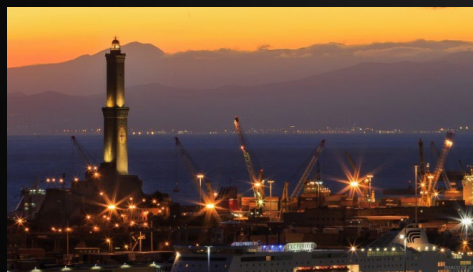


Nuovi antibiotici per la cura dei batteri MDR



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

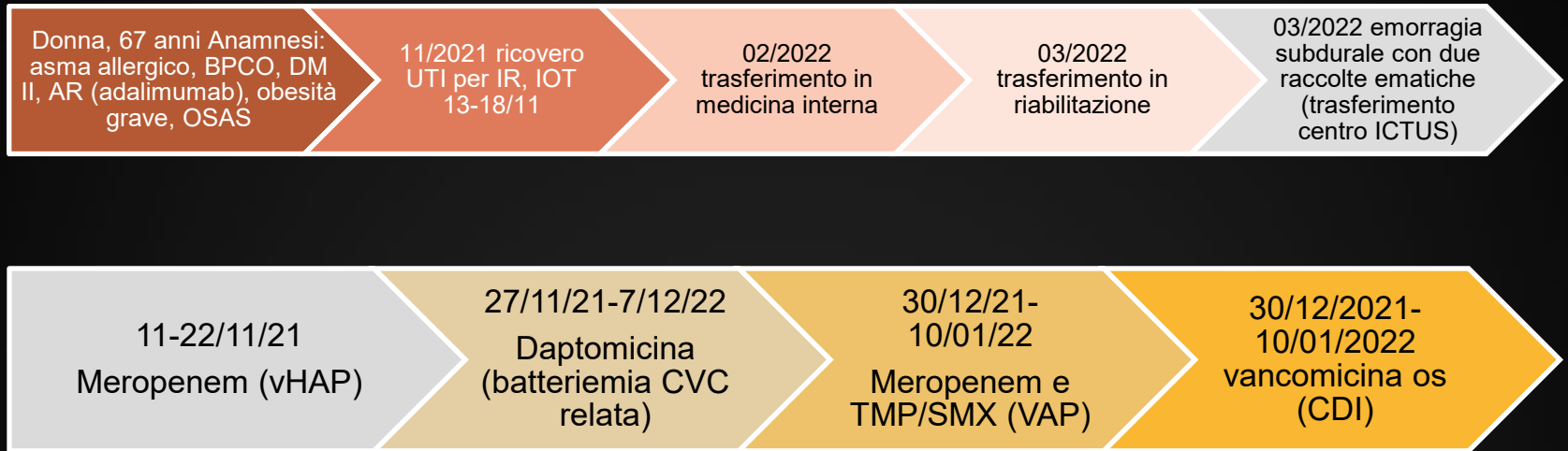


Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Caso clinico



Isolamenti

BAL 12/2021	Pseudomonas aeruginosa 10000 UFC
Amikacina	S (MIC = 2)
Ciprofloxacina	I (MIC = 0.1)
Cefepime	I (MIC = 2)
Ceftazidime	I (MIC = 2)
Ceftaz/avi	S (MIC = 2)
Ceftol/taz	S (MIC = 1)
Imipenem	I (MIC = 2)
Meropenem	S (MIC < 0.25)
Pip/tazobactam	I (MIC = 8)

urinocoltura 12/2021	K. Pneumoniae 100000 UFC
Amikacina	S (MIC < 1)
Ciprofloxacina	R (MIC > 2)
Amoxi/clav	R (MIC > 16)
Ertapenem	S (MIC < 0.12)
Cefepime	S (MIC = 0)
Ceftazidime	S (MIC = 1)
Fosfomicina	S (MIC = 32)
Gentamicina	R (MIC > 8)
Imipenem	S (MIC = 1)
Meropenem	S (MIC < 0.25)
Pip/tazobactam	R (MIC = 32)

urinocoltura 1/2022	E. Coli 100000 UFC ESBL +
Amikacina	S (MIC = 2)
Ciprofloxacina	R (MIC > 2)
Amoxi/clav	R (MIC > 16)
Ertapenem	S (MIC < 0.12)
Cefepime	R (MIC = 8)
Ceftazidime	R (MIC = 16)
Fosfomicina	S (MIC < 16)
Gentamicina	R (MIC > 8)
Imipenem	S (MIC < 0.25)
Meropenem	S (MIC < 0.25)
Pip/tazobactam	R (MIC = 16)

BAS 12/2021	Stenotroph maltophilia 100000 UFC
TMP/SMX	I (MIC = 80)

Tampone cutaneo 01/22	Positivo C. auris
--------------------------	-------------------

urinocoltura 2/2022	E. faecium 100000 UFC
Ciprofloxacina	R (MIC > 4)
Amoxi/clav	R (MIC > 16)
Gentamicina HL	Negativa
Imipenem	R (MIC > 8)
Levofloxacina	R
Teicoplanina	S (MIC < 0.5)
Linezolid	S (MIC = 2)
Vancomicina	R (MIC > 16)



Caso clinico

24-25/3 emocolture
E. Faecalis ampis

30/3 ecoTT
vegetaz aortica
13mm, img
dubbia mitrale

2/4 trasferita
presso il nostro
reparto

11/4 ecoTEE
mitrale 0.8x1cm
aortica 1.5 cm

19/4-5/5 TC
encefalo
graduale riassorb
emorragie

26/3-24/5 ampicillina
30/3-3/4 gentamicina
3/4-24/5 ceftriaxone

9/5 ecoTT rigurg
valvolare severo, IRA
bronicostenosi, SCA

Trasferimento
in cardiologia

31/5 SVM
(bio25)+SVAo
(bio21)

Trasferita UTI
CCH

1/6 grave
peggioramento
emodinamica

1-8/6 daptomicina
1-3/6 amikacina
1-8/6 meropenem
1-8/6 caspofungina



Isolamenti

Tampone rettale 4/5	E. faecium
Amoxi/clav	R (MIC > 16)
Ampicillina	R (MIC > 16)
Tigeciclina	S (MIC < 0.12)
Gentamicina HL	negativo
Imipenem	R (MIC > 8)
Teicoplanina	S (MIC < 0.5)
Linezolid	S (MIC = 2)
Vancomicina	R (MIC > 16)

Tampone rettale 4/5	Ps. aeruginosa
Amikacina	S (MIC = 4)
Ciprofloxacina	I (MIC = 0.3)
Cefepime	R (MIC > 16)
Ceftazidime	R (MIC > 32)
Ceftaz/avi	S (MIC = 8)
Ceftoloz/taz	S (MIC = 4)
Imipenem	I (MIC = 2)
Meropenem	S (MIC = 1)
Pip/tazobactam	R (MIC > 64)

Tampone rettale 13/6	E.Coli ESBL+ Klebsiella pneumoniae
Amikacina	S (MIC < 1)
Ciprofloxacina	R (MIC > 2)
Cefepime	R (MIC > 16)
Ceftazidime	R (MIC > 32)
Ertapenem	R (MIC > 4)
Fosfomicina	R (MIC > 128)
Gentamicina	R (MIC > 8)
Meropenem	R (MIC > 8)
Pip/tazobactam	R (MIC > 64)

Colturale valvola 31/5	E. faecium
Amoxi/clav	R (MIC > 16)
Ampicillina	R (MIC > 16)
Gentamicina HL	Negativa
Imipenem	R (MIC > 8)
Tigeciclina	S (MIC < 0.12)
Teicoplanina	S (MIC < 0.5)
Linezolid	S (MIC = 1)
Vancomicina	S (MIC < 0.5)



Caso clinico

Colturale valvola positivo per *E. faecium* vancoS

7/6 candidemia breakthrough da *C. parapsilosis*

10/6 peggioramento resp TOT

BAS 16/6
Achromobacter 100000 CFU
Stenotrophomonas maltophilia
 100000 CFU

Stop daptomicina, meropenem, caspofungina
 8/6 inizio vancomicina
 13/6 tossicità
 Switch a linezolid fino al 20/6

Start amfotericina B liposomiale
 Prime emocolture negative 15/6

Ceftolozane/tazobactam

Cefiderocol

BAL 6/6	<i>Pseudomonas aerug</i>
Amikacina	S (MIC = 4)
Ciprofloxacina	I (MIC ≤ 0.06)
Tobramicina	S (MIC ≤ 1)
Cefepime	R (MIC = 16)
Ceftazidime	R (MIC = 32)
Ceftazidime/avibactam	S (MIC = 8)
Ceftolozane/tazobactam	S (MIC = 1)
Gentamicina	MIC = 4
Imipenem	R (MIC > 8)
Meropenem	R (MIC > 8)
Piperacillin/tazobactam	R (MIC > 64)

Note colturale

Conta microbica:
Achromobacter spp. 1000000 UFC/ml
S. maltophilia 1000000 UFC/ml
C. auris rare colonie

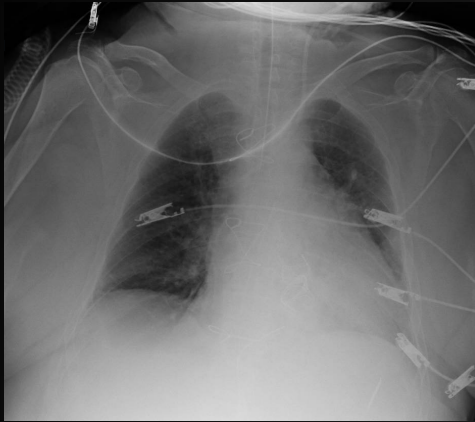
Come richiesto dal consulente infettivologo eseguiti i seguenti saggi di sensibilità:

Per *S. maltophilia*:
 Cefiderocol MIC: 0,032 mg/l
 Trimethoprim sulfametossazolo MIC: 0,125 mg/l Intermedio

Per *Achromobacter*:
 Cefiderocol MIC: 0,19 mg/l
 Fosfomicina MIC: >256 mg/l
 Ceftolozane tazobactam MIC: 32 mg/l



Caso clinico



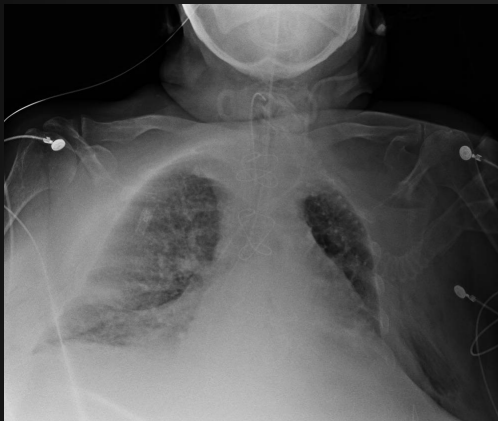
30/5



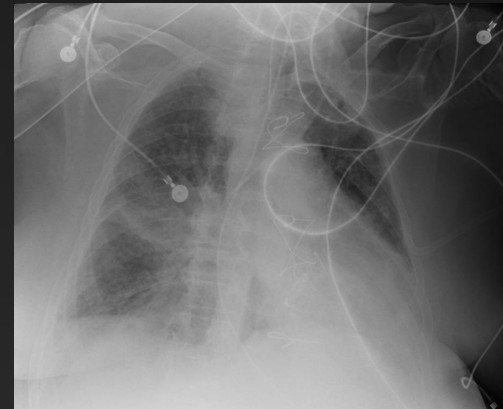
6/6



12/6



15/6



20/6



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

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



HAP/VAP/vHAP UTI

Stratificazione del rischio MDR

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 MRSA VAP

- Tp con cefalos/FQ 90gg precedenti
- VM > 7gg o tracheostomia
- Precedente colonizz MRSA
- Epidemio locale MRSA>10%/non noti
- emodialisi

FDR ESBL

- Colonizz precedente
- Durata permanenza UTI
- Pregresso uso ab
- età

FDR Pseudomonas

- Patologia polmonare (BPCO, FC, bronchiectasie)
- Comorbidità (DM, IRC)
- Età avanzate, K solido, shock)
- VM
- Precedente colonizzazione Pseudomonas
- UTI con alti tassi colonizz/infez Pseudomonas
- Durata ospedalizzazione/ricovero UTI
- Precedente esposizione ab antiPseudomonas

FDR CRE

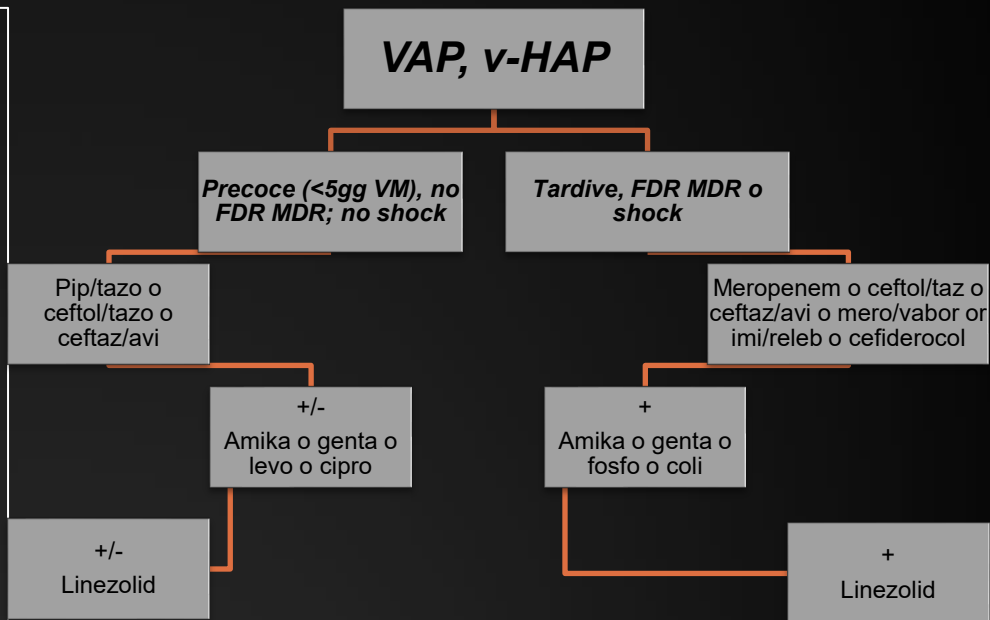
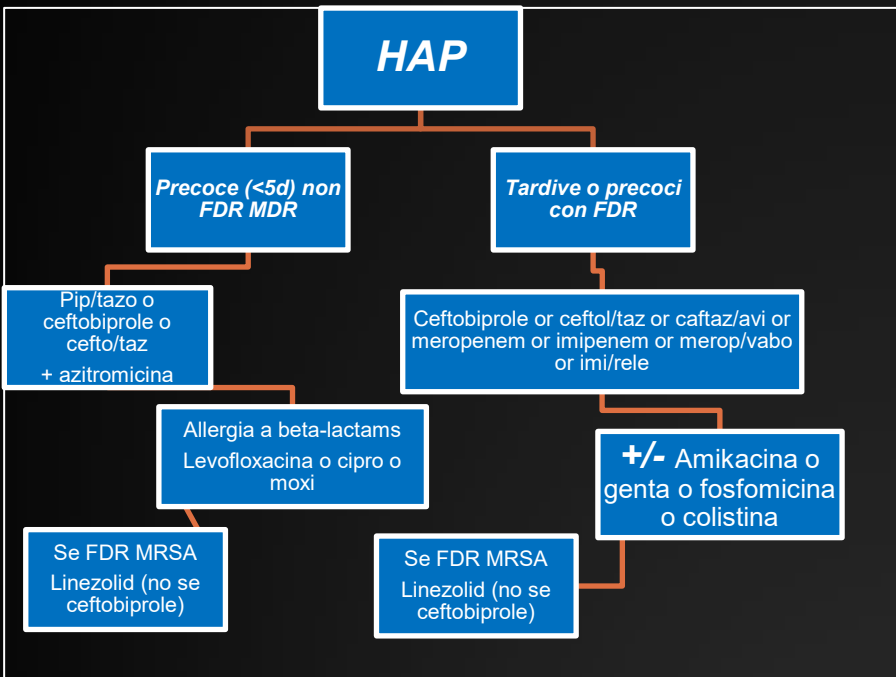
- Antibiotici largo spettro
- Colonizzazione
- *Giannella risk score*[^] cut off 7 pt
 - Ricovero UTI (2)
 - Procedure invasive addominali (3)
 - CT/RT (4)
 - Colonizzazione (5 ogni sito)

[^] 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



Terapia empirica HAP/VAP/v-HAP in UTI



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
 Bassetti M. *Terapia e profilassi delle infezioni*. III edizione Minerva Medica 2022



Spettro di azione

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 CICr>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



Flow-chart terapeutica

Enterobacteriaceae

%R<10

Ceftriaxone 2g/die or Ciprofloxacina 750 mg q12h

ESBL, AmpC

P/T 4.5g LD poi 16/2g CI (se IVU, pz stabile MIC 4-8) o
Cef/taz 1.5-3g q8h EI o
Cef/avi 2.5g q8h EI o
Meropenem 2g LD poi 1g q6h EI o
Imipenem 1g q6h EI

OXA-48

Cef/avi 2.5g q8h EI +/- gentamicina 3-5 mg/kg/die o fosfomicina 16-24 g/die CI o
Cefiderocol 2g q8h EI

KPC

Cef/avi 2.5g q8h +/- gentamicina 3-5 mg/kg/die o fosfomicina 16-26 g/die IC o
Mer/vab 2/2g q8h o
Imi/rel 1.25g q6h o
Colistina 9 MU LD poi 4.5 MU q12h + meropenem + tigeciclina o fosfomicina o gentamicina o
Plazomicin 15 mg/kg/die

MBL

Cef/avi 2.5g q8h EI + aztreonam 2g q8h o
Cefiderocol 2g q8h EI o
Eravaciclina 1 mg/kg q12h o
Plazomicina 15 mg/kg/die se UTI

Gram negativi

Pseudomonas aeruginosa

P/T 4.5g LD poi 16/2g/die CI o
Ceftazidime 2g LD poi 8g/die CI + amikacina 15-20 mg/kg/die

Pompe di efflusso, AmpC, ESBL

Cef/taz 1.5g q8h EI (3g polmone) o
Cef/avi 2.5g q8h EI o
Meropenem 2g LD poi 1g q6h EI

MBL

Cef/avi 2.5 q8h EI + aztreonam 2g q8h
Cefiderocol 2g q8h

CRPA

Cef/avi 2.5g q8h EI o
Mer/vab 2/2g q8h EI o
Imi/rel 1.25g q6h EI o
Cefiderocol 2g q8h o
Meropenem + Colistina o
Meropenem + Fosfomicina

Acinetobacter baumannii

Pz stabile, %R<10-15

Ampicillina/sulbactam 3g q4-6h EI o
Meropenem 2g LD, 1g q6h EI

Pz critico, %R>15

Cefiderocol 2g q8h EI o
Colistina 9 MU LD poi 4.5 MU q12h + Meropenem 2g LD poi 1g q6h E I +/- Tigeciclina 100mg LD poi 50mg q12h o Fosfomicina 16-24g/die CI
Eravaciclina 1 mg/kg q12h (IAI)

Stenotrophomonas maltophilia and Burkholderia cepacia complex

TMP-SMX 15-20 mg/kg diviso 3-4 dosi o
Levofloxacina 750mg/die o
Minociclina 200mg LD poi 100mg q12h o
Cefiderocol 2g q8h EI



Conclusioni

- Considerare epidemiologia locale e FDR del paziente per patogeni DTR
- Usare score predittivi
- Tenere in considerazione PK/PD
- Terapia empirico-ragionata precoce
- Potenziale dei nuovi test diagnostici
- Rapida de-escalation
- Antimicrobial stewardship



Grazie



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

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy

