

Infezioni gravi. La riscossa dei nuovi betalattamici: epidemiologia locale

Raise Enzo

Direttore Malattie infettive

O.C."dell'Angelo", Mestre-Venezia

O.C. "SS.Giovanni e Paolo", Venezia

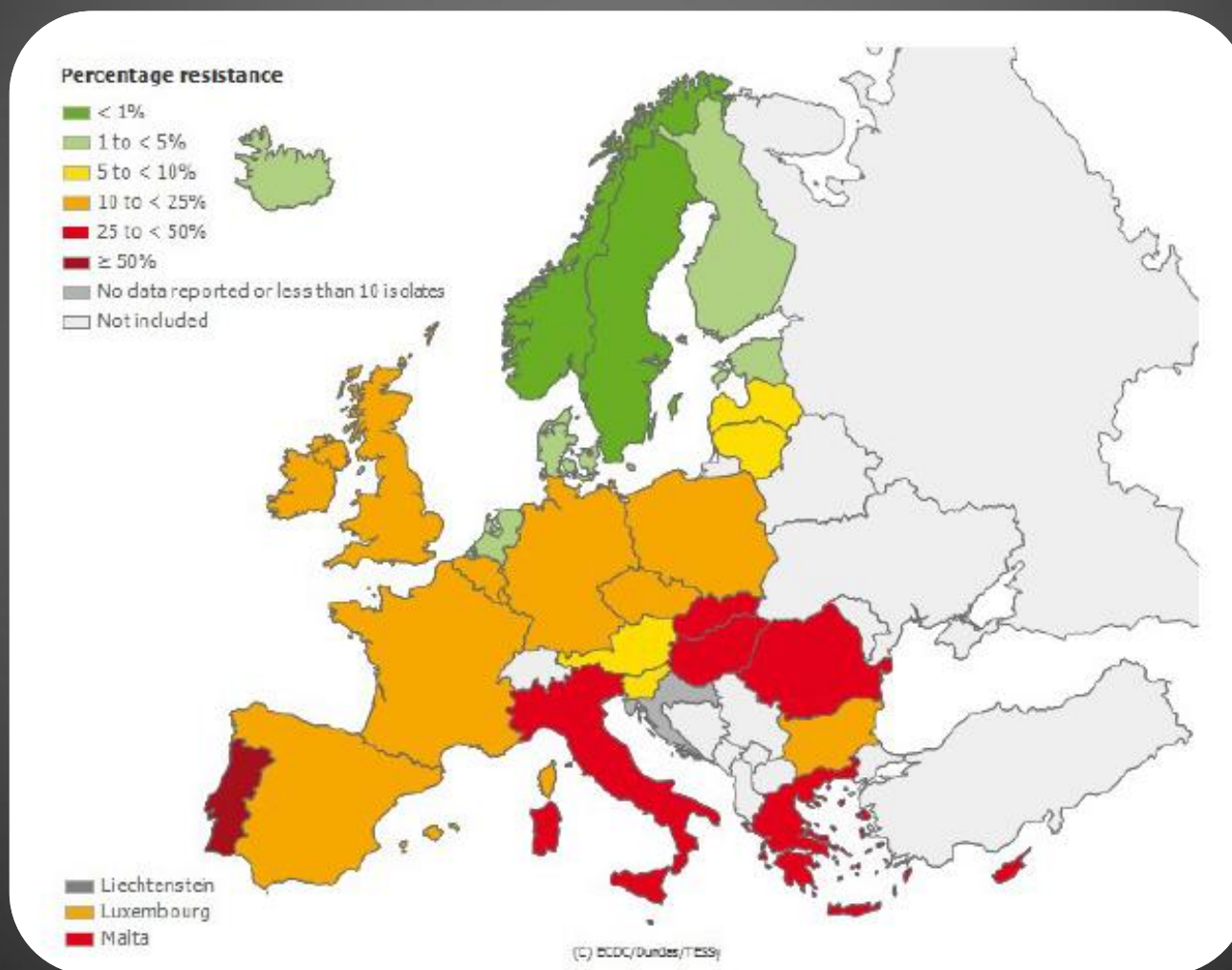
Univ. di Padova



Principali infezioni da MRSA

- Batteriemie ed endocarditi infettive
- Sepsi correlate a CVC
- Polmoniti associate a ventilatore
- Osteomieliti e infezioni osteoarticolari
- Infezioni complicate di cute e tessuti molli

S. aureus metilicilino-resistente in Europa nel 2011

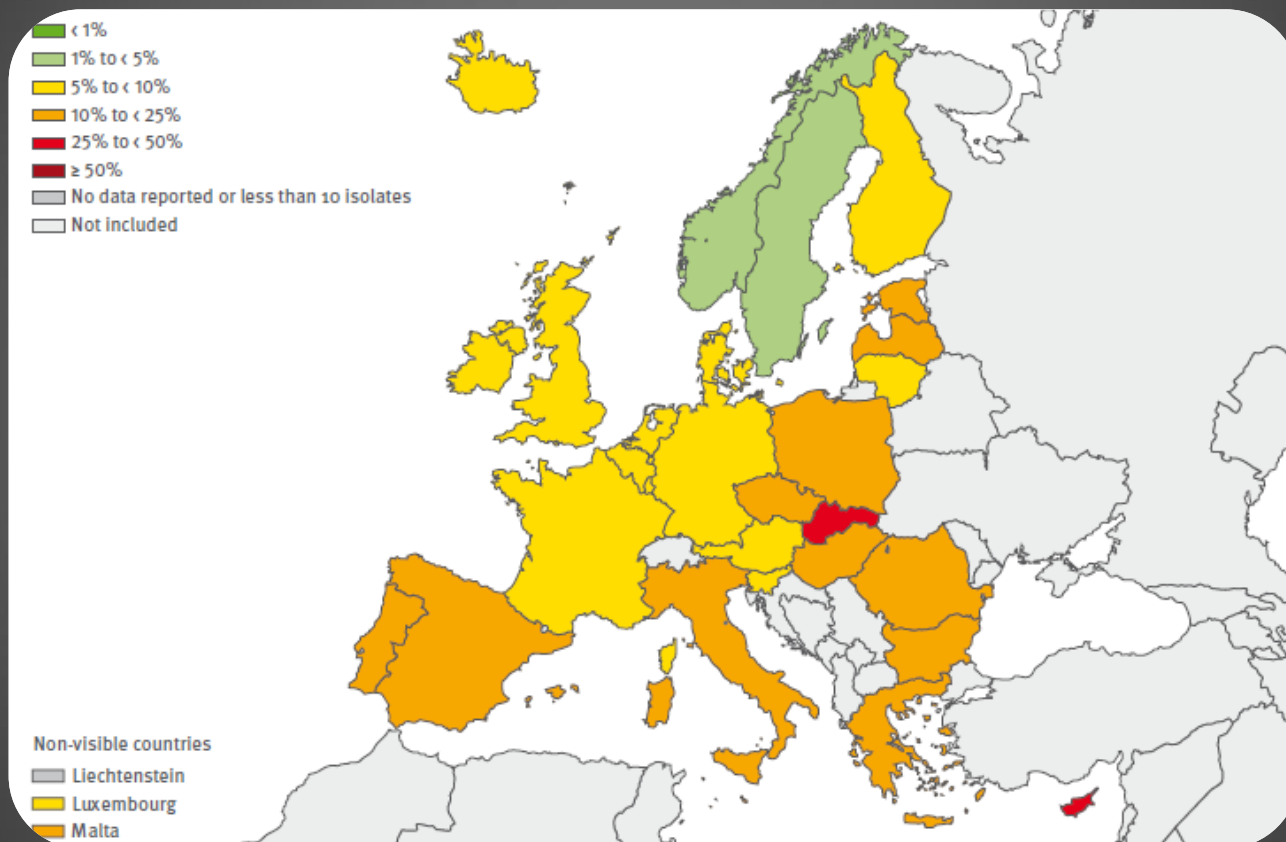


Prevalenza di MRSA in Europa nel 2011



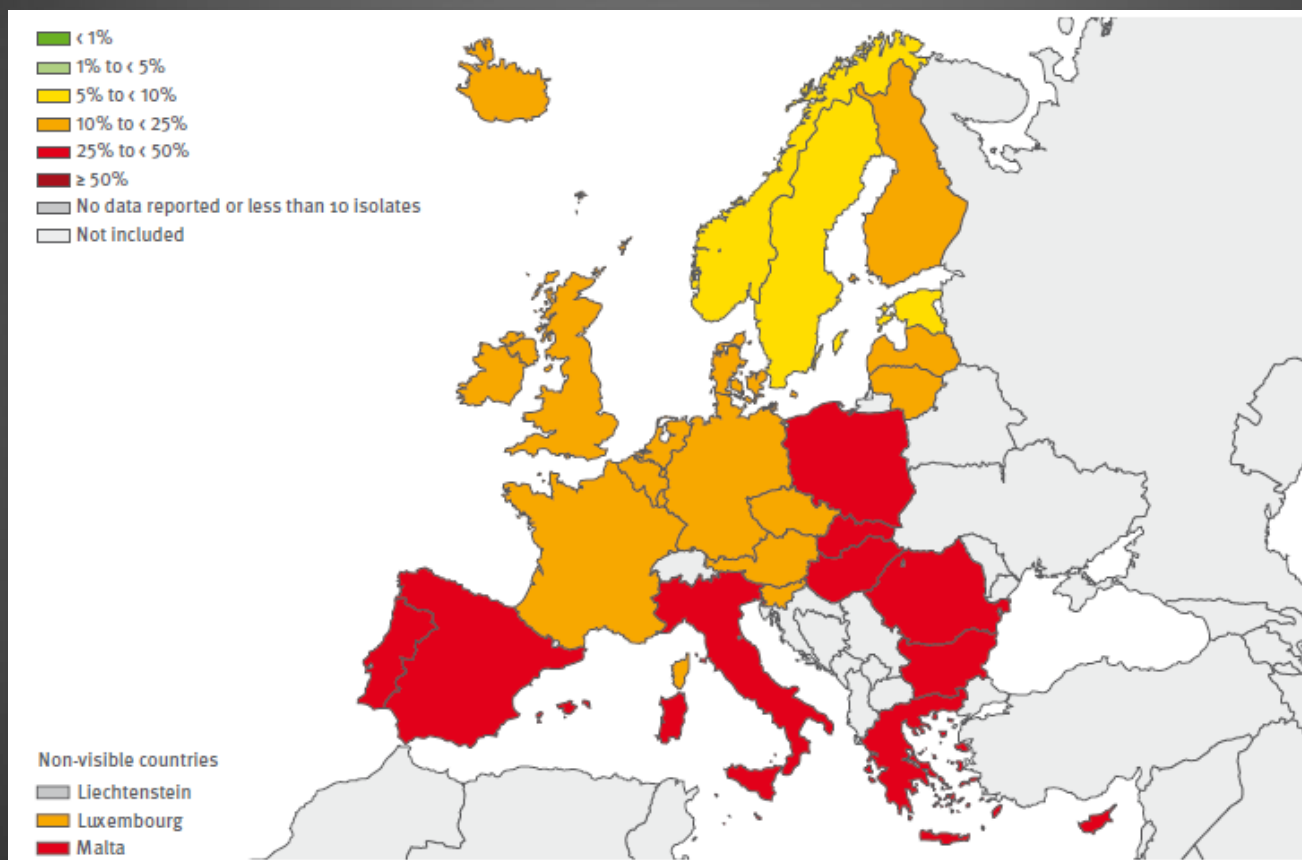
Paese europeo	% MRSA su totale S. aureus
Italia	38,2
Germania	16,2
Francia	20,1
Regno Unito	13,6
Spagna	22,5
Grecia	39,2
Svezia	0,8

E. coli e resistenza a cefalo-III generazione in Europa nel 2011



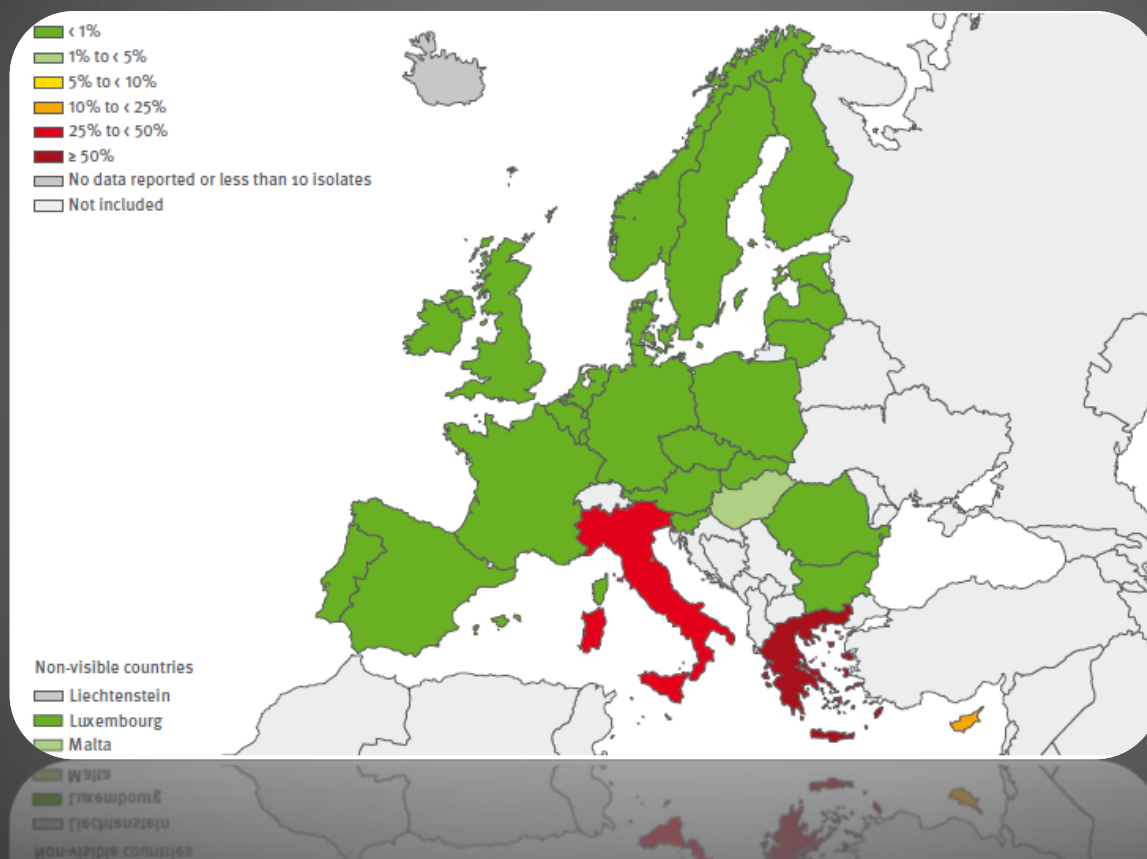
La resistenza alle cefalosporine III gen in Europa nel 2011 è del 9%, variando dal 3% della Svezia al 36% di Cipro; in Italia è del 19,8%.

E. coli e resistenza ai FQ in Europa nel 2011



La resistenza ai fluorochinoloni in Europa nel 2011 è del 21%, variando dal 8% della Svezia al 47% di Cipro; in Italia è del 40,5%.

K. pneumoniae e resistenza ai carbapenemi in Europa nel 2011



La resistenza ai carbapenemi in Europa nel 2011 è del 9%, variando da <1% in 23 paesi al 68% della Grecia; in Italia è del 26,7%.

Analisi della mortalità a 30 giorni nei casi di batteriemia da MRSA

510 episodi (mortalità a 30 giorni 43.9%)

	OR (95% CI), n=510	P value
Terapia empirica inappropriata	2.15 (1.34-3.46)	0.001
Sesso femminile	1.74 (1.13-2.68)	<0.001
Allettamento	2.23 (1.43-3.47)	<0.001
Valvulopatie cardiache	2.18 (1.19-4.0)	0.012
Precedenti antibiotici (ultimi 30 giorni)	1.78 (1.15-3.71)	0.009
Terapia steroidea (ultimi 30 giorni)	2.07 (1.16-3.71)	0.014
Shock settico all'esordio	3.14 (1.63-6.04)	0.001
MRSA isolati da siti non ematici	0.42 (0.27-0.67)	<0.001
Conta piastrinica	0.998 (0.996-0.999) ^c	0.005
Urea ^b	1.006 (1.003-1.01) ^c	0.001
Albumina ^b	0.449 (0.311-0.648) ^c	<0.001

Isolamenti microbici: 6678 infezioni in 125 Rianimazioni italiane nel 2009

1.	Staphylococchi	1360	(25,8%)	MRSA	459
2.	<i>Pseudomonas</i>	1067	(20,2%)	MDR	472
3.	KES	968	(18,3%)		
4.	<i>E. Coli</i>	719	(13,6%)		
5.	<i>Candida</i>	640	(12,1%)	non alb.	239
6.	<i>Acinetobacter</i>	568	(10,8%)	Carba R	393
7.	Enterococchi	517	(9,8%)	VRE	30
8.	<i>Stenotro.</i>	140	(2,7%)		
•	<i>ESβL</i>	488			
•	Total MDR:	38,1%			

Le infezioni correlate all'assistenza: dati regionali

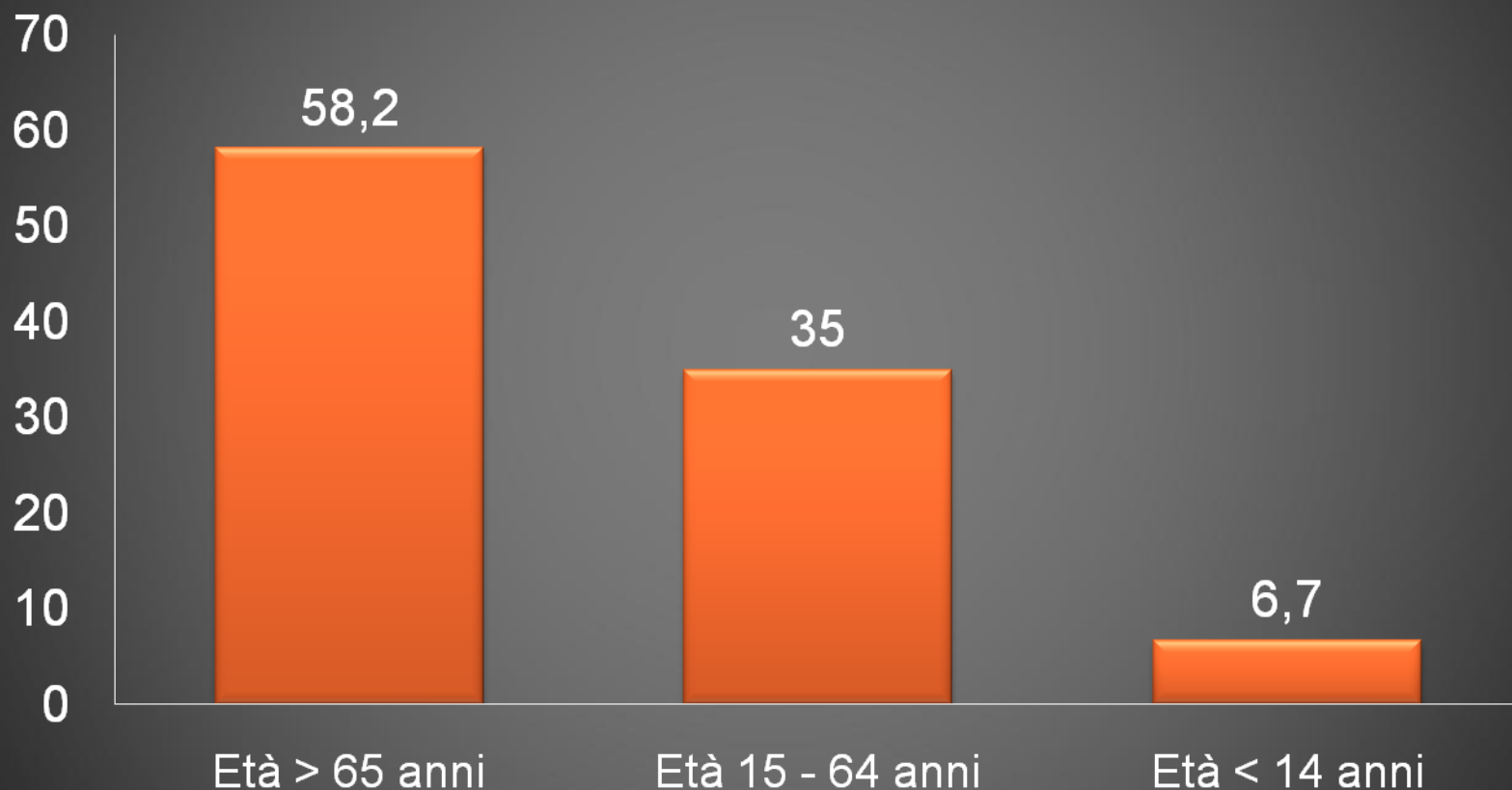
- Studio di prevalenza ottobre-novembre 2012
- Numero pazienti inclusi: 5759 in 28 presidi ospedalieri
- Area medica: 37,6%
- Area chirurgica: 30%
- Area intensiva: 5%
- Altre: 27,4%

<http://www.ser-veneto.it>



REGIONE DEL VENETO

Età dei pazienti dello studio



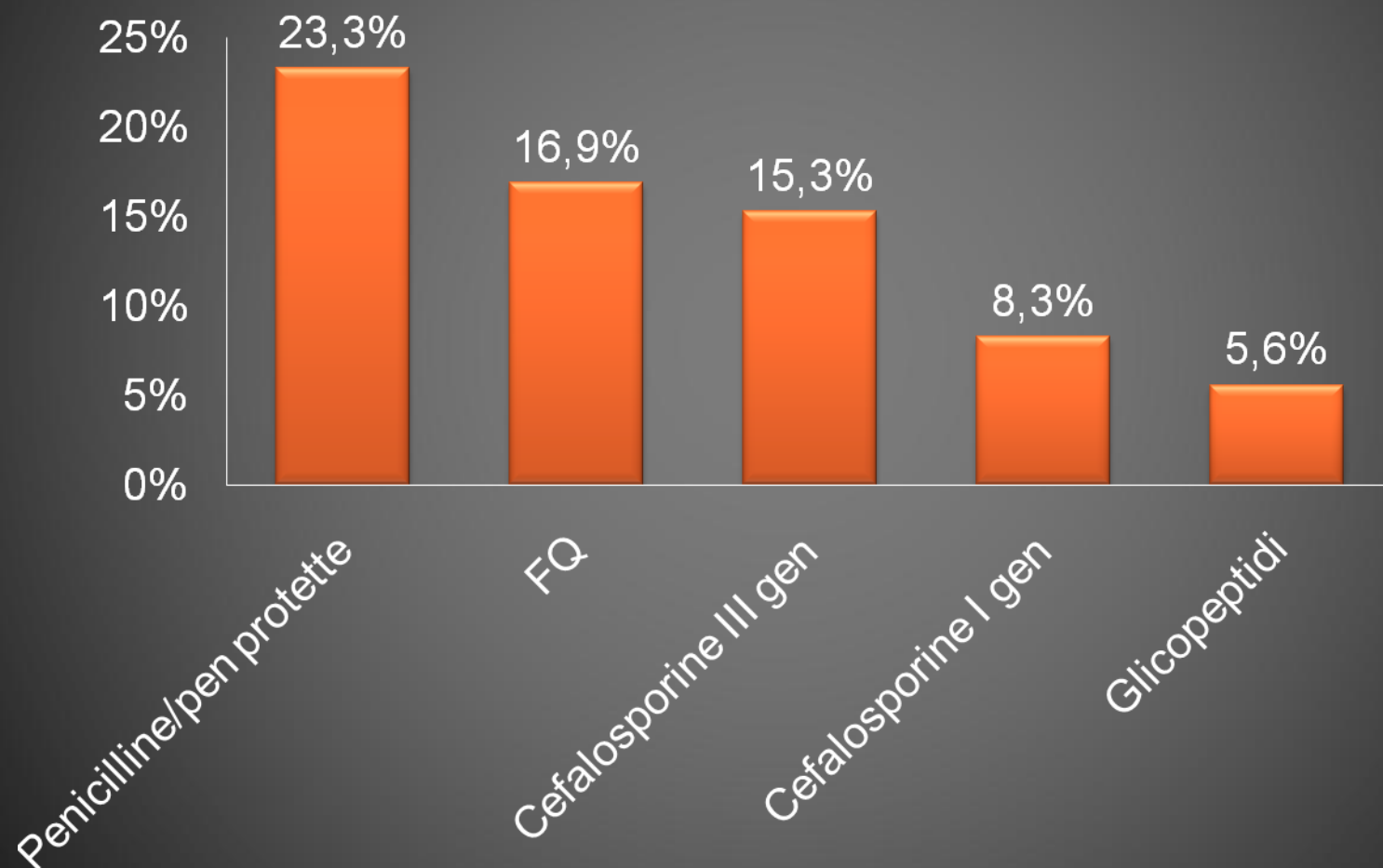
Le infezioni correlate all'assistenza: dati regionali

- Pazienti in terapia antibiotica: 2464 (42,8%)
- Numero antibiotici in atto: 3190 (1,3 antibiotici per paziente)

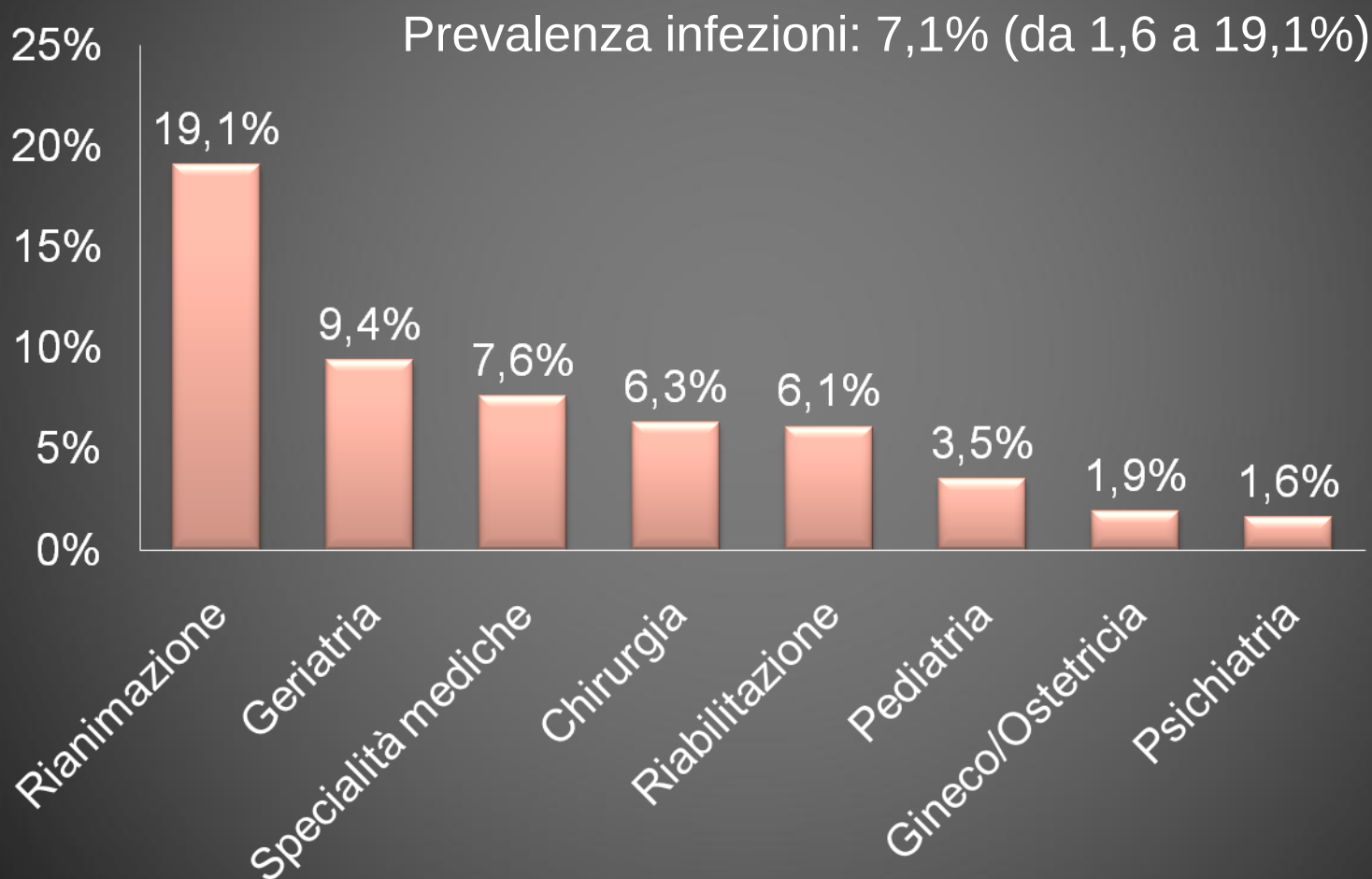
Motivazione uso antibiotici

- Profilassi: 39,6%
- Terapia: 56,3%
- Altro o indicazione non precisata: 4,1%

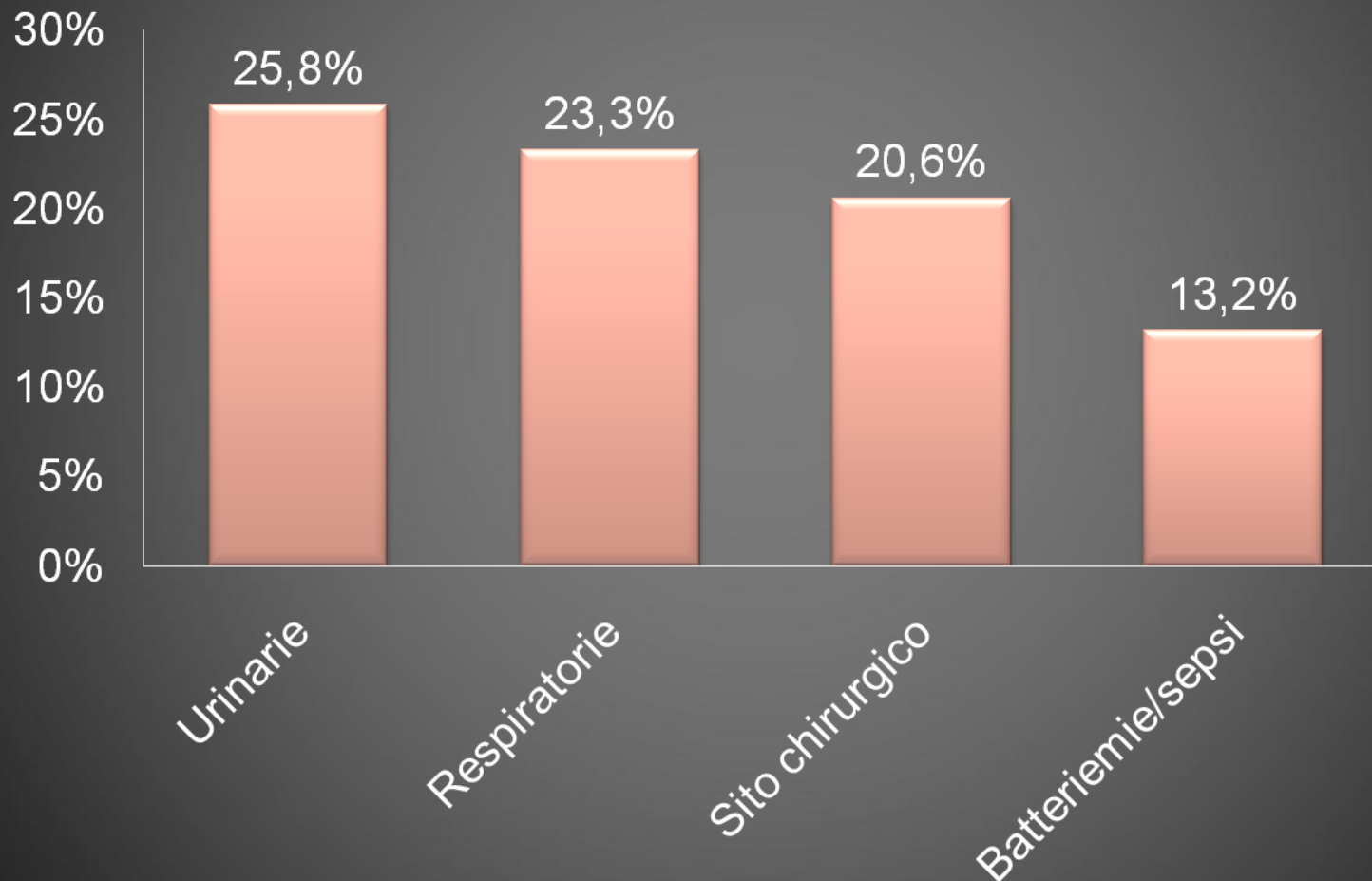
Classi di antibiotici impiegati



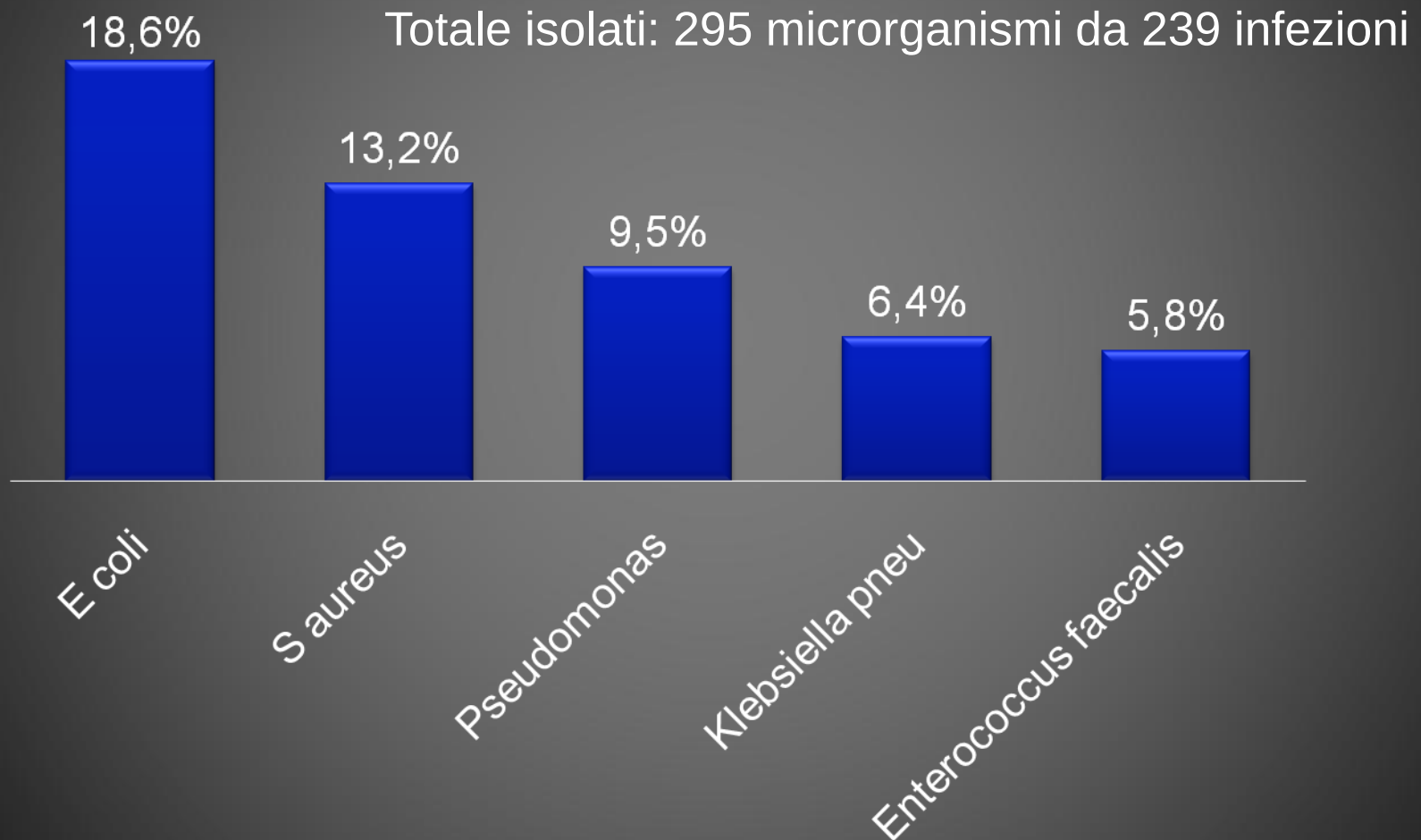
Prevalenza infezioni per reparti di degenza



Tipologia di infezioni correlate all'assistenza



Isolamenti microbici



Emocolture positive per S. aureus nel 2011 negli Ospedali veneziani

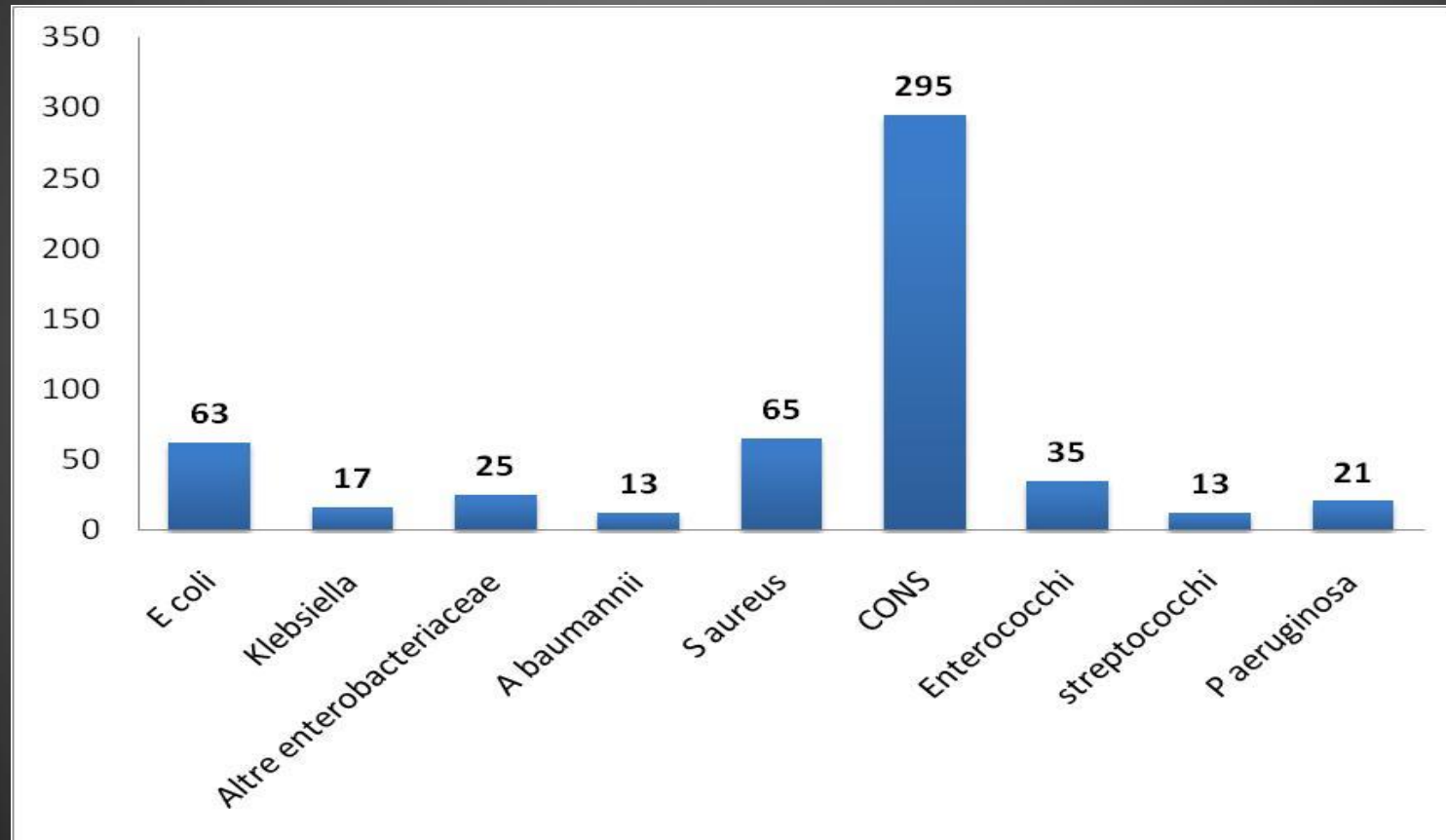
Totale pazienti: 75

Età mediana: 71 (60,5 – 84)

Meticillino-resistenza: 29/75 (38,7%)

Reparti di provenienza: Medica 56 (74,7%); Chirurgica 7 (9,3%); Intensiva 4 (5,3%)

Emocolture positive a Venezia (O.C. SSGP), gennaio-dicembre 2012



La sepsi: aspetti clinici e dimensione del problema in un contesto locale

14.210 pazienti ricoverati c/o Ospedale SS Giovanni e Paolo di Venezia

- 192 pazienti con sepsi comunitaria

(Incidenza annuale $192/14210 = 13,5/1000$ ricoveri x anno)

- Età media 71 ± 19 anni, età mediana 78 anni (IQR: 60,5-86,5)
- 135 sopravvissuti (70.3%), età media 67 ± 20 anni
- 57 deceduti (29.7%), età media 82 ± 12 anni

(Incidenza annuale decessi per sepsi: $57/796 = 71,6/1000$ ricoveri x anno)

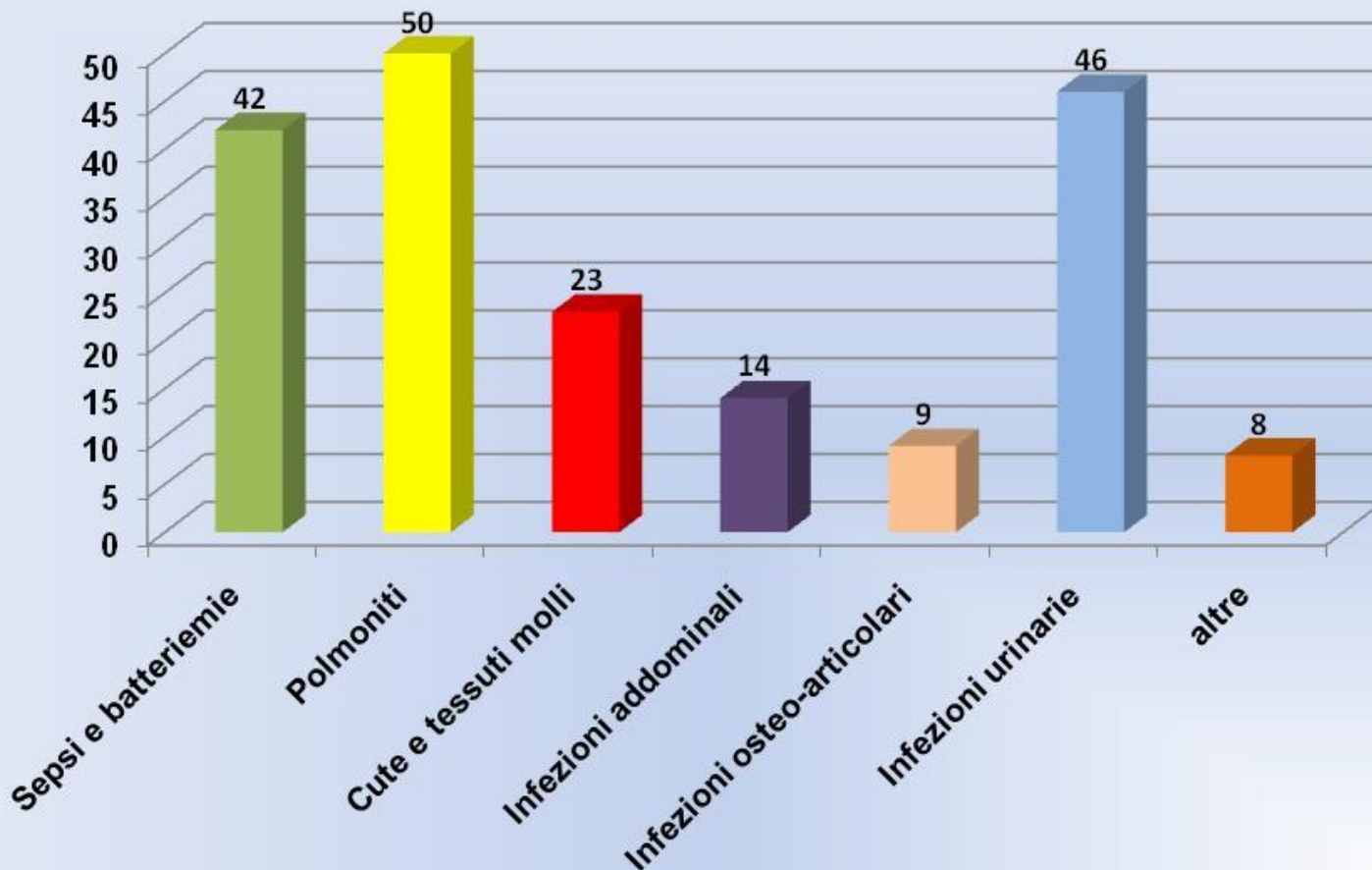
Caratteristiche cliniche e demografiche I

Aspetti clinici	Totale campione 192
Età (anni $\pm$ SD)	71 $\pm$ 19
Soggetti $\geq$ 65 anni, n.	127 (66%)
Sesso	M 114 (59%) ; F 78 (41%)
Provenienza (pazienti valutabili 184)	
Da domicilio	147 (80%)
Da Case di Riposo	37 (20%)
Comorbidità (pazienti valutabili 184)	
Charlson Index	5 $\pm$ 3
Diabete mellito	42 (23%)
Insufficienza renale cronica	23 (13%)
Neoplasia attiva	26 (14%)
Ricovero nei precedenti 3 mesi	36 (20%)
Antibiotici nei precedenti 3 mesi	48 (26%)

Caratteristiche cliniche e demografiche II

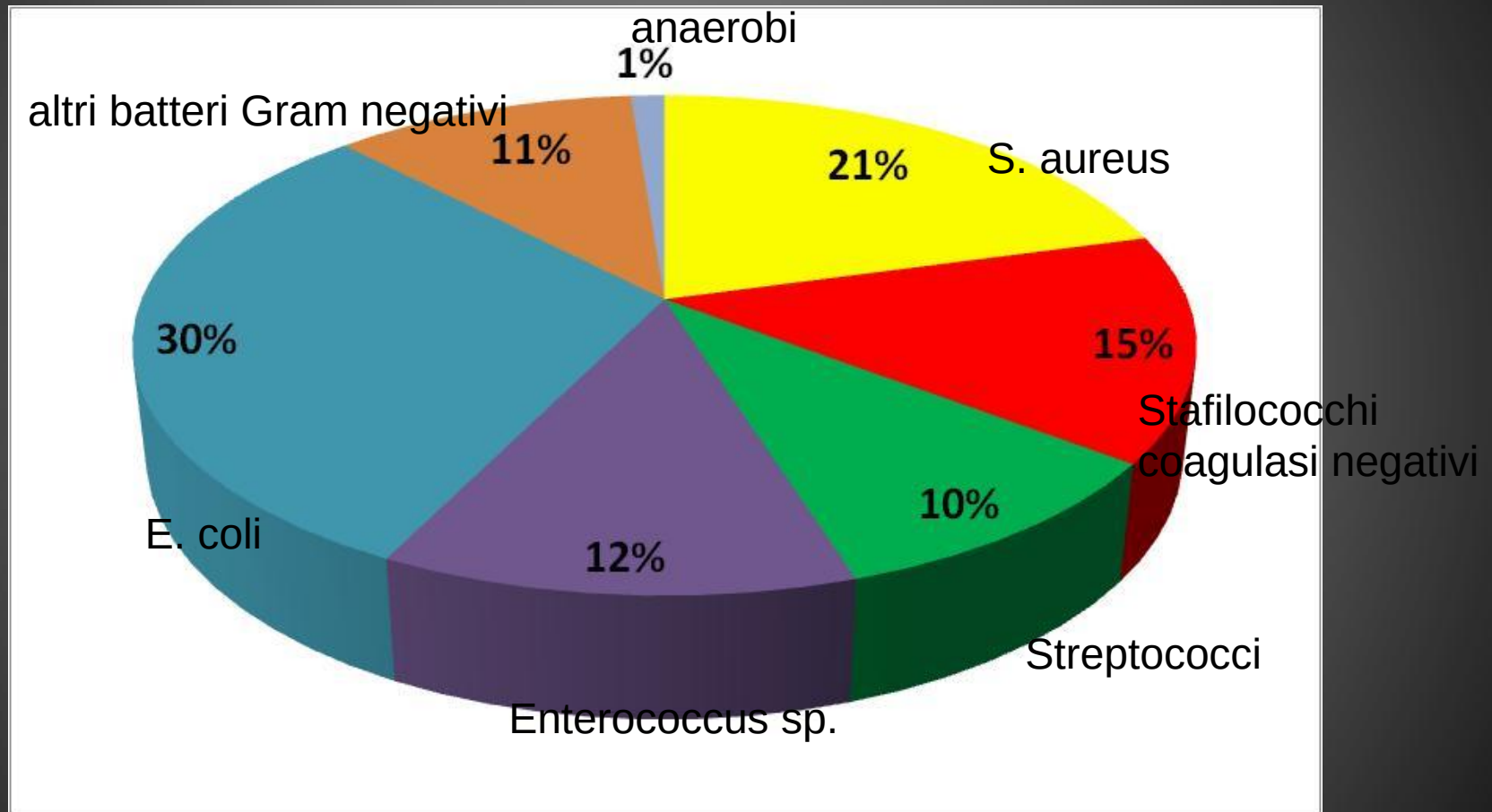
Caratteristiche cliniche	192 Pazienti
Terapia antibiotica precedente	nessuna: 128 pazienti (72,7%) < 7 giorni di terapia: 20 pazienti ≥ 7 giorni di terapia: 28 pazienti
SOFA score (media)	4 ± 3
MEDS score	7 ± 4
Apache II score	13 ± 7
Sepsi severa o shock settico	73 (38 %)
Durata degenza	Media 14.18 gg (± 14.01), Mediana 11 gg (IQR 7-17)

Sepsi e localizzazioni d'organo



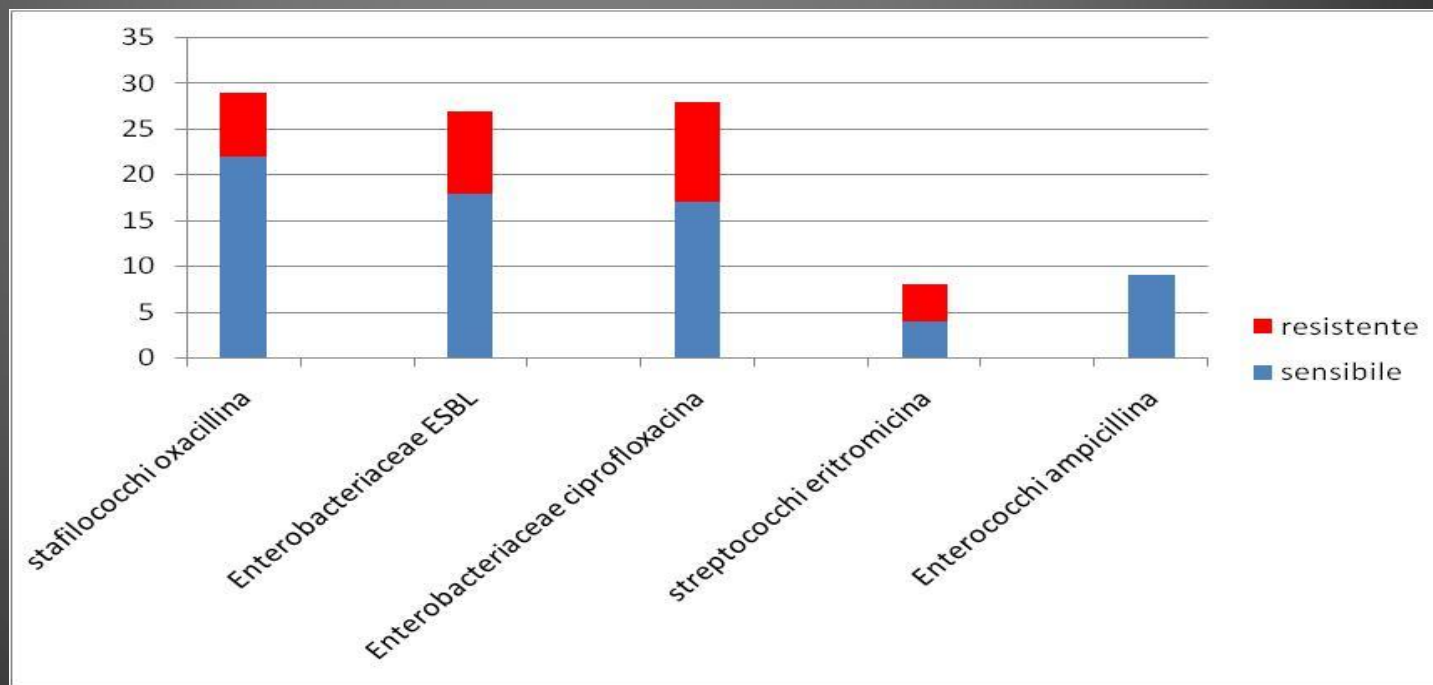
Raise E, et al. ECCMID 2013

Isolamenti microbici



Raise E, et al. ECCMID 2013

Patogeni isolati e spettro di resistenze	sensibile	Resistente
Stafilococchi Oxacillino	22	7(31%)
Enterobacteriaceae ESBL	18	9(50%)
Enterobacteriaceae ciprofloxacino	17	11
Streptococchi eritromicina	4	4
Enterococchi ampicillino	9	0



Fattori associati ad aumentata mortalità intra-ospedaliera (analisi multivariata)

Variabili	Odds Ratio (95% IC)	P value
Età	1.04 (1.02 - 1.07)	0.008
MEDS 5-11	3.3 (0.8 - 13.2)	0.138
MEDS >11	8.3 (1.7 - 40)	0.008
Presentazione con sepsi severa o shock settico	3.3 (1.4 - 7.9)	0.007

Raise E, et al. ECCMID 2013

Le infezioni correlate all'assistenza in 2 Ospedali veneziani

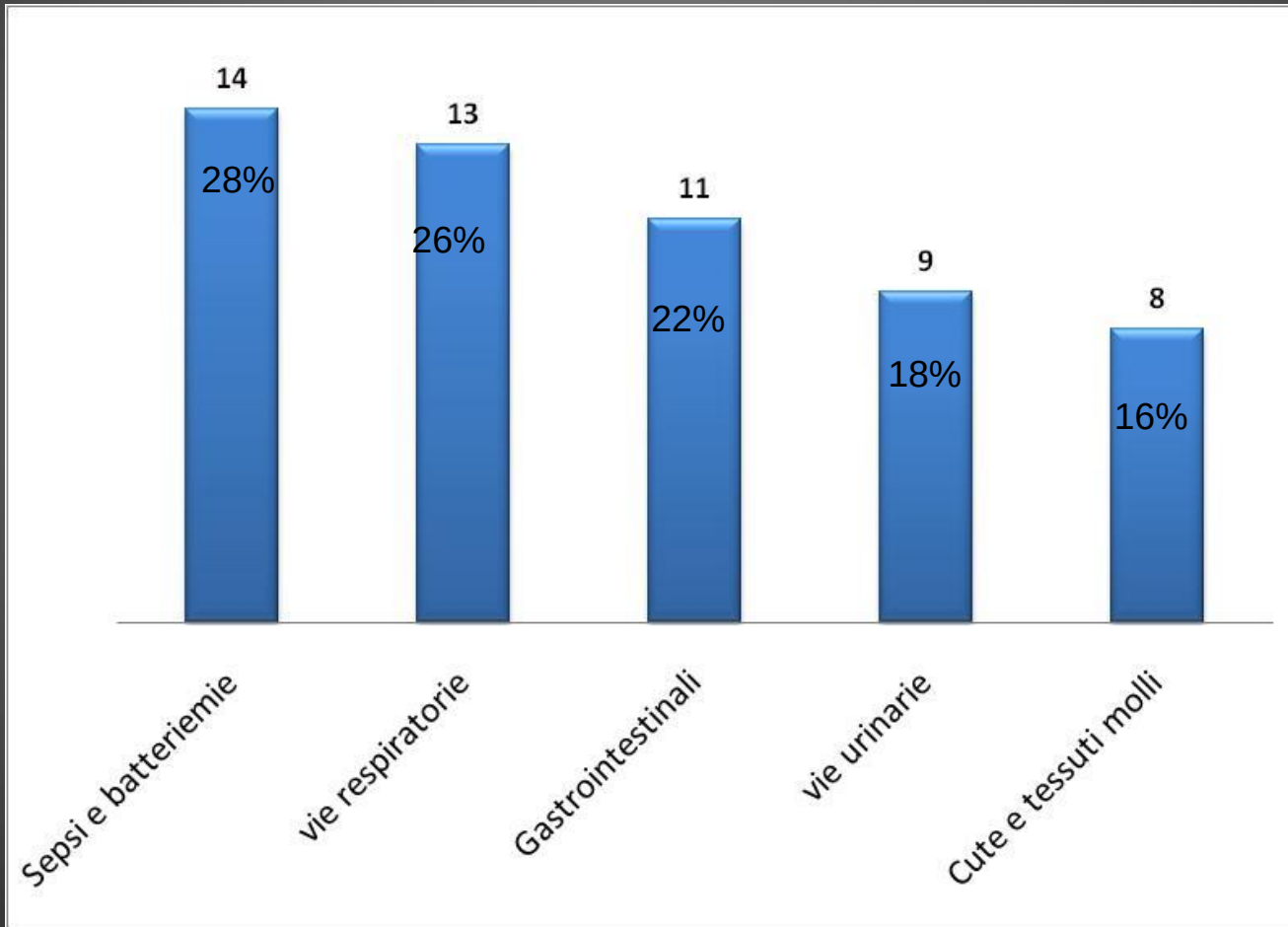


- Studio di prevalenza puntuale in 2 ospedali
- Campione: tutti i pazienti degenti il 26 marzo 2013
- Totale pazienti: 835
- Maschi/Femmine 392/443
- Età mediana: 73 anni (IQR 57 – 81)

Le infezioni correlate all'assistenza in 2 Ospedali veneziani

- Totale pazienti con infezione: 50/835 (6%)
- Totale pazienti con infezione documentata da isolamento: 43/50 (86%)
- Totale infezioni: 55 (1,1 infezione per paziente)

Infezioni per sede

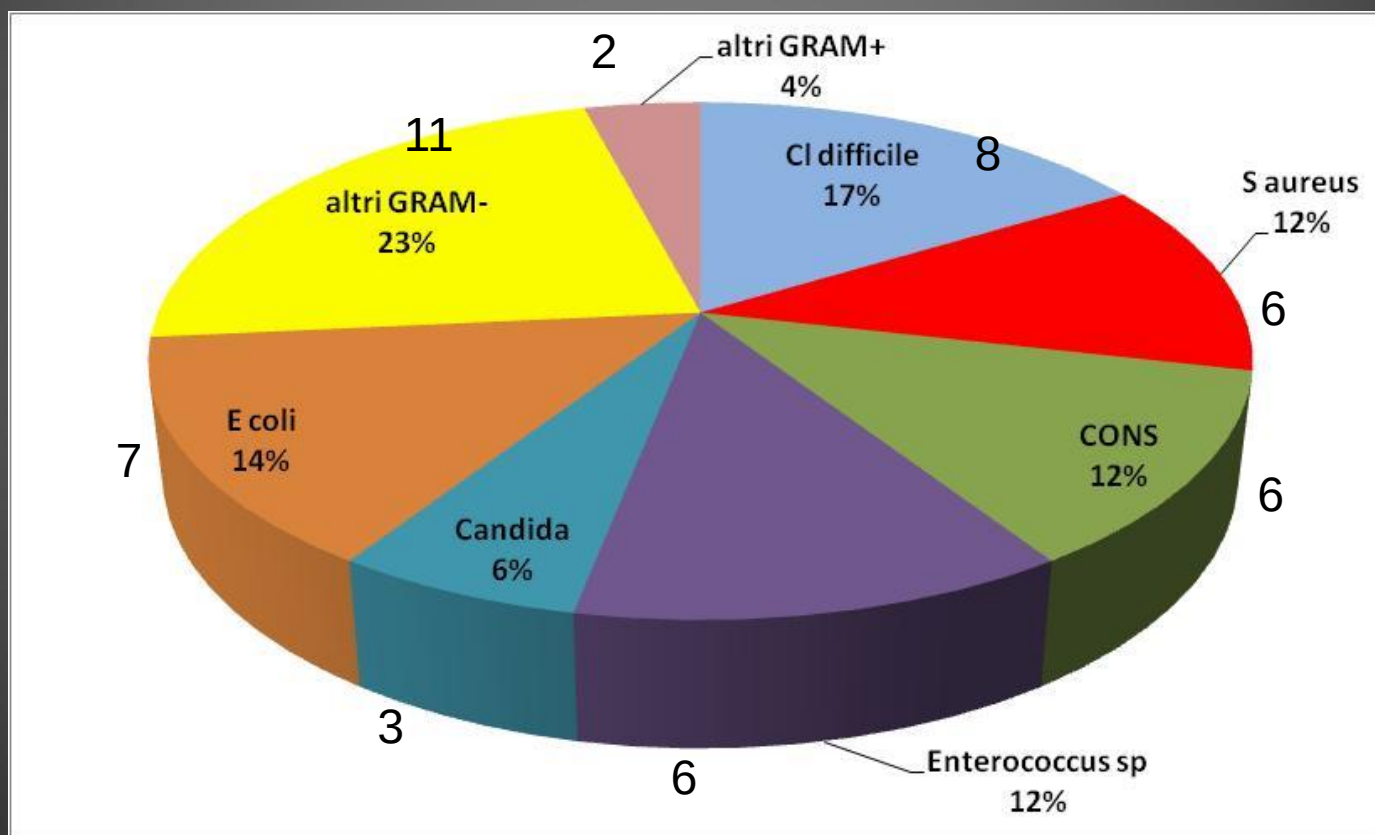


Infezioni e utilizzo di presidi

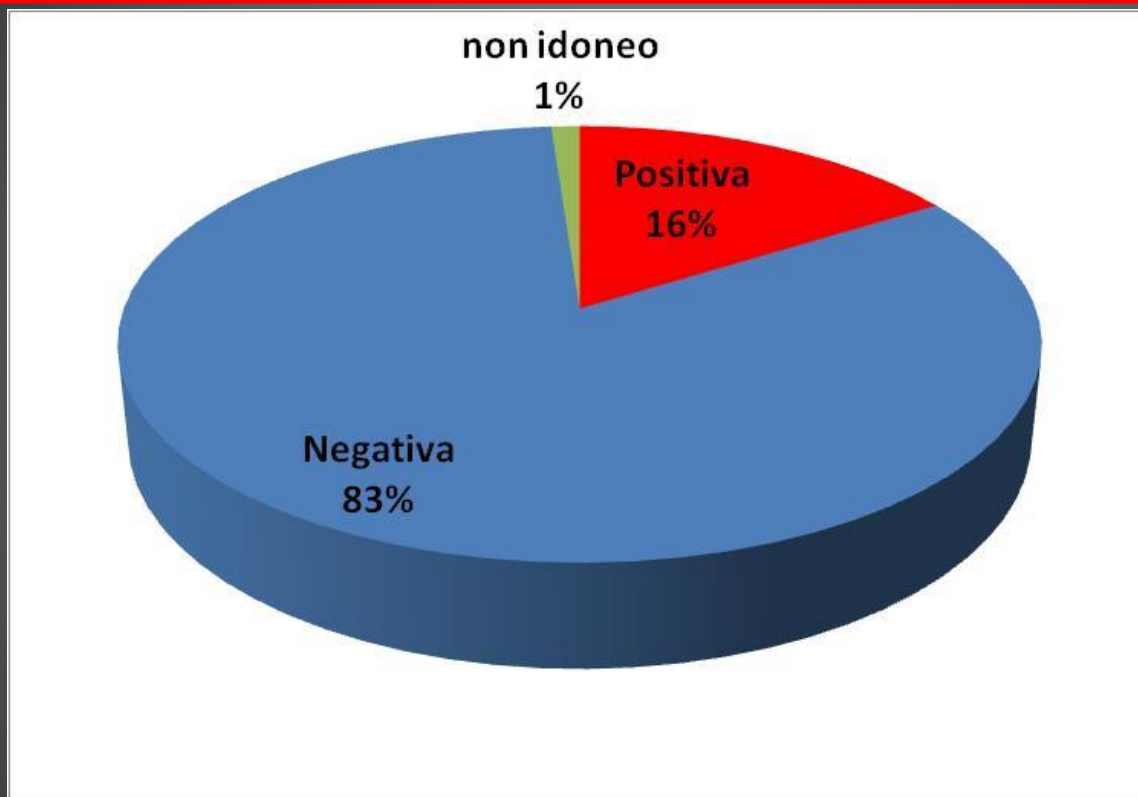
Presidi	Pazienti con presidio e infezione	Pazienti con presidio e senza infezione	<i>p</i> value
CVC	25/50 (50%)	118/785 (15%)	< 0,0001
Catetere vescicale	38/50 (76%)	284/785 (36%)	< 0,0001
Tracheostomia	9/50 (18%)	56/785 (7%)	0,0066

Isolamenti microbici

Totale isolamenti microbici: 53



CI difficile nell'ULSS12: dati 2012



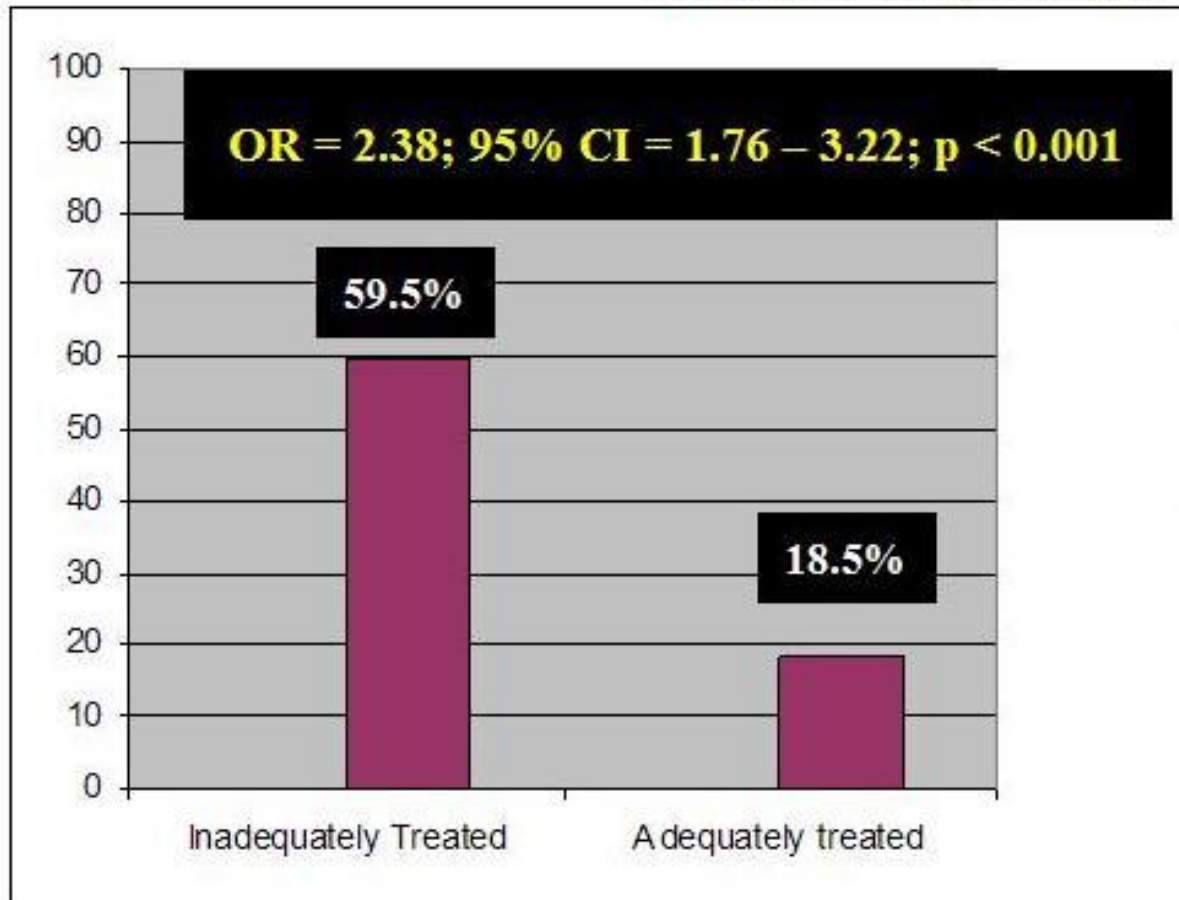
Pazienti testati: 687

Pazienti con test positivo: 111 (16%)

Età mediana pazienti con test
positivo/vs negativo: 82 vs 72 anni

Sepsi causate da E coli e K. pneumoniae ESBL

Tumbarello M, AAC 2007



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}

- Studio retrospettivo multicentrico in 3 ospedali italiani da gennaio 2010 a giugno 2011
- 125 sepsi da KPC
- Mortalità a 30 giorni → 52/125 (41.6 %)
- Mortalità monoterapia: 54,3%; combinazione: 34.1%

Variabili associate alla mortalità a 30 giorni

- Shock settico

(OR 7.17; 95% C.I :1.65-31.03, $p = .008$)

- Terapia antibiotica iniziale inappropriata

(OR 4.17; 95% C.I :1.61-10.76, $p = .003$)

- Punteggio APACHE III elevato

(OR 1.04; 95% C.I :1.02-1.07, $p < .001$)

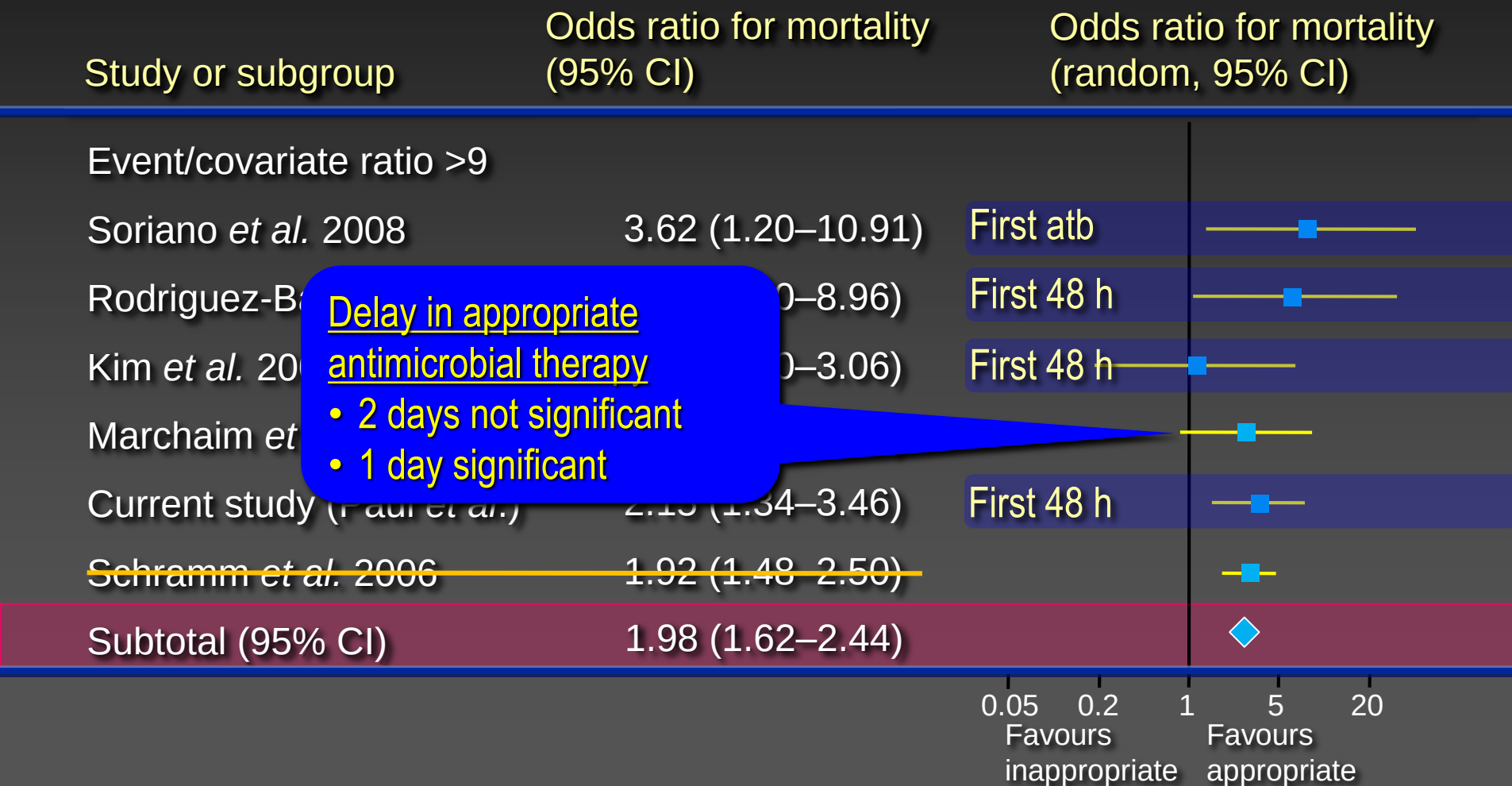
- **Bassa mortalità con associazione tige+coli+merop**

(OR 0.11; 95% C.I :0.2-0.69, $p = .01$)

Correlazione tra MIC di meropenem e mortalità

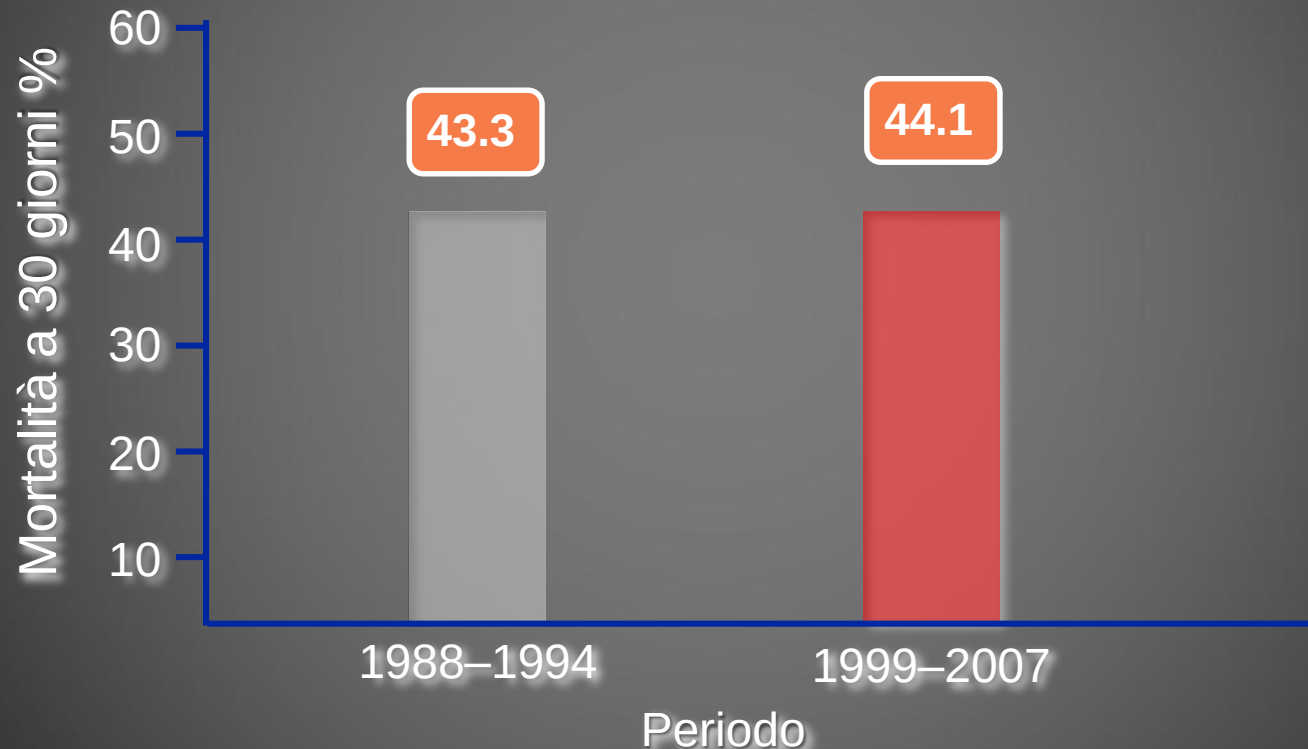
Meropenem MIC (mg/L)	Total	No. (%)	
		Nonsurvivors	Survivors
1	1	0	1 (100)
2	4	0	4 (100)
4	10	2 (20)	8 (80)
8	4	1 (25)	3 (75)
≥16	17	6 (35.2)	11 (64.7)
Total	36	9 (25)	27 (75)

Appropriate empiric therapy for MRSA bacteraemia: early means 'first', not within 48 hours



Nessun cambiamento nella mortalità a 30 giorni associata alle batteriemie da MRSA negli ultimi 15 anni

Studio retrospettivo su 510 episodi di batteriemia da MRSA



- La maggioranza dei pazienti (86.9%) sono stati trattati con vancomicina

Paul M *et al.* *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2658–2665

Efficacia di vancomicina nelle batteriemie da MSSA: confronto con β -lattamici

Gonzalez C. et al.

Clin Infect Dis 1999; 29: 1171-7

Fortun J. et al.

Clin Infect Dis 2001; 33: 120-5

Chang F et al.

Medicine (Baltimore) 2003;82:333–339

Lodise TP, et al.

ArchIntern Med 2006;166:2138–214

Stryjewski ME et al.

Clin Infect Dis 2007; 44: 190.

Sung-Han K, et al.

Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 192-7

La terapia antimicrobica empirica con vancomicina nella batteriemia da MSSA è stata associata ad una prognosi peggiore (maggiore numero di fallimenti o decessi)

CANVAS 1 & 2

Risposta clinica al 3° Giorno

Popolazione E-MITT*	Ceftarolina n/N (%)	Vancomicina + Aztreonam n/N (%)	Differenza (IC 95%)
CANVAS 1	148/200 (74.0)	135/209 (64.6)	9.4 (0.4,18.2)
CANVAS 2	148/200 (74.0)	128/188 (68.1)	5.9 (-3.1,14.9)
CANVAS 1&2 INTEGRATI	296/400 (74.0)	263/397(66.2)	7.7 (1.3,14.0)

CANVAS 1 e 2: risposta al 3° g.

Patogeno	CEFTAROLINE (N = 400)	VANCOMICINA AZTREONAM (N = 397)
<i>Staphylococcus aureus</i> (TOTALE)	188/246 (76.4%)	156/236 (66.1%)
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	85/104 (81.7%)	65/84 (77.4%)
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	102/142 (71.8%)	92/153 (60.1%)

Raise Enzo

Malattie infettive

O.C. "dell'Angelo", Mestre-Venezia

O.C. "SS. Giovanni e Paolo", Venezia

