

Trattamento di un'infezione invasiva da *Klebsiella pneumoniae* KPC con localizzazione pleuropolmonare in paziente con prolungata degenza in reparti intensivistici e riabilitativi

Le malattie infettive oggi: 12-09-2019 – Como OSA



Dr.ssa Miriam Fossati

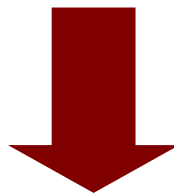
Primo step: Urologia

Paziente di 73 anni con in anamnesi ipertensione arteriosa.
In terapia domiciliare con ACE inibitori.

Nel 2017 intervento di prostatectomia radicale robot-assistita presso altro Ospedale complicata da:

- fascite necrotizzante pelvica estesa cranialmente fino alla parete toracica e caudalmente fino al terzo prossimale degli arti inferiori
- conseguente **shock settico e MOF** causati da *Rhizomucor* spp. e *Enterococcus faecium*

Terapia praticata



Amfotericina B liposomiale
Linezolid
VAC therapy

Trasferimento in Terapia Intensiva H. S. Anna



**ARRESTO
CARDIOCIRCOLATORIO PER
FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE**

Intubazione e ventilazione assistita, IRA su precedente IRC con necessità di breve periodo di trattamento dialitico

Terapia Intensiva H. S. Anna

In UTI praticati plurimi cicli di terapia antibiotica mirata su diversi isolati batterici da:

- tampone ferita addominale
- aspirato tracheale
- urinocoltura

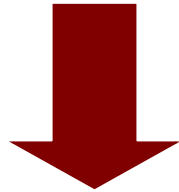
SINTESI ANTIBIOTICOTERAPIA

LINEZOLID
CEFTAZIDIME
TIGECICLINA
MEROPENEM
GENTAMICINA
TEICOPLANINA
FOSFOMICINA DISODICA
AMFOTERICINA B LIPOSOMIALE

In Terapia Intensiva

Eseguita EMG con reperti compatibili con severa sofferenza polineuropatica assonale sensitivo-motoria con denervazione in atto dai territori distali arti superiori, associate a sofferenza miopatica dei distretti prossimali dei quattro arti.

Neuromiopia del paziente critico



Ricovero in U.O. Riabilitazione Neurologica



U. O. Riabilitazione Neurologica

Complicanze: tetraparesi e polineuropatia assonale sensitivo-motoria.
Necessità di lungo periodo di degenza in Reparto Riabilitativo

Permanenza in due U.O. differenti per programma riabilitativo

Colonizzazione rettale e delle vie respiratorie da
***Klebsiella pneumoniae* KPC**
produttrice.



Dimesso al domicilio con programma di fisioterapia in regime di MAC.



"Ospedale Sant'Anna di Como"
Presidio di San Fermo della Battaglia

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia
ASST Lariana

DIPARTIMENTO GESTIONALE
DEI SERVIZI

U.O. PATOLOGIA CLINICA
LABORATORIO ANALISI

Direttore dr. Giuseppe Maurizio Catanoso
e-mail: giuseppe.catanoso@asst-lariana.it

LABORATORIO DI PRODUZIONE

Ospedale S. Anna - COMO
tel. 031.5859094

Direttore : dr. Giuseppe M. Catanoso

Ente - Provenienza
NeuR-U Riabilitazione Neurologica

2111 Riabilitazione Neurologica-SubAcuti P.

Data Accettazione
11-04-18 09:56

Data stampa
14-04-2018

Esame		Risultato	U. misura	Valori Rif.	Data Valid.
mv-TAMPONE RETTALE - screening Enterobatteri					14-04-18 09:00
COLTURALE					
produttori di carbapenemasi		Positivo			
Identificazione		Klebsiella pneumoniae			
Antibiogramma					
Gentamicina	4	Intermedio			
Tigiciclina	>4	Resistente			
Trimetoprim/Sulfam.	<=20	Sensibile			
Amoxicillina/A.CLAV.	>16	Resistente			
Piperacillina/tazobactam	>64	Resistente			
Cefotaxime	>32	Resistente			
Ceftazidime	>32	Resistente			
Cefepime	>32	Resistente			
Ertapenem	>4	Resistente			
Imipenem	>8	Resistente			
Meropenem	8	Intermedio			
Amikacina	16	Intermedio			
Ciprofloxacina	>2	Resistente			
Fosfomicina	>128	Resistente			

La presenza del solo valore di MIC o del solo dato interpretativo deriva dall'analisi del Sistema esperto in base ai criteri EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).



"Ospedale Sant'Anna di Como"
Presidio di San Fermo della Battaglia

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia
ASST Lariana

DIPARTIMENTO GESTIONALE
DEI SERVIZI
U.O. PATOLOGIA CLINICA
LABORATORIO ANALISI
Direttore ff dr. Luca Frigerio
e-mail: luca.frigerio@asst-lariana.it

LABORATORIO DI PRODUZIONE

Osp. S. Anna - COMO
tel. 031.6161094

Osp. S. Antonio - CANTU'
tel. 031.799421

Ente - Provenienza
NeuR-U Riabilitazione Neurologica

2111 Riabilitazione Neurologica-SubAcuti P

Data Accettazione
26-02-18 09:19

Data stampa
02-03-2018

Esame	Risultato	U. misura	Valori Rif.	Data Valid.
mr-ESAME COLTURALE - ASPIRATO TRACHEALE	Positivo			02-03-18 12:10
COLTURALE				
Carica batterica	1.000.000 UFC/ml			
Identificazione	<u>Klebsiella pneumoniae</u>			
Antibiogramma				
Gentamicina	<=1	Sensibile		
Trimetoprim/Sulfam.	<=20	Sensibile		
Amoxicillina/A.CLAV.	>16	Resistente		
Piperacillina/tazobactam	>64	Resistente		
Cefotaxime	8	Resistente		
Ceftazidime	>32	Resistente		
Cefepime	32	Resistente		
Imipenem	>8	Resistente		
Meropenem	>8	Resistente		
Amikacina	<=2	Sensibile		
Ciprofloxacina	>2	Resistente		
Fosfomicina	<=16	Sensibile		
Colistina	0,5	Sensibile		
Carica batterica	1.000.000 UFC/ml			
Identificazione nr.2	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>			
Antibiogramma nr.2				
Gentamicina	4	Sensibile		
Ceftazidime	4	Sensibile		
Cefepime	8	Sensibile		
Imipenem	>8	Resistente		
Meropenem	8	Intermedio		
Amikacina	4	Sensibile		
Ciprofloxacina	>2	Resistente		

La presenza del solo valore di MIC o del solo dato interpretativo deriva dall'analisi del Sistema esperto in base ai criteri EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Rieducazione Neuromotoria in MAC

Paziente vigile, collaborante, orientato.

Breccia tracheotomica in via di obliterazione dopo rimozione di tracheocannula.

Si alimenta con dieta solido-morbida.

Assume liquidi a piccoli sorsi lontano dai pasti.

Permane quadro di tetraparesi

Passaggi di postura possibili con aiuto, deambulazione con ausilio di walker



Dopo circa 1 mese... Pronto Soccorso OSA - medicina d'urgenza

Comparsa di febbre elevata, dolori addominali, dispnea e tosse produttiva.

Esami ematici in PS:

- GB 13.630; PCR 78,7
- Peggioramento della funzionalità renale (creatinina 1,81 mg/dL)



Esami strumentali:

- RX addome (coprostasi diffusa)
- Ecografia dell'addome (idro-ureteronefrosi bilaterale per ostruzione ab-estrinseco da massiva coprostasi)
- RX torace (Modesti segni disventilativi in sede basale sinistra)

Malattie Infettive

Terapia antibiotica empirica: Imipenem/cilastatina
500/500 mg ogni 12 ore

 emocolture positive per ***Klebsiella pneumoniae* KPC** produttrice

 Aggiunta colistina 3.000.000 UI ogni 12 ore



- **Rapida progressione del quadro settico** (febbre persistente con brivido, oliguria, peggioramento degli esami ematici e degli indici di flogosi), con importanti addominalgie.



"Ospedale Sant'Anna di Como"
Presidio di San Fermo della Battaglia

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia
ASST Lariana

**DIPARTIMENTO GESTIONALE
DEI SERVIZI**

**U.O. PATOLOGIA CLINICA
LABORATORIO ANALISI**

Direttore dr. Giuseppe Maurizio Catanoso
e-mail: giuseppe.catanoso@asst-lariana.it

LABORATORIO DI PRODUZIONE

Ospedale S. Anna - COMO
tel. 031.5859094

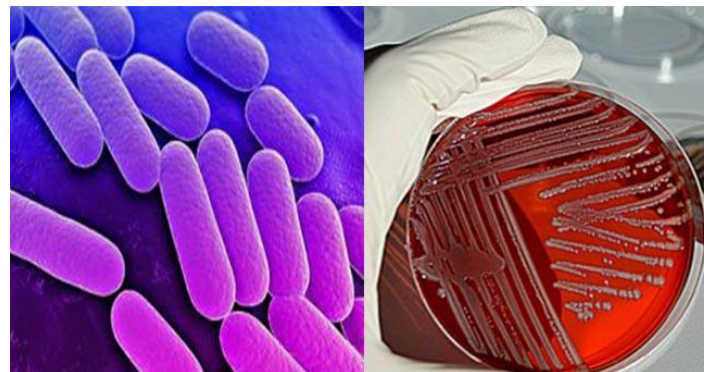
Direttore : dr. Giuseppe M. Catanoso

Ente - Provenienza
PS3E Pronto Soccorso

Data Accettazione
27-07-18 18:33

Data stampa
31-07-2018

Esame		Risultato	U. misura	Valori Rif.	Data Valid.
vSg-EMOCOLTURA COLTURALE		Positivo			31-07-18 11:31
Identificazione		Klebsiella pneumoniae			
Antibiogramma					
Amoxicillina/A.CLAV.	>16	Resistente			
Ciprofloxacina	>2	Resistente			
Piperacillina/tazobactam	>64	Resistente			
Cefotaxime	>32	Resistente			
Ceftazidime	>32	Resistente			
Ertapenem	>4	Resistente			
Meropenem	>8	Resistente			
Amikacina	<=1	Sensibile			
Gentamicina	<=1	Sensibile			
Tigeciclina	2	Intermedio			
Fosfomicina	<=16	Sensibile			
Trimetoprim/Sulfam.	<=20	Sensibile			
Colistina	0,5	Sensibile			



Ceppo produttore di carbapenemasi Test di
sensibilità per colistina eseguito in
microdiluizione (Mic-Strip Merlin)

La presenza del solo valore di MIC o del solo
dato interpretativo deriva dall'analisi del
Sistema esperto in base ai criteri EUCAST
(European Committee on Antimicrobial Susceptibility
Testing).

Malattie Infettive

Esami ematici:

- Rialzo indici di flogosi GB 28.050; PCR 309,3; PCT 26.46
- Peggioramento della funzionalità renale (creatinina 2,4 mg/dL)
- Aumento dei lattati (1,7 mmol/L)



Malattie Infettive

Si assisteva anche a importante **intolleranza farmacologica** dopo 48 ore dall'inizio della terapia con Colistina:

prurito
rash cutaneo diffuso



Impostata terapia antistaminica con apparente controllo del quadro allergico.

Peggioramento clinico.....



Malattie Infettive

Necessità di sospensione: quale antibiotico?



Mantenimento della terapia: quali rischi?

Quale opzione terapeutica alternativa?



Decisione terapeutica

Terapia di associazione

- **Colistina 4.5 M ev ogni 12 ore (6 M LD)**
- **Meropenem 1.5-2 gr ev IC ogni 6 ore (2 gr LD)**
- **Tigeciclina 100 mg ev ogni 12 ore (200 mg LD)**

Decisione terapeutica

**ceftazidime/avibactam 1 g/0.25 g ogni 8 ore
modulato rispetto alla funzionalità renale**

Approvato nel trattamento delle infezioni complicate intraddominali e del tratto urinario e delle HAP e nelle infezioni da Gram-negativi con limitate opzioni di trattamento.

Attivo verso KPC in vitro e dimostrata attività in vivo.

L'utilizzo nelle flogosi polmonari è previsto, in particolare nelle HAP.

Ceftazidime/avibactam

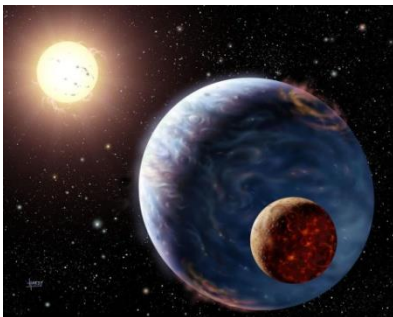
Ceftazidime – Avibactam

- **Spectrum of activity:** Gram-negatives, including MDR *P. aeruginosa*, ESBL-producing strains, KPC-Kp
- **EMA approval in June 2016**
 - **Complicated Urinary Tract Infections, including Pyelonephritis**
 - **Complicated Intra-abdominal Infections (plus metronidazole)**
 - **Nosocomial pneumonia**
 - **Gram-negative infection with limited treatment option**
 - **IV dose: 2.5 g (2 g ceftazidime; 0.5 g avibactam) q8h (2-h infusion)**

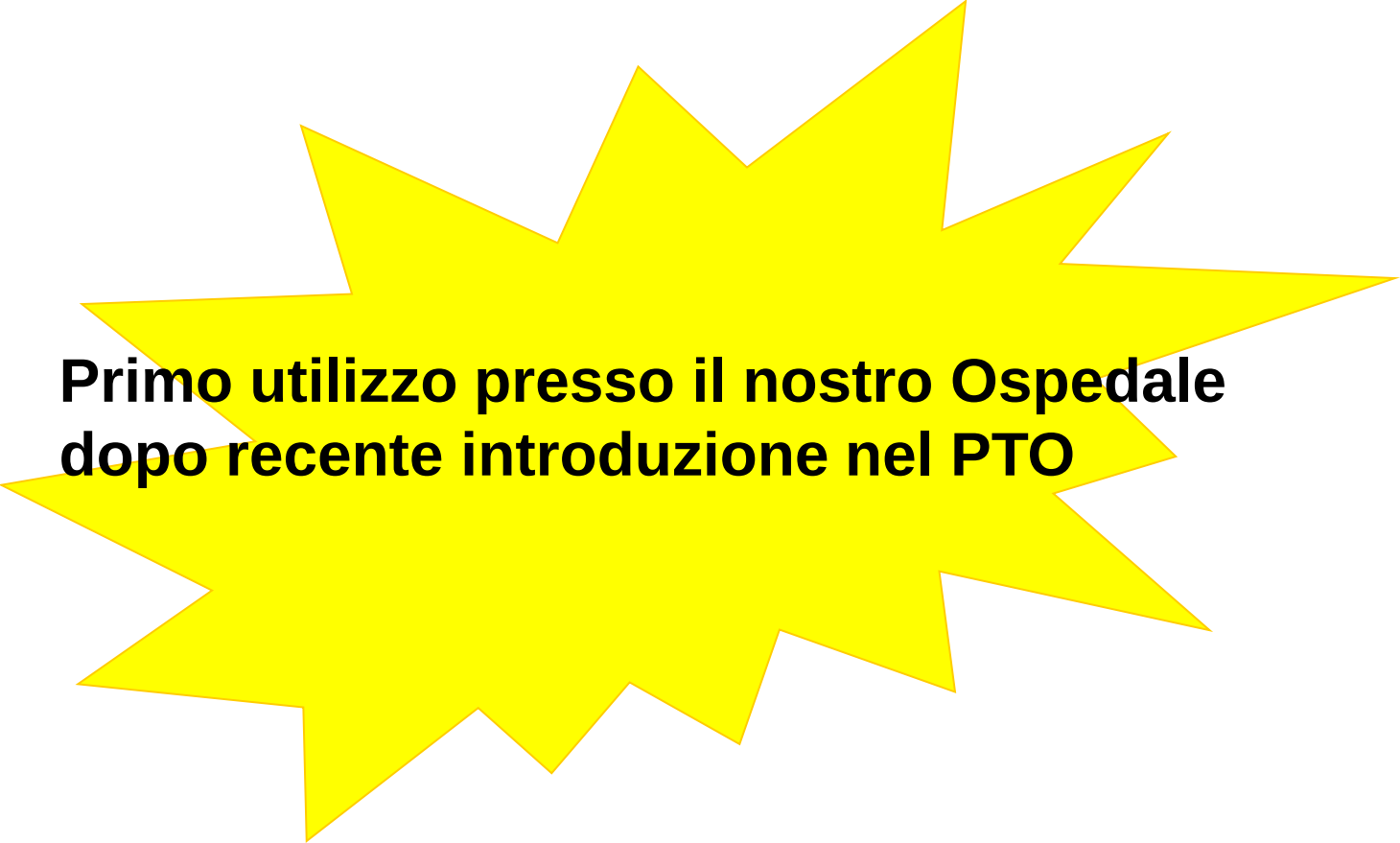
Ceftazidime/avibactam outcome clinico

- miglioramento progressivo delle condizioni cliniche
- associato Trimetoprim 10 mg/kg + Sulfametoxazolo 50 mg/kg in 3 somministrazioni infusionali giornaliere
- normalizzazione degli esami bioumorali
- ottima tollerabilità del farmaco alle dosi terapeutiche di 2 g/0.5 g ogni 8 ore per un totale di 14 giorni

GB: 8.570 – Creatinina: 0.95 – Glucosio: 120 – AST: 22 – ALT: 32 –
PCR: 5.0

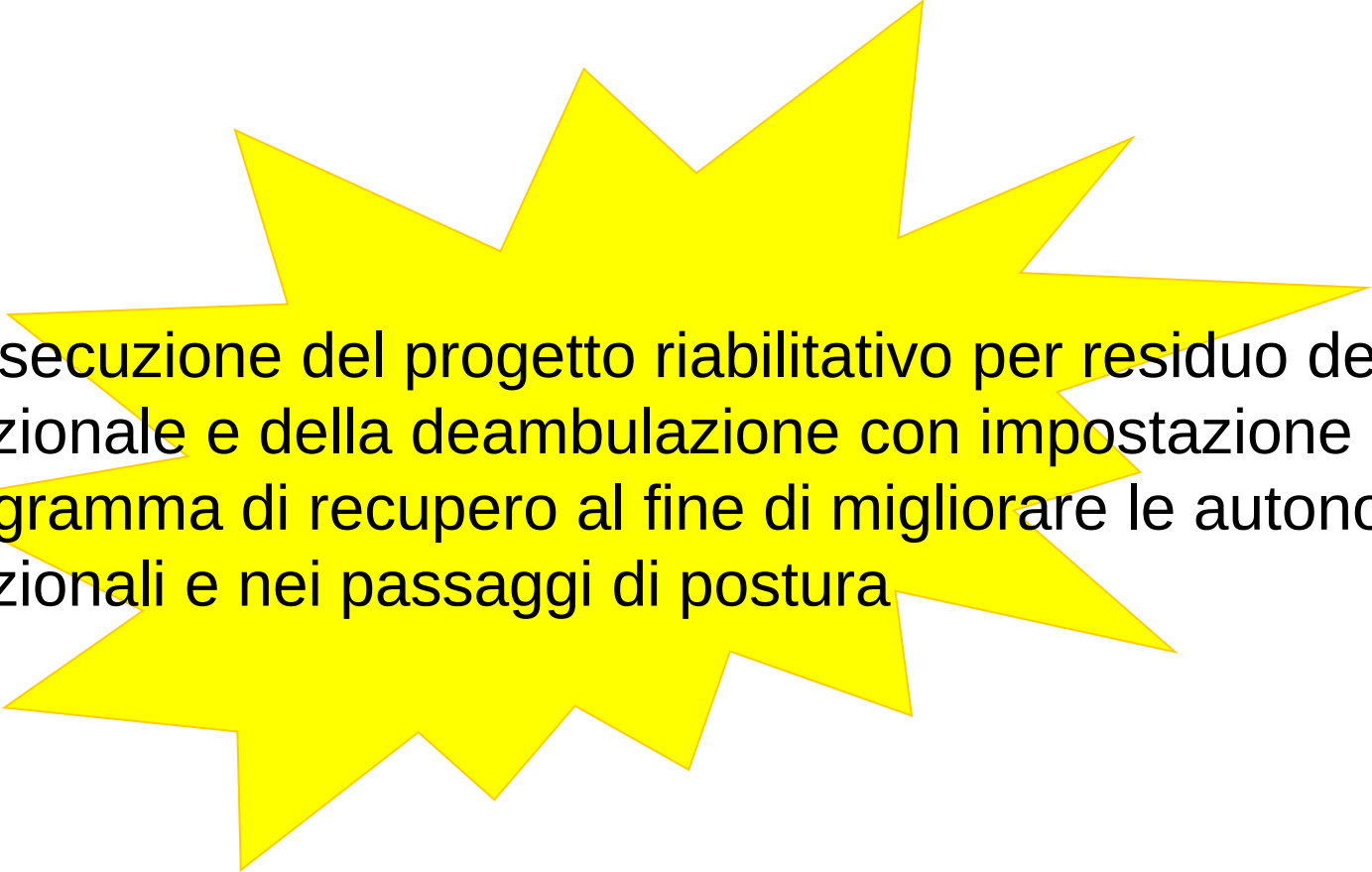


Ceftazidime/avibactam outcome clinico

A large, bright yellow starburst graphic with multiple points, centered on the slide. It serves as a background for the text.

**Primo utilizzo presso il nostro Ospedale
dopo recente introduzione nel PTO**

Ceftazidime/avibactam outcome clinico

A large, bright yellow starburst graphic with multiple points, serving as a background for the text.

Prosecuzione del progetto riabilitativo per residuo deficit funzionale e della deambulazione con impostazione di programma di recupero al fine di migliorare le autonomie funzionali e nei passaggi di postura

Riflessione

I dati epidemiologici degli ultimi anni mostrano come la prevalenza di enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemici sia in aumento e sia causa di una mortalità elevata, che può raggiungere il 40%.

Le limitate opzioni terapeutiche disponibili e l'eventuale fallimento dei trattamenti empirici intrapresi pongono la necessità di instaurare nuovi schemi terapeutici nell'ambito di terapie life-treathing.



Parruti G. et al. J Med Case Rep 2019; 13:20

Rodriguez-Baño J et al. Clin Microbiol Rev 2018 feb 14; 31 (2)

New Agents being developed to treat resistant Gram-negative bacteria

Agent	Related-class
Ceftolozane-tazobactam	BLBLI
Ceftazidime-avibactam	BLBLI
Meropenem-vaborbactam	BLBLI
Imipenem-relebactam	BLBLI
Aztreonam-avibactam	BLBLI
Meropenem-nacubactam	BLBLI
Cefepime-zidebactam	BLBLI
Ceftaroline-avibactam	BLBLI
Cefiderocol	Cephalosporin
Eravacycline	Tetracycline
Plazomicin	Aminoglycoside

Antimicrobico-Resistenza (AMR): le previsioni per il futuro

2,4 milioni di persone potrebbero perdere la vita in Europa, Nord America e Australia nel periodo 2015-2050, a causa della resistenza agli antibiotici.
(Fonte: OECD 2018 - Stemming the Superbug Tide)

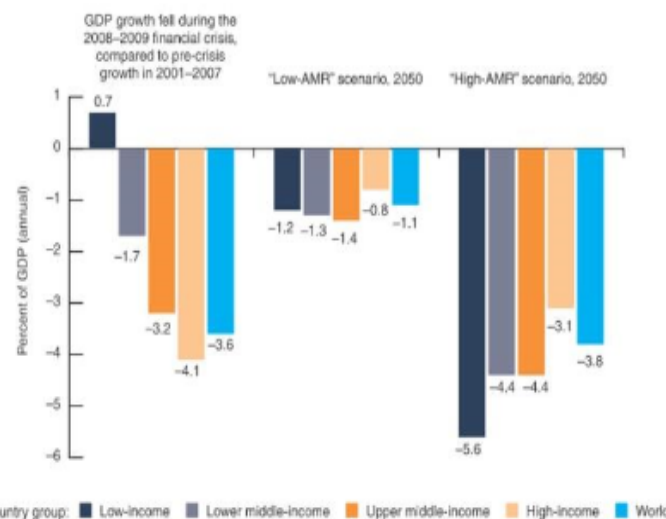


Ogni anno si verificano in Europa più di **670.000 infezioni da batteri resistenti** agli antibiotici. E ci sono **33.000 decessi** come diretta conseguenza di queste infezioni.

(Fonte: OECD/ECDC 2019 - AMR, Tackling the Burden in the European Union)

L'impatto economico della resistenza antimicrobica (AMR) potrebbe avere nel 2050, nella peggiore delle ipotesi, ripercussioni più pesanti della crisi finanziaria del 2008-2009.

(Fonte: World Bank 2017 - Drug Resistant Infection, A Threat to Our Economic Future)



2016: gli impegni presi dalle aziende del farmaco

DECLARATION BY THE PHARMACEUTICAL,
BIOTECHNOLOGY AND DIAGNOSTICS
INDUSTRIES ON COMBATING ANTIMICROBIAL
RESISTANCE

January 2016

World Economic Forum

Gennaio 2016 - Davos

Oltre 85 aziende farmaceutiche, diagnostiche e biotecnologiche, hanno firmato insieme a **9 associazioni industriali** una

Dichiarazione in cui si impegnano a sollecitare i Governi e il mondo imprenditoriale a intraprendere un'azione globale di lotta alla resistenza antimicrobica



Assemblea Generale ONU

Settembre 2016

A supporto della dichiarazione di Davos, in occasione dell'Assemblea generale delle Nazioni Unite, 13 aziende farmaceutiche, hanno rafforzato il loro impegno nella lotta alla resistenza antimicrobica, delineando una **Roadmap fino al 2020.**

