

# Polmoniti nell' immunocompromesso

Enzo Raise

Dir. Dipartimento di Medicina  
Clinica 1° e Malattie Infettive  
Venezia e Venezia-Mestre

**Chemioterapia e trapianto :attecchimento: a) neutrofili spontaneamente  $> 500 \text{ mm}^3$  b) piastrine  $> 20.000 \text{ mm}^3$  per almeno  $\geq 3$  giorni senza trasfusione.**

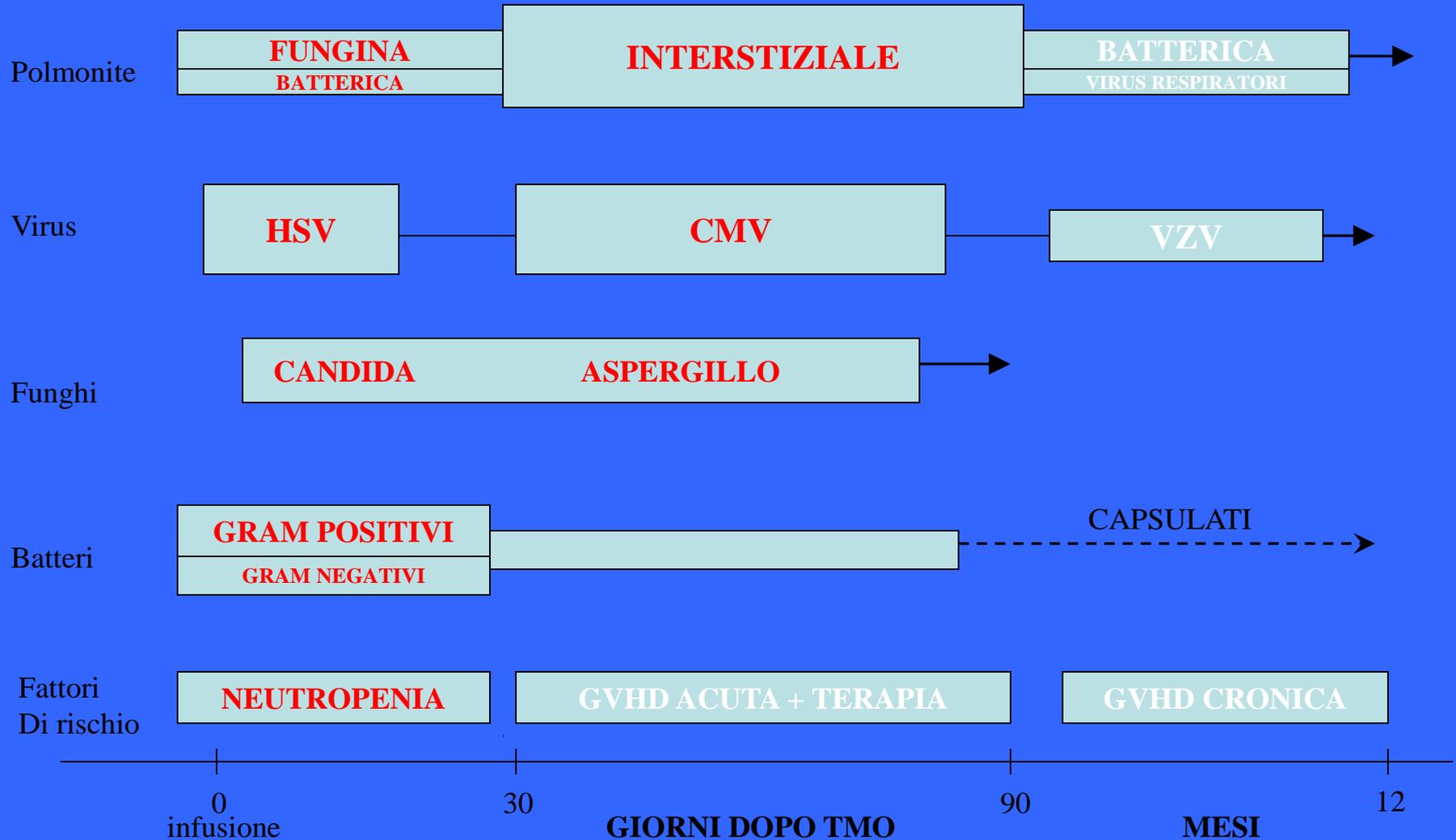
**T. autologo : neutropenia  $< 500 \text{ mm}^3$  per 7 giorni**

**T. allogenico: neutropenia  $< 500 \text{ mm}^3$  per 22 giorni (6-84 giorni) ( GCSF)**

**Disfunzioni immunologiche : maggiori nei T. allogenici:  $> 2$  mesi alterato rapporto CD4/CD8, decremento CD4, incremento CD8, deficit IgG2,4,IgA, difficoltà di switching tra IgM e IgG dopo l'esposizione ad antigeni. Durante i primi 2 mesi il GVHD determina manifestazioni cutanee, gastrointestinali, epatiche classificabili in intensità da I a IV.**

# FATTORI DI RISCHIO E INFEZIONI NEL TEMPO DOPO IL TMO

(Da: Winston DJ, su Mandell 1995, p. 2717)



# INFEZIONI IN TRAPIANTATI DI MIDOLLO AUTOLOGO E ALLOGENICO

Predominano le infezioni da **Gram-positivi** 34%-83%-media 64% (effetto cipro.)

-St.coagulasi negativi 7-31%

-St.coagulasi positivi 12-30%

-Strep.viridans,mitis,oralis,sanguis 7-10%

-E. faecium 8-12%

**Infezioni da Gram-negativi** (30-66%-media del 30%)

-E. coli 5.7-13%

-P. aeruginosae 4.4-29%

-Klebsiella spp. 5-8%

-Acinetobacter 9%

-Ent. spp e Serratia 6%

- Stenotrophomonas maltophilia**
- Anaerobi ( Cl. difficile, Bacteriodes fragilis, melanogenicus, Veillonella, Peptococco, Peptostreptococco etc.)**

### **Infezioni da Miceti (6-15%-media 6%)**

- Candida albicans, tropicalis, glabrata, parapsilosis, krusei, guilliermondii, lusitaniae**
- Aspergillus spp**
- Zigomiceti( Absidia, Rhizopus etc.)**
- **Fusarium s.**
- Malassezia f.**
- Trichosporon spp.**

# ALTRE

# INFEZIONI

**Pneumocystis carinii-0.6-2.9%(allogenico)**

**Toxoplasma gondii (allogenico)**

**Strongyloides stercoralis (allogenico)**

**Tubercolosi e Micobatteriosi atipiche**

# INFEZIONI VIRALI

HSV

VZV

CMV(trap.allogenic) 1.7-12.9%

TTV(trap.allogenic)

EBV(related post-transplant  
lymphoproliferative

disease)(trap.allogenic)

HHV6(trap.allogenic)

HHV8(trap.allogenic)

CRV ( Community-acquired respiratory  
viruses) (trap.allogenic)

HBV

V. Influenzale

# **SOGGETTO TRAPIANTATO DI MIDOLLO AUTOLOGO**

## **Possibili cause di infezioni**

**neutrofili < 500 mm<sup>3</sup>, durata della neutropenia, immunodeficienza T e B linfocitaria, mucosite, corticosteroidi, CVC, CVC tunnelizzati, port-a-cath, cateteri vescicali, alterazione della barriera cutanea (ulcere da decubito etc.), nutrizione parenterale (miceti), sistema di ventilazione (legionellosi, aspergillosi, criptococcosi etc).**

**-acqua potabile con rubinetti colonizzati (legionellosi, micobatteriosi atipiche etc).**

-acqua potabile con rubinetti colonizzati  
(*Stenotrophomonas maltophilia*,  
*Acinetobacter*, *St.aureo*).

-cibo ( salmonellosi, *Campylobacter* spp.,  
*B. cereus*, *St.aureo* etc.)

Il 42% dei paz. trapiantati di midollo  
autologo contrae un' infezione  
opportunistica se l'ospedalizzazione è  
> 27 giorni, se midollo allogenico, il  
55%.

# **DEFINIZIONE DI BATTERIEMIA-Non sempre la febbre è batteriemia**

**deve soddisfare almeno 1 dei seguenti criteri**

**1) Criterio 1 : una o più emocolture positive e che il patogeno non sia correlabile ad una infezione in un altro sito**

**2) Criterio 2: presenza di uno dei seguenti sintomi: febbre > 38°, brividi o ipotensione e almeno uno dei seguenti**

**a) isolamento di un microrganismo usualmente colonizzante la cute in due diverse emocolture (difteroidi, bacillus spp, propionobacterium spp., Stafilococchi coagulasi negativi, Micrococchi).**

b) Isolamento da catetere intravascolare di un microrganismo usualmente colonizzante la cute di una sola emocultura, il medico curante istituisce una terapia antibiotica specifica

c) Test dell'antigene positivo su sangue (H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis, Streptococco di gruppo B) e segni e,

sintomi e risultati di laboratorio non correlabili ad una infezione in altro sito.

**CDC 1988**

# BATTERIEMIA

La presenza di batteri vitali nel sangue

SIRS (sindrome da risposta infiammatoria sistemica) - 2 o più condizioni:

- T° >38 o < 36

-F.C. > 90 m'

-PaCo2 < 32 mmHg

-G.B. > 12.000 o < 4.000 per mm<sup>3</sup> o più del 10% di forme immature

SEPSI – (CDC 1988) almeno 1 dei seguenti segni e sintomi: febbre>38°, ipotensione (<90mmHg), oliguria (<20ml/ora), e mancata effettuazione dell'emocoltura e assenza di infezioni in altro sito e istituzione di terapia antibiotica specifica.

**Nelle infezioni successive al trapianto di midollo autologo o allogenico si hanno frequentemente batteriemie, sepsi, sepsi severe, MODS, Shock, **broncopolmoniti con scarsi o nulli segni radiologici per la severità della neutropenia**, infezioni virali, precoci o tardive, GVHD con le relative complicanze, fungemie. I tempi di comparsa delle infezioni sono collegate ai fattori di rischio sintetizzabili in:**

- generalisti dell' ambiente ospedaliero (ventilazione, efficienza dei processi di sterilizzazione, conservazione delle cellule, inquinamento della soluzione iniettata)**
- ospite: stato di immunodepressione**

( $< 500$  neutrofili o grave neutropenico  $< 100$   $\text{mm}^3$  neutrofili), terapia corticosteroidea, mucositi, flogosi emorroidaria, lesioni cutanee per dermatiti, psoriasi, CVC tunnelizzato, unghie incarnite, insufficienza venosa ( dermatiti da Strep. Pyogenes), presenza di protesi metalliche (luogo di attecchimento delle batteriemie), ragadi anali, tromboflebiti, infezioni stafilococciche cutanee modeste che evolvono in stafilococcie cutanee ed ematogene, catetere vescicale, nutrizione parenterale, acqua potabile, cibo.

**Il 42% dei paz. contrae un' infezione opportunistica se vi è un' ospedalizzazione maggiore di 27 giorni dopo il trapianto autologo. Il trapianto allogenico ha una prevalenza di infezioni in media del 55% vs. il 30% dell' autologo poiché la durata e l' entità della neutropenia grave (>100mm<sup>3</sup> neutrofili) e' piu' prolungata nell' allogenico (>7-10 giorni) vs. l' autologo (<=7giorni).**

# TRAPIANTO DI MIDOLLO AUTOLOGO

Sono prevalenti le sepsi da gram positivi dagli inizi degli anni '90 poiché la profilassi con Ciprofloxacina ha determinato una riduzione delle infezioni da gram negativi che possono causare shock dopo poche ore dall'acquisizione del batterio usualmente attraverso l'infusione delle cellule staminali per contaminazione della soluzione. **La letalità delle sepsi da gram positivi in soggetti con < 100 neutrofili /mm<sup>3</sup> è del 2-5% vs. 15-30% dei gram negativi.** Negli ultimi 2 anni si sta nuovamente assistendo ad incremento dei gram negativi in varie casistiche dall' 11% al 32% e a volte sono pluribatteriche. Le variazioni delle percentuali sono dovute all'epidemiologia locale.

# INFEZIONI NEL TRAPIANTO DI MIDOLLO ALLOGENICO IN RELAZIONE AL TEMPO

-Fase 1: <30giorni (preengraftment) con neutropenia, mucosite, GVHD acuta:

CRV, virus enterici, HSV(>10%), gram-negativi (>10%), Gram positivi (St. coag. neg e pos. >10%), infez. gastroint. (>10%), Candida spp (>10%), Aspergillus spp (>10%).

-Fase 2: tra i 30-100 giorni con deficit T cellulare, acuto e cronico GVHD:

CRV e virus enterici, Citomegalovirus (early disease), E/B, Gram pos. (>10% St. Epid.), Candida spp. (>10%), Aspergillus spp (>10%), PCP (>10%), toxoplasma g., Strong.

Stere

**-Fase 3: > 100 giorni con persistenza di deficit T e B cellulare e GVHD cronico:  
CRV e virus enterici, Citomegalovirus (late->10%), VZV(>10%), EBV linfoproliferativo, batteri capsulati (>10%) ( es. Pneumococco), Aspergillus spp. (>10%), PCP (>10%), Toxoplasma g., riattivazione HBV.**

**Le infezioni fungine predominano in genere tra i 30-60 giorni (Candida spp. dai 10 ai 90 giorni e Aspergillus spp. dai 15 ai > 100 giorni)  
ASPERGILLOSI: forme polmonari localizzate 24,1%, diffuse 59,4%, disseminate/SNC 88,1%, cutanee 10,3%, mortalità fino al 76- 80%.**

# TERAPIA NELLE INFEZIONI DA TRAPIANTO DI MIDOLLO AUTOLOGO O ALLOGENICO

- conoscere l' epidemiologia (ecosistema batterico) della struttura che effettua il trapianto di midollo.
- le linee guida devono essere adattate alla realtà epidemiologica locale.
- tenere conto di duplici o triplici infezioni batteriche e micotiche.
- neutropenia grave se  $PMN < 100 \text{ mm}^3$ , media se compresa tra 100 e  $500 \text{ mm}^3$ , modesta se tra 500 e  $1000 \text{ mm}^3$
- durata se  $< =$  a 7-10 giorni o se  $>$  di 7-10 giorni.
- $T^\circ \geq 38$ .

## **OBIETTIVI DELLA TERAPIA EMPIRICA**

- proteggere i pazienti neutropenici da morte precoce (entro le 72 h) per complicanza infettiva (sepsi e shock da gram negativi)**
- ampio spettro**
- elevati livelli battericidi**
- non favorire la comparsa di ceppi resistenti: Staf. MRSA, VISA, Enterococchi VREF, Enterobatteri ESBL.**
- valutare la comparsa di emboli settici a localizzazione cutanea (togliere CVC !)**
- valutare la probabilità di infezione del CVC**
- tollerabilità, facilità di somministrazione, costo contenuto a parità di efficacia (!).**

# ISOLATI E RELATIVE RESISTENZE

St.	coagulasi	neg.	1,7%	VISA
St.	Aureo	neg.		VISA
“	“		45-92%	MRSA
E.	Faecium		5,3%	Vancores.
“	“		2,3%	Vancointerm.
“	“		1,6%	Teicores.
“	“		0,1%	Teicointerm.
“	“		78%	Ampic.resis.
E.	Faecalis		0,8%	Vancores.
“	“		1,4%	Teicoresi.
“	“		0,7%	Teicointerm.

Tutti i ceppi sono sensibili al Linezolid (Nicoletti )

# Terapia negli aplastici: linee guida EJC 2007

- Monoterapia con BL è eguale in termini di efficacia a BL+AG ( A1)
- BL+AG determinano più nefro ed otossicità(A1)
- La monodose di AG è meno nefro ed otossica(A1)
- Aggiunta empirica di AG in pazienti con febbre persistente No (CIII)
- Uso empirico di BL+AG dove sia sospettata l' infezione da gram neg. Si, (CIII)
- Aggiunta di AG al regime iniziale in caso di Ps. Aeruginosa NO (CIII)
- Uso di BL+AG nello shock settico SI (CIII)
- Uso di BL+AG in polmoniti del neutropenico NO (CIII)
- Uso di BL+AG per prevenire l' emergere di ceppi resistenti NO (BI)

# Linee Guida EJC 2007 uso dei Glicopeptidi

- Febbre iniziale: No DI
- Febbre persistente: NO DI
- Predominanza locale di Gram pos. MRSA, Strep. Pne. Resistente: SI CIII
- Sepsi severa e shock : SI CIII
- Infezioni Cute e tessuti molli: SI, CIII
- Se vi è fallimento si varia la terapia dopo 72-96 h

## **PAZIENTE NEUTROPENICO A BASSO RISCHIO (500-1000 PMN PER <7-10 GIORNI)**

**Nel trapianto di midollo non avviene mai una condizione simile.**

**Nel trapiantato di midollo autologo o allogenico sussistono le condizioni per la neutropenia grave (<100/mm<sup>3</sup> PMN)**

**-monoterapia:            1) **Ceftazidime**            2) **cefepime**  
3) Piperacillina –tazobactam 4) Imipenem-cilastatina o Meropenem**

**commento: non vi è copertura nei confronti degli St. MRSA (fino al 92% degli isolati), Staf. Coag. neg Enterococchi. Il Cefepime ha dimostrato una buona attività antipseudomonas come alternativa al Ceftazidime. La presenza di mucosite, CVC**

rende consigliabile una terapia associativa con glicopeptidi.

-Imipenem può essere causa di rash, diarrea, vomito, insufficienza renale, vi sono ceppi di *Ps. aeruginosa* resistenti, vi sono egualmente problemi con *Serratia* ed *Enterobacter*.

-Meropenem: ha minore attività contro i gram positivi, minori effetti collaterali dell' Imipenem, vi sono ceppi di *Pseudomonas* spp sensibili al Meropenem ma non all' Imipenem . Vi sono ceppi di *Streptococchi* spp produttori di carbapenimasi. Studio G.I.N.E.M.A.: monoterapia con Piperacillina-Taz. Vs Pipera-Taz.+Amik 49% vs 53%(n.s.). L'AG non riduce resistenza ( CID 2005;41;149)

Quando lo Stafilococco è  
sensibile ai B-lattamici questi  
sono preferibili alla  
vancomicina in termini di  
successo terapeutico

# Profilassi in Ematologia linee guida 2007

- **La profilassi con fluorochinoloni riduce del 48% tutte le cause di mortalità e del 68% il rischio di morte ( EJC vol. 5;2;july 2007);la resistenza all' E.Coli è dal 3% ai Fluoch. ( Engels et al.) al 9% ( Ginema)**
- **Dosi:**
- **Levof:500 mg die**
- **Cipro: 500 bid**
- **Oflox:300 bid**

# MRSA

## Uso ospedaliero di fluorochinoloni e rischio di MRSA (1)

- I FQ appaiono la classe di antibatterici il cui uso maggiormente correla con colonizzazione e infezione di MRSA <sup>1-3</sup>
- In un recente studio, FQ risulta l'*unica* classe di antibatterici che mostrava tale correlazione <sup>4</sup>
- Associazione di MRSA con Levofloxacinina > Ciprofl. (possibile > pressione selettiva di Levo per > attività sui ceppi sensibili) <sup>2,5</sup>

---

1. Graffunder EM, *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:999–1005

2. Weber SG, *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1415–22

3. MacDougall C, *Emerg Infect Dis.* 2005 Aug;11(8):1197-204

4. LeBlanc L, *Emerg Inf Dis.* 2006;12(9): 1398-1405

5. Madaras KJ, *Inf Contr Hosp Epidem* 2006;27(2):155-69

Quale Profilassi pre- induzione  
chemioterapica per l' aplasia?

- Levofloxacinina
- Posaconazolo
- Cotrimoxazolo

# Ematologia

- **La profilassi con Fluorc. riduce il n° di episodi febbrili del 33% in generale, del 30-40% quelli con documentazione microbiologica**
- **Il 10% degli episodi febbrili è causato da Gram neg quali E.Coli (6%) e da Ps. A (2%), Altri 2%, la Levof. Ha ridotto del 70% questo rischio ma dove stiamo andando?**
- **Gram pos. Il 15% in media degli episodi febbrili, Tra gli Stafilococchi il 76% da Staf. Coag. neg e 24% da St. Aureus, oltre a Streptococchi**

# MRSA

## Uso ospedaliero di fluorochinoloni e rischio di MRSA (2)

- La riduzione nell'uso di FQ, pur accompagnata da un maggior impiego di  $\beta$ -lattamici e CTX, è apparsa associata ad una riduzione del tasso di infezioni nosocomiali da MRSA <sup>5</sup>

*Come per altri farmaci ed altri batteri farmacoresistenti, la correlazione in ambiente nosocomiale tra uso di FQ e la diffusione di MRSA è un fenomeno complesso, poiché influenzato da numerose variabili il cui peso relativo è di difficile studio (es. acquisizione di MRSA da altri pazienti, personale o ambiente; resistenza indotta da altri farmaci; misure di controllo) <sup>2</sup>*

1. Graffunder EM, *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:999–1005
2. Weber SG, *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1415–22
3. MacDougall C, *Emerg Infect Dis.* 2005 Aug;11(8):1197-204
4. LeBlanc L, *Emerg Inf Dis.* 2006;12(9): 1398-1405
5. Madaras KJ, *Inf Contr Hosp Epidem* 2006;27(2):155-69

# MRSA

## SA-RVS / VISA / VRSA

- Le infezioni da SA-RVS, anche non VISA / non VRSA (MIC= 4µg/mL), sono associate ad una maggiore mortalità vs. quelle da MRSA vanco-sensibili.
- Le infezioni da SA-RVS, inclusi VISA e VRSA, riconoscono quali principali fattori di rischio:
  - *Infezioni da MRSA ricorrenti*
  - *Terapia con glicopeptidi*

---

Howden BP, *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Sep;50(9):3039-47

Webster D, *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 Aug 25 (in press)

Hososaka Y, *J Infect Chemother.* 2006;12(4):181-4

Fridkin SK, *CID* 2003; 36(4):429-39

## GRAM pos. Studio EORTC

38%	31%	26%
pip – taz. + am	merop.	Ceft+amik

Nei soggetti trapiantati la possibilità di fallimento è molto limitata temporalmente in alternativa vi è il decesso del paziente.

### Terapia con 2 antibiotici

- Ceftazidime/Piperac-Taz+amik : **NO**
- Cefepime+amik.: **NO**

### Terapia contenente un Glicopeptide

- si può usare in associazione a 1 o 2 farmaci
- è necessario includerlo sin dall' inizio se c'è:  
mucosite (ARA-C), profilassi con chinolonici,  
ecosistema e colonizzazione con MRSA, CVC,  
CVC tunnelizzato, port-a-cath.

# CAP in Leucemici

- Beta lattamine + macrolidi
- Chinolonici

CID 2007

- Moxifloxa vs Ceftr.+Levofl :uguale attività  
(Torres , CID 2008)

**Teicoplanina vs. Vancomicina**

**Studio G.I.N.E.M.A. attività 78% vs.75% (n.s.)**

**Associazioni: Vanco/Teico+meropenem**

**Vanco/Teico+piperaza-taz.**

**Vanco/Teico+Imipenem**

**VALUTARE: GVHD (insuf. renale), evitando Amik e Vanco.**

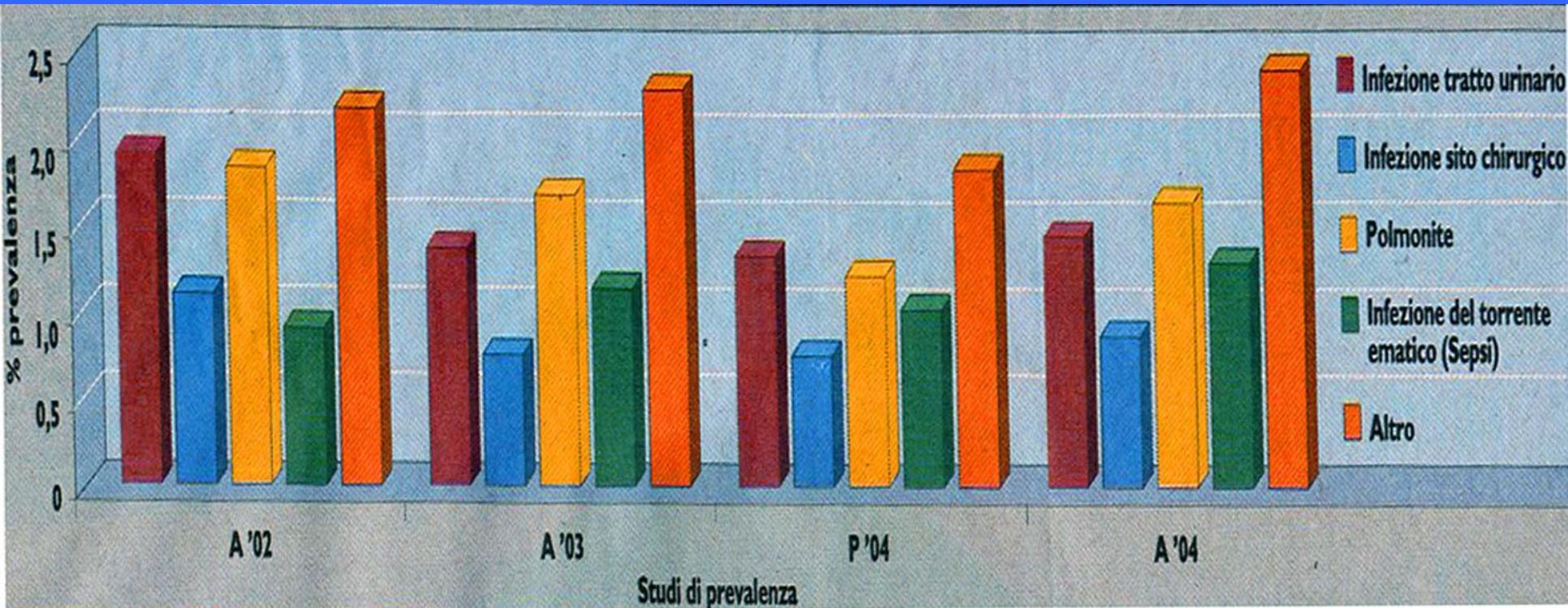
**Scompenso cardiaco:evitare farmaci ricchi di Na.**

**Terapia concomitante con farmaci oto-nefrotossici: aminog e vanco.**

**Presenza di un focolaio infettivo ( ascesso cutaneo, polmonite etc.)**

**Epidemiologia locale**

# Prevalenza di infezioni ospedaliere totali e per sito negli studi seriati

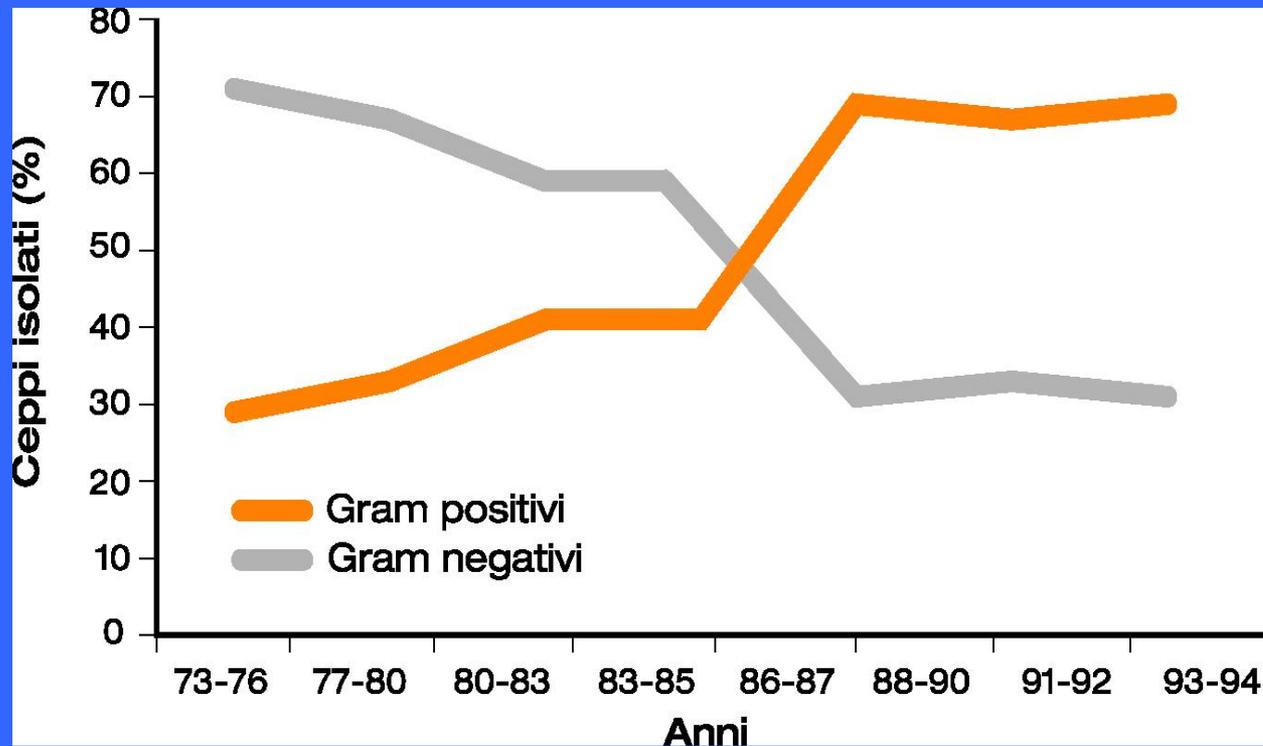


# Variazione dell'eziologia batterica



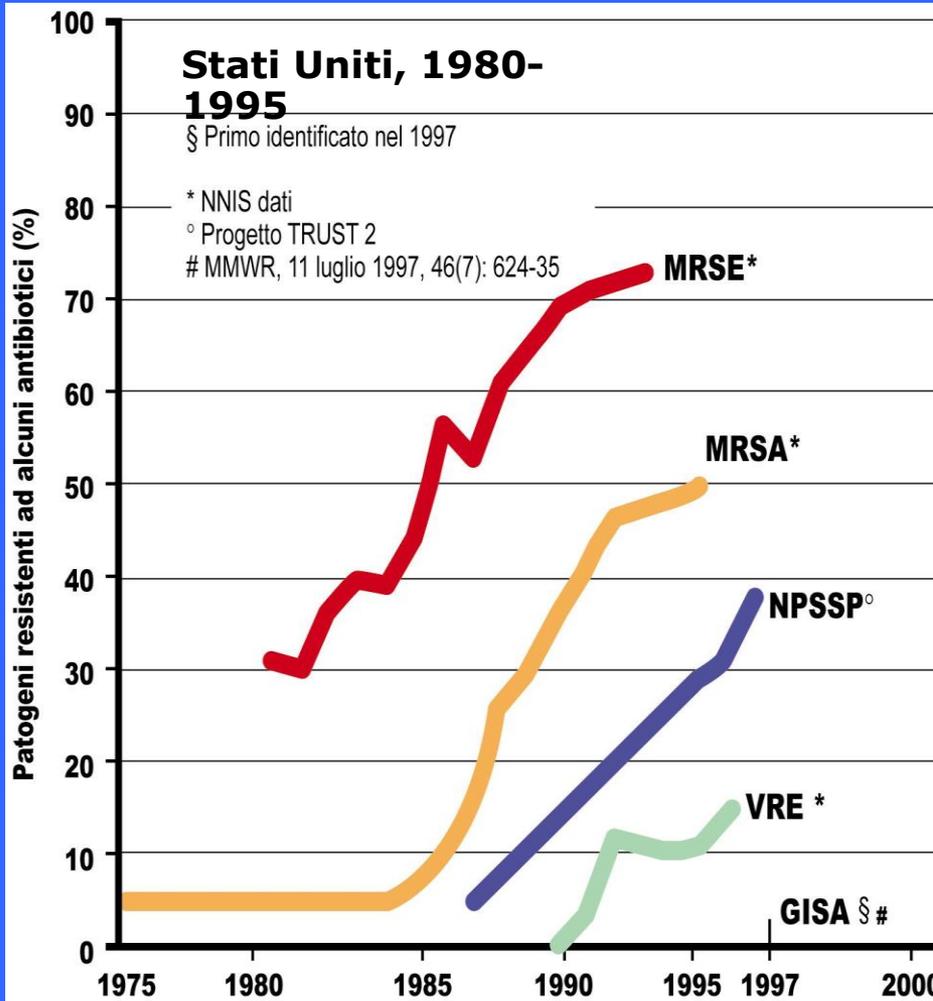
## EORTC Trials, 1973-1994

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)



*Progressiva emergenza di patogeni Gram positivi come causa di batteriemia in pazienti neutropenici.*

# Crescente emergenza di patogeni Gram positivi resistenti



## MRSE

Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis*

## MRSA

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

## NPSSP

Non Penicillin Susceptible *Streptococcus pneumoniae*

## VRE

Vancomycin-Resistant *Enterococci*

## GISA

Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus*

## NNIS

National Nosocomial Infections Surveillance System

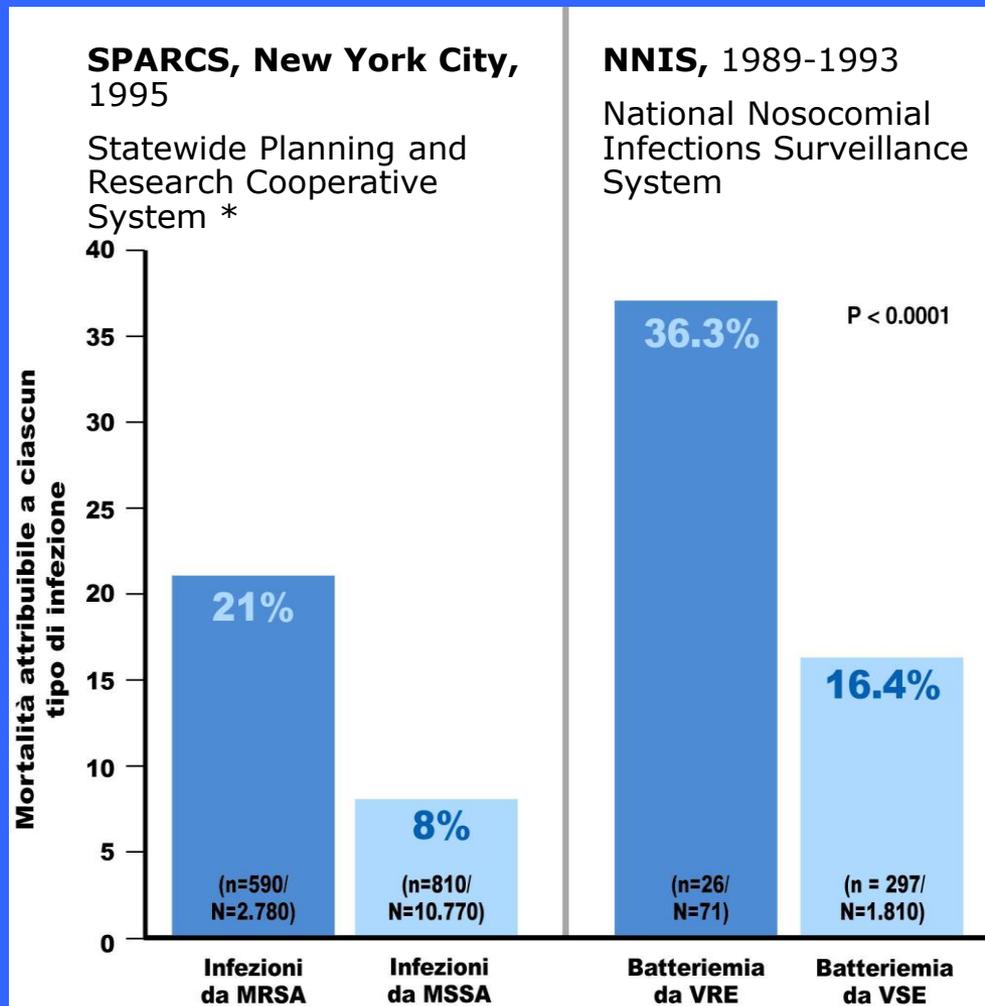
## MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report dei CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

Hiramatsu K MMWR, 1997; 46(7): 624-636

Thornsberry C et al 38th ICAAC, 1998, San Diego, CA abs E22

# Correlazione tra mortalità ospedaliera e antibioticoresistenza



*Aumento della mortalità correlabile alla presenza di infezioni sostenute da MRSA e batteriemie da VRE.*

*\*(Database delle schede di dimissione di tutti gli ospedali dello Stato di NY)*



# SPIN (Studio di Prevalenza Infezioni Nosocomiali) Regione Veneto, 2003

- Obiettivi, Disegno dello studio e metodologia (1)
- Organizzazione e Implementazione (1)
- Risultati: descrizione del campione (2)
- **Risultati:** frequenze e tassi di prevalenza delle infezioni, e analisi dei fattori di rischio

- **Conclusioni**

Regione del Veneto  
Assessorato alle Politiche Sanitarie  
Direzione Programmazione Socio Sanitaria



**SER** Sistema Epidemiologico Regionale  
Centro Regionale di Riferimento

*(1) IP Paola Mantoan*

*(2) Dott. Lia Timillero*

*(3) Dott. Giampietro Pellizzer*

**05.03.2004**

*Le infezioni ospedaliere nella regione Veneto*

*Laguna Palace Hotel*

# CARATTERISTICHE DELLE INFEZIONI OSPEDALIERE



## PREVALENZA GLOBALE (n=6352)

<b>Pazienti</b>	<b>441</b>	<b>6,9%</b> <b>(range 2,6-15,5%)</b>
<b>Episodi di infezione</b>	<b>483</b>	<b>7,6%</b> <b>(range 2,6-17,7%)</b>

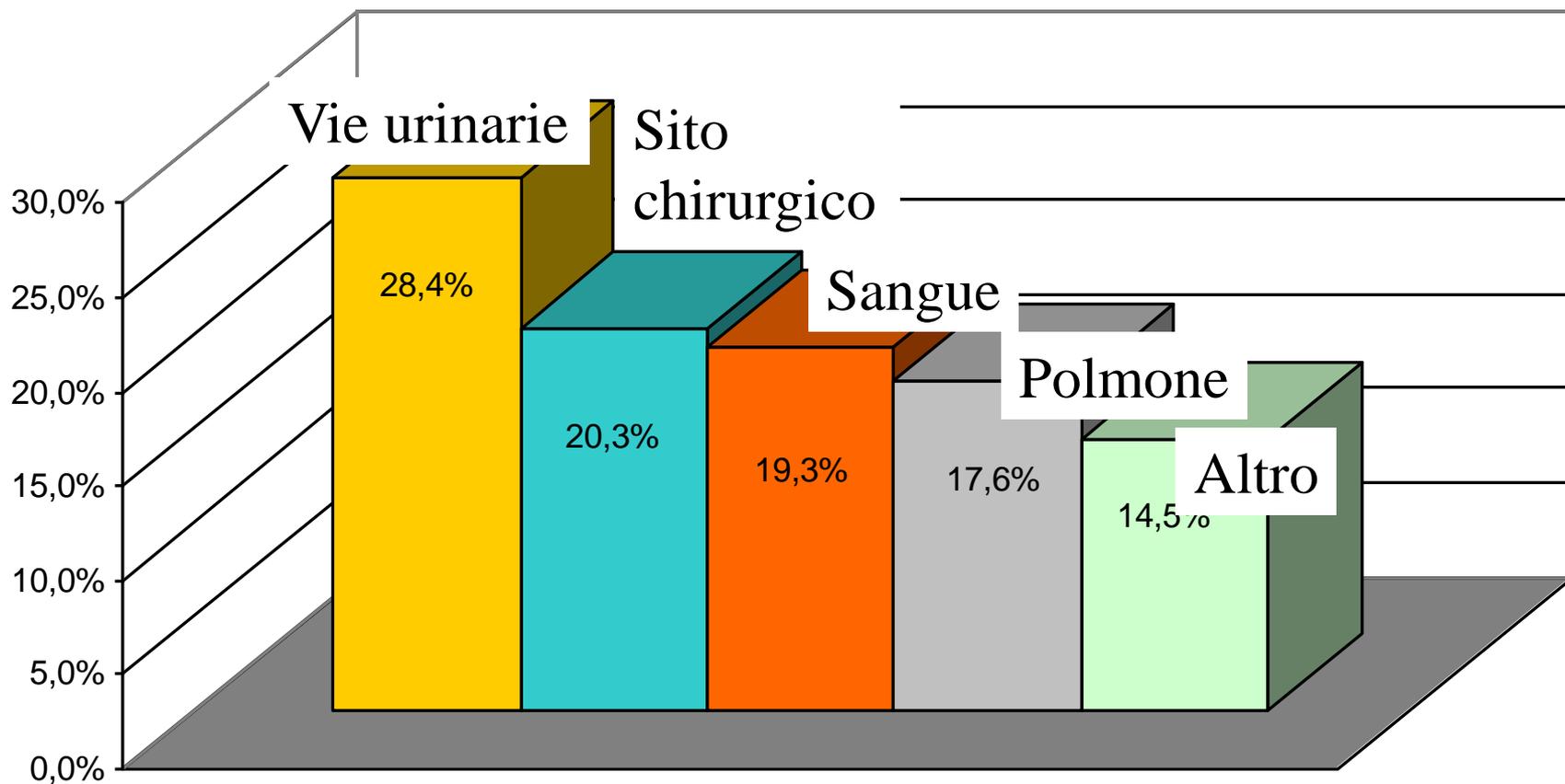
## PREVALENZA PER AREA DI ASSISTENZA (%; n= pazienti)

<b>Area medica</b>	<b>229 (6,5%; n=3487)</b>
<b>Area chirurgica</b>	<b>128 (5,1%; n=2531)</b>
<b>Area intensiva</b>	<b>84 (25,8%; n=326)</b>

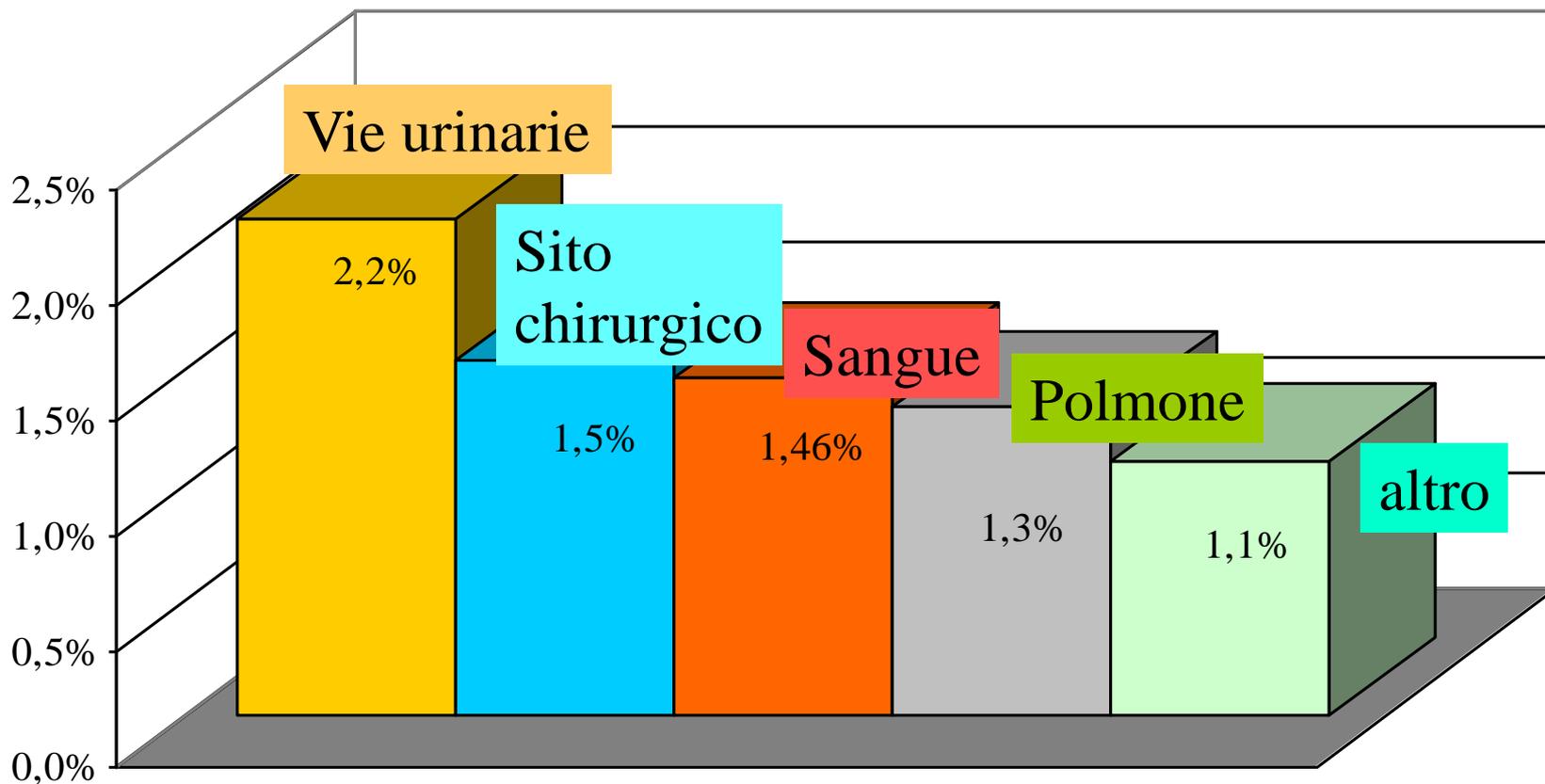
**Prevalenza infezione nei pazienti operati (239/1931) Vs non operati (244/4421)**

**12% Vs 5,5%**

# Frequenza relativa per sito di infezione

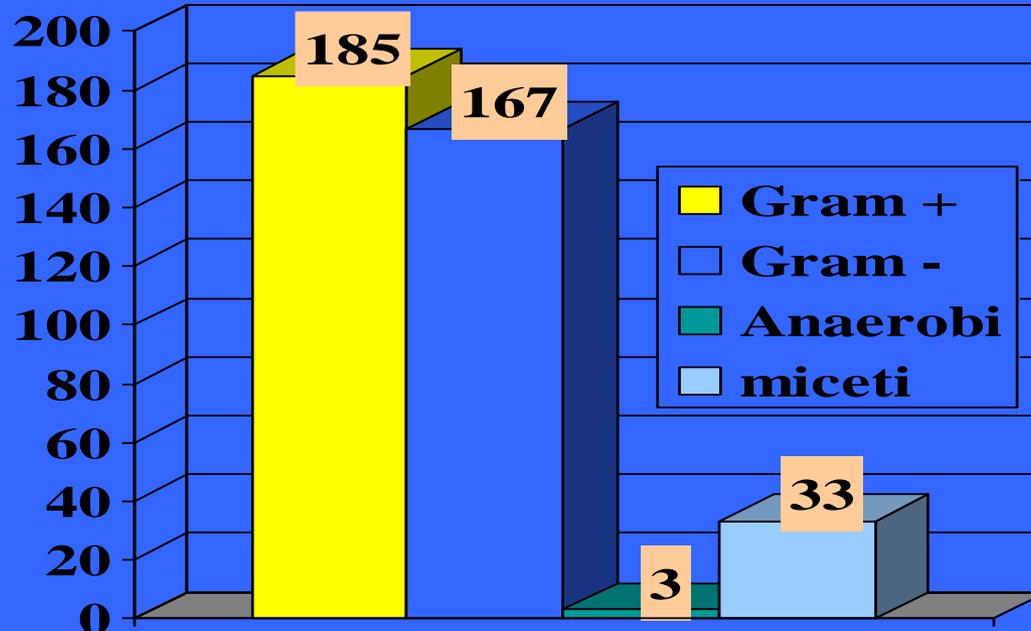


# TASSO SPECIFICO PER SITO DI INFEZIONE- Numero infez/paz



# Eziologia delle infezioni ospedaliere

- Numero di infezioni 483
- Totale isolamenti 388
- Infezioni microbiologicamente confermate 315 (65,2%)
- Infezioni con 1 isolamento 252/315 (52,2%)



Gram + 47,3%  
Gram - 44 %  
Miceti 8.5%



# FREQUENZA DEI PATOGENI ISOLATI PER SITO DI INFEZIONE

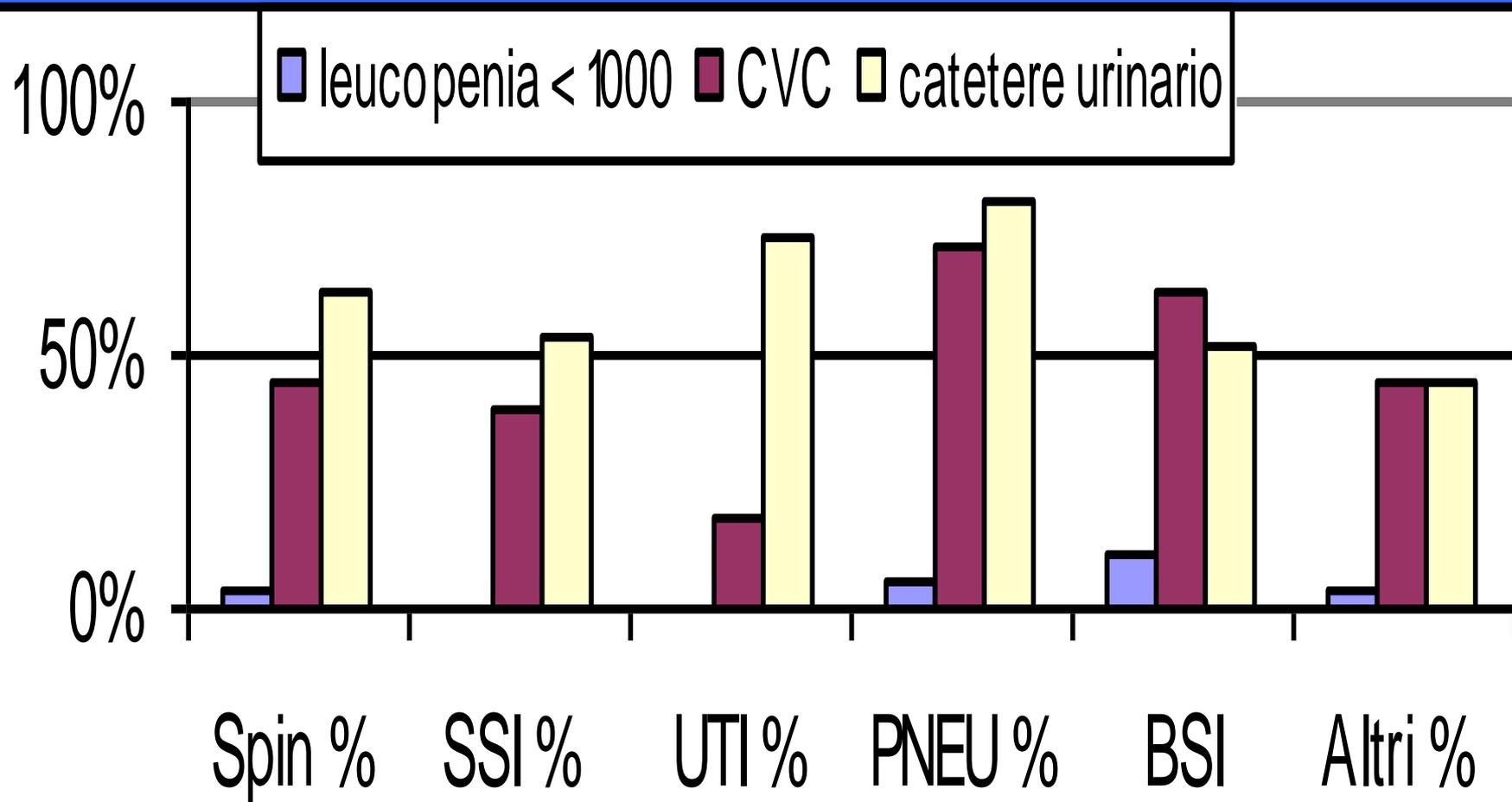
- *E.coli* →
  - Vie urinarie
- *P.aeruginosa* →
  - Basse vie respiratorie,
    - vie urinarie
- *S.aureus* →
  - Ferita chirurgica
- Enterococchi →
  - Vie urinarie
  - Ferita chirurgica
- SCN →
  - batteriemie



# Frequenza degli isolamenti per specie

<b><i>S.aureus</i></b>	<b>67 (17,3%)</b>	<b><i>Klebsiella spp</i></b>	<b>17 (4,4%)</b>
<b><i>P aeruginosa</i></b>	<b>64 (15,5)</b>	<b><i>Proteus spp</i></b>	<b>12 (3,1%)</b>
<b><i>Enterococcus spp</i></b>	<b>59 (15,2%)</b>	<b><i>Streptococcus spp</i></b>	<b>9 (2,3%)</b>
<b><i>E.coli</i></b>	<b>47 (12,1)</b>	<b><i>Candida non albicans</i></b>	<b>6 (1,5%)</b>
<b><i>S.C.N.</i></b>	<b>42 (10,8%)</b>	<b><i>Clostridium spp</i></b>	<b>6 (1,5%)</b>
<b><i>Candida albicans</i></b>	<b>27 (7,0%)</b>	<b><i>Enterobacter spp</i></b>	<b>6 (1,5%)</b>
<b>I primi 12 rappresentano il 93,3% di tutti gli isolati</b>		<b>altro</b>	<b>26 (6,7)</b>

# Frequenza dei fattori di rischio nei 7 giorni precedenti l'esordio per sito di infezione



## A. Analisi univariata della esposizione ai fattori di rischio estrinseci per infezione nosocomiale nella popolazione studiata

Fattore di rischio		Pazienti non infetti (n 5911; %)	Pazienti con infezione (n 441;%)	OR (95%CI)
<b>Leucopenia</b> (<1000/ml) (NS 622)	No	5287 (89,44%)	386 (87,52%)	<b>5,82</b> (3,27-10,36)
	Si	40 (0,67%)	17 (3,85%)	
<b>Degenza in Unità Intensiva</b> (NS26)	No	5408 (91,49%)	309 (70,06%)	<b>4,6</b> (3,67-5,78)
	Si	482 (8,15%)	127 (28,79%)	
<b>Chemioterapia</b> (NS 73)	<b>No</b>	<b>5754 (97,34%)</b>	<b>418 (94,78%)</b>	<b>2,24</b> (1,28-3,90)
	<b>Si</b>	<b>92 (1,55%)</b>	<b>15 (3,40%)</b>	
<b>Terapia steroidea</b> (NS 101)	No	5342 (90,37%)	379 (85,94%)	<b>1,43</b> (1,05-1,91)
	Si	481 (8,13%)	49 (11,11%)	
<b>Drenaggi</b>	No	5050 (85,43%)	307 (69,61%)	<b>2,56</b> (2,06-3,17)
	Si	861 (14,56%)	134 (30,38%)	
<b>Trapianto</b> (NS 7)	No	5856 (99,06%)	437 (99,09%)	0,82 (0,25- 2,64)
	Si	49 (0,82%)	3 (0,68%)	
<b>Ospedale (posti letto)</b>	>600	2866 (48,48%)	268 (60,77%)	1,51 (1,06- 2,15)
	600-300	2227 (37,67%)	132 (29,93%)	0,81 (0,54- 1,12)

Stafilococco Aureo MRSA

42.2%

negli Ospedali capoluogo di  
provincia della Regione  
Veneto

Al 30.06.03 gli **MRSA** erano in USA il 51.6% degli isolati , in Italia il 43%(Veneto 42,2%)-VREF in USA il 12,7%- La mortalità media da St. MRSA è > del 20%;se la terapia è iniziata precocemente la mortalità è del 19,3% vs 33,3% ( >5 g vs < 5 g).  
**Le batteriemie provengono maggiormente dal polmone e > in paz. con Apache score >60**



**MRSA: dal 25 al 50% in Italia, Spagna,UK,Turchia**

**Scandinavia 5%**

**Fallimenti iniziali 23%**

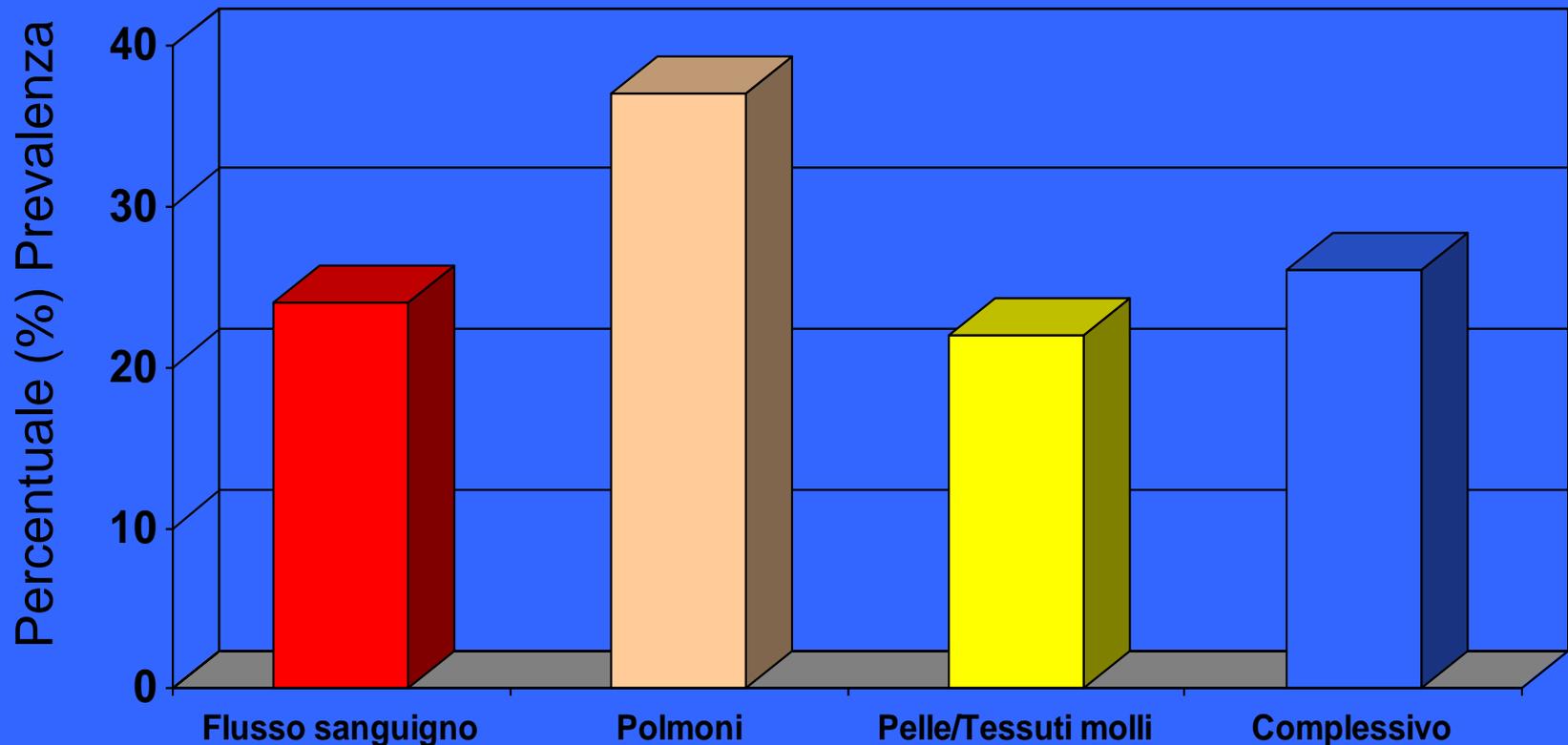
# MRSA 1999-2004



**EUROPA = 16 → 24%  
(p<0.001)**

# MRSA in Europa –sito di infezione

SENTRY Program 1997-1999



# MRSA

**MRSA nosocomiale:**  
*Health-care associated*  
**MRSA**  
*(HA-MRSA)*

**MRSA comunitario:**  
*Community associated*  
**MRSA ( 10% nel Veneto)**  
*(CA-MRSA)*



# Sepsi intraospedaliera nelle Medicine e Chirurgie con emocolture positive

1) da catetere vescicale nel 43.1%

2) da catetere intravasc. nel 35%

UTI

3) secondarie a focolaio BP nel 63%

Endimiani A. et al Jpn.J.Infect.Dis

2003

# VALUTAZIONE CLINICA DELLA TERAPIA

La risposta clinica (sfebbramento) entro 72-96 ore e comunque non oltre 7 giorni

-Sfebbramento:

- isolamento negativo: continua la terapia.
- isolamento: mirare la terapia se necessario

Il paziente non sfebbra:  
-se si è iniziato con duplice terapia senza il glicopeptide modificare l'associazione  
-se il CVC e' contaminato (emboli settici !) toglierlo  
-se entro 7-10 giorni non sfebbra e non vi è stato un isolamento e la neutropenia persiste grave aggiungere amfotericina B (liposomiale preferibilmente).

**Se c'è una mucosite o gengivite necrotizzante o ascesso perianale: tenere presente gli anaerobi, valutare l' associazione in corso se dà copertura per tali batteri, se no associare metronidazolo o variarla.**

**Esofagite: terapia per Herpes o Candida a.**

**Polmonite: la presenza di grave piastrinopenia usualmente controindica la broncoscopia: PCP (valutare con una Tac a strato sottile, valutare che il paz. usualmente sia profilassato, LDH, PaO<sub>2</sub>), Legionellosi (focolaio non caratteristico, la neutropenia causa scarsi infiltrati, antigene urinario etc.), valutare l' Aspergillosi .**

## **Paziente sfebbrato dopo 72 ore**

**La terapia antibiotica cessa dopo 7 giorni di sfebbramento se  $> 500$  PMN o  $< 500$  se non vi sono focolai infettivi.**

**Paziente instabile e neutropenia  $< 100$  mm<sup>3</sup> e localizzazione infettiva: continua terapia fino a risalita.**

**Paziente con febbre alla 72° ora  
PMN  $> 500$**

**in assenza di localizzazione infettiva gli antibiotici devono essere sospesi, rivalutata la terapia ed eventualmente sospesa dopo 4-5 giorni dal superamento  $>500$  mm<sup>3</sup>.**

**PMN < =500 mm<sup>3</sup>: continuare e rivalutare l'associazione con aggiunta di AmB.  
Cotrimoxazolo: PCP profilassi e attività antimicrobica.**

## **USO DEL LINEZOLID:**

**sensibilità totale dei ceppi MRSA (coag. neg e pos.), VREF. Potrà rappresentare un' alternativa nelle associazioni.**

# Infezioni ematogene

(media tra le varie casistiche)

a) Gram positivi: fino al 69%  
(CNS 40%, S.aureo 9.5%, Enterococco spp., Streptococco alfa emolitico, Corynebacterium spp).

b) Gram negativi fino al 30%

c) Miceti fino al 1-5%



**Si moltiplicano le segnalazioni in letteratura di fallimenti clinici di pazienti trattati adeguatamente con glicopeptidi per MRSA a fronte di una sensibilità provata in vitro**

La problematica oggi più assillante è rappresentata dagli Stafilococchi MRSA, VISA, Enterococchi VRE, dai miceti. Le specie fungine più isolate sono la *Candida albicans* (53.3-60%), *tropicalis* (7.8-25%), *glabrata* (8-15%), *parapsilosis* (6-15.7%), *krusei* (1-1.8%), *guilliermondii* (0.7%) ed altre specie (*C. lusitaniae* 1-5.8%).

L' 84% delle specie di *Candida* colonizzanti ed infettanti nelle ICU è identico e perciò dalla colonizzazione all' infezione possono decorrere anche solo 5 giorni di contro ai 23 giorni se sono specie differenti.

# Incidence of invasive aspergillosis (1998)

Lung transplantation 17–26%      Liver transplantation 1.5–10%

Renal transplantation 0.5–10%      Pancreas transplantation 1–4%

Allogeneic BMT 4–9%      Acute leukaemia 5–24%

Autologous SCT 1%      Solid tumour or lymph. 1–3%

SCID 4%      Burns 1–7%

AIDS ≤12%      Autoimmune disease (SLE) 1%  
Denning DW. Clin Infect Dis 1998;26:781–805

CGD 25–40%

**Invasive Aspergillosis in italian AIDS patients ( Libanore M. Raise E., et al  
Infection 30,2002,no°. 6,341-5)**

**Diagnosi**

**autopsia 41/54 (75,9%)**

**biopsia 7/54 (12,9%)**

**bal e biopsia 2/54(3,7%)**

**bal 2/54(3,8%)**

**emocoltura 1/54(1,9%)**

**liquor coltura 1/54(1,9%)**

**sopravvivenza media : 31+/- 5 g**





# INFEZIONI FUNGINE

I più comuni patogeni fungini nei pazienti sottoposti a TMO sono:

- **Candida spp.** (albicans e non-albicans, aumento della Kruzei e Glabrata per la profilassi con fluconazolo)
- **Aspergillus spp.** (aumento dell' infezione per uso in profilassi di Fluconazolo)
- **Meno frequenti: Trichosporon spp** (aumento per l'uso di Itraconazolo), **Fusarium, Rhizopus, Scedosporium spp.**



# FATTORI DI RISCHIO

- **Neutropenia prolungata (<500 , <100 mm<sup>3</sup> massimo rischio per >10 g.)**
- **Fallimento del trapianto**
- **GVHD acuta**
- **Nutrizione parenterale totale e CVC**
- **Lavori di costruzione nell'Ospedale o nelle zone vicine e inadeguata filtrazione dell'aria proveniente dall'esterno (aspergillosi, crip-tococchi)**
- **Danno mucosistico orale, gastrointestinale, cute lesa, polmoni, zona perianale.**

# GERMI “SENTINELLA”

- *Enterobacter* spp.
- *Enterococcus faecium* e *E. faecalis*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*
- CoNS



# Aprile-Ottobre 2008

	<i>E.coli</i> ESBL	<i>Klebsiella</i> ESBL	<i>Paeruginosa</i> MBL	MRSA	MRCoNS
OSTGIN	0%	0%			25%
ORL			0%		
ORTOP	37.5%	0%	0%	0%	66%
CCH (TI)	0%		16.7%	100%	91%
CHIR GEN	12.5%	0%	0%	50%	100%
CHIR TORAC	100%	0%	66.7%	0%	100%
Ematologia.	100%		50%	75%	100%
OCULISTICA			0%		100%
CHIR PLAST.					
NEUROCHIR.	0%	0%	100%	0%	100%
CHIR VASC.			50%	66.7%	
UROLOGIA					100%



**Ecosistema veneziano**  
**(Ematologia, UTI, Cardiochir, Chir.**  
**Toracica, Ortopedia etc.)**  
**(Raise E.**  
**Farmaci, vol.28, n°1, 2004)**  
**Staf.coag.neg.**

<b>Meticillino res.</b>	<b>100%</b>
<b>Ciprof. res.</b>	<b>74.5%</b>
<b>Teic/Van res.</b>	<b>0%</b>



## **TERAPIA ove l' MRSA e' a livelli di resistenza alti**

**a) Vanco/Teico+Piperacil-Taz/Carbapenemico+/-Ramp  
se fallimento clinico dopo 72 h-96h**

**b) Lynezolid+Carbapenemico+/-levofloxacin e  
valutare se togliere CVC**

**(isolamento→terapia mirata→deescalation) o non  
isolamento e fallimento dopo 5 giorni**

**come sopra+ AmB/Vor/Casp.**

**Interessante la Tigeclicina e la  
daptomicina**



**Per fini terapeutici è importante ricordare che la Vancomicina decade rapidamente nei polmoni di contro alla Teicoplanina e che la Teico necessita di dosi elevate ab inizio nelle sepsi (12mg/kg/die in due somministrazioni fino a 3 giorni indi 6-12 mg/die anche in monodose); se non si effettua la loading dose l'effetto battericida si espleta dopo 5 giorni; associare Vanco o Teico a Rif.**



**Dalfospristin-Q.(7.5mg/kg tid)  
non è attivo sull' E. faecalis, il  
Lynezolid (600mgbid) è  
batteriostatico sull' E. faecalis e  
faecium, battericida sullo S.  
Aureus,Epi-dermidis,Nocardia e  
BK-MDR(?).**

<b>%</b>	<b>Ly.</b>	<b>Tei.</b>	<b>Van.</b>
<b>Ossa</b>	<b>60%</b>	<b>60%</b>	<b>7-13%</b>
<b>LCR</b>	<b>70%</b>	<b>10%</b>	<b>0-18%</b>
<b>Musc.</b>	<b>94%</b>	<b>40%</b>	<b>30%</b>



La % di successo nelle VAP con MRSA è del 62,2% con Lynezolid vs 21,2% della Vanco (Kollef MH, Intensive care Med. 2004). Lo schema proposto per l' utilizzo del Lyn. mima quello delle sepsi : fallimento clinico dopo 5 giorni di terapia con Vanco o teico+/- Rif: a) Lyn. b) Teico+D/Q ? c) Vanco+D/Q?



# Sequenziabilità degli antibiotici

è un presupposto valido teoricamente in quanto la rotazione comporta la scomparsa temporanea di resistenze ed il riutilizzo di antibiotici (es. CAF, CTX etc.)

# POLMONITI da Acinetobacter B

- Colistina + Rifampicina
- Per azione combinata sulla membrana citoplasmatica e sul DNA batterico
- 10% di nefrotossicità
- Spravvivenza 11g. Vs 2g
- ( JAC 2008)

# Terapia antifungina

- Si inizia dopo una media di 5 giorni ( da 4 a 8.5 g) di febbre trattata con antibiotico terapia (EJC) che non risponde ( Linee IDSA dopo 96 h-4g)
- In paz ad alto rischio vi è differenza nel trattamento tra Caspofungina e AmB lipos(43% vs 38% p=0.007)

**Walsh T. et al N Engl J Med 2002;346:225-34**

# EJC 2007 profilassi antimicotica

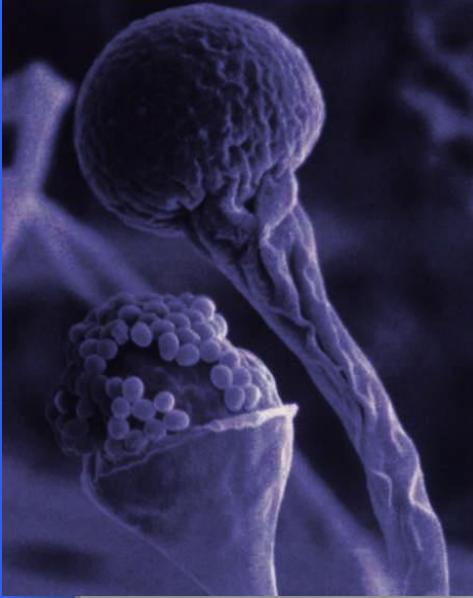
- Fluconazolo 400 mg die AI
- Itraconazolo 200 mg bid BI
- Posaconazolo 200 mg tid AI
- Micafungina 50 mgqd i.v. CI

Trapianto allogenico

**Fluconazolo 400 mg po ev CI**  
**Itraconazolo 2.5 mg bid CI**  
**Posaconazolo 200 mg tid AI**  
**Candine: non dati**  
**Polieni CI-II**

**FINO A NEUTROFILI > 500 MM3**

Induzione chemioterapica



Criteria diagnostici e principi di  
terapia

(linee guida della Infectious  
Diseases Society of America)

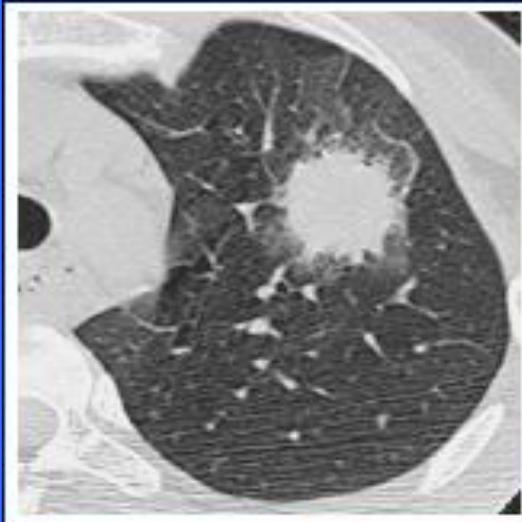
# SPETTRO DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE

DEFINIZIONI	MANIFESTAZIONI CLINICHE
SAPROFITICA	Otomicosi, aspergilloma polmonare
ALLERGICA	Sinusite, aspergillosi broncopolmonare allergica
INVASIVA	Polmonite nell'immunodepresso e localizzazioni metastatiche extrapolmonari: ascessi cerebrali, interessamento del miocardio ed endocardio, artrite settica, osteomielite

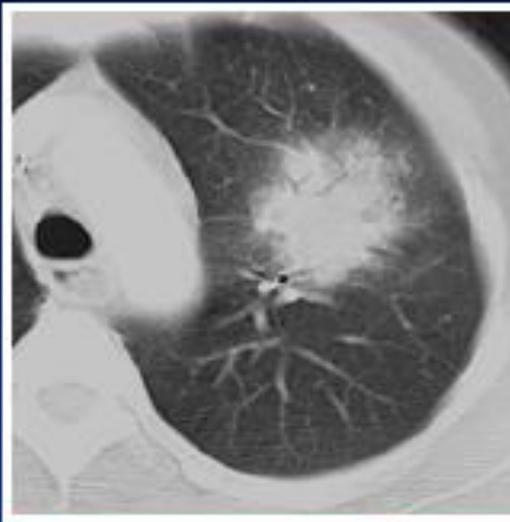
# SEGNI RADIOGRAFICI IN PAZIENTI CON ASPERGILLOSI POLMONARE

SEGNO RADIOGRAFICO	N (%) di pazienti (n = 235)
Macronodulo con o senza “halo sign” (diametro > 1 cm)	222 (94,5%)
Halo sign (= macronodulo con un perimetro di opacità a vetro smerigliato)	143 (60,9%)
Addensamento a forma di infarto	71 (30,2%)
Lesione cavitaria con o senza “air crescent”	48 (20,4%)
“Air crescent sign”	24 (10,2%)

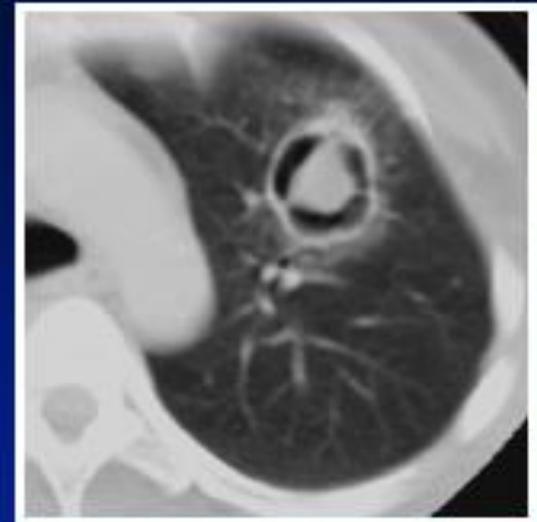
# EVOLUZIONE DEI SEGNI RADIOLOGICI DELL'ASPERGILLOSI POLMONARE



**Halo sign**



**Non-specific  
consolidation**



**Air crescent sign**

Giorno 0	96%	Giorno 0	n.d.	Giorno 0	0%
Giorno 3	68%	Giorno 3	31%	Giorno 3	8%
Giorno 7	22%	Giorno 7	50%	Giorno 7	28%
Giorno 14	19%	Giorno 14	18%	Giorno 14	63%

*Caillot D, et al. J Clin Oncol 2001;19:253*

# INFEZIONI FUNGINE INVASIVE (IFI)

DEFINIZIONI	CRITERI CLINICI E MICROBIOLOGICI
IFI DEFINITA	Evidenza istopatologica + Coltura da sito sterile (sangue, liquor, tessuto)
IFI PROBABILE	Ospite immunocompromesso + Segni clinici e radiologici suggestivi + Coltura o antigene aspergillare
IFI POSSIBILE	Ospite immunocompromesso + Segni clinici suggestivi o coltura o antigene aspergillare

*Ascioglu S, et al. Clin Infect Dis 2002;34:7-14*

# TRATTAMENTO DELL'ASPERGILLOSI POLMONARE INVASIVA

PRIMA LINEA	ALTERNATIVA
Voriconazolo (6 mg/Kg e.v. ogni 12 h il primo giorno, poi 4 mg/Kg ogni 12 h)	Amphoter B liposomiale (3 – 5 mg/Kg e.v.), Amphoter B complessi lipidici (5 mg/Kg e.v.), caspofungin 70 mg e.v. il primo giorno, poi 50 mg e.v.; posaconazolo orale 200 mg x 4/die; itraconazolo (cpr 600 mg/die per 3 giorni, poi 400 mg/die)

# TRATTAMENTO DELL'ASPERGILLOSI IN ALTRE SEDI ANATOMICHE

CONDIZIONE	TERAPIA	COMMENTI
Aspergillosi invasiva dei seni	Simile alla forma polmonare	
Sistema nervoso centrale	Simile alla forma polmonare	Elevata mortalità: rischio di interazioni farmacologiche con anticonvulsivanti
Endocardite, pericardite	Simile alla forma polmonare	Resezione chirurgica; pericardiectomia

# TRATTAMENTO DELL'ASPERGILLOSI IN ALTRE SEDI ANATOMICHE

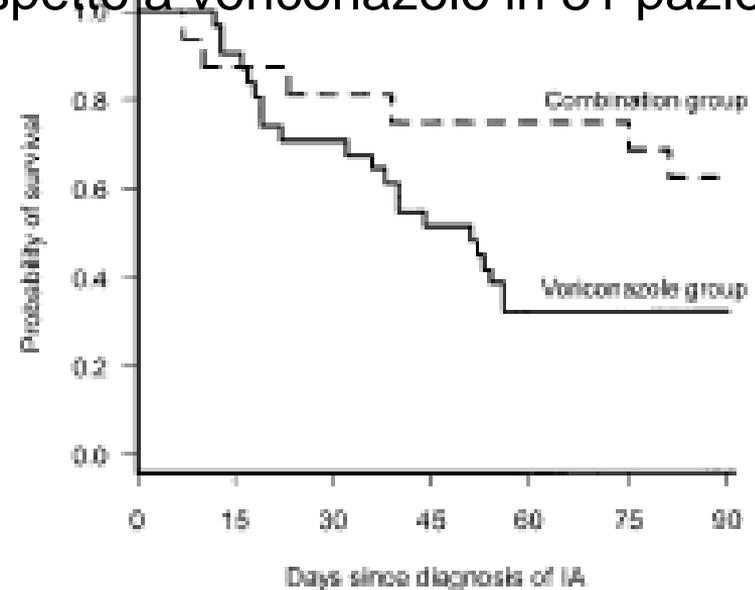
Walsh TJ, et al. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60

CONDIZIONE	TERAPIA	COMMENTI
Osteomielite, artrite settica	Simile alla forma polmonare	Resezione dell'osso necrotico e della cartilagine
aspergilloma	In alcune circostanze è indicata la resezione chirurgica	Ruolo della terapia antifungina incerto
Aspergillosi cronica cavitaria polmonare	Itraconazolo o voriconazolo	Può essere necessaria terapia a lungo termine
Aspergillosi broncopolmonare allergica	a) itraconazolo; b) Voriconazolo o posaconazolo	Indicati i corticosteroidi

# Terapia di combinazione nell'aspergillosi invasiva

- In assenza di studi clinici prospettici controllati **la terapia di combinazione non è raccomandata di routine (evidenza B II)**, ma può essere impiegata in terapie di salvataggio (evidenza B II).  
*Walsh, Clin Infect Dis 2008*
- In uno studio retrospettivo l'associazione caspofungina + voriconazolo come regime di salvataggio in 16 pazienti si è dimostrata superiore a 3 mesi rispetto a voriconazolo in 31 pazienti in termini di sopravvivenza.

Marr Ka, et al.  
Clin Infect Dis 2004;39:797-802



## Disseminated Invasive Aspergillosis with Cerebral Involvement Successfully Treated with Caspofungin and Voriconazole

C. Gubler, S.M. Wildi, A. Imhof, M. Schneemann, B. Müllhaupt

*Infection* 2007;35:364-366

- Uomo di 43 anni, cirrosi epatica scompensata Child C, da abuso alcolico
- Terapia steroidea per due mesi
- Presentazione clinica: ascite, stato comatoso
- TAC cerebrale: multiple lesioni nodulari “ring-enhanced” sopra- e sottotentoriali
- TAC torace: lesione all’apice polmonare destro
- Biopsia cerebellare: ife settate all’esame istologico
- Coltura tessuto: negativa
- PCR su tessuto bioptico: positiva per *A. fumigatus*
- Terapia: CAS 50 mg/die + VORICO 50 mg x 2 fino a miglioramento funzionalità epatica a Child Pugh A), quindi Cas + VORICO 200 mg x 2/die per 8 mesi
- Mantenimento: dopo miglioramento RMN, altri 16 mesi con VORICO
- Esito: guarigione.

# INDICAZIONI PER LA CHIRURGIA

Walsh TJ, et al. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60

CONDIZIONE	PROCEDURA CHIRURGICA	COMMENTI
Lesione polmonare vicina ai grandi vasi	Resezione della lesione polmonare	Previene l'erosione della lesione polmonare nei grandi vasi ed episodi di emottisi severa
pericardite	pericardiectomia	Rimozione del tessuto infetto e prevenzione del tamponamento cardiaco
osteomielite	debridment	Rimozione dell'osso necrotico e del materiale infetto
Cateteri vascolari e protesi	rimozione	Garantisce l'eradicazione completa

# Spettro antifungino dei farmaci antimicotici di uso clinico (adattato da Clin Infect Dis)

Patogeno	AmB	Fluc	Itrac	Voric	Posac	Caspo
C.albicans	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
C. glabrata	Verde	Giallo	Giallo	Verde	Verde	Verde
C. krusei	Verde	Rosso	Giallo	Verde	Verde	Verde
C. parapsilosis	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo
C. lusitaniae	Rosso	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
C. tropicalis	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Cryptococcus neoformans	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Fusarium sp.	Giallo	Rosso	Rosso	Verde	Verde	Rosso
Histoplasma sp.	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo

A) *Legenda colori: verde = attivo; giallo = attività parziale o dose-dipendente; rosso = resistente.* B) AmB = amphotericina B; fluc = fluconazolo; itrac = itraconazolo; Voric = voriconazolo; posac = posaconazolo; caspo = caspofungina

# Spettro antifungino dei farmaci antimicotici di uso clinico (adattato da Clin Infect Dis)

Patogeno	AmB	Fluc	Itrac	Voric	Posac	Caspo
Aspergillus flavus	Yellow	Red	Green	Green	Green	Green
A. fumigatus	Green	Red	Green	Green	Green	Green
A. niger	Green	Red	Yellow	Green	Green	Green
A. terreus	Red	Red	Green	Green	Green	Yellow
Zygomycetes	Yellow	Red	Red	Red	Green	Red
Scedosporium apiospermium	Yellow	Red	Yellow	Green	Green	Red
Scedosporium prolificans	Red	Red	Red	Yellow	Yellow	Red
Geotrichum* capitatum	Green	Red	Green	Green	Green	Yellow

# CONCENTRAZIONI EMATICHE DI VORICONAZOLO

EFFICACIA		TOSSICITA'	
< 1 µg/mL	7/13 (54%)	SNC 0/36 (0%)	< 5,5 µg/dL
		Fegato 3/36 (8%)	
> 1 µg/mL	34/39 (88%)	SNC 5/16 (31%)	> 5,5 µg/mL
		Fegato 3/16 (19%)	