

Un'infezione difficile in una paziente FC trapiantata di polmone

Dott.ssa Stefania Piconi
I Div Malattie Infettive
AO FBF-Luigi Sacco, Milano

Ceftazidime/avibactam protocollo compassionevole: esperienza Fondazione IRCCS Policlinico di Milano

Riferimento	Età	Tipo di infezione	Microrganismo	Primo trattamento	Trattamento con CAZ-AVI	Risultato
Urologia	63 M	Pielonefrite /sepsi	Kl pn ESBL+	carbapenemico	CAZ-AVI	guarito
Padiatria/FC	33 F	Ascesso cerebrale/batteriemia	B. cepacia multivorans II	Meropenem/cotrimoxazolo/levofloxacina	CAZ-AVI/meropenem/cotrimoxazolo	guarita
Tr fegato	56 M	Batteriemia+bile	Kl pn KPC+	Tigeciclina/fosfomicina/colistina	CAZ-AVI/colistina/fosfomicina	guarito→ritrapianto
Gastro/endo	62 F	Batteriemia in colangiocarcinoma	Kl pn KPC+	Meropenem/tigeciclina/amicacina	CAZ-AVI/gentamicina	guarita
Gastro/epato	64 F	Batteriemia+bile	kl pn KPC+	Tigeciclina/fosfomicina/colistina	CAZ-AVI/gentamicina	Guarita→ritrapianto
Rianimazione Vecla	41 M	Pancreatite necrotica	Kl pn KPC+	Colistina/gentamicina/tigeciclina/meropenem	CAZ-AVI/colistina	deceduto
Maxillo	81 M	Osteomielite/ascesso cerebrale	Ps aeruginosa carbaR	Meropenem	CAZ-AVI/colistina	guarito

Anamnesi

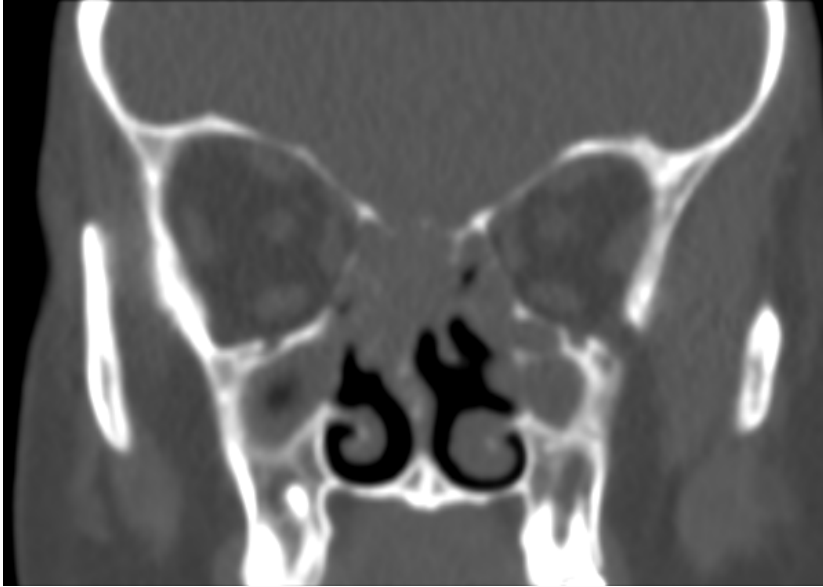
- Femmina di 36 anni
 - FC
 - Malnutrizione (36 Kg)
 - Insuff pancreatica esocrina in terapia sostitutiva
 - Osteopenia
 - IPA
 - Ipotiroidismo in terapia sostitutiva
 - Diabete mellito secondario alla patologia di base
 - Insuff renale terminale in sindrome di Alport, dal 2012 in emodialisi (4 sedute/settimana)
 - 25/7/2016 trapianto di polmone bilaterale in nota colonizzata da Burkholderia multivorans. Decorso post-trapianto complicato da tracheobronchite da Aspergillo e scompenso diabetico, ma buon compenso funzionale dell'organo trapiantato e follow-up regolari
 - Paziente in lista di attesa per trapianto di rene

Primo ricovero

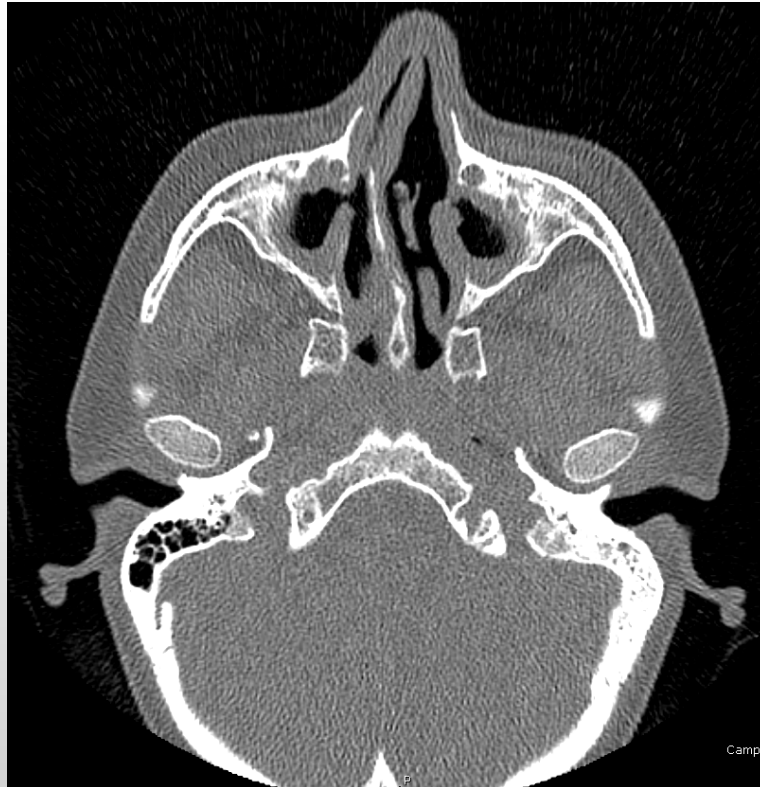
- Dicembre 2016 iniziano episodi ricorrenti di cefalea frontale con fotofobia
 - TAC encefalo/massiccio: presenza di tessuto infiammatorio a livello dei seni frontali e delle fosse nasali
 - Puntura lombare negativa
 - TAC torace: alterazioni micropseudonodulari (in evoluzione) con aspetto ramificato suggestivi per lesioni opportunistiche ad evoluzione endobronchiale
 - BAL: positivo per *Pseudomonas aeruginosa* fenotipo mucoide 10^3 e *Burkholderia cepaciae* carica 10^5
 - Inizia terapia con meropenem+levofloxacin e voriconazolo con miglioramento clinico
 - Dimessa il 13/1/2016 con miglioramento clinico e degli esami ematici (PCR in calo)

Secondo ricovero dal 16/2/2017 al 13/7/2017

- Qualche giorno dopo la sospensione degli antibiotici ricompare cefalea intensa parieto/frontale destra con fotofobia
- Terapia antimicrobica domiciliare: levofloxacin e voriconazolo per os
- TAC (16/2): materiale infiammatorio occupante cellette etmoidali (>a destra) con rimodellamento osseo e coinvolgimento della lamina papiracea dell'etmoide
- RMN (DAY1): presenza di tessuto infiammatorio in fossa cranica anteriore a livello del giro retto di destra in contiguità con il sistema delle cellette etmoidali. Analogo reperto, più anteriore a sinistra. Non coinvolgimento dei coni orbitari. Tessuto infiammatorio cronico a livello del sistema delle cellette etmoidali, seni mascellari e cavità nasali



TAC 16/2



- GB 6520/mmc (83,4%N), PCR 5,84mg/dl, creatinina 6,55mg/dl azotemia 161mg/dl
- Inizia terapia con meropenem 2 gr/die + trimetoprim /sulfametossazolo (10mg/kg /die)
- Per recente aspergillosi tracheobronchiale modifica terapia con voriconazolo ev
- Esegue valutazione ORL propone polipectomia in FESS
- Day 5 intervento

Dopo intervento del 23/2/17

Burkholderia multivorans Genomovar II	
Ceftazidime	R
Levofloxacin	R
Meropenem	I
Piperacillina	R
Piperacillina/tazobactam	R

- Migliora la cefalea
- Colturale intraoperatorio positivo per Burkholderia multivorans Genomovar II
- Prosegue terapia antibiotica con meropenem e cotrimoxazolo
- Esito di intervento piccola perforazione cartilagine settale
- Non sanguinamenti alla rimozione dei tamponi nasali

.....ma la storia continua.....

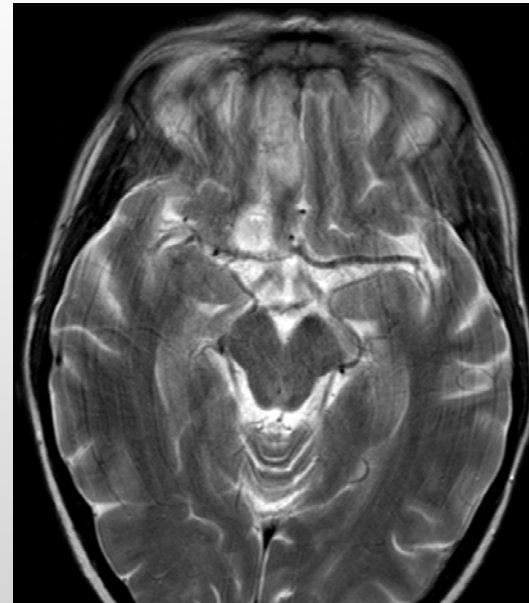
- Day 7 aumentano indici di flogosi senza febbre (PCR 29,1mg/dl PCT 31,13)
- Eseguita emocoltura che risulterà positiva per *Burkholderia multivorans* Genomovar II
- In empirico aggiunge alla terapia antibiotica la levofloxacin 250 mg/die

.....ma alla paziente ricompare una intensa sintomatologia cefalgica frontale Day 10 ripete TAC (27/2/17).....



Day 10:

- Viene aumentata dose meropenem 2grx2
- Nuova RMN (27/2)
- Emocoltura di controllo (dopo 4 giorni di terapia con meropenem, levofloxacina e cotrimoxazolo) ancora positiva per *B. multivorans* Genomovar II
- Esami: GB 3320/mmc, N 74,4%, PCR 5,81 mg/dl
- ...viene chiesta la consulenza infettivologica.....



Principali criticità

- Infezione grave da patogeno multiresistente
- Paziente FC
- Persistente batteriemia nonostante terapia combinata con carbapenemico, levofloxacina e cotrimoxazolo
- Necessità di una terapia battericida (paziente trapiantata in terapia con tacrolimus) e priva di rilevanti interazioni farmacologiche
- Necessità di una terapia in grado di passare la barriera EC
- Trattamento dialitico



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA

OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia; Direttore Dott. Ferruccio Ceriotti

Servizio Immunotrasfusionale; Direttore Dott. Daniele Prati

Via F. Sforza 35 - 20132 MILANO

Segreteria Tel: 02-55032047/13148

Sistema Qualità certificato ISO 9001:2015

Cognome e Nome: [REDACTED] Data di nascita: [REDACTED] Sesso: F
Provenienza: [REDACTED]
Data accettazione: 24-02-2017 Numero richiesta: **87811118**
Data del prelievo: 24-02-2017 Data del referto: 02-03-2017
Ora accettazione: 15:26 Ora di refertazione: 10:50
Data di prenotazione analisi: 24-02-2017 13:53

ANALISI	MATERIALE	RISULTATI	U.M.	VALORI DI RIFERIMENTO	METODO
---------	-----------	-----------	------	-----------------------	--------

EMOCOLTURE

ES. COLTURALE (AEROBIOSI) - 1 Campione

n° campione: 34925276

L'indagine ha dato esito:

Tempo di crescita (ore)

Esame microscopico preliminare:

Microorganismi isolati:

MIC LEVOFLOXACINA: >32 RESISTENTE

ANTIBIOGRAMMA

- 1 -

Amikacina	R	64
Cefepime	R	>256
Ceftazidime	R	48
Ceftazidime/avibactam	S	
Ciprofloxacina	R	>32
Imipenem	R	>32
Meropenem	I	4
Trimetoprim/Sulfam.	R	>32

R=Resistente; I=Intermedio; S=Sensibile

ES. COLTURALE (ANAEROBIOSI) - 1 Campione

n° campione: 34925275

L'indagine ha dato esito:

SANGUE DA VENA PERIFERICA

POSITIVO

60.30

Burkholderia multivorans Genomovar II

SANGUE DA VENA PERIFERICA

Negativo

Day 20

La sintomatologia cefalalgica continua a peggiorare

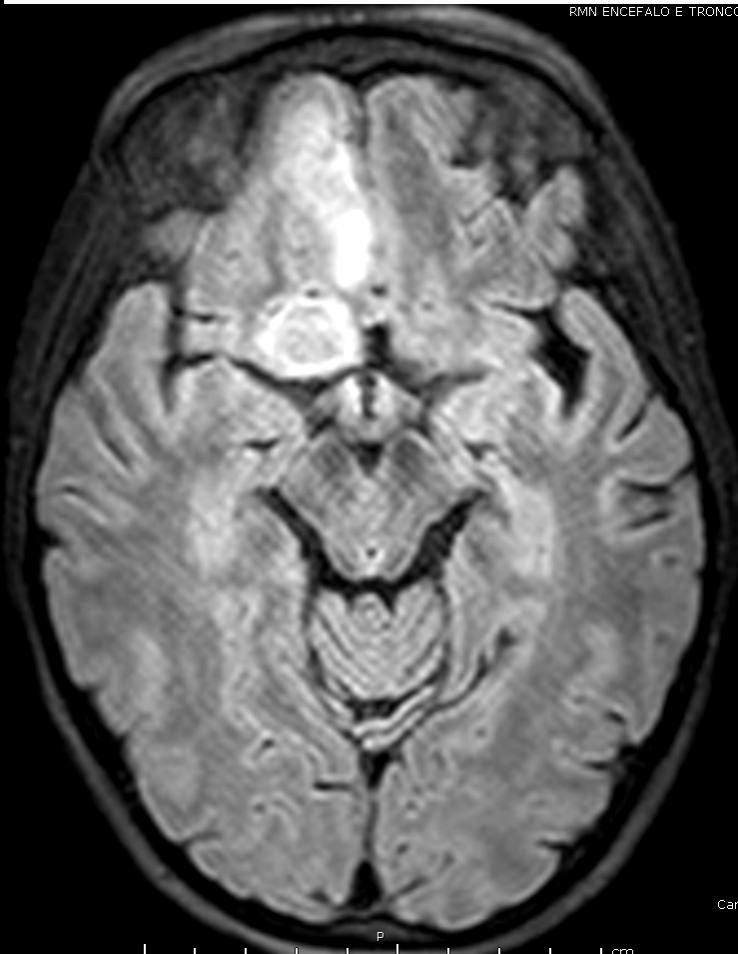
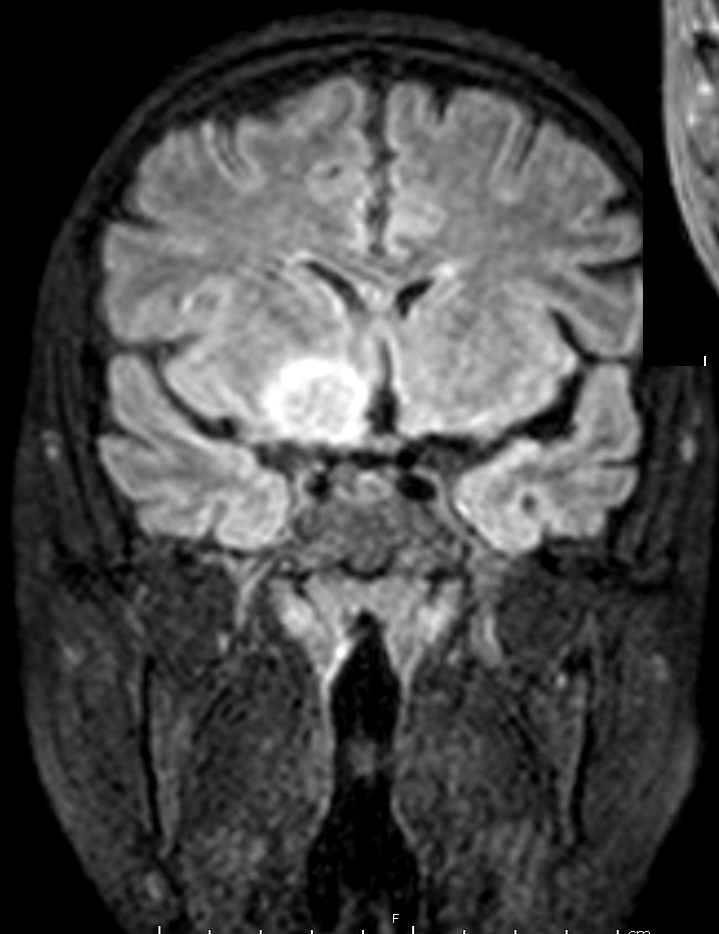
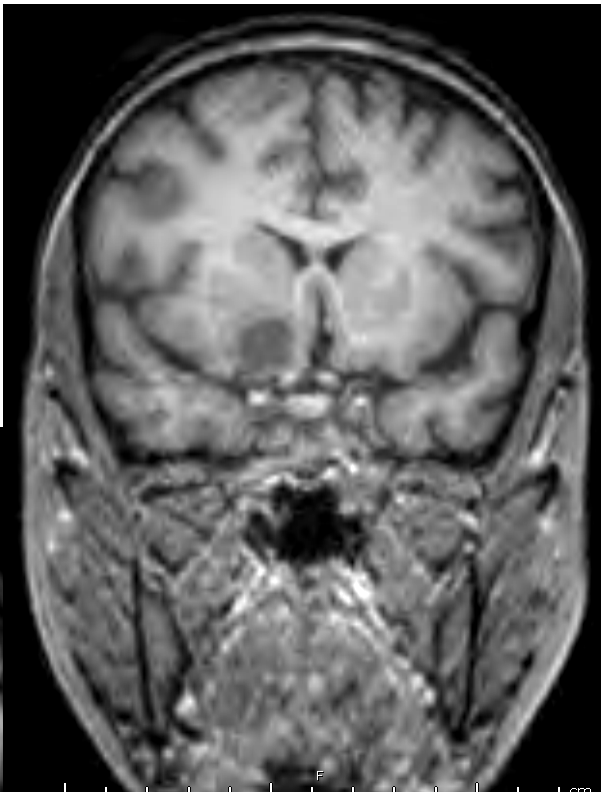
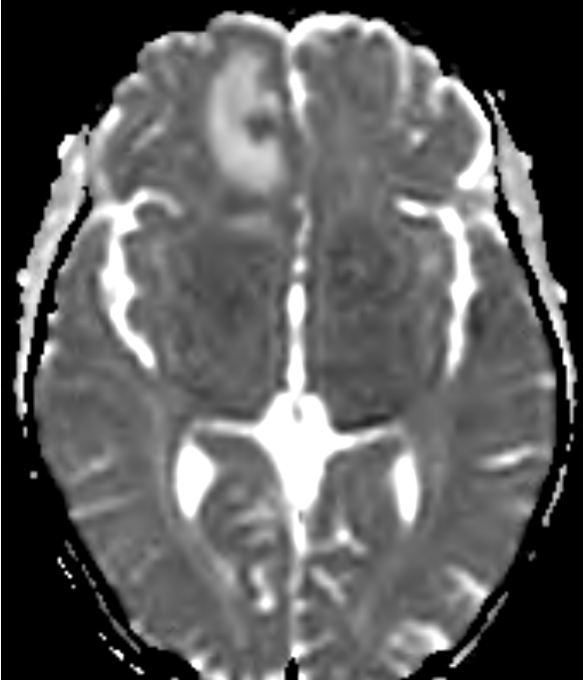
Day 20: RMN in peggioramento (9/3)

Richiesta sensibilità per ceftazidime/avibactam su ceppo isolato dal sangue

Ottenuto il consenso del CE per l'uso del ceftazidime/avibactam (protocollo compassionevole)

Iniziata terapia combinata con:

- Ceftazidime avibactam 2,5 g/day (dopo dialisi)
- Meropenem 2grx2
- Trimetroprim/sulfametossazolo 10mg/kg die



RMN 9/3

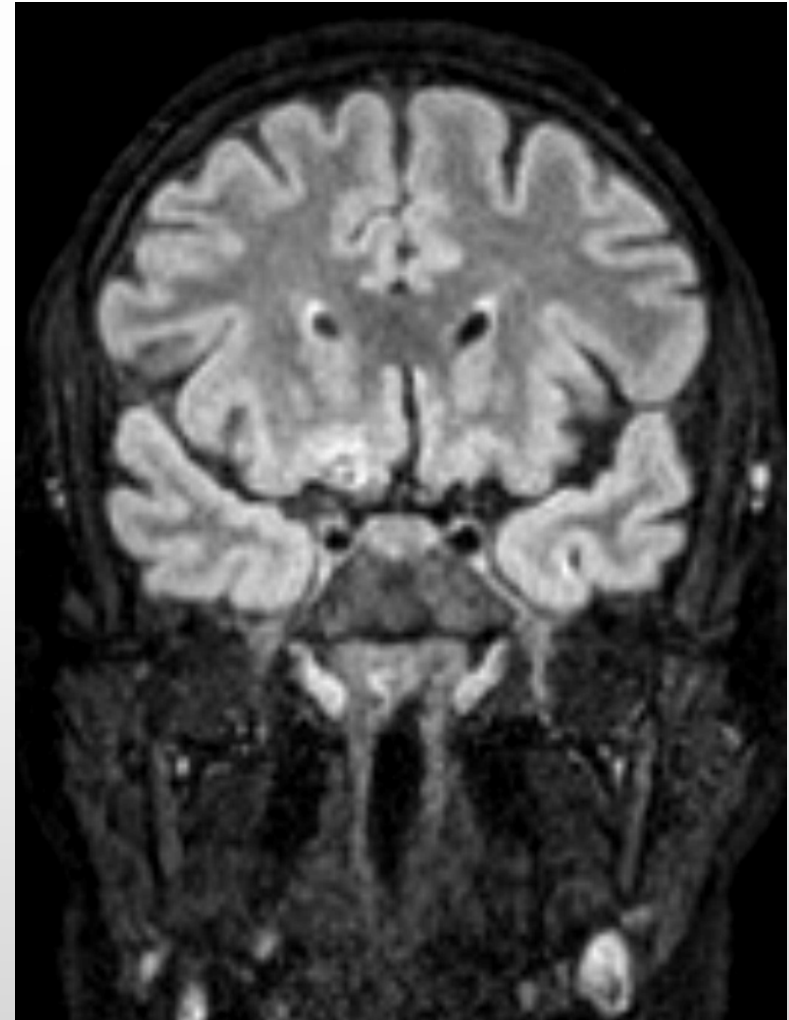
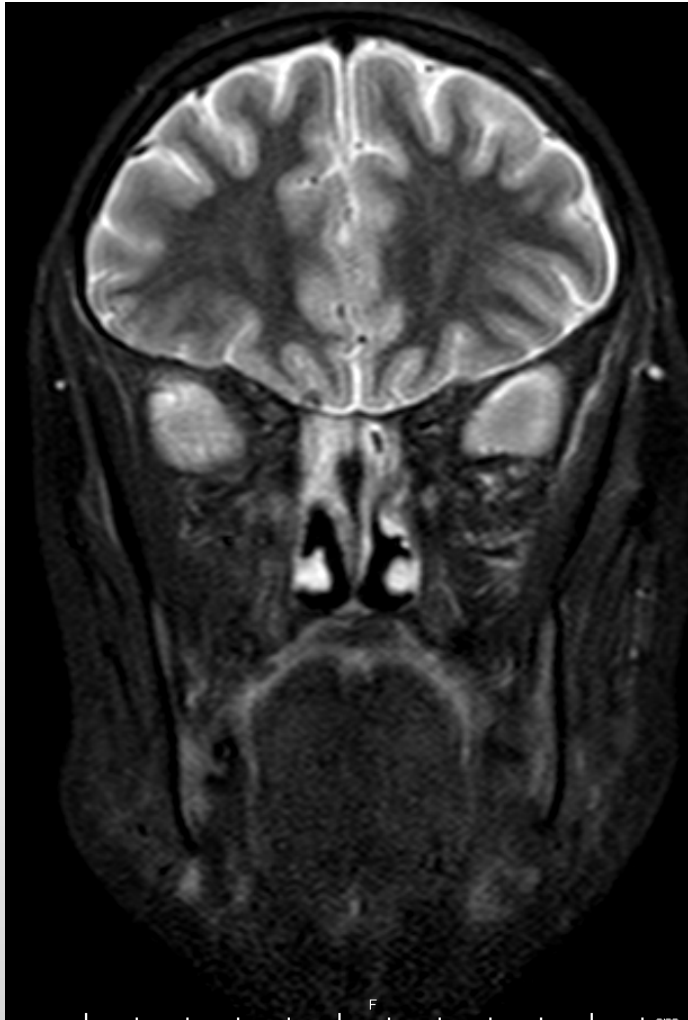
Day 26: 7 giorni di terapia con CAZ-AVI

- Emocoltura di controllo negativa
- Colturale BAL e lavaggio logge nasali negativo
- Esami GB 14130/mmc, N 85,6%, PCR 1,07 mg/dl, PCT 1,07 ng/mL)
- Progressivo miglioramento della sintomatologia

Infine....

- In seguito al riscontro di un rialzo dei valori di PCR dopo il valore minimo di 0,77 mg/dl al Day 31, si incrementa il dosaggio del Caz-Avi a 2,5 g ogni 12 ore
- Con tale regime si è ottenuta una definitiva negativizzazione degli indici di flogosi al Day 55, una progressiva risoluzione della cefalea e un progressivo miglioramento a livello radiologico al Day 70
- Sospensione degli antibiotici al Day 129 (totale 109 giorni di Ceftazidime-Avibactam)
- Dimissione al Day 135
- Controllo RMN il mese successivo stabile

RMN 19/4



Conclusioni

La terapia con Ceftazidime-Avibactam:

- Si è dimostrata efficace, in associazione a carbapenemico e cotrimoxazolo, nel trattamento di un ascesso cerebrale da *Burkholderia multivorans* Genomovar II
- La terapia prolungata con ceftazidime/avibactam è stata ben tollerata senza significativi eventi avversi, anche a dosaggi molto più elevati di quanto al momento consigliati nei pazienti in dialisi
- Rapidamente battericida
- Ha dimostrato una efficace diffusione attraverso la barriera emato-encefalica (ascessi cerebrali multipli)

Ringraziamenti

- UOC Fibrosi Cistica Pediatrica

- Prof. Carla Colombo
- Dott.ssa Laura Elisabetta Claut
- Dott. Massimo Luca Castellazzi

- Microbiologia

- Dott.ssa Lisa Cariani
- Dott.ssa Milena Arghittu
- Dott.ssa Rosaria Colombo

