



Network di Microbiologia e Virologia del Nord Est

Incontro di Aggiornamento

**Le carbapenemasi: aspetti clinici, diagnostici e
misure di prevenzione**

27 febbraio 2014

**Auditorium Ospedale S. Chiara
Trento**

Impatto della diffusione delle carbapenemasi nell'antibioticoterapia

Claudio Paternoster – Malattie Infettive - Trento

Impatto della diffusione delle carbapenemasi nell'antibioticoterapia

Le carbapenemasi sono beta-lattamasi in grado di conferire resistenza estesa ai beta-lattamici compresi i carbapenemi

Classificazione:

- **Classe A:** → **Serine enzymes** (SME, NMC, IMI, GES, KPC)
- **Classe B** → **MBLs** (IMP, VIM, GIM, SPM, SIM, NDM-1)
- **Classe C** → **AmpC-type enzymes**
- **Classe D** → **OXA-type enzymes** (OXA-23, 24/40, 48, 51, 58)

Classe A, C, D = serine-based beta-lattamasi

Classe B = metallo beta-lattamasi (zinc-based mechanism)

Impatto della diffusione delle carbapenemasi nell'antibioticoterapia

I carbapenemi costituiscono una importante nicchia nel trattamento antibiotico dovuta al fatto che questi farmaci possiedono attività nei confronti delle cefalosporinasi cromosomiche e delle beta lattamasi a spettro esteso (ESBL) prodotte da molti batteri gram-negativi

L'emergenza di beta-lattamasi in grado di idrolizzare i carbapenemi ha minacciato l'utilità di questa classe di antibiotici e ci porta un passo avanti verso la sfida dei **gram-negativi ««extreme drug resistance»» (XDR)**

Jacoby GA et al. The new beta-lactamases. N Eng J Med 2005; 352:380

Queenan AM et al. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007; 20:440

Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2007; 45:1179

Carbapenem-resistance, Multidrug-resistance, Extended Drug-resistance & Pandrug-resistance

La resistenza ai Carbapenemi in *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e nei confronti delle *Enterobacteriaceae* si associa frequentemente a resistenze in molte altre classi di antibiotici in quanto il gene che codifica tale resistenza è localizzato su elementi mobili che contengono geni di resistenza per altri antibiotici

MDR = multidrug-resistant (resistente a tutti gli antibiotici in almeno 3 classi potenzialmente attive)

XDR = extensively drug-resistant (resistente a tutti gli antibiotici tranne 2 o meno classi potenzialmente attive)

PDR = pandrug-resistant (resistente a tutti gli antibiotici di tutte le classi testate)

Magiorakos AP et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 18(3), 268-281 (2012)

Carbapenemasi: QUADRI CLINICI

I microrganismi produttori di carbapenemasi possono provocare **infezione** o **colonizzazione asintomatica**

- Batteriemie, sepsi
- Polmoniti - VAP
- Infezioni urinarie
- Infezioni di CVC

Siti di isolamento:

- Escreato
- Tamponi rettali
- Cateteri
- Raccolte ascessuali
- Ferite chirurgiche



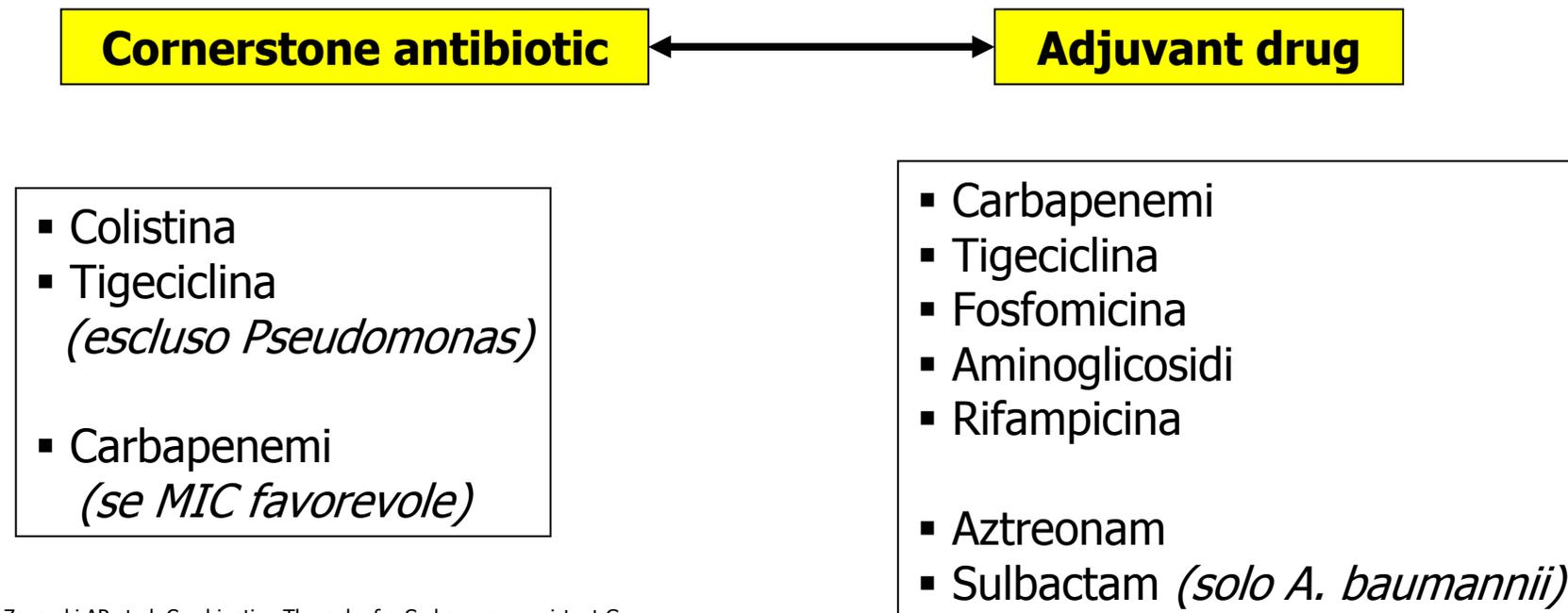
Carbapenemasi: TRATTAMENTO

- Il trattamento ottimale delle infezioni dovute a microrganismi produttori di carbapenemasi è **incerto** e le opzioni terapeutiche sono **limitate**
- Dal momento che la presenza di KPC o metallo-enzimi conferisce resistenza a tutte le penicilline, cefalosporine e carbapenemi la scelta del trattamento antibiotico deve basarsi sui risultati dei **test di sensibilità** su molecole appartenenti a classi diverse dai beta-lattamici e dai carbapenemi
- Sono necessari ulteriori test di sensibilità per colistina, aztreonam, tigeciclina, fosfomicina e rifampicina
- Inoltre, nonostante i limitati dati clinici disponibili, per i pazienti con infezioni gravi dovute a microrganismi gram-negativi produttori di carbapenemasi, a causa dell'elevata mortalità, viene suggerito l'utilizzo **di terapie antibiotiche di combinazione** con due o tre farmaci
- La gestione dei pazienti con infezioni dovute a batteri produttori di carbapenemasi deve essere effettuata in collaborazione con un esperto in trattamento di infezioni da microrganismi multi-resistenti

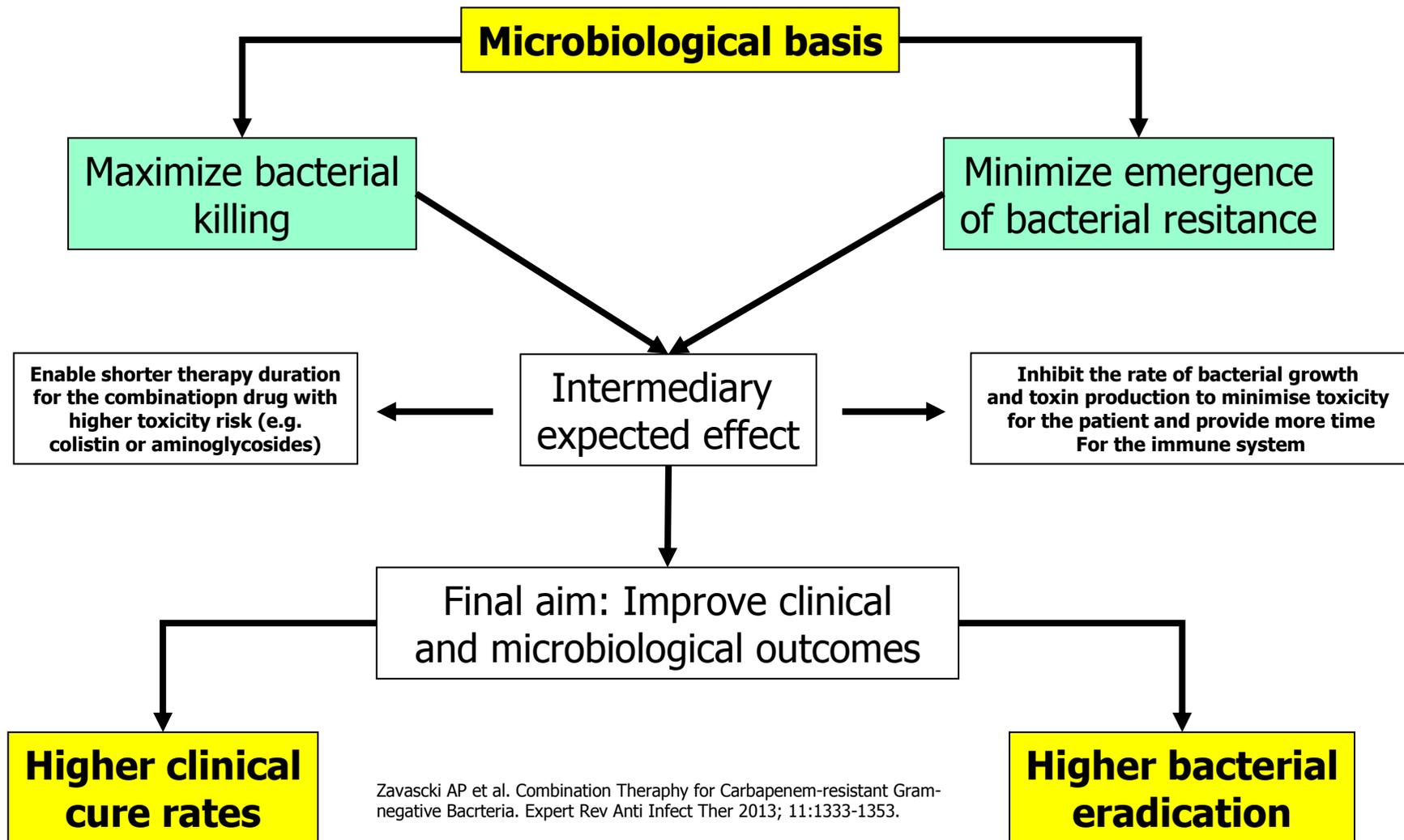
Livermore DM et al. Int J Antimicrob Agents 2011; 37:415

Conceptual Basis of Combination Therapy against Carbapenems-resistant Gram-negative bacteria

La terapia di combinazione nei confronti dei batteri **Gram-negativi produttori di carbapenemasi (CR-GNB)** si basa abitualmente su un antibiotico principale ("**cornerstone antibiotic**") nei confronti del quale il microrganismo risulta sensibile in vitro, associato ad un secondo antibiotico ("**adjuvant drug**") sensibile o no in vitro, in grado di migliorare il "killing" e/o minimizzare l'insorgenza di resistenze



Conceptual Basis of Combination Therapy against Carbapenems-resistant Gram-negative bacteria



Perché terapie di associazione?

Non sono disponibili studi clinici randomizzati (ad eccezione di un singolo studio che ha valutato l'associazione colistina + rifampicina su *A. baumannii* CR)

La maggioranza delle terapie di combinazione si basa su dati in vitro e/o studi su modelli animali

Colistina:

- possibili fallimenti in vivo per presenza di ceppi etero-resistenti e/o tolleranti
- limitato "bacterial killing"

Tigeciclina:

- non raccomandata in monoterapia nelle infezioni severe (es. VAP)
- attività batteriostatica

Possibili associazioni desunte da studi pre-clinici (in vitro o su modelli animali)

P. aeruginosa

- **Colistina + Carbapenemico (Meropenem o Doripenem)**
- **Colistina + Carbapenemico + Rifampicina**
- **Colistina + Carbapenemico + Amikacina o Tobramicina**
- **Meropenem + Tobramicina o Levofloxacin**

Possibili associazioni desunte da studi pre-clinici (in vitro o su modelli animali)

A. baumannii

- **Colistina + Carbapenemico (Meropenem o Imipenem)**
- **Colistina + Rifampicina**
- **Carbapenemico + Sulbactam**
- **Carbapenemico + Rifampicina**
- **Colistina + Tigeciclina**

Possibili associazioni desunte da studi pre-clinici (in vitro o su modelli animali)

Enterobacteriaceae (*K. pneumoniae* – *E. coli*)

- **Colistina + Carbapenemico (Meropenem o Imipenem)**
- **Colistina + Rifampicina**
- **Meropenem + Fosfomicina**
- **Colistina + Doripenem + Rifampicina**
- **Colistina + Tigeciclina + Meropenem**

Optimizing Antimicrobial Prescription in Combination Therapy

Colistina:

La colistina è l'antibiotico più comunemente utilizzato come «cornerstone» nella terapia delle infezioni da CR-GNB

Il parametro PK/PD che meglio si correla con l'attività battericida è il rapporto $(fAUC)/MIC$ anche se un preciso «target» non è ancora stato definito

Il dosaggio consigliato prevede una dose carico (LD) di 9 MU seguita da 4,5 MU ogni 12 ore EV

E' necessario aggiustare la dose di mantenimento in base alla funzionalità renale (per $CrCl < 60$ ml/min)

Optimizing Antimicrobial Prescription in Combination Therapy

Tigeciclina:

Antibiotico ad ampio spettro derivato della minociclina utilizzato in combinazione nella terapia delle infezioni da CR *Enterobacteriaceae* e CR *A. baumannii* (**non attiva su *P. aeruginosa***)

Il parametro PK/PD che meglio si correla con l'attività antibatterica è il rapporto $(fAUC)/MIC \geq 0.90$

Il dosaggio abituale (per MIC < 0.5 mg/L) prevede una dose carico di 100 mg seguita da 50 mg ogni 12 ore EV

Per MIC comprese tra 0.5 e 1 mg/L è possibile aumentare le dosi fino a 200 mg (dose carico), seguita da 100 mg ogni 12 ore EV

Se MIC > 1 mg/L se ne sconsiglia l'utilizzo (almeno nelle polmoniti)

Optimizing Antimicrobial Prescription in Combination Therapy

Carbapenemi:

Utilizzati nella terapia delle infezioni da CR GNB sia come farmaci principali («cornerstone») che adiuvanti (in base alla MIC)

Il parametro PK/PD che meglio si correla con l'attività battericida è il $fT > MIC > 40\%$ (raggiungibile fino a $MIC \leq 8 \text{ mg/L}$)

La modalità di somministrazione ottimale prevede l'infusione continua o prolungata di dosi elevate di antibiotico
(es. Meropenem 2 g ogni 8 ore ev infusi in 3-4 ore)

Nelle infezioni da KPC proposto l'utilizzo del doppio carbapenemico (ertapenem + meropenem o doripenem)

Optimizing Antimicrobial Prescription in Combination Therapy

Fosfomicina:

Antibiotico ad ampio spettro derivato dell'acido fosfonico caratterizzato da un **meccanismo d'azione unico**, ottimamente tollerato, praticamente esente da effetti collaterali significativi

E' disponibile sia come preparato orale (fosfomicina trometamolo) che per uso parenterale come sale disodico (non disponibile in Italia)

Il parametro PK/PD che meglio si correla con l'attività antibatterica non è completamente definito (concentrazione dipendente nel tempo?)

Non utilizzabile in monoterapia per la rapida insorgenza di resistenze

Dosaggio suggerito nelle infezioni da KPC: 20-24 g/die in 3-4 somministrazioni giornaliere

Optimizing Antimicrobial Prescription in Combination Therapy

Aminoglicosidi:

Antibiotici battericidi, concentrazione dipendenti con un importante effetto post-antibiotico in conseguenza del loro legame irreversibile con la subunità 30 S del ribosoma batterico

La tobramicina possiede la migliore efficacia nei confronti di *P. aeruginosa* e *A. baumannii* mentre **l'amikacina** presenta tassi di resistenza alle *Enterobacteriaceae* più bassi rispetto a gentamicina e tobramicina

Per gentamicina e tobramicina il dosaggio che garantisce i migliori effetti terapeutici mantenendo una bassa probabilità di tossicità renale è di **5 mg/Kg/die** in monosomministrazione giornaliera

Amikacina va utilizzata al dosaggio di **15 mg/kg/die**, sempre in monosomministrazione giornaliera

Optimizing Antimicrobial Prescription in Combination Therapy

Rifampicina:

Antibiotico battericida ad ampio spettro **utilizzabile solo in associazione** per la rapida insorgenza di resistenze sia in vitro che in vivo

Possiede una importante attività sinergica nei confronti della colistina, in particolare contro *A. baumannii*

Né il CLSI né L'EUCAST hanno definito i breakpoints nei confronti dei microrganismi Gram-negativi

Non è ben definito se il parametro PK/PD che meglio si correla con l'attività antibatterica sia il rapporto C_{max}/MIC o il rapporto AUC/MIC

Il dosaggio abituale è di 600 mg/die per via orale, ma sono stati utilizzati dosaggi fino a 600 mg ogni 8 ore

Optimizing Antimicrobial Prescription in Combination Therapy

Sulbactam:

Inibitore delle beta-lattamasi con struttura chimica simile ai beta-lattamici disponibile solo in associazione con ampicillina o cefoperazone

Possiede una importante attività intrinseca nei confronti di *A. baumannii*

Anche se sono disponibili solo pochi studi sembra che il parametro PK/PD che meglio si correla con l'attività antibatterica sia $fT > MIC$ anche se non è stato ancora definito un target specifico

Il dosaggio consigliato è di 2 g infusi in 4 ore ogni 8 ore EV (per MIC \leq 4 mg/L) da aumentare a 4 g infusi in 4 ore ogni 8 ore EV (per MIC fino a 16 mg/L)

Optimizing Antimicrobial Prescription in Combination Therapy

Aztreonam:

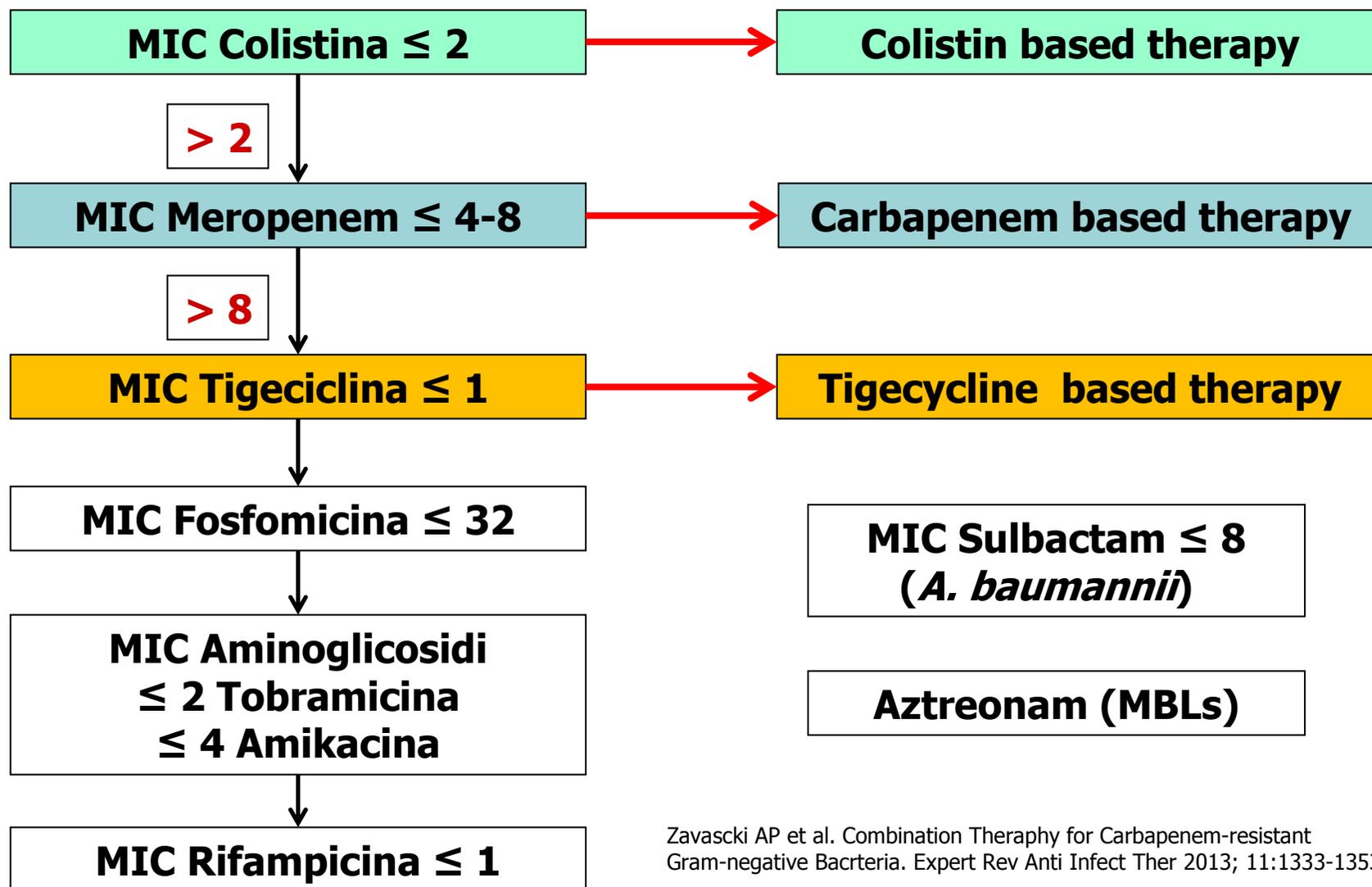
Antibiotico monobattamico con meccanismo d'azione simile alle beta-lattamine con **spettro d'azione selettivo nei confronti dei Gram-negativi aerobi**

L'aztreonam come tutti i monobattamici possiede una caratteristica unica all'interno delle beta-lattamine rappresentata dalla capacità di **non essere idrolizzato dalle metallo- β -lattamasi (MBLs)**

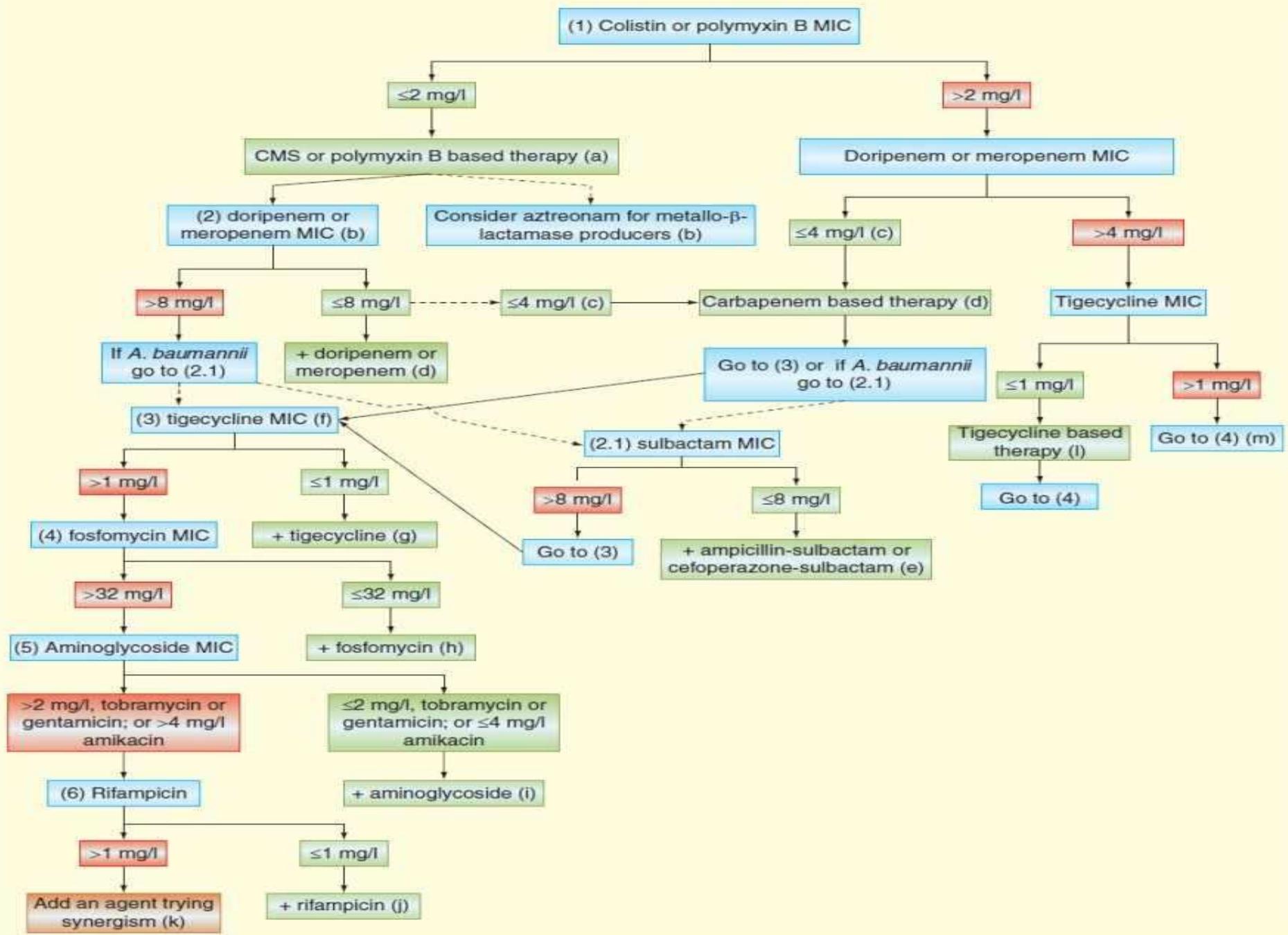
Il suo utilizzo è purtroppo limitato dal fatto che la maggior parte dei ceppi produttori di MBLs producono anche ES β L e/o enzimi AmpC in grado di idrolizzare l'aztreonam

In pratica l'unica indicazione riguarda quei pochi ceppi di GNB produttori esclusivamente di MBLs al dosaggio di **2 g ogni 6 ore infusi in 30' EV**, generalmente in associazione con un aminoglicoside o come adiuvante in una terapia di associazione (per MIC fino a 16 mg/L)

Flowchart for selecting mainstream and adjuvant therapy against Gram-negative bacteria



Zavascki AP et al. Combination Therapy for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:1333-1353.



Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases

L Silvia Munoz-Price, Laurent Poirel, Robert A Bonomo, Mitchell J Schwaber, George L Daikos, Martin Cormican, Giuseppe Cornaglia, Javier Garau, Marek Gniadkowski, Mary K Hayden, Karthikeyan Kumarasamy, David M Livermore, Juan J Maya, Patrice Nordmann, Jean B Patel, David L Paterson, Johann Pitout, Maria Virginia Villegas, Hui Wang, Neil Woodford, John P Quinn

	Years of collection and origin	Number of cases	Source of infection	Overall mortality	Mortality			Mortality with most frequent combinations	Mortality with most frequent monotherapy	Risk factors associated with mortality in multivariable analysis
					Combination treatment	Monotherapy	p value			
Tumbarello et al (2012) ¹³	2010–2011, Italy	125	Unknown (75; 60%), lower respiratory tract (28; 22%), urinary tract (17; 14%), line related (13; 10%), and other (5; 4%)	Crude 30 day mortality: 52 (42%)	27/79 (34%)	25/46 (54%)	0.002	Colistin with tigecycline (7/23; 30%), tigecycline with gentamicin (6/12; 50%), and tigecycline with colistin and meropenem (2/16; 13%)	Colistin (11/22; 50%), tigecycline (10/19; 53%), and gentamicin (4/5; 80%)	Septic shock at presentation, inadequate empirical therapy, APACHE score, and triple combination therapy
Zarkotou et al (2011) ⁸⁰	2008–2010, Piraeus, Greece	53	Primary bacteraemia (23; 43%), line related (12; 23%), respiratory tract (7; 13%), urinary tract (6; 11%), soft tissues (4; 8%), and CNS (1; 2%)	30 day attributable mortality: 18/53 (34%),* and crude mortality: 28/53 (53%)*	0/20 (0%)†	7/15 (47%)†	0.001	Colistin with tigecycline (0/9; 0%) and tigecycline with gentamicin (0/2; 0%)	Colistin (4/7; 57%), tigecycline (2/5; 40%), gentamicin (0/2; 0%), and carbapenem (1/1; 100%)	Absence of appropriate antimicrobial treatment combination, APACHE score, and age
Qureshi et al (2012) ¹⁴	2005–2009, New York City and Pittsburgh, USA	41	Line related (13; 32%), pneumonia (10; 24%), urinary tract (7; 17%), and primary bacteraemia (6; 15%)	Crude 28 day mortality: 16 (39%)‡	2/15 (13%)‡	11/19 (58%)‡	0.01	Carbapenem with colistin (1/5; 20%) and carbapenem with tigecycline (0/3; 0%)	Colistin (4/7; 57%); tigecycline (4/5; 80%) and carbapenem (2/4; 50%)	Absence of appropriate combination as definitive therapy

APACHE=acute physiology and chronic health evaluation. *Only included 35 patients who completed at least 48 h of appropriate antibiotic treatment. †Attributable mortality was assessed during the index hospitalisation. ‡28 day mortality among 34 patients who received definitive therapy.

Table 1: Treatment combinations and mortality among patients with bloodstream infections caused by Enterobacteriaceae producing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases

Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Mario Tumbarello,¹ Pierluigi Viale,² Claudio Viscoli,³ Enrico Maria Trecarichi,¹ Fabio Tumietto,² Anna Marchese,⁴ Teresa Spanu,⁵ Simone Ambretti,⁶ Francesca Ginocchio,³ Francesco Cristini,² Angela Raffaella Losito,¹ Sara Tedeschi,² Roberto Cauda,¹ and Matteo Bassetti^{3,7}

Background. The spread of *Klebsiella pneumoniae* (Kp) strains that produce *K. pneumoniae* carbapenemases (KPCs) has become a significant problem, and treatment of infections caused by these pathogens is a major challenge for clinicians.

Methods. In this multicenter retrospective cohort study, conducted in 3 large Italian teaching hospitals, we examined 125 patients with bloodstream infections (BSIs) caused by KPC-producing Kp isolates (KPC-Kp) diagnosed between 1 January 2010 and 30 June 2011. The outcome measured was death within 30 days of the first positive blood culture. Survivor and nonsurvivor subgroups were compared to identify predictors of mortality.

Results. The overall 30-day mortality rate was 41.6%. A significantly higher rate was observed among patients treated with monotherapy (54.3% vs 34.1% in those who received combined drug therapy; $P = .02$). In logistic regression analysis, 30-day mortality was independently associated with septic shock at BSI onset (odds ratio [OR]: 7.17; 95% confidence interval [CI]: 1.65–31.03; $P = .008$); inadequate initial antimicrobial therapy (OR: 4.17; 95% CI: 1.61–10.76; $P = .003$); and high APACHE III scores (OR: 1.04; 95% CI: 1.02–1.07; $P < .001$). Postantibiogram therapy with a combination of tigecycline, colistin, and meropenem was associated with lower mortality (OR: 0.11; 95% CI: .02–.69; $P = .01$).

Conclusions. KPC-Kp BSIs are associated with high mortality. To improve survival, combined treatment with 2 or more drugs with in vitro activity against the isolate, especially those also including a carbapenem, may be more effective than active monotherapy.

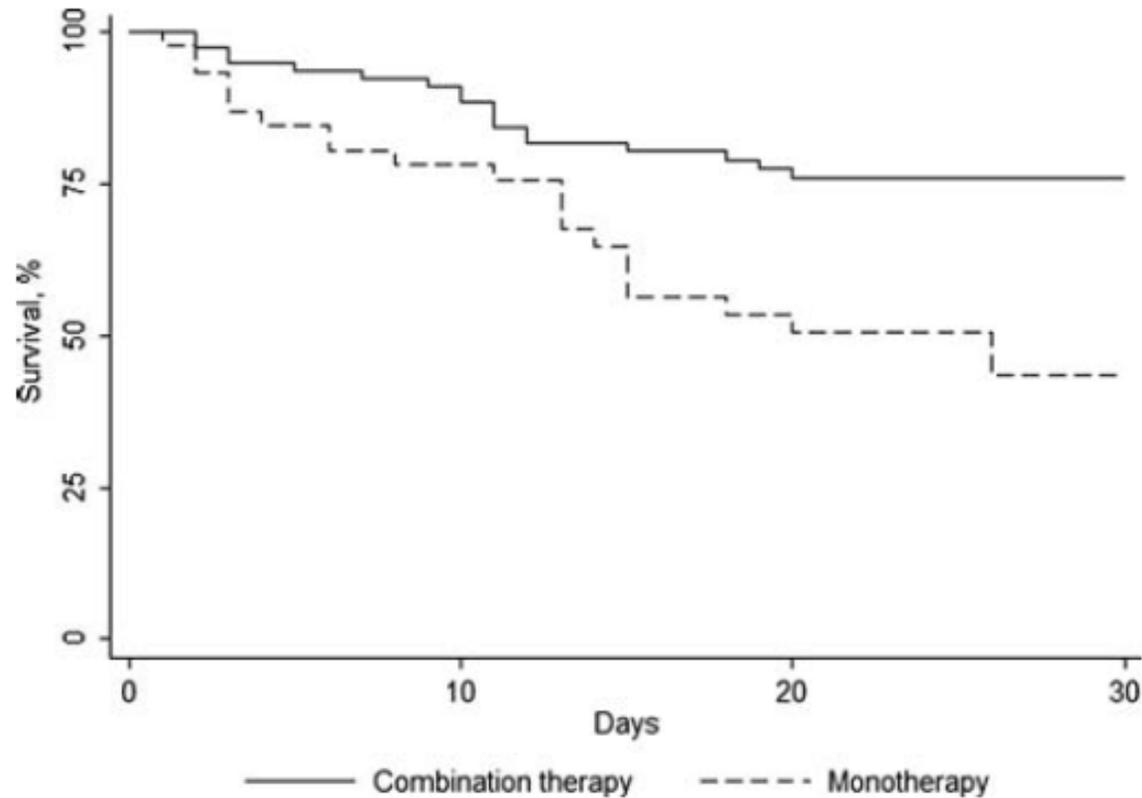
Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Mortality in Patients With Bloodstream Infection Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*

Variable	P Value	OR (95% CI)
Presentation with septic shock	.008	7.17 (1.65–31.03)
Inadequate initial antimicrobial treatment	.003	4.17 (1.61–10.76)
High APACHE III score	<.001	1.04 (1.02–1.07)
Postantibiogram therapy with tigecycline + colistin + meropenem	.01	0.11 (.02–.69)

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy



Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Table 4. Outcomes of the 36 Bloodstream Infections Treated With Combination Therapy Including Meropenem Stratified by Meropenem Minimum Inhibitory Concentration

Meropenem MIC (mg/L)	Total	No. (%)	
		Nonsurvivors	Survivors
1	1	0	1 (100)
2	4	0	4 (100)
4	10	2 (20)	8 (80)
8	4	1 (25)	3 (75)
≥16	17	6 (35.2)	11 (64.7)
Total	36	9 (25)	27 (75)

Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

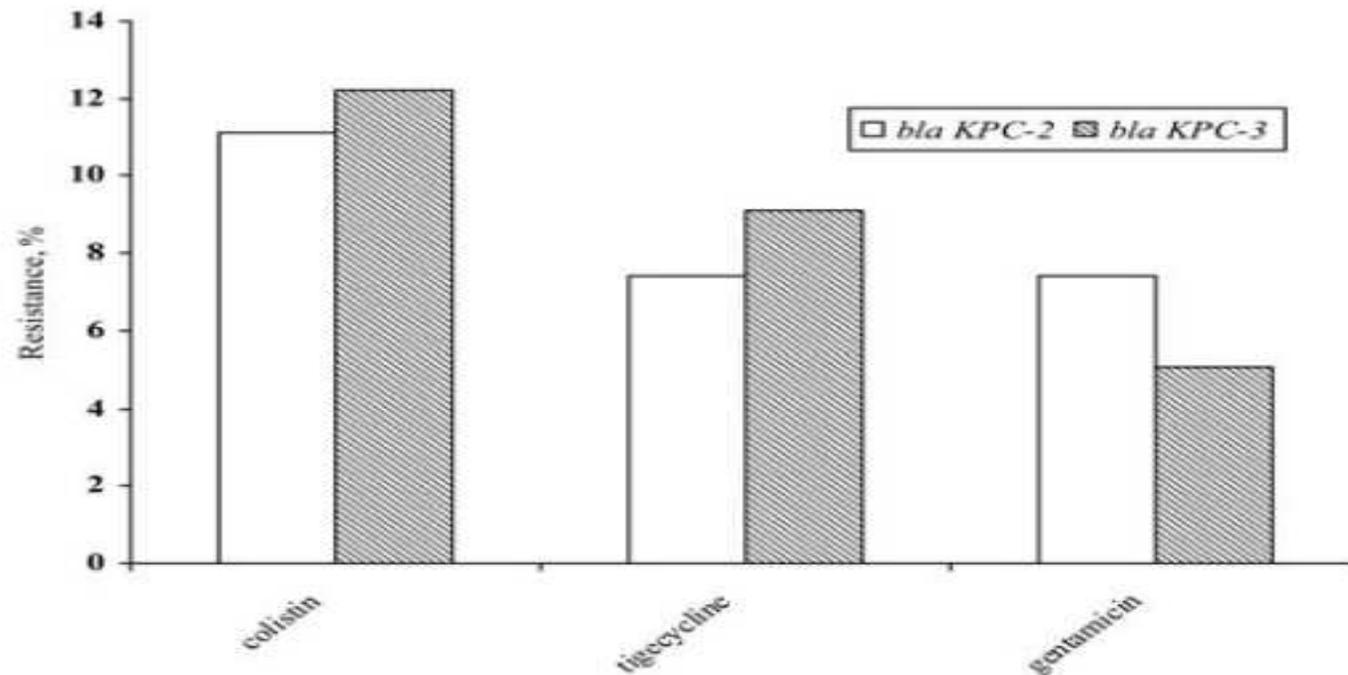


Figure 1. Colistin, tigecycline, and gentamicin resistance rates among *Klebsiella pneumoniae* isolates harboring the *bla*_{KPC-2} and *bla*_{KPC-3} genes. Abbreviation: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases

L Silvia Munoz-Price, Laurent Poirel, Robert A Bonomo, Mitchell J Schwaber, George L Daikos, Martin Cormican, Giuseppe Cornaglia, Javier Garau, Marek Gniadkowski, Mary K Hayden, Karthikeyan Kumarasamy, David M Livermore, Juan J Maya, Patrice Nordmann, Jean B Patel, David L Paterson, Johann Pitout, Maria Virginia Villegas, Hui Wang, Neil Woodford, John P Quinn

	Class	Status	Advantages	Caveats
Ceftazidime-avibactam (AstraZeneca/Forest, Wilmington, DE, USA)	Cephalosporin-BLI	Phase 3	Furthest advanced BLI combination; uses well-established cephalosporin at high doses (up to 2 g plus 0.5 g avibactam every 8 h)	Occasional resistance if other enzymes are also present. ¹¹⁶ Strains with metallo-carbapenemases, rather than KPC enzymes, are resistant
Ceftaroline-avibactam (AstraZeneca/Forest, Wilmington, DE, USA)	Cephalosporin-BLI	Entering phase 3	Also covers methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> but (unlike ceftazidime-avibactam) not <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Higher doses might be needed than used for ceftaroline alone. Strains with metallo-carbapenemases, rather than KPC enzymes, are resistant
Plazomicin ACHN-490 (Achaogen, San Francisco, CA, USA)	Aminoglycoside	Completed phase 2	Active versus most isolates with KPC enzymes; ¹¹⁷ evades aminoglycoside-modifying enzymes	Compromised by rRNA methylases, which sometimes accompany KPC enzymes in China, ¹¹⁸ although these are not present in typical ST258-KPC strains elsewhere
Eravacycline TP-434 (Tetraphase, Watertown, MA, USA)	Tetracycline	Completed phase 2	Active vs Enterobacteriaceae with KPC or other carbapenemases ¹¹⁹	Efficacy of tetracyclines in severe infections is debated
Imipenem-MK7655 (Merck, Summit, NJ, USA)	Carbapenem-BLI	Phase 2	Uses a well established carbapenem ¹²⁰	Strains with metallo-carbapenemases, rather than KPC enzymes, are resistant
Aztreonam-avibactam (AstraZeneca/Forest, Wilmington, DE, USA)	Monobactam-BLI	Phase 1	Also covers Enterobacteriaceae with metallo-carbapenemases ¹¹⁶	Spectrum mostly confined to Enterobacteriaceae
Biapenem-RPX7009 (Rempex, San Diego, CA, USA)	Carbapenem-BLI	Phase 1	Novel boronate inhibitor; biapenem is less compromised than other carbapenems vs Enterobacteriaceae with metallo-carbapenemases	Resistance can arise in isolates with high biapenem minimum inhibitory concentrations, probably owing to hyperproduction of KPC enzymes
BAL30072 (Basilea, Basel, Switzerland)	Monosulfactam	Phase 1	Stable to metallo-carbapenemases and OXA-48 carbapenemases as well as KPC enzymes ¹²¹	Vulnerable to the SHV extended-spectrum β -lactamases, which often accompany KPC enzymes (eg, in ST258 <i>K pneumoniae</i>) ¹²²

BLI= β -lactamase inhibitor. KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Table 2: Drugs in clinical development that are active against Enterobacteriaceae with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases



**Grazie per
l'attenzione**

