



MEETING MULTIDISCIPLINARE

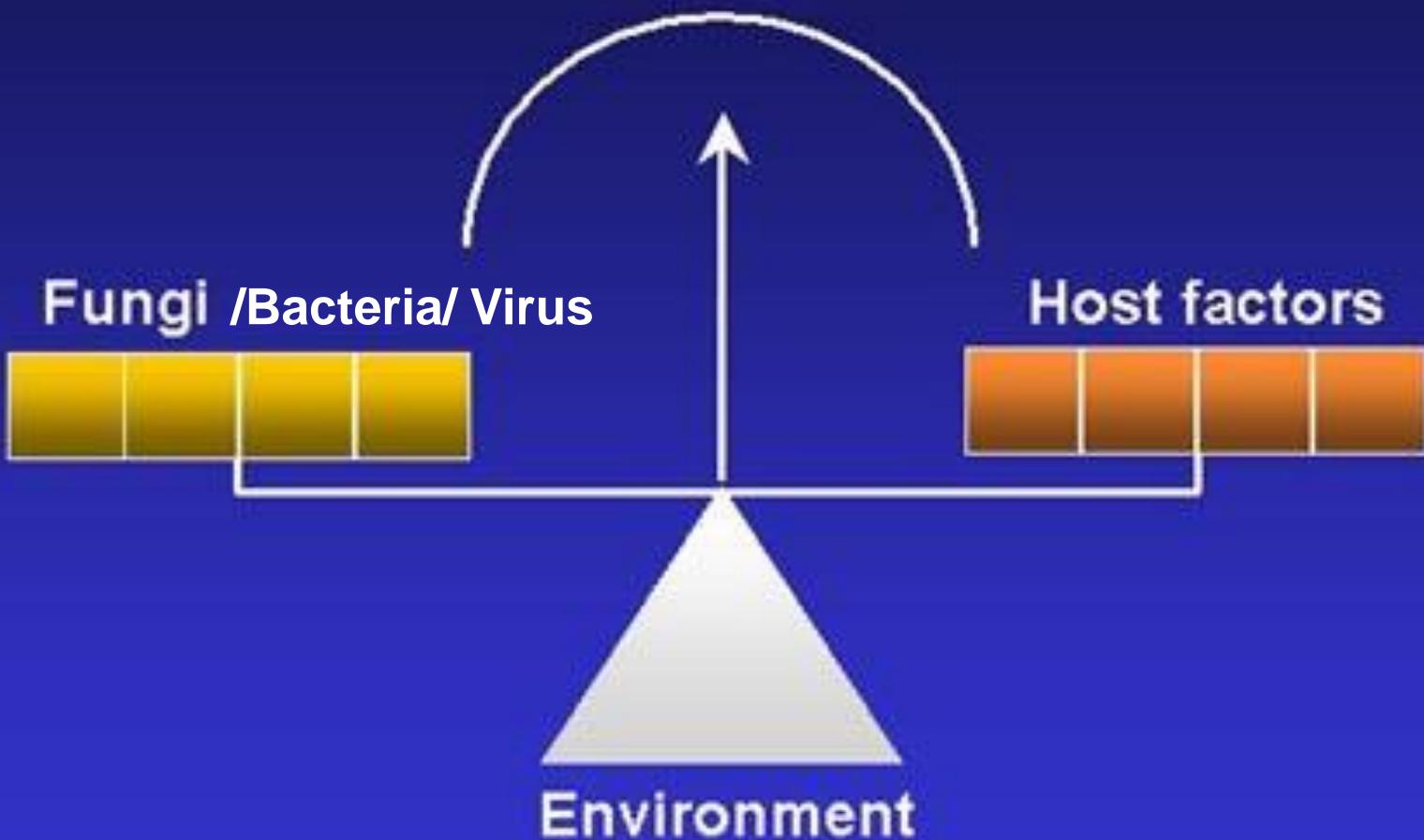
SUI MICRORGANISMI MULTIDRUG RESISTANT
E LE RELATIVE PROBLEMATICHE MICROBIOLOGICHE,
EPIDEMIOLOGICHE, DIAGNOSTICHE E CLINICHE

CEUB || BERTINORO- 27 NOVEMBRE 2019

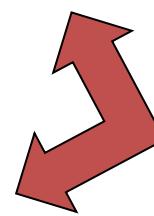
**L' IMPATTO DELLE AMR NEL PAZIENTE
ONCO-EMATOLOGICO**

Lanza F- Rete Trapianti della Romagna

BALANCE BETWEEN INFECTIONS AND HOST



MALATTIE ONCO-EMATOLOGICHE

- MP: NEUTROPENIA (< 500/uL) ,
 - LP: LINFOOPENIA (disease-related)
 - DEFICIT IMMUNITA' UMORALE (ipogamma) e CELLULO MEDIATA (CD4penia) /LNH)
disfunzione linf T e B.
 - 1) correlata alla malattia;
 - 2) secondaria alla chemioterapia
 - **Effetti iatrogeni chemioterapia/antibiotici**
neutropenia di diversa durata ; farmaci target che distruggono cellule immunitarie, CAR-T (atg chimerici), **mucosite severa** con distruzione barriere (EE, EO, ecc)
- 

RISK FACTORS FOR INFECTIONS

Iatrogenic effects on the immune system

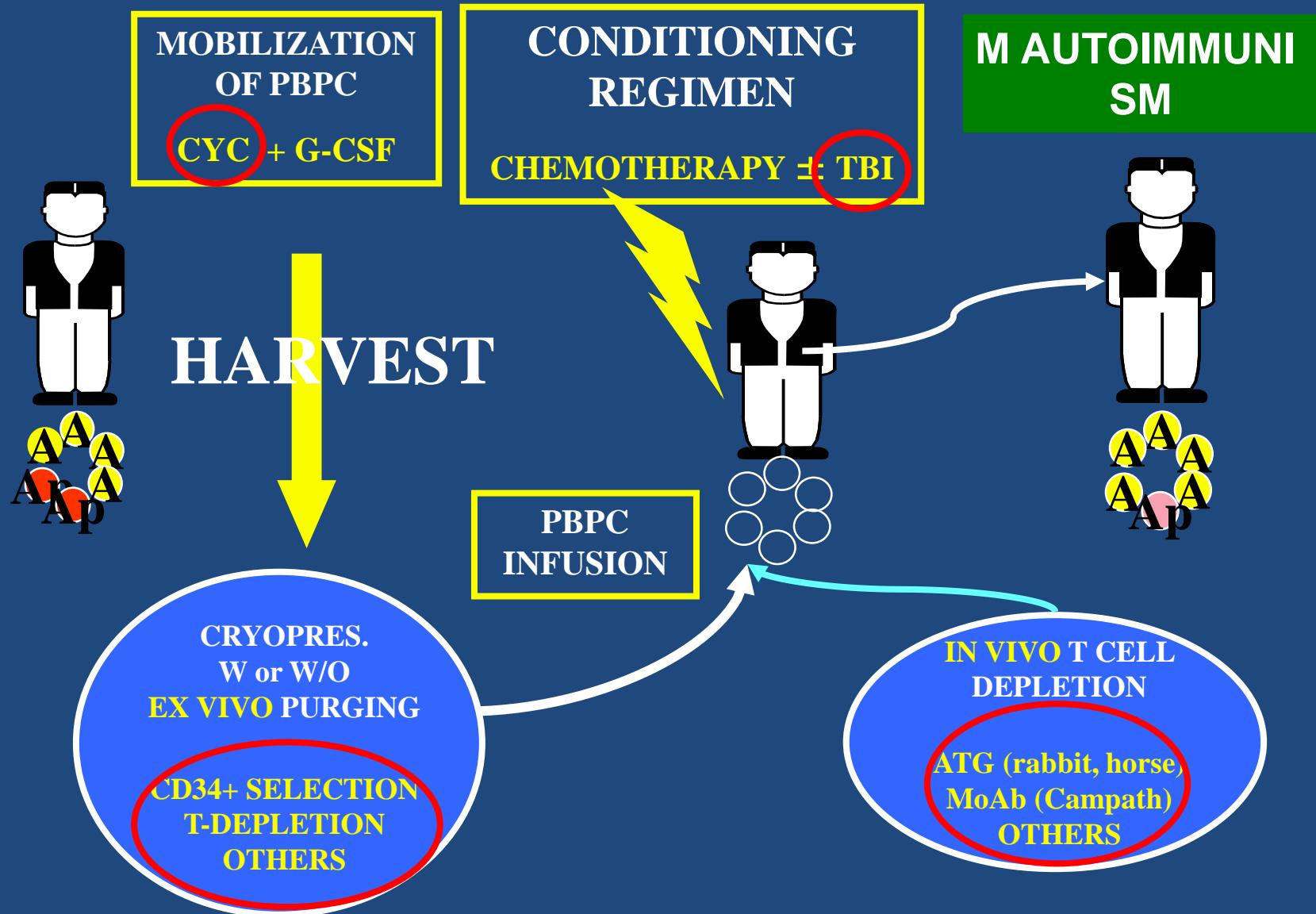
- Chemotherapy
agent, dose, duration
- Radiotherapy
- Corticosteroids
- Immunosuppression

Other risk factors

- CMV
- Antibiotics
- Central venous lines
- Mucositis
- TPN/ Malnutrition
- Hospital environment



High dose chemotherapy or intensive Immunosuppression Followed By AutoSCT



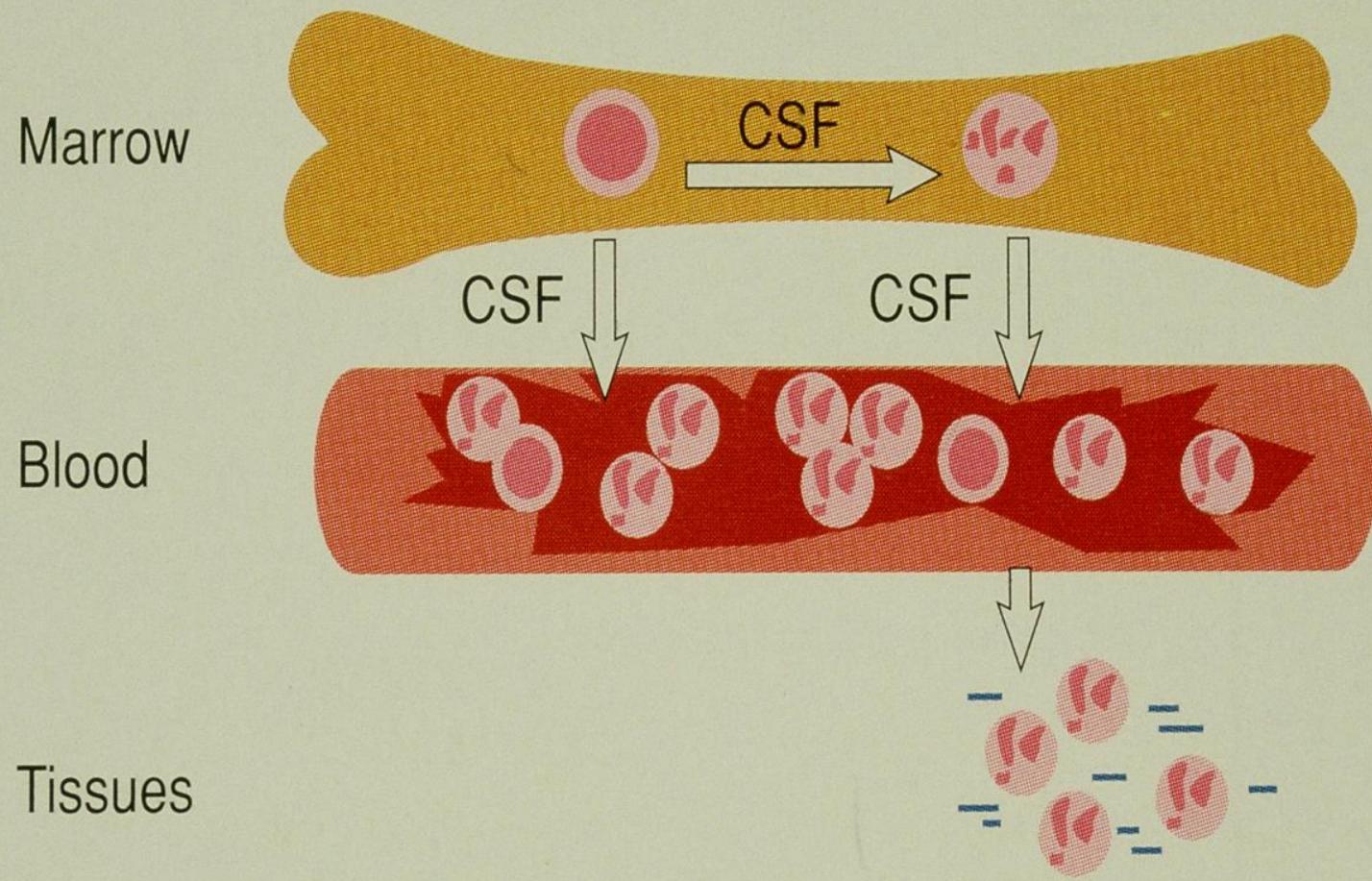
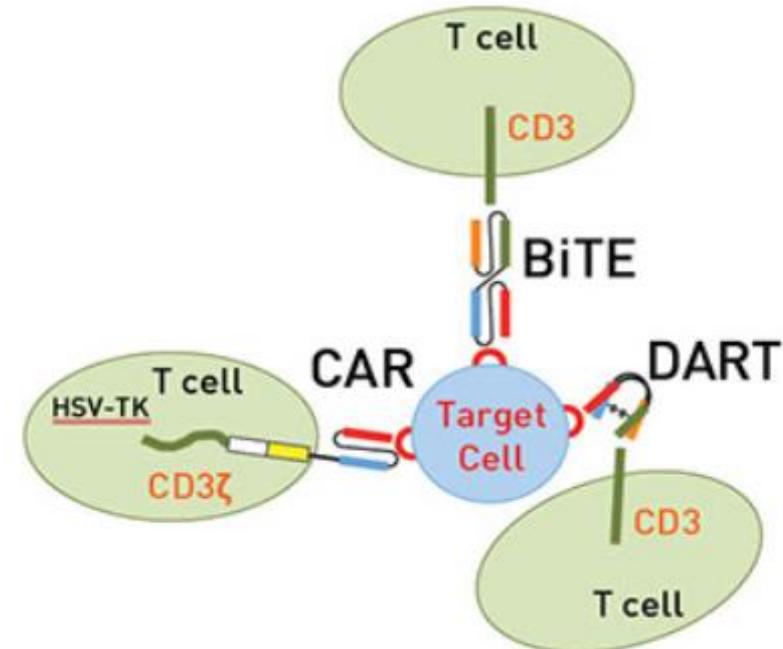
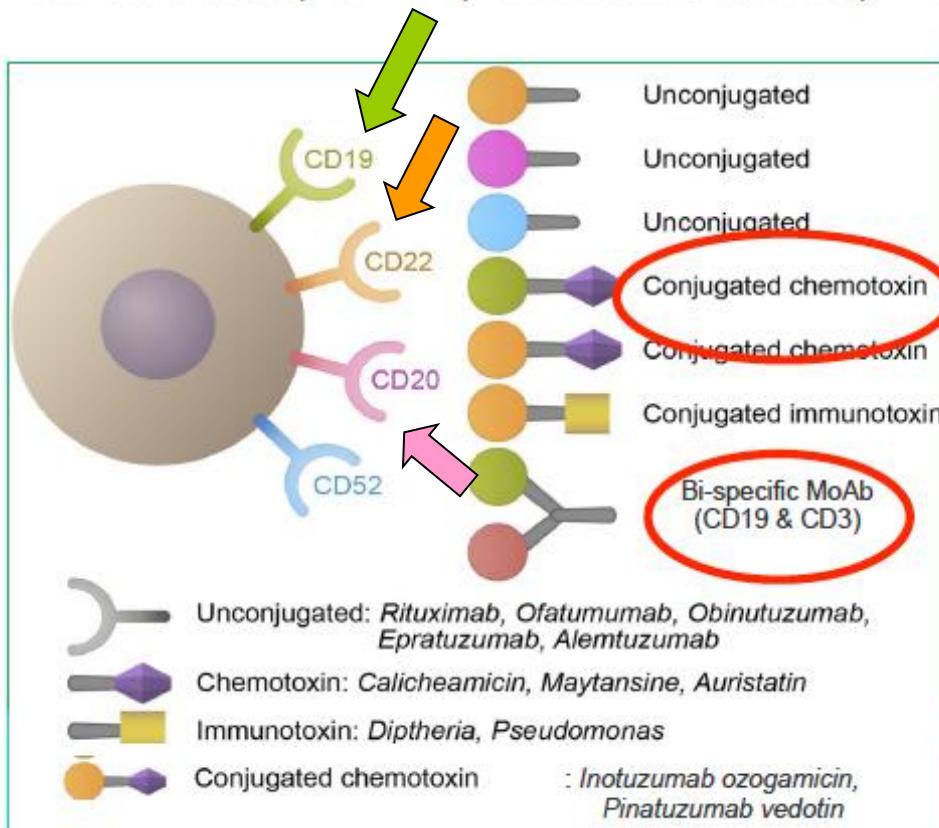


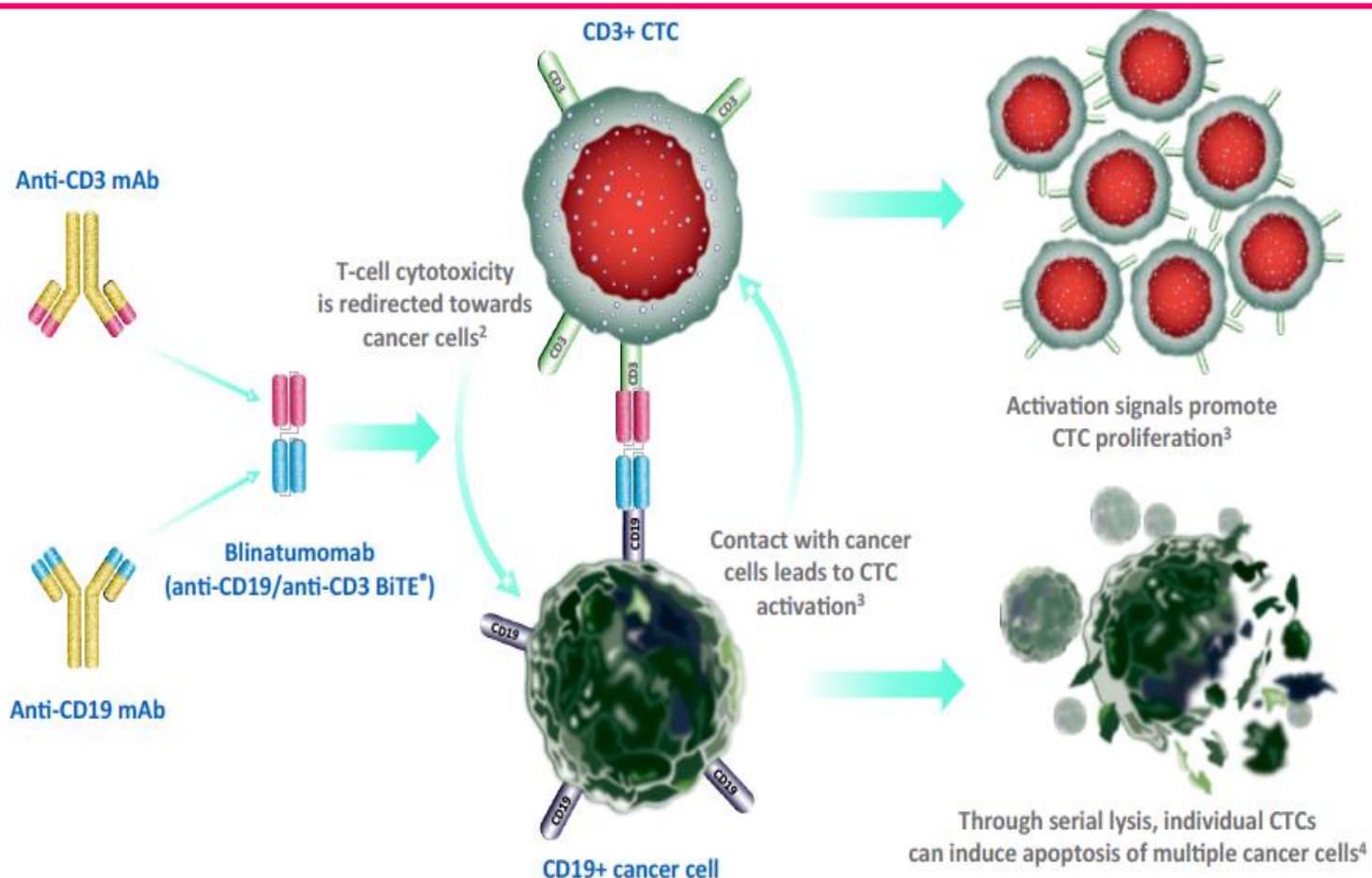
Figure 2. A schematic overview of the effects of filgrastim. Filgrastim shortens the marrow maturation time and leads to early exit of the developing neutrophils from the marrow into the blood. By increasing blood counts and the total neutrophil supply filgrastim can enhance the tissue neutrophil response. Through these effects, filgrastim may accelerate clearance of infections.

NOVEL ANTIBODIES

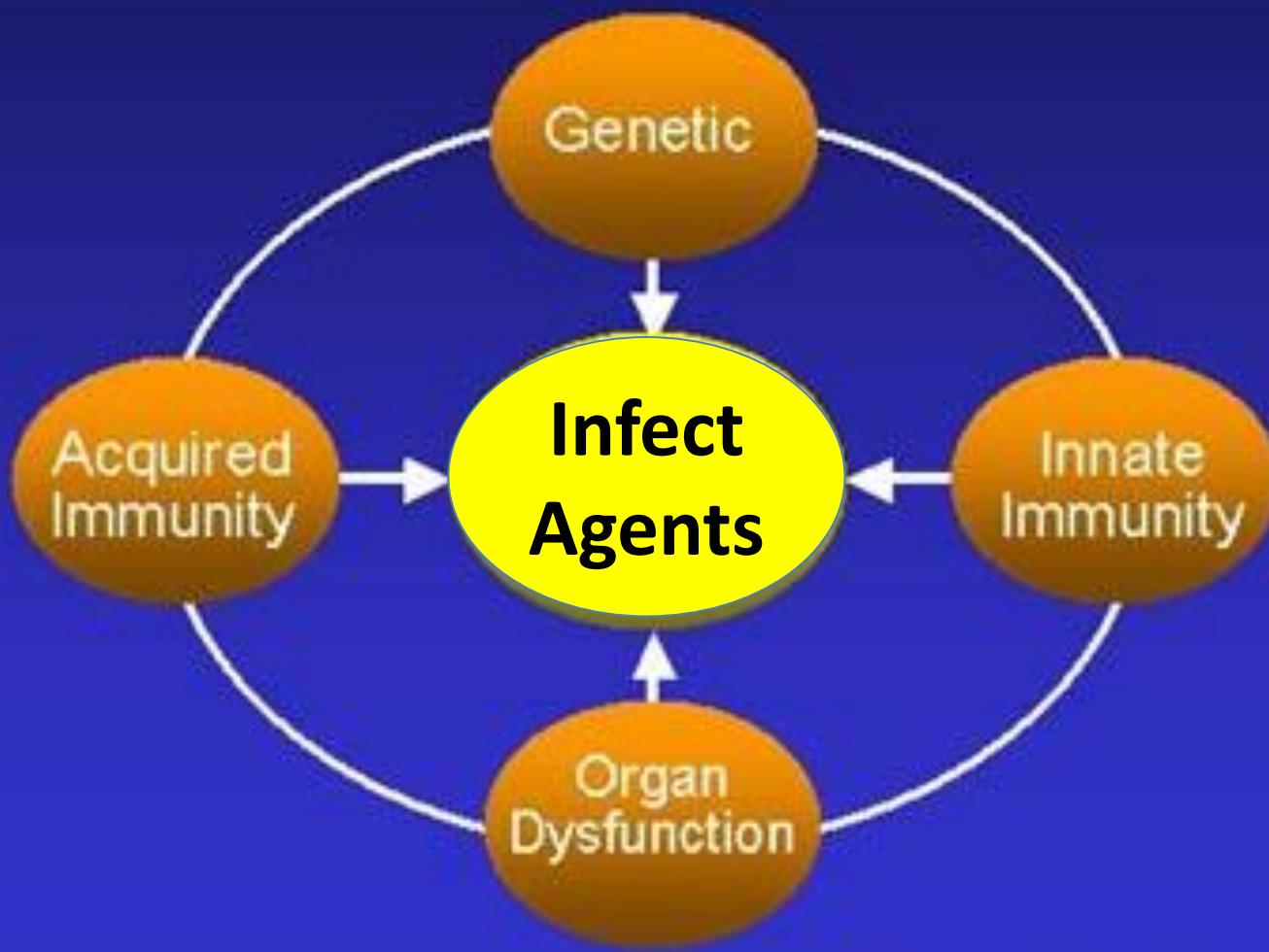
Antibodies, ADCs, immunotoxins, BiTEs, DARTs, CAR-T cells^{1,2}



2018 Blinatumomab: A BiTE® antibody designed to direct cytotoxic T-cells to CD19-expressing cancer cells



HOST FACTORS INFLUENCING THE RISK FOR INVASIVE INFECTIONS

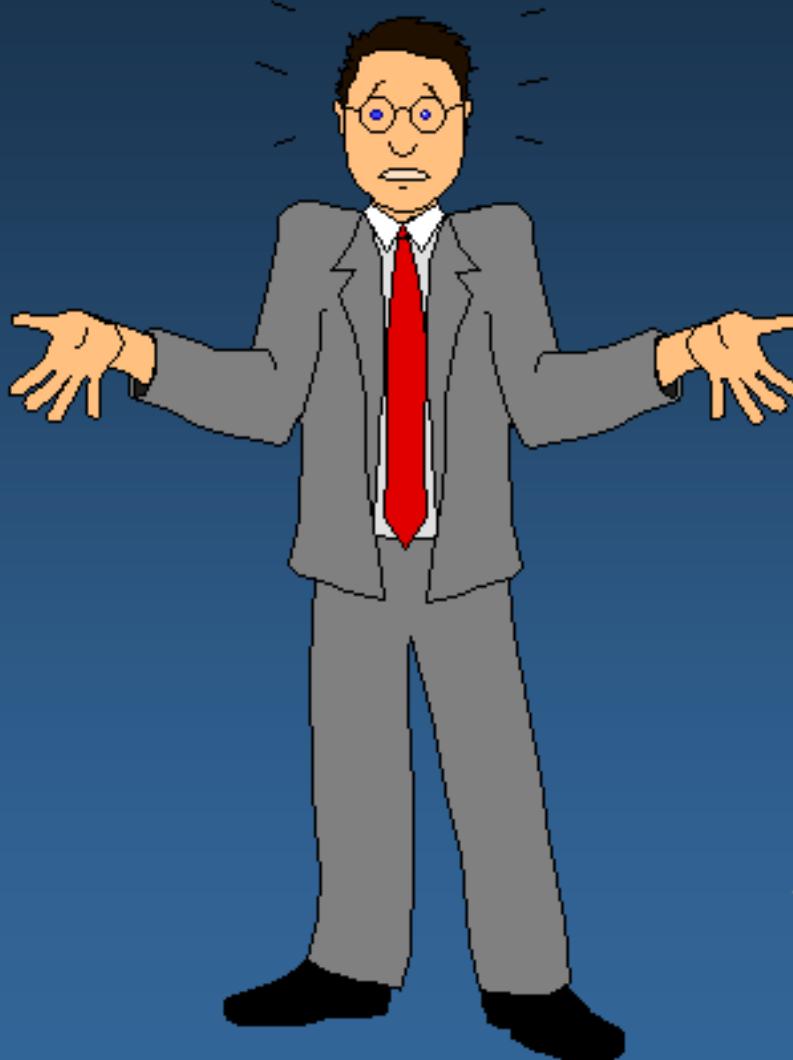


How to diagnose? How to treat?

FUO

New pulmonary
infiltrates

Disseminated
aspergillosis



SNC
localization

candidemia

Hepato-
splenic
candidiasis

RACCOMANDAZIONI GRUPPO AREA VASTA ROMAGNA

PAZIENTE AD ALTO RISCHIO

- **LMA** in induzione, consolidamento, salvataggio e trapianto autologo
- **Mielodisplasia** in terapia ad alte dosi
- **Aplasia midollare** in tp immuno-soppressiva

LEVOFLOXACINA 500 mg ogni 24 h
dall' inizio atteso della neutropenia fino
alla risoluzione

PAZIENTE A RISCHIO INTERMEDIO

- Trapianto di midollo autologo in Mieloma Multiplo e Linfoma
- Linfomi e Leucemie Linfatiche Croniche sottoposti a più linee di tp, a tp sequenziali ad alte dosi, a tp con anticorpi monoclonali
- LAL sottoposta a cicli di chemioterapia intensiva o di salvataggio
- Terapia con analoghi delle purine

Profilassi non indicata
*(possibilità di tp nel singolo caso in
relazione alla presenza di fattori di rischio
aggiuntivi)♦*

CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE (CRE): DEFINITION

CRE was defined as an Enterobacteriaceae isolate demonstrating resistance to any carbapenem (ertapenem, meropenem, imipenem and/or doripenem), based upon antimicrobial susceptibility testing (AST).

Carbapenem resistance was defined as an Ertapenem MIC ≥ 2 mcg/ml and Meropenem and/or Imipenem MIC ≥ 4 mcg/ml.

EUROPA 6%; ITALIA 33.9%

INCIDENZA AMR IN AUSLROMAGNA

Ravenna	2016 1sem	2016 2sem	2017 1sem	2017 2sem	2018 1sem	2018 2sem	2019 1sem
Enterobatt eriacee	7 (5)	15 (7)	16 (8)	26 (10)	10 (5)	11 (5)	9 (6)
KPC	1	3 (1)	8 (3)	16 (2)	5 (1)	4 (2)	1
ESBL	3 (3)	7 (4)	2	7 (5)	2(2)	5 (2)	4 (3)

In parentesi n. emocolture positive

MRSA 3 Casi in 3 anni; Candida geotrichum 2 casi (1 posto allo trapianto a Bo)
Enterococco faecium resistente alla Vancomicina

Rimini	2016 1sem	2016 2sem	2017 1sem	2017 2sem	2018 1sem	2018 2sem	2019 1sem
Enterobatt eriacee	3	2	3	8(4)	7 (5)	6 (3)	14 (10)
KPC	/	/	/	/	5 (1)	/	/
ESBL	1	2 (2)	3(3)	2 (1)	2(2)	1 (2)	5 (4)

In parentesi n. emocolture positive

GIUGNO 2019 Ambito di Ravenna

n. pazienti coinvolti: 33

n. materiali biologici positivi: 36



N.B. Ogni giorno, in media, devono essere gestiti, presi in carico 1,1 pazienti

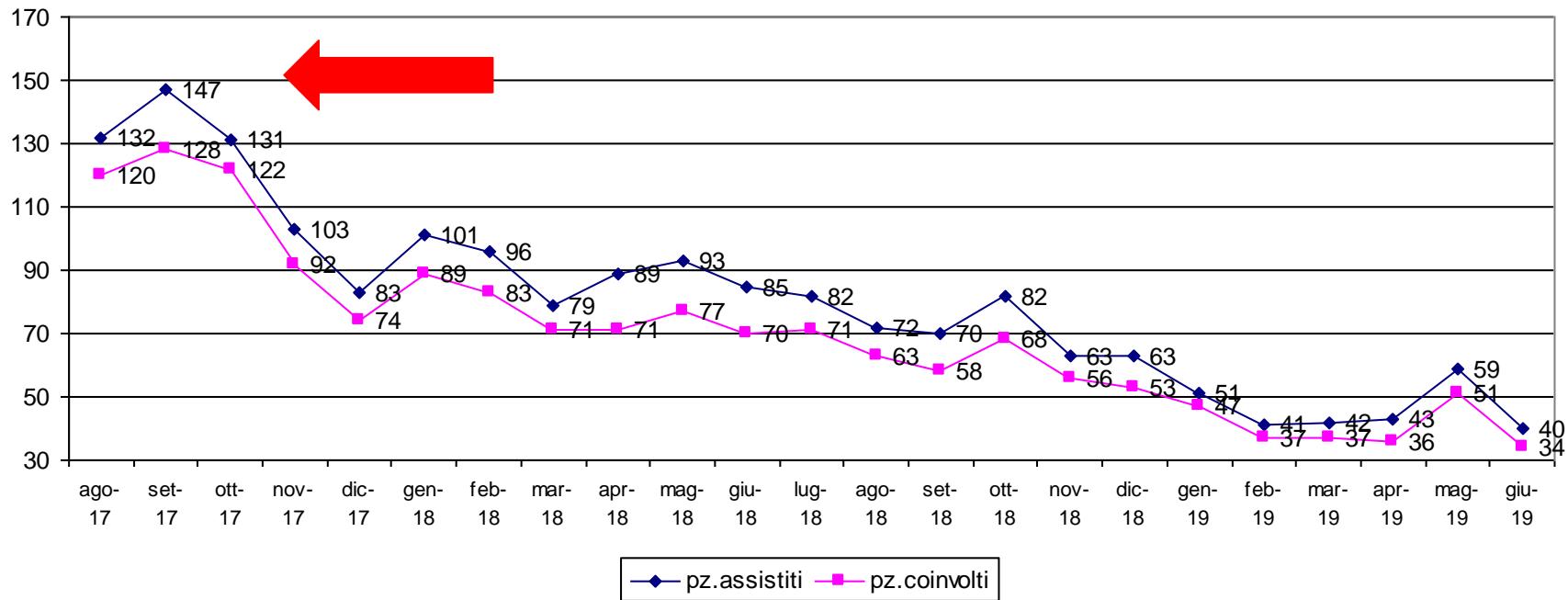
MICRORGANISMI ISOLATI	
Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae (KPC)	28
Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae (OXA 48)	2
Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae (tipo VIM)	1
Escherichia Coli (KPC)	3
Escherichia Coli (OXA 48)	1
Enterobacter aerogenes (KPC)	1

Mat. biologici

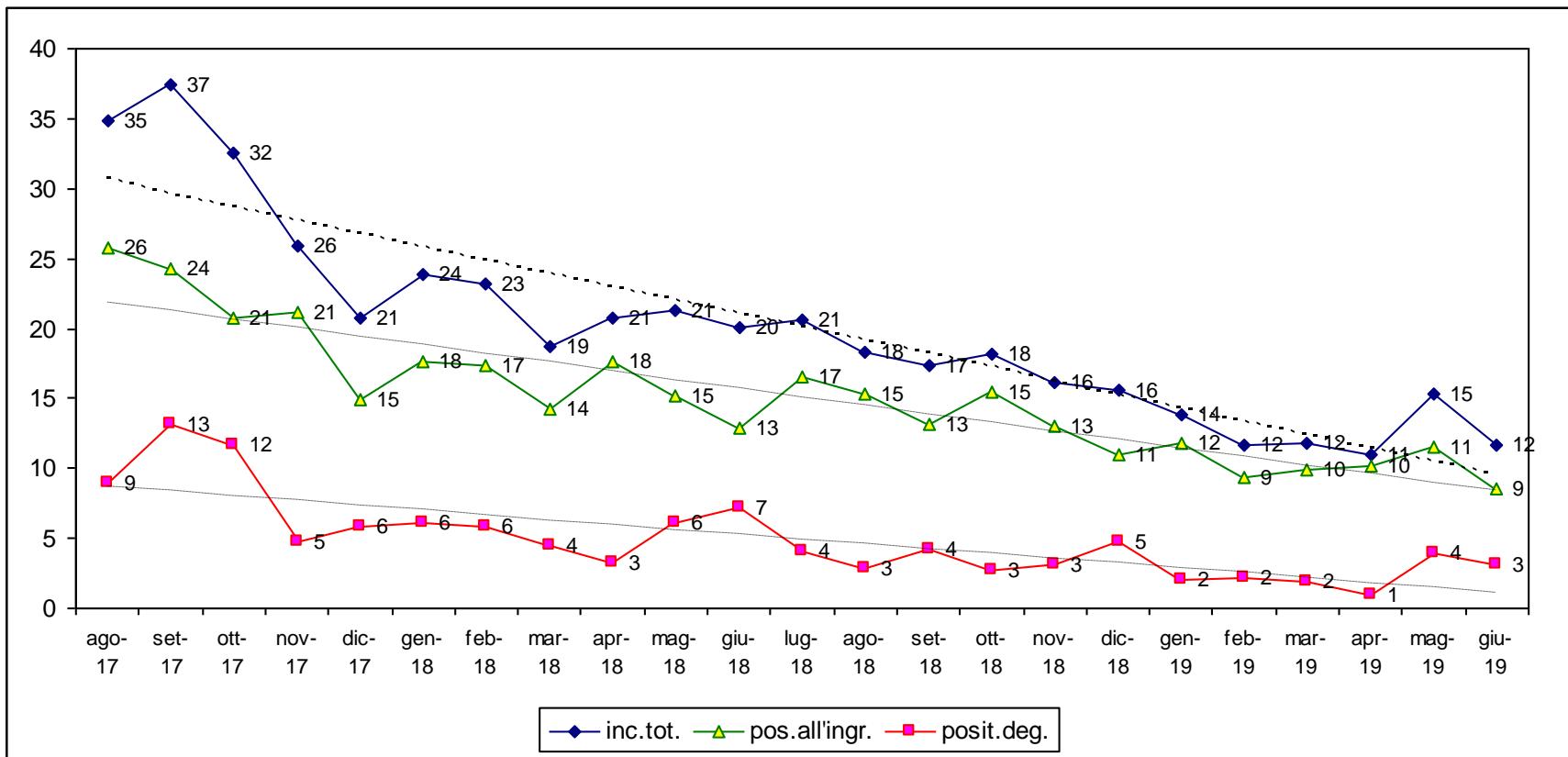
32 secreto rettale
3 urocolture 1 mitto interm 2 CV permanenza
1 BAL

Pazienti positivi per CPE assistiti (conteggiati i trasferiti fra reparti) e reali : RAVENNA

Ospedali pubblici ambito di Ravenna ricoverati con CPE



Incidenza CPE per 1.000 dimessi



GIUGNO 2019 Ravenna

U.U.O.O. con isolamenti	N° PZ
41-RA POSTACUTI DEG. 1	4
41-RA RIANIMAZIONE	4
41-RA MEDICINA 1P C	3
41-RA MEDICINA 4P C	2
41-RA MEDICINA 4P A	1
41-RA CHIRURGIA VASC. GEN IVP	1
41-RA CHIR. TORACICA DEG.	1
41-RA GASTROLOGIA	1
41-RA LUNGODEGENZA CERVIA	1
41-RA NEFROLOGIA	1
41-RA NEFROLOGIA Day-Service	1
41-RA U.T.I.C.	1
41-RA UROLOGIA	1
41-RA DOMUS NOVA	1
Totale pazienti (contando i trasferiti)	23

n. pz reali = 19

n. materiali biolog = 19

Materiali biologici

N. 1 BAL

N. 3 Urinocoltura = 1 mitto interm.+ 2 CV perm

N. 17 TR

Microrganismi

N. 18 Klebsiella pn. (KPC)

N. 1 klebsiella pn. (tipo VIM)

N. 1 Escherichia coli (KPC)

N. 1 Enterobacter aerogenes (KPC)

Nuovi casi 10

Colonizzati 7

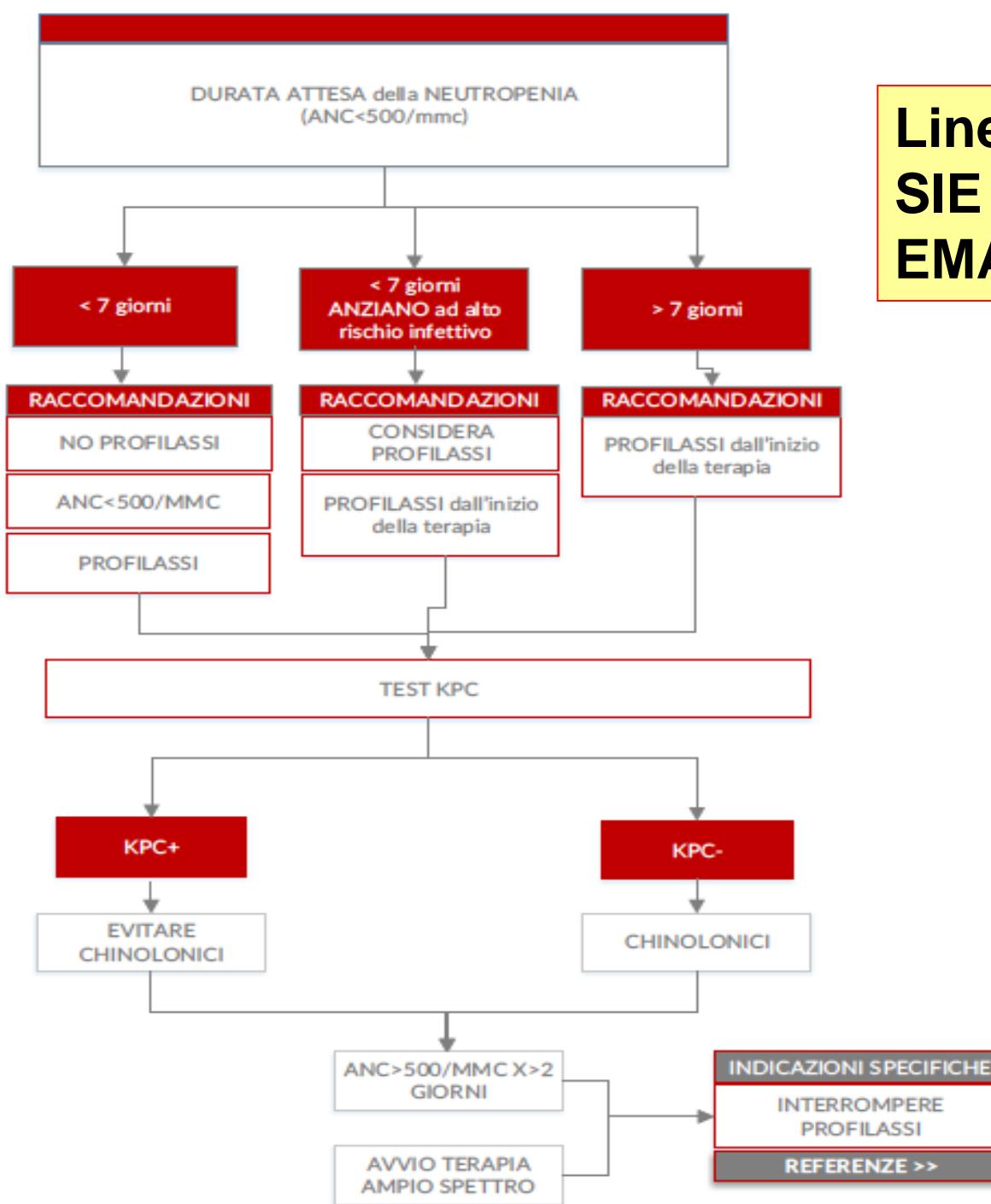
RAVENNA	gen	feb	mar	apr	mag	giu
chirurgia 4°p						
chirurgia 5°p				1		
chi.vasc					1	
cardiologia						
ematologia						
gastroenterologia						
lungo cervia	1			2		
medicina 1° p sett a					2	
medicina 1° p sett b						
medicina 1° p sett c						
medicina 4° p sett a		1			3	
medicina 4° p sett b	1					1
medicina 4° p sett c	2					1
med ord 3						
malattie infettive			2	2	1	
med urgenza					1	
neurologia						
post acuti						
rianimazione	1	4	2		3	
dialisi/ nefro			1			
utic						
medicina riabilitativa lu						
rianimazione lu						
medicina donne fa						
geriatria fa						
tot pz	5	5	5	1	10	7

Positivizzazioni durante la degenza

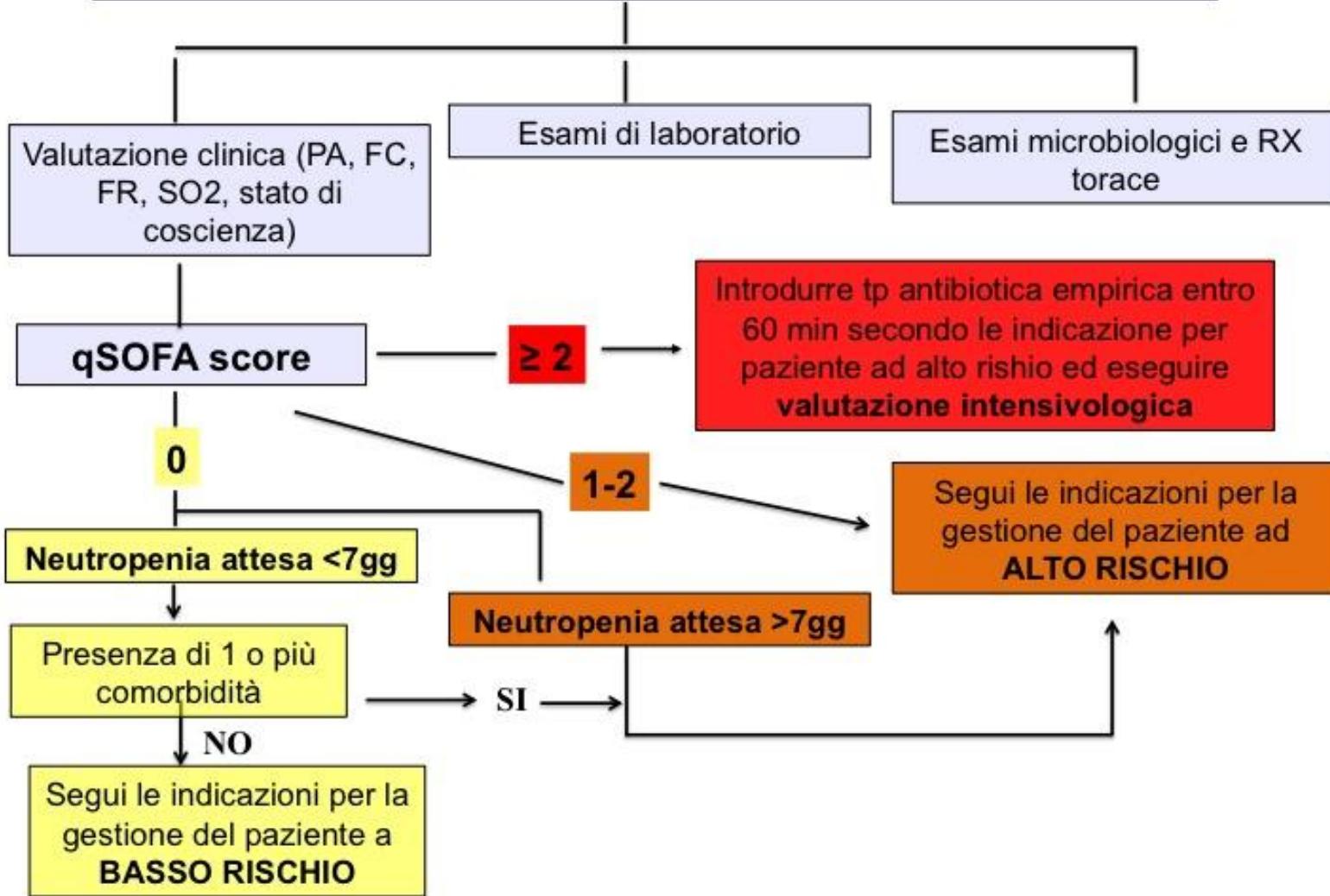
Positivizzazioni durante la degenza

RAVENNA	AGO 2017	SET	OTT	NOV	DIC	GEN	FEB	MAR	APR
CHIRURGIA 4° P	2		2						
CHIRURGIA 5° P					4	1		3	
CARDIOLOGIA	1	1	3						
EMATOLOGIA	3	2							
GASTROENTEROLOGIA							1		
LUNGO CERVIA	6	3	2		2		2		
MEDICINA 1° P sett A						1			1
MEDICINA 1° P sett B				2				2	1
MEDICINA 1° P sett C				2			1	2	3
MEDICINA 4° P sett A	1		1			1		1	
MEDICINA 4° P sett B		2	2		1				
MEDICINA 4° P sett C		1							
MALATTIE INFETTIVE					1	1			1
MED URGENZA		1	3	2					1
NEUROLOGIA		1					2		3
POST ACUTI							1		
RIANIMAZIONE	6	1	2	5	2	1	3	1	
DIALISI/NEFRO					1				
UTIC		3	1						
MEDICINA RIABILITATIVA LU								1	
RIANIMAZIONE LU		1							
TOT PZ	16	18	18	11	11	5	11	10	10

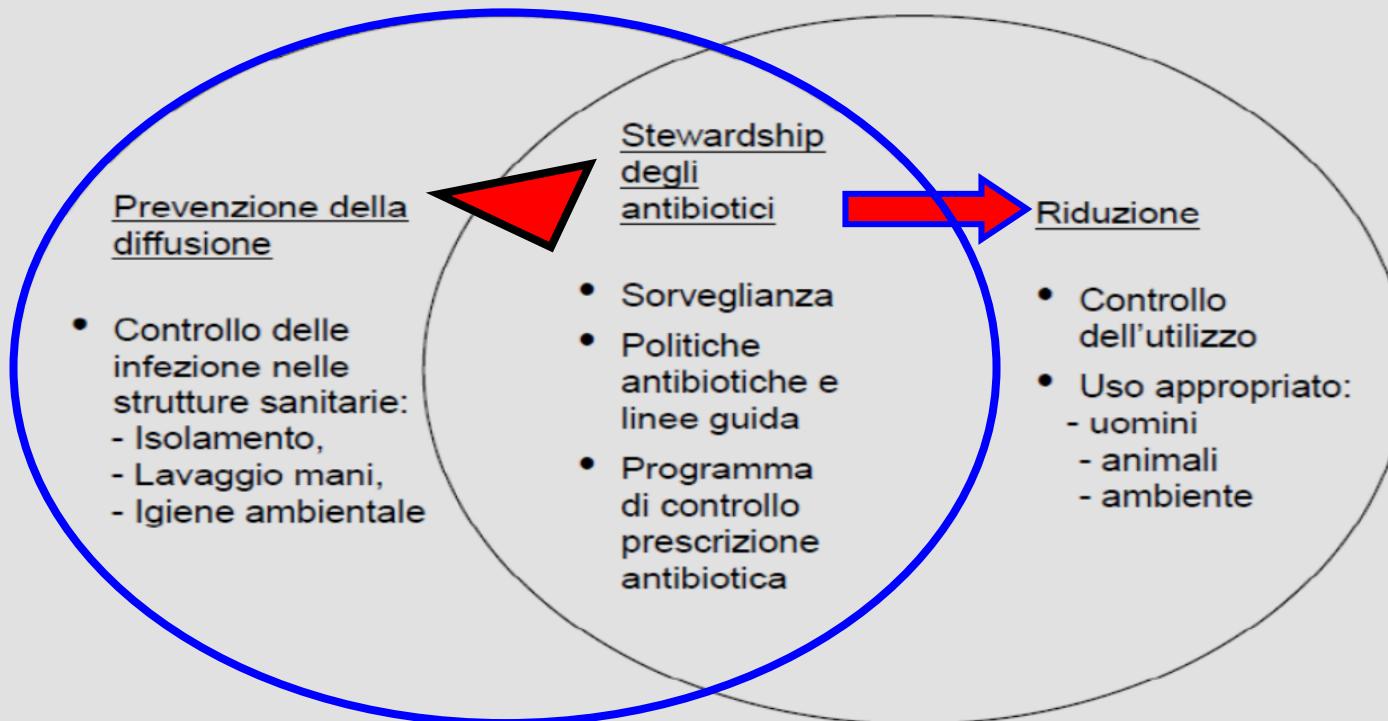
Linee guida SIE (SOC IT EMATOLOGIA)



Valutazione iniziale del paziente con neutropenia febbrale



Come contenere la resistenza agli antibiotici?



- Negli ospedali devono essere incoraggiati i protocolli di prescrizione per una razionalizzazione dell'utilizzo degli antibiotici.
- I programmi di ottimizzazione delle terapie antibiotiche “antimicrobial stewardship” sono utili a ridurre il rischio di resistenza batterica.
- Il laboratorio di microbiologia può aiutare i clinici nel trattamento antibiotico mirato del paziente

The MERINO trial: piperacillin-tazobactam versus meropenem for the definitive treatment of bloodstream infections caused by third-generation cephalosporin non-susceptible *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp

- No difference between the two groups regarding subsequent infections of drug-resistance bacteria or C. Difficile, but difference in mortality rate was significant.
- Twenty-three patients (12,3%) treated with pip-tazo died by 30-day mark compared with seven patients (3,7%) who had been treated with meropenem.
- **Pip-tazo was significantly less effective than MPN for potentially fatal BSI caused by ceftriaxone-resistant *E. coli* and *K. Pneumoniae* and should be avoided.**

Neutropenia febbrale (paziente ad alto rischio)		I scelta	II scelta/allergia
Terapia empirica	Paziente NON settico, senza fattori di rischio per MDR	Piperacillina/tazobactam	Vancomicina + gentamicina + metronidazolo
	Paziente settico o fattori di rischio per MDR	Vancomicina + Meropenem	Daptomicina + gentamicina + metronidazolo
	Paziente persistentemente febbile a 96 h	Aggiungere alla tp scritta sopra: Caspofungin	Aggiungere alla tp scritta sopra: Amfotericina B liposomiale
	Paziente noto per colonizzazione da MDR	<p><i>Terapia di combinazione ragionata:</i></p> <p>KPC type → Cefazidime/avibactam + Colistina</p> <p>Oxa48 like → Cefazidime/avibactam + Colistina</p> <p>MBLs → Cefazidime/avibactam + Colistina + Aztreonam</p>	

MDR GRAM-NEGATIVE BACILLI: RESISTANCE MECHANISMS AND THERAPEUTIC OPTIONS

Pathogen	Resistance mechanisms	Resistance phenotype	Therapy options
Escherichia coli	Extended-spectrum-beta-lactamases (ESBL)	All penicillins, narrow spectrum cephalosporins, oxymino-beta-lactams (cefotaxime, ceftazidime, cefepime), aztreonam	Carbapenems
Klebsiella pneumoniae	Carbapenemases (KPC, NDM)	All penicillins, cephalosporins, carbapenems	Polymyxins, Tigecycline (8% COLISTIN-RESISTANT)
Pseudomonas aeruginosa	Active efflux, porin loss, carbapenemases	Quinolones, aminoglycosides, anti-pseudomonal penicillins, cephalosporins, carbapenems	Polymyxins
Acinetobacter baumanii	Active efflux, porin loss, amp-C cephalosporinases, carbapenemases	Quinolones, penicillins, cephalosporins, carbapenems	Polymyxins, tigecycline

SPECTRUM OF BETA-LACTAMASE INHIBITORS

	Tazobactam	Avibactam	Vaborbactam	Relebactam
Class A narrow-spectrum				
Class A ESBLs				
Class A carbapenemases (KPC)	Red			
Some class C enzymes				
Some class D enzymes (OXA-48)	Red	Green	Red	Red
Class B enzymes (MBLs)	Red	Red	Red	Red

ANTIBIOTIC CHOICE DEPENDING ON GENOTYPE

	ESBL	AmpC	KPC	OXA	NDM
Carbapenems					
Ceftazidime-avibactam					
Ceftolozane-tazobactam					
Cefepime					
Colistin					
Tigecycline					
Aminoglycosides					
Piperacillin/tazobactam					
Fosfomicina					

NEW ANTIBIOTICS FOR CP-CRE

	KPC	OXA-48	VIM/IMP/NDM
Ceftazidime Avibactam			
Meropenem Vaborbactam			
Imipenem Relebactam			
Aztreonam Avibactam			
Cefiderocol			
Plazomicina			
Ervacycline			

TERAPIA MIRATA CARBAPENEM-SPARING IN INFEZIONI GRAVI DA GRAM-NEG

Urosepsi

Sepsi biliare

Infezioni addominali
complicate

HAV/VAP

Batteriemia

ANTIBIOGRAMMA MOLECOLARE

ESBL –
KPC –
MBL –
OXA –

ESBL +
KPC –
MBL –
OXA –

ESBL –
KPC +
MBL –
OXA –

ESBL –
KPC –
MBL +
OXA –



PIPERACILLINA
TAZOBACTAM

CEFTOLOZANE
TAZOBACTAM

CEFTAZIDIME
AVIBACTAM

CEFTAZIDIME
AVIBACTAM +
AZTREONAM

Rivalutazione 48/72 h (risposta clinica/microbiologica)

Conclusioni

- Le infezioni AMR in Ematologia sono un problema clinico crescente in Italia e a livello globale
- Le resistenze hanno un andamento e un profilo di rischio diverso da ospedale ad ospedale
- Le terapie antibiotiche devono essere individualizzate e un ruolo chiave è giocato dai dati Microbiologici
- La prevenzione gioca un ruolo chiave (esperienza di Ravenna)