

Focus sui nuovi antibiotici per le infezioni da microrganismi MDR – Casi clinici



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



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 1

Uomo di 77 anni

- Scompenso cardiaco
- Pregresso IMA
- Ipertensione
- Ipertiroidismo

4/1 Ricovero endocrinologia
per febbre e algie diffuse

Addensamento
polmonare sinistro

8/1 versamento
parapneumonico
Toracentesi e
drenaggio toracico

1/2 empiemectomia
e pleurectomia con
decorticazione
polmonare

2/2 terapia intensiva

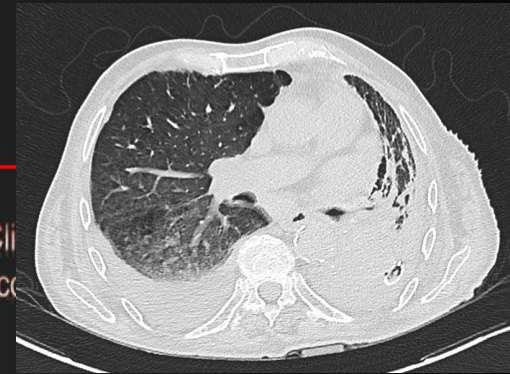
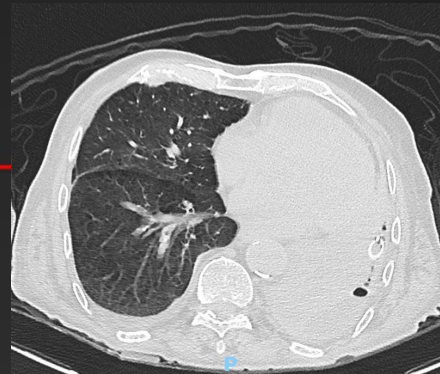
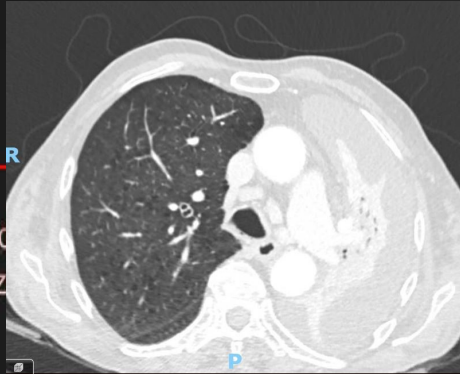
Ag urinario pos *S. pneumoniae*

5/1 Ceftriaxone

15/1 meropenem e linezolid

urochinasì

30/1 moxifloxacina



Caso clinico 1

Insufficienza renale acuta

CRRT

Melena

Embolizzazione A. gastrica 7/2

8/2 colonizzazione *C. auris*

26/2 Riattivazione CMV su sangue e HSV su BAL

2-21/2 linezolid

7-21/2 Ceftolozane tazobactam

11-21/2 Caspofungina

27/2-19/3 Ganciclovir



colt.broncolavaggio	
Conta Batterica	1000000 UFC/ml
Germe isolato 1	Pseudomonas mendocina
Germe isolato 2	Candida krusei
Antibiogramma/i	
Germe isolato 1	Pseudomonas mendocina
amikacina	S
amikacina	<=1 mg/L
ciprofloxacina	I
ciprofloxacina	<=0,06 mg/L
tobramicina	S
tobramicina	<=1 mg/L
cefepime	I
cefepime	1,00
ceftazidime	I
ceftazidime	1,00
gentamicina	<=1 mg/L
imipenem	I
imipenem	<=0,25 mg/L
meropenem(mening)	S
meropenem (meining)	<=0,25 mg/L
meropenem(mem03)	S
meropenem(mem03)	<=0,25 mg/L
piperacillina/tazob	I
piperacillina/tazob	<=4 mg/L



19/2



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

8/2

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Caso clinico 1

18/02 colonizzazione BAS
Pseudomonas aeruginosa VIM

colt.broncolavaggio	
Conta Batterica	Rare colonie
Germe isolato 1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Antibiogramma/i	
Germe isolato 1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ciprofloxacina	R
ciprofloxacina	>2,00
tobramicina	R
tobramicina	>8
cefepime	R
cefepime	16,00
ceftazidime	R
ceftazidime	>32,00
ceftazidime/Avibacta	R
ceftazidime/Avibacta	>8,00
cefolozane/tazobacta	R
cefolozane/tazobacta	>16
gentamicina	2,00
imipenem	R
imipenem	>8
meropenem(mening)	R
meropenem (meining)	>8,000
meropenem(mem03)	R
meropenem(mem03)	>8,000
piperacillina/tazob	R
piperacillina/tazob	>64

11/03 10000 CFU *P. aeruginosa*
VIM

21/03 *P. aeruginosa* 1000 CFU su BAS
100000 CFU su urine

3/4 *P. aeruginosa* BAS 1 mln CFU
Urinocoltura pos

9/4 10000 CFU BAL
Pseudomonas aeruginosa e
Morganella morganii R cefotaxime, R
amoxi clav R ciprofloxacina

Non impostata terapia
antibiotica, paziente stabile,
indici di flogosi spenti



MIC colistina 1mg/L Sensibile
MIC cefiderocol 1 mg/L Sensibile
MIC tigeciclina 3 mg/L
MIC fosfomicina 4 mg/L

(DISSAL)

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Caso clinico 1

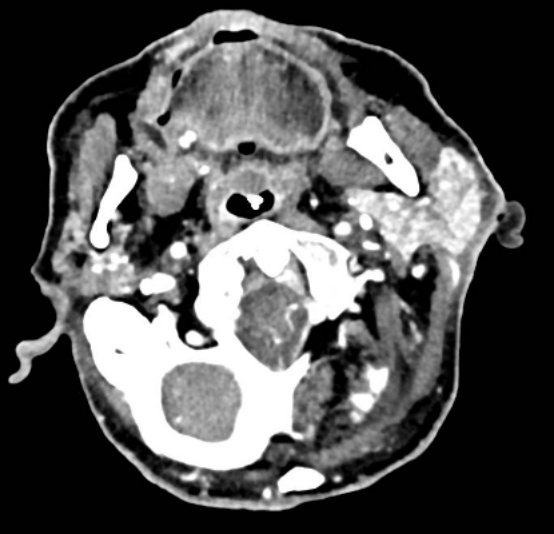
18/4 urinocoltura 1 mln CFU *M. morganii* e
E. faecalis
BAS 10000 CFU *M. morganii* e *P. aeruginosa*

24/4 BAS 1000 CFU *P. aeruginosa* e *M. morganii*
Urinocoltura pos *M. morganii*



2/5 urinocoltura pos *M. morganii* 1 mln CFU

9/5 urinocoltura e BAS pos *M. morganii* e
P. aeruginosa 1 mln CFU



24/4-1/5 linezolid metronidazolo

Non iniziata terapia antibiotica
Paziente stabile, indici di flogosi spenti
RS, emodinamica stabile, cosciente, CRRT
Emocolture seriate negative



Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Caso clinico 1

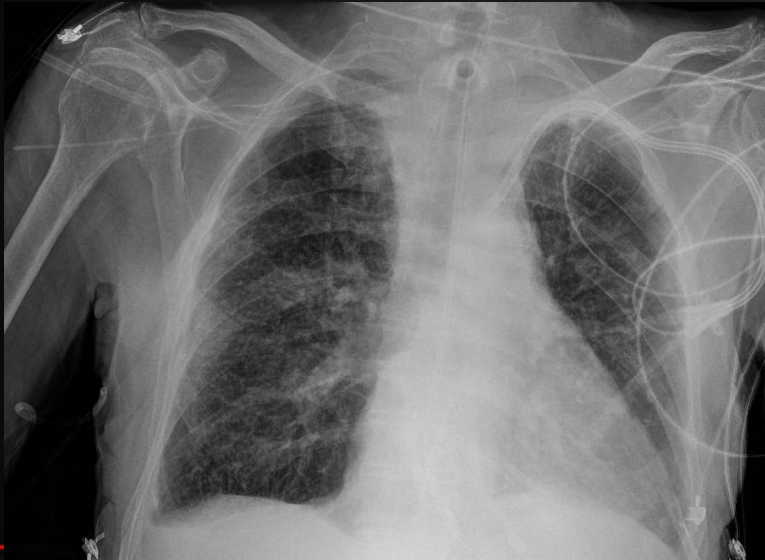
13/5 Peggioramento del quadro
respiratorio
Rialzo indici di flogosi
Febbre

16/5 25520 wbc hb 9.2 neutrofili
22870 pcr 656 pct 8.2

17/5 Sedazione
compassionevole e decesso

14/5 cefiderocol e fosfomicina

15/5 1000 CFU *P. aeruginosa* BAL
16/5 10000 CFU *P. aeruginosa*



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

19/4

15/5
Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Caso clinico 2

Donna di 64 anni

- Cirrosi HCV-relata (SVR 2020)
- HCC multifocale con resezione 2019 e 2023
- Epilessia nota dall'adolescenza
- K endometrio IV stadio 2004: isteroannessiectomia e CT
- HBV pregressa
- Lue latente 1981 trattata

Trapianto di
fegato
11/04/2024

Infezione	Donatore	Ricevente
Toxo	+	+
EBV	+	+
HSV	+	+
VZV	+	+
CMV	+	+
HIV	-	-
HCV	-	+
TPHA	-	+
HBV	HBcAb+	HBcAb+

Profilassi:
ampicillina ceftazidime
Lamivudina
TMP SMX
Acyclovir
Pre emptive CMV



12/04/2024 Revisione chirurgica per interruzione dell'arteria epatica all'origine con riscontro di multiple aree epatiche parenchimali ipovascolarizzate periferiche, ipovascolarizzazione del rene destro

13-22/04
Terapia antibiotica empirica con:
P/T, tigeciclina,
anidulafungina



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 2

21/04/2024

Ipotensione con necessità
NA, febbre, necessità IOT



22/04/2024

Modifica terapia
antibiotica:
Meropenem
Linezolid

Anidulafungina fino 9/5

1. Pseudomonas aeruginosa

Antibiotici		1	
amikacina	S	2,00	
ciprofloxacina	I	0,50	
tobramicina	S	<=1 mg/L	
cefepime	R	16,00	
ceftazidime	R	>32,00	
ceftazidime/Aviba	S	2,00	
ceftolozane/Tazob	S	2	
gentamicina		<=1	
imipenem	I	1	
Meropenem Meningi	S	0,500	
Meropenem Altre	S	0,500	
piperacillina/taz	R	>64	

Incremento degli addensamenti polmonari di aspetto flogistico disventilatorio a destra con broncogramma aereo

Comparsa di piccoli addensamenti parenchimali al lobo inferiore sinistro di aspetto flogistico

Stenosi critica dell'arteria epatica con aspetto di focale dissezione, incremento della formazione ipodensa al lobo sinistro compatibile con raccolta/bilioma



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

23/4

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Caso clinico 2

25/4 miglioramento clinico,
estubazione

26/4 reLOT per
desaturazione

26/04 Biopsia
epatica con riscontro
di colangite
all'istologico

INDICAZIONE A RE-
TRAPIANTO

06/05 tracheotomia

07/05 BAL 10000 CFU

08/05 TC torace addome

1. *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotici		1	
amikacina	S	2,00	
ciprofloxacina	I	0,25	
tobramicina	S	<=1 mg/L	
cefepime	I	8,00	
ceftazidime	I	2,00	
ceftazidime/Aviba	S	2,00	
ceftolozane/Tazob	S	1	
gentamicina		<=1	
imipenem	R	>8	
piperacillina/taz	I	16	

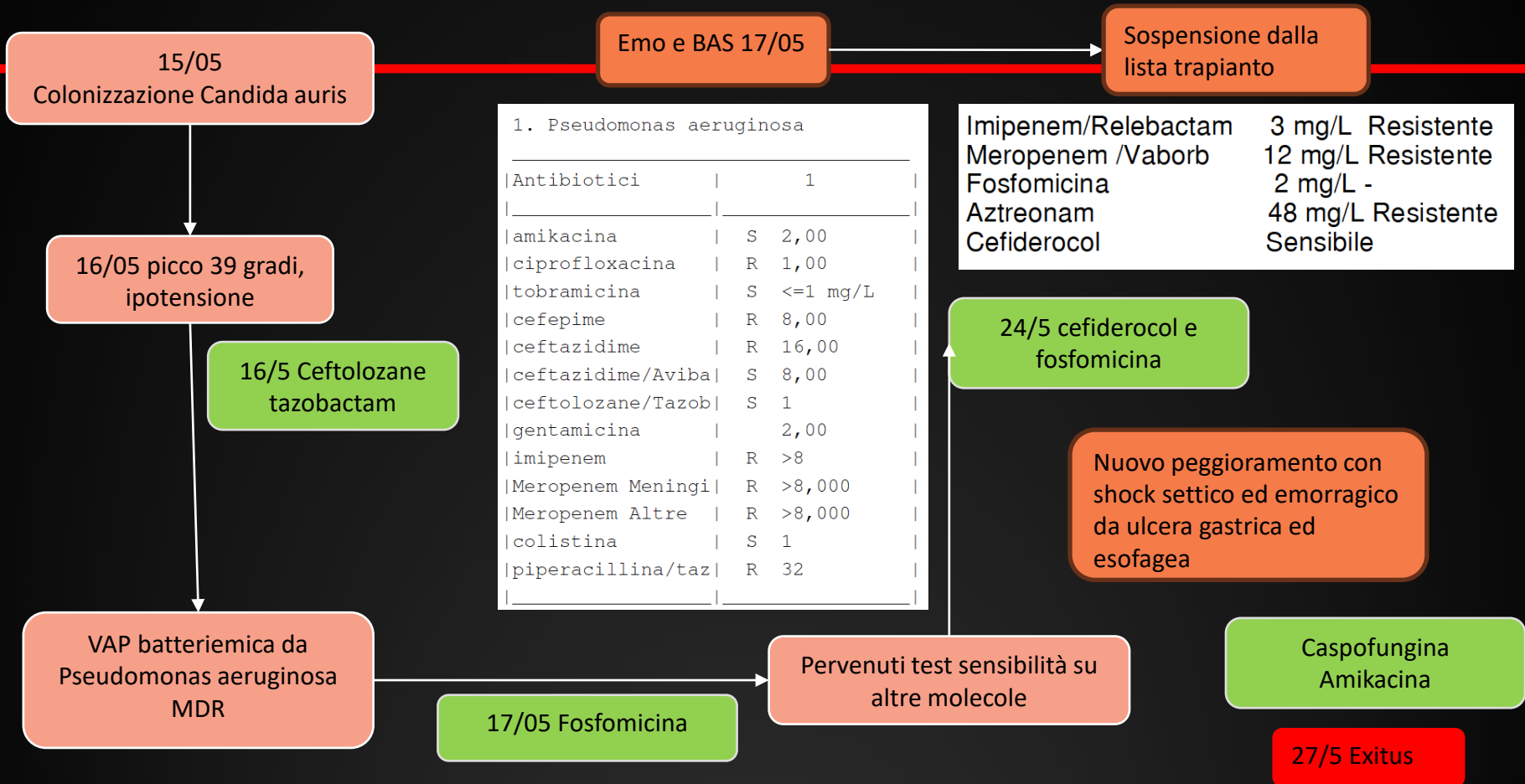


Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Caso clinico 2



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



Pseudomonas aeruginosa

- Gram negativo
- Aerobio
- Non fermentante
- Energia dall'ossidazione degli zuccheri
- Cresce su quasi ogni superficie (fino a 6 mesi)
- Contamina le acque
- Forma biofilm

ADATTATIVA

- Pressione ambientale selettiva
- Esposizione continua e prolungata agli antibiotici
 - Stimolazione meccanismi di resistenza inducibili

INTRINSECA

- Diminuzione della permeabilità di membrana
- Porine (OprD)
- Enzimi inattivanti antibiotici
 - Classe A, C, D (serino beta lattamasi)
 - Classe B (metallo beta lattamasi)
- Pompe di efflusso
 - Costitutive (MenAB, OprM), Inducibili (MenXY)

MDR/XDR

ESTRINSECA

- Mutazione genetica (mutazione del target)
- Trasmissione geni orizzontali
- Cloni a rischio aumentato (ST235, ST175, ST111)

Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes and Diseases* 2019
Horcajada J.P, Montero M, Olivier A, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clinical Microbiology Reviews* 2019



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

