

Carbapenemasi : enzimi batterici in grado di idrolizzare i carbapenemi

famiglia delle “betalattamine”

penicilline, cefalosporine,
monobattami , carbapenemi

Uno stipte batterico è considerato resistente quando è in grado di moltiplicarsi alla concentrazione di farmaco dalla quale gli altri sono inibiti o, operativamente, quando si moltiplica alle concentrazioni massime e viene eventualmente inibito a concentrazioni non raggiungibili in terapia in vivo.

Perché questo tema

COLONIZATION PRESSURE

incidenza è N° nuovi colonizzati diviso il n° dei pazienti inizialmente a rischio e misurato settimanalmente

prevalenza è il N° totale dei colonizzati quel giorno del rilevamento

L' Italia è un Paese con le R batteriche fra le più elevate in Europa fra le specie sotto sorveglianza

Sui Gram NEG *Klebsiella pneumoniae* è R a quasi tutti gli ATB disponibili compresi i carbapenemi (34% R)

con 2000 casi di batteriemia /anno in crescita esponenziale

(1,3% -2009 → 33% - 2015) (ISS Monaco.M .2018)

E coli 30% R vs C3G e 43% vs FLCh

MDR in crescita fra Pseudomonas e Acinetobacter (x ICA ++)

MRSA : 33%

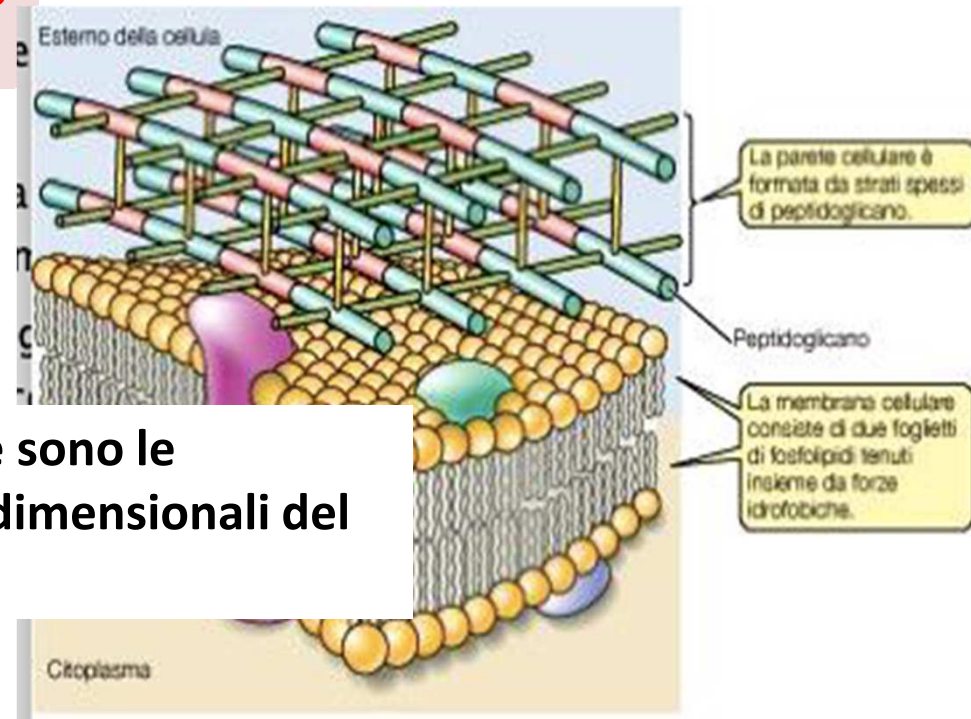
***Enterococcus faecium* vs VANCO batteriemie dal 5% nel 2013 al 13% (2016)**

Gli enzimi che inattivano le betalattamine

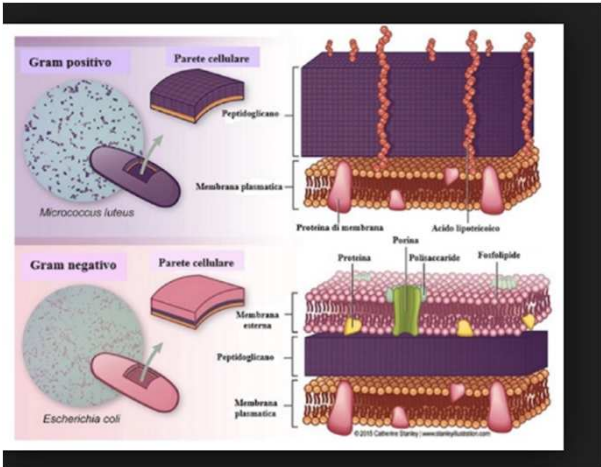
Penicillinasi
Cefalosporinasi
Betalattamasi
ESBL betalattamasi a ampio spettro
Carbapenemasi

Le betalattamine legano PBP che sono le Proteine di tenuta dei legami tridimensionali del peptidoglicano

Es PBP3 GRaM negativi



STRUTTURA parete batterica GENERALITÀ



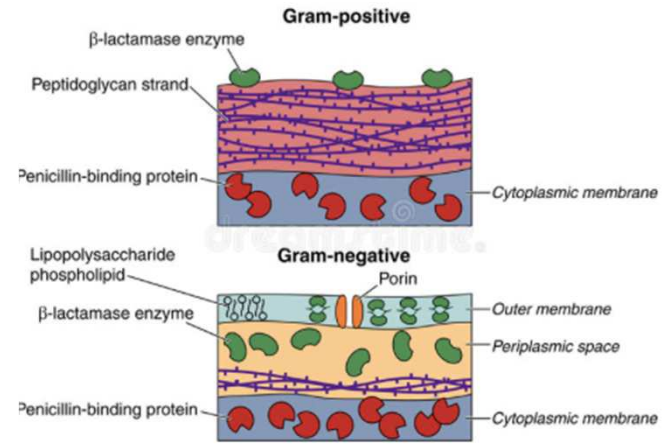
- Parete
- Peptidoglicano
- Porine
- Enzimi di difesa
- Sistemi di afflusso / efflusso
- RNA x Sintesi proteica
- DNA

Caratteristiche dei rivestimenti dei batteri
Gram-positivi e Gram-negativi

Caratteristiche	Gram-positivi	Gram-negativi
Membrana esterna	-	+
Parete	Più spessa	Più sottile
LPS	-	+
Endotossina	-	+
Acido teicoico	Spesso presente	Assente
Sporulazione	Alcuni ceppi	Nessuno
Capsula	Talvolta presente	Talvolta presente
Lisozima	Sensibili	Resistenti
Attività antibatterica della penicillina	Più sensibili	Più resistenti
Produzione di esotossina	Alcuni ceppi	Alcuni ceppi

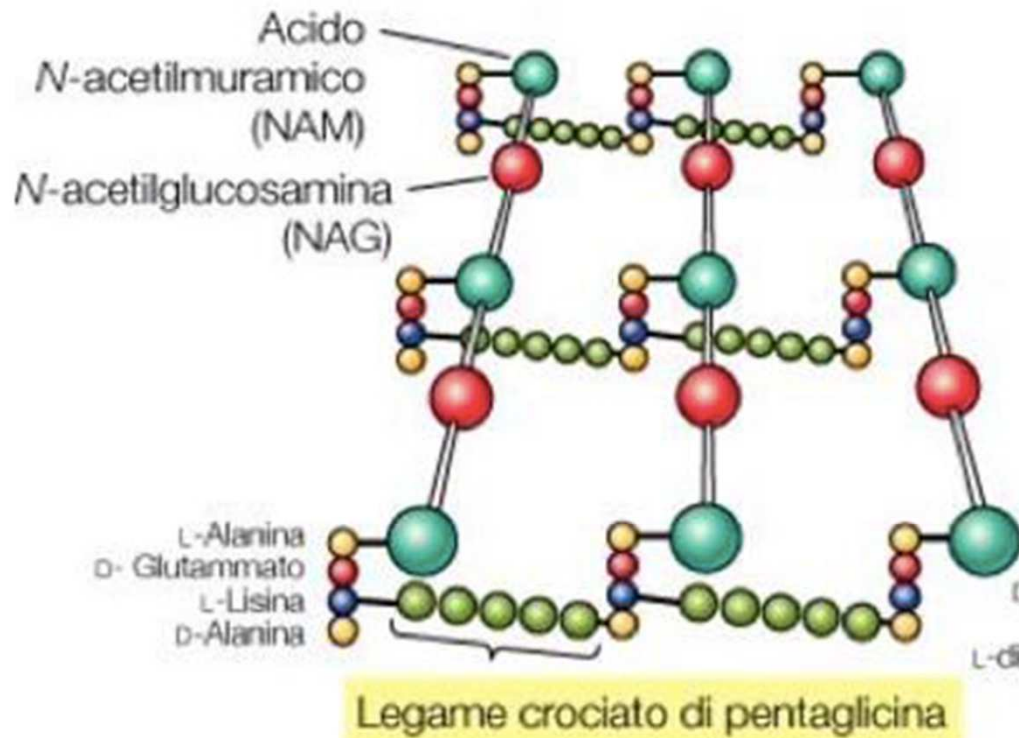
Strato unico / Eso betalattamasi

Strato doppio / Endo betalattamasi

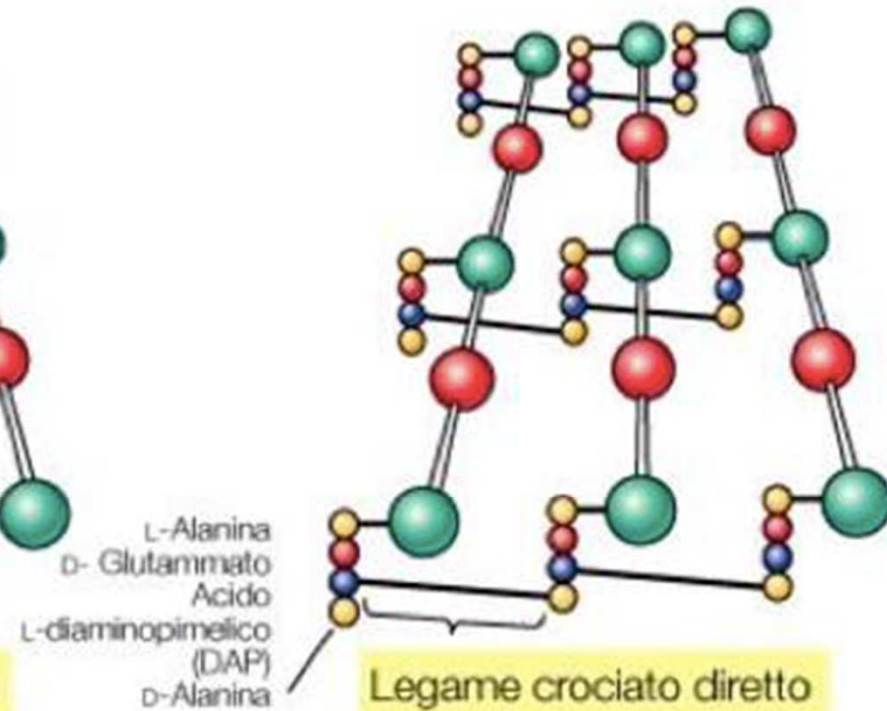


Più grave di wild type?
Perdita porine può diminuire virulenza

(A) Peptidoglicano dei gram-positivi



(B) Peptidoglicano dei gram-negativi



Parete cellulare nei Gram positivi e nei Gram negativi. Immagine modificata da "Brock Biologia dei microrganismi" di Madigan et al.. Casa Editrice Ambrosiana.

Carbapenemi 1 e 2 gruppo

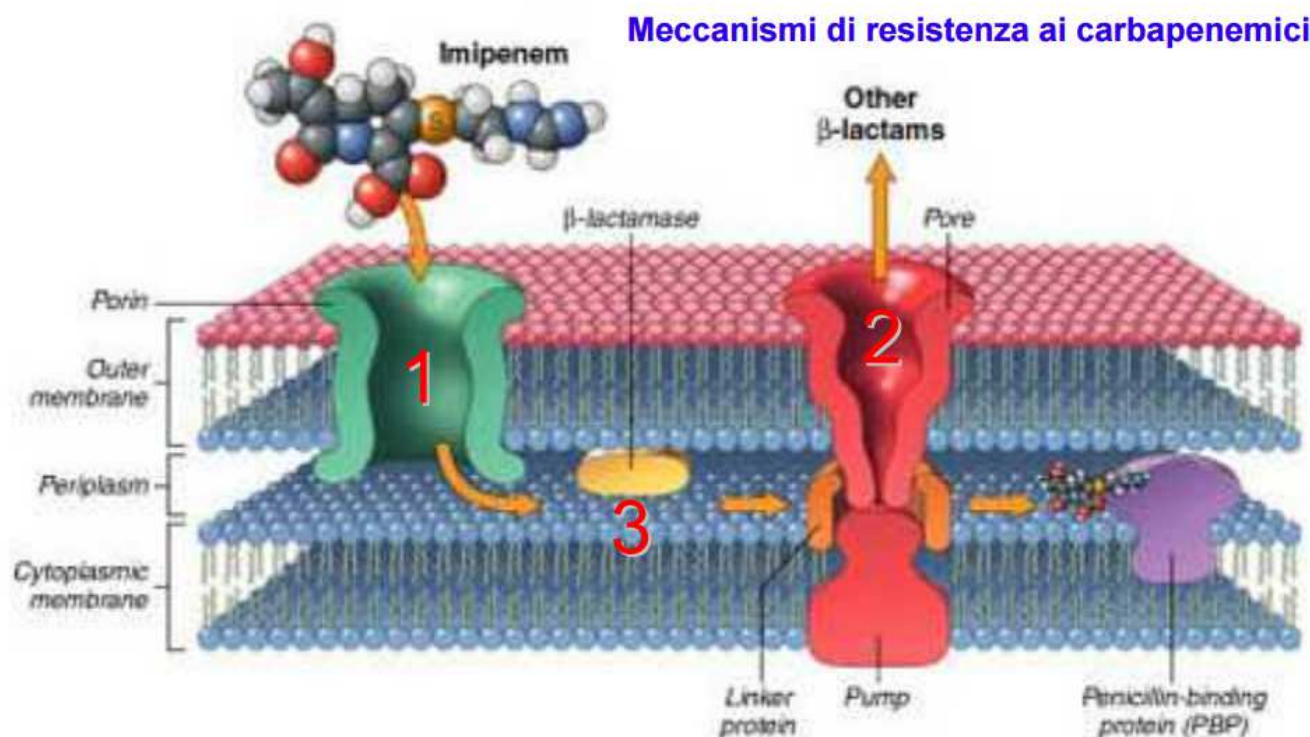
molecola	proprietà	spettro	note	PK/PD
IMIPENEM CILASTATINA G 2	Sinergia AGL Ps aeruginosa Nocardia Listeria NO MRSA	Efficacia su G+ come bettalattamine a spettro limitato e C1G	Cilastatina: inibitore competitivo e reversibile della deidropeptidasi renale	T/MIC
ERTAPENEM G1	NO Ps aerug NO Acynet NO MRSA	= PIP/TZ CFX + MNZ TICA /CLA	OK x ESBL e AmpC	
MEROPENEM G2	Haemoph Neisseria EnBat Anaer			
DORIPENEM	In teoria TUTTE le specie			Warning polmonite

Resistenza enzimatica ai carbapenemi (enzimi tipo betalattamasi-carbapenemasi)

Se un organismo mostra diminuita sensibilità o resistenza ai carbapenemi questo può essere dovuto a:

- Iperproduzione di **AmpC** potenziata eventualmente da altri meccanismi
- Produzione di Metallo**Beta Lattamasi** (MBL) che inibisce efficacemente i carbapenemi
- Produzione di **KPC**

Carbapenemasi e altri meccanismi di resistenza



- 1) Impossibilità di raggiungere il recettore (perdita di porine)
- 2) Sistemi di efflusso (pompe d'efflusso)
- 3) **Distruzione enzimatica del farmaco (β -lattamasi)**

CARBAPENEMASI Storia genetica – sintesi operativa

- **Classe A Serina enzimi** SME NMC IMI GES KPC
- **Classe B MBLs** IMP VIM GIM SPM SIM NDM-1
- **Classe C** → serina AmpC-type enzyme
- **Classe D** OXA type enzyme serina OXA 23 24/40 48 51 58

Microbiology report showing carbapenemase testing results. The report includes patient information, a screening test result, and a table of molecular tests for specific enzymes.

Esame	Esito	U.M.	Val. Riferimento	Metodo
Materiale: Tampone rettale				
Batteri resistenti ai carbapenemi				
Test di screening (24 ore). Se positivo conferma con test molecolare/IdA-ATB				
Enzimbatteri: Test molecolari per carbapenemasi				
KPC	Negativo			Real time PCR
OXA-48	Negativo			Real time PCR
VIM	Negativo			Real time PCR
IMP-1	Negativo			Real time PCR
SME	Negativo			Real time PCR

Breakpoints CLINICI (EUCAST più elevati

E TEST ECOFF

LABORATORIO

Caso clinico L.G. 1967

- Ipertensione DMID2 iatrogeno
- Fibrosi retroperitoneale
- 2011 stenosi serrata Aorta Addominale-> intervento Protesi AbisIL ostruzione, bypass T-T sottorenale, emorragia → sindrome compartimentale arto inf sin. Coma, danno renale-dialisi, innesti cutanei.
- Novembre 2016 intervento per correzione piede equino sinistro complicato da infezione da MRSA curata con linezolid.
- Novembre 2016 colecistite acuta calcolotica → intervento. FEBBRE EMOCOLTURE **K pneumoniae KPC**

Caso clinico L G

NOVEMBRE 2016 Primo trattamento MEROPENEM E COLISTINA

AGOSTO 2017 COMPARE FEBBRE piccola raccolta sotto epatica : terapia IDEM

OTTOBRE 2017 ASCESSO SOTTOEPATICO : DRENAGGIO E TERAPIA ATB

Aprile 2018 PERSISTE ASCESSO → ricovero in malattie infettive

TERAPIA ALL'INGRESSO

TIGECICLINA

COLISTINA

MEROPENEM

ALLERGIA A COLISTINA

Caso clinico L G

SOSTITUITA LA COLISTINA CON GENTAMICINA → rialzo creatininemia
Sostituita GENTAMICINA con CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM

Studio Fondazione Don Gnocchi 810 Posti Letto su 28 Centri
prevalenza puntuale 1/10/2015 ICA 8,28%
In Terapia antibiotica 21,1%

Confronto con altri studi

	Riabilitazione (Studio FDG)	Ospedali acuti (Europa)	RSA (Italia)	RSA (Eu)
Pazienti	678	14784	18418	77624
Prevalenza ICA	8.6%	6.3% piccoli 3.2% grandi 6.8%	3%	3.4%
Dispositivi invasivi	55.3%	66.8%	27.9%	?
Intubati	12.1%	30.9%		
Catetere Venoso Centrale	15.5%	21.4%		
Catetere Urinario	63.8%	13.2%		
Respiratorie	15.5%	24.1%	38%	31%
Urinarie	50.0%	20.8%	29%	31%
Sito chirurgico	0	16.2%	16%	23%
Sepsi	5.2%	15.8%	0.5%	?

Su gentile concessione del prof. S Negrini e FDG

Su gentile concessione del prof. S Negrini e FDG

Studio Colonizzazioni

- **Prevalenza: 18.56%**
- **Klebsiella pneumoniae produttore CPE: 97.1%**

Gestione riabilitativa

- **Trattamento in palestra comune: 10%**
- **Trattamento in palestra dedicata: 76.7%**
- **Trattamento in stanza degenza: 13.3%**

- **Tampone ripetuto settimanalmente: 34%**

VIE URINARIE

Le carbapenemasi si disseminano tra i batteri in particolare tra

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

Acinetobacter

**La spinta maggiore alle resistenze è data dalla esposizione agli antibiotici
(nel caso ai carbapenemi)**

**La disseminazione di informazioni fra cui la Resistenza agli antibiotici
fa parte delle qualità biologiche dei batteri**

Quindi è importante una azione di risparmio dei carbapenemi

Carbapenem sparing strategy (CBSs)

De Rosa F et al: 2017 e 2018

- Incremento R carbapenemi CARBAPENEMASI
- Uso Carbapenemi = aumento R (OR 4,63 95% e CI 3,30-7,26)
- Elevata mortalità (setting neutropenici) (OR 4,89 95% e CI 3,08-6,96)
- **Impieghiamo Carbapenemi perché aumentano le ESBL ?**
- Recupero di vecchie molecole (colistina) con problemi farmacologici e ricerca di nuovi antibiotici con necessità di *sparing*
- **Non concordanza sulle terapie in presenza di carbapenemasi**

E' utile la politica dello *sparing* carbapeneme?

- Esperienze confermano questa ipotesi
- Riduzione da 13 a 0,4 DDD in un periodo 2012-2014 con riduzione MDR Gneg con riduzione di infezioni da *C.difficile* e senza modifica peggiorativa di mortalità e degenza

Tedeschi L et al Infect Control Hosp Epidemiol 2017;38;76-82
(Antimicrobial Stewardship Program)

DISSEMINAZIONE DELLE RESISTENZE

*Dissemination of Clinical Isolates of Klebsiella oxitoca Harboring CMY-31, VIM -1 New OXY-2- Type Variant **in the Community** AAC 2011;7 (55); Tsakris A*

*Frequency of KP-KPC and non-KPC – producing Klebsiella contamination of **Healthcare Workers** and the Environmental NHI-PA Infect Control Hosp Epidem 214;35(4) :Rock C.*

Durante le attività di routine gli HCWs risultano frequentemente contaminati e non vi è differenza tra pazienti colonizzati di KP-KPC e non-KPC.

La contaminazione avviene su camici e guanti maggiormente se il paziente è portatore di CU o TET

A Review of SHV ESbL : Neglected Yet Ubiquitous. Frontiers in Microbiol 2016;9;1374 Liakopoulos A.

Le SHV –betalattamasi ancestrali cromosomiche di K Pneumoniae si sono sviluppate, da spettro ristretto a largo spettro di attività idrolitica ESbL e non-ESbL nell'ambiente, nel circuito veterinario e nell'uomo

**IL CONTROLLO DEL RISCHIO CLINICO
PASSA NECESSARIAMENTE
PER LA COMOSCENZA
DELLA EPIDEMIOLOGIA BATTERICA
DELLA STRUTTURA**

Laboratorio

FIGURE 1

Incident cases of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, Emilia-Romagna, Italy, 2009–2012

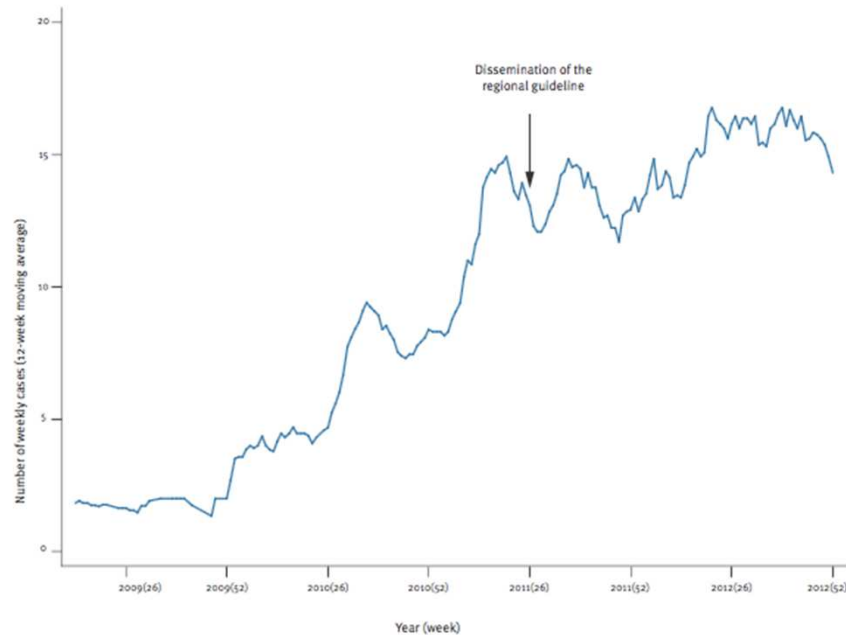


Figure includes all non-gastrointestinal cultures positive for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* reported to the regional antimicrobial resistance surveillance system.

FUNZIONANO I SISTEMI DI SORVEGLIANZA?

Si purché attuati nella loro completezza

PRIMA

ISRAELE 55 / 100000

Emilia Romagna 16 / 100000

DOPO:

ISRAELE drop ! 11,7 / 100000

Emilia Romagna 15 / 100000

RESEARCH ARTICLES

Control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a region-wide intervention

C Gagliotti (cgagliotti@regione.emilia-romagna.it), V Cappelli, E Carretto, M Marchi, A Pan, P Ragni, M Sarti, R Suzzi, GA Tura, M L Moro, on behalf of the Emilia-Romagna Group for CPE Control*

1. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale Emilia-Romagna, Bologna, Italy
2. Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy
3. Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy
4. Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense, Baggiovara (MO), Italy
5. Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna, Bologna, Italy
6. Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini, Rimini, Italy
7. Members of the group are listed at the end of the article

Citation style for this article:
Gagliotti C, Cappelli V, Carretto E, Marchi M, Pan A, Ragni P, Sarti M, Suzzi R, Tura GA, Moro ML, on behalf of the Emilia-Romagna Group for CPE Control. Control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a region-wide intervention. Euro Surveill. 2014;19(43):pii=20943. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20943>

Article submitted on 16 July 2013 / published on 30 October 2014

Caso clinico Peg. Aug 1952

- DIABETE
- CAD
- RENE GRINZO sinistro NEFRECTOMIA feb 2018
- ASCESSO sottosplenico drenaggio URO Carmagnola
- *K pneumoniae* KPC retto
- *K p* multisensibile ascesso

PIP TAZO + METRONIDAZOLO

PER PASSAGGIO IN DAY HOSPITAL
ERTAPENEM + MNZolo

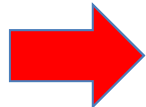


FBF ICA

	U.M.	Val. riferimento	Metodo
<i>Materiale: Tampone rettale</i>			
Batteri resistenti ai carbapenemi		Positivo	
Test di screening (24 ore). Se positivo conferma con test molecolare/Id+ATB			
Identificazione		Positivo	
Ceppo 1		Klebsiella pneumoniae	
<i>Microrganismo "alert": applicare idonee misure di isolamento.</i>			
Ceppo		Klebsiella pneumoniae	
<i>MIC Breakpoint</i>			
<i>EUCAST</i>			
Antibiotici	MIC	S/R	S<= R> Note
Amikacina	>32	R	8 16
Amoxicillina/A.CLAV.	>16	R	8 8
Cefepime	>32	R	1 4
Cefotaxime	>32	R	1 2
Ceftazidima	>32	R	1 4
Ciprofloxacina	>2	R	0.25 0.5
Colistina	<=0.5	S	2 2
Fosfomicina	>128	R	32 32
Gentamicina	4	I	2 4
Imipenem	>8	R	2 8
Meropenem	>8	R	2 8
Piperacillina/tazobact	>64	R	8 16
Tigeciclina	2	I	1 2
Trimetoprim/Sulfam.	>160	R	
ESBL	Neg	-	
Sistema Interpretativo EUCAST			
IC	In Corso	S	Ceppo Sensibile
		R	Ceppo Resistente
		I	Ceppo Intermedio
S*/R* Categoria interpretativa presuntiva non supportata da Evidenze Cliniche			
SYN-R = Non è possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici SYN-S = E' possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici			
MIC = Minima Concentrazione Inibente in mcg/ml ESBL = Ceppo produttore di Beta-Lattamasi a Spettro Allargato			
Enterobatteri: Test molecolare per carbapenemasi			

ESBL NEG
KPC positivo

continua nella pagina seguente
richiesta: 00514557 del 08/08/2018 Ore: 08:45



Esame	Esito	U.M.	Val. Riferimento	Metodo
KPC	Positivo			Real time PCR
OXA-48	Negativo			Real time PCR
VIM	Negativo			Real time PCR
IMP-1	Negativo			Real time PCR
NDM	Negativo			Real time PCR

Ambler e Bush (et all)

Entrano in gioco

- Le betalattamasi
- I test genetici
- Gli antibiogrammi
- Le MIC

Per chiarire BETA LATTAMASI “e” KPC (meglio CPE carbapenemasi Producing Enterobacteriaceae)

- Le penicillinasi (non hanno classificazione molecolare), beta lattamasi ESBL e KPC sono enzimi batterici in grado di conferire resistenza ai beta lattami monobattami carbapenemi a seconda delle caratteristiche
- Le ESBL inattivano AZTREONAM e C3G (C4G) LE MBL no**

CLASSE	Azione Clav / Tal	Gamma/M	correlati	Tipo CE
A	Inefficace +/- <u>efficace +/-</u>	SI		KPC, SME,NMC- A /IMI GES
B		SI SULLO		IMP, VIM, NDM-1
C	efficace	SI	OXA	
D	Inefficace +/----	SI	OXA	OXA-CE

Questo “+ /-” può interessarmi

Questo “efficace” può interessarmi

ESBL

TABLE 1. Classification schemes for bacterial β -lactamases, expanded from Bush et al. (16)

Bush-Jacoby group (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros group (1995)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by			Defining characteristic(s)	Representative enzyme(s)
				CA or TZB*	EDTA			
1	I	C	Cephalosporins	No	No	Greater hydrolysis of cephalosporins than benzylpenicillin; hydrolyzes cephamycins	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1	
1c	NP	C	Cephalosporins	No	No	Increased hydrolysis of ceftazidime and often other oxymino- β -lactams	GCI, CMY-37	

Tabella 1.7: Definizione di *breakpoints* per carbapenemi secondo EUCAST

ANTIBIOTICO	EUCAST	
	S \leq	R \geq
<i>Meropenem</i>	2	8
<i>Ertapenem</i>	0,05	1
<i>Imipenem</i>	2	8

Inibitori betalattamasi

molecola	peculiarità	Inibizione +/-	Per os	associato	pernetrazione
Acido clavulanico	Bassa azione antibatterica	Inibisce K.pneumoniae +/- Alcune betalattamasi	PO moderato	Amoxi Ticarcillina	Meningi infiammate Bile orecchio medio tonsille pleurico
sulbactam		Inibisce blattamasi ampio spettro NON induce blattamasi cromosomiche	PO moderato	Ampicillina parenterae	PK simile ampicillina Escrezione renale Fluido interstiziale peritoneale
tazobactam	NO MBL (IMP) classe C AmpC D OXA 1 NO classe A serina Blattamasi KPC <u>SI in vitro classe D OXA CMY</u> SI in vitro quindi attenzione A ESBL	Per alcune Klebsielle è meglio di sulbactam e clavulanato OVE attivo sembra essere anche 10 volte più potente		Analogo sulbactam PIP TAZOBACTAM	<u>CL.RENALE BASSA</u>
AVIBACTAM	Restaura C3G e C4G	Classe A AmpC Serina OXA Scarso su classe B e MBL		CEFTAZIDIMA	

Attività inibitoria di Tazobactam vs Avibactam*1

	Enzimi	Substrati	Inibito da	
			Tazobactam	Avibactam
Class A	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Penicilline, prime cefalosporine	✓	✓
	TEM-3, SHV-2 CTX-M-14	Cefalosporine, monobattami a spettro esteso	✓	✓
	KPC-2, KPC-3	Ad ampio spettro compresi carbapenemi	X	✓
Class C	<i>Escherichia coli</i> AmpC	Cefalosporine	Alte concentrazioni	✓
Class D	OXA-48	Carbapenemi	X	✓
Class B	IMP-1, NDM-1, VIM-1	Ad ampio spettro compresi carbapenemi, ma non monobattami	X	X

*Comparazione dell'attività di inibizione *in vitro* di Tazobactam e Avibactam contro le β -lattamasi selezionate

Tab.1 ref.1

Abbreviazioni: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

ZAVICEFTA
ceftazidima/avibactam

Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial

Antonio Torres, Yuanshan Zhang, Jan Pazzi, Jean-François Timsit, Marin Kollef, Zhangling Chen, Jie Song, Dianna Taylor, Peter J Laud, Gregory S Stone, Joseph W Chow

Summary

Background Nosocomial pneumonia is commonly associated with antimicrobial-resistant Gram-negative pathogens. We aimed to assess the efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in patients with nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia, compared with meropenem in a multinational, phase 3, double-blind, non-inferiority trial (REPROVE).

Methods Adults with nosocomial pneumonia (including ventilator-associated pneumonia), enrolled at 136 centres in 23 countries, were randomly assigned (1:1) to 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam (by 2 h intravenous infusion every 8 h) or 1000 mg meropenem (by 30-min intravenous infusion every 8 h) for 7–14 days; regimens were adjusted for renal function. Computer-generated randomisation codes were stratified by infection type and geographical region with a block size of four. Participants and investigators were masked to treatment assignment. The primary endpoint was clinical cure at the test-of-cure visit (21–25 days after randomisation). Non-inferiority was concluded if the lower limit of the two-sided 95% CI for the treatment difference was greater than -12.5% in the coprimary clinically modified intention-to-treat and clinically evaluable populations. This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT01808092) and EudraCT (2012-004006-96).

Findings Between April 13, 2013, and Dec 11, 2015, 879 patients were randomly assigned. 808 patients were included in the safety population, 726 were included in the clinically modified intention-to-treat population, and 527 were included in the clinically evaluable population. Predominant Gram-negative baseline pathogens in the microbiologically modified intention-to-treat population (n=355) were *Klebsiella pneumoniae* (37%) and *Pseudomonas aeruginosa* (30%); 28% were ceftazidime-non-susceptible. In the clinically modified intention-to-treat population, 245 (68.8%) of 356 patients in the ceftazidime-avibactam group were clinically cured, compared with 270 (73.0%) of 370 patients in the meropenem group (difference -4.2% [95% CI -10.8 to 2.5]). In the clinically evaluable population, 199 (77.4%) of 257 participants were clinically cured in the ceftazidime-avibactam group, compared with 211 (78.1%) of 270 in the meropenem group (difference -0.7% [95% CI -7.9 to 6.4]). Adverse events occurred in 302 (75%) of 405 patients in the ceftazidime-avibactam group versus 299 (74%) of 403 in the meropenem group (safety population), and were mostly mild or moderate in intensity and unrelated to study treatment. Serious adverse events occurred in 75 (19%) patients in the ceftazidime-avibactam group and 54 (13%) patients in the meropenem group. Four serious adverse events (all in the ceftazidime-avibactam group) were judged to be treatment related.

Interpretation Ceftazidime-avibactam was non-inferior to meropenem in the treatment of nosocomial pneumonia. These results support a role for ceftazidime-avibactam as a potential alternative to carbapenems in patients with nosocomial pneumonia (including ventilator-associated pneumonia) caused by Gram-negative pathogens.

Funding AstraZeneca.

The Lancet 2018; 3(18):285-95

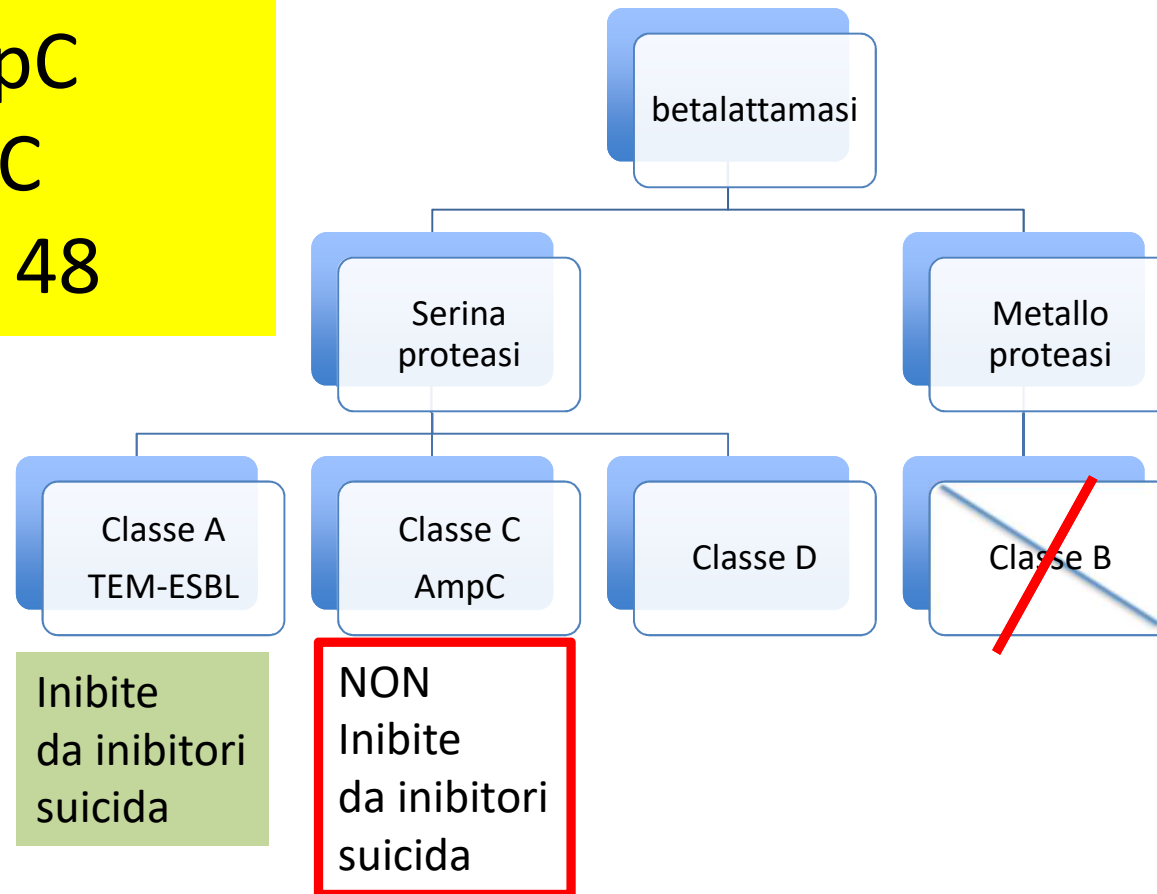
Azione di avibactam

ESBL

AmpC

KPC

OXA 48



Ceftzidima Avibactam

- HAP - VAP
- cIAI
- cUTI
- Inf Gram NEG aerobi SENZA ALTERNATIVA
- NO anaerobi NO enzimi MBL no molti D

patologia	Grammi / die	Tempo infusione	Durata terapia
cIAI	2+0,5 x 3	2 ore	5-14gg
cUTI PNF			5- 10gg
HAP - VAP			7 -14gg
G neg no options			Secondo clinica

Caso M G

Materiale: Urina caeterismo estemporaneo

Urocoltura **Positivo** UFC/mL

Ceppo I **Klebsiella pneumoniae** 10.000.000 UFC/ml

*Microorganismo "alert": applicare idonee misure di isolamento.
Ceppo produttore di carbapenemasi di tipo KPC.*

Ceppo: **Klebsiella pneumoniae**

Antibiotico	MIC	SOP	SR	R	Note
Amikacina	>32	R	8	16	
Amoxicillina/A.CLAV.	>16	R	8	8	
Cefepime	>32	R	1	4	
Cefotaxime	>32	R	1	2	
Ceftazidima	>32	R	1	4	
Ciprofloxacina	>2	R	0,25	0,5	
Colistina	4	R	2	2	
Fosfomicina	>128	R	0,2	32	
Gentamicina	4	I	2	4	
Imipenem	>8	R	2	8	
Meropenem	>8	R	2	8	
Piperacillina/tazobact	>64	R	8	16	
Tigeciclina	2	I	1	2	
Tricloriprim Sulfam.	>160	R			
ESBL	Neg	-			

IC In Corso S Ceppo Sensibile R Ceppo Resistente I Ceppo Intermedio
S*/R* Categoria interpretativa presuntiva non supportata da Evidenze Cliniche
SYN-R = Non è possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici SYN-S = È possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici
MIC = Minima Concentrazione Inibente in mcg/ml ESBL = Ceppo produttore di Beta Lattamasi a Spettro Allargato

Materiale: Urina mitto intermedio

Enterobatteri: Test molecolare per carbapenemasi

KPC **Positivo** Real time PCR

Fai terapia?
Tenti con PIP TAZO?

Passi alla terapia composta?

Puoi usare ZAVICEFTA?
Da solo?
In associazione?

Richiesta: 00553725 del 19/09/2018 Ore: 08:00

Esame	Esito	U.M.	Val. Riferimento	Metodo
OXA-48	Negativo			Real time PCR
VIM	Negativo			Real time PCR
IMP-1	Negativo			Real time PCR
NDM	Negativo			Real time PCR

Caso CMB 1945

spondilodiscite

Alla cortese attenzione del medico curante.

Approfondimento di indagini in paziente con algie lombari intense farmaco resistenti. Sono state eseguite sezioni sagittali ed assiali con immagini pesate in T1, T2 e STIR. L'esame si estende da C7 al sacro. Appiannamento delle fisiologiche curvature. Disarmonico allineamento dei metameri in sede lombare su base degenerativa. In corrispondenza di L4-L5 si osserva un'alterazione dell'intensità del segnale caratterizzata da ipointensità in T1 ed iperintensità in STIR (edema osseo) coinvolgente disco interposto, i piatti somatici contrapposti ed i rispettivi metameri vertebrali, compatibile con un processo infettivo-infiammatorio assai esteso (spondilodiscite) in lenta evoluzione. Il processo infettivo si estende in sede perivertebrale a manicotto, con impegno dello spazio epidurale anteriore, interessamento dei diametri canalari e riduzione del tessuto adiposo perivertebrale

bila Anamnesi patologica

am IMA CAD 1995

acc TEP

son K POLMONE LOBECTOMIA 2014

rido UROSTOMIZZATO x K VESCICALE 2013

am IDRONEFROSI SIN DOPPI J

rac RICOVERO MEDICINA x IVU Maggio 2018

diffusa più
intervertebrali
quorali sono
za negli altri
segnale. Le

BATTERIOLOGIA

sepsi severa - febbre alta e colica dorsolombale
 Hemocultura ASITA

Urocoltura

Positivo

Germe Identificato:

Microorganismo 1 Escherichia coli

Carica: > 1.000.000 UFC/ML

	Microorganismo 1		Microorganismo 2		Microorganismo 3	
	MIC	SIR	MIC	SIR	MIC	SIR
Amikacina	8	I				
Amoxicillina/A. clav.	16	R				
Ampicillina	>16	R				
Cefepime	2	I				
Cefotaxime	>32	R				
Ceftazidime	16	R				
Ciprofloxacina	>2	R				
ESBL	Pos	+				
Ertapenem	<=0,5	S				
Fosfomicina	<=16	S				
Gentamicina	<=1	S				
Imipenem	<=0,25	S				
Meropenem	<=0,25	S				
Nitrofurantoina	<=16	S				
Norfloxacina	>8	R				
Piperacillina/tazobactam	8	S				
Trimetoprim/Sulfa	>160	R				

SEPSI SEVERA
 SETTICEMIA da *E. coli*
 Dorsolombalgia

TERAPIA :



ESBL +
 Probabile ceppo produttore di beta-lattamasi a spettro esteso.

MEROPENEM + GENTAMICINA

Potevamo trovare un altro spazio di terapia ?

- Possiamo impiegare PIP TAZO?
- Associato?
- Ovviamente dipende da MIC e da ETEST per valutare il sicuro cut off
- IN ATTESA in casi dubbi si può iniziare con carbapeneme e poi de-scalare

Quali antibiotici riserviamo alle infezioni (gravi) da Gram negativi fermentanti e non fermentanti

- Aminoglicosidi
- Levofloxacin
- Cefalosporine 3- 4 G
- Pip-tazo
- **Carbapenemi**
- Aztreonam
- Colistina
- Tygeciclina
- Ceftolozano- tazobactam
- Ceftobiprol medocaril
- Ceftazidime -avibactam

Long acting

Cefalosporine anti MRSA VRSA PR Pn
Cefalosporine + inibitore anti ESBL
Cefalosporine + inibitore anti ESBI con azione su alcune KPC

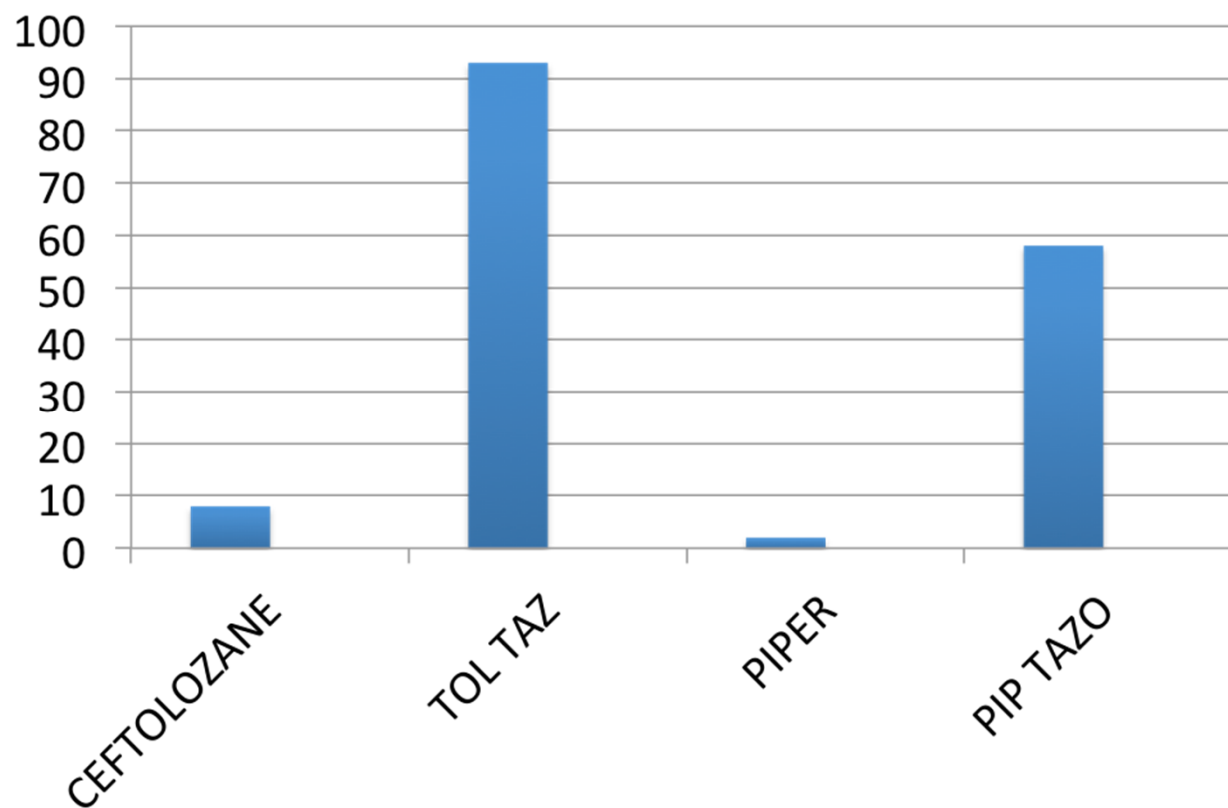
NB CEFLOSPORINE anti MRSA perché hanno azione su PBP 2A dell'MRSA e 2X dello pneumococco

Alcuni nuovi ATB DISPONIBILI

Molecola	NOME	AZIONE	NON ATTIVI	Posologia mg/die	QUANDO
ceftarolina	ZINFORO	<i>Staf Strep Haemoph Moraxella E..coli K. pneum</i>	NO ESBL NO CE	600 x 3	G pos G neg MRSA <i>E. faecalis</i>
Ceftobiprolo	MAPELIO		NO ESBL NO CE	500 x 3	IDEM
Avibactam +ceftazidime	ZAVICEFTA AVICATZ	G NEG	<i>staf aureo</i> ANAEROBI <i>S. Maltofilia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>enterocco</i>	2000+500 x 3	G neg ESBL + KP-KPC
Ceftolozano+tazoba ctam	ZERBAXA	G NEG	<i>S. aureus</i> <i>enterococco</i>	1000+500 x 3	G neg ESBL +

Percentuale cumulativa di sensibilità di *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*

COME CAMBIA IL PATTERN DI SENSIBILITÀ CON INIBITORE BETALATTAMASI



quindi

- Carbapenemasi : enzimi batterici capaci di idrolizzare inattivare i carbapenemi
- In genere sono fattori di resistenza a ampio spettro
- **ATTENZIONE** :I germi CE possono disporre di altri fattori di R che può essere fondamentale identificare

Impatto sulla terapia

- Considerare i quadri clinici / comorbidità
- Certezza della necessità di terapia
- Terapia ottimale “incerta” opzioni limitate
- Necessità di test di sensibilità per ATB di varie classi colistina, aztreonam, tigeciclina, fosfomicina, rifampicina
- Terapie di combinazione tenendo fermo un “cornerstone antibiotic” e 1 o + adjuvants

Concetto base per la terapia

Cornerstone antibiotic

COLISTINA
TIGECICLINA
(non *Pseudomonas*)

CARBAPENEMI
(se MIC “favorevole”)

Adjuvant

CARBAPENEMI
TIGECICLINA
FOSFOMICINA
AMINOGLICOSIDI
RIFAMPICINA

AZTREONAM (no ESBL)
SULBACTAM (solo *A.baumannii*)

Possibili associazioni nella pratica clinica x KPC

P. aeruginosa

Colistina + carbapenemico (meropenem o doripenem)
Colistina + carbapenemico + rifampicina
Colistina + carbapenemico + amikacina o tobramicina
Meropenem + tobramicina o levofloxacina

A.baumannii

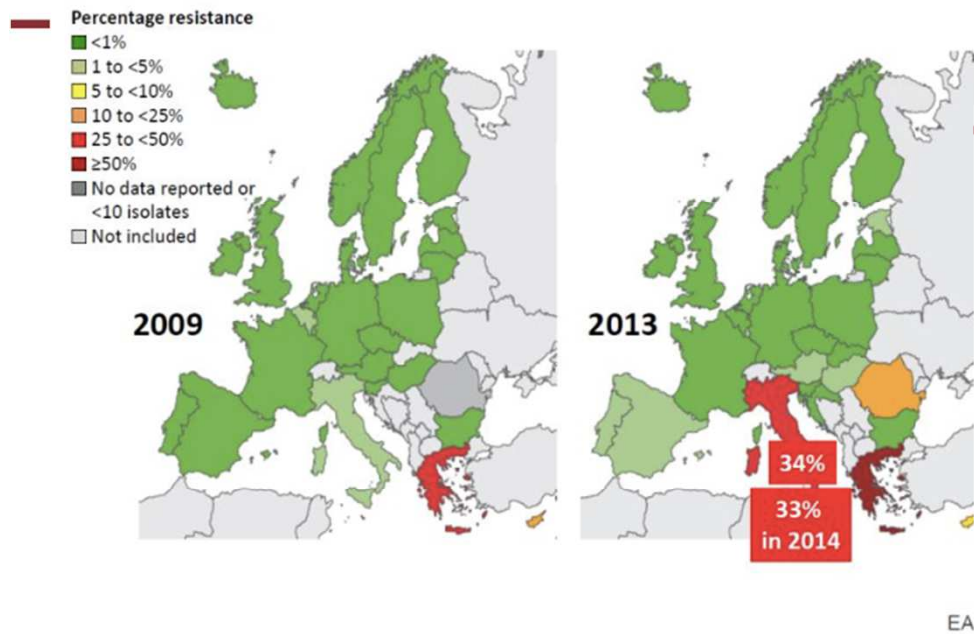
Colistina + carbapenemico (Meropenem o Imipenem)
Colistina + rifampicina
Carbapenemico + sulbactam
Carbapenemico + rifampicina
Colistina + tigeciclina

Enterobacteriaceae
(K.pneumoniae
E. Coli)

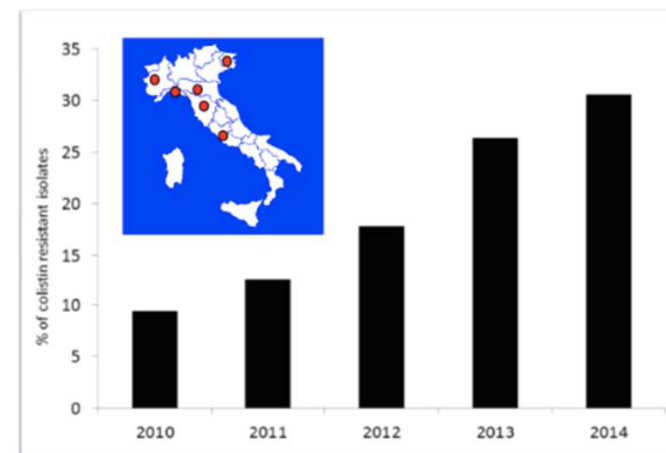
Colistina + carbapenemico (meropenem o imipenem)
Colistina + rifampicina
Meropenem + fosfomicina
Colistina + doripenem + rifampicina
Colistina + tigeciclina + meropenem

da R Carbapenemi a R Colistina

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* – Europe



Colistin resistance among KPC+ *K. pneumoniae* bacteremia Italy 2010-14



Giacobbe et al – Clin Microbiol Infect - 2015

Network of microbial and antibiotic interactions drive colonization and infection with multidrug-resistant organisms

Joyce Wang^a, Betsy Foxman^b, Lona Mody^{c,d}, and Evan S. Snitkin^{a,d,1}

^aDe
Uni
and
Edit
revi

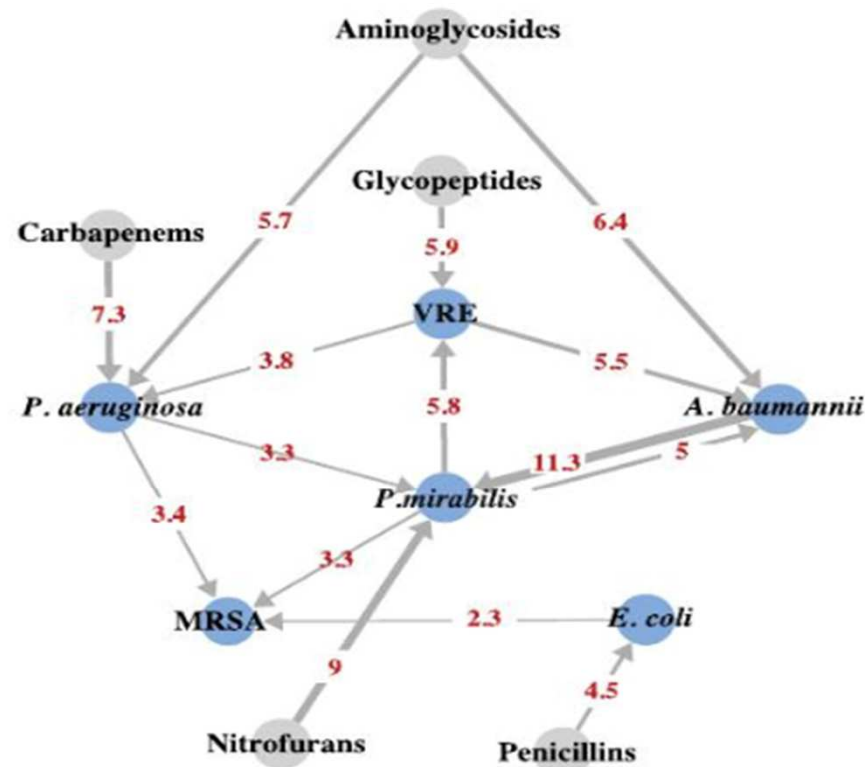


Fig. 2. Risk network for MDRO colonization. Blue nodes represent MDRO colonization, and gray nodes represent antibiotic exposure. Each directed arrow indicates that the source node is predictive of the recipient node. Here antibiotic exposure is assumed to be risk factors for colonization, whereas bacterial colonization could either be the risk factor for subsequent colonization, or a result of antibiotic exposure and/or previous colonization. The magnitude of the hazard ratio is reflected in edge thickness and shown in numbers. All associations shown are statistically significant with $P < 0.05$.

Gravità di una sepsi causata da E coli oppure K pneumonie
in relazione al ritardo della terapia e al genotipo di ESBL
Sakellariou C et all Plos/one 21July 2016

Su pazienti dal 2008 al 2011 Precedentemente:

- Noto il rischio di maggior letalità per ritardo ATB se shock settico o MOF
- scarsi dati su differenze fra ESBL-E e altre ESBL secondo il genotipo

Studio di coorte per fattori di rischio mortalità e x MOF da sepsi

ESBL prodotte da germi isolati vengono identificate con PCR per i geni ESBL
e le AmpC betalattamasi plasmidiche

Non differenze su mortalità

Rischio di sepsi con MOF > per batteriemia da Klebsiella con insufficienza epatica e renale

Significative differenze cliniche tra le due batteriemie

gestione delle infezioni da KPC

- **Esame funzionale rapido** in genere spettrometria di massa riesce ad identificare in 1-4 ORE la presenza dell' enzima **ESBL** su coltura batterica o su campione fresco di emocolture positive. Altri identificano anche gene bla**KPC**
- **Non identifica la /le Beta lattamasi specifiche**
- **Non fornisce informazioni sul fenotipo**
- È utile per una revisione precoce della terapia empirica che in genere non prevede ATB anti B lattamasi
- TFR diverso da MICROBIOLOGO MIC ETEST

→ SCREENING



ChromID® CARBA SMART - Cod. 414685

Il nuovo terreno cromogeno ChromID® CARBA SMART consente lo screening rapido di tutte le carbapenemasi con rilevazione specifica anche delle OXA-48 in un'unica piastra bi-plate

→ DIAGNOSI



VITEK®2 card AST-N201 (Gram negativi) - Cod. 412862

VITEK®2 card AST-N202 (Gram negativi con screening ESBL) - Cod. 412863

VITEK®2 card AST-N203 (Gram negativi urinari) - Cod. 412864

VITEK®2 card AST-N204 (Gram negativi urinari con screening ESBL) - Cod. 412865

Le nuove card AST e il Sistema Esperto AES assicurano l'identificazione dei fenotipi di resistenza appartenenti a germi produttori di carbapenemasi, incluse le NDM-1

Rapidec® CARBA NP *

Una nuova soluzione per la conferma di carbapenemasi più semplice, rapida ed economica del test di Hodge modificato e della biologia molecolare



Etest® MBL IP/IP1 - Cod. 534200 (30 strip) / Cod. 534208 (100 strip)

Etest® MBL MP/MPI - Cod. 411361 (30 strip) / Cod. 411362 (100 strip)

Etest® è il metodo di riferimento per l'identificazione e conferma di meccanismi di resistenza ai carbapenemi di germi produttori di metallo-βlattamasi inclusa la NDM-1



Etest® KPC *

Etest® KPC consente l'identificazione e conferma di carbapenemasi di tipo «KPC»

Scientific advisor: **Prof. Patrice Nordmann**
Chief Dept Bacteriology-Virology, Director Research Unit INSERM
914, Emerging Resistance to Antibiotics, Bichat Hospital, South
Paris Medical School, University Paris X, France
Editor: Marie Françoise Gros, MD

* Prossimamente disponibile

Quale terapia

- Terapia associata è meglio della monoterapia?
- Su quali pazienti? Gravi – meno gravi
- De-escalation? Con antibiotici di ultima linea?
- Meropenem ha ancora un ruolo nelle inf da KP-KPC?
- Qualche esperienza di aerosol terapia VAP per scarsa penetrazione in ELF
- Durata trattamento poco chiara

GRAZIE