



Allegato tecnico 2

TERAPIA ANTIBIOTICA DELLE INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO SOSTENUTE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI (CRE)

ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA
Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Il presente documento è stato prodotto nell'ambito delle attività svolte presso la *Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S. S. R.*

Direttore: **Antonio Postiglione**

Contributi tecnici, supporto organizzativo ed *endorsement* istituzionale sono stati forniti da:

Dott. Ugo Trama - Dirigente della UOD 500406 Politica del farmaco e dispositivi

Gli schemi terapeutici sono stati elaborati dal Gruppo di esperti costituito da:

Guglielmo Borgia - Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Antonio Riccardo Buonomo - Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Nicola Coppola - Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

Federica D'Agostino - AORN Rummo (BN)

Claudia De Marino - ASL Napoli 1 Centro

Francesco Fiorentino - UOD 500406 Politica del farmaco e dispositivi

Maria Galdo - AO dei Colli (NA)

Rosamaria Iommelli - UOD 500406 Politica del farmaco e dispositivi

Andrea Lo Vecchio - Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Alessandro Perrella - AO dei Colli (NA)

Angelo Salomone Megna - AO "G. Rummo" (BN)

Bruno Sarnelli - ASL Napoli 1 Centro - Referente PNCAR Regione Campania

Giuseppe Signoriello - Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

1. PREMESSA

Il fenomeno dell'antibiotico resistenza è una problematica che interessa la salute pubblica a livello globale. Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) stima che nel 2015 nei Paesi dell'Unione Europea si siano verificati oltre 670.000 casi di infezioni antibiotico-resistenti. In particolare i batteri del gruppo definito dall'OMS ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* spp.) sono quelli in cui la resistenza alla maggior parte degli antibiotici (multidrug resistance, MDR o extensively drug resistance, XDR) è un riscontro clinico purtroppo molto frequente. Tra i vari profili di resistenza, negli ultimi anni uno dei problemi clinici più rilevanti è stato l'aumento dell'incidenza delle infezioni da Enterobatteri Resistenti ai Carbapenemi (CRE) dovuta principalmente all'emergere delle nuove *beta-lattamasi* capaci di idrolizzare i carbapenemi, le *carbapenemasi*.

2. CONTESTO EPIDEMIOLOGICO

Tra i germi del gruppo ESKAPE le *Enterobacteriaceae* sono la famiglia di batteri più rappresentate e, tra queste, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* sono quelle più frequentemente isolate. Le CRE, soprattutto se produttrici di *carbapenemasi*, costituiscono un problema clinicamente rilevante in caso di infezione e rappresentano un aspetto critico di sanità pubblica in quanto:

- sono causa di infezioni, sia in ambito ospedaliero che comunitario, la cui diffusione fra pazienti diversi si può sviluppare con facilità;
- la resistenza ai Carbapenemi può essere trasmessa anche ad altri microrganismi attraverso plasmidi;
- la mortalità attribuibile alle infezioni da CRE è elevata; nei diversi studi, infatti, risulta pari al 20-30% considerando le diverse tipologie di infezione, ma arriva al 70% nelle batteriemie.

L'epidemiologia delle CRE a livello mondiale appare ad oggi molto variegata, con differenze significative tra le diverse realtà; in alcuni casi si sono verificate epidemie di larga scala che hanno coinvolto numerosi ospedali di una stessa regione, in altri contesti la presenza di questi microrganismi è divenuta endemica, mentre vi sono paesi in cui il fenomeno è emergente.

In Regione Campania nel 2018 *Escherichia coli* è risultato il patogeno più frequentemente isolato. Il dato davvero allarmante, però, è l'espressione di percentuali di resistenza sempre superiori alla media nazionale ed europea, in particolare quando si considerano gli isolati MDR che risultano responsabili del 48,3% delle infezioni invasive.

Discorso molto simile per le infezioni da *Klebsiella pneumoniae*: infatti nel 2018 si è assistito in Campania ad un nuovo incremento del numero di casi di infezioni invasive sostenute da *Klebsiella pneumoniae* (513 isolati nel 2018 vs 434 nel 2017). Inoltre, di questi isolati invasivi, ben il 64% risultava essere MDR con una resistenza ai Carbapenemi dimostrata nel 44,5% dei casi.

La stragrande maggioranza dei ceppi CRE è produttore di *carbapenemasi* KPC, meno frequentemente *carbapenemasi* OXA-48. Molto più raramente vi è la possibilità che il ceppo CRE produca *metallo-beta-lattamasi*, sebbene lo scorso anno in Toscana sia stata registrata una epidemia da questo tipo di ceppi di CRE. La differenziazione molecolare, come illustrato di seguito, è fondamentale per le strategie terapeutiche: infatti, il Ceftazidime/Avibactam ha azione sui ceppi CRE non produttori di *metallo-beta-lattamasi*.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE E STRUTTURA DEL DOCUMENTO

In questo documento vengono fornite indicazioni per la terapia specifica in caso di batteriemie sostenute da *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Di seguito si riportano:

- la terapia specifica in età adulta comprensiva di bibliografia a supporto (paragrafo 4);
- la scheda per la prescrizione e l'acquisizione presso le farmacie ospedaliere dei farmaci contemplati negli schemi terapeutici forniti per l'età adulta (paragrafo 5);
- la terapia specifica in età pediatrica comprensiva di bibliografia a supporto (paragrafo 6).

4. TERAPIA SPECIFICA IN ETÀ ADULTA

I possibili schemi di trattamento delle batteriemie da *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai Carbapenemi sono molteplici e differiscono sostanzialmente in base alla gravità del quadro clinico e ai meccanismi implicati nella resistenza al carbapenemico stesso.

Di seguito si riportano gli schemi terapeutici consigliati e le indicazioni per la scelta degli stessi; tali indicazioni sono rappresentate graficamente in Figura 1.

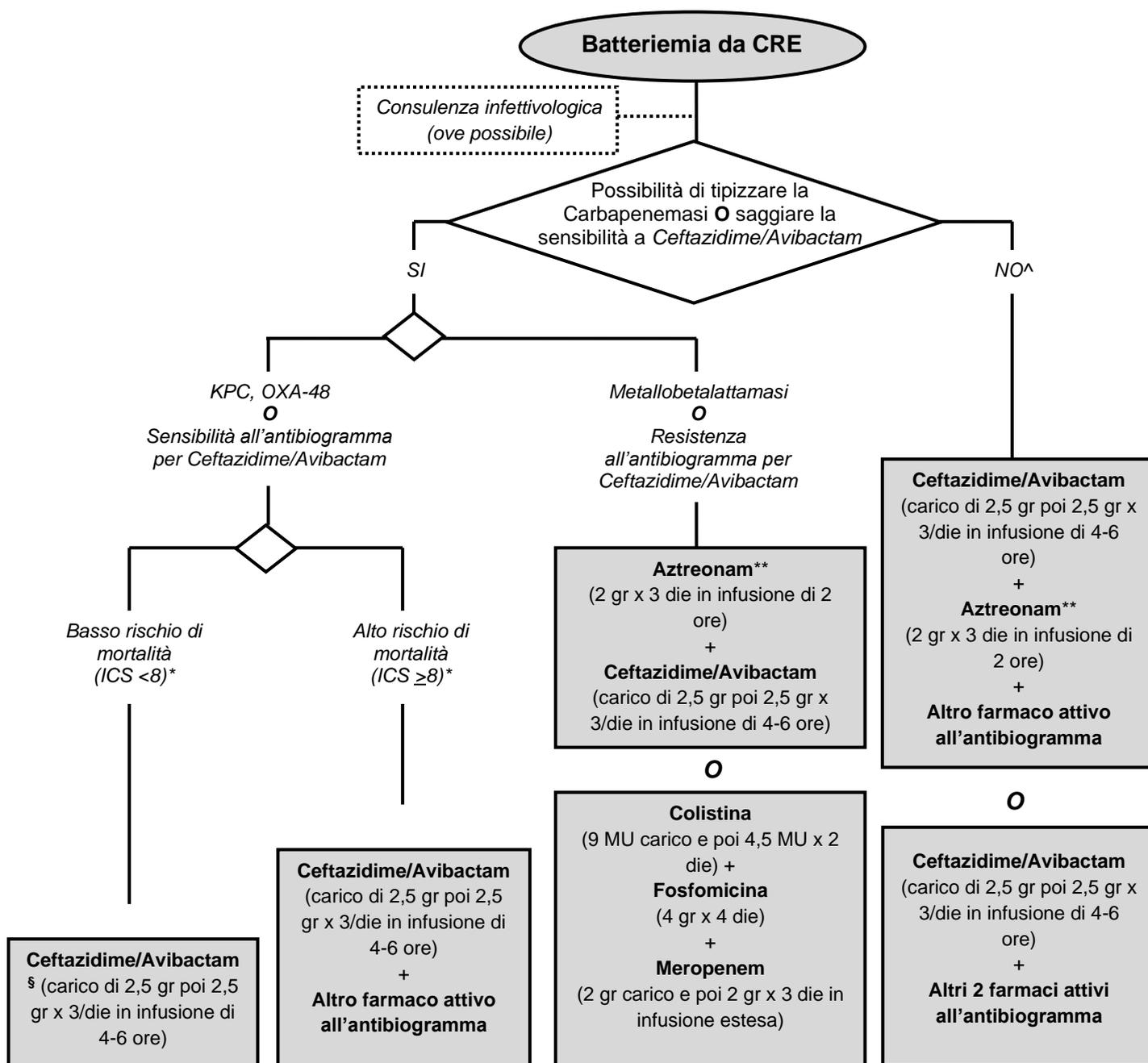
In caso di presenza di carbapenemasi *non-metallo-beta-lattamasi*, dimostrata (test positivo per KPC o OXA-48) o stimata (sensibilità in antibiogramma al ceftazidime-avibactam), il trattamento potrebbe prevedere una monoterapia con Ceftazidime/Avibactam in caso basso rischio di mortalità valutato con un *Increment score* (*Increment score* <8). Da ricordare, tuttavia, che diversi report hanno recentemente evidenziato insorgenza di ceppi resistenti al Ceftazidime/Avibactam, anche quando usato in monoterapia. A tal riguardo, anche l'ECDC nel giugno 2018, sulla base di diversi report, ha elaborato un documento con relative raccomandazioni in merito all'uso di tale antibiotico, finalizzato al controllo di insorgenza di resistenza (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-Emergence-of-resistance-to%20CAZ-AVI-in-CRE-Enterobacteriaceae.pdf>). Di converso, in presenza di un *Increment score* >8, o in caso di disseminazione "metastatiche" dell'infezione, determinanti ad esempio osteomieliti, endocarditi o formazioni ascessuali, potrebbe essere utile una strategia di combinazione con un secondo antibiotico che risulti efficace all'antibiogramma. Usualmente vengono associati al Ceftazidime/Avibactam uno a scelta tra aminoglicoside, fosfomicina, aztreonam, colimicina o tigeciclina (quest'ultima da utilizzare solo quando vi siano scarse alternative terapeutiche) in relazione alla localizzazione dell'infezione ed alla suscettibilità del germe all'antibiogramma.

In caso di presenza di carbapenemasi *metallo-beta-lattamasi*, dimostrata (test positivo per MBL) o stimata (evidenza di resistenza in antibiogramma al Ceftazidime/Avibactam), le strategie terapeutiche diventano meno univoche e più complesse. Da evidenza di letteratura, sarebbe necessario basare il trattamento con un backbone quale Aztreonam, che attualmente non risulta disponibile in Italia¹ per cui, qualora non si riuscisse a reperire il farmaco, bisognerebbe iniziare una terapia alternativa che includa colistina, meropenem ad alto dosaggio e fosfomicina endovenosa, o in alternativa basare l'approccio terapeutico anche su eventuali test di sinergismo con valutazione infettivologica.

In caso di impossibilità di escludere una *metallo-beta-lattamasi*, bisogna riferirsi ad un laboratorio di microbiologia di riferimento ed iniziare un trattamento che includa l'azione contro ceppi produttori di *metallo-beta-lattamasi*.

¹ Ordinabile mediante procedura per l'importazione dei medicinali ai sensi del D.M. 11/02/1997 per il tramite degli Uffici di sanità marittima, aerea e di frontiera (USMAF). Le richieste di importazione dei medicinali ai sensi del succitato decreto devono essere di regola effettuata per singolo paziente ma in casi eccezionali e documentati dal medico richiedente e prescrittore, è prevista la possibilità di richiesta di importazione di scorte di reparto, limitatamente ai medicinali essenziali utilizzati per indicazioni che necessitano di una rapida e immediata somministrazione. In questo caso le scorte, al fine di preservare la continuità terapeutica, non possono superare i 90 giorni di terapia per paziente del quale deve essere acquisito il consenso informato per la somministrazione della terapia ed esibito a corredo della documentazione di richiesta.

Figura 1. Schemi di terapia specifica in età adulta (da rivalutare a 48 ore)



LEGENDA SIMBOLI:

^ I centri clinici dove non è possibile escludere una metallo-beta-lattamasi dovranno inviare campione a laboratorio di microbiologia adeguato. Una volta tipizzata la carbapenemasi, modificare terapia come da schema.

*Per il calcolo dell'Increment Score (ICS) si considerano le seguenti variabili ed i relativi score:

- Sepsi o shock settico (score 5);
- Pitt score ≥ 6 (score 4);
- Charlson comorbidity index ≥ 2 (score 3);
- Batteriemia di origine diversa dal tratto urinario e biliare (score 3);
- Terapia mirata precoce inappropriata (score 2).

Un ICS <8 è indicativo di un basso rischio di mortalità, mentre un ICS ≥ 8 è indicativo di un alto rischio di mortalità

**Non disponibile in Italia, ordinabile con procedura per importazione dei farmaci ai sensi del D.M. 11/02/1997 (ad oggi sono descritte carenze nelle forniture).

§ In caso di endocardite o osteomielite valutare la opportunità di terapia di associazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Cano A. et al. *Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Validation of Scores and Proposal for Management*. Clin Infect Dis. 2018 Apr 3;66(8):1204-1210. doi: 10.1093/cid/cix991.
2. Rodríguez-Baño J. et al. *Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*. Clin Microbiol Rev. 2018 Feb 14;31(2). pii: e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17.
3. Gutiérrez-Gutiérrez B. et al. *A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*. Mayo Clin Proc. 2016 Oct;91(10):1362-1371. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024.
4. Pascale R. et al. *Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019 Oct;17(10):819-827. doi: 10.1080/14787210.2019.1673731.
5. Doi Y. *Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections*. Clinical Infectious Diseases 2019;69(S7):S565–75. DOI: 10.1093/cid/ciz830
6. Giannella M. et al. *Advances in the therapy of bacterial bloodstream infections*. [Clin Microbiol Infect](#). 2019 Nov 14. pii: S1198-743X(19)30593-2. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.001.
7. Onorato L. et al. *Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis*. Int J Antimicrob Agents. 2019 Dec;54(6):735-740. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025.
8. <http://www.regione.campania.it/assets/documents/rapporto-2018-sull-antibiotico-resistenza.pdf>
ultimo accesso 27/01/2020

5. SCHEDA DI PRESCRIZIONE E ACQUISIZIONE DEI FARMACI IN ETA' ADULTA

 SCHEDA DI TERAPIA ANTIBIOTICA IN CASO DI BATTERIEMIA SOSTENUTA DA E.COLI E K. PNEUMONAE RESISTENTI AI CARBAPENEMI	
Unità Operativa _____ Centro di Costo _____	
Paziente _____ Cartella clinica _____ <small>Cognome e nome</small> <small>Numero nosografico</small>	
Data di nascita ___/___/___ Sesso: <input type="checkbox"/> F; <input type="checkbox"/> M C.F. _____	
Tipizzazione della Carbapenemasi o saggio della sensibilità a Ceftazidime/Avibactam: <input type="checkbox"/> SI; <input type="checkbox"/> NO Se si, specificare: <input type="checkbox"/> KPC; <input type="checkbox"/> Metallobetalattamasi; <input type="checkbox"/> OXA-48; <input type="checkbox"/> Sensibilità a Ceftazidime/Avibactam	
Effettuazione della consulenza infettivologica*: <input type="checkbox"/> SI; <input type="checkbox"/> NO Se si, specificare il nominativo del consulente _____	
<input type="checkbox"/> Terapia mirata per KPC, OXA-48 o sensibilità a Ceftazidime/Avibactam	<input type="checkbox"/> Basso rischio di mortalità 1. Ceftazidime/Avibactam _____ <small>Posologia e dosaggio</small>
	<input type="checkbox"/> Alto rischio di mortalità 1. Ceftazidime/Avibactam _____ + 2. Altro° _____ <small>Denominazione</small> <small>Posologia e dosaggio</small>
<input type="checkbox"/> Terapia mirata per Metallobetalattamasi o resistenza a Ceftazidime/Avibactam	<input type="checkbox"/> 1. Aztreonam[^] _____ + 2. Ceftazidime/Avibactam _____ <small>Posologia e dosaggio</small>
	<input type="checkbox"/> 1. Colistina _____ + 2. Fosfomicina _____ + 3. Meropenem _____ <small>Posologia e dosaggio</small>
<input type="checkbox"/> Terapia in assenza di tipizzazione della carbapenemasi o di saggio della sensibilità all'antibiogramma per Ceftazidime/Avibactam	<input type="checkbox"/> 1. Ceftazidime/Avibactam _____ + 2. Aztreonam[^] _____ + 3. Altro° _____ <small>Denominazione</small> <small>Posologia e dosaggio</small>
	<input type="checkbox"/> 1. Ceftazidime/Avibactam _____ + 2. Altro° _____ <small>Denominazione</small> <small>Posologia e dosaggio</small>
	<input type="checkbox"/> 2. Altro° _____ <small>Denominazione</small> <small>Posologia e dosaggio</small>
	<input type="checkbox"/> 3. Altro° _____ <small>Denominazione</small> <small>Posologia e dosaggio</small>
Via di somministrazione: <input type="checkbox"/> INFUSIONE; <input type="checkbox"/> INFUSIONE CONTINUA	
Prescrittore _____ Identificativo _____ <small>Cognome e nome</small> <small>Codice regionale e/o n° di matricola</small>	
Contatti del prescrittore _____ <small>Recapito telefonico e/o mail</small>	
Data ___/___/___	TIMBRO E FIRMA
A CURA DEL FARMACISTA Data della consegna ___/___/___ N° flaconi _____ (max 3; nuova consegna previa rivalutazione)	
Farmacista _____ <small>Cognome e nome</small>	TIMBRO E FIRMA

N.B. La presente scheda di prescrizione affianca e non sostituisce la scheda AIFA per lo Zavicefta

LEGENDA SIMBOLI:

* In assenza di infettivologo, la prescrizione può essere fatta da altro specialista identificato dal CIO (CM 52/1985 e DD. 44/2018);

[^] Medicinale non disponibile in Italia. Ordinabile mediante procedura per l'importazione dei medicinali ai sensi del D.M. 11/02/1997;

° Altro farmaco attivo all'antibiogramma.

6. TERAPIA SPECIFICA IN ETA' PEDIATRICA

SCHEMI TERAPEUTICI

Il riscontro di CRE in età pediatrica è raro. La Sorveglianza INFORM che già nel 2018 riportava la sensibilità di oltre 8000 isolati di Gram-negativi in età pediatrica negli Stati Uniti, mostrava una sensibilità di *Klebsiella* e *E.coli* ai Carbapenemi del 98.6% e 99.9% rispettivamente, con una maggiore prevalenza di resistenza in bambini < 5 anni [1]. Al momento esiste un solo studio osservazionale multicentrico sulla popolazione pediatrica Italiana [2] e non sono noti dati sull'incidenza o prevalenza delle CRE in questa fascia di età nel nostro paese, definito ad alta endemia dall' European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network [3].

Come è noto, la produzione di *carbapenemasi* non si traduce sempre in un fallimento clinico in corso di trattamento con Carbapenemi, per tale motivo l'uso del Meropenem è solitamente considerato per il trattamento delle CRE [4-6]. Tuttavia, la tipizzazione della *carbapenemasi* può orientare la terapia specifica. In base a dati epidemiologici, le KPC sono le più frequenti nella popolazione pediatrica italiana (oltre 60%) ed in meno del 20% degli isolati è stata identificata una metallo-lattamasi [2].

In ogni caso, l'associazione di almeno due farmaci (preferibilmente 3 in caso di MIC 4-8 ug/ml) con dimostrata sensibilità è raccomandata per la maggiore efficacia e sicurezza nella gestione delle infezioni da CRE, ed in particolar modo delle batteriemie e sepsi.

La scelta delle associazioni terapeutiche va stabilita da personale specializzato sulla base dell'età del bambino, del profilo di sensibilità e del rischio di effetti collaterali (Tabella 1).

Tabella 1. Farmaci utilizzati per il trattamento delle CRE in età pediatrica

Farmaco	Uso in età pediatrica	Suscettibilità stimata su popolazione pediatrica italiana	Note
Meropenem	Lattanti >3 mesi Bambini	< 20%	È preferibile infusione prolungata in 3-4h o infusione continua soprattutto in caso di MIC 4-8 ug/ml
Aminoglicosidi	Neonati e Bambini	40-60%	Preferibile se infezione a partenza dalle vie urinarie Nota: ototossicità e nefrotossicità
Fluorochinoloni	Bambini	30-40%	Preferibile se infezione a partenza dalle vie urinarie Nota AIFA 04/2019 per rischio di effetti collaterali osteo-tendinei
Fosfomicina	Neonati e Bambini	-	Acquisisce rapidamente resistenze se usata da sola
Colistina	Lattanti e Bambini	80%	Nota: cautela per effetti collaterali renali in Prematuri e Neonati
Tigeciclina	Bambini >8 anni	60%	Nota: elevata mortalità
Aztreonam	Bambini >6 anni	-	I dati pediatrici sono limitati al trattamento di <i>P.aeruginosa</i> in pazienti con Fibrosi Cistica

Le associazioni di nuova generazione come Ceftazidime/Avibactam, attualmente raccomandati per l'età adulta, hanno ancora evidenze molto limitate per l'età pediatrica. I due studi di validazione per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie ed intra-addominali in bambini 3 mesi-18 anni [6, 7], riportano solo 2 pazienti con batteriemia. Ceftazidime/Avibactam può essere al momento prescritto solo con procedura off-label in età sia neonatale che pediatrica.

Data la rarità e la potenziale gravità delle infezioni sistemiche da CRE in età neonatale e pediatrica, la necessità di attuare terapie antibiotiche di associazione e di prescrivere in alcuni casi farmaci off-label, è indispensabile gestire i singoli casi facendo riferimento a personale specialistico con esperienza nella gestione di infezioni da patogeni multiresistenti in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Sader HS, Huband MD, Duncan LR, Flamm RK. Ceftazidime-Avibactam Antimicrobial Activity and Spectrum When Tested Against Gram-negative Organisms From Pediatric Patients: Results From the INFORM Surveillance Program (United States, 2011-2015). *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Jun;37(6):549-554
2. Montagnani C, Prato M, Scolfaro C, Colombo S, Esposito S, Tagliabue C, Lo Vecchio A, Bruzzese E, Loy A, Corsi L, Vuerich M, de Martino M, Galli L; Italian Society of Pediatric Infectious Diseases. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections in Children: An Italian Retrospective Multicenter Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(8):862-8
3. Brolund Alma, Lagerqvist Nina, Byfors Sara, Struelens Marc J, Monnet Dominique L, Albiger Barbara, Kohlenberg Anke, European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGen-Net) capacity survey group. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(9):pii=1900123.
4. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1135–41
5. Purdy J, Jouve S, Yan JL, Balter I, Dartois N, Cooper A, Korth-Bradley J. Pharmacokinetics and Safety Profile of Tigecycline in Children Aged 8 to 11 Years With Selected Serious Infections: A Multicenter, Open-Label, Ascending-Dose Study. *Clinical Therapeutics* 2012; 34 (2):496-507.
6. Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, Tamma PD. Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019 [Epub ahead of print]
7. Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, Stone GG, Talley AK, Tawadrous M, Wajsbrodt D, Yates K, Zuzova A, Gardner A. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Aug;38(8):816-824
8. Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, Cheng K, Huang LM, MasCasullo V, Newell P, Stone GG, Tawadrous M, Wajsbrodt D, Yates K, Gardner A. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Urinary Tract Infection: Results from a Phase 2 Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Sep;38(9):920-928.