

Sepsi da KPC a partenza dalle vie biliari: case report e spunti gestionali



Dr Biagetti Carlo
UO Malattie Infettive Rimini
AUSL della Romagna

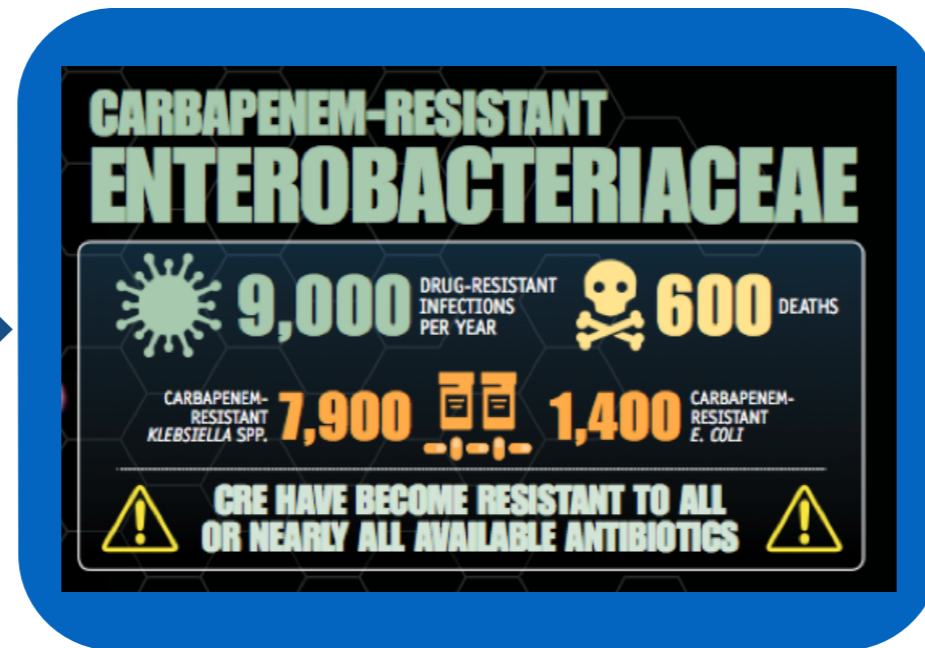
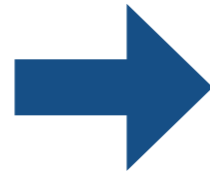
Introduzione

- **Gli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE), soprattutto se produttori di carbapenemasi (CPE), non sono solo un problema clinicamente rilevante per il singolo individuo, ma rappresentano anche un pericolo notevole per la sanità pubblica**



Introduzione

Antibiotics



Antimicrobial stewardship



Infection control

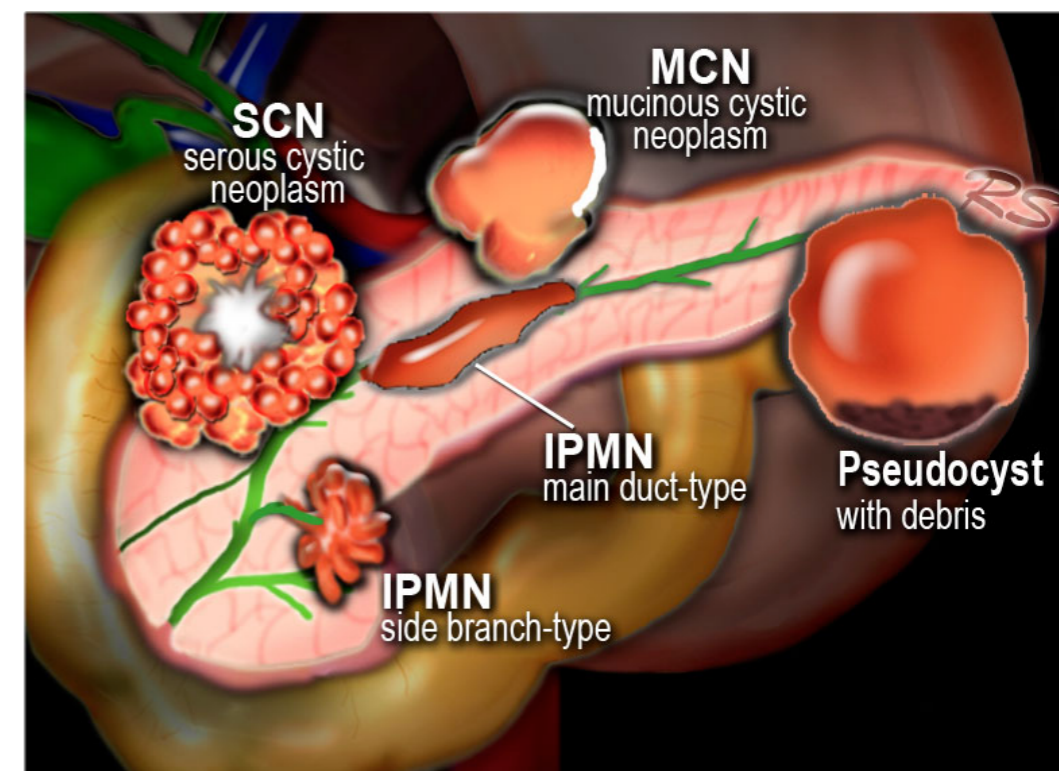


Controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi in Emilia-Romagna

2013-2014

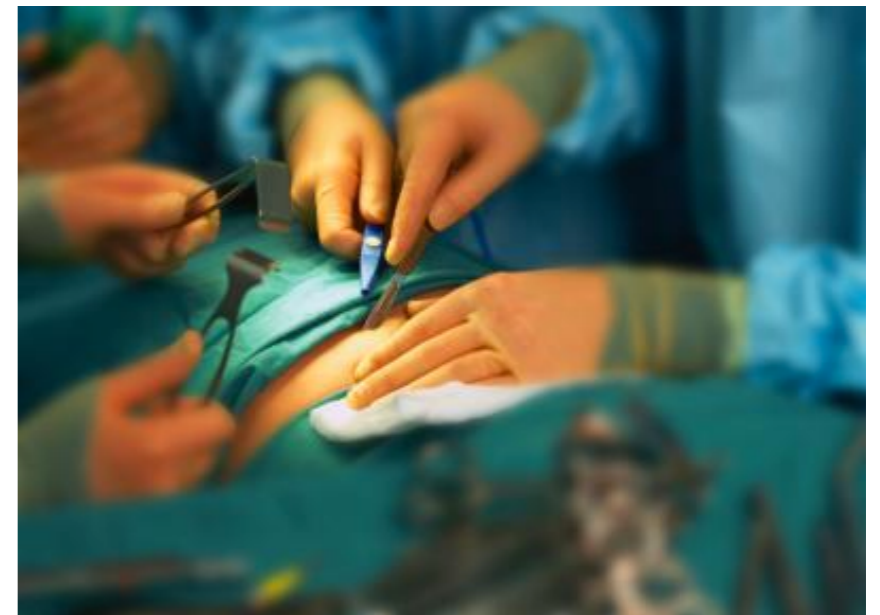
Case report

- Paziente femmina di 70 anni
- Nell'Aprile 2013 sottoposta ad intervento di duodenocefalopancreasectomia laparoscopica per cisti pancreatiche che risulterà essere una Neoplasia Mucinoso Intraduttale Papillare (IPMN)



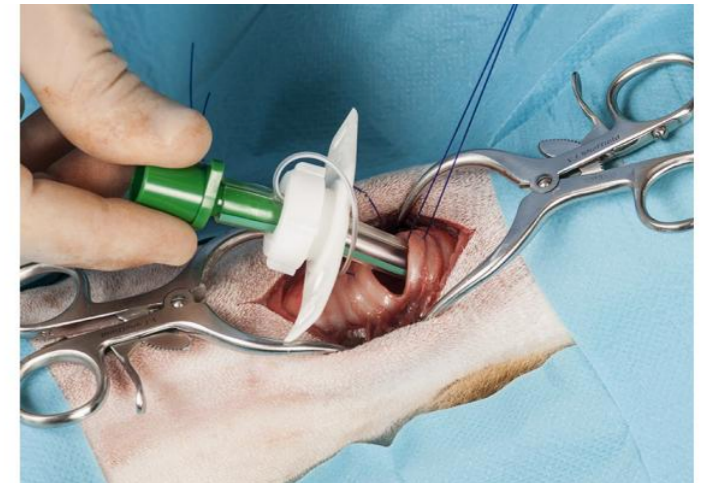
Case report

- **Maggio 2013: nuovamente ricoverata per emorragia tardiva del moncone pancreatico e sottoposta a totalizzazione della pancreasectomia e gastrotomia con rimozione coaguli nel lume gastrico**
- **Luglio 2013: riscontro di diversi foci emorragici e reintervento con gastrectomia subtotale, riconfezionamento dell'epatico-digiuno-anastomosi, gastro-digiuno-anastomosi ed entero-entero anastomosi.**



Case report

- Tracheostomizzata nel post-operatorio
- Rientro in Chirurgia e nuovo rientro in TI per insufficienza respiratoria secondaria a polmonite a focolai multipli da MRSA trattata con linezolid con successo
- Candidemia (FO ed ecocardio: neg) trattata con successo
- Rientro in chirurgia e dimessa nell'Agosto 2013





RIMINI

Estate 2014

Case report

- Settembre 2014 ricoverata in Med d'Urgenza di Riccione per sepsi a verosimile partenza dalle vie urinarie.
- Dopo gli esami colturali inizia terapia empirica con piperacillina+tazobactam 4.5 g ogni 8 ore
- Urincoltura ed emocolture pos EColi multisensibile

Escherichia coli		
Antibiogramma		
Antibiotico	Ceppo 1	
	MIC	RSI
Amikacina	≤2	S
Amoxicillina/ac. clavulanico	≤2	S
Ampicillina	≤2	S
Cefepime	≤1	S
Cefotaxima	≤1	S
Ceftazidima	≤1	S
Ciprofloxacina	≤0,25	S
Fosfomicina	≤16	S
Gentamicina	≤1	S
Imipenem	≤0,25	S
Meropenem	≤0,25	S
Norfloxacina	≤0,5	S
Piperacillina/Tazobactam	≤4	S
Trimetoprim/sulfametoxazolo	≥320	R

S = Sensibile, R = Resistente, I = Intermedio (sec. EUCAST)

Case report

- La curva termica si normalizza in 48 h
- TC addome: nessuna novità
- Sulla base dell'ABG viene eseguito swicht a ciprofloxacina 500 x 2 per os
- Dimessa in 7 giornata con l'indicazione a proseguire la terapia antibiotica per completare i 14 gg

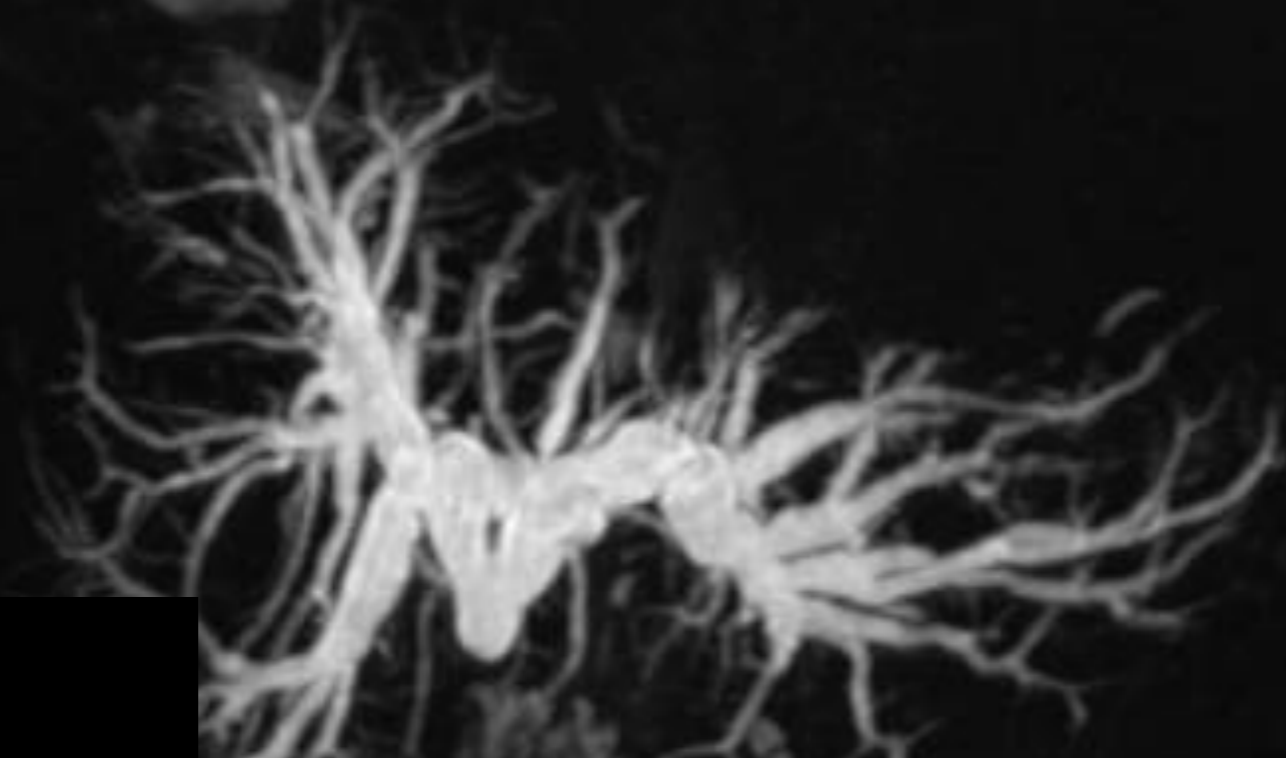


Case report

- Dopo 15 gg rientra in PS per stato settico (TC:38.5° C, FC: 110batt/min, FR:26, PA:120/80)
- Leucocitosi neutrofila, PCR:320, GPT: 60, bilirubina tot:2.3 mg/dl, creatinina: 0.93 mg/dl (eGFR:60)
- ECO addome: dilatazione delle vie biliari intraepatiche
- Vengono eseguite emocolture ed inizia terapia con piperacillina+ tazobactam 4.5 g x 3/die

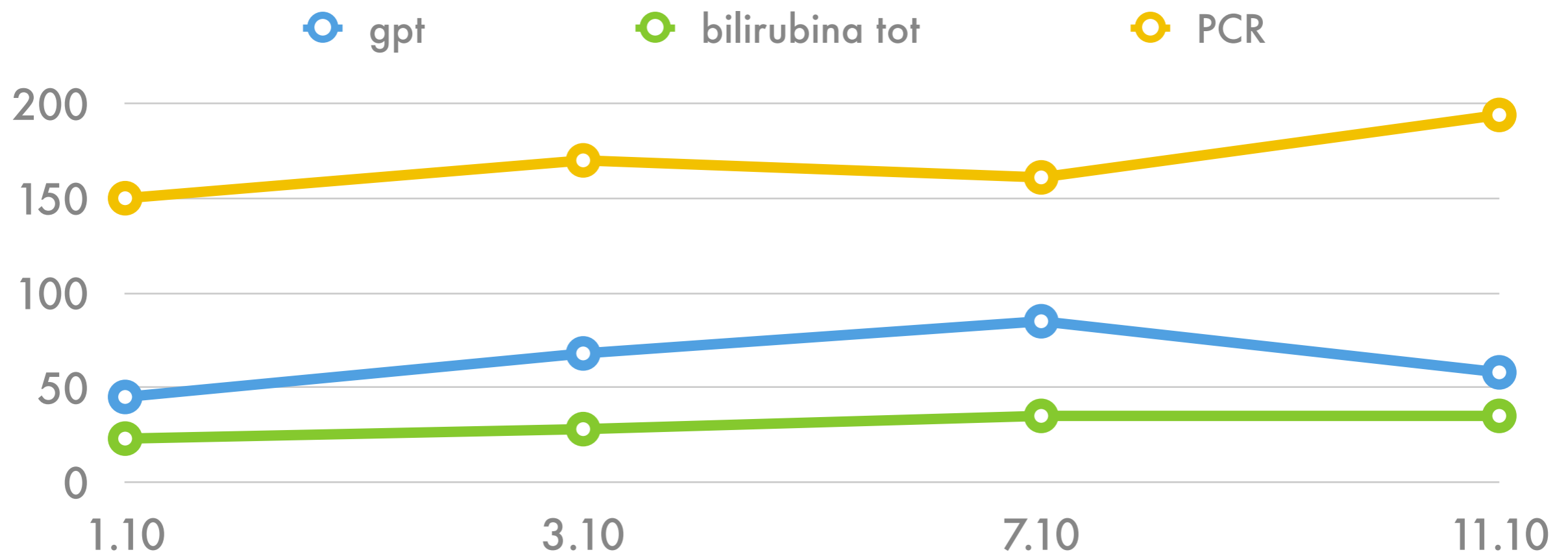
Case report

- Le emocolture risulteranno negative
- La paziente rimane febbricolare
- Esegue colangioRMN in 10° gg: presenza di ectasia discreta delle vie biliari intraepatiche fino all'anastomosi digiunale ove non risulta apprezzabile tessuto patologico. Il reperto è più verosimilmente compatibile con stenosi di natura iatrogena.



Case report

- La paziente rimane febbricolare in condizioni cliniche stazionarie
- In 20° gg vengono eseguite nuove emocolture
- Citolisi, colestasi e PCR alterate, ma stazionarie



Case report

- In 21 °gg esegue colangioRMN di controllo e successiva PTC: con approccio intercostale destro è stata eseguita colangiografia trans-parieto-epatica mediante puntura diretta di un dotto biliare per il V segmento, con evidenza di marcata dilatazione delle VBI e del dotto epatico fino a circa 1 cm a valle rispetto alla confluenza, dove si rileva pressochè completa ostruzione senza significativo passaggio di mdc a valle. Vengono eseguiti ripetuti tentativi di superare l'ostruzione senza successo, per cui si posiziona un drenaggio biliare esterno di 8 F di calibro con estremo distale a monte dell'ostruzione.

Case report

- In 23° gg: Durante le iniezioni di controllo intervallate ai multipli tentativi di superare la stenosi, si è apprezzato un filiforme passaggio di mdc verso l'ansa digiunale, per cui si è riusciti successivamente ad incanulare il tramite virtuale con guida metallica avanzando nell'ansa digiunale. Viene quindi eseguita bilioplastica dell'anastomosi mediante catetere da PTA ad alta pressione tipo Dorado di 7 mm di diametro, con cedimento della stenosi.
Viene pertanto posizionato catetere biliare interno-esterno di 12 F di calibro a protezione della dilatazione, con estremo distale nell'ansa digiunale ed alcuni fori prossimali

Case report

- In 24° gg: le condizioni cliniche peggiorano velocemente, con iperpiressia, aumento della FC e FR, PA:110/60
- Pervengono le emocolture eseguite 4 giorni prima pos per KPC
- La paziente viene trasferita in TI



1 Klebsiella pneumoniae

ANTIBIOTICI	I	MIC
Amikacina	R	≥ 64
Amoxicillina/ac. clavulanico	R	≥ 32
Cefepime	R	≥ 64
Cefotaxima	R	≥ 64
Ceftazidima	R	≥ 64
Ciprofloxacina	R	≥ 4
Colistina	S	$\leq 0,5$
Fosfomicina	S	32
Gentamicina	S	≤ 1
Imipenem	R	32
Meropenem	R	> 32
Piperacillina/Tazobactam	R	≥ 128
Trimetoprim/sulfametoxazolo	R	≥ 320
KPC	+	

Positivo

Ceppo KPC+ produttore di Carbapenemasi: la terapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace indipendentemente dalla sensibilit  in vitro. Si raccomanda consulenza infettivologica. Il microrganismo   un GERME SENTINELLA: potrebbero insorgere problemi di diffusione e terapia. Per il controllo della diffusione fare riferimento alle procedure aziendali. Tigeciclina : MIC =2 mcg/ml ; I .

Case report

- La stessa KPC viene isolata nel tampone rettale e nel drenaggio biliare
- Quadro di shock settico che ha necessitato l'utilizzo di ammine, non di ventilazione assistita
- Terapia antibiotica con Merren 2g x 3 i.c., Tigeciclina 100 di DC, poi 50 mg x 2, Colsitina: 9 mil di DC, poi 4.5 milioni x 2/die.
- Miglioramento clinico in 48 h
- Trasferimento presso il Ns Reparto per la prosecuzione

Case report

- Dopo 7 gg di terapia eGFR:78→35, per cui viene sospesa colistina
- Dopo 15 giorni di terapia e condizioni cliniche stabili si procede a nuova dilatazione mediante utilizzo di catetere da PTA di calibro maggiore (10mm); viene posizionato nuovo drenaggio
- Sospeso il trattamento antibiotico
- Dopo ulteriori 10 gg rimosso il drenaggio e dimessa

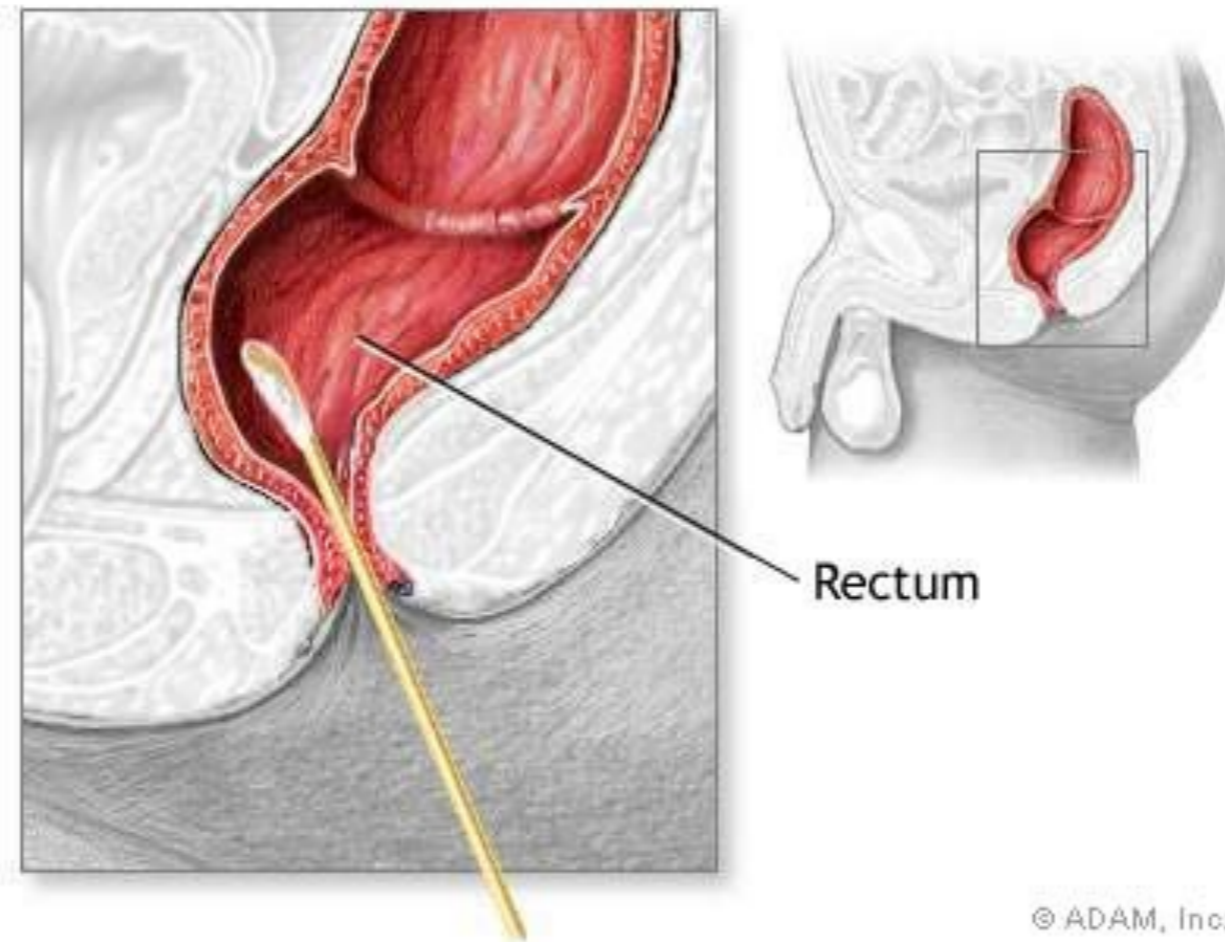


Discussione

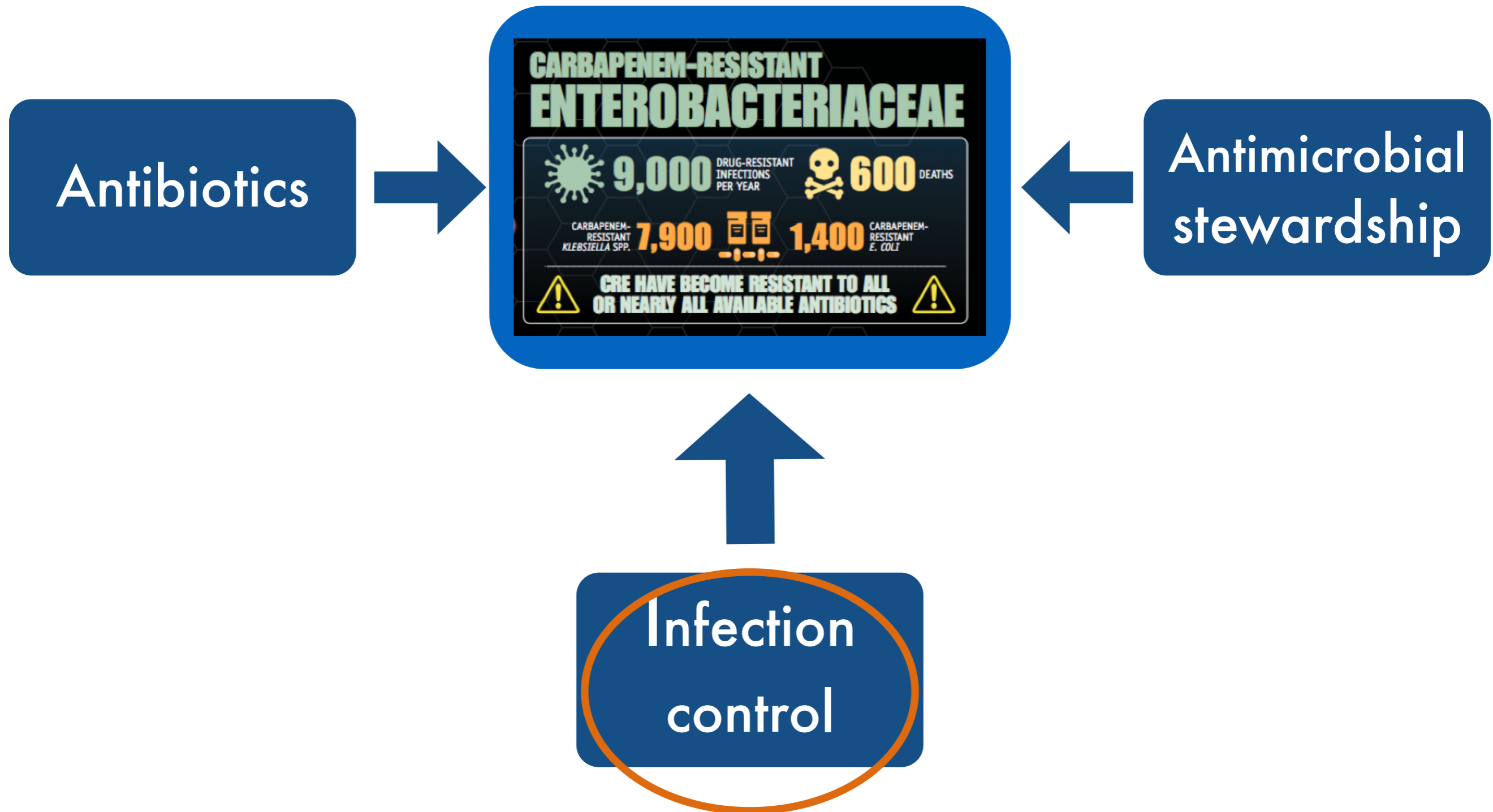


Discussione

1. La paziente doveva eseguire tampone rettale per ricerca di CPE all'ingresso ?



Discussione



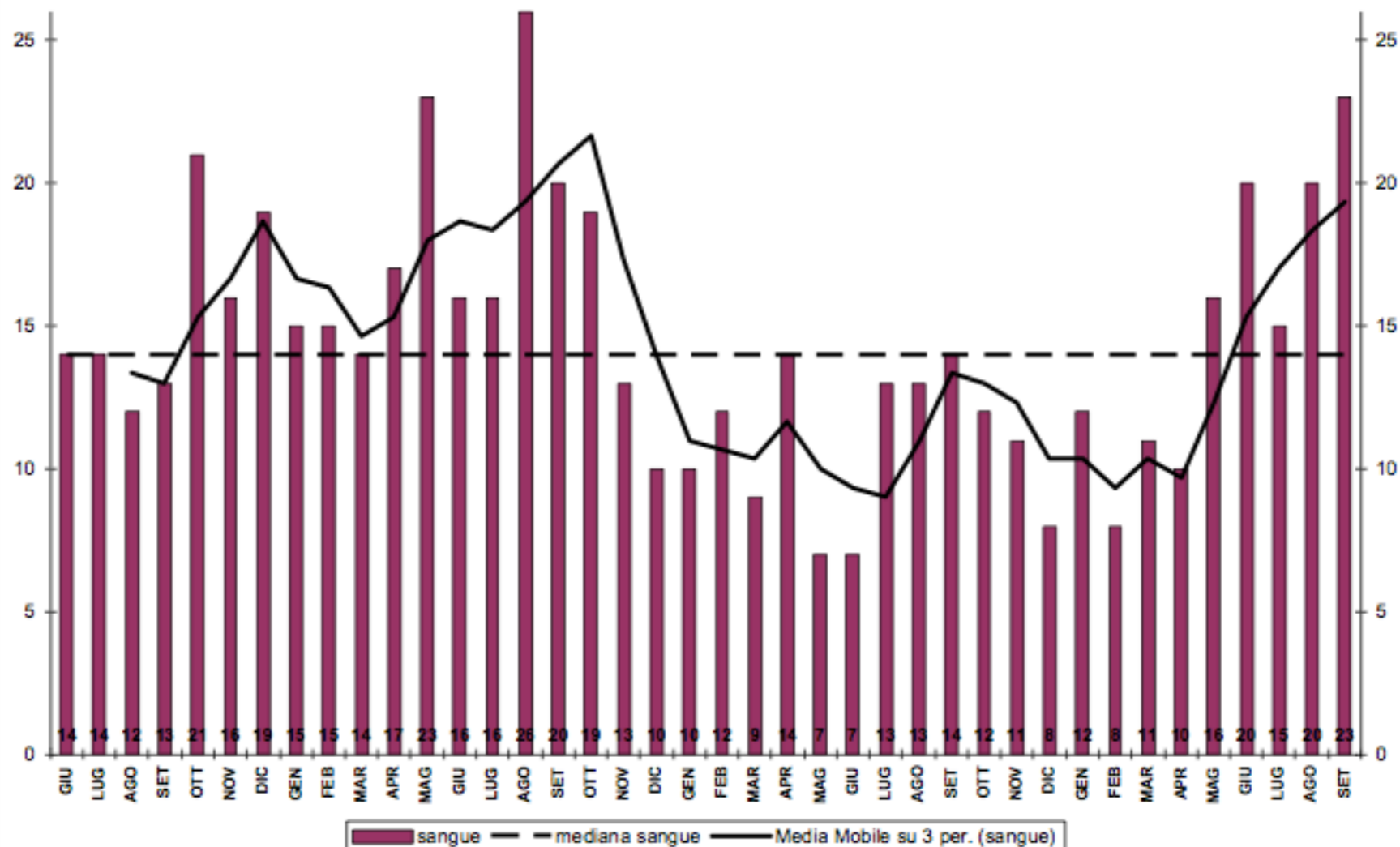
Discussione

Agenzia sanitaria e sociale regionale



Klebsiella pneumoniae (carbapenemasi pos.)

Batteriemie: 06/2011 - 09/2014



Discussione



Segnalazioni batteriemie per regione di residenza

N. Casi per trimestre: apr 2013 – sett 2014

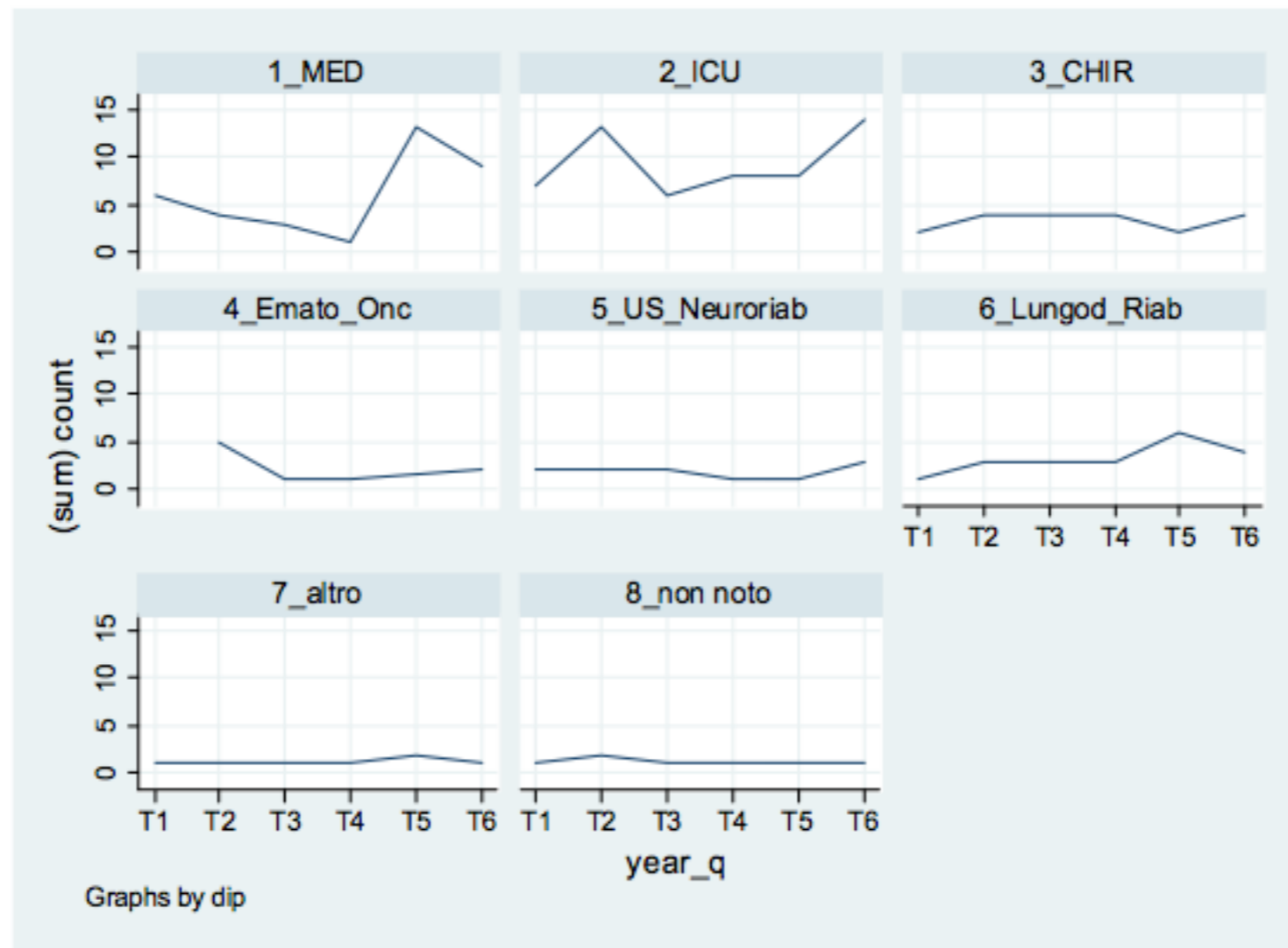


Discussione



Segnalazioni batteriemie per reparto di esordio

N. Casi per trimestre: apr 2013 – sett 2014



Discussione

- Categorie di pazienti nelle quali lo screening è raccomandato:
 - pazienti infetti/colonizzati noti;
 - pazienti provenienti da paesi endemici (es. Israele, Grecia, Pakistan, India);
 - pazienti trasferiti da ospedali per acuti (pubblici o privati) e da centri neurologici per la riabilitazione;
 - pazienti provenienti da strutture territoriali (case residenza anziani: ex RSA, CP);
 - pazienti ricoverati in chirurgia trapianti.
- Categorie di pazienti nelle quali lo screening è consigliato:
 - pazienti con recente ricovero in ospedale per acuti (nei 3 mesi precedenti; ove ciò sia possibile, considerare i 6 mesi precedenti);
 - pazienti ricoverati in terapia intensiva o in altri reparti a rischio (es. lungodegenza, oncologia, ematologia).

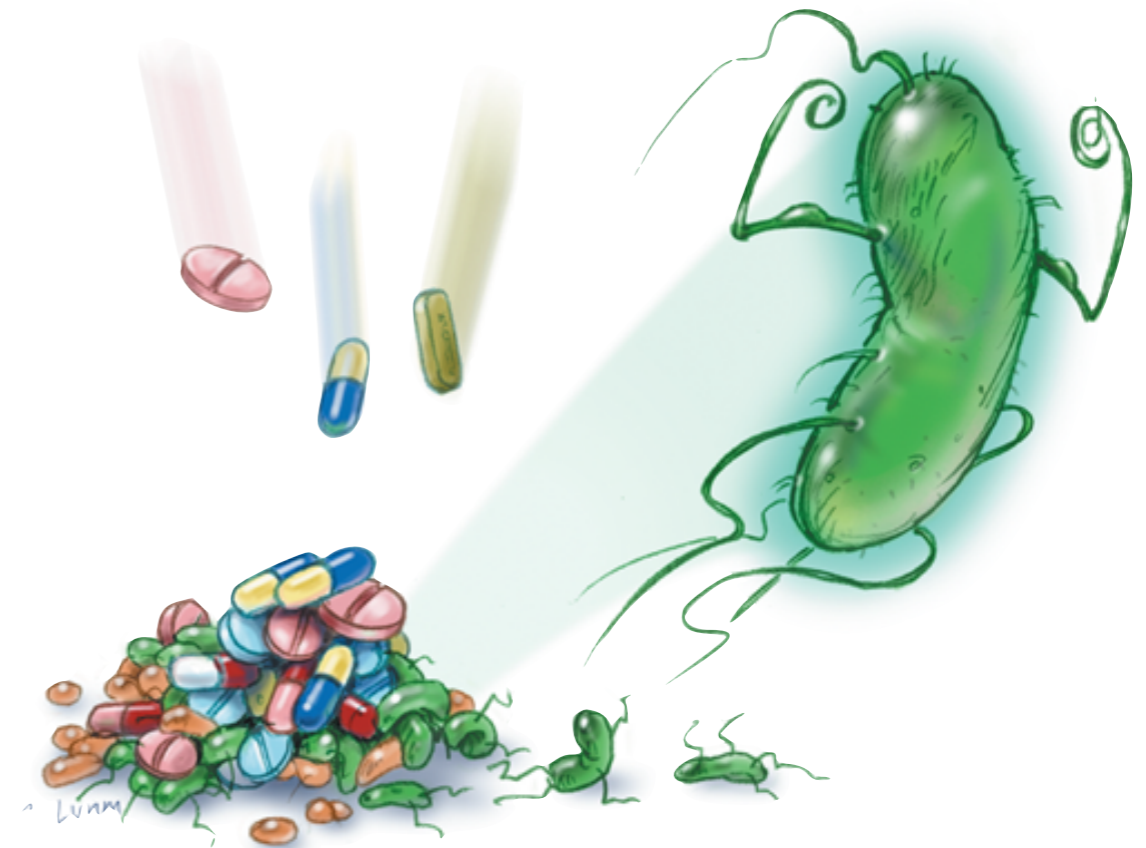
Discussione

Ulteriori fattori di rischio per infezione/
colonizzazione da CPE sono:

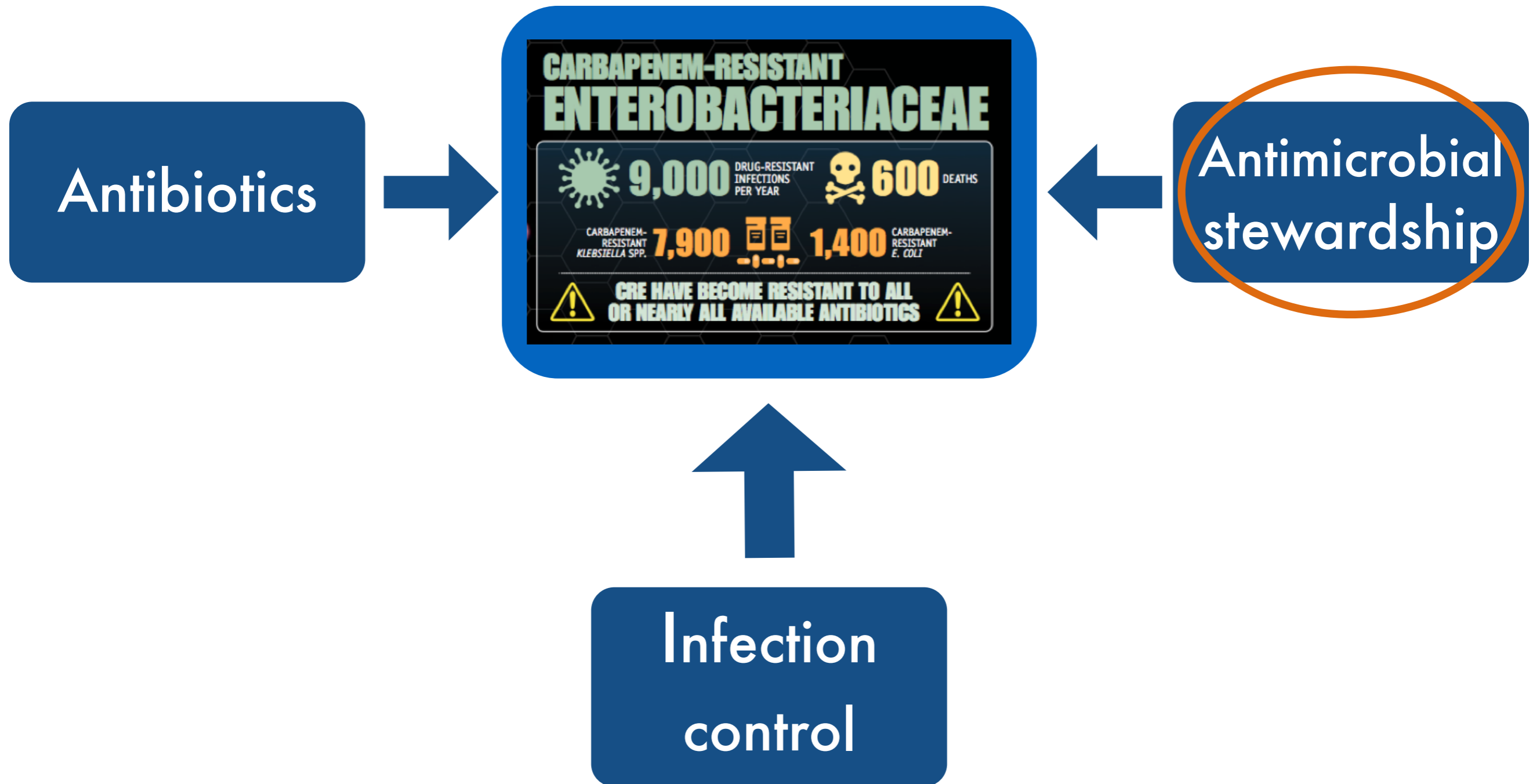
- tumore/malattia severa
- diabete mellito
- ricovero in ICU
- procedure invasive addominali
- portatore di CV/CVC
- ventilazione meccanica
- trapianto d'organo
- esposizione a cefalosporine, fluorochinoloni e carbapenemici negli ultimi tre mesi

Discussione

2. La paziente ha eseguito una corretta terapia antibiotica prima della batteriemia da KPC ?



Discussione



Discussione

- Sepsi da EColi multisensibile:

Pipera+tazo (4gg)  ciprofloxacina (10gg)

- Sepsi a partenza dalle vie biliari senza isolamento

Pipera+tazo (21gg) prima di eseguire PTC

Discussion

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2012;10:1157-1161

LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Delayed and Unsuccessful Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Are Associated With Worse Outcomes in Patients With Acute Cholangitis

MOUEN A. KHASHAB, ALI TARIQ, USMAN TARIQ, KATHERINE KIM, LUCIA PONOR, ANNE MARIE LENNON, MARCIA I. CANTO, AHMET GURAKAR, QILU YU, KERRY DUNBAR, SUSAN HUTFLESS, ANTHONY N. KALLOO, and VIKESH K. SINGH

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

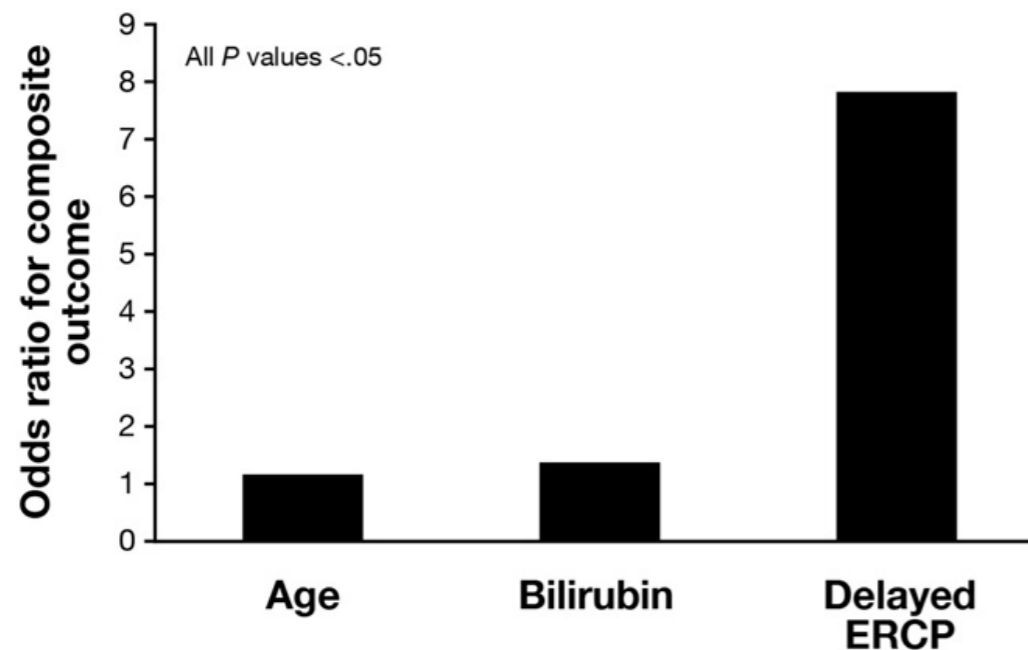


Figure 2. Multivariate analysis: independent predictors of composite clinical outcome (death, ICU, and/or persistent organ failure).

Table 1. Characteristics of the Study Population and ERCP Procedures

Variable	Value
Mean age, y (range)	60 (16–97)
Female, n (%)	43 (48)
Prior history of acute cholangitis, n (%)	28 (32)
Fever at presentation, n (%)	70 (80)
SIRS at presentation, n (%)	46 (51)
Benign etiology, n (%)	66 (74)
Mean CCI (range)	5 (1–11)
Presented with concomitant acute pancreatitis, n (%)	7 (8)
Coagulopathy, n (%)	17 (19)
Mean (range) preprocedural bilirubin level	6 (0.5–27)
Altered mental status, n (%)	4 (4)
Positive blood cultures, n (%)	31 (42.5) ^a
Mean time between admission and ERCP, h (range)	38.5 (0.35–167)
ERCP within 24 h, n (%)	38 (42.2)
ERCP within 24–48 h, n (%)	23 (25.6)
ERCP within 48–72 h, n (%)	16 (17.8)
ERCP >72 h, n (%)	13 (14.4)
Pus seen during ERCP, n (%)	17 (20)
Stent placed, n	54
Biliary sphincterotomy performed, n	52
Failed ERCP, n (%)	7 (8)
Post-ERCP pancreatitis, n (%)	3 (3)
Post-sphincterotomy bleeding, n (%)	1 (1)

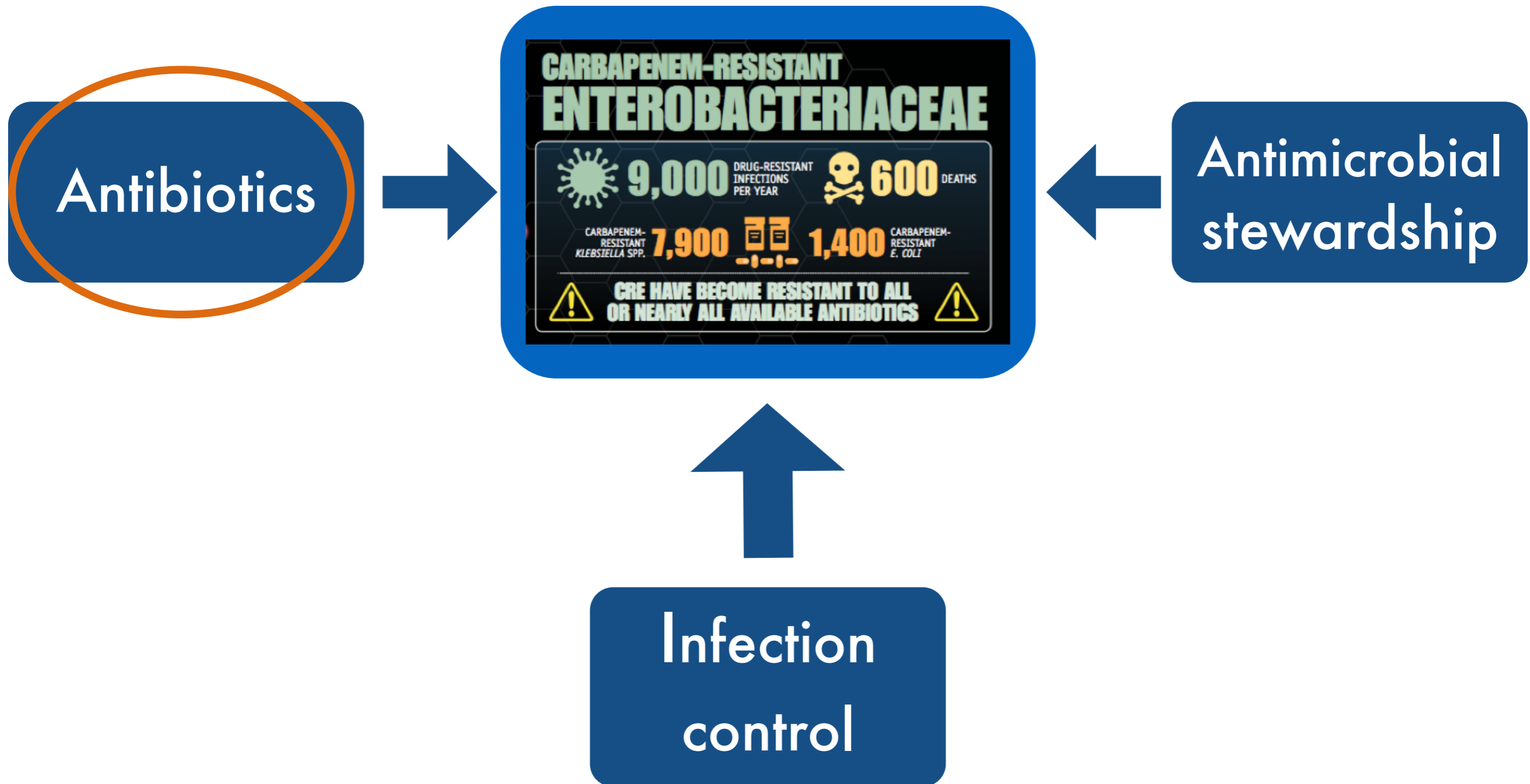
CCI, Charlson comorbidity index; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

^aAmong 73 patients who had blood cultures obtained.

Discussione

3. Quali armi a disposizione abbiamo per la terapia del singolo caso di sepsi da CPE ?

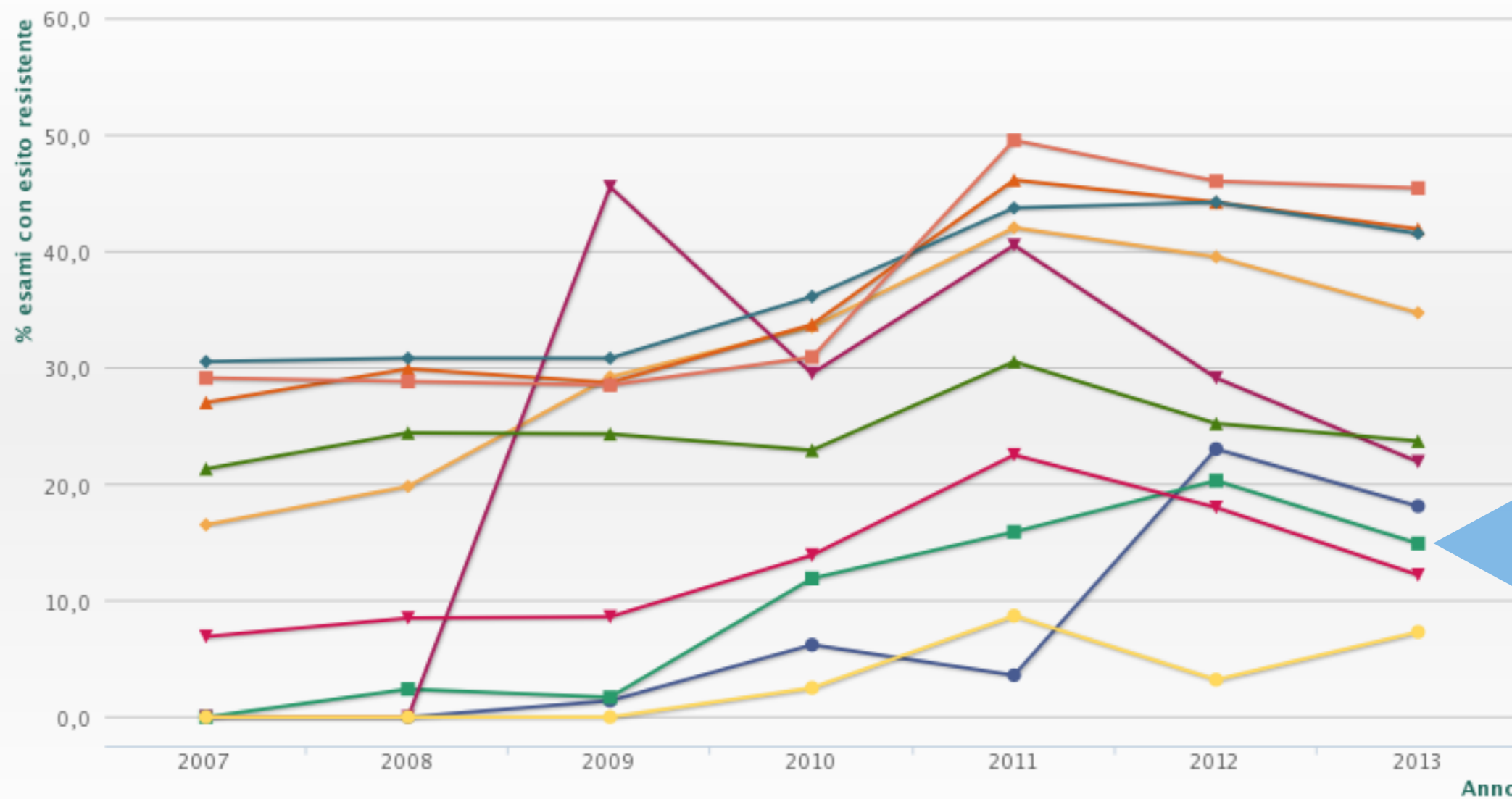
Discussione



Discussione

% esami con esito resistente per Antibiotico e Anno

Microrganismo standard: KLEBSIELLA PNEUMONIAE, Macrogruppo materiale richiesta: Sangue

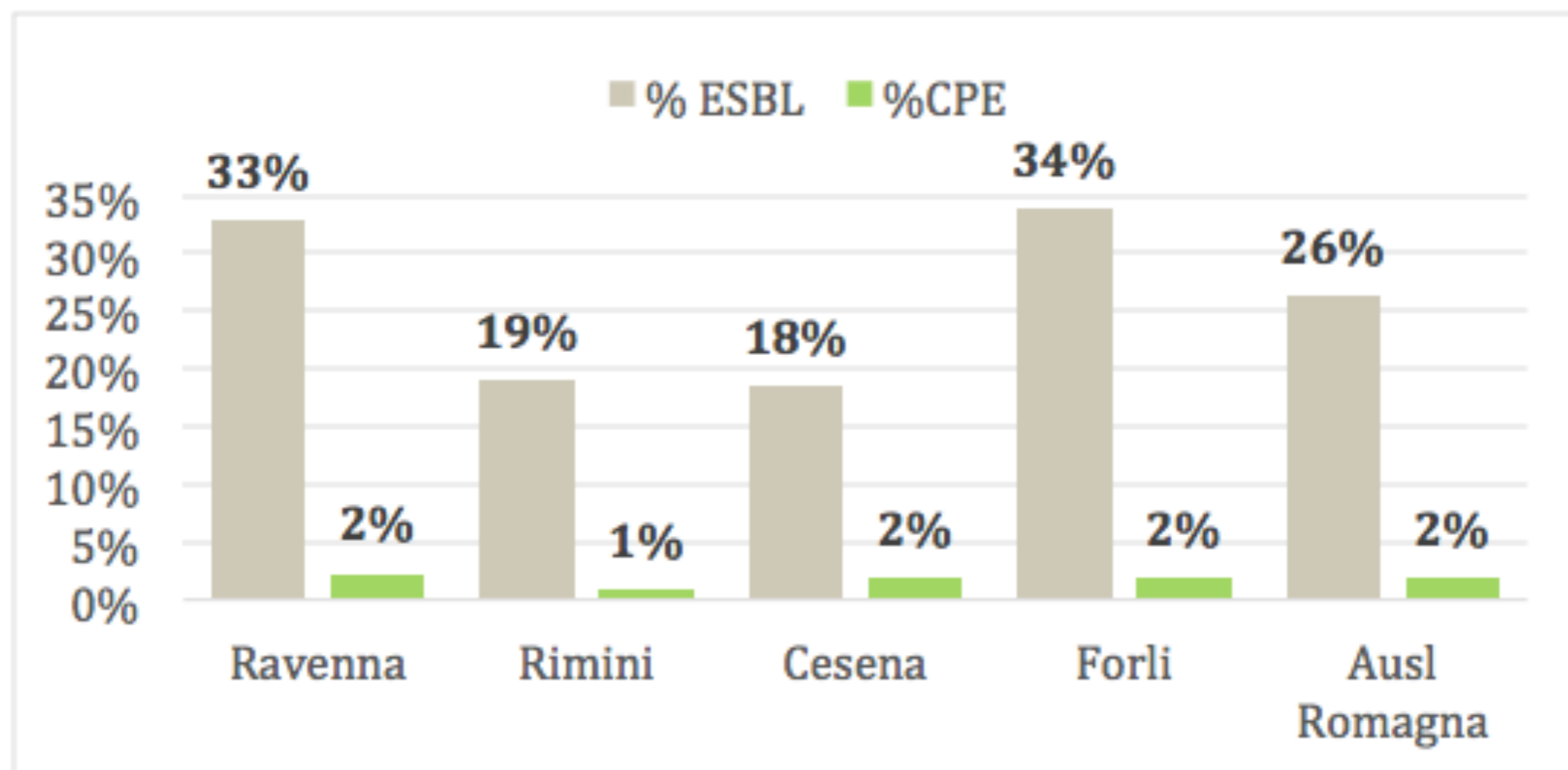


15%

amikacina aminoglicosidi (esclusa amikacina) amoxicillina-ac.clavulanico cefalosporine III gen. colistina ertapenem
fluorochinoloni imipenem/meropenem piperacillina-tazobactam tigeciclina

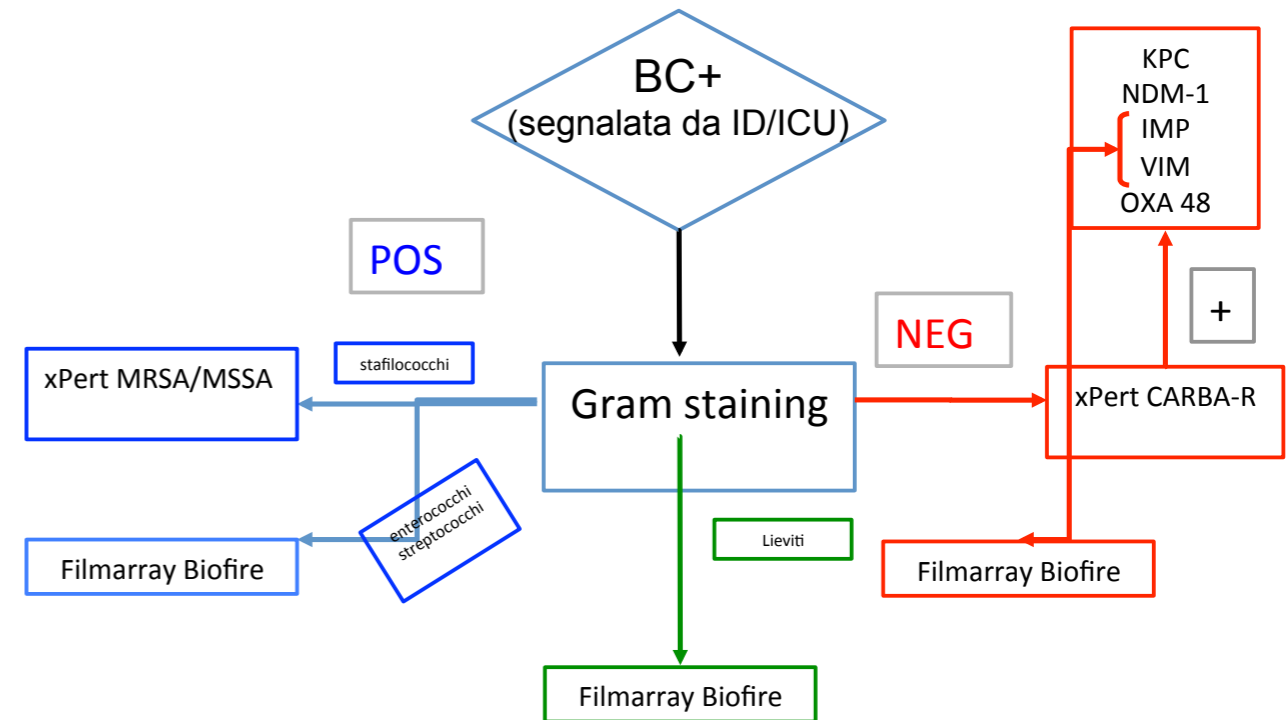
Discussione

Figura27- % ESBL - % CPE sul totale degli enterobatteri (Rep. Ospedalieri)



Discussione

a. Emofast



xPert MRSA/MSSA: MRSA/MSSA e CoNS

xPert CARBA-R:
MBL ma non ID
batterica

Filmarray Biofire:

- *S.aureus*
- CoNS
- *Enterococcus* spp.
- *Streptococcus* spp.
- *S.pneumoniae*
- *S.pyogenes*
- *S.agalactiae*
- *L. monocytogenes*
- Meticillina resistenza
- Vancomicina resistenza

Filmarray Biofire:

- *C.albicans*
- *C.glabrata*
- *C.krusei*
- *C.parapsilosis*
- *C.tropicalis*

Filmarray Biofire:

- *Acinetobacter baumannii*
- Enterobacteriaceae
- *Enterobacter cloacae*
- *Proteus* spp.
- *E.coli*
- *K.pneumoniae*
- *K.oxytoca*
- *P.aeruginosa*
- *Serratia* spp.
- *N.meningitidis*
- *H.influenzae*
- KPC

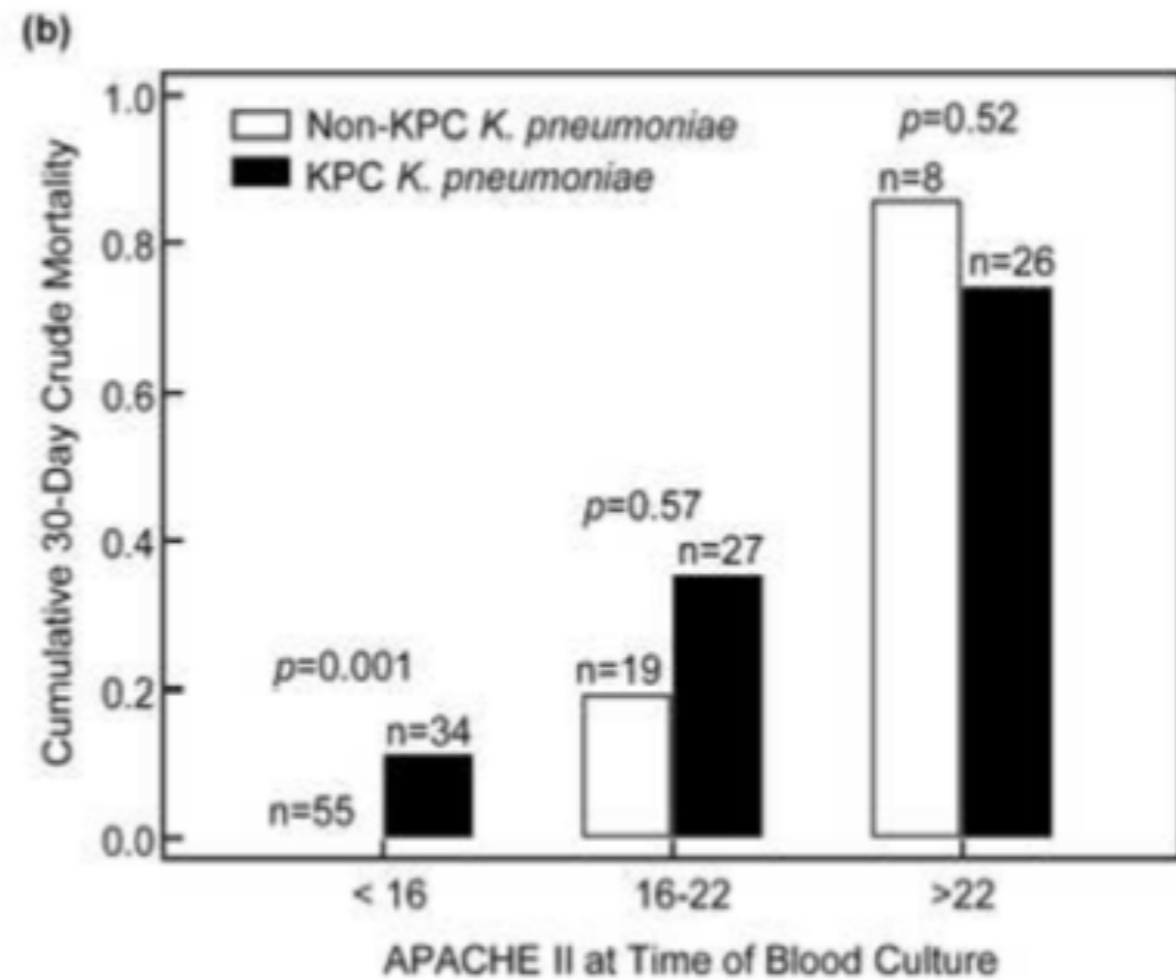
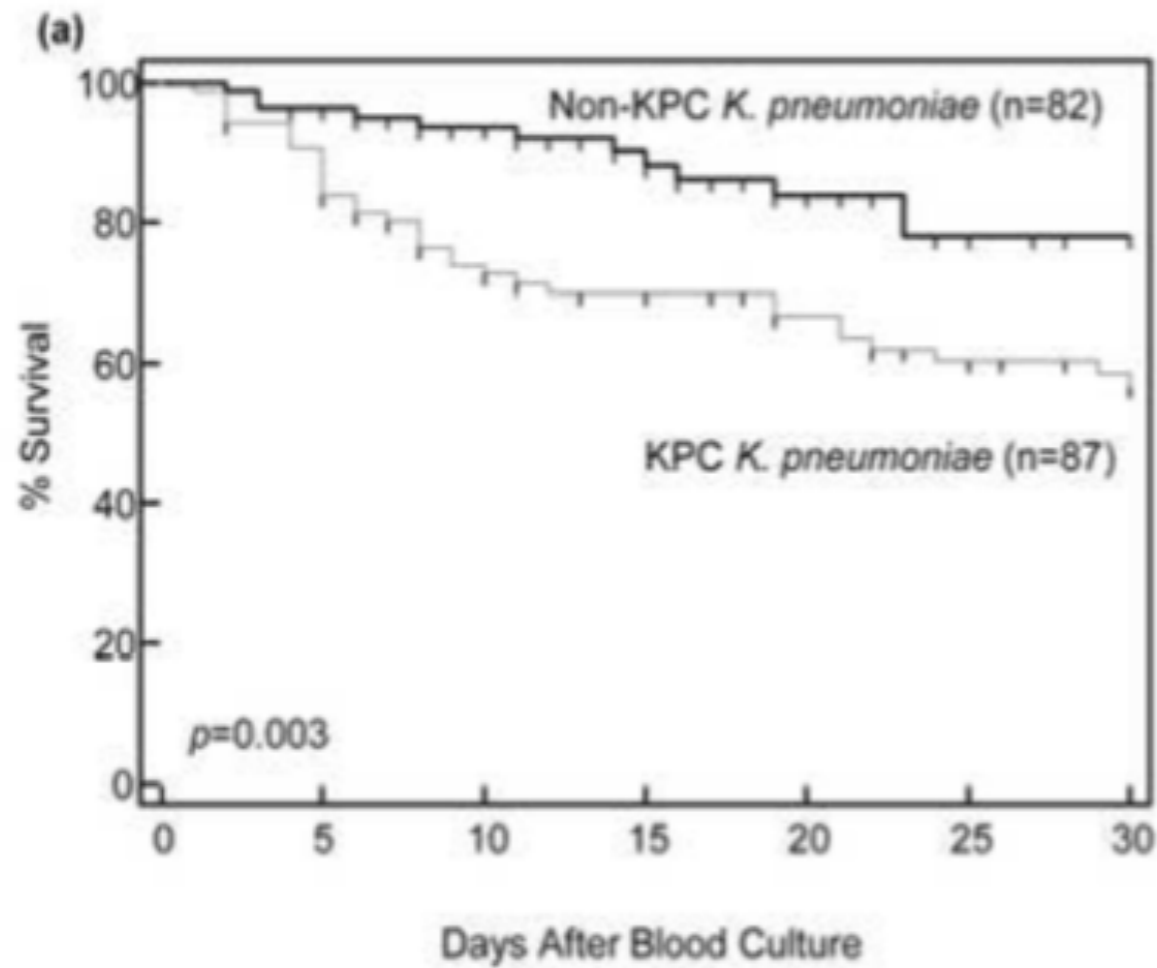
Discussione

La terapia empirica è corretta:

- 74% dei casi di NON ESBL-KPC
- 33% dei ESBL
- 23% dei KPC

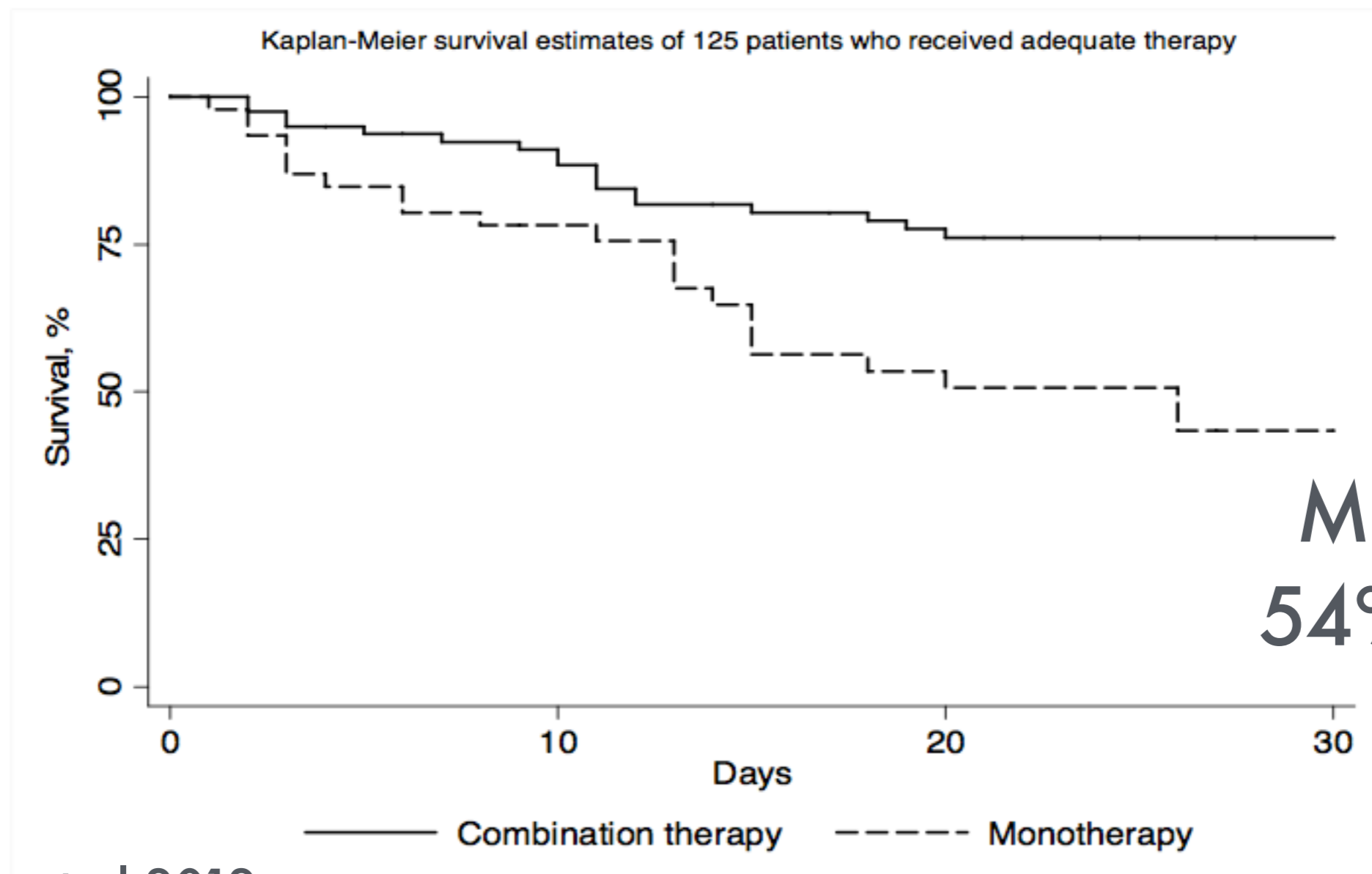


Discussione



Discussione

b. Qual'è la terapia giusta ?



Mortalità:
54% vs 34%

Discussione

c. Attività battericida del siero

TEST DI BATTERIOCIDIA
Duval J. – Soussy C.J. - 1981
**di campioni della miscela scelta
in confronto con colture dei germi isolati**

- Brodocoltura a carica batterica nota (10^5)
- Diluizioni scalari
- Semina su agar
- Piastra di controllo



Per potere battericida si intende la diluizione del siero che uccide il 99,9% dei batteri dell'inoculo iniziale (nessuna crescita sulle piastre di sub-coltura).

