



Linee Guida Aziendali	LG 07
LINEE GUIDA DI TERAPIA ANTIBIOTICA MIRATA PER LE INFEZIONI DA BATTERI MULTI-RESISTENTI	Rev. 0 del 08/07/2021 Pagina 1 di 18

ITER EMISSIONE	E. O.	RUOLO	NOME COGNOME	FIRMA
REDAZIONE	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Anna Azzini	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Elena Carrara	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Michela Conti	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Paola Del Bravo	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Fulvia Mazzaferri	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Maria Diletta Pezzani	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Prof.ssa Elda Righi	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Alessia Savoldi	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Marcella Sibani	
	UOC Malattie Infettive	Medico in formazione specialistica	Dott. Nina Auerbach	
	UOC Malattie Infettive	Medico in formazione specialistica	Dott. Marco Bertoldi	
	UOC Malattie Infettive	Medico in formazione specialistica	Dott. Paolo Cattaneo	
	UOC Malattie Infettive	Medico in formazione specialistica	Dott.ssa Maria Elena De Rui	
	UOC Malattie Infettive	Medico in formazione specialistica	Dott. Leonardo Motta	
	UOC Malattie Infettive	Medico in formazione specialistica	Dott. Luca Omega	
UOC Malattie Infettive	Medico in formazione specialistica	Dott. Alessandro Visentin		
UOC Malattie Infettive	Medico in formazione specialistica	Dott.ssa Amina Zaffagnini		
VERIFICA	UOC Malattie Infettive	Direttore	Prof.ssa Evelina Tacconelli	
	UOC Farmacia	Direttore f.f.	Dott.ssa Paola Marini	
	UOC Microbiologia	Direttore	Prof. Davide Gibellini	
	UOC Microbiologia	Dirigente Medico	Prof. Annarita Mazzariol	
	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti L.R. 22/2002	Direttore f.f.	Dott. Alessandro Maria Lomeo	
	UOC Direzione delle Professioni Sanitarie	Responsabile	Dott.ssa Elisabetta Allegrini	
	USD Risk Management	Risk Manager	Prof. Stefano Tardivo	
	UOC Direzione Medica Ospedaliera per le Funzioni Igienico Sanitarie e Prevenzione dei Rischi	Direttore	Dott.ssa Emanuela Zandonà	
APPROVAZIONE	Direzione Sanitaria	Direttore	Dott.ssa Matilde Carlucci	
DATI GESTIONE DOCUMENTO				
NOME FILE	LG 07 Linee Guida di Terapia Antibiotica Mirata per le infezioni da batteri multi-resistenti			
DATA PRIMA APPLICAZIONE	14-09-2021			
DISTRIBUZIONE	Controllata <input checked="" type="checkbox"/> Non Controllata <input type="checkbox"/>			



INDICE

1. OGGETTO e SCOPO	3
2. CAMPO di APPLICAZIONE	3
3. GRUPPO di LAVORO	3
4. CONTENUTO	4
1. Gestione del paziente colonizzato da germi multi-resistenti con sospetta sepsi	4
QUADRO 1.1: TERAPIA EMPIRICA DELLA SEPSI NEL PAZIENTE COLONIZZATO DA GERMI MULTI-RESISTENTI	4
2. Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)	6
QUADRO 2.1 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DA CRE PRODUTTRICI DI KPC- OPPURE OXA-48	6
QUADRO 2.2 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DA CRE PRODUTTRICI DI MBL (VIM, IMP, NDM)	7
3. Pseudomonas aeruginosa difficult to treat (DTR)	8
QUADRO 3.1 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA DTR.....	8
4. Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi (CRAB)	9
QUADRO 4.1 TERAPIA MIRATA DI HAP, VAP, INFEZIONI DI VIE URINARIE E INFEZIONI CVC-RELATE DA CRAB	9
QUADRO 4.2 TERAPIA MIRATA DI INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI E INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI DA CRAB	10
5. Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)	11
QUADRO 5.1 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO DA MRSA	11
QUADRO 5.2 TERAPIA MIRATA DELLE POLMONITI DA MRSA.....	11
QUADRO 5.3 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DA MRSA DI ARTICOLAZIONI E OSSA.....	12
6. Enterococcus faecium vancomicino-resistente (VRE)	13
QUADRO 6.2 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI URINARIE ED ADDOMINALI DA VRE	13
5. INDICATORI	14
6. COMUNICAZIONE	14
7. REVISIONE PERIODICA	14
8. SIGLE E DEFINIZIONI	14
9. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO AZIENDALI	14
10. BIBLIOGRAFIA	15



1. OGGETTO e SCOPO

Le infezioni da batteri multi-resistenti sono associate ad un elevato tasso di mortalità e morbilità. La situazione epidemiologica di AOVR in merito alla problematica dell'antibiotico-resistenza è in linea con le principali criticità nazionali, in particolare per quanto riguarda la resistenza ai carbapenemici nei batteri gram-negativi. Le principali indicazioni nazionali e internazionali indicano l'approccio integrato di sorveglianza, prevenzione, e utilizzo razionale della terapia antibiotica come l'unica possibilità per controllare e ridurre l'incidenza di queste infezioni in ambito ospedaliero.

Scopo principale del presente documento è quello di fornire una guida in merito alla terapia antibiotica delle infezioni da batteri multi-resistenti microbiologicamente documentate. Le indicazioni riportate NON sono da riferirsi alla terapia empirica dei pazienti colonizzati, fatto salvo per quei quadri clinici in cui il medico prescrittore potrebbe prendere in considerazione la colonizzazione nella scelta dell'approccio empirico (paziente settico, dati microbiologici parziali fortemente suggestivi per infezione da MDR).

Per quanto riguarda le indicazioni in merito al controllo delle infezioni (sorveglianza attiva, precauzioni standard e aggiuntive) ed alla gestione del risk management (incident reporting) si rimanda agli specifici documenti aziendali.

Nella stesura delle linee guida si è tenuto conto della necessità di rendere il più possibile uniforme l'approccio terapeutico di questi quadri infettivi complessi, fornendo ai medici prescrittori una guida aggiornata in base alle più recenti evidenze scientifiche.

2. CAMPO di APPLICAZIONE

Il presente documento offre indicazioni di terapia antibiotica mirata in merito ai patogeni multi-resistenti che vengono più frequentemente isolati in AOVR. Il documento è prevalentemente pensato per l'utilizzo in collaborazione con il consulente infettivologo e si applica a tutti i pazienti ricoverati in AOVR.

Le indicazioni sono da interpretarsi in ogni caso facendo riferimento alle suscettibilità riportate nell'antibiogramma, richiedendo il supporto del laboratorio di microbiologia in caso di fenotipi XDR o PDR o con profili di suscettibilità inattesi.

Per garantire un corretto utilizzo dei farmaci di ultima linea, molti degli antibiotici riportati in questo documento sono sottoposti a monitoraggio da parte della Farmacia Ospedaliera o di AIFA e richiedono necessariamente una prescrizione specialistica.

Tutti i dosaggi antibiotici riportati sono applicabili al paziente adulto con funzionalità renale conservata.

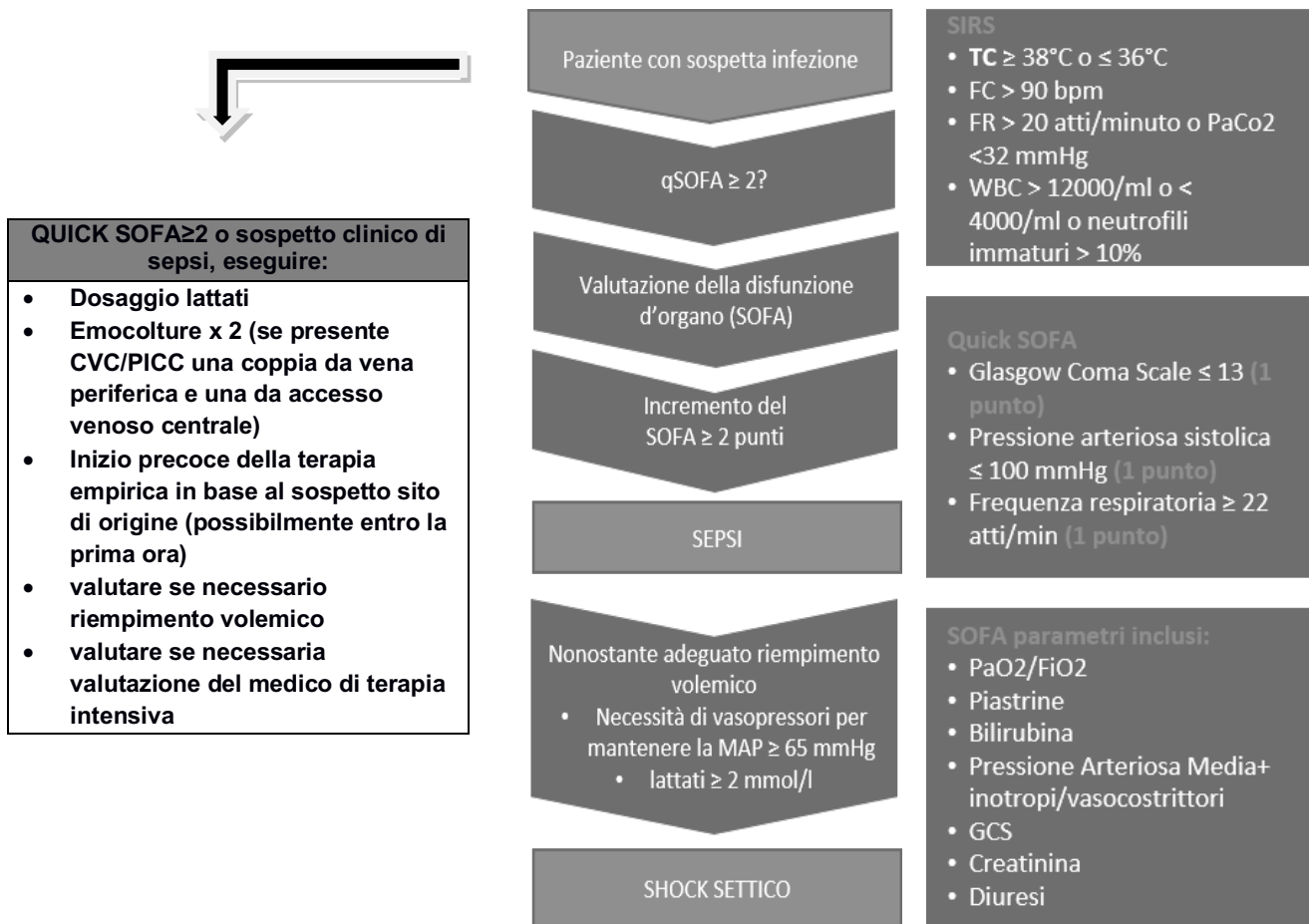
3. GRUPPO di LAVORO

Il presente documento è stato redatto nell'ambito dell'attività del progetto aziendale SAVE (Stewardship Antibiotica Verona).

4. CONTENUTO

1. Gestione del paziente colonizzato da germi multi-resistenti con sospetta sepsi

QUADRO 1.1: TERAPIA EMPIRICA DELLA SEPSI NEL PAZIENTE COLONIZZATO DA GERMI MULTI-RESISTENTI		
ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI KPC	<ul style="list-style-type: none">• ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h+ metronidazolo 500 mg q8h+ vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml)	<ul style="list-style-type: none">• gentamicina 3-5 mg/kg IV q24h+ meropenem 2 g q8h+ vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml)
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DIFFICULT TO TREAT	<ul style="list-style-type: none">• ceftolozano-tazobactam 1.5-3g q8h infusione di 3h§ (oppure ceftazidime-avibactam 2,5 g q8h infusione di 3h)+ metronidazolo 500 mg q6h+ vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml)	<ul style="list-style-type: none">• amikacina 20 mg/Kg di carico poi 15 mg/Kg/die+ meropenem 2 g q8h+ vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml)
ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE AI CARBAPENEMICI	<ul style="list-style-type: none">• colistina 9 MU di carico poi 4.5 MU q12h+ meropenem 2 g q8h in infusione di 3h+ vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20 mg/ml)	<ul style="list-style-type: none">• Ampicillina-sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h+ colistina 9 MU di carico poi 4.5 MU q12h+ meropenem 2 g q8h in infusione di 3h
MRSA O VRE	<ul style="list-style-type: none">• daptomicina 8-10 mg/kg+ meropenem 1 g q8h	<ul style="list-style-type: none">• <i>Se sospetta polmonite in MRSA</i>• linezolid 600 mg q12h o vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml)
<p>* In attesa del risultato degli esami microbiologici, si ritiene indicata una terapia empirica a copertura della colonizzazione SOLO nei pazienti con quadro clinico di sospetta infezione severa (i.e. sepsi come viene definita dal Sepsis-3 'Singer et al. JAMA 2016'), ovvero un quadro clinico caratterizzato da possibile risentimento emodinamico e/o disfunzione d'organo). Utile al fine della diagnosi di questi quadri clinici è il SOFA (incremento di almeno 2 punti) o il quick SOFA > o = a 2 (bed-side score che identifica rapidamente i pazienti con sospetta sepsi meritevoli di ulteriori approfondimenti) -> Vd Fig1</p> <p>§ se sospetta origine polmonare, alcuni dati PK/PD suggeriscono un dosaggio più elevato quando il paziente è critico</p>		

Fig 1: Algoritmo diagnostico della sepsi



2. Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)

QUADRO 2.1 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DA CRE PRODUTTRICI DI KPC- OPPURE OXA-48		
TIPO DI INFEZIONE	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)
IVU CON EMODINAMICA STABILE	<ul style="list-style-type: none"> • cotrimossazolo 160 mg/800 mg PO/EV q12h • amikacina 15 mg/kg IV q24h • gentamicina 3-5 mg/kg IV q24h <p><i>Solo in caso di cistite</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • fosfomicina trometamolo 3 g PO q48h per 3 somministrazioni 	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h
IVU COMPLICATA DA QUADRO SETTICO	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h • amikacina 15 mg/kg IV q24h • gentamicina 3-5 mg/kg IV q24h 	<ul style="list-style-type: none"> • meropenem-vaborbactam* 4 g IV q8h
POLMONITE (HAP/VAP)	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h • meropenem-vaborbactam* 4 g IV q8h 	<ul style="list-style-type: none"> • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h + un'altra molecola sensibile in antibiogramma: <ul style="list-style-type: none"> - fosfomicina 4 g IV q6h - gentamicina 3-5 mg/kg IV q24h
INFEZIONE ADDOMINALE	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h • meropenem-vaborbactam* 4 g IV q8h 	<ul style="list-style-type: none"> • tigeciclina 200 mg di carico poi 100 mg IV q12h • in caso di sepsi associare un'altra molecola sensibile in antibiogramma: <ul style="list-style-type: none"> - colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h - fosfomicina 4 g IV q6h - gentamicina 3-5 mg/kg IV q24h
SNC (MENINGITE, ASCESSO CEREBRALE)	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h +/- colistina intraventricolare/intratecale 10 mg/die 	<ul style="list-style-type: none"> • meropenem-vaborbactam* 4 g IV q8h +/- colistina intraventricolare/intratecale 10 mg/die
BATTERIEMIA AD ORIGINE SCONOSCIUTA	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h • meropenem-vaborbactam* 4 g IV q8h 	<ul style="list-style-type: none"> • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h + un'altra molecola sensibile secondo antibiogramma: <ul style="list-style-type: none"> - fosfomicina 4 g IV q6h - tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg IV q12h - gentamicina 3-5 mg/kg IV q24h
* meropenem-vaborbactam NON indicato per OXA-48; da testare e utilizzare in casi selezionati previo TEST DI SUSCETTIBILITA' permissivo effettuato accordi con la microbiologia		



QUADRO 2.2 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DA CRE PRODUTTRICI DI MBL (VIM, IMP, NDM)

TIPO DI INFEZIONE	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)
IVU CON EMODINAMICA STABILE	<ul style="list-style-type: none"> • cotrimossazolo 160 mg/800 mg PO/EV q12h • amikacina 15 mg/kg IV q24h • gentamicina 3-5 mg/kg IV q24h <p><i>Solo in caso di cistite</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • fosfomicina trometamolo 3 g PO q48h per 3 somministrazioni 	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h + aztreonam* 2 g IV ogni 8 h per 5-7 gg
IVU COMPLICATA DA QUADRO SETTICO	<ul style="list-style-type: none"> • amikacina 15 mg/kg q24h • gentamicina 3-5 mg/kg q24h • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h 	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h + aztreonam* 2 g IV ogni 8 h per 5-7 gg • cefiderocol 2 g IV q8h
POLMONITE (HAP/VAP)	<ul style="list-style-type: none"> • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h <p>+ altra molecola sensibile secondo antibiogramma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fosfomicina 4 g IV q6h - cotrimossazolo 5 mg/kg IV q6h (basato sul trimetoprim) 	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h + aztreonam* 2 g IV ogni 8 h per 5-7 gg • cefiderocol 2 g IV q8h
INFEZIONE ADDOMINALE	<ul style="list-style-type: none"> • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h <p>+ altra molecola sensibile secondo antibiogramma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fosfomicina 4 g IV q6h - tigeciclina 200 mg LD poi 100 mg IV q12h - gentamicina 3-5 mg/kg IV q24h 	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h + aztreonam* 2 g IV ogni 8 h per 5-7 gg • cefiderocol 2 g IV q8h
BATTERIEMIA PRIMARIA	<ul style="list-style-type: none"> • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h <p>+ altra molecola sensibile secondo antibiogramma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fosfomicina 4 g IV q6h - tigeciclina 200 mg di carico poi 100 mg IV q12h - gentamicina 3-5 mg/kg IV q24h 	<ul style="list-style-type: none"> • ceftazidime-avibactam 2.5 g IV q8h + aztreonam* 2 g IV ogni 8 h per 5-7 gg • cefiderocol 2 g IV q8h

* valutare con la Microbiologia la possibilità di testare il sinergismo aztreonam-avibactam in casi particolari

3. *Pseudomonas aeruginosa* difficult to treat (DTR)

QUADRO 3.1 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA DTR		
<p>DTR: Resistente <i>in vitro</i> a <u>tutte</u> le seguenti molecole: Piperacillina-tazobactam; Ceftazidime; Cefepime; Aztreonam; Meropenem; Imipenem –cilastatin; Ciprofloxacina; Levofloxacina.</p> <p>NOTA: i nuovi breakpoint EUCAST refertano come ‘I’ ceppi da ritenersi Sensibili, ma per i quali è richiesto un incremento del dosaggio (I: Increased exposure, NON da interpretarsi come suscettibilità intermedia)</p>		
TIPO di INFEZIONE	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)
IVU IN PAZIENTE NON SETTICO	<ul style="list-style-type: none"> • amikacina 15 mg/kg q24h • gentamicina 5 mg/Kg q24h 	<ul style="list-style-type: none"> • ceftolozano-tazobactam 1.5 g q8h infusione di 3h • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h infusione di 1h per 3 gg
IVU COMPLICATA DA QUADRO SETTICO	<ul style="list-style-type: none"> • amikacina 20 mg/Kg di carico, poi 15 mg/Kg/die q24h • gentamicina 7 mg/Kg di carico, poi 5 mg/Kg/die q24h 	<ul style="list-style-type: none"> • ceftolozano-tazobactam 1.5 g q8h infusione di 3h • ceftazidime-avibactam 2.5 g q8h infusione di 3h (+ aztreonam 2 gr q6h) * • cefiderocol* 2 gr q8h infusione di 3h
HAP/VAP	<ul style="list-style-type: none"> • ceftolozano-tazobactam 1.5-3g q8h infusione di 3h§ • ceftazidime-avibactam 2,5 g q8h infusione di 3h (+ aztreonam 2 g q6h)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h infusione di 1h + altra molecola sensibile secondo antibiogramma: <ul style="list-style-type: none"> - fosfomicina* 4 g IV q6h - amikacina 20 mg/Kg di carico poi 15 mg/Kg/die q24h • cefiderocol* 2 g IV q8h infusione di 3h
IAI	<ul style="list-style-type: none"> • ceftolozano-tazobactam 1.5g q8h infusione di 3h • ceftazidime-avibactam 2,5 g q8h infusione di 3h (+ aztreonam 2 g q6h)* 	<ul style="list-style-type: none"> • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h infusione di 1h + altra molecola sensibile secondo antibiogramma: <ul style="list-style-type: none"> - fosfomicina* 4 g IV q6h - amikacina 20 mg/Kg di carico, poi 15 mg/Kg/die q24h • cefiderocol* 2 g IV q8h infusione di 3h
BATTERIEMIA PRIMARIA	<ul style="list-style-type: none"> • ceftolozano-tazobactam 1.5g q8h infusione di 3h • ceftazidime-avibactam 2,5 g q8h infusione di 3h (+ aztreonam 2 g q6h)* 	<ul style="list-style-type: none"> • amikacina 20 mg/Kg di carico, poi 15 mg/Kg/die • gentamicina 7 mg/Kg di carico, poi 5 mg/Kg/die • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h infusione di 1h + altra molecola sensibile secondo antibiogramma: <ul style="list-style-type: none"> - fosfomicina* 4 g IV q6h • cefiderocol* 2 g IV q8h* infusione di 3h
<p>* valutare con il laboratorio la possibilità di testare cefiderocol e fosfomicina in casi selezionati o il sinergismo aztreonam-avibactam in caso di produzione di metallo-beta-lattamasi</p> <p>§ in caso di infezione di origine polmonare, alcuni dati PK/PD suggeriscono un dosaggio più elevato quando il paziente è critico</p>		



4. *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB)

QUADRO 4.1 TERAPIA MIRATA DI HAP, VAP, INFEZIONI DI VIE URINARIE E INFEZIONI CVC-RELATE DA CRAB					
ANTIBIOGRAMMA (MIC) [§]			CLINICA	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)
Carba ≤16	Coli S	Sulba ≤16	NON SEPSI	meropenem 2 g q8h in infusione di 3h	<ul style="list-style-type: none"> • ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h
			SEPSI	colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h + meropenem 2 g q8h in infusione di 3h	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + meropenem 2 g q8h in infusione di 3h
Carba >16	Coli S	Sulba ≤16	NON SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h	<ul style="list-style-type: none"> • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h • cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h[§]
			SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h	<ul style="list-style-type: none"> • ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h[§] • colistina 9 MU di carico poi, 4.5 MU q12h + cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h[§]
Carba >16	Coli S	Sulba >16	NON SEPSI	colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h	cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]
			SEPSI	colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h + cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]	<ul style="list-style-type: none"> • colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h* • cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h*[§]
Carba >16	Coli R	Sulba ≤16	NON SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h	cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]
			SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]	<ul style="list-style-type: none"> • ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h* • cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h*[§]
Carba >16	Coli R	Sulba >16	SEPSI E NON SEPSI	cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h* [§]	

§ EUCAST fornisce il breakpoint per cefiderocol (MIC ≤2), mentre non fornisce breakpoints per ampicillina/sulbactam e tigeciclina (in tabella riferimento a CLSI). Il test di suscettibilità al cefiderocol e/o alla tigeciclina va concordato con il laboratorio.
*Valutare l'associazione con altri agenti attivi *in vitro* (amikacina più attiva che gentamicina, ciprofloxacina, cotrimossazolo).

QUADRO 4.2 TERAPIA MIRATA DI INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI E INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI DA CRAB

ANTIBIOGRAMMA (MIC)§				CLINICA	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)
Carba ≤16	Coli S	Sulba ≤16	Tige ≤ 4	NON SEPSI	<ul style="list-style-type: none"> tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h meropenem 2 g q8h in infusione di 3h 	<ul style="list-style-type: none"> ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h
				SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + meropenem 2 g q8h in infusione di 3h	<ul style="list-style-type: none"> ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h + meropenem 2 g q8h in infusione di 3h
Carba >16	Coli S	Sulba ≤16	Tige ≤ 4	NON SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h	<ul style="list-style-type: none"> tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h* colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h
				SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h*	<ul style="list-style-type: none"> colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h + tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h* ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h
Carba >16	Coli S	Sulba ≤16	Tige > 4	NON SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h	colistina 9 MU di carico poi 4.5 MU q12h
				SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h	<ul style="list-style-type: none"> ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h* colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h
Carba >16	Coli S	Sulba >16	Tige ≤ 4	NON SEPSI	tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h*	colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h
				SEPSI	colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h + tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h*	<ul style="list-style-type: none"> colistina 9 MU di carico poi 4.5 MU q12h* tigeciclina 200 mg di carico poi 100 mg q12h*
Carba >16	Coli S	Sulba >16	Tige > 4	NON SEPSI	colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h	cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]
				SEPSI	colistina 9 MU di carico, poi 4.5 MU q12h + cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]	<ul style="list-style-type: none"> colistina 9 MU di carico poi 4.5 MU q12h* cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h*[§]
Carba >16	Coli R	Sulba ≤16	Tige ≤ 4	NON SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h	tigeciclina 200 mg di carico poi 100 mg q12h*
				SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h	<ul style="list-style-type: none"> ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h* tigeciclina 200 mg di carico poi 100 mg q12h*
Carba >16	Coli R	Sulba ≤16	Tige > 4	NON SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h	cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]
				SEPSI	ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h + cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]	<ul style="list-style-type: none"> ampi/sulbactam 9 g (6/3) q8h in infusione di 4h* cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h*[§]
Carba >16	Coli R	Sulba >16	Tige ≤ 4	NON SEPSI	tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h*	cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]
				SEPSI	tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h + cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h [§]	<ul style="list-style-type: none"> tigeciclina 200 mg di carico, poi 100 mg q12h* cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h*[§]
PDR-AB				SEPSI E NON SEPSI	Cefiderocol 2 g q8h in infusione di 3h* [§]	

§ EUCAST fornisce il breakpoint per cefiderocol (MIC ≤2), mentre non fornisce breakpoints per ampicillina/sulbactam e tigeciclina (in tabella riferimento a CLSI). Il test di suscettibilità al cefiderocol e/o alla tigeciclina va concordato con il laboratorio.

*Valutare l'associazione con altri agenti attivi *in vitro* (amikacina più attiva che gentamicina, ciprofloxacina, cotrimossazolo).

5. *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)

QUADRO 5.1 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO DA MRSA*		
TIPO DI INFEZIONE	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)
BATTERIEMIA PRIMARIA	vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml) • daptomicina 8-10 mg/kg q24h	ceftarolina 600 mg q8h
ENDOCARDITE SU VALVOLA NATIVA	vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml)	daptomicina 10 mg/kg q24h
ENDOCARDITE SU VALVOLA PROTESICA	vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml) + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 + gentamicina 3 mg/Kg q24h	<i>Salvataggio per casi refrattari</i> • ceftarolina 600 mg q8h + daptomicina 8-10 mg/kg q24h
INFEZIONE DI DEVICE CARDIOVASCOLARE IMPIANTABILE	vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml)	daptomicina 8-10 mg/kg q24h <i>Salvataggio per casi refrattari</i> • ceftarolina 600 mg q8h + daptomicina 8-10 mg/kg q24h
*La durata della terapia dipende da diversi fattori (timing del source control, durata della batteriemia ed eventuali complicanze)		

QUADRO 5.2 TERAPIA MIRATA DELLE POLMONITI DA MRSA		
QUADRO CLINICO/EPIDEMIOLOGICO	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)
POLMONITE NOSOCOMIALE	<ul style="list-style-type: none"> • vancomicina 20-25 mg/kg di carico ev seguiti da 15-20mg/kg ev q12h (concentrazione target di valle 15-20 mg/ml) • linezolid 600 mg q12h 	<ul style="list-style-type: none"> • ceftarolina 600 mg ev q8h • ceftobiprole 500 mg q 8h
POLMONITE COMUNITARIA	linezolid 600 mg q12h po o ev	<ul style="list-style-type: none"> • vancomicina 20-25 mg/kg di carico ev seguiti da 15-20mg/kg ev q12h (concentrazione target di valle 15- 20mg/ml) • ceftarolina 600 mg ev q8h
SE STAGIONE INFLUENZALE	Aggiungere oseltamivir 75 mg q12h fino a risultato della PCR per virus respiratori	

QUADRO 5.3 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DA MRSA DI ARTICOLAZIONI E OSSA

TIPO DI INFEZIONE	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
OSTEOMIELETTA EMATOGENA/ SPONDILODISCITE	Debridement chirurgico e invio del materiale per coltura <ul style="list-style-type: none"> • vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml) • daptomicina 8-10 mg/kg q24h 		6-8 sett *
OSTEOMIELETTA NON EMATOGENA + HARDWARE RITENUTO/ TESSUTO INFETTO NON ASPORTATO	Debridement chirurgico e invio del materiale per coltura <ul style="list-style-type: none"> • vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml) + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 • daptomicina 8-10 mg/kg q24h + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 	Possibili schemi di terapia per os* <ul style="list-style-type: none"> • cotrimossazolo DS 1 cp q12h, • linezolid 600 mg q12h § • doxiciclina 100 mg q12h • minociclina 100 mg q12h • levofloxacina 750 mg/die 	6 sett + soppressiva per os*
ARTRITE SETTICA	Drenaggio chirurgico (aspirazione/artroscopia/artrotomia) e invio del liquido sinoviale per gram, coltura e citologico <ul style="list-style-type: none"> • vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml) • daptomicina 8-10 mg/kg q24h • linezolid 600 mg q12h 	+ rifampicina ev/os 10 mg/kg q24	14 gg*
INFEZIONE DI PROTESI (APPROCCIO ONE STAGE)	<ul style="list-style-type: none"> • vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml) + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 <p><i>Come tp di mantenimento po:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • levofloxacina 750 mg q24h (oppure ciprofloxacina 750 mg q12h) + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 	<ul style="list-style-type: none"> • daptomicina 8-10 mg/kg q24h (oppure linezolid 600 mg q12h§) + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 <p><i>Come tp di mantenimento po*:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • linezolid 600 mg q12h § • cotrimossazolo 4-5 mg/kg q12h (dose calcolata su trimetoprim) • doxiciclina 100 mg q12h • minociclina 200 mg e a seguire 100 mg q12h • Clindamicina 600 mg q8h + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 	Almeno 3 mesi* (dipende da clinica e indici di flogosi)
INFEZIONE DI PROTESI (APPROCCIO TWO-STAGE)	vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • daptomicina 8-10 mg/kg q24h linezolid 600 mg q12h 	4-6 sett di tp con spaziatore*
INFEZIONE DI PROTESI (APPROCCIO DEBRIDEMENT AND IMPLANT RETENTION)	Toilette chirurgica e invio delle biopsie (3-5) per gram, coltura e istologia vancomicina 20-25 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg q12h (concentrazione target di valle 15-20mg/ml) + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 <i>Come tp di mantenimento po:</i> levofloxacina 750 mg q24h (o ciprofloxacina 750 mg q12h) + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24	<ul style="list-style-type: none"> • daptomicina 8-10 mg/kg q24h (oppure linezolid 600 mg q12h§) + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 <p><i>Come tp di mantenimento po*:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • linezolid 600 mg q12h § • cotrimossazolo 4-5 mg/kg q12h (dose calcolata su trimetoprim) • doxiciclina 100 mg q12h • minociclina 200 mg e a seguire 100 mg q12h • clindamicina 600 mg q8h, + rifampicina ev/os 10 mg/kg q24 	3 mesi (6 mesi se ginocchio)*

* dopo 7 gg di terapia ev in paziente stabile, che ha effettuato *debridement* e ha un ceppo sensibile può passare a terapia per os
 § linezolid non indicato oltre 28 gg, attenzione alla combinazione con rifampicina per moderata interazione farmacologica (↓linezolid)

6. Enterococcus faecium vancomicino-resistente (VRE)

QUADRO 6.1 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO DA VRE

Non appena perviene l'isolamento di VRE, richiedere al laboratorio il test di sensibilità a daptomicina. EUCAST non fornisce breakpoints per insufficienti dati PK/PD. CLSI (marzo 2019) definisce "SUSCETTIBILITA' DOSE-DIPENDENTE (basato su dose di 8-12 mg/kg) a MIC \leq 4 e RESISTENZA a MIC \geq 8 mg/L.

La determinazione della MIC con i metodi microbiologici attualmente disponibili risulta poco accurata. CLSI stesso raccomanda di basarsi *in primis* sul giudizio clinico nel trattamento di batteriemie da VRE con daptomicina.

L'80% dei VRE possiede resistenza ad alto grado anche nei confronti di streptomina e/o gentamicina (HLAR). Qualora S, prendere sempre in considerazione tale farmaco nella terapia di associazione.

TIPO DI INFEZIONE	MIC DAPTO	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)
BATTERIEMIA PRIMARIA PZ STABILE	Estensione AB non necessaria	linezolid 600 mg q12h	daptomicina 8-12 mg/kg (chiedendo estensione antibiogramma)
<ul style="list-style-type: none"> BATTERIEMIA PRIMARIA PZ INSTABILE SEPSI IN PAZIENTE COLONIZZATO INSTABILE (in aggiunta a copertura gram-negativi) 	< 4	daptomicina 8-12mg/kg q24h	linezolid 600 mg q12h
	>4-8 o batteriemia persistente a prescindere da MIC	daptomicina 8-12 mg/kg + Se MIC ampicillina < 32 mg/L ampicillina high-dosage (200mg/kg al giorno, suddivisi in 6 somministrazioni) Se MIC ampicillina \geq 32 mg/L ceftarolina 600 mg q8h	daptomicina 8-12 mg/kg
	>8	linezolid 600 mg q12h	ceftarolina 600 mg q8h
ENDOCARDITE O SOSPETTA ENDOCARDITE°	< 4	daptomicina 8-12mg/kg q24h	linezolid 600 mg q 12 h
	>4-8	daptomicina 8-12mg/kg q24h + Se MIC ampicillina < 32 mg/L ampicillina high-dosage (200mg/kg al giorno, suddivisi in 6 somministrazioni) Se MIC ampicillina \geq 32 mg/L ceftarolina 600 mg q8h	linezolid 600 mg q12h
	>8	linezolid 600mg q12h	ceftarolina 600 mg q8h

° NOVA SCORE: Numero di emocolture positive (3/3 o la maggioranza se più di 3): **5 PUNTI**; Origine della batteriemia sconosciuta: **4 PUNTI**; Vizio/malattia Valvolare: **2 PUNTI**; all'Auscultazione presenza di soffio: **1 PUNTO**. Endocardite non probabile < 4. Endocardite probabile \geq 4 => chiedere Ecocardio

QUADRO 6.2 TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI URINARIE ED ADDOMINALI DA VRE

TIPO DI INFEZIONE	ANTIBIOTICO 1° linea (in base ad antibiogramma)	ALTERNATIVE (in base ad antibiogramma, in ordine di preferenza)
CISTITE	<ul style="list-style-type: none"> fosfomicina trometamolo 3 g PO ogni 48h ripetibili fino a 3 volte nNitrofurantoina 100 mg PO q12h per 5 gg 	<ul style="list-style-type: none"> ciprofloxacina 250 mg PO q12h per 5 gg ampicillina* 2 gr IV o PO q4h per 5-7 gg
IVU CON SINTOMI SISTEMICI / PIELONEFRITE	daptomicina 8-10mg/kg q24h	linezolid 600 mg q12h
INFEZIONE ADDOMINALE PAZIENTE STABILE	tigeciclina 100 mg LD, poi 50 mg q12h	linezolid 600 mg q12h daptomicina 8-10 mg/kg q24h
INFEZIONE ADDOMINALE QUADRO SETTICO	daptomicina 8-10 mg/kg q24h	linezolid 600 mg q12h

*Possibile utilizzo se MIC < 64 mcg/mL, in quanto ampicillina si concentra a livello urinario



5. INDICATORI

L'applicazione delle presenti linee guida sarà valutata nell'ambito del progetto di stewardship antimicrobica, sia mediante audit e feedback di specifici casi clinici, che tramite misurazione di outcomes secondari di efficacia (ad es. consumo totale di antibiotici e durata della ospedalizzazione).

INDICATORE	RESPONSABILITÀ	MONITORAGGIO	STANDARD DI RIFERIMENTO
CONSUMO DI ANTIBIOTICI	SC FARMACIA	Annuale	Confronto con i dati precedenti di ciascun reparto
APPROPRIATEZZA DELLE PRESCRIZIONI ANTIBIOTICHE IN BASE ALLE LINEE GUIDA	TEAM SAVE	Periodico da definire	Confronto con i dati precedenti di ciascun reparto
CONSUMO DI GEL ALCOOLICO	SC FARMACIA	Annuale	Confronto con i dati precedenti di ciascun reparto

6. COMUNICAZIONE

Questo documento, presentato alle Unità Operative di riferimento durante incontri periodici organizzati dal gruppo interdisciplinare SAVE, è accessibile nel portale aziendale.

7. REVISIONE PERIODICA

La revisione periodica del presente documento avverrà a cadenza triennale, salvo l'emergere di nuove evidenze scientifiche, criticità o la necessità di adeguamento a normative di riferimento.

8. SIGLE E DEFINIZIONI

CVC	Catetere Venoso Centrale
CAZ/AVI	Ceftazidime/avibactam
CFDC	Cefiderocol
CRAB	Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemici
CRE	Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemici
DTR	Difficult to treat
ev / os	Endovena/orale
GG	Giorni
HAP/VAP	Hospital Acquired Pneumonia/ Ventilator Associated Pneumonia
IVU	Infezione delle vie urinarie
MIC	Minimum inhibitory concentration
MRSA /MSSA	Stafilococco Aureo Meticillino-Resistente/Sensibile
PDR	Pan Drug Resistant
PK/PD	Farmacocinetica/farmacodinamica
PZ	Paziente
q6h/q8h/q12h/ q24h	Ogni 6/8/12/24 ore
SOFA/qSOFA	Sequential Organ Failure Assessment (quick)
VRE	Enterococco vancomicino resistente

9. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO AZIENDALI

IU 301565 50 Istruzioni esecuzione emocolture

IU 301565 70 Istruzioni per la raccolta e invio di campioni per indagini microbiologiche

IAT 25 Farmaci sottoposti a restrizione e pre-autorizzazione

IAT 26 Programmazione dei test di screening per microrganismi multiresistenti nei casi in cui è raccomandata



10. BIBLIOGRAFIA

CRE

- Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(7):726-34.
- Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2018.
- Shields RK, Clancy CJ, Press EG, Nguyen MH. Aminoglycosides for Treatment of Bacteremia Due to Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):3187-92.
- Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(8).
- Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(1):29-39.
- Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):15290-.
- Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39.
- Giannella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR, De Rosa FG, Bassetti M, Bartoloni A, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;51(2):244-8.
- Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(5).
- Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;68(3):355-64.
- van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;66(2):163-71.
- Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(12):1615-8.
- Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Infection and drug resistance*. 2018;11:1461-72.
- Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infectious diseases and therapy*. 2018;7(4):439-55.
- Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Koksai I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019.
- Karlowsky JA, Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Hackel MA, Sahm DF, Bradford PA. In Vitro Activity of Aztreonam-Avibactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Isolated by Clinical Laboratories in 40 Countries from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9).
- Sader HS, Mendes RE, Pfaller MA, Shortridge D, Flamm RK, Castanheira M. Antimicrobial Activities of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents against Contemporary (2016) Clinical Enterobacteriaceae Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1).
- Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;16(2):184-6.
- Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative



uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2018;18(12):1319-28.

- Wunderink RG, Wunderink RG, Matsunaga Y, Ari M, Ariyasu M, Echols R, et al. LB4. Efficacy and Safety of Cefiderocol vs. High-Dose Meropenem in Patients with Nosocomial Pneumonia—Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Non-Inferiority Study. *Open forum infectious diseases*. 2019;6(Suppl 2):S994-S.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 27;ciaa1478. doi: 10.1093/cid/ciaa1478. Epub ahead of print. PMID: 33106864.

CRAB

- Vardakas KZ, Athanassaki F, Pitiriga V, Falagas ME. The clinical relevance of in vitro synergistic activity of antibiotics for MDR Gram-negative infections: A systematic review. *J Glob Antimicrob Resist* 2019.
- Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018.
- Dickstein Y, Lellouche J, Dalak Amar MB, et al. Treatment outcomes of colistin and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: an exploratory subgroup analysis of a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2018.
- Batirel A, Balkan, II, Karabay O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(8): 1311-22.
- Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 35(2): 194-9.
- Shields RK, Clancy CJ, Gillis LM, et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. *PLoS One* 2012; 7(12): e52349.
- Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57(3): 349-58.
- Kim WY, Moon JY, Huh JW, et al. Comparable Efficacy of Tigecycline versus Colistin Therapy for Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia in Critically Ill Patients. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150642.
- Ku K, Pogue JM, Moshos J, et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Am J Infect Control* 2012; 40(10): 983-7.
- Ye JJ, Lin HS, Kuo AJ, et al. The clinical implication and prognostic predictors of tigecycline treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2011; 63(5): 351-61.
- Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, et al. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22(2): 67-77.
- Zalts R, Neuberger A, Hussein K, et al. Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia: Retrospective Comparison Between Intravenous Colistin and Intravenous Ampicillin-Sulbactam. *Am J Ther* 2016; 23(1): e78-85.
- Ye JJ, Lin HS, Yeh CF, et al. Tigecycline-based versus sulbactam-based treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 374.
- Liang CA, Lin YC, Lu PL, Chen HC, Chang HL, Sheu CC. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(8): 908 e1- e7.
- Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, Lodise TP, Naas T, Niki Y, Paterson DL, Portsmouth S, Torre-Cisneros J, Toyozumi K, Wunderink RG, Nagata TD. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):226-240. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058795.

Pseudomonas DTR

- Maria Helena Rigatto, Fabiane J. Vieira, Laura C. Antochévis, Tainá F. Behle, Natane T. Lopes, Alexandre P. Zavasckic. Polymyxin B in Combination with Antimicrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Oct;59(10):6575-80. doi: 10.1128/AAC.00494-15.
- Sarah Tschudin-Sutter, Nicole Fosse, Reno Frei, Andreas F Widmer. Combination therapy for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *PLoS One*. 2018 Sep 20;13(9):e0203295



- Mazen S. Bader, Mark Loeb, Daniela Leto, Annie A. Brooks. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgraduate medicine*. 2020;132(3)
- Adrian Schmid, Aline Wolfensberger, Johannes Nemeth, Peter W. Schreiber, Hugo Sax & Stefan P. Kuster. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports* (2019) 9:15290
- Babich T, et al. Ceftazidime, Carbapenems, or Piperacillin-tazobactam as Single Definitive Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: A Multisite Retrospective Study. *Clin Infect Dis*. 2020 May 23;70(11):2270-2280. doi: 10.1093/cid/ciz668.
- Rajbharan Yadav, Jürgen B Bulitta, Elena K Schneider, Beom Soo Shin, Tony Velkov, Roger L Nation, Cornelia B Landersdorfer. Aminoglycoside Concentrations Required for Synergy with Carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa* Determined via Mechanistic Studies and Modeling. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov 22;61(12):e00722-17. doi: 10.1128/AAC.00722-17
- Marisa L Winkler, Krisztina M Papp-Wallace, Andrea M Hujer, T Nicholas Domitrovic, Kristine M Hujer, Kelly N Hurlless, Marion Tuohy, Geraldine Hall, Robert A Bonomo. Unexpected challenges in treating multidrug-resistant Gram-negative bacteria: resistance to ceftazidime-avibactam in archived isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Feb;59(2):1020-9. doi: 10.1128/AAC.04238-14.
- Pranita D Tamma, Samuel L Aitken, Robert A Bonomo, Amy J Mathers, David van Duin, Cornelius J Clancy. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 27;ciaa1478. doi: 10.1093/cid/ciaa1478.
- Luzelena Caro, David P Nicolau, Jan J De Waele, Joseph L Kuti, Kajal B Larson, Elaine Gadzicki, Brian Yu, Zhen Zeng, Adedayo Adedoyin, Elizabeth G Rhee, Lung penetration, bronchopulmonary pharmacokinetic/pharmacodynamic profile and safety of 3 g of ceftolozane/tazobactam administered to ventilated, critically ill patients with pneumonia, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 75, Issue 6, June 2020, Pages 1546–1553.

MRSA

- Berbari, Elie F., Souha S. Kanj, Todd J. Kowalski, Rabih O. Darouiche, Andreas F. Widmer, Steven K. Schmitt, Edward F. Hendershot, et al. "2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 61, no. 6 (September 15, 2015): e26-46. <https://doi.org/10.1093/cid/civ482>.
- Daum, Robert S. "Clinical Practice. Skin and Soft-Tissue Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*." *The New England Journal of Medicine* 357, no. 4 (July 26, 2007): 380–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp070747>.
- Esposito, Silvano, Matteo Bassetti, Ercole Concia, Giuseppe De Simone, Francesco G. De Rosa, Paolo Grossi, Andrea Novelli, et al. "Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections (SSTI). A Literature Review and Consensus Statement: An Update." *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 29, no. 4 (August 2017): 197–214. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1311398>.
- Garrigós, C., O. Murillo, J. Lora-Tamayo, R. Verdager, F. Tubau, C. Cabellos, J. Cabo, and J. Ariza. "Fosfomicin-Daptomycin and Other Fosfomicin Combinations as Alternative Therapies in Experimental Foreign-Body Infection by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57, no. 1 (January 2013): 606–10. <https://doi.org/10.1128/AAC.01570-12>.
- Goldenberg, D. L., and J. I. Reed. "Bacterial Arthritis." *The New England Journal of Medicine* 312, no. 12 (March 21, 1985): 764–71. <https://doi.org/10.1056/NEJM198503213121206>.
- Harting, Julie, Francisco Fernandez, Rob Kelley, Tim Wiemken, Paula Peyrani, and Julio Ramirez. "Telavancin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bone and Joint Infections." *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 89, no. 4 (December 2017): 294–99. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.09.004>.
- Lalikian, Karineh, Rita Parsiani, Regina Won, Eric Chang, and R. Brigg Turner. "Ceftaroline for the Treatment of Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Case Series." *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 30, no. 2 (April 2018): 124–28. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1351729>.
- Li, Ho-Kwong, Ines Rombach, Rhea Zambellas, A. Sarah Walker, Martin A. McNally, Bridget L. Atkins, Benjamin A. Lipsky, et al. "Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection." *The New England Journal of Medicine* 380, no. 5 (31 2019): 425–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710926>.
- Liu, Catherine, Arnold Bayer, Sara E. Cosgrove, Robert S. Daum, Scott K. Fridkin, Rachel J. Gorwitz, Sheldon L. Kaplan, et al. "Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 52, no. 3 (February 1, 2011): e18-55. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>.
- Osmon, Douglas R., Elie F. Berbari, Anthony R. Berendt, Daniel Lew, Werner Zimmerli, James M. Steckelberg, Nalini Rao, Arlen Hanssen, and Walter R. Wilson. "Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases* 56, no. 1 (January 1, 2013): e1–25. <https://doi.org/10.1093/cid/cis803>.



- Pea, Federico. "Intracellular Pharmacokinetics of Antibacterials and Their Clinical Implications." *Clinical Pharmacokinetics* 57, no. 2 (2018): 177–89. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0572-y>.
- Rappo, Urania, Sailaja Puttagunta, Vadym Shevchenko, Alena Shevchenko, Alena Jandourek, Pedro L. Gonzalez, Amy Suen, et al. "Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety." *Open Forum Infectious Diseases* 6, no. 1 (January 2019): ofy331. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy331>.
- Sharff, Katie A., Eric P. Richards, and John M. Townes. "Clinical Management of Septic Arthritis." *Current Rheumatology Reports* 15, no. 6 (April 17, 2013): 332. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0332-4>.
- Stevens, Dennis L., Alan L. Bisno, Henry F. Chambers, E. Patchen Dellinger, Ellie J. C. Goldstein, Sherwood L. Gorbach, Jan V. Hirschmann, Sheldon L. Kaplan, Jose G. Montoya, and James C. Wade. "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases* 59, no. 2 (July 15, 2014): e10–52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, lung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. "2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)." Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320109.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. "Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association." *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296. Epub 2015 Sep 15. Erratum in: *Circulation*. 2015 Oct 27;132(17):e215. Erratum in: *Circulation*. 2016 Aug 23;134(8):e113. Erratum in: *Circulation*. 2018 Jul 31;138(5):e78-e79. PMID: 26373316.
- Rybak, Michael J., Jennifer Le, Thomas P. Lodise, Donald P. Levine, John S. Bradley, Catherine Liu, Bruce A. Mueller, et al. "Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists." *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 77, no. 11 (19 2020): 835–64. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.

VRE

- Nicholas S Britt, Emily M Potter, Nimish Patel, Molly E Steed. Comparative Effectiveness and Safety of Standard-, Medium-, and High-Dose Daptomycin Strategies for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Among Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 1;64(5):605-613. doi: 10.1093/cid/ciw815.
- Jordan R Smith, Katie E Barbe, Animesh Raut, Michael J Rybak. β -Lactams enhance daptomycin activity against vancomycin-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 May;59(5):2842-8. doi: 10.1128/AAC.00053-15.
- J Turnidge, G Kahlmeter, R Cantón, A MacGowan, C G Giske, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug;26(8):1039-1043. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.027. Epub 2020 Apr 27.
- Ming Zhao, Liang Liang, Liwei Ji, Di Chen, Yatong Zhang, Yuanhao Zhu, Khilna Patel. Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Sep;48(3):231-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.010
- Chatura Prematunge, Colin MacDougall, Jennie Johnstone, Kwaku Adomako, Freda Lam, Jennifer Robertson, Gary Garber. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Jan;37(1):26-35. doi: 10.1017/ice.2015.228.
- Ampicillin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by vancomycin-resistant Enterococcus spp (VRE): a single-center university hospital experience. Shah KJ, Cherabuddi K, Shultz J, Borgert S, Ramphal R, Klinker KP. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(1):57. Epub 2017 Jun 27.
- Whang DW, Miller LG, Partain NM, McKinnell JA. Systematic review and meta-analysis of linezolid and daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013
- J Turnidge, G Kahlmeter, R Cantón, A MacGowan, C G Giske, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug;26(8):1039-1043. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.027.
- https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Daptomycin_guidance_note_-_revision_20200430.pdf