

Le Infezioni Associate alle Cure Sanitarie

20 GIUGNO 2013

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA FERRARA

NUOVO ARCISPEDALE S. ANNA - POLO OSPEDALIERO DI CONA (FE) - AULA CONGRESSUALE

CASO CLINICO

Terapia antibiotica Pet-guidata

Dott.ssa Prati Francesca

UO Malattie Infettive Reggio Emilia



Anamnesi remota

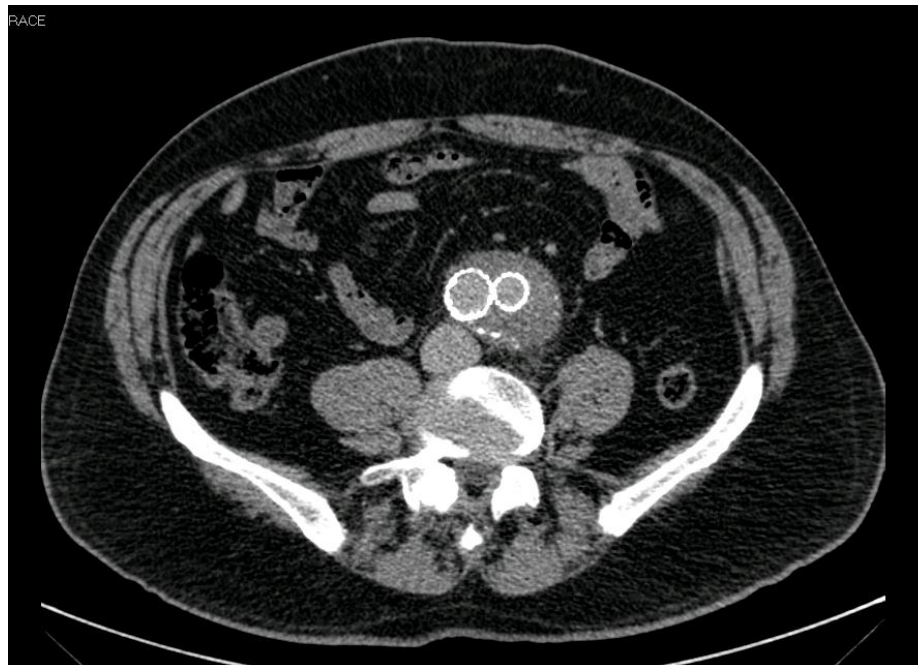
- 60 anni
- Ipertensione arteriosa
- BPCO enfisematosa
- Psoriasi
- Allergia grave a penicillina

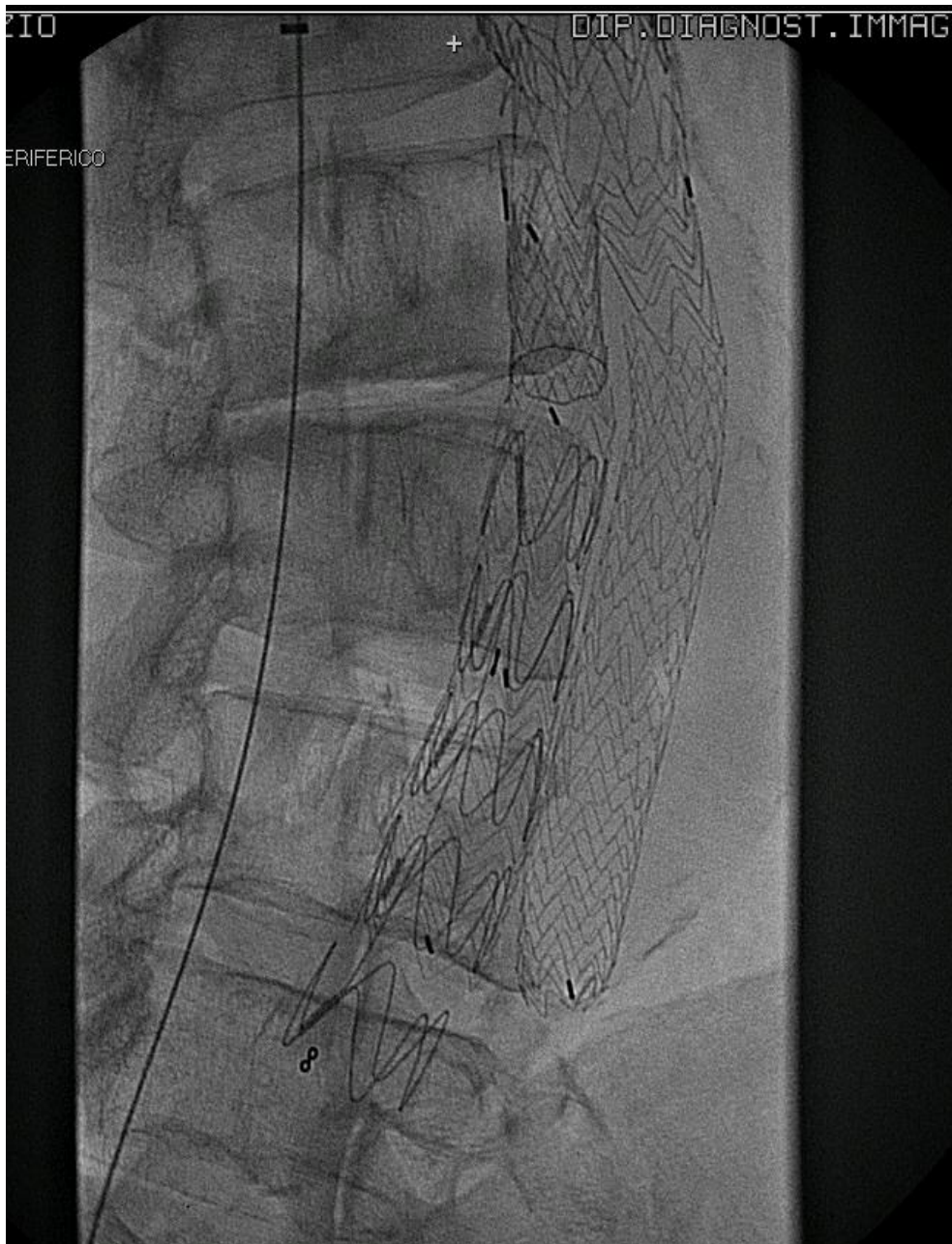
- 2003: diagnosi di aneurisma aorta addominale
- 2008: **Endoprotesi aorto-bisiliaca**

Anamnesi recente

06/06/2011 RICOSTRUZIONE 3D TAC ADDOME

“endoprotesi biforcata appare regolarmente posizionata e distesa. Afflusso patologico di mezzo di contrasto posteriormente alla protesi nel tratto distale dell'aorta addominale che si rifornisce con arterie lombari di L3”





26/07/2011:

Endoleak tipo II

- embolizzazione della sacca con multiple spirali
- prolungamento endoprotesi iliaca dx

*Intervento complicato da
fallimento nell'accesso
da femorale dx e
giugulare dx*

30 Luglio 2011

- Febbre con brivido insorta 24 ore dopo l'intervento
- PCR: 32.2 mg/dl
- G. bianchi: 15.600 c/ml (12.000 neutrofili)
- Pa 125/60 mmHg

- Peso 85 Kg, fx renale nei range
- 30/07/2011: **Vancomicina** in infusione continua + **Meropenem** 1 gr x 3 + **Rifampicina** 600mg/die

SEPSI da MSSA

IDENTIFICAZIONE

Germe/i identificato/i : - 1 - Staphylococcus aureus

ANTIBIOGRAMMA : (nota: MIC espressa in µg/ml)

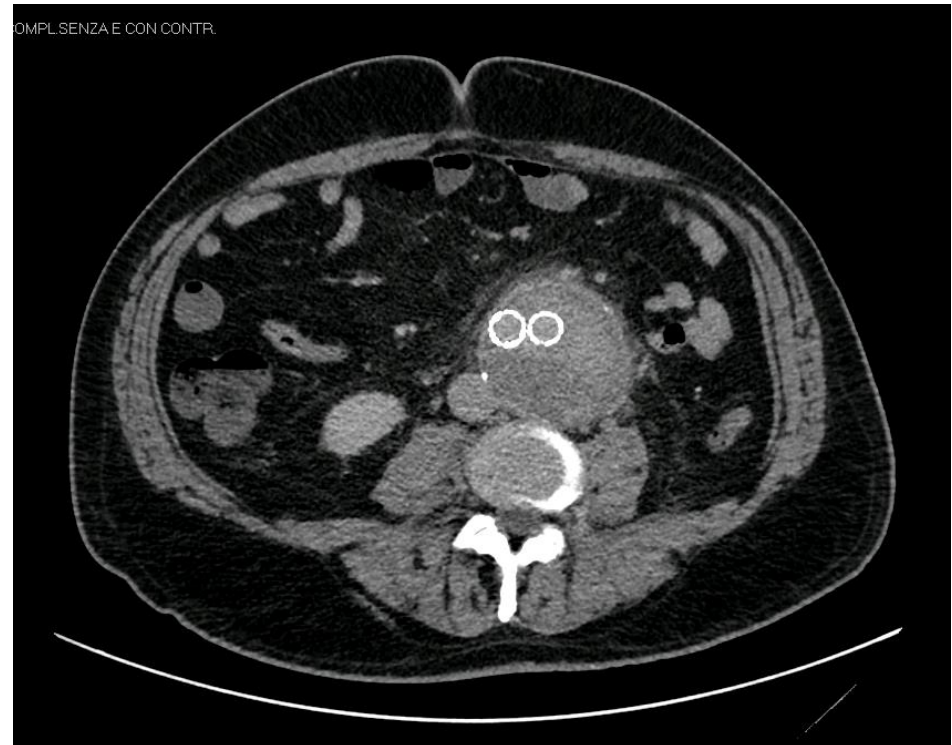
- 1 -

ANTIBIOTICI	MIC	RSI
Acido Fusidico	<=0,5	S
Cefoxitina screening	Neg	-
Clindamicina	<=0,25	S
Eritromicina	<=0,25	S
Gentamicina	<=0,5	S
Levofloxacin	<=0,12	S
Linezolid		S
Moxifloxacin	<=0,25	S
Oxacillina MIC	<=0,25	S
Rifampicina		S
Teicoplanina	<=0,5	S
Tetraciclina	<=1	S
Tobramicina	<=1	S
Trimetoprim/Sulfam.	<=10	S
Vancomicina	<=0,5	S
ICR (Inducib.Clindamicina)	Neg	-
Benzylpenicillina.		R

Prosegue
Vancomicina +
Rifampicina

3 Agosto 2013

- Persiste febbre, intenso dolore lombare e al rachide
- **Tac addome mdc:** negativa per raccolte libere o saccate o rottura aneurisma, permane endoleak intratrombotico



Agosto 2011: sepsi da MSSA

- 04/08: richiesta RMN $\Rightarrow$ PET urgente
- ECO TT 05/08: negativo per vegetazioni
(*scadenti finestre acustiche*)
- ECO TE 10/08: non immagini riferibili a
vegetazione, spiccata ateromasia aorta toracica
- Emocolture 8/08: **positive**

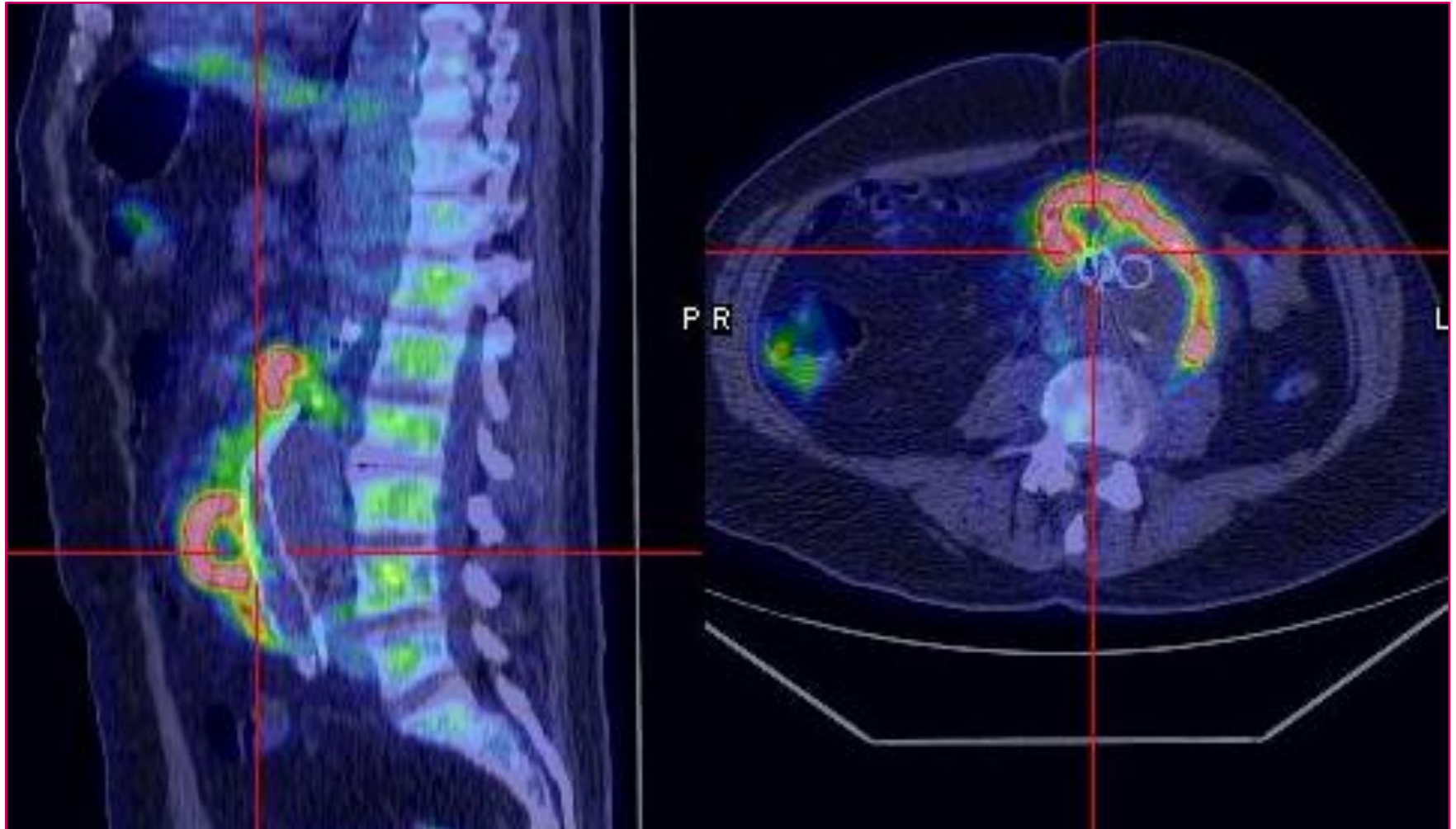
Agosto 2011: sepsi da MSSA

- 02/08: dosaggio vancomicina [6 mcgr/ml]
- Dal 05/08: **Daptomicina** (525 mg/die 6mg/kg)
- Dal 09/08: + **Levofloxacin ev**
- Emocolture del 12 e 16/08: negative
- 16/08: PCR: 9 mg/dl, G. bianchi 9.8000
- controllo CPK
- Dal 15/08: tendenza a sfebbrarsi

16/08/2013 PET:

infezione della parete dell'aorta addominale e spazio perianeurismatico

- non spondilodiscite



Agosto 2011: sepsi da MSSA

- Non indicazioni ad intervento d'urgenza
- Controlli ecografici: sacca di dimensioni stabili con piccolo endoleak tipo II da lombare
- Completato un mese di terapia ev
- Da Settembre 2012: prosegue per os
rifampicina 900 mg
+ levofloxacinina 750 mg

Fino a quando...?

IMMAGINI 18-FDG PET/TAC

**PET is an useful support in decision making process
(time of stopping antibiotic therapy) ?**

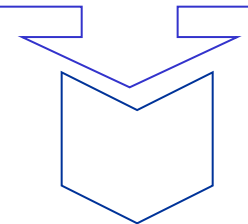
- PET 16/8/11: SUV_{max} 14
- PET 5/10/11: SUV_{max} 10
- PET 7/03/12: SUV_{max} 6
- PET 19/07/12:

DATA	PCR	G. Bianchi	PLT	PET SUV
01/08/2011	27 (0,11PTC)	11.000	322	TAC negativa
06/08/2011	20	16.000	492	
10/08/2011	21	15.900	704	
16/08/2011	9	9.800	597	14
22/08/2011	3,5 mg/dl	9.800	545	
05/10/2011	2,64 mg/dl	8.670	398	10
18/01/2012	1.38 mg/dl			
13/03/2012	1,02 mg/dl			6
04/04/2012	1,18 mg/dl			
03/05/2012	1,14 mg/dl			
10/06/2012	0,74 mg/dl			
19/07/2012	0,76 mg/dl			negativa
10/08/2012	0,74 mg/dl			
23/08/2012	0,57 mg/dl			
13/09/2013	0,61 mg/dl			

**Terapia
antibiotica
di
mantenimento**

**TAC-PET
&
PCR guidata**

STOP TERAPIA



PET/TC 16/08/2011

T=0

“una disomogenea ed intensa iperfissazione del tracciante radioattivo (**SUVmax pari a 14**) che si estende irregolarmente , dalla regione paraortica destra, all'altezza di un piano trasverso passante per L1, lungo la parete anteriore e laterale sinistra della sacca aneurismatica nota (per tutta la sua estensione cranio-caudale), con probabile interessamento sia della **parete vascolare che dello spazio perianeurismatico adiacente**; il dato è compatibile con l'ipotesi di processo infettivo in atto”

Im: 234
DFOV 35.7 cm
STND

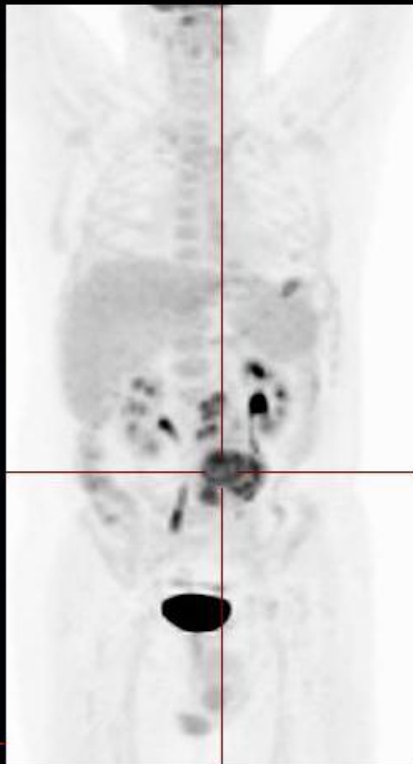
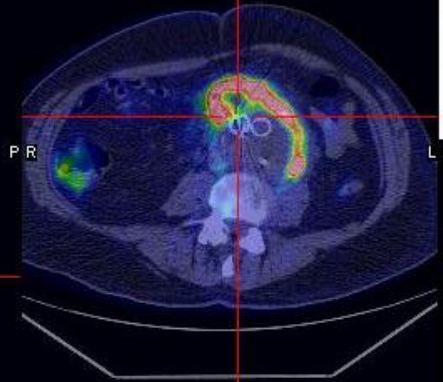
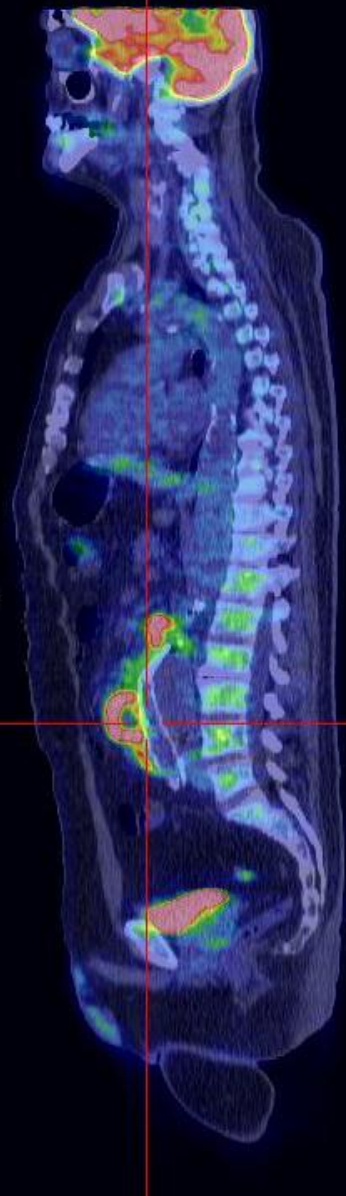
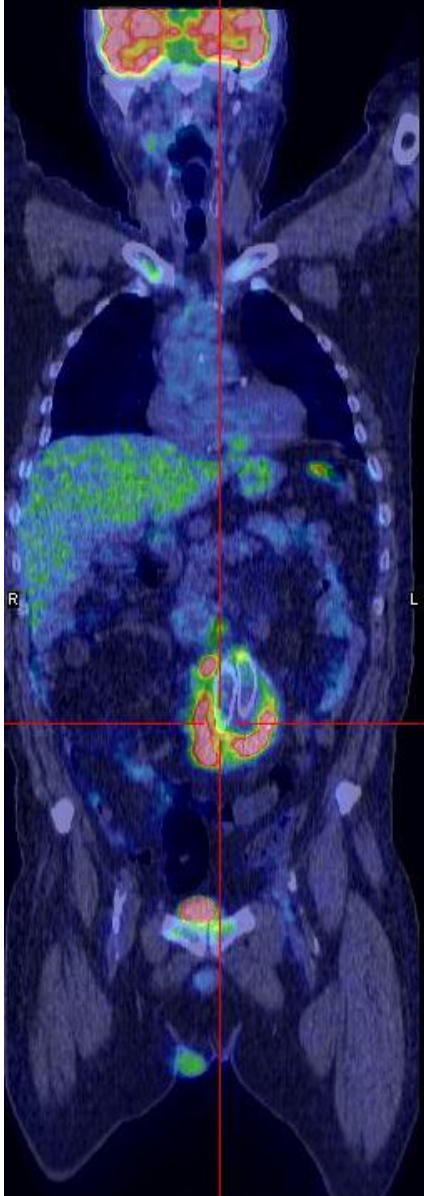
S

Im: 264
DFOV 35.7 cm
STND

S

Im: 188
DFOV 35.7 cm
STND

A



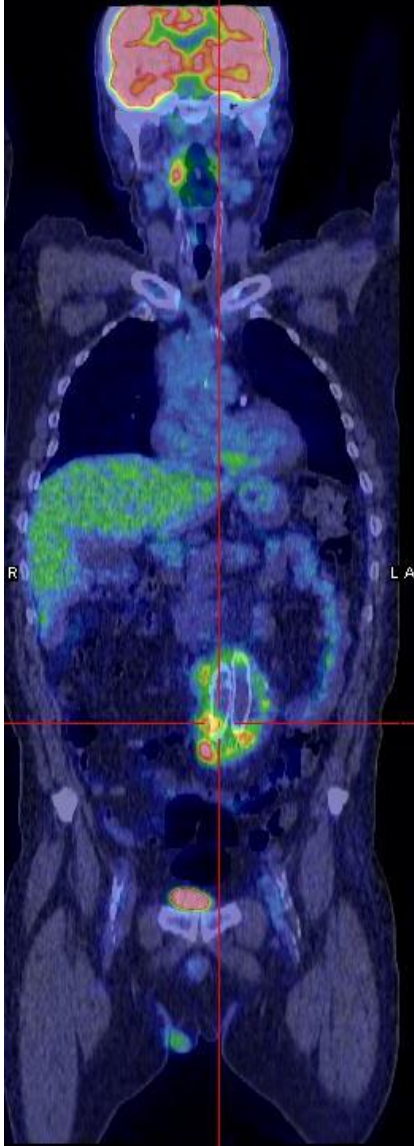
PT MIP
S

R

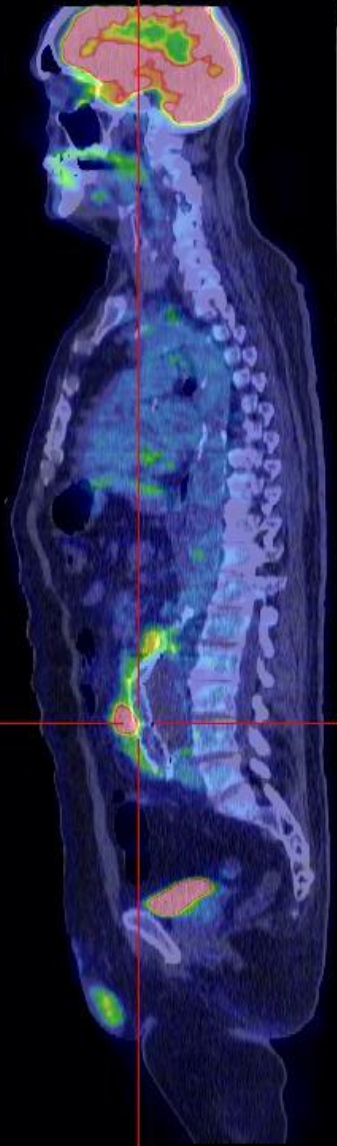
L

- All'indagine tomoscintigrafica odierna risultano tuttora apprezzabili, sensibilmente ridotti sia in termini d'estensione che d'intensità di captazione, gli aspetti ipermetabolici descritti in prossimità della protesi vascolare aortica.
- Attualmente, **l'iperattività perianeurismatica residua**, compatibile con persistenza del noto processo infettivo, appare limitata ad una piccola area della parete vascolare laterale destra (su un piano passante per gli ili renali) e a due aree parzialmente confluenti della parete vascolare anteriore (sui piani passanti per il soma di L4). **SUV 10**

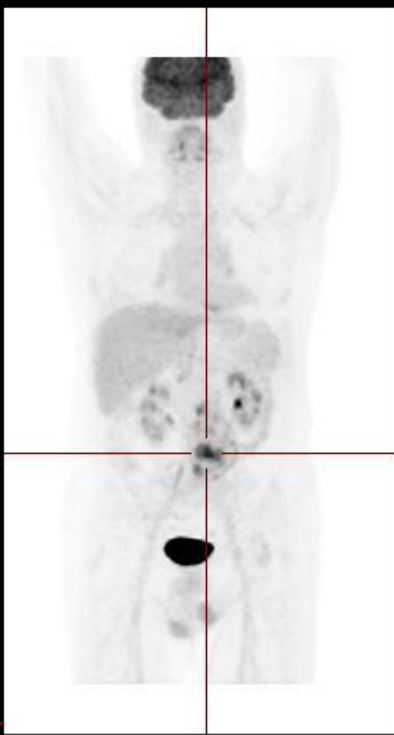
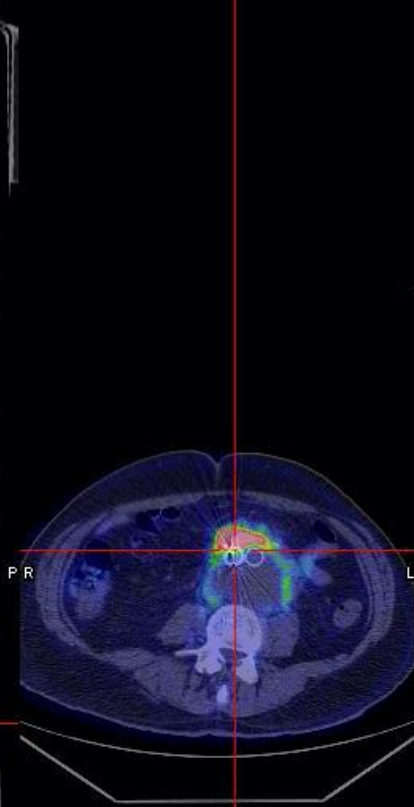
Im: 232
DFOV 35.7 cm
STND



Im: 265
DFOV 35.7 cm
STND



Im: 198
DFOV 35.7 cm
STND



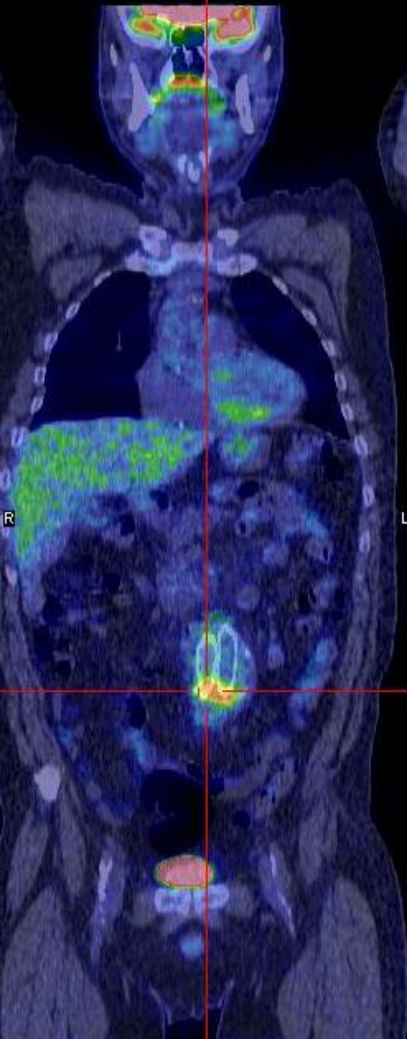
PT MIP
S

R

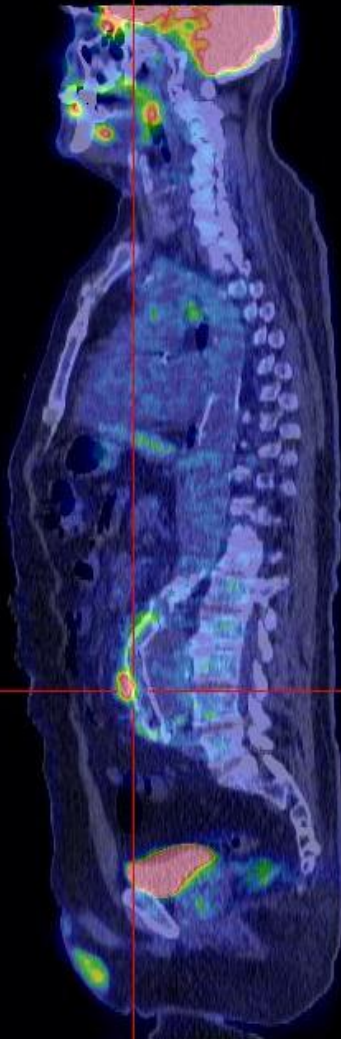
L

- L'indagine mostra, rispetto ai precedenti controlli, ulteriore miglioramento del quadro scintigrafico addominale, che risulta tuttavia parziale; infatti risulta ancora apprezzabile **iperattività perianeurismatica residua**, sebbene ridotta in estensione ed in intensità di captazione (**SUV max 6.2** vs SUV max 10 del precedente esame), al davanti dell'aorta addominale all'altezza della biforcazione; indicativa di persistenza in tale sede di processo infettivo.

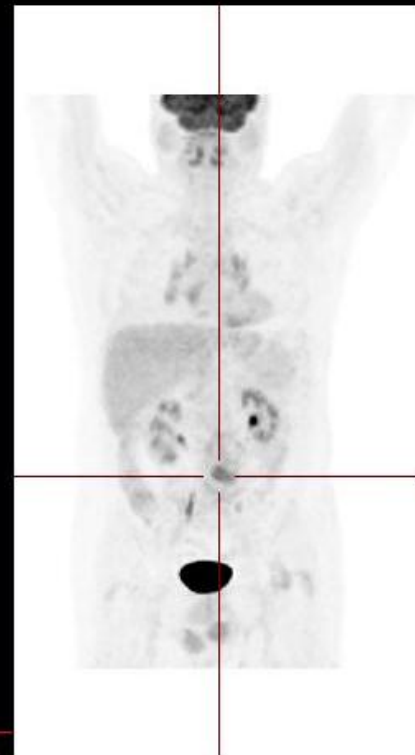
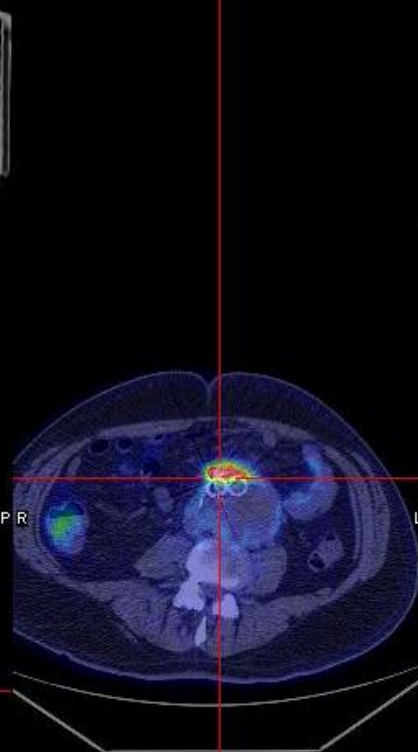
Im: 217
DFOV 35.7 cm
STND



Im: 258
DFOV 35.7 cm
STND



Im: 182
DFOV 35.7 cm
STND



PT MIP
S

R

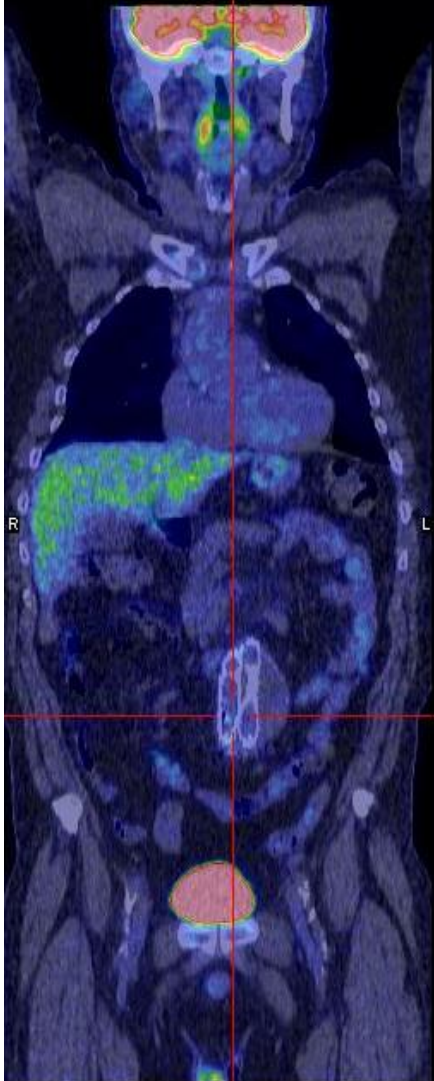
L

PET 19/07/2012

T= +12

“ All'indagine PET/CT odierna, nei confronti della precedente valutazione non risulta più apprezzabile l'iperaccumulo descritto in prossimità della protesi vascolare posta a livello della biforcazione dell'aorta addominale”

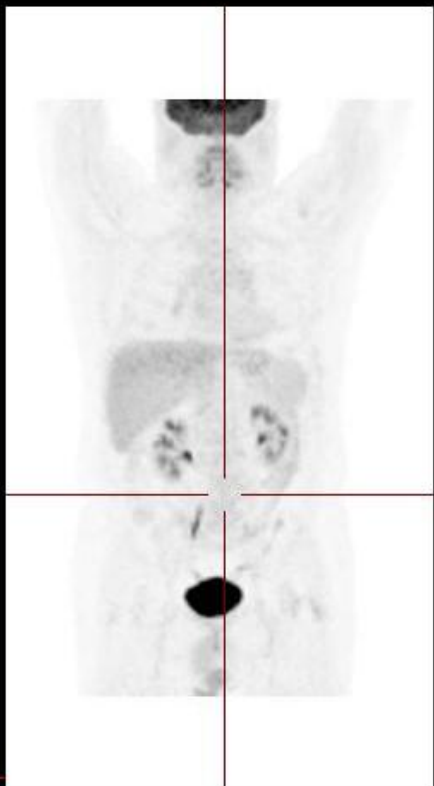
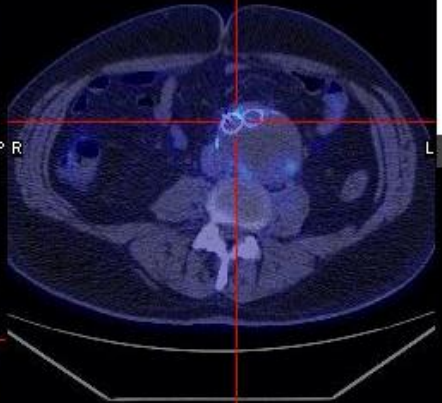
Im: 228
DFOV 35.7 cm
STND



Im: 264
DFOV 35.7 cm
STND



Im: 181
DFOV 35.7 cm
STND



PT MIP
S

R

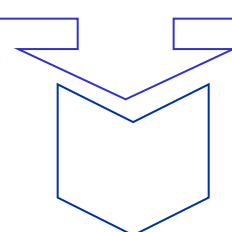
L

DATA	PCR	G. Bianchi	PLT	PET SUV
01/08/2011	27 (0,11PTC)	11.000	322	TAC negativa
06/08/2011	20	16.000	492	
10/08/2011	21	15.900	704	
16/08/2011	9	9.800	597	14
22/08/2011	3,5 mg/dl	9.800	545	
05/10/2011	2,64 mg/dl	8.670	398	10
18/01/2012	1.38 mg/dl			
13/03/2012	1,02 mg/dl			6
04/04/2012	1,18 mg/dl			
03/05/2012	1,14 mg/dl			
10/06/2012	0,74 mg/dl			
19/07/2012	0,76 mg/dl			negativa
10/08/2012	0,74 mg/dl			
23/08/2012	0,57 mg/dl			
13/09/2013	0,61 mg/dl			

**Terapia
antibiotica
di
mantenimento**

**TAC-PET
&
PCR guidata**

STOP TERAPIA



PET: CONSIDERAZIONI FINALI

- **Stopping-rules**: mancano studi sull'uso della PET nel follow-up di infezioni e/o di confronto della PET con altri biomarkers o metodiche
- **SUV (standardised uptake value)**: valore quantitativo (confrontabile nel singolo paziente)

Role of Fluorine 18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography–Computed Tomography in Focal and Generalized Infectious and Inflammatory Disorders

Athar Haroon,¹ Alimuddin Zumla,² and Jamshed Bomanji¹

Clinical Infectious Diseases 2012;54(9):1333–41

^{99m} Tc-labeled granulocytes	Increased capillary permeability and specific binding or uptake as antibody-labeled granulocytes
¹⁸ F-fluorodeoxyglucose	Up-regulated glucose transporter 1 in activated granulocytes, lymphocytes, and monocytes

Fluorine 18 FDG PET-CT has certain advantages over morphological imaging modalities: (1) it detects metabolic activity at the cellular level and does not rely on nonspecific signs, such as edema or increased perfusion; (2) it provides whole-body imaging in a single session; and (3) it is not contraindicated by the presence of metal implants [11]. It also entails an acceptable radiation dose and offers high spatial and contrast resolution

Risoluzione spaziale PET: 3-5 mm

SPECT: 8-10 mm

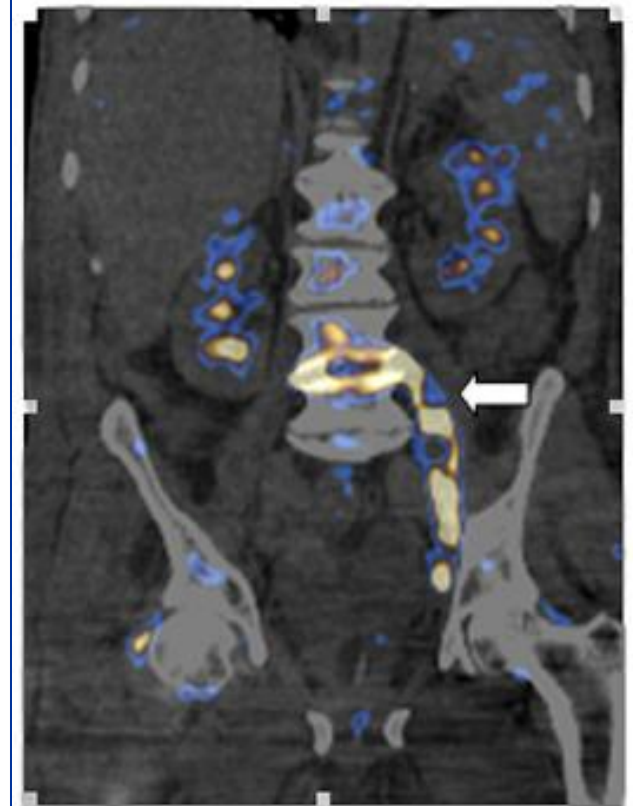


Figure 5. Fluorine 18-labeled fluorodeoxyglucose fused positron emission tomographic–computed tomographic image of a patient with diskitis and left-sided psoas abscess. Note swollen left psoas muscle (arrow) compared with right side.

Role of Fluorine 18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography–Computed Tomography in Focal and Generalized Infectious and Inflammatory Disorders

Athar Haroon,¹ Alimuddin Zumla,² and Jamshed Bomanji¹

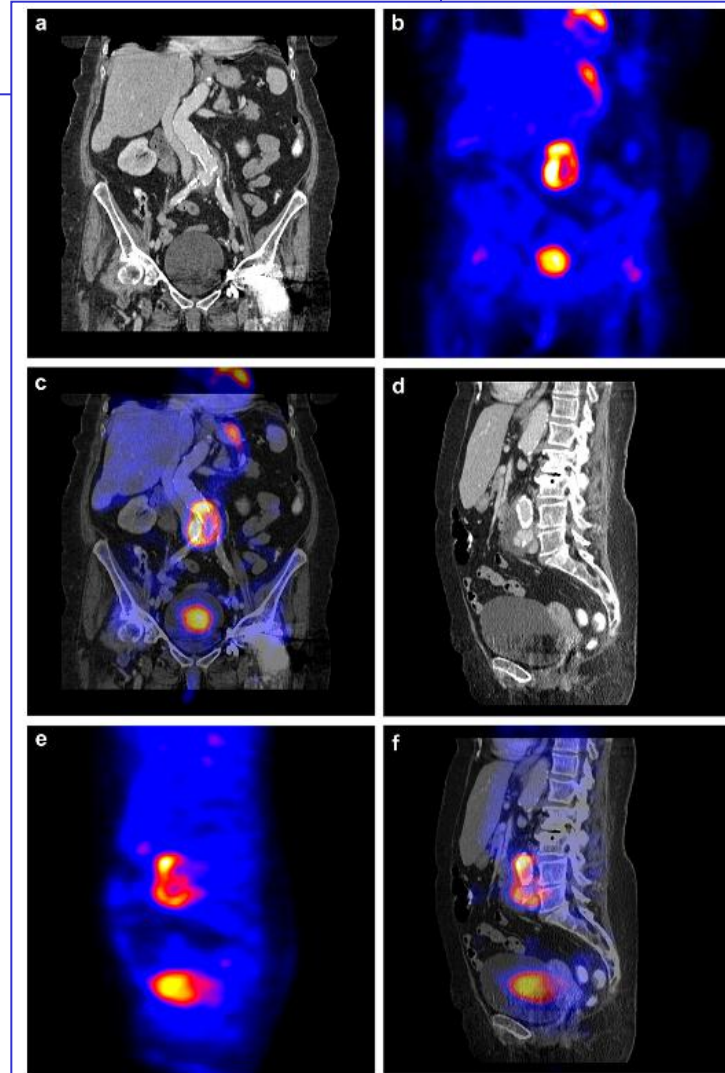
Vascular Graft Infections

Acute vascular graft infections can present within 4–6 weeks after surgery as a draining fistula to the groin in patients with aortofemoral and iliofemoral grafts. Two patterns of FDG uptake have been observed after vascular graft surgery: (1) linear, along the graft wall, representing a physiological inflammatory response to foreign body, which may persist for years [1] and (2) focal, characteristic of graft infection. The combination of PET and CT helps localize infection in the graft and surrounding soft tissues [1]. False-positive results have been reported in cases of hematoma adjacent to the graft, although CT was also unhelpful in distinguishing the hematoma from the vascular wall [63].

Protesi aorto-bisiliaca; sospetta infezione di protesi (+11 mesi)

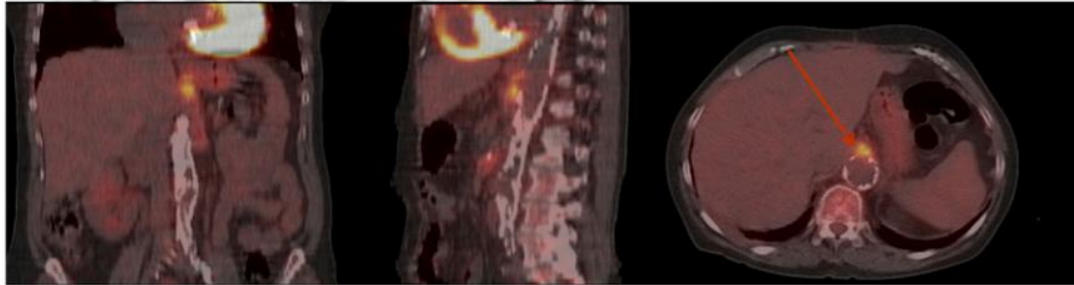
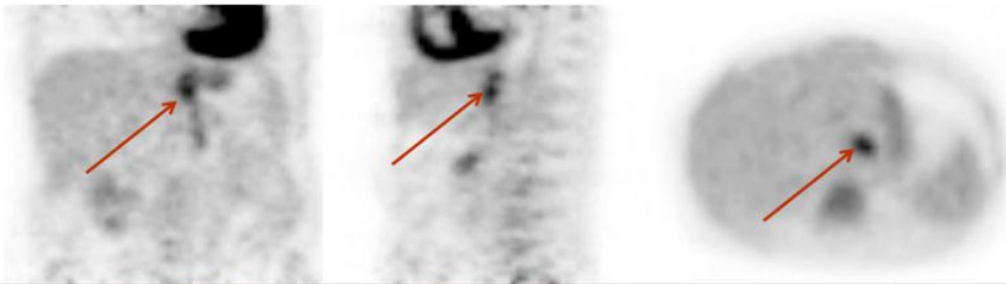
PET: visual grade IV

SUVmax: 10,9



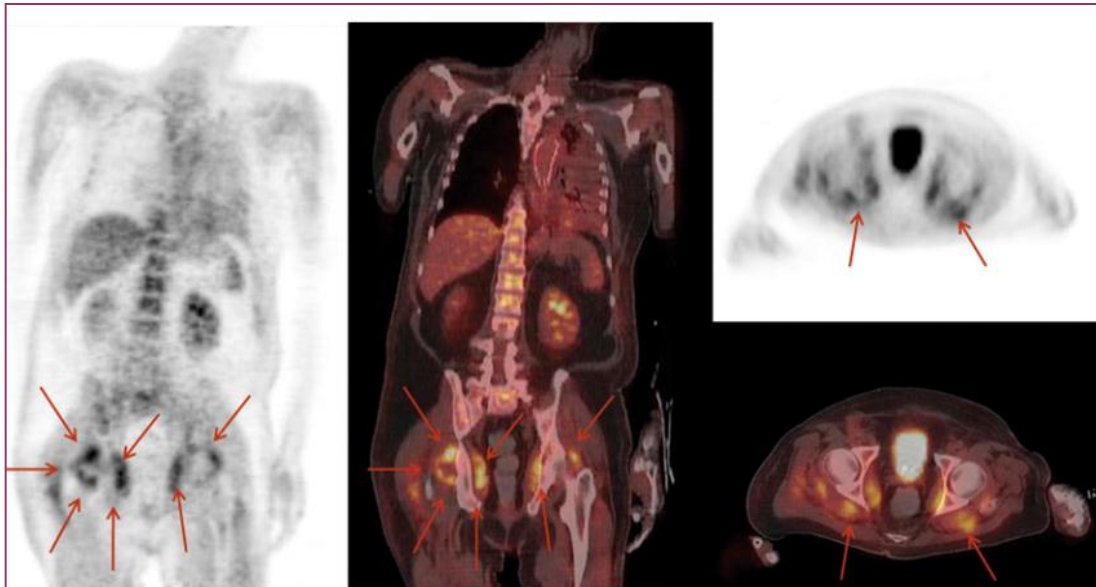
Imaging of Inflammation by PET, Conventional Scintigraphy, and Other Imaging Techniques

THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 51 • No. 12 • December 2010



- ^{18}F -FDG PET/CT is the procedure of choice in the diagnosis of vascular graft infection; simultaneous CT is mandatory to avoid false-positive results. PET scans need to be assessed according to the mentioned criteria to avoid false-positive results. Patients with nondiagnostic PET scans should undergo WBC scanning.

- criteri: uptake focale,
margini irregolari della protesi
- falsi +: 2 mesi dopo intervento



- PET can detect metastatic infectious foci with high sensitivity, even if other imaging procedures show negative results.

Accuracy of FDG-PET–CT in the Diagnostic Work-up of Vascular Prosthetic Graft Infection

Analisi retrospettiva di 25 paz con sospetta infezione vascolare protesica

Accuratezza diagnostica PET - PET/CT vs CT

- **Concordanza:** TAC & PET: 72% & PET-TAC **84%**
- Non concordanza: 5 paz con infezione provata= PET + TAC –
2 paz alto sospetto in tac ma non provata
- TAC: meno accurata per le infezioni di basso grado

Table 3 FDG-PET characteristics.

Characteristics

Visual Grading

I	2	(8)
II	6	(24)
III	10	(40)
IV	7	(28)
SUVmax ^a	4.0	(2.7–6.0)
T/B ratio ^b	3.4	(2.8–7.2)

Data in numbers (percentages) and median (25th–75th percentile).

^a Maximum standardised uptake value.

^b Tissue-to-background ratio.

Table 4 Values of CT, FDG-PET, and fused FDG-PET–CT to detect vascular prosthetic graft infection. Results are depicted in sensitivity (SENS), specificity (SPEC), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). Rad = radiologist; NMP = nuclear medicine physician.

Modality	SENS (%)	SPEC (%)	PPV (%)	NPV (%)
CT Rad 1	60	50	64	45
CT Rad 2	51	63	55	70
FDG-PET NMP 1	93	70	82	88
FDG-PET NMP 2	93	70	82	88
FDG-PET/CT NMP	93	70	82	88
FDG-PET/CT Rad	73	60	73	60

Diagnosis and management of prosthetic vascular graft infections

Diagnostic et traitement de l'infection de prothèse vasculaire

TAC

- Metodica gold standard
- 100% specificità e sensibilità inf .acute
55% nelle infezioni croniche
- Rapida in emergenza (prelievo tac guidato)
- Diagnosi di leakage anastomotico o arto digestive fistula, distinzione ematoma
- Segni patognomonici :
 - Infiltrazione periprotetica
 - Bolle aria (spt se persistono 3 mesi)
 - Falsi aneurismi
 - Ispessimento intestinal wall nella aortiche

- *Insuf renale*
- *distinzione tra infezione acuta o stigmati post-intervento*

RMN : non si è dimostrata superiore alla TAC nella diagnosi delle infezioni acute

PET

- meglio della TAC nelle inf croniche
- Sensibilità: 98% (91-93%)
- Specificità: 75% (64-86 %)
- VPP: 88%
- VPN: 84%

- Non da informazioni sul network arterioso*
- False positività nelle 6-8 set successive all' intervento*
- Non sempre accessibile*

SCINTIGRAFIA :

- Buona specificità
- Peggior risoluzione spaziale

Diagnosis and management of prosthetic vascular graft infections

Diagnostic et traitement de l'infection de prothèse vasculaire

L. Legout^{a,*}, P.V. D'Elia^{b,c}, B. Sarraz-Bournet^b, S. Haulon^c, A. Meybeck^d,
E. Senneville^a, O. Leroy^d

TIPO TERAPIA ANTIBIOTICA

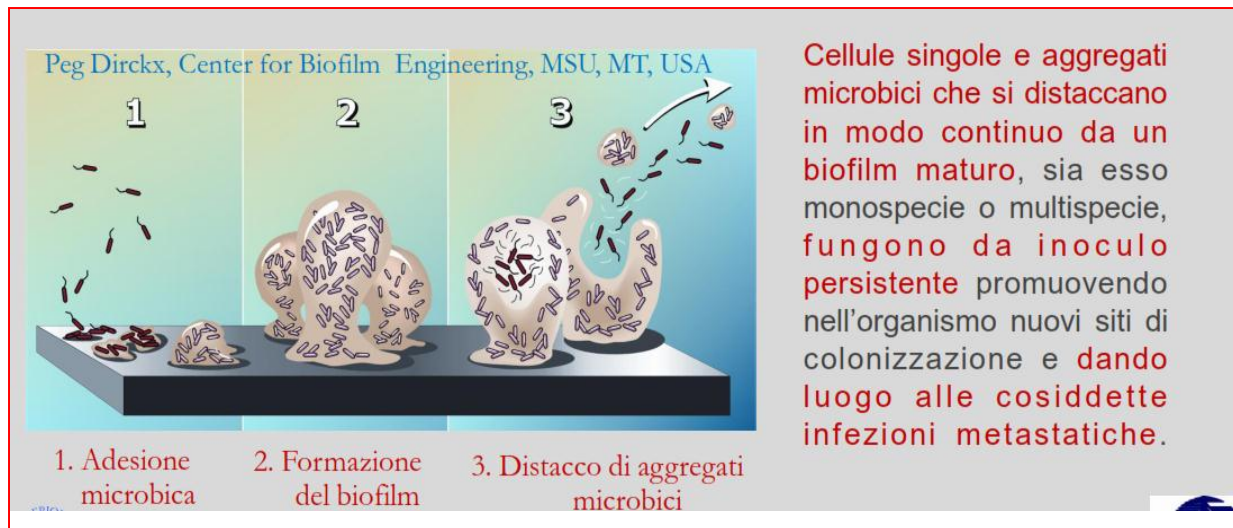
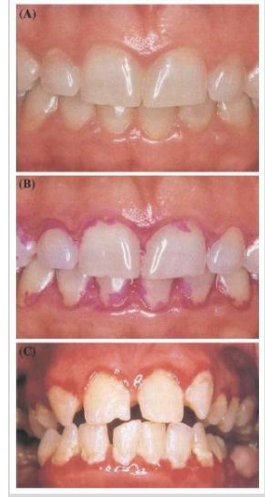
- Alte concentrazioni plasmatiche per lungo periodo
- Diffusione nel biofilm
- Combinazione antibiotica per prevenire emergenza di resistenze

DURATA TERAPIA ANTIBIOTICA

- sostituzione materiale protesico o graf arterioso: 6 settimane ev e almeno 6 mesi per os (tempo endotelizzazione protesi)
- Materiale in sede: terapia soppressiva a lungo
- Indicazioni a intervento di sostituzione/debridement
- Rischio di reinfezione, lungo follow-up: fino a 2 anni

BIOFILM

- **biofilm** è una comunità strutturata di cellule batteriche racchiuse in una **matrice polimerica** autoprodotta ed adesa ad una superficie inerte o vivente
- Ad una densità di popolazione soglia, definita **quorum**, avviene la trasformazione delle cellule **da planctoniche al fenotipo** tipico del biofilm e si coordina il loro comportamento in modo tale da costruire le complesse strutture di comunità multicellulari



BIOFILM: come fattore di virulenza

infezioni più virulente, maggiore tendenza cronicizzarsi e più resistenti alle terapie

- Difficoltà penetrazione
- Stato di crescita cellulare batterica (antibiotico resistenza associata alla crescita sessile)
- Microambiente: inattivazione dell'antibiotico
- Scambio di plasmidi geni di resistenza

DAPTOMICINA & BIOFILM in vitro

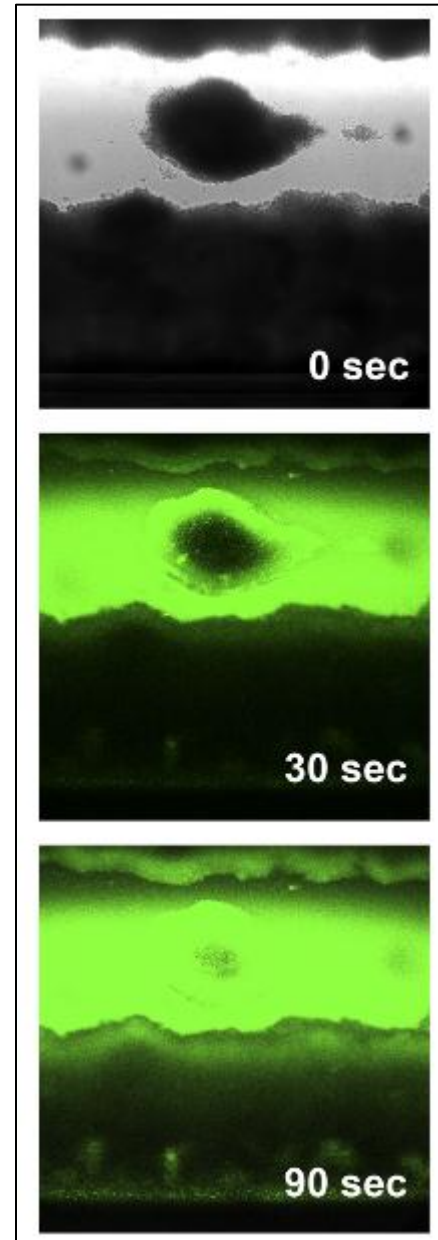
- Coefficiente di diffusione nel biofilms 28% (valore consensus di 25%): la sua attività sul biofilm non è quindi compromessa dalla penetrazione *Stewart 2009*

Daptomycin and Rifampin Alone and in Combination Prevent Vascular Graft Biofilm Formation and Emergence of Antibiotic Resistance in a Subcutaneous Rat Pouch Model of Staphylococcal Infection

Table 1 *In vitro* anti-microbial activity of daptomycin against *S. aureus* strain Smith adherent cells with or without rifampin pre-treatment.

	Biofilm	
Agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MBC ($\mu\text{g/mL}$)
Daptomycin	4.00	16.00
Daptomycin ^a	1.00	4.00

^a Rifampin pre-treatment (10 μg rifampin in 10 μL MH broth/well).



DAPTOMICINA & BIOFILM in vitro

- *time to kill MRSA in fase stazionaria : rapido e concentrazione dipendete*
- *daptomicina + rifampicina: tassi cura*
25% e 67%
- *Dapto ad alte dosi (corrispondente a 6mg/kg nell'uomo) : unico in grado di prevenire lo sviluppo di resistenza alla rifampicina nei ceppi MRSA sia planctonici che aderenti*

Conclusioni:

- ***daptomicina + rifampicina alta attività battericida sia in fase di crescita logaritmica sia nella fase stazionaria verso ceppi MRSA***
- ***previene sviluppo resistenze***

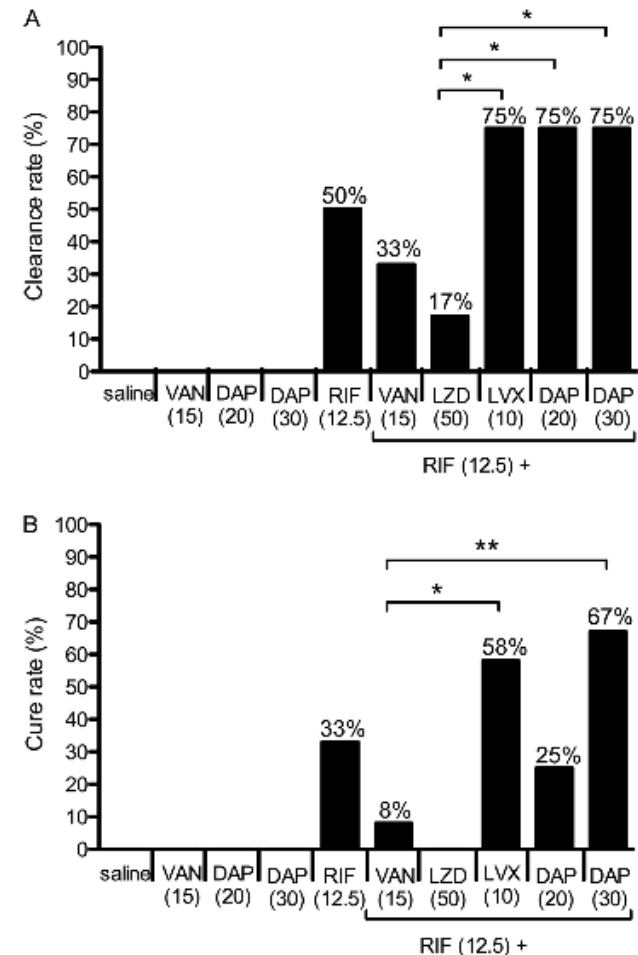


FIG. 4. Clearance rate of planktonic MRSA (A) and cure rate of adherent MRSA in explanted cages (B). The numbers in parentheses indicate the dose (in mg/kg) administered twice daily for all drugs except daptomycin, which was administered once daily. DAP, daptomycin; RIF, rifampin; VAN, vancomycin; LZD, linezolid; LVX, levofloxacin; *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

DAPTOMICINA & BIOFILM in vivo

Daptomycin lock therapy for grampositive long-term catheter-related bloodstream infections

J. L. Del Pozo,^{1,2} R. Rodil,³ A. Aguinaga,² J. R. Yuste,^{1,3} C. Bustos,¹ A. Montero,³ G. Espinosa,⁴ N. García-Fernández⁵

Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORESM database

R. Andrew Seaton^{1*}, Konstantinos N. Malizos², Pierluigi Viale³, Panagiotis Gargalianos-Kakolyris⁴, Teresa Santantonio⁵, Enzo Petrelli⁶, Rashidkhan Pathan⁷, Markus Heep⁷ and Ricardo L. Chaves⁷

Table 1 Characteristics and outcome of patients included in the study

Age in years, median (IQR)*	64 (53–71)
Gender (male), no. (%)	7 (54)
Underlying disease	
Solid neoplasia, no. (%)	3 (23)
Haematological neoplasia, no. (%)	3 (23)
Renal failure, no. (%)	7 (54)
Neutropenia at diagnosis, no. (%)	1 (7)
Type of catheter (port/Hickman)	6/7
Catheter life span in days until infection episode, median (IQR)	282 (53–750)
Microorganisms	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , no.	6
<i>Staphylococcus hominis</i> , no.	2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , no.	1
<i>Enterococcus faecalis</i> , no.	2
Polymicrobial (CNS), no.	2
ALT† duration in days, median (IQR)	14 (10–14)
IV antibiotic use, no. (%)	11 (85)
IV Daptomycin use, no. (%)	9 (69)
Outcome	
Success, no. (%)	11 (85)
Relapse, no. (%)	0
Failure, no. (%)	2 (15)
Infection attributable mortality, no.	0

* Interquartile range. †ALT, antimicrobial lock therapy.

Sinergismi in vivo in modelli animali

- Confermato il sinergismi soprattutto per enterococchi, un po' meno per stafilococchi
- Le combinazioni efficaci sono risultate:
 - Dapto/genta
 - Dapto/rifamp
 - Dapto/beta-lattamine