

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Società Medico – Chirurgica Ferrara

La Terapia antibiotica delle angiocoliti nell'era delle resistenze: risvolti nella pratica clinica

Cona (Fe) 1 Dicembre 2012

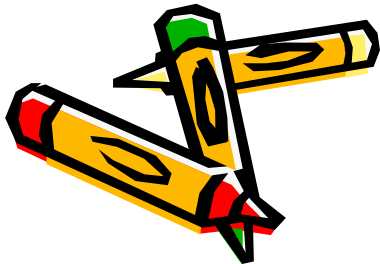
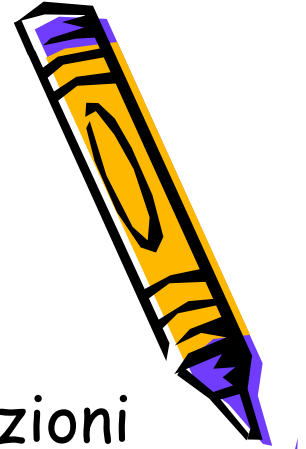
Marco Libanore

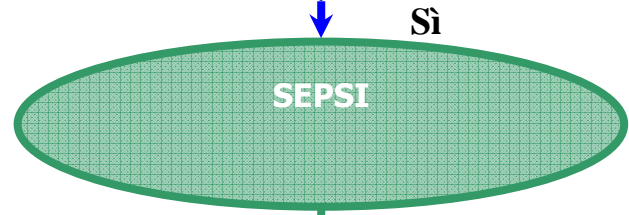
Unità Operativa Complessa Malattie Infettive
Azienda Ospedaliero Universitaria Ferrara
Nuovo "Arcispedale S. Anna" Cona (Fe)



Infezioni delle vie biliari

- Rivestono un ruolo non trascurabile tra le infezioni intraddominali;
- Spesso sottostimate e misconosciute ;
- Incremento delle consulenze infettivologiche per questo tipo di patologia infettiva;
- Terapia antibiotica trova indicazione:
- Colecistiti acute complicate;
- Colangiti suppurative acute;
- Sepsi secondaria ad infezione vie biliari





EMOCOLTURE E PRELIEVI CULTURALI MIRATI

TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

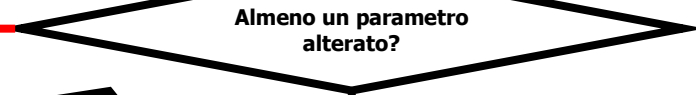
VALUTARE

SNC: confusione mentale, sopore, agitazione
RESP: Dispnea o Saturazione <93% in aria ambiente
Circolo: PA Sistolica < 90 mmHg
RENE: Diuresi <0,5 ml/kg/h (2 H)

Emogas: PaO₂ <60 mmHg o PaO₂/FIO₂ <250 mmHg
Lattato: > 36 mg/dl (4 mmol/l)
Piastrine: <100000/ μ l
Creatinina: aumento > 0,5 mg/dL
Bilirubina: > 4,0 mg/dl
Coagulazione: INR > 1.5 o aPTT >60 sec

Rivaluta ogni 6 ore

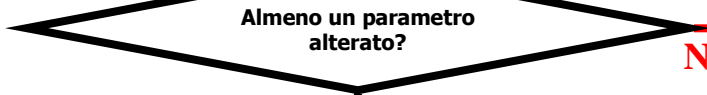
No



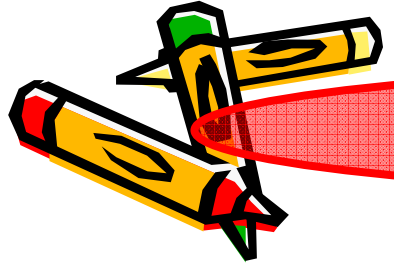
Sì

Rivaluta ogni 12 ore

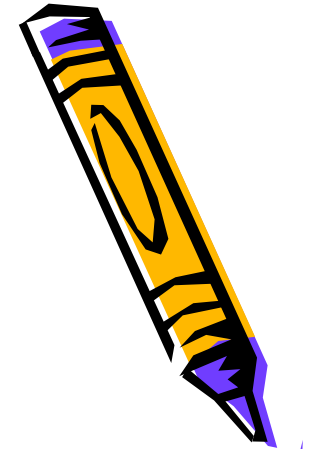
No



Sì



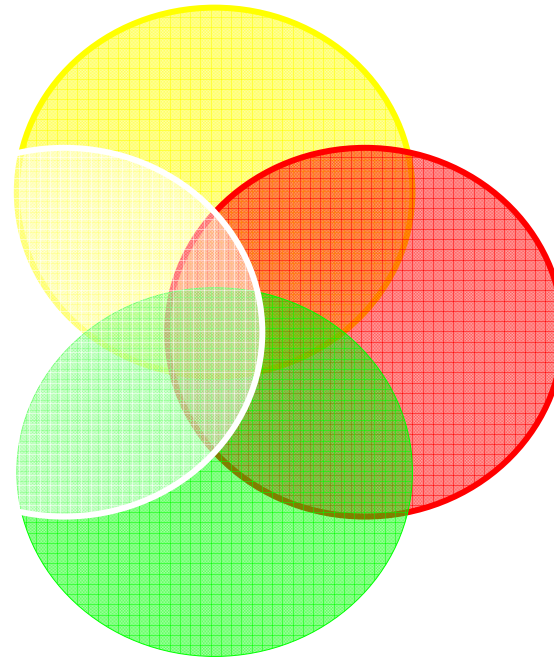
Gestione della Sepsi Grave e dello Shock settico



Initial Resuscitation

**Source identification
and control**

**Antimicrobial
therapy**

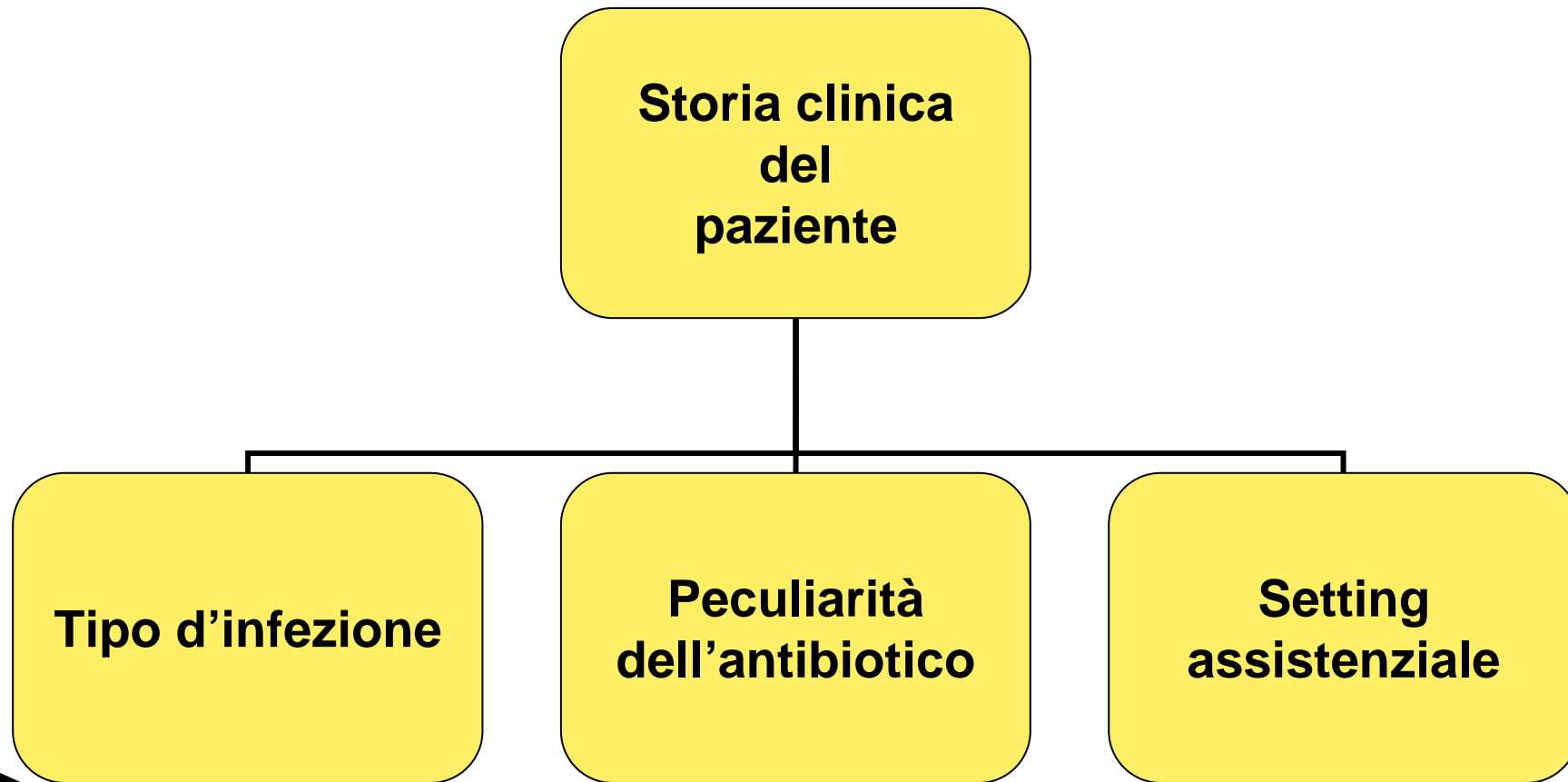
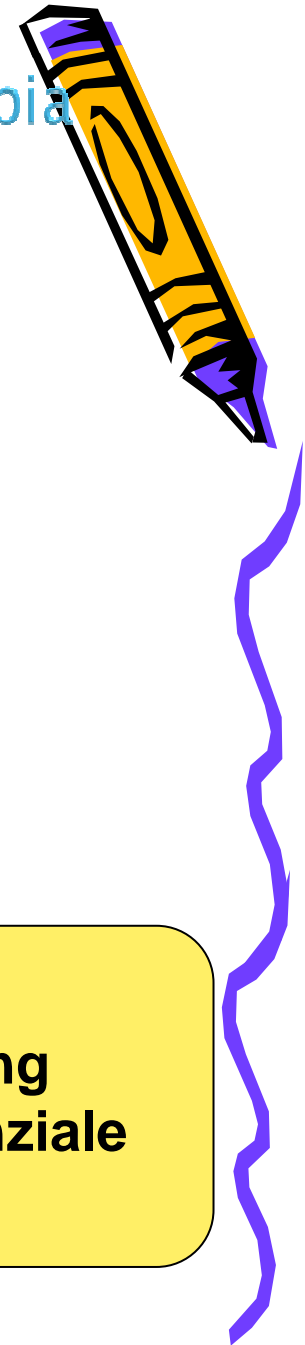


Diagnosis



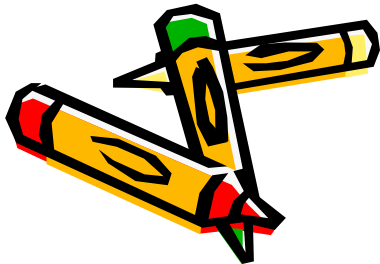
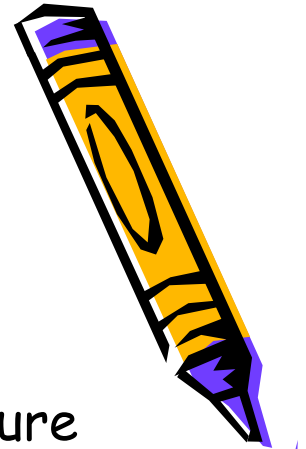
Critical Care Med 36; 1: 2008

Elementi da considerare per ottimizzare la terapia empirica/mirata dell'infezione severa
(l'albero terapeutico)



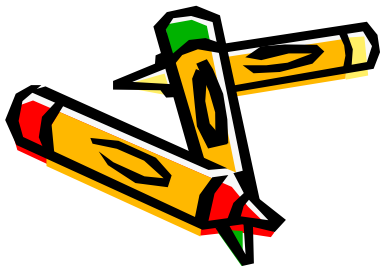
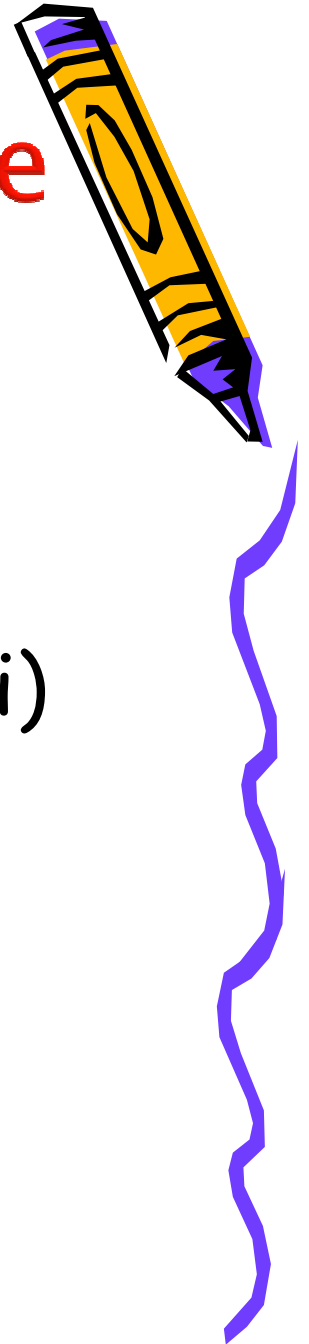
Fattori legati al paziente

- Provenienza (comunitaria, nosocomiale, associata alle cure mediche ecc.);
- Condizioni cliniche del paziente:
- Presenza di fattori rischio;
- Comorbosità;
- Presenza di allergie farmacologiche;
- Fisiopatologia dell' ospite;
- Pregressi trattamenti antibiotici;
- Colonizzazione;
- Precedenti infezioni



Fattori legati all' infezione

- Tipo d'infezione;
- Gravità della stessa;
- Sorgente dell'infezione (nella sepsi)
- Etiologia generale;
- Patterns nazionali e/o locali di sensibilità



GiViTI

Gruppo Italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva

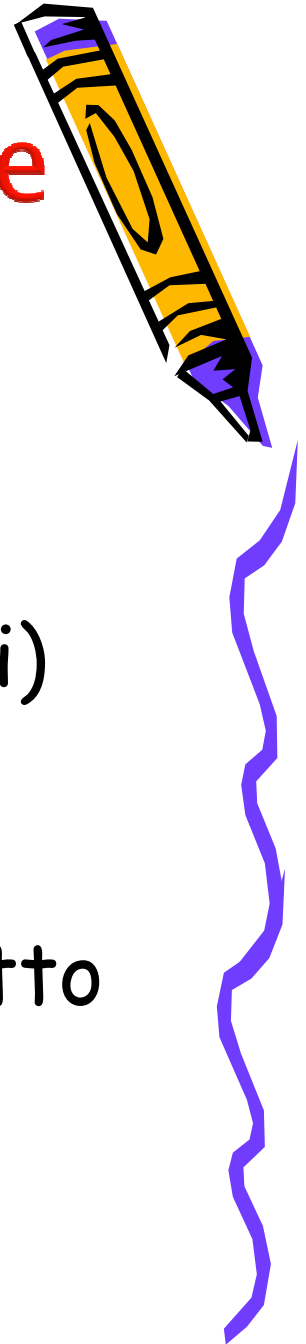
Rapporto Petalo Sorveglianza **Infezioni Gravi ANNO 2010**

Prime 10 infezioni all'ammissione	N	%
Polmonite	4214	38.8
Peritonite secondaria	1543	14.2
LRTI diversa dalla polmonite	938	8.6
Infez. delle vie urinarie non post-chir.	744	6.9
Peritonite post-chir.	621	5.7
Infez. cute o tessuti molli non post-chir.	470	4.3
Sepsi clinica	430	4.0
Colecistite/colangite	402	3.7
Batteriemia primaria di origine sconosciuta	365	3.4
Infez. del S.N.C. non post-chir.	277	2.6



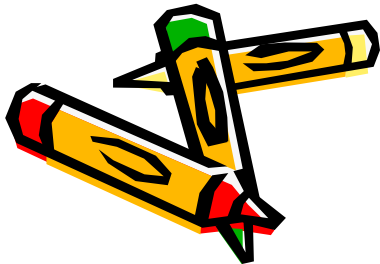
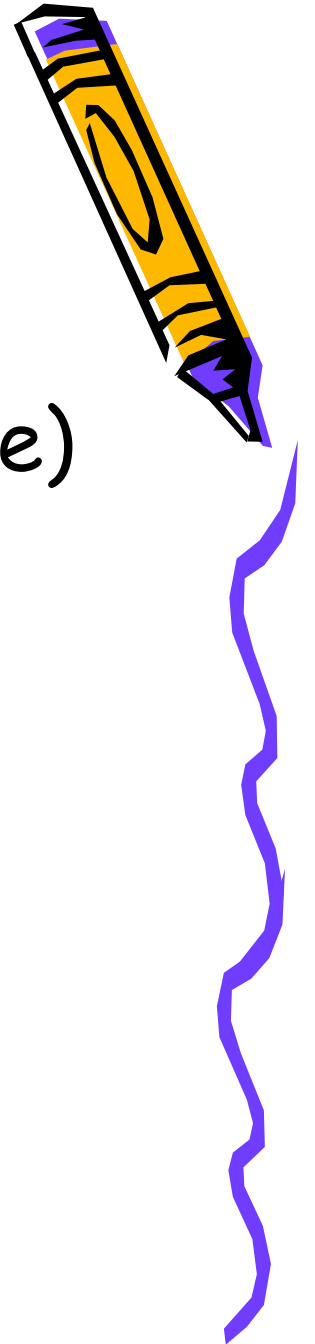
Fattori legati all' infezione

- Tipo d'infezione;
- Gravità della stessa;
- Sorgente dell'infezione (nella sepsi)
- **Etiologia generale;**
- Patogeni con particolari profili di resistenza (dati locali e loro impatto clinico)

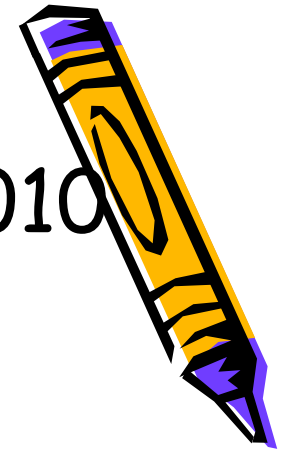


Principali agenti eziologici

- Gram negativi (Enterobacteriaceae)
- Anaerobi (Bacteroides spp)
- Enterococco (faecium e faecalis)
- Altri



E. coli - dati di Sensibilità anno 2010



E. coli	Ospedale 1144 ceppi Sensibilità%
Amikacina	97
Amoxi/clavulanico	65
ESBL	77
Cefotaxime	77
Ceftazidime	77
Cotrimoxazolo	68
Gentamicina	87
Imipenem	99
Levofloxacina	58
Meropenem	99
Nitrofurantoina	92
Pipera/tazo	83
Tigeciclina	99

**23% dei ceppi
ESBL+**



E coli produttori di ESBL Anno 2010

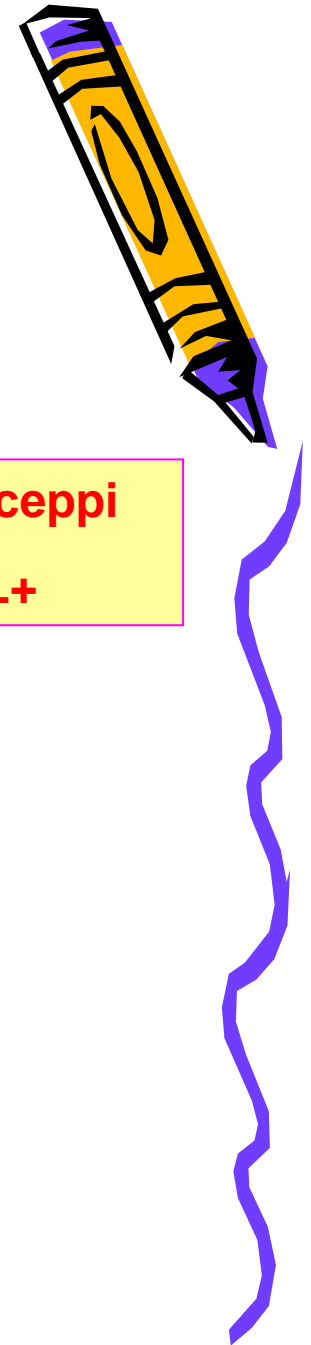
Sensibilità E.coli ESBL+	Ospedale 266/1144 (23,3%) ceppi ESBL+
	S%
Amikacina	91
Cotrimoxazolo	51
Gentamicina	70
Imipenem	97
Meropenem	99
Nitrofurantoina	92
Tigeciclina	99



K. pneumoniae - dati di Sensibilità anno 2010

K. pneumoniae	Ospedale 289 ceppi 5%
Amikacina	88
Amoxi/clavulanico	66
ESBL	69
Cefotaxime	67
Ceftazidime	66
Cotrimoxazolo	73
Gentamicina	77
Imipenem	97
Levofloxacina	65
Meropenem	96
Nitrofurantoina	25
Pipera/tazo	64
Tigeciclina	85

31% dei ceppi
ESBL+

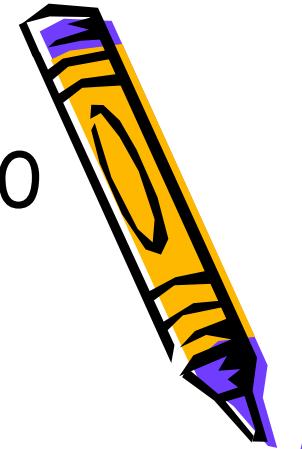


K. pneumoniae produttori di ESBL Anno 2010

Sensibilità <i>K. pneumoniae</i> ESBL+	Ospedale 88/289 (31%) ceppi ESBL+ Sensibilità %
Amikacina	69
Cotrimoxazolo	34
Gentamicina	33
Imipenem	97
Meropenem	98
Nitrofurantoina	14
Tigeciclina	74

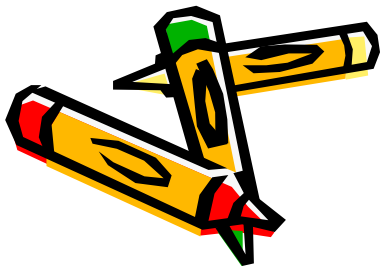


P. mirabilis - dati di Sensibilità Anno 2010



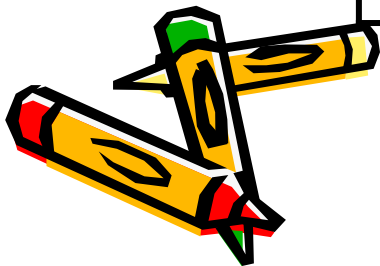
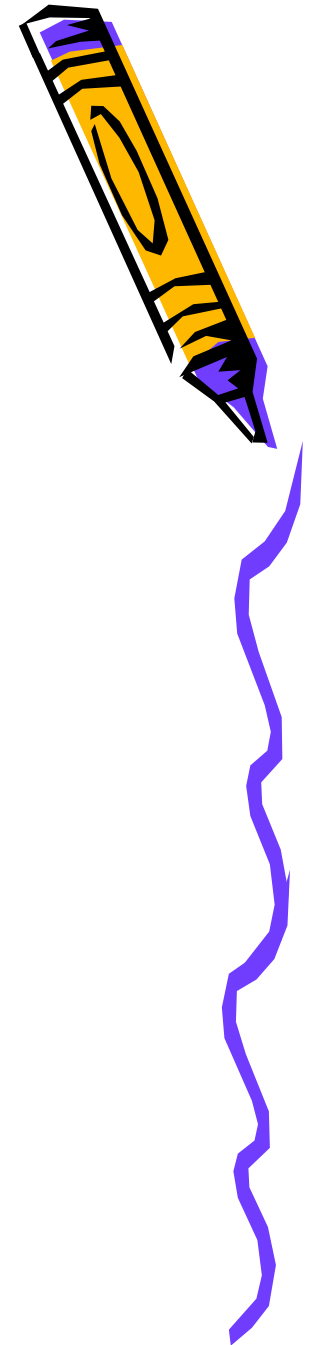
P. mirabilis	Ospedale 226 ceppi Sensibilità %
Amikacina	87
Amoxi/clavulanico	58
ESBL	59
Cefotaxime	54
Ceftazidime	50
Cotrimoxazolo	38
Gentamicina	59
Imipenem	79
Levofloxacin	55
Meropenem	99
Nitrofurantoina	0
Pipera/tazo	89
Tigeciclina	12

**41% dei ceppi
ESBL+**

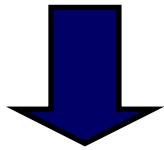


P. mirabilis produttori di ESBL Anno 2010

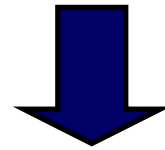
Sensibilità <i>P. mirabilis</i> ESBL+	Ospedale
	93/226 (41%) ceppi ESBL+ Sensibilità %
Amikacina	73
Cotrimoxazolo	18
Gentamicina	28
Imipenem	84
Meropenem	99
Pipera/tazo	85
Tigeciclina	15



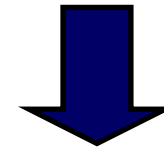
Resistenza emergente ai carbapenemi nelle *Enterobacteriaceae*



ESBL o
produzione di AmpC
+
perdita di porine

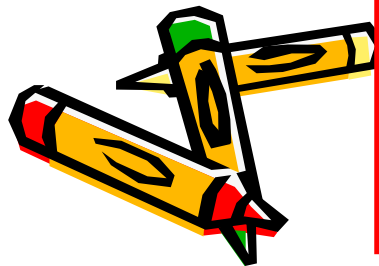


Produzione di
metallo- β -lattamasi
(VIM, IMP)

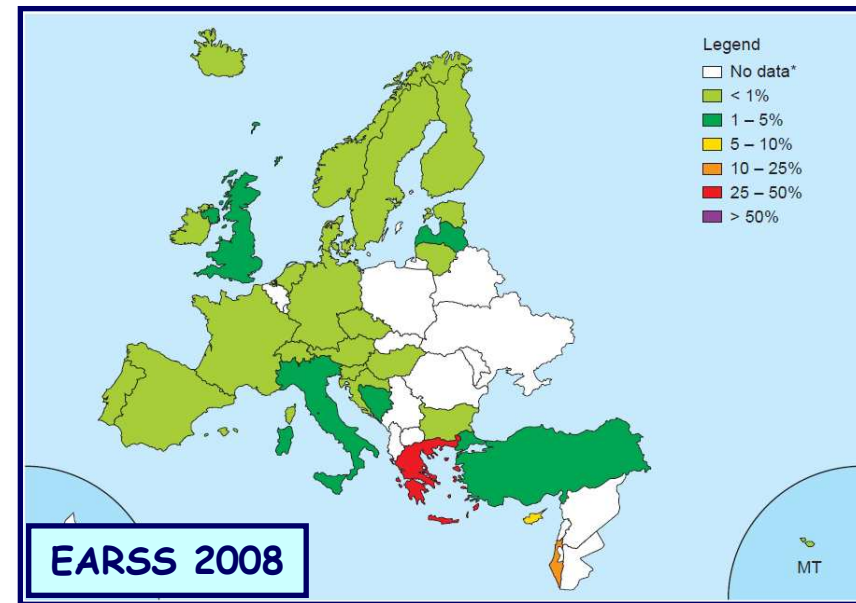


Produzione di
carbapenemasi a
serina
(KPC, SME, IMI)

89 *Klebsiella* spp.
59 *Enterobacter* spp.
(isolati non sensibili ai carbapenemi)
Woodford et al., JAC 2007; 50:582



***Klebsiella pneumoniae*
resistente ai
carbapenemi**



EMERGENZA DI *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUTTORE DI KPC IN ITALIA

Gioconda Brigante¹, Silvia Bracco¹, Marco Maria D'Andrea², Tommaso Gianì², Nicoletta Corbo¹,
Mario Tavola³, Gian Maria Rossolini², Francesco Luzzaro¹

¹Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Ospedale A. Manzoni, Lecco

²Dipartimento di Biologia Molecolare, Sezione di Microbiologia, Università di Siena

³Unità di Terapia Intensiva, Ospedale A. Manzoni, Lecco

AMCLI 2009

Tra maggio e giugno 2009, *Klebsiella pneumoniae* produttore di KPC-2 è stata riscontrata in **3 pazienti** ricoverati presso la Terapia Intensiva dell'Ospedale A. Manzoni (Lecco). Gli isolati erano caratterizzati da resistenza ad alto livello verso cefalosporine, fluorochinoloni e piperacillina-tazobactam, mentre gentamicina (MIC, 2 mg/L), tigeciclina (MIC, 2 mg/L) e colistina (MIC, 0.5 mg/L) mantenevano la loro attività. Per quanto riguarda i carbapenemi, gli isolati presentavano **MIC elevate (> 1 mg/L) per tutte le molecole testate (ertapenem, imipenem e meropenem)** e test di Hodge positivo, indicando la possibile produzione di carbapenemasi. La presenza di enzimi di tipo KPC è stata sospettata sulla base dei risultati dei test di conferma fenotipici (test di sinergia con EDTA negativo, test di inibizione con acido edonico positivo) e definitivamente confermata mediante sequenziamento genico.



Le Carbapemenasi

- **Metallo β -lattamasi MLB**

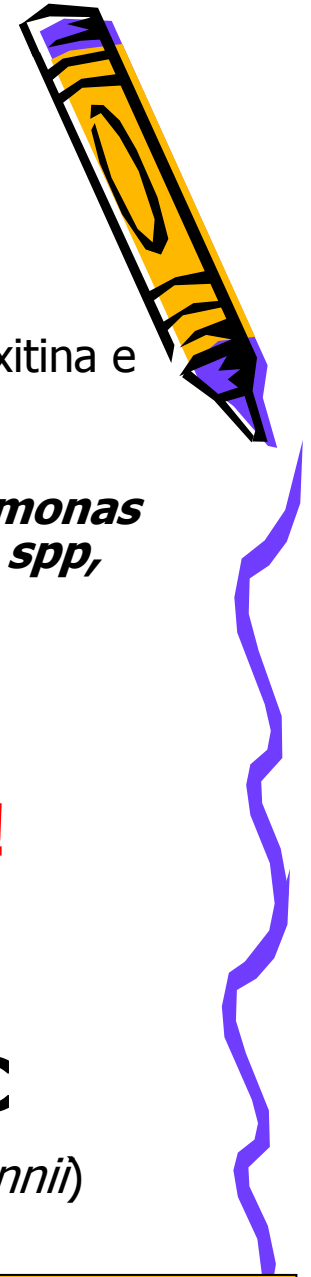
- enzimi che idrolizzano tutti i beta lattamici inclusi cefamicine (cefoxitina e cefotetan) e **carbapenemi**
- Attivi in presenza di Zn ⁺⁺
- Prodotti da Gram negativi aerobi e anaerobi per esempio *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas spp*, *Enterobacter spp*
- La maggior parte **mediati da plasmidi**
- Non inibiti dagli inibitori delle β -lattamasi ma inibiti da EDTA
- Non ancora disponibili inibitori delle MBL
- **Indotti dall'utilizzo di carbapenemi!!!**

Altre carbapemenasi:

- *Klebsiella pneumoniae* carbapemenasi **KPC**
- Oxacillinasi **OXA** (riscontrati soprattutto in *Acinetobacter baumannii*)

I ceppi MBL+ sono resistenti a quasi tutti gli antimicrobici

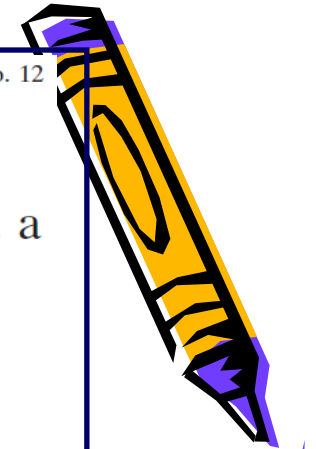
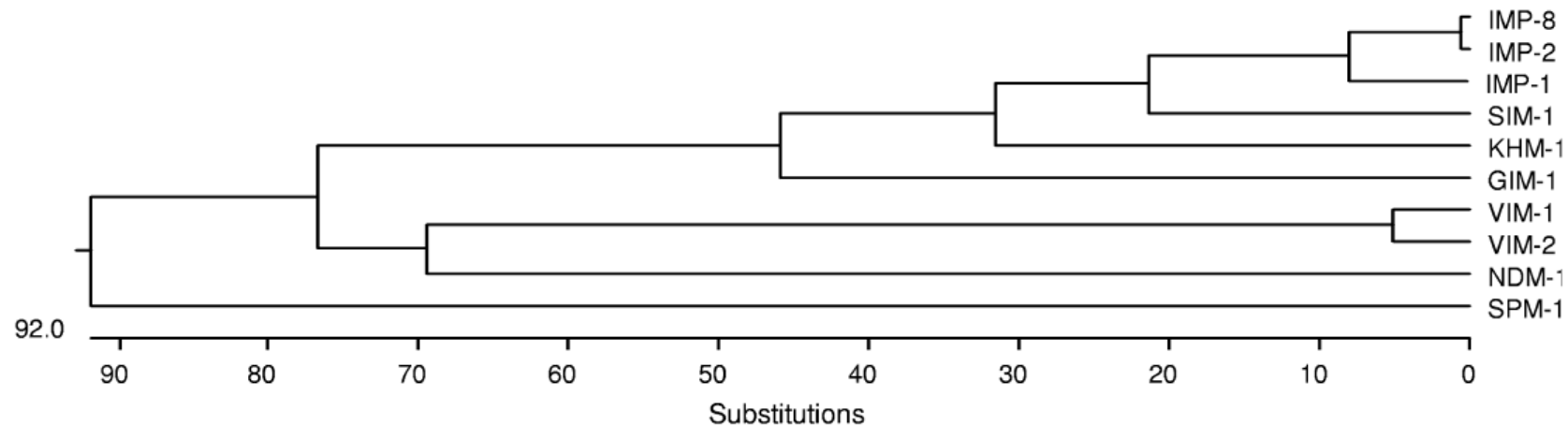
Rimane la colistina come unica opzione!



Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, *bla*_{NDM-1}, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India[∇]

Dongeun Yong,^{1,2} Mark A. Toleman,² Christian G. Giske,³ Hyun S. Cho,⁴ Kristina Sundman,⁵
Kyungwon Lee,¹ and Timothy R. Walsh^{2*}

NDM-1: una nuova MBL negli enterobatteri



New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemic?

Jean Marc Rolain^{1*}, Philippe Parola^{1,2}, and Giuseppe Cornaglia³

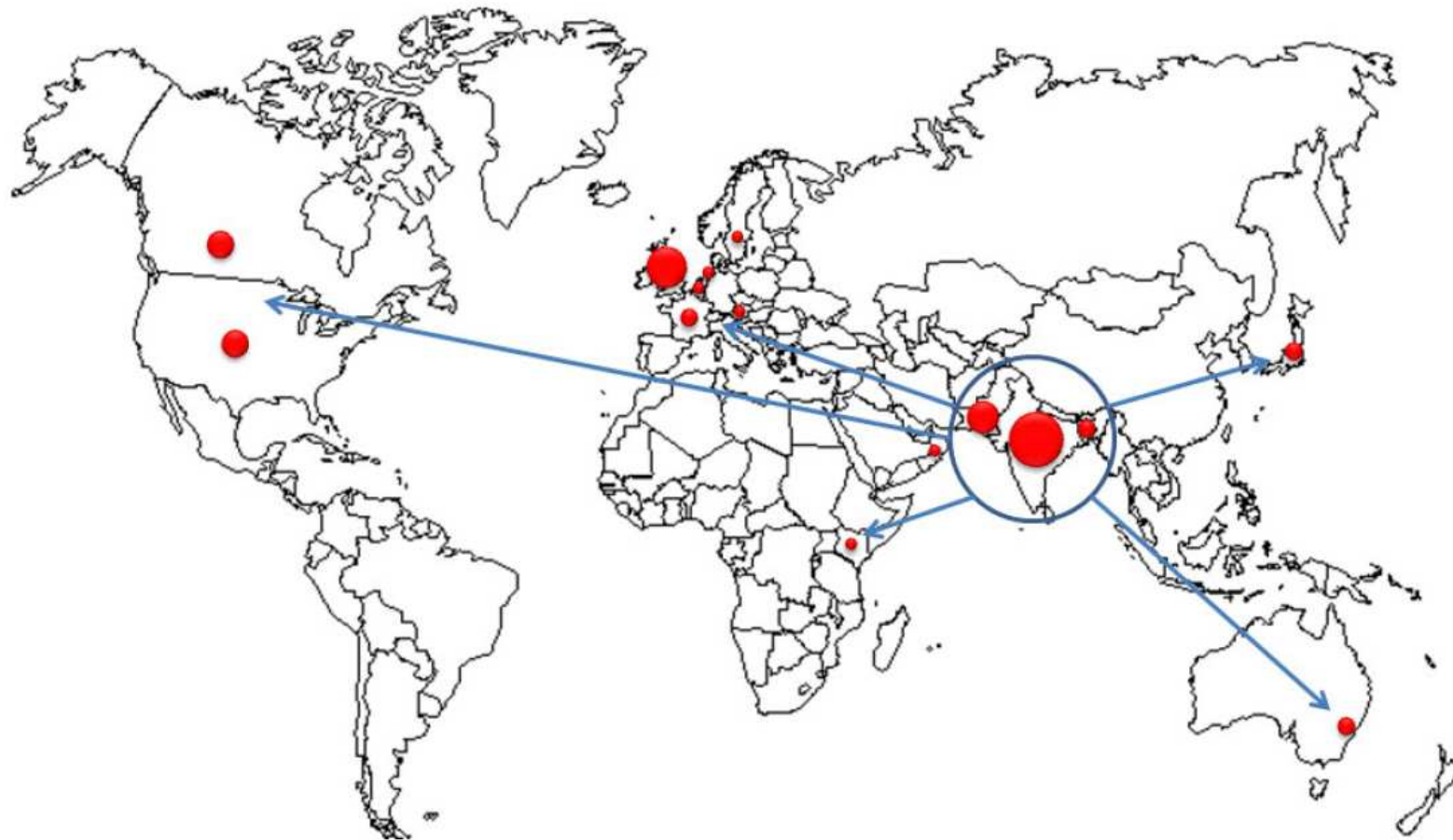
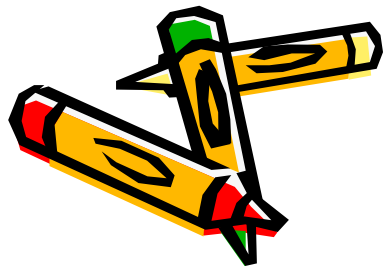
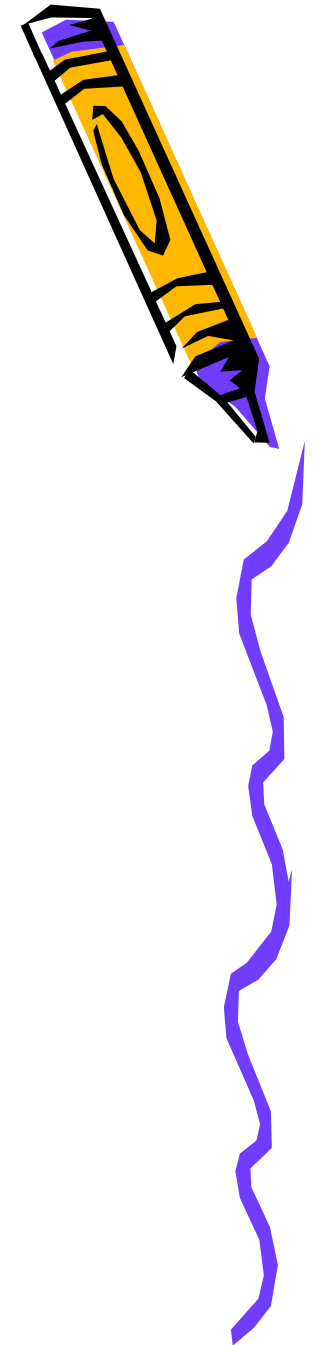
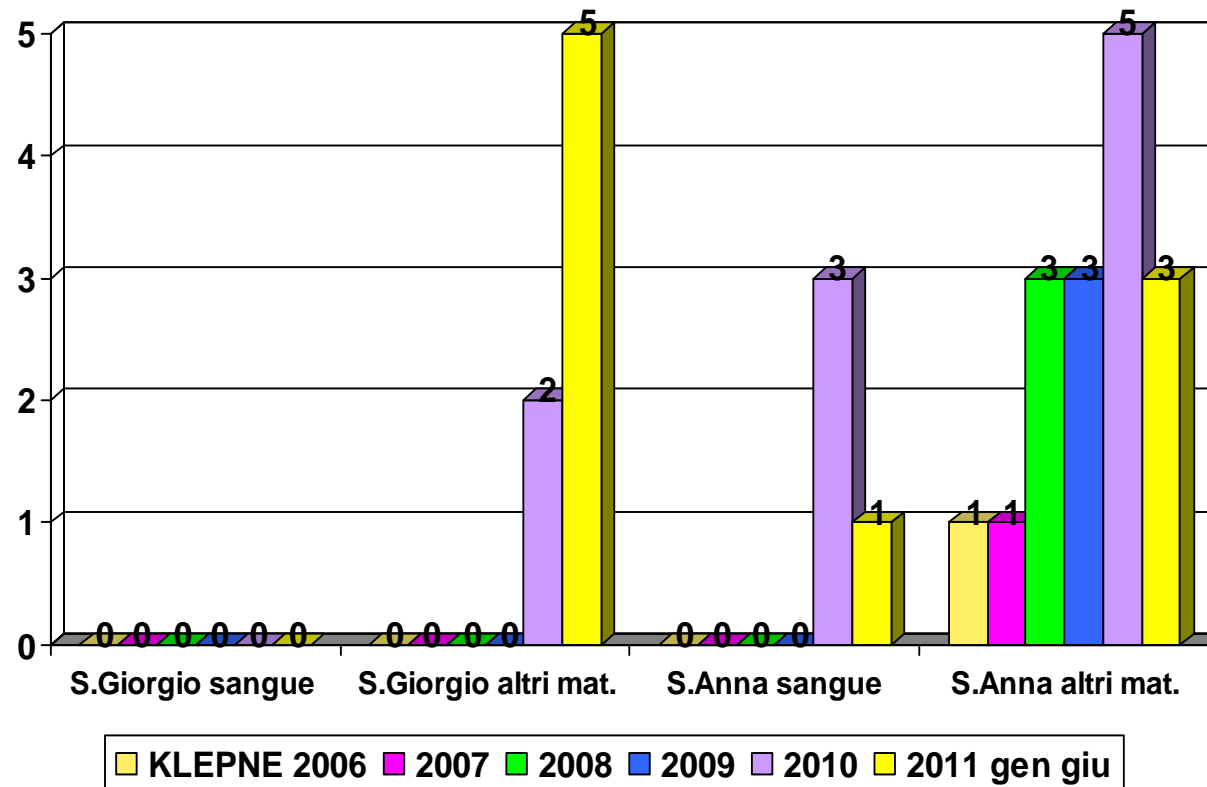
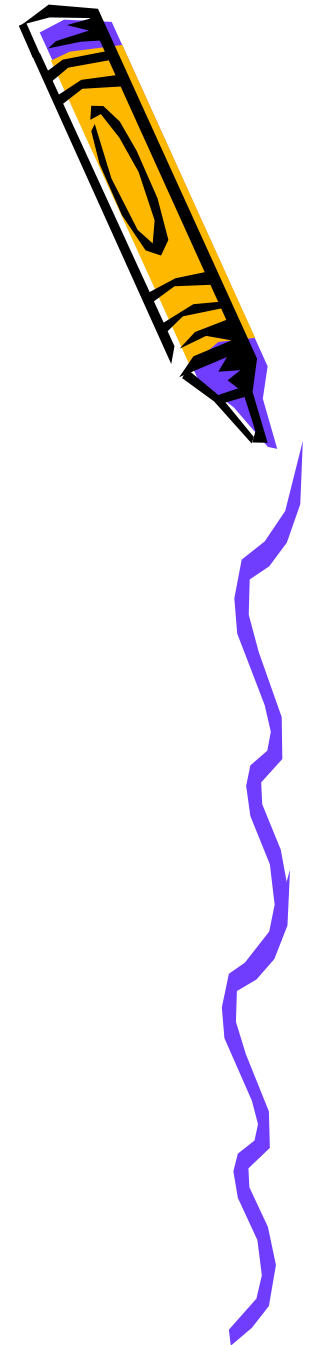
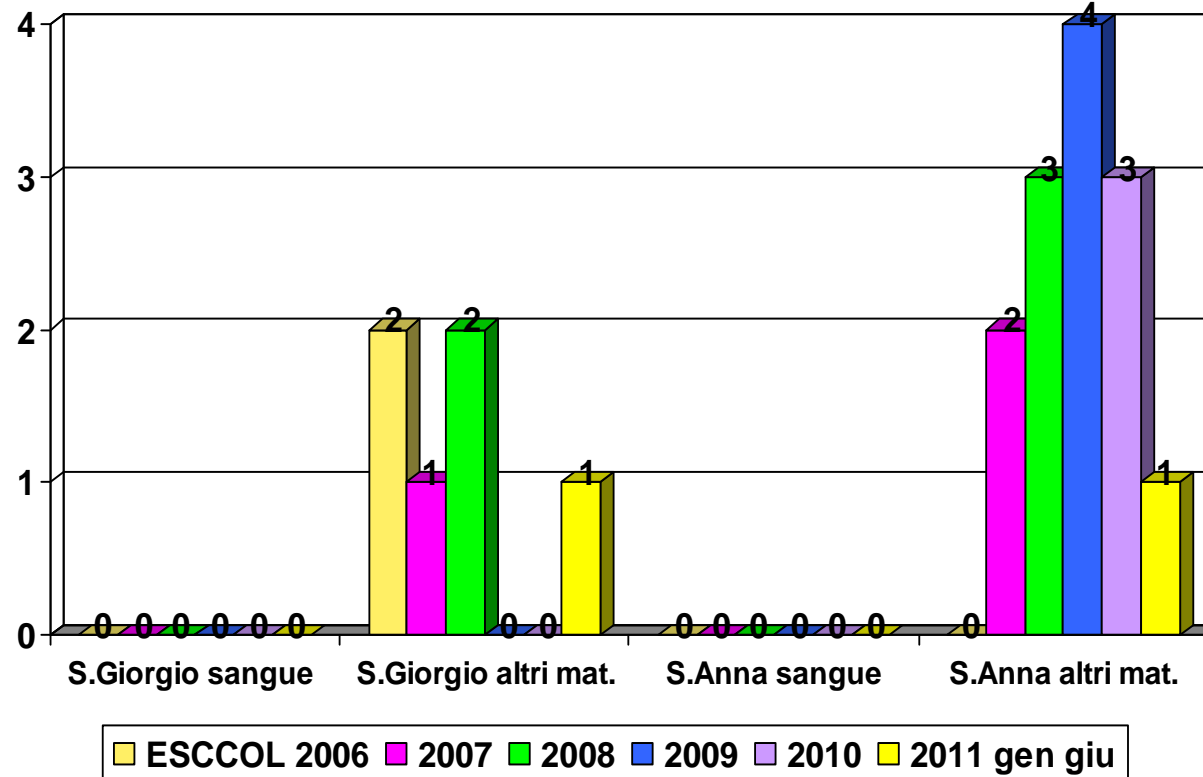


Figure 1. Global spread of the New Delhi metallo-beta-lactamase encoding gene (NDM-1).

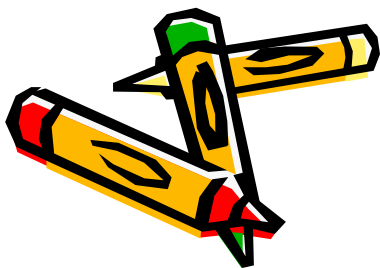
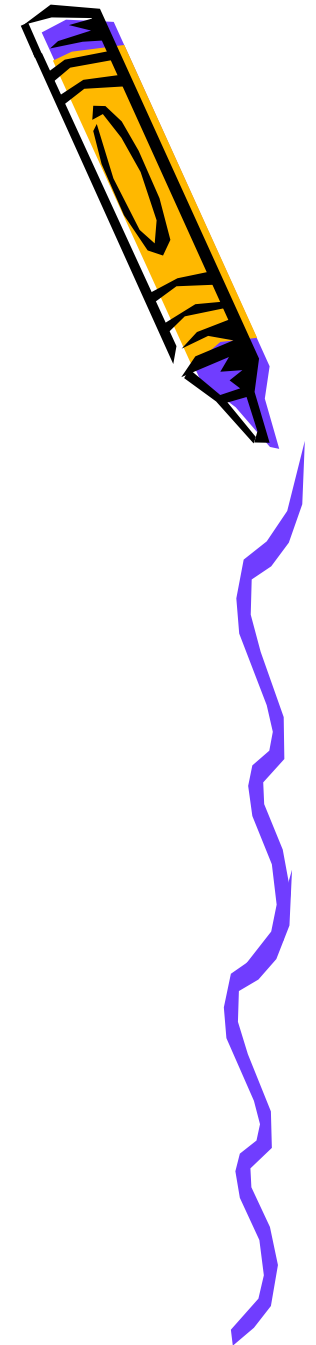
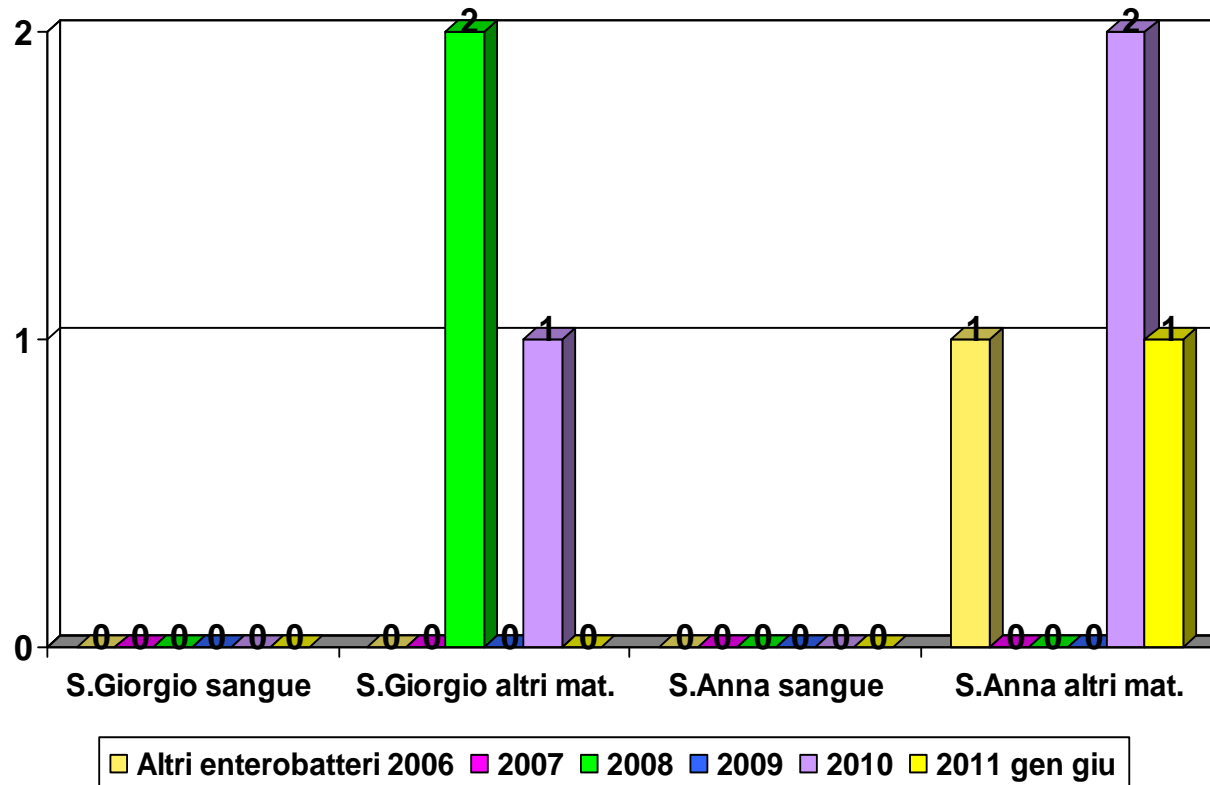
Klebsiella pneumoniae resistente ai carbapenemi 2006-2011



E.coli resistente ai carbapenemi 2006-2011

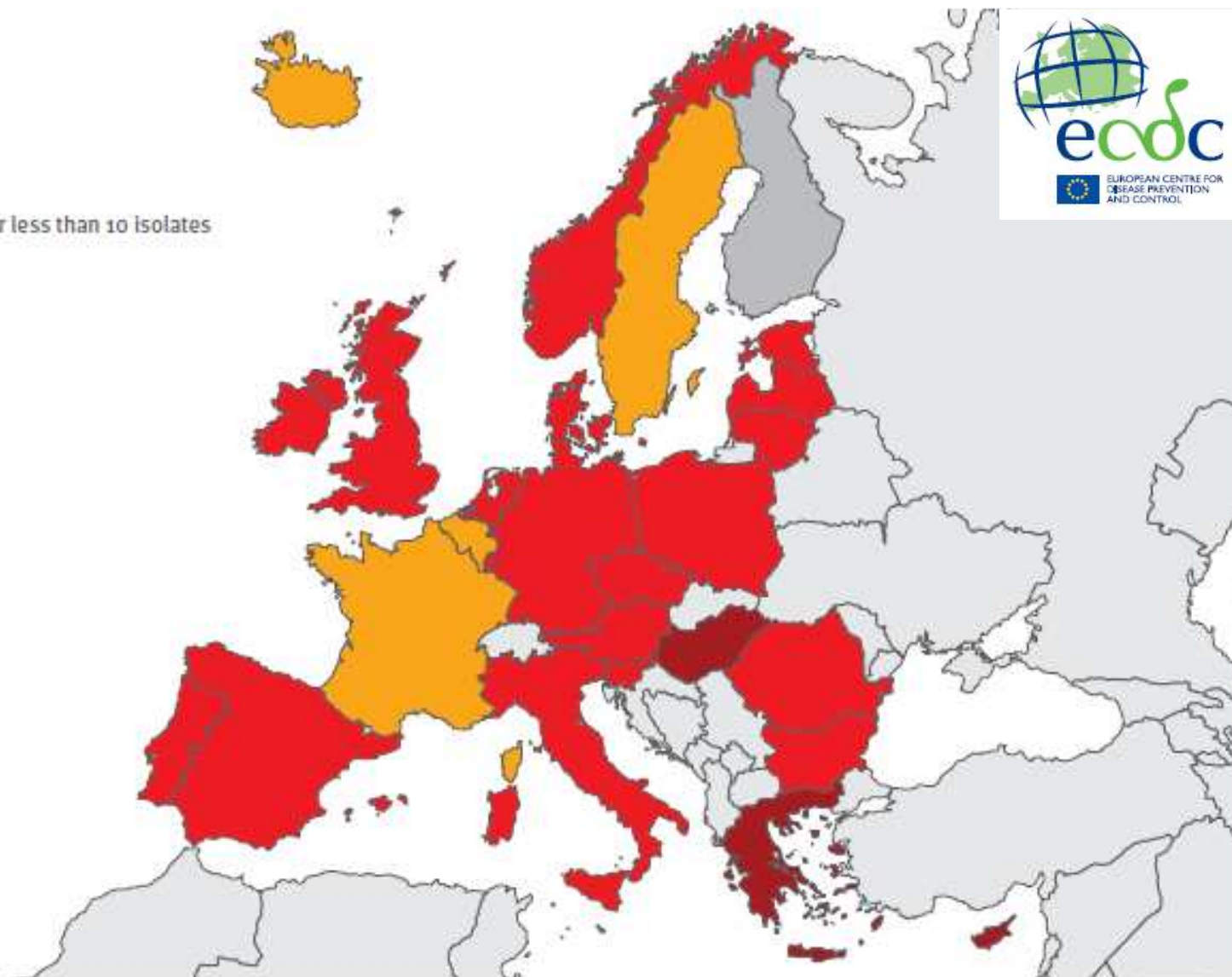


Altri Enterobatteri resistenti ai carbapenemi 2006-2011



SURVEILLANCE REPORT Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009

Figure 5.10: *Enterococcus faecalis*: proportion of invasive isolates with high-level resistance to aminoglycosides in 2009



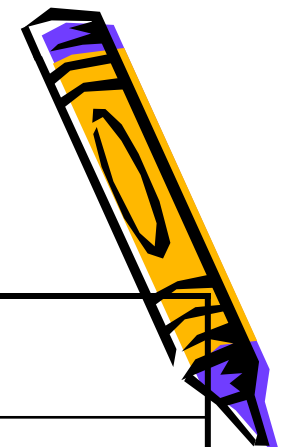
Non-visible countries
■ Luxembourg
■ Malta



E. faecalis

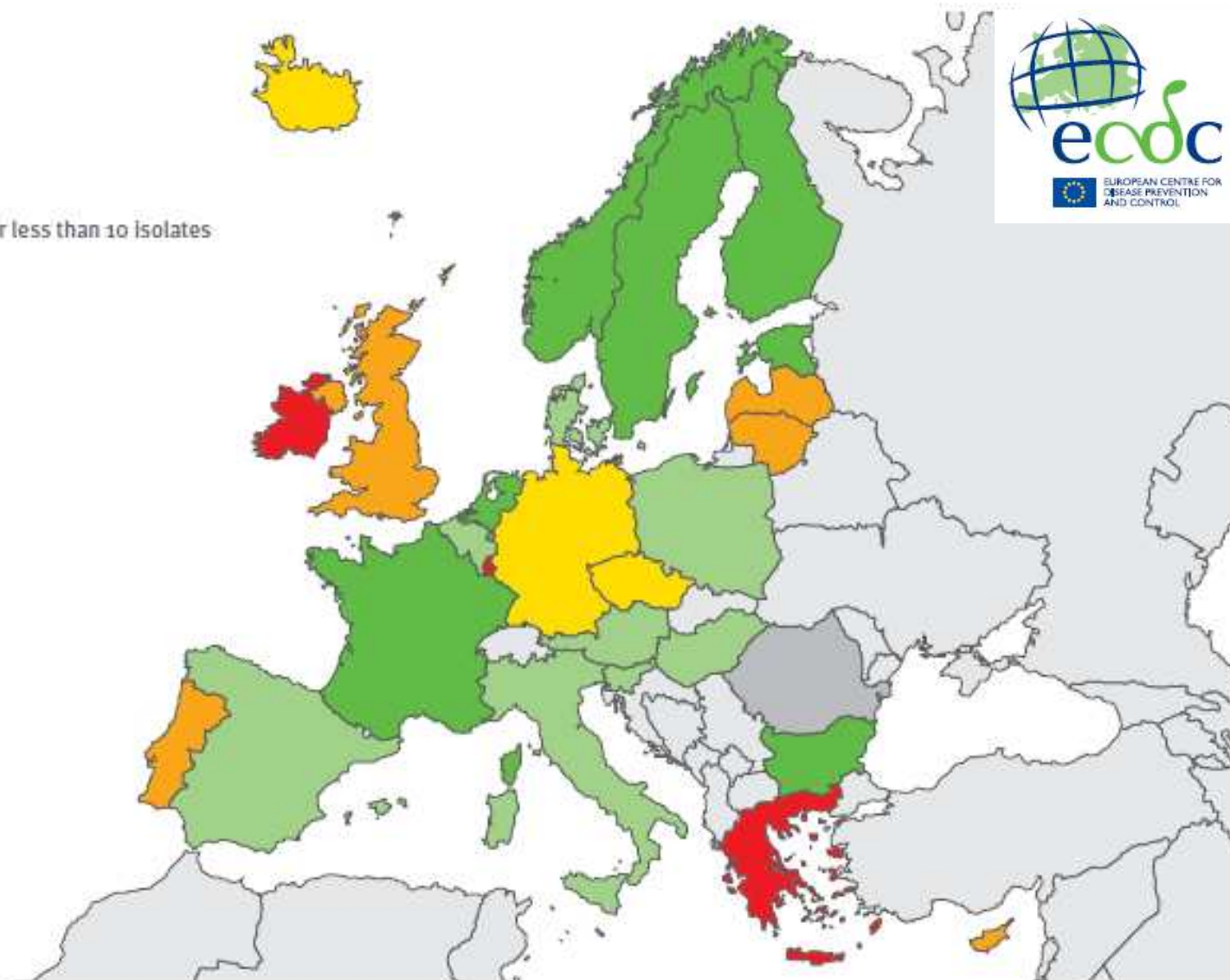
dati di Sensibilità Anno 2011

2011	EUCAST				
<i>E. faecalis</i>	AUO S. Anna 683 ceppi 5%				
Ampicillina	90				
Imipenem	94				
Gentamicina 500	50				
Streptomina 1000	53				
Teicoplanina	99				
Vancomicina	99				
Linezolid	99				
Tigeciclina	100				



SURVEILLANCE REPORT Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009

Figure 5.12: *Enterococcus faecium*: proportion of invasive isolates resistant to vancomycin in 2009



E. faecium AOU S. Anna

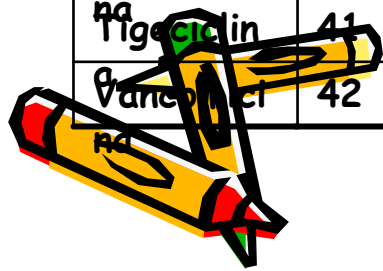
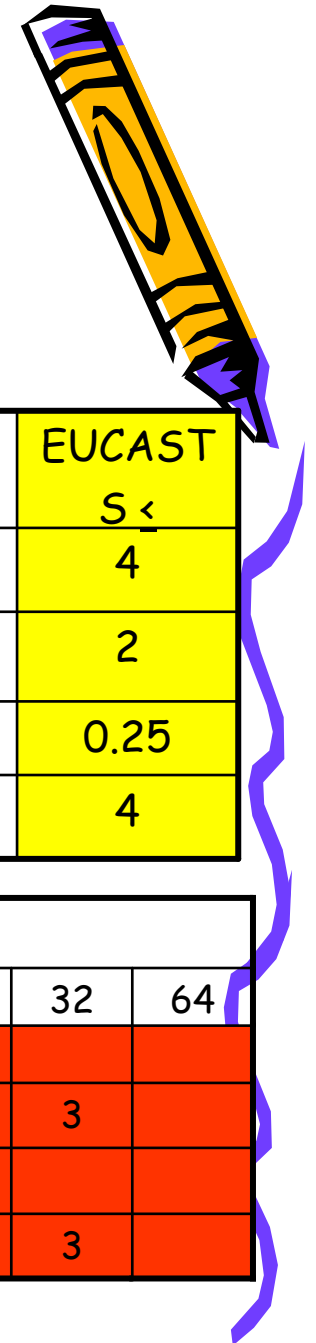
Distribuzione MIC II° semestre 2011



MIC breakpoint (mg/L)	
S ≤	R >

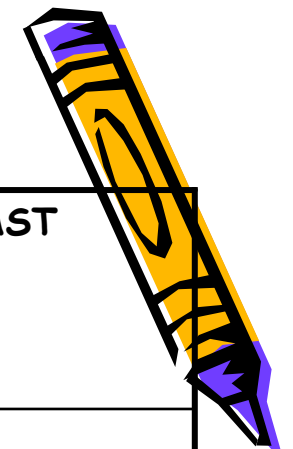
	Antibiotico	EUCAST S _c
<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	Linezolid	4
	Teicoplanina	2
	Tigeciclina	0.25
	Vancomicina	4

Antibiotic	E. faecium ceppi	Concentrazioni testate										
		<0.062	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
Linezolid	42					5	34	2	1			
Teicoplanina	42				39						3	
Tigeciclina	41		40			1						
Vancomicina	42				6	32		1			3	



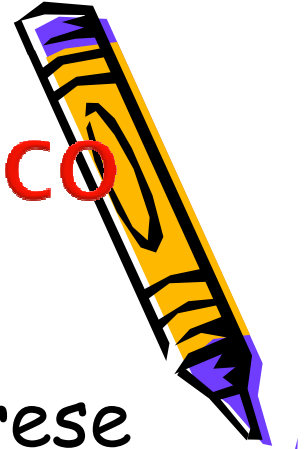
***K.pneumoniae* : profilo di sensibilità**
Ceppi isolati da sangue (Anno 2011)

<i>K.pneumoniae</i> Anno 2011 SANGUE	Ospedale 91 ceppi S%	Breakpoint EUCAST S _≤ (mg/L)
Amikacina	77.5	8
Amoxicillina/A.clav.	76.1	8
Cefotaxime	75.9	1
Ceftazidime	74.4	1
ESBL	80.5	
Gentamicina	79.1	2
Imipenem	93.4	2
Levofloxacina	64.4	1
Meropenem	93.4	2
Norfloxacina	64.4	0.5
Piperacillina	23.1	8
Tigeciclina	98.6	1
Trimetoprim/Sulfa	82.5	2
Colistina	100	2



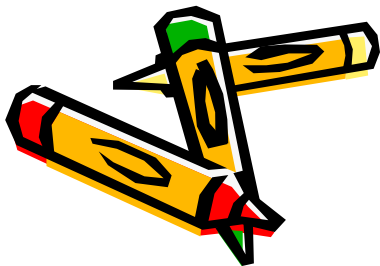
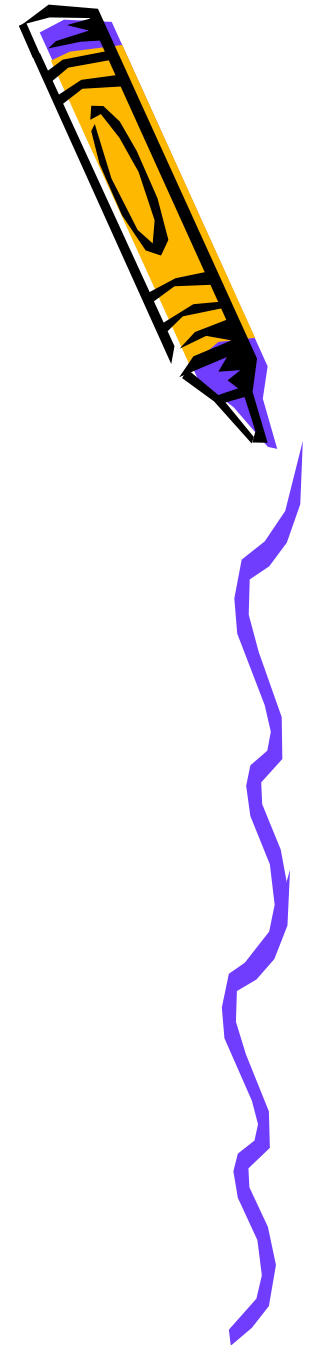
Fattori legati allo antibiotico

- Spettro dell' antibiotico: ampio, comprese le forme MDR;
- Attività battericida;
- Potenza elevata con evidenza di efficacia clinica;
- Profilo farmacocinetico (PK) /farmacodinamico (PD) favorevole;
- Scarsa induzione di resistenze;
- Manegevolezza: effetti indesiderati ed interazioni farmacologiche;
- Costo contenuto (possibilmente)



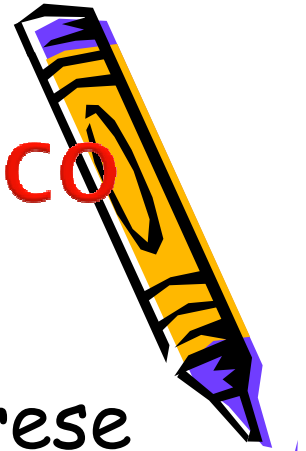
Elementi legati al setting assistenziale

- Tipologia del Reparto di ricovero;
- Situazioni epidemiologiche particolari;
- Politica terapeutica generale di reparto;



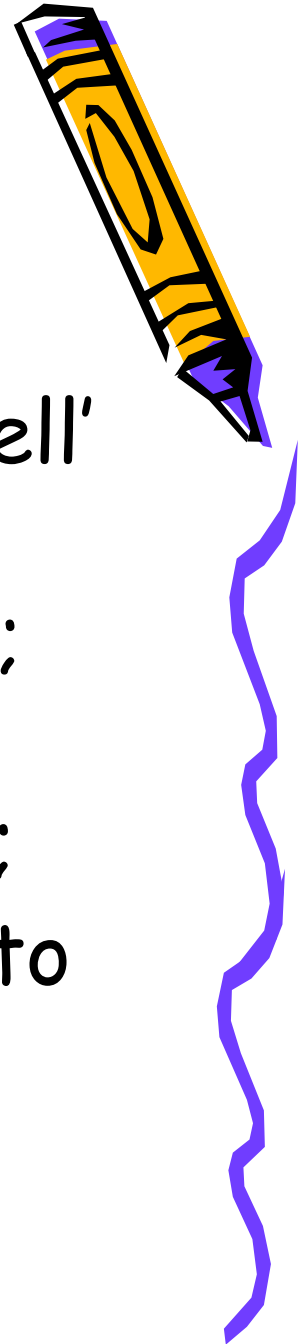
Fattori legati allo antibiotico

- Spettro dell' antibiotico: ampio, comprese le forme MDR;
- Attività battericida;
- Potenza elevata con evidenza di efficacia clinica;
- **Profilo farmacocinetico (PK) /farmacodinamico (PD) favorevole;**
- Scarsa induzione di resistenze;
- Manegevolezza: effetti indesiderati ed interazioni farmacologiche;
- Costo contenuto (possibilmente)



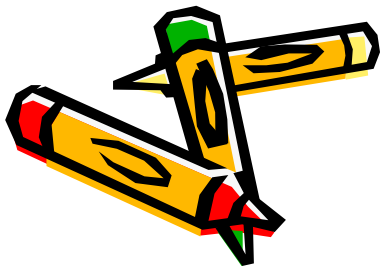
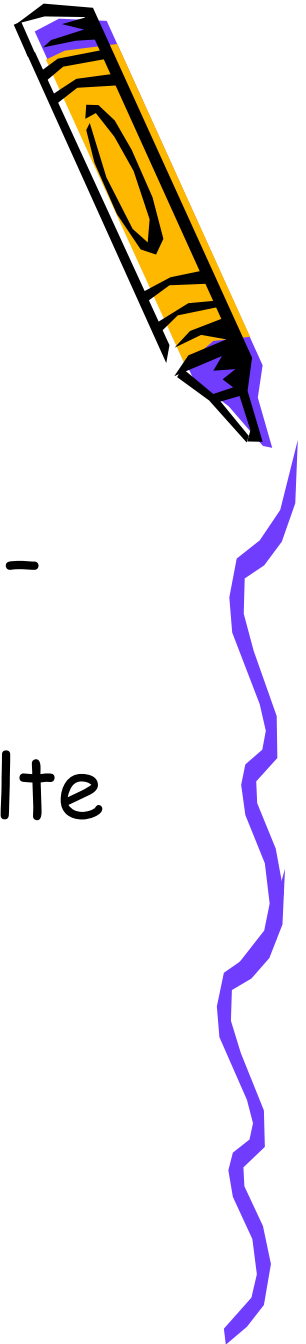
Efficacia della terapia antibiotica

- Effettiva concentrazione biliare dell'antibiotico;
- Potenza antimicrobica dello stesso;
- Precoce inizio della terapia in rapporto alla gravità dell'infezione;
- Entità della carica batterica nel sito d'infezione



Antibiotici comunemente impiegati nella terapia delle angiocoliti

- Ceftriaxone;
- Ciprofloxacina (conc. bil. pari a 28 - 45 volte quelle plasmatiche);
- Piperacillina (conc. bil. pari a 60 volte quelle del plasma);
- Tigeciclina (elevata conc. Biliare)



Attività battericida degli antibiotici



Tempo dipendenti

Beta-lattamici
Glicopeptidi
Monobattamici
Oxazolidinoni
Macrolidi
Glicilciclina

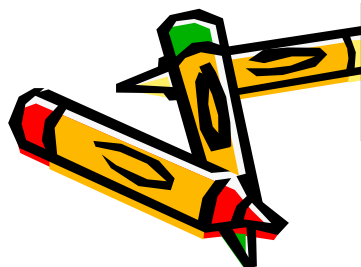
Concentrazione-dipendenti

Aminoglicosidi
Fluorchinoloni
Rifampicina
Daptomicina
Telitromicina

Correlazione PK/PD e PDI

%T > MIC

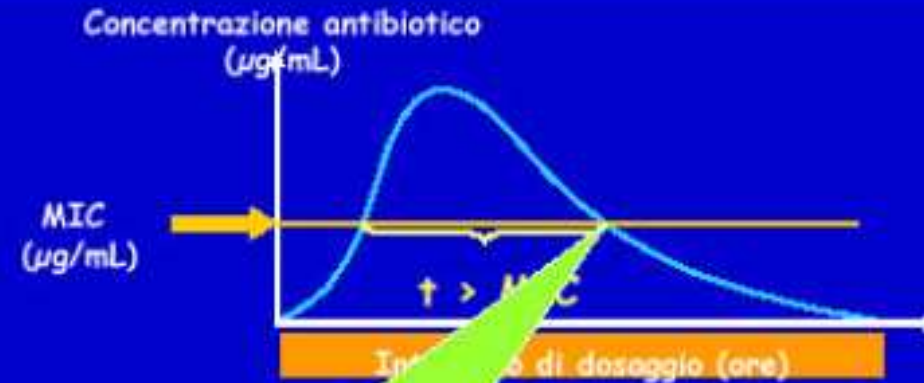
AUC / MIC
Cmax / MIC



Mazzei T./ Pea F. 2004 modificata

CORRELAZIONI PK-PD ANTIBIOTICI

BETA-LATTAMINE, GLICOPEPTIDI, OXAZOLIDINONI



Situazione ottimale:
 $C_{\min} > MIC$

Vancomicina Betalattamine

3-4 dosi /die

Teicoplanina

2 dosi/die

CORRELAZIONI PK-PD ANTIBIOTICI

AMINOGLICOSIDI, FLUOROCHINOLONI

Aminoglicosidi

1 dose/die

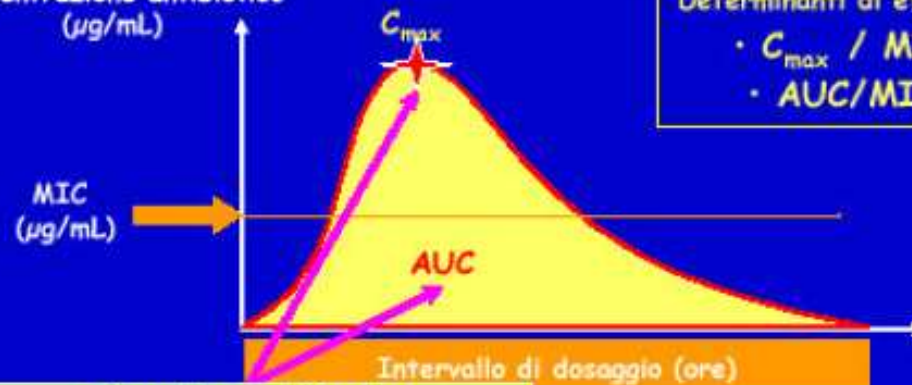
Ciprofloxacina

2-3 dosi/die

Levofloxacina

1-2 dosi/die

Concentrazione antibiotico
($\mu\text{g/mL}$)



Determinanti di efficacia

- $C_{\text{max}} / \text{MIC}$
- AUC / MIC

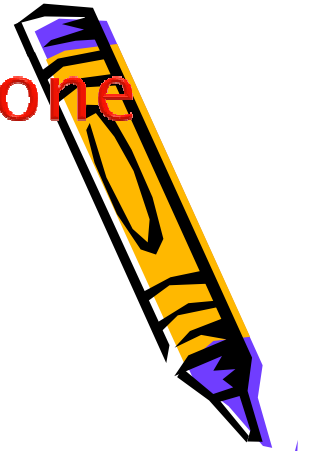
Situazione ottimale:

- $C_{\text{max}} / \text{MIC} > 10$
- $\text{AUC} / \text{MIC} > 40-50$ se G+
- $\text{AUC} / \text{MIC} > 125$ se G-

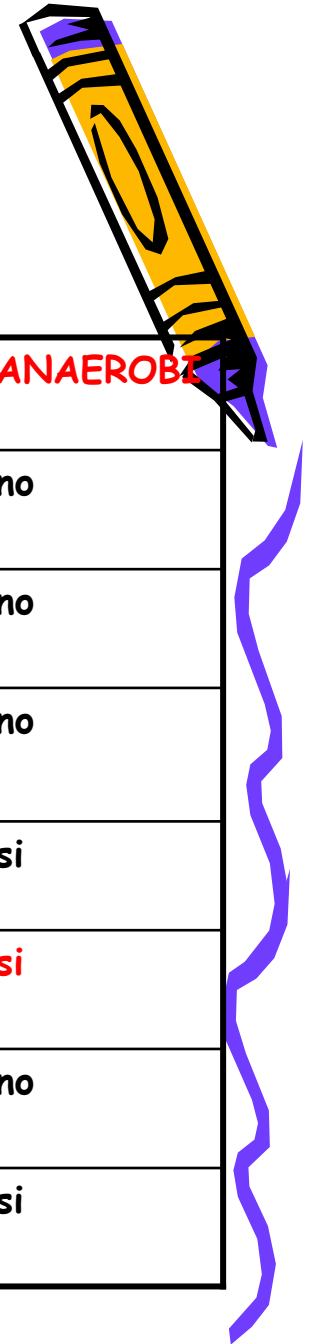
Antibiotici somministrabili per infusione continua

(Kasiakou S.K. Lancet Infectious Diseases 2005 modificata)

- Ampicillina
- Cefalosporine di III° e IV° generazione (Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefepime)
- Piperacillina
- Piperacillina - Tazobactam
- Tobramicina, Sisomicina
- Carbapenemi* (non > 3 ore)
- Vancomicina
- Colistina
- Linezolid



Attività in vitro sui patogeni MDR



Antibiotici	MRSA	VRE	ESBL	ACINETO	PSEUDO	ANAEROBICI
Glicopeptidici	si	si	no	no	no	no
Linezolid	si	si	no	no	no	no
Daptomicina	si	si	no	no	no	no
Nuovi chinoloni	si	no	si	si	no	si
Tigeciclina	si	si	si	si	no	si
Ceftobiprole	si	no	no	si	si	no
Daptomicina	no	no	si	si	si	si

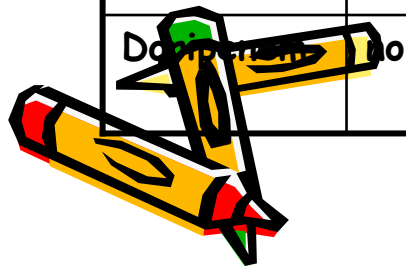




TABLE 3. **Suggested Approach to the Management of Patients With Serious Infections Due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens^a**

Organism	First-line therapy	Second-line therapy
Empirical therapy ^b		
Monomicrobial infection	Carbapenem Tigecycline (not in urinary tract infections) with or without an antipseudomonal agent	Piperacillin-tazobactam (low inoculum) Colistin
Mixed gram-positive and gram-negative infection	Anti-MRSA agent plus a carbapenem Tigecycline (not in urinary tract infections) with or without an antipseudomonal agent	Anti-MRSA agent plus piperacillin-tazobactam (low inoculum) Anti-MRSA agent plus colistin
Directed therapy ^c		
ESBL-producing Enterobacteriaceae	Carbapenems Piperacillin-tazobactam (low inoculum) Fosfomycin (oral formulation for simple urinary tract infections)	Tigecycline (not in urinary tract infections) Fluoroquinolone Colistin
Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae	Tigecycline Colistin	Fosfomycin (parenteral formulation)
Multidrug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antipseudomonal agent (among carbapenems, use doripenem or meropenem)	Colistin Combination therapy

^a ESBL = extended-spectrum β -lactamase; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

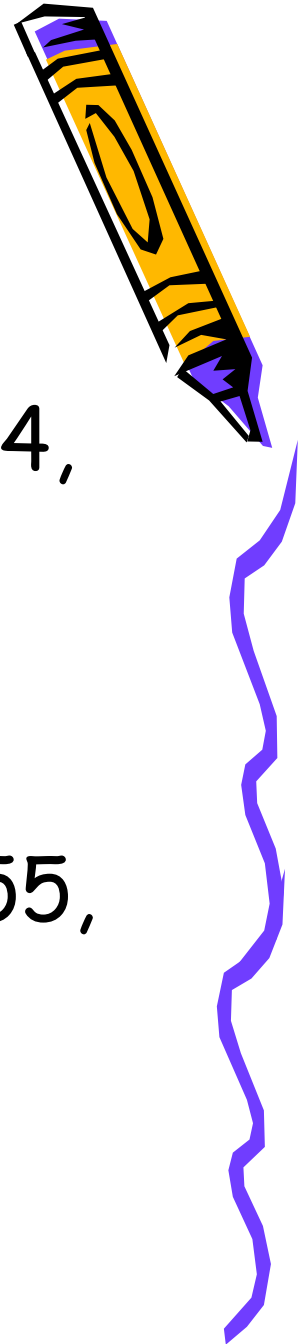
^b Local susceptibility patterns should be taken into consideration before deciding on empirical therapy.

^c Based on available culture and susceptibility results.



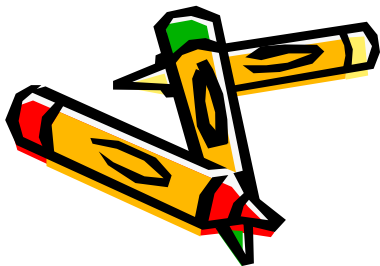
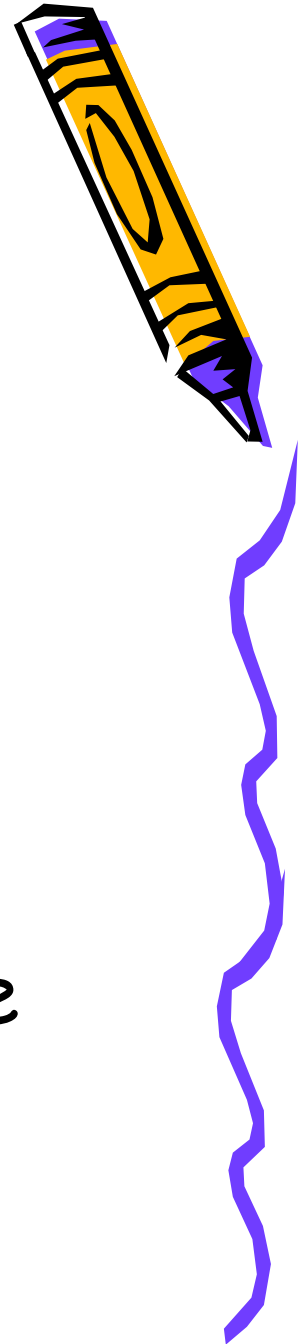
Linee Guida Terapia Infezioni Vie Biliari

- Solomkin JS et al. *CID* 50, 133 - 64, 2010
- Sartelli M., Viale PL et al. *World J Emerg Surgery* 6,, 2 - 11, 2011
- Tumbarello M. Viale PL et al. *CID* 55, 943 - 50, 2012



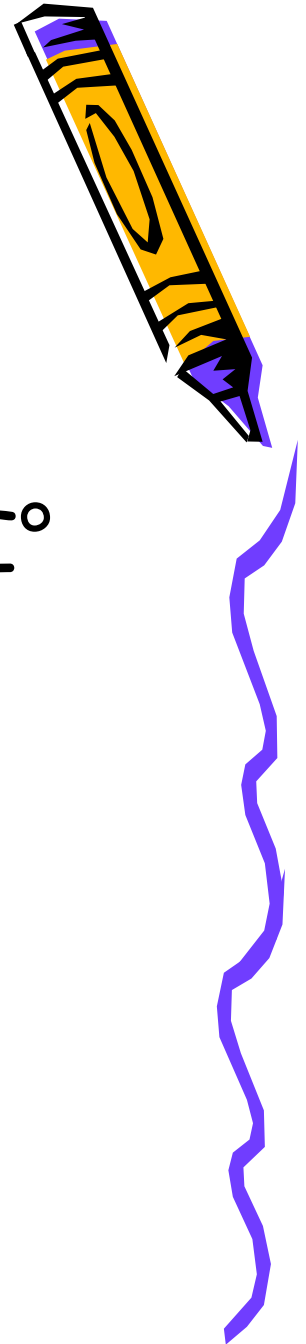
Infezioni nel paziente non critico in assenza di fattori di rischio per MDR

- Ampicillina/Sulbactam 3 g x 4 e.v./die;
- Ceftriaxone 2 g x 2 e.v. /die +/- Metronidazolo 500 mg x 4 e.v. ;
- Ciprofloxacina 400 mg x 3 e.v. + /- Metronidazolo 500 mg x 4 e.v. /die



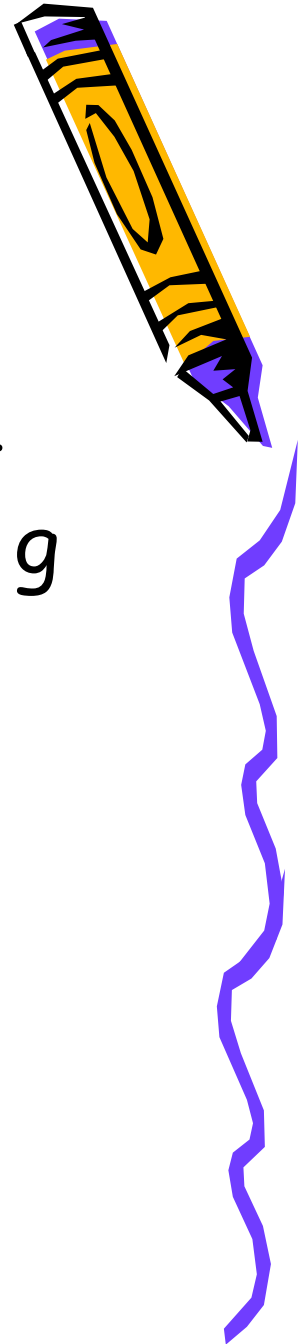
Infezioni nel paziente non critico in presenza di fattori di rischio per MDR

- Tigeciclina 50 mg x 2 e.v. al giorno
dopo dose carico di 100 mg e.v. la I°
somministrazione



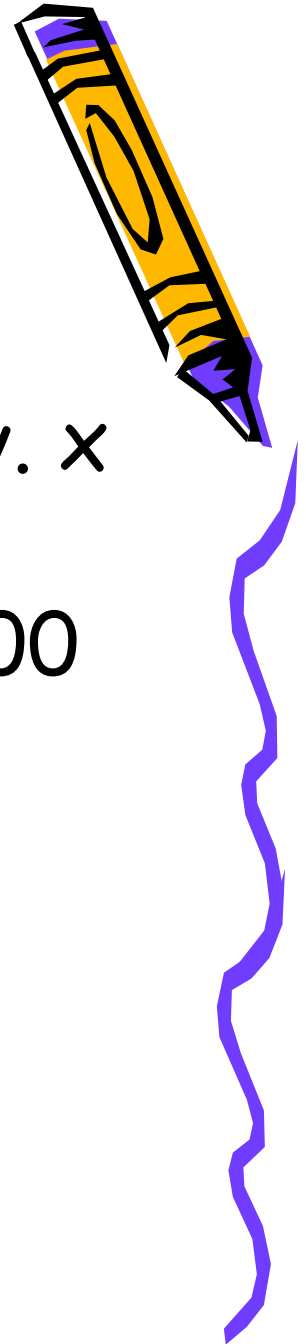
Infezioni nel paziente critico in assenza di fattori di rischio per MDR

- Piperacillina/Tazobactam 4,5 g x 4 e.v. al giorno dopo dose carico di 9 g e.v.



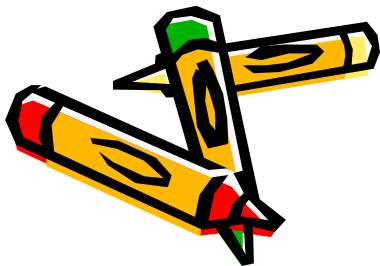
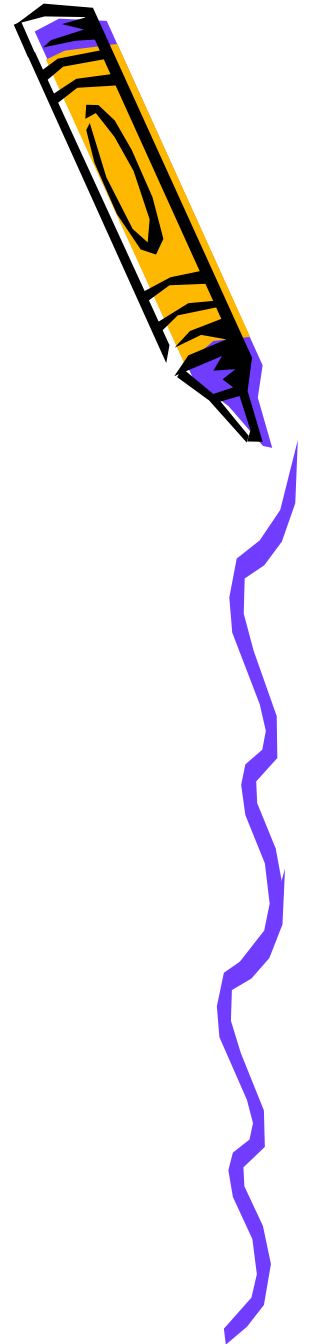
Infezioni nel paziente critico in presenza di fattori di rischio per MDR

- Piperacillina /Tazobactam 4,5 g e.v. x 4 al giorno + Tigeciclina 50 mg x 2 e.v. al giorno dopo dose carico di 100 mg e.v. al giorno



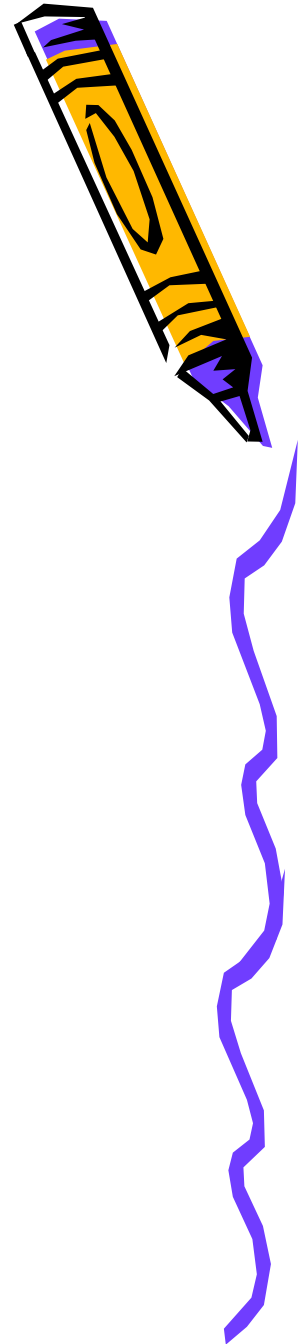
Sepsi grave di origine biliare

- Meropenem 1 g e.v. x 4 al giorno + Tigeciclina 50 mg e.v. x 2 al giorno dopo dose carico di 100 mg e.v.



Sepsi di origine biliare da KPC

- Meropenem 1 g e.v. x 4 al giorno + Tigeciclina 100 mg x 2 e.v. /die + Colistina 4,5 milioni x 2 e.v. /al dì dopo dose carico di 9 milioni









SORRY
WE ARE
CLOSED