

Corso di Alta Formazione
Gestione delle Infezioni e delle Multi-Resistenze
GIN Project

**Dalla Prevenzione al Trattamento delle
Infezioni in Medicina Interna**

Claudio Santini – Ospedale Vannini - Roma

14 maggio 2020

Agenda

- **La Medicina Interna: caratteristiche**
- **La prevenzione delle infezioni**
- **La terapia antibiotica empirica**
- **La terapia antibiotica mirata**

Agenda

- **La Medicina Interna: caratteristiche**
- La prevenzione delle infezioni
- La terapia antibiotica empirica
- La terapia antibiotica mirata

U.O.C. di Medicina Interna – Medicina Generale

Caratteristiche delle U.O.C.

- **Presenti in tutti gli Ospedali**
 - **Eterogeneità degli Ospedali:**
 - **Presenza di DEA e di Terapia Intensiva**
 - **Quota di accessi in elezione e in urgenza**
 - **Presenza di altre specialità mediche: Malattie Infettive, Pneumologia etc.**
 - **Eterogeneità delle U.O.C. per sub-specializzazioni ed indirizzi**

U.O.C. di Medicina Interna – Medicina Generale

Caratteristiche dei pazienti

- **Pazienti anziani, con patologia acuta causa del ricovero**
- **Diverse comorbidità preesistenti**
- **Spesso trasferimenti da altri reparti (Terapia Intensiva – Area Chirurgica)**
- **Spesso provenienti da RSA, riabilitazioni o post-acuzie**
- **Se provenienti dal territorio: spesso assistenza domiciliare o in day hospital, recenti ricoveri, recenti terapie antibiotiche**

U.O.C. di Medicina Interna – Medicina Generale

Caratteristiche dei pazienti

- **Pazienti anziani, con patologia acuta causa del ricovero**
- **Diverse comorbidità preesistenti**
- **Spesso trasferimenti da altri reparti (Terapia Intensiva – Area Chirurgica)**
- **Spesso provenienti da RSA, riabilitazioni o post-acuzie**
- **Se provenienti dal territorio: spesso assistenza domiciliare o in day hospital, recenti ricoveri, recenti terapie antibiotiche**

U.O.C. di Medicina Interna – Medicina Generale

Caratteristiche dei pazienti

- **Pazienti anziani, con patologia acuta causa del ricovero**
 - **Diverse comorbidità preesistenti**
 - **Spesso trasferimenti da altri reparti (Terapia Intensiva – Area Chirurgica)**
 - **Spesso provenienti da RSA, riabilitazioni o post-acuzie**
 - **Se provenienti dal territorio: spesso assistenza domiciliare o in day hospital, recenti ricoveri, recenti terapie antibiotiche**
- Gravità**

Valutazione di Gravità

- Occhio clinico
- Scores

Valutazione di Gravità: SIRS

Box 1. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Two or more of:

Temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$

Heart rate $>90/\text{min}$

Respiratory rate $>20/\text{min}$ or $\text{Paco}_2 <32 \text{ mm Hg (4.3 kPa)}$

White blood cell count $>12\,000/\text{mm}^3$ or $<4000/\text{mm}^3$
or $>10\%$ immature bands

From Bone et al.⁹

Valutazione di Gravità: SOFA

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Valutazione di Gravità: SOFA

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

score	mortalità
<9	33%
9-11	40-50%
>11	95%

Valutazione di Gravità: qSOFA

GCS < 15	1
Frequenza Respiratoria >22	1
Pressione sistolica <100 mmHg	1

Valutazione di Gravità: confronto fra scores

test	Sensibilità per mortalità (%)	Specificità per mortalità (%)
SIRS ≥ 2	64	65
SOFA ≥ 2	68	67
qSOFA ≥ 2	55	84

Valutazione di Gravità: MEWS

Score	Respiratory rate (breaths/minute)	Heart rate (beats/minute)	Systolic blood pressure (mmHg)	Temperature (° C)	AVPU
3	-	-	≤ 70	-	-
2	≤ 8	≤ 40	71 to 80	≤ 35	-
1	-	41 to 50	81 to 100	35.1 to 36	-
0	9 to 14	51 to 100	101 to 199	36.1 to 38	Alert
1	15 to 20	101 to 110	-	38.1 to 38.5	Reacting to voice
2	21 to 29	111 to 129	≥ 200	≥ 38.6	Reacting to pain
3	> 29	> 129	-	-	Unresponsive

AVPU, A for 'alert', V for 'reacting to vocal stimuli', P for 'reacting to pain', U for 'unconscious'.

Valutazione di Gravità: MEWS

Score	Respiratory rate (breaths/minute)	Heart rate (beats/minute)	Systolic blood pressure (mmHg)	Temperature (° C)	AVPU
3	-	-	≤ 70	-	-
2	≤ 8	≤ 40	71 to 80	≤ 35	-
1	-	41 to 50	81 to 100	35.1 to 36	-
0	9 to 14	51 to 100	101 to 199	36.1 to 38	Alert
1	15 to 20	101 to 110	-	38.1 to 38.5	Reacting to voice
2	21 to 29	111 to 129	≥ 200	≥ 38.6	Reacting to pain
3	> 29	> 129	-	-	Unresponsive

AVPU, A for 'alert', V for 'reacting to vocal stimuli', P for 'reacting to pain', U for 'unconscious'.

EWS	Controlli	Infermiere	Medico
3-5	ogni 4 ore	informa infermiere responsabile	
6	ogni 4 ore	chiama medico	vedere paziente entro 1 ora
7-8	ogni ora	chiama medico considera monitoraggio continuo PA, FC, satO ₂	vedere paziente ogni 30 min. valutare con medico esperto
>8	ogni 30 min	chiama medico inizia monitoraggio continuo	vedere paziente ogni 15 min. valutare con rianimatore

Valutazione di Gravità: MEWS

Score	Respiratory rate (breaths/minute)	Heart rate (beats/minute)	Systolic blood pressure (mmHg)	Temperature (° C)	AVPU
3	-	-	≤ 70	-	-
2	≤ 8	≤ 40	71 to 80	≤ 35	-
1	-	41 to 50	81 to 100	35.1 to 36	-
0	9 to 14	51 to 100	101 to 199	36.1 to 38	Alert
1	15 to 20	101 to 110	-	38.1 to 38.5	Reacting to voice
2	21 to 29	111 to 129	≥ 200	≥ 38.6	Reacting to pain
3	> 29	> 129	-	-	Unresponsive

AVPU, A for 'alert', V for 'reacting to vocal stimuli', P for 'reacting to pain'

EWS	Controlli	Infermiere
3-5	ogni 4 ore	informa infermiere responsabile
6	ogni 4 ore	chiama medico
7-8	ogni ora	chiama medico considera monitoraggio continuo PA, FC, satO ₂
>8	ogni 30 min	chiama medico inizia monitoraggio continuo

score	Mortalità o ricovero in ICU a 60 gg (%)
1-2	7.9
3-4	12.7
>5	30

vedere paziente ogni 15 min.
valutare con rianimatore

U.O.C. di Medicina Interna – Medicina Generale

Caratteristiche dei pazienti

- **Pazienti anziani, con patologia acuta causa del ricovero**
 - **Diverse comorbidità preesistenti**
 - **Spesso trasferimenti da altri reparti (Terapia Intensiva – Area Chirurgica)**
 - **Spesso provenienti da RSA, riabilitazioni o post-acuzie**
 - **Se provenienti dal territorio: spesso assistenza domiciliare o in day hospital, recenti ricoveri, recenti terapie antibiotiche**
- Gravità**

U.O.C. di Medicina Interna – Medicina Generale

Caratteristiche dei pazienti

- **Pazienti anziani, con patologia acuta causa del ricovero**
- **Diverse comorbidità preesistenti**
- **Spesso trasferimenti da altri reparti (Terapia Intensiva – Area Chirurgica)**
- **Spesso provenienti da RSA, riabilitazioni o post-acuzie**
- **Se provenienti dal territorio: spesso assistenza domiciliare o in day hospital, recenti ricoveri, recenti terapie antibiotiche**

Gravità

U.O.C. di Medicina Interna – Medicina Generale

Caratteristiche dei pazienti

- **Pazienti anziani, con patologia acuta causa del ricovero**
 - **Diverse comorbidità preesistenti**
 - **Spesso trasferimenti da altri reparti (Terapia Intensiva – Area Chirurgica)**
 - **Spesso provenienti da RSA, riabilitazioni o post-acuzie**
 - **Se provenienti dal territorio: spesso assistenza domiciliare o in day hospital, recenti ricoveri, recenti terapie antibiotiche**
- Gravità**

Antibiotico-resistenza

U.O.C. di Medicina Interna – Medicina Generale

Caratteristiche delle infezioni

- **Infezioni Comunitarie gravi**
- **Infezioni Comunitarie Associate all'Assistenza (pazienti con fattori di rischio per ceppi antibiotico-resistenti)**
- **Infezioni Nosocomiali**
- **Infezioni su corpo estraneo (CVC, protesi, cateteri)**

Agenda

- La Medicina Interna: caratteristiche
- **La prevenzione delle infezioni**
- La terapia antibiotica empirica
- La terapia antibiotica mirata

Infezioni nosocomiali: definizione

- **Infezioni che si sviluppano in ospedale o dovute a microrganismi acquisiti durante l'ospedalizzazione**
- **Possono svilupparsi dopo la dimissione (es. infezioni di ferita chirurgica)**
- **Non sono nosocomiali le infezioni già contratte al momento del ricovero (polmonite comunitaria grave) o dovute a patogeni non ospedalieri (VAP precoci)**

Infezioni nosocomiali: rilevanza del problema

Il 5-10% dei pazienti che si ricovera contrae un'infezione nosocomiale

L'1% muore per cause direttamente correlate all'infezione

REGISTRO INFEZIONI NOSOCOMIALI

Infezioni nosocomiali: rilevanza del problema

Table 3: Estimated Number of HAIs by site of infection¹⁴

Major site of Infection	Estimated Number of Infections
Healthcare-Associated Infection (all HAI)	1,737,125
Surgical Site Infection (SSI)	290,485
Central Line Associated Bloodstream Infections	92,011
Ventilator-associated Pneumonia (VAP)**	52,543
Catheter associated Urinary tract Infection (CAUTI)***	449,334
Clostridium difficile-associated disease (CDI) ¹⁷	178,000

Infezioni nosocomiali: rilevanza del problema

Table 3: Estimated Number of HAls by site of infection¹⁴

Major site of Infection	Estimated Number of Infections
Healthcare Associated Infection (all HAI)	1,737,125
Surgical Site Infection (SSI)	290,485
Central Line Associated Bloodstream Infections	92,011
Ventilator-associated Pneumonia (VAP)**	52,543
Catheter associated Urinary tract Infection (CAUTI)***	449,334
Clostridium difficile-associated disease (CDI) ¹⁷	178,000

Retrospective analysis of nosocomial infections in an Italian tertiary care hospital

Alessio Mancini¹, Daniele Verdini², Giorgio La Vigna³, Claudia Recanatini⁴,
Francesca Elena Lombardi⁵, Simone Barocci⁶

reparto	%
Medicina Interna	41.3
Terapia Intensiva	12.4
Chirurgia	9.0
Cardiologia	7.1

microrganismo	%
Escherichia coli	32.3
Klebsiella pneumoniae	10.2
Altre Enterobacteriaceae	19.1
Enterococco	12.4
Pseudomonas aeruginosa	10.7
Staphylococcus aureus	10.0
Acinetobacter	3.4
Streptococcus spp.	1.8

Retrospective analysis of nosocomial infections in an Italian tertiary care hospital

Alessio Mancini¹, Daniele Verdini², Giorgio La Vigna³, Claudia Recanatini⁴,
Francesca Elena Lombardi⁵, Simone Barocci⁶

reparto	%
Medicina Interna	41.3
Terapia Intensiva	12.4
Chirurgia	9.0
Cardiologia	7.1

microrganismo	%
Escherichia coli	32.3
Klebsiella pneumoniae	10.2
Altre Enterobacteriaceae	19.1
Enterococco	12.4
Pseudomonas aeruginosa	10.7
Staphylococcus aureus	10.0
Acinetobacter	3.4
Streptococcus spp.	1.8

Retrospective analysis of nosocomial infections in an Italian tertiary care hospital

Alessio Mancini¹, Daniele Verdini², Giorgio La Vigna³, Claudia Recanatini⁴,
Francesca Elena Lombardi⁵, Simone Barocci⁶

reparto	%
Medicina Interna	41.3
Terapia Intensiva	12.4
Chirurgia	9.0
Cardiologia	7.1

microrganismo	%
Escherichia coli	32.3
Klebsiella pneumoniae	10.2
Altre Enterobacteriaceae	19.1
Enterococco	12.4
Pseudomonas aeruginosa	10.7
Staphylococcus aureus	10.0
Acinetobacter	3.4
Streptococcus spp.	1.8

Gram negativi: 75.7%

Le Infezioni nosocomiali: rilevanza del problema

In Italia:

- **insorgono nel 6.8% dei pazienti ricoverati**
- **ogni anno occorrono oltre 600.000 infezioni ospedaliere**
- **l'aggravio di costi è di oltre 100 milioni di euro l'anno**

Le Infezioni nosocomiali: conseguenze

- **Eccesso di mortalità e morbidità**
- **Prolungamento delle degenze**
- **Nuovi ricoveri**
- **Eccesso di terapie antibiotiche, di accertamenti diagnostici e di interventi chirurgici**
- **Eccesso di spese per procedimenti legali e risarcimenti**
- **Mancato guadagno legato all'occupazione dei posti letto**

Le Infezioni nosocomiali: conseguenze

- **Perdita di credibilità delle istituzioni**
- **Diffusione di microrganismi multi-antibiotico-resistenti endemici: MRSA, Enterobacteriaceae ESBL + e carbapenesistenti, Pseudomonas panresistente, S. maltophilia, Acinetobacter baumannii**
- **Profilassi perioperatoria non standard**
- **Necessità di trasformazione futura nelle strutture e nell'organizzazione**

Approccio alle Infezioni nosocomiali

Nel caso clinico:

osservazione e inquadramento clinico (diagnosi clinica)
indagine microbiologica mirata (diagnosi microbiologica)

Nei reparti ad alto rischio:

sorveglianza microbiologica
terapia empirica e profilassi perioperatoria “mirata” alla epidemiologia locale

Nella gestione generale dell'ospedale:

cooperazione tra clinico, microbiologo ed igienista-epidemiologo
programmi di controllo delle infezioni

Programmi di controllo delle infezioni: obiettivo primario

PREVENZIONE

Infezioni nosocomiali: prevenzione

**Il 20-40 % delle infezioni nosocomiali
(135.000-210.000 casi/anno in Italia)
è prevenibile**

Infezioni nosocomiali: prevenzione

In Italia: 200.000 UTI nosocomiali catetere-correlate all'anno

Il 40% (80.000) è prevenibile con appropriate tecniche di cateterismo e con l'educazione del personale

Infezioni nosocomiali: prevenzione

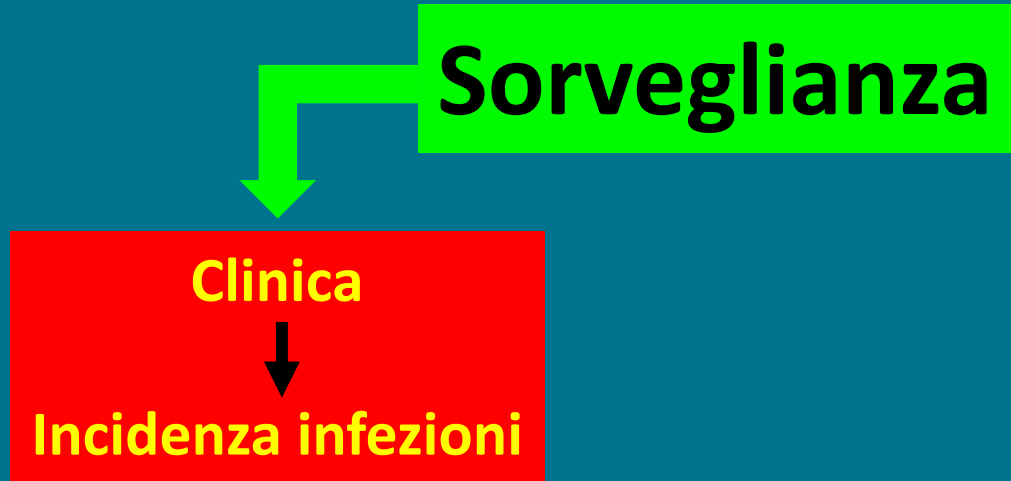
In Italia: 45.000 infezioni di ferita chirurgica all'anno

Il 30% (14.000) è prevenibile con appropriate tecniche di disinfezione e preparazione del paziente ed adeguata profilassi antibiotica perioperatoria

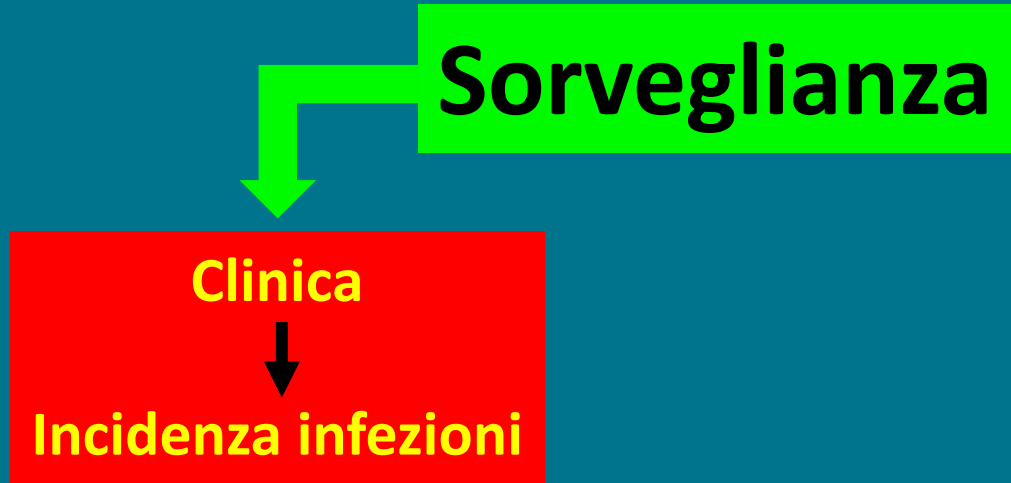
Attività dei programmi di controllo delle infezioni

Sorveglianza

Attività dei programmi di controllo delle infezioni



Attività dei programmi di controllo delle infezioni



Ricerca di focolai microepidemici
Comportamento degli operatori sanitari

Attività dei programmi di controllo delle infezioni

Sorveglianza

Clinica

Incidenza infezioni

Colture di sorveglianza
Isolamento dei pazienti colonizzati o infetti

Ricerca di focolai microepidemici
Comportamento degli operatori sanitari

Attività dei programmi di controllo delle infezioni

Sorveglianza

Clinica

Incidenza infezioni

Colture di sorveglianza
Isolamento dei pazienti colonizzati o infetti

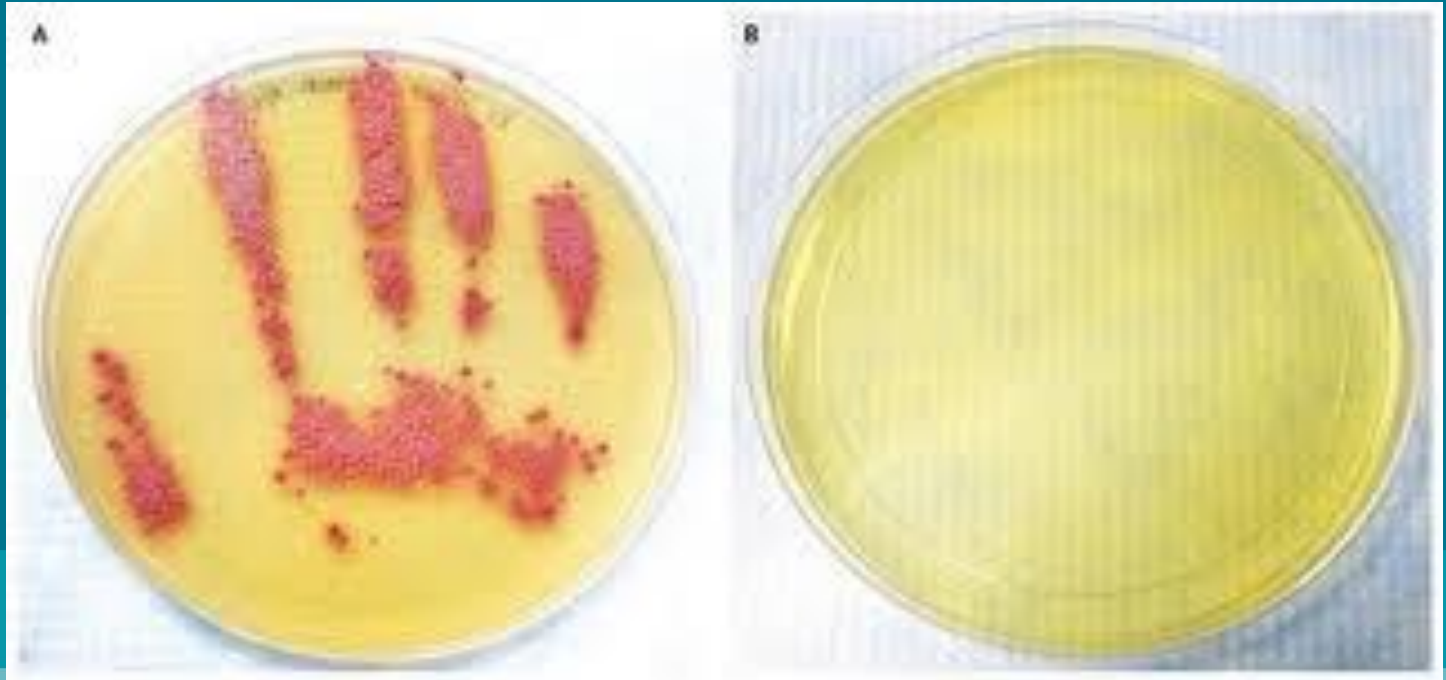
Ricerca di focolai microepidemici
Comportamento degli operatori sanitari

Formazione del personale sanitario

Fonti di colonizzazione in pazienti ospedalizzati

Meccanismo	Importanza relativa
Oggetti inanimati	+
Personale di assistenza	++++
Cibo e acqua	++
Inalazione	+
CVC o infusioni e.v.	+++

Fonti di colonizzazione in pazienti ospedalizzati







Formazione degli Operatori Sanitari



Lavaggio delle Mani

Le mani devono essere lavate accuratamente:

- **prima di assistere il malato**
- **tra una procedura assistenziale e l'altra, anche se eseguita allo stesso paziente**
- **al termine dell'assistenza prestata ai pazienti, anche se si sono usati i guanti**

Lavaggio delle Mani

Le mani devono essere lavate accuratamente:

- **prima di assistere il malato**
- **tra una procedura assistenziale e l'altra, anche se eseguita allo stesso paziente**
- **al termine dell'assistenza prestata ai pazienti, anche se si sono usati i guanti**

Aderenza: <50%

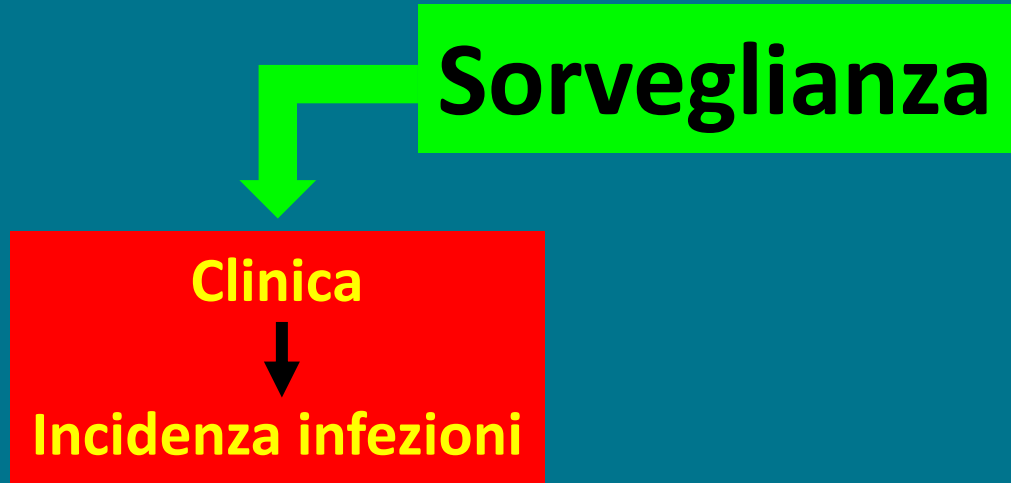
Lavaggio delle Mani: strategie per aumentare l'aderenza

- **Sensibilizzazione del personale**
- **Posizionamento dei dispenser**
- **Asciugatori a vento**
- **Disinfettanti idroalcolici**

Lavaggio delle Mani: strategie per aumentare l'aderenza

- **Sensibilizzazione del personale**
- **Posizionamento dei dispenser**
- **Asciugatori a vento**
- **Disinfettanti idroalcolici**

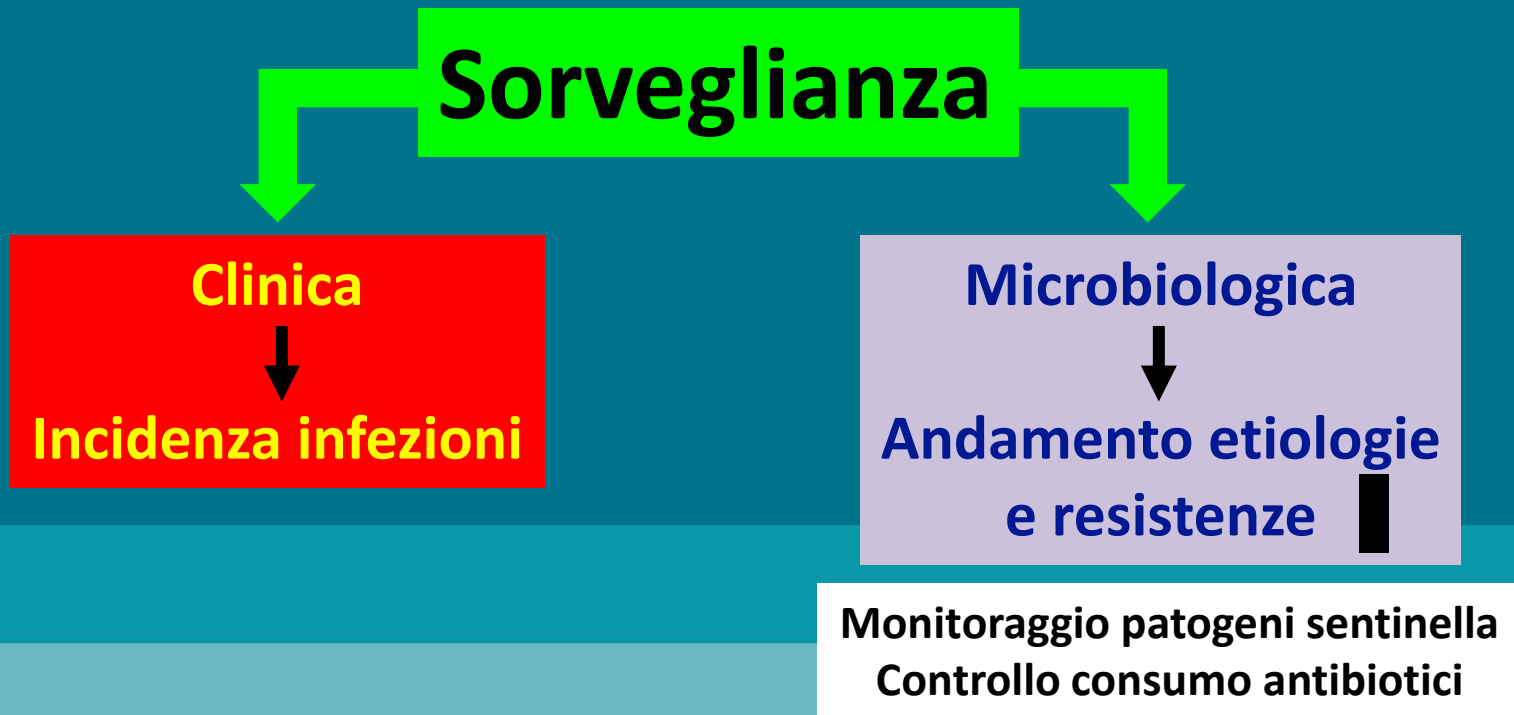
Attività dei programmi di controllo delle infezioni



Attività dei programmi di controllo delle infezioni



Attività dei programmi di controllo delle infezioni



Uso degli antibiotici

Antibiotico-resistenza



Patogeni sentinella

- **S. aureus meticillina-resistente (MRSA)**
- **Enterococcus faecium vancomicina-resistente (VRE)**
- **P. aeruginosa e Acinetobacter baumannii MDR**
- **Klebsiella spp. resistenti a cefalosporine (ESBL +)**
- **Klebsiella spp. resistenti a carbapenemi (KPC +)**
- **Clostridium difficile**
- **Candida glabrata**

Patogeni sentinella

- **S. aureus meticillina-resistente (MRSA)**
- **Enterococcus faecium vancomicina-resistente (VRE)**
- **P. aeruginosa e Acinetobacter baumannii MDR**
- **Klebsiella spp. resistenti a cefalosporine (ESBL +)**
- **Klebsiella spp. resistenti a carbapenemi (KPC +)**
- **Clostridium difficile**
- **Candida glabrata**

Spia del livello assistenziale

Programmi di controllo delle infezioni nosocomiali: costi

- **Una tantum:**

- stanze di isolamento
- laboratorio di microbiologia
- sterilizzatori, lavandini, asciugamani ad aria, erogatori di sapone liquido
- termometri

- **Materiale di consumo:**

- camici, maschere, guanti, copriscarpe, asciugamani di carta
- materiale di laboratorio (brodi per emocolture, piastre, test di sensibilità)
- saponi e disinfettanti

- **Personale dedicato:**

- un infermiere professionale dedicato a tempo pieno
- un medico dedicato in parte (50% del tempo)

La guerra alle infezioni nosocomiali: risorse



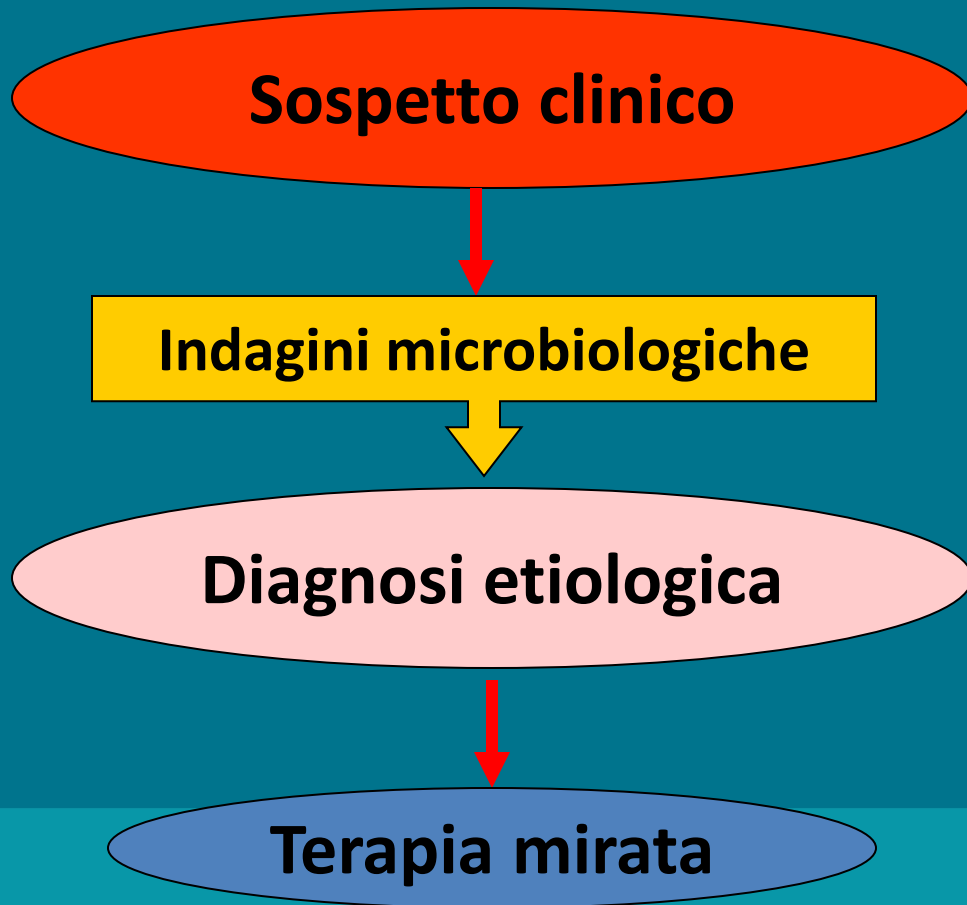
La guerra alle infezioni nosocomiali: risorse



Agenda

- La Medicina Interna: caratteristiche
- La prevenzione delle infezioni
- **La terapia antibiotica empirica**
- La terapia antibiotica mirata

Le Malattie Infettive sono quelle che più avvicinano la Medicina ad una scienza: conosciamo l'agente causale che le determina, la patogenesi ed i quadri clinici e disponiamo di terapie etiologiche, che consentono la eradicazione del patogeno e la definitiva guarigione



Trattamento Mirato

PRO

- **Massime probabilità di successo**
- **Scelta dell'antibiotico ottimale**

- **Più attivo**
- **Meno tossico**
- **Che induce meno resistenze**
- **Meno costoso**

Trattamento Mirato

PRO

- Massime probabilità di successo
- Scelta dell'antibiotico ottimale

- Più attivo
- Meno tossico
- Che induce meno resistenze
- Meno costoso

Penicilline



Cefalosporine



Chinoloni



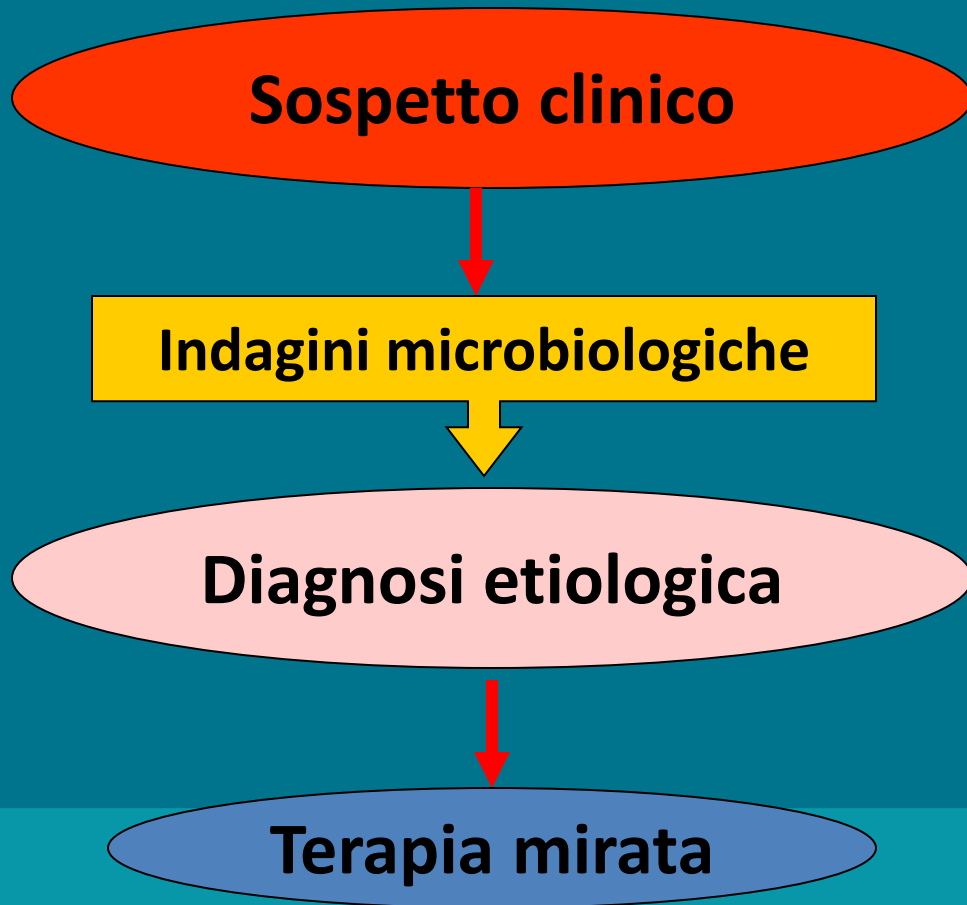
Carbapenemi

Induzione della resistenza

Cefalo III > Carbapenem > Piperacilina

Spettro della resistenza

Carbapenem > Cefalo III > Piperacilina





Terapia antibiotica empirica

IN COMUNITA'

- **Indicata per infezioni che hanno elevata probabilità di essere trattate con successo anche senza isolamento del patogeno o per infezioni in cui l'isolamento del patogeno è difficile**
- **Impiego di antibiotici poco tossici e poco costosi**
- **La scelta dell'antibiotico si basa su linee guida e conoscenze epidemiologiche**

Infezioni urinarie, respiratorie o addomino-biliari

Uso degli antibiotici nelle U.O.C. di Medicina Interna

Studio FADOI Lazio 2016
13 U.O.C. di Medicina Interna, valutati 1009 pazienti

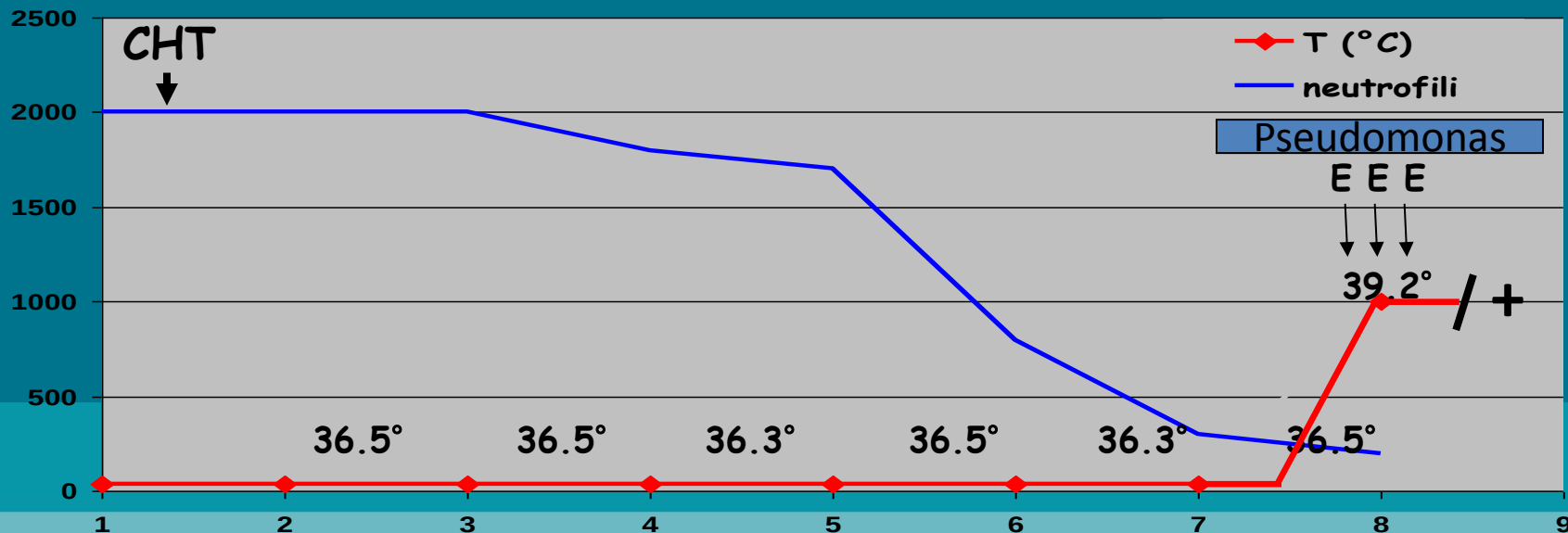
Pazienti trattati con antibiotici: 58.1%
Uso empirico: 77%, via parenterale: 96.9%
Esami microbiologici nel 41.6% (positivi nel 49.3%)

App. respiratorio	44%
Vie urinarie	24%
Addome- vie biliari	15%
Sepsi	7%

Penicilline protette	48.1%
Ceftriaxone	23.6%
Fluorochinoloni	20.9%
Carbapenemi	7.2%
Vancomicina	6.9%

Uso empirico degli antibiotici in ospedale

Andamento delle sepsi da Gram negativi nel paziente neutropenico

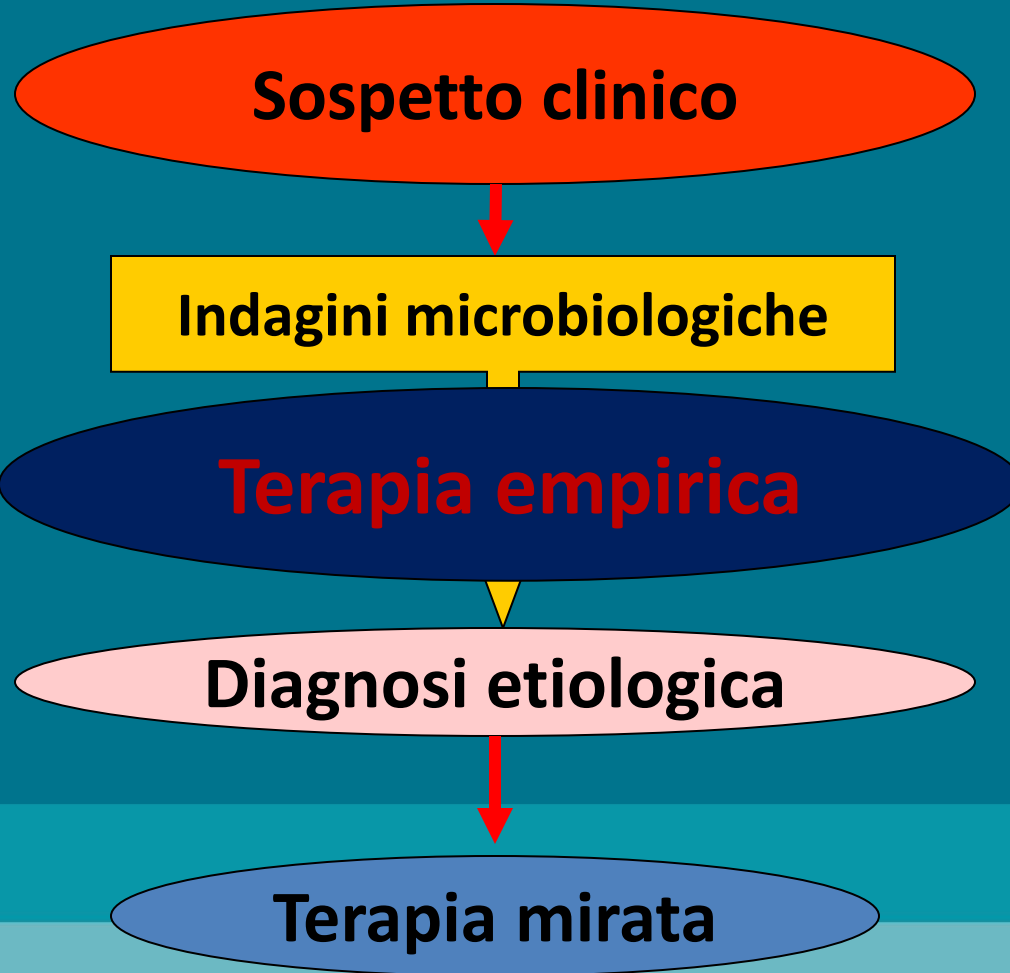


Trattamento mirato troppo tardivo

Infezioni rapidamente letali

Microrganismi antibiotico-resistenti

Trattamento empirico spesso inefficace



Terapia antibiotica empirica: presupposti

Una terapia antibiotica empirica adeguata ed iniziata precocemente rappresenta il principale fattore prognostico positivo

Modificare un trattamento iniziale inadeguato sulla base degli esami microbiologici non annulla il rischio prognostico

Fattori che influenzano la scelta del trattamento empirico

- **Conoscenze epidemiologiche locali**
- **Anamnesi farmacologica del paziente**
- **Valutazione dei fattori di rischio per ceppi resistenti**
- **Gravità clinica**

Retrospective analysis of nosocomial infections in an Italian tertiary care hospital

Alessio Mancini¹, Daniele Verdini², Giorgio La Vigna³, Claudia Recanatini⁴,
Francesca Elena Lombardi⁵, Simone Barocci⁶

reparto	%
Medicina Interna	41.3
Terapia Intensiva	12.4
Chirurgia	9.0
Cardiologia	7.1

microrganismo	%
Escherichia coli	32.3
Klebsiella pneumoniae	10.2
Altre Enterobacteriaceae	19.1
Enterococco	12.4
Pseudomonas aeruginosa	10.7
Staphylococcus aureus	10.0
Acinetobacter	3.4
Streptococcus spp.	1.8

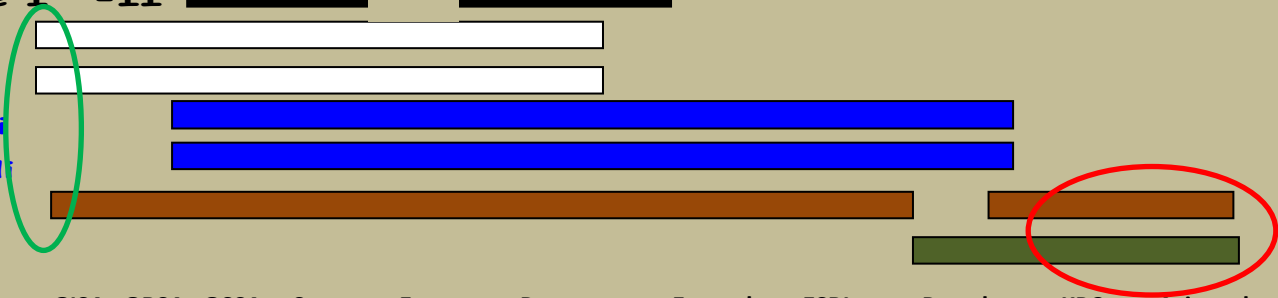
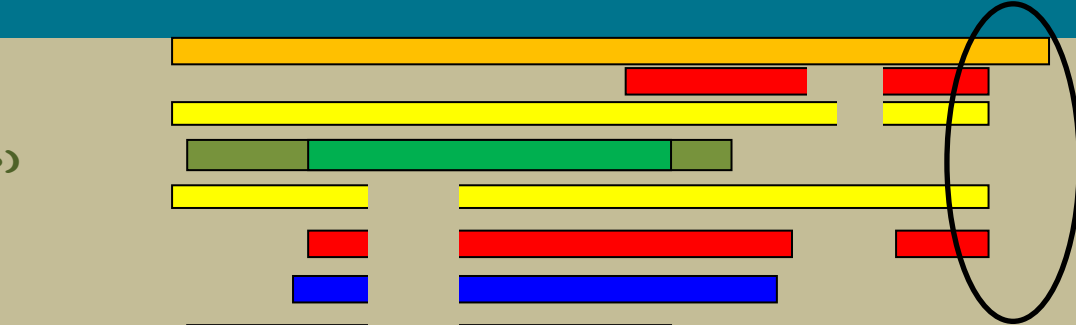
Gram negativi: 75.7%

Microrganismi per i quali il trattamento antibiotico empirico dovrebbe essere attivo

Enterobacteriaceae

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus



Antibiotico-resistenza in Italia 2018

	Chinoloni	Cefal. III°g	Aminoglic.	Carbapen	MDR
Escherichia coli	41.7	28.7	16.0	0.4	11.4
Klebsiella spp.	52.7	53.6	27.0	26.8	24.8
Pseudomonas spp.	22.9	19.9	12.8	15.8	14.9
Acinetobacter spp.	81.1	-	77.0	79.2	75.7

	Penicillina	Macrolidi	Meticillina
Streptococcus pneumoniae	9.2	20.3	-
Staphylococcus aureus Meticillina-resistente	-	-	34.0

Antibiotico-resistenza in Italia 2018

	Chinoloni	Cefal. III°g	Aminoglic.	Carbapen	MDR
Escherichia coli	41.7	28.7	16.0	0.4	11.4
Klebsiella spp.	52.7	53.6	27.0	26.8	24.8
Pseudomonas spp.	22.9	19.9	12.8	15.8	14.9
Acinetobacter spp.	81.1	-	77.0	79.2	75.7

	Penicillina	Macrolidi	Meticillina
Streptococcus pneumoniae	9.2	20.3	-
Staphylococcus aureus Meticillina-resistente	-	-	34.0

Associazioni antibiotiche

- **Effetto sinergico**
- **Ampliamento dello spettro**
- **Riduzione delle resistenze**

Possibili trattamenti empirici

Piperacillina-Tazobactam
Ceftazidime, Cefepime
Aztreonam
Imipenem, Meropenem

+

Aminoglicosidi
Fluorochinoloni

+

Vancomicina, Teicoplanina
Linezolid

Approccio a descalare

Esami microbiologici



Terapia empirica massimale



Descalaggio a 48 h

Approccio a deescalare

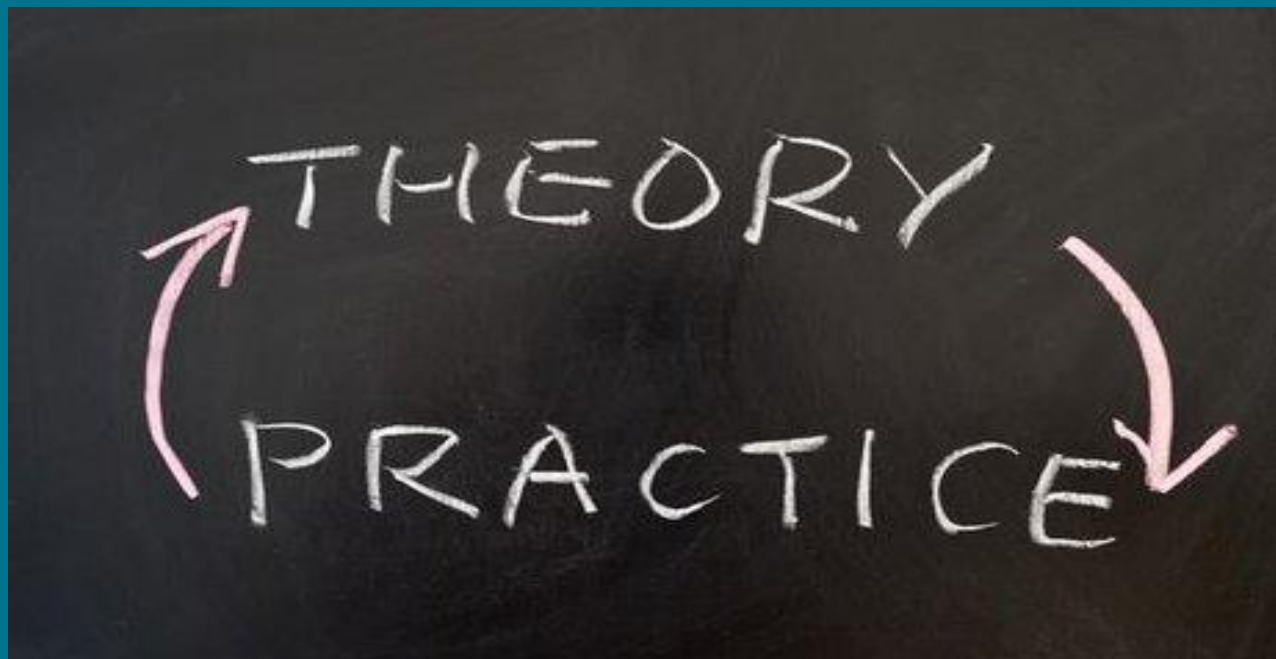
Sostituzione del trattamento empirico con quello mirato appena disponibili i dati microbiologici

- **Sospensione di vancomicina se isolati Gram neg.**
- **Sostituzione del carbapenemico e del cefepime con piperacillina-tazobactam, ceftazidime o aztreonam se isolati Gram neg. non multiresistenti e non produttori di ESBL**
- **Monoterapia dopo 4-5 giorni se ceppi sensibili**

Approccio a descalare

Vantaggi attesi:

- **Inizio più precoce di un trattamento efficace**
- **Miglioramento prognostico**
- **Consumo di antibiotici di frontiera sostanzialmente invariato**



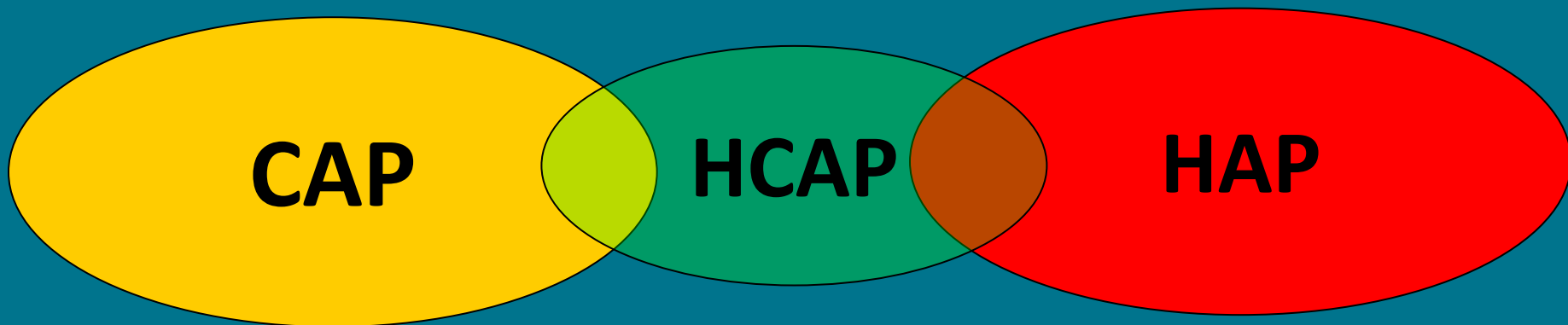
L'esperienza delle HCAP

Classificazione delle polmoniti

CAP

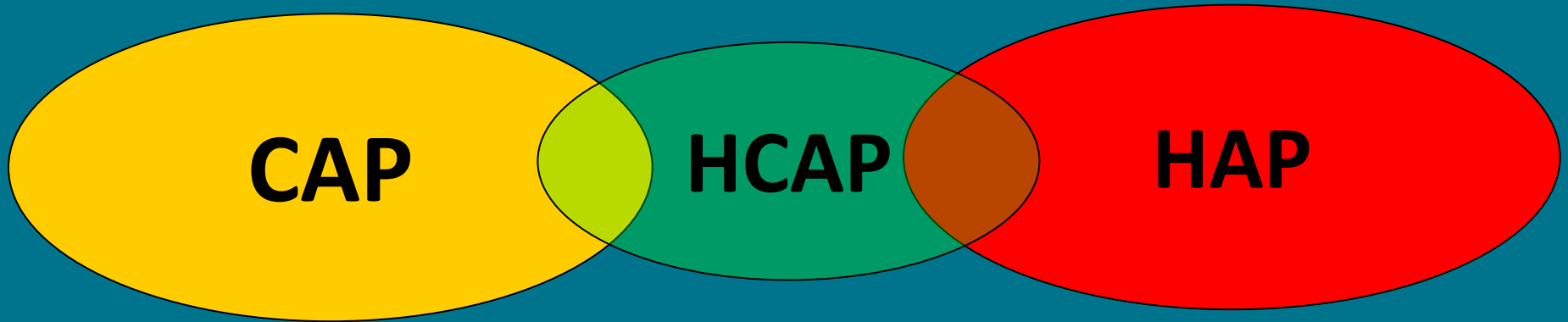
HAP

Classificazione delle polmoniti



- | |
|--|
| • Ospedalizzazione per >2 gg negli ultimi 90 gg |
| • Antibiotici nei 30 gg precedenti |
| • Residenze in case di cura, riabilitazioni o lungodegenze |
| • Terapia infusionale domiciliare |
| • Dialisi cronica nei 30 gg precedenti |
| • Medicazione domiciliare di ferite nei 30 gg precedenti |
| • Presenza in famiglia di soggetti con infezione da MDR |

Classificazione delle polmoniti



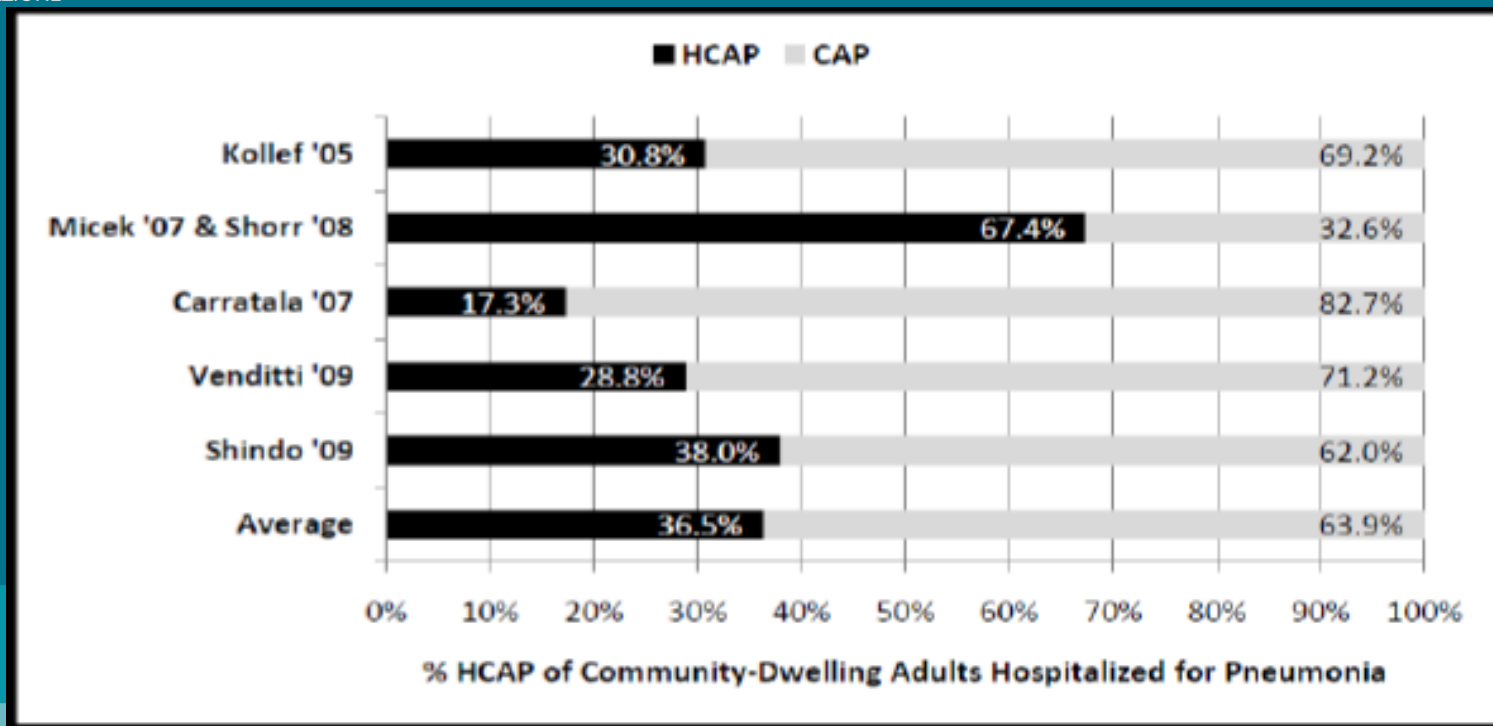
Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, DECEMBER 2004 AND THE IDSA GUIDELINE COMMITTEE, OCTOBER 2004

Fattori di rischio per polmoniti da ceppi MDR

- Età < 30 o >79 aa
- Antibiotici nei 30-90-180 giorni precedenti
- Disabilità (Barthel Index <50)
- Ospedalizzazione per più di 2 giorni nei 90 giorni precedenti
- Residenza in casa di cura/lungodegenza/riabilitazione
- Immunosoppressione
- Uso di gastroprotettori
- Nutrizione enterale artificiale
- Paziente non deambulante
- Terapia infusionale (precedenti 30 giorni);
- PaO₂/FiO₂<300
- Ricovero in Terapia Intensiva
- Ventilazione meccanica
- Malattie cerebrovascolari
- Demenza
- Donna con diabete
- Emodialisi

Incidenza di HCAP tra polmoniti acquisite in comunità



Effetti dell'approccio a descalare

Diagnosi microbiologica solo in pochi pazienti

Terapia descalare in meno della metà dei pazienti con diagnosi microbiologica

Enorme incremento d'uso di antibiotici di ultima linea (carbapenemi e vancomicina)

Nessun vantaggio prognostico

Squadra che vince non si tocca



Oltre l'approccio a deescalare

Necessità di rivalutare:

- **Fattori di rischio per antibiotico-resistenza**
- **Gravità del paziente**

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalà,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

CID 2016, 63(5):e61-111

come into question. There is increasing evidence from a growing number of studies that many patients defined as having HCAP are not at high risk for MDR pathogens [15–19]. Furthermore, although interaction with the healthcare system is potentially a risk for MDR pathogens, underlying patient characteristics are also important independent determinants of risk for MDR pathogens [15–17]. Even if HCAP would be

these reasons, the panel unanimously decided that HCAP should not be included in the HAP/VAP guidelines.

Molti pazienti HCAP non hanno un alto rischio di MDR

Molti pazienti non HCAP hanno rischio elevato di MDR



Abbandonare il concetto di HCAP

**Identificare i reali fattori di rischio per MDR,
indipendentemente dai contatti col sistema sanitario**

RISK FACTORS FOR ANTIBIOTIC RESISTANCE IN VAP AND HAP

Because issues surrounding antibiotic resistance are fundamental to the consideration of many of the clinical questions addressed by this guideline, we undertook a series of systematic reviews and meta-analyses to better understand risk factors for MDR in both VAP and HAP. In these meta-analyses, we studied risk factors for MDR in general, in addition to risk factors for specific classes of organisms. The findings do not lead to any specific recommendations, rather they provided guidance for the panelists for several of the treatment recommendations.

Risk Factors for MDR HAP

Risk factors for MDR HAP have only rarely been studied (Table 2). Fifteen potential risk factors were included in our meta-analysis. Only one risk factor was significantly associated with MDR HAP: prior intravenous antibiotic use (OR, 5.17; 95% CI, 2.11–12.67) [39, 40]. While other risk factors may be relevant, evidence is lacking. With regard to the early vs late

Fattori che influenzano la scelta del trattamento empirico

- Conoscenze epidemiologiche locali
- Anamnesi farmacologica del paziente
- ~~Valutazione dei fattori di rischio per ceppi resistenti~~
- Gravità clinica

Fattori che influenzano la scelta del trattamento empirico

- Conoscenze epidemiologiche locali
- Anamnesi farmacologica del paziente
- ~~Valutazione dei fattori di rischio per ceppi resistenti~~
- Gravità clinica
 - Sindrome settica
 - Necessità di assistenza ventilatoria

Terapia a descalare

Terapia ad escalare

Terapia a descalare

Terapia ad escalare

Diagnosi epidemiologica

Trattamento empirico delle CAP gravi

	Spagna			Canada - USA		
	casa	ospedale	UTI	casa	ospedale	UTI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10.9	17.7	22.5	5.9	6.5	15.2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5.3	1.3	1.2	17.2	n.d.	n.d.
<i>Coxiella burneti</i>	2.1	0.7	0.4	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	1.9	1.3	1.6	14.2	n.d.	n.d.
<i>Legionella pneumophila</i>	1.9	3.5	4.3	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.6	2.1	1.6	4.9	2.7	2.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	0.7	1.2	1.2	4.3	8.3
Enterobacteriaceae	0.2	0.9	0.6	0.4	2.6	2.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.2	1.5	2.5	0.2	2.1	5.5
Virus respiratori	2.9	4.9	2	n.d.	n.d.	n.d.
% paz. con etiologia individuata	31.3	48.1	41	21	53	39

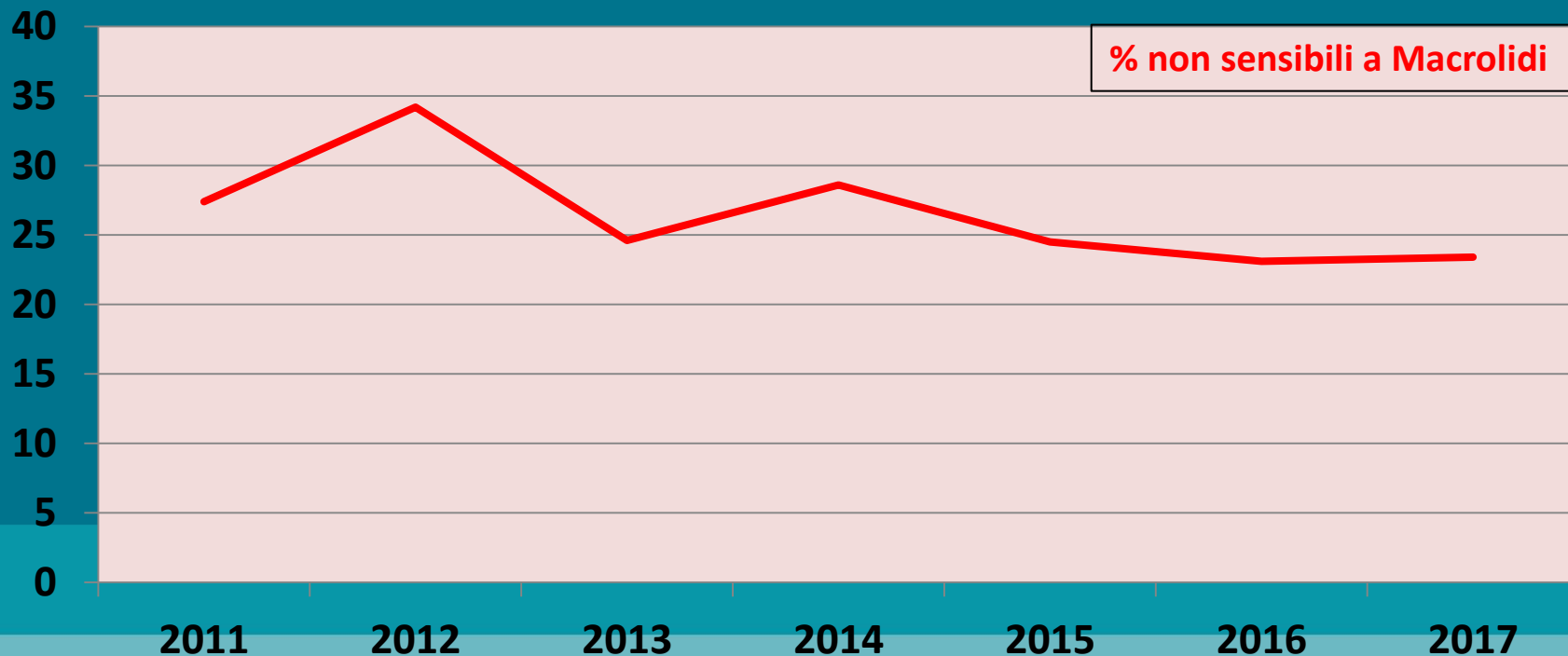
Trattamento empirico delle CAP gravi

	Spagna			Canada - USA		
	casa	ospedale	UTI	casa	ospedale	UTI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10.9	17.7	22.5	5.9	6.5	15.2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5.3	1.3	1.2	17.2	n.d.	n.d.
<i>Coxiella burneti</i>	2.1	0.7	0.4	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	1.9	1.3	1.6	14.2	n.d.	n.d.
<i>Legionella pneumophila</i>	1.9	3.5	4.3	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.6	2.1	1.6	4.9	2.7	2.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	0.7	1.2	1.2	4.3	8.3
Enterobacteriaceae	0.2	0.9	0.6	0.4	2.6	2.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.2	1.5	2.5	0.2	2.1	5.5
Virus respiratori	2.9	4.9	2	n.d.	n.d.	n.d.
% paz. con etiologia individuata	31.3	48.1	41	21	53	39

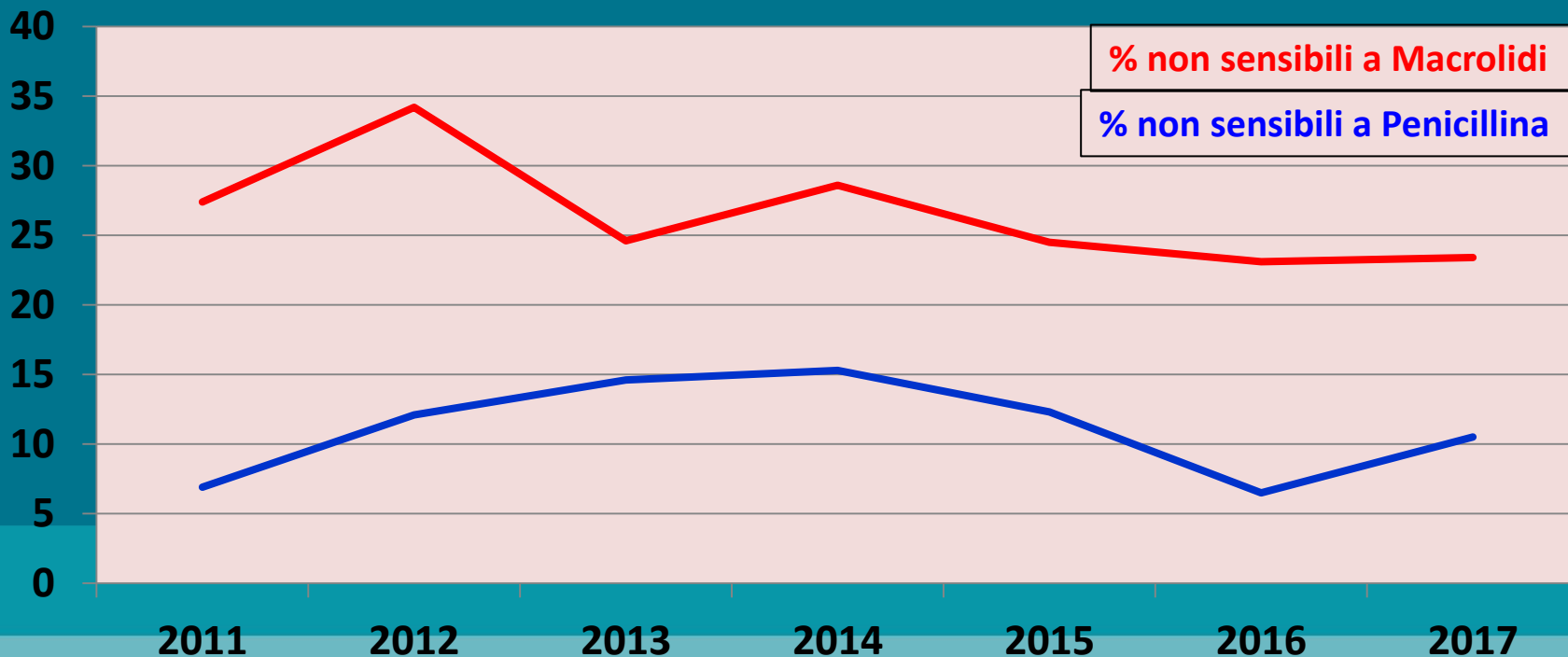
Trattamento empirico delle CAP gravi

	Spagna			Canada - USA		
	casa	ospedale	UTI	casa	ospedale	UTI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10.9	17.7	22.5	5.9	6.5	15.2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5.3	1.3	1.2	17.2	n.d.	n.d.
<i>Coxiella burneti</i>	2.1	0.7	0.4	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	1.9	1.3	1.6	14.2	n.d.	n.d.
<i>Legionella pneumophila</i>	1.9	3.5	4.3	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.6	2.1	1.6	4.9	2.7	2.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	0.7	1.2	1.2	4.3	8.3
Enterobacteriaceae	0.2	0.9	0.6	0.4	2.6	2.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.2	1.5	2.5	0.2	2.1	5.5
Virus respiratori	2.9	4.9	2	n.d.	n.d.	n.d.
% paz. con etiologia individuata	31.3	48.1	41	21	53	39

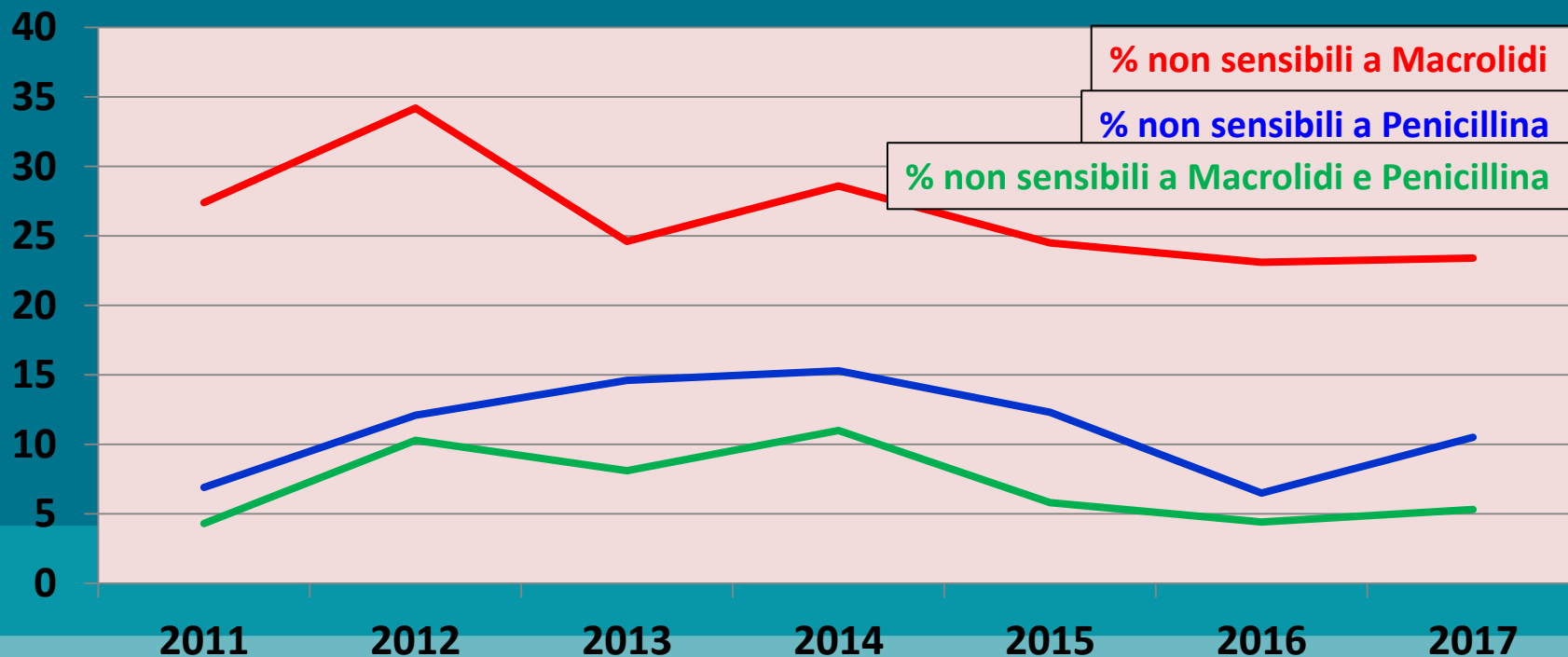
Variazioni dell'incidenza di Pneumococco non sensibile a Macrolidi e Penicillina in Italia



Variazioni dell'incidenza di Pneumococco non sensibile a Macrolidi e Penicillina in Italia



Variazioni dell'incidenza di Pneumococco non sensibile a Macrolidi e Penicillina in Italia



Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

Initial Treatment Strategies for Inpatients with Community-acquired Pneumonia by Level of Severity and Risk for Drug Resistance

	Standard Regimen	Prior Respiratory Isolation of MRSA	Prior Respiratory Isolation of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Nonsevere inpatient pneumonia*	β -Lactam + macrolide [†] or respiratory fluoroquinolone [‡]	Add MRSA coverage [§] and obtain cultures/nasal PCR to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy	Add coverage for <i>P. aeruginosa</i> and obtain cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy
Severe inpatient pneumonia*	β -Lactam + macrolide [†] or β -lactam + fluoroquinolone [‡]	Add MRSA coverage [§] and obtain cultures/nasal PCR to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy	Add coverage for <i>P. aeruginosa</i> and obtain cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy

Trattamento empirico delle HAP

all available evidence (Table 1) [2]; the removal of the concept of healthcare-associated pneumonia (HCAP); and the recommendation that each hospital generate antibiograms to guide healthcare professionals with respect to the optimal choice of antibiotics. In an effort to minimize patient harm and exposure to unnecessary antibiotics and reduce the development of antibiotic resistance, we recommend that the antibiogram data be utilized to decrease the unnecessary use of dual gram-negative and empiric methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) antibiotic treatment. We also recommend short-course antibiotic therapy for most patients with HAP or VAP independent of microbial etiology, as well as antibiotic de-escalation.

Trattamento empirico delle HAP

all available evidence (Table 1) [2]; the removal of the concept of healthcare-associated pneumonia (HCAP); and the recommendation that each hospital generate antibiograms to guide healthcare professionals with respect to the optimal choice of antibiotics. In an effort to minimize patient harm and exposure to unnecessary antibiotics and reduce the development of antibiotic resistance, we recommend that the antibiogram data be utilized to decrease the unnecessary use of dual gram-negative and empiric methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) antibiotic treatment. We also recommend short-course antibiotic therapy for most patients with HAP or VAP independent of microbial etiology, as well as antibiotic de-escalation.

Trattamento empirico delle HAP

Attività su MSSA, Enterobacteriaceae e Pseudomonas

Piperacillina-Tazobactam o Cefepime o *Meropenem* (?)

Trattamento empirico delle HAP

Attività su MSSA, Enterobacteriaceae e Pseudomonas

Piperacillina-Tazobactam o Cefepime o *Meropenem* (?)

Pregressa terapia antibiotica e.v. <90 gg
incidenza locale di MRSA >20%



Linezolid o Vancomicina

Trattamento empirico delle HAP

Attività su MSSA, Enterobacteriaceae e Pseudomonas

Piperacillina-Tazobactam o Cefepime o *Meropenem* (?)

Pregressa terapia antibiotica e.v. <90 gg
incidenza locale di MRSA >20%



Linezolid o Vancomicina

Pregressa terapia antibiotica e.v. <90 gg
BPCO o Fibrosi cistica



Aminoglicoside o Fluorochinolone

Trattamento empirico delle HAP

Attività su MSSA, Enterobacteriaceae e Pseudomonas

Piperacillina-Tazobactam o Cefepime o *Meropenem* (?)

Pregressa terapia antibiotica e.v. <90 gg
incidenza locale di MRSA >20%



Linezolid o Vancomicina



Pregressa terapia antibiotica e.v. <90 gg
BPCO o Fibrosi cistica



Aminoglicoside o Fluorochinolone

Trattamento empirico delle HAP

Attività su MSSA, Enterobacteriaceae e Pseudomonas

Piperacillina-Tazobactam o Cefepime o *Meropenem* (?)

Pregressa terapia antibiotica e.v. <90 gg
incidenza locale di MRSA >20%



Linezolid o Vancomicina



Pregressa terapia antibiotica e.v. <90 gg
BPCO o Fibrosi cistica



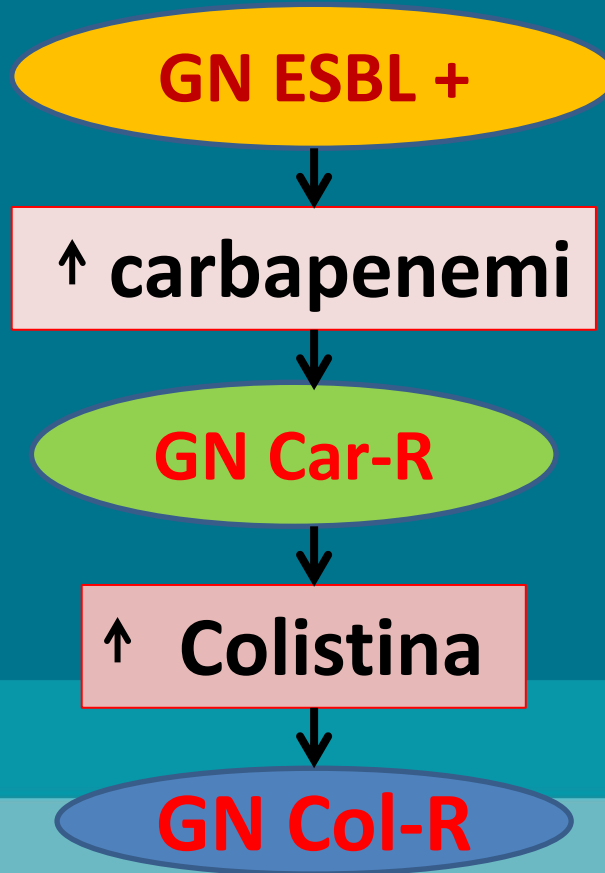
Aminoglicoside o Fluorochinolone

DESCALAGGIO

Uso degli antibiotici

Antibiotico-resistenza





Agenda

- La Medicina Interna: caratteristiche
- La prevenzione delle infezioni
- La terapia antibiotica empirica
- La terapia antibiotica mirata



GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS

Chair: E. Tacconelli (Infectious Diseases, DZIF Center, Tübingen University, Germany) and N. Magrini (WHO, EMP Department)

Priority 1: CRITICAL[#]

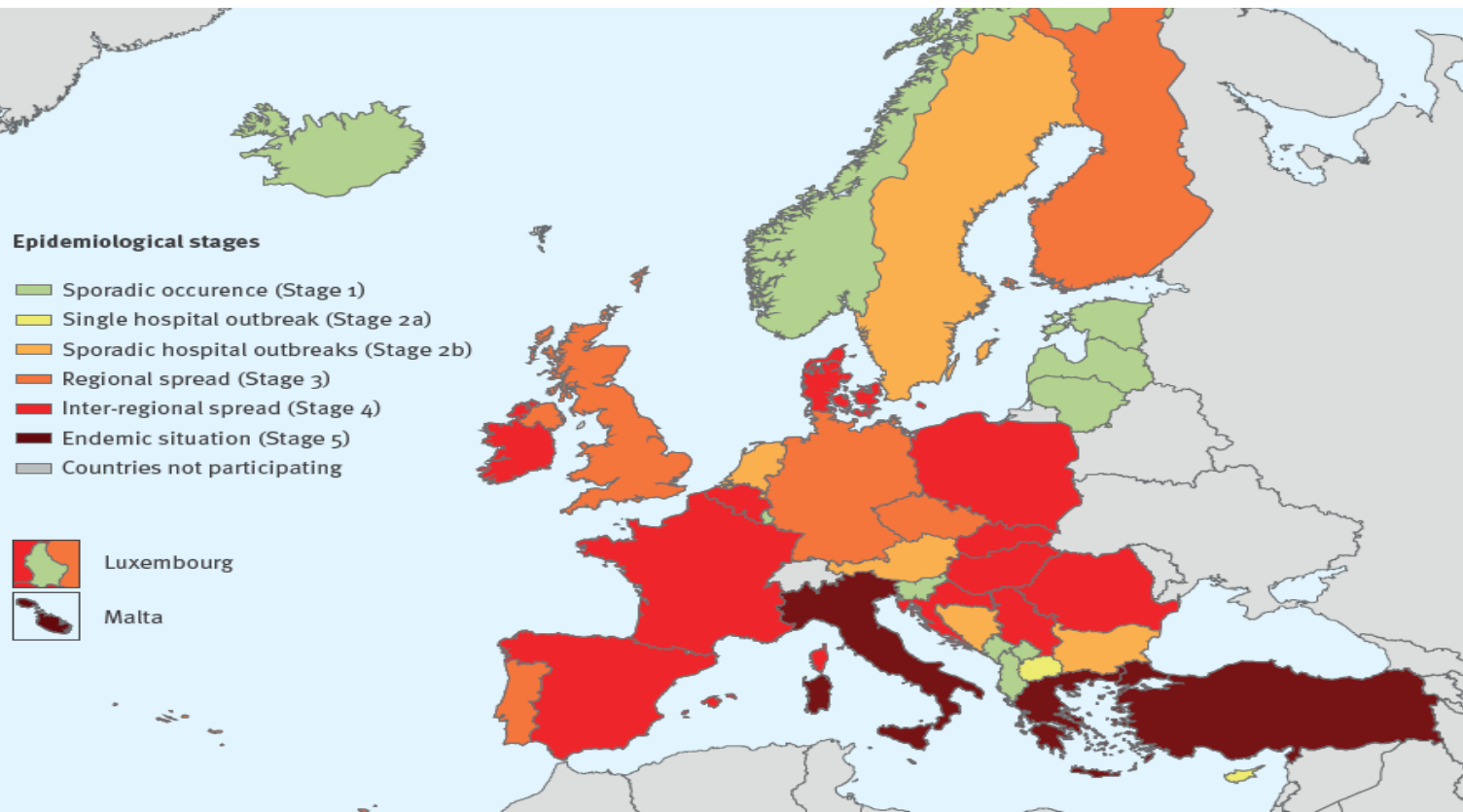
Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation
cephalosporin-resistant

Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018

Epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, assessment by national experts in European countries, July 2018 (n = 37)



XX. Which Antibiotic Should Be Used to Treat Patients With HAP/VAP Due to Carbapenem-Resistant Pathogens?

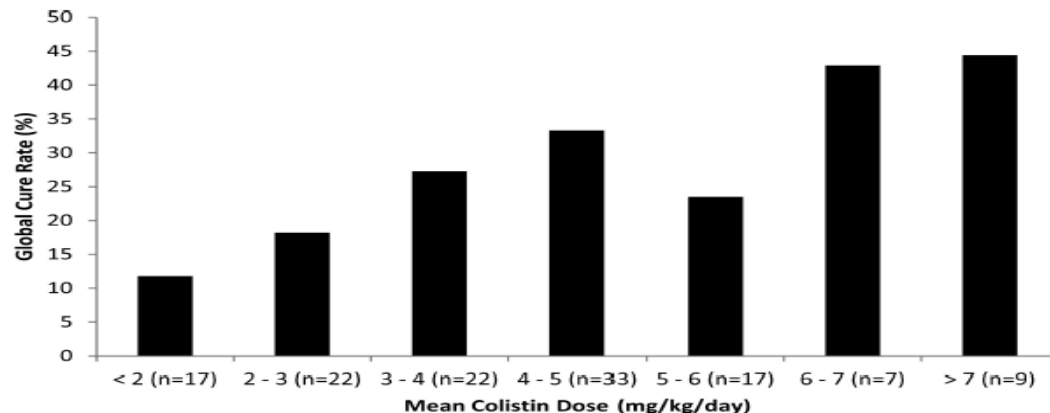
Recommendation

1. In patients with HAP/VAP caused by a carbapenem-resistant pathogen that is sensitive only to polymyxins, we recommend **intravenous polymyxins** (colistin or polymyxin B) (*strong recommendation, moderate-quality evidence*), and we suggest adjunctive **inhaled colistin** (*weak recommenda-*

Influence of Colistin Dose on Global Cure in Patients with Bacteremia Due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli

Gabrielle A. Gibson,* Seth R. Bauer, Elizabeth A. Neuner, Stephanie N. Bass, Simon W. Lam

Department of Pharmacy, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA



> 4.4 mg/kg/die
9.000.000 UI

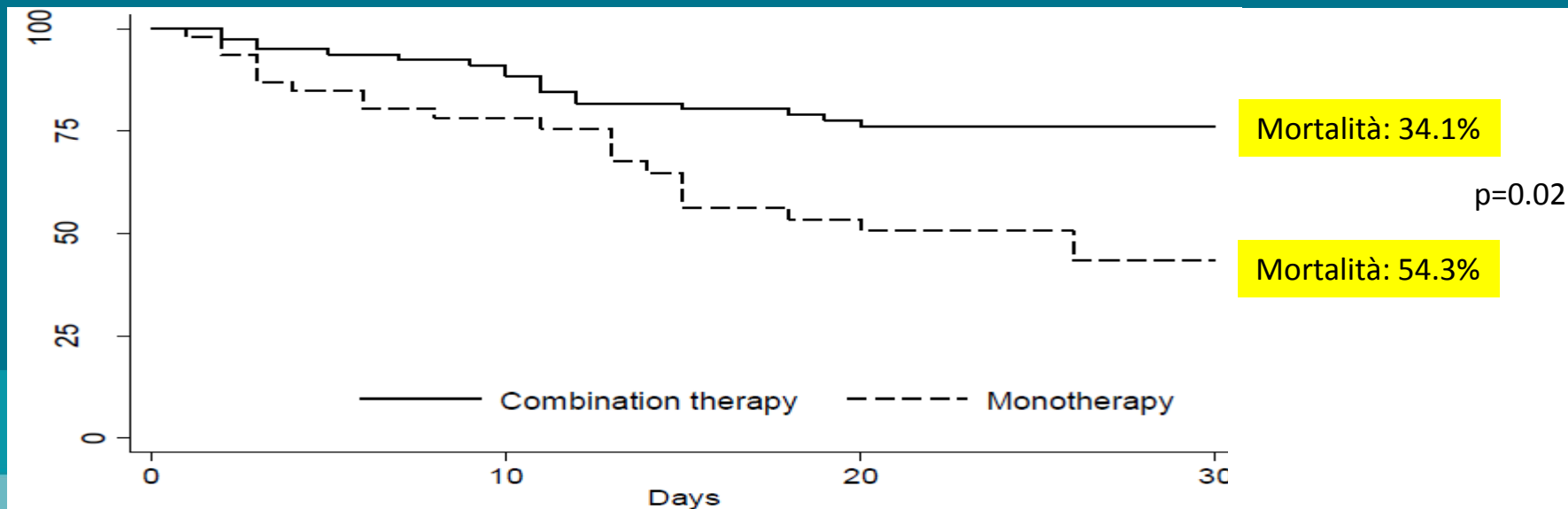
Outcome	Low-dose colistin (n = 82)	High-dose colistin (n = 45)	P value
Day 7 clinical cure	18 (22)	18 (40)	0.031
Day 7 microbiologic success	55 (67)	38 (84)	0.034
7-day mortality	18 (22)	3 (6.7)	0.027
28-day mortality	36 (44)	22 (49)	0.589
Attributable length of stay ^b (days)	16 (10–31)	16 (9–26)	0.99
ICU length of stay (days)	29 (11–53)	26 (16–50)	0.844

Stessa nefrotossicità

Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Mario Tumbarello,¹ Pierluigi Viale,² Claudio Viscoli,³ Enrico Maria Trecarichi,¹ Fabio Tumietto,² Anna Marchese,⁴ Teresa Spanu,⁵ Simone Ambretti,⁶ Francesca Ginocchio,³ Francesco Cristini,² Angela Raffaella Losito,¹ Sara Tedeschi,² Roberto Cauda,¹ and Matteo Bassetti^{3,7}

Kaplan-Meier survival estimates of 125 patients who received adequate therapy



Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study

Mario Tumbarello^{1*}, Enrico Maria Trecarichi¹, Francesco Giuseppe De Rosa^{2,3}, Maddalena Giannella⁴, Daniele Roberto Giacobbe⁵, Matteo Bassetti⁶, Angela Raffaella Losito¹, Michele Bartoletti⁴, Valerio Del Bono⁵, Silvia Corcione^{2,3}, Giuseppe Maiuro¹, Sara Tedeschi⁴, Luigi Celani¹, Chiara Simona Cardellino^{2,3}, Teresa Spanu⁷, Anna Marchese⁸, Simone Ambretti⁹, Roberto Cauda¹, Claudio Viscoli⁵ and Pierluigi Viale⁴ on behalf of ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva)

Table 3. Impact of combination therapy versus monotherapy on 14 day mortality in patients with infections caused by KPC-Kp

	Numbers (%) of non-survivors				
	all	those who received combination therapy	those who received monotherapy	OR (95% CI)	<i>P</i>
Infection characteristics					
BSI	173/447 (38.7)	93/291 (32.0)	80/156 (51.3)	0.45 (0.29–0.68)	<0.001
low-risk BSI	32/103 (31.1)	19/74 (25.7)	13/29 (44.8)	0.42 (0.16–1.16)	0.06
high-risk BSI	141/344 (41.0)	74/217 (34.1)	67/127 (52.8)	0.46 (0.29–0.74)	<0.001
non-bacteraemic infections (all)	52/214 (24.3)	14/63 (22.2)	38/151 (25.2)	0.85 (0.39–1.78)	0.65
lower respiratory tract	34/85 (40.0)	8/32 (25.0)	26/53 (49.1)	0.35 (0.11–0.99)	0.03
intra-abdominal	12/42 (28.6)	4/17 (23.5)	8/25 (32.0)	0.65 (0.12–3.16)	0.55
urinary tract	4/82 (4.9)	1/11 (9.1)	3/71 (4.2)	2.27 (0.04–31.22)	0.48
other	2/5 (40.0)	1/3 (33.3)	1/2 (50.0)	0.50 (0.004–78.17)	0.71

Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems

George L. Daikos,^a Sophia Tsaousi,^b Leonidas S. Tzouvelekis,^c Ioannis Anyfantis,^a Mina Psychogiou,^a Athina Argyropoulou,^d Ioanna Stefanou,^e Vana Sypsa,^f Vivi Miriagou,^g Martha Nepka,^d Sarah Georgiadou,^a Antonis Markogiannakis,^h Dimitris Goukos,^a Athanasios Skoutelis^b

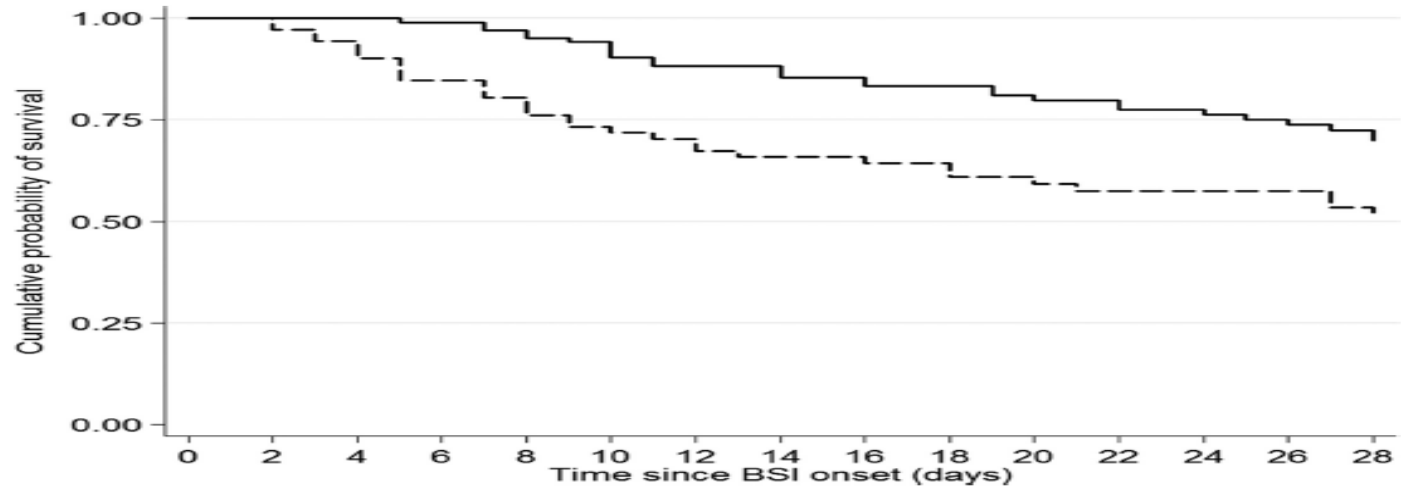


FIG 1 Kaplan-Meier survival estimates of patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* bloodstream infections according to treatment regimen: combination therapy (continuous line) versus monotherapy (dotted line). $P = 0.003$ (log rank test).

Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems

George L. Daikos,^a Sophia Tsaousi,^b Leonidas S. Tzouvelekis,^c Ioannis Anyfantis,^a Mina Psychogiou,^a Athina Argyropoulou,^d Ioanna Stefanou,^e Vana Sypsa,^f Vivi Miriagou,^g Martha Nepka,^d Sarah Georgiadou,^a Antonis Markogiannakis,^h Dimitris Goukos,^a Athanasios Skoutelis^b

TABLE 4 Outcomes of 79 patients with CP-Kp bloodstream infections treated with carbapenem combinations stratified by carbapenem MIC

Carbapenem MIC (μg/ml)	Result for carbapenem combination with:			
	<i>In vitro</i> active agent(s)		<i>In vitro</i> inactive agent(s)	
	No. of patients who survived/died	Mortality, %	No. of patients who survived/died	Mortality, %
≤8	25/6	19.3	5/7	58.3
>8	20/11	35.5	4/2	33.3

Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*?

Pea F, Cojutti P et al. Int J Antimicrob Agents. 2017;49:255-58

Tigecycline and colistine were the two antimicrobials most frequently combined with meropenem

Average doses of continuous infusion meropenem ranged from 1.8 to 13.2 g/daily

Our study seem to suggest that high dose continuous infusion meropenem optimized by means of rapid regimen adjustment based on real-time therapeutic dose monitoring may be helpful in improving clinical outcome when dealing with the treatment of infections caused by KPC-Kp with an MIC for meropenem of ≤ 64 mg/L

Ertapenem-containing double-carbapenem therapy (ECDCT)

- **1 g di Ertapenem al dì, 1 h prima della prima dose di Meropenem**
- **2 g di Meropenem ogni 8 ore**

Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Helen Giamarellou, Lambrini Galani, Fotini Baziaka, Ilias Karaiskos

6th Department of Internal Medicine, Hygeia General Hospital, Athens, Greece

Successful Ertapenem-Doripenem Combination Treatment of Bacteremic Ventilator-Associated Pneumonia Due to Colistin-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*

Giancarlo Ceccarelli,^a Marco Falcone,^b Alessandra Giordano,^a Maria Lina Mezzatesta,^c Carla Caio,^c Stefania Stefani,^c Mario Venditti^a

Department of Public Health and Infectious Diseases, Policlinico Umberto I, University of Rome Sapienza, Rome, Italy^a; Department of Emergency Medicine, Policlinico Umberto I, University of Rome Sapienza, Rome, Italy^b; Department of Bio-Medical Sciences, University of Catania, Catania, Italy^c



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy



CrossMark
Click for updates

Ertapenem-Containing Double-Carbapenem Therapy for Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Jessica B. Cprek,* Jason C. Gallagher

Department of Pharmacy Practice, Temple University, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms

TABLE 4 Outcomes of patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI, by infection site

Infection site ^a	Total no. of cases	No. (%) of cases with:			Patients with:				Mortality among patients with microbiological cure	
		Bacteremia	Life-threatening infection	Documented microbiological cure	Clinical cure		In-hospital death		No. (%)	95% CI
					No. (%)	95% CI	No. (%)	95% CI		
All patients	38	26 (68.4)	23 (60.5)	24 (63.2)	26 (68.4)	51.3–82.5	15 (39.5)	24.0–56.6	5 (20.8)	7.1–42.2
Intra-abdominal	15	11 (73.3)	8 (53.3)	6 (40.0)	10 (66.7)	38.4–88.2	6 (40.0)	16.3–67.7	1 (16.7)	0.4–64.1
Pneumonia ^b	7	6 (85.7)	5 (71.4)	3 (42.9)	3 (42.9)	9.9–81.6	5 (71.4)	29.0–96.3	1 (33.3)	0.8–90.6
Skin and soft tissue	4	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0.6–80.6	2 (50.0)	6.8–93.2	0 (0.0)	0.0–97.5
Urinary tract	3	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	9.4–99.2	2 (66.7)	9.4–99.2	1 (50)	1.3–98.7
Primary or catheter-associated bacteremia	7	7 (100)	7 (100)	7 (100.0)	7 (100)	59.0–100	1 (14.3)	0.4–57.9	1 (14.3)	0.4–57.9
Any bacteremia	26	26 (100)	20 (76.9)	18 (69.2)	18 (69.2)	48.2–85.7	11 (42.3)	23.4–63.1	4 (22.2)	6.4–47.6
Endocarditis	2	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	15.8–100	1 (50.0)	1.3–98.7	1 (50)	1.3–98.7
Osteomyelitis	3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	9.4–99.2	1 (33.3)	0.8–90.6	0 (0.0)	0.0–84.2
Surgical site infection	2	1 (50.0)	2 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)	1.3–98.7	1 (50.0)	1.3–98.7	0 (0.0)	0.0–97.5
Other ^c	3	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	9.4–99.2	1 (33.3)	0.8–90.6	1 (33.3)	0.8–90.6

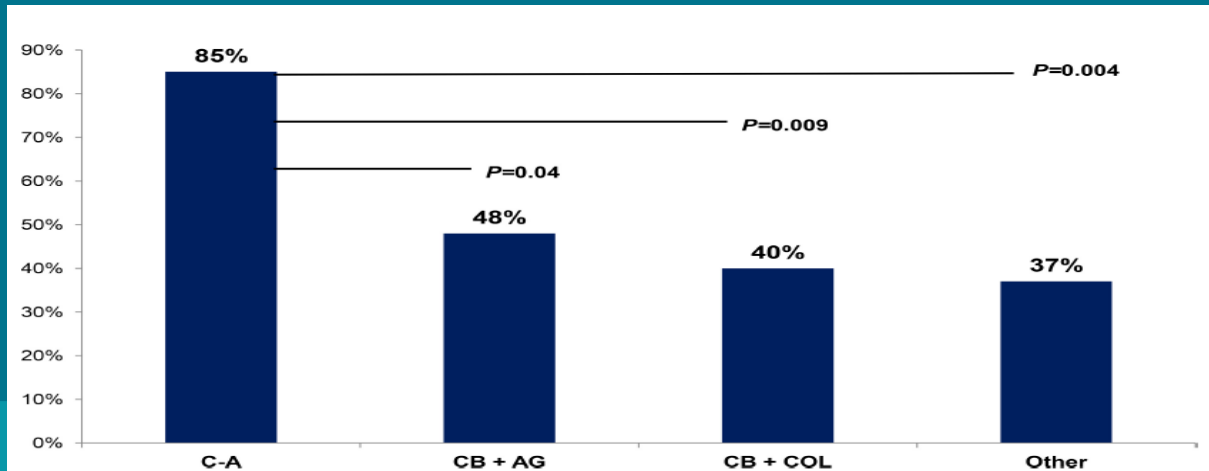
^aPatients may have multiple infection sites.

^bPneumonia cases included 6 cases of ventilator-associated pneumonia and 1 case of hospital-acquired pneumonia.

^cOther infection types (1 patient each) were ventriculitis/subdural abscess, prosthetic joint infection, and mucositis.

Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

Ryan K. Shields,^{a,c} M. Hong Nguyen,^{a,c} Liang Chen,^d Ellen G. Press,^a
Brian A. Potoski,^{a,c,e} Rachel V. Marini,^c Yohei Doi,^{a,c} Barry N. Kreiswirth,^d
Cornelius J. Clancy^{a,b,f}



*monoterapia (8 paz.): 75% di successi; associato a gentamicina (5 paz.): 100% di successi

Carbapenemici + Inibitori delle betalattamasi

Imipenem-Cilastatin-Relebactam

Meropenem-Vaborbactam



Correlation of β -Lactamase Production and Colistin Resistance among *Enterobacteriaceae* Isolates from a Global Surveillance Program

Patricia A. Bradford,^a Krystyna M. Kazmierczak,^b Douglas J. Biedenbach,^b Mark G. Wise,^b Meredith Hackel,^b Daniel F. Sahn^b

AstraZeneca Pharmaceuticals, Waltham, Massachusetts, USA^a; International Health Management Associates, Inc., Schaumburg, Illinois, USA^b

	% susceptible ^c	
	Colistin resistant (309)	Carbapenemase positive, colistin resistant (58)
Colistin	0.0	0.0
Aztreonam-avibactam	NA	NA
Aztreonam	56.6	8.6
Tigecycline	95.5	89.7
Amikacin	81.9	44.8
Imipenem	71.2	1.7
Cefepime	66.7	17.2
Levofloxacin	58.3	6.9

Correlation of β -Lactamase Production and Colistin Resistance among *Enterobacteriaceae* Isolates from a Global Surveillance Program

Patricia A. Bradford,^a Krystyna M. Kazmierczak,^b Douglas J. Biedenbach,^b Mark G. Wise,^b Meredith Hackel,^b Daniel F. Sahn^b

AstraZeneca Pharmaceuticals, Waltham, Massachusetts, USA^a; International Health Management Associates, Inc., Schaumburg, Illinois, USA^b

	% susceptible ^a	
	Colistin resistant (309)	Carbapenemase positive, colistin resistant (58)
Colistin	0.0	0.0
Aztreonam-avibactam	NA	NA
Aztreonam	56.6	8.6
Tigecycline	95.5	89.7
Amikacin	81.9	44.8
Imipenem	71.2	1.7
Cefepime	66.7	17.2
Levofloxacin	58.3	6.9

Correlation of β -Lactamase Production and Colistin Resistance among *Enterobacteriaceae* Isolates from a Global Surveillance Program

Patricia A. Bradford,^a Krystyna M. Kazmierczak,^b Douglas J. Biedenbach,^b Mark G. Wise,^b Meredith Hackel,^b Daniel F. Sahn^b

AstraZeneca Pharmaceuticals, Waltham, Massachusetts, USA^a; International Health Management Associates, Inc., Schaumburg, Illinois, USA^b

	% susceptible ^a	
	Colistin resistant (309)	Carbapenemase positive, colistin resistant (58)
Colistin	0.0	0.0
Aztreonam-avibactam	NA	NA
Aztreonam	56.6	8.6
Tigecycline	95.5	89.7
Amikacin	81.9	44.8
Imipenem	71.2	1.7
Cefepime	66.7	17.2
Levofloxacin	58.3	6.9

Klebsiella pneumoniae resistente alla colistina e altamente resistente al meropenem: schemi di terapia di combinazione senza colistina e carbapenemici

TABLE 3 Outcome of patients with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance according to treatment regimen

Treatment regimen	No. dead/treated	Mortality (%)
Monotherapy		
Tigecycline	8/15	53.3
Gentamicin	4/9	44.4
Fosfomycin	2/8	25
Total for monotherapy	14/32	43.8
Combination therapy		
Tigecycline + gentamicin	3/13	23.1
Tigecycline + fosfomycin	6/16	37.5
Gentamicin + fosfomycin	3/11	27.3
Tigecycline + fosfomycin + gentamicin	6/32	18.8
Total for combination therapy	18/72	25

Decalogo

1. Trattare con antibiotici solo le infezioni batteriche
2. Distinguere le infezioni comunitarie dalle nosocomiali
3. Usare meno fluorochinoloni e cefalosporine
4. Nel trattamento mirato: valutazione corretta degli esami microbiologici in relazione al paziente (non trattare i colonizzanti)
5. Nel trattamento empirico: conoscenza delle linee guida e dell'epidemiologia locale
6. Nei pazienti gravi ospedalizzati: utilizzare empiricamente carbapenemi e vancomicina solo nel paziente critico
7. Far precedere il trattamento empirico dalle colture microbiologiche e passare al trattamento mirato appena possibile (descalaggio)
8. Preferire monoterapia (tranne *Pseudomonas*)
9. Rispettare la durata standard di terapia antibiotica
10. Sorveglianza e controllo delle infezioni nosocomiali