

Gestione delle principali sindromi cliniche

Valerio Del Bono
Clinica Malattie Infettive
IRCCS San Martino-IST
Genova

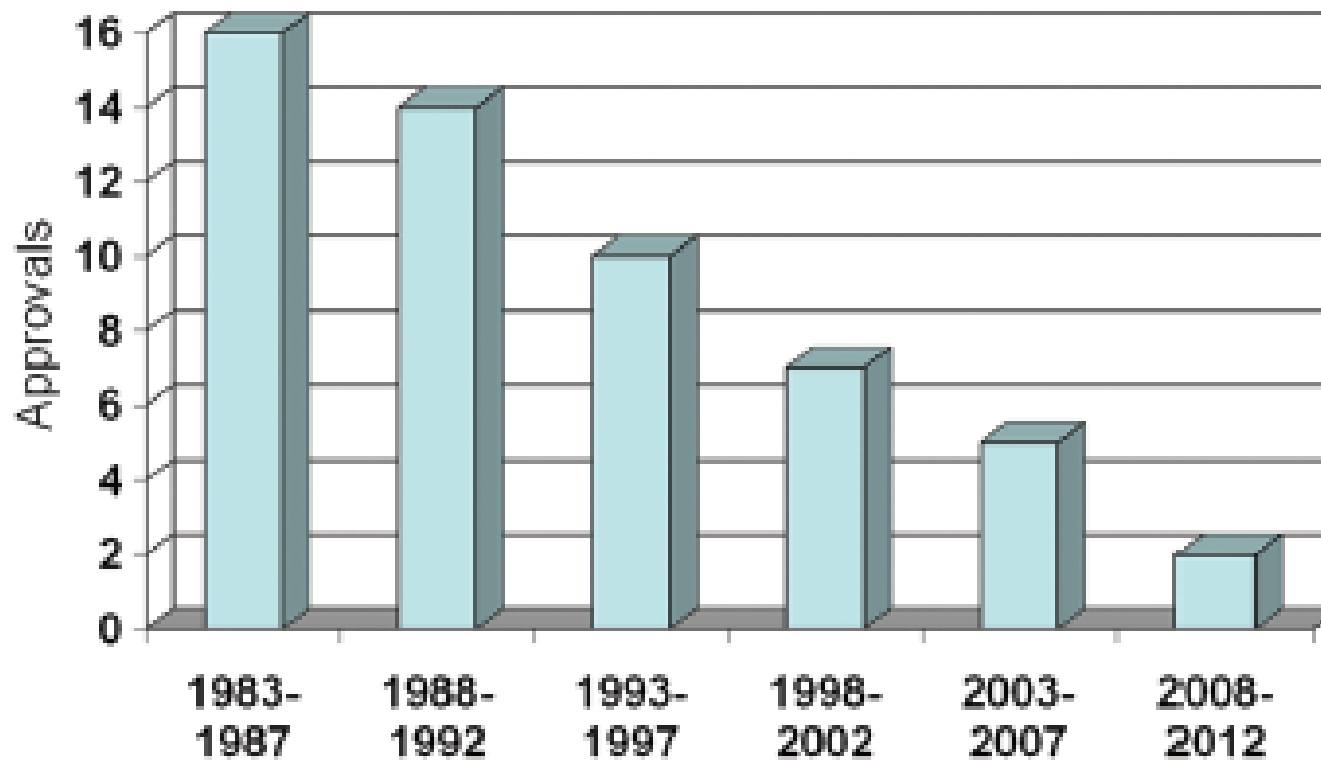


The image shows the cover of a conference brochure. At the top left is the logo for AGESPI LIGURIA. To its right is the logo for CISEF, which features a stylized tree with green leaves and a brown trunk, with the text 'CISEF' below it. Below the logos is a green horizontal band with the text 'Convegno' in white. Underneath the green band is a photograph of a large, modern building with a glass facade, surrounded by greenery and palm trees. At the bottom of the brochure, the text reads 'Genova, 4 dicembre 2014' and 'Sede: CISEF Germana Gaslini'.

10 × '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² Daniel K. Benjamin Jr.,^{3,4} John Bradley,^{5,6} Robert J. Gidos,⁷ Ronald N. Jones,^{8,9} Barbara E. Murray,¹⁰ Robert A. Bonomo,^{11,12,13,14} and David Gilbert,^{15,16} for the Infectious Diseases Society of America^a

Clinical Infectious Diseases 2013;56(12):1685–94



New agents: spectrum

Antibiotics	ESBL	MRSA	VRE	ACINETO	ANAERO BES	PSEUDO
Ceftarolina	No In Vitro Activity	In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity
Ceftobiprole	No In Vitro Activity	In Vitro Activity	No In Vitro Activity	In Vitro Activity	No In Vitro Activity	In Vitro Activity
Linezolid	No In Vitro Activity	In Vitro Activity	In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity
Tigeciclina	In Vitro Activity	In Vitro Activity	In Vitro Activity	In Vitro Activity	In Vitro Activity	No In Vitro Activity
Glicopeptidi	No In Vitro Activity	In Vitro Activity	In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity
Ertapenem	In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity	In Vitro Activity	No In Vitro Activity
Daptomicina	No In Vitro Activity	In Vitro Activity	In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity	No In Vitro Activity

 In Vitro Activity

 No In Vitro Activity

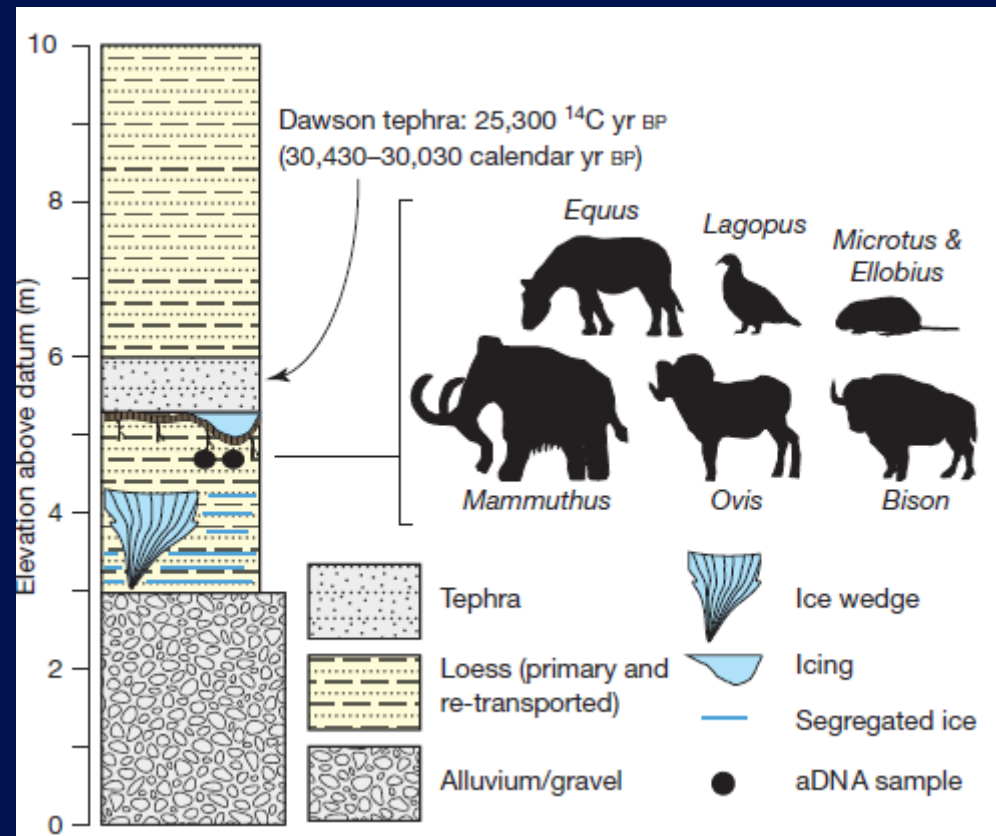
**I assioma: la resistenza
batterica agli antibatterici è
sempre esistita**

Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa^{1,2*}, Christine E. King^{3,4*}, Lindsay Kalan^{1,2}, Mariya Morar^{1,2}, Wilson W. L. Sung⁴, Carsten Schwarz³, Duane Froese⁵, Grant Zazula⁶, Fabrice Calmels⁵, Regis Debruyne⁷, G. Brian Golding⁴, Hendrik N. Poinar^{1,3,4} & Gerard D. Wright^{1,2}

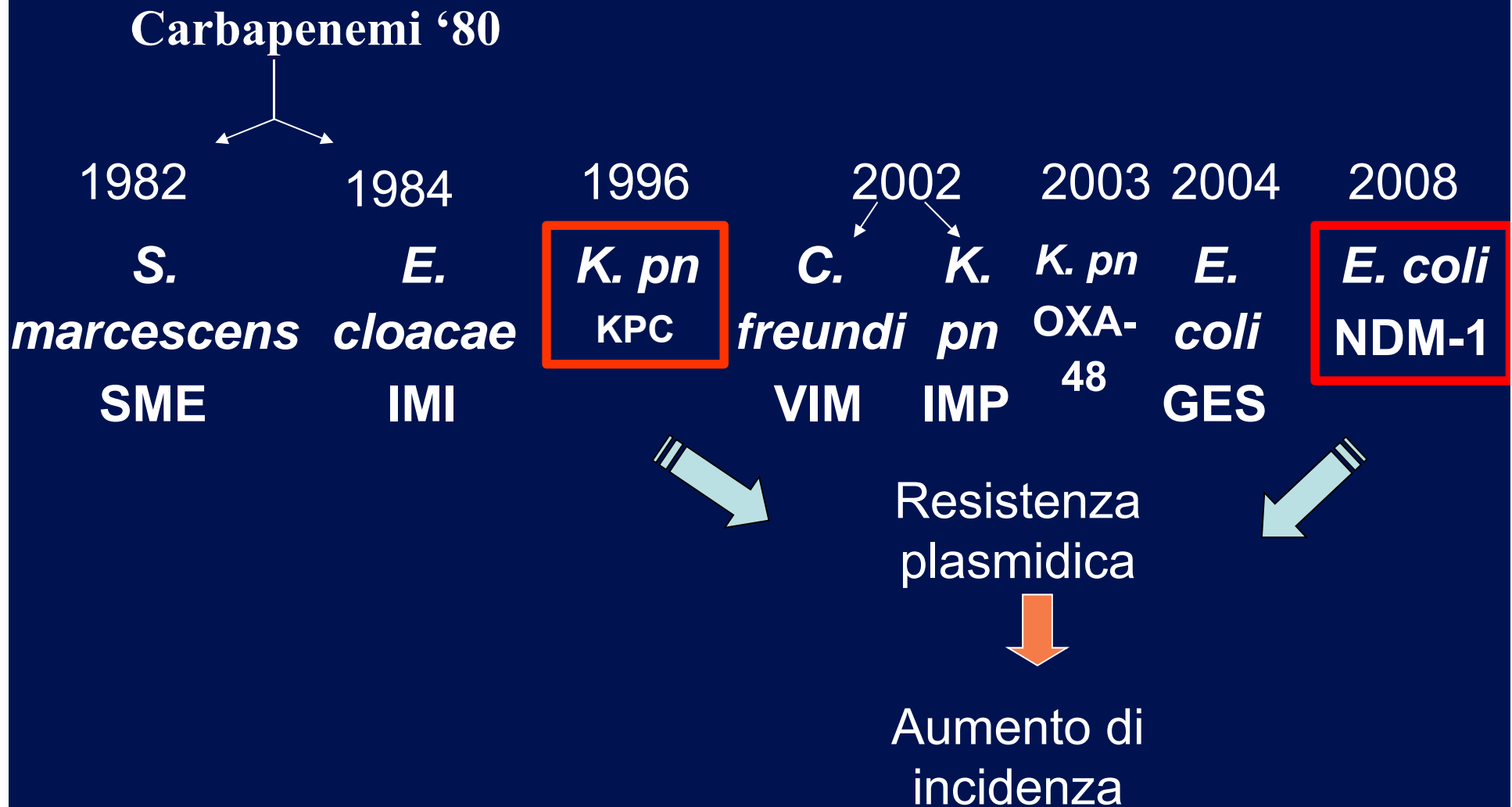
22 SEPTEMBER 2011 | VOL 477 | NATURE | 457

- **Riscontro nel Beringian permafrost (Alaska, Territori del Nordovest) di DNA batterico di 30.000 anni contenente geni codificanti resistenza per betalattamici, tetracicline, glicopepetidi.**



**Il assioma:
la resistenza batterica è
inducibile**

Carbapenemi: ancora efficaci?



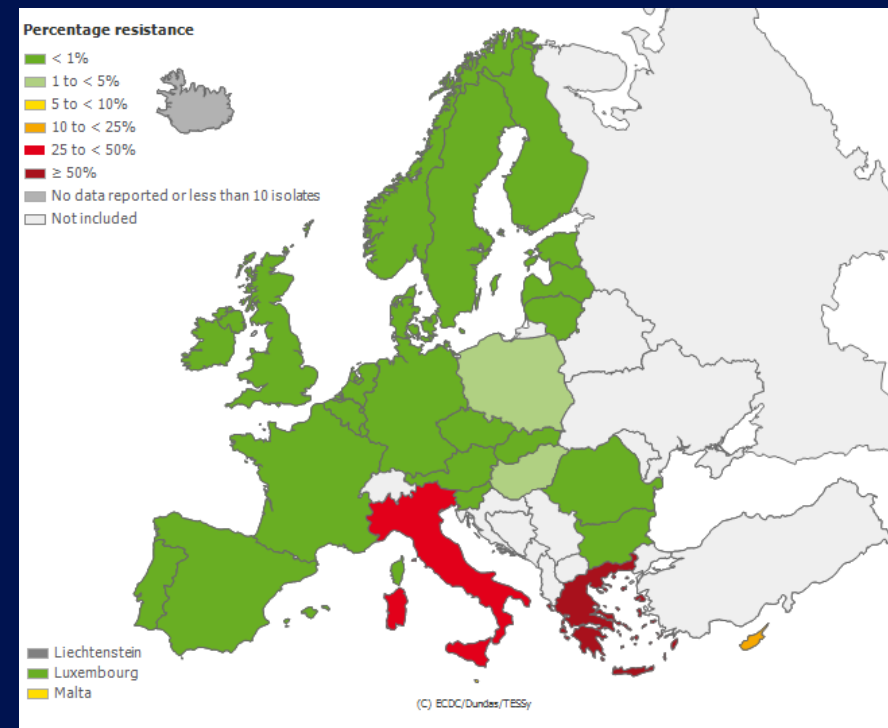
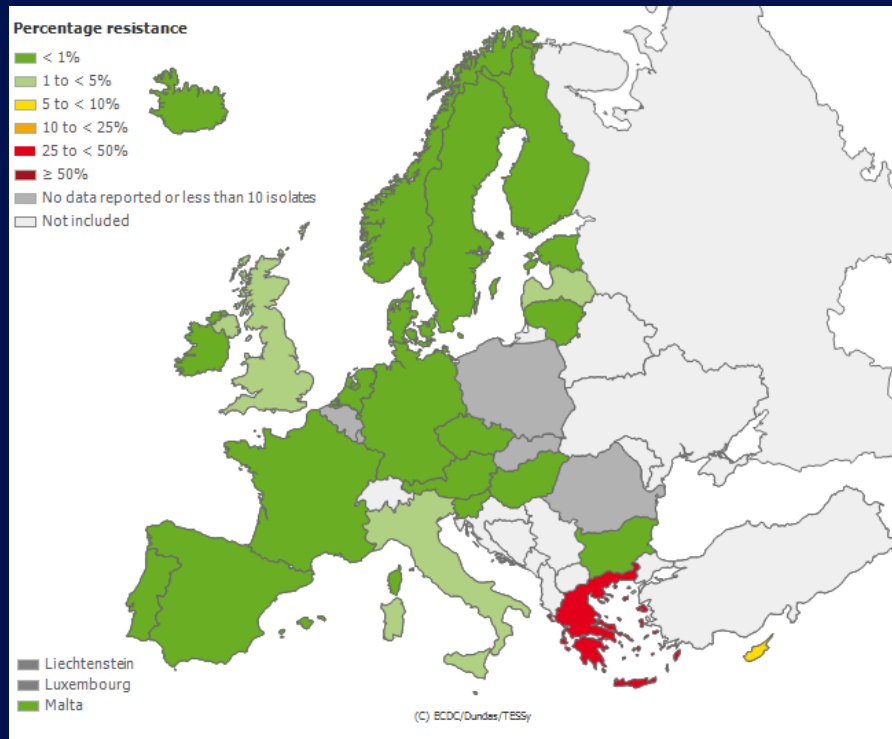
K.Pneumoniae KPC, 2008-2011

EARSS-



2008

2011



In 3 anni l'Italia è passata da 1-5% di incidenza al 25-50%

La terapia antibiotica induce resistenza batterica

- Comparsa o selezione di determinanti genetici di resistenza in caso di esposizione batterica ad antibiotici → pressione selettiva
- Trasmissione orizzontale di materiale genetico
- Trasmissione di batteri resistenti da paziente a paziente → colonizzazione
- Pazienti con multiple comorbidità e device possono presentare vere infezioni



Untoward Effects of Antibiotics

- Antibiotics are the only
- Antibiotics whose bad use cause effects that have consequences not only on the patient under treatment but also on other patients, ourselves and future generations
- |

- Utilizzo di antibiotico a dosi ridotte
- Utilizzo eccessivo (improprio) di antibiotico
- Durata eccessiva

Limit Duration of Antibiotic Therapy to the Appropriate Length

- Ventilator-associated pneumonia: 8 days
- Most community-acquired pneumonia: 5 days
- Cystitis: 3 days
- Pyelonephritis: 7-10 days
- Intra-abdominal non complicated (e.g. appendicitis) with source control: 4-7 days
- Cellulitis: 5-7 days

Fattori da considerare per la terapia antibiotica

- Selezione dei pazienti
- Tempestività
- *Luogo di cura*
- Via di somministrazione
- Scelta dell'antibiotico
- Monoterapia o terapia d'associazione
- Presenza di malattie concomitanti
- Dosaggio
- Numero di somministrazioni
- Durata
- Costo

COLONIZZAZIONE E INFEZIONE

- **La colonizzazione prevede la presenza del germe senza invasione e risposta associata dell'ospite.**
- **L'infezione avviene dopo invasione e moltiplicazione del microrganismo nell'ospite con associata risposta dello stesso (febbre, leucocitosi, drenaggio purulento, etc.).**

PCR e PCT

PCR

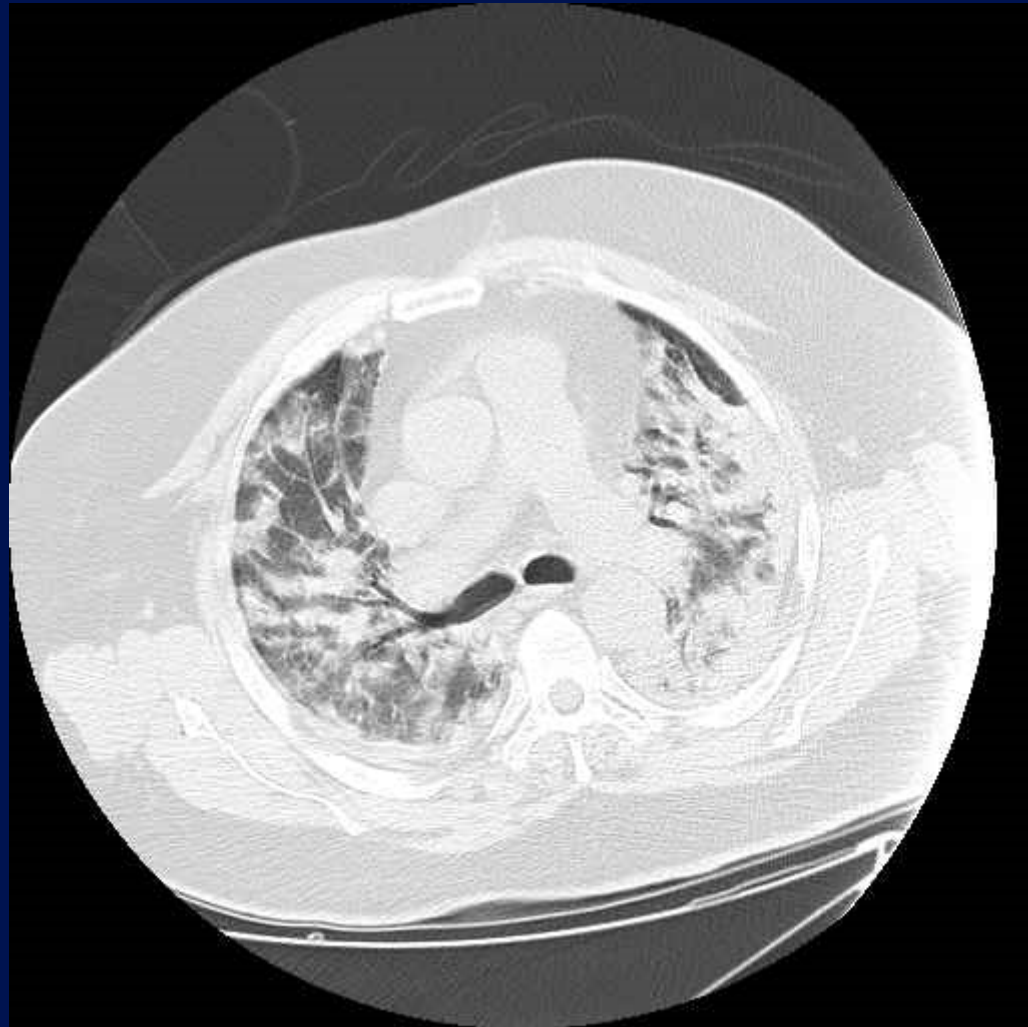
- Proteina di fase acuta prodotta nel fegato, stimolata da IL-6
- precoce, non specifica (aumenta in altre condizioni cliniche: es. trauma, chirurgia)
- Non distingue tra infezioni batteriche, virali e fungine

Procalcitonina

- Precursore peptidico di calcitonina, codificato dal gene *CALC-1*
- Batteri aumentano l'espressione di *CALC-1*
- Più precoce di PCR (2-4 h)
- Emivita breve (22-24 h)
- Aumenta in traumatismi
- Aiuta a distinguere infezioni batteriche (livelli più elevati) da virus e funghi
- Potrebbe essere utilizzata per monitoraggio tp antibiotica







- **Necessità di ospedalizzazione?**
- **Altre malattie di base?**
- **Contatti recenti con strutture sanitarie?**
- **Trattamenti antibiotici?**

- Attenzione a fattori di rischio (malattie cardiorespiratorie, obesità)
- Programmi vaccinali
- Conoscere storia del paziente

- **Pneumococco**
- **Haemophilus**
- **Moraxella**

- **Più frequenti**

- **S.aureus**
- **Pseudomonas**
- **enterobatteri**

- **Meno frequenti**

- **Infezioni virali**

- **V. influenzali →
polmonite
stafilococcica**
- **Adenovirus, VRS,
rhinovirus,
corona,
metapneumo**

CAP

- Beta-lattamico + macrolide
- Chinolonico in mono

Qual è la migliore?

Comparison of β -Lactam and Macrolide Combination Therapy versus Fluoroquinolone Monotherapy in Hospitalized Veterans Affairs Patients with Community-Acquired Pneumonia[∇]

Thomas P. Lodise,^{1,2*} Andrea Kwa,^{1,3} Leon Cosler,¹ Reetu Gupta,¹ and Raymond P. Smith⁴

TABLE 1. Empirical antibiotic regimens provided to patients who met IDSA CAP criteria^a

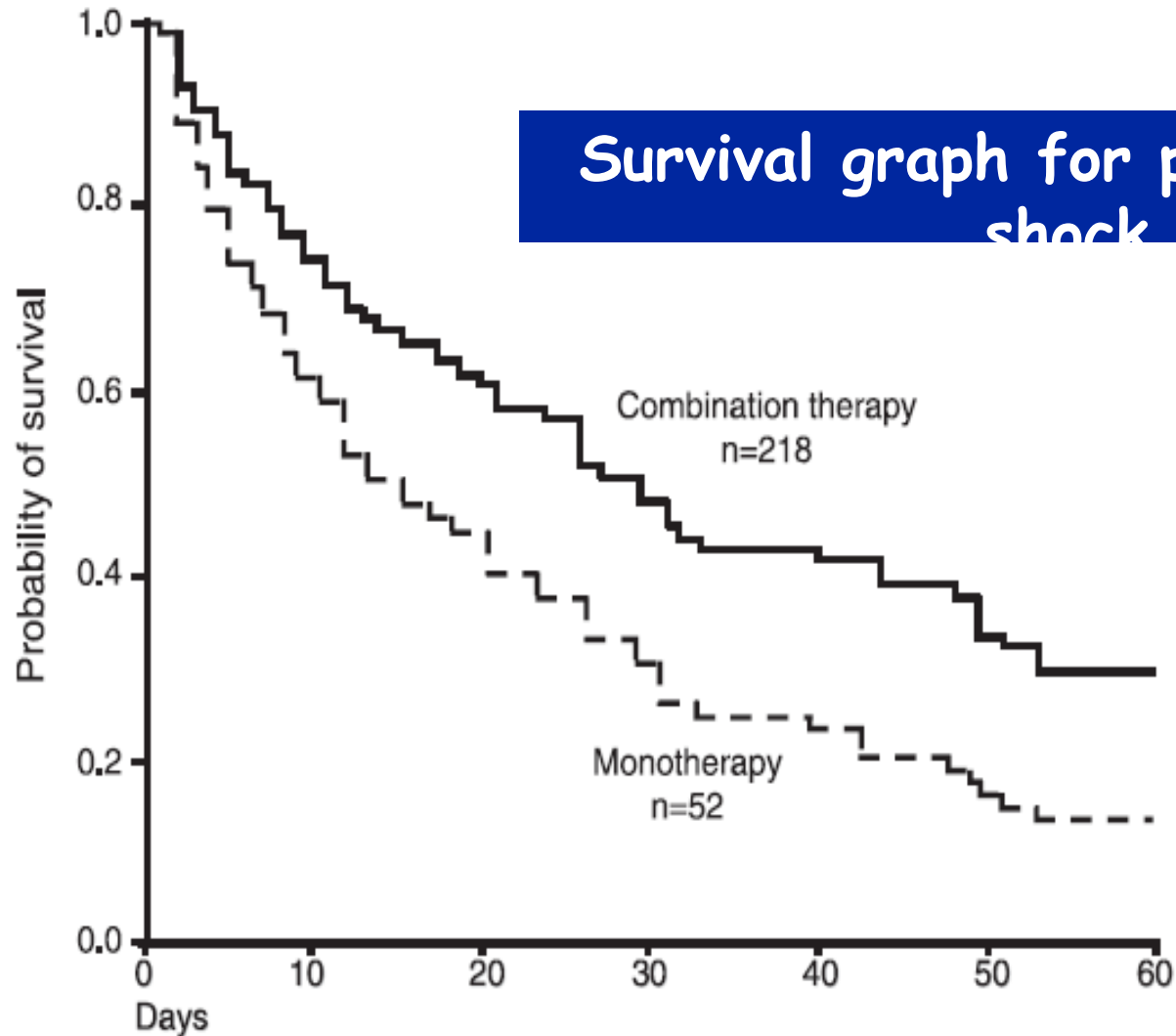
Empirical treatment regimen	No. (%) of patients
β -Lactam–macrolide	261 (30.9)
Fluoroquinolone alone	254 (30.1)
β -Lactam alone	168 (19.9)
β -Lactam–fluoroquinolones	43 (5.1)
Macrolide alone	33 (3.9)
Other	86 (10.2)

^a See references 2 and 29.

Group	14-day mortality ^a			30-day mortality		
	BL+M	F	P	BL+M	F	P
Overall	10/261 (3.8)	14/254 (5.5)	0.4	17/261 (6.5)	27/254 (10.6)	0.1
PSI I	0/0	0/0	NA	0/0	0/0	NA
PSI II	0/32	0/33	NA	0/32	0/33	NA
PSI III	1/61 (1.6)	1/48 (2.1)	0.9	2/61 (3.3)	3/48 (6.3)	0.5
PSI IV	2/119 (1.5)	5/132 (4.2)	0.2	9/119 (6.8)	6/132 (5.0)	0.6
PSI V	4/49 (8.2)	11/41 (26.8)	0.02	9/49 (18.4)	15/41 (36.6)	0.05

Combination Antibiotic Therapy Improves Survival In Patients With CAP And Shock

Rodríguez A et al, Crit Care Med 2007; 35:1493-1498



BL+ MACRO	58%
BL + QUI	20%
QUI + MACRO	2%
OTHER	20%

Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia

Prospective study on 218 ICU CAP patients requiring MV in 27 units of 9 European countries

Martin-Loeches I et al, *JAMA* 2000

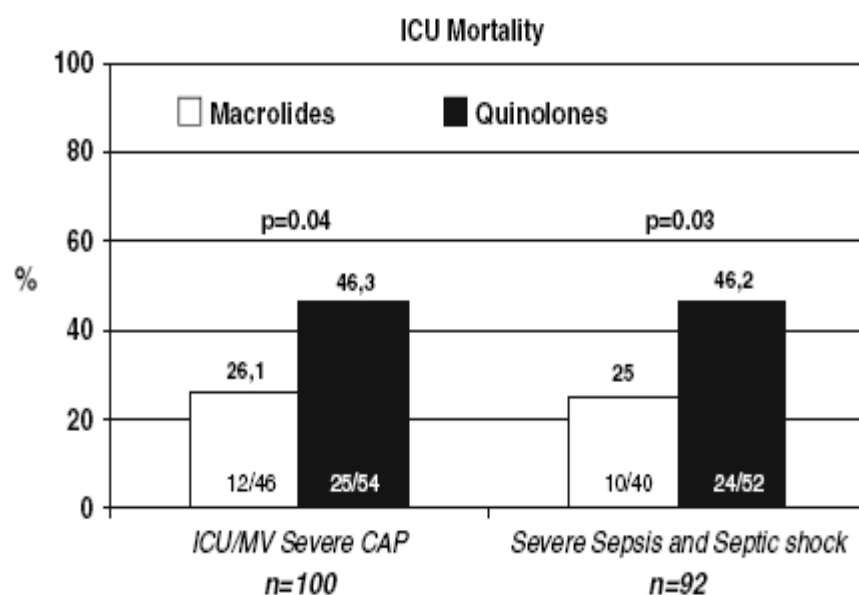


Fig. 1 Intensive care unit mortality among IDSA/ATS guideline-adherent patients according to the treatment in combination with a macrolide or a quinolone

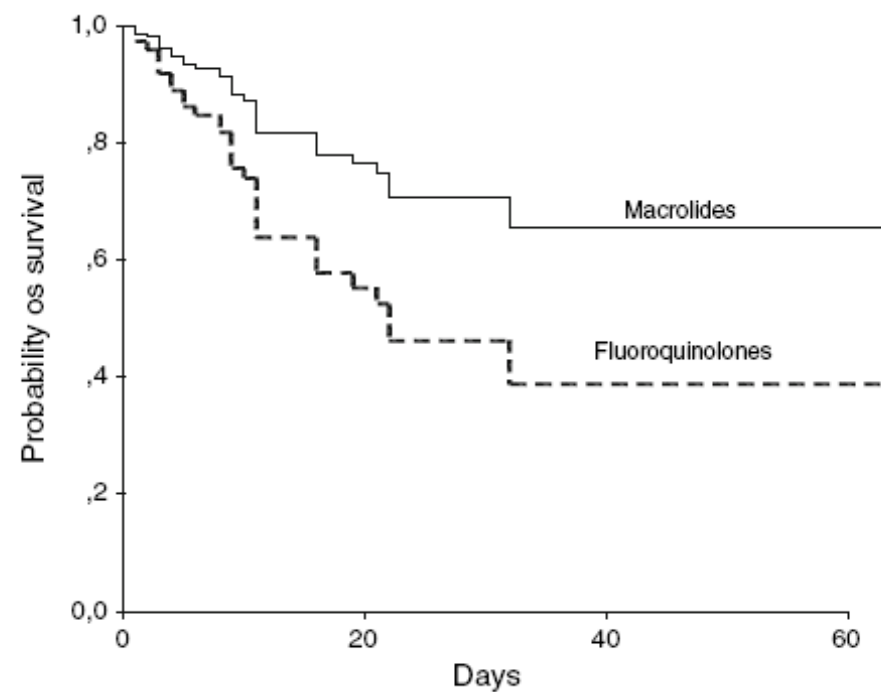


Fig. 3 Survival graph for severe sepsis/septic shock patients treated in accordance with IDSA/ATS guideline in combination with a macrolide or a quinolone (censored at 60 days)

MDR nelle secrezioni respiratorie

- **Trattare solo infezioni (segni locali e sistemici)**
- **Colonizzazioni: misure di isolamento**

Terapia antibiotica in HCAP

**Pz non colonizzato
da MDR**



Terapia di associazione
Ceftazidime, cefepime,
pip-tazo, CP +
FQ o AG

+

linezolid (FR per gram+,
pregressi isolamenti)



**Pz colonizzato
da MDR**



CP HD +
colistina o
gentamicina +/- tige
+

linezolid (FR per
gram+, pregressi
isolamenti)



Rivalutazione dopo 3-5 gg

- **Conoscere l'epidemiologia locale**
- Conoscere la storia del paziente (eventuali ospedalizzazioni)
- Comorbidità
- Fattori interferenti
- **Fonte di infezione**

Principle 1: Treat Bacterial Infection, not Colonization

Example: Asymptomatic bacteriuria

- $\geq 10^5$ as a urine
 - It do numt unlik
 - Pyuri
 - It is t pyuri infection
- Se si decide di trattare iniziare con antibiotici non assorbiti o scarsamente assorbiti, tipo nitrofurantoina, fosfomicina, evitando il chinolonico sempre e comunque



Sepsi a partenza urinaria

- TAZ-PIP 4,5 g x 3 o x 4

Oppure

- Cefalo anti pseudo di III o IV (ceftazidima o cefepime, 2 g x 3)
- Risparmiare carbapenemico se paziente proviene da territorio
- Risparmiare chinolonico (utilizzare in caso di allergia ai betalattamici o per de-escalation o switch a orale e privilegiare cipro per maggiore attività anti pseudo)
- Considerare aminoglicoside per pazienti ospedalizzati

Principle 2: Treat pneumonia not pulmonary infiltrates

Example: community-acquired pneumonia (CAP)

- CAP: often a difficult diagnosis
- X-rays can be difficult to interpret. Infiltrates may be due to non-infectious causes.
- Examples:
 - Atelectasis
 - Malignancy
 - Hemorrhage
 - Pulmonary edema



Sepsi da gram positivi (cute e tessuti molli, device endovascolari, endocarditi)

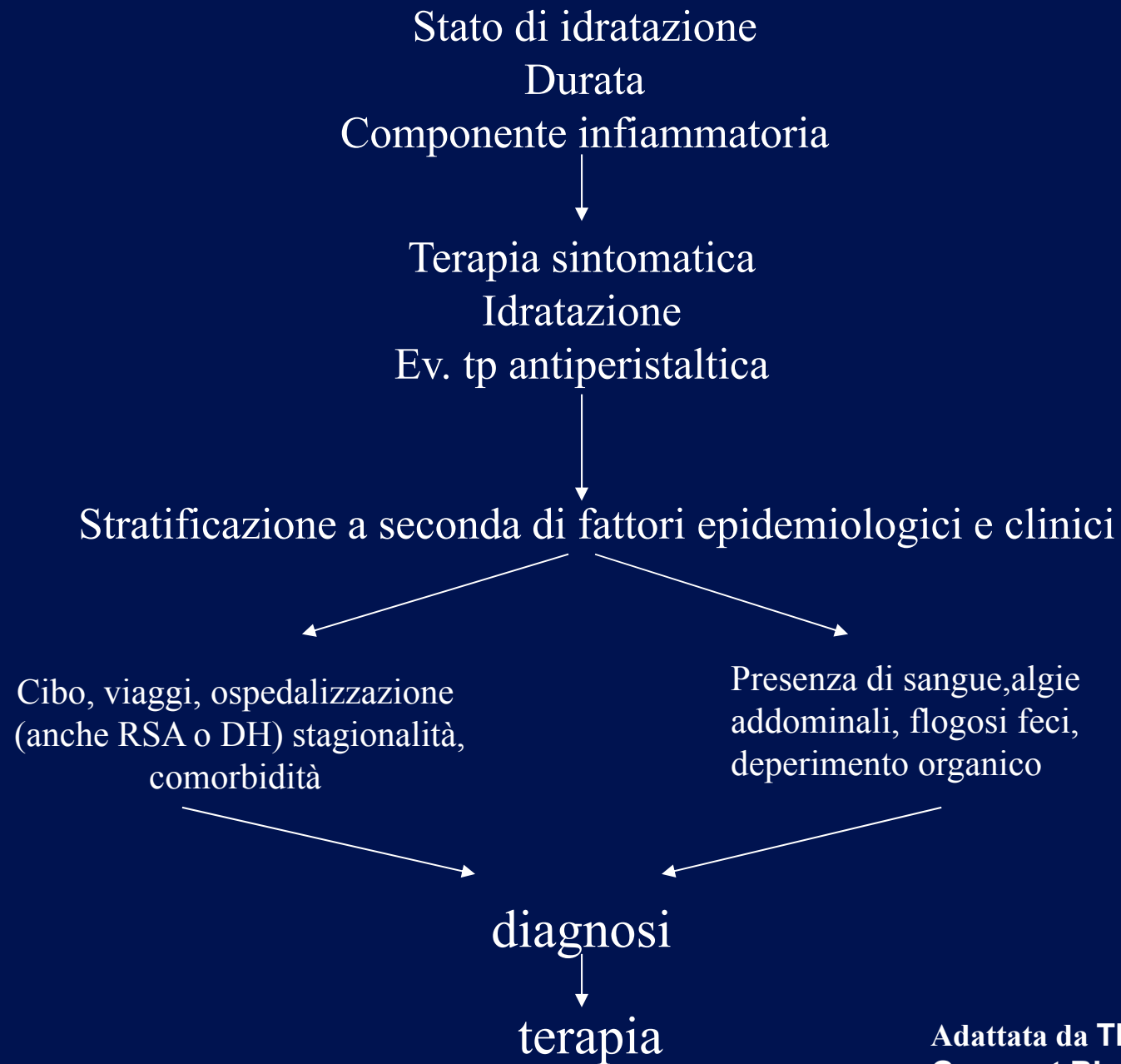
- Terapia di associazione con betalattamico ad azione antistafilococcica (amoxi-clav HD, cefazolina, ampi-sulbactam) + gentamicina o rifampicina
- Utilizzare glicopeptide solo se FR per MRSA. Vanco e teico sono meno efficaci vs ceppi sensibili (MSSA)
- In attesa di emocolture ragionevole utilizzare daptomicina (se non coinvolgimento polmonare): stessa efficacia su MRSA e MSSA
- ricordarsi che non necessariamente la gravità della sepsi è proporzionale alla resistenza antibiotica del batterio

Sepsi a partenza addominale

- Monoterapia con TAZ-PIP 4,5 g x 3 o x 4 (non necessaria associazione con metronidazolo) o carbapenemico

Oppure

- Cefalo anti pseudo di III o IV (ceftazidima o cefepime, 2 g x 3) + metro 500 x 4
- Se FR per enterococco (pz anziano, ospedalizzato) associare vancomicina (tigeciclina, daptomicina, linezolid in terapia mirata). Non necessario in caso di pz da territorio utilizzo di antifungino in prima battuta
Considerare aminoglicoside per pazienti ospedalizzati
- Chinolonico in caso di allergia (privilegiare cipro)



Adattata da Thielman NM.,
Guerrant RL.
N Engl J Med 2004;350:38-47.

Paziente con gastroenterite

febbre

si

no

No Flogosi

Terapia sintomatica

flogosi

flogosi

Tp antibiotica (CIP 500 x 2 se: pz defedato
comorbidity, immunocompromesso)

Se evidenti fattori di rischio per C.difficile

Tp. metro 500 x 3 o 250 x 4 o vanco 125 x 4

A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality

were identified. The incidence was 22.5 per 1000 admissions. The 30-day attributable mortality rate was 6.9 percent. Case patients were more likely than matched controls

Antibiotic	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Any cephalosporin	3.8	2.2–6.6
Fluoroquinolone	2.4	1.3–4.6

CONCLUSIONS

A strain of *C. difficile* that was resistant to fluoroquinolones and had binary toxin and a partial deletion of the *tdc* gene was responsible for this outbreak of *C. difficile*-associated diarrhea. Exposure to fluoroquinolones or cephalosporins was a risk factor.

Antibiotic	Odds Ratio	95% Confidence Interval
LEV OFLOXACIN	2.4	1.3–4.6
Clindamycin	1.6	0.5–4.8
Aminoglycosides	0.7	0.3–1.9
Macrolides	1.3	0.6–2.9
Intravenous vancomycin	1.3	0.5–3.1
Penicillins combined with β -lactamase inhibitor	1.2	0.7–2.3
Penicillins	0.7	0.3–2.9
Carbapenems	1.4	0.3–6.3

Colite da c. difficile: possibilità terapeutiche

- Metronidazolo 500 mg TID o 250 mg QID per os per 10 gg
- Vancomicina 125-500 mg QID per os per 10 gg
- Fidaxomicina 200 mg BID per 10 gg
- Nelle ricorrenze vancomicina «tapered» oppure vanco seguita da rifaximina 400 mg x 2
- Alternative: tigeciclina ev (solo case reports)
- Trapianto fecale

Fidaxomicina

- Antibiotico macrociclico
- Assorbimento intestinale trascurabile
- Spettro antibatterico ristretto (gram + aerobi e anaerobi)
- Potente attività vs *C.difficile*
- Effetto minimo su flora intestinale

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O.,
Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D.,
Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D.,
for the OPT-80-003 Clinical Study Group*

N Engl J Med 2011;364:422-31.

Vanco 125 qid

- Totale pts 327
- Per protocol 283
- Valutati per ricorrenza :
221

Fidaxo 200 bid

- Totale pts 302
- Per protocol 265
- Valutati per ricorrenza :
211

RICORRENZA: sindrome diarroica della durata di almeno 24 ore con positività di tossina A e/o B del clostridium entro 4 settimane dal termine della terapia + necessità di ritrattamento per infezione da *C. difficile*

Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial

Oliver A Cornely, Derrick W Crook, Roberto Esposito, André Poirier, Michael S Somero, Karl Weiss, Pamela Sears, Sherwood Gorbach, for the OPT-80-004 Clinical Study Group

Lancet Infect Dis 2012;
12: 281-89

Vanco 125 qid

- Totale pts 265
- Per protocol 235
- Valutati per ricorrenza :
182

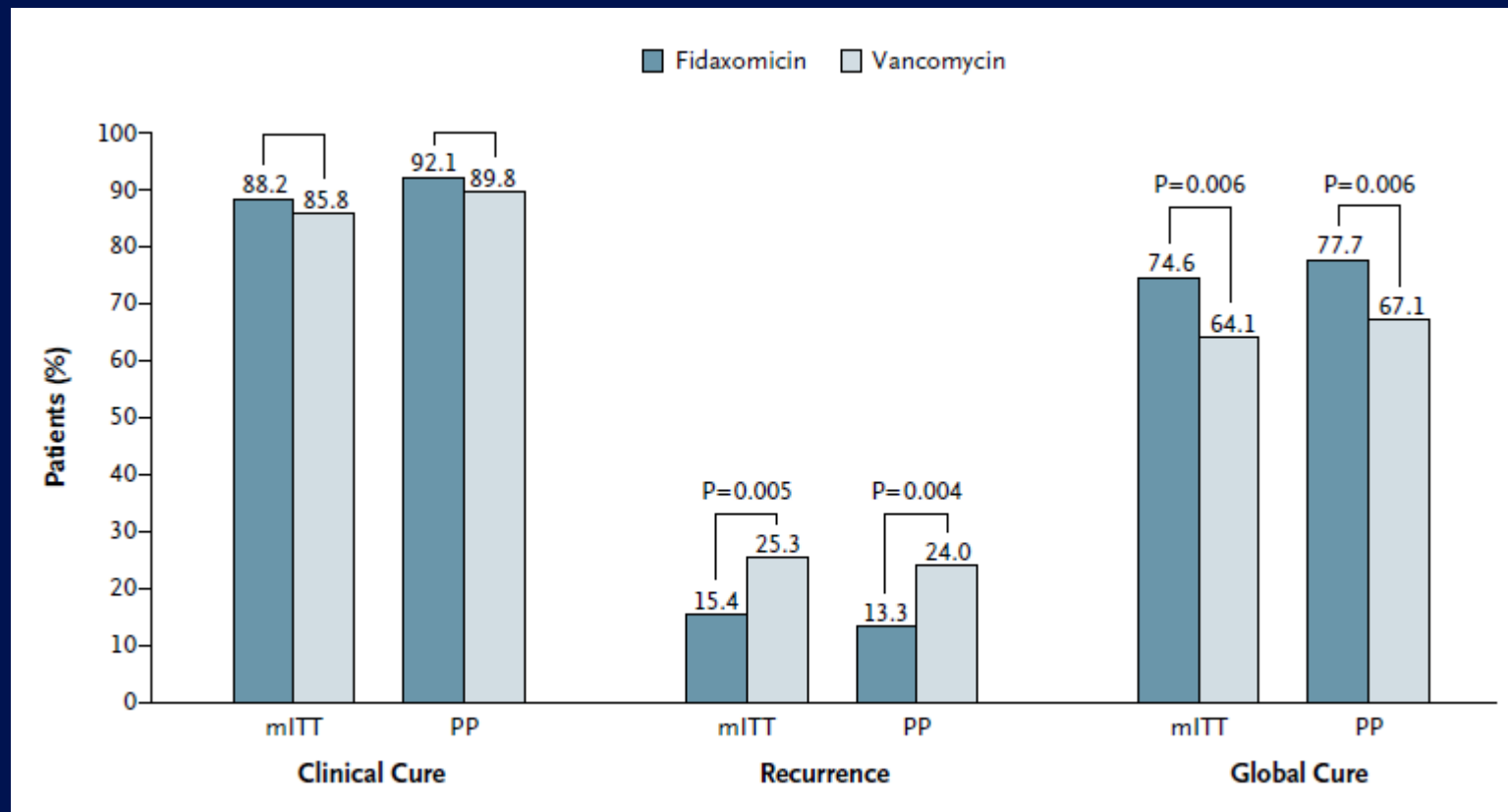
Fidaxo 200 bid

- Totale pts 270
- Per protocol 216
- Valutati per ricorrenza :
180

RICORRENZA: sindrome diarroica della durata di almeno 24 ore con positività di tossina A e/o B del clostridium entro 30 gg dal termine della terapia + necessità di ritrattamento per infezione da *C. difficile*

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O.,
Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D.,
Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D.,
for the OPT-80-003 Clinical Study Group*

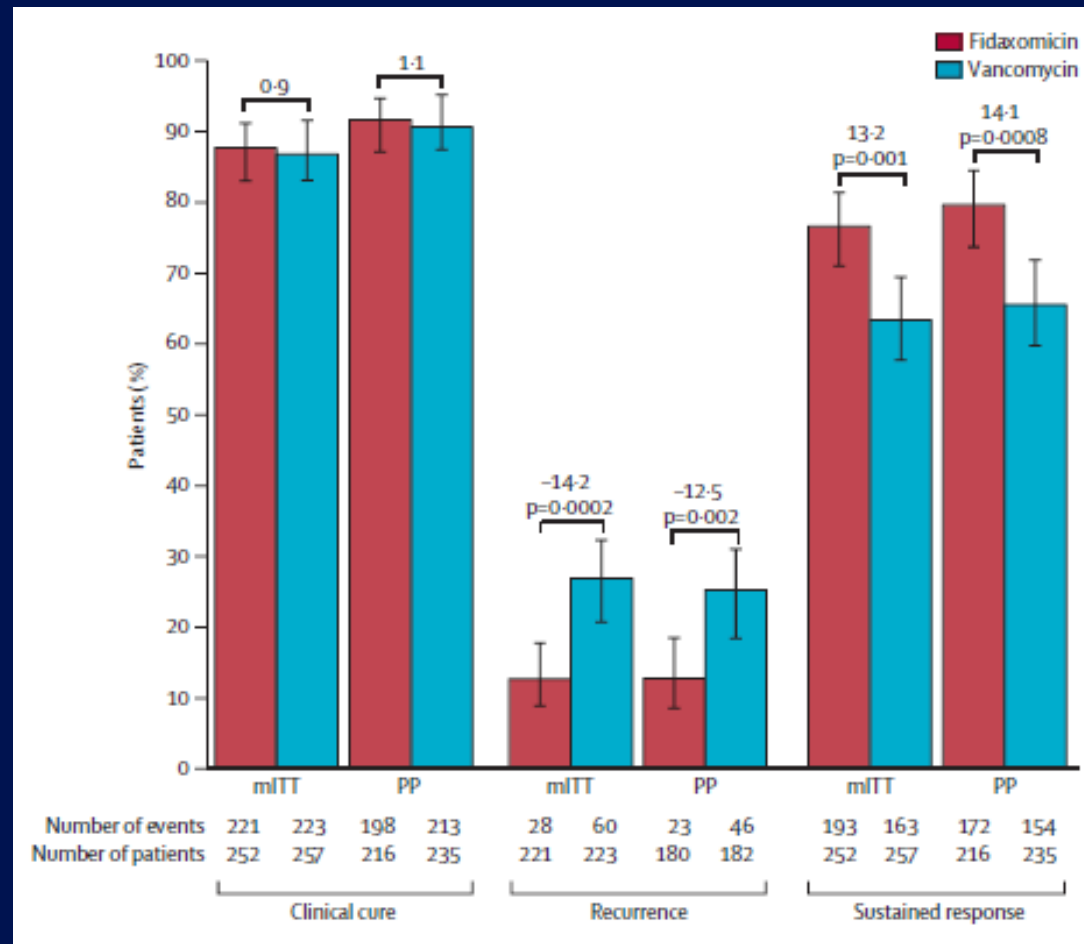


Global cure: successo clinico senza ricorrenze

Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial

Oliver A Cornely, Derrick W Crook, Roberto Esposito, André Poirier, Michael S Somero, Karl Weiss, Pamela Sears, Sherwood Gorbach, for the OPT-80-004 Clinical Study Group

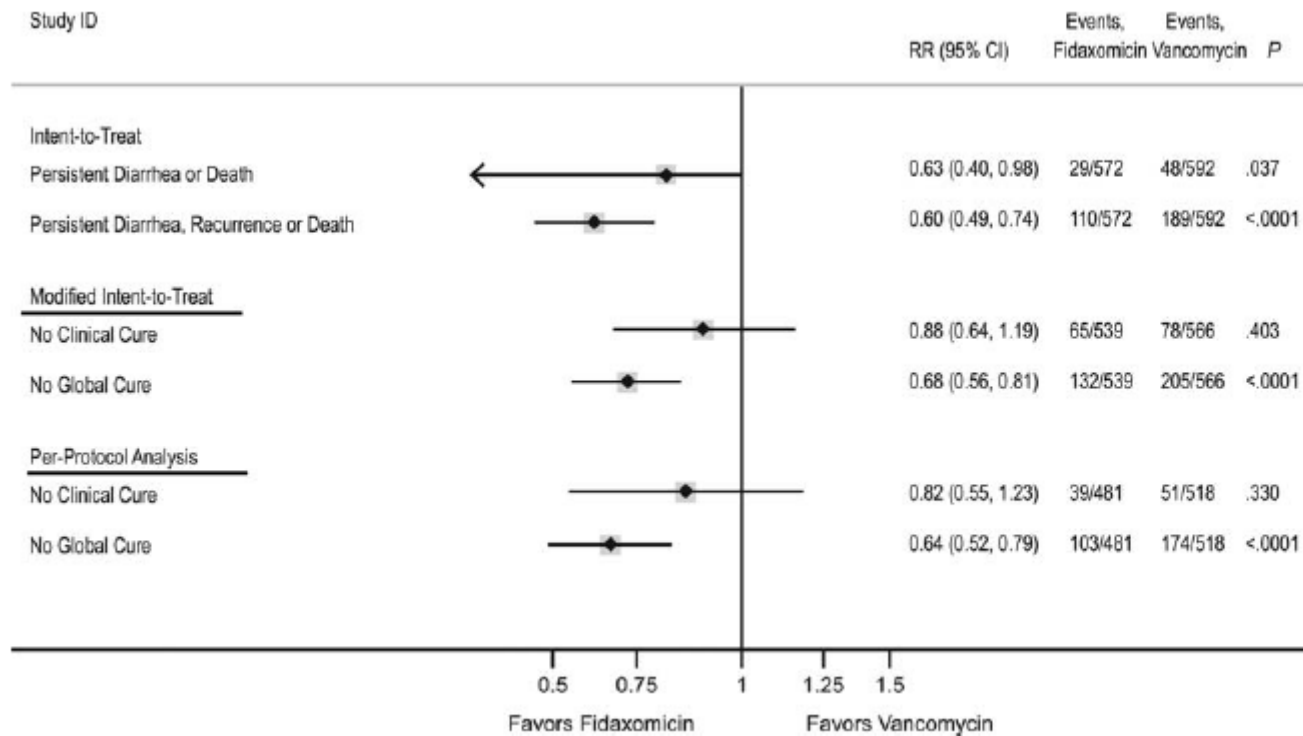
Lancet Infect Dis 2012;
12: 281-89



Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials

Derrick W. Crook,^{1,2} A. Sarah Walker,^{1,2} Yin Kean,³ Karl Weiss,⁴ Oliver A. Cornely,⁵ Mark A. Miller,⁶ Roberto Esposito,⁷ Thomas J. Louie,^{8,9} Nicole E. Stoesser,^{1,2} Bernadette C. Young,^{1,2} Brian J. Angus,¹ Sherwood L. Gorbach,^{3,10} and Timothy E. A. Peto^{1,2} for the Study 003,004 Teams

Clinical Infectious Diseases 2012;96(S2):S93-103



- *Lactobacillus species*
- *L. acidophilus* *L. bulgaricus* *L. casei*
L.rhamnosus GG (LGG)
- *Bifidobacterium species*
- *B. bifidum* *B. lactis* *B. infantis*
- *Lieviti*
- *Saccharomyces boulardii*

The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea

Gareth C Parkes, Jeremy D Sanderson, Kevin Whelan

Lancet Infect Dis 2009;
9: 237-44

	n	Patients	Dose (cfu per day)	Study period (days)		Relapse rate (%)		
				Treatment	Follow up	Intervention	Placebo	p value
<i>S boulardii</i> ²⁰	124	CDAD/recurrent CDAD	2x10 ¹⁰	28	28	26	45	0.03
<i>L rhamnosus GG</i> ²¹	15	Recurrent CDAD	5.6x10 ²¹	(39)*	(78)*	38	14	NS
<i>S boulardii</i> ²²	32	Recurrent CDAD	2x10 ¹⁰	28	180	17	50	0.04
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v ²³	20	Recurrent CDAD	5x10 ¹⁰	38	70	36	67	NS
<i>L rhamnosus GG</i> ²⁴	25	CDAD	NA	NA	NA	36	35	NS

n=number of patients recruited on an intention to treat basis. NA=data not available. NS=not significant (p>0.05). *Figures in parentheses are medians.

Table 1: Trials of probiotics as adjuvant therapy in the secondary prophylaxis against CDAD and recurrent CDAD

Probiotici e colite da Clostridium

- Evidenze contrastanti
- Revisione sistematica della letteratura non supporta l'uso routinario di probiotici in CDAD
- Tuttavia, diversi studi documentano l'efficacia dei probiotici nel prevenire le ricorrenze di CDAD
- *S.boulardii* meglio degli altri

Grazie per l'attenzione!