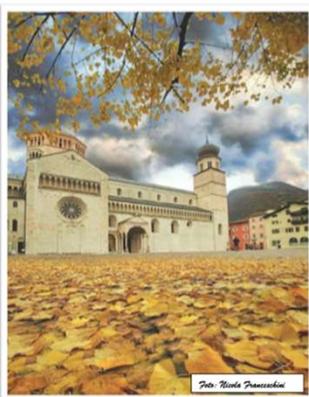


Convegno nazionale

ANTIBIOTICO RESISTENZA: UNA PANDEMIA SILENZIOSA

Formazione e sensibilizzazione ai problemi dell'ambiente con ricadute sulla salute.

Sabato 7 ottobre dalle ore 8,15 alle ore 18,15
Auditorium ITAS, Via Adalberto Libera, 13 - Trento



Con la collaborazione di:



Trento 7 ottobre 2023
Antibiotico resistenza
Una pandemia silenziosa

Con il contributo di



Le nuove terapie antibiotiche

Angelo Pan

Divisione di Malattie Infettive
Istituti Ospitalieri di Cremona

Conflitti di interesse

Advisory board

- MSD
- Sobi
- BBraun

Relazioni a congressi

- Gilead

- Introduzione
- Quali infezioni dobbiamo curare?
- Come possiamo curarle?
- Con quali antibiotici?

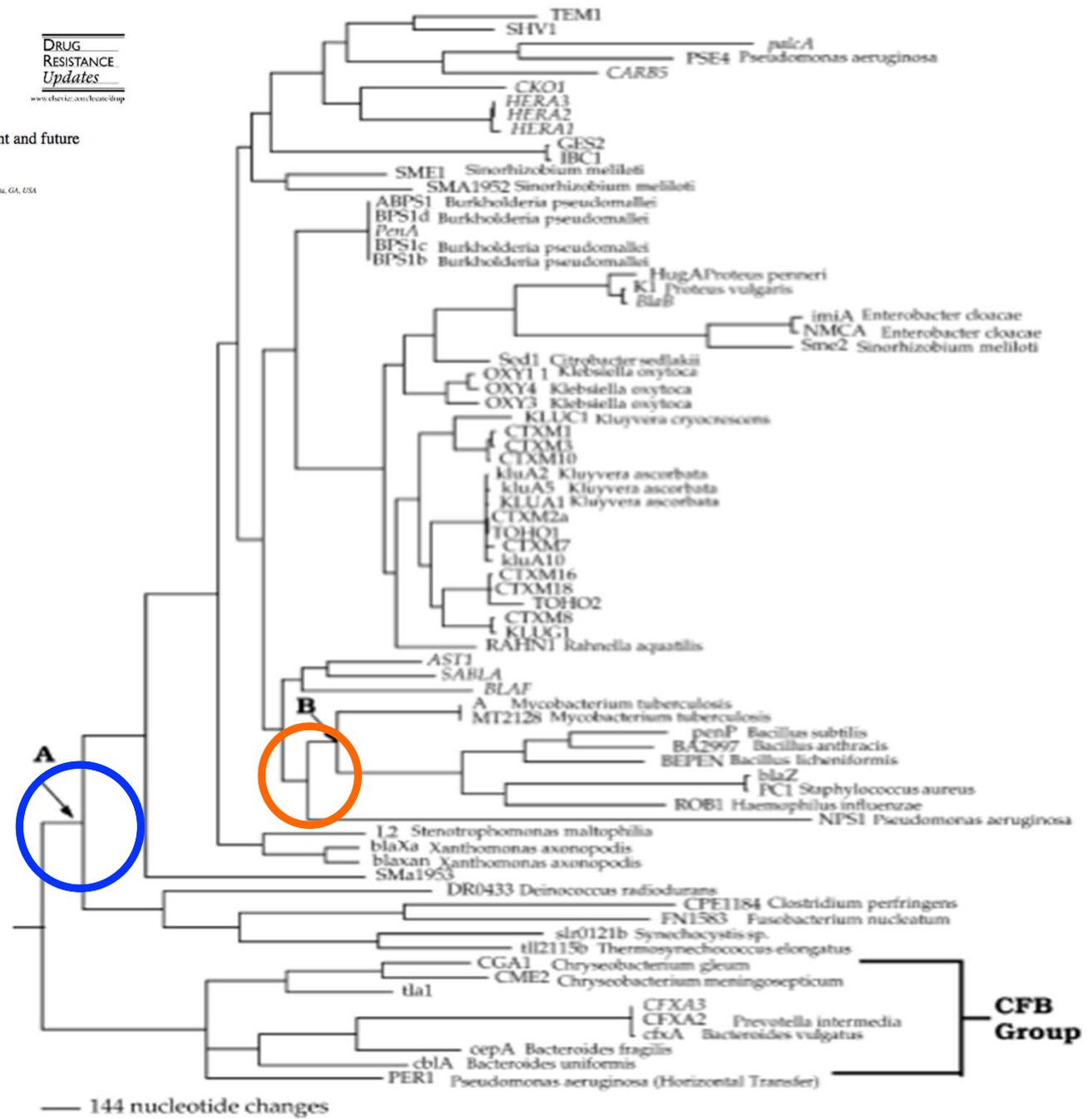
Evolution of the serine β -lactamases: past, present and future

Barry G. Hall^{a,*}, Miriam Barlow^b

^a Department of Biology, University of Rochester, Rochester, NY, USA

^b Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA, USA

Received 19 February 2004; accepted 28 February 2004

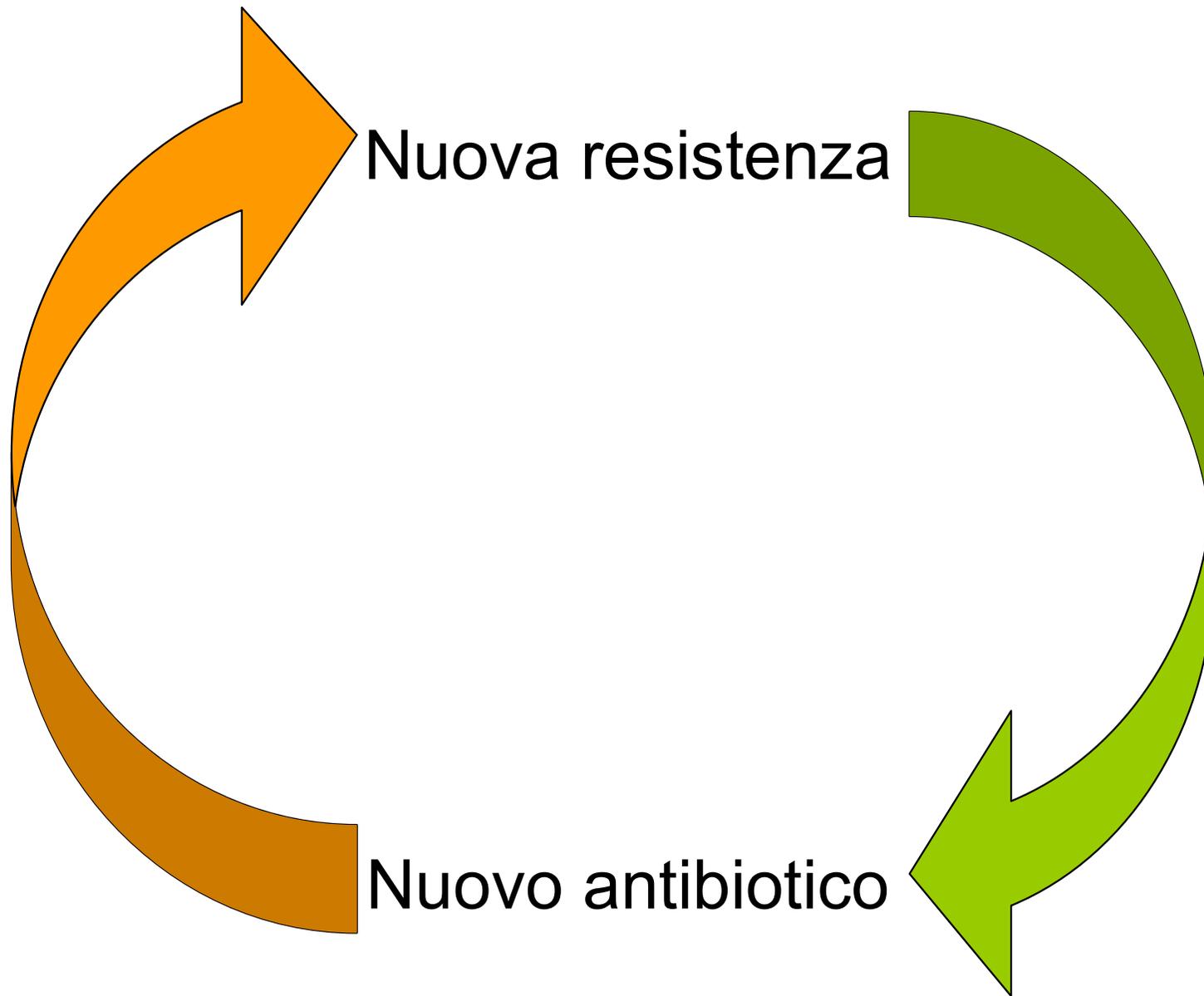


Perché ci servono nuovi antibiotici

Per le magnifiche sorti e progressive ...

Perché ci servono nuovi antibiotici

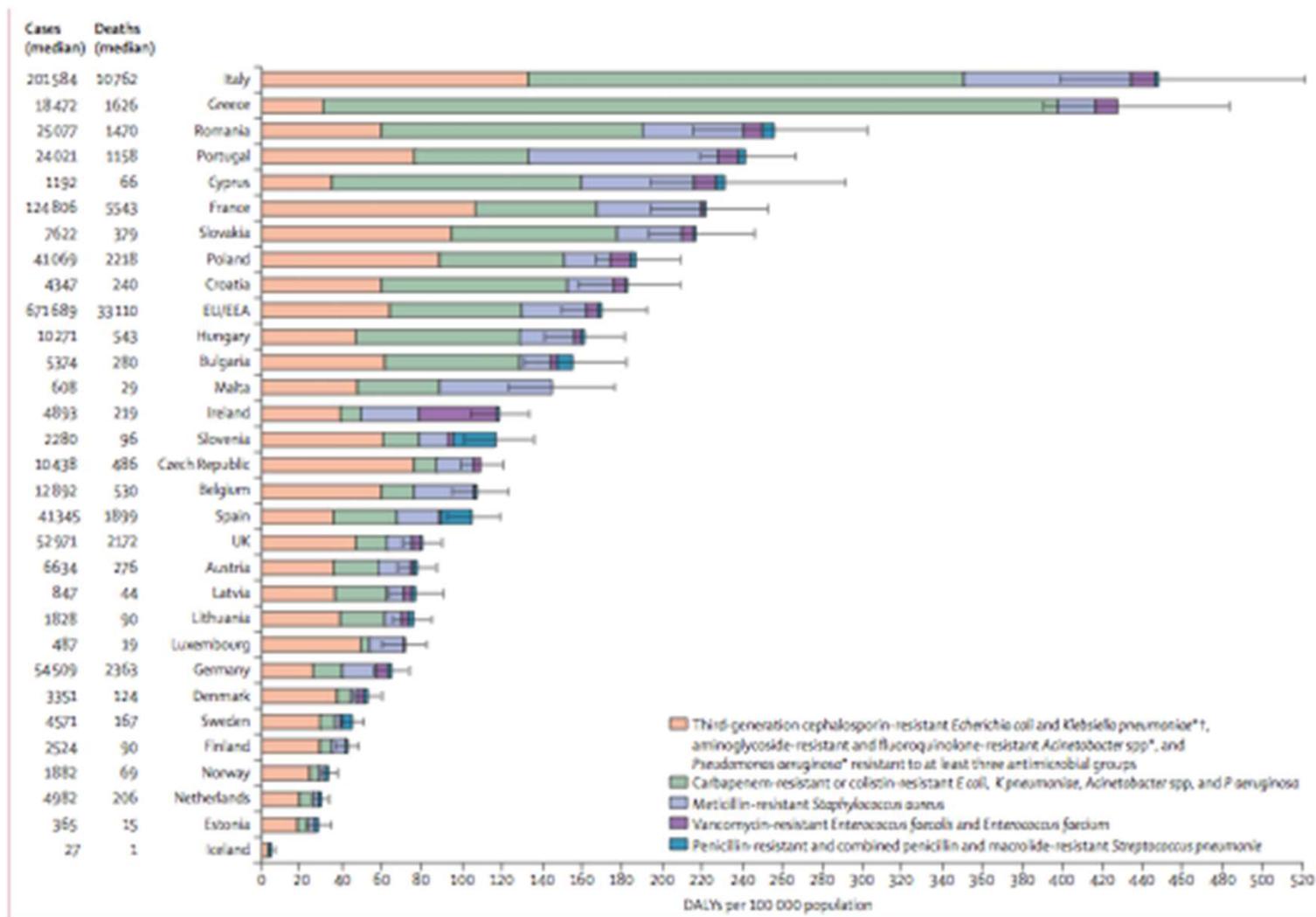
- L'antibiotico resistenza è un fenomeno naturale
- Le resistenze si diffondono: gli uomini (e gli animali) si muovono per il pianeta
- Per poter mantenere una efficacia ottimale che si contrappone alle resistenze



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



Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Haxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleesschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group*



Antibiotic resistance

Recent developments

While there are some new antibiotics in development, none of them are expected to be effective against the most dangerous forms of antibiotic-resistant bacteria.

Given the ease and frequency with which people now travel, antibiotic resistance is a global problem, requiring efforts from all nations and many sectors.

- Introduzione
- Quali infezioni dobbiamo curare?
- Come possiamo curarle?
- Con quali antibiotici?

Indicazioni all'uso degli antibiotici

Tabella 6.3 Distribuzione percentuale delle prescrizioni di antibiotici (J01) in funzione dell'indicazione d'uso per l'anno 2021

Indicazione d'uso	%
Infezioni vie urinarie	28,84
Infezioni delle basse vie respiratorie	17,47
Infezioni odontoiatriche	16,01
Infezioni delle alte vie respiratorie	15,21
Infezioni cute e tessuti molli	7,06
Infezione otorinolaringoiatriche	3,45
Altre infezioni batteriche	3,02
Infezioni gastrointestinali	2,86
Ferite e traumi	1,88
Febbre	1,51
Infezioni genitali	1,20
Infezioni addominali	0,53
COVID-19	0,42
Infezioni oculari	0,27
Infezioni ossee	0,09
Ustioni	0,09
Tubercolosi	0,05
Setticemia	0,01

Che infezioni trattiamo in ospedale?

Origine dell'infezione	%
• Infezioni acquisite in comunità	62,6
• Infezioni acquisite in ospedale	33,9
• Infezioni acquisite in lungodegenza	3,7

Che infezioni trattiamo in ospedale?

Sede dell'infezione	%
• Polmonite	29,3
• Batteriemia/sepsi clinica	14,2
• Infezione delle vie urinarie	9
• Sepsi addominale/epatobiliare	7,7
• Bronchite acuta/riacutizzata	6,6

Principali germi multiresistenti In Italia per numero di isolati

Copertura nazionale nel 2021: 55,3%

Germe	N.isolati
3GCREC	4912
MRSA	3416
CRKP	2365
CRAB	2352
VRE	1340
CRPA	753

Le infezioni da curare

Infezione	N	%
Polmonite	1391	40.0
Inf. basse vie respiratorie NON polmonite	831	23.9
IVU catetere correlata	488	14.0
Batteriemia primaria sconosciuta	383	11.0
Batteriemia da catetere (CR-BSI)	379	10.9
Peritonite post-chirurgica	105	3.0
Infezione cute/tessuti molli post-chir.	97	2.8
Sepsi clinica	91	2.6
Infezione delle alte vie respiratorie	90	2.6
COVID-19	88	2.5
Missing	0	NA

Gli isolamenti in terapia intensiva

Batterio	Al ricovero	In degenza	Totale
MRSA	165 (23,1%)	87 (19,6%)	252
Pseudomonas aeruginosa CR	85 (20%)	131 (26%)	216
Acinetobacter baumannii CR	84 (78,5%)	131 (80,4%)	215
Klebsiella pneumoniae CR	113 (22,3%)	89 (22,9%)	202
VRE	69 (31,4%)	45 (36,3%)	114

- Introduzione
- Quali infezioni dobbiamo curare?
- Come possiamo curarle?
- Con quali antibiotici?

```
graph TD; A((Farmaci)) --> C[Cura]; B((Conoscenze)) --> C;
```

Farmaci

Conoscenze

Cura

Ricambio dei medici nel SSN

Molti medici in uscita

Meno medici in entrata

Come conservare le competenze?





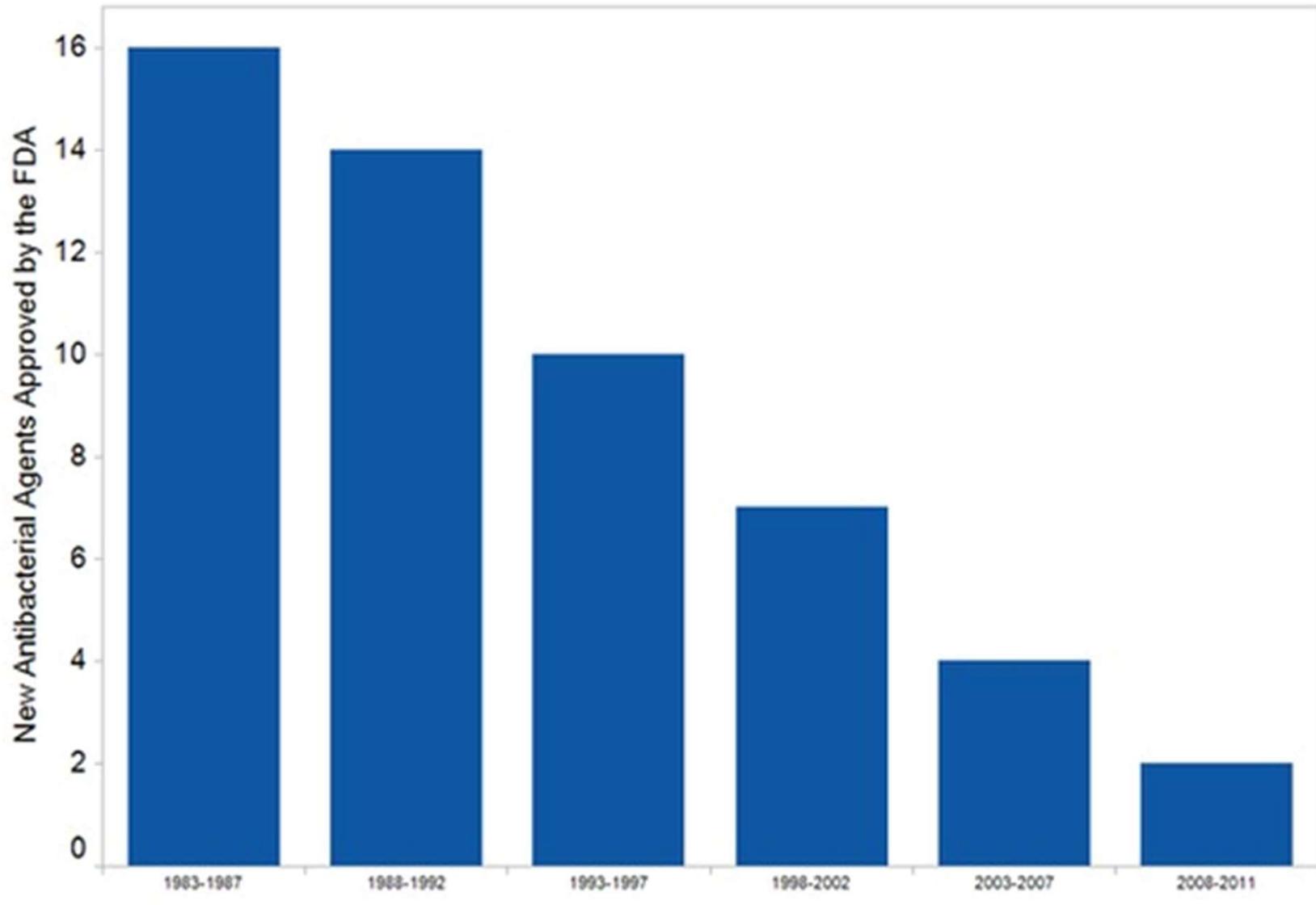
Che fare?

La necessità delle metacompetenze

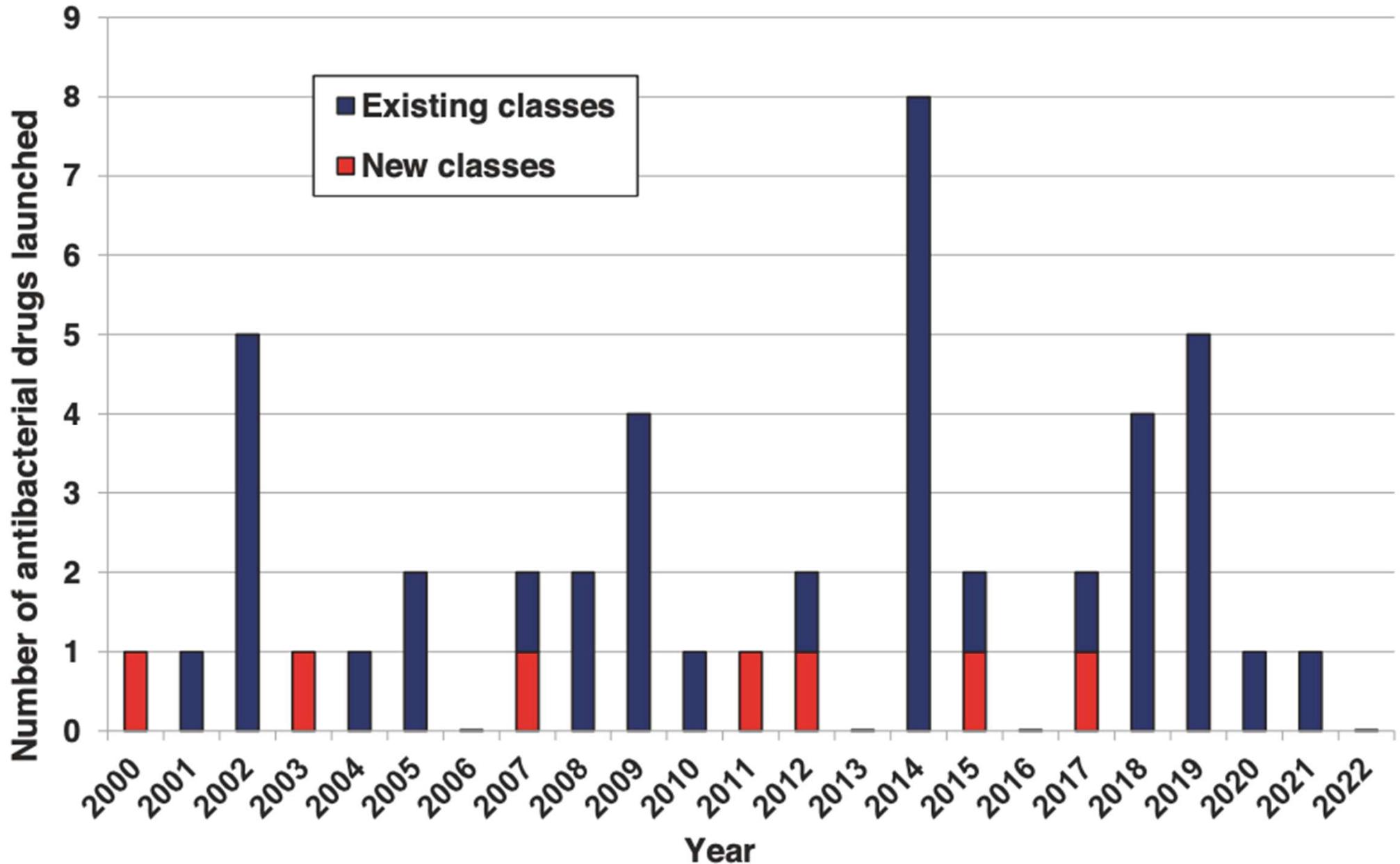
s. f. Competenza individuale che va oltre il bagaglio di competenze formative specifiche di un determinato settore, comprendendo le predisposizioni, le conoscenze e le esperienze acquisite.

- Introduzione
- Quali infezioni dobbiamo curare?
- Come possiamo curarle?
- Con quali antibiotici?

Nuovi antibiotici 1983-2011



Nuovi antibiotici 2000-2022



Antibiotici registrati 2013 - 2022

Farmaci a piccola molecola

Anno	Molecola	Classe	Indicazione
2014	desafinad	nitroimidazolo	TB
2014	dalbavancina	glicopeptide	G+ve SSSI
2014	oritavancina	glicopeptide	G+ve SSSI
2014	tedizolid	oxazolidinone	G+ve SSSI
2014	nemonoxacina	chinolone	G+ve / G-ve SSSI
2014	morinidazole	nitroimidazolo	G+ve/G-ve ginecologiche e appendicite suppurativa
2014	finafloxacina	fluorochinolone	otite esterna acuta
2015	zabofloxacina	fluorochinolone	G+ve/G-v CABP
2017	delafloxacina	fluorochinolone	G+ve/G-v ABSSSI e CABP
2018	plazomicina	aminoglicoside	G-ve UTI
2018	eravacyclina	tetraciclina	G+ve/G-ve IAI
2018	omadacyclina	tetraciclina	G+ve/G-v ABSSSI e CABP
2018	sarecyclina	tetraciclina	G+ve acne
2019	pretomanid	Nitroimidazolo	TB
2019	lefamulina	Pleuromutilina	G+ve/G-ve CABP
2019	lascufloxacina	fluorochinolone	G+ve/G-ve CABP e sinusite
2019	cefiderocol	cefalosporina siderofora	G-ve cUTI and bacterial NP infections
2020	levonadifloxacina	fluorochinolone	G+ve/G-ve ABSSSI
2020	contezolid acefosamil	oxazolidinone	G+ve cSSSI

Antibiotici registrati 2013 - 2022

Farmaci a piccola molecola

Anno	Molecola	Classe	Indicazione
2014	desafinad	nitroimidazolo	TB
2014	dalbavancina	glicopeptide	G+ve SSSI
2014	oritavancina	glicopeptide	G+ve SSSI
2014	tedizolid	oxazolidinone	G+ve SSSI
2014	nemonoxacina	chinolone	G+ve / G-ve SSSI
2014	morinidazole	nitroimidazolo	G+ve/G-ve ginecologiche e appendicite suppurativa
2014	finafloxacina	fluorochinolone	acute otitis externa
2015	zabofloxacina	fluorochinolone	G+ve/G-v CABP
2017	delafloxacina	fluorochinolone	G+ve/G-v ABSSSI e CABP
2018	plazomicina	aminoglicoside	G-ve UTI
2018	eravaciclina	tetraciclina	G+ve/G-ve IAI
2018	omadaciclina	tetraciclina	G+ve/G-v ABSSSI e CABP
2018	sareciclina	tetraciclina	G+ve acne
2019	pretomanid	nitroimidazolo	TB
2019	lefamulina	pleuromotilina	G+ve/G-ve CABP
2019	lascufloxacina	fluorochinolone	G+ve/G-ve CABP e sinusite
2019	cefiderocol	cefalosporina siderofora	G-ve cUTI and bacterial NP infections
2020	levonadifloxacina	fluorochinolone	G+ve/G-ve ABSSSI
2020	contezolid acefosamil	oxazolidinone	G+ve cSSSI

Antibiotici registrati a livello mondiale 2013 - 2022

Beta-lattamina / inibitore Beta-lattamina

Anno	Molecola	Classe	Indicazione
2014	ceftolozane-tazobactam	BL + BLI	G-ve cUTI, cIAI, HAP/VAP
2015	ceftazidime-avibactam	DBO BL + BLI	G-ve cUTI, cIAI, HAP/VAP
2017	meropenem-vaborbactam	boronato Bl + BLI	G-ve cUTI, cIAI, HAP/VAP
2019	imipenem-cilastatina-relebactam	DBO BLI + BL + inibitore diidropetidase renale	G+ve SSSI

Legenda. DBO: diaza biciclo ottano

Farmaci antibatterici non tradizionali

Anno	Molecola	Classe	Indicazione
2016	obiltoximab	mAb	G+ve Anthrax
2016	bezlotoxumab	mAb	<i>Clostridioides difficile</i> tox
2022	RBX2660	Microbio	<i>Clostridioides difficile</i>

Legenda. mAb: anticorpi monoclonali

Antibiotici registrati a livello mondiale 2013 - 2022

Beta-lattamina / inibitore Beta-lattamina

Anno	Molecola	Classe	Indicazione
2014	ceftolozane-tazobactam	BL + BLI	G-ve cUTI, cIAI, HAP/VAP
2015	ceftazidime-avibactam	DBO BL + BLI	G-ve cUTI, cIAI, HAP/VAP
2017	meropenem-vaborbactam	boronato Bl + BLI	G-ve cUTI, cIAI, HAP/VAP
2019	imipenem-cilastatina-relebactam	DBO BLI + BL + inibitore diidropetidase renale	G+ve SSSI

Legenda. DBO: diaza biciclo ottano

Farmaci antibatterici non tradizionali

Anno	Molecola	Classe	Indicazione
2016	obiltoxaximab	mAb	G+ve Anthrax
2016	bezlotoxumab	mAb	<i>Clostridioides difficile</i> tox
2022	RBX2660	Microbio	<i>Clostridioides difficile</i>

Legenda. mAb: anticorpi monoclonali

- Introduzione
- Quali infezioni dobbiamo curare?
- Come possiamo curarle?
- Con quali antibiotici?

Gli antibiotici per le infezioni da germi gram positivi

MRSA

Considerations for Clinical Trials of *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection in Adults

Thomas L. Holland,¹ Henry F. Chambers,² Helen W. Boucher,³ G. Ralph Corey,¹ Rebecca Coleman,⁴ Bibiana Castaneda-Ruiz,⁴ and Vance G. Fowler Jr¹

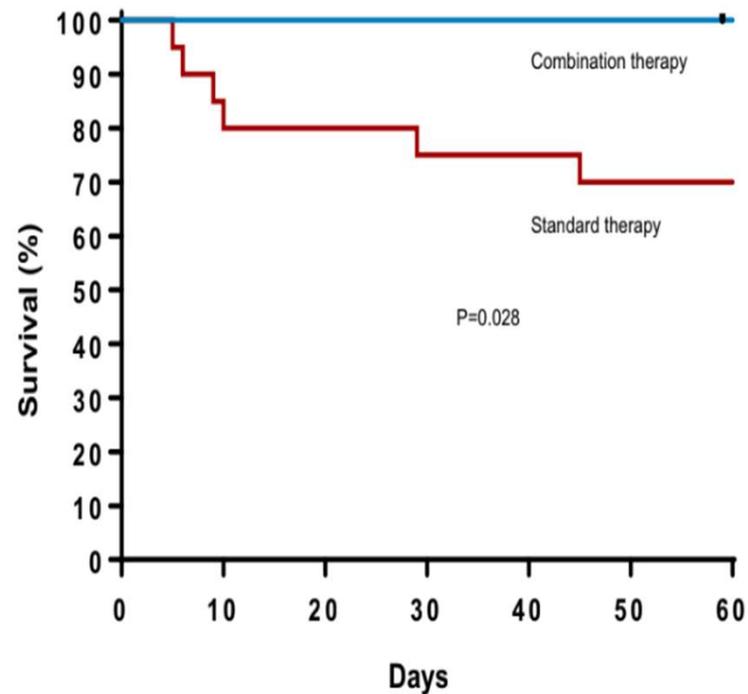
¹Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ²Department of Medicine, University of California San Francisco; ³Department of Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; and ⁴Theravance Biopharma US, Inc., South San Francisco, California

Overall, there have been fewer than 2500 patients enrolled in published randomized clinical trials for *S. aureus* bacteremia in the past 20 years, and fewer than 450 for MRSA bacteremia.



Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Matthew Geriak,^a Fadi Haddad,^b Khulood Rizvi,^c Warren Rose,^d Ravina Kullar,^e Kerry LaPlante,^f Marie Yu,^b Logan Vasina,^a Krista Ouellette,^a Marcus Zervos,^c  Victor Nizet,^f George Sakoulas^{a,g}



Ceftobiprole for Treatment of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia

T.L. Holland, S.E. Cosgrove, S.B. Doernberg, T.C. Jenkins, N.A. Turner, H.W. Boucher, O. Pavlov, I. Titov, S. Kosulnykov, B. Atanasov, I. Poromanski, M. Makhviladze, A. Anderzhanova, M.E. Stryjewski, M. Assadi Gehr, M. Engelhardt, K. Hamed, D. Ionescu, M. Jones, M. Saulay, J. Smart, H. Seifert, and V.G. Fowler, Jr., for the ERADICATE Study Group*

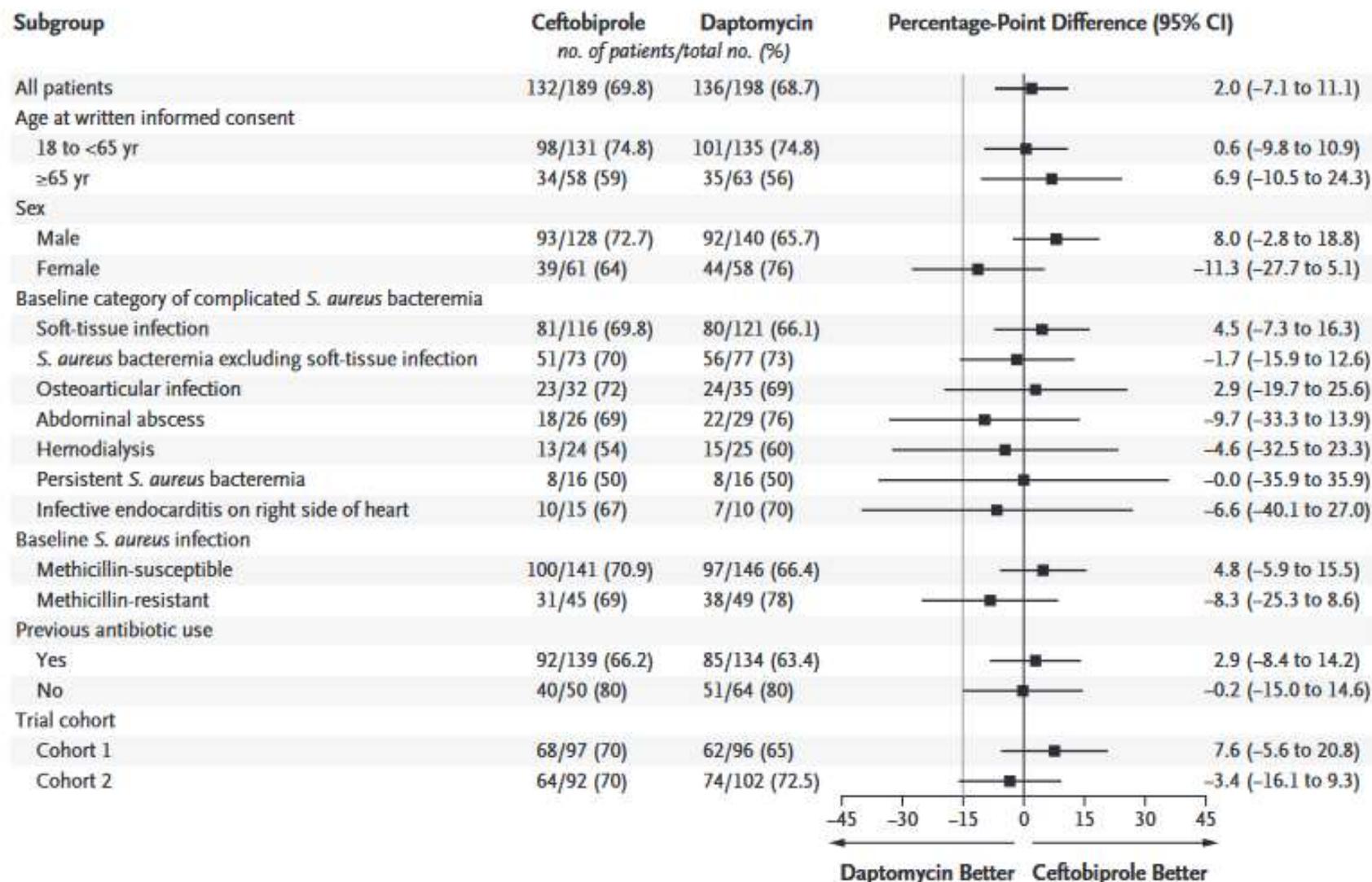


Figure 2. Overall Treatment Success at the Post-Baseline Evaluation Visit, According to Patient Characteristics at Baseline (Modified Intention-to-Treat Analysis Population).

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Tedizolid Phosphate and Linezolid for Treatment of Ventilated Gram-Positive Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia

Richard G. Wunderink,¹ Antoine Roquilly,² Martin Croce,³ Daniel Rodriguez Gonzalez,⁴ Satoshi Fujimi,⁵ Joan R. Butterson,⁶ Natasha Brody,⁶ Myra W. Popejoy,⁵ Jason Y. Kim,⁶ and Carisa De Anda⁶

Efficacy Outcome	Tedizolid, n/N (%)	Linezolid, n/N (%)	Difference (95% CI; 97.5% CI)
Day 28 all-cause mortality			
Intention-to-treat population	103/366 (28.1)	95/360 (26.4)	-1.8 (-8.2 to 4.7)
Microbiological intention-to-treat population	46/178 (25.8)	49/202 (24.3)	-1.6 (-10.3 to 7.1)
Investigator-assessed clinical response at test of cure			
Intention-to-treat population	206/366 (56.3)	230/360 (63.9)	-7.6 (-14.7 to -0.5; -15.7 to 0.5)
Clinically evaluable population	143/267 (53.6)	146/243 (60.1)	-6.5 (-15.1 to 2.1; -16.3 to 3.3)

Abbreviation: CI, confidence interval.

Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial

Miquel Pujol,^{1,4} José-Maria Miró,^{2,4} Evelyn Shaw,¹ Jose-Maria Aguado,³ Rafael San-Juan,³ Mireia Puig-Asensio,⁴ Carles Pignatelli,⁴ Esther Calbo,⁵ Miguel Montejo,⁶ Regino Rodríguez-Álvarez,⁶ María-Jose Garcia-Pais,⁷ Vicente Pintado,⁸ Rosa Escudero-Sánchez,⁸ Joaquín López-Contreras,⁹ Laura Morata,² Milagros Montero,¹⁰ Marta Andrés,¹¹ Juan Pasquau,¹² María-del-Mar Arenas,¹² Belén Padilla,¹³ Javier Murillas,¹⁴ Alfredo Jover-Sáenz,¹⁵ Luis-Eduardo López-Cortés,¹⁶ Graciano García-Pardo,¹⁷ Oriol Gasch,¹⁸ Sebastian Videla,¹⁹ Pilar Hereu,¹⁹ Cristian Tebé,²⁰ Natalia Pallarès,²⁰ Mireia Sanllorente,¹⁹ María-Ángeles Domínguez,²¹ Jordi Càmaras,²¹ Anna Ferrer,²² Ariadna Padullés,²² Guillermo Cuervo,¹ and Jordi Carratalà^{1,4}; for the MRSA Bacteremia (BACSARM) Trial Investigators

Outcome	Daptomycin Plus Fosfomycin, No. of Patients/Total (%)	Daptomycin Alone, No. of Patients/Total (%)	Relative Risk (95% CI)
Primary endpoint			
Treatment success at TOC	40/74 (54.1)	34/81 (42.0)	1.29 (.93–1.8)
Secondary endpoints			
Positive blood cultures at day 3	2/74 (2.7)	15/81 (18.5)	0.15 (.04–.63)
Positive blood cultures at day 7	0/74 (0.0)	5/81 (6.2)	–6.2 (–11.4 to –.9) ^a
Positive blood cultures at TOC	0/74 (0.0)	4/81 (4.9)	–4.9 (–9.7 to –.2) ^a
Microbiological failure at TOC	0/74 (0.0)	9/81 (11.1)	–11.1 (–18.0 to –4.3) ^a
No. of episodes of complicated bacteremia at TOC	12/74 (16.2)	26/81 (32.1)	0.51 (.28–.94)
Any AE leading to treatment discontinuation	13/74 (17.6)	4/81 (4.9)	3.56 (1.21–10.44)
Overall mortality at day 7	3/74 (4.1)	6/81 (7.4)	0.55 (.14–2.12)
Overall mortality at TOC	18/74 (24.3)	22/81 (27.2)	0.9 (.53–1.54)

Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval; TOC, test of cure.

^aProportion difference, as it was not possible to estimate the relative risk.

Vanco/dapto + flucloxa/cloxa 2 g q6h vs vanco/dapto

Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia

Outcomes	No./Total No. (%)		Risk Difference, % (95% CI)	P Value
	Combination Therapy	Standard Therapy		
Primary Outcome^{a,b}				
Primary analysis population	59/170 (35)	68/175 (39)	-4.2 (-14.3 to 6.0)	.42
Per protocol	47/144 (33)	68/175 (39)	-6.2 (-16.7 to 4.3)	.25
Secondary Outcomes^c				
All-cause mortality^d				
Day 14	13/170 (8)	13/174 (7)	0.2 (-5.4 to 5.8)	.95
Day 42	25/170 (15)	19/174 (11)	3.8 (-3.3 to 10.8)	.29
Day 90	35/170 (21)	28/174 (16)	4.5 (-3.7 to 12.7)	.28
Persistent bacteremia^e				
Day 2	50/167 (30)	61/173 (35)	-5.3 (-15.3 to 4.6)	.29
Day 5	19/166 (11)	35/172 (20)	-8.9 (-16.6 to -1.2)	.02
Microbiological relapse ^a	14/169 (8)	18/175 (10)	-2.0 (-8.1 to 4.1)	.52
Microbiological treatment failure ^a	16/170 (9)	17/175 (10)	-0.3 (-6.5 to 5.9)	.92
Acute kidney injury ^f	34/145 (23)	9/145 (6)	17.2 (9.3 to 25.2)	<.001
Duration of intravenous antibiotics, mean (SD), d	29.3 (19.5)	28.1 (17.4)		.72



A randomized phase 2B trial of vancomycin versus daptomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia due to isolates with high vancomycin minimum inhibitory concentrations – results of a prematurely terminated study

Shirin Kalimuddin^{1*}, Yvonne F. Z. Chan¹, Rachel Phillips^{2,3}, Siew Pei Ong⁴, Sophia Archuleta^{5,6}, David Chien Lye⁷, Thuan Tong Tan¹ and Jenny G. H. Low¹

Nuovi ambiti di cura

DALBAVANCINA vs VANCOMICINA nel BIOFILM

Table 1. Dalbavancin and vancomycin activity assessed on planktonic (MIC/MBC) and sessile conditions (MbIC/MbEC) on Calgary device and heart valve sections

	<i>S. aureus</i> clinical strain					
	Planktonic		Calgary device		Heart valve	
	MIC	MBC	cMbIC	cMbEC	vMbIC	vMbEC
DAL	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	<0.01	0.03
VAN	1	16	28	>64	28	32

DAL, dalbavancin; VAN, vancomycin. Values are expressed in mg/L.

"Differential response to antibiotic therapy in staphylococcal infective endocarditis: contribution of an ex vivo model". Sebastienne Lalanne et al. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78: 1689–1693
<https://doi.org/10.1093/jac/dkad155> Advance Access publication 30 May 2023



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Letter to the Editor

Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem versus vancomycin for complicated bacteraemia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized clinical trial

Research

Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial

BMJ 2015; 350: doi: https://doi.org/10.1136/bmj.h2219 (Published 14 May 2015)

Cite this as: BMJ 2015;350:h2219

Article Related content Metrics Responses Peer review

Mical Paul, head of unit^{1,2}, Jihad Bishara, head of unit^{1,2}, Dafna Yahav, senior physician^{2,3}, Elad Goldberg, vice-head of department^{2,4}, Ami Neuberger, senior physician^{5,6}, Nesrin Ghanem-Zoubi, senior physician⁷, Yaakov Dickstein, resident^{6,8}, William Nseir, head of department⁹, Michael Dan, head of unit^{2,10}, Leonard Leibovici, head of department^{2,3}

Author affiliations

Correspondence to: Mical Paul, Division of Infectious Diseases, Rambam Health Care Campus, Haifa, 3109601, aulm@post.tau.ac.il

Accepted 20 February 2015

Outcome	All			Bacteraemia		
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Vancomycin	Effect estimate (95% CI)*	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Vancomycin	Effect estimate (95% CI)*
Treatment failure, day 7—ITT†	51/135 (38)	32/117 (27)	1.38 (0.96 to 1.99)	23/41 (56)	20/50 (40)	1.40 (0.91 to 2.16)
Treatment failure, day 7—PP†	37/110 (34)	26/96 (27)	1.24 (0.82 to 1.89)	17/33 (52)	15/42 (36)	1.44 (0.85 to 2.44)
All cause mortality, 30 days—ITT†	19/135 (14)	13/117 (11)	1.27 (0.65 to 2.45)	14/41 (34)	9/50 (18)	1.90 (0.92 to 3.93)
All cause mortality, 30 days—PP†	12/110 (11)	10/96 (10)	1.05 (0.47 to 2.32)	9/33 (27)	6/42 (14)	1.91 (0.76 to 4.82)
Treatment failure or modification‡	59/135 (42)	45/117 (38)	1.14 (0.84 to 1.53)	24/41 (59)	21/50 (42)	1.39 (0.92 to 2.11)
Bacteraemia duration >48 h	11/135 (8)	15/117 (13)	0.64 (0.3 to 1.33)	11/41 (27)	15/50 (30)	0.89 (0.46 to 1.73)
Bacteriological failure, day 7	10/135 (7)	4/117 (3)	2.17 (0.7 to 6.73)	6/41 (15)	4/50 (8)	1.83 (0.55 to 6.05)
Hospital admission duration§	14 (11.6 to 16.4); (n=117)	15 (14.5 to 15.5); (n=102)	-1 (-4.36 to 2.36)	15 (7.1 to 22.9); (n=29)	18 (8.6 to 27.4); (n=39)	-3 (-11.62 to 5.62)
Fever duration§	1 (0.5 to 1.5); (n=132)	1 (1 to 1); (n=114)	0 (-0.49 to 0.49)	2 (1.5 to 2.5); (n=40)	2 (1 to 3); (n=48)	0 (-0.7 to 0.7)
Resistance development¶	5/135 (4)	6/117 (5)	0.72 (0.23 to 2.31)	—	—	—

Prospective, randomized study comparing quinupristin–dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections

Issam Raad^{1*}, Ray Hachem¹, Hend Hanna¹, Claude Afif^{1†}, Carmen Escalante², Hagop Kantarjian³ and Kenneth Rolston¹

Table 2. Outcome associated with linezolid and quinupristin–dalfopristin

Outcome	Linezolid (<i>n</i> = 19)	Quinupristin–dalfopristin (<i>n</i> = 21)	<i>P</i> value
Clinical response (at end of therapy), <i>n</i> (%)	11 (58)	9 (43)	0.6
Microbiological response, <i>n</i> (%)	17 (90)	15 (71)	0.3
Death caused by infection, <i>n</i> (%)	3 (16)	2 (10)	0.7
Relapse, <i>n</i> (%)	4 (21)	2 (10)	0.4

Table 3. Adverse events associated with linezolid and quinupristin–dalfopristin

Adverse event, <i>n</i> (%)	Linezolid (<i>n</i> = 19)	Quinupristin–dalfopristin (<i>n</i> = 21)	<i>P</i> value
Nausea/vomiting, diarrhoea	5 (26)	3 (14)	0.4
Myalgia/arthralgia	0	7 (33)	<0.01
Increased bilirubin	7 (37)	4 (19)	0.2
Thrombocytopenia/leukopenia	2 (11)	0	0.2

Gli antibiotici per le infezioni da germi gram negativi



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul ^{1,2,§}, Elena Carrara ^{3,§}, Pilar Retamar ^{4,5}, Thomas Tängdén ⁶, Roni Bitterman ^{1,2}, Robert A. Bonomo ^{7,8,9}, Jan de Waele ¹⁰, George L. Daikos ¹¹, Murat Akova ¹², Stephan Harbarth ¹³, Celine Pulcini ^{14,15}, José Garnacho-Montero ¹⁶, Katja Seme ¹⁷, Mario Tumbarello ¹⁸, Paul Christoffer Lindemann ¹⁹, Sumanth Gandra ²⁰, Yunsong Yu ^{21,22,23}, Matteo Bassetti ^{24,25}, Johan W. Mouton ^{26,1}, Evelina Tacconelli ^{3,27,28,*}, Jesús Rodríguez-Baño ^{4,5,§}



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)

Giusy Tiseo ^{a,1}, Gioconda Brigante ^{b,1}, Daniele Roberto Giacobbe ^{c,d,1}, Alberto Enrico Maraolo ^{e,1}, Floriana Gona ^{f,1}, Marco Falcone ^a, Maddalena Giannella ^{g,h}, Paolo Grossi ⁱ, Federico Pea ^{h,j}, Gian Maria Rossolini ^k, Maurizio Sanguinetti ^l, Mario Sarti ^m, Claudio Scarparo ⁿ, Mario Tumbarello ^o, Mario Venditti ^p, Pierluigi Viale ^{g,h}, Matteo Bassetti ^{c,d,2}, Francesco Luzzaro ^{q,2}, Francesco Menichetti ^{a,2,*}, Stefania Stefani ^{r,2}, Marco Tinelli ^{s,2}

Enfermedades Infecciosas y
Microbiología Clínicawww.elsevier.es/eimc

Consensus Document

Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria*

Vicente Pintado ^{a,b,*}, Patricia Ruiz-Garbajosa ^c, David Aguilera-Alonso ^{d,e}, Fernando Baquero-Artigao ^f, Germán Bou ^g, Rafael Cantón ^h, Santiago Grau ^{h,i,j}, Belén Gutiérrez-Gutiérrez ^k, Nieves Larrosa ^l, Isabel Machuca ^{m,n}, Luis Martínez Martínez ^o, María Milagro Montero ^{l,p}, Elena Morte-Romea ^q, Antonio Oliver ^r, José Ramón Paño-Pardo ^q, Luisa Sorlí ^{l,p}

**RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI**
Terapia mirata delle infezioni
causate da batteri Gram negativi
resistenti a multipli antibiotici

PAZIENTI OSPEDALIZZATI



Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES

**Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections**

Pranita D. Tamma, ^{1,8} Samuel L. Aitken, ² Robert A. Bonomo, ³ Amy J. Mathers, ^{4,5} David van Duin, ⁶ and Cornelius J. Clancy ⁷

Quali germi

- *Enterobacterales* produttrici di ESBL e AmpC:
 - *Enterobacteriaceae*: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* ed altre
 - *Yersinaceae*: *Yersinia* e *Serratia*
 - *Morganellaceae*: *Proteus*, *Providencia* e *Morganella*
- *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi
- *Pseudomonas aeruginosa* difficile da trattare (DTR): resistente a ceftazidime, cefepime, piperacillin/tazobactam, aztreonam, imipenem/cilastatina, meropenem, levofloxacina e ciprofloxacina
- *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi

Principi generali

- Prevenire!!
- Non trattare le colonizzazioni: attenzione ai siti non sterili
- Controllo della fonte
- I nuovi farmaci vanno usati preferenzialmente in pazienti con un isolamento microbiologico, come terapia mirata
- I nuovi farmaci sono fragili



Principi generali

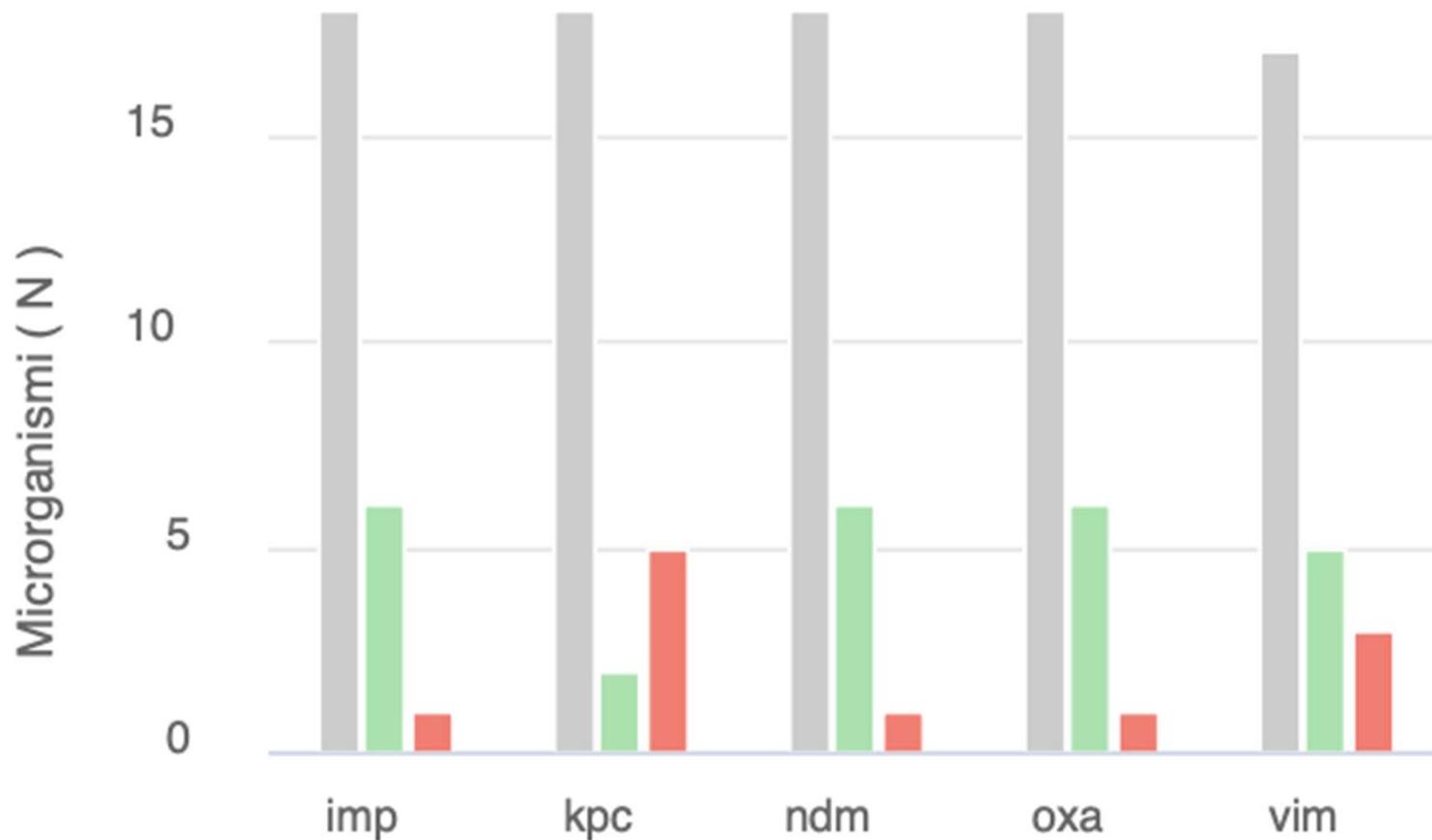
- Uso empirico limitato:
 - Infezione grave sospetta da CR-GNB
 - Infezione sospetta da CR-GNB in pazienti immunodepressi (neutropenici, trapiantati)
 - Usare sistemi prognostici a punteggio
 - Epidemiologia: eventi epidemici, CR-GNB >10-20%

Stewardship diagnostica

- Nei pazienti critici usare i test microbiologici rapidi (RDT)
- Integrare l'identificazione rapida del microrganismo dalle emocolture e l'identificazione rapida della resistenza nel processo diagnostico
- In pazienti colonizzati o con sospetta infezione da ESBL o CRE si dovrebbero usare gli RDT
- Gli RDT sono indicati per ridurre i tempi di inizio di una terapia antimicrobica appropriata

Stewardship diagnostica

Indagini molecolari



● Non testato

● Sensibile

● Resistente

Attività dei farmaci su MDR-GN

Farmaco	ESBL	CRE non CP	CRE KPC	CRE OXA-48	CRE MBL	CRPA non MBL	CRAB
Ceftolozane-tazobactam	S	N	N	N	N	S	N
Ceftazidime-avibactam	S	+/-	S	S	N	S	N
Meropenem-vaborbactam	S	+/-	S	N	N	N	N
Imipenem-relebactam	S	+/-	S	N	N	S	N
Plazomicina	S	S	S	S	+/-	+/-	N
Erevaciclina	S	S	S	S	S	N	S
Cefiderocol	S	S	S	S	S	S	S
Aztreonam-avibactam					S		

Attività dei farmaci su MDR-GN

Farmaco	ESBL	CRE non CP	CRE KPC	CRE OXA-48	CRE MBL	CRPA non MBL	CRAB
Polimixine	S	S	S	S	S	S	S
Aminoglicosidi	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Fosfomicina	S	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	N
Aztreonam	N	N	N	N	+/-	+/-	N
Tigeciclina	S	S	S	S	S	N	S
Temocillina	S	N	+/-	N	N	N	N

Enterobacterales produttrici di ESBL

1. Per le infezioni complesse utilizzare i carbapenemi
2. Scegliere molecole a più bassa capacità di causare resistenze:

TMP-SMX  Aminoglicosidi  Amoxicillina-clavulanato  Chinoloni

Quando possibile usare l'ertapenem per preservare i carbapenemi anti *Pseudomonas*

Non utilizzare i nuovi farmaci per risparmiare i carbapenemi

Enterobacterales produttrici di ESBL

Infezioni delle vie urinarie non complicate

	ESCMID 2021	AIFA 2022	IDSA 2023
Cistite non complicata - prima scelta Infezioni da <i>Escherichia coli</i>	TMP-SMX	Nitrofurantoina Fosfomicina	Nitrofurantoina TMP-SMX
Cistite non complicata - alternativa Infezioni non da <i>Escherichia coli</i>	TMP-SMX	TMP-SMX* Amikacina SD Gentamicina SD Amoxicillina-clavulanato^ Ciprofloxacina Levofloxacina	Ciprofloxacina Levofloxacina Carbapenemi Gentamicina SD Amikacina SD Tobramicina SD?? Fosfomicina PO (solo per <i>E.coli</i>)

Note: SD: dose singole EV. * In ordine di preferenza in base all'impatto ecologico. ^ Non utilizzare

Enterobacterales produttrici di ESBL

Infezioni complicate delle vie urinarie

	ESCMID 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Fosfomicina EV Amikacina Gentamicina	Fosfomicina EV Amikacina Gentamicina	TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacin
Seconda scelta/alternativa		TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacin Amoxicillina-clavulanato* Ampicillina-sulbctam*	Ertapenem^ Meropenem^ Imipenem-cilastatina^ Gentamicina# Amikacina# Tobramicina# Plazomicina
Alternativa (se prima e seconda scelta non sono possibili)		Piperacillina-tazobactam Ertapenem <i>Meropenem</i>	

Note: EV: via endovenosa. * Non utilizzare se batterio AmpC produttore *Enterobacter cloacae*, Cit.

Enterobacterales produttrici di ESBL

Infezioni non urinarie non gravi

Infezioni cute-tessuti molli e con buona bonifica

	ESCMID 2021	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Ertapenem Meropenem Imipenem-cilastatina	Amoxicillina-acido clavulanico* Ampicillina-sulbctam*	Ertapenem Meropenem Imipenem-cilastatina
Terapia alternativa Semplificazione/passaggio terapia orale	Piperacillina-tazobactam Amoxicillina-acido clavulanico* Ciprofloxacina Levofloxacina TMP-SMX	Piperacillina-tazobactam Levofloxacina EV Ciprofloxacina EV	TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina
Alternativa (se prima e seconda scelta non sono possibili)		Ertapenem Meropenem Fosfmomicina EV§	

Note: * Non utilizzare se batterio AmpC produttore (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Kl*

Enterobacterales produttrici di ESBL

Infezioni non urinarie - gravi

Sepsi e shock settico, polmoniti, infezioni addominali con bonifica non ottimale, infezioni del SNC

	ESCMID 2021	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Meropenem Imipenem-cilastatina Ertapenem*	Meropenem Imipenem-cilastatina	Meropenem Imipenem-cilastatina
Terapia alternativa		Fosfomicina EV§ TMP-SMX	
Alternative (solo se prima e seconda scelta non sono possibili)		Ceftazidime-avibactam Ceftolozane-tazobactam	
Semplificazione/passaggio terapia orale	Piperacillina-tazobactam Amoxicillina-acido clavulanico TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina	Piperacillina-tazobactam Amoxicillina-acido clavulanico Ampicillina-sulabctam TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina	TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina

Note: * Pazienti non in shock§: solo in terapia di combinazione

Enterobacterales produttrici di AmpC

Infezioni delle vie urinarie non complicate

	AIFA 2022	IDSA 2023
Cistite non complicata - prima scelta	Nitrofurantoina Fosfomicina	Nitrofurantoina TMP-SMX
Cistite non complicata - alternativa Infezioni non da <i>Escherichia coli</i>	TMP-SMX* Amikacina SD Gentamicina SD Ciprofloxacina Levofloxacina	Ciprofloxacina Levofloxacina Carbapenemi Aminoglicoside SD Fosfomicina

Note: SD: dose singole EV. * In ordine di preferenza in base all'impatto ecologico. ^

Enterobacterales produttrici di AmpC

Infezioni complicate delle vie urinarie

	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Cefepime Fosfomicina EV Amikacina Gentamicina	TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina Carbapenemi
Seconda scelta/alternativa	TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina	Aminoglicoside (Plazomicina)
Alternativa (se prima e seconda scelta non sono possibili)	Piperacillina-tazobactam Ertapenem <i>Meropenem</i>	

Note: EV: via endovenosa.

Enterobacterales produttrici di AmpC

Infezioni non urinarie non gravi

Infezioni cute-tessuti molli e con buona bonifica

	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Cefepime	Cefepime
Terapia alternativa Semplificazione/passaggio terapia orale	Piperacillina-tazoabctam Levofloxacina EV Ciprofloxacina EV	TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina
Alternativa (se prima e seconda scelta non sono possibili)	Ertapenem Meropenem Fosfomicina EV§	

Note: § Solo in combinazione

Enterobacterales produttrici di AmpC

Infezioni non urinarie - gravi

Sepsi e shock settico, polmoniti, infezioni addominali con bonifica non ottimale, infezioni del SNC

	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Meropenem Imipenem-cilastatina	Cefepime
Seconda scelta	Cefepime Fosfomicina EV* TMP-SMX	Meropenem^ Imipenem-cilastatina^ TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina
Alternative (solo se prima e seconda scelta non sono possibili)	Ceftazidime-avibactam Ceftolozane-tazobactam	
Semplificazione/passaggio terapia orale	Piperacillina-tazobactam* TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina	

Note: §: solo in terapia di combinazione. ^ Da preferire se la MIC di cefepime ≥ 4 .

IDSA - Non indicate per ESBL

Cistiti non complicate	Amoxicillina acido clavulanico Doxiciclina
Pielonefrite e infezioni complicate delle vie urinarie	Cefepime
Infezioni non urinarie Addominali non gravi	Piperacillina-tazobactam Tigeciclina (AIFA)
In generale	Cefamicine (cefoxitina, cefotetan)
In generale: preservare per resistenza ai carbapenemi	Ceftazidime-avibactam Meropenem- vaborbactam, Imipenem- cilastatin- relebactam Cefiderocol

Pseudomonas aeruginosa CR
CRPA

Pseudomonas aeruginosa DTR

Infezioni delle vie urinarie non complicate

	ESCMID 2022	SEIMC 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Vecchi antibiotici efficaci sulla base dell'antibiogramma	Cefiderocol	Amikacina SD Gentamicina SD	Cefto-tazo Cefta-avi Imi-rele Cefiderocol
Seconda scelta			Colistina Cefto-tazo Cefta-avi Imi-rele Cefiderocol	
Alternativa (se prima e seconda scelta non sono possibili)				Amikacina SD Gentamicina SD Plazomicina SD Tobramicina SD Colistina

Note: SD: singola dose

Pseudomonas aeruginosa DTR

Infezioni complicate delle vie urinarie

	ESCMID 2022	SEIMC	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Vecchi antibiotici efficaci sulla base dell' antibiogramma	Cefiderocol	Amikacina Gentamicina Cefto-tazo	Cefto-tazo Cefta-avi Imi-rele Cefiderocol
Seconda scelta			Colisitina Cefta-avi Imi-rele Cefiderocol	
Alternativa (se prima e seconda scelta non sono possibili)				Tobramicina Amikacina

Note:

Pseudomonas aeruginosa DTR

Infezioni non urinarie non gravi

Infezioni cute-tessuti molli e infezioni con buona bonifica

	ESCMID 2021	SEIMC 2022	SIMIT 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
CR ma sensibile ad altri B lattamici					Cefepime HD CI Pipera-tazo HD CI
Prima scelta	Vecchi antibiotici efficaci sulla base dell'antibiogramma	Cefto-tazo	Cefto-tazo Cefta-avi	Cefto-tazo	Cefto-tazo Cefta-avi Imi-rele
Alternativa/Seconda scelta		Imi-rele	Imi-rele Fosfomicina*	Cefta-avi Imi-rele	Cefiderocol
Prima scelta MBL			Cefiderocol		Cefiderocol
Alternativa (se prima o seconda scelta non possibili)				Cefiderocol Colistina	

Note: * solo in associazione

Pseudomonas aeruginosa DTR

Infezioni non urinarie - gravi

	ESCMID 2021	SEIMC 2022	SIMIT 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
CR ma sensibile ad altri B lattamici					Cefto-tazo Cefta-avi Imi-rele
Prima scelta	Cefto-tazo	Cefto-tazo	Cefto-tazo Cefta-avi	Cefto-tazo	Cefto-tazo Cefta-avi Imi-rele
Alternativa/Seconda scelta	Polimixine* Aminoglicosidi* Fosfomicina*	Cefta-avi Imi-rele Cefto-tazo/cefta-avi + aminogl/colist Fosfomicina*	Imi-rele Colistina*	Cefta-avi Imi-rele	Cefiderocol
Prima scelta MBL				Cefiderocol	Cefiderocol
Prima scelta GES, ESBL+OprD		Cefta-avi			
Alternativa (se prima o seconda scelta non possibili)		Colistina aerosol^ Colistina intratecale^		Cefiderocol Colistina* Colistina intratecale^	

Note: * solo in combinazione- ^ in associazione alla terapia endovenosa.

Resistenza

- Più facile con
 - Ceftolozano-tazobactam: mutazioni PDC
 - Ceftazidime-avibactam: mutazioni PDC
 - Resistenza a Cefta-azi dopo terapia con Ceftotazo in 80% isolati
- Anche per
 - Imipenem-relebactam: ? Forse PDC
 - Cefiderocol: TonB e PDC

Acinetobacter baumannii CR
CRAB

- Prevenzione aggressiva
- Gestione dei pazienti
- Gestione dell'ambiente

Acinetobacter baumannii CR

Infezioni delle vie urinarie non complicate

	ESCMID 2022	SEIMC 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta		Ampicillina-sulbactam* Polimixina* Minociclina* Gentamicina* Amikacina*	Ampicillina-sulbactam HD	
Seconda scelta			Colistina Amikacina SD Gentamicina SD	
Alternativa (se prima e seconda scelta non sono possibili)			Cefiderocol	

Note: SD: Dose singola. * usare preferenzialmente una combinazione di due farmaci.

Acinetobacter baumannii CR

Infezioni complicate delle vie urinarie

	ESCMID 2022	SEIMC	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Ampicillina-sulbactam	Ampicillina-sulbactam* Polimixina* Minociclina* Gentamicina* Amikacina*	Ampicillina-sulbactam HD	
Seconda scelta			Tigeciclina Colistina	
Alternativa (se prima e seconda scelta non sono possibili)			Cefiderocol	

Note: * usare preferenzialmente una combinazione di due farmaci.

Acinetobacter baumannii CR

Infezioni non urinarie non gravi

Infezioni cute-tessuti molli e infezioni con buona bonifica

	ESCMID 2021	SEIMC 2022	SIMIT 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Ampicillina-sulbactam	Ampicillina-sulbactam* Polimixina* Minociclina* Gentamicina* Amikacina*		Ampicillina-sulbactam HD	
Alternativa/Seconda scelta				Mnociiclina^ Tigeciclina^	
Prima scelta MBL					
Alternativa (se prima o seconda scelta non possibili)					

Note: * usare preferenzialmente una combinazione di due farmaci. ^ in monoterapia nelle infezioni

Acinetobacter baumannii CR

Infezioni non urinarie - gravi

	ESCMID 2021	SEIMC 2022	SIMIT 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Almeno 2 farmaci: Ampicillina-sulbactam Polimixina B Colistina Tigeciclina	Ampicillina-sulbactam HD* + ≥1 altro farmaco: Colistina Minociclina HD Tigeciclina HD Gentamicina Amikacina	Non ci sono abbastanza dati per identificare una terapia ottimale	Ampicillina-sulbactam HD* Colistina* Tigeciclina*	Ampicillina-sulbactam HD* + ≥1 altro farmaco: Minociclina HD Polimixina B Tigeciclina HD Cefiderocol
Alternativa/Seconda scelta	Colistina Polimixina B Tigeciclina HD	Colistina Colistina aerosol^ Colistina intratecale^	Cefiderocol	Cefiderocol	
Alternativa (se prima o seconda scelta non possibili)	Meropenem§ + un altro farmaco	Cefiderocol + Colistina Colistina + Meropenem HD + Ampicillina-sulbactam HD		Colistina aerosol^ Colistina intratecale^	Sulbactam-durlobactam Eravaciclina

Note: HD: alte dosi. * Solo in combinazione. ^ Solo insieme a colistina endovenosa. § Se MIC <8 mg/L.

Enterobacterales CR

Enterobacterales carba R

Isolati di *Enterobacterales*:

1. sensibili a meropenem e imipenem-cilastatina
2. Resistenti a ertapenem (MICs ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$)
3. Nessun gene di resistenza identificato

Terapia:

- IVU non complicate:
- meropenem in infusione protratta: 2 g ogni 8 ore in 3 ore
- imipenem in infusione protratta: 1 g ogni 6 ore in 3 ore

Enterobacterales produttrici di carbapenemasi

Infezioni delle vie urinarie non complicate

	ESCMID 2021	AIFA 2022	SIMIT 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Vecchi antibiotici efficaci sulla base dell'antibiogramma	Nitrofurantoina* Amikacina SD Gentamicina SD Fosfomicina TMP-SMX		Nitrofurantoina* TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina
Seconda scelta		Fosfomicina PO*		
Alternativa (se prima e seconda scelta non possibili)		Meropenem HD (2g q8h)^ Cefta-avib Mero-vabor Cefiderocol Colistina Tigeciclina		Amikacina SD Plazomicina SD Gentamicina SD§ Tobramicina SD§ Colistina Fosfomicina PO* Cefta-avi Mero-vabor Imi-rele Cefiderocol

Note: SD: dose singole EV. * Infezioni da *Escherichia coli*. ^ se MIC <2 mg/L. § Amikacina e plazomi

Enterobacterales produttrici di carbapenemasi

Infezioni complicate delle vie urinarie

	ESCMID 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Amikacina Gentamicina Plazomicina	TMP-SMX Amikacina* Gentamicina* Meropenem HD (2g q8h)^	TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacin Cefta-avi Mero-vabor Imi-rele Cefiderocol
Seconda scelta		Cefta-avi Mero-vabor	
Alternativa (se prima e seconda scelta non sono possibili)	Altri antibiotici efficaci sulla base dell'antibiogramma	Cefiderocol Colistina Tigeciclina	Gentamicina# Amikacina# Tobramicina# Plazomicina

Note: EV: via endovenosa. * Nelle forme gravi solo in associazione. # Utilizzare se si ha a disposi

Enterobacterales produttrici di carbapenemasi

Infezioni non urinarie non gravi

Infezioni cute-tessuti molli e infezioni con buona bonifica

	ESCMID 2021	SEIMC 2022	SIMIT 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta Non CP o nessun dato	Vecchi antibiotici efficaci sulla base dell'antibiogramma		Mero-vabor Cefta-avi		Mero-vabor Cefta-avi Imi-rele
Prima scelta KPC		Mero-vabor Cefta-avi	Mero-vabor Cefta-avi	Meropenem HD* Mero-vabor Cefta-avi Tigeciclina [^]	Mero-vabor Cefta-avi Imi-rele
Prima scelta MBL		Aztreonam + Cefta-avi	Aztreonam + Cefta-avi		Cefiderocol Aztreonam + Cefta-avi
Prima scelta OXA-48		Cefta-avi	Cefta-avi		Cefta-avi
Alternativa (se prima scelta non è possibile)		Imi-rele§ Cefiderocol	Imi-rele§ Cefiderocol	Amikacina Gentamicina Colisitina	Tigeciclina Eravaciclina

Note: * Se MIC <2mg/L. ^ Nelle infezioni endoaddominali.

Enterobacterales produttrici di carbapenemasi

Infezioni non urinarie - gravi

	ESCMID 2021	SEIMC 2022	SIMIT 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta Non CP o nessun dato	Mero-vabor Cefta-avi			Mero-vabor Cefta-avi	Mero-vabor Cefta-avi Imi-rele
Prima scelta KPC	Mero-vabor Cefta-avi	Mero-vabor Cefta-avi	Mero-vabor Cefta-avi	Mero-vabor Cefta-avi Meropenem HD*	Mero-vabor Cefta-avi Imi-rele
Prima scelta MBL	Cefiderocol Aztreonam + Cefta-avi	Aztreonam + Cefta-avi	Aztreonam + Cefta-avi	Cefiderocol Aztreonam + Cefta-avi	Cefiderocol Aztreonam + Cefta-avi
Prima scelta OXA- 48	Cefta-avi	Cefta-avi	Cefta-avi	Meropenem HD* Cefta-avi	Cefta-avi
Seconda scelta		Imi-rele§ Cefiderocol	Imi-rele§ Cefiderocol	Colistina¶ Fosfomicina¶ Tigeciclina¶ Meropenem¶§	Cefiderocol Aztreonam + Cefta-avi^

Note. CP: produttore carbapenemasi. HD: dose elevata. * Se MIC <2 mg/L. ^ Senza identificazione CP o in assenza di dati, in caso di alta prevalenza o pregresso isolamento MBL. ¶ Solo in terapia di combinazione. § se MIC >2 - <8 mg/L.

Enterobacterales produttrici di carbapenemasi

Infezioni non urinarie - gravi

Sepsi e shock settico, polmoniti, infezioni addominali con bonifica non ottimale, infezioni del SNC

	ESCMID 2021	SEIMC 2022	SIMIT 2022	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta Non CP o nessun dato	Mero-vabor Cefta-avi			Mero-vabor Cefta-avi	Mero-vabor Cefta-avi Imi-rele
Prima scelta KPC	Mero-vabor Cefta-avi	Mero-vabor Cefta-avi	Mero-vabor Cefta-avi	Mero-vabor Cefta-avi Meropenem HD*	Mero-vabor Cefta-avi Imi-rele
Prima scelta MBL	Cefiderocol Aztreonam + Cefta-avi	Aztreonam + Cefta-avi	Aztreonam + Cefta-avi	Cefiderocol Aztreonam + Cefta-avi	Cefiderocol Aztreonam + Cefta-avi
Prima scelta OXA- 48	Cefta-avi	Cefta-avi	Cefta-avi	Meropenem HD* Cefta-avi	Cefta-avi
Seconda scelta		Imi-rele§ Cefiderocol	Imi-rele§ Cefiderocol	Colistina¶ Fosfomicina¶ Tigeciclina¶ Meropenem¶§	Cefiderocol Aztreonam + Cefta-avi^

Note. CP: produttore carbapenemasi. HD: dose elevata. * Se MIC <2 mg/L. ^ Senza identificazione

Enterobacterales

Resistenze ai nuovi farmaci

Nuovo farmaco	Rischio di resistenza
Ceftazidime-avibactam	10-20%
Ceftolozane-tazbactam	10-20?
Cefiderocol	?
Meropenem-vaborbactam	3%
Imipenem-relebactam	?

Enterobacterales resistenti ai nuovi farmaci

- Resistenza MBL in paziente che non può essere trattato con ceftazidim-avibactam o ceftrobiprololo:
- Considerare:
 - aztreonam + meropenem-vaborbactam
 - aztreonam + imipenem-relebactam

Terapia delle infezioni gravi da MDR-GN

ESBL
AmpC

	Prima scelta	Seconda scelta
<i>Enterobacterale</i> ESBL	Meropenem Imipenem-cilastatina	Fosfomicina EV TMP-SMX
<i>Enterobacterales</i> AmpC	Cefepime Meropenem Imipenem-cilastatina	Fosfomicina EV TMP-SMX Chinoloni

Terapia delle infezioni gravi da MDR-GN

CRE

	Prima scelta	Seconda scelta
<i>Enterobacterales</i> non CP o nessun dato	Meropenem-vaborbactam Ceftazidime-avibactam	Cefiderocol
<i>Enterobacterales</i> KPC	Meropenem-vaborbactam Ceftazidime-avibactam	Imipenem-relebactam Meropenem HD MIC<2 Cefiderocol
<i>Enterobacterales</i> MBL	Cefiderocol Aztreonam + Ceftazidime-avibactam	Combinazione di 2 farmaci: Colistina Fosfomicina Tigeciclina Meropenem
<i>Enterobacterales</i> OXA-48	Ceftazidime-avibactam Meropenem HD MIC<2	Cefiderocol Imipenem-relebactam
<i>Enterobacterales</i> resistenti ai nuovi farmaci	Combinazione di 2 farmaci: Colistina Fosfomicina Tigeciclina Meropenem	

Terapia delle infezioni gravi da MDR-GN

DTRPA CRAB

	Prima scelta	Seconda scelta
DTR <i>Pseudomonas aruginosa</i>	Ceftolozane-tazobactam	Ceftazidime-avibactam Imipenem-relebactam Cefiderocol
CR <i>Acinetobacter baumannii</i>	Ampicillina-sulbactam HD* + ≥1 altro farmaco: Colistina Minociclina HD Tigeciclina HD	Cefiderocol

Cosa mi piacerebbe avere

Enterobacterales produttrici di ESBL Infezioni non urinarie - gravi

	ESCMID 2021	AIFA 2022	IDSA 2023
Prima scelta	Meropenem Imipenem-cilastatina Ertapenem*	Meropenem Imipenem-cilastatina	Meropenem Imipenem-cilastatina
Terapia alternativa		Fosfomicina EV§ TMP-SMX	
Alternative (solo se prima e seconda scelta non sono possibili)		Ceftazidime-avibactam Ceftolozane-tazobactam	
Semplificazione/passaggio terapia orale	Piperacillina-tazobactam Amoxicillina-acido clavulanico TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina	Piperacillina-tazobactam Amoxicillina-acido clavulanico Ampicillina-sulabctam TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina	TMP-SMX Ciprofloxacina Levofloxacina

Note: * Pazienti non in shock§: solo in terapia di combinazione

Conclusioni

- I germi continuano ad evolvere
- La prevenzione innanzitutto
- Pochi dati veramente solidi: impariamo dalla pandemia
- Usare con parsimonia gli antibiotici
- Metacompetenze
- Lavoro di rete: gruppo multidisciplinare