



Gestione delle infezioni da germi multi resistenti in oncoematologia

dott. ssa Paola Muggeo

U.O.C. Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico - A.O.U.C. Policlinico BARI

Bologna, 2-4 Ottobre 2023

XLVIII

CONGRESSO NAZIONALE

AIEOP

Bologna

2-4 Ottobre 2023

La sottoscritta Paola Muggeo ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Gestione delle infezioni da germi multi resistenti in oncoematologia

- perchè è importante parlarne
- la situazione nei centri AIEOP
- abbiamo linee guida?
- e in pediatria?



perchè è importante parlarne

- **WHO has declared that AMR is one of the top 10 global public health threats facing humanity**
- **Misuse and overuse of antimicrobials are the main drivers in the development of drug-resistant pathogens.**

Especially alarming is the rapid global spread of **multi- and pan-resistant bacteria (also known as “superbugs”)** that cause infections that are not treatable with existing antimicrobial medicines

World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

uso di antibiotici
- in medicina
- in agricoltura/allevamenti

pressione antibiotica

induzione di resistenze

diffusione intraindividuale
e interindividuale



**NUOVI
ANTIBIOTICI**

**L'induzione di resistenze e la trasmissione intraindividuale e interindividuale
è un fenomeno che si può instaurare anche rapidamente durante il trattamento di un paziente.**

induzione della resistenza in paziente fragile

paziente
fragile

infezione
ricovero
TERAPIA
EMPIRICA



**sviluppo
resistenza**
ESBL
carbapenemasi



**colonizzazione
da germi MDR**



**infezione
da germi MDR**

paziente con LAM
2° ciclo di CT
non colonizzazioni

infezione
ricovero
TERAPIA
EMPIRICA

LUGLIO
22

episodio febbrile
(UTI da
Kl. pneumoniae)
TERAPIA EMPIRICA:
piperacillina-tazobactam
tamp. faringeo pos
Enterobacter cloacae
complex
no resistenze

sviluppo
resistenza

LUGLIO
28

ESBL
carbapenemasi

les. cutanea
Enterobacter cloacae
complex MDR
presenza di gene VIM

tamp rettale pos
Enterobacter cloacae
complex MDR
presenza di gene VIM

AGOSTO
12

colonizzazione
da germi MDR

infezione
da germi MDR



MECCANISMI DI RESISTENZA ACQUISITA:

- produzione di enzimi che idrolizzano gli antibiotici β -lattamici (β -lattamasi)
- blocco della penetrazione di antibiotici nella cellula batterica (pompe di efflusso, porine)

germi Gram negativi:

ESBL (extended spectrum β -lactamase)

CARBAPENEMASI β -lattamasi sec. classi di AMBLER A-B-D

cl. A **KPC** gene *bla*_{KPC}

cl. B **VIM-NDM-IMP** gene *bla*_{VIM} *bla*_{NDM} *bla*_{IMP} metallo β -lattamasi (MBL)
idrolizzano tutti gli anelli β -lattamici

cl. C **AmpC** β -lattamasi gene *bla*_{AmpC}

cl. D **OXA** gene *bla*_{OXA}

CP-CRE: CARBAPENEMASE producer

non-CP-CRE: ESBL o AmpC +
efflux pumps or porine loss/mutation

- impatto clinico per capacità di idrolisi dei carbapenemi e di diffusione geografica
- geni di resistenza contenuti in plasmidi, elementi mobili, per cui potenzialmente trasmissibili per via verticale ed orizzontale

The substantial burden of disease, together with the paucity of available treatments and slowly progressing antibiotic pipeline have led **the World Health Organization** to prioritize **four MDR-GNB phenotypes** as of critical priority for future research and development investments:

- **CR-*Acinetobacter baumannii***
- **CR-*P. aeruginosa***
- **CR- *Enterobacterales***
- **3GCephRE (third-generation cephalosporin resistant *Enterobacterales*)**

ESKAPE pathogens

- ***MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus)***
- ***VRE (vancomycin-resistant Enterococcus spp.)***

MDR-GPB

Tacconelli E, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318e27

World Health Organization (WHO). Call to action on antimicrobial resistance 2021. <https://www.who.int/news/item/30-07-2021-call-to-action-on-antimicrobial-resistance-2021#>

Gestione delle infezioni da germi multi resistenti in oncoematologia

- perchè è importante parlarne
- la situazione nei centri AIEOP
- abbiamo linee guida?
- e in pediatria?



StUdio prospettico sulle
Batterlemle febbrili nei
pazienTi
Oncoematologici pediatrici

Codice Protocollo: SuBitO

Responsabile Scientifico:
Dr. Simone Cesaro
Oncoematologia Pediatrica -
AOUI Verona

Studio prospettico multicentrico
su incidenza, eziologia e
resistenza
di batteriemie febbrili
nei pazienti oncoematologici
pediatrici

Obiettivo primario: Incidenza batteriemie
febbrili da germi **Gram-negativi multi-
resistenti agli antibiotici (MDR)**

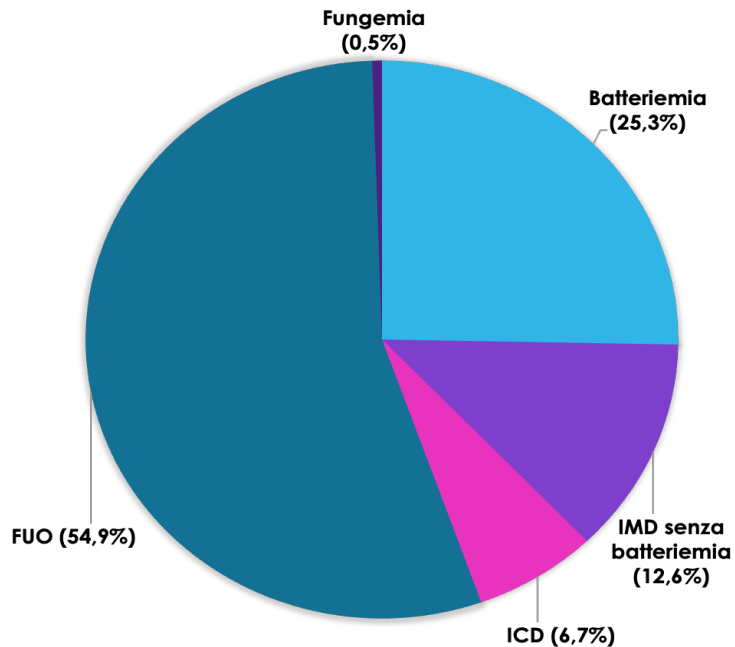
patologie di base

- **23** centri AIEOP
- **637** pazienti (**380 M**)
- Età mediana **7,4**
- **1131** episodi febbrili
- **67%** diagnosi di **leucemia/linfoma**
- **72,6%** prima diagnosi di malattia

Patologia di base	% (N)
Leucemia acuta	57,4 (366)
Leucemia linfoblastica acuta (LLA)	47,6 (303)
Leucemia mieloide acuta (LAM)	8,3 (53)
Mielodisplasie (MDS)	1,6 (10)
Linfoma	9,6 (61)
Linfoma di Hodgkin (LH)	2,5 (16)
Linfoma non-Hodgkin (LNH)	7,1 (45)
Altre malattie non neoplastiche	7,1 (45)
Sarcoma di Ewing	4,4 (28)
Tumori del SNC	3,9 (25)
Neuroblastoma	3,8 (24)
Altri sarcomi non rhabdomyosarcoma	3,0 (19)
Rhabdomyosarcoma (RMS)	2,5 (16)
Altre patologie	8,3 (53)

eziologia degli episodi febbrili

- 54,9% FUO (621)
- 25,3% IMD con batteriemia (286)
- 12,6% IMD senza batteriemia (142)
- 6,7% ICD (76)
- 0,5% fungemie (6)

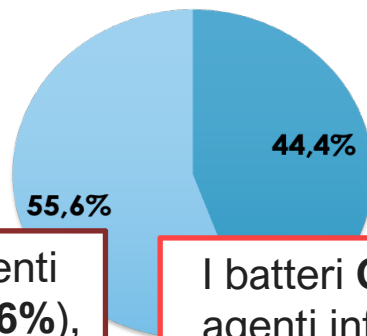


Gram-negativi

Batteri isolati nelle emocolture positive

Gram-positivi

Batteri Gram-negativi	% (N) Tot. 188
Enterobacteriaceae	59,6 (112)
<i>Escherichia coli</i>	25,5 (48)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17,0 (32)
<i>Enterobacter cloacae</i>	9,0 (17)



Batteri Gram-positivi	% (N) tot. 150
Stafilococchi	68,0 (102)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14,0 (21)
Altri stafilococchi	54,0 (81)
Streptococchi	12,7 (19)
<i>Streptococcus</i>	10,7 (16)

I batteri **Gram-negativi** sono stati gli agenti infettivi più rilevati nelle emocolture (**55,6%**), con il prevalente riscontro di ***E. coli*** (**25,5%**), ***Ps. aeruginosa*** (**21,8%**) e ***Kl. Pneumoniae*** (**17,0%**)

I batteri **Gram-positivi** sono stati i secondi agenti infettivi più rilevati (**44,4%**): a prevalere sono stati gli ***Stafilococchi non aurei*** (**51,9%**), seguiti da ***S. aureus*** (**13,5%**)

abbiamo con batteriemia.

isolati complessivamente **338 batteri** di cui **188 (55.6%) Gram-negativi** e **150 (44.4%) Gram-positivi**

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,2 (6)
Altri non fermentanti	7,4 (14)
Altri Gram-negativi	8,0 (15)

Enterococchi	7,3 (11)
<i>Enterococcus faecium</i>	4,7 (7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,0 (3)
<i>Enterococcus avium</i>	0,6 (1)
Altri Gram-positivi	12,0 (18)

Resistenze per batteri Gram-positivi

Resistenze per classi di antibiotici					
	Oxacillin a	Vancomycin a	Daptomicina	Linezolid	Clindamicina
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10,0 (2/20)	/ (0/12)	8,3 (1/12)	/ (0)	25,0 (5/20)
Altri stafilococchi non aurei	80,5 (62/77)	1,4 (1/74)	2,9 (2/70)	/ (0)	45,3 (34/75)
Streptococchi	-	/ (0)	-	/ (0)	20,0 (3/15)
Enterococchi	-	9,1 (1/11)	/ (0/1)	/ (0)	-
Altri Gram+	50,0 (1/2)	7,7 (1/13)	/ (0/1)	/ (0)	38,5 (5/13)

Resistenze per batteri Gram-negativi

Resistenze per classi di antibiotici

	Cefalosporine 3° e 4°	Pip/tazo	Amminoglicosidi	Carbapenemi	Chinoloni	MDR
				% (N)	% (N)	% (N)
E. coli				/ (0/40)	31,0 (13/42)	8,9 (4/45)
K. pneumoniae				14,3 (4/28)	40,0 (12/30)	29,0 (9/31)
E. coli				12,5 (2/16)	25,0 (4/16)	18,8 (3/16)
Sei Gram-negativi				/ (0/3)	/ (0/3)	/ (0/3)
Altri Gram-negativi				10,0 (1/10)	9,1 (1/11)	9,1 (1/11)
P. aeruginosa	84,2 (32/38)	83,8 (31/37)	10,5 (4/38)	76,3 (29/38)	84,2 (32/38)	78,9 (30/38)
S. maltophilia	/ (0/1)	-	-	-	/ (0/2)	/ (0/2)
Altri non fermentanti	100,0 (8/8)	100,0 (8/8)	8,3 (1/12)	46,2 (6/13)	81,8 (9/11)	53,8 (7/13)
Altri Gram-	42,9 (3/7)	37,5 (3/8)	50,0 (2/4)	25,0 (2/8)	37,5 (3/8)	16,7 (2/12)
Totale	48,1 (77/160)	44,7 (68/152)	16,4 (26/159)	28,2 (44/156)	46,0 (74/161)	32,7 (56/171)

Le resistenze per i Gram-negativi sono allarmanti:

32,7% di germi MDR

48,1% dei ceppi resistenti alle cefalosporine di 3° e 4° generazione,

44,7% a piperacillina-tazobactam,

28,2% ai carbapenemi

Resistenze per classi di antibiotici

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozano-tazobactam
	% (N)	% (N)
<i>E. coli</i>	/ (0/22)	12,5 (2/16)
<i>K. pneumoniae</i>	6,3 (1/16)	26,7 (4/15)
<i>E. cloacae</i>	22,2 (2/9)	25,0 (2/8)
<i>Serratia</i>	/ (0/2)	/ (0/2)
Altre Enterobacteriaceae	/ (0/1)	/ (0/2)
<i>P. aeruginosa</i>	13,0 (3/23)	16,7 (4/24)
<i>S. maltophilia</i>	-	-
Altri non fermentanti	-	-
Altri Gram-	100.0 (1/1)	/ (0/1)

	MDR (2018/2019)	MDR (2020/2022)	P-value
	% (N)	% (N)	
<i>E. coli</i>	12.0 (11)	8,9 (4)	0,6
<i>K. pneumoniae</i>	38.8 (19)	29,0 (9)	0,4
Altre Enterobacteriaceae	15.6 (7)	13,3 (4)	0,8
<i>P. aeruginosa</i>	8.3 (4)	78,9 (30)	<0,0001
Totale	16.1 (45)	32.7 (56)	<0,0001

Incidenza di batteri **Gram-negativi MDR**
biennio 2020/2022 **vs** 2018/2019:

L'incidenza di **Gram-negativi MDR** è risultata
significativamente aumentata ($p < 0,0001$)
rispetto a quanto riscontrato dai centri italiani
nel periodo 2018/2019 → **dal 16,1% al 32,7%**
***P. aeruginosa* MDR (8,3% → 78,9%)**

appropriatezza della terapia antibiotica nelle batteriemie da Gram-negativi

Terapia nelle prime 96h → Non appropriata Appropriata* Informazione mancante			
	% (N)	% (N)	% (N)
Batteriemie da Gram-negativi	12,0 (20/167)	77,2 (129/167)	10,8 (18/167)

Nell'83,5% dei casi è stata eseguita una terapia di combinazione

*Terapia appropriata per:

- 1 antibiotico → 65 episodi
- 2 antibiotici → 50 episodi
- 3 antibiotici → 13 episodi
- 4 antibiotici → 1 episodio

outcome a 30 e a 90 giorni

	Episodio				Total N=1125
	IMD con batteriemia N=286	IMD senza batteriemia N=142	ICD N=76	FUO N=621	
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
Outcome a 30 giorni dall'episodio					
Risoluzione completa	92.0 (263)	90.8 (129)	84.2 (64)	96.9 (602)	94.0 (1058)
Miglioramento ma con terapia in corso	3.5 (10)	2.8 (4)	13.2	1.3	2.8 (32)
Stabile	0.7 (2)				
Peggioramento	1.0 (3)				
Informazione mancante	2.8 (8)				

mortalità a 90 giorni:

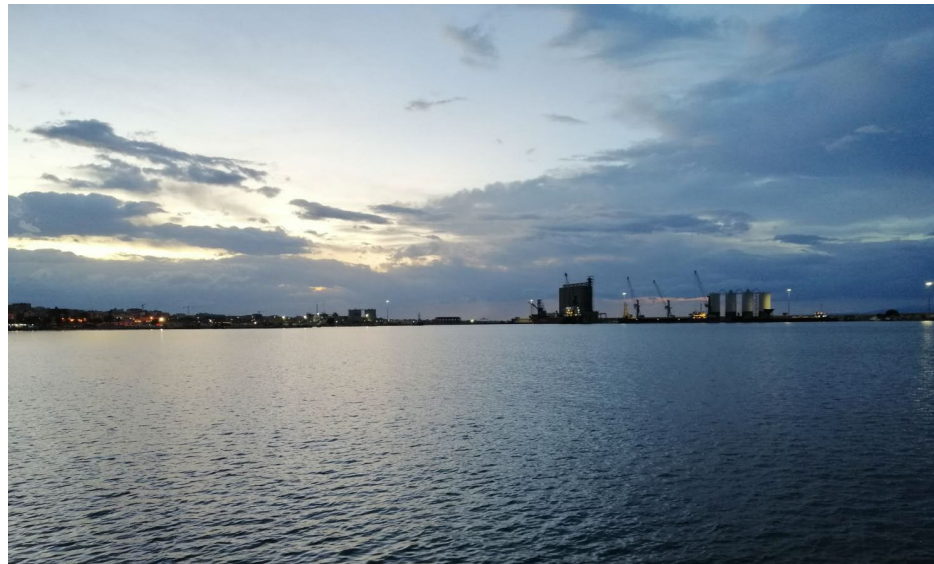
- **1,4%** sui pazienti arruolati (**9/637**)
- **2.7%** sui pazienti con batteriemia (**6/221**)

**La mortalità attribuibile infettiva è stata dell'1,3%,
(3/221 pazienti con batteriemia)**

	Episodio				Total N=1125
	IMD con batteriemia N=286	IMD senza batteriemia N=142	ICD N=76	FUO N=621	
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
Outcome a 90 giorni dall'episodio					
Risoluzione completa	95.1 (272)	94.4 (134)	96.1 (73)	96.5 (599)	95.8 (1078)
Miglioramento	0.7 (2)	/ (0)	1.3 (1)	0.3 (2)	0.4 (5)
	/ (0)	/ (0)	/ (0)	/ (0)	0.2 (2)
	0.7 (1)	1.3 (1)	0.3 (2)	0.3 (2)	0.5 (6)
	4.9 (7)	1.3 (1)	2.9 (18)	3.0 (34)	

Gestione delle infezioni da germi multi resistenti in oncoematologia

- perchè è importante parlarne
- la situazione nei centri AIEOP
- abbiamo linee guida?
- e in pediatria?



Cosa dicono le linee guida **pazienti adulti**

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



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 Paul¹,
Robert A. Bonomo²,
Stephan Harbarth³,
Mario Tumbarello⁴,
Yunsong Yu⁵,
Evelina Tacchini⁶

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES

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

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ & Cornelius J. Clancy⁶



CID 2023



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 Grossiⁱ, Federico Pea^{h,j}, Gian Maria Rossolini^k, Maurizio Sanguinetti^l, Mario Sestini^m, Claudio Scarparoⁿ, Mario Tumbarello^o, Matteo Bassetti^{c,d,2}, Francesco Luzzaro^{q,2}, Marco Tinelli^{s,2}

Int J Antimic Ag 2022



- test diagnostici rapidi: fenotipico e molecolare
- antibiotic stewardship
- terapia empirica
- ruolo della TDM
- switch a terapia per os
- colture di sorveglianza

- test diagnostici rapidi: fenotipico e molecolare
- antibiotic stewardship program (ASP)
- terapia empirica
- ruolo della TDM
- switch a terapia per os
- colture di sorveglianza

interventi coordinati per migliorare l'**uso appropriato di terapia antimicrobica selezionando il farmaco** ed il **regime di somministrazione ottimali**, incluse la **dose**, la **durata di terapia** e la **via di somministrazione**, per ottimizzare l'**outcome clinico** e gli **effetti collaterali**

- offre un supporto step-by-step al clinico
- ASP facilita la antibioticoterapia mirata
- facilita la rapida de-escalation
- riduce l'insorgenza di antibiotico-resistenze

antibiotic stewardship programs (ASPs)

ASP ha ridotto la prescrizione di antibiotici ad ampio spettro
ha migliorato l'appropriatezza della antibiotico terapia
con conseguente riduzione degli effetti collaterali ad antibioticoterapia
senza differenze in mortalità correlata ad infezione

interventi di ASPs

- aggiornamento e diffusione di linee guida
- formazione del personale medico (meeting e questionari)
- diretta collaborazione e discussione sulla antibioticoterapia fra il pediatra oncologo e lo specialista del team di ASP

rischio potenziale: allungamento dei tempi di inizio di terapia antibiotica in pazienti critici

Gerber JS, Jackson MA, Tamma PD, Zaoutis TE; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES SOCIETY. Antibiotic Stewardship in Pediatrics. Pediatrics. 2021 Jan;147(1):e2020040295. doi: 10.1542/peds.2020-040295. PMID: 33372120.

Muratore E, et al. Antimicrobial Stewardship Interventions in Pediatric Oncology: A Systematic Review. J Clin Med. 2022 Aug 4;11(15):4545. doi:10.3390/jcm11154545

"New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria

1. plazomicin
2. eravacycline
3. cefiderocol
4. ceftazidime/avibactam
5. ceftolozane/tazobactam
6. meropenem/vaborbactam
7. imipenem/relebactam
8. (temocillin)

- **all** of these new antibiotics are active against ESBL
- **almost all** of them are active against CPE caused by KPC beta-lactamase
- **only some** of them are active against CPE due to MBL or OXA beta-lactamases.

new agents in phase 3 clinical trials: aztreonam-avibactam, cefepime-enmetazobactam, cefepime-taniborbactam, cefepime-zidebactam, sulopenem, tebipenem, and benapenem

Karvouniaris M, et al. Novel Antimicrobial Agents for Gram-Negative Pathogens. Antibiotics (Basel). 2023 Apr 16;12(4):761. doi: 10.3390/antibiotics12040761.

Yusuf E, et al. An Update on Eight "New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. J Clin Med. 2021 Mar 4;10(5):1068. doi: 10.3390/jcm10051068.

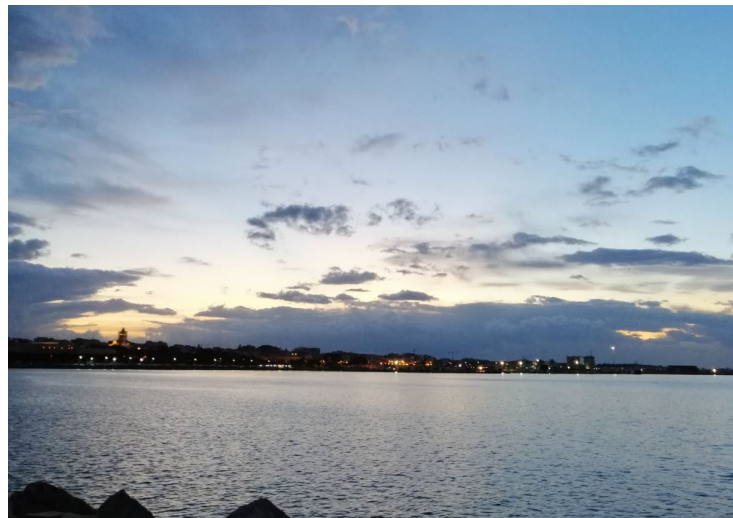
Potential *in vitro* activity of antibiotics against target carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and approved indications

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL	Current clinical indications/approval
New antibiotics								
Ceftolozane-tazobactam	No	Yes	Yes	No	No	No	No	FDA and EMA approved for cUTI, cIAI, HAP and VAP
Ceftazidime-avibactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	Yes	No	FDA and EMA approved for cIAI and cUTI, HAP and VAP, and (in EMA only) for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Meropenem-vaborbactam	No	Yes	No	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI, EMA approved for cUTI, HAP and VAP, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Imipenem-cilastatin/ relebactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI and cIAI; EMA approved for HAP and VAP and for BSI with a suspected respiratory source, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Plazomicin	No	Yes	+/-	Yes	Yes	Yes	+/-	FDA approval cUTI, EMA application withdrawn
Eravacycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA and EMA approved for cIAI
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA cUTI, HAP and VAP; EMA for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options

Paul M, et al. 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). Clin Microbiol Infect. 2022 Apr;28(4):521-547.

Gestione delle infezioni da germi multi resistenti in oncoematologia

- perchè è importante parlarne
- la situazione nei centri AIEOP
- abbiamo linee guida?
- e in pediatria?



Gestione delle infezioni da germi multi resistenti in oncoematologia

- **e in pediatria?**
- **non ci sono linee guida pediatriche**

recommendations to their local infrastructure and local epidemiology.

The ECIL-8 panel identified research gaps that need to be addressed in future studies. The worldwide emerging resistance of bacterial pathogens is of major concern, and new antibiotics and concepts for treatment are urgently needed. Fortunately, antibiotic stewardship has entered paediatric oncology, with benefits already shown in targeted and untargeted antimicrobial therapy.⁷⁷ Clinical trials are needed to define risk groups in which the benefits of antibacterial prophylaxis outweigh the

Policy Review

8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation



Thomas Lehrnbecher, Dina Averbuch, Elio Castagnola, Simone Cesaro, Roland A Ammann, Carolina Garcia-Vidal, Jukka Kanerva, Fanny Lantermier, Alessio Mesini, Malgorzata Mikulska, Dorothea Piana, Nicole Ritz, Monica Slavin, Jan Styczynski, Adilia Warris, Andreas H Groll, on behalf of the 8th European Conference on Infections in Leukaemia

Paediatric patients with cancer and those undergoing haematopoietic cell transplantation are at high risk of bacterial infections. *Lancet Oncol* 2021

alcune considerazioni in oncoematologia pediatrica

- i **protocolli terapeutici** per paz pediatrici sono spesso **di elevata intensità**, con cicli ripetuti che espongono a rischio di episodi infettivi, antibioticotераpie ripetute e rischio di acquisizione di AMR
- i bambini solitamente non sono inclusi nei programmi clinici di sviluppo dei nuovi antibiotici, con conseguente frequente utilizzo di **farmaci off-label**
- i dati di farmacocinetica (PK) derivati da studi su paz adulti vengono spesso utilizzati per calcolare le dosi pediatriche
- la variabilità di **PK nella popolazione pediatrica richiede un esteso uso di “therapeutic drug monitoring” (TDM)** per raggiungere il target farmacodinamico ed evitare tossicità correlate al farmaco
- in pazienti critici **dosi elevate** o **tempi di infusione prolungati** favoriscono il raggiungimento del target

nuovi antibiotici in pediatria

approvati da EMA ed FDA in età pediatrica:

- 1. Ceftazidime/avibactam**
- 2. Ceftozolane/tazobactam**

riportati in case report:

- 3. Imipenem/Cilastatina/relebactam**
- 4. meropenem/vaborbactam**
- 5. cefiderocol**

nuovi antibiotici in pediatria

approvati da EMA ed FDA in età pediatrica:

1. Ceftazidime/avibactam



ESBL, AmpC, **KPC**, **OXA48**



MBL, CR-AB

dose ev in 2 h x 3 volte/die:

3 - 6 m: **40 mg/kg ceftazidime / 10 mg/kg avibactam**

>6 m - 18 aa (<40kg): **50 mg/Kg (max 2g) ceftazidime / 12,5 mg/kg (max 0,5 g) avibactam**

>40 kg: **2g ceftazidime / 0,5 g avibactam**

NOTE: buona penetrabilità SNC

per MBL Ceft/avi + aztreonam

TDM+i.c. possibile utilizzo salvavita “real-life “



segnalate resistenze (R) a ceft/avi
possibile insorgenza di R durante trattamento
possibile cross R con Cefiderocol

2. Ceftozolane/tazobactam



ESBL, *Ps. aeruginosa* MDR



MBL, KPC, OXA48,
CR-AB

dose ev in 1 h x 3 volte/die:

>3 m - 18 aa: **20 mg/Kg (max 1g) ceftozolane / 10 mg/kg (max 0,5 g) tazobactam**

fino a 30-40 mg/kg (max 2 g) di ceftozolane

nuovi antibiotici in pediatria

riportati in case report:

3. Imipenem/Cilastatina/relebactam

dose: 0-12 aa 15/15/7.5 mg/kg
12-18 aa 500/500//250 mg ogni 6 h in 30 min



ESBL, KPC,
MDR-Ps. aeruginosa



MBL, OXA48
CR-AB, *St. Malt*

4. Meropenem/vaborbactam

dose: 0-18 aa 40/40 (dose max 2g/2g) mg/kg ogni 8 h in 3 h
NOTE: infusioni prolungate per paz ICU

ESBL, AmpC, KPC,
MDR-Ps. aeruginosa

MBL, OXA48
CR-AB, *St. Malt.*

5. Cefiderocol

dose: 3 m-18 aa P <34 kg 60 mg/kg
P >34 kg 2 g ogni 8 h, in 3 h

NOTE: da riservare a CPE MBL o
ad altri MDR-GNB se non disponibili altri antibiotici

ESBL, KPC,
MBL, OXA48
MDR-Ps. aeruginosa
CR-AB

nuovi antibiotici o vecchi antibiotici?

VECCHI ANTIBIOTICI per il trattamento di infezioni da germi MDR:
polimixine (colistina), tigecyclina, aminoglicosidi, aztreonam, fosfomicina, usati spesso in terapie di combinazione.

l'epidemiologia locale dei microorganismi MDR gioca un ruolo fondamentale nella scelta

le decisioni terapeutiche richiedono consulenza di esperti (ASPs) ed approccio *personalizzato* al paziente

3GCephRE (3rd Generation Cephalosporin Resistant Enterobacterales)

ESBL: imipenem/cilastatine, meropenem

mild infection: piperacillin/tazobactam

avoid using new antibiotics

AmpC: meropenem, cefepime

CRE (Carbapenem Resistant Enterobacterales) (incl. Carbapenemase producing Enterobacterales)

CRE KPC: ceftazidime/avibactam, (meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatina/relebactam)

CRE OXA-48: ceftazidime/avibactam, cefiderocol

CRE MBL (VIM, NDM, IMP): Cefiderocol

ceftazidime/avibactam + aztreonam

“old antibiotics” in combination therapy*: aminoglycoside, tigecycline, colistin or fosfomycine

*no availability of new antibiotics - AST results

DTR-PA (Difficult to Treat Pseudomonas Aeruginosa)

MDR-PA: “old antibiotics” in combination therapy*: aminoglycoside + colistin
meropenem extended infusion (if no CP)

DTR-PA: ceftazolidime/tazobactam, ceftazidime/avibactam, (imipenem/relebactam)

MBL producer: cefiderocol

CR-AB (Carbapenem Resistant Acinetobacter Baumannii)

combination therapy*: - ampicillin/sulbactam (high dose sulbactam) + colistin or tigecycline
- cefiderocol

*until clinical improvement is observed

trattamento antibiotico efficace in pazienti pediatrici con infezioni severe:

- **identificazione** colturale e molecolare **rapida del patogeno**, considerando la **epidemiologia locale**
- **immediato inizio di terapia antibiotica** selezionando agenti verosimilmente suscettibili con adeguata penetrazione nel **sito di infezione**
- **monitoraggio delle dosi e degli intervalli** di somministrazione per favorire l'attività battericida: il dosaggio adeguato previene l'insorgenza di nuove resistenze e preserva la disponibilità dei nuovi antibiotici
- **monitoraggio dell'insorgenza di resistenze**



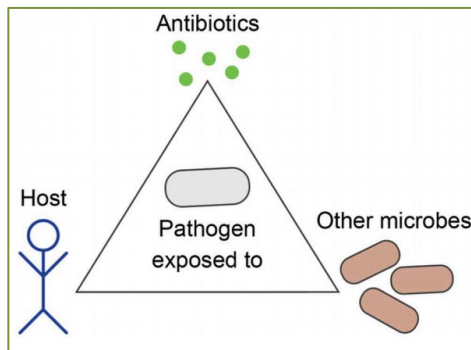
individualized patient care
↕
public health considerations

Evolutionary Approaches to Combat Antibiotic Resistance: Opportunities and Challenges for Precision Medicine

Matthias Merker^{1,2,3}, Leif Tueffers^{3,4}, Marie Vallier^{3,5}, Espen E. Groth^{3,4,6},
Lindsay Sonnenkalb¹, Daniel Unterwiesing^{3,5}, John F. Baines^{3,5}, Stefan Niemann^{1,2,3†} and
Hinrich Schulenburg^{3,4†}*

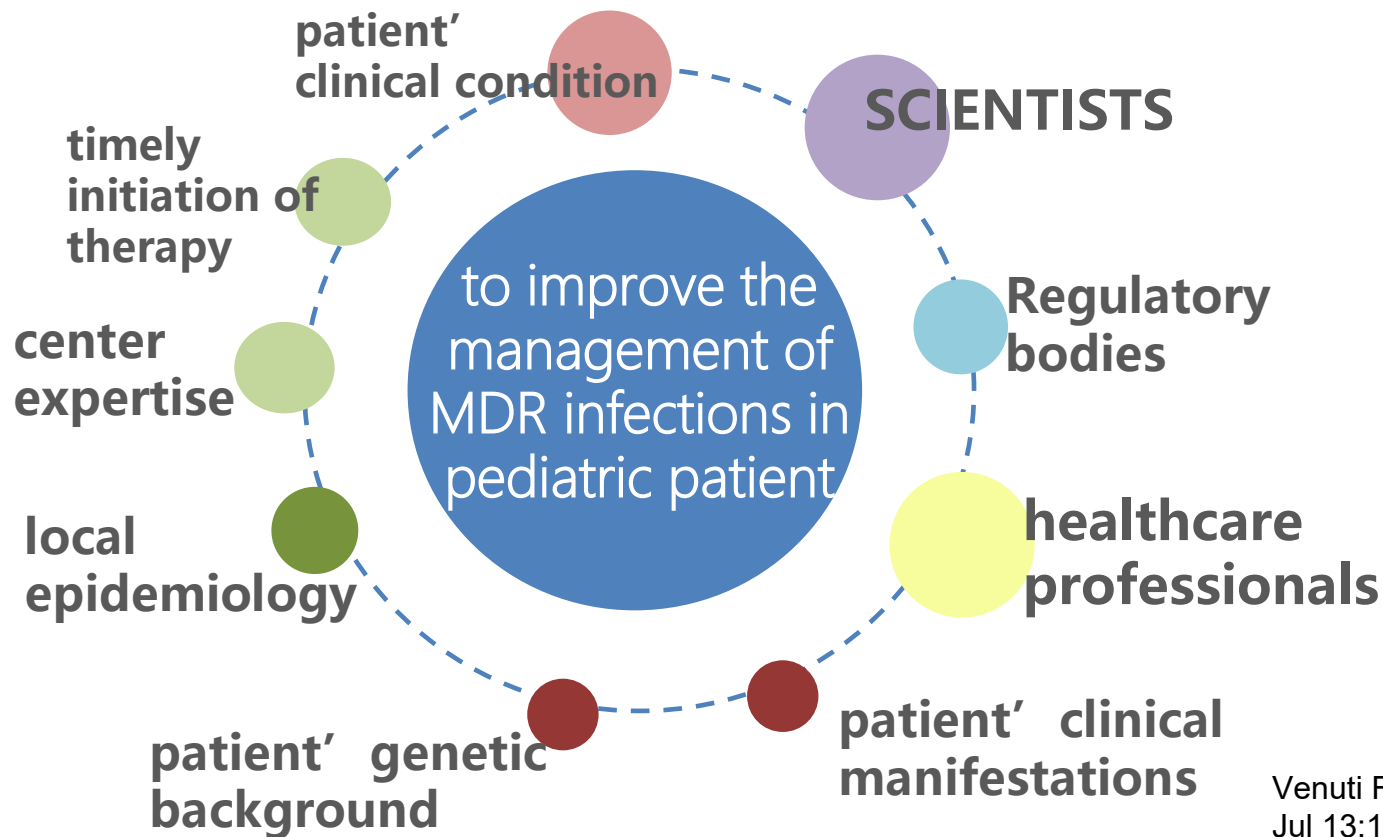
Evolution of pathogens lies at the core of AMR crisis, which enables rapid adaptation to the selective pressures imposed by antimicrobial usage in both medical treatment and agriculture, consequently promoting the spread of resistance genes or alleles in bacterial populations.

patients stratified based on
host, microbiome and pathogen
characteristics,
in order to deliver
the most effective and sustainable
treatment



“...characterize bacterial infections, including **identification of the pathogen taxa**, the **site of infection(s)**, **phenotypic and genotypic drug resistance profiles**, but also individual host and microbiome characteristics for better and more sustainable treatments.”

“physicians may run into an **ethical dilemma** when weighing the **benefit for the individual patient** against the **benefit for the public**”



Gestione delle infezioni da germi multi resistenti in oncoematologia

troppo o troppo poco?

~~“one size fits all”~~

dai protocolli per tutti alla medicina personalizzata

antibiotic stewardship

uso razionale dei nuovi antibiotici

“attraverso la promozione della conoscenza
poter cambiare la pratica clinica”

Grazie

