

I Congresso Paranaense de

INFECTOLOGIA

31 março a 01 abril de 2017

Londrina-PR

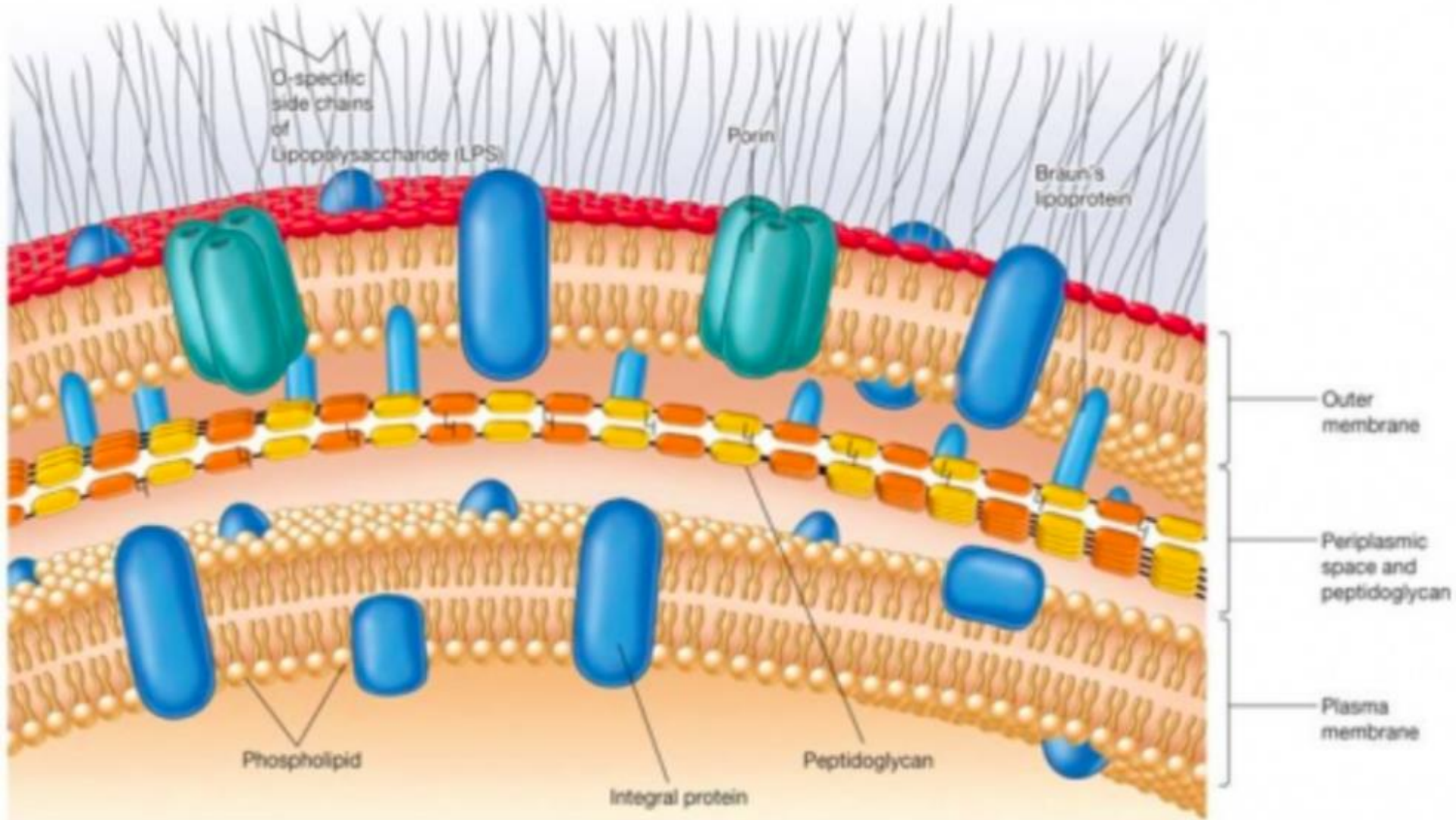
COMO TRATAR ESBL E Amp-C

Jamile Sardi Perozin

CONFLITOS DE INTERESSE:

➔ NÃO HÁ.

β -lactamases



CLASSIFICAÇÃO: Bush-Jacoby-Medeiros

GRUPO	SUBSTRATO	INIBIÇÃO PELO ÁC. CLAVULÂNICO	EXEMPLOS
1	Cefalosporinas	não	Amp-C de Gram-negativos
2a	Penicilinas	sim	Penicilinases de Gram-positivos
2b	Penicilinas Cefalosporinas	sim	TEM-1, TEM-2, SHV-1
<u>2be</u>	Penicilinas Cefalosporinas	sim	TEM-3 a TEM-26, SHV-2 a SHV-6, CTX-M
2d	Penicilinas Cloxacilina	variável	OXA-1 a OXA-11
3	B-lactâmicos (exceto aztreonam), inclusive carbapenêmicos	não	VIM-1, IMP-1, SPM-1

Deepti R, Deepthi N. Extended-spectrum β -lactamases in Gram Negative Bacteria. J Glob Infect Dis. 2010 Sep-Dec; 2(3): 263–274 .
Rossi F, Andreazzi DB. Resistência bacteriana: Interpretando o antibiograma. São Paulo. Editora Atheneu, 2005.

ESBL

- Proteínas localizadas em grandes plasmídeos, que geralmente carregam genes de resistência para outras classes de antimicrobianos;
- Capaz de hidrolizar cefalosporinas de 3ª geração e aztreonam;
- Inibidas pelo ácido clavulânico;
- Mais de 200 descritas e espalhadas pelo mundo todo;

BETA-LACTAMASE DE ESPECTRO ESTENDIDO: PREVALÊNCIA E COMPARAÇÃO DE MÉTODOS DE SCREENING

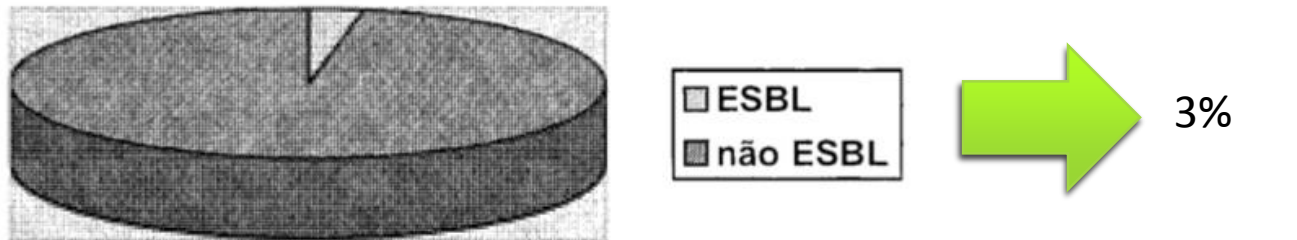


Figura 1 – Prevalência de ESBL entre 735 amostras de *E. coli*



Figura 2 – Prevalência de ESBL entre 192 amostras de *Klebsiella sp.*

Amp-C

- Constitutivas, cromossômicas → Grupo CESP
 - *Citrobacter freundii*;
 - *Enterobacter* spp;
 - *Serratia* spp;
 - *Providencia* spp;
 - *Morganella morgannii*;
 - *Pseudomonas aeruginosa*;

} Induzível, expressão variável

- Podem ser plasmidiais
 - *E. coli*;
 - *Klebsiella pneumoniae*;

} Não-induzível

- Capaz de hidrolizar cefalosporinas de 3^a e 4^a geração;

- Não são inibidas pelo ácido clavulânico;

TESTE DE SENSIBILIDADE

		ESBL	AmpC	AmpC plasmidial	ESBL+AmpC
Penicilinas naturais e sintéticas		R	R	R	R
cefalosporinas	1ª G	R	R	R	R
	2ª G (cefoxitina)	S	R	R	R
	3ª G	R	R	R	R
	4ª G	S / I / R	S / I / R	S / I / R	R
Aztreonam		R	S	R	R
B-lactâmicos/Inibidores b-lactamase		S / I / R	S / I / R	R	R
Ertapenem		S	S	S	S
Meropenem		S	S	S	S
Imipenem		S	S	S	S
Microrganismos		<i>Enterobacteriaceae</i>	CESPPM	<i>E. coli, K. pneumoniae</i>	
Localização		Plasmidial	Cromossomal	Plasmidial	

Gentileza Prof Dra Marcia Regina Eches Perugini

Ryan G. D, *et al.* Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016. 17:7, 953-967

TRATAMENTO



ESBL e AMP-C

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

- Mecanismos diversos, cada um com suas particularidades;
- Conhecer a prevalência de ESBL e Amp-C do hospital e da comunidade;
- Idealmente: conhecer a prevalência local dos subtipos de ESBL;
- Tratamento empírico → tratamento direcionado;

Ryan G. D, *et al.* Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016. 17:7, 953-967.

Bassetti, M, *et al.* The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Current Opinion in Infectious Diseases, 2016, 29(6): 583-94.

TRATAMENTO: ESBL

- Carbapenêmicos:
 - Imipenem;
 - Meropenem;
 - Ertapenem:
 - estratégia para evitar pressão de seleção contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*;
- Cepas resistentes aos carbapenêmicos:
- **Estratégia de POUPAR CARBAPENÊMICOS!**

TRATAMENTO: ESBL

- INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO:
 - Carbapenem ou não-carbapenêmico?
- Sem diferença na cura clínica!
- Não-carbapenêmicos:
 - AMX-CLV
 - FOF
 - AG
 - FQ
 - STX-TMP

TRATAMENTO: ESBL

- BACTEREMIA:
- Piperacilina/tazobactam pode ser uma alternativa segura?
 - PTZ vs. MEM
 - Retrospectiva, n = 23 e 522
- Foco urinário ou abdominal com fonte controlada independente do MIC;
- Outras fontes de bacteremia apenas quando MIC \leq 16/4 mcg/mL (sensível pelo CLSI);

TRATAMENTO: ESBL

- BACTEREMIA:
- Piperacilina/tazobactam pode NÃO ser uma alternativa segura?
 - PTZ vs. MEM
 - Retrospectivo, n = 213
- Óbito em 14 dias: OR = 1,92 (CI 95%; 1,07 – 3,45);
- Maior parte da fonte da bacteremia era cateter;

TRATAMENTO: ESBL

➤ BACTEREMIA:

➤ Há espaço para o cefepime?

➤ FEP vs. MEM

➤ Retrospectivo, n = 119

➤ MIC e mortalidade:

➤ MIC \leq 1 mcg/mL = 10% → 2g 12/12h

➤ MIC 2 - 8 mcg/mL = 41,5% → 2g 8/8h

➤ MIC \geq 16 mcg/mL = 100% → Não usar!

TRATAMENTO: Amp-C

- Carbapenêmicos:
 - Imipenem;
 - Meropenem;
 - Ertapenem:
 - estratégia para evitar pressão de seleção contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*;
- Cepas resistentes aos carbapenêmicos:
- **Estratégia de POUPAR CARBAPENÊMICOS!**

TRATAMENTO: Amp-C

- Cefepime é uma alternativa?
 - FEP vs. MEM^{1,2} ou FEP vs. ETP³
 - Bacteremia^{1,2}, pneumonia¹, infecção intra-abdominal¹;
 - Retrospectivos, n = 78¹, n = 221² e n = 48³;
- Mortalidade em 30 dias: 31,2% vs. 34,3% (p=0,99)¹;
- Mortalidade: 17% vs. 26% (p=0,38)²;
- Resposta clínica: 69% vs. 89% (p=0,14)³.

1 = Tamma PD, et al. CID 2013 Sep 15;57(6):781-788.

2 = Siedner MJ, et al. CID 2014 Jun 1; 58(11):1554-1563

3 = Blanchette LM, et al. Scand Infect Dis, 2014 Nov;46(11):803-808.

TRATAMENTO: Amp-C

- Parecia simples, mas...
- Maior mortalidade:
 - FEP MIC ≥ 4 mcg/mL (OR = 8,7; IC95%, 2,52 – 30,02; p=0,001);
 - Co-produção de ESBL (OR = 6,44; IC95%, 1,68 – 24,77; p=0,006);
 - Escore de bacteremia de Pitt ≥ 4 (OR = 5,49; IC95%, 1,76 – 17,11; p=0,005);

TRATAMENTO: Amp-C

- Existem outras alternativas?
 - Meta-análise (11 estudos, nenhum RCT);
 - Carbapenem (n=207) vs.

}	BLBLIs (n=27)
	FQ (n=104)
	FEP (n=34);
 - Bacteremia;
- Não houve diferença estatística nas três comparações com os dados ajustados para idade, sexo e severidade da doença.

TRATAMENTO: ESBL e Amp-C

- Outros antimicrobianos:
 - Tigeciclina;
 - Ceftazidima/avibactam;

- Perspectivas futuras:
 - Estudo **MERINO**: impacto da MIC no desfecho de pacientes com ICS por bactérias produtoras de ESBL;
 - Estudo **INCREMENT**: papel das alternativas aos carbapenêmicos no tratamento de infecções por bactérias produtoras de ESBL.

Ryan G. D, *et al.* Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016. 17:7, 953-967.

Bassetti, M, *et al.* The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Current Opinion in Infectious Diseases, 2016, 29(6): 583-94.

CONCLUSÕES

- PTZ e FEP são alternativas para ESBL, quando:
 - ITU, pielonefrite;
 - Bacteremias de pequeno inóculo ou cuja fonte da infecção já foi removida;
 - MIC PTZ $\leq 16/4$ mcg/mL e MIC FEP ≤ 2 mcg/mL;
 - Posologia otimizada:
 - PTZ: 4,5g 6/6h
 - FEP: 2g 8/8h

- FEP é alternativa para Amp-C, quando:
 - Baixo inóculo ou fonte controlada;
 - MIC ≤ 2 mcg/mL;
 - Não há indícios de associação de mecanismos de resistência;

I Congresso Paranaense de

INFECTOLOGIA

31 março a 01 abril de 2017

Londrina-PR

OBRIGADA!