



Caso 15: infecção por multiR

Flávia Cunha Gomide Capraro

Especialista em Clínica Médica pelo HUC

Especialista em Infectologia pelo HNSG

Post Graduate Diploma in Infectious Diseases at London School of Hygiene and Tropical Medicine

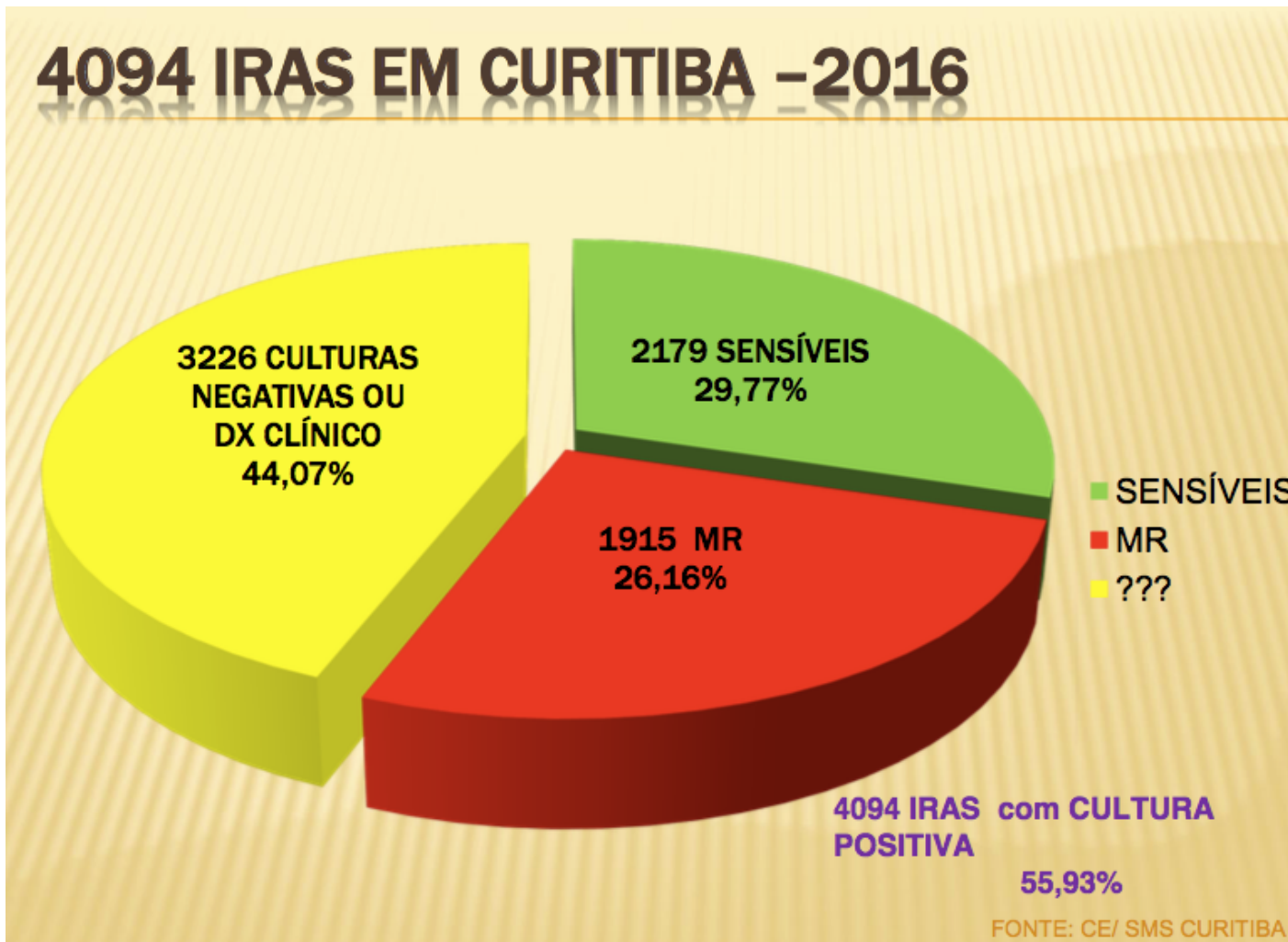
Coordenadora CCIH Hospital Sugisawa

16/08/17

Disclosure

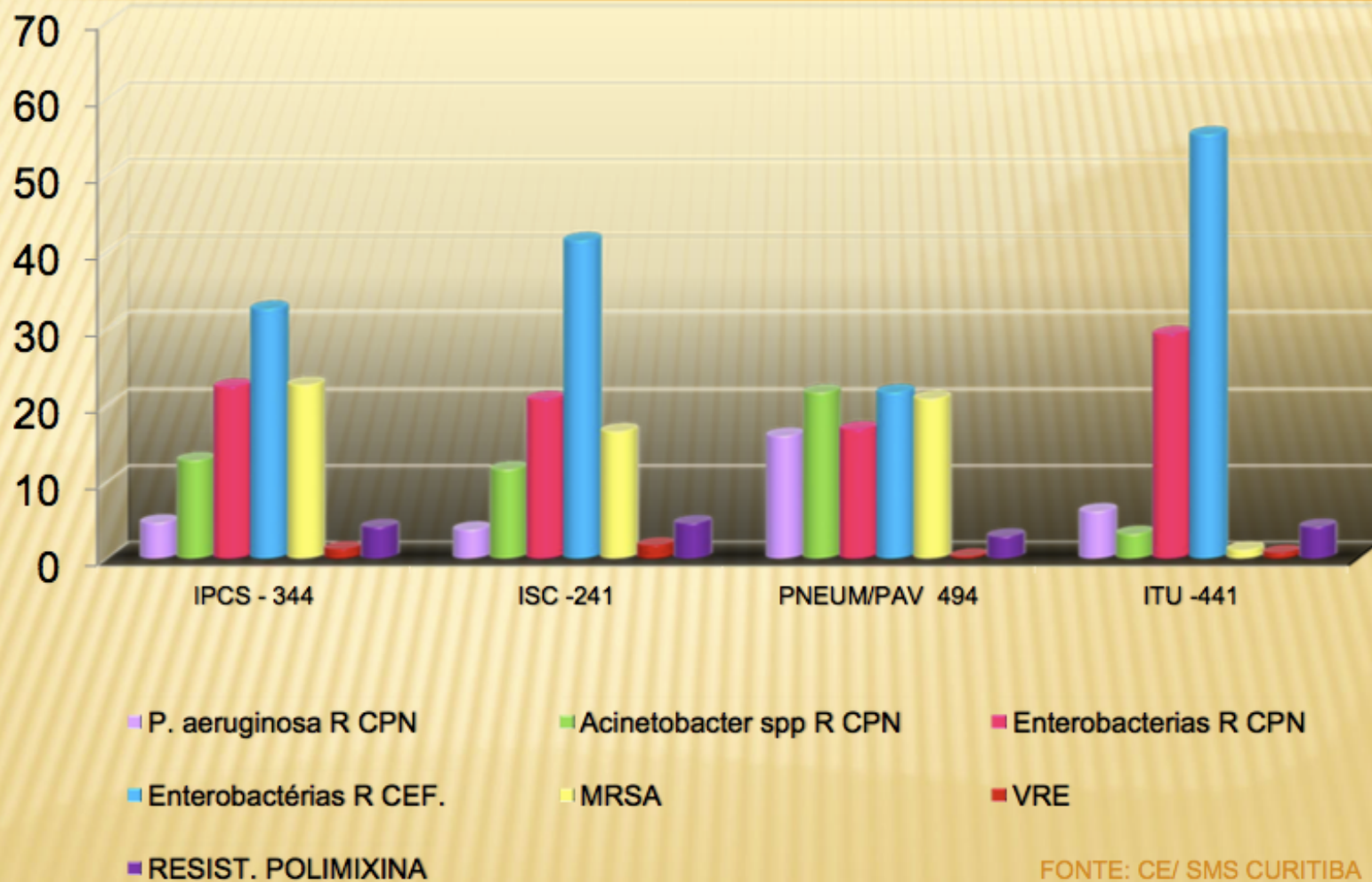
➤ Viés: odeio carbapenêmicos!

Situação Local Atual



Slide gentilmente cedido pela Dra Daniela Waszak da Silva (SMS)

BMR 2016



Slide gentilmente cedido pela Dra Daniela Waszak da Silva (SMS)

Os vilões: ESCAPE Bugs

E	<i>Enterococcus faecium</i>	VRE
S	<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA
C	<i>Clostridium difficile</i>	disseminação global
A	<i>Acinetobacter baumannii</i>	MDR
P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MDR
E	Enterobacteriaceae	ampC, ESBL,KPC,NDM1, mcr1, ...

Caso 15.1 VAP

- VAP, masculino, 65 anos, internado por PAC.
- HMP: DPOC, HAS, DM, ICC, TEP há 1 mês.
- Internamento no quarto, Tazocin, PAC;
- Nova piora com necessidade de IOT, transf para UTI: SVD, CVC, Meronem. LBA no D3 negativo.
- Desmame lento. No 30º DI HMG pior, 38°C, piora da secreção no TOT. Raio X opacidades difusas (consolidação? Congestão?). Novas culturas:

Caso 15.1 VAP

- 1 de 2 hemoculturas com MRSE
- Urocultura negativa
- LBA: *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC (abundante)
- Swab retal: *K pneumoniae* KPC
- Swab nasal: MRSA (sem antibiograma)

Antibiograma MRSE

R oxa

R clinda

R sulfametoxazol-trimatoprim

S vanco

S line

Antibiograma K pneumoniae

R meropenem MIC 16

R genta

S amica

S poli

S tige

O Que Tratar?

- A) tudo: KPC, MRSE e MRSA com tigeciclina **Nunca tratar swab de vigilância**
- B) Só KPC e MRSE com tigeciclina **MRSE: contaminante de HMC**
- C) Só a KPC com monoterapia
- D) Só a KPC com 2 drogas
- E) Só a KPC com 3 drogas (amica, tige, poli)

Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

L. S. Tzouvelekis¹, A. Markogiannakis², E. Piperaki¹, M. Souli³ and G. L. Daikos⁴

1) Department of Microbiology, School of Medicine, University of Athens, 2) Department of Pharmacy, Laikon General Hospital, 3) Fourth Department of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

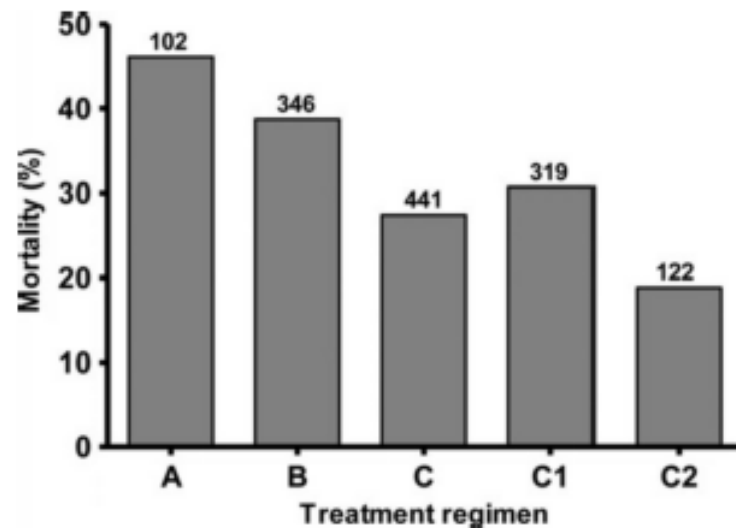


FIG. 1. Outcomes of patients infected with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, according to treatment regimen. Regimen A: inappropriate therapy (no drug was active *in vitro*). Regimen B: monotherapy (one drug was active *in vitro*). Regimen C: combination therapy (two or more drugs were active *in vitro*). Regimen C1: combination therapy with two or more *in vitro*-active drugs not including a carbapenem. Regimen C2: combination therapy with two or more *in vitro*-active drugs, one of which was a carbapenem. Regimen B vs. regimen A: *p*, not significant. Regimens C, C1 and C2 vs. regimen B: *p* 0.001, *p* 0.034, and *p* <0.0001, respectively. Numbers above columns indicate the number of patients.

Regime A :Terapia Inapropriada (nenhuma droga ativa in vitro)

Regime B: Monoterapia (1 droga ativa)

Regime C : Combinação (2 ou mais);C1 sem carb; C2 com carb.

B x C, C1 e C2:*p*= 0.001; *p*=0.034 ;*p*<0,0001

Como tratar KPC

- Evitar monoterapia.
- Evitar Polimixina em monoterapia.
- Saber os MICs para meropenem, polimixina (CLSI 2017 não define corte), gentamicina e tigeciclina.
- Polimixina B 25.000-30.000 UI/kg (peso real) dose ataque, seguida por 12.500-15.000 UI/kg 12/12h). **Não ajustar a dose se disfunção renal** (CID 47:1298, 2008).
- Estratégia do duplo carbapenêmico: ertapenem 1g (suicida!!) + mero 2g 8/8h desde que MIC≤8).
- Tigeciclina não tem boa penetração pulmonar (dobrar dose)



Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014.

[Monaco M](#)¹, [Giani T](#), [Raffone M](#), [Arena F](#), [Garcia-Fernandez A](#), [Pollini S](#); [Network EuSCAPE-Italy](#), [Grundmann H](#), [Pantosti A](#), [Rossolini GM](#).

⊕ **Collaborators (21)**

⊕ **Author information**

Abstract

Consecutive non-replicate clinical isolates (n=191) of carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae were collected from 21 hospital laboratories across Italy from November 2013 to April 2014 as part of the European Survey on Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) project. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (KPC-KP) represented 178 (93%) isolates with 76 (43%) respectively resistant to colistin, a key drug for treating carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. KPC-KP colistin-resistant isolates were detected in all participating laboratories. This underscores a concerning evolution of colistin resistance in a setting of high KPC-KP endemicity.

Antimicrobial susceptibility data for the 178 KPC-KP isolates revealed that 76 (43%) were resistant to colistin, 11 (6%) resistant or intermediate to tigecycline, 29 (16%) resistant or intermediate to gentamicin, and 146 (82%) resistant or intermediate to trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT). Two isolates (1%) were resistant or intermediate to all four antibiotics. Colistin-resistant KPC-KP isolates were detected from all PLs, although at variable percentages (Figure).

178 pacientes com KPC-KP
76 (43%) R colistina
11 (6%) R tigeciclina
29 (16%) R ou I gentamicina
2 (1%) R todos



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

NOTA TÉCNICA Nº 01/2013

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE
INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS
MULTIRESISTENTES.

➤ NT 01/2013: no Brasil a taxa de resistência às polimixinas, em enterobactérias produtoras de KPC, é superior a 9% (2013).

Caso 15.2

- SAP, 86 anos, ITU repetição, HAS controlada, sem outras comorbidades.
- Interna para tratar ITU por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Antibiograma:

R cipro	S mero
R ceftazidima	S polimixina
R cefepime	S piperacilina-tazobactam

Tratamento de Pseudomonas: 1 ou 2?

- One bug → one drug
- Terapia combinada só foi melhor que monoterapia quando esta foi feita com aminoglicosídeo (72% vs 29%, $p=0,001$)

Com beta-lactâmico, não houve diferença (72% vs 71%).

Conclusão: se tiver beta-lactâmico, use-o em monoterapia.

Mesmo artigo cita outro estudo (1998) em que monoterapia com cefalosp, carbap ou quinolonas foram tão eficazes quanto duoterapia (os mesmos + aminoglic)

Antibióticos e doses para Pseudomonas

- Piperaciclina tazobactam 4,5g EV 6/6h
- Ceftazidima 2g EV 8/8h
- Cefepime 2g EV 8/8h
- Meropenem 1g EV 8/8h
- Imipenem 1g EV 6/6h
- Aztreonam 2g EV 6/6h
- Ciprofloxacino 400mg EV 8/8h

E se fosse um Acinetobacter MDR?

- Patógeno frequente em IRAS com bacteriemia.
- Droga de escolha: ampi-sulbactam mas raramente é S. Maioria é R carbapenêmicos.
- Opção para acineto: carbapenêmicos, tigeciclina, aminoglicosídeos, polimixina B.
- Duoterapia? PoliB + tigeciclina x2.
- Tailor the therapy: considere sítio, gravidade, MICs.

Caso 15.3

- ILB, 70 anos, PO cirurgia para correção de hérnia diafragmática. Lesão de esôfago no intraoperatório. Ceftriaxona e metronidazol.
- Re-op no 7ºPO para drenar coleção peri-esofágica. Cultura com *Enterobacter aerogenes* ESBL.

R cipro

R ceftriaxona

R cefepime

S piperacilina-tazobactam

S meropenem

S ertapenem

S tigeciclina

Extended Spectrum Beta-Lactamase

- Enzimas que conferem resistência às penicilinas, cefalosporinas e aztreonam.
- Principalmente: *Klebsiella sp*, *E coli*, *Proteus mirabilis*.
- Tratamento: meropenem, ertapenem** (1ª linha).
- ESBL em ITU comunitária no Brasil:

81% das *K pneumoniae* R quinolonas

41% das *E coli* R quinolonas

Caso 15.4

- Paciente fem, 25 anos, sem comorbidades, interna com pielonefrite aguda.
- Coletada hemo e uroculturas e iniciado Rocefin;
- Urocultura com *Enterobacter cloacae* multiS
- Conduta?

Grupo CESP (amp C)

- C Citrobacter
 - E Enterobacter
 - S Serratia
 - P Proteus indol+ (P vulgaris)
-
- Produzem betalactamase cromossômico-induzível
 - Não usar cefalosporina de 3ª geração, mesmo que S
 - Usar cefepime e piperacilina-tazobactam. Ou quinolona, se S.

Take home message

- BGN multiR
- ampC: CESP (Citrobacter, Enterobacter, Serratia, P vulgaris) não fazer ceftriaxona.
- ESBL: ertapenem ainda droga de escolha. Mas pipe-tazo e quinolonas podem ser usadas em alguns casos.
- KPC: duoterapia (de preferência com CBP). Escolher pelo MIC, sítio, nunca poli em monoterapia. Se panR: duplo carbapenêmico.
- Pseudomonas multiR: monoterapia dirigida (doses maiores).
- Acineto multiR: monoterapia se possível, duoterapia dependendo dos MICs, sítio, etc.

As coisas vão piorar...

E a mcr1??

Eurosurveillance, Volume 21, Issue 17, 28 April 2016

Rapid communication

**SILENT DISSEMINATION OF COLISTIN-RESISTANT *ESCHERICHIA COLI* IN SOUTH AMERICA
COULD CONTRIBUTE TO THE GLOBAL SPREAD OF THE *MCR-1* GENE**

MR Fernandes ¹, Q Moura ², L Sartori ¹, KC Silva ³, MP Cunha ³, F Esposito ¹, R Lopes ², LK Otutumi ⁴, DD Gonçalves ⁴, M Dropa ⁵, MH Matté ⁵, DF Monte ⁶, M Landgraf ⁶, GR Francisco ⁷, MF Bueno ⁷, D de Oliveira Garcia ⁷, T Knöbl ³, AM Moreno ³, N Lincopan ^{1 2}

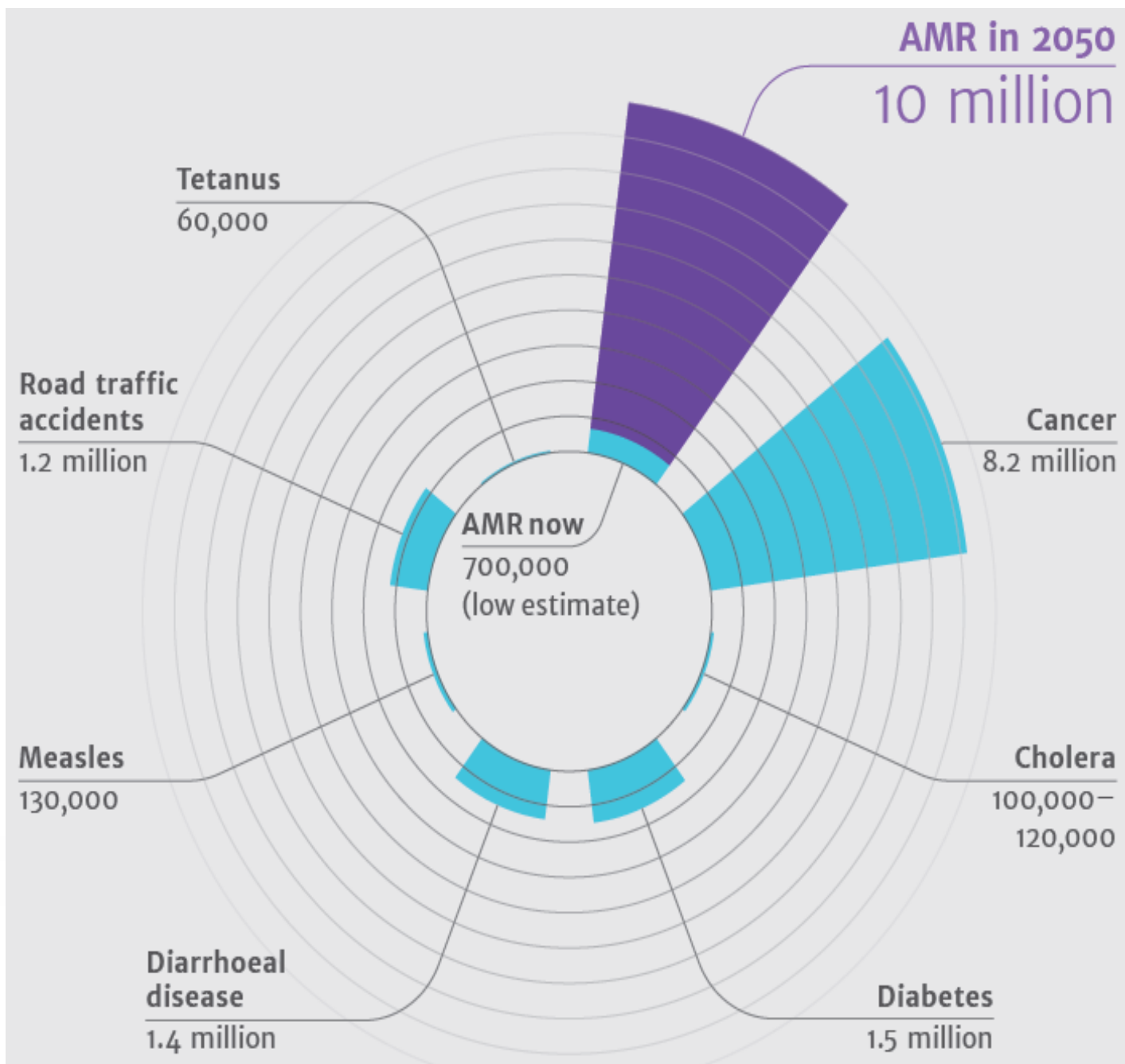
➔ SESA - COMUNICADO DE RISCO No 01/2016: DETECÇÃO (*mcr-1*) NO PARANÁ - isolado humano 08/12/16.

E a NDM??

Novas drogas ao resgate

- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidima/avibactam
- plazomicina





Em 2050 as infecções por patógenos MDR serão a principal causa de morte no mundo com 10 milhões de óbitos

O'Neill J. (Wellcome Trust, UK Government)



➤ Obrigada e....

Desculpem!

➤ Para os que ficaram deprimidos:
não percam a aula de stewardship
e descalonamento!!