

X CONGRESSO ANIPIO

*Associazione Nazionale Infermieri Prevenzione Infezioni
Ospedaliere*

Il rischio infettivo e il contesto sanitario Dal laboratorio alla clinica

Carlo Tascini – Vittorio Attanasio

AORN dei Colli, Ospedale Cotugno, Napoli

Riva del Garda, 6 ottobre 2016

Il sottoscritto Vittorio Attanasio

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

dichiara

*di non aver avuto negli ultimi due anni rapporti diretti di finanziamento con
soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.*



[Tabebuia Chrysotricha - Ipê Amarelo](#)

Stavo passeggiando, assorto nei miei pensieri quando mi ha sorpreso con un assalto frontale un' esplosione di fiori: un ipè rosa.

Che splendore ... mi sono quasi spaventato! Mi è venuta una voglia repentina di abbracciare quell' albero, di mangiare i suoi fiori! Ero riconoscente verso la natura così meravigliosa, così sacra eppure, molte persone erano passate di lì o stavano passando o sarebbero passate più tardi senza provare il minimo stupore. So di una donna che odiava a morte il meraviglioso ipè giallo davanti a casa sua. Lo odiava perché “i fiori sporcano il suolo”. Suolo di fiori gialli, d' oro che dovrebbero restare lì, fiori che c' è da togliersi le scarpe e camminare a piedi scalzi su quel tappeto.

Ma la donna non vedeva con gli occhi. Vedeva con la scopa. Vedeva spazzatura.

Materiale: **CATETERE FEMORALE**

Prelevato il: **30/06/2015 18:00**

Esame colturale

il campione esibito ha dato il seguente esito:

Sviluppo di microrganismi

IDENTIFICAZIONE		
Microrganismo:	Escherichia coli (1)	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae (2)
Carica Batterica:		
ANTIBIOGRAMMA		
Antibiotico		
Amikacina	16 (I)	<=2 (S)
Amoxicillina/Clavulanic Acido	>=32 (R)	>=32 (R)
Cefepime	>=64 (R)	>=64 (R)
Cefotaxime	>=64 (R)	>=64 (R)
Ceftazidime	>=64 (R)	16 (R)
Ciprofloxacina	>=4 (R)	<=0,25 (S)
Colistina	<=0,5 (S)	<=0,5 (S)
ESBL	Pos (+)	Pos (+)
Ertapenem	<=0,5 (S)	<=0,5 (S)
Fosfomicina	<=16 (S)	64 (R)
Gentamicina	>=16 (R)	>=16 (R)
Imipenem	<=0,25 (S)	<=0,25 (S)
Meropenem	<=0,25 (S)	<=0,25 (S)
Piperacillina/Tazobactam	64 (R)	16 (I)
Tigecycline	<=0,5 (S)	<=0,5 (S)
Trimethoprim/Sulfamethoxazolo	<=20 (S)	>=320 (R)

Legenda:

S = Sensibile I = Intermedio R = Resistente

MIC = Minima Concentrazione Inibente - mcg/ml

CRITERIO INTERPRETATIVO ANTIBIOGRAMMA secondo EUCAST

Interpretazione dell' antibiogramma

- La giusta interpretazione comporta ridurre al minimo l' errore nella lettura e di conseguenza una terapia non adeguata
- A volte l' antibiogramma non è esatto sia nella scelta degli antibiotici sia nell' interpretazione del risultato pertanto il clinico deve riconoscerlo per non essere indotto nell' errore

Errori negli antibiogrammi

- Errori di interpretazione dell' antibiotico più efficace (chinoloni, comparazione delle MIC)
- Errori di interpretazione del fenotipo: ESBL, AmpC, KPC, hVISA e conseguente mancata richiesta di conferma
- Mancata coscienza della regola: reported as found per ESBL e KPC
- Mancanza nell' antibiogramma di antibiotici fondamentali per la terapia ed assenza di richiesta di integrazione da parte del clinico

Errori negli antibiogrammi

- Mancata conoscenza dei breakpoints in uso
- Fenotipi impossibili o poco probabili
- Mancanza di ulteriore verifica dei sinergismi con il miglior metodo

Errori di interpretazione dell' antibiotico più efficace

- Mai comparare MIC di molecole differenti perché dipendono dai breakpoints
- Piperacillina/tazobactam non sarebbe altrimenti mai utilizzata per la terapia degli enterobatteri

Breakpoints degli enterobatteri

Tabella 11a: Limiti di sensibilità (**breakpoints**) per il metodo della diluizione in brodo per *Enterobacteriaceae* secondo CLSI ed EUCAST

Antibiotico	CLSI		EUCAST	
	S ≤	R ≥	S ≤	R >
Ampicillina	8	32		8
Amoxicillina/Clavulanato	8/4	32/16		8
Ampicillina/Sulbactam	8/4	32/16		8
Piperacillina	16	128	8	16
Piperacillina/Tazobactam	16	128	8	16
Ticarcillina	16	128	8	16
Ticarcillina/Clavulanato	16/2	128/2	8	16
Cefotaxime	1	4	1	2
Ceftriaxone	1	4	1	2
Cefepime	8	32	1	4
Ceftazidime	4	16	1	4
Ceftazidime (<i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i>)		1		
Cefpodoxime	2	8	1 ^a	1 ^a
Cefpodoxime (<i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i>)		4		
Cefpodoxime (<i>Proteus</i>)		1		
Aztreonam	4	16	1	4
Aztreonam (<i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i>)		1		
Cefixime	1	4	1 ^a	1 ^a
Meropenem	1	4	2	8
Ertapenem	0,25	1	0,5	1
Imipenem ^b	1	4	2	8
Doripenem	1	4	1	4
Amikacina	16	64	8	16
Gentamicina	4	16	2	4
Tobramicina	4	16	2	4
Ciprofloxacina	1	4	0,5	1
Levofloxacina	2	8	1	2
Moxifloxacina	--	--	0,5	1

E. coli

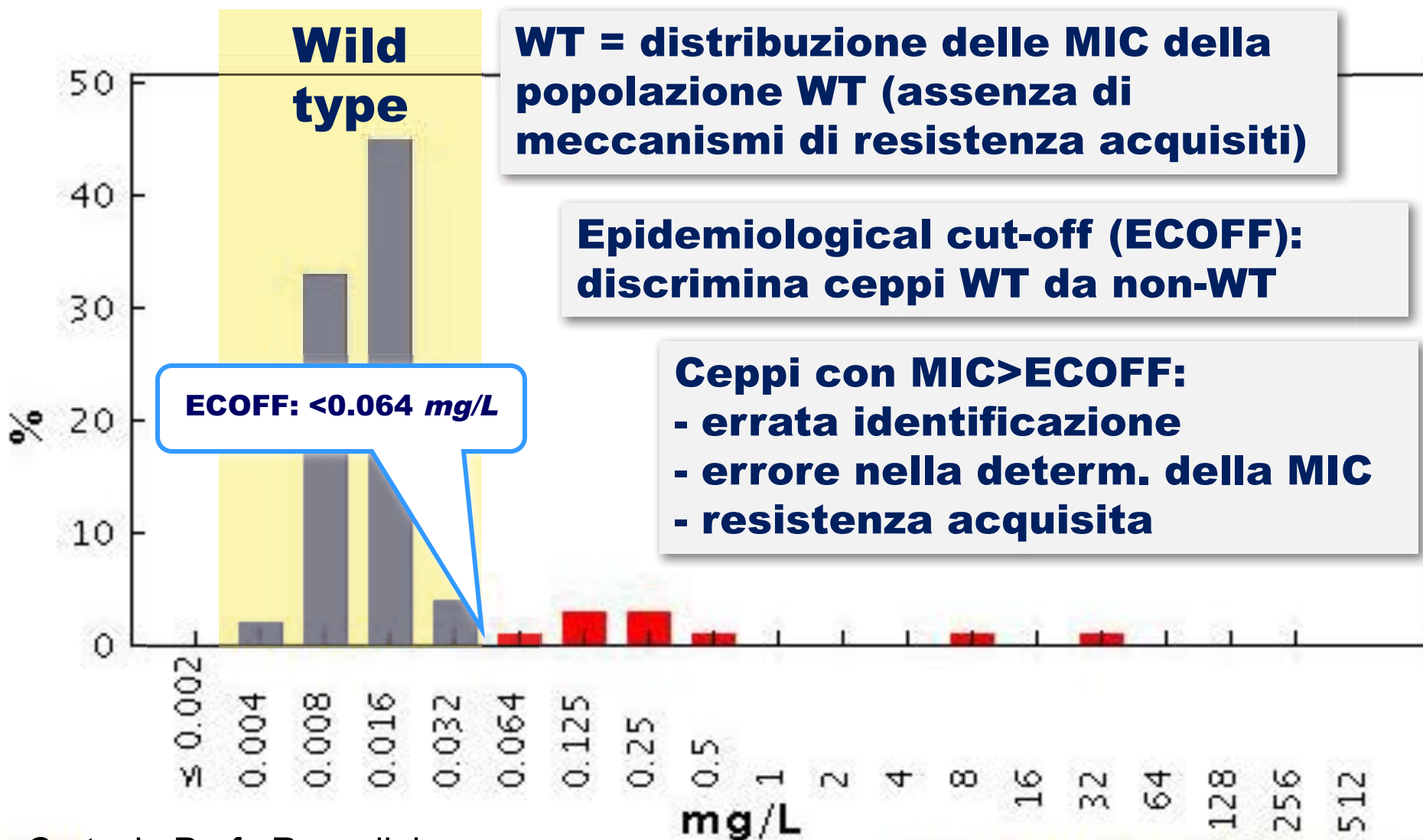
Antibiotico	MIC (mg/L)	Breakpoint (mg/L)
Ciprofloxacina	0,5	0,5
Piperacillina/Tazobactam	1	8

Serratia marcescens

ANTIBIOTICI	Stipite1	MIC1
Amikacina	S	16
Amoxicillina/clavulanato	R	>16/8
Ampicillina	R	>16
Aztreoname	R	>16
Cefazolina	R	>16
Ceftazidima	S	2
Ceftriaxone	R	>32
Cefuroxime sodico	R	>16
Ciprofloxacina	S	0,5
Fosfomicina c/G6PD	R	>128
Gentamicina	S	<=2
Imipeneme	S	<=1
Levofloxacina	S	<=1
Meropeneme	S	<=1
Acido nalidixico	S	<=4
Nitrofurantoina	R	>64
Norfloxacina	S	<=2
Trimetoprima/sulfametoxazolo	R	>2/38

Scegliendo la MIC più bassa si farebbe un errore
 Come poi si riesce a dire la MIC più basse senza le MIC estese

Ciprofloxacin ed *Escherichia coli*: distribuzione delle MIC



Conoscere la teoria

- MIC vicine al breakpoint clinico che non corrisponde a quello epidemiologico, possono determinare dei fallimenti terapeutici, specie in monoterapia
- Necessità delle MIC estese e precise, non si può più accettare una MIC \leq ad un valore dato, quindi sistemi automatici con diluizioni limitate, meglio sistemi liofilizzati con MIC estese

Errori negli antibiogrammi

- Errori di interpretazione dell' antibiotico più efficace (chinoloni, comparazione delle MIC)
- Errori di interpretazione del fenotipo: ESBL, AmpC, KPC, hVISA e conseguente mancata richiesta di conferma
- Mancata coscienza della regola: reported as found per ESBL e KPC
- Mancanza di antibiotici fondamentali per la terapia nell' antibiogramma ed assenza di richiesta

ESBL

Extended Spectrum Beta Lactamases

Codificazione plasmidica

Idrolizzano:

- Penicilline
- Monobactami (aztreonam)
- Cefalosporine a spettro ristretto
- Cefalosporine ad ampio spettro
- Cefalosporine IV generazione

Non idrolizzano:

- Cefamicine (cefoxitin)
- Carbapenemi

Inibite: ac. clavulanico, sulbactam, tazobactam

Batteriologia	
Tampone cutaneo	Tampone cutaneo
Materiale in esame	Positivo
Esame culturale	Assenza di miceti
Ricerca Miceti	
Isolamenti e Antibigrammi	
I germe isolato	<i>Escherichia coli</i>
Comments	Ceppo produttore di ESBL

Antibiogramma per *Escherichia coli*

Antibiotico	M.I.C.	Interpretazione
ampicillina	>=32	R
ampicillina/sulbactam	>=32	R
cefazolin	>=64	R
cefepime	2	R
cefixime	2	R
cefotaxime	16	R
ceftazidime	<=1	R
ciprofloxacina	>=4	R
gentamicina	<=1	S
imipenem	<=1	S
levofloxacina	4	I
meropenem	<=0,25	S
mezlocillina	>=128	R
norfloxacina	>=16	R
piperacillina	>=128	R
piperacillina/tazobactam	<=4	S
tetraciclina	>=16	R
tobramicina	<=1	S
trimetoprim/sulfametoxazolo	<=20	S
cefuroxime-sodio	>=64	R
cefuroxime-acetil	>=64	R

2008

LEGENDA: I valori di M.I.C. Minima Concentrazione Inibente sono espressi in mcg/mL. S=Sensibile, I=Intermedio, R=Resistente

NOTA: da ferita lacero-contusa cranio

Escherichia coli CTX-M-1+ (ESBL): **reported as found, non dare giudizi** **sulla resistenza**

MIC (mg/L)

Ampicillin	>128 R	Amikacin	2 S
Amoxi/Clav	32 R	Gentamicin	16 R
Pip/Tazo	8 S	Ciprofloxacin	>32 R
Cephalotin	32 R	Levofloxacin	>32 R
Cefotaxime	32 R		
Ceftazidime	1 S		
Cefepime	4 I		
Ertapenem	0.12 S		



**Widespread
across Italy**

**15% of ESBL
producers**



Cefotaxime

Ceftazidime

Enterobatteri: MIC da refertare come vengono

REVIEW

Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations

D. Andes and W. A. Craig

Department of Medicine, Section of Infectious Diseases, Madison, WI, USA

Clin Microbiol Infect 2005; 11 (Suppl. 6): 10–17

Table 1. Clinical outcome in 42 patients with ESBL-producing *Klebsiella* spp. or *E. coli* bacteraemia and treated with cephalosporin monotherapy

Outcome	MIC \leq 1 mg/L	MIC 2 mg/L	MIC 4 mg/L	MIC 8 mg/L
Success	81%	67%	27%	11%
Failure	19%	33%	73%	89%

❖ **TABELLA 21** Antibiogramma per *Escherichia coli* (tampone cutaneo; 1 settembre 2009)

ANTIBIOTICO	MIC µg/ml	CRITERI 2009	CRITERI 2015
Ampicillina	≥32	R	R
Ampicillina/sulbactam	≥32	R	R
Cefazolina	≥64	R	NT
Cefepime	2	R	I
Cefixime (solo infezioni delle vie urinarie non complicate)	2	R	R
Cefotaxime	16	R	R
Ceftazidime	≤1	R	S
Ciprofloxacina	≥4	R	R
Gentamicina	≤1	S	S
Imipenem	≤1	S	S
Levofloxacina	4	I	R
Meropenem	≤0,25	S	S
Mezlocillina	≥128	R	
Norfloxacina	≥16	R	
Piperacillina	≥128	R	R
Piperacillina/tazobactam	≤4	S	S
Tetraciclina	≥16	R	NT
Tobramicina	≤1	S	S
Cefuroxime-sodio	≥64	R	R
Cefuroxime-acetil	≥64	R	R

URINOCOLTURA

POSITIVO

Germe Identificato

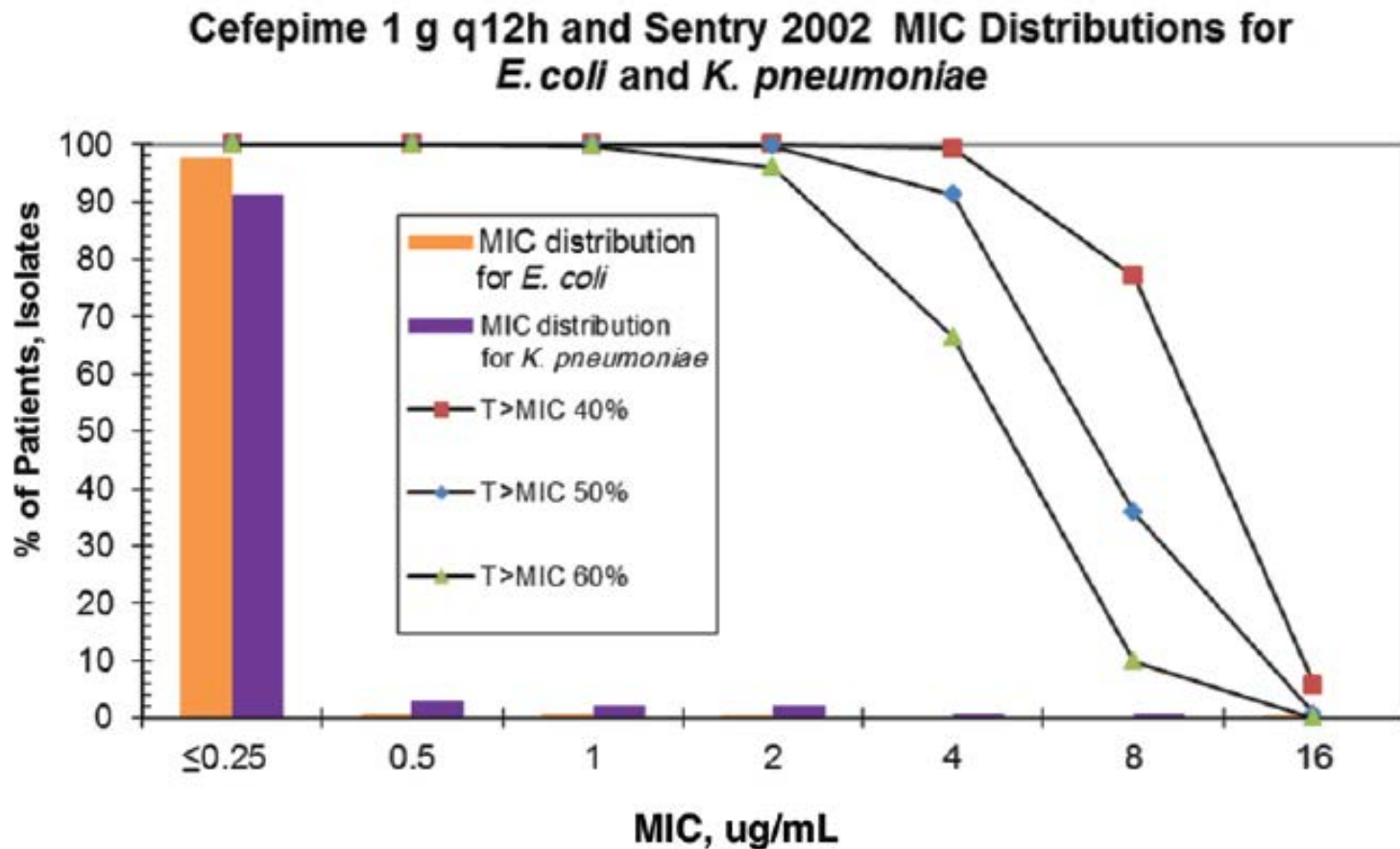
Microorganismo # 1 Escherichia coli (ESCCOL)

Farmaco	1 ESCCOL	
	MIC	SIR
Amikacina	8	I
Amoxicillina/A.CLAV.	16	R
Ampicillina	≥ 32	R
Ampicillina/sulbactam	≥ 32	R
Cefalexina	≥ 64	R
Cefixima	≥ 4	R
Cefotaxime	≥ 64	R
Cefpodoxima	≥ 8	R
Ceftazidima	16	R
Ceftriaxone	≥ 64	R
Cefuroxime - Acetil	≥ 64	R
Cefuroxime - Sodio	≥ 64	R
Ciprofloxacina	≥ 4	R
Esbl	Pos	+
Gentamicina	≥ 16	R
Meropenem	$\leq 0,25$	S
Netilmicina	16	R
Tobramicina	≥ 16	R
Trimetoprim/Sulfam.	≥ 320	R

Background and Rationale for Revised Clinical and Laboratory Standards Institute Interpretive Criteria (Breakpoints) for Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: I. Cephalosporins and Aztreonam

Michael N. Dudley,¹ Paul G. Ambrose,² Sujata M. Bhavnani,² William A. Craig,³ Mary Jane Ferraro,⁴ and Ronald N. Jones,⁵ for the Antimicrobial Susceptibility Testing Subcommittee of the Clinical and Laboratory Standards Institute

¹Rempex Pharmaceuticals, San Diego, California; ²Institute for Clinical Pharmacodynamics, Inc, Latham, New York; ³Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine, Madison; ⁴Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston; ⁵JMI Laboratories, North Liberty, Iowa



Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing *Enterobacteriaceae*: MIC Matters

Nan-Yao Lee,^{1,2} Ching-Chi Lee,^{1,2} Wei-Han Huang,⁴ Ko-Chung Tsui,^{5,8} Po-Ren Hsueh,^{6,7,a} and Wen-Chien Ko^{1,2,3,a}

Clinical Infectious Diseases 2013;56(4):488–95

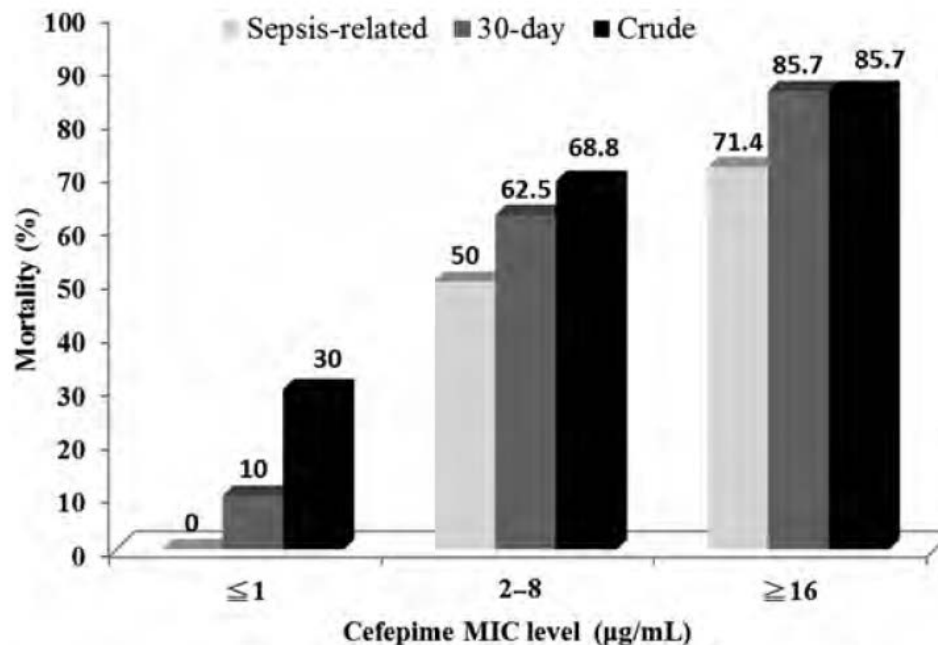


Figure 1. Mortality rates of 3 subgroups of patients who received cefepime therapy (n=33) stratified by the cefepime minimum inhibitory concentration. Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

β -Lactam/ β -Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli*: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohorts

CID 2012;54 (15 January) • 167

Jesús Rodríguez-Bano,^{1,2} María Dolores Navarro,¹ Pilar Retamar,¹ Encarnación Picon,¹ Alvaro Pascual,^{1,3} and the Extended-Spectrum Beta-Lactamases Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group^a

Results. The ETC included 103 patients (BLBLI, 72; carbapenem, 31), and the DTC included 174 (BLBLI, 54; carbapenem, 120). Mortality rates at day 30 for those treated with BLBLI versus carbapenems were 9.7% versus 19.4% for the ETC and 9.3% versus 16.7% for the DTC, respectively ($P > .2$, log-rank test). After adjustment for confounders, no association was found between either empirical therapy with BLBLI (adjusted hazard ratio [HR], 1.14; 95% confidence interval [CI], .29–4.40; $P = .84$) or definitive therapy (adjusted HR, 0.76; 95% CI, .28–2.07; $P = .5$) and increased mortality. Furthermore, BLBLI therapy, with respect to carbapenem, was not found to influence length of hospital stay.

Conclusions. These results suggest that AMC and PTZ are suitable alternatives to carbapenems for treating patients with bloodstream infections due to ESBL-EC if active in vitro and would be particularly useful as definitive therapy.

Table 3. Mortality at 30 Days in Patients Who Received Empirical Therapy With an Active β -Lactam/ β -Lactam Inhibitor, According to Minimum Inhibitory Concentration of the Antimicrobial Used^a

Antimicrobial	Minimum Inhibitory Concentration, mg/L				
	≤ 1	2	4	8	16
Piperacillin-tazobactam	0/10	0/8	1/4	2/6	1/7
Amoxicillin-clavulanate	1/12	2/25	...

^a Data are expressed as No. of patients who died/No. of patients treated.

Impact of the MIC of Piperacillin-Tazobactam on the Outcome of Patients with Bacteremia Due to Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Escherichia coli*

Pilar Retamar,^a Lorena López-Cerero,^a Miguel Angel Muniain,^{a,b} Álvaro Pascual,^{a,c} Jesús Rodríguez-Baño,^{a,b}
the ESBLEIPI/GEIH Group
Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain^a; Departamento de Medicina^b and Departamento de Microbiología,^c Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

We investigated the impact of the piperacillin-tazobactam MIC in the outcome of 39 bloodstream infections due to extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli*. All 11 patients with urinary tract infections survived, irrespective of the MIC. For other sources, 30-day mortality was lower for isolates with a MIC of ≤2 mg/liter than for isolates with a higher MIC (0% versus 41.1%; *P* = 0.02).

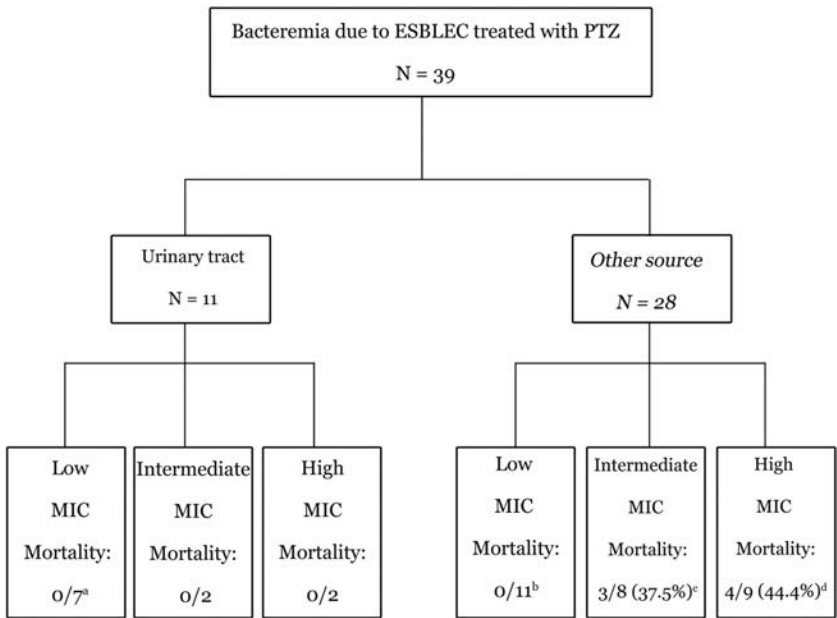


FIG 1 Mortality of patients with bacteremia due to ESBL-producing *Escherichia coli* treated empirically with piperacillin-tazobactam, according to source and MIC. ^aOne had severe sepsis/shock (survived). ^bOne had severe sepsis/shock (survived). ^cTwo had severe sepsis/shock (one died). ^dThree had severe sepsis/shock (two died).

Impact of the MIC of piperacillin/tazobactam on the outcome for patients with bacteraemia due to Enterobacteriaceae: the Bacteraemia-MIC project

Mercedes Delgado-Valverde¹, Eva Torres¹, Adoración Valiente-Mendez¹, Benito Almirante², Silvia Gómez-Zorrilla³, Núria Borrell⁴, Juan E. Corzo⁵, Mercedes Gurgui^{6,7}, Manuel Almela⁸, Lara García-Álvarez⁹, María Cruz Fontecoba-Sánchez¹⁰, Luis Martínez-Martínez^{11,12}, Rafael Cantón¹³, Julia Praena^{1,14}, Manuel Causse¹⁵, Belén Gutiérrez-Gutiérrez¹, Jason A. Roberts¹⁶, Andras Farkas^{17,18}, Álvaro Pascual^{1,19†} and Jesús Rodríguez-Baño^{1,20*†} on behalf of the REIPI/GEIH-SEIMC BACTERAEemia-MIC group†

†The Bacteraemia-MIC project is a multicentre, retrospective cohort study that included patients with bacteraemia due to Enterobacteriaceae who were treated with piperacillin/tazobactam in Spain and Portugal between 2007 and 2012. The study was designed to evaluate the impact of the MIC of piperacillin/tazobactam on the outcome of patients with bacteraemia due to Enterobacteriaceae. The study was funded by the Spanish Ministry of Health and the Portuguese Ministry of Health.

Variable	All patients, <i>n</i> =287	Low MIC (≤ 4 mg/L), <i>n</i> =248	Borderline MIC (8–16 mg/L), <i>n</i> =27	<i>P</i> ^a	High MIC (≥ 32 mg/L), <i>n</i> =12
Outcome at day 21					
clinical cure	227 (79.1)	200 (80.6)	19 (70.4)	0.21	8 (66.7)
improvement	34 (11.8)	26 (10.5)	6 (22.2)	0.11	2 (16.7)
failure	26 (9.1)	22 (8.9)	2 (7.4)	1	2 (16.7)
Outcome at the end of treatment with piperacillin/tazobactam					
clinical cure	57 (19.9)	47 (19.0)	7 (25.9)	0.39	3 (25.0)
improvement	185 (64.5)	162 (65.3)	18 (66.7)	0.89	5 (41.7)
failure	45 (15.7)	39 (15.7)	2 (7.4)	0.39	4 (3.3)
Mortality at day 30	31 (10.8)	26 (10.5)	3 (11.1)	1	2 (16.7)

^aLow versus borderline MIC.



Multicenter Retrospective Study of Cefmetazole and Flomoxef for Treatment of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Bacteremia

TABLE 1 Characteristics of patients with bacteremia caused by *Escherichia coli* in the empirical therapy cohort

Characteristic	Group according to ESBL production and treatment ^a			P value ^b	
	ESBL-CF (n = 26)	ESBL-CARBA (n = 45)	Non-ESBL-CF (n = 33)	Versus CARBA	Versus non-ESBL
No. (%) with:					
30-day mortality	2 ^e (8)	4 (9)	1 ^f (3)	1	0.58
Clinical success within 30 days	26 (100)	42 ^g (93)	32 ^h (97)	0.29	1
Duration between onset of the bacteremia and complete response (days) ⁱ	3 (2–4)	4 (2–7)	3 (2–4)	0.30	0.80
No. (%) with relapse within 30 days	0 (0)	0 (0)	1 ^h (3)	1	1

β lattamasi Amp C

Attive: penicilline
cefalosporine a spettro ristretto
Cefamicine
Cefalosporine ad ampio spettro

Scarsamente

attive: cefalosporine di IV generazione

Non attive: carbapenemi

Non inibite: ac. clavulanico, sulbactam, tazobactam

Amp C

Codificazione cromosomica

- Enterobacter
- Citrobacter freundii
- Morganella morganii
- Providencia stuartii
- Serratia marcescens

Codificazione plasmidica

- Salmonella non tifoidea
- Klebsiella pneumoniae
- Escherichia coli
- Proteus spp

Forti induttori: ampicillina, cefazolina, imipenem, clavulato

Deboli induttori: cefalosporine III generazione, cefepime, PIP, AZT

Data di Nascita : 02/12/1964
 Cartella Clinica Numero : 9990655799 Data Ricovero :
 Codice Paziente : 20160904903
 Data e Ora Ricezione : 24/09/2016 11:11

Reparto: COTUGNO - UOC MALATTIE INFETTIVE AD INDIRIZZO NEUROLOGICO I^

Materiale: **TAMPONE FERITA** superiore occipitale sx
 Prelevato il: **23/09/2016 18:00**

Esame colturale
 il campione esibito ha dato il seguente esito:
Sviluppo di microrganismi

IDENTIFICAZIONE			
Microrganismo:	Enterobacter cloacae complex		
Carica Batterica:			
ANTIBIOGRAMMA			
Antibiotico			
Amikacina	<=2 (S)	Fosfomicina	<=16 (S)
Amoxicillina/Clavulanic Acido	>=32 (R)	Gentamicina	<=1 (S)
Cefepime	<=1 (S)	Imipenem	<=0,25 (S)
Cefotaxime	<=1 (S)	Meropenem	<=0,25 (S)
Ceftazidime	<=1 (S)	Piperacillina/Tazobactam	<=4 (S)
Ciprofloxacina	<=0,25 (S)	Tigecycline	1 (S)
Colistina	<=0,5 (S)	Trimethoprim/Sulfamethoxazolo	<=20 (S)
Ertapenem	<=0,5 (S)		

Legenda:
 S = Sensibile I = Intermedio R = Resistente IE = Insufficienti Evidenze
 MIC = Minima Concentrazione Inibente - mcg/ml
 CRITERIO INTERPRETATIVO ANTIBIOGRAMMA secondo EUCAST 2015

Data di Nascita: 24/02/1945

Esame	Esito	U.d.M.	Valori di riferimento	Materiale
Esame colturale materiali vari	positivo			<u>Patogene da ferita</u>
1° Germe: Proteus mirabilis				
D. Antibiotici:	MIC	SIR		
Ampicillina	>=32	R		
Amoxicillina/A.CLAV.	>=32	R		
→ Piperacillina/tazobactam	16	S		
Cefotaxime	>=64	R		
Ceftazidime	16	R		
→ Cefepime	<=1	R		
Ertapenem	<=0,5	S		
Imipenem	4	S		
Meropenem	<=0,25	S		
Amikacina	<=2	S		
Gentamicina	<=1	S		
Tobramicina	2	S		
Ciprofloxacina	>=4	R		
Levofloxacina	>=8	R		
Tigecyclina	>=8	R		
Colistina	>=16	R		
Trimetoprim/Sulfam.	>=320	R		
Legenda: MIC = Minima Concentrazione Inibente (µg/ml). S = Sensibile; I = Intermedio; R = Resistente; '+' = D/dedotto.				

Alanca Aug C

Imipenem 4

sarebbe R
con EVCS

AmpC

- Terapia di scelta carbapenemici: non supportato da studi controllati e prospettici ma solo da studi retrospettivi
- Alternative cefepime, ceftolozane/tazobactam

KPC

Classificazione delle Carbapenemasi

	Serina carbapenemasi		Metallo β lattamasi
Classe molecolare di Ambler*	A	D	B
Esempi	KPC	OXA-48	VIM, NDM,IMP
Specie	Klebsiella Enterobacter	Acinetobacter	Pseudomonas Klebsiella E. Coli Serratia

*Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Biol Sciences* 1980. 289:321-331.

Consumi antibatterici AOUP: AS

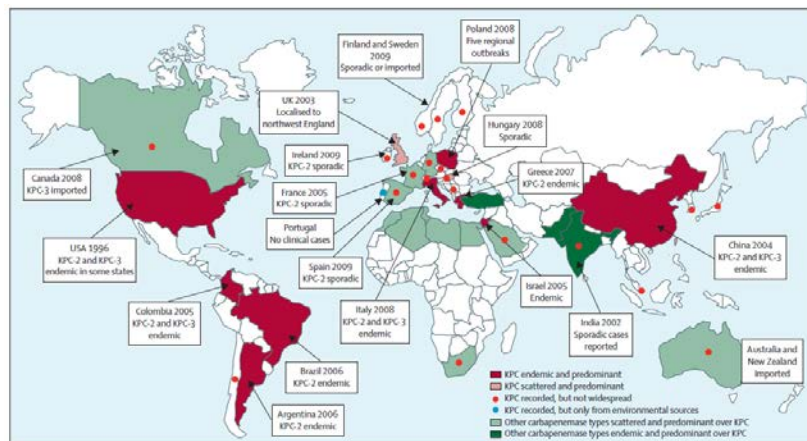


Descrizione prodotto	Anno 2013 Grammi	Anno 2014 Grammi	Anno 2013 Valore	Anno 2014 Valore	Diff. Grammi 2014 - 2013	Diff. Valore 2014 - 2013	Perc
Imipenem	2.057	1.861	€ 18.161	€ 16.565	-196	-€ 1.595	-9%
Ertapenem	1.560	1.690	€ 61.948	€ 67.110	130	€ 5.162	8%
Meropenem	25.620	30.790	€ 176.551	€ 180.508	5170	€ 3.957	2%
Colistina	22.723	22.922	€ 77.909	€ 80.221	199	€ 2.312	3%
Tigeciclina	623	618	€ 673.362	€ 667.579	-5	-€ 5.783	-1%
Levofloxacin	3.576	3.284	€ 6.315	€ 4.992	-292	-€ 1.323	-21%
Teicoplanina	4.708	4.417	€ 444.782	€ 418.121	-291	-€ 26.661	-6%
Daptomicina	1.233	1.762	€ 283.797	€ 406.277	529	€ 122.480	43%
Linezolid	2.771	3.328	€ 281.069	€ 335.184	557	€ 54.114	19%
Ceftarolina	18	234	€ 1.546	€ 20.093	216	€ 18.547	
Fidaxomicina	12	160	€ 3.979	€ 53.052	148	€ 49.073	
ANTIBATTERICI SU CONSULENZA			€ 2.029.417	€ 2.249.701		€ 220.284	11%
TOTALE ANTIBATTERICI			€ 2.745.154	€ 2.987.449		€ 242.295	9%

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

Lancet Infect Dis 2013;
13: 785–96

L Silvia Munoz-Price, Laurent Poirel, Robert A Bonomo, Mitchell J Schwaber, George L Daikos, Martin Cormican, Giuseppe Cornaglia, Javier Garau, Marek Gnaniadkowski, 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



KPC-positive *K. pneumoniae* have spread rapidly and extensively in Italy, with a sharp increase reported by the EARS-Net surveillance system⁷¹ for bacteraemia isolates, from 1–2% carbapenem resistance in 2006–09 to 30% in 2011, and by the Micronet surveillance network,⁷² from 2% in 2009 to 19% in 2012. Infection control interventions at the national level are scarce, with only a few reports of local containment.

Model
MEDMAL-3466; No. of Pages 6

ARTICLE IN PRESS



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et
maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses xxx (2013) xxx–xxx

General review

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge

Entérobactéries et carbapénémases : bilan et enjeux d'un problème de santé publique majeur

P. Nordmann^{a,b,*}

^a Inserm U914, Kremlin-Bicêtre, France

^b Unité de microbiologie médicale et moléculaire, département de médecine, faculté des sciences, université de Fribourg, Fribourg, Switzerland

5. Avoiding the Italian scenario

In 2012, the French National Reference Center (Bicêtre) identified 343 strains producing a carbapenemase among the 1,485 strains received with a more or less marked resistance to carbapenems. Most of them were *Klebsiella*, but also *E. coli* (Fig. 3). This evolution is a matter of concern since it proves the extra-hospital spread. Resistance is primarily of the OXA-48 type (75%), and less frequently KPC (12%) and NDM (8%). Carbapenemases Verona imipenemase (VIM) (5%) and IMI (<1%) remain a minority.

The objective for France is to avoid the Italian scenario, where was observed in 2010 the very rapid spread of resistant strains (source: European Center for Disease Prevention and

Carbapenem screening breakpoints for enterobacteriaceae, clinical breakpoints and epidemiological cut-off values

Species	Meropenem	
	<i>E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella</i>	<i>Citrobacter, Serratia, P.mirabilis, M. morganii, Providencia</i>
Carbapenemase screening breakpoint	$\geq 0.5 \text{ mg/l}$	$\geq 0.5 \text{ mg/l}$
Epidemiological cut-off, wild-type	$S \leq 0.125 \text{ mg/l}$	$S \leq 0.25 \text{ mg/l}$
EUCAST breakpoint	$S \leq 2 \text{ mg/l}$	$S \leq 2 \text{ mg/l}$
CLSI breakpoint	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$S \leq 1 \text{ mg/l}$

Carbapenemase screening for Enterobacteriaceae

1. Expert system positive or **MIC meropenem ≥ 0.5 mg/l**
(or zone diameter ≤ 23 mm, disc content of 10 μ g)
2. MIC confirmed with meropenem E-test
3. Genotypic confirmation (if possible) and/or
4. **Phenotypic confirmation:**
 - Modified Hodge test (Class A, B, D)
 - APB-meropenem (Class A, KPC)
 - Imipenem-EDTA (Class B, MBL)
 - Combined disc test (MBL/KPC)

Test di conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi

Test di sinergia con acido boronico

Inibizione delle carbapenemasi KPC da parte dell'acido boronico con potenziamento dell'azione del carbapenemico in vitro

Test di sinergia con EDTA o ac. dipicolinico

Inibizione delle MBL da parte dell'EDTA o dell'ac. dipicolinico con potenziamento dell'azione del carbapenemico in vitro

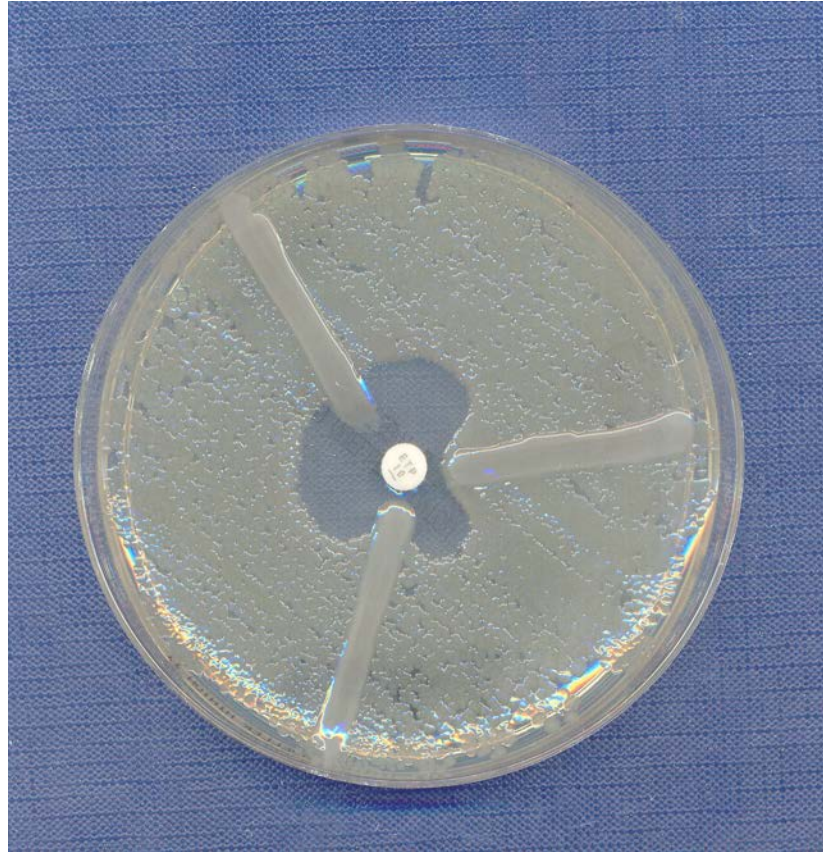
Test di Hodge

Riduzione dell'attività del carbapenemico saggiato su un ceppo sensibile, mediata dalla carbapenemasi prodotta dal microorganismo in esame.

Test fenotipico di conferma x KPC
MPN + acido boronico (differenza > 5 mm)



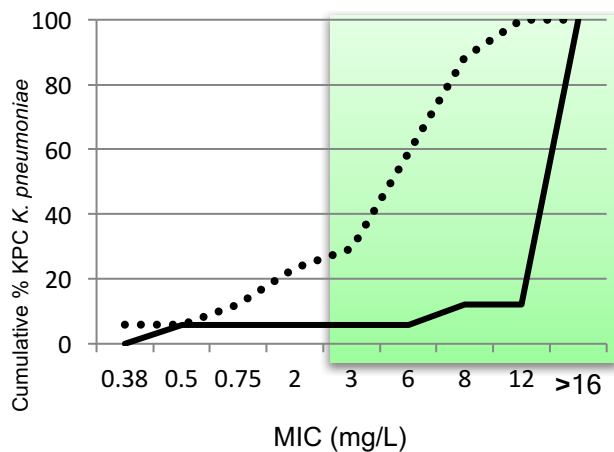
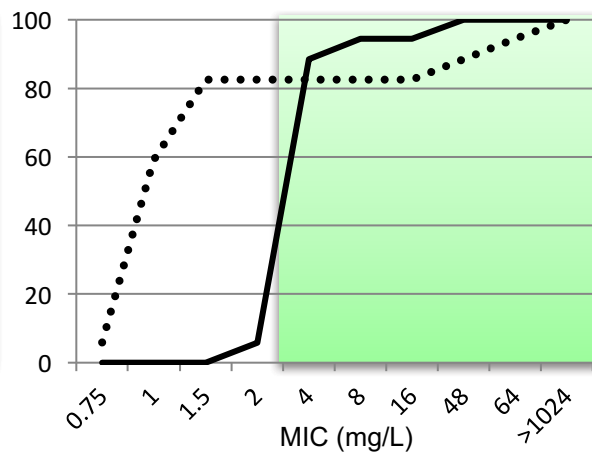
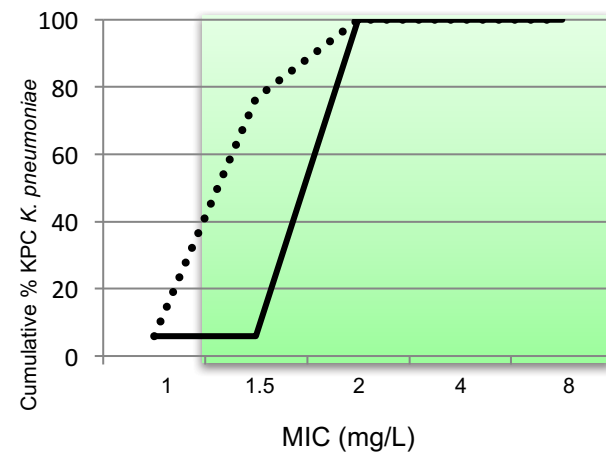
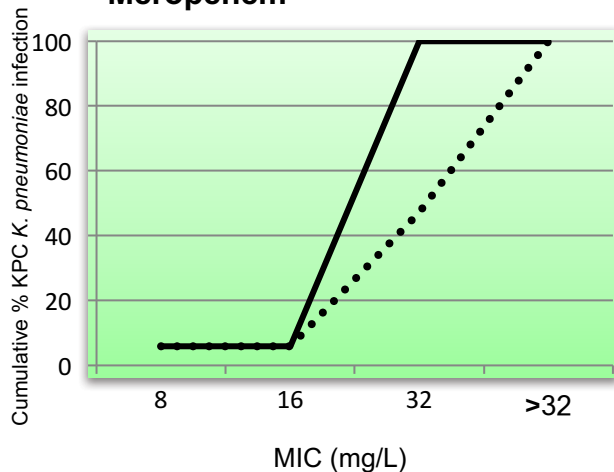
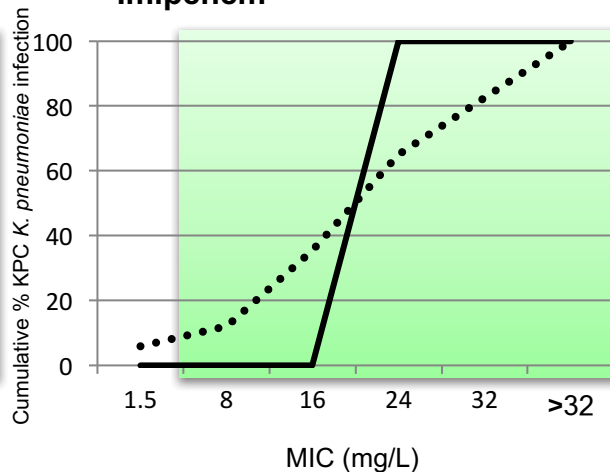
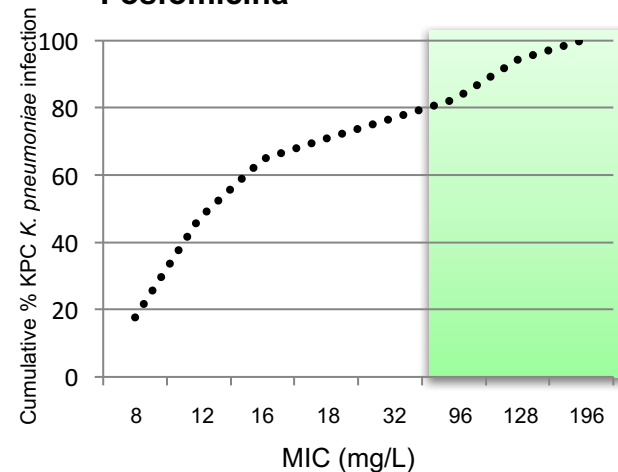
Hodge test troppo aspecifico



Vitek 2

1 ° microrganismo: *Klebsiella pneumoniae*

<i>Antibiotico</i>	<i>MIC (µg/ml)</i>	
Amikacina	>=64	R
Amoxicillina/Clavulanato	>=32	R
Ampicillina	>=32	R
Cefepime	>=64	R
Cefotaxime	>=64	R
Cefoxitina	>=64	R
Ceftazidime	>=64	R
Ciprofloxacina	>=4	R
Colistina	>=16	R
Fosfomicina	128	R
Gentamicina	8	R
Imipenem	>=16	R
Meropenem	>=16	R
Piperacillina/tazobactam	>=128	R
Tigeciclina	4	R
Trimetoprim-sulfametossazolo	>=320	R

Colistina**Gentamicina****Tigeciclina****Meropenem****Imipenem****Fosfomicina**

Comparative analysis on 17 KPC strains

— = sistema Vitek® 2

..... = E-test

■ = area di resistenza in accordo ai criteri EUCAST

I farmaci a nostra disposizione:

- Gentamicina
- Colistina (+ Rifampicina)
- Tigeciclina
- Fosfomicina
- Cotrimossazolo

- Carbapenemici «resistenti»

COMBINATION THERAPY FOR K. PNEUMONIAE

MAJOR ARTICLE

Clinical Infectious Diseases 2012;55(7):943–50

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}

- Multicenter retrospective cohort study
- 3 Italian teaching hospitals
- N=125 with BSIs caused by KPC-Kp
- ICU pts 42.4%

Overall mortality rate 41.3%: Monotherapy 54.3% vs Combination therapy

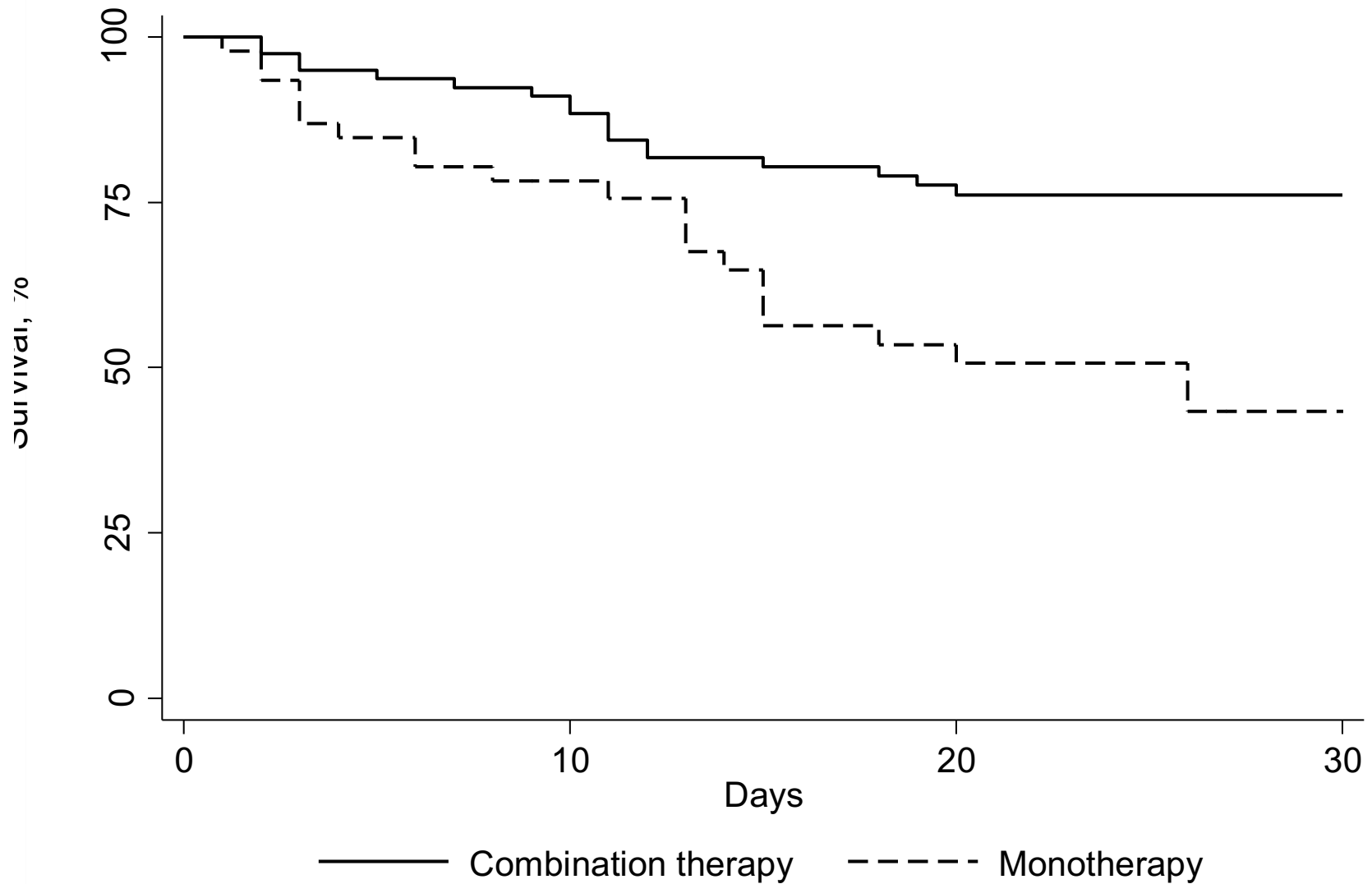
34.1%

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)

CMS 6–9 MIU/d
q8–12 hrs

When the KPC-Kp isolate had a meropenem MIC of ≤ 4 mg/L, inclusion of this drug in a combined-drug regimen was associated with a survival rate of 86.6%

Kaplan-Meier survival estimates of 125 patients who received adequate therapy



Tumbarello M et al Clin Infect Dis 2012

Meropenem for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Should we get to the PK/PD root of the paradox?

Valerio Del Bono, Daniele Roberto Giacobbe, Anna Marchese, Andrea Parisini, Carmen Fucile, Erika Coppo, Valeria Marini, Antonio Arena, Alexandre Molin, Antonietta Martelli, Angelo Gratarola, Claudio Viscoli, Paolo Pelosi & Francesca Mattioli

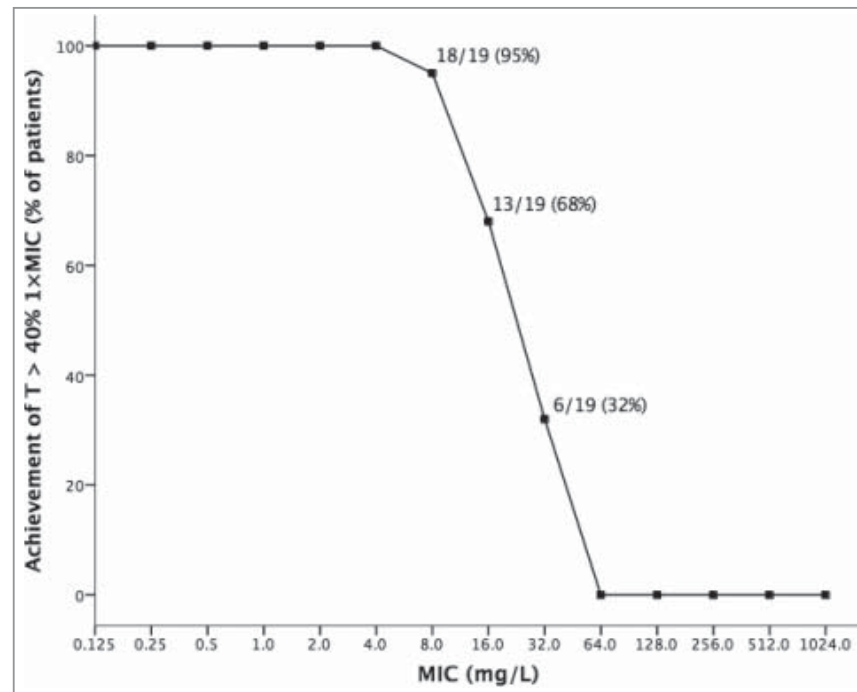


Figure 1. Achievement of $T > 40\% 1 \times \text{MIC}$ by measured meropenem levels in 19 critically-ill patients with BSI due to KPC-Kp, according to different hypothetical meropenem MICs. Actual meropenem MICs of all 19 isolates turned out to be far higher than those compatible with the achievement of such a PK/PD target, ranging from 256 to 1024 mg/L.

KPC synergism



2415 COLT 2014 (COPOT 6291)

E test Tiget
Col 1
Genta 1,5

12/03/2014

KPC

da TRACHODASP

MOULOK 104

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	COL 16	COL 8	COL 4	COL 2	COL 1	COL 0,5	COL 0,25	RIF 128	RIF 64	RIF 32	RIF 16	MEM 8 RIF 4 TIGE 0,5
B	MEM 128	MEM 64	MEM 32	MEM 16	MEM 8	IMI 128	IMI 64	IMI 32	IMI 16	IMI 8	IMI 4	TIGE 1 RIF 4 GENTA 1
C	TIGE 8	TIGE 4	TIGE 2	TIGE 1	TIGE 0,5	TIGE 0,25	TIGE 0,125	MEM 8 COL 1 RIFA 4	RIF 4 TIGE 0,5 COL 2	IMI 8 COL 2 TIGE 0,5	IMI 8 COL 1 RIFA 4	MEM 8 COL 2 TIGE 0,5
D	GENTA 16	GENTA 8	GENTA 4	GENTA 2	GENTA 1	GENTA 0,5	GENTA 0,25	TIGE 1 RIFA 4	TIGE 0,5 RIFA 4	TIGE 0,25 RIFA 4	TIGE 0,125 RIFA 4	MEM 8 TIGE 0,5 GENTA 1
E	MEM 8 TIGE 1	MEM 8 TIGE 0,25	MEM 8 GENTA 2	MEM 8 GENTA 1	COL 4 RIF 4	TIGE 1 COL 4	TIGE 0,25 COL 4	TIGE 0,5 GENTA 4	MEM 8 COL 4	MEM 8 COL 2	IMI 8 TIGE 0,25	IMI 8 GENTA 1
F	MEM 4 TIGE 1	MEM 4 TIGE 0,25	MEM 4 GENTA 2	MEM 4 GENTA 1	COL 2 RIF 4	TIGE 1 COL 2	TIGE 0,25 COL 2	TIGE 0,5 GENTA 2	MEM 4 COL 4	MEM 4 COL 2	IMI 4 TIGE 0,25	IMI 4 GENTA 1
G	MEM 2 TIGE 1	MEM 2 TIGE 0,25	MEM 2 GENTA 2	MEM 2 GENTA 1	COL 1 RIF 4	TIGE 1 COL 1	TIGE 0,25 COL 1	TIGE 0,5 GENTA 1	MEM 2 COL 4	MEM 2 COL 2	IMI 2 TIGE 0,25	IMI 2 GENTA 1
H	MEM 1 TIGE 1	MEM 1 TIGE 0,25	MEM 1 GENTA 2	MEM 1 GENTA 1	COL 0,5 RIF 4	TIGE 1 COL 0,5	TIGE 0,25 COL 0,5	TIGE 0,5 GENTA 0,5	MEM 1 COL 4	MEM 1 COL 2	IMI 1 TIGE 0,25	IMI 1 GENTA 1



KPC synergism

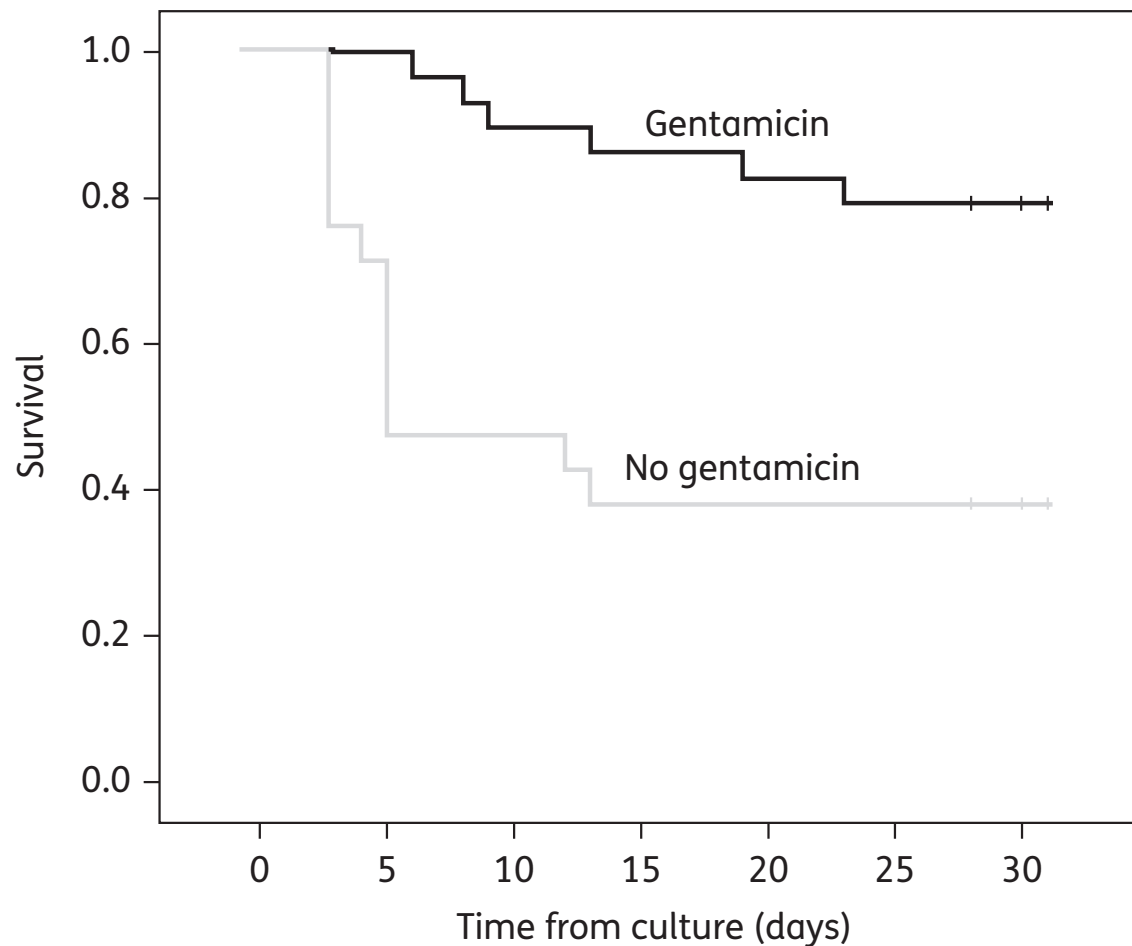
ENTA	GENTA	GENTA	GENTA	GENTA			
4	2	1	0,5	0,25	RIFA 4	RIFA 4	RIFA 4
MEM 8	MEM 8	COL 4	TIGE 1	TIGE 0,25	TIGE 0,5	MEM 8	MEM 8
GENTA 2	GENTA 1	RIF 4	COL 4	COL 4	GENTA 4	COL 4	COL 2
MEM 4	MEM 4	COL 2	TIGE 1	TIGE 0,25	TIGE 0,5	MEM 4	MEM 4
GENTA 2	GENTA 1	RIF 4	COL 2	COL 2	GENTA 2	COL 4	COL 2
MEM 2	MEM 2	COL 1	TIGE 1	TIGE 0,25	TIGE 0,5	MEM 2	MEM 2
GENTA 2	GENTA 1	RIF 4	COL 1	COL 1	GENTA 1	COL 4	COL 2
MEM 1	MEM 1	COL 0,5	TIGE 1	TIGE 0,25	TIGE 0,5	MEM 1	MEM 1
GENTA 2	GENTA 1	RIF 4	COL 0,5	COL 0,5	GENTA 0,5	COL 4	COL 4





Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Marcelino Gonzalez-Padilla^{1†}, Julián Torre-Cisneros^{1,2*†}, Francisco Rivera-Espinar³, Antonio Pontes-Moreno³, Lorena López-Cerero^{2,4,5}, Alvaro Pascual^{2,4,5}, Clara Natera¹, Marina Rodríguez³, Inmaculada Salcedo⁶, Fernando Rodríguez-López^{2,7}, Antonio Rivero¹ and Jesús Rodríguez-Baño^{2,4,5}



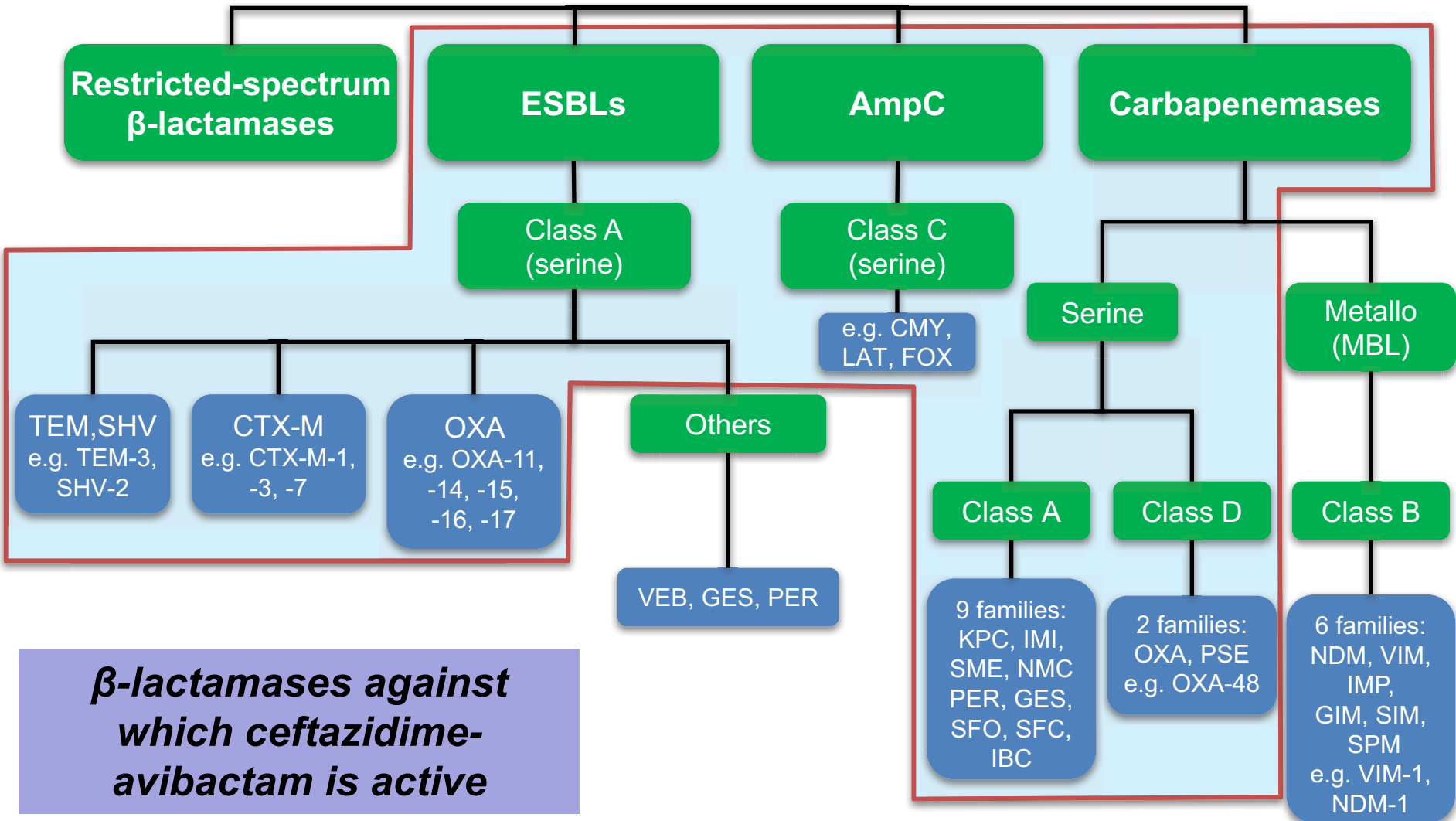
KPC: sinergismo gentamicina più cotrimossazolo



Ceftazidime - Avibactam

- **Spectrum of activity: Gram-negatives, including MDR *P. aeruginosa*, ESBL-producing strains, KPC-Kp**
- **FDA approval in February 2015**
 - **Complicated Urinary Tract Infections, including Pyelonephritis**
 - **Complicated Intra-abdominal Infections (plus metronidazole)**
 - **IV dose: 2.5 g (2 g ceftazidime; 0.5 g avibactam) q8h (2-h infusion)**
- **Clinical trials: Nosocomial pneumonia - Dose of 2.5 g q8h**

In vitro activity of ceftazidime-avibactam against specific β -lactamases



Ceftazidime-avibactam MIC (mg/L)

Pathogen	Ceftazidime	Ceftazidime- avibactam
<i>E. coli</i> ESBL	32	0.5
<i>K. pneumoniae</i> ESBL	> 32	2
<i>K. pneumoniae</i> CRE	> 32	2*
<i>E. cloacae</i> CAZ-R	> 32	2
Enterobacteriaceae	> 256	4
<i>P. aeruginosa</i>	32	8

* Breakpoint eucast per ceftazidime da solo 1 mg/L

Ceftazidime-avibactam

Pros

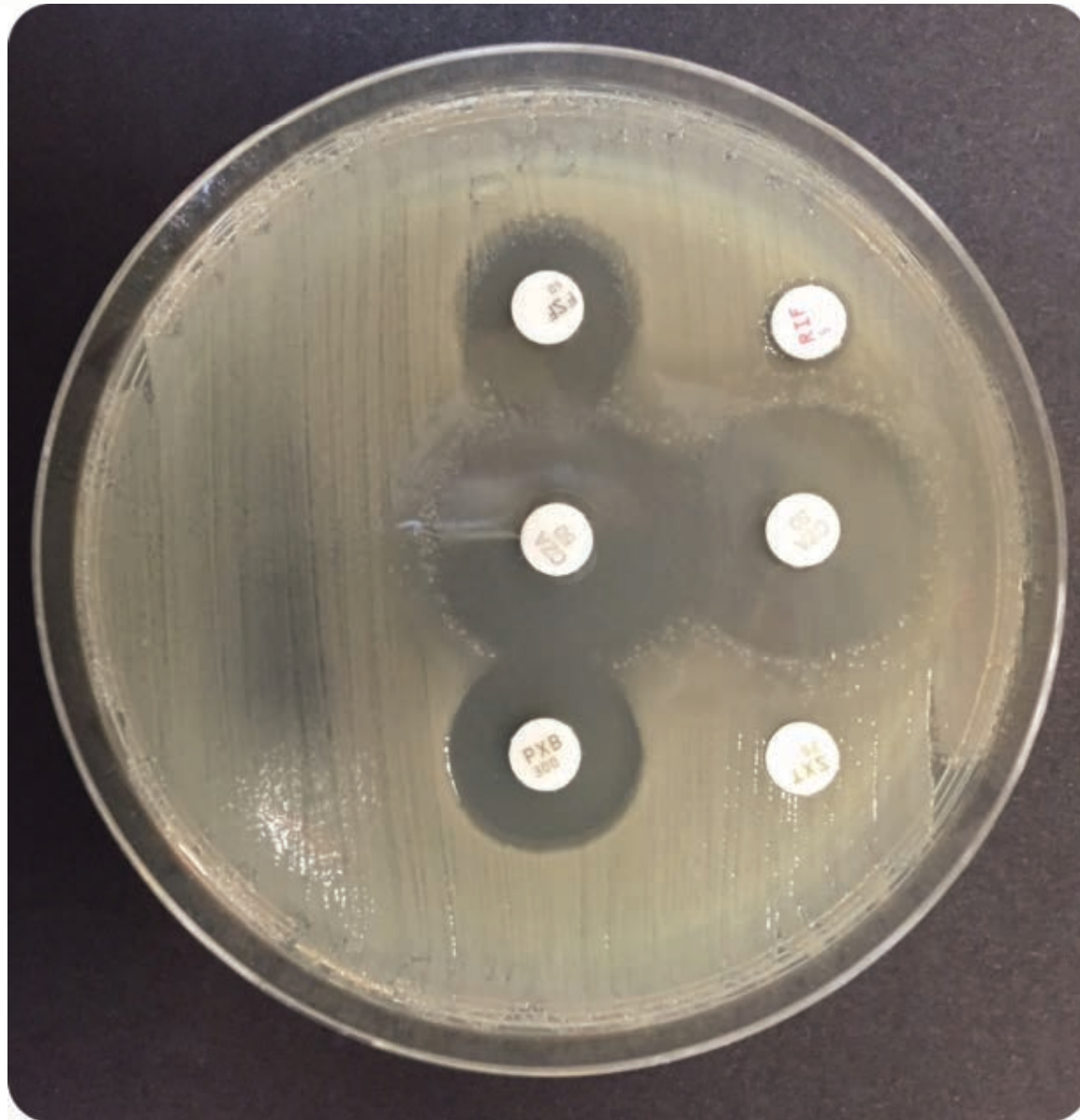
- Rapid bactericidal activity
- Tissue distribution (lung)
- Safety
- **Activity vs. ESBL, AmpC and KPC**
- *P. aeruginosa* enhanced activity

Cons

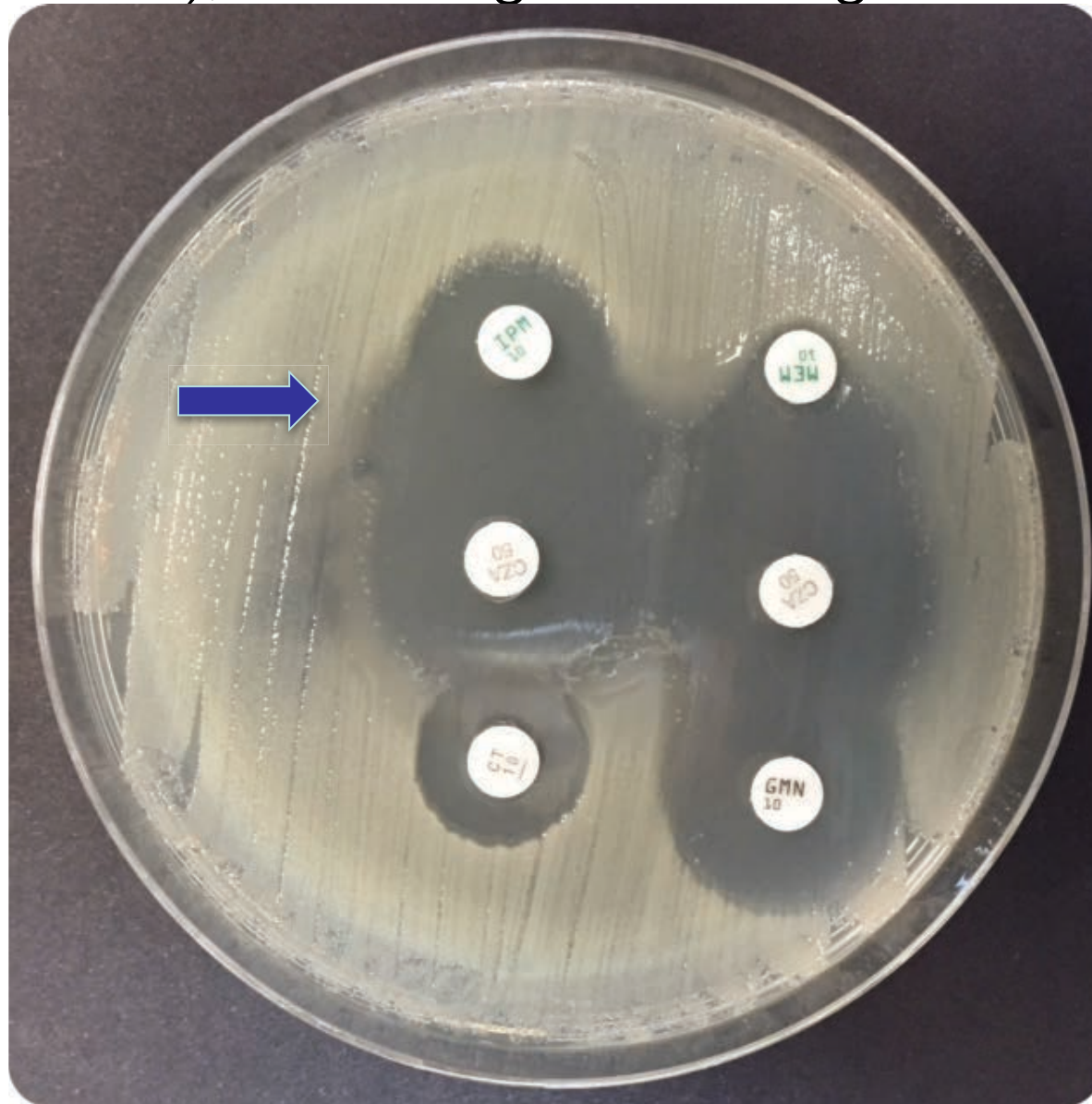
- β -lactam allergy
- **Monotherapy potentially dangerous**
- **Combination with GM, ERT**
- **Empirical use ??**

**Dosing in phase III:
CAZ/AVI 2/0.5g Q8 2h Infusion**

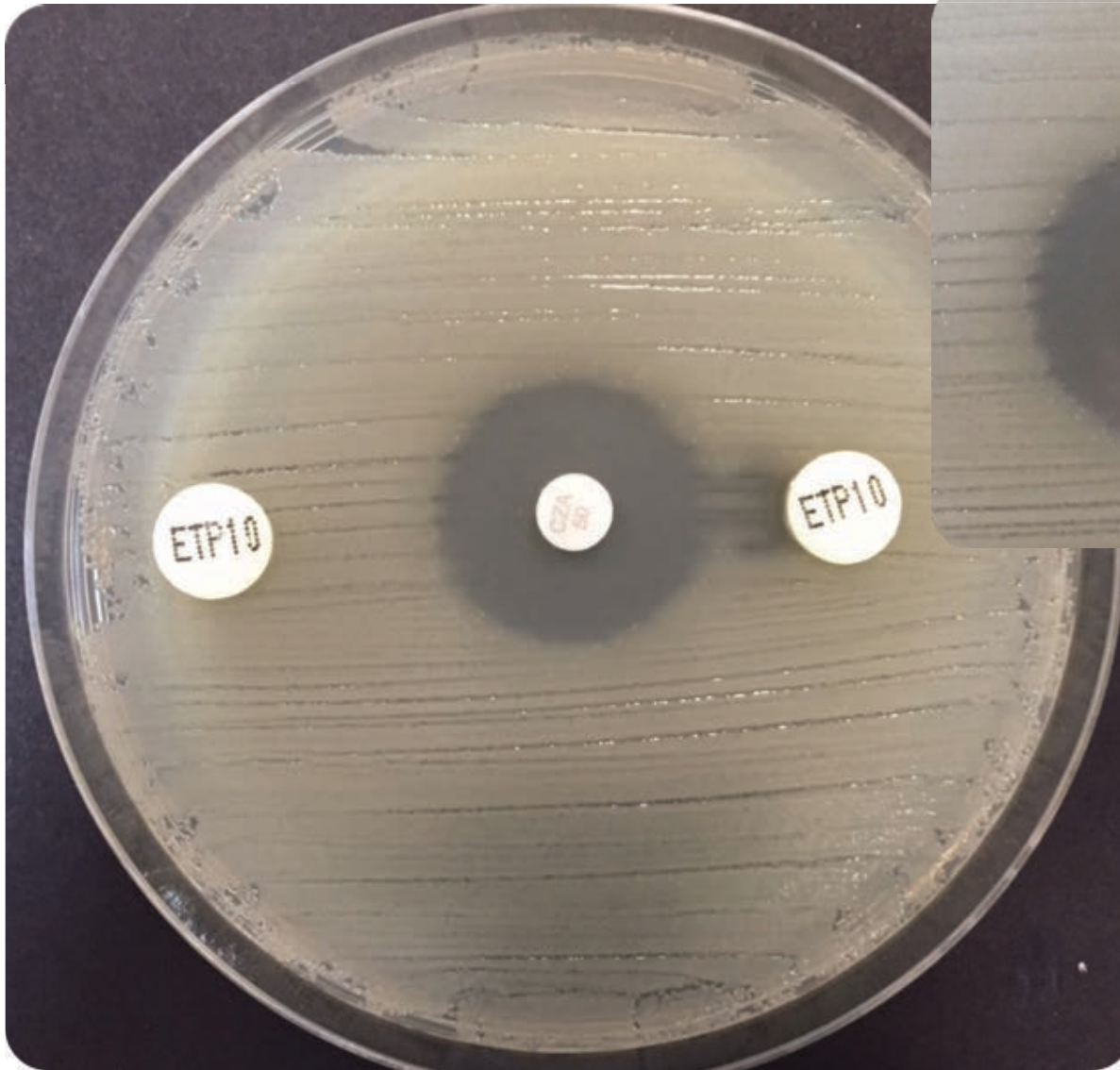
■ ■ No sinergismo CAZAVI + Coli Fosfo Rifa Cotrimox con Rifa e Cotrimox completamente R



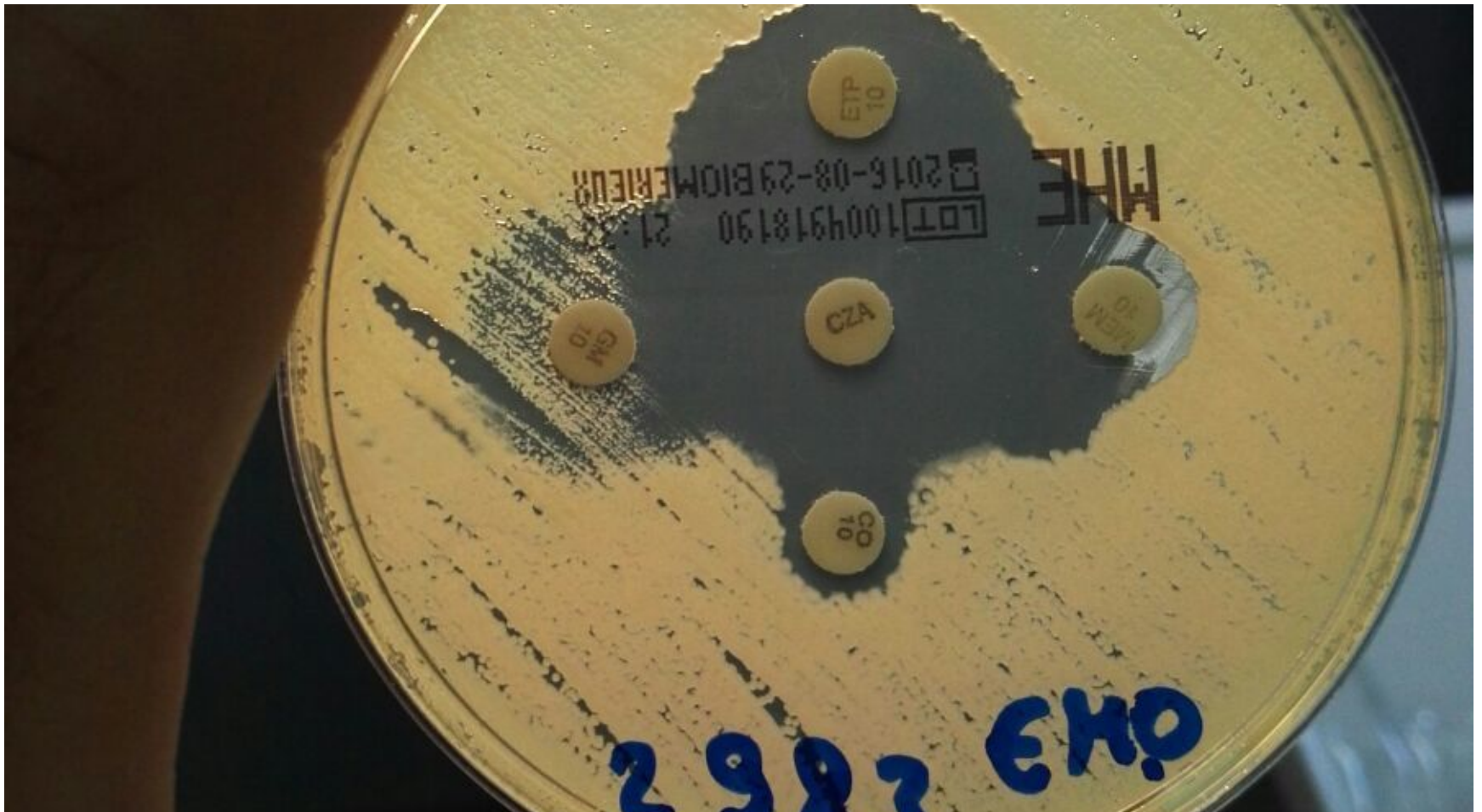
Sinergismo CAZ + MEM e IMP (alone deformato), no sinergismo con genta o coli



Sinergismo CAZ + ERT (deformazione alone)

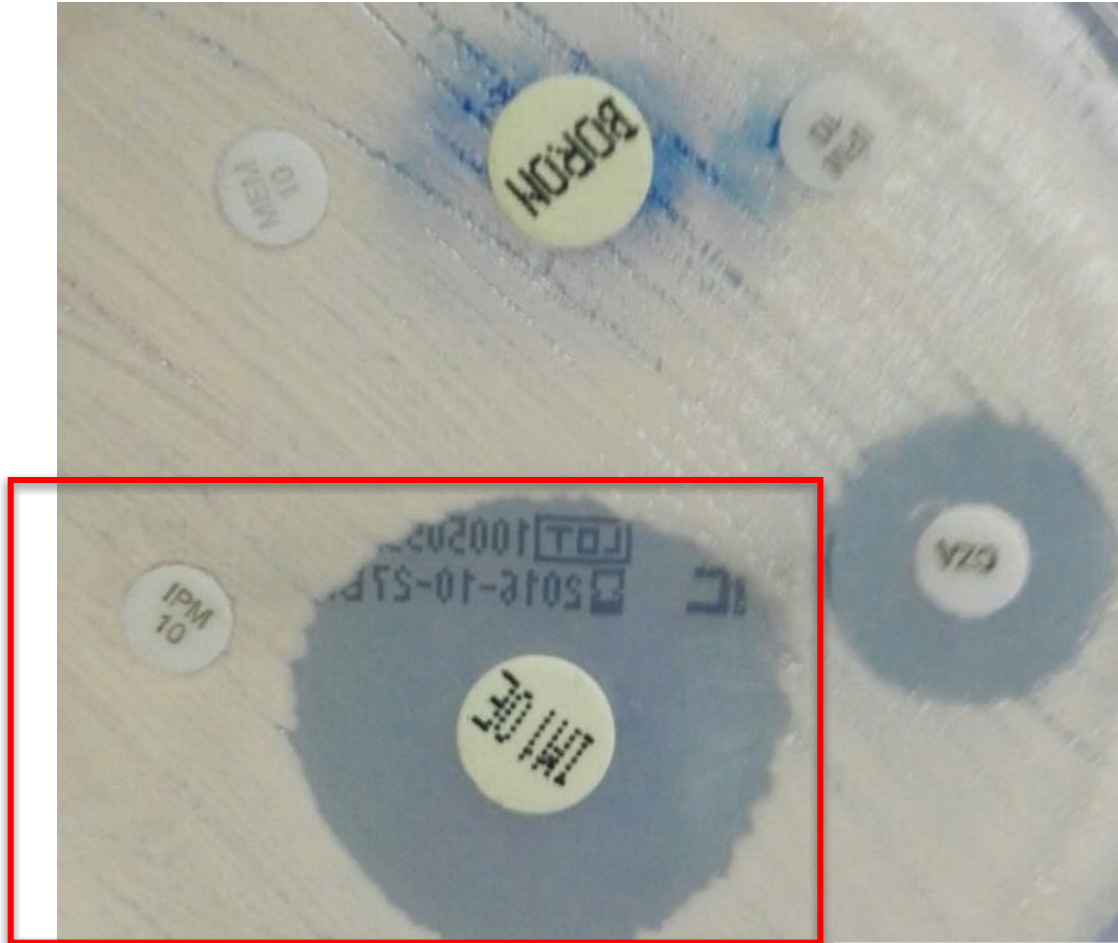


Sinergismo CZA con carbapenemici (ETP, MEM) e gentamicina



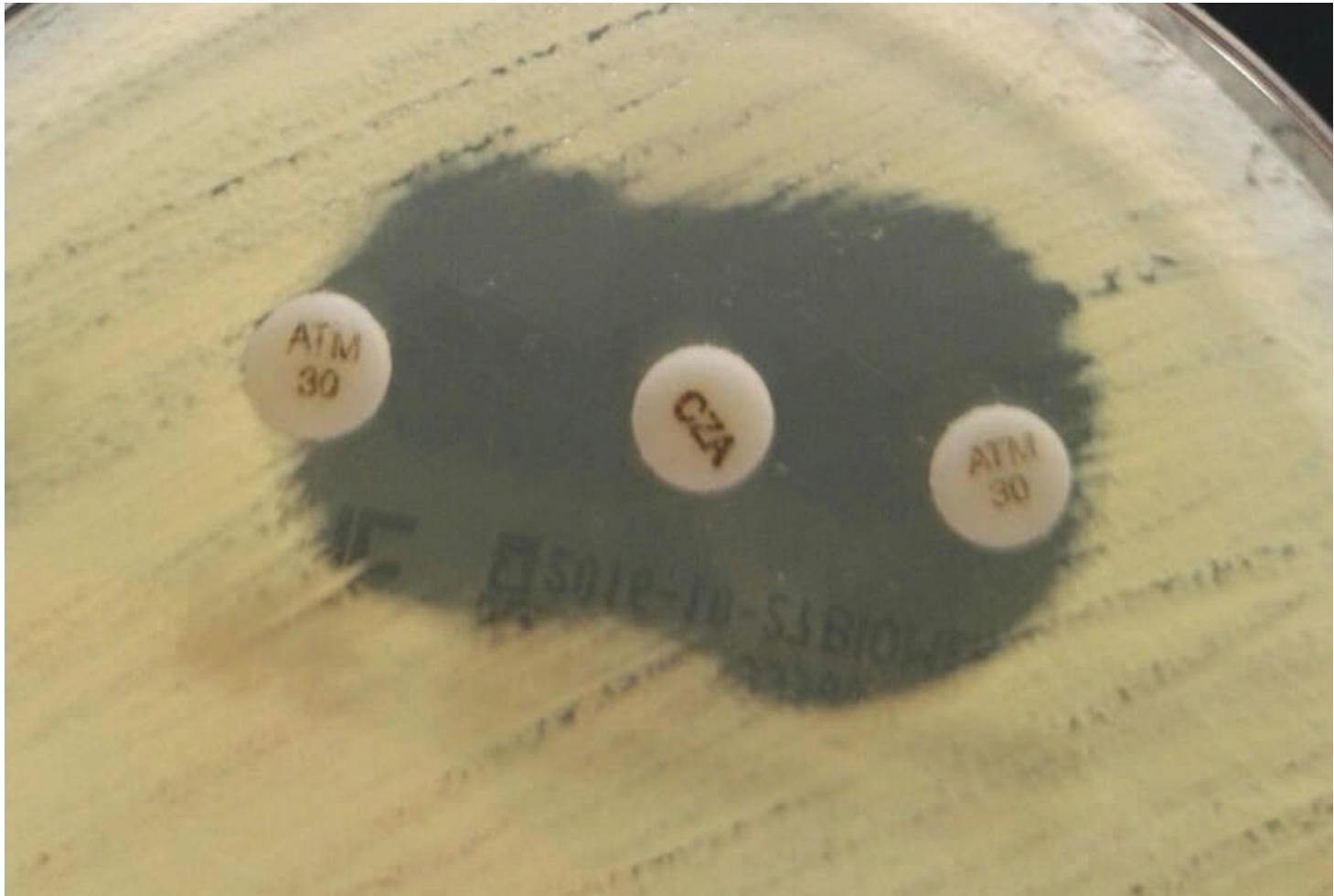
Laboratorio Microbiologia Azienda Ospedaliera dei Colli

Test EDTA positivo, boronico negativo:
metallo enzima, no KPC



Laboratorio Microbiologia Azienda Ospedaliera dei Colli

Sinergismo cazavi ed aztreonam contro *Klebsiella* metallo-enzima



Laboratorio Microbiologia Azienda Ospedaliera dei Colli

Sinergismo cazavi e colistina contro metallo enzima



Laboratorio Microbiologia Azienda Ospedaliera dei Colli

KPC resistente alla colistina

Resistenza cromosomica alla colistina in KPC



MgrB Inactivation Is a Common Mechanism of Colistin Resistance in KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* of Clinical Origin

Antonio Cannatelli,^a Tommaso Giani,^a Marco Maria D'Andrea,^a Vincenzo Di Pilato,^a Fabio Arena,^a Viola Conte,^a Kyriaki Tryfinopoulou,^b the COLGRIT Study Group, Alkiviadis Vatopoulos,^{b,c} Gian Maria Rossolini^{a,d,e}

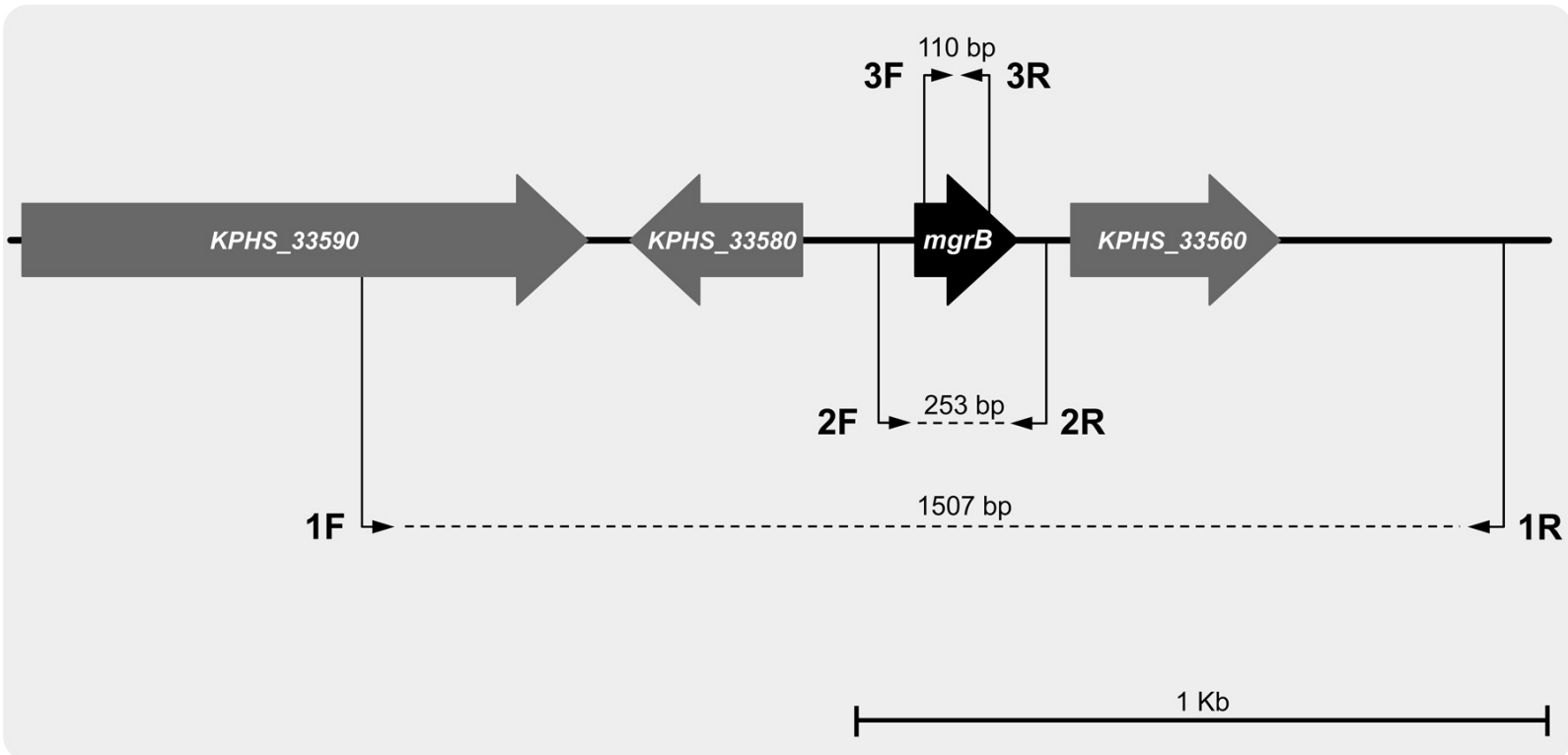


TABLE 1 Characteristics of the colistin-resistant *K. pneumoniae* strains investigated in this work

Strain	Yr	Center ^b	Source ^c	ST	KPC type	Colistin MIC (μg/ml)	Additional resistance trait(s) ^d	<i>mgrB</i> status ^e
KP6303	2010	IT-1	Blood	258	KPC-2	16	SXT, TGC	Insertional inactivation, IS5-like element at nt 75 (FW)
KPENA	2010	IT-2	CVC	258	KPC-2	4	SXT, TGC	WT
KP04C83 ^a	2011	IT-2	AF	512	KPC-3	32	SXT, TGC	Δ18/27 (frameshift and premature termination)
KP04C93 ^a	2011	IT-2	Blood	512	KPC-3	32	GEN, SXT, TGC	Δ18/27 (frameshift and premature termination)
KP04C62	2011	IT-2	Blood	512	KPC-3	32	SXT	Insertional inactivation, IS5-like element at nt 126 (FW)
KP06C01 ^a	2011	IT-3	Urine	512	KPC-3	16	SXT	g109a (G37S)
KP06C19 ^a	2011	IT-3	Blood	512	KPC-3	32		g109a (G37S)
KP06C02	2011	IT-3	Urine	258	KPC-2	16	SXT	WT
KP06C05	2011	IT-3	Urine	258	KPC-3	32	TGC	g109a (G37S)
KP06C16 ^a	2011	IT-3	Urine	258	KPC-3	16	SXT, TGC	g109a (G37S)
KP06C18 ^a	2011	IT-3	Blood	258	KPC-3	16		g109a (G37S)
KP06C07	2011	IT-3	LRS	258	KPC-2	32	GEN, TGC	WT
KP207-2	2010	IT-4	CVC	258	KPC-3	16	GEN, SXT, TGC	Insertional inactivation, IS5-like



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Antimicrobial Agents

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



Review

Resistance to colistin: what is the fate for this antibiotic in pig production?

Mohamed Rhouma ^{a,b,c} Francis Beaudry ^d Ann Letellier ^{a,b,c,d,*}

Uso in agricoltura

- 11.000 tonnellate di colistina usate in Cina in agricoltura
- In Europa ordinate 400 tonnellate di colistina
- Negli USA ordinate 700 tonnellate di colistina
- Uso orale per gastro-enterite da *E. coli* e *Salmonella* spp
- Dosi, farmacocinetica e farmacodinamica sconosciute

Table 1

Percentage of colistin resistance in Enterobacteriaceae isolated from pigs according to their health status.

Country	Bacterial species	Health status of pigs	Method of analysis	% resistance	Reference
Belgium	<i>Escherichia coli</i>	Symptoms of <i>E. coli</i> infection	Agar dilution	9.6	[40]
Belgium	<i>E. coli</i>	Diarrhoea	Broth dilution	13.2	[19]
Brazil	<i>E. coli</i>	PWD or oedema disease	Agar dilution	6.3	[41]
Brazil	<i>Salmonella enterica</i>	Enterocolitis	Agar dilution	21	[41]
China	<i>E. coli</i>	N/A	BMD	33.3	[18]
Croatia	<i>E. coli</i>	Clinical signs of diarrhoea	Etest	3	[42]
Europe (DK, Fr, GE, NL, ES)	<i>E. coli</i>	Clinical healthy (slaughterhouse)	Agar dilution	0.2	[20]
Europe (Fr, NL, ES)	<i>Salmonella</i> spp.	Clinical healthy (slaughterhouse)	Agar dilution	6.3	[20]
France	<i>E. coli</i>	Clinical healthy (farm)	Disk diffusion	0.5	[43]
France	<i>E. coli</i>	Clinical healthy (slaughterhouse)	BMD	1	[44]
Greece	<i>S. enterica</i>	Clinical healthy (slaughterhouse)	Disk diffusion	21.4	[45]
Italy	<i>Salmonella</i> Typhimurium	Clinical healthy (slaughterhouse)	Disk diffusion	8	[46]
Japan	<i>E. coli</i>	Symptoms of <i>E. coli</i> infection	Agar dilution	35.6	[22]
Japan	<i>E. coli</i>	Clinical healthy (farm)	Agar dilution	0.8	[47]
Lithuania	<i>E. coli</i>	Clinical symptoms	Disk diffusion	2	[48]
Lithuania	<i>Salmonella</i> Choleraesuis	Clinical symptoms	Disk diffusion	17	[48]
Portugal	<i>Salmonella</i> spp.	N/A	BMD	6.9	[49]
Spain	<i>E. coli</i>	Clinical healthy (slaughterhouse)	BMD	0.4	[50]
Spain	<i>S. enterica</i>	Clinical healthy (slaughterhouse)	BMD	1.5	[50]
Spain	<i>E. coli</i>	Diarrhoea, oedema disease	Disk diffusion	26.7	[51]
UK	<i>E. coli</i>	Clinical healthy (slaughterhouse)	Disk diffusion, Etest	34.1	[21]

PWD, post-weaning diarrhoea; N/A, not available; BMD, broth microdilution; DK, Denmark; Fr, France; GE, Germany; NL, The Netherlands; ES, Spain.

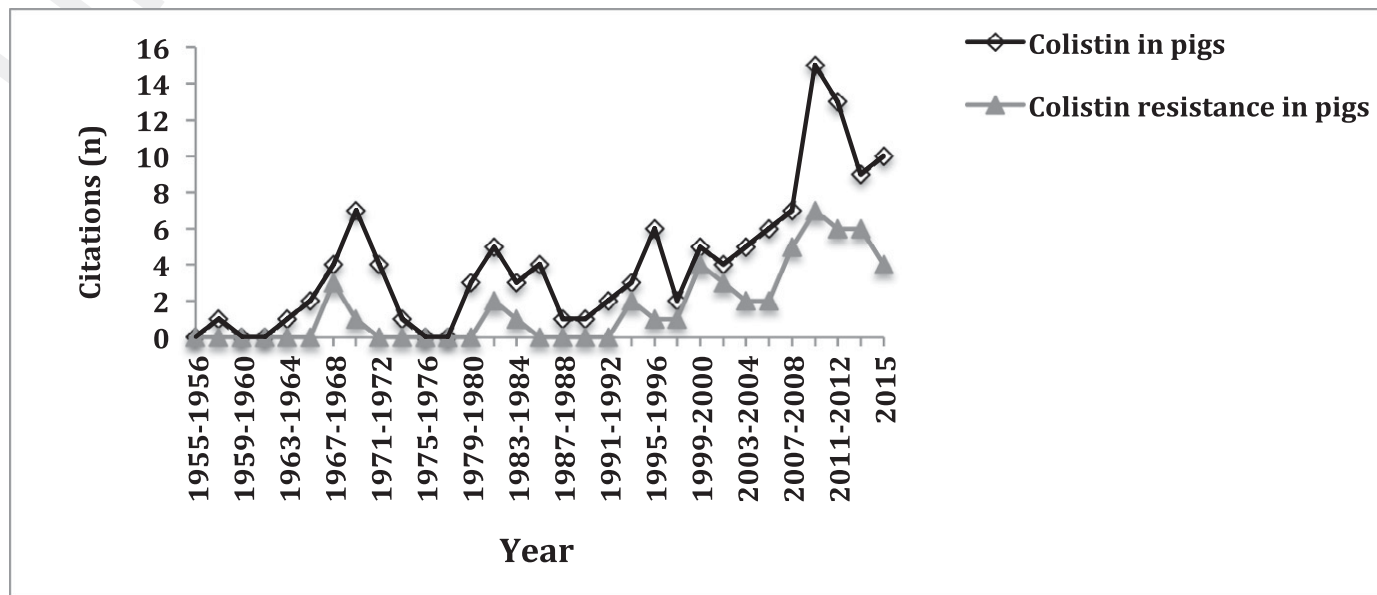


Table 2

Countries where the *mcr-1* gene was isolated from Enterobacteriaceae in pigs and other farm animals (February 2016).

Country	Animal production	Bacterial species	Reference(s)
China	Pigs, chicken	<i>Escherichia coli</i>	[17,96]
Laos	Pigs	<i>E. coli</i>	[15]
Algeria	Chicken	<i>E. coli</i>	[16]
Vietnam	Pigs	<i>E. coli</i>	[97]
Denmark	Chicken	<i>E. coli</i>	[98]
France	Veal calves	<i>E. coli</i>	[99]
Germany	Pigs	<i>E. coli</i>	[100]
Malaysia	Pigs	<i>E. coli</i>	[101]
Japan	Cattle, pigs	<i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i>	[102]
UK	Pigs	<i>E. coli</i>	[103]
Belgium	Pigs, calves	<i>E. coli</i>	[19]

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkw195

Emergence of the colistin resistance *mcr-1* determinant in commensal *Escherichia coli* from residents of long-term-care facilities in Italy

**Maria Giufrè, Monica Monaco, Marisa Accogli,
Annalisa Pantosti and Marina Cerquetti* on behalf
of the PAMURSA Study Group†**

*Department of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated
Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*

*Corresponding author. Tel: +39-06-49903505; Fax: +39-06-49387112;
E-mail: marina.cerquetti@iss.it

†Members are listed in the Acknowledgements section.

Table 1. Data of LTCF residents colonized by *mcr-1*-carrying *E. coli* and characterization of isolates

	Resident 1/isolate EC51	Resident 2/isolate EC61-2	Resident 3/isolate EC62
Resident			
age (years)/gender	95/female	87/female	74/female
length of stay in LTCF	8 years	5 years	3 months
previous hospitalization (last 3 months)	no	yes	no
antimicrobial therapy (within 1 month)	no	no	no
Isolate			
phylogenetic group	D	A	A
ST/CC	ST2165 ^a	ST88/CC23	ST10/CC10
ESBL	SHV-12	CTX-M-15	CTX-M-15
MIC of antimicrobial agent (mg/L)			
amikacin	≤4	≤4	≤4
gentamicin	≤1	≤1	≤1
cefotaxime	≥8	≥8	≥8
ceftazidime	64	64	32
cefepime	16	≥ 64	≥ 64
ciprofloxacin	1	≥4	≤0.06
colistin	8	8	8
imipenem	≤1	≤1	≤1
meropenem	≤0.12	≤0.12	≤0.12
tigecycline	≤0.12	≤0.12	≤0.12

Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in polyclonal *Escherichia coli* isolates in Barcelona, Spain, 2012 to 2015

N Prim¹, A Rivera¹, J Rodríguez-Navarro¹, M Español¹, M Turbau², P Coll^{1,3}, B Mirelis^{1,3}

1. Microbiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

2. Emergency Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

3. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence: Nària Prim (nprim@santpau.cat)

TABLE

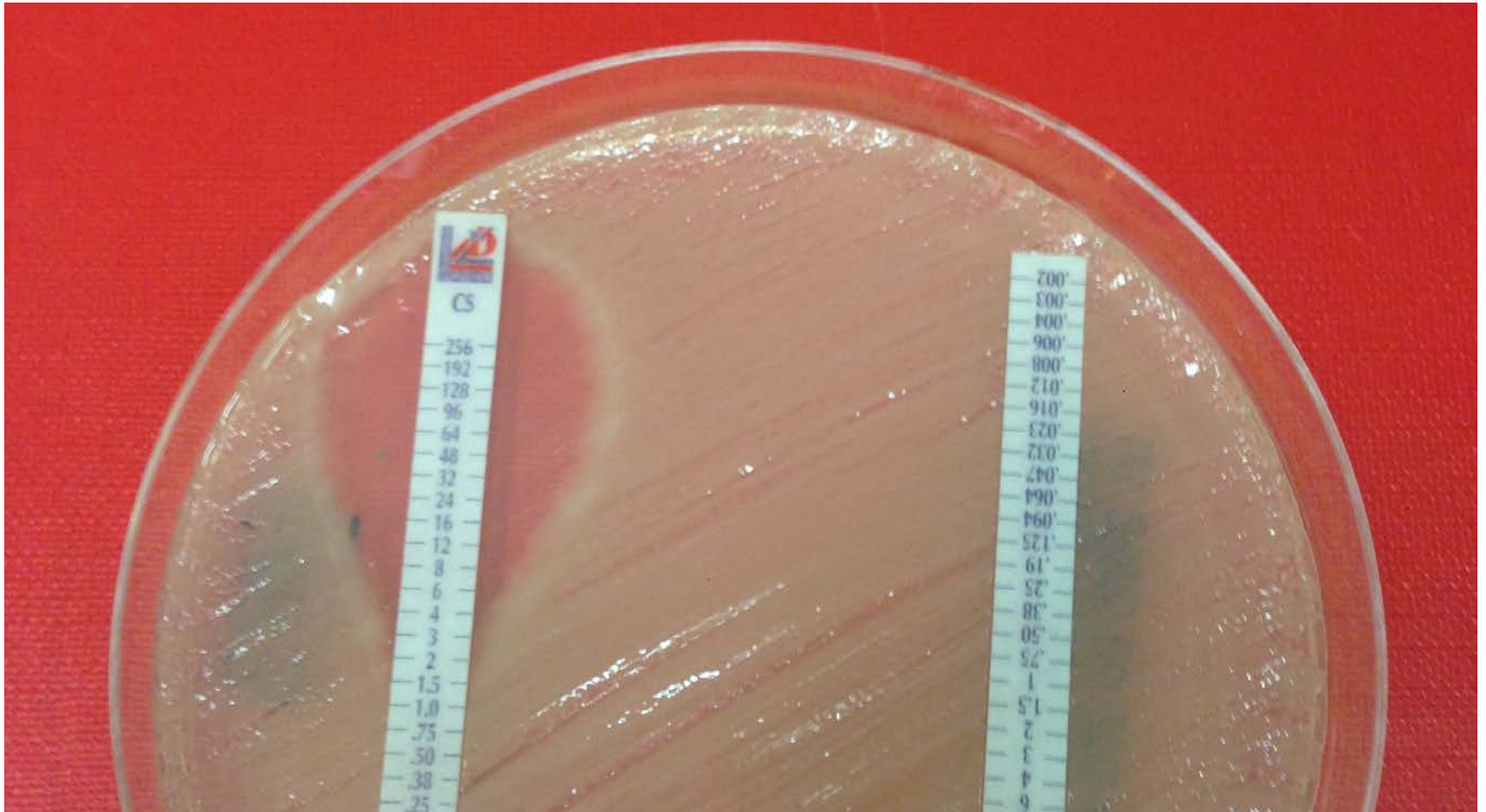
Characteristics of *Escherichia coli* isolates harbouring *mcr-1* and epidemiological data of the patients, Barcelona, 2012–15 (n = 15)

Date of isolation	Isolation site	Classification of infection ^a	Colistin MIC (mg/L)	Antimicrobial resistance pattern
27/12/2012	Blood	Community-acquired	8	AMP-SXT
09/01/2013	Sputum	Hospital-acquired (haematology)	4	AMP-CTX-CAZ-FEP CIP-SXT (ESBL)
26/02/2013	Blood	Community-acquired	4	AMP-SXT
01/03/2013	Blood	Hospital-acquired (oncology)	12 ^b	AMP-GEN-TOB
07/03/2013	Blood	Healthcare-associated	6	AMP-CTX-CAZ-FEP (ESBL)
12/03/2013	Sputum	Healthcare-associated	12	AMP-AMC-CTX-CAZ-SXT
08/06/2013	Urine	Community-acquired	4	AMP-NAL
07/07/2013	Blood	Community-acquired	4 ^b	AMP-GEN-TOB
01/11/2013	Sputum	Hospital-acquired (recovery room)	4	AMP-CIP
22/05/2014	Urine	Hospital-acquired (neurosurgery)	4	AMP-NAL-SXT
22/08/2014	Urine	Healthcare-associated	6	AMP-NAL-GEN-TOB-SXT
06/10/2014	Surgical wound	Healthcare-associated	8	AMP-CIP-GEN-TOB
14/03/2015	Urine	Healthcare-associated	4	AMP-CIP-GEN-TOB-SXT
29/03/2015	Urine	Hospital-acquired (cardiology)	4	AMP-CIP-GEN-SXT
16/06/2015	Urine	Healthcare-associated ^c	4	AMP-NAL

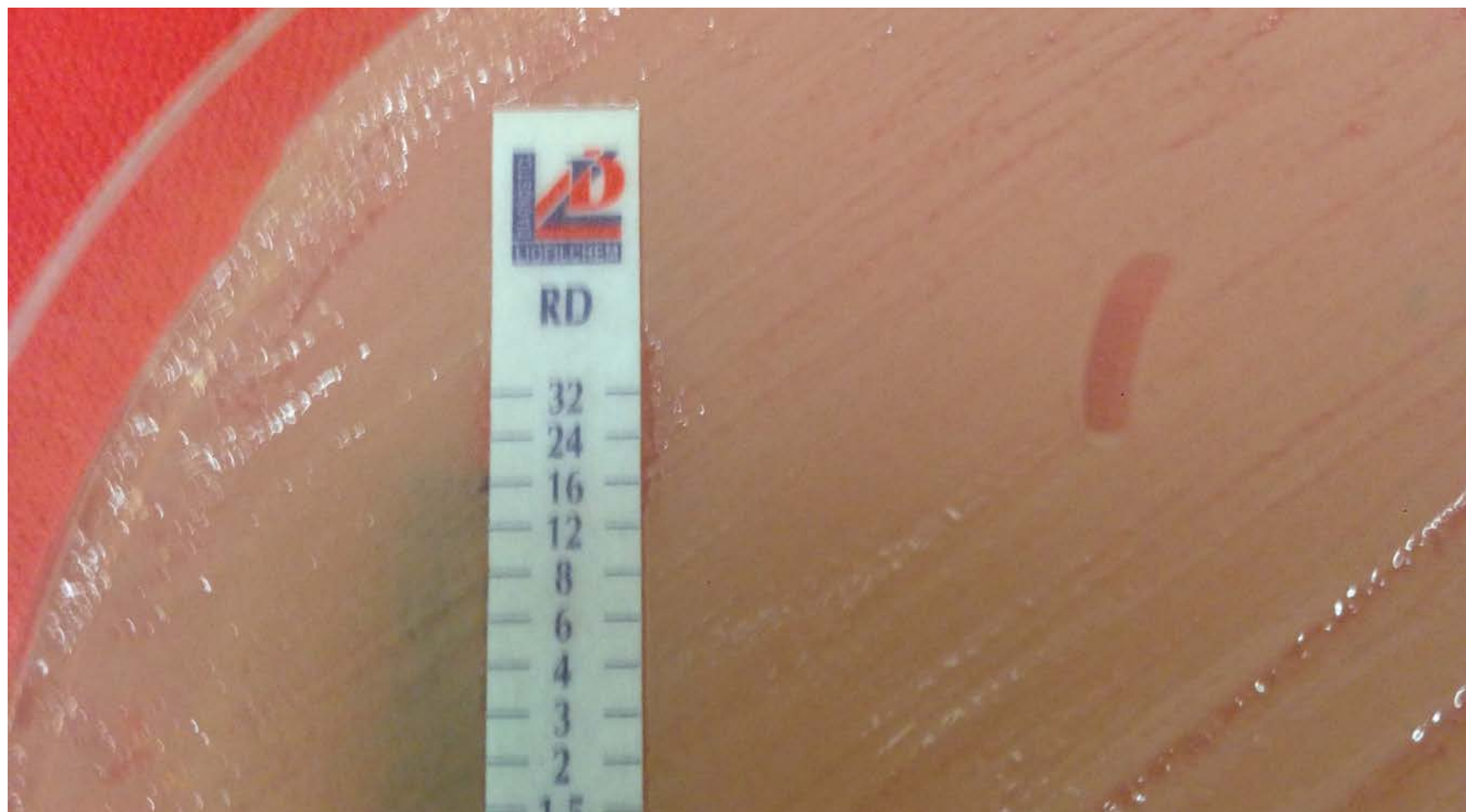
KPC mcr-2 plasmidico

- Isolato dalle feci di un bambino leucemico nel 2014
- Mai trattato con colistina in precedenza

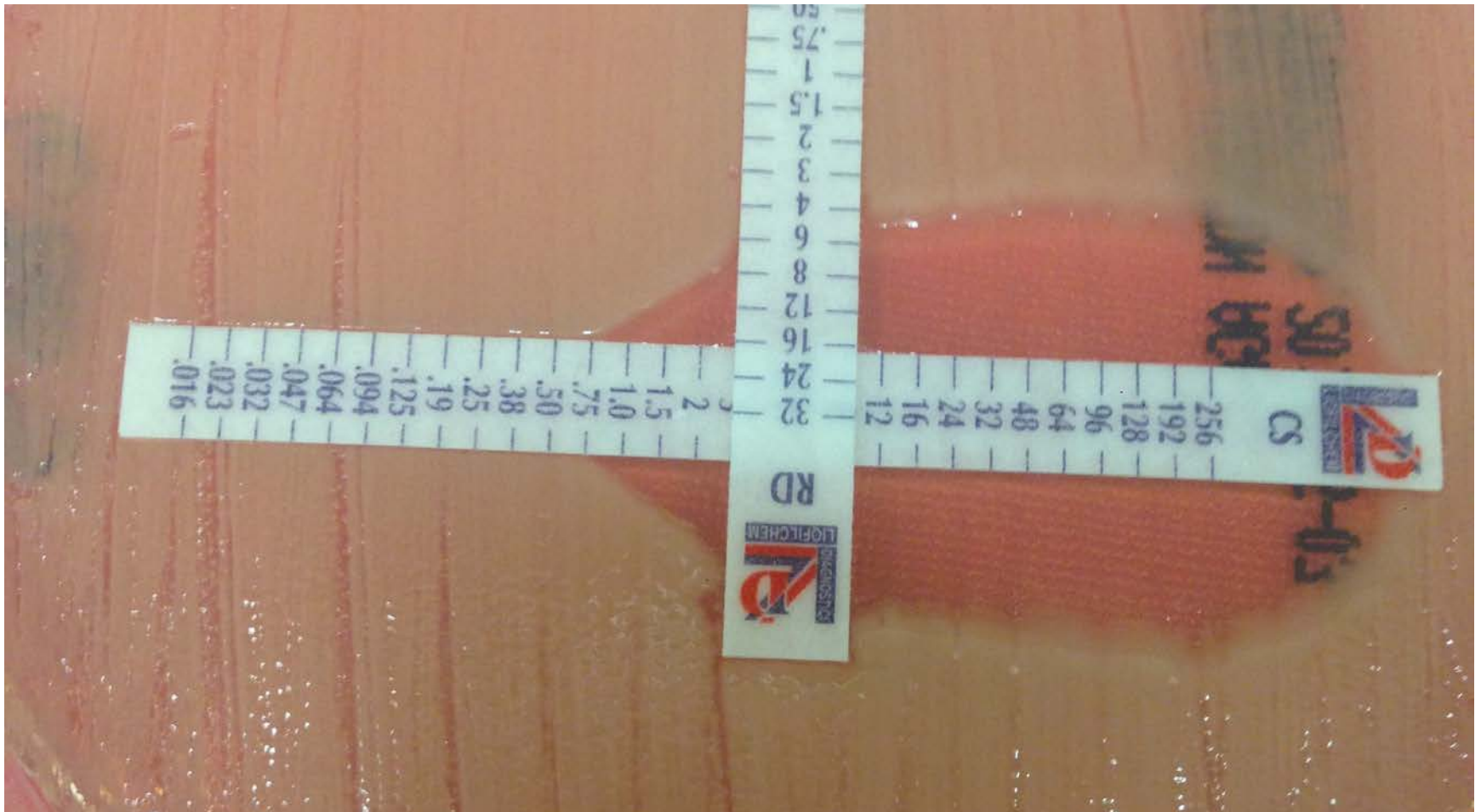
KPC genta-R MCR-2
MIC colistina 3 mg/L



KPC genta-R Mcr-2
MIC rifampicina 16 mg/L



KPC genta-R Mcr-2 sinergismo colistina + rifampicina



Decontaminazione da KPC

Contaminazione da KPC in paziente ematologico: mortalità 30%

Decontaminazione con **gentamicina** orale è efficace perché:

- è battericida
- non altera la flora anaerobia
- raggiunge alte concentrazioni nelle feci



Riduce la mortalità

Errori negli antibiogrammi

- Errori di interpretazione dell' antibiotico più efficace (chinoloni, comparazione delle MIC)
- Errori di interpretazione del fenotipo: ESBL, AmpC, KPC, hVISA e conseguente mancata richiesta di conferma
- Mancata coscienza della regola: reported as found per ESBL e KPC
- Mancanza nell' antibiogramma di antibiotici fondamentali per la terapia ed assenza di richiesta di integrazione da parte del clinico

MATERIALE: SANGUE PERIFERICO

DATA ACCETTAZIONE: 01/11/2008

TIPO DI ESAME: EMOCOLTURA

N. CARD: 8E4319

Referto: NOTE:

Microorganismo #1: Enterococcus faecalis (strfae)

Antibiotics	strfae(1)
Ciprofloxacina	<=0,5 S
Clindamycin	>=8 R
Eritromicina	0,5 S
Norfloxacina	1 S
Teicoplanina	<=0,5 S
Tetraciclina	>=16 R
Trimetoprim/Sulfam.	>=320 R
Vancomycin	<=1 S
Levofloxacin	0,5 S
+Azitromicina	S
+Claritromicina	S
Chinupristin/Dalfopr	4 R
Nitrofurantoin	<=16 S
Linezolid	2 S
Moxifloxacin	<=0,25 S

CLASSE
CHINOLONE
LINCOSAMIDE
MACROLIDE
CHINOLONE
GLICOPEPTIDE
TETRACICLINA
DIAMINOPIR+IN.
GLICOPEPTIDE
FLUOROCHINOLON

STREPTOGRAMMIN

LEGENDA: I valori di MIC (Minima Concentrazione Inibente) sono espressi in mcg/ml S=Sensibile, I=Intermedio, R=Resistente
Gli Antibiotici contrassegnati da un segno + non sono testati ma dedotti dal Sistema Esperto in base al fenotipo di resistenza
Le MIC calcolate possono risultare diverse dai limiti di concentrazione massimi e minimi testati

PER INFORMAZIONI RELATIVE AD INDAGINI MICROBIOLOGICHE CONSULTARE IL SITO www.aop.int/analab/batt_home.html

E. faecalis da sangue

- Manca la sensibilità a penicillina, ampicillina
- Manca la produzione di penicillinasi
- Manca il saggio della resistenza ad alte concentrazioni di gentamicina e streptomicina
- Confuso con uno stafilococco ed effettuata la card per stafilococchi

Errori negli antibiogrammi

- Mancata conoscenza dei breakpoints in uso
- Fenotipi impossibili o poco probabili
- Mancanza di ulteriore verifica dei sinergismi con il metodo migliore

Ort e Traum U 3 (S.Chl. ri)

Chiuso: 14/11/2011 13.27

Richiesta n°

01/934727

Data Accettazione: 10/11/2011 16.49.42

Sig

Data di Nascita: 09/09/1983

Esame	Esito	U.d.M.	Valori di riferimento	Materiale
Esame colturale liquidi	positivo			- drenaggio
1° Germe: <i>Staphylococcus ho</i>				
Antibiotico	MIC (µg/ml)			
Acido fusidico	<=0,5	S		
Amoxicillina/Clavulanato		R		
Ampicillina		R		
Ampicillina/sulbactam		R		
Azitromicina		R		
Cefaclor		R		
Cefotaxime		R		
Cefoxitina Screen	Pos	+		
Ceftriaxone		R		
Cefuroxime - Sodio		R		
Clarithromicina		R		
Clindamicina	<=0,25	R		
Eritromicina	>=8	R		
Gentamicina	1	R		
Imipenem		R		
Levofloxacin	>=8	R		
Linezolid	2	S		
Moxifloxacin	>=8	R		
Mupirocina alto livello	<=2			
Oxacillina	1	R		
Penicillina G	>=0,5	R		
Resistenza Inducibile a Clinc	m cin	pos		
Rifampicina	<=0,5			
Telcomplan	16	S		
Tetraciclina	<=1	S		
Tigeciclina	<=0,12	S		
Tobramicina	8	R		
Trimetoprim-sulfametossaz	40	S		
Vancomicina	4	S		

MIC = Minima concentrazione inibente
S = Sensibile; I = Intermedio; R = Resistente; + = dedotto.

Table 2C
Staphylococcus spp.
M02 and M07

M100-S20
Vol. 30 No. 1
Replaces M100-S19
Vol. 29 No. 3



Antimicrobial Agent	Disk Content	Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm			MIC Interpretive Standard (µg/mL)		
		S	I	R	S	I	R
Teicoplanin	30 µg	≥ 14	11–13	≤ 10	≤ 8	16	≥ 32
Vancomycin	–	–	–	–	≤ 2	4–8	≥ 16



EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.1 2010-04-27

Glycopeptides	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Teicoplanin, <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i>	2 ¹	2 ¹		Note ^A	Note ^A
Teicoplanin, <i>Coagulase-negative staphylococci</i>	4 ¹	4 ¹		Note ^A	Note ^A
Vancomycin ¹	2 ¹	2 ¹		Note ^A	Note ^A

Nota A: per teicoplanina e vancomicina il test di diffusione da disco non è raccomandato.

Il breakpoint per vancomicina è stato portato a 2 (come il CLSI), abbassamento di quello per teicoplanina

Cortesia Dott. Luzzaro

Errori negli antibiogrammi

- Mancata conoscenza dei breakpoints in uso
- Fenotipi impossibili o poco probabili
- Mancanza di ulteriore verifica dei sinergismi con il metodo migliore

Esame		Risultato	Unità	Valori di Riferimento
Antibiogramma Germe Identificato				
L'antibiogramma riporta i valori di MIC (Minima concentrazione Inibente) espressi in mcg/ml				
S=Sensibile, I=Intermedio, R=Resistente				
1. <i>Proteus mirabilis</i>				
	1			
Amoxicillina/Ac.Clav.	R			
Ampicillina	R			
Amikacina	R			
Cefalotina	R			
Cotrimoxazolo	R			
Nitrofurantoina	R			
Fosfomicina	R			
Cefoxitina	R			
Gentamicina	R			
Imipenem	R			
Norfloxacin	R			
Ofloxacin	R			
Piperacillina	R			
Cefotaxime	R			
Ceftazidime	R			
Ticarcillina	R			
Tobramicina	R			

*** Referto finale ***

Legenda: Sg=sangue intero P=plasma S=siero U=urine dU=urine 24 ore
Referto predisposto tramite il sistema informativo automatizzato dell'ASL6
Livorno ai sensi dell'art. 3 D.Lgs n.39/1993 .
Firma autografa e' sostituita dall'indicazione a stampa del nominativo
soggetto responsabile.

Campione urine

Commento

- *Proteus mirabilis* resistente ai carbapenemici: peggior incubo
- Tra l'altro paziente paraplegico, cateterizzato a permanenza, già seguito per urinocoltura positiva per KPC: scambio di plasmidi tra KPC e *Proteus*?
- *Proteus* è già resistente a colistina e fosfomicina
- Intrinsecamente resistente ad imipenem (tra l'altro unico carbapenemico testato)

Stessa urina: popolazione doppia

Materiale:	Urina	
Data prelievo:	08/10/2011	Ora prelievo:
Tempo di positivizzazione (ore):		
Terapia in corso:	Classe Texas del piede diabetico:	

ESAME MICROSCOPICO

Blu di metilene:

Gram:

Oleimsa:

Ziehl Neelsen:

ESAME COLTURALE

Isolato 1:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Isolato 2:	<i>Proteus spp</i>
Carica:	vedi e-test	Carica:	

Antibiogramma 1
Kirby Bauer

	mm		mm
Amikacina 30 mcg	14 R	Cefotaxime	
Gentamicina 10 mcg	0 R	Cefpodoxime	
Tobramicina 10 mcg	0 R	Ceftazidime	11 R
Netilmicina 30 mcg		Imipenem	10 R
Ciprofloxacina	0 R	Meropenem	0 R
Levofloxacina	0 R	Ertapenem	
Moxifloxacina		Aztreonam	13 R
Ulfloxacina		Teicoplanina	
Ertromicina		Vancomicina	
Clarithromicina		Linezolid	
Azithromicina	26	Cotrimossazolo	
Penicillina		Cloramfenicolo	
Oxacillina		Doxiciclina	
Ampicillina		Rifampicina	0 R
Amp./Sulb.		Polimixina B	16 S
Amox./Ac.clav.		Colistina	
Piperacillina		Fosfomicina	0 R
Pip./Taz.	0 R	Clindamicina	
Cefepime	11 R	Quinupristin/D	
Cefoxitin	0 R	Metronidazolo	
Ceftriaxone			

La prima colonna si riferisce alle dimensioni dell'alone di inibizione su terreno solido espresse in mm
La seconda colonna si riferisce al fenotipo di resistenza: sensibile (S), resistente (R) e intermedio(I).

Produzione di ESBL/AmpC: AmpC non derepresso

Antimicogramma E test
MIC

Antibiogramma 2
Kirby Bauer

	mm		mm
Amikacina 30 mcg	10 R	Cefotaxime	13 R
Gentamicina 10 mcg	0 R	Cefpodoxime	0 R
Tobramicina 10 mcg	11 R	Ceftazidime	15 I
Netilmicina 30 mcg		Imipenem	26 S
Ciprofloxacina	0 R	Meropenem	28 S
Levofloxacina	0 R	Ertapenem	
Moxifloxacina		Aztreonam	31 S
Ulfloxacina		Teicoplanina	
Ertromicina		Vancomicina	
Clarithromicina		Linezolid	
Azithromicina		Cotrimossazolo	
Penicillina		Cloramfenicolo	
Oxacillina		Doxiciclina	
Ampicillina		Rifampicina	0 R
Amp./Sulb.	0 R	Polimixina B	0 R
Amox./Ac.clav.	9 R	Colistina	
Piperacillina		Fosfomicina	35 S
Pip./Taz.	26 S	Clindamicina	
Cefepime	26 S	Quinupristin/D	
Cefoxitin	14 R	Metronidazolo	
Ceftriaxone	18 R		

Produzione di ESBL/AmpC: AmpC non derepresso

Antimicogramma E test
MIC

Metodi in brodo

- Non si riconosce una popolazione mista
- Si deve ipotizzare in caso di fenotipi impossibili

Conclusioni

- Conoscere i fenotipi di resistenza
- Chiedere test di approfondimento
- Usare i nuovi farmaci con parsimonia, ma quando necessari non aver timore di chiederli
- Le associazioni vanno usate in un programma di antimicrobial stewardship

“L ‘educazione dovrebbe inculcare l’idea che l’umanità è una sola famiglia con interessi comuni. Che di conseguenza la **collaborazione** è più importante della **competizione**.”

Bertrand Russell

