



III CONGRESSO TRIVENETO DI MALATTIE INFETTIVE E MICROBIOLOGIA

Mestre-Venezia, 31 ottobre 2015



Infezioni invasive da *S. aureus* nel paziente diabetico:
aspetti clinici, complicanze e necessità di approccio
multidisciplinare

Dott. Pierluigi Brugnaro

Malattie Infettive, O.C. "SS.Giovanni e Paolo", Venezia;
O.C. "dell'Angelo", Mestre-Venezia

- *The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.*

A. Fleming, Nobel laureate Lecture, 1945

*Bad Bugs, No Drugs, No ESKAPE: An Update
from the Infectious Diseases Society of America*

E

Enterococcus faecium (VRE)

S

Staphylococcus aureus (MRSA)

K

Klebsiella pneumoniae carbapenemase-hydrolyzing

A

Acynetobacter baumannii

P

Acynetobacter baumannii

E

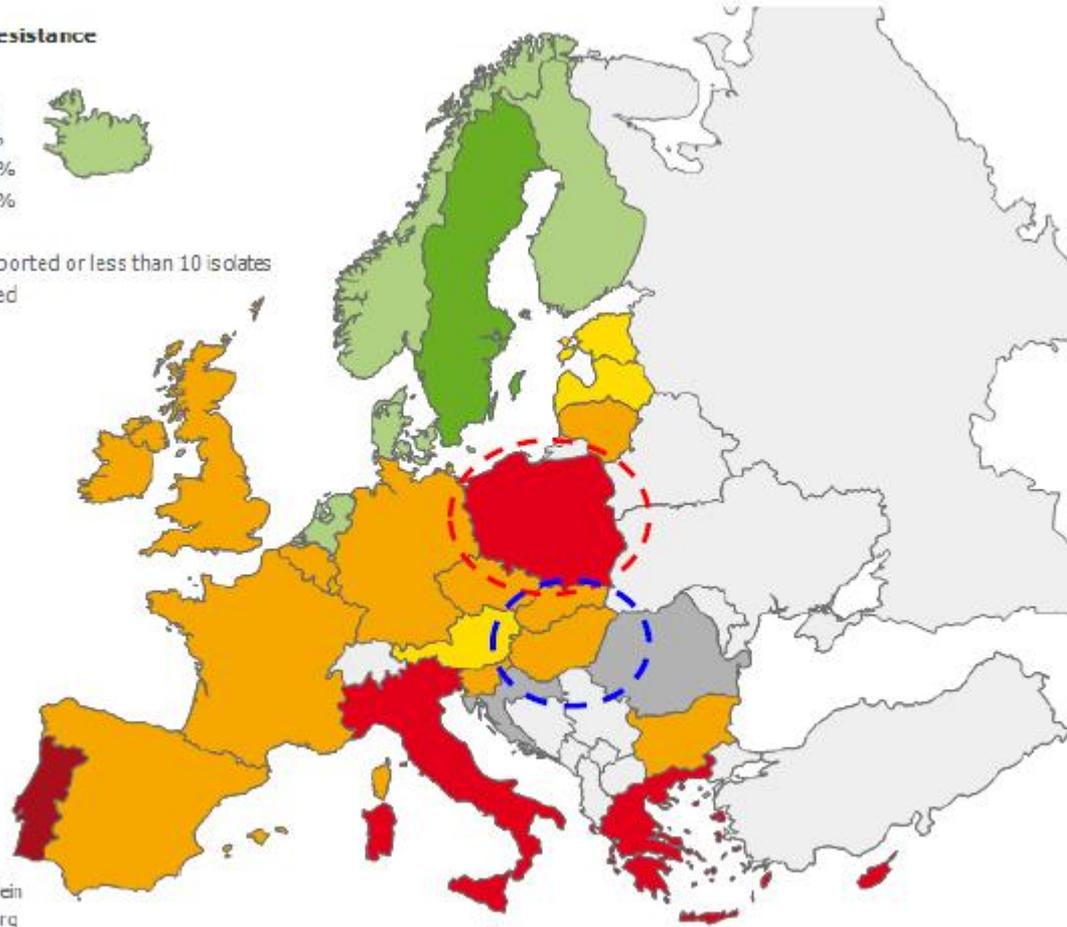
Enterobacter sp.

MRSA in Europa – Dati EARS-NET 2012

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Duncker/TESSy

Eziologia microbica nei 2781 pazienti con EI definita secondo Duke

Cause of Endocarditis	No. (%) of Patients ^a						P Value for the Difference Between Regions
	Total Cohort (N=2781)	Patients Admitted Directly to Study Sites Only ^b (n=1558)	Region				
			North America (n=597)	South America (n=254)	Europe (n=1213)	Other (n=717)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	869 (31)	487 (31)	256 (43)	43 (17)	339 (28)	231 (32)	<.001
Coagulase-negative staphylococcus	304 (11)	161 (10)	69 (12)	18 (7)	156 (13)	61 (9)	.005
Viridans group streptococci	483 (17)	288 (19)	54 (9)	66 (26)	198 (16)	165 (23)	<.001
<i>Streptococcus bovis</i>	165 (6)	101 (7)	9 (2)	17 (7)	116 (10)	23 (3)	<.001
Other streptococci	162 (6)	101 (7)	38 (6)	16 (6)	66 (5)	42 (6)	.86
<i>Enterococcus</i> species	283 (10)	158 (10)	78 (13)	21 (8)	111 (9)	73 (10)	.05
HACEK	44 (2)	26 (2)	2 (0.3)	6 (2)	19 (2)	17 (2)	.02
Fungi/yeast	45 (2)	25 (2)	20 (3)	3 (1)	13 (1)	9 (1)	.002
Polymicrobial	28 (1)	23 (2)	8 (1)	1 (0.4)	13 (1)	6 (0.8)	.60
Negative culture findings	277 (10)	122 (8)	41 (7)	51 (20)	123 (10)	62 (9)	<.001
Other	121 (4)	66 (4)	22 (4)	12 (5)	59 (5)	28 (4)	.61

Murdoch DR, et al. Arch Intern Med 2009;169:463

Eziologia microbica nelle endocarditi in Italia

- Dal gennaio 2004 a Dicembre 2009 analizzati 1.082 episodi di IE definita (criteri di Duke) da 24 centri italiani
- Pazienti con emocolture positive: 971/1.075 (89.7%)
- *S. aureus* era il più frequente patogeno nelle IE nosocomiali (41.8%) e healthcare-associated (24.1%)
- *S. aureus* era il patogeno associato in modo significativo con un tasso elevato di complicanze (80.2% vs 66.8%)

Eziologia microbica nelle endocarditi in Italia

Mortalità	%	
Ospedaliera complessiva	15.1% (163/1,082)	
IE su valvola nativa	12.2%	
IE su valvola protesica	23.8%	
MSSA vs MRSA	17.2% vs 40.3%	p < 0.0001

Fattori di rischio per mortalità intra-ospedaliera

Fattori di rischio	OR (95% CI)	P value
Scompenso cardiaco	6.33 (3.99-10.06%)	<0.0001
Ictus	3.08 (1.88-5.02)	<0.0001
Valvola protesica	2.27(1.45-3.56)	<0.0001
S. aureus	1.92 (1.20-3.09)	0.006
IE health-Care associated e nosocomiali	1.9 (1.23-2.92)	0.003
Chirurgia	0.31 (0.19-0.50)	<0.0001

Fattori di rischio e outcome nelle batteriemie comunitarie

- Studio spagnolo su 4.598 casi di batteriemie comunitarie dal 2005 al 2011
- Mortalità a 30 giorni: 13,4%
- Pazienti con fattori di rischio per S. aureus
- Diabete mellito (O.R. 1,71; 1,01 - 2,91)
- Uso di stupefacenti iniettivo (O.R. 17,24; 1,47 – 202)

Hernandez C, et al. Eur V Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:1973-80

Fattori associati a mortalità

Variabili	O.R.	Intervallo
Età > 65 anni	2,13	1,28 – 3,55
trapianto di midollo osseo	4,07	1,24 – 13,31
Assenza di febbre	4,45	2,25 – 8,81
Shock settico	10,48	6,05 – 18,15
S. aureus	2,01	1,00 – 4,04

Endocardite nei pazienti diabetici

Variabili	Diabetici (38 pz)	Non diabetici (271 pz)	
Età media	67,1	60,7	$P < 0,001$
Comorbidità (Charlson Index)	2,8	1,2	$P = 0,005$
Mortalità chirurgica	29%	10%	$P = 0,049$
Mortalità intra-ospedaliera	34%	20%	$P = 0,002$

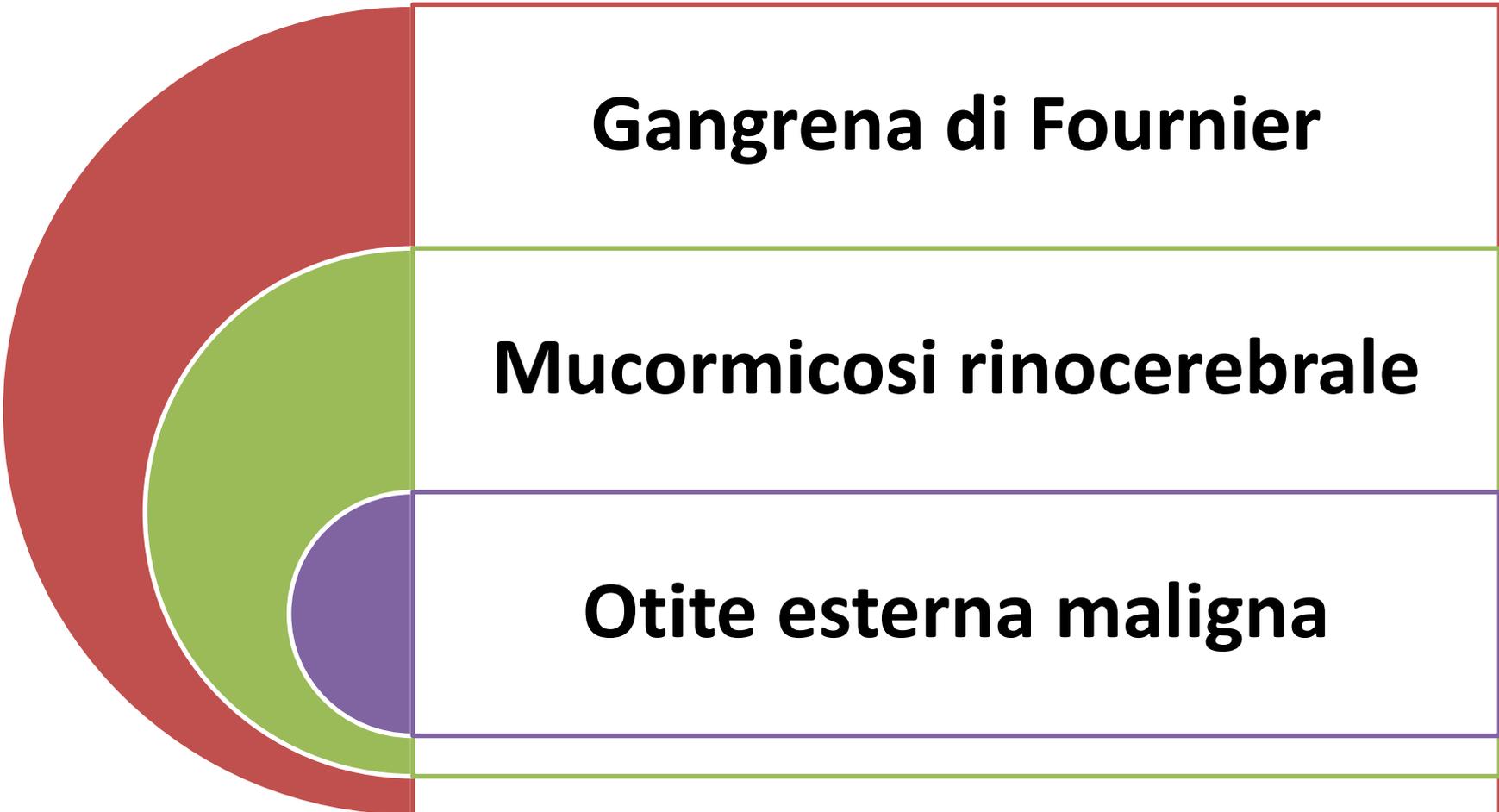
Chirillo F, Scotton P, et al. J Heart Valve Dis 2010;19:312-20

Meccanismi di alterata regolazione del sistema immunitario nei pazienti diabetici

MECCANISMI UMORALI	MECCANISMI CELLULO-MEDIATI
Diminuito livello di C4	Difetto di chemiotassi e fagocitosi dei neutrofili
Livelli elevati di TNF- α , IL-6 e IL-8	Diminuita risposta proliferativa dei linfociti in risposta a stimolo infettivo
	Diminuita migrazione dei neutrofili nei tessuti denervati (a causa della neuropatia periferica)

Adattata da Dryden M, et al. Clin Microbiol Infect 2015;21:S27-S32

Infezioni atipiche nel paziente diabetico



Gangrena di Fournier

Mucormicosi rinocerebrale

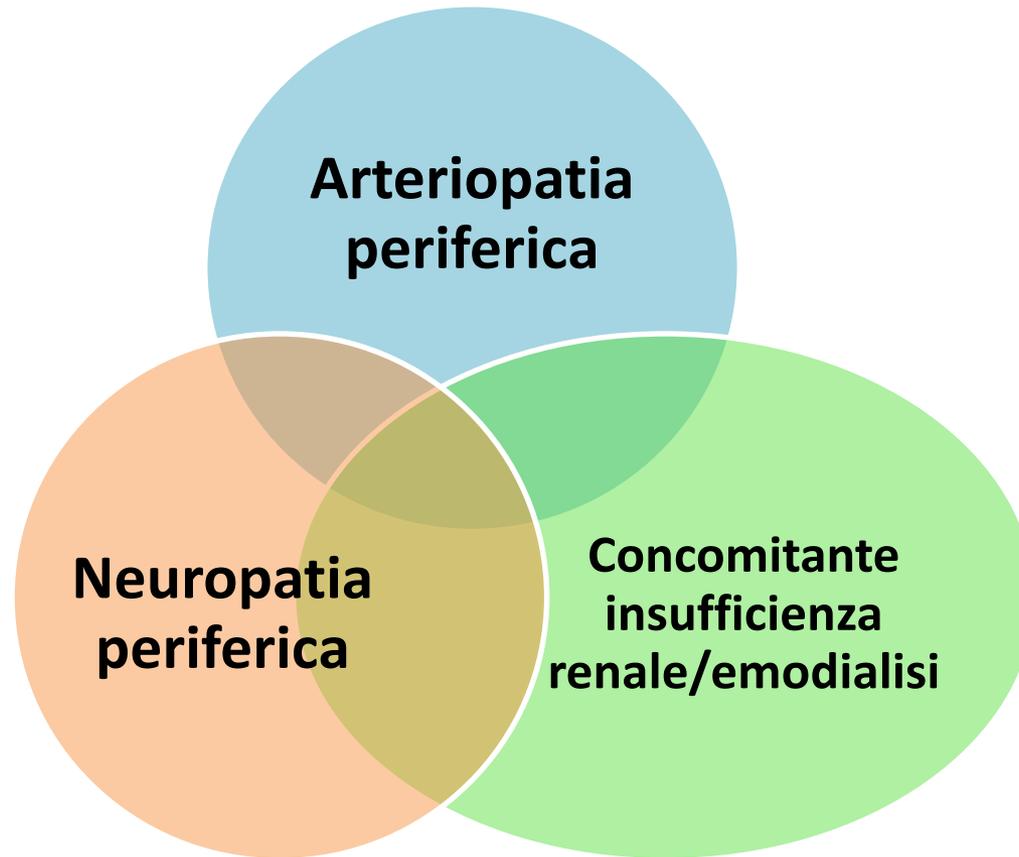
Otite esterna maligna

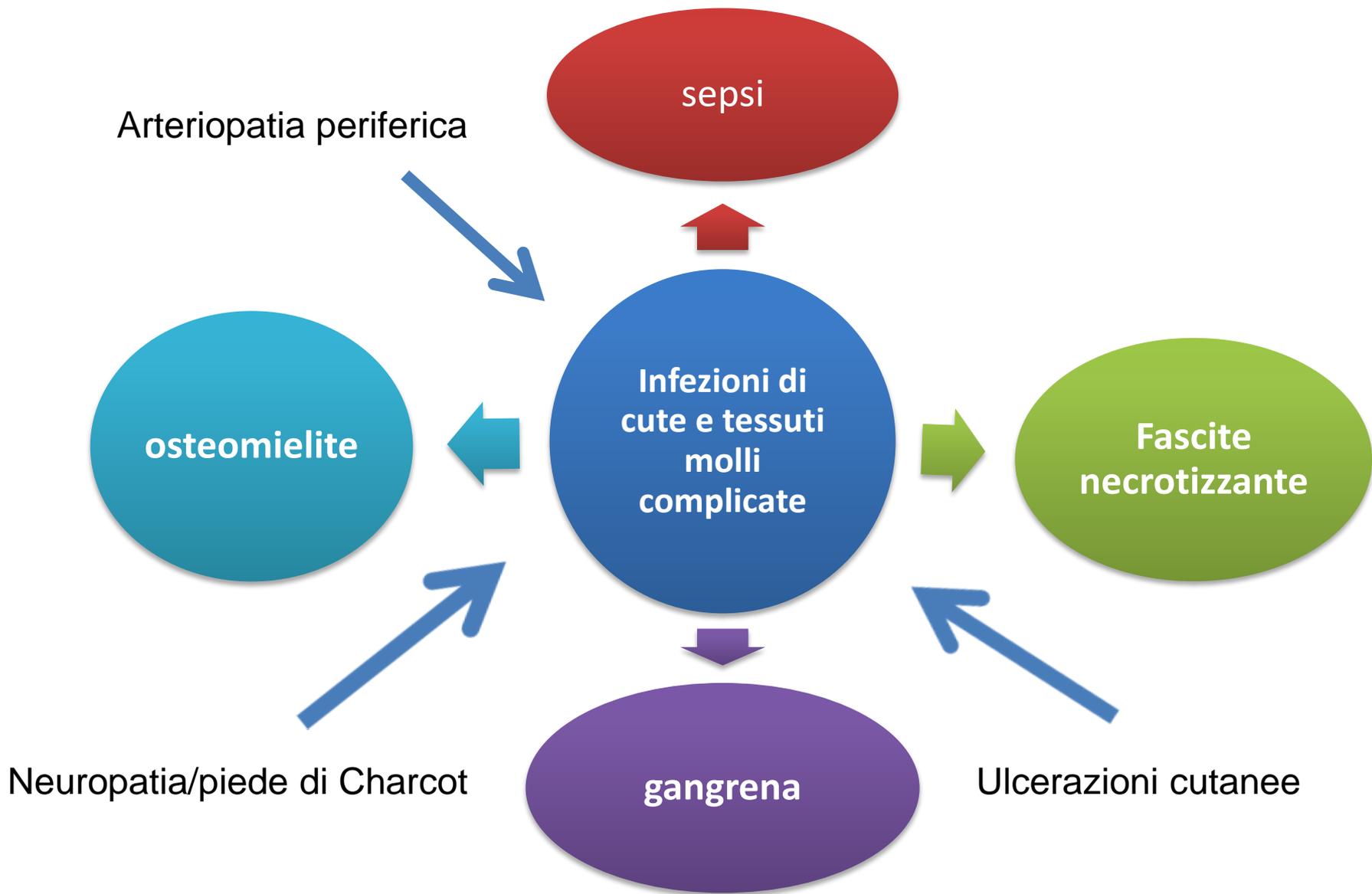
Infezioni comuni con frequenza più elevata nei pazienti diabetici

Tipo infezione	OR (95% CI)
Osteomielite	4,39 (3,80 – 5,06)
Sepsi	2,45 (2,23 - 2,68)
Infezioni post-operatorie	2,02(1,80 – 2,27)
Cute e tessuti molli	1,81 (1,76 – 1,86)

Shah BR, et al. Diabetes Care 2003;26:510-513

Diabete mellito e fattori ostacolanti la guarigione dei processi infettivi





Infezioni di cute e tessuti molli (cSSTI)

- *S. aureus* è il patogeno più comune nelle cSSTI
- I dati del programma SENTRY (1998-2004) hanno mostrato che *S.aureus* era il patogeno responsabile in 1/3 dei casi in Europa e nella metà in Nord America

***Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A pooled analysis of five prospective, observational studies**

- Analisi di 5 studi prospettici su 3395 pazienti con sepsi da *S. aureus* in 20 centri, dal 2006 al 2011
- Pazienti diabetici: 856 (25,4%)

Caratteristiche	Diabetici	Non diabetici	P value
Età mediana	67	63	<0,0001
cSSTI	18,2%	13,5%	0,0008
MRSA	29,7%	17,4%	<0,0001

Diabete mellito e impatto sull'outcome delle infezioni di cute/tessuti molli da MRSA

- Analisi di 3 studi RCT di fase 3b/4 su 1056 pazienti con infezione da MRSA
- Confronto 1:1 linezolid vs vancomicina
- Pazienti diabetici: 349

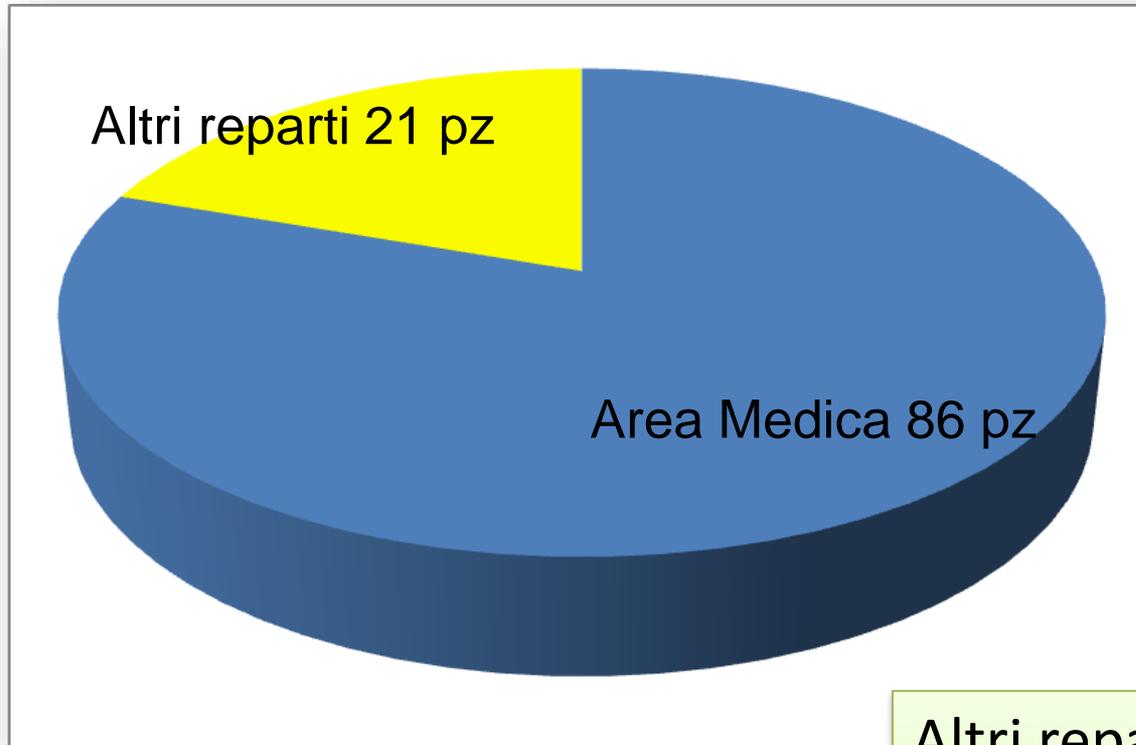
Caratteristiche	Diabetici	Non diabetici	statistica
Età media (SD)	59,2	47,4	
Cardiopatie	39%	18,3%	
IRC	26,9%	8,9%	
Durata ricovero (gg)	10,7	8,2	p<0,0001
Successo clinico	72,3%	85,8%	O.R. 0,4 (0,3 – 0,6)



Sepsi da *S. aureus* – ricoveri a Venezia 2013 - 2014

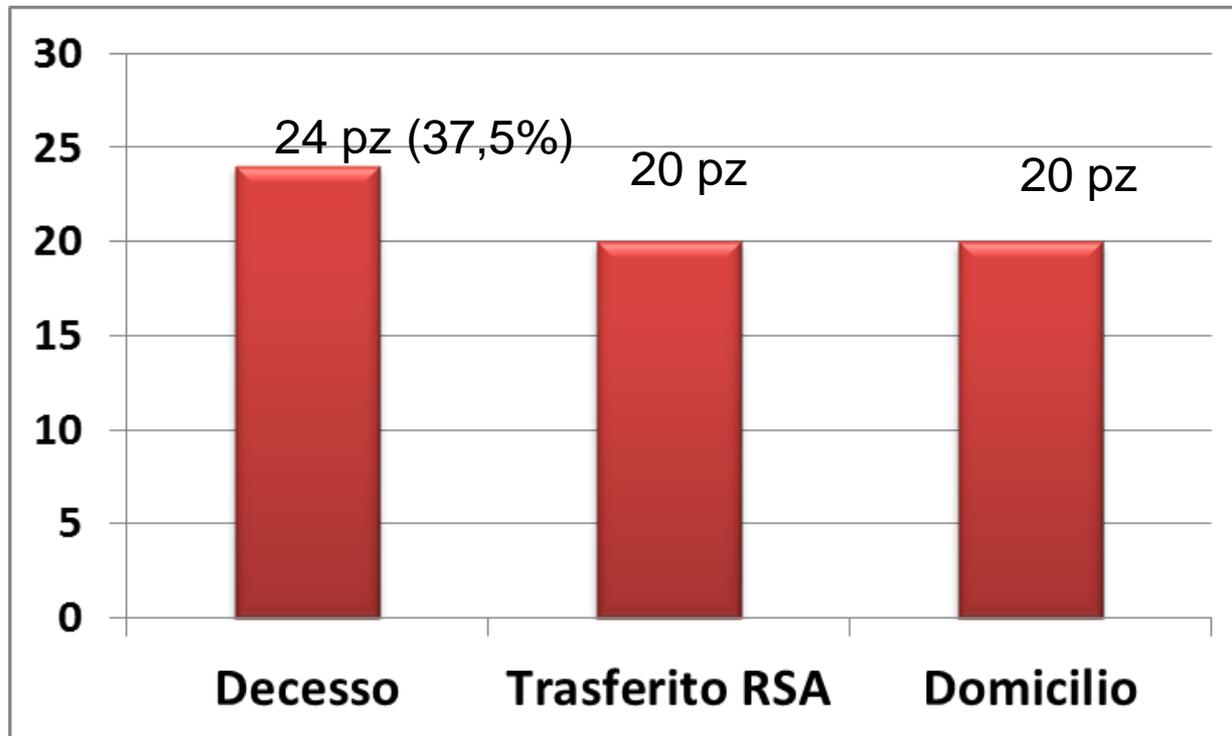
- No. Pazienti totali 109
- Pazienti con diabete mellito: 32 (29,4%)
- Età media: 70,8 anni (DS 15,8)
- Durata ricovero: 29 giorni (IQR 17,5 – 55)
- Mortalità intra-ospedaliera: 37,5%
- Sepsi da MRSA: 55/109 (50,6%)
- Localizzazioni d'organo: 31 (28,4%)

Reparti di provenienza

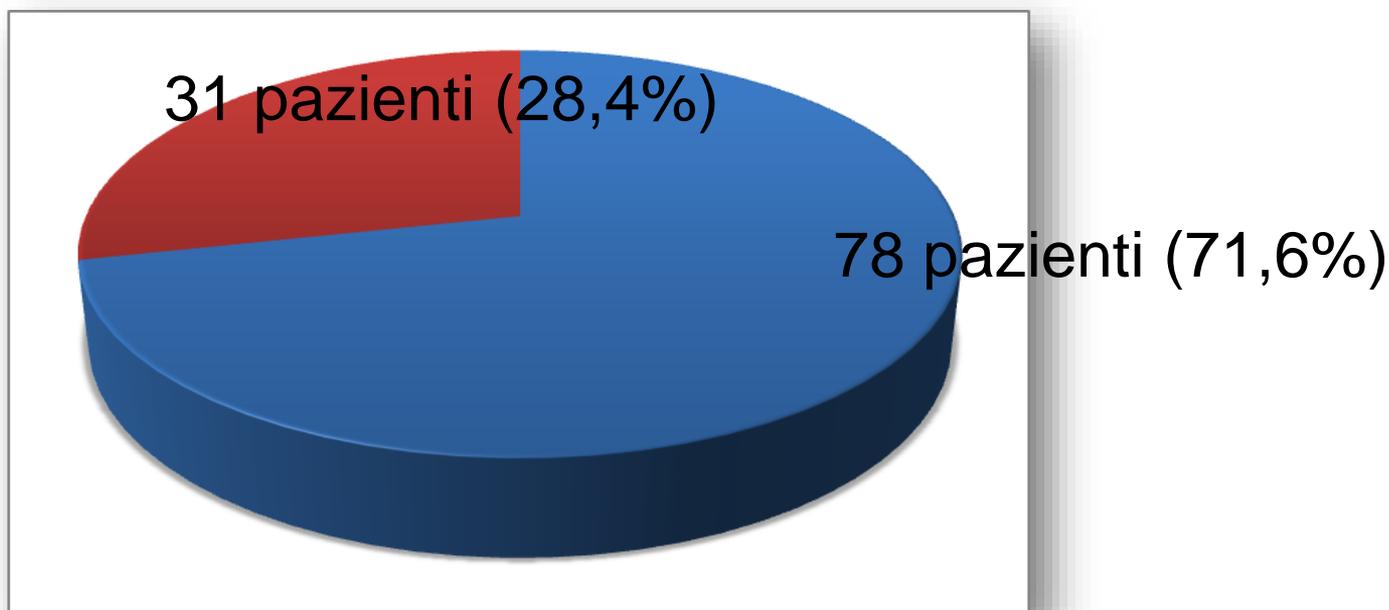


Altri reparti
Chirurgia 8
Rianimazione 9
Pronto Soccorso 4

Esito clinico alla dimissione

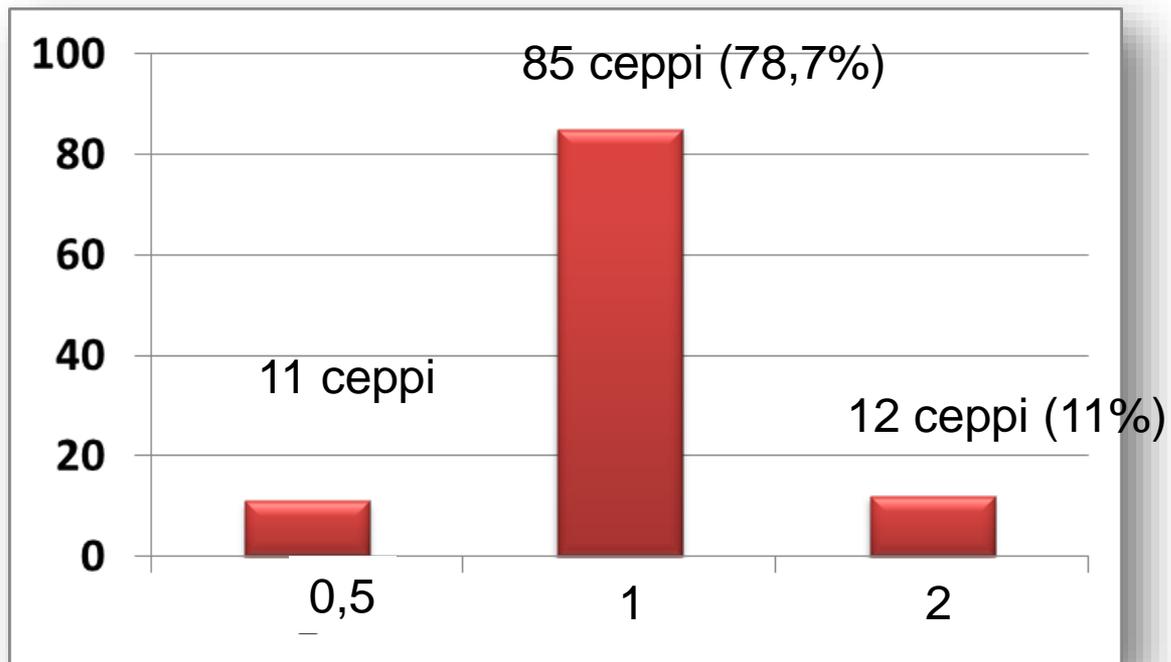


Sepsi e localizzazione d'organo



31 pazienti con sepsi e altra localizzazione (in prevalenza SSTI e osteomieliti)

Distribuzione delle MIC per vancomicina



Sepsi da MRSA e impatto clinico

Outcome	OXACILLINA-S	OXACILLINA-R	P value
Decessi	4/29 (13,8%)	20/34 (58,8%)	P<0,001
Durata ricovero (media gg)	31,8	49,6	P = 0,072

Sepsi da MRSA nel paziente diabetico

Outcome	Diabete	Altri pazienti	P value
Arteriopatia	8/32 (33%)	4/77 (5,5%)	P<0,001
IRC	7/32 (21,9%)	14/77 (18,2%)	P = n.s



S. aureus e infezioni del piede
diabetico

L'infezione del piede diabetico: epidemiologia

- In Gran Bretagna dal 1996 al 2005 il numero di amputazioni minori nei pazienti con diabete tipo II è raddoppiato
- Il numero di amputazioni maggiori è aumentato del 40%
- Mortalità a 5 anni dopo amputazione di un piede simile a quella delle neoplasie più aggressive

L'outcome nell'infezione del piede diabetico

- Studio prospettico su 291 pazienti in 38 centri specializzati
- >95% neuropatia periferica; 50% con osteomielite
- Durata media ricovero: 3 settimane
- Amputazioni: 35%
- Dopo un anno altri 19% hanno subito un'amputazione
- Guarigione completa <30%

Infezioni da MRSA del piede diabetico

- **Tempi di guarigione della ferita più lunghi**
- **Prolungata degenza in ospedale**
- **Minore efficacia della terapia antibiotica (i trials su infezioni di cute e tessuti molli in diabetici vs NON-diabetici)**
- **Maggior ricorso ad interventi chirurgici demolitivi**
- **Maggiori tassi di fallimento**

Infezioni da MRSA del piede diabetico: quando trattare (2012 IDSA Guidelines)

- Storia di precedente infezione da MRSA o colonizzazione nell'anno precedente
- Prevalenza locale di isolati di MRSA elevata (almeno 50% nelle infezioni di cute/tessuti molli moderate)
- Infezione severa tale che una terapia empirica inappropriata implichi un rischio di outcome sfavorevole elevato

Terapia adiuvante nelle infezioni del piede diabetico

fattori di crescita (granulocyte-colony stimulating factor) ?

ossigenoterapia iperbarica ?

Terapia a pressione negativa ?

**Obiettivo: evitare l'amputazione dell'arto se
circolo arterioso periferico non compromesso**



Caso clinico - donna di 62 anni
Ricovero a novembre 2014 per febbre e
tumefazione dolente piede destro

Esami ematochimici	Risultato
Leucociti	14520/mmc
Proteina C Reattiva	20,88 mg/dL
Glicemia	280 mg/dL
Creatinina	1,22 mg/dL
VFG	48 mL/minuto
Glucosio urinario	>300 mg/dL

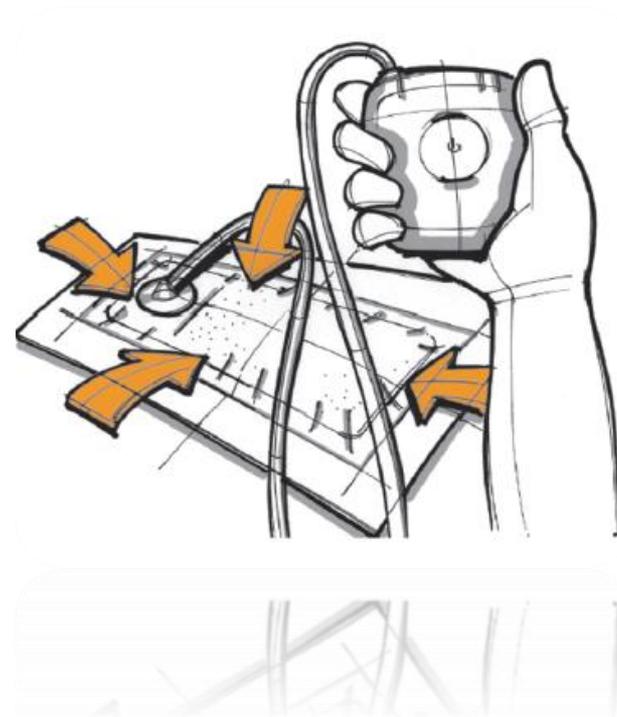
Coltura di essudato piede destro/Emocolture (12.11.14) S. aureus

Antibiotici	Sensibilità
Oxacillina	S
Rifampicina	S
TMP-SMX	S
Ciprofloxacina	S
Daptomicina	S
Vancomicina	S

Caso clinico



Terapia a pressione negativa



Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial

Caratteristiche	Pazienti trattati con NPT	Medicazioni convenzionali	<i>p</i> value
No. pazienti	77	85	
Guarigione completa	43 (56%)	33 (39%)	<i>P</i> = 0,040
Tempo di cicatrizzazione completa	Inferiore nel gruppo trattato con NPT		<i>P</i> = 0,005
Tempo di formazione del tessuto di granulazione	Inferiore nel gruppo trattato con NPT		<i>P</i> = 0,002

Armstrong DG, et al. Lancet 2005;366:1704-10

Resource utilization and economic costs of care

Caratteristiche	Pazienti trattati con NPT	Medicazioni convenzionali	<i>p</i> value
No. pazienti	77	85	
No. Interventi chirurgici (debridment)	43	120	<i>P</i> < 0,001
No. Medio cambi medicazione	41 (6 – 140)	118 (12 – 226)	<i>P</i> = 0,001
Costo totale (\$)	25.954	38.806	

Armstrong DG, et al. Am J Surg 2008;195:782-788

Post Amputation Treatment by Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) in a Patient with Diabetes – Case Report

Michaela Knestele

Kliniken Ostallgäu-Kaufbeuren - Klinik Marktoberdorf (Marktoberdorf, GERMANY)



A: Spreading infectious diabetic foot ulcer on the bottom side of the left big toe.



B: After open amputation of the toe the large defect was treated with an alginate and on the following day (= Day 0) NPWT was started.

Conclusioni

- **Le infezioni invasive da *S. aureus* costituiscono tuttora un burden rilevante sia in ambito comunitario sia nosocomiale**
- **I pazienti diabetici con infezioni da MRSA sono spesso gravati da maggiori comorbidità, età avanzata, e tassi di mortalità maggiori**
- **Rilevanza delle infezioni di cute e tessuti molli nel paziente diabetico, spesso complicate da neuropatia e vasculopatia**
- **Necessità di un approccio multi-disciplinare e di co-operazione tra specialisti**



III CONGRESSO TRIVENETO DI MALATTIE INFETTIVE E MICROBIOLOGIA

Mestre-Venezia, 31 ottobre 2015



Infezioni invasive da *S. aureus* nel paziente diabetico:
aspetti clinici, complicanze e necessità di approccio
multidisciplinare

Dott. Pierluigi Brugnaro

Malattie Infettive, O.C. "SS.Giovanni e Paolo", Venezia;

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