

II Encontro Internacional BrCAST e EUCAST

Hotel Renaissance - São Paulo – 27 de maio de 2017 - Inscrições: <http://brcast.org.br/eventos/>

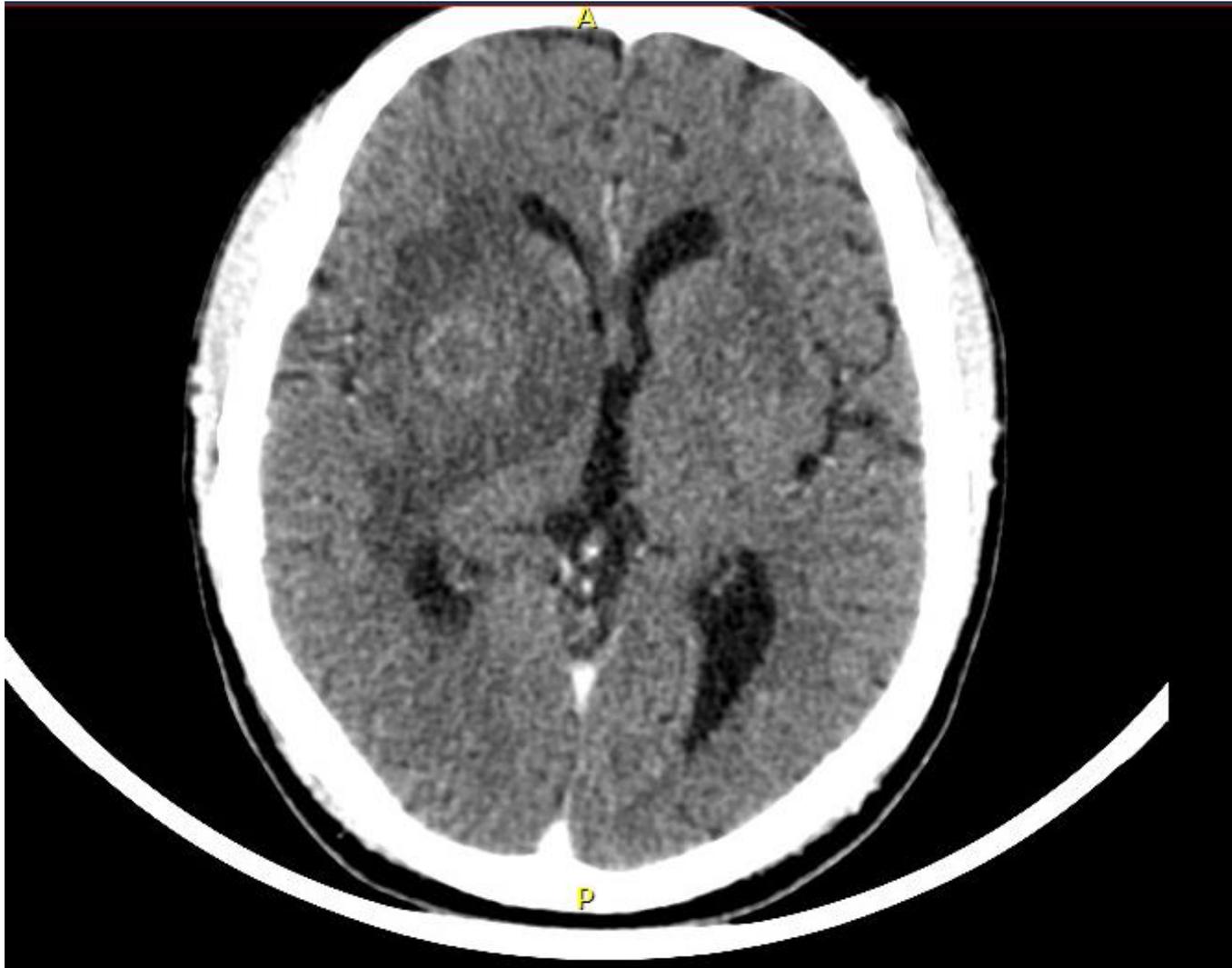
Apresentação de Casos Clínicos: **Usando os pontos de corte na prática clínica**

Alberto Chebabo

Alexandre P. Zavascki

- **Paciente masculino, 50 anos**
- **Diagnóstico HIV/SIDA desde 2005 – Uso irregular ABC + 3TC + ATZ/r**
- **CD4= 16 cel/dl (2% / rel 0,02) / CV= 15.309 cópias/ml (log 4,18)**
- **TBC disseminada (2015) - RHZE**
- **Etilista em abstinência**

- **INTERNAÇÃO ATUAL**
- **Quadro súbito de hemiplegia a E, disartria leve e paralisia facial central a E**



→ Neurotoxoplasmosis

→ Sulfadiazina + Pirimetamina + ácido fólico

- **Com 3 semanas de tratamento: Leucograma com desvio a E, aumento PCR, dor torácica e tosse com expectoração purulenta**



- 1) *Klebsiella pneumoniae*
- 2) *Pseudomonas aeruginosa*

	1)	2)
Amicacina	S	R
Amoxa/clav.	S	
Ampic/sulb.	S	
Cefepime	S	R
Ceftazidima	S	S
Cefuroxima (Oral)	I	
Cefuroxima (Parent)	S	
Ciprofloxacina	S	R
Gentamicina	S	R
Meropenem	S	S
Piperac/taz.	S	R
Sulfamet/trimet.	R	

Qual o tratamento a ser prescrito?

- a) **Ceftazidima**
- b) **Meropenem**
- c) **Outro**

- 1) *Klebsiella pneumoniae*
- 2) *Pseudomonas aeruginosa*

	1)	2)
Amicacina	S	R
Amoxa/clav.	S	
Ampic/sulb.	S	
Cefepime	S	R
Ceftazidima	S	S
Cefuroxima (Oral)	I	
Cefuroxima (Parent)	S	
Ciprofloxacina	S	R
Gentamicina	S	R
Meropenem	S	S
Piperac/taz.	S	R
Sulfamet/trimet.	R	

Enterobacteriaceae

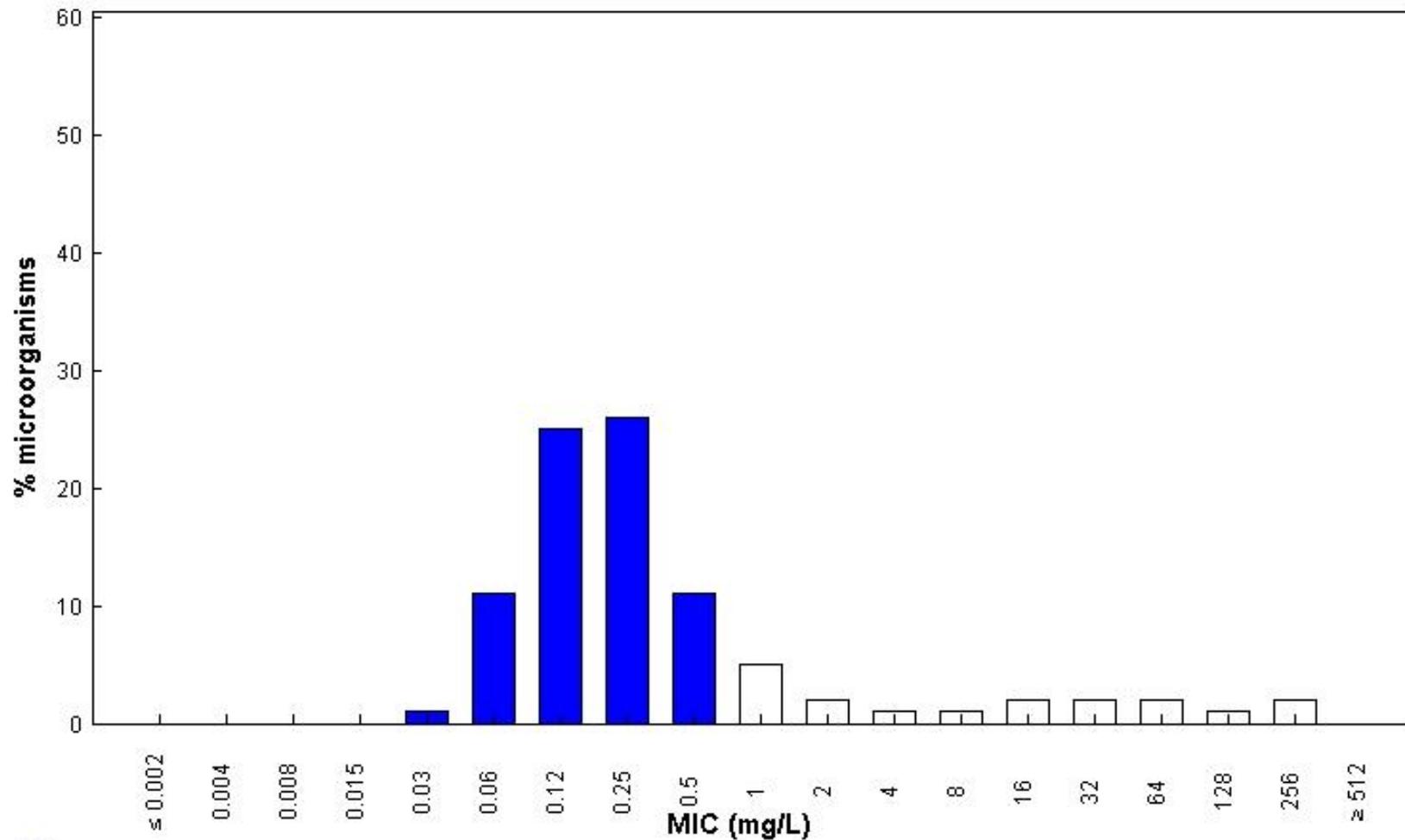
Cefalosporinas ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)		
	S ≤	I	R >
Ceftazidima	<u>1</u>	<u>2-4</u>	<u>>4</u>

Pseudomonas

Cefalosporinas	Ponto de corte CIM (mg/L)		
	S ≤	I	R >
Ceftazidima²	<u>8</u>	=	<u>>8</u>

Ceftazidime / *Klebsiella pneumoniae*
International MIC Distribution - Reference Database 2017-05-22

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

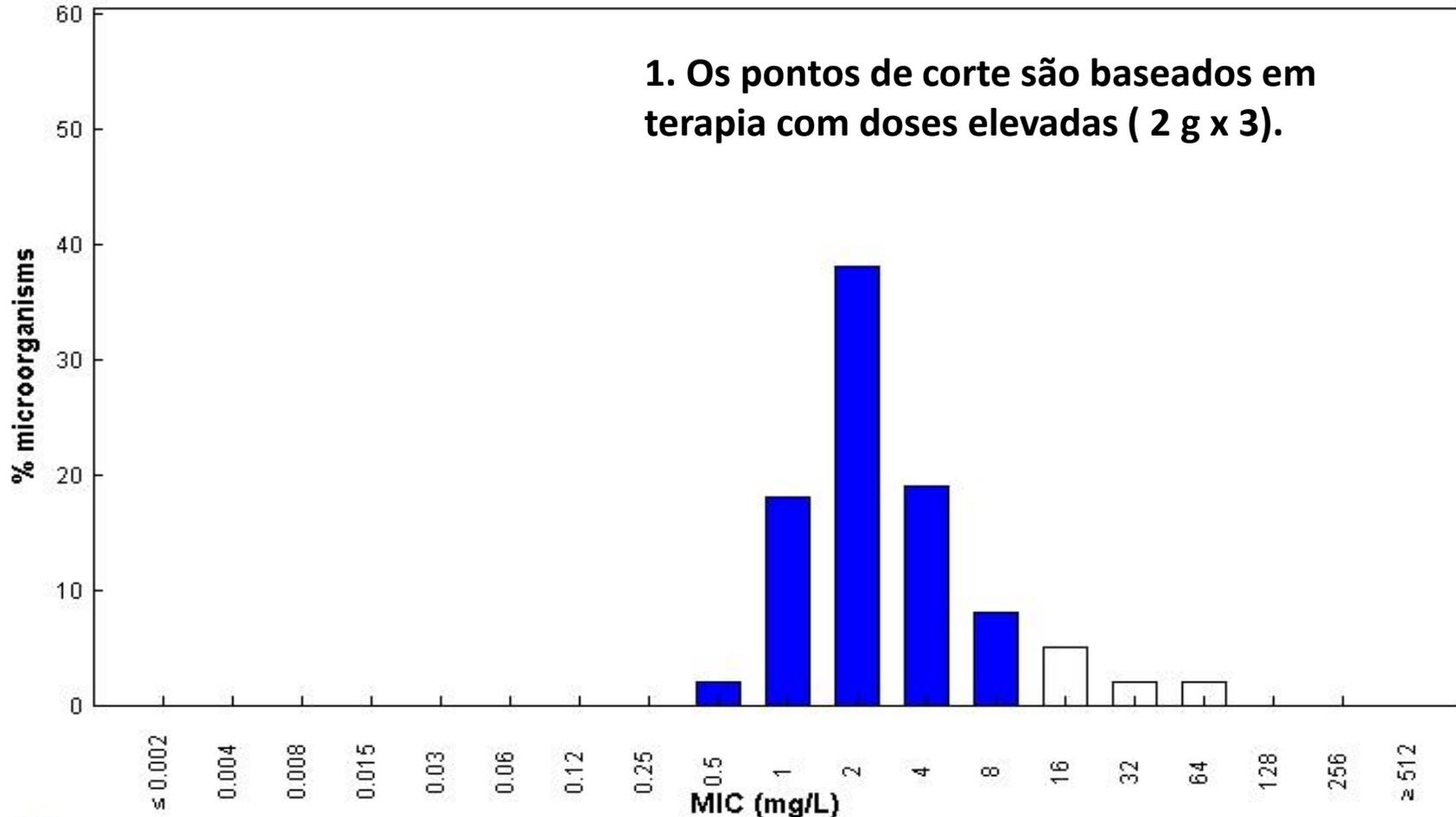


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.5 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.5 mg/L

5326 observations (68 data sources)

Ceftazidime / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC Distribution - Reference Database 2017-05-22

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 8 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 8 mg/L

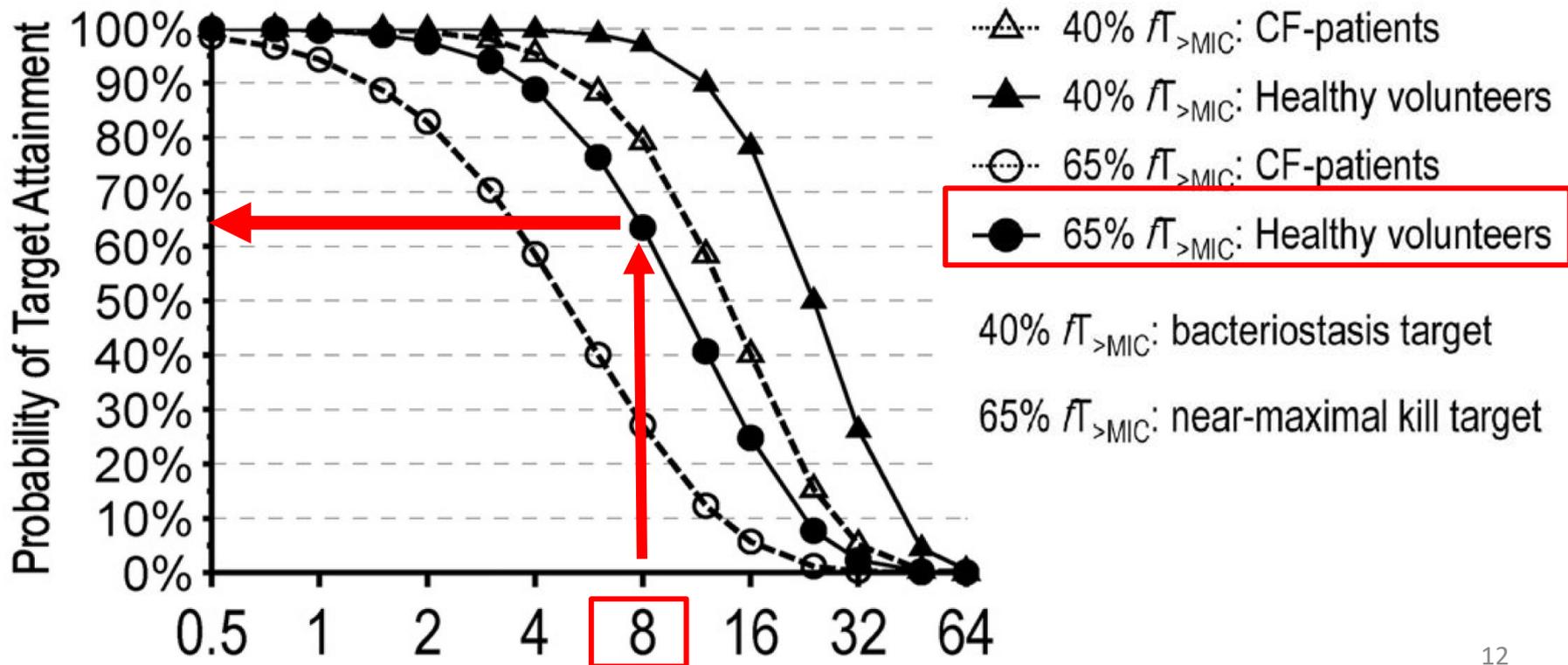
32276 observations (84 data sources)

Population Pharmacokinetic Comparison and Pharmacodynamic Breakpoints of Ceftazidime in Cystic Fibrosis Patients and Healthy Volunteers[∇]

J. B. Bulitta,^{1†} C. B. Landersdorfer,^{1†} S. J. Hüttner,¹ G. L. Drusano,²
M. Kinzig,¹ U. Holzgrabe,³ U. Stephan,^{1,4‡} and F. Sörgel^{1,5*}

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2010, p. 1275–1282

A: Short-term (30 min) infusion 2g / 70kg WT q8h

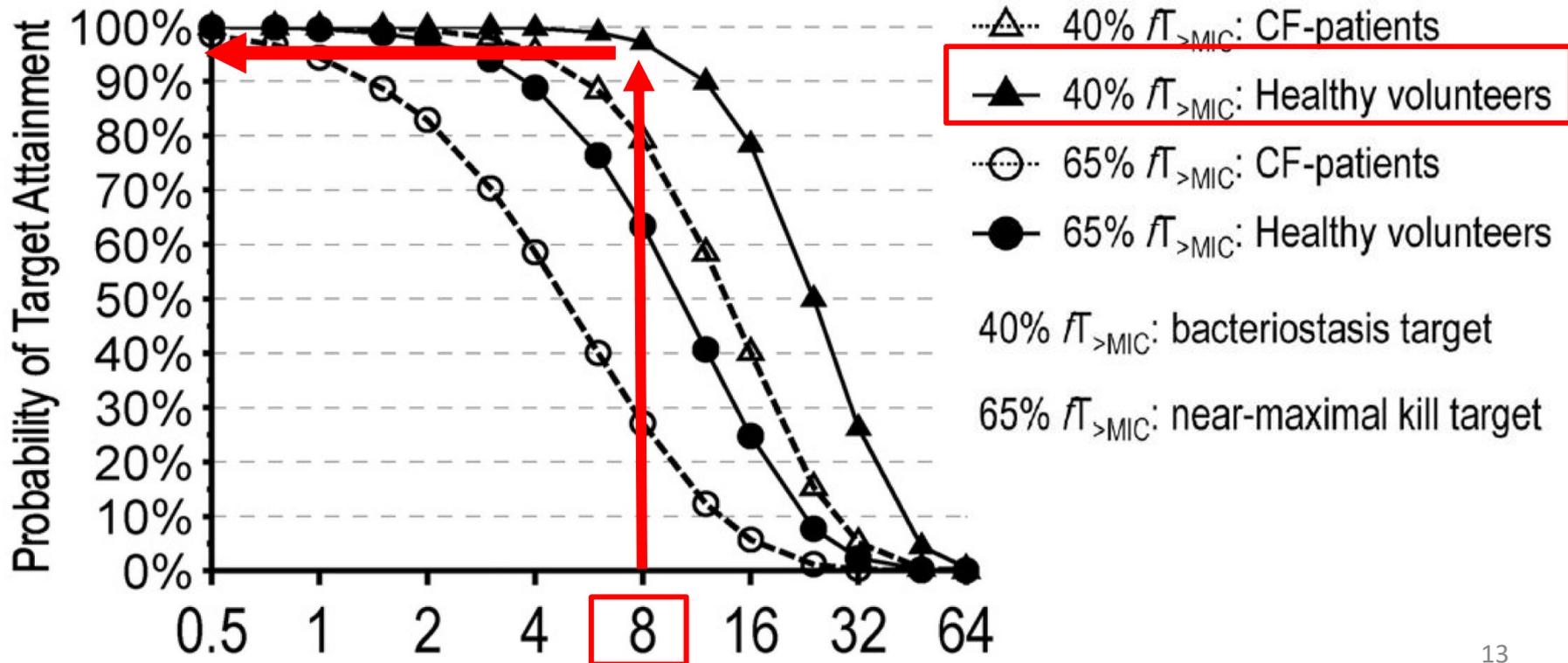


Population Pharmacokinetic Comparison and Pharmacodynamic Breakpoints of Ceftazidime in Cystic Fibrosis Patients and Healthy Volunteers[∇]

J. B. Bulitta,^{1†} C. B. Landersdorfer,^{1†} S. J. Hüttner,¹ G. L. Drusano,²
M. Kinzig,¹ U. Holzgrabe,³ U. Stephan,^{1,4‡} and F. Sörgel^{1,5*}

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2010, p. 1275–1282

A: Short-term (30 min) infusion 2g / 70kg WT q8h



Enterobacteriaceae

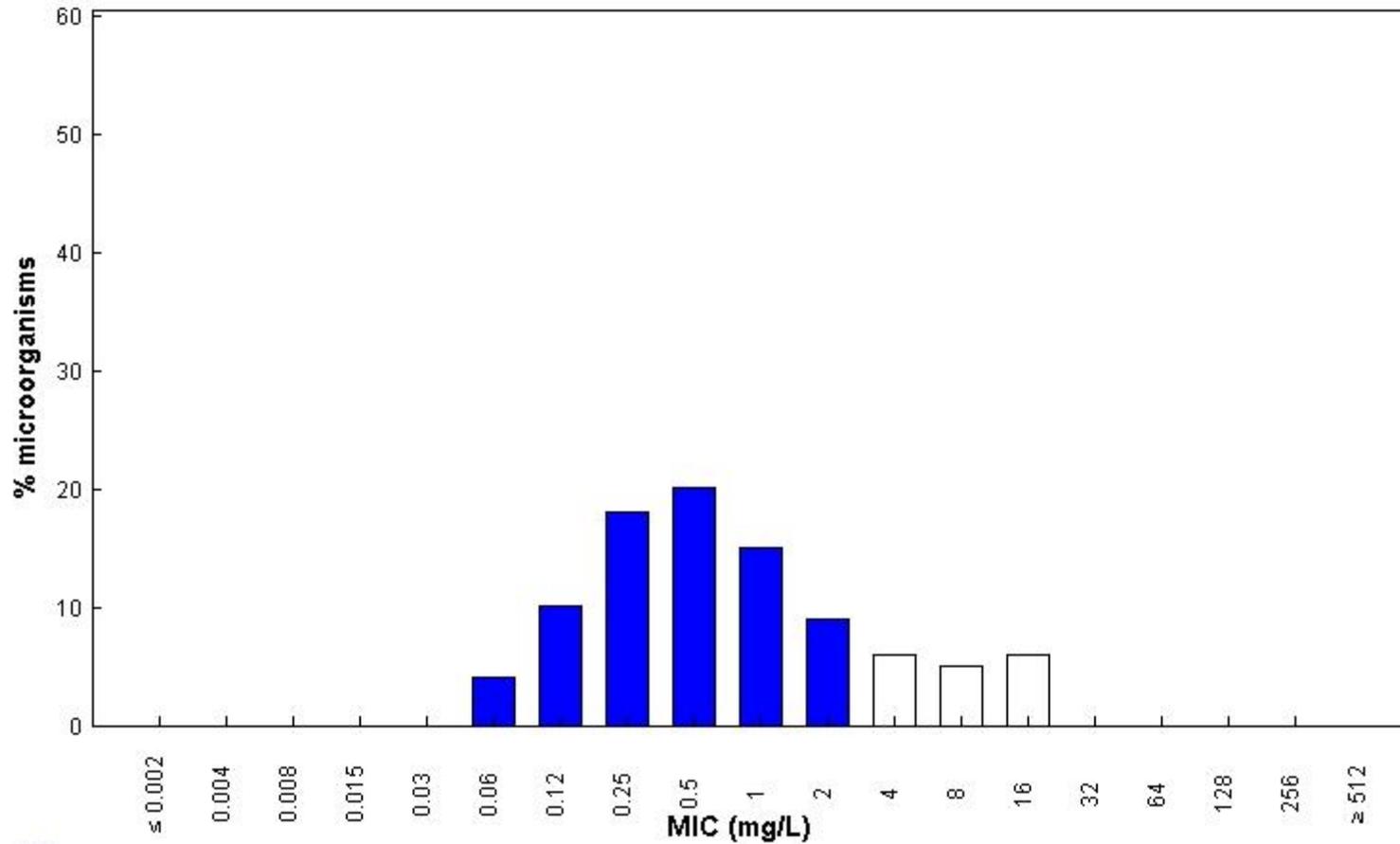
Carbapenêmicos ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)		
	S ≤	I	R >
Meropenem	<u>2</u>	<u>4-8</u>	<u>>8</u>

Pseudomonas

Carbapenêmicos	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)		
	S ≤	I	R >
Meropenem	<u>2</u>	<u>4-8</u>	<u>>8</u>

Meropenem / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC Distribution - Reference Database 2017-05-25

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

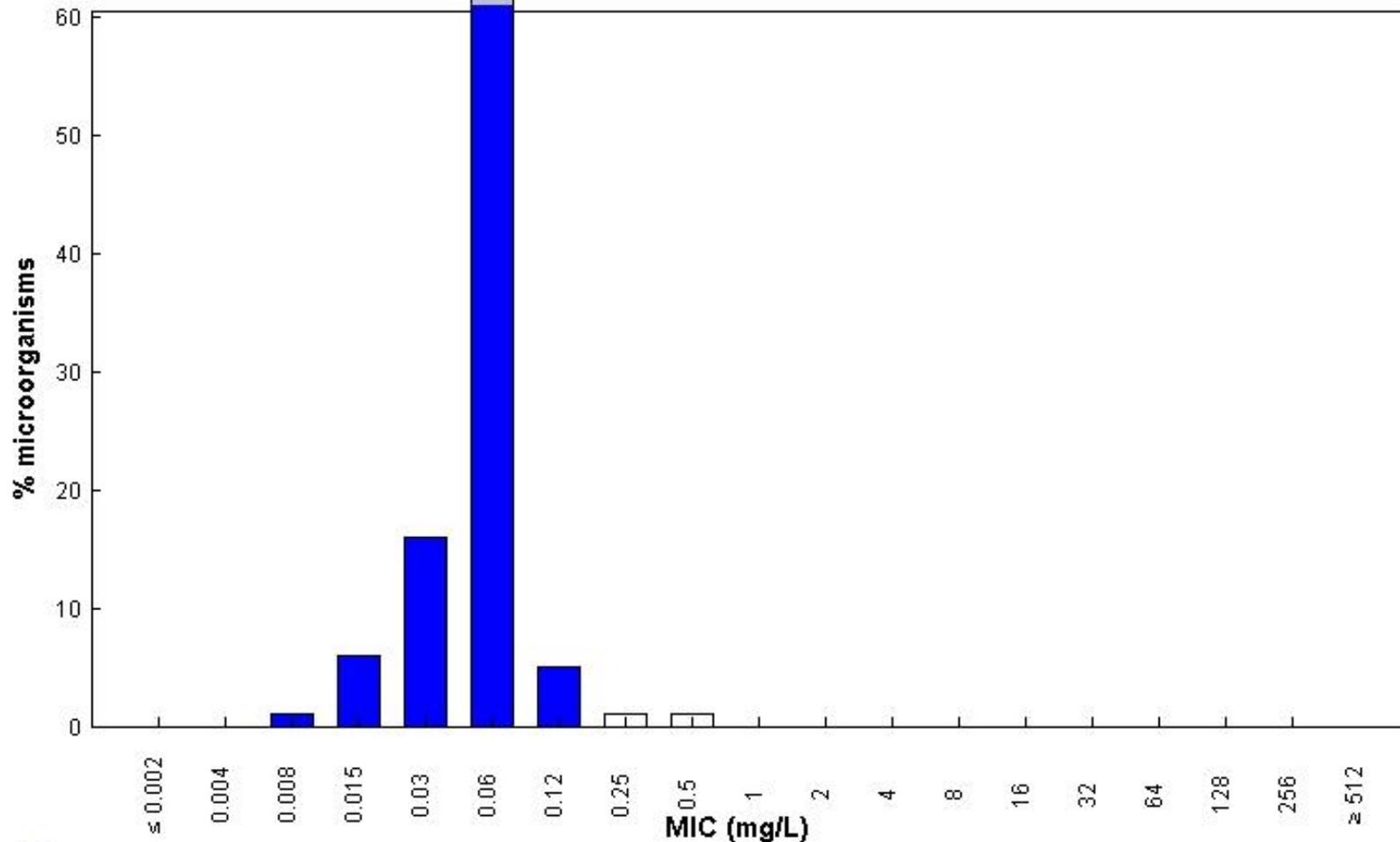


MIC
 Epidemiological cut-off (ECOFF): 2 mg/L
 Wildtype (WT) organisms: ≤ 2 mg/L

57612 observations (74 data sources)

Meropenem / *Klebsiella pneumoniae*
International MIC Distribution - Reference Database 2017-05-25

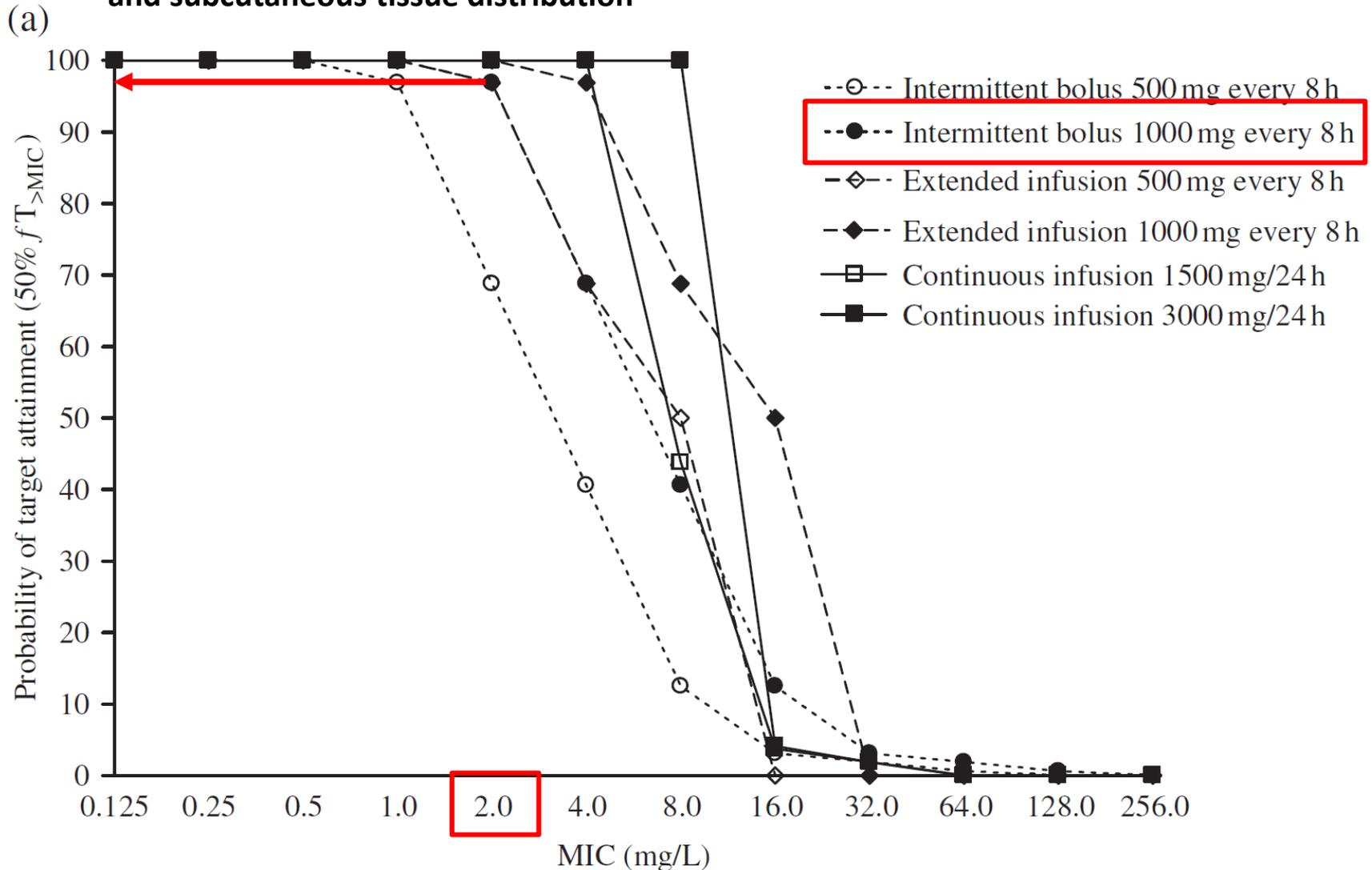
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.125 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.125 mg/L

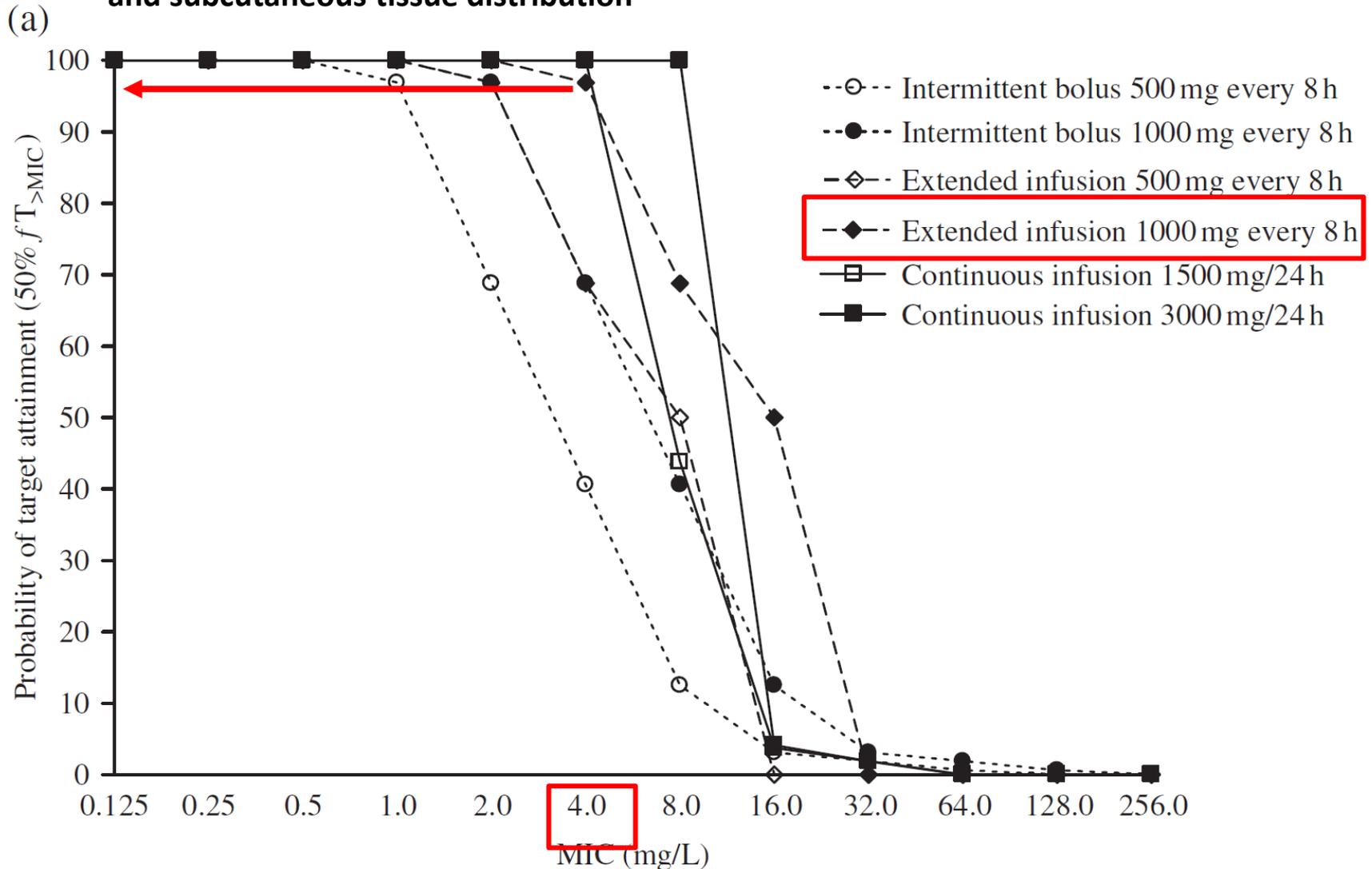
18171 observations (67 data sources)

Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution



Roberts *et al. J Antimicrob Chemother* 2009.

Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution



Roberts *et al. J Antimicrob Chemother* 2009.

Enterobacteriaceae

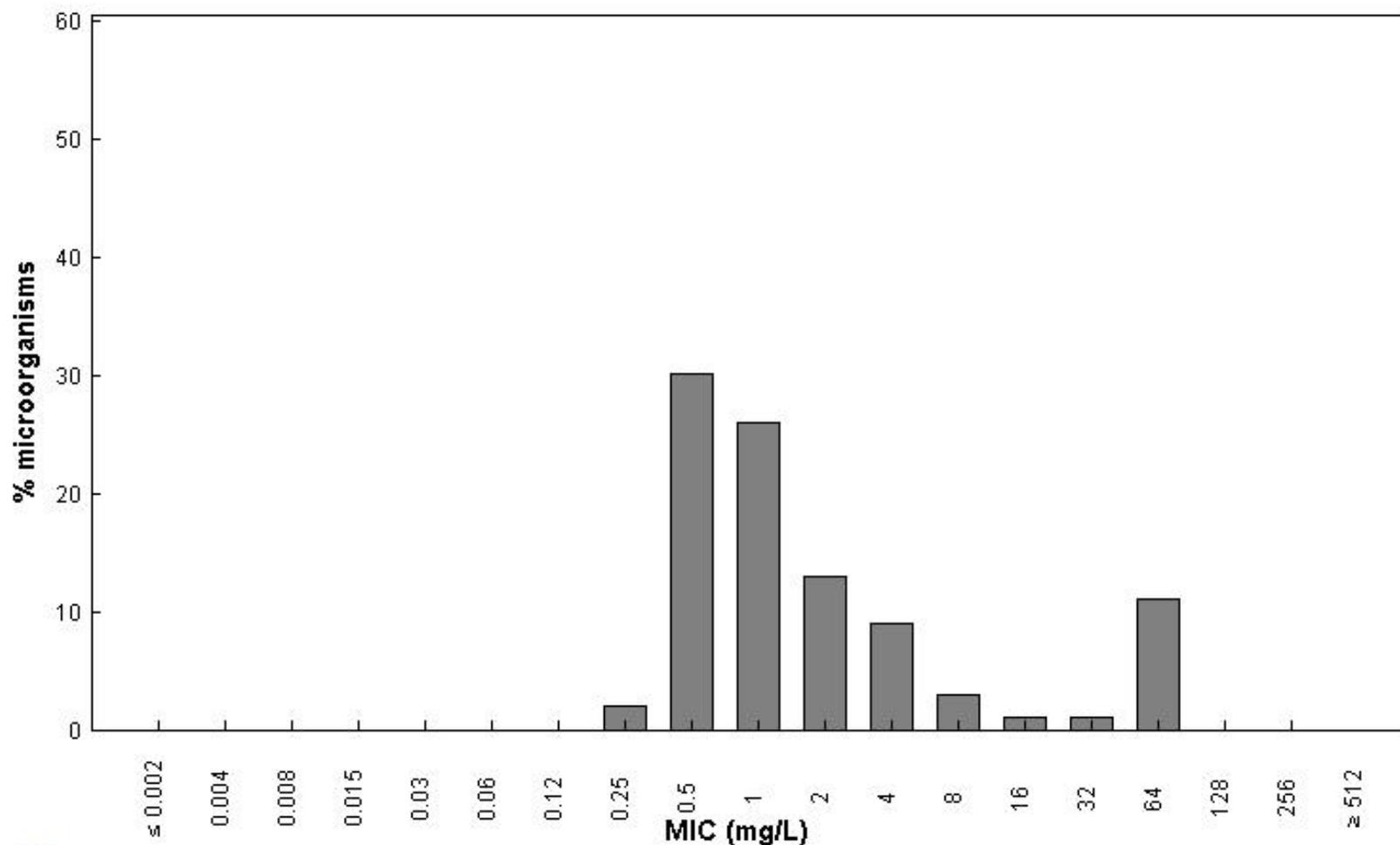
Cefalosporinas ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)		
	S ≤	I	R >
Ceftolozane-tazobactam -EUCAST	1	-	>1
Ceftolozane-tazobactam - CLSI	4	-	8

Pseudomonas

Cefalosporinas	Ponto de corte CIM (mg/L)		
	S ≤	I	R >
Ceftolozane-tazobactam – EUCAST	4	-	>4
Ceftolozone-tazobactam - CLSI	4	8	16

Ceftolozane-tazobactam / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC Distribution - Reference Database 2017-05-27

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): -
Wildtype (WT) organisms:

5526 observations (15 data sources)

Novos Antibióticos para BGN MDR

	ESBL	AmpC	Carbapenemases			Pseudomonas spp	Acinetobacter spp
			Serina (KPC)	Oxa48-like	MBL		
Ceftolozane-tazobactam	+	-	-	-	-	++	-
Ceftazidime-avibactam	++	++	++	+	-	++	-
Aztreonam-avibactam	++	++	++	+	++	+	-
Imipenem – relebactam	++	++	++		+	+	-
Meropenem-Varbobaactam	++	++	++		+	+	-
Cefepime-zidebactam	++	++	++	++	++	++	-
Cefiderocol	++	++	++	++	++	++	+

- **Iniciado meropenem 2g IV 8/8h**
- **Tratado por 14 dias com melhora parcial do quadro, persistindo HMG com presença de formas jovens.**
- **Um dia após o término do tratamento → piora clínica:
Rebaixamento do sensório, febre, aumento da tosse
com expectoração**

HEMOGRAMA

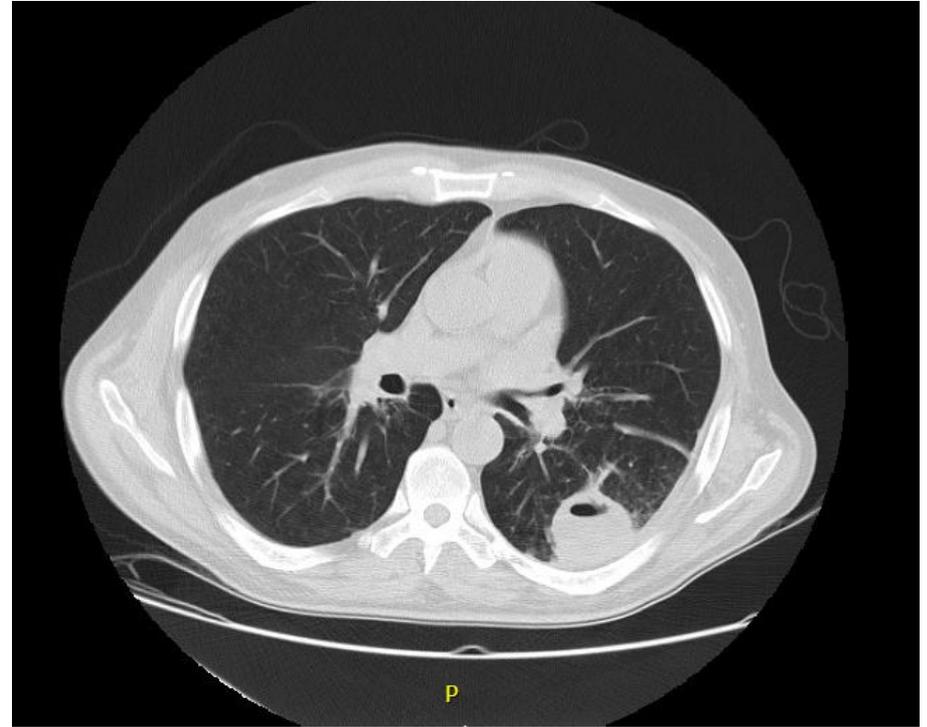
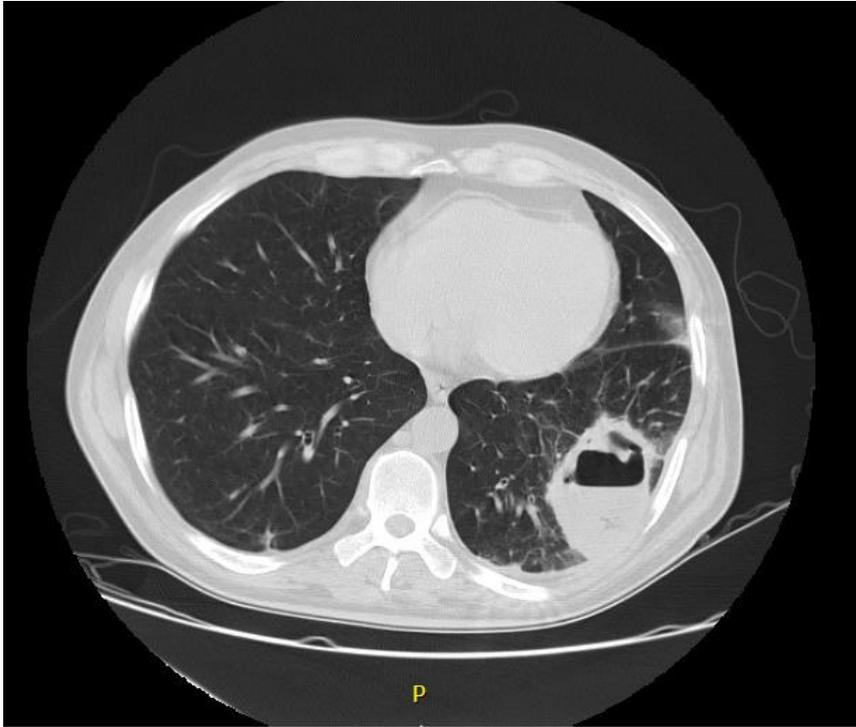
Método: Absorbância da Luz/Impedância/Citometria de Fluxo

ERITRÓCITOS: 4,04	milhões/ μ L	VR: 4.5 a 6.1 milhões/ μ L		
HEMOGLOBINA: 11,00	g/dL	VR: 12.8 a 17.8 g/dL		
HEMATÓCRITO: 32,50	%	VR: 39 a 53 %		
CHCM: 33,80	g/dL	VR: 30,5 - 37,2 g/dL	HCM: 27,20	pg VR: 27 - 32 pg
VCM: 80,40	fL	VR: 80 a 98 fL	RDW: 13,30	% VR: até 15%

"Os valores de VCM acima do valor de referência são indicativos de macrocitose e os valores abaixo, microcitose."

				Valores de referência	
				(%)	($\times 10^3/\mu$ L)
LEUCÓCITOS TOTAIS: 5,58	$\times 10^3/\mu$ L	VR: 3.6 a 11.0	$\times 10^3/\mu$ L		
PROMIELÓCITOS..... 1,0	%	0,06	$\times 10^3/\mu$ L		
MIELÓCITOS..... 7,0	%	0,39	$\times 10^3/\mu$ L		
BASTÕES..... 21,0	%	1,17	$\times 10^3/\mu$ L		
SEGMENTADOS..... 37,0	%	2,06	$\times 10^3/\mu$ L	45 a 70	1.5 a 7.0
EOSINÓFILOS..... 0,0	%	0,00	$\times 10^3/\mu$ L	0 a 7	0.0 a 0.5
BASÓFILOS..... 1,0	%	0,06	$\times 10^3/\mu$ L	0 a 3	0.0 a 0.2
MONÓCITOS..... 4,0	%	0,22	$\times 10^3/\mu$ L	2 a 10	0.1 a 1.0
LINFÓCITOS..... 29,0	%	1,62	$\times 10^3/\mu$ L	20 a 50	1.0 a 4.5







BACTERIOSCÓPICO (ESCARRO POR EXPECTORAÇÃO)

Material ESCARRO POR EXPECTORAÇÃO

Numerosos	bacilos gram negativos
Raros	cocos gram positivos em aglomerados
Raras	células de levedura
Alguns	leucócitos

BACTERIOLÓGICO (ESCARRO POR EXPECTORAÇÃO)

Material ESCARRO POR EXPECTORAÇÃO

- 1) *Klebsiella pneumoniae***
- 2) *Pseudomonas aeruginosa***

Método: Cultura Convencional

Valor de Referência: Ausência de Crescimento de Bactérias Patogênicas

ANTIMICROBIANOS

- 1) *Klebsiella pneumoniae*
- 2) *Pseudomonas aeruginosa*

	1)	2)
Amicacina	S	S
Amoxa/clav.	R	
Ampic/sulb.	R	
Cefepime	R	R
Ceftazidima	R	R
Cefuroxima (Oral)	R	
Cefuroxima (Parent)	R	
Ciprofloxacina	R	R
Cloranfenicol	R	
Gentamicina	R	R
Meropenem	R	R
Piperac/taz.	R	R
Sulfamet/trimet.	R	

CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (µg/mL)

Polimixina B: 1)
 2,000 s E-test

O teste de polimixina B por método de gradiente está adequado?

Você testaria algum outro antimicrobiano?

Qual o tratamento a ser prescrito?

- a) Polimixina B
- b) Polimixina B + meropenem
- c) Polimixina B + ampicacina
- d) Ampicacina
- e) Outro

Organism/Antimicrobial	MIC breakpoints in µg/mL by criteria organization (Susceptible/Resistant)			
	CLSI ^a	USA-FDA ^{c-f}	EUCAST ^b	USCAST ^g
<u>Enterobacteriaceae</u>				
Amikacin	≤16 / ≥64	≤16 / ≥64 ^c	≤8 / >16	(≤4 / ≥8) ^g
Gentamicin	≤4 / ≥16	≤4 / ≥16 ^d	≤2 / >4	(≤2 / ≥4)
Tobramycin	≤4 / ≥16	≤4 / ≥16 ^f	≤2 / >4	(≤1 / ≥4)
<u><i>Pseudomonas</i> spp.</u>				
Amikacin	≤16 / ≥64	≤16 / ≥64	≤8 / >16	(≤4 / ≥16)
Gentamicin	≤4 / ≥16	≤4 / ≥16	≤4 / >4	(-)
Netilmicin	≤8 / ≥32	-	≤4 / >4	-
Tobramycin	≤4 / ≥16	≤4 / ≥16	≤4 / >4	(≤1 / ≥2)

Aminoglicosídeos e ERC

- Pontos de Corte:
 - CLSI:
 - Amicacina: ≤ 16
 - Gentamicina: ≤ 4
 - EUCAST:
 - Amicacina: ≤ 8
 - Gentamicina: ≤ 2
- Alvo farmacodinâmico para aminoglicosídeos
 - C_{max}/MIC: 8-10
- Dose usual:
 - Amicacina: 15-20 mg/kg
 - Gentamicina: 3-5 mg/kg

PERSPECTIVE



Aminoglycosides against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the critically ill: the pitfalls of aminoglycoside susceptibility

Alexandre P. Zavascki^{a,b}, Brandon O. Klee^c and Jürgen B. Bulitta^c

Table 1. Summary of recent pharmacokinetic studies with amikacin and gentamicin.

Aminoglycoside/author, year	No. of patients or aminoglycoside courses	Patient population	First dose, mg/kg ^a	Duration of infusion, min	C _{max} , mg/L ^b
Amikacin					
Brasseur, 2016 [26]	11	Critically ill	29 (25–37) ^c	30	77 (66–89)
Roger, 2016 [27]	47	Critically ill	29.6 ± 3.3 ^d	30	75.8 ± 24.5
White, 2015 [28]	73	Hospitalized	28.0 ± 8.47	60	101 ± 49.4
Roger, 2015 [29]	66	Critically ill	22.6 ± 6.9	30	50.9 ± 19.1
Blackburn, 2015 [30]	24	Critically ill with hematological malignancies	13.8 ± ND ^d	60	33.5 ± 15.8
De Montmollin, 2014 [31]	181	Critically ill	25 (24.6–25.5) ^e	30	69 (54.9–84.4) ^e
Galvez, 2011 [32]	99	Critically ill	15	30	35.2 ± 9.4
			25		57.4 ± 9.8
			30		72.1 ± 18.4
Taccone, 2010 [33]	74	Critically ill	25	30	91.7 (73.1–113) ^e
Gentamicin					
Brasseur, 2016 [26]	3	Critically ill	10	30	21
			11		27
			18		39
Roger, 2016 [29]	16	Critically ill	7.8 ± 1.3 ^d	30	20.4 ± 4.6
Roger, 2015 [29,35]	24	Critically ill	6.6 ± 2.3	30	15.7 ± 7.3

Aminoglicosídeos e ERC

Aminoglycoside/author, year	No. of patients or aminoglycoside courses	Patient population	First dose, mg/kg ^a	Duration of infusion, min	C _{max} mg/L ^b	CLSI	EUCAST
Amikacin							
Brasseur, 2016 [26]	11	Critically ill	29 (25–37) ^c	30	77 (66–89)	4,8	9,6
Roger, 2016 [27]	47	Critically ill	29.6 ± 3.3 ^d	30	75.8 ± 24.5	4,7	9,4
White, 2015 [28]	73	Hospitalized	28.0 ± 8.47	60	101 ± 49.4	6,3	12,6
Roger, 2015 [29]	66	Critically ill	22.6 ± 6.9	30	50.9 ± 19.1	3,2	6,4
Blackburn, 2015 [30]	24	Critically ill with hematological malignancies	13.8 ± ND ^d	60	33.5 ± 15.8	2,1	4,2
De Montmollin, 2014 [31]	181	Critically ill	25 (24.6–25.5) ^e	30	69 (54.9–84.4) ^e	4,3	8,6
Galvez, 2011 [32]	99	Critically ill	15	30	35.2 ± 9.4	2,2	4,4
			25		57.4 ± 9.8	3,6	7,2
			30		72.1 ± 18.4	4,5	9,0
Taccone, 2010 [33]	74	Critically ill	25	30	91.7 (73.1–113)	5,7	11,4
Gentamicin							
Brasseur, 2016 [26]	3	Critically ill	10	30	21	5,3	10,5
			11		27	6,8	13,5
			18		39	9,8	19,5
Roger, 2016 [29]	16	Critically ill	7.8 ± 1.3 ^d	30	20.4 ± 4.6	5,1	10,2
Roger, 2015 [29,35]	24	Critically ill	6.6 ± 2.3	30	15.7 ± 7.3	3,9	7,9

Alvo PK/PD: 8 - 10

- **Iniciado polimixina B 100mg IV de 12/12h (3mg/kg/dia) e mantido meropenem 2g IV 8/8h**
- **Permaneceu febril. No quarto dia, meropenem foi trocado por amicacina 20 mg/Kg/dia**
- **Em laboratório de pesquisa, foi realizada determinação de CIM por microdiluição neste isolado**

K. pneumoniae

PAINEL DE ANTIBIÓTICOS- CIM (mg/L)											
PMB	MEM	AMK	GEN	TGC	FOX	CRO	CTZ	FEP	PTZ	CIP	CFN
0.25	64	8	128	2	≥1024	≥256	32	≥256	1024	128	512

Comentários?
Você mudaria o tratamento?

Evolução da Função Renal

	1	3	8	9	10	11	14	15	16	17	18	19	20	21
Cr	0,54	0,57	0,67	0,68	0,87	0,81	1,18	1,53	1,98	2,27	2,43	2,44	2,78	3,11
eTFG	131	128	120	119	107	111	76	56	41	35	32	32	27	24



Suspensão Amicacina e retornado meropenem

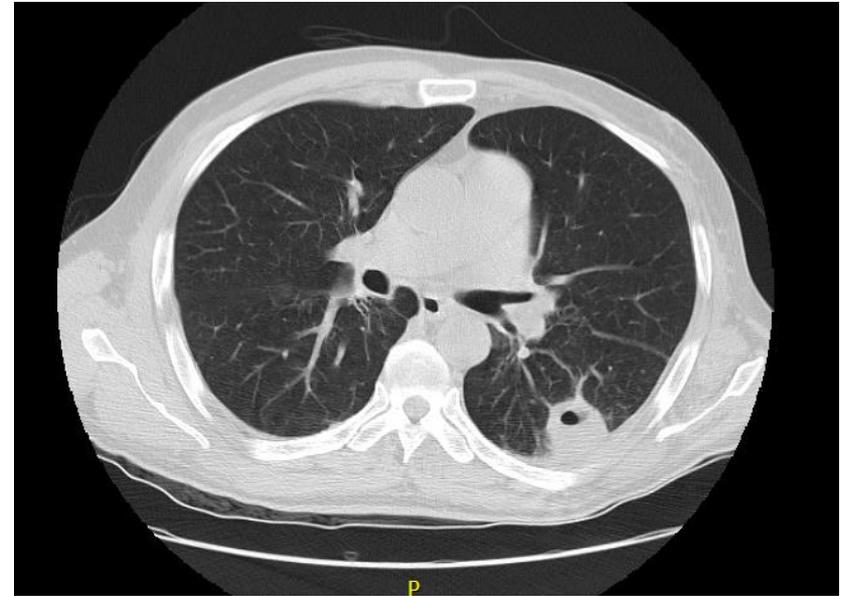
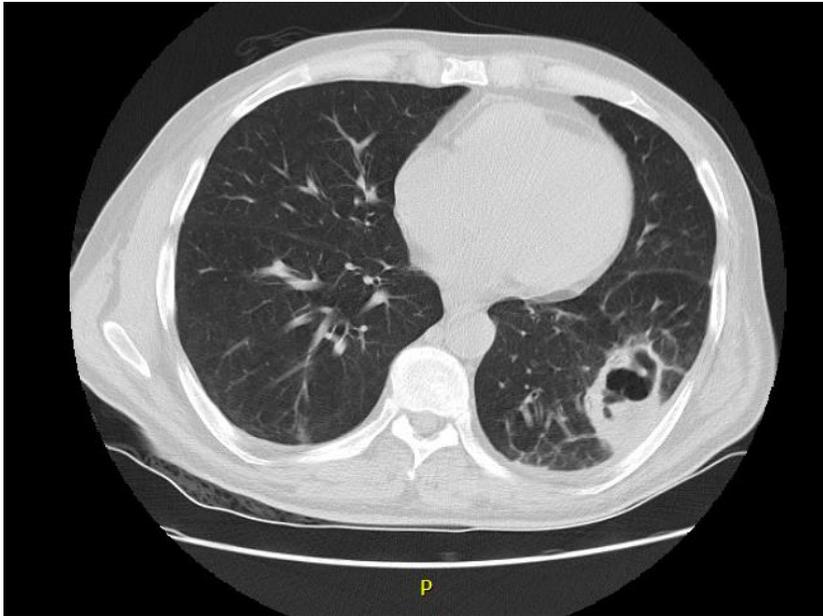
Qual o tratamento a ser prescrito?

- Ceftazidima + avibactam
- Ponto de corte susceptibilidade = 8/4 mg/L
- Estudos PK/PD não publicados
- 2.5 g (2 g/0.5 g) IV q8hr infused over 2 hr
- Tratamento de CRE
 - ✓ Temkin et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017
 - ✓ King et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017
 - ✓ Castón et al. Int J Infect Dis. 2017
 - ✓ Krapp et al. Int J Antimicrob Agents. 2017
 - ✓ Shields et al. Clin Infect Dis. 2016
 - ✓ Wu et al. Clin Infect Dis. 2016

Novos Antibióticos para BGN MDR

	ESBL	AmpC	Carbapenemases			Pseudomonas spp	Acinetobacter spp
			Serina (KPC)	Oxa48-like	MBL		
Ceftolozane-tazobactam	+	-	-	-	-	++	-
Ceftazidime-avibactam	++	++	++	+	-	++	-
Aztreonam-avibactam	++	++	++	+	++	+	-
Imipenem – relebactam	++	++	++		+	+	-
Meropenem-Varbobactam	++	++	++		+	+	-
Cefepime-zidebactam	++	++	++	++	++	++	-
Cefiderocol	++	++	++	++	++	++	+

- **Suspensão polimixina B e iniciado ceftazidima 2g 8/8h + meropenem 1g IV 8/8h**
- **Creatinina gradualmente começo a reduzir nos dias subsequentes**
- **TC tórax de controle no 15ºd de tratamento (1º de ceftazidima + meropenem)→**



3º dia de ceftazidima + meropenem

1) *Klebsiella pneumoniae*

	1)	
Amicacina	S	
Amoxa/clav.	R	
Ampic/sulb.	R	
Cefepime	R	CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (µg/mL)
Ceftazidima	R	
Cefuroxima (Oral)	R	
Cefuroxima (Parent)	R	
Ciprofloxacina	R	Polimixina B: 12,000 R
Cloranfenicol	R	Tigeciclina: 0,750 S
Gentamicina	R	
Meropenem	R	R - RESISTENTE S - SENSÍVEL I - INTERMEDIÁRIO
Piperac/taz.	R	
Sulfamet/trimet.	R	Método: Difusão do gradiente antimicrobiano Interpretação: CLSI 2015/Nota técnica ANVISA

K. pneumoniae

PAINEL DE ANTIBIÓTICOS- CIM (mg/L)											
PMB	MEM	AMK	GEN	TGC	FOX	CRO	CTZ	FEP	PTZ	CIP	CFN
32	256	16	≥128	repetir	256	≥256	128	≥256	256	128	1024

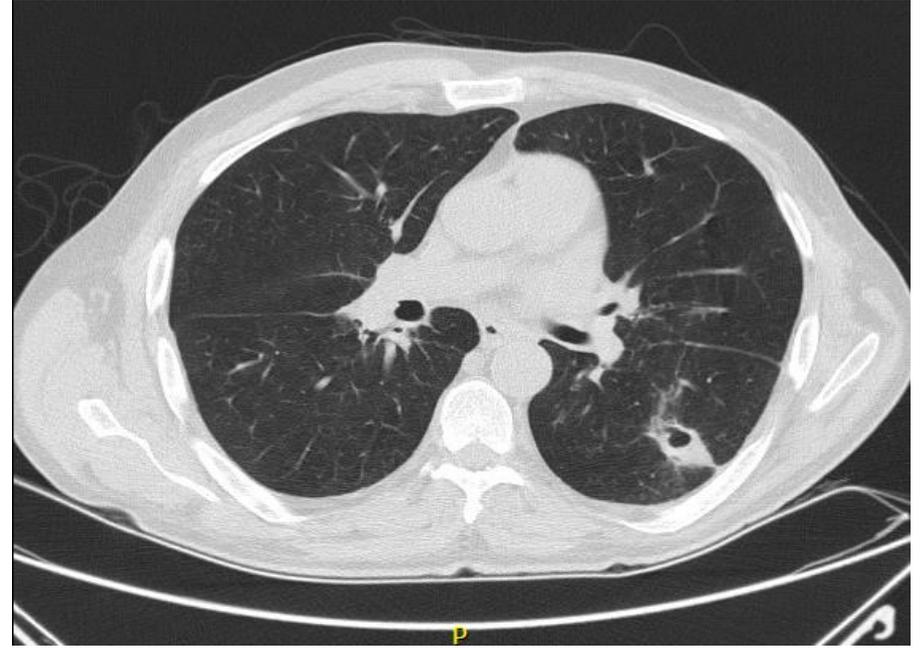
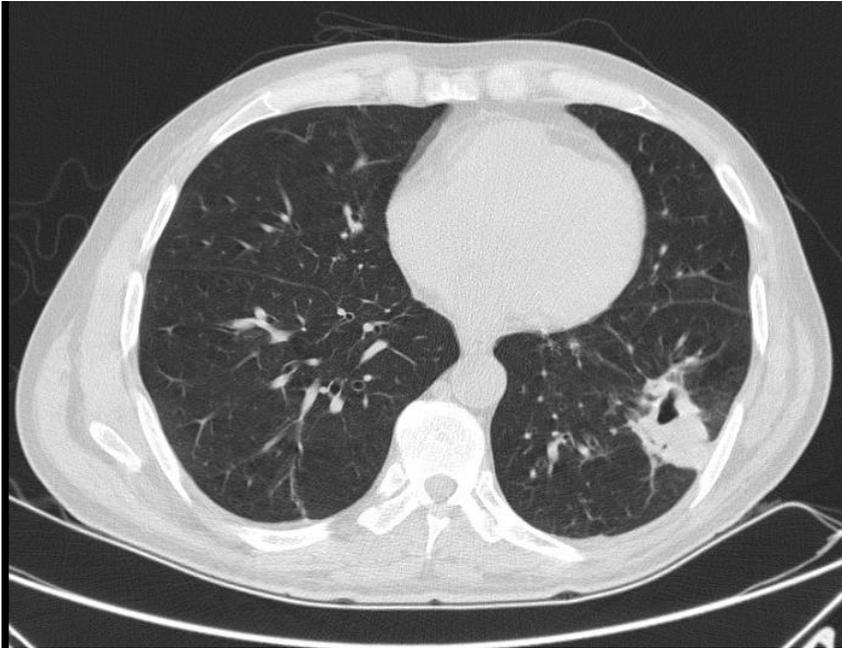
Comentários?
Você mudaria o tratamento?

Tigeciclina e Enterobactérias

- Pontos de Corte:
 - FDA:
 - S: 2 mg/ml 
 - R: > 2 mg/ml
 - BrCAST:
 - S: 1mg/ml
 - I: 2 mg/ml 
 - R: >2 mg/ml
- AUC sérica após 100 mg:
 - 4,5 mg*h/l
 - Fração livre: 20% = 0,9
- Alvo farmacodinâmico para Tigeciclina
 - **fAUC/MIC: > 0,90**

Tigeciclina

- Ao utilizar Tigeciclina, utilizar dose dobrada (200 mg de ataque e 100 mg de 12/12h)
 - Estudos farmacodinâmicos mostram chance de atingir meta se $MIC \leq 1 \mu\text{g/mL}$, principalmente em pulmão
 - Se $MIC = 2$, apesar de sensível pelo FDA é improvável atingir meta terapêutica.



- **Melhora clínica progressiva**
- **Melhora radiológica**

INFECTO 2017



XX Congresso Brasileiro de Infectologia
V InfectoRio

12 a 15 de setembro
Centro de Convenções
SulAmérica Rio de Janeiro

infecto2017.com.br

