 Filmaray 10°5 cp/mL BAS 16/5/23	K. Pneumoniae CTX- M
Amikacina	S (MIC < 1)
Ciprofloxacina	R (MIC > 2)
Amoxi/clav	R (MIC = 16)
Tobramicina	R (MIC = 4)
Cefepime	R (MIC > 16)
Cefotaxime	R (MIC > 32)
Ceftazidime	R (MIC = 32)
Ceftazidime/avibactam	S (MIC = 0.25)
Ceftolozane/tazobactam	R (MIC = 16)
Gentamicina	R (MIC > 8)
Imipenem	S (MIC < 0.25)
Meropenem	S (MIC < 0.25)
Pip/tazobactam	R (MIC = 32)

Drenaggio addominale 16/5/23	E. faecium
Amoxi/clav	R (MIC > 16)
Ampicillina	R (MIC > 16)
Tigeciclina	S (MIC < 0.12)
Gentamicina HL	Positiva
Imipenem	R (MIC > 8)
Kanamicina hl	R
Teicoplanina	S (MIC < 0.5)
Linezolid	S (MIC = 2)
Vancomicina	R (MIC > 16)



Caso clinico



Colturale biopsia 21/5 positivo per Candida auris
MIC anidulafungina 0.12 MIC amfotericina B 2

16/5 Anemizzazione acuta, nuova TC con
riscontro di sanguinamento a livello dell'ilo
epatico.

Revisione chirurgica con confezionamento di
digiunostomia

18/5 Tc di controllo, non sanguinamenti,
netto miglioramento degli addensamenti
polmonari

21/5 Anemizzazione
EGDS con riscontro di ampia ulcerazione a livello della
anastomosi gastroduodenale, punti affioranti drenati
abbondante materiale purulento.

Revisione chirurgica urgente con chiusura della
deiscenza anastomotica

22/5 stop cef avi e linezolid
Inizia tp antibiotica empirica per cIAI con cefiderocol
tigeciclina, continua anidulafungina



Caso clinico

29/5 notte ipotensione ed anemizzazione
nuova IOT
EGDS in urgenza con posizionamento clip

nuova laparotomia esplorativa;
piccola perforazione del colon sinistro con
successivo confezionamento di stomia

Nuova anemizzazione 30/5 con riscontro di gemizio di sangue da
lesione tipo Dieulafoy in sede sottocardiale trattata con sonda
bipolare e posizionamento 2 hemoclip

5/6 ipotensione ed anemizzazione:
EGDS sanguinamento, passaggio di aria in addome
Revisione chirurgica con chiusura deiscenza ed esclusione
anastomosi gastroduodenale

CMV DNA	24/5	5/6
Sangue	Neg	30000 cp
Feci	Neg	
Biopsia intraoperatoria	Neg	
BAL	500 cp	2800 cp

Glucano 359, emocolture 30/5 pos VRE, Candida parapsilosis e Candida auris

**Cefiderocol, tigeciclina, anidulafungina, amfotericina B liposomiale,
gancyclovir**



Stratificazione del rischio MDR UTI

FDR generali per MDR/XDR/PDR in UTI

- UTI con alti tassi MDR/non noti
- Malattie strutturali polmone (FC, bronchiectasie)
- Tp ab ev precedenti 90gg
- Ospedalizzazione almeno 2-5gg 90 gg precedenti
- Shock settico/ARDS
- IRA con necessità emodialisi
- Precedenti colonizzazioni/infezioni MDR

FDR CRE

- Antibiotici largo spettro
- Colonizzazione
- *Giannella risk score*[^] cut off 7 pt
 - Ricovero UTI (2)
 - Procedure invasive addominali (3)
 - CT/RT (4)
 - Colonizzazione (5 ogni sito)

[^] validato per BSI

Bassetti M, Righi E, Vena A, et al. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care* 2018, 24:385-393



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy

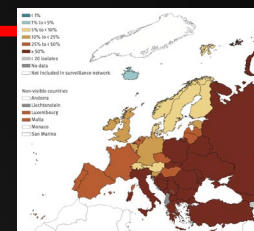
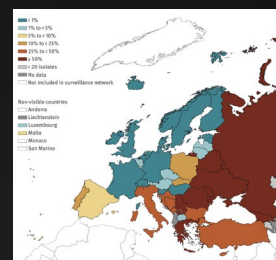


Resistenze antibiotiche 2021

Klebsiella pneumoniae

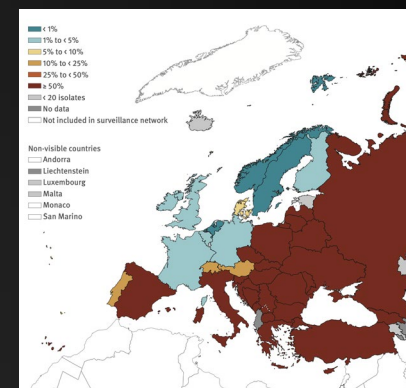
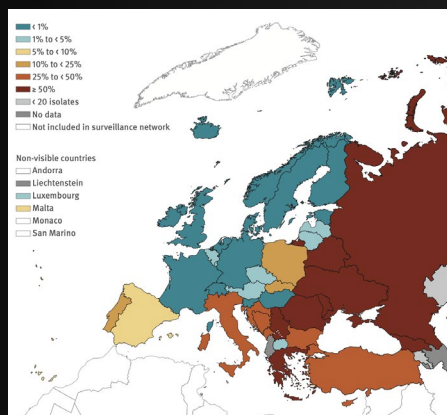
R cefalosporine 3° generazione

R carbapenemi



Pseudomonas aeruginosa R carbapenemi

Acinetobacter spp. R carbapenemi



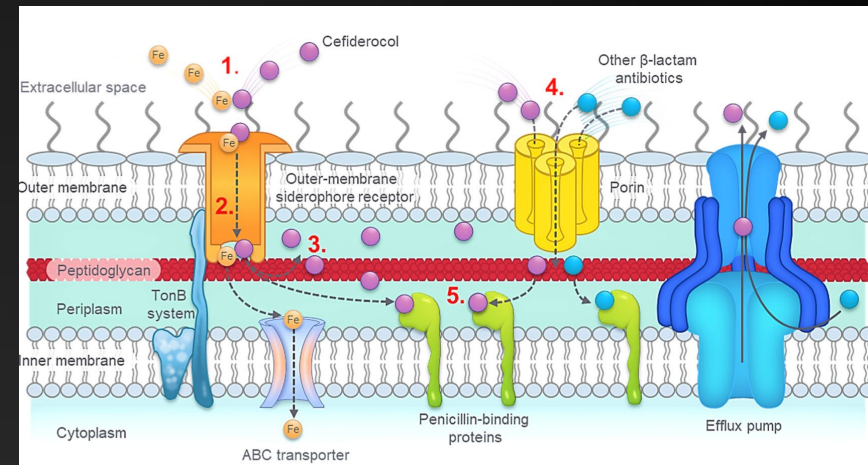
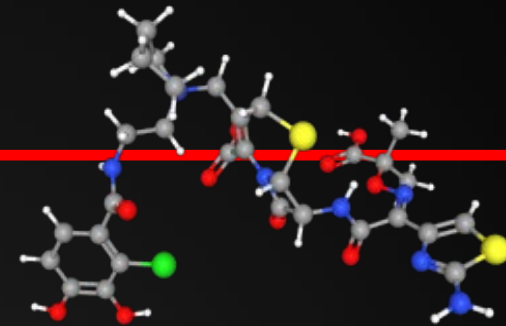
Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

eCDC, WHO European Region. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023.
2021 Data

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



CEFIDEROCOL (C ₃₀ H ₃₄ ClN ₇ O ₁₀ S ₂)	Fetroja®
Classe	Nuova cefalosporina siderofora
Escrezione	Renale
Aggiustamento per funzionalità	ARC>120 ml/min: 2g q6h ClCr 30-59 ml/min 1.5g q8h ClCr 15-29 ml/min: 1g q8h ClCr<15 ml/min o emodialisi: 0.75g q12h CRRT – effluent rate <2L/h 1.5g q12h, >4 L/h 2g q8h
T/2	2-3h
PK/PD index	Tempo > MIC
Studi approvazione	APEKS-UTI APEKS-NP CREDIBLE-CR
Meccanismo d'azione	Molecola siderofora, chela ioni ferro e utilizzando i canali di trasporto batterici si accumula nello spazio periplasmatico
Modalità infusione	SF o SG5% in almeno 100cc; stabile 6h ambiente, 24h a 2-8 gradi
Aggisutamento per funzione epatica	No
ECMO	Non effetti significativi su PK
Penetrazione liquor	44%, possibili livelli terapeutici nel SNC a meningi infiammate
Volume di distribuzione	18L
Controindicazioni	Persone con allergia severa a beta-lattamici, reaz ipersensibilità (stessa catena R1 del ceftazidime e aztreonam)
Effetti indesiderati	Diarrea da Clostridioides, convulsioni, diarrea, reazioni sito infusione, rash, danno epatico, ipoK



Loeuille G, D'Huart E, Vigneron J, et al. Stability studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Antibiotics 2022

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Cefiderocol

Spettro d'azione

- Gram negativi suscettibili e produttori di ESBL e carbapenemasi
- Gram negativi non fermentanti: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*
- Enterobacterales: *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia marcescens*

Non attivo nei confronti di:

- bacilli e cocci gram positivi
- *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*
- bacilli gram negativi non enterobacterales (*Coxiella*, *Bordetella*, *Bartonella*..)
- anaerobi



Spettro di azione dei nuovi antibiotici

Farmaco	Dosaggio per funz renale normale	ESBL	AmpC	CRE-KPC	CRE-OXA48	CRE-MBL	DTR Pseudomonas	DTR Acinetobacter	Stenotrophomonas	Indicazioni
Ceftolozane-tazobactam	1,5 g q8h EI 3g q8h EI HAP VAP	+	+/-	-	-	-	+	-	-	cIAI, cUTI, HAP, VAP
Ceftazidime-avibactam	2,5g q8h EI	+	+	+	+	-	+	-	-	cIAI, cUTI, HAP, VAP
Imipenem-relebactam	1,25g q6h EI	+	+	+	-	-	+	-	-	cIAI, cUTI
Meropenem-vaborbactam	2g q8h EI	+	+	+	-	-	-	-	-	cIAI, cUTI, HAP, VAP
Aztreonam-avibactam	500/167 mg LD poi 1500/500mg q6h EI	+	+	+	+	+	-	-	-	Da definire
Cefepime-zidebactam	Da definire	+	+	+	+	+	+	+	-	Da definire
Meropenem-nacubactam	2/2g q8h EI	+	+	+	+	-	-	-	-	Da definire
Ceftaroline-avibactam	Da definire	+	+	+	+	-	-	-	-	Da definire
Cefiderocol	2g q8h EI (q6h ClCr>130)	+	+	+	+	+	+	+	+	cUTI, HAP, VAP
Plazomicin	15 mg/kg/die	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	-	cUTI
Eravacycline	1 mg/kg q12h	+	+	+	+	+	-	+	+	cIAI

Bassetti M, Vena A, Sepulcri C, et al. Treatment of Bloodstream Infection Due to Gram-Negative Bacteria with Difficult-to-Treat Resistance. Antibiotics (Basel). 2020 Sep 22;9(9):632
 Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. Clinical Infectious Diseases 2019;69(S7):S565-75



Università degli Studi di Genova
 Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
 Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
 Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
 Genoa, Italy



Grazie



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy

