

# NUOVI FARMACI ANTIMICROBICI

Mara Tomasello.  
Scuola di specializzazione in  
Malattie Infettive e Tropicali.



Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico



Uomo, 65 anni, originario dell'Egitto.

**Di rilevante in anamnesi:**

- BPCO e bronchiectasie con frequenti riacutizzazioni. All'ultima valutazione pneumologica di maggio 2024, nel sospetto di riacutizzazione di BPCO prescritta terapia antibiotica con levofloxacina 500 mg per 10 giorni e terapia steroidea a scalare.
- Protesi d'anca destra posizionata nel 2023 per necrosi asettica della testa del femore.
- Ipertensione arteriosa non in terapia.
- Poliartrosi in terapia del dolore.

**Terapia domiciliare:** terapia inalatoria con LABA, massiccia terapia del dolore con oppiacei e pregabalin. Non note farmacoallergie.

# GIORNO 0 – Accesso in PS

Accesso in PS il 22/06/2024 per tosse con espettorato verdastro e dispnea insorti da qualche giorno. Alla valutazione di PS paziente tachi-dispnoico con utilizzo di muscolatura addominale.

A EGAA: pH 7,48, pO<sub>2</sub> 68 mmHg, pCO<sub>2</sub> 37 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 26 mmol/L, lac 2 mmol/L.



A RX torace: non addensamenti pleuroparenchimali

Impostata ossigenoterapia con LFNC, aerosol medicati e metilprednisolone ad alte dosi.

A seguire il paziente veniva ricoverato in Medicina ad Alta Intensità di Cura.

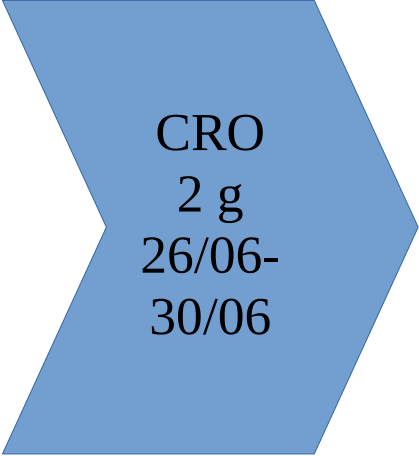
# **GIORNO 4 – Avvio ATB**

Durante la degenza rapido e progressivo peggioramento degli scambi respiratori con necessità di ossigenoterapia ad alti flussi.

Su indicazione pneumologica, in relazione al lento miglioramento clinico, avviata terapia antibiotica empirica con ceftriaxone.

# **TIMELINE TERAPIA**

## **ANTIBIOTICA**



CRO  
2 g  
26/06-  
30/06

# GIORNO 8 – Peggioramento clinico



Il 30/06 peggioramento clinico con comparsa di febbre, emoftoe e importante distress respiratorio con peggioramento degli scambi e necessità di implementare supporto di ossigeno fino a CPAP.

Ripetuta RX torace: “ [...] comparsa di esteso addensamento parenchimale nel campo polmonare medio superiore di sinistra e marezzatura parenchimale nel campo polmonare inferiore omolaterale [...]”.

Alla luce del repentino peggioramento clinico e radiologico paziente trasferito in ICU il 30/06/2024.

# **Ricovero in ICU - 30/06-01/08/2024**

All'ingresso in TI grave insufficienza respiratoria ipossica ipercapnica:

IOT il 30/06 > ECMO v-v il 01/07

Contestuale shock settico refrattario con necessità di triplice supporto aminico e terapia antibiotica ad ampio spettro con piperacillina/tazobactam + amikacina + linezolid.

# **TIMELINE TERAPIA**

## **ANTIBIOTICA**

CRO  
2 g  
26/06-  
30/06

TZP 18 g+  
LZD 600  
bid+ AMK  
2g  
30/06-  
01/07

# GIORNO 9 – Terapia per CRAB

Dal 01/07, su dato preliminare a emocolture di *A. Baumannii* con immunocromatografico positivo per OXA-23, avviati cefiderocol + ampicillina/sulbactam.

# **TIMELINE TERAPIA**

## **ANTIBIOTICA**

CRO  
2 g  
26/06-  
30/06

TZP 18 g+  
LZD 600  
bid+ AMK  
2g  
30/06-  
01/07

FDC 2 g  
qid+ SAM  
9 g tid  
01/07-  
04/07

# Emocolture da venipuntura.

A analisi immunocromatografica: OXA-23.

## MICROBIOLOGIA

ESAME CULTURALE: SANGUE DA VENA PERIFERICA  
n°campione: 34949692

### ANTIBIOGRAMMA DI 2° LIVELLO:

|                         |                               |                         |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Idoneità campione :     |                               |                         |
| Nota:                   | AmpicillinaSulbactam MIC >256 |                         |
| Microorganismi isolati: | - 1 -                         | Acinetobacter baumannii |
| ANTIBIOGRAMMA           | - 1 -                         |                         |
| Amikacina               | S                             | <=4                     |
| Aztreonam               | R                             | >16                     |
| Cefepime                | R                             | >32                     |
| Cefiderocol             | R                             |                         |
| Ceftazidime             | R                             | 64                      |
| Ciprofloxacina          | R                             | >2                      |
| Colistina               |                               | >4                      |
| Eravaciclina            |                               | <=0.5                   |
| Gentamicina             | S                             | <=4                     |
| Imipenem                | R                             | >16                     |
| Levofloxacina           | R                             | >4                      |
| Meropenem               | R                             | 32                      |
| Tigeciclina             |                               | <0,5                    |
| Tobramicina             | S                             | <=1                     |
| Trimetoprim/Sulfam.     | R                             | >4/76                   |

R=Resistente; S=Sensibile  
I= Sensibile, aumentata esposizione. L'esposizione dipende dalla dose, dalla modalità ed intervallo di somministrazione dell'antibiotico e dalla sua distribuzione nel sito di infezione.  
IE= Insufficiente evidenza circa l'efficacia dell'antibiotico su questa specie batterica.

Interpretazione secondo EUCAST 2022

# Broncoaspirato.

A. baumannii 10^5, S a cefiderocol.

Microorganismi isolati: - 1 - Acinetobacter baumannii

ESAME CULTURALE: BRONCOASPIRATO  
n°campione: 34953109

### ANTIBIOGRAMMA DI 2° LIVELLO:

|                         |                                  |                         |
|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Idoneità campione :     |                                  |                         |
| Nota:                   | MIC Ampicillina/Sulbactam : >256 |                         |
| Microorganismi isolati: | - 1 -                            | Acinetobacter baumannii |
| ANTIBIOGRAMMA           | - 1 -                            |                         |
| Amikacina               | R                                | >16                     |
| Aztreonam               | R                                | >16                     |
| Cefepime                | R                                | >8                      |
| Cefiderocol             | S                                |                         |
| Ceftazidime             | R                                | >32                     |
| Ciprofloxacina          | R                                | >1                      |
| Colistina               |                                  | >4                      |
| Eravaciclina            |                                  | <=0.5                   |
| Gentamicina             | R                                | >4                      |
| Imipenem                | R                                | >4                      |
| Levofloxacina           | R                                | >1                      |
| Meropenem               | R                                | >32                     |
| Tigeciclina             |                                  | 1                       |
| Tobramicina             | R                                | >4                      |
| Trimetoprim/Sulfam.     | R                                | >4/76                   |

R=Resistente; S=Sensibile  
I= Sensibile, aumentata esposizione. L'esposizione dipende dalla dose, dalla modalità ed intervallo di somministrazione dell'antibiotico e dalla sua distribuzione nel sito di infezione.  
IE= Insufficiente evidenza circa l'efficacia dell'antibiotico su questa specie batterica.

Interpretazione secondo EUCAST 2022

# **GIORNO 12 – Implementazione ATB**

Il 04/07, alla luce dell'antibiogramma (R a cefiderocol e ampicillina/sulbactam) e per estrema gravità clinica, aggiunte alla terapia in atto amikacina 25 mg/kg e tigeciclina 100 mg bid.

# **TIMELINE TERAPIA**

## **ANTIBIOTICA**

CRO 2 g  
26/06-  
30/06

TZP 18 g+  
LZD 600  
bid+ AMK  
2g  
30/06-  
01/07

FDC 2 g  
qid+ SAM  
9 g tid  
01/07-  
04/07

FDC 2 g qid+ SAM  
9 g tid+ TGC 100  
mg bid+ AMK 25  
mg/kg  
04/07-13/07

# **GIORNO 21 –** **Durlobactam/sulbactam**

Dal 13/07 sospesi amikacina, tigeciclina, ampicillina/sulbactam e introdotto durlobactam/sulbactam in associazione a cefiderocol.

# TIMELINE TERAPIA

## ANTIBIOTICA

CRO 2 g  
26/06-  
30/06

TZP 18 g+  
LZD 600  
bid+ AMK  
2g  
30/06-  
01/07

FDC 2 g  
qid+ SAM  
9 g tid  
01/07-  
04/07

FDC 2 g qid+  
SAM 9 g tid+ TGC  
100 mg bid+ AMK DC 2 g qid 13/07-  
25 mg/kg  
04/07-13/07

FUL-DUR 2 g qid +  
17/07

# BSI - *P. aeruginosa*

## MICROBIOLOGIA

### ESAME CULTURALE:

n°campione: 34960747

Idoneità campione :

Nota:

Microorganismi isolati:

### SANGUE DA VENA PERIFERICA

- 1 - *Pseudomonas aeruginosa*

|                          |              |
|--------------------------|--------------|
| <b>ANTIBIOGRAMMA</b>     | <b>- 1 -</b> |
| Amikacina                | S ≤8         |
| Aztreonam                | I 4          |
| Cefepime                 | I 8          |
| Cefiderocol              | R            |
| Ceftazidime              | I 4          |
| Ceftazidime/avibactam    | S ≤2         |
| Ceftolozane/tazobactam   | S 1          |
| Ciprofloxacina           | R >1         |
| Colistina                | S ≤2         |
| Fosfomicina              | >64          |
| Gentamicina              | >4           |
| Imipenem                 | R >4         |
| Imipenem/relebactam      | S 2          |
| Levofloxacina            | I >1         |
| Meropenem                | I 8          |
| Piperacillina/tazobactam | I ≤4         |
| Tobramicina              | R >4         |

R=Resistente; S=Sensibile

I= Sensibile, aumentata esposizione. L'esposizione dipende dalla dose, dalla modalità ed intervallo di somministrazione dell'antibiotico e dalla sua distribuzione nel sito di infezione.

IE= Insufficiente evidenza circa l'efficacia dell'antibiotico su questa specie batterica.

Interpretazione secondo EUCAST 2022

A seguire nuovo peggioramento clinico con febbre per cui il 17/07 eseguite emocolture, successivamente risultate positive per *P. aeruginosa*, per cui sospeso cefiderocol e avviato imipenem/relebactam (17/07-19/07), sostituito con ceftazidime/avibactam alla luce dell'antibiogramma (19-30/07).

MIC al breakpoint per I/R, una diluizione sotto il breakpoint per C/T.

Dal 30/07 in finestra antibiotica.

# **TIMELINE TERAPIA**

## **ANTIBIOTICA**

CRO 2 g  
26/06-  
30/06

TZP 18  
g+ LZD  
600 bid+  
AMK 2g  
30/06-  
01/07

FDC 2 g  
qid+ SAM  
9 g tid  
01/07-  
04/07

FDC 2 g qid+  
SAM 9 g tid+  
TGC 100 mg  
bid+ AMK 25  
mg/kg  
04/07-13/07

SUL-DUR 2 g  
qid + FDC 2 g  
qid 13/07- 17/07

SUL-  
DUR 2 g  
qid + I/R  
1.25 q 6h  
17/07-  
19/07

SUL-DUR  
2 g qid+  
CZA  
19/07-  
30/07

# *Acinetobacter baumannii*

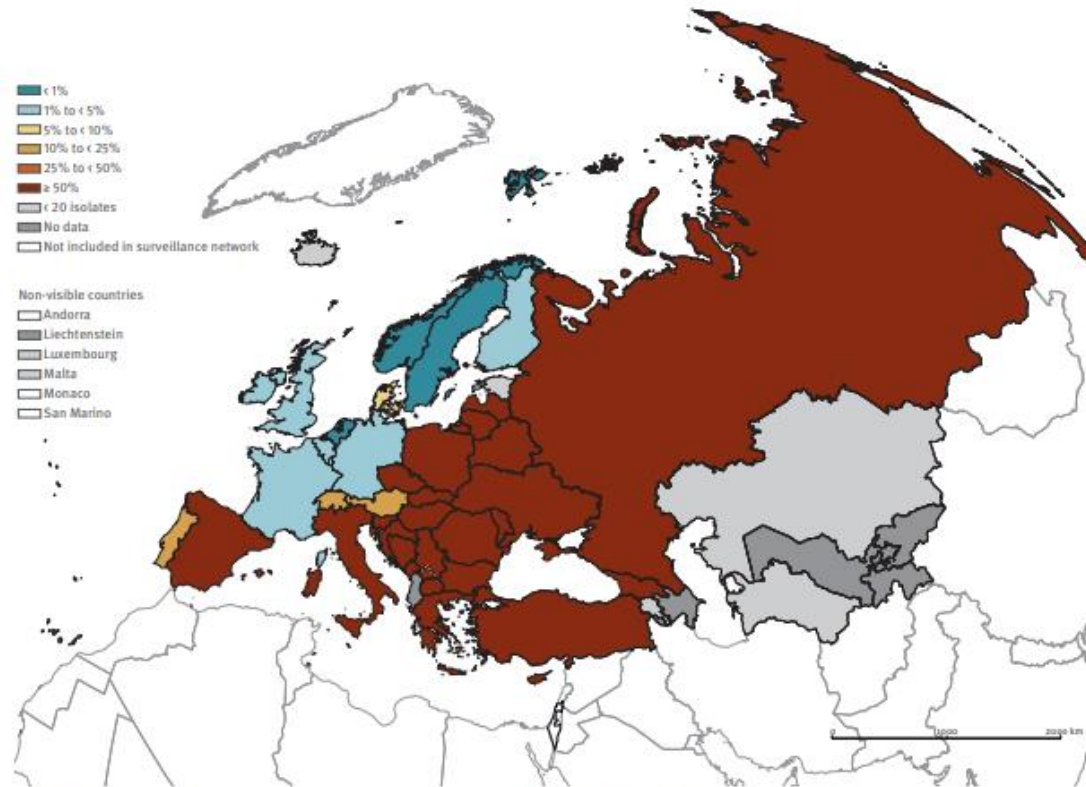
- Commonly in environment (soil, water);
- Mainly HAI;
- Risk factors: ventilation, intravascular devices, open wounds from surgery, ICU stay, prolonged hospital stays.

Acinetobacter can spread in healthcare settings through:

- Contact with contaminated surfaces or equipment;
- Person-to-person contact, often via contaminated hands.

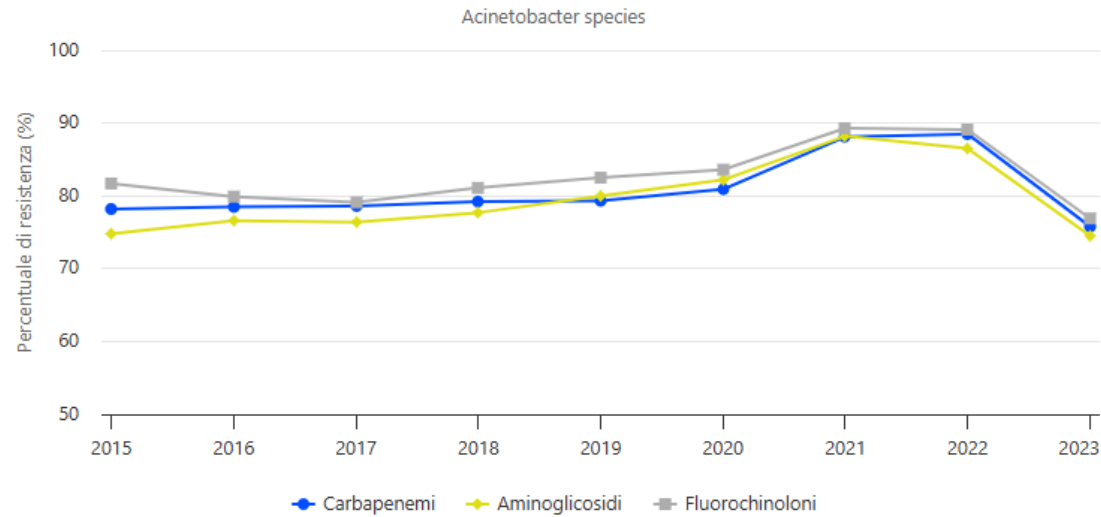


**Fig. 7 *Acinetobacter* species.** Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Note: Data for Serbia and Kosovo (all references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2021 includes England, Scotland and Northern Ireland.  
 Data sources: 2021 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved) and 2021 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021).  
 Map production: ©WHO.

### Resistenza ai carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni, Italia 2015-2023



AR-ISS

<https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto-acinetobacter-species>

## Activity of FDA-Approved $\beta$ -Lactam Antibiotics Against Carbapenem-Resistant Organisms

| Agents                                | KPCs | MBLs | OXA-48-like | DTR- <i>P. aeruginosa</i> | Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
|---------------------------------------|------|------|-------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Ceftolozane-tazobactam (2014)         |      |      |             |                           |                                                     |                                     |
| Ceftazidime-avibactam (2015)          |      |      |             |                           |                                                     |                                     |
| Meropenem-vaborbactam (2017)          |      |      |             |                           |                                                     |                                     |
| Cefiderocol (2019)                    |      |      |             |                           |                                                     |                                     |
| Imipenem-cilastatin-relebactam (2020) |      |      |             |                           |                                                     |                                     |
| Sulbactam-durlobactam (2023)          |      |      |             |                           |                                                     |                                     |

- susceptibility anticipated to be reliably >90%.
- susceptibility likely between 50-90% depending on region.
- susceptibility anticipated to be <50%.

Figure courtesy of Dr. Pranita Tamma @pranita\_tamma

**SULBACTAM:** weak intrinsic antibacterial activity, particularly against *Acinetobacter* spp., due to its affinity for PBP1 and PBP3 (penicillin-binding proteins). It can be degraded by certain beta-lactamases. Additionally, it inhibits class A  $\beta$ -lactamases (and some class C  $\beta$ -lactamases).

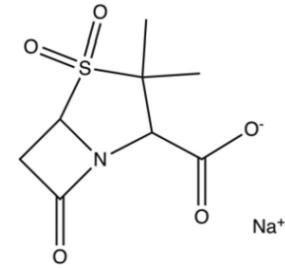
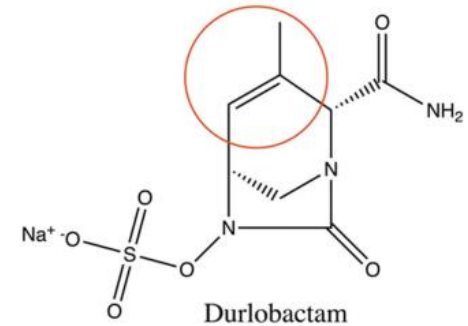


FIGURE 1 Chemical structure of sulbactam. Molecular structure of sulbactam.

**DURLOBACTAM:** diazabicyclooctane (like avibactam, relebactam, and vaborbactam) that potently and irreversibly inhibits various classes of  $\beta$ -lactamases, including classes **A**, **C**, and **D**, which are common in *Acinetobacter baumannii* (such as OXA-23). It has no direct antibacterial activity against *A. baumannii*, but exerts antibacterial activity through inhibition of PBP2.



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**