

I Congresso Paranaense de Infectologia

CA-MRSA (Staphylococcus aureus resistente à meticilina adquirido na comunidade)

DR. CLÓVIS ARNS DA CUNHA

PROFESSOR DE INFECTOLOGIA DA UFPR

CHEFE DO SERVIÇO DE INFECTOLOGIA DO HOSP N SRA. DAS GRAÇAS,
CURITIBA-PR

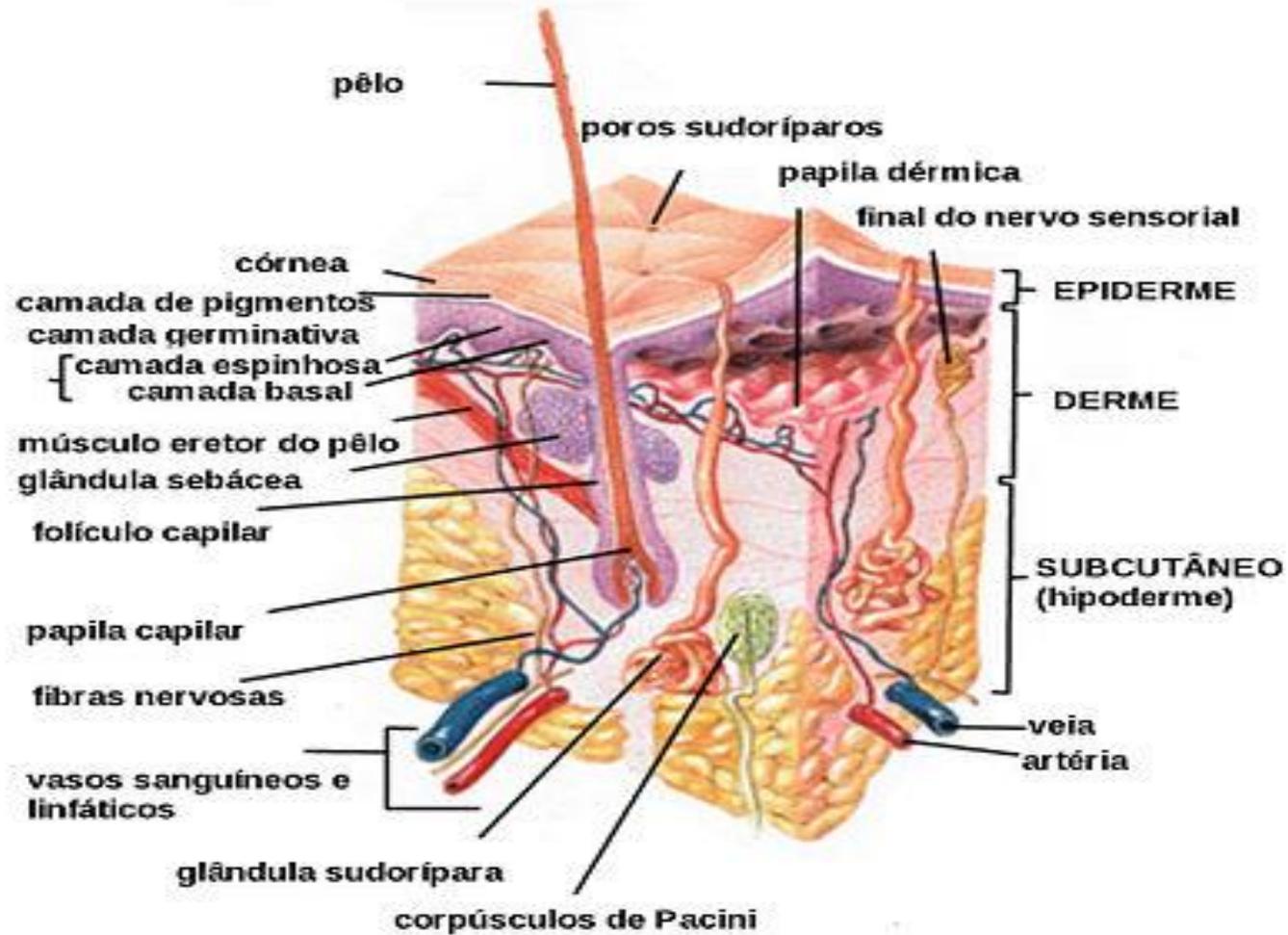
ESPECIALIZAÇÃO (CLINICAL FELLOW) EM INFECTOLOGIA PELA
UNIVERSIDADE DE MINNESOTA, EUA

Relacionamento profissional com a indústria farmacêutica envolvendo antibióticos

Pesquisa Clínica, “advisory board”, palestrante ou elaboração de material científico:

Merck-Sharp-Dohme, Pfizer, Wyeth, Janssen-Cilag, Sanofi Aventis, Novartis, Astra-Zeneca, Cerexa, Eurofarma, Bayer.

Esta apresentação faz parte do programa oficial do I Congresso PR de Infectologia



Estruturas da pele (epiderme e derme) e tecido subcutâneo (ou hipoderme)

Principais Infecções de Pele e Tecidos Moles

- Impetigo (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), epiderme
- Erisipela (*Streptococcus pyogenes*), derme
- Foliculite (*Staphylococcus aureus*), folículo piloso
- Furúnculo (*Staphylococcus aureus*), folículo piloso
- **Celulite (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), subcutâneo (hipoderme)**
- **Fasciíte necrotizante (*Streptococcus aureus*, anaeróbios, misto)**
- **Abscessos (*Staphylococcus aureus*, anaeróbios e misto)**

Definição de Infecções complicadas de pele e tecidos moles

FDA guidance for ABSSSIs Trials : implications for conducting and interpreting clinical trials

- Agosto 2010 FDA atualiza o guia para o desenvolvimento de antibióticos para o tratamento de infecções agudas bacterianas de pele e de estruturas da pele (ABSSSIs)
- Área mínima de 75 cm²
- Exclui infecções crônicas
- Limita a 30% os casos de abscessos (drenagem)
- Exclui imunocomprometimento
- Avaliação na evolução da lesão 48-72 h do tratamento

Tópico: Infecções Comunitárias de Pele e Tecidos Moles

1. Patógenos-alvo: Estreptococos do grupo A (*GAS = Group A Strep*) e *Staphylococcus aureus*.

Na prática clínica, optamos por antibiótico com cobertura para ambos (estrepto e estafilo), como cefalosporinas de 1ª geração (classe preferencial), amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam

2. Infecções necrotizantes

3. CA-MRSA

Infecções Comunitárias de Pele e Tecidos Moles

- *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* (MSSA) são os principais “patógenos-alvo”
- Ambulatorial: cefadroxil 500mg a 1g 12/12h ou cefalexina 500mg 6/6h
- Internamento hospitalar: cefazolina 1 a 2 g IV 8/8h
- Alternativas: amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam ou clindamicina

IDSA Guidelines 2014

Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America.

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. IDSA.

Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America

Purulento (furúnculos, carbúnculos, abscessos) = *Staphylococcus aureus*

X

Não-purulento (erisipela, celulite, infecções necrotizantes) = *Streptococcus pyogenes*

Many clinicians could include coverage against MSSA (weak, low)

Erisipela (geralmente causada por *Streptococcus pyogenes*)

Infecção que acomete a epiderme e a derme, caracterizada por lesão dolorosa, vermelho vivo, edematosa, endurecida, geralmente com bordos que se destacam da pele adjacente normal



Erisipela (*Streptococcus pyogenes* = Estreptococos β -hemolítico do grupo A)



Abscesso = provável *Staphylococcus aureus*

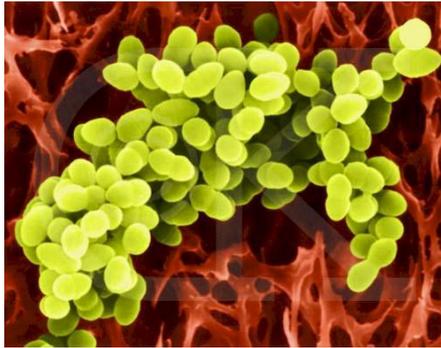


Celulite purulenta (geralmente causada por *S. aureus*) vs. não-purulenta



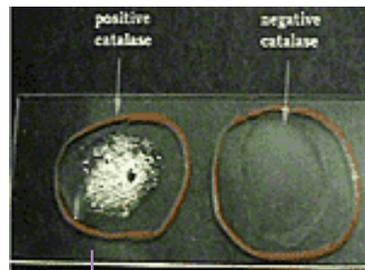
Celulite de face. Menos frequente que a de membros inferiores, mas quando ocorre, requer tratamento hospitalar com cefazolina ou oxacilina e imagem (tomografia ou ressonância encefálica) para afastar disseminação para sistema nervoso central. *Staphylococcus aureus* é o principal agente etiológico.

Estafilococos (cocos gram-positivos em cachos)



Agrupamento em cachos

Prova da catalase diferencia
estreptococo de estafilococo



Estreptococo é
catalase-negativo

Catalase positivo
= *Staphylococcus aureus*



Produção de β - hemólise em ágar-sangue



Coagulase positivo = estafilococos

Mecanismos de resistência do *Staphylococcus aureus* e consequências terapêuticas

Mecanismo de resistência	Implicação terapêutica	Antibióticos indicados para o tratamento
1) Produção de β -lactamase (penicilinase) MSSA	resistência à penicilina G, ampicilina e amoxicilina	Cefalosporinas de 1ª geração, oxacilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam
2) Alteração da proteína da parede celular PBP2 por PBP2a, codificada pela presença do gen MecA MRSA	resistência a todos β -lactâmicos, exceto ceftarolina e ceftobiprol	vancomicina, teicoplanina, daptomicina, tigeciclina, linezolida, ceftarolina

PBP = *penicillin-binding protein*

MSSA = *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina/oxacilina

MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina/oxacilina

Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program



- MRSA, VRE, ESBL and Carbapenem-resistant enterobacteriaceae

Table 1 – Summary of important emerging resistance profiles detected in 11 Latin American countries (20 medical centers; 2011); a 4979 isolate sample.

Nation (no. sites/strains)	ESBL (%) ^a		CARB-R(%) ^a		VRE (%) ^a		MRSA (%) ^a	
	EC	KSP	KSP	COL and TIG-S	Rate	VanA	Rate	LZD -S
Argentina								100
Brazil								100
Chile								100
Colombia								100
Costa Rica								100
Ecuador								100
Guatemala								100
Mexico (three/1052)	71	56	0	–	26	100	48	100
Panama (one/196)	37	40	20	100	13	100	47	100
Peru (one/194)	54	70	0	–	16	100	79	100
Venezuela (two/190)	10	40	15	90 to 100	12	67	63	100
All (20/4979)	37	52	9	97	14	91	48	100

Infecções hospitalares por MRSA
 Brasil 29%
 América Latina 48%

^a EC, *E. coli*; KSP, *Klebsiella* spp.; TIG, tigecycline; COL, colistin; CARB-R, carbapenem-resistant; VRE, vancomycin-resistant enterococci, MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; LZD-S, linezolid-susceptible; S, susceptible.

CA-MRSA no Brasil



- Rising threat¹
 - Described in 1993 (Australia)
 - Brazil = Porto Alegre, 2002-2003

- CA-MRSA¹
 - 02 health-care centers in Porto Alegre, RS
 - 104 patients (64,4% >40y) → Community-acquired cSSTIs
 - CA-MRSA = 8,6%

- CA-MRSA in HNSG-Curitiba, PR²
 - 6 cases in 2014-2016:
 - Folliculitis (nose)
 - Recurrent furunculosis + skin abscesses
 - Infective endocarditis
 - Osteoarthritis

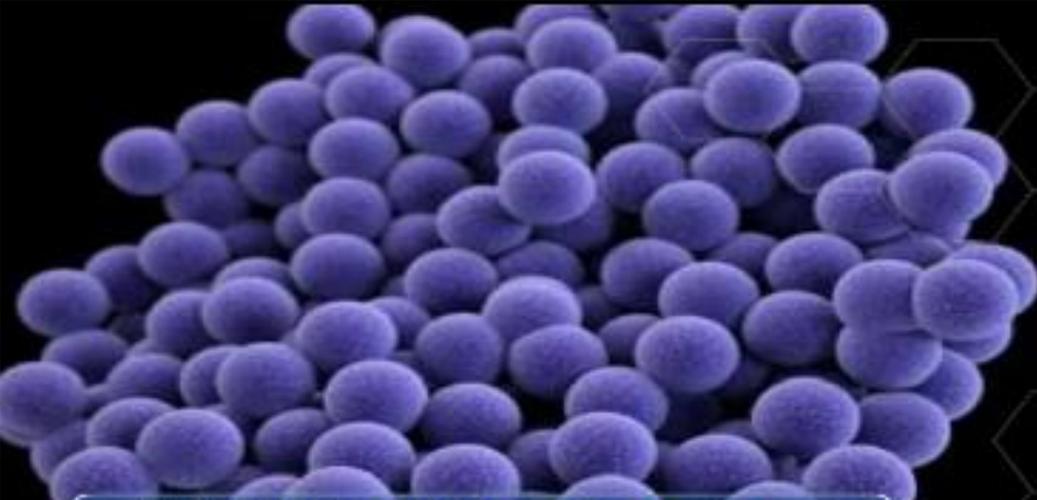
Staphylococcus aureus (MRSA)



- *S. aureus* in HAIs (20-50% are MRSA)
 - ❑ # 1 → Skin and soft tissue infections (SSTIs)
 - ❑ 10% → Lower Respiratory Tract Infections (LRTIs) → VAP
 - ❑ 20% → Primary Blood Stream Infections (BSIs)

- CA-MRSA
 - Case reports (more prevalent in RS and RJ ?)
 - How will it spread over our country ?

CA-MRSA (USA 300): 60% dos casos de IPTM comunit.



METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)

80,461 SEVERE MRSA INFECTIONS PER YEAR

11,285 DEATHS FROM MRSA PER YEAR

THREAT LEVEL SERIOUS

This bacteria is a serious concern and requires prompt and sustained action to ensure the problem does not grow.

STAPH BACTERIA ARE A LEADING CAUSE OF **HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS**



CA-MRSA: o que eu preciso saber ?

1. “Sem exposição” ao ambiente hospitalar
2. Apresentação clínica: colonização (assintomático), infecção de pele e tecidos moles, bacteriemia , pneumonia (menos comum)
3. Produção de toxina é comum: PVL (hoje mais interesse acadêmico que clinicamente significativo)
4. Menor resistência antibiótica (que HA-MRSA): geralmente sensível a sulfatrim, clinda e clássicos antibióticos anti-MRSA (vanco, teico, dapto, linezolida, tige, ceftarolina)
5. Infecções de tratamento ambulatorial: I & D + sulfatrim
6. Infecções de tratamento hospitalar: I & D + antibiótico anti-MRSA IV
7. IPTM sem melhora com Cef 1ª ger, pense em CA-MRSA

CA-MRSA *Staphylococcus aureus* resistente à metilcina/oxacilina adquirido na comunidade



Abscesso “simples” = drenagem ambulatorial
+ sulfametoxazol-trimetoprim VO
(acrescentar sulfatrim foi melhor)



Abscesso “complicado” = internamento hospitalar para drenagem + antibiótico anti-MRSA endovenoso (IV)

[Evid Based Med](#). 2015 Aug;20(4):140. doi: 10.1136/ebmed-2015-110241. Epub 2015 Jul 8.

Trimethoprim-sulfamethoxazole monotherapy should not be used for treatment of severe methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections.

[Harbarth S¹](#).

Author information

- ¹Infection Control Program, Geneva University Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland.

Tratamento empírico das infecções de pele/tecidos moles purulentas graves (cobertura para MRSA)

- Vancomicina e teicoplanina são glicopeptídeos
- Daptomicina
- Linezolida
- Ceftarolina

Obs. Excluí telavancina e dalbavacina (não disponíveis no Brasil); tigeciclina e teicoplanina não são citadas

Conceito Básico de Tratamento de MRSA

- *MRSA = ORSA = SARO = Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (/meticilina) é resistente a TODOS β -LACTÂMICOS (penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos).
- Exceções: ceftarolina (aprovada para pele/tecidos moles e PAC) e ceftobiprol

Como tratar casos mais graves de infecções por *S. aureus* resistente à oxacilina/meticilina (MRSA)?

- Vancomicina tem sido a referência há quase 6 décadas. Continua útil; tem algumas limitações.
- Usar 15mg/kg (e não dose fixa de 1g) IV 12/12h (dose de ataque 25mg/kg ?)
- Vancocinemia parece necessária: **“trough level” de 15-20mg/l (µg/mL) é o “alvo”**

Vancomicina: quase 6 décadas depois

- Discrepância dos resultados *in vitro* e *in vivo*, particularmente com falhas em bacteriemia por MRSA com MIC > 1 µg/ml (pelo E-teste)
- Nefrotoxicidade da vancomicina: aprox. 10%
- Se MIC = 2 µg/ml, aumentando a dose (para 1g IV 8/8h ou 2g IV 12/12h) → aumenta a toxicidade e não atinge “target farmacológico” (total AUC/MIC > 345);
Infusão prolongada ou contínua também não parece ser útil

Kuti *et al*/Clin Microbiol Infect 2008; 14: 116–123

Clin Infect Dis 2006;42 (Suppl 1);S3-57

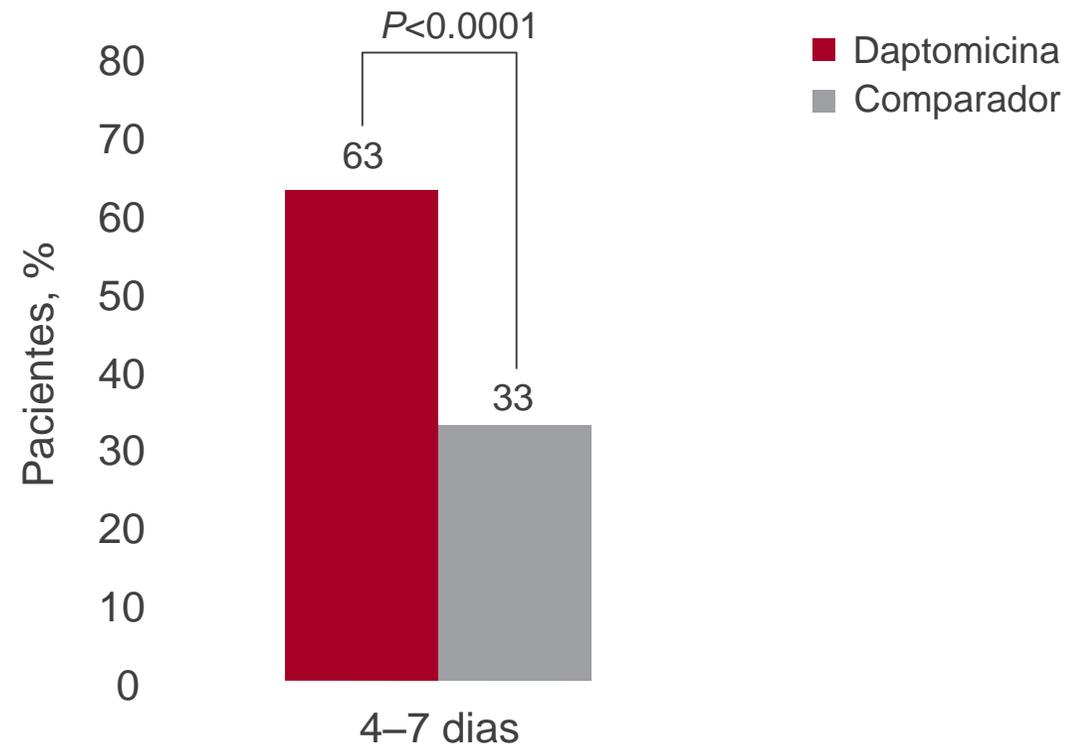
Indicações da daptomicina (Cubicin[®]): EUA, Europa e Brasil

- Posologias aprovadas: IPPM 4 mg/kg; ICS/EID 6 mg/kg
- Cubist Pharmaceuticals. Cubicin Prescribing Information 2007
- Novartis Europharm Ltd. Cubicin Summary of Product Characteristics 2007
- MSD no Brasil, 2016

*Posologias aprovadas: IPPM 4 mg/kg; BSA/EID 6 mg/kg

1. Cubist Pharmaceuticals. Cubicin Prescribing Information 2007
2. Novartis Europharm Ltd. Cubicin Summary of Product Characteristics 2007

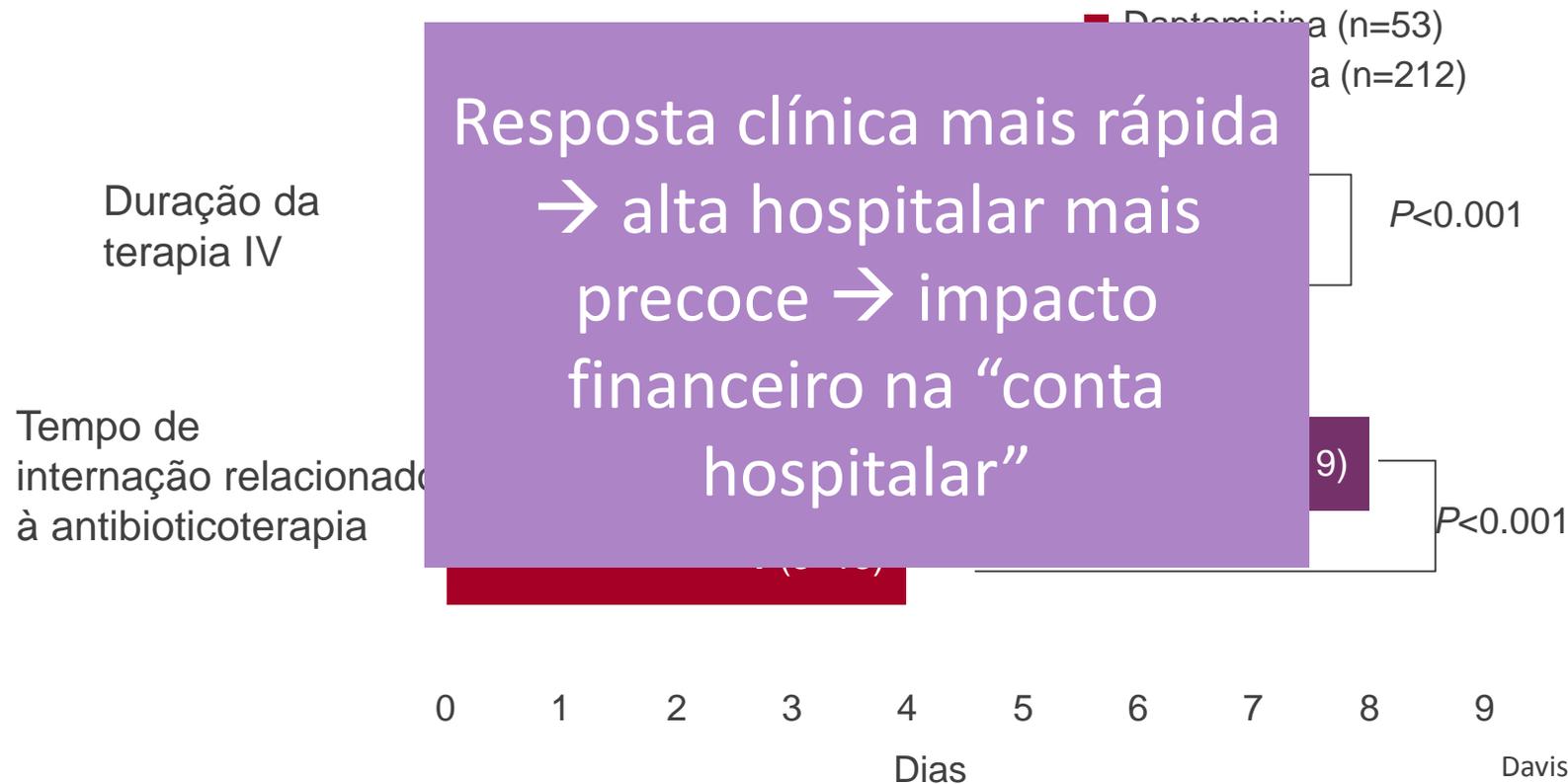
Eficácia da daptomicina em IPTMc: menor duração de tratamento intravenoso*



* Pacientes que foram tratados com sucesso com terapia IV isolada (89.8% da população ITT)

Custos do tratamento de IPTMc com daptomicina vs vancomicina

Duração mediana do tratamento e tempo de hospitalização (análise prospectiva)



Lesão necrótica de partes moles em ratos tratados com penicilina ou daptomicina



Efeito antitoxina da daptomicina, particularmente importante nas infecções necrotizantes por estrepto e estafilococos

Tratado com

Injeção de inóculo

Tratamento com p

particularmente importante

nas infecções necrotizantes

por estrepto e estafilococos

Daptomicina

(CFU)

ação das bactérias

Linezolida x vancomicina em IPTM

ESTUDO ABERTO, RANDOMIZADO, COMPARATIVO, MULTICÊNTRICO

592 pacientes com Linezolida
(600mg EV ou VO 12/12hs)
s/n Aztreonam para G-

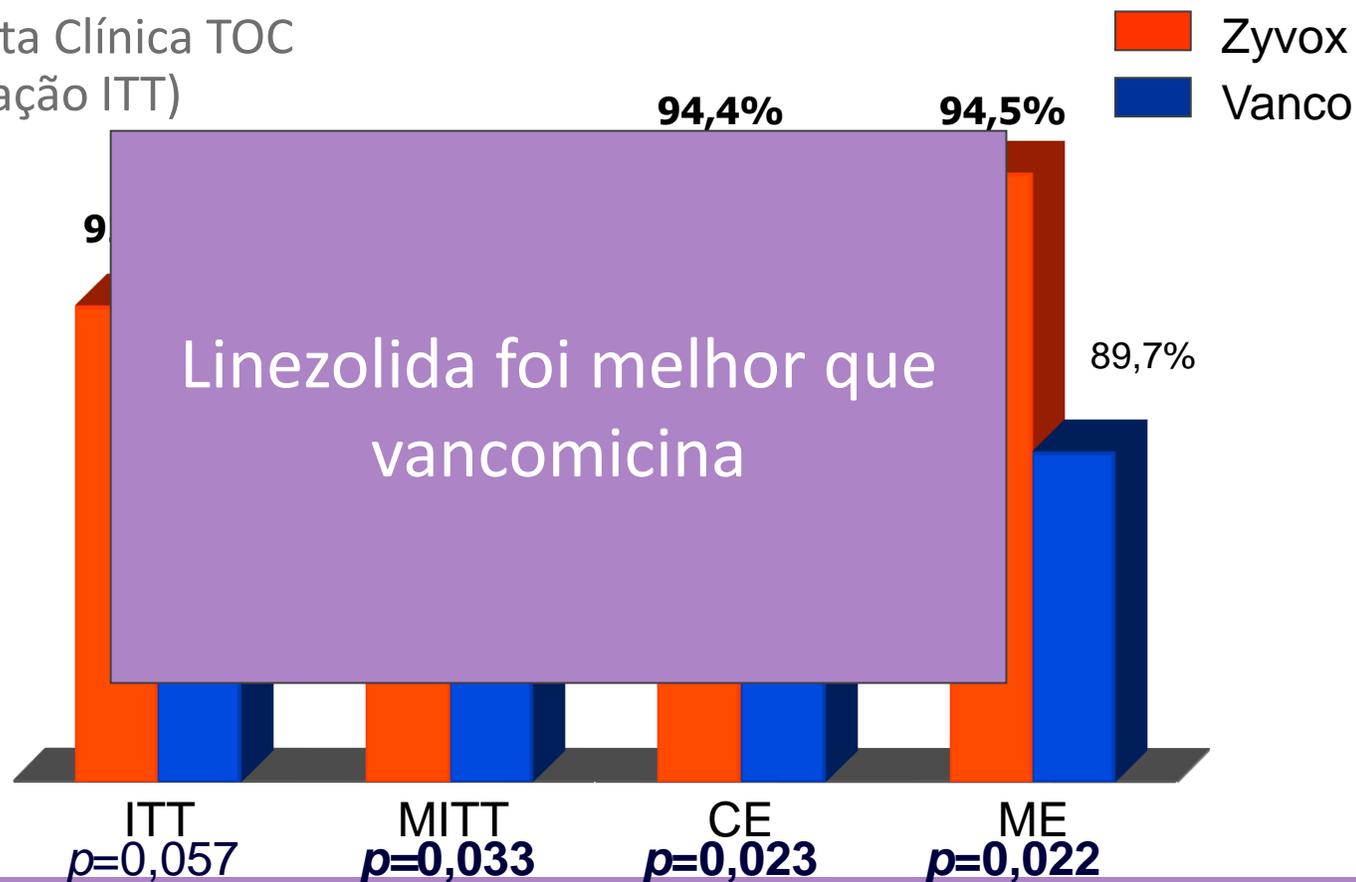
588 pacientes com Vancomicina
(1g EV 12/12hs, se MSSA:
Oxacilina)
s/n Aztreonam para G-

- **47,6% Celulite**
- **26,7% Abscessos**
- **10,5% Infecção de Ferida Cirúrgica**
- **41,3% MRSA, 30,8% MSSA**

- **45,2% Celulite**
- **24,8% Abscessos**
- **11,1% Infecção de Ferida Cirúrgica**
- **44,1% MRSA, 28,7% MSSA**

Linezolida x vancomicina em IPTM

END POINT PRIMÁRIO
Resposta Clínica TOC
(população ITT)



Ceftarolina em infecções complicadas de pele e tecidos moles (ICPTM): Eficácia Clínica Os Estudos CANVAS

(**C**EFT**A**ROL**I**NE VERSUS **V**ANCOMYCIN IN **S**KIN AND SKIN
STRUCTURE INFECTIONS)

CANVAS 1 e 2: ZINFORO™ é monoterapia eficaz no tratamento de ICPTM

ICPTM		CANVAS 1e 2:desfecho primário		
	ZINFORO™ n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N (%)	Diferença (IC de 95%)	
Estudo				
População MITT				
CANVAS 1 ¹	304/351 (86,6)	297/347 (85,6)	1,0 (-4,2, 6,2)	
CANVAS 2 ²	291/342 (85,1)	289/338 (85,5)	-0,4 (-5,8, 5,0)	
CANVAS 1 & 2 ³	595/693 (85,9)	586/685 (85,5)	0,3 (-3,4, 4,0)	

ICPTM		CANVAS 1 e 2: desfecho primário		
	ZINFORO™ n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N (%)	Diferença (IC de 95%)	
Estudo				
População CE				
CANVAS 1 ¹	288/316 (91,1)	280/300 (93,3)	-2,2 (-6,6, 2,1)	
CANVAS 2 ²	271/294 (92,2)	269/292 (92,1)	0,1 (-4,4, 4,5)	
CANVAS 1 & 2 ³	559/610 (91,6)	549/592 (92,7)	-1,1 (-4,2, 2,0)	

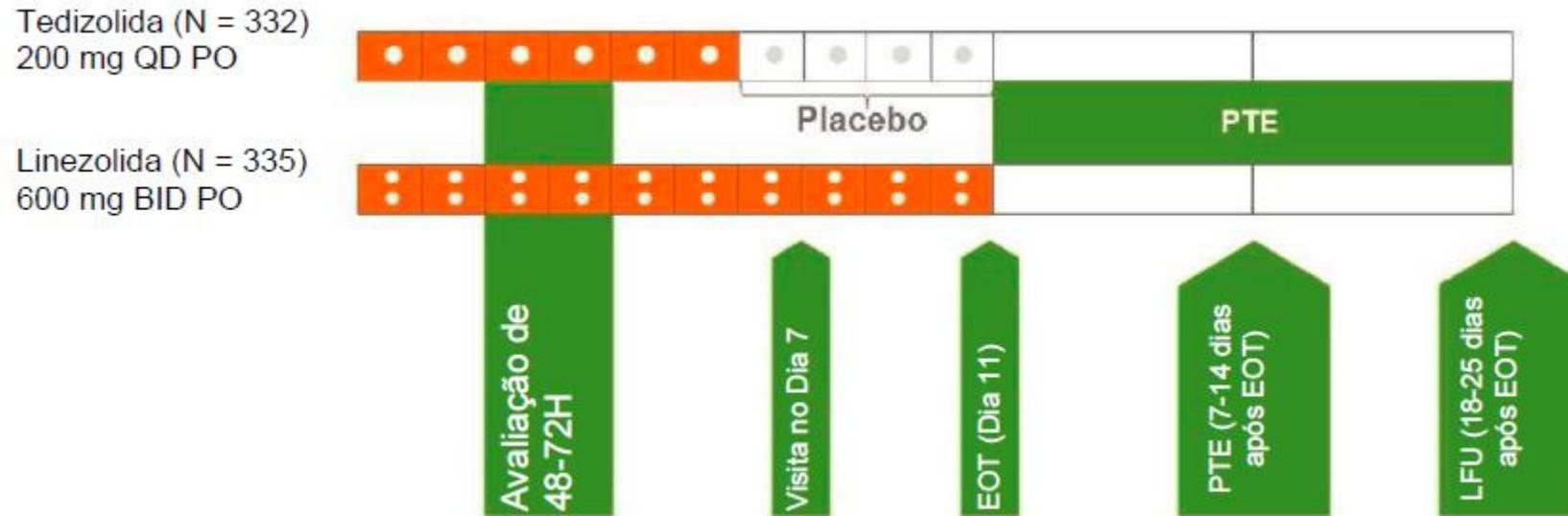
Dados Clínicos da Tedizolida

RESULTADOS DO ESTABLISH-1

ESTABLISH-1 = Tedizolida por 6d vs. Linezolida por 10d

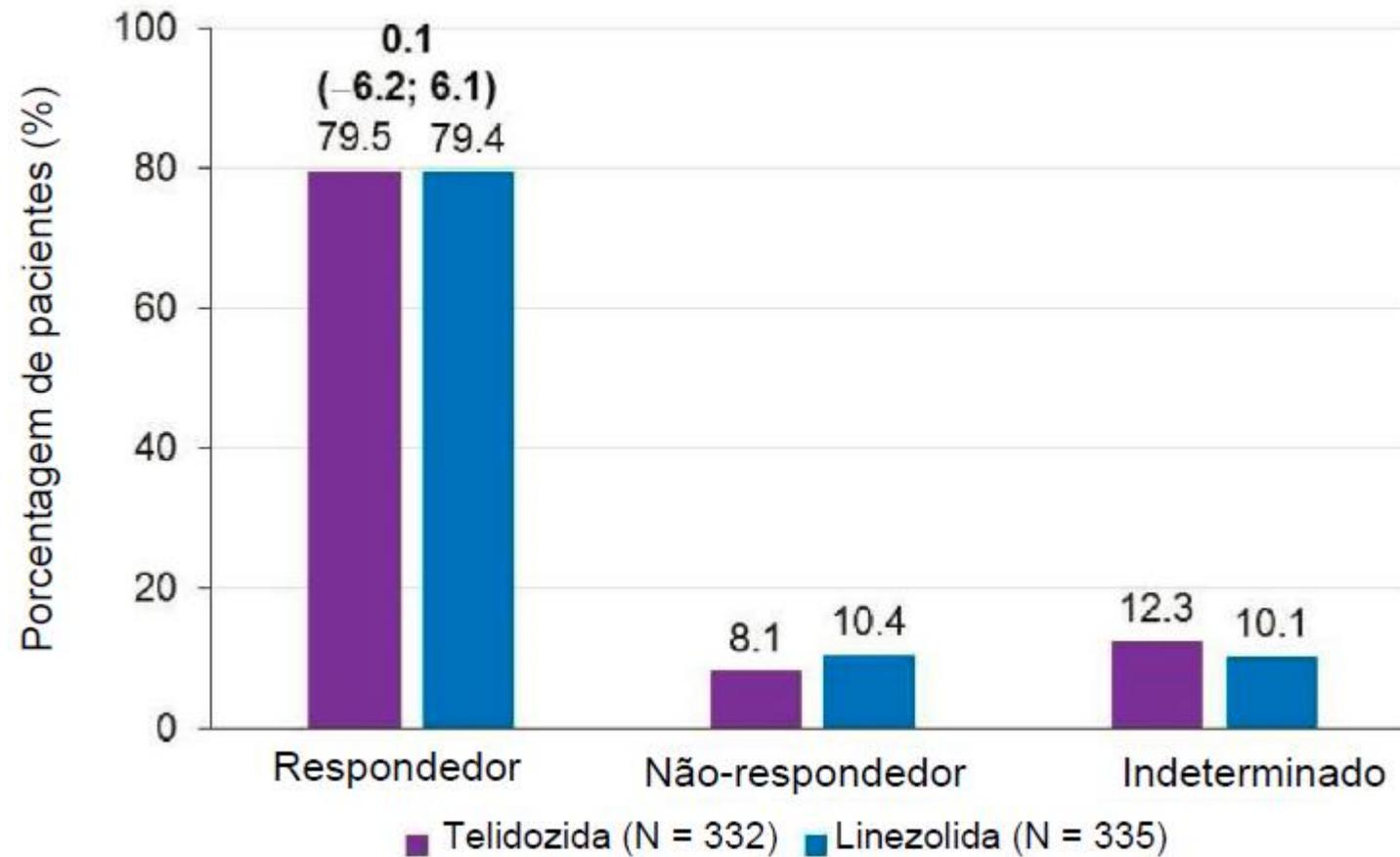
❑ Objetivo primário:

- testar a hipótese de que 200 mg de fosfato de tedizolida oral, administrados uma vez ao dia durante 6 dias são não-inferiores aos 600 mg de linezolida oral, administrados duas vezes ao dia durante 10 dias. *Early clinical response at the 48 to 72h assessment* (avaliação em 48-72h).



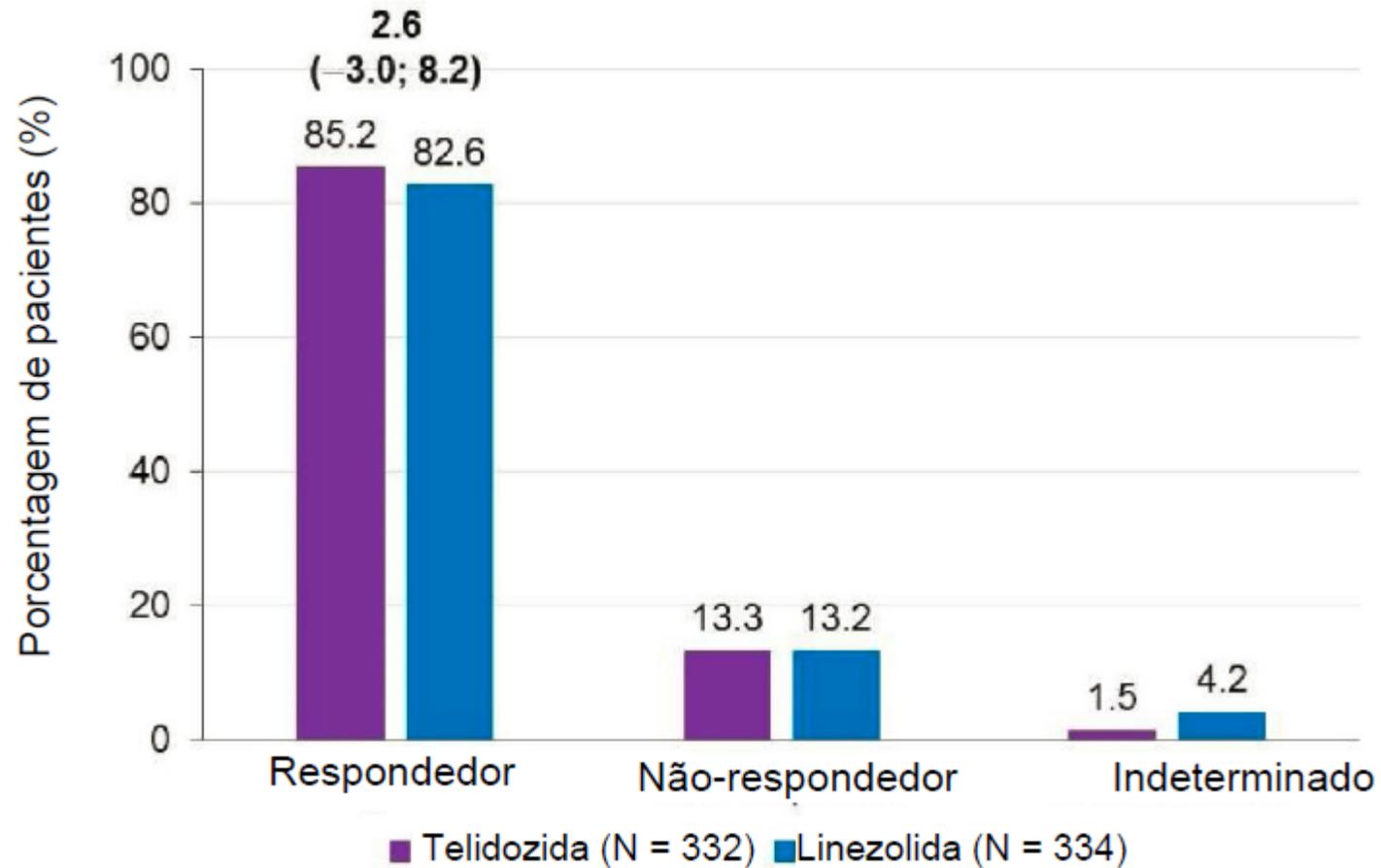
ESTABLISH-1 = Tedizolida vs. Linezolida em 48-72h

□ Resultados (48-72h):

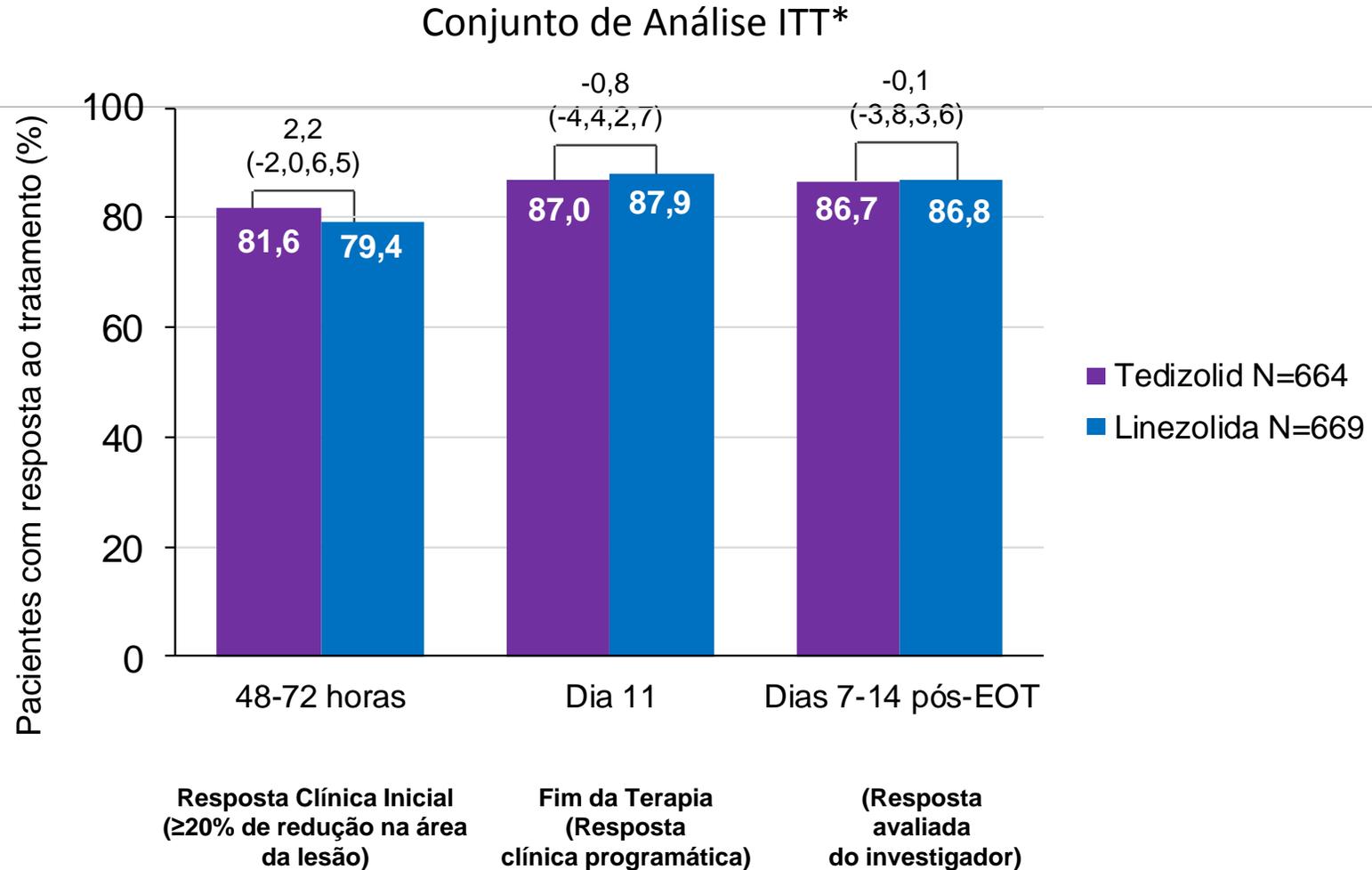


ESTABLISH-2 = Tedizolida por 6d vs. Linezolida por 10d

□ Resultados:



Eficácia Integrada do ESTABLISH-1 e -2: Todos os Desfechos de Eficácia Atingidos



* Dados agrupados

Principais achados dos estudos da tedizolida

- ❑ Não inferior à linezolida com uma duração mais curta da terapia (6 dias vs. 10 dias)
- ❑ Altas taxas de erradicação contra patógenos Gram-positivos
- ❑ Bem tolerado sem EA grave relacionado ao tedizolida
- ❑ Incidência significativamente menor de eventos adversos gastrintestinais vs. linezolida e risco significativamente menor de desenvolver trombocitopenia vs. linezolida

J Antimicrob Chemother 2015; **70**: 382–395
doi:10.1093/jac/dku379 Advance Access publication 28 September 2014

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis

Johannes Nemeth^{1*†}, Gabriela Oesch^{2†} and Stefan P. Kuster^{1†}

Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics: does it matter ?

Table 1. Definition of bacteriostatic and bactericidal antibiotics (adapted from Cohen *et al.*³)

Bactericidal

- aminoglycosides
- β -lactams
- fluoroquinolones
- glycopeptides
- lipopeptides
- nitroimidazoles and nitrofurans

Bacteriostatic

- glycylcyclines
- lincosamides
- macrolides
- oxazolidinones
- streptogramins
- sulphonamides

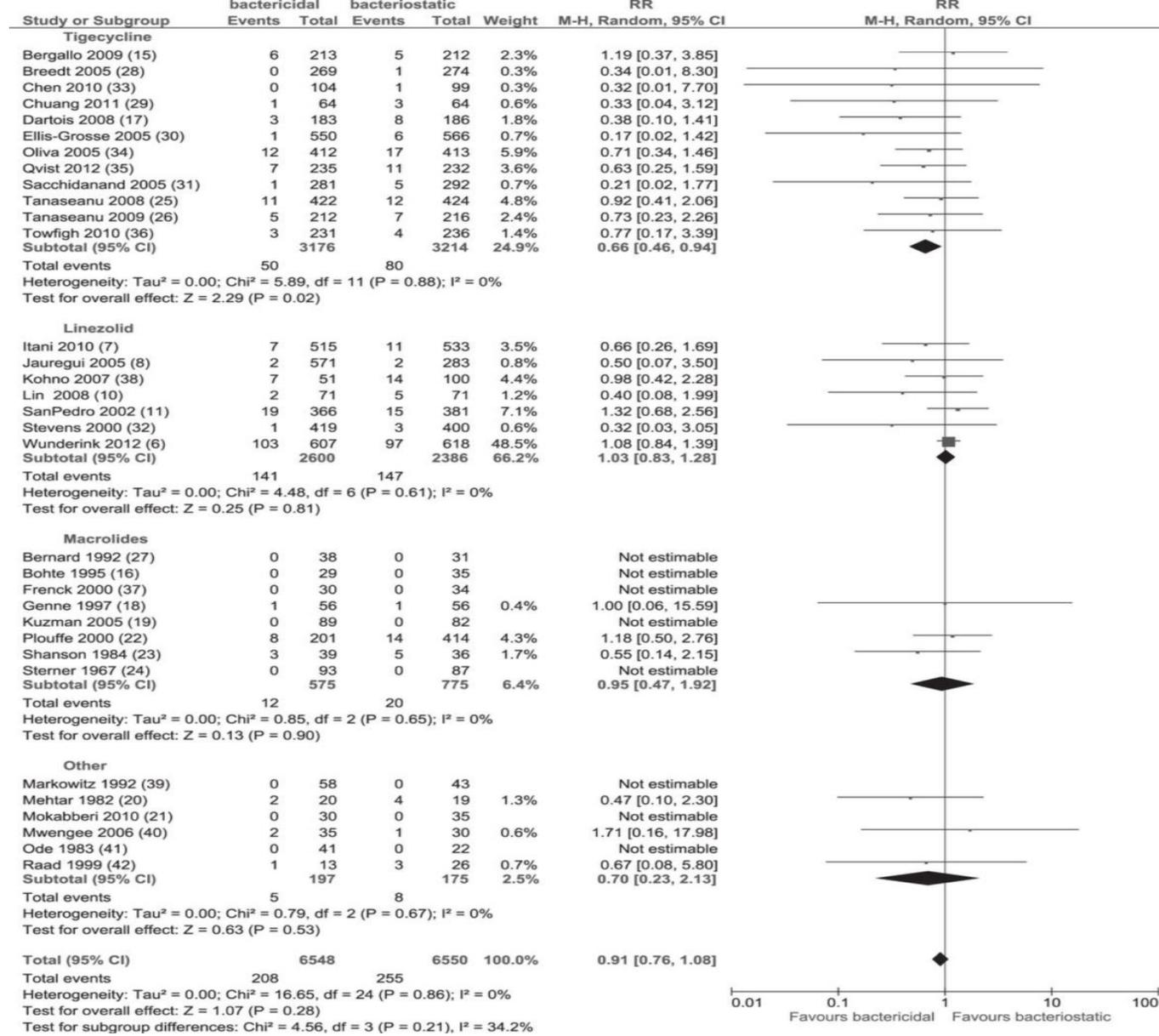


Figure Legend:

RRs for mortality rates stratified by use of different bacteriostatic antibiotics. Data markers indicate RRs and error bars indicate 95% CIs.

Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics: does it matter ?

Conclusions: The categorization of antibiotics into bacteriostatic and bactericidal is unlikely to be relevant in clinical practice if used for abdominal infections, skin and soft tissue infections and pneumonia. Because we were not able to include studies on meningitis, endocarditis or neutropenia, no conclusion regarding these diseases can be drawn.

Conclusões de IPTM complicadas

- Infecções complicadas de pele e tecidos moles geralmente requerem internação hospitalar para debridamento cirúrgico e antibiótico EV
- *CA-MRSA* será um problema no futuro? Número de casos vem aumentando
- Nas IPTM comunitárias que não respondem a cefalosporina de 1ª geração, pense em *CA-MRSA* (quais fatores de risco para *CA-MRSA* ?)
- Nas infecções hospitalares e relacionadas à assistência à saúde (IRAS) *MRSA* é o “patógeno-alvo”

Conclusões de IPTM complicadas

- Vancomicina é a referência para *MRSA*, mas tem limitações (nefrotoxicidade é o principal efeito colateral; MIC > 1 mg/ml principal limitante de eficácia)
- Daptomicina é segura e eficaz com rápida resposta clínica e efeito anti-toxina.
- Teicoplanina com menor nefrotoxicidade, tigeciclina com ação anti-*MRSA* e anti-*ESBL*, linezolida com IV-VO e rápida resposta clínica e ceftarolina como 1º β-lactâmico anti-*MRSA* também têm diferenciais sobre a vancomicina

Conclusões de IPTM complicadas

- **Mais importante diferencial do antibiótico a ser escolhido nas infecções graves/necrotizantes é o seu efeito anti-toxina. Bacteriostático vs bactericida tem pouca importância clínica em pele e tecidos moles, pneumonia e inf. Intra-abdominais.**

OBRIGADO !

HNSG
Curitiba - PR



HC - UFPR
Curitiba - PR

