

Casi difficili in Patologia Infettiva

Sepsi addominale da KPC in paziente con AIDS



Laura Sighinolfi

***U.O. Malattie Infettive
Azienda Ospedaliero Universitaria -Ferrara***



Paziente G.F.

- **Donna , trasmissione sessuale (marito HIV)**
- **1998 a 65 anni, diagnosi AIDS (PCP)**
- **CD4 103/mmc – HIV RNA 69600 copie/ml**

- **Sindrome ansioso depressiva**
- **Osteoporosi con atrosi**
- **Importante componente algica e limitazione funzionale**



Paziente G.F.

- **Terapia antiretrovirale: Combivir + Viramune**
- **HIV RNA < 20 copie/ml**
- **CD4 356/mmc (valore massimo)**

- **Terapia psichiatrica e antidolorifica**
- **Cardiopatía ipertensiva, ipertensione polmonare**
- **Decadimento cognitivo**
- **Dal 2010 seguita in regime di assistenza domiciliare**



Paziente GF .

Ricovero ospedale



OTTOBRE 2013



Febbre elevata , $39,5^{\circ}\text{C}$, con brividi,
stato soporoso, crepitazioni polmonari basali
candidosi cutanea disseminata





Paziente G.F.

ANAMNESI RECENTE

- **Paziente 80 anni**
- **Catetere vescicale a permanenza da 1 anno**
- **Infezioni recidivanti delle vie urinarie trattate con:**
- **Ciprofloxacina 500 mg x 2 die**



Paziente G.F.

CD4	235/ μ l
CD8	653/ μ l
CD4/CD8	0,36
HIV-RNAq	< 20 copie/ml

Creatinina	1,4 mg/dl
PCT	2,3 ng/ml
PCR	9,2 mg/dl
Dimero D	1430 ng/ml

G.B. 3.410/mmc ;
N : 1760/mmc ; L : 1180/mmc;
M : 170/mmc ; E : 250/mmc



Ecografia addome

- **Ipodensità di 1 cm a carico del parenchima renale di destra che appare ispessito.**
- **Quadro compatibile con diagnosi di pielonefrite**



Terapia antibiotica

- **Ceftriaxone 2 g e.v. x 2 die**
- **Ciprofloxacina 400 mg x 2 e.v. die**



Paziente G.F.

Emocoltura



Negativa

Urinocoltura



Positiva per E.coli

7000000 UFC/ml

G.F.

Urinocoltura

E. coli

ANTIBIOTICO	MIC	SIGNIFICATO
Amikacina	16	I
Amoxicillina/A.CLAV	≥ 32	R
Ampicillina	≥ 32	R
Cefepime	≤ 4	S
Cefotaxime	≥ 64	R
Ciprofloxacina	≤ 1	R
Ertapenem	≥ 4	R
ESBL	POS	+
Fosfomicina	≤ 16	S
Gentamicina	≤ 1	S
Imipenem	$\leq 0,25$	S
Meropenem	$\leq 0,25$	S
Nitrofurantoina	≤ 16	S
Norfloxacina	≥ 16	R
Piperacillina/Tazobactam	8	S
Trimetoprim/Sulfam	≥ 320	R





Paziente G.F.

- **Meropenem 1 g e.v. x 3 al giorno**
- **Risoluzione quadro clinico in 4° giornata**
- **Miglioramento quadro ecografico**
- **Dimessa al 25° giorno di degenza**



Paziente G.F.

- **Dopo 4 giorni al domicilio**
- **Iperpiressia (39,7°C) con brividi , algie addominali ingravescenti, nausea, vomito**

Ricovero





Paziente G.F.

- **GB 2710/mmc** ; N 1430/mmc ; L 920/mmc
- Hb 9,1 G/dl; Piastrine 90.000/mmc ;
- **PCT 2,5 ng/ml**
- **PCR 20,8 mg/dl**
- **Creatinina 1,4 mg/dl ;**

Sepsis in AIDS patients: clinical, etiological and inflammatory characteristics

João Manoel Silva Jr¹ and Sigrid De Sousa dos Santos^{5,1,2}

2013

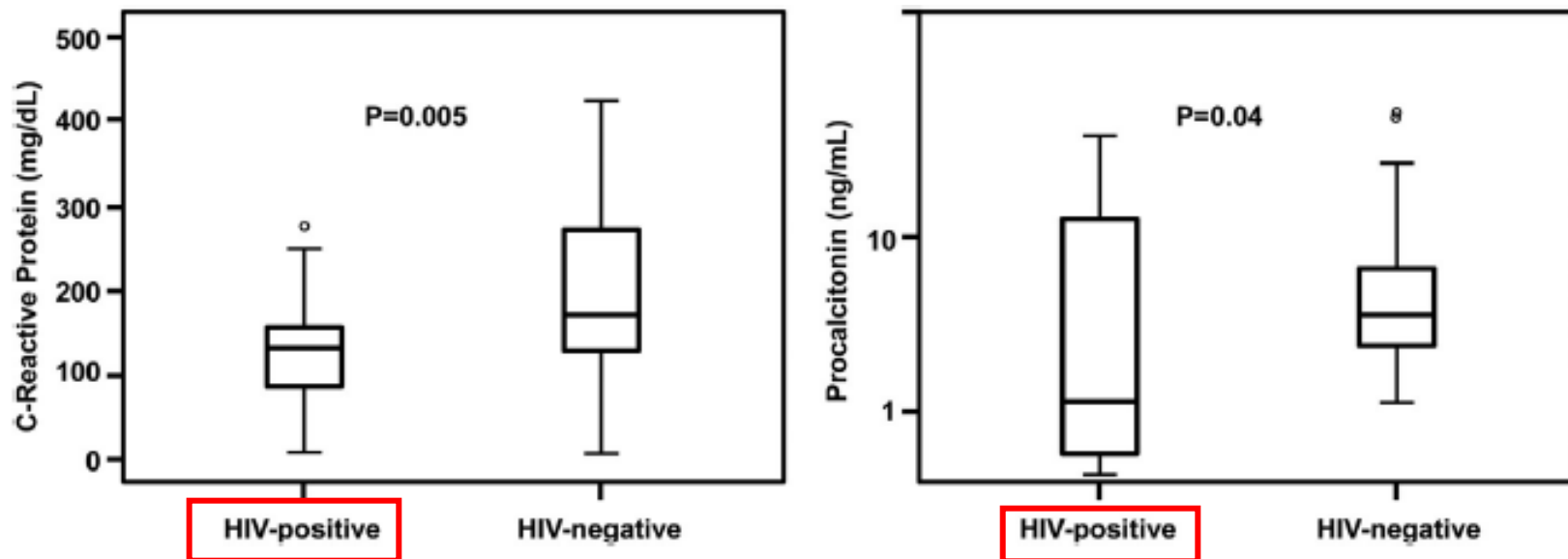


Figure 1. Initial concentrations of C-reactive protein and procalcitonin in HIV-positive and HIV-negative septic patients. Box plot definitions:



Paziente G.F.

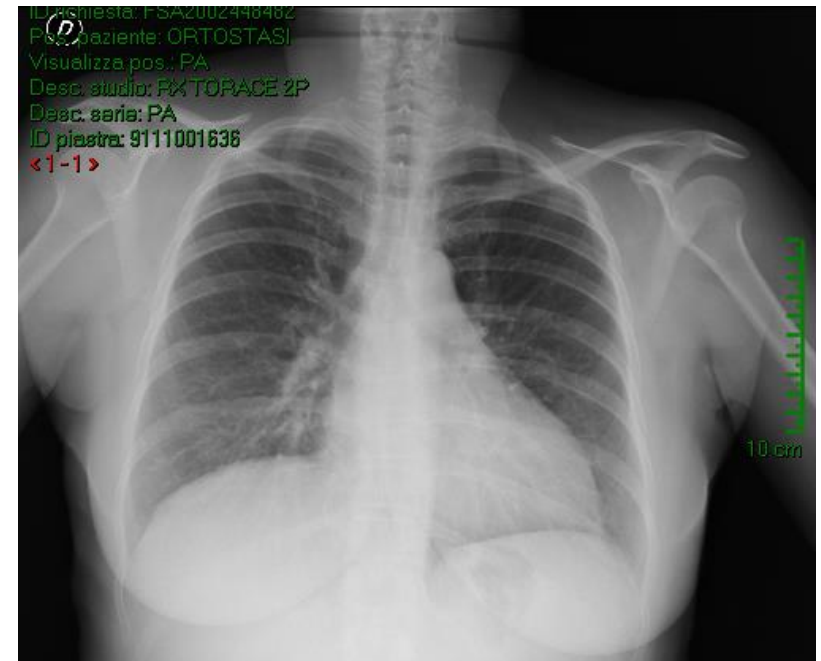
ESAMI STRUMENTALI

RX torace:

Accentuazione del disegno polmonare a prevalenza destra con strie disventilatorie.

Ombra ilare accentuata a destra

Ombra cardiaca con prevalenza ventricolare sx.





Paziente G.F.

- **RX diretta addome**
- Distensione gassosa di anse prevalentemente coliche, con discreti livelli idroaerei endoluminali.
- **TC addome**
- **Diverticolosi colica del tratto discendente e del sigma, con notevole ispessimento delle pareti. Interessamento del tessuto cellulare lasso limitrofo che appare ispessito ed aumentato di densità.**



Paziente G.F.

Diagnosi



Diverticolite con peritonismo.

Non indicazione chirurgica.

- **Piperacillina Tazobactam 4,5 g e.v. x 4**

Modificato con

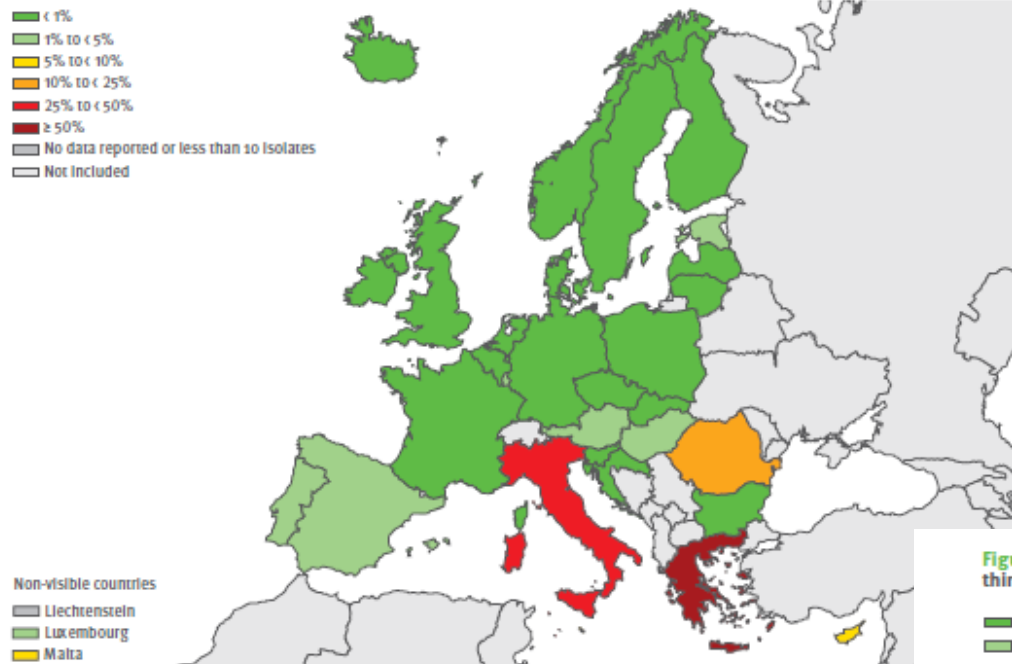
- **Meropenem 1 g e.v. x 3 +**
- **Ciprofloxacina 400 mg e.v. x 2**



Paziente G.F.

**Emocoltura positiva per
Klebsiella pneumoniae produttore di
Carbapenemasi**

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2013



KPC Epidemiologia 2013

Figure 3.10. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2013

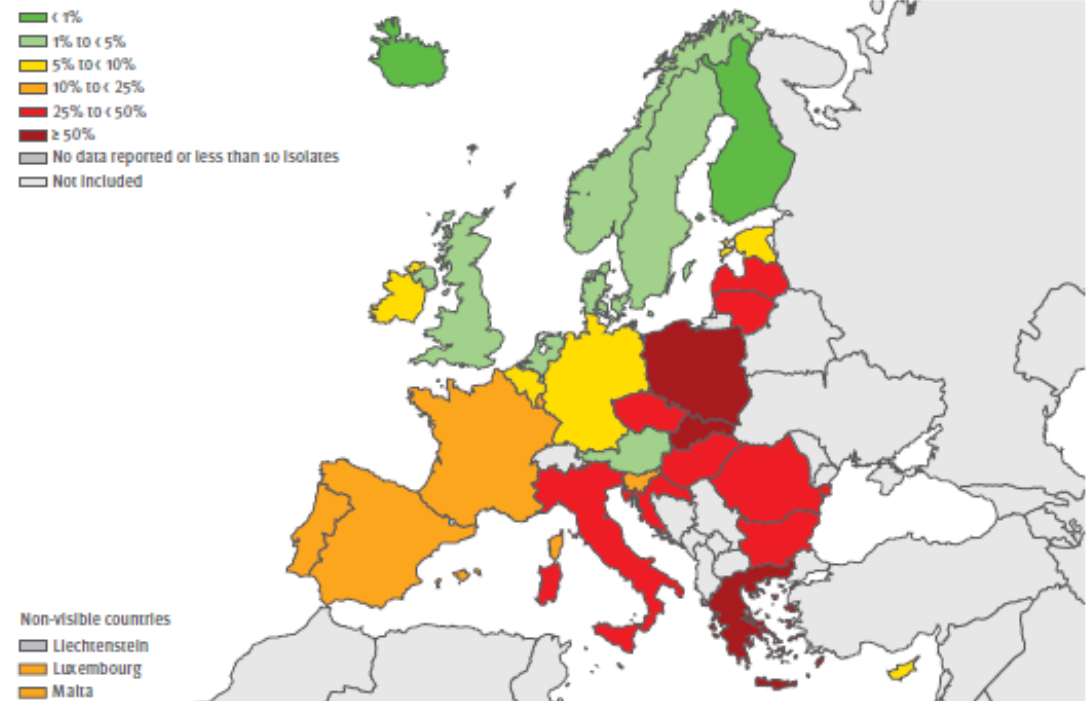
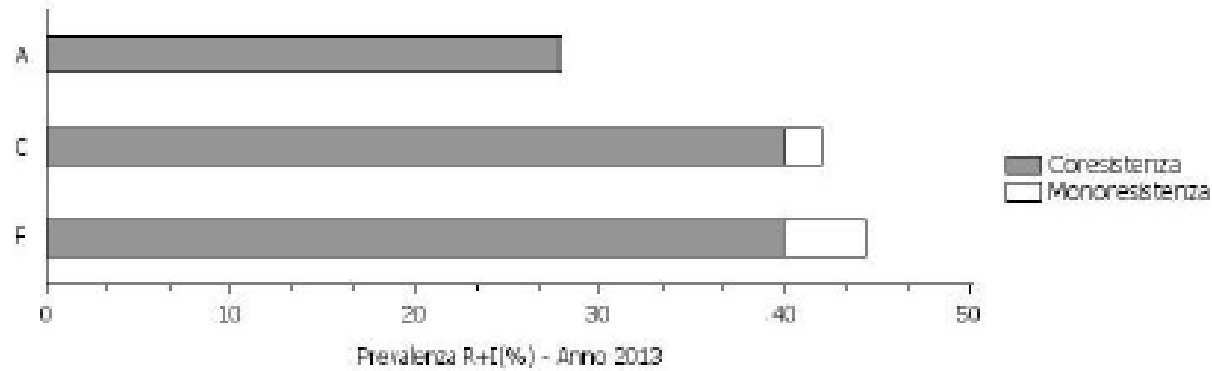
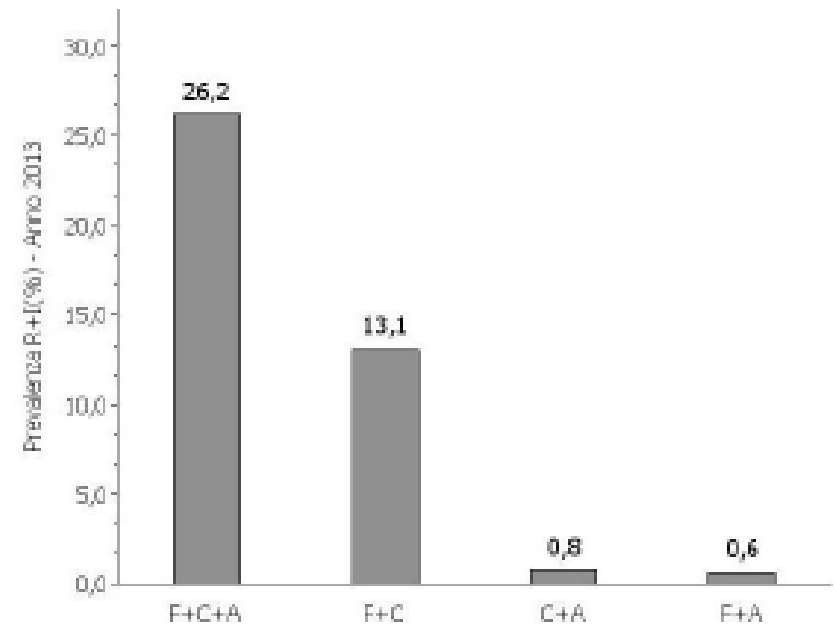


Figura AP.3. *Klebsiella pneumoniae* da emocolture:
fenotipi di resistenza a fluorochinoloni (F), cefalosporine di III
generazione (C) e aminoglicosidi (A)
(Regione Emilia-Romagna 2013)



Emilia Romagna

Sorveglianza antibiotico resistenza 2013



Klebsiella pneumoniae carbapenemasi produttore (KPC)

Fattori di rischio

- **Ospedalizzazione, in particolare in ICU**
- **Patologia di base (es. immunodepressione)**
- **Uso di antibiotici (chinolonici, carbapenemici, cefalosporine, glicopeptidi)**

Epidemiologia in Italia

- **ICU 38%; Medicine 32%; Chirurgie 21%; Altri 9%**

Infezioni addominali da KPC

criteri diagnostici

- Isolamento di KPC da drenaggio addominale
- Presenza di almeno 2 sintomi: **febbre**, **nausea/vomito**, ittero, **dolori addominali**

E almeno 1 dei seguenti:

- Isolamento di KPC da drenaggio
- **Isolamento KPC da emocoltura E evidenza strumentale di infezione addominale**

KPC Antibiogramma

Antibiotico	MIC	Interpretazione
Amikacina	≥ 64	R
Amoxi/Clavulan	≥ 32	R
Cefotaxime	≥ 64	R
Ceftazidime	≥ 64	R
Gentamicina	≥ 4	I
Levofloxacina	≥ 8	R
Meropenem	$= 16$	R
Piperacillina/Taz.	≥ 128	R
Tigeciclina	> 1	S
Colistina	$\leq 0,5$	S
Fosfomicina	64	R

Antibiogramma dell' isolato con relativi breakpoint

ANTIBIOTICO	MIC µg/ml	Intepretazione	Limite di Sensibilità EUCAST (v.1.1.2010)
			<=
Amikacina	>=64	R	8
Amoxicillina/acido clavulanico	>=32	R	8
Cefotaxime	>=64	R	1
Ceftazidime	>=64	R	1
ESBL	NEG	-	
Gentamicina	4	I	2
Imipenem	>=16	R	2
Levofloxacina	>=8	R	1
Meropenem	>=16	R	2
Norfloxacina	>=16	R	0.5
Piperacillina	>=128	R	8
Piperacillina/tazob	>=128	R	8
Tigeciclina	1	S	1
Trimetoprim/sulfa	>=320	R	2

Infezioni da KPC

Criteri terapeutici

Petrosillo, Giannella, Lewis & Viale

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(2), 159–177 (2013)

- **Terapia di associazione**
- **Terapia con carbapenemico**
- **Terapia con dose carico**
- **Terapia empirica guidata dal sito di infezione**

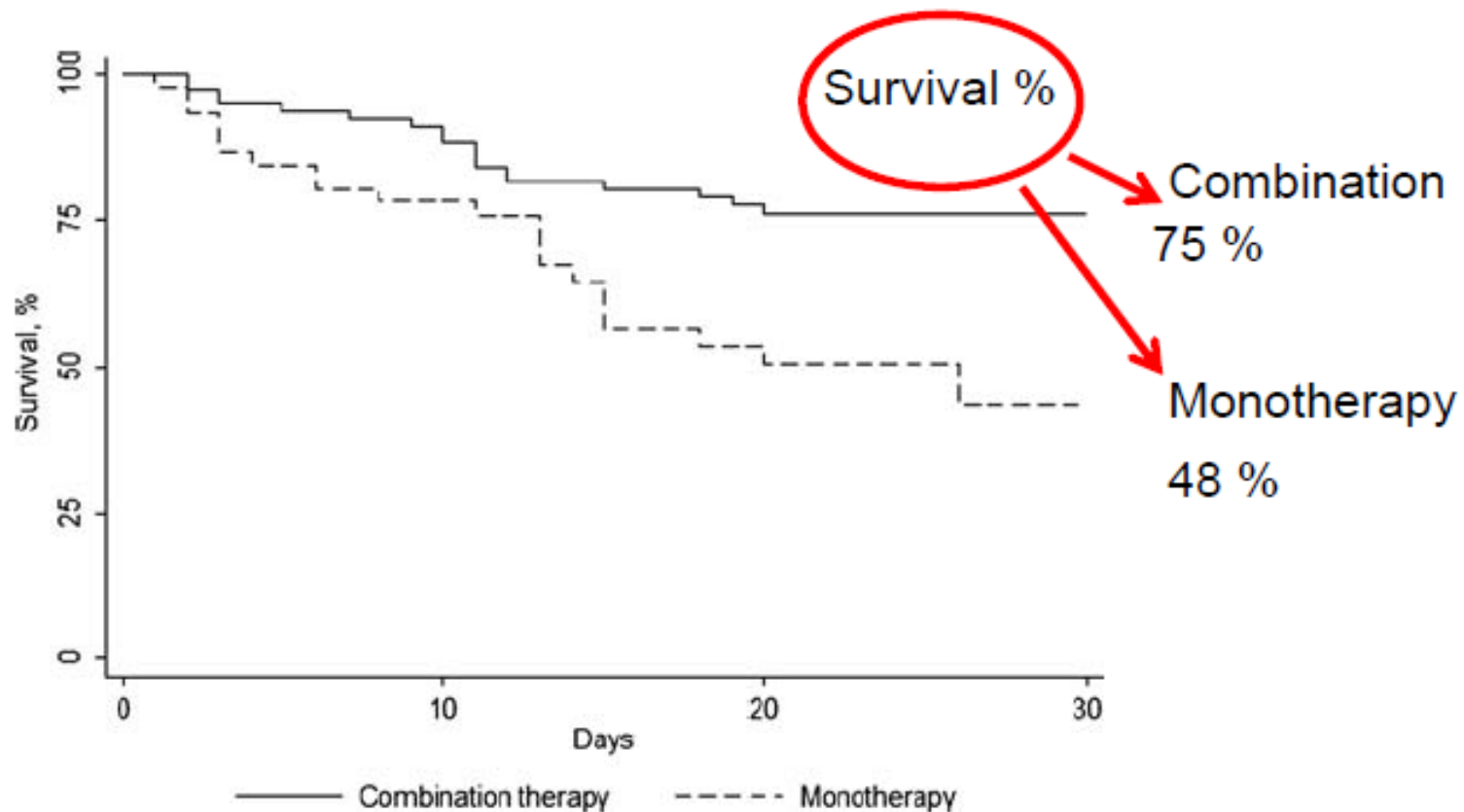


Figure 2. Kaplan-Meier curves showing the impact of combination therapy (solid line) versus monotherapy (dotted line) on 30-day mortality of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolate bloodstream infections ($P = .002$).

Efficacy of antimicrobial regimens used to treat infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotic regimen	No. of patients (%)	Outcome success (%)	Failure (%)
MONOTHERAPY			
Colistin	64 (24.2)	35 (54.7)	29 (45.3)
Tigecycline	8 (4.7)	5 (62.5)	3 (37.5)
Aminoglycoside	16 (6.8)	12 (75.0)	4 (25.0)
Carbapenem	23 (9.8)	18 (78.3)	5 (21.7)
Total	111 (47.5)	70 (63.1)	41 (36.9)
COMBINATION THERAPY			
Two or more active drugs (carbapenem not included)	52 (22.2)	38 (73.1)	14 (26.9)
Two or more active drugs (carbapenem included)	30 (12.8)	28 (93.3)	2 (6.7)
Total	82 (35.0)	66 (88.5)	16 (19.5)
“Inappropriate” therapy	41 (17.5)	23 (56.1)	18 (43.9)
Total	234 (100)	159 (67.9)	75 (32.1)

Table 4. Outcomes of the 36 Bloodstream Infections Treated With Combination Therapy Including Meropenem Stratified by Meropenem Minimum Inhibitory Concentration

Meropenem MIC (mg/L)	Total	No. (%)	
		Nonsurvivors	Survivors
1	1	0	1 (100)
2	4	0	4 (100)
4	10	2 (20)	8 (80)
8	4	1 (25)	3 (75)
≥16	17	6 (35.2)	11 (64.7)
Total	36	9 (25)	27 (75)

Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

Empirical therapy
(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* possible or likely based on patient risk factors and local epidemiology)[†]

Bloodstream

Core agents:

- HD meropenem[‡]
- Colistin

Consider including

- HD tigecycline[§]
- Gentamicin
- Fosfomycin
- Rifampin

Lung

Core agents:

- HD meropenem[‡]
- Colistin

Consider including

- HD tigecycline[§]
- Rifampin
- Gentamicin
- Fosfomycin

GI/biliary tract

Core agents:

- HD meropenem[‡]
- Tigecycline
- Colistin

Consider including

- Rifampin
- Fosfomycin

Urine

Core agents:

- HD meropenem[‡]
- Fosfomycin

Consider including

- Rifampin
- Gentamicin
- HD tigecycline[§]

Antibiogram-directed
modifications

Meropenem MIC ≥ 32 mg/l?

Yes

Substitute alternative drug with
in vitro activity for meropenem

No

Continue HD meropenem

Petrosillo, Giannella, Lewis & Viale

Empirical therapy
(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* possible or likely based on patient risk factors and local epidemiology)[†]

Bloodstream

- Core agents:**
- HD meropenem[‡]
 - Colistin

- Consider including**
- HD tigecycline[‡]
 - Gentamicin
 - Fosfomycin
 - Rifampin

Lung

- Core agents:**
- HD meropenem[‡]
 - Colistin

- Consider including**
- HD tigecycline[‡]
 - Rifampin
 - Gentamicin
 - Fosfomycin

GI/biliary tract

- Core agents:**
- HD meropenem[‡]
 - Tigecycline
 - Colistin

- Consider including**
- Rifampin
 - Fosfomycin

Urine

- Core agents:**
- HD meropenem[‡]
 - Fosfomycin

- Consider including**
- Rifampin
 - Gentamicin
 - HD tigecycline[‡]

Antibiogram-directed modifications

Substitute alternative drug with in vitro activity for meropenem

Yes

Meropenem MIC ≥ 32 mg/l?

No

Continue HD meropenem

Substitute alternative drug with in vitro activity for colistin

Yes

Colistin MIC > 2 mg/l?

No

Continue colistin

Substitute alternative drug for tigecycline with in vitro activity

Yes

Tigecycline MIC > 4 mg/l?

No

Continue tigecycline

Reassess treatment response and MICs

Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Petrosillo, Giannella, Lewis & Viale

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(2), 159–177 (2013)

Chemioterapia empirica KPC

Petrosillo, Giannella, Lewis & Viale

Sepsi	Polmoniti	Infez. addominali	Inf. app. urinario
Meropenem HD*	Meropenem HD*	Meropenem HD*	Meropenem HD*
Colistina[°]	Colistina [°]	Tigeciclina	Fosfomicina ^{°°}
		Colistina[°]	
Possibili integrazioni	Possibili integrazioni	Possibili integrazioni	Possibili integrazioni
Tigeciclina HD**	Tigeciclina HD**	Rifampicina	Rifampicina
Gentamicina	Rifampicina	Fosfomicina^{°°}	Gentamicina
Fosfomicina^{°°}	Gentamicina		Tigeciclina HD **
Rifampicina	Fosfomicina ^{°°}		
* 6 g/die in infusione prolungata (2 g e.v. per 6 ore ogni 8 ore)	° 9 mil.U.I. dose carico seguita da 4,5 mil.U.I. x 2 al dì	°° 4 g e.v. x 4 al giorno	** 200 mg e.v. dose carico seguita da 100 mg e.v. x 2 al dì



Terapia delle KPC

- **Meropenem R (MIC = 16 mg/L)**
- **Terapia di associazione con**
- **Meropenem 2 g x 3 e.v. /die** in infusione prolungata
- **Gentamicina 3 mg/kg/die (240 mg)**
- **Tigeciclina 200mg (dose carico) seguita da 100 mg x 2 e.v. /die**



Paziente GF Decorso clinico

- **3° giorno** sospesa Gentamicina per incremento creatinina
- **Meropenem a 2 g.e.v x 3**
- **Tigeciclina 100 mg e.v. x 2**
- **Terapia per 14 giorni**
- **Risoluzione quadro clinico**

Applicazione della Istruzione Operativa Aziendale I 107 AZ

- **Precauzioni standard + precauzioni da contatto**
- **Informazione al paziente/caregiver**
- **Tampone rettale alla 4° settimana**

**Enterobatteri produttori
di carbapenemasi**

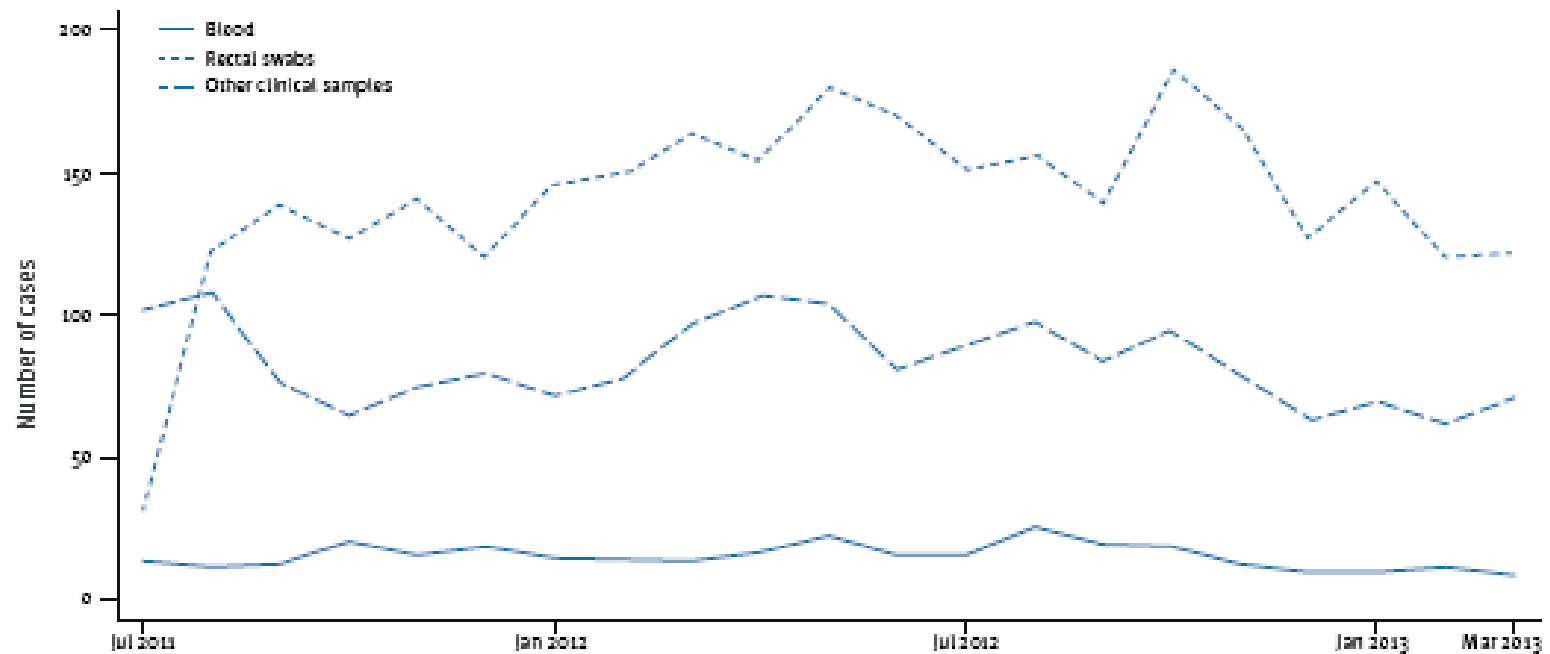
*Informazioni
per
pazienti portatori*



Control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a region-wide intervention

C Gagliotti (cgagliotti@regione.emilia-romagna.it)¹, V Cappelli¹, E Carretto², M Marchi¹, A Pan¹, P Ragni³, M Sarti⁴, R Suzzi³, G A Tura⁴, M L Moro⁴, on behalf of the Emilia-Romagna Group for CPE Control⁵

Prevalent cases of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* by sample type, Emilia-Romagna, Italy, July 2011–March 2013



30 ottobre 2014

Applicazione della Istruzione Operativa Aziendale I 107 AZ

Protocollo operativo per la diagnosi, sorveglianza e il controllo degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi e/o produttori di carbapenemasi

SCREENING all'INGRESSO

- **Pazienti ricoverati in Rianimazione, Terapia Intensiva, Oncoematologia, Riabilitazione**
- **Provenienti da terapia intensiva di altri ospedali**
- **Provenienti da paesi endemici**
- **Provenienti da strutture residenziali**



Conclusioni

Sepsi a partenza addominale (diverticolite) in soggetto verosimilmente colonizzato da KPC

Pressione selettiva da terapie ripetute con fluorchinolonici e meropenem

Caratteristiche del paziente (catetere a permanenza, assistenza a domicilio, età avanzata)

Infezione da HIV controllata virologicamente ma con incompleto recupero immunologico: aumentato rischio infettivo



Conclusioni

Estensione dello screening per KPC nei pazienti con fattori di rischio, non solo nei Reparti a rischio

Gestione nel paziente HIV analoga a quella del paziente non HIV.

Rapida identificazione+ profilo di resistenza /sensibilità che comprenda fosfomicina e colistina

Rapida applicazione di adeguati schemi terapeutici

WORLD
ADS
DAY

Giornata Mondiale Contro l'AIDS Ferrara

Domenica 30 Novembre
Anteprima
ore 17:30
Piazza Municipale
Ferrara
**"WriteAids"
FlashMob**

Lunedì 1 Dicembre
ore 9:00/13:00
fino al 6 dicembre
Incontro con gli Studenti
presso la
Sala Estense - Ferrara

#WAD2014
#WADfe2014

www.helpaids.it
www.ausl.fe.it
www.ospfe.it
www.ferrarabynight.com

Eventi in diretta su
livetv.ferrarabynight.com

