



Mercoledì 29 gennaio

10.30-13.15

IX SESSIONE

INFEZIONI BATTERICHE

Moderatori: *S. Luchi (Lucca),
A. Nerli (Prato)*

Infezioni da enterobatteri MDR

G. Basile (Pistoia)

Infezioni da enterobatteri MDR



Gregorio Basile

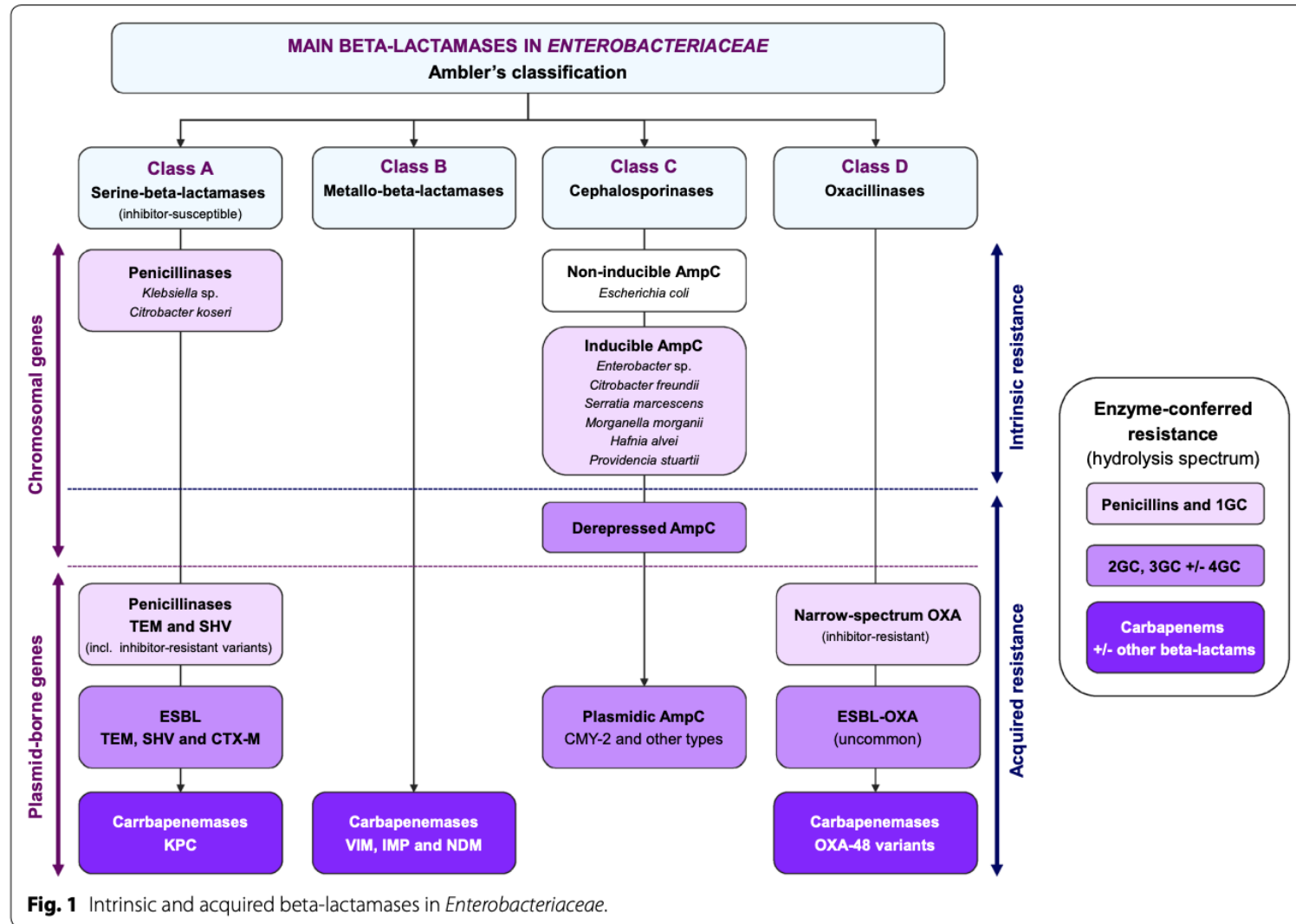
SOC Malattie infettive II
Ospedale San Jacopo - Pistoia

Enterobacteriaceae MDR e resistenza a B-lattamine

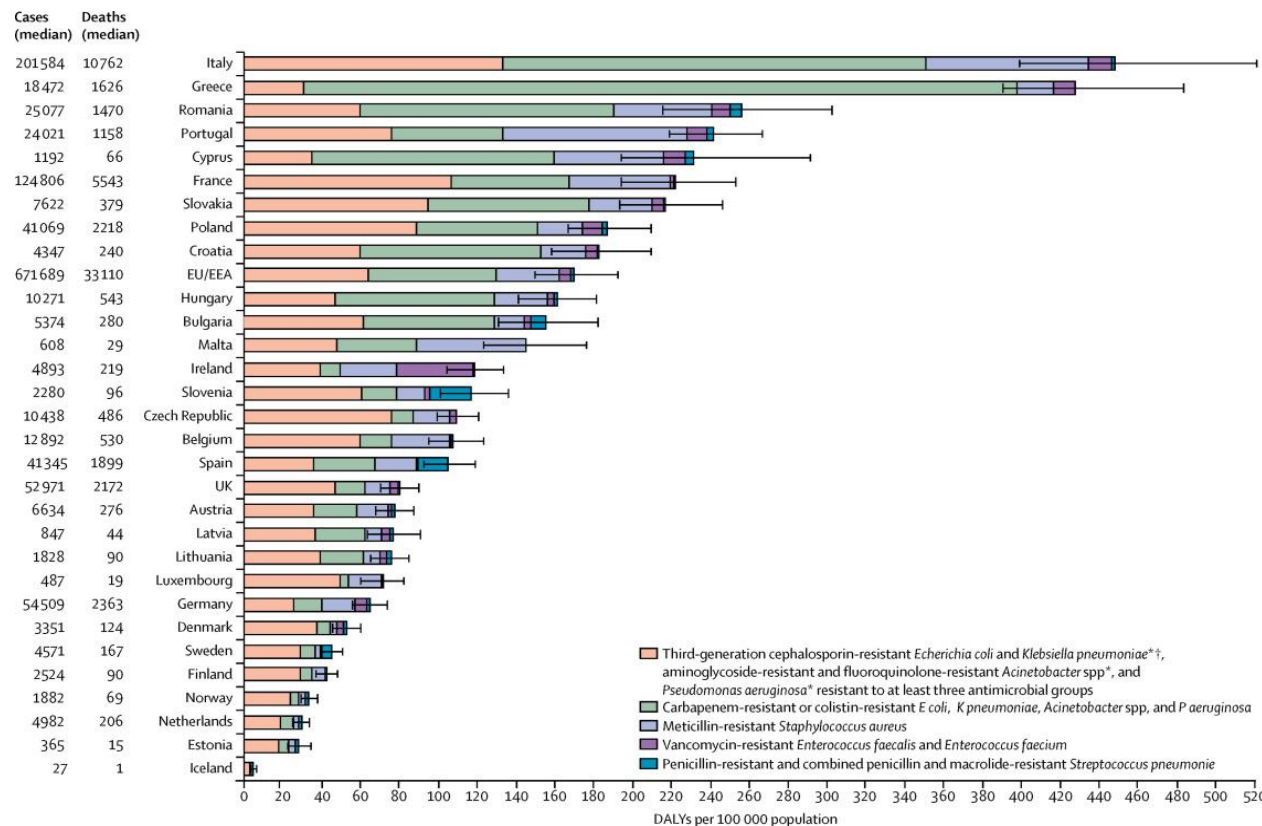
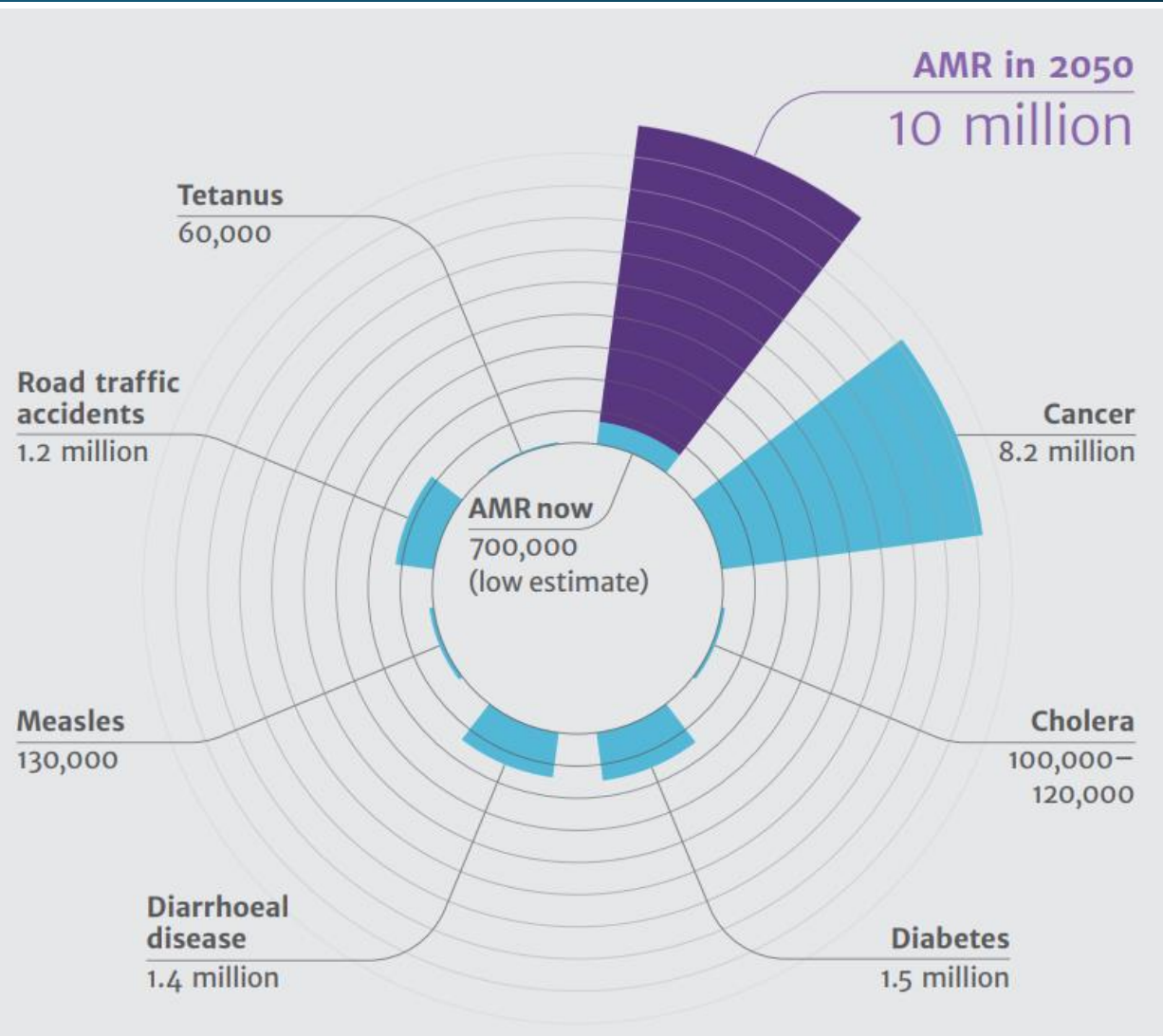
Le beta-lattamine hanno un ruolo di primaria importanza nel trattamento delle infezioni da *enterobacteriaceae*: i ceppi MDR sono spesso denominati in base al meccanismo di resistenza ai B-lattamici (es. KPC-Kp, ESBL ecc.)

Il principale meccanismo di resistenza è mediato dalla produzione di beta-lattamasi, suddivise secondo la classificazione di Ambler in 4 classi.

La resistenza ad altre classi di antimicrobici è spesso veicolata dagli stessi plasmidi vettori delle B-lattamasi.



Infezioni da patogeni MDR – entità del problema



Review on antimicrobial resistance. Tackling a crisis for the health and wealth of nations Chaired by Jim O'Neill, December 2014

Cassini, Alessandro, et al. "Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis." *The Lancet infectious diseases* 19.1 (2019): 56-66.

Enterobacteriaceae- MDR



WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- ➔ • ***Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing**

Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention

Urgent Threats

- Carbapenem-resistant *Acinetobacter*
- *Candida auris*
- *Clostridioides difficile*
- ➔ ■ **Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae**
- Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*

Serious Threats

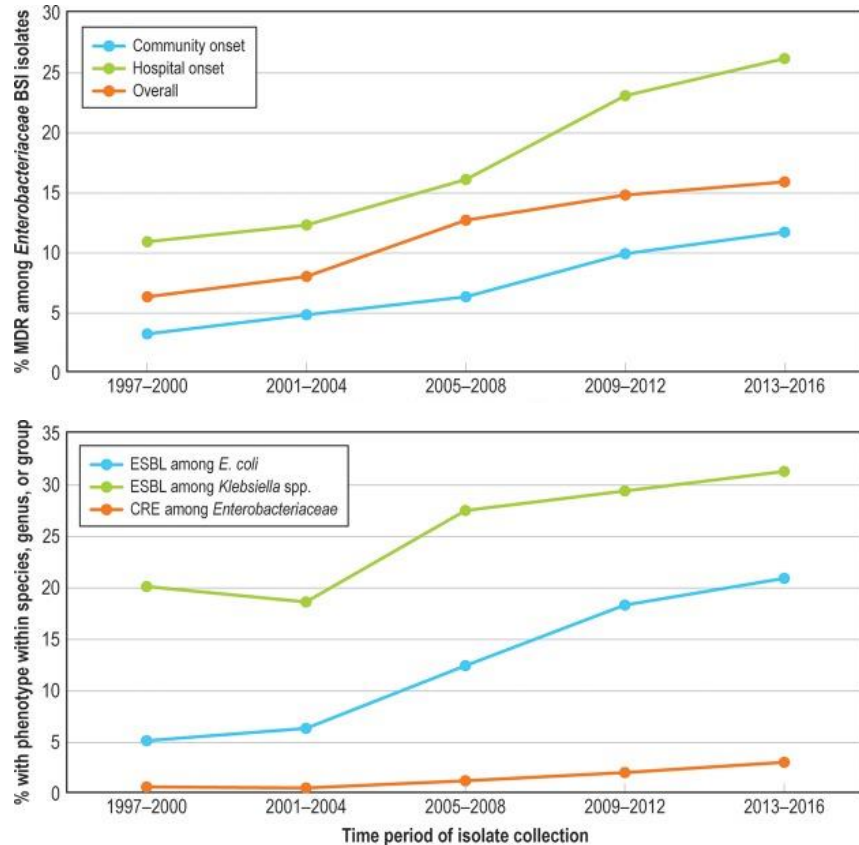
- Drug-resistant *Campylobacter*
- Drug-resistant *Candida*
- ➔ ■ **ESBL-producing Enterobacteriaceae**
- Vancomycin-resistant *Enterococci*
- Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*
- Drug-resistant nontyphoidal *Salmonella*
- Drug-resistant *Salmonella* serotype Typhi
- Drug-resistant *Shigella*
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*
- Drug-resistant Tuberculosis

Concerning Threats

- Erythromycin-resistant group A *Streptococcus*
- Clindamycin-resistant group B *Streptococcus*

Enterobacteriaceae– studio SENTRY

Prevalenza enterobatteri MDR - studio SENTRY 1997-2016



Diekema, Daniel J., et al. "The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 63.7 (2019): 10-1128.

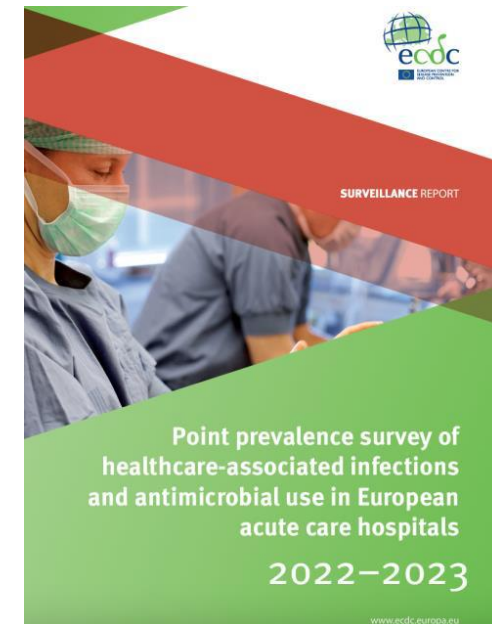
Report EARS NET 2022-2023

• Resistenza a cefalosporine di 3° generazione:

- 34.7% delle *enterobacteriaceae*
- 22.1% di *E. coli*
- 58.1% di *K. pneumoniae*

• Resistenza a carbapenemi:

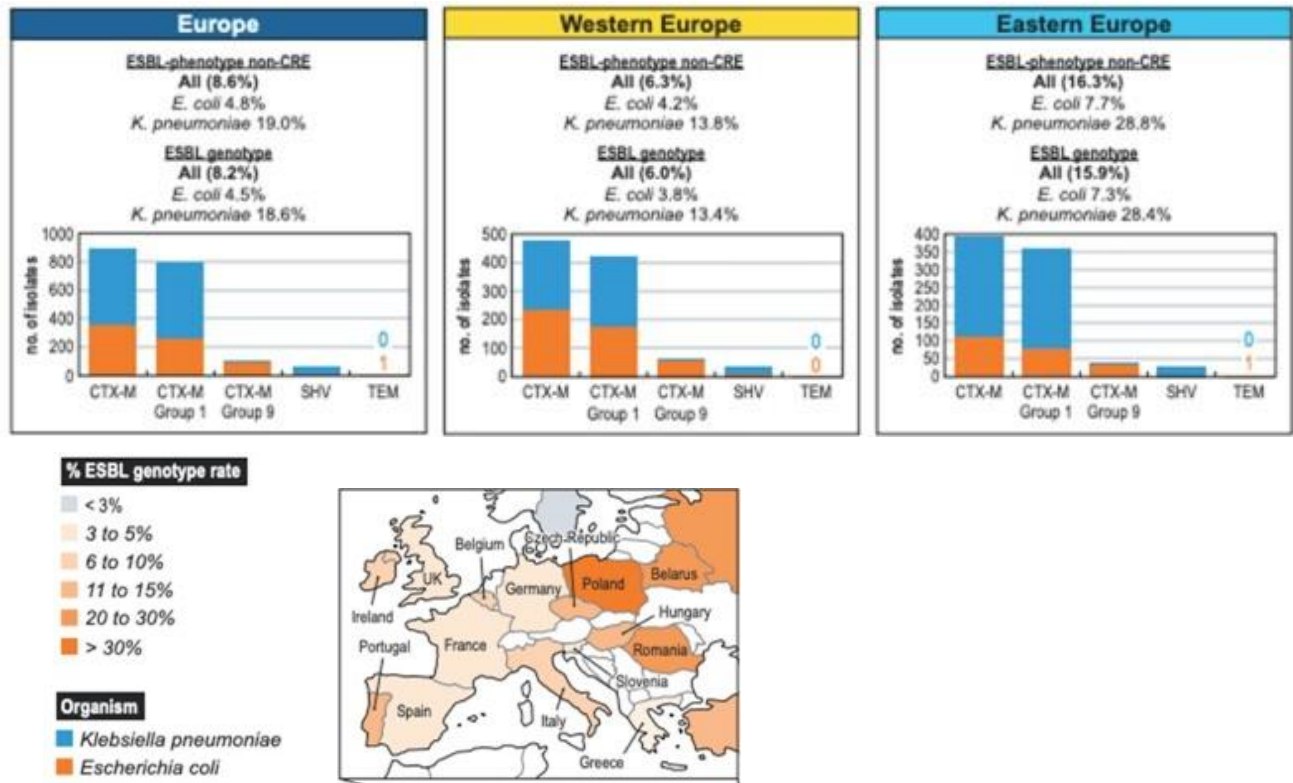
- 9.3% delle *enterobacteriaceae*
- 25.1% di *K. pneumoniae*



Bacterial species	Antimicrobial group/agent resistance	Estimated incidence ^b of isolates from bloodstream infections with resistance phenotype (number per 100 000 population)						Trend 2018–2022 ^c	Change 2019–2022 (%) ^d
		2018	2019 (baseline year)	2020	2021	2022			
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA ^a	5.80	5.63	5.41	4.76	4.94	↓		-12.2
<i>Escherichia coli</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	10.10	10.42	8.69	7.54	8.67	↓		-16.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	1.87	2.18	3.18	3.70	3.26	↑		+49.7

La vasta famiglia delle ESBL

Proxy per ESBL: resistenza a ceftriaxone



ESBL SUBSTRATI:

- penicilline
- cefalosporine di III gen.
(ceftriaxone, cefotaxime, o
ceftazidime)
- cefepime
- aztreonam

INIBITE DA:

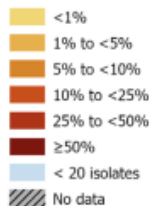
- tazobactam
- acidoclavulanico

Family	Nomenclature	Characteristics
TEM	<u>Tem</u> oneira, the patient infected with the first isolate expressing TEM-1	Point mutation variants of TEM-1 or TEM-2
SHV	<u>Sul</u> hydryl reagent variable	Point mutation variants of SHV-1
IRT	<u>I</u> nhibitor-resistant <u>T</u> EM	TEM variants that are resistant to inhibition by clavulanate and sulbactam, but do not have ESBL phenotype
CMT	<u>C</u> omplex <u>m</u> utant derived from <u>T</u> EM-1	TEM variants that are resistant to inhibition by clavulanate and sulbactam and also have ESBL phenotype
CTX-M	<u>C</u> efotaxime-hydrolysing β -lactamase isolated in <u>M</u> unich	Derived from the chromosomal β -lactamase from Kluyvera spp.
GES	<u>G</u> uiana-extended spectrum	More prevalent in P. aeruginosa than Enterobacterales

Estensione del problema ESBL in Italia e Toscana

Annual Epidemiological Report for 2023

Figure 2. *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, EU/EEA, 2023



Countries not visible in the main map extent



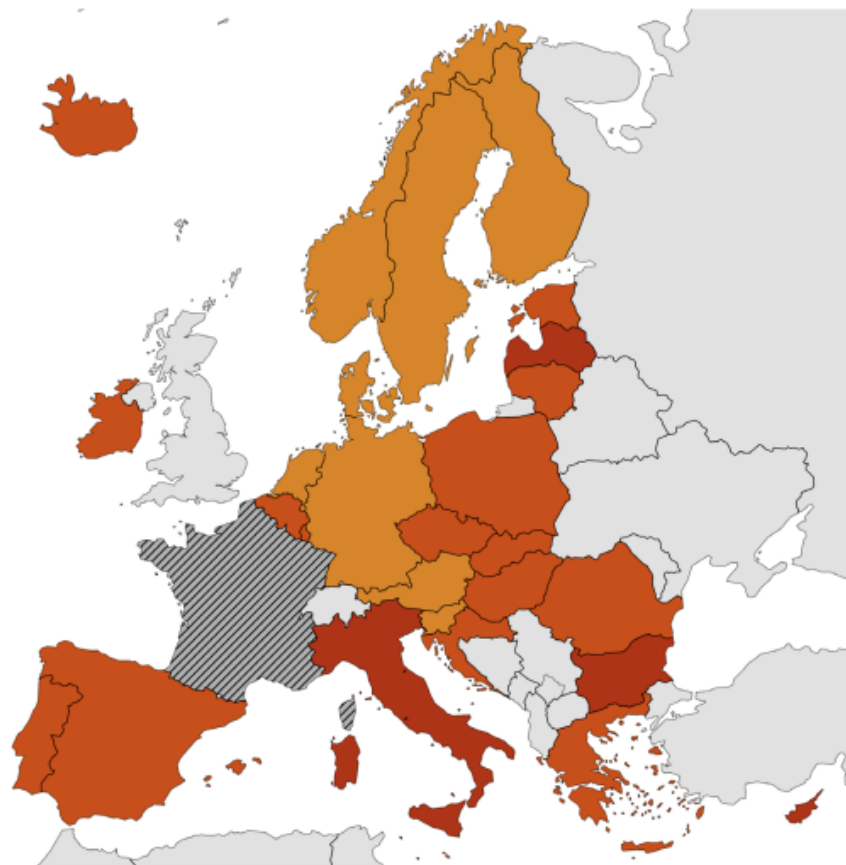
Luxembourg



Liechtenstein



Malta



Administrative boundaries: © EuroGeographics. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Map produced by ECDC on 13 September 2024

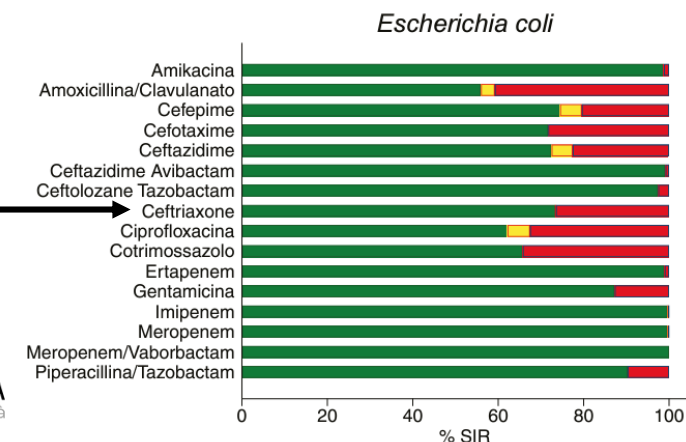


Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle emocolture - Toscana 2023 -



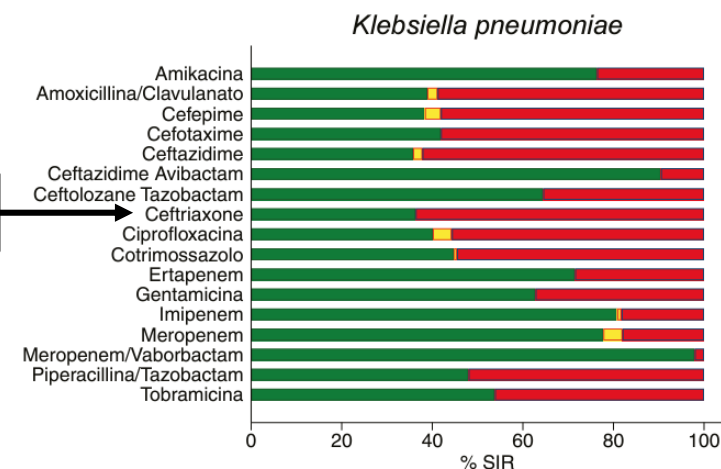
ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

21,5 %



Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle emocolture - Toscana 2023 - SMART

62.2 %



ESBL - trattamento



Question 1.3: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Infections Outside of the Urinary Tract Caused by ESBL-E?

Suggested approach: Meropenem, imipenem-cilastatin, or ertapenem are preferred for the treatment of infections outside of the urinary tract caused by ESBL-E. For patients who are critically ill and/or experiencing hypoalbuminemia, meropenem, or imipenem-cilastatin are the preferred carbapenems. After appropriate clinical response is achieved, transitioning to oral TMP-SMX, ciprofloxacin, or levofloxacin should be considered, if susceptibility is demonstrated.

Third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales (3GCephRE)

Recommendations on the choice of antibiotic treatment for 3GCephRE

For patients with BSI and severe infection due to 3GCephRE, we recommend a carbapenem (imipenem or meropenem) as targeted therapy

For patients with BSI due to 3GCephRE without septic shock, ertapenem instead of imipenem or meropenem may be used.

For patients with low-risk, non-severe infections due to 3GCephRE, under the consideration of antibiotic stewardship, we suggest piperacillin-tazobactam, amoxicillin/clavulanic acid or quinolones. It may be good practice to consider cotrimoxazole for non-severe cUTI.

Prima scelta: Carbapenemi

ESBL - Carbapenem sparing therapies

Clinical Infectious Diseases

INVITED ARTICLE

ANTIMICROBIAL RESISTANCE: George M. Eliopoulos, Section Editor



The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections

Pranita D. Tamma¹ and Jesus Rodriguez-Baño²

Cefamicine

- Attività in vitro verso ESBL ma non verso amp-C
- Possibile induzione di resistenza tramite mutazione delle OMP
- Pochissimi dati clinici a supporto

Cefepime

- Idrolizzato da alcune ESBL
- Soggetto a effetto inoculo
- Frequente sottodosaggio
- Dati clinici di confronto con carbapenemi contraddittori (studi osservazionali con outcome uguali o peggiori)
- Nessun RCT disponibile

Piperacillina/tazobactam

- Idrolizzato da alcune ESBL
- Soggetto a effetto inoculo
- Dati clinici di confronto con carbapenemi contraddittori (studi osservazionali con outcome uguali o peggiori)

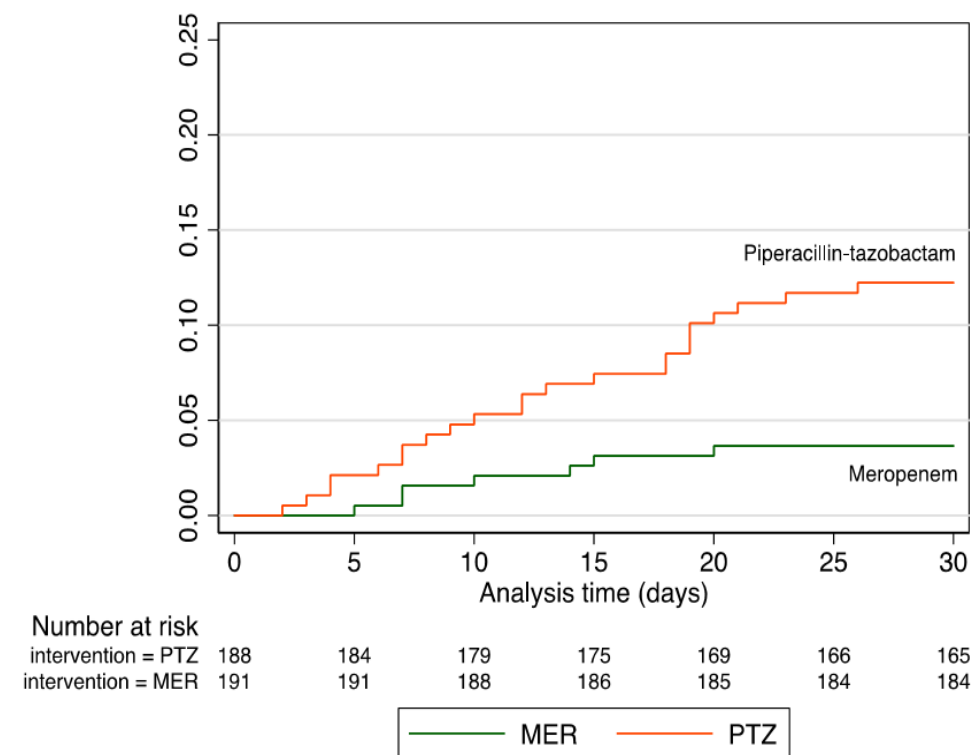
Piperacillina/tazobactam Si o NO?

MERINO trial

- Unico RCT di confronto tra carbapenemi e piperacillina/tazobactam
- Pazienti ospedalizzati con batteriemia da *E.coli* e *K.pneumoniae* resistente a ceftriaxone
- 391 pazienti arruolati (188 braccio P/T e 191 braccio MER)
- Mortalità a 30 giorni maggiore nel braccio P/T (12,3%) vs braccio meropenem (3,7%)

Limiti dello studio

- Piperacillina/tazobactam somministrata in 30 minuti
- Numerosi pazienti esclusi dopo la randomizzazione
- Mortalità principalmente correlata a cause non infettive (1° causa patologia neoplastica)
- Frequenti dei ceppi ESBL falsamente sensibili a P/T con test di suscettibilità automatizzati (co-produzione di OXA-1)



Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial, Harris et al. JAMA. 2018;320(10):984-994

Merino o non Merino

MERINO trial – analisi post-hoc

- MIC verso P/T >16 mg/L associata a incrementata mortalità (OR 14,9 IC 2,8-87,2)
- Effetto protettivo di un focus infettivo urinario sulla mortalità (OR 0,6 0,2-1,8)
- Esclusi i pazienti con infezione da ceppi con MIC a P/T > 16 (59/379)
- La differenza di mortalità tra braccio MER e P/T si è ridotta da 9% a 5%, non raggiungendo la significatività statistica.

Per infezioni gravi o con focus ad alto inoculo (es. polmone), i carbapenemi rimangono il trattamento gold-standard

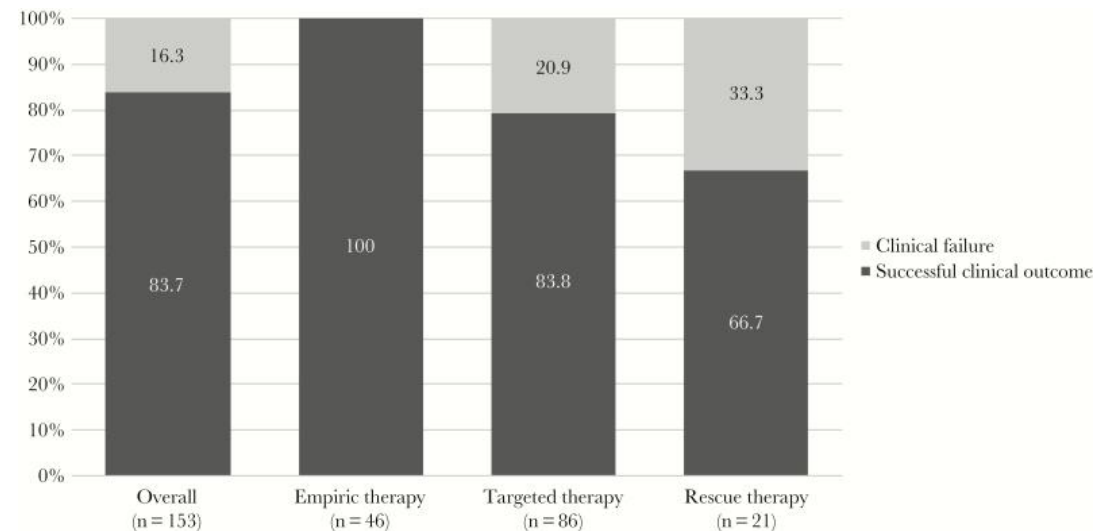
Per infezioni a basso rischio (focus infettivo urinario) e con dimostrata suscettibilità, piperacillina/tazobactam rimane una valida alternativa



Ceftolozane/tazobactam e ESBL

- Ceftolozano ha una maggiore stabilità all'idrolisi mediata dalle più comuni ESBL (CTX-M-15) rispetto alla piperacillina.
- Il tazobactam riduce la MIC del ceftolozane di un numero di diluizioni maggiori rispetto a quanto osservato con la piperacillina
- Il rapporto tra ceftolozane e tazobactam presente in ceftolozano-tazobactam (2:1) determina una maggiore concentrazione di tazobactam rispetto a piperacillina-tazobactam (8:1).
- Nei trial ASPECT-clAI e ASPECT-NP, su piccole popolazioni di pazienti (50 e 61) con infezione da ESBL, il ceftolozane/tazobactam si è dimostrato non inferiore a meropenem.
- In corso trial MERINO 3: ceftolozane/tazobactam vs meropenem per BSI da ESBL e Amp-C.

- Lo studio retrospettivo CEFTABUSE II ha mostrato outcome favorevoli sia in caso di trattamento empirico che mirato.

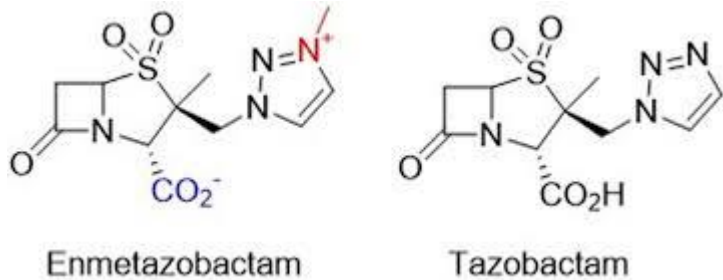


Suggested approach: The panel suggests that ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, ceftolozane-tazobactam, and cefiderocol be preferentially reserved for treating infections caused by organisms exhibiting carbapenem resistance.



- Among all patients with 3GCephRE infections, the new BLBLI are reserve antibiotics for extensively resistant bacteria and therefore, we consider it good clinical practice to avoid their use for infections caused by 3GCephRE, due to antibiotic stewardship considerations (**good practice statement**).

Nuove prospettive terapeutiche: cefepime/enmetazobactam



- Enmetazobactam: inibitore sulfonico delle BL strutturalmente analogo al tazobactam
- Combinazione attiva verso *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa* produttori di β -lattamasi di classe A come CTX-M, TEM, SHV (i.e., ma non KPC), di classe C ed alcune di classe D (es. OXA-48)
- Buona penetrazione nelle vie urinarie e nell'*epithelial lining fluid* (ELF)
- Approvato da EMA e FDA al dosaggio di 2g/0.5g ogni 8 ore nel trattamento di cUTI, HAP e VAP con o senza batteriemia associata

- Trial ALLIUM: soddisfatti i criteri di non-inferiorità e superiorità rispetto a piperacillina/tazobactam per il trattamento di cUTI

	Cefepime/ enmetazobactam (n = 345)	Piperacillina/ tazobactam (n = 333)	Differenza, % (95% CI)
Guarigione clinica e eradicazione microbiologica	273 (79.1)	196 (58.9)	21.2 (14.3 to 27.9)
Guarigione clinica	319 (92.5)	296 (88.9)	3.5 (-1.0 to 8.0)
Eradicazione microbiologica	286 (82.9)	216 (64.9)	19.0 (12.3 to 25.4)

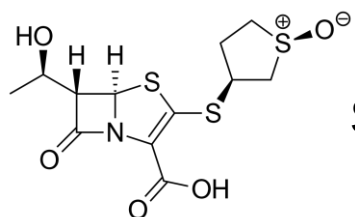
Kaye, Keith S., et al. "637. Treatment Outcomes in Secondary Analysis Populations of Adult Patients the ALLIUM Phase 3 study Comparing Cefepime-Enmetazobactam to Piperacillin-Tazobactam for Complicated Urinary Tract Infections (cUTI) or Acute Pyelonephritis (AP)." *Open Forum Infectious Diseases*. Vol. 8. No. Suppl 1. Oxford University Press, 2021.

DETERMINA 28 giugno 2024.

Spedite 400 post - art. 1, comma 1
Legge 27/02/2004, n. 46 - Filiale di Roma
GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di Cefepime/Enmetazobactam, «Exblifep». (Determina n. 160/2024).

Nuove prospettive terapeutiche: sulopenem



Sulopenem

- Sulopenem con via di somministrazione orale, in combinazione con probenecid
- Attivo verso *Enterobacteriaceae* produttori di ESBL e Amp-C
- Non inferiore a fluorochinoloni per il trattamento di UTI non complicate
- Approvato da FDA al dosaggio di 0,5g/0.5g/die per il trattamento di UTI non complicate.

- Non raggiunta la non inferiorità rispetto a ertapenem per il trattamento di cUTI e IAI.

	Sulopenem	Ertapenem	Differenza, % (95% CI)
cUTI			
Guarigione clinica e eradicazione microbiologica	301 (67,8%)	325 (73,9%)	-6,1 (-12,0 to 0,1)
Guarigione clinica	397 (89,4%)	389 (88,4%)	1,0 (-3,1 to 5,1)
Eradicazione microbiologica	286 (82,9%)	216 (64,9%)	19,0 (12,3 to 25,4)
cIAI			
Guarigione clinica	204 (81,9%)	233 (87,9%)	-6,0 (-12,2 to 0,2)

Dunne, Michael W., et al. "Sulopenem or ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: a phase 3, randomized trial." *Clinical Infectious Diseases* 76.1 (2023): 66-77.

Dunne, Michael W., et al. "Sulopenem for the treatment of complicated urinary tract infections including pyelonephritis: a phase 3, randomized trial." *Clinical Infectious Diseases* 76.1 (2023): 78-88.

Dunne, Michael W., et al. "A phase 3 randomized trial of sulopenem vs. ertapenem in patients with complicated intra-abdominal infections." *Clinical Microbiology and Infection* (2024).

Carbapenem resistant *enterobacteriaceae* (CRE)

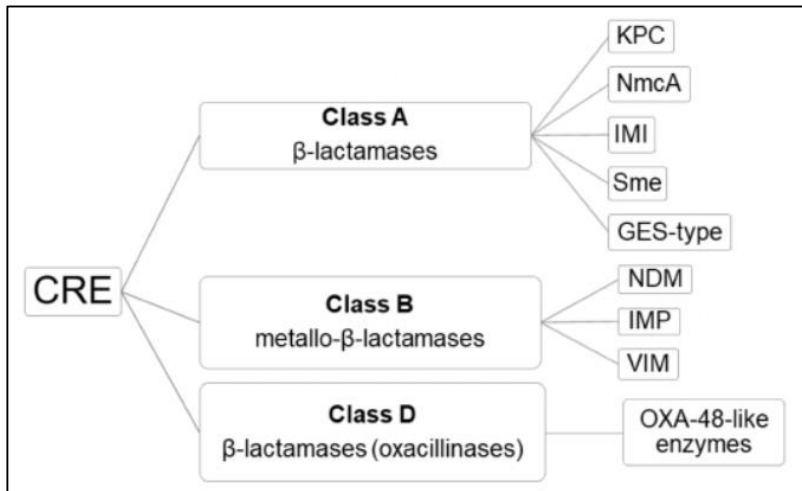
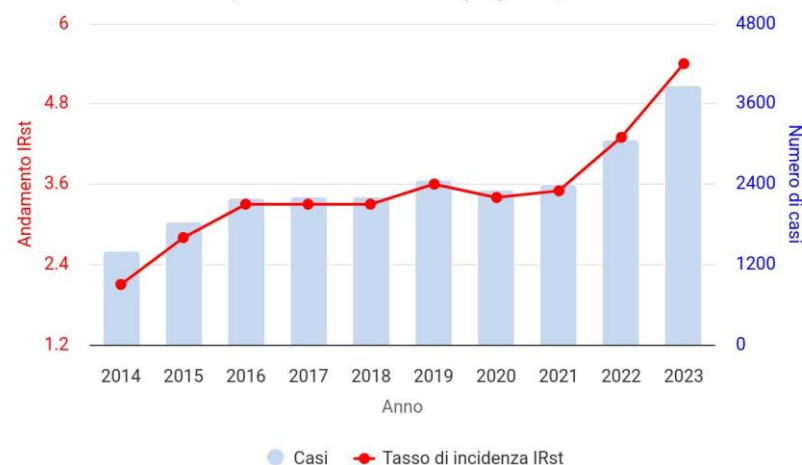
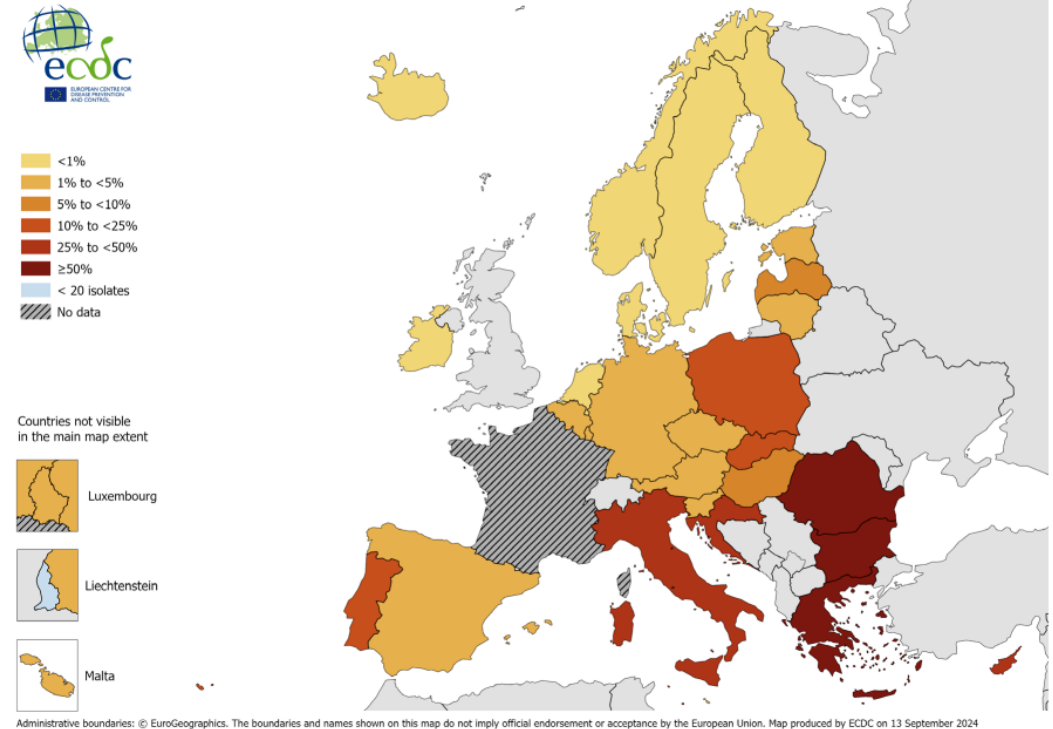


Figura 2: Numero di casi di batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) e tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 residenti (IRst). Italia, 2014-2023



Annual Epidemiological Report for 2023

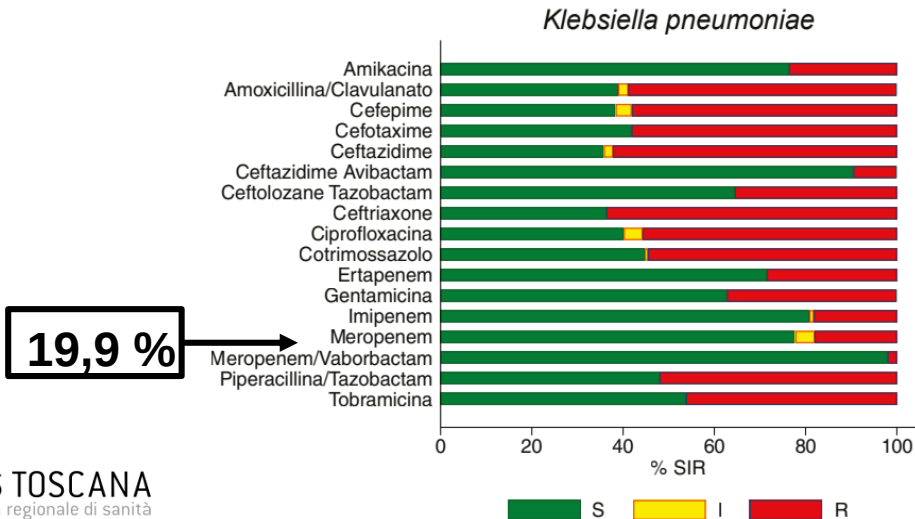
Figure 5. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2023



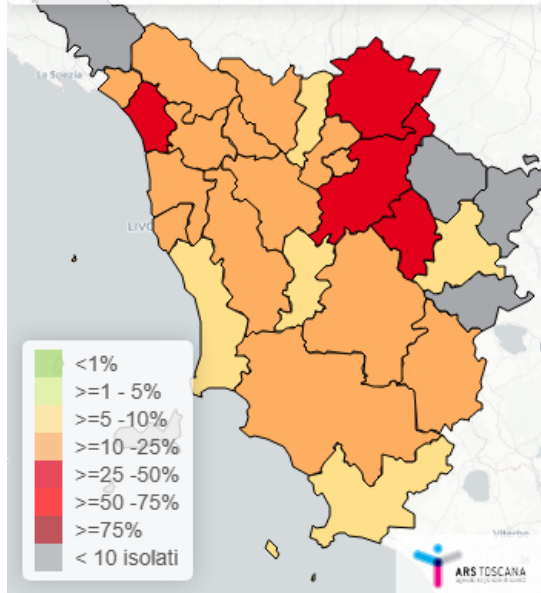
Rivera-Izquierdo, Mario, et al. "OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacterales in Spanish hospitals: an updated comprehensive review on a rising antimicrobial resistance." *Antibiotics* 10.1 (2021): 89

Estensione del problema CRE in Italia e Toscana

- I CRE sono endemici in Italia a partire dal 2010, a seguito della disseminazione di un clone di *K.pneumoniae* KPC-produttore (cc258).
- KPC rappresenta tuttora il predominante determinante di resistenza tra i CRE ma da fine 2018 ceppi NDM-produttori si sono diffusi nell'area nord-ovest della Toscana.
- Altri determinanti di resistenza (VIM, GES, OXA-48) sono isolati sporadicamente



K. pneumoniae resistente a carbapenemi. Emocolture 2023



Enzimi caratterizzati - Toscana e Aree vaste 2023 - Fonte: Sorveglianza CRE

	Toscana		AOU Pisana		AOU Senese		AOU Careggi		Don Gnocchi	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Serina proteasi										
KPC	167	61,6	14	28,6	11	61,1	55	98,2	1	100,0
Metallo beta lattamasi										
NDM	87	32,1	35	71,4	3	16,7	1	1,8		
VIM	6	2,2			4	22,2				
Doppio enzima										
NDM + OXA-48	1	0,4								
KPC + NDM	7	2,6								
KPC + OXA-48	3	1,1								

CRE - trattamento

- Le nuove combinazioni B-lattamico/inibitore B-lattamasi (BL/Bli) e cefiderocol rappresentano la terapia di scelta per il trattamento delle infezioni da CRE
- La scelta dell'antibiotico dipende dal meccanismo di resistenza (KPC, OXA-48, NDM ecc.) e dal profilo di suscettibilità fenotipico.
- Se dimostrati efficaci, antibiotici di altre classi (fluorochinoloni, cotrimossazolo, aminoglicosidi), possono essere considerati, soprattutto per infezioni lievi (es. UTI non complicate)
- Non sono disponibili RCT comparativi tra i nuovi BL/Bli e le attuali indicazioni derivano dal profilo di efficacia in vitro e dai risultati di studi osservazionali.

Agent	KPC-producer	NDM-producer	OXA-48-like-producer
Aztreonam-avibactam			
Cefiderocol			
Ceftazidime-avibactam ¹			
Ceftolozane-tazobactam ¹			
Eravacycline ^{1,2}			
Fosfomycin (intravenous)			
Imipenem-relebactam ³			
Meropenem-vaborbactam ¹			
Plazomicin ^{1,4}			
Polymyxin B ^{1,5} or Colistin ^{1,5}			
Tigecycline ^{1,2}			

Carbapenem resistant *enterobacteriaceae*: trattamento

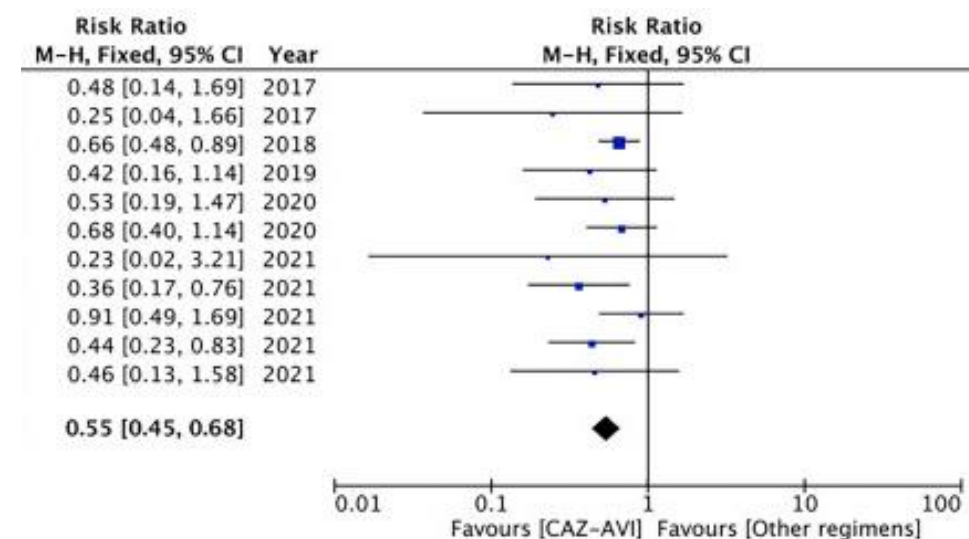
			    
KPC	1 ^a scelta	1 ^a scelta	1 ^a scelta
	Meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam e imipenem-cilastatin-relebactam	Meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam	Meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam
	2 ^a scelta	2 ^a scelta	2 ^a scelta
	Cefiderocol	Cefiderocol	Cefiderocol, imipenem-cilastatin-relebactam
OXA-48	1 ^a scelta	Nessuna specifica raccomandazione	1 ^a scelta
	Ceftazidime-avibactam		Ceftazidime-avibactam
	2 ^a scelta		
	Cefiderocol		
MBL	1 ^a scelta	1 ^a scelta	1 ^a scelta
	Ceftazidime-avibactam-aztreonam	Cefiderocol	Ceftazidime-avibactam-aztreonam
	Cefiderocol		2 ^a scelta
			Cefiderocol

Ceftazidime/Avibactam (CAZ/AVI)

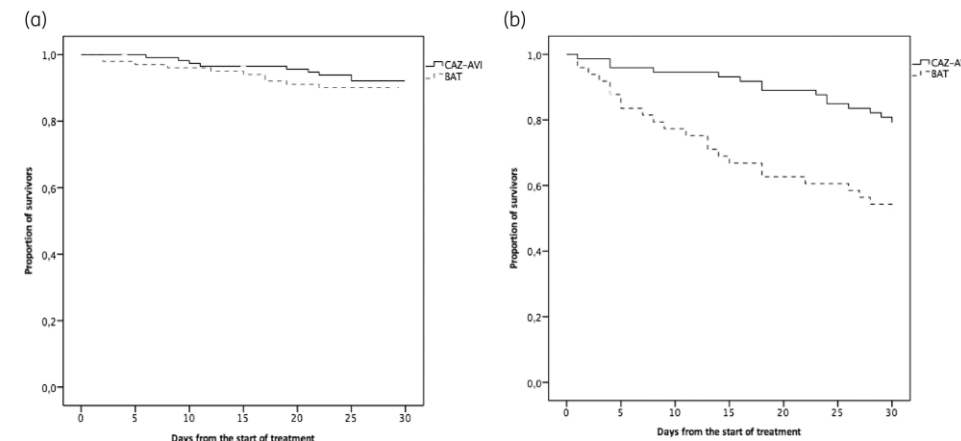
- Avibactam: primo inibitore beta-lattamasi diazabiccicloottano.
- Attività su B-lattamasi di classe A (KPC), classe C (amp-C) e classe D (OXA-48)
- Inattivo su MBL da solo, ma efficace in combinazione con aztreonam.
- Superiorità rispetto ai BAT e regimi a base di colistina nel trattamento di infezioni da CRE KPC-produttori
- Efficacia dimostrata anche per CRE OXA-produttori, ma dati clinici più limitati.

Chen, Yan, et al. "Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis." *Microbiology Spectrum* 10.2 (2022): e02603-21.

Castón, Juan José, et al. "Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study)." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 77.5 (2022): 1452-1460.



CAVICOR Study su CRE (75% OXA e 25% KPC)

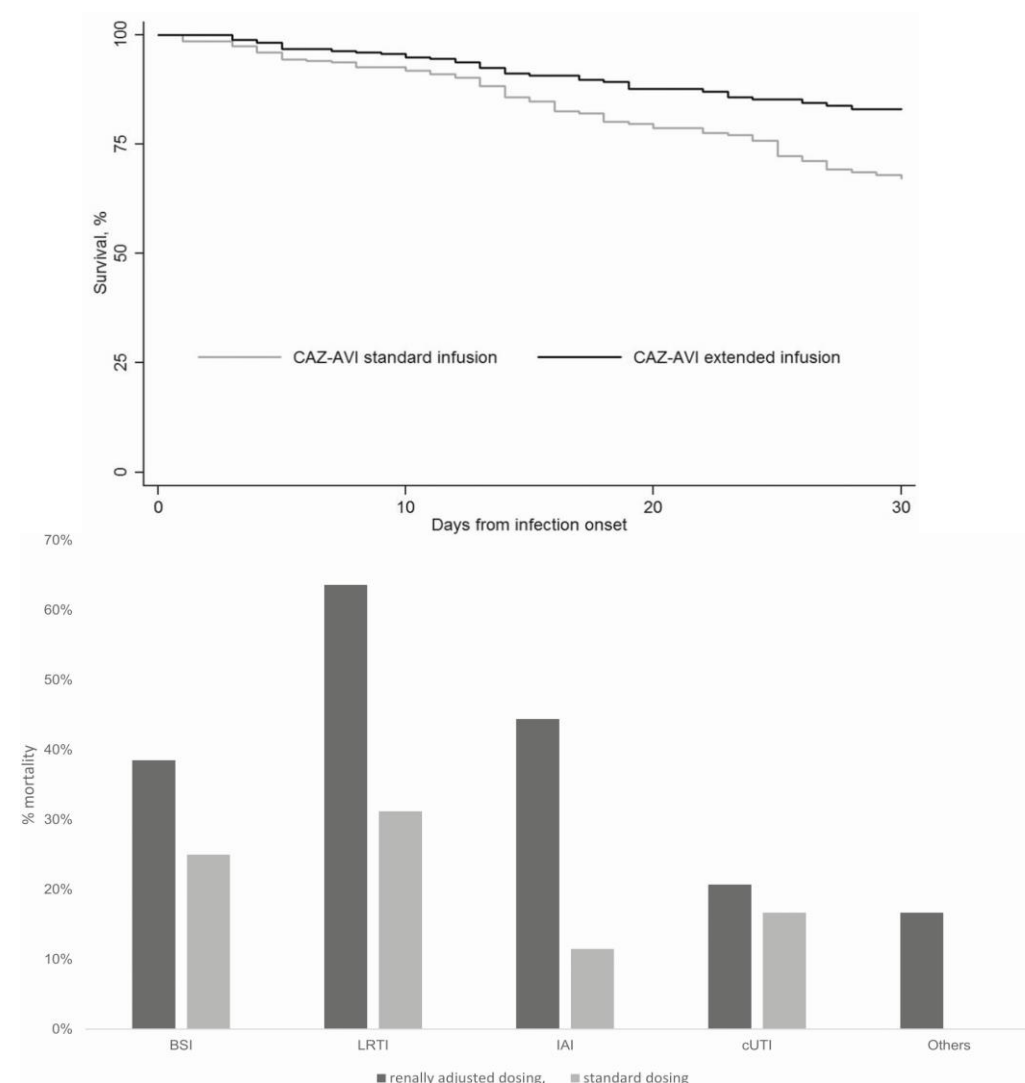


Ceftazidime/Avibactam (CAZ/AVI)

- Monoterapia non associata a peggior esito clinico rispetto a terapia di combinazione.
- Miglior andamento clinico con somministrazioni in infusione estesa e mancata correzione posologica per funzione renale.
- Focus infettivo polmonare e terapia renale sostitutiva associati a maggior rischio per fallimento e selezione resistenze
- Il raggiungimento di concentrazioni subottimali di CAZ/AVI è stato imputato come fattore determinante nella selezione di resistenza e conseguente fallimento terapeutico

Tumbarello, Mario, et al. "Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study." *Clinical Infectious Diseases* 73.9 (2021): 1664-1676.

Shields, Ryan K., et al. "Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 62.5 (2018): 10-1128

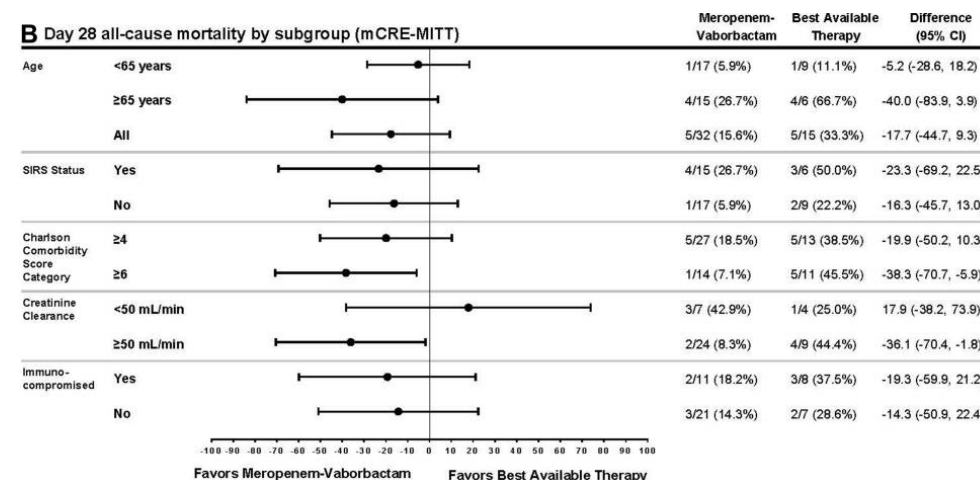


Meropenem/vaborbactam (MEM/VAB)

- Vaborbactam: inibitore beta-lattamasi boronico con attività su B-lattamasi di classe A (KPC).
- Combinazione MEM/VAB attiva su KPC e amp-C ma non su OXA-48 e MBL.
- TANGO II: Trial registrativo su CRE ha mostrato minor mortalità in pazienti trattati con MEM/VAB (15,6%) rispetto a BAT (33,3%).
- Guarigione clinica e mortalità paragonabili in studi osservazionali, anche in infezioni da KPC resistenti a CAZ/AVI

Giamarellos, Richard G. Wunderink Evangelos J., et al. "Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial." (2018).

TANGO 2



Studio	Campione	Guarigione clinica	Mortalità
Shields et al. 2020	20 CRE	65%	10 % (a 30gg)
Alosaimy et al. 2021	99 CRE	//	19,2% (a 30gg)
Tumbarello et al. 2022	37 KPC-Kp	75,6%	24,3% (in hospital)
Tiseo et al. 2024	63 CRE	82%	11,5% (a 30 gg)
Tumbarello et al. 2024	342 KPC-Kp		31,6%

Imipenem/cilastatina/relebactam (IMI/REL)

- Relebactam: inibitore beta-lattamasi diazobicyclottano con attivo in vitro su B-lattamasi di classe A (KPC) e C.

- Combinazione IMI/REL attiva su KPC, amp-C e ma non su OXA-48 e MBL.

- RESTORE-IMI I: non inferiorità di IMI/REL rispetto a imipenem e colistina per infezioni da *Enterobacterales* (23%) e *P.aeruginosa* (77%) resistenti a imipenem. Inclusi solo 5 pazienti con infezione da patogeni KPC produttori.

- Dati clinici su KPC limitati e principalmente incentrato su *P.aeruginosa* DTR.

Motsch, Johann, et al. "RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections." *Clinical Infectious Diseases* 70.9 (2020): 1799-1808.

RESTORE-IMI I

Endpoint	IMI/REL (n = 21)		Colistin + IMI (n = 10)	
	n	% (95% CI) ^b	n	% (95% CI) ^a
Primary endpoint				
Favorable overall response ^c	15	71.4 (49.8, 86.4)	7	70.0 (39.2, 89.7)
Hospital-acquired bacterial pneumonia/ ventilator-associated bacterial pneumonia	7/8	87.5 (50.8, 99.9)	2/3	66.7
Complicated intraabdominal infection	0/2 ^d	0.0	0/2 ^e	0.0
Complicated urinary tract infection	8/11	72.7 (42.9, 90.8)	5/5	100.0 (51.1, 100.0)
Secondary endpoints				
Favorable clinical response (day 28)	15 ^f	71.4 (49.8, 86.4)	4 ^g	40.0 (16.7, 68.8)
28-day all-cause mortality	2	9.5 (1.4, 30.1)	3	30.0 (10.3, 60.8)

Studio	Campione	Guarigione clinica	Mortalità
Rebold et al 2021	16 <i>P. aeruginosa</i> 8 <i>Enterobacterales</i> (3 CRE)	62%	33%
Leanza et al 2024	5 <i>P.aeruginosa</i> 6 KPC-Kp	100%	0%
Shields et al. 2024	33 <i>P. aeruginosa</i> 19 <i>enterobacterales</i> (1 CRE)	//	21,3%

Meropenem/vaborbactam vs ceftazidime/avibactam

Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Renee Ackley,^a Danya Roshdy,^a Jacqueline Meredith,^a Sarah Minor,^b William E. Anderson,^c Gerald A. Capraro,^d Christopher Polk^e

	Ceftazidime-avibactam group (n = 105)	Meropenem-vaborbactam group (n = 26)	P value
No. of clinical successes ^b (%)	65 (61.9)	18 (69.2)	0.49
No. of failures to resolve signs and symptoms of infection (%)	4 (3.8)	1 (3.8)	1.0
Failure to sterilize blood cultures within 7 days of treatment initiation [no. of failures/no. of bacteremias (%)]	1/44 (2.3)	1/9 (11.1)	0.31
No. of 30-day mortalities (%)	20 (19.1)	3 (11.5)	0.57
No. of 90-day mortalities (%)	30 (28.6)	7 (26.9)	0.48
Median length of hospital stay ^c (days) (IQR)	15.3 (9.3–28.5)	15.6 (9.5–33.1)	0.99
Median length of ICU stay (days) (IQR)	15.0 (5.0–32.0)	12.0 (5.0–22.0)	0.53
No. of recurrences of CRE infection (%)	15 (14.3)	3 (11.5)	1.0
No. of increases in study drug MIC in mg/liter (%)	6 (40.0)	0	0.51
No. of emergences of study drug resistance (%)	3 (20.0)	0	1.0

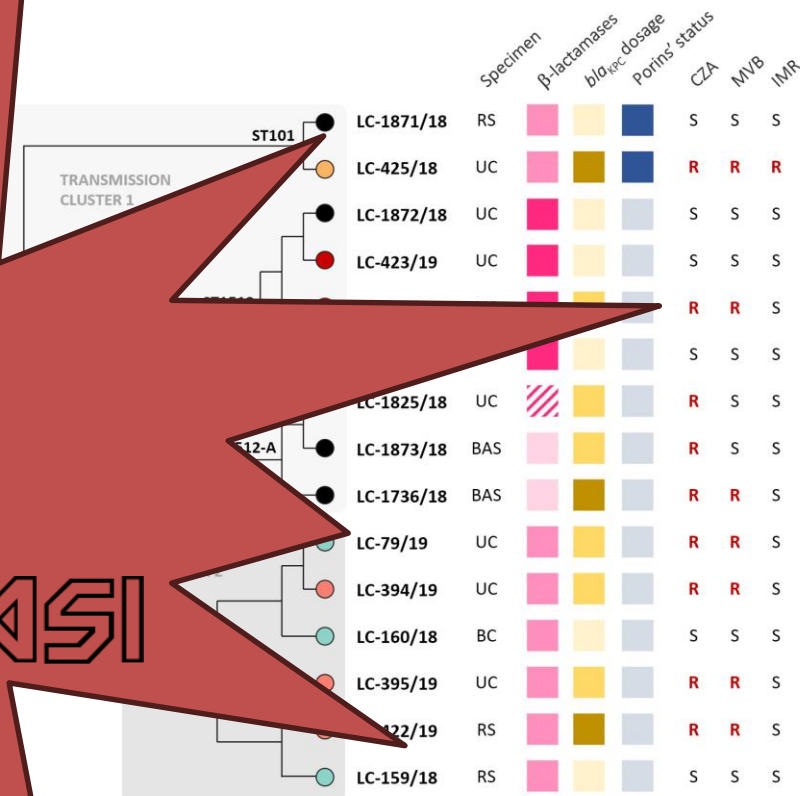


Preferred agents for KPC-producing infections include meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam, or imipenem-cilastatin-relebactam. All 3 agents appear to have greater than 95% activity against KPC-producing Enterobacterales in the United States [254]. Although all 3 are preferred agents for the treatment of KPC-producing infections, the panel slightly favors meropenem-vaborbactam, followed by ceftazidime-avibactam, and then imipenem-cilastatin-relebactam, based on available data regarding clinical outcomes (ie, fewest clinical data available for imipenem-cilastatin-relebactam) and the likelihood of emergence of resistance (ie, highest likelihood of emergence of resistance for ceftazidime-avibactam) [255].

- Risposta clinica e mortalità sovrapponibili in infezioni da CRE trattate con CAZ/AVI e MEM/VAB
- Selezione di resistenza a CAZ/AVI in 3 pazienti (focus respiratorio e terapia renale sostitutiva)

KPC e resistenza a BL/BLi

- Primi ceppi resistenti a CAZ/AVI isolati sin dal 2015 (anno di approvazione del farmaco da FDA).
- Emergenza di resistenza a CAZ/AVI in SRE KPC-produttori di terapia nel 10-20%
- Mutazioni di resistenza a CAZ/AVI in SRE KPC2 e mutazione di resistenza a CAZ/AVI in SRE KPC2
- Segnalata resistenza a MCR in SRE KPC2 rilevanti, mutazioni di resistenza a CAZ/AVI in SRE KPC2
- Report ARS Toscana: resistenza a CAZ/AVI in SRE KPC2



MET X LLO
BET X LATT X M X SI

Di Pilato, Vincenzo, et al. "Deciphering variable resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* by carbapenemase (KPC)-producing combinations in a multi-clonal outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/avibactam." *Journal of Clinical Microbiology and Infection* 29.4 (2023): 537-e1.

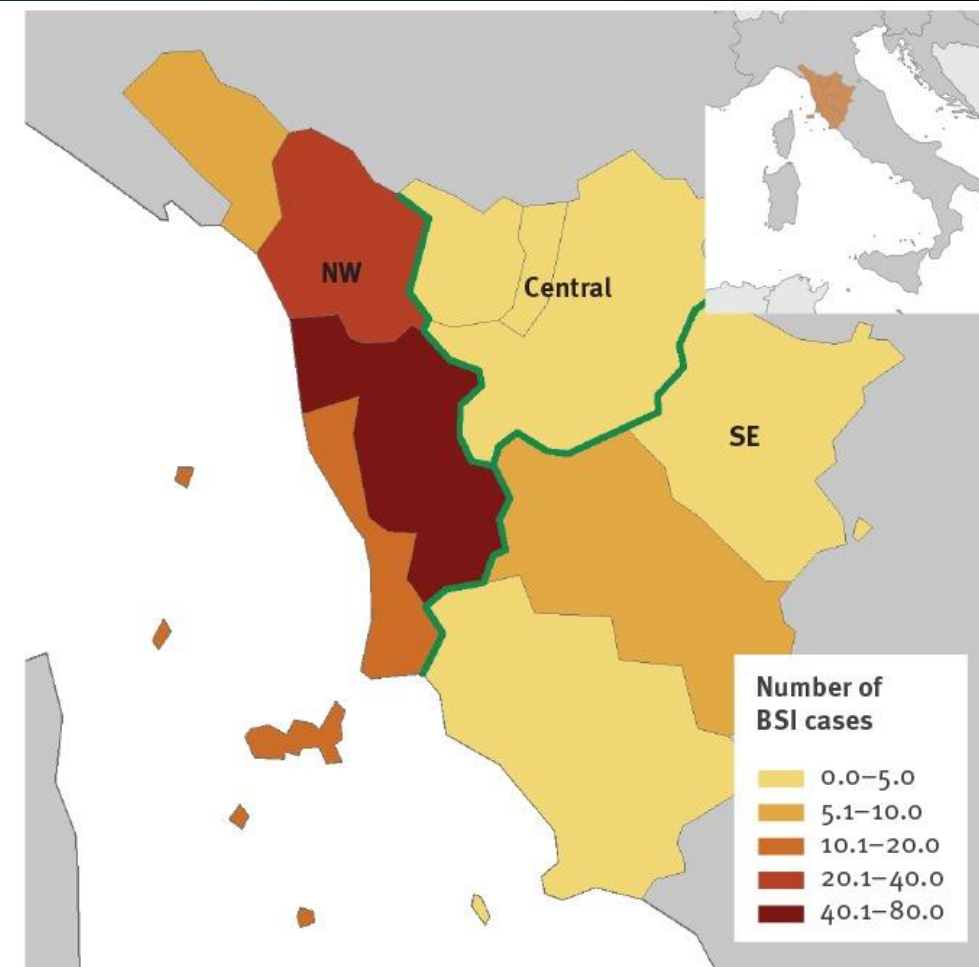
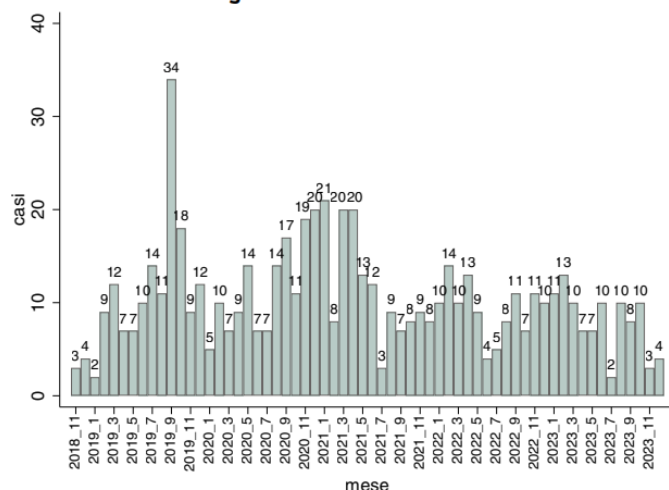
Gaibani, Paolo, et al. "Resistance to ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and imipenem/relebactam in Gram-negative MDR bacilli: molecular mechanisms and susceptibility testing." *Antibiotics* 11.5 (2022): 628.

Patients' code		β -lactamases	<i>bla</i> _{KPC} dosage	Porins' status
 P1	 P4	 KPC-3	 0.5 – 2	 OmpK35 (AA89*) – OmpK36 (dup.GD)
 P2	 P5	 KPC-3, TEM-1	 2 – 3	 OmpK35 (AA63*) – OmpK36 (dup.TD)
 P3	 P6	 KPC-3, CMY-16	 > 3	
		 KPC-53		

Metallo-beta-lattamasi (MBL) in Toscana

- Beta-lattamasi di classe B attive su tutti i B-lattamici, inclusi i carbapenemi (unica eccezione aztreonam).
- Prima del 2018 riportati isolamenti sporadici di ceppi VIM e NDM produttori in *enterobacteriaceae*, *A.baumannii* e *P.aeruginosa*
- A partire da novembre 2018 rapida diffusione di un clone di *K.pneumoniae* produttori di NDM (lineage ST147) nella zona nord-ovest della Toscana.

Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) NDM per mese
- Toscana 2019-2023 - Fonte: Sorveglianza CRE



Tavoschi, Lara, et al. "Prolonged outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales (NDM-CRE), Tuscany, Italy, 2018 to 2019." *Eurosurveillance* 25.6 (2020): 2000085.

Carbapenem resistant *enterobacteriaceae*: trattamento

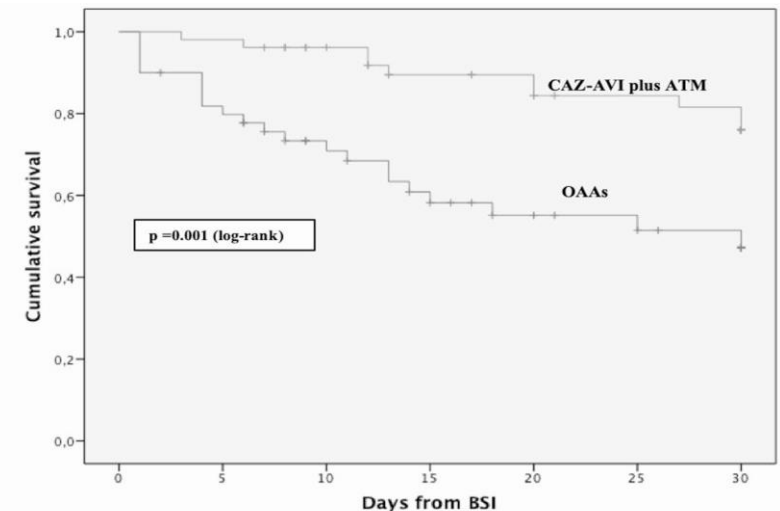
			    
KPC	1 ^a scelta	1 ^a scelta	1 ^a scelta
	Meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam e imipenem-cilastatin-relebactam	Meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam	Meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam
	2 ^a scelta	2 ^a scelta	2 ^a scelta
	Cefiderocol	Cefiderocol	Cefiderocol, imipenem-cilastatin-relebactam
OXA-48	1 ^a scelta	Nessuna specifica raccomandazione	1 ^a scelta
	Ceftazidime-avibactam		Ceftazidime-avibactam
	2 ^a scelta		
	Cefiderocol		
MBL	1 ^a scelta	1 ^a scelta	1 ^a scelta
	Ceftazidime-avibactam-aztreonam	Cefiderocol	Ceftazidime-avibactam-aztreonam
	Cefiderocol		2 ^a scelta
			Cefiderocol

Ceftazidime/avibactam/aztreonam (CAZ/AVI/ATM)

- Aztreonam non è substrato delle MBL, ma viene rapidamente idrolizzato da altre serina β -lactamasi che vengono spesso co-prodotte (ESBL, Amp-C, KPC ecc.). Avibactam inibisce le serina- β -lactamasi, impedendo l'idrolisi dell'aztreonam.
- Studi in vitro su vaste collezioni di *enterobacteriaceae* CRE hanno mostrato attività di AVI/ATM verso il 99% dei ceppi MBL-produttrici.
- In uno studio osservazionale prospettico arruolati 102 pazienti con infezione da enterobacteriaceae MBL-produttrici (82 NDM e 20 VIM). CAZ/AVI/ATM vs OAA.
- Mortalità a 30 giorni inferiore in braccio CAZ/AVI (19,2%) che OAA (44%) e più breve durata del ricovero (RR 0,37)
- Esperienze più limitate di ATM combinato a MEM/VAB e IMI/REL

Aztreonam/avibactam MIC distributions

Organism group (n)	No. of isolates and cumulative % inhibited at aztreonam/avibactam MIC (mg/L)									
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16
CRE (1098)	74	118	243	394	189	44	23	8	1	1
	6.7	17.5	39.6	75.5	92.7	96.7	98.8	99.5	99.6	99.7
KPC producers (473)	14	50	111	200	78	16	3	0	0	1
	3.0	13.5	37.0	79.3	95.8	99.2	99.8	99.8	99.8	100.0
MBL producers (347)	59	59	86	88	32	12	7	4		
	17.0	34.0	58.8	84.1	93.4	96.8	98.8	100.0		
OXA-48-like producers (205)	2	12	43	85	52	7	1	2	1	
	1.0	6.8	27.8	69.3	94.6	98.0	98.5	99.5	100.0	



Avibactam/aztreonam (AVI/ATM)

TRIAL REVISIT

- Trial fase 3 open label. MEM +/- coli vs AVI/ATM in HAP/VAP e cIAI
- 422 pazienti arruolati e in 271 casi isolamento di Enterobacteriaceae, inclusi ceppi MBL produttori

TRIAL ASSEMBLE

- RCT fase 3. AVI/ATM vs BAT per infezioni batteri Gram – MBL produttori
- 15 pazienti arruolati
- Guarigione clinica nel 41,7% del gruppo AVI/ATM vs 0% nel gruppo BAT.

Overall	
ATM-AVI ± MTZ (n=282)	MER ± COL (n=140)
193 (68.4) [62.8, 73.7]	92 (65.7) [57.6, 73.2]
2.7 (-11.4, 17.8)	
ATM-AVI ± MTZ (n=213)	MER ± COL (n=105)
164 (77.0) [71.0, 82.3]	78 (74.3) [65.3, 81.9]
2.7 (-11.9, 19.2)	

DETERMINA 9 luglio 2024.

Sped. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma
GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Anno 165° - Numero 161

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di Aztreonam/Avibactam, «Emblaveo». (Determina n. 244/2024).

Indicazioni terapeutiche.

«Emblaveo» è indicato nei pazienti adulti per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- infezione intra-addominale complicata (cIAI);
- polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP);
- infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite.

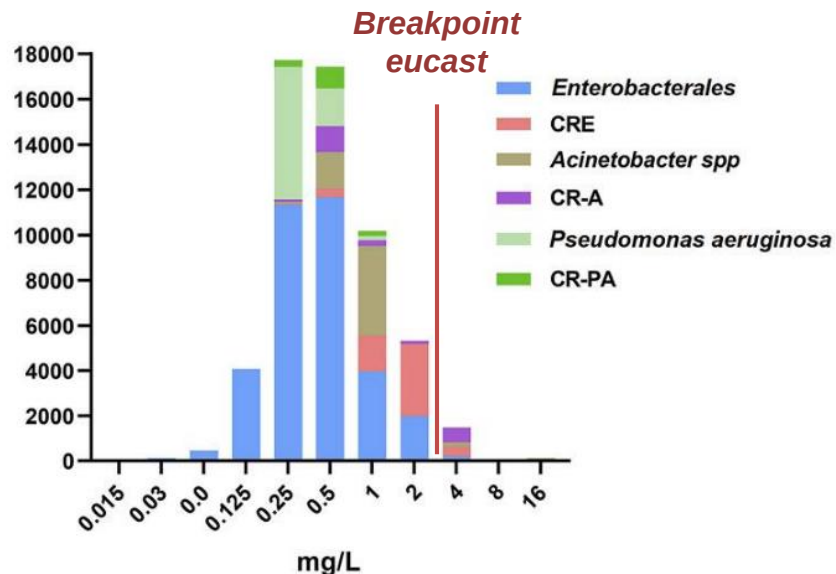
«Emblaveo» è inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi aerobi Gram-negativi in pazienti adulti con opzioni terapeutiche limitate (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Cefiderocol (FDC)

- Cefalosporina coniugata a sideroforo: sfruttando le proteine di trasporto del ferro raggiunge elevate concentrazioni nello spazio periplasmatico
- Ridotta idrolisi da Amp-C, ESBL e carbapenemasi (incluse MBL): attivo verso la maggior parte delle enterobacteriaceae e Gram – non fermentanti

- In analisi aggregate di trial APEKS-NP e CREDIBLE-CR inclusi 34 casi di infezione da batteri Gram - MBL produttori.
- Nel gruppo di trattamento con FDC miglior esito in termini di guarigione clinica (70,8% vs 40%), eradicazione microbiologica (58,3% vs 30%) e mortalità a 28 giorni (12,5% vs 50%)



	Clinical Cure at TOC		Eradication at EOT		ACM Day 28	
CREDIBLE-CR + APEKS-NP ^a	Cefiderocol (N = 24)	All Comparators ^f (N = 10) ^a	Cefiderocol (N = 24)	All Comparators ^f (N = 10) ^a	Cefiderocol (N = 24)	All Comparators ^f (N = 10) ^a
Overall	70.8 (17/24)	40.0 (4/10)	58.3 (14/24)	30.0 (3/10)	12.5 (3/24)	50.0 (5/10)
Type of infection						
Pneumonia	71.4 (10/14)	50.0 (3/6)	42.9 (6/14)	33.3 (2/6)	21.4 (3/14)	33.3 (2/6)
Other diagnoses ^b	70.0 (7/10)	25.0 (1/4)	80.0 (8/10)	25.0 (1/4)	0 (0/10)	75.0 (3/4)
MBL type						
NDM	56.3 (9/16)	33.3 (2/6) ^b	62.5 (10/16)	16.7 (1/6) ^b	18.8 (3/16)	50.0 (3/6) ^b
Non-NDM	100 (8/8)	40.0 (2/5) ^b	50.0 (4/8)	40.0 (2/5) ^b	0 (0/8)	40.0 (2/5) ^b
Pathogen type						
Enterobacterales	73.3 (11/15)	20.0 (1/5)	66.7 (10/15)	20.0 (1/5)	13.3 (2/15)	60.0 (3/5)
Non-fermenters	66.7 (6/9)	60.0 (3/5)	44.4 (4/9)	40.0 (2/5)	11.1 (1/9)	40.0 (2/5)

Timsit, Jean Francois, et al. "Cefiderocol for the treatment of infections due to metallo-B-lactamase-producing pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP phase 3 randomized studies." *Clinical Infectious Diseases* 75.6 (2022): 1081-1084.

Wang, Chuanhai, et al. "Cefiderocol for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review of currently available evidence." *Frontiers in pharmacology* 13 (2022): 896971.

Cefiderocol (FDC)

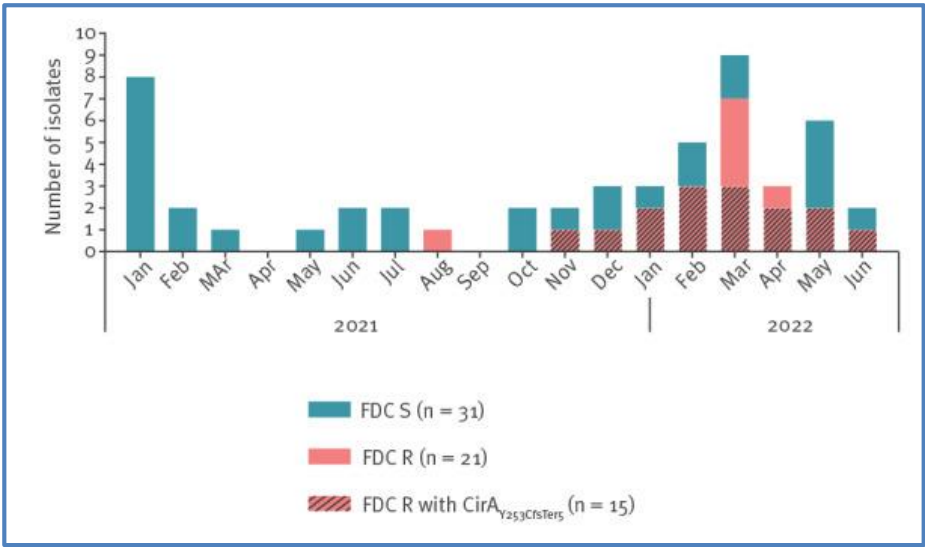
- Dati clinici «real life» su CRE limitati e studi principalmente incentrati su *A.baumannii* carbapeneme resistenti e *P.aeruginosa* DTR.
- Scarsi disponibili dati di confronto tra FDC e BL/BLi

Studio	Campione	Mortalità	Resistenza
Falcone et al 2024	33 CRE MBL-produttori	33%	66,8%
Giacobbe et al 2024	54 CRE MBL-produttori	19,8%	0%
Piccola et al. 2024	25 CRE – 14 MBL-produttori	21,3%	43,8% di <i>K.pneumoniae</i>

Antibiotic regimen

Colistin-containing regimens	Reference	...
FDC-containing regimens	0.83 (.31–2.24)	.72
CZA/ATM-containing regimens	0.39 (.18–0.86)	.02
Other active antibiotics	0.42 (.11–1.65)	.21

- Riportata emergenza di ceppi resistenti a FDC in CRE
- Frequenti mutazioni del recettore del sideroforo (CirA) in combinazione a mutazioni specifiche di KPC (D179Y) od NDM (NDM-5)



Falcone, Marco, et al. "Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metallo-β-Lactamase-Producing Enterobacteriales: A 3-Year Prospective Study From an Endemic Area." *Clinical Infectious Diseases* 78.5 (2024): 1111-1119.

Coppi, Marco, et al. "Nosocomial outbreak by NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* highly resistant to cefiderocol, Florence, Italy, August 2021 to June 2022." *Eurosurveillance* 27.43 (2022): 2200795.

Nuove combinazioni anti MBL

MBL - B1 subtype

NDM: New Delhi MBL

VIM: Verona Integron MBL

IMP: Imipenemase-type MBL



*Avibactam protects aztreonam against serine beta-lactamase hydrolysis. Note: *in vitro* studies suggest vaborbactam, relebactam, & durlobactam may have similar benefit, but lack clinical outcomes evidence. Vaborbactam & relebactam do not inhibit OXA-48-like enzymes.

Beta-lactams included represent commercially developed & investigational combinations.

PBP: Penicillin-binding protein

For more info on antibiotic resistance, check out SIDP Breakpoints EP #46 & 47 (Oct 2021) A Nefarious Orchestra: Gram-negative resistance mechanisms Pt 1 & 2



SOCIETY OF INFECTIOUS
DISEASES PHARMACISTS

Antibiotic Alchemy: Metallo-Beta-Lactamases (MBL)

Note: Chart is meant as a general teaching tool for common and advanced mechanisms of antimicrobial resistance (AMR)

Resistance is complex and various mechanisms may be simultaneously present, impacting predicted activity of each agent

- ✓ Predicted activity
- ⊕ Possible activity
- ✗ Lack of expected activity

Currently Available

In Development/Trials

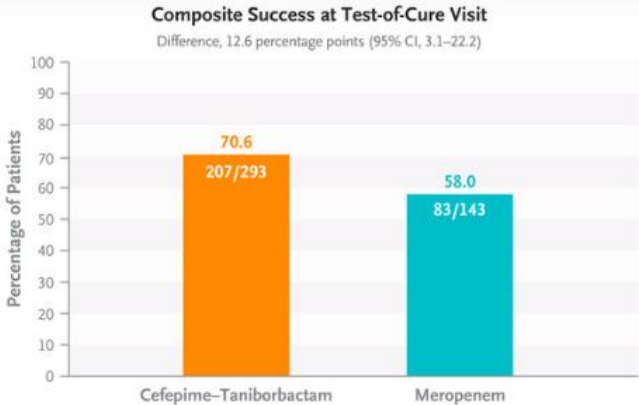
	Class B: Metallo-Beta-Lactamases (MBL)				Class A	Class D
	Zinc-containing active site				Serine-containing active site	
	NDM May be present in any Gram-negative organism	VIM	IMP	L1 Present in all <i>Stenot</i> , not always expressed	KPC	ESBL OXA
Aztreonam + Ceftazidime-avibactam*	✓	✓	✓	✓	✓	⊕ OXA-48-like only
Cefiderocol	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Beta-Lactamase Inhibitors						
Durlobactam (with sulbactam)	⊕ Does not inhibit MBLs. Some activity due to PBP2 binding	⊕	⊕	✗	✓	✓
Zidebactam (with cefepime)	⊕ Does not inhibit MBLs. Activity due to PBP2 binding	⊕	⊕	✗	✓	⊕
Nacubactam (with various BL: e.g., meropenem, cefepime, aztreonam, etc.)	⊕ Does not inhibit MBLs. Activity due to PBP2 binding	⊕	⊕	✗	✓	⊕
Taniborbactam (with cefepime)	✓ Resistance seen in isolates with NDM-9 & PBP3 mutants	✓	✗	✗	✓	⊕
Enmetazobactam (with cefepime)	✗	✗	✗	✗	⊕ Limited evidence	⊕ OXA-48-like only Limited evidence
Xeruborbactam (with various BL: e.g., meropenem, cefiderocol, ceftibuten, etc.)	✓	✓	✓	✓	✓	✓

SIDP Breakpoints Podcast Episode #92 Antibiotic Alchemy: Metallo-Beta-Lactamases - Hosted by Dr. Erin McCreary, featuring Drs. Robert Bonomo and Ryan Shields

Nuove combinazioni anti MBL

Boronati biciclici - Taniborbactam

- inibitore B-lattamasi inibitore attivo sia su di B-lattamasi classe A-B-D e che su MBL (unica eccezione IMP)
- La combinazione di taniborbactam a cefepime ne riduce la MIC di di 64 diluizioni
- In RCT in doppio cieco su cUTI cefepime/taniborbactam superiore a meropenem
- previsto trial per il trattamento di HAP/VAP
- Isolati ceppi resistenti a taniborbactam



Diazociclooctani (DCO) – Zidebactam - Nacubactam

- Inibitori diretti B-lattamasi classe A e C
- Dotati di attività B-lattamica intrinseca su PBP2 che permette alla combinazione BL/Bli di agire anche su patogeni produttori di MBL e OXA.
- In corso diversi RCT in comparazione con carbapenemi o BAT

TRIAL	Farmaco	Comparator	Setting
NCT05887908	Cefepime/nacubactam o Aztreonam/nacubactam	Imipenem cilastatina	cUTI
NCT05905055	Cefepime/nacubactam o Aztreonam/nacubactam	BAT	Infezioni da CRE
NCT04979806	Cefepime/zidebactam	Meropenem	cUTI

Grazie dell' attenzione

