

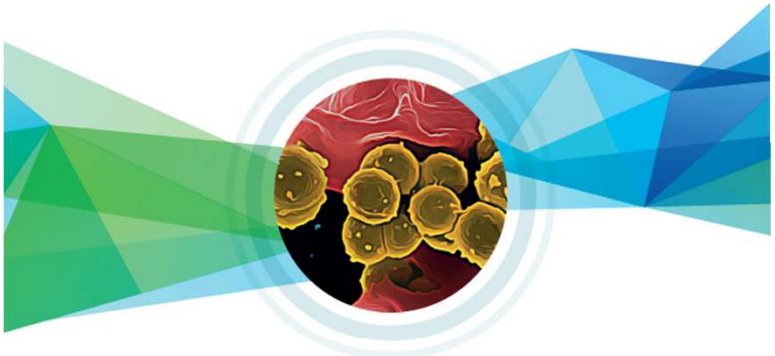
Epidemiologia e terapie innovative nelle infezioni da Gram-

Liana Signorini

UOC di Malattie Infettive
Spedali Civili di Brescia



World Health Organization
European Region



Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2023

2021 data

Fig. 3 *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

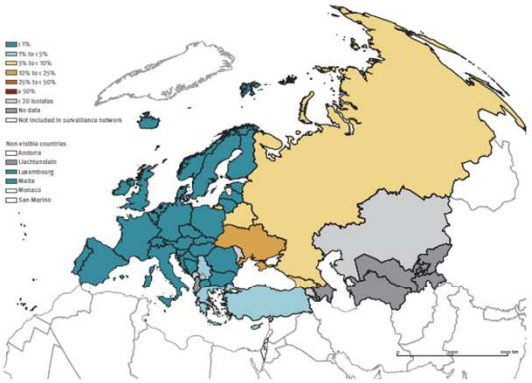


Fig. 6 *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

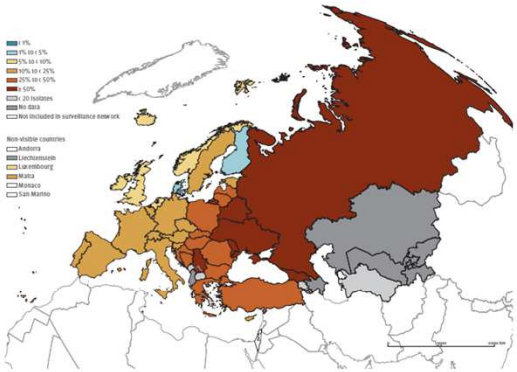


Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

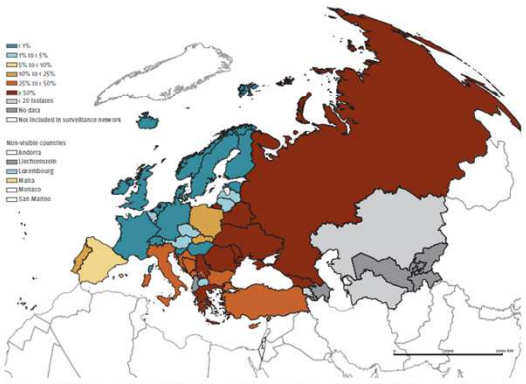


Fig. 7 *Acinetobacter* species. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Epidemiologia e terapie innovative nelle infezioni da Gram-

Table 7b Total number of invasive isolates tested (n) and percentage of isolates with AMR phenotype (%) in EU/EEA (excluding the United Kingdom), by bacterial species and antimicrobial group/agent, population-weighted EU/EEA mean and trend (excluding the United Kingdom), 2017–2021

Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2017		2018		2019		2020		2021		2021 EU/EEA country range[a]	Trend 2017–2021[b]
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
E. coli	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	97 219	58.1	104 198	57	102 375	56.6	107 371	54.6	108 730	53.1	31.7–70.2	↓*
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	112 659	15.6	124 043	15.7	131 325	15.6	139 057	14.9	143 180	13.8	5.5–37.3	↓*
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	11 036 4	0.1	12 021 5	0.1	12 7 26 2	0.3	13 5 624	0.2	13 7 52 6	0.2	0.0–1.1	↑*
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	111 377	26.9	123 358	26.4	132 015	24.7	139 37 2	23.8	143 253	21.9	9.6–51.6	↓*
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance[c]	111 049	11.6	122 147	11.2	130 984	10.8	136 101	10.9	139 435	9.6	4.1–27.0	↓*
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and aminoglycosides[c]	108 300	6.6	120 450	6.4	129 083	6.1	134 115	5.7	137 757	5.1	1.2–14.8	↓*
K. pneumoniae	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	27 979	34.1	33 239	34.4	36 190	34.1	39 848	33.9	43 261	34.3	3.4–81.4	-
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	27 686	8.1	32 548	8.5	35 439	9.0	39 279	10.0	42 007	11.7	0.0–73.7	↑*
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	27 615	34.7	33 154	34.3	36 315	34.0	40 066	33.9	43 136	33.6	0.0–80.0	↓
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance[d]	27 756	26.4	32 830	24.7	36 0 7 8	24.5	38 9 7 7	23.7	42 181	23.7	0.0–69.1	↓*
	Combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides[c]	26 837	22.9	32 381	21.6	35 622	21.5	38 331	21.0	41 590	21.2	0.0–67.4	↓
P. aeruginosa	Piperacillin-tazobactam resistance	13 7 9	18.3	16 018	18.5	16 894	18.6	19 799	18.8	21 419	18.7	0.0–47.2	-
	Ceftazidime resistance	13 801	16.0	16 327	15.5	17 328	15.7	20 122	15.5	21 750	15.8	2.3–46.0	-
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	14 274	18.9	16 473	18.8	17 496	18.1	20 517	17.9	222 67	18.1	3.5–45.9	↓
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	14 118	21.8	16 460	21.2	17 635	20.5	20 425	19.6	22 129	18.7	3.3–48.0	↓*
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance[d]	14 117	14.4	16 393	12.9	17 552	12.6	12 880	9.4	14 537	8.9	0.0–41.7	↓*
	Combined resistance to ≥ 3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides)[d]	13 022	14.1	15 514	14.1	16 289	13.5	12 041	13.6	13 684	12.6	0.0–42.1	↓
Acinetobacter spp.	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	5 389	37.6	5 798	36.4	5 209	36.9	7 507	37.9	10 7 32	39.9	0.0–99.5	↑ |
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	5 294	42.0	5 754	41.1	5 181	40.9	7 372	41.7	10 626	43.0	1.5–99.8	-
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance[c]	5 252	36.3	5 7 11	35.2	5170	36.9	7 2 7 5	37.0	10 399	39.6	2.1–98.8	↑*
	Combined resistance to carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides[c]	5 126	32.1	5 6 0 7	32.4	4 9 9 8	33.6	7 1 11	34.0	10 17 2	36.8	0.0–98.5	↑*
S. aureus	MRSA[e]	57 396	18.4	63 8 37	17.8	65 6 0 4	17.2	72 9 7 6	16.7	78 6 33	15.8	0.9–42.9	↓*
S. pneumoniae	Penicillin non-wild-type[f]	13 219	14.0	14 498	14.0	14 568	13.2	8 0 7 6	15.5	8 4 6 5	16.3	3.6–35.7	↑*
	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	13 302	17.2	14 7 53	16.6	15 0 6 9	15.9	8 4 0 7	16.8	8 7 5 8	18.3	0.0–36.0	-
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides[f]	12 6 6 9	9.1	14 0 16	8.6	14 10 2	8.0	7 7 8 2	8.9	8 14 1	9.9	0.0–28.0	-
E. faecalis	High-level gentamicin resistance	13 9 3 0	29.7	15 3 4 3	27.1	13 5 7 7	25.3	14 3 16	29.0	16 3 0 1	29.0	6.7–55.2	-
E. faecium	Vancomycin resistance	11 9 8 1	13.4	13 3 4 6	16.2	14 0 9 5	17.7	18 3 4 9	16.8	22 3 15	17.2	0.0–66.4	↑*

[a] Lowest and highest national AMR percentage among reporting EU/EEA countries (n = 29).
[b] ↑ and ↓ indicate statistically significant increasing and decreasing trends, respectively, in the overall data; * indicates confirmation in the form of a significant trend in the data that only included laboratories reporting continuously for all five years; – indicates no statistically significant trend.
[c] The aminoglycoside group includes only gentamicin and tobramycin from 2020 onwards.
[d] The aminoglycoside group includes only tobramycin from 2020 onwards.
[e] MRSA is based on AST results for cefoxitin or, if unavailable, oxacillin. AST results reported for cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin or meticillin are accepted as a marker for oxacillin resistance if oxacillin is not reported. If no phenotypic results are available, data from molecular confirmation tests (detection of *mecA* gene PCR or a positive PBP2A-agglutination test) are accepted as a marker for MRSA.
[f] Penicillin results are based on penicillin or, if unavailable, oxacillin. For *S. pneumoniae*, the term penicillin non-wild-type is used in this report, referring to *S. pneumoniae* isolates reported by local laboratories as susceptible, increased exposure (I) or resistant (R) to penicillin, assuming MIC to benzylpenicillin above those of wild-type isolates (> 0.06 mg/L). The qualitative susceptibility categories (S/I/R) as reported by the laboratory are used, since quantitative susceptibility information is missing for a large part of the data. Laboratories not using EUCAST clinical breakpoints in the period 2017–2018 may have used different interpretive criteria for the susceptibility categories.

AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza

Dati 2021



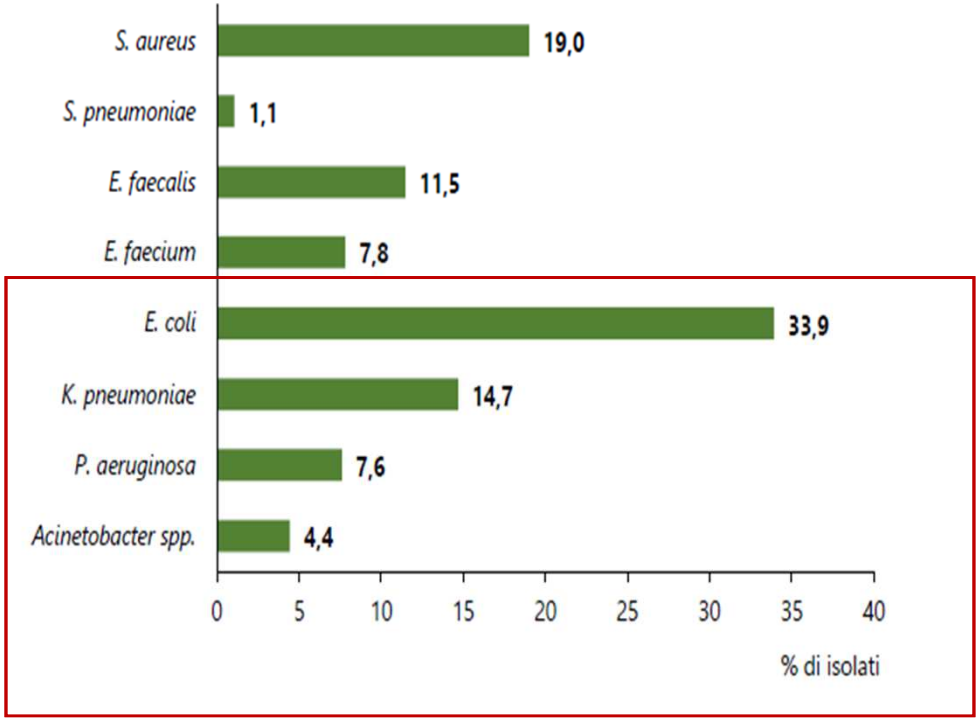


Figura 1. Percentuale di isolati per patogeno, Italia 2021

AR-ISS:
sorveglianza nazionale
dell'Antibiotico-Resistenza

Dati 2021

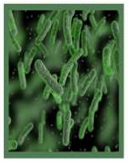


Tabella 6. Batteri Gram-negativi: profilo di antibiotico-resistenza per patogeno, Italia 2021

Patogeno/Classe di antibiotici	Antibiotico	Isolati (n.)	R (%)	IC 95%-R (%)
Escherichia coli				
Penicilline	Ampicillina	5.521	58,9	57,6-60,2
	Amoxicillina-Acido Clavulanico	20.128	39,7	39,0-40,3
	Piperacillina-Tazobactam	20.809	8,2	7,8-8,6
Cefalosporine III/IV generazione	Cefotaxime	17.122	23,3	22,7-24,0
	Ceftazidime	20.774	19,0	18,5-19,6
	Ceftriaxone	2.529	24,6	22,9-26,3
	Ceftazidime-Avibactam	7.562	0,8	0,6-1,0
	Cefepime	16.225	18,2	17,7-18,9
Carbapenemi	Imipenem	12.307	0,5	0,4-0,6
	Meropenem	19.556	0,3	0,2-0,4
	Ertapenem	13.399	0,8	0,6-0,9
Aminoglicosidi	Amikacina	20.382	1,9	1,7-2,1
	Gentamicina	20.640	13,2	12,8-13,7
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	20.539	32,5	31,8-33,1
	Levofloxacina	4.386	29,5	28,1-30,9
Glicilcicline	Tigeciclina	9.639	3,9	3,5-4,3
Altro	Fosfomicina i.v.	5.502	2,6	2,2-3,1
Klebsiella pneumoniae				
Penicilline	Amoxicillina-Acido Clavulanico	8.319	54,2	53,1-55,2
	Piperacillina-Tazobactam	8.818	44,8	43,7-45,8
Cefalosporine III/IV generazione	Cefotaxime	6.985	50,2	49,1-51,4
	Ceftazidime	8.973	51,0	50,0-52,0
	Ceftriaxone	1.523	63,0	60,5-65,4
	Ceftazidime-Avibactam	4.990	8,2	7,5-9,0
	Cefepime	7.346	51,3	50,2-52,5
Carbapenemi	Imipenem	6.108	30,7	29,5-31,8
	Meropenem	8.507	25,2	24,3-26,2
	Ertapenem	5.142	27,5	26,2-28,7
Aminoglicosidi	Amikacina	8.469	16,7	15,9-17,5
	Gentamicina	8.842	30,2	29,3-31,2
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	8.858	49,6	48,5-50,6
	Levofloxacina	2.040	50,3	48,1-52,5
Altro	Fosfomicina i.v.	2.000	32,9	30,8-35,0

Micro-BIO

Outcome analizzati 1

INDICATORI CLINICO-EPIDEMIOLOGICI

- Distribuzione dei germi di interesse nel contesto delle *bloodstream infections* (BSI)
  - > PS versus degenza
  - > ambiti ospedalieri (area medica, intensivistica, ecc.)
  - > età
- Antibiogrammi cumulativi rispetto ai germi di interesse
- Analisi antibiotico-resistenza in base alle classi di antibiotici
- Distribuzione dei pattern di resistenza in base a provenienza campione PS *versus* area di degenza ordinaria

ARIA
AZIENDA REGIONALE PER L'INNOVAZIONE E GLI ACQUISTI

Regione Lombardia

Micro-BIO

REPORT – Eventi BSI - 2022

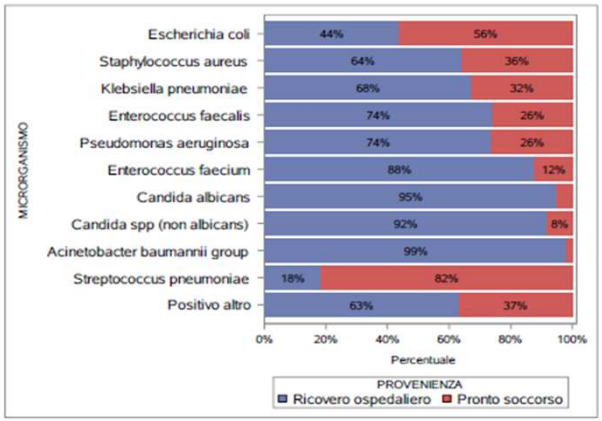
Tabella 4. Distribuzione eventi BSI per microrganismo

Microrganismo isolato	n	%
Escherichia coli	3,161	21.02%
Staphylococcus aureus	1,593	10.59%
Klebsiella pneumoniae	1,087	7.23%
Enterococcus faecalis	882	5.87%
Pseudomonas aeruginosa	624	4.15%
Enterococcus faecium	615	4.09%
Candida albicans	297	1.98%
Candida spp (non albicans)	283	1.88%
Acinetobacter baumannii group	134	0.89%
Streptococcus pneumoniae	125	0.83%
Positivo altro	6,236	41.47%
	15,037	**100.0%**

Grafico 2. Distribuzione eventi BSI per provenienza



Grafico 3. Istogramma eventi BSI per microrganismo e provenienza



ARIA
AZIENDA REGIONALE PER L'INNOVAZIONE E GLI ACQUISTI

Regione Lombardia

Klebsiella pneumoniae

Tabella A. Antibiogramma cumulativo

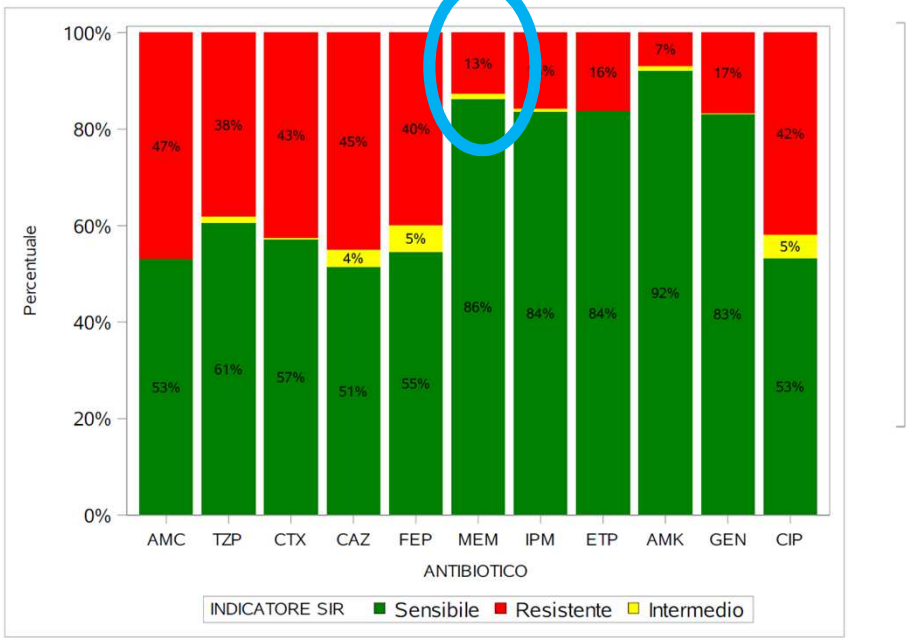
		INDICATORE SIR				
		Resistente				
Antibiotico testato	Nro volte testato	n	%	IC 95% R	%R ARISS 2021	IC95% ARISS 2021
AMOXICILLINA/CLAVULANICO	909	426	46.86%	43.58% - 50.17%	54.20%	53,1%-55,2%
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	1,055	401	38.01%	35.07% - 41.02%	44.80%	43,7%-45,8%
CEFOTAXIME	849	361	42.52%	39.17% - 45.93%	50.20%	49,1%-51,4%
CEFTAZIDIME	1,061	476	44.86%	41.84% - 47.91%	51.00%	50,0%-52,0%
CEFEPIME	1,021	407	39.86%	36.84% - 42.94%	51.30%	50,2%-52,5%
MEROPENEM	972	122	12.55%	10.53% - 14.80%	25.20%	24,3%-26,2%
IMIPENEM	790	124	15.70%	13.23% - 18.42%	30.70%	29,5%-31,8%
ERTAPENEM	782	126	16.11%	13.60% - 18.88%	27.50%	26,2%-28,7%
AMIKACINA	1,047	71	6.78%	5.33% - 8.48%	16.70%	15,9%-17,5%
GENTAMICINA	1,061	176	16.59%	14.40% - 18.97%	30.20%	29,3%-31,2%
CIPROFLOXACINA	1,061	443	41.75%	38.76% - 44.79%	49.60%	48,5%-50,6%

ARIA
AZIENDA REGIONALE PER L'INNOVAZIONE E GLI ACQUISTI

Regione Lombardia

REPORT – Focus K. pneumoniae

Grafico A. Istogramma antibiogramma cumulativo



ARIA
AZIENDA REGIONALE PER L'INNOVAZIONE E GLI ACQUISTI

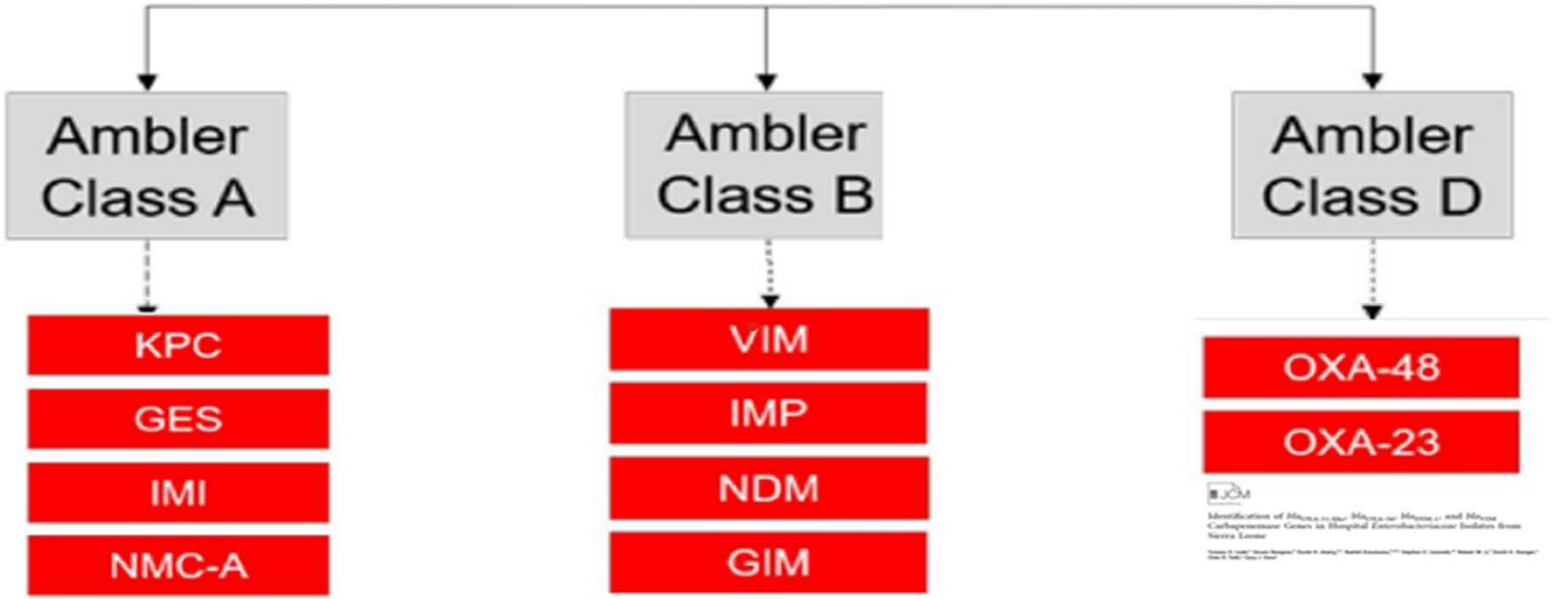
Regione Lombardia

Meccanismi di resistenza da inattivazione enzimatica

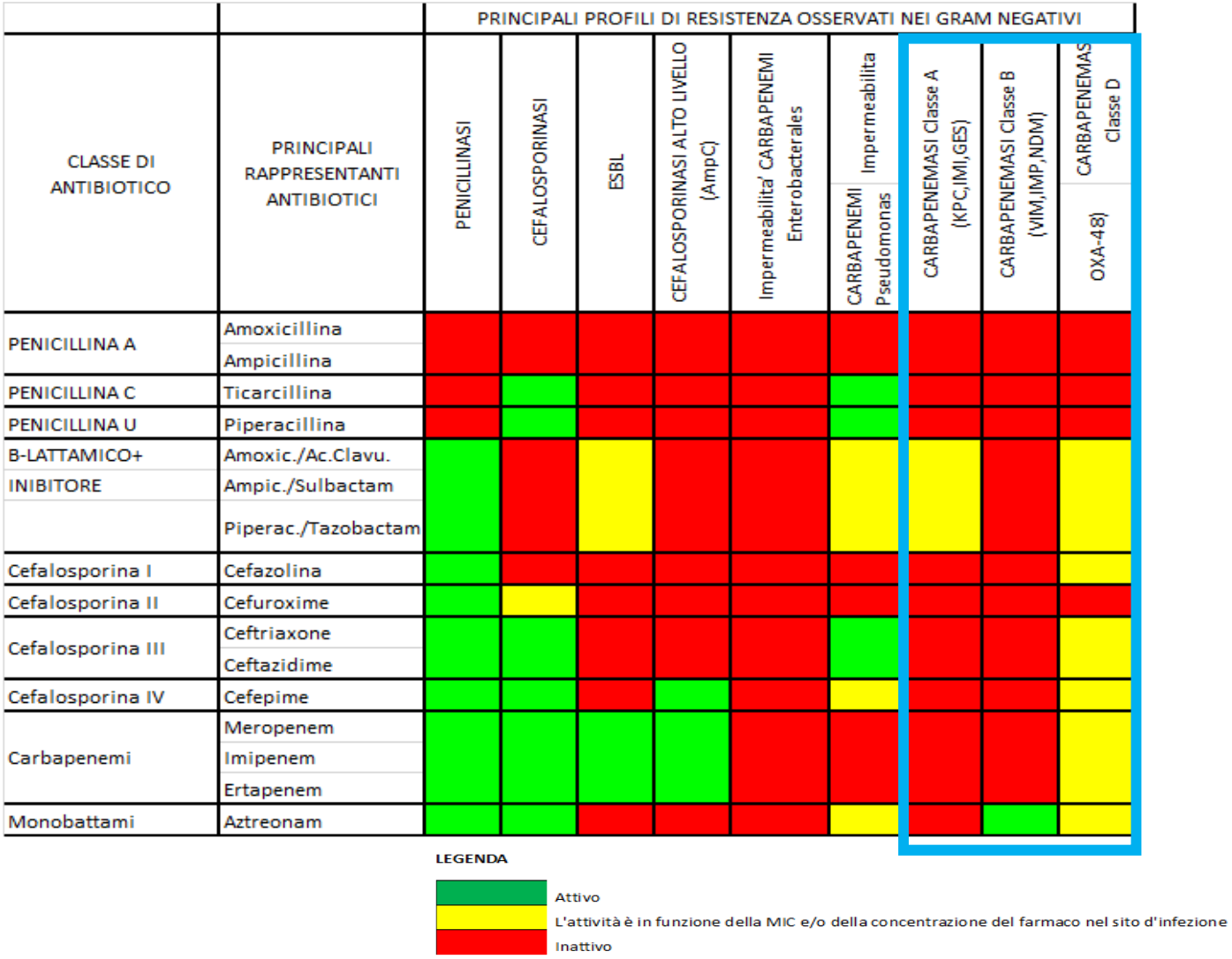
CARBAPENEMASI

Sono enzimi che idrolizzano i carbapenemici assieme ad altri b-lattamici, con poche eccezioni. Le carbapenemasi più diffuse, che attualmente causano epidemie in varie parti del mondo sono:

KPC (carbapenemasi a serina),
VIM e **NDM** (New Delhi Metallo-carbapenemasi) e
OXA-48 (OXA-carbapenemasi).



Spettro d’azione degli antibiotici di uso corrente



CLASSE DI ANTIBIOTICO	PRINCIPALI RAPPRESENTANTI ANTIBIOTICI	PRINCIPALI PROFILI DI RESISTENZA OSSERVATI NEI GRAM NEGATIVI								
		PENICILLINASI	CEFALOSPORINASI	ESBL	CEFALOSPORINASI ALTO LIVELLO (AmpC)	Impermeabilita' CARBAPENEMI Enterobacterales	Impermeabilita CARBAPENEMI Pseudomonas	CARBAPENEMASI Classe A (KPC,IMI,GES)	CARBAPENEMASI Classe B (VIM,IMP,NDM)	CARBAPENEMASI Classe D OXA-48)
PENICILLINA A	Amoxicillina									
	Ampicillina									
PENICILLINA C	Ticarcillina									
PENICILLINA U	Piperacillina									
B-LATTAMICO+ INIBITORE	Amoxic./Ac.Clavu.									
	Ampic./Sulbactam									
	Piperac./Tazobactam									
Cefalosporina I	Cefazolina									
Cefalosporina II	Cefuroxime									
Cefalosporina III	Ceftriaxone									
	Ceftazidime									
Cefalosporina IV	Cefepime									
Carbapenemi	Meropenem									
	Imipenem									
	Ertapenem									
Monobattami	Aztreonam									

LEGENDA

- Attivo
- L'attività è in funzione della MIC e/o della concentrazione del farmaco nel sito d'infezione
- Inattivo

Spettro d'azione dei nuovi antibiotici anti-CPE

MECCANISMO	CZA	M/V	C/T	I/R	ATM/ AVI	FEP/ TANI	FEP/ ZIDE	MEM/ NACU	FDC
KPC	+	+	-	+	+	+	+	+	+
OXA-48	+	-	-	-	+	+	+	+	+
VIM	-	-	-	-	+	+	+	+	+
IMP	-	-	-	-	+	-	?	+	+
NDM	-	-	-	-	+	+	+	+/-	+

ceftazidime/avibactam,
meropenem/vaborbactam
ceftolozano/tazobactam
imipenem/relebactam

aztreonam/avibactam
cefepime/taniborbactam
cefepime/zidebactam,
meropenem/nacubactam
cefiderocol;

Spettro d’azione dei nuovi antibiotici anti-CPE

Antibiotico	*Enterobacterales*				
	ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	IMP/VIM/NDM
Ceftolozano/tazobactam					
Ceftazidime/avibactam					
Meropenem/Vaborbactam					
Imipenem/Relebactam					
Aztreonam/avibactam					
Cefiderocol					
Plazomicina					
Eravaciclina					

LEGENDA

- Attivo
- L'attività è in funzione della MIC e/o della concentrazione del farmaco nel sito d'infezione
- Inattivo

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI

Terapia mirata delle infezioni causate da batteri Gram negativi resistenti a multipli antibiotici

PAZIENTI OSPEDALIZZATI

Enterobacterales: ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le

- *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Citrobacter* ed *Enterobacter*),
- le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e
- le *Morganellaceae* (*Proteus, Providencia* e *Morganella*).

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Terapia di sepsi e shock settico (indipendetemente dalla fonte di infezione), polmoniti, infezioni addominali nelle quali non si raggiunge una buona bonifica del sito dell´infezione, infezioni del sistema nervoso centrale gravi da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI			
SEPSI E SHOCK SETTICO, POLMONITI, INFEZIONI ADDOMINALI CON SOURCE CONTROL NON OTTIMALE, INFEZIONI DEL SNC		Dosaggio	Note
Prima scelta	Meropenem	2 g EV q8h, infuso in 3 ore	Se MIC per il meropenem < 2 mg/l
	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h	
	Meropenem-vaborbactam	4 g EV q8h	Non attivo su batterio produttore di OXA-48

L'utilizzo in routine dei **nuovi BL-BLIs in combinazione non è raccomandato** - *raccomandazione forte, qualità delle prove bassa*

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

 Nelle infezioni gravi da CRE, si raccomanda l'utilizzo in **prima linea** di **meropenem-vaborbactam o ceftazidime-avibactam -** *raccomandazione debole, qualità delle prove moderata/bassa*.
 In assenza di dati locali e di test di sensibilità ancora in corso, **…considerando il ceppo come fosse un produttore di** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase **(KPC)** - *buona pratica clinica.*

POLMONITE da ventilazione o acquisita in ospedale:

- **TERAPIA EMPIRICA** (in assenza di dati o di test di sensibilità ancora in corso):

Variabili da considerare:

- ❑ **Gravità clinica > SEPSI**

e

- ❑ **Colonizzazione rettale o multisito da KPC**

o

- ❑ **Storia di esposizione recente a carbapenemi o epidemia di KPC in corso in ospedale/reparto**

MEROPENEM-VAB
2/2 g LD → 2/2 g tid by EI/CI

CEFTAZIDIME-AVI
2.5 g LD → 2.5 g tid by CI
+/-
FOSFOMYCIN
4-8 g LD -12-16 g qd by CI

 Non c'è evidenza per raccomandare a favore o contro l'utilizzo di imipenem-cilastatina-relebactam – raccomandazione di ricerca.

IMIPENEM-REL
0.5/0.25 g LD → 0.5 g/0.25 g qid by EI (3h)

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

 Nelle infezioni gravi da CRE, si raccomanda l'utilizzo in **prima linea** di **meropenem-vaborbactam o ceftazidime-avibactam -** *raccomandazione debole, qualità delle prove moderata/bassa*.
 In assenza di dati locali e di test di sensibilità ancora in corso, **…considerando il ceppo come fosse un produttore di** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase **(KPC)** - *buona pratica clinica.*

INFEZONE ADDOMINALE correlata ad assistenza:

- **TERAPIA EMPIRICA** (in assenza di dati o di test di sensibilità ancora in corso):

Variabili da considerare:

- ***Source control* non adeguato**
- **Gravità clinica > SEPSI**

e

- **Colonizzazione rettale da KPC**

o

- **Storia di esposizione recente a carbapenemi o epidemia di KPC in corso in ospedale/reparto**

MEROPENEM-VAB
2/2 g LD → 2/2 g tid by EI/CI

CEFTAZIDIME-AVI
2.5 g LD → 2.5 g tid by CI

+ ANTI Anaerobi ed **Enterococchi**

 Non c'è evidenza per raccomandare a favore o contro l'utilizzo di imipenem-cilastatina-relebactam – raccomandazione di ricerca.

IMIPENEM-REL
0.5/0.25 g LD → 0.5 g/0.25 g qid by EI (3h)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Terapia di sepsi e shock settico (indipendetemente dalla fonte di infezione), polmoniti, infezioni addominali nelle quali non si raggiunge una buona bonifica del sito dell´infezione, infezioni del sistema nervoso centrale gravi da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

Seconda scelta	Amikacina	20 mg/kg/dose EV per 1^ dose*	Infezioni urinarie gravi e solo in combinazione con un altro AUC
	Gentamicina	7 mg/kg/dose EV per 1^ dose*	
	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 5,5 mln UI EV q12h	Solo in combinazione con AUC
	Fosfomicina EV	12-24 g EV q8h -q12h	
	Tigeciclina	Dose da carico 100 mg EV, seguita da 50 mg EV q12h	Infezioni addominali gravi e solo in combinazione con un altro AUC
	Meropenem	2 g EV q8h, infuso in 3 ore	Se MIC >2 e ≤ 8 in combinazione con un altro AUC

AUC: Antibiotici di uso consolidato: aminoglicosidi, colistina, tigeciclina, carbapenemi, fosfomicina per via endovenosa;

*le dosi e gli intervalli successivi andrebbero adeguati in base ai parametri farmacocinetica e farmacodinamica con monitoraggio dei livelli plasmatici e della funzionalità renale.

Qualità e forza delle raccomandazioni delle infezioni gravi causate da CRE

 Nelle infezioni gravi da CRE, in caso di mancata disponibilità dei nuovi BL-BLIs, si consiglia l'impiego di antibiotici di uso consolidato (inclusa fosfomicina per via endovenosa) in combinazione, selezionando gli agenti in base **alla suscettibilità in vitro e alla penetrazione nel sito di infezione** - *raccomandazione debole, qualità delle prove moderata.*

 L'utilizzo di **un carbapenemico all'interno di una terapia di combinazione** può essere considerato solo in presenza di una **MIC ≤ 8 mg/l, a dosaggio aumentato ed in infusione prolungata** - *raccomandazione debole, qualità delle prove di evidenza bassa.*

 Nelle **meningiti e ventricoliti da CRE** sensibili alla colistina, si raccomanda di **associare** una **terapia intraventricolare/intratecale con colistina** (dosaggio di 125000 UI di colistimetato sodico) **alla terapia endovenosa** – *raccomandazione forte, qualità delle prove moderata.*

 Nelle batteriemie e nelle polmoniti da CRE, si consiglia l'utilizzo di tigeciclina solo in assenza di tutte le alternative disponibili ed a dosaggio aumentato se l'infezione è a partenza polmonare - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa.*

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

 Nelle infezioni da CRE causate da **OXA-48 produttori, si consiglia di utilizzare ceftazidime-avibactam** - *buona pratica clinica*.

POLMONITE da ventilazione o acquisita in ospedale:

- **TERAPIA EMPIRICA** (in assenza di dati o di test di sensibilità ancora in corso):

Variabili da considerare:

- **Gravità clinica > SEPSI**

e

- **Colonizzazione rettale o multisito da OXA-48**

o

- **Storia di esposizione recente a carbapenemi o epidemia di OXA-48 in corso in ospedale/reparto**

CEFTAZIDIME-AVI
2.5 g LD → 2.5 g tid by CI

 Nelle infezioni da CRE che **non sono causate da produttori di metallo-beta-lattamasi**, utilizzare **cefiderocol solo in assenza di alternative**

- raccomandazione debole, qualità delle prove bassa

CEFIDEROCOL
2 g LD → 2 g tid by CI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

 Nelle infezioni da CRE causate da **OXA-48 produttori, si consiglia di utilizzare ceftazidime-avibactam** - *buona pratica clinica*.

INFEZONE ADDOMINALE correlata ad assistenza:

- **TERAPIA EMPIRICA** (in assenza di dati o di test di sensibilità ancora in corso):

Variabili da considerare:

- ***Source control* non adeguato**
- **Gravità clinica > SEPSI**

e

- **Colonizzazione rettale da *OXA-48***

o

- **Storia di esposizione recente a carbapenemi o epidemia di *OXA-48* in corso in ospedale/reparto**

CEFTAZIDIME-AVI
2.5 g LD → 2.5 g tid by CI

+ ANTI Anaerobi ed **Enterococchi**

 Nelle infezioni da CRE che **non sono causate da produttori di metallo-beta-lattamasi**, utilizzare **cefiderocol solo in assenza di alternative**

- raccomandazione debole, qualità delle prove bassa

CEFIDEROCOL
2 g LD → 2 g tid by CI

 Nelle infezioni da CRE causate da New Delhi Metallo-beta-lactamase (**NDM) o da produttori di altre metallo-beta-lattamasi** in cui sono indicati i nuovi farmaci, si consiglia di utilizzare **ceftazidime-avibactam + aztreonam o cefiderocol** - *raccomandazione debole, qualità delle prove moderata/bassa*.

POLMONITE da ventilazione o acquisita in ospedale:

- **TERAPIA EMPIRICA** (in assenza di dati o di test di sensibilità ancora in corso):

Variabili da considerare:



CEFTAZIDIME-AVI
2.5 g LD → 2.5 g tid by CI
+
AZTREONAM
2 g tid by CI

- ❑ **Gravità clinica > SEPSI**

e

- ❑ **Colonizzazione rettale o multisito da NDM-MBL**

o

- ❑ **Storia di esposizione recente a carbapenemi o epidemia di NDM-MBL in corso in ospedale/reparto**

CEFIDEROCOL
2 g LD → 2 g tid by CI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

 Nelle infezioni gravi da CRE, si raccomanda l'utilizzo in **prima linea** di **meropenem-vaborbactam o ceftazidime-avibactam -** *raccomandazione debole, qualità delle prove moderata/bassa*.
 In assenza di dati locali e di test di sensibilità ancora in corso, **…considerando il ceppo come fosse un produttore di** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase **(KPC)** - *buona pratica clinica.*

INFEZONE ADDOMINALE correlata ad assistenza:

- **TERAPIA EMPIRICA** (in assenza di dati o di test di sensibilità ancora in corso):



Variabili da considerare:

- ❑ **Source controllo non adeguato**
- ❑ **Gravità clinica > SEPSI**

e

- ❑ **Colonizzazione rettale da NDM-MBL**

o

- ❑ **Storia di esposizione recente a carbapenemi o epidemia di NDM-MBL in corso in ospedale/reparto**

CEFTAZIDIME-AVI
2.5 g LD → 2.5 g tid by CI
+
AZTREONAM
2 g tid by CI

+ ANTI Anaerobi ed Enterococchi

CEFIDEROCOL
2 g LD → 2 g tid by CI

ANTIBIOTIC THERAPY in the MDRO era SHOULD BE INDIVIDUALIZED

Patient's features:
age, renal function, neutropenia, underlying conditions...

Bacteria:
susceptibility (MIC), resistance mechanisms?

Source of infection

Inflammatory response (severe sepsis/shock)

Drug availability

PK/PD behavior

Drug(s), dose





Terapia mirata in infezioni gravi da gram-neg

Urosepsi

Sepsi biliare

Infezioni Intraddominali complicate

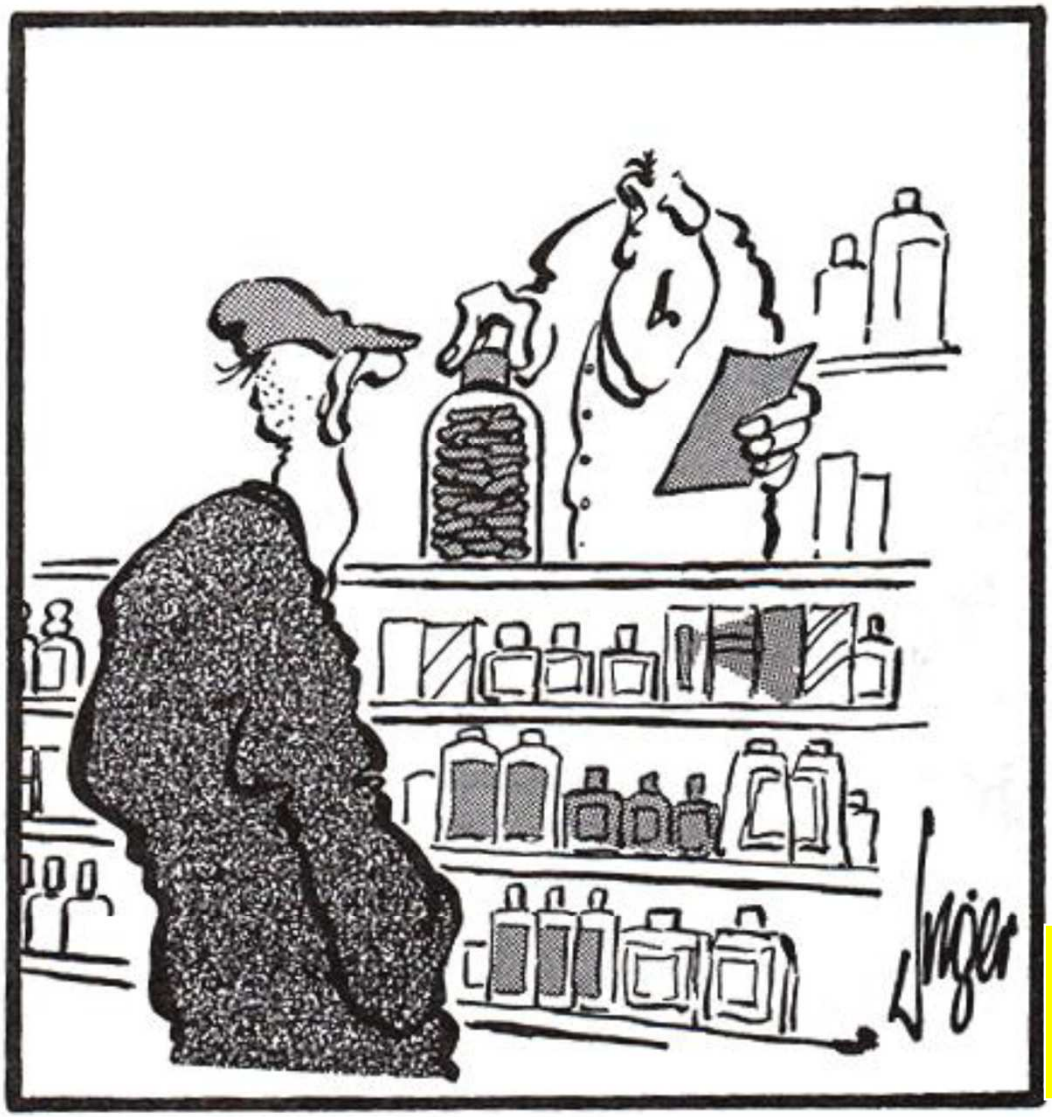
HAV/VAP

Batteriemia

Antibiogramma molecolare

ESBL – KPC – MBL – OXA -	ESBL + KPC – MBL – OXA -	ESBL – KPC + MBL – OXA -	ESBL – KPC – MBL + OXA -
Piperacillina /tazobactam	**Ceftolozane /tazobactam meropenem**	**Ceftazidime /avibactam Meropenem/ Vaborbactam (Imipenem/relebactam)**	**Ceftazidime/ avibactam + aztreonam cefiderocol**

Rivalutazione 48/72 h (risposta clinica/microbiologia)



"Take one capsule tonight, and if there's no improvement by tomorrow morning, take the whole bottle."

Grazie per l'attenzione!!!