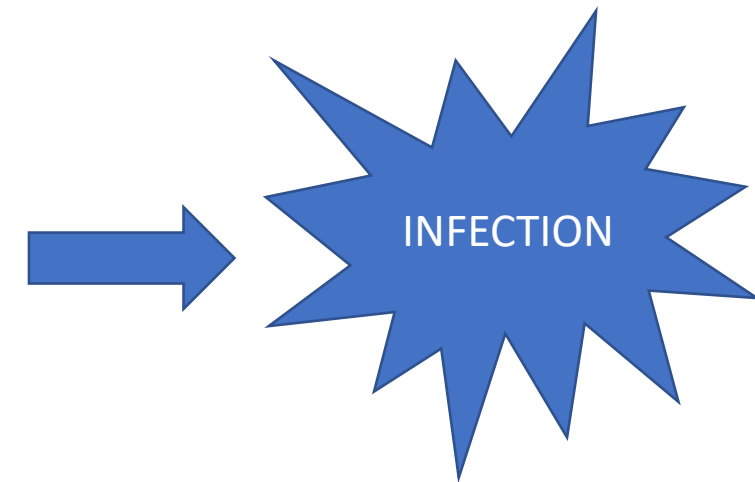
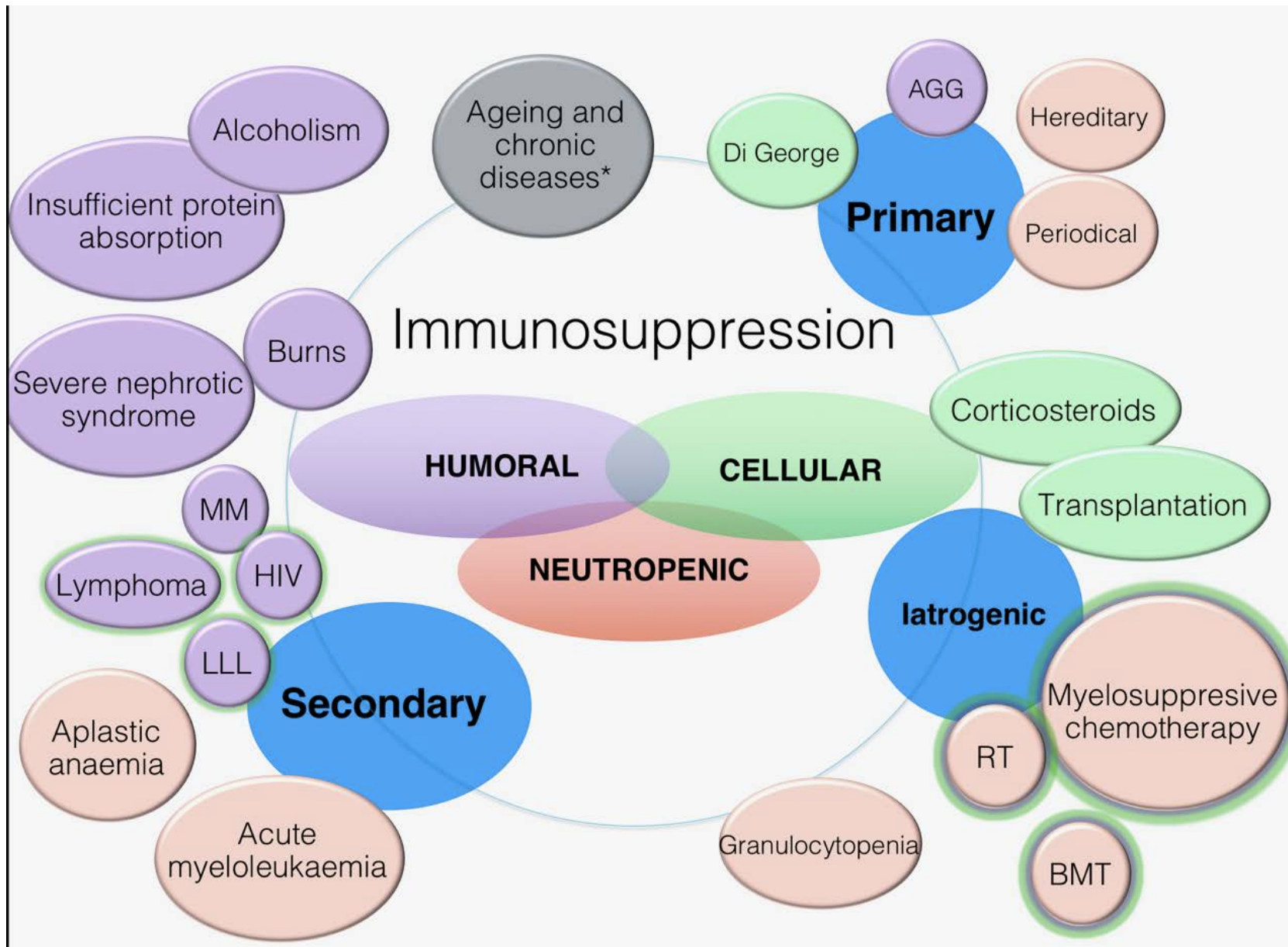


Managementul infecțiilor rezistente la antibiotice în imunosupresie

Adriana Hristea

Institutul Național de Boli Infecțioase Prof Dr Matei Balș
Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila

Conferința de Imunodepresie și Antibioterapie 27-28 Octombrie 2023

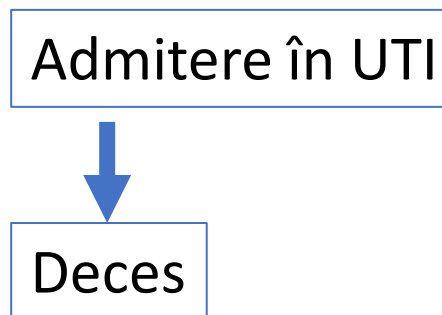
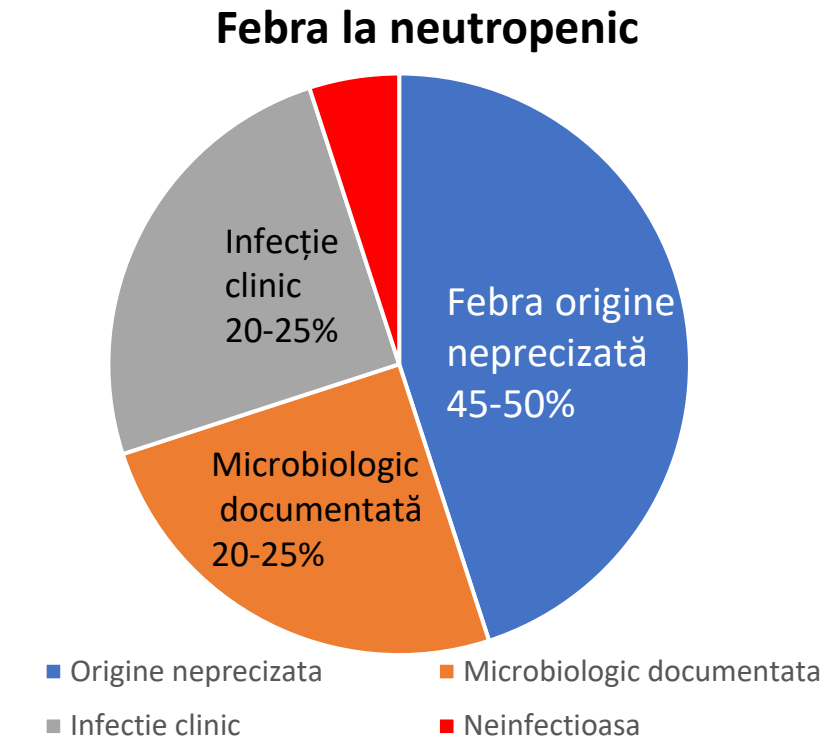
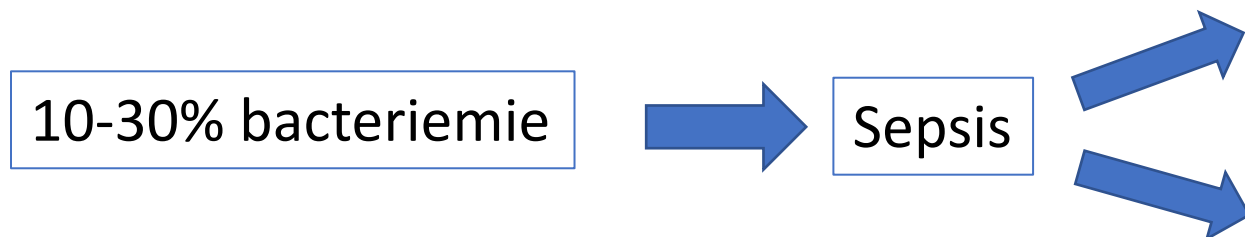


Deficite imunitare

- **Imunitate umorală**
 - Hipo/agamaglobulinemia congenitală (infecții cu bacterii cu multiplicare extracelulară)
 - Deficit de IgA (infecții respiratorii/digestive repetate)
- **Deficit de complement** (infecții cu bacterii cu multiplicare extracelulară, Neisseria C6-9)
- **Splenectomia** (pneumococ H.influenzae, meningococ)
- **Neutropenii**
- **Anomalii funcționale ale granulocitelor** (granulomatoza cronică familială, deficit de G6PDH)
- **Deficite de limfocite T** (infecții cu germeni cu dezvoltare intracelulară)
 - Congenital: sindrom Di George
 - Dobândit: hemopatii maligne, transplante, tratamente imunosupresoare, denutriție, infecție HIV
- **Alte deficite imune:**
 - Diabet zaharat
 - Ciroza hepatică, etilism (pneumococ, infectarea spontană a lichidului de ascită)
- **Tratamente: corticosteroizi, anticorpi monoclonali, chimioterapie**

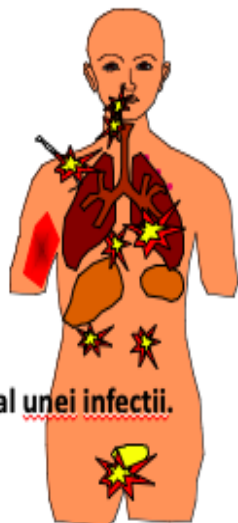
Infecții la pacientul neutropenic

- Pacienții cu neutropenie sunt în mod particular vulnerabili la infecții; riscul de infecție crește cu severitatea și durata neutropeniei
- Incidența neutropeniei febrile variază în funcție de tipul de malignitate
 - **80% în cancere hematologice**
 - 10-50% post-tratament pentru tumori solide



Bacterii frecvente în infecțiile la pacientul neutropenic

- Cutanat 10–20%
- Orofaringe, peridontium 15–25%
- Tract digestiv, tiflita 4–8%
- Plamani 10–15%
- Perineu



Febra este adesea singurul semn al unei infecții.

Gram pozitivi

Coagulase-negative staphylococci

Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains

Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Gram negativi

Escherichia coli

Klebsiella species

Enterobacter species

Pseudomonas aeruginosa

Citrobacter species

Acinetobacter species

Stenotrophomonas maltophilia

Cateter

Mucozita,
Gura

Respirator

MR-CNS,
MRSA 20-80%; VISA/GISA
Vancomycin Resistant
Enterococci (VRE)
Penicillin Resistant
Pneumococci (PRP)

Mucozita,
Intestin

Carbapenem Resistant
Enterobacterales (CRE)

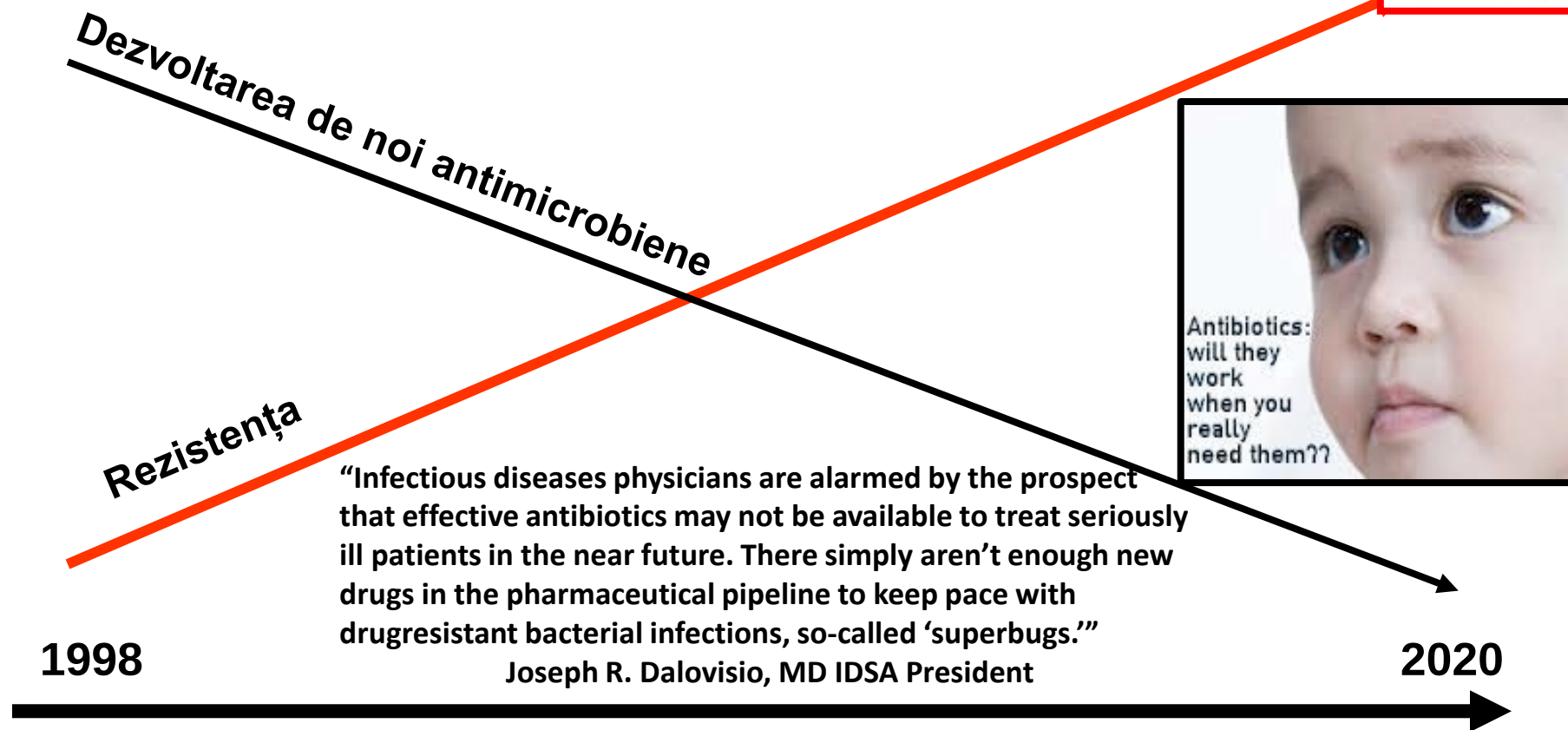
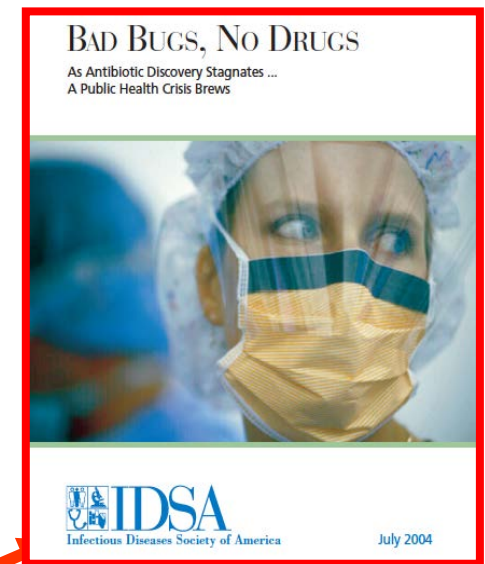
Pseudomonas MDR (DTP)
Acinetobacter MDR

Epidemiologia infecțiilor la neutropenici

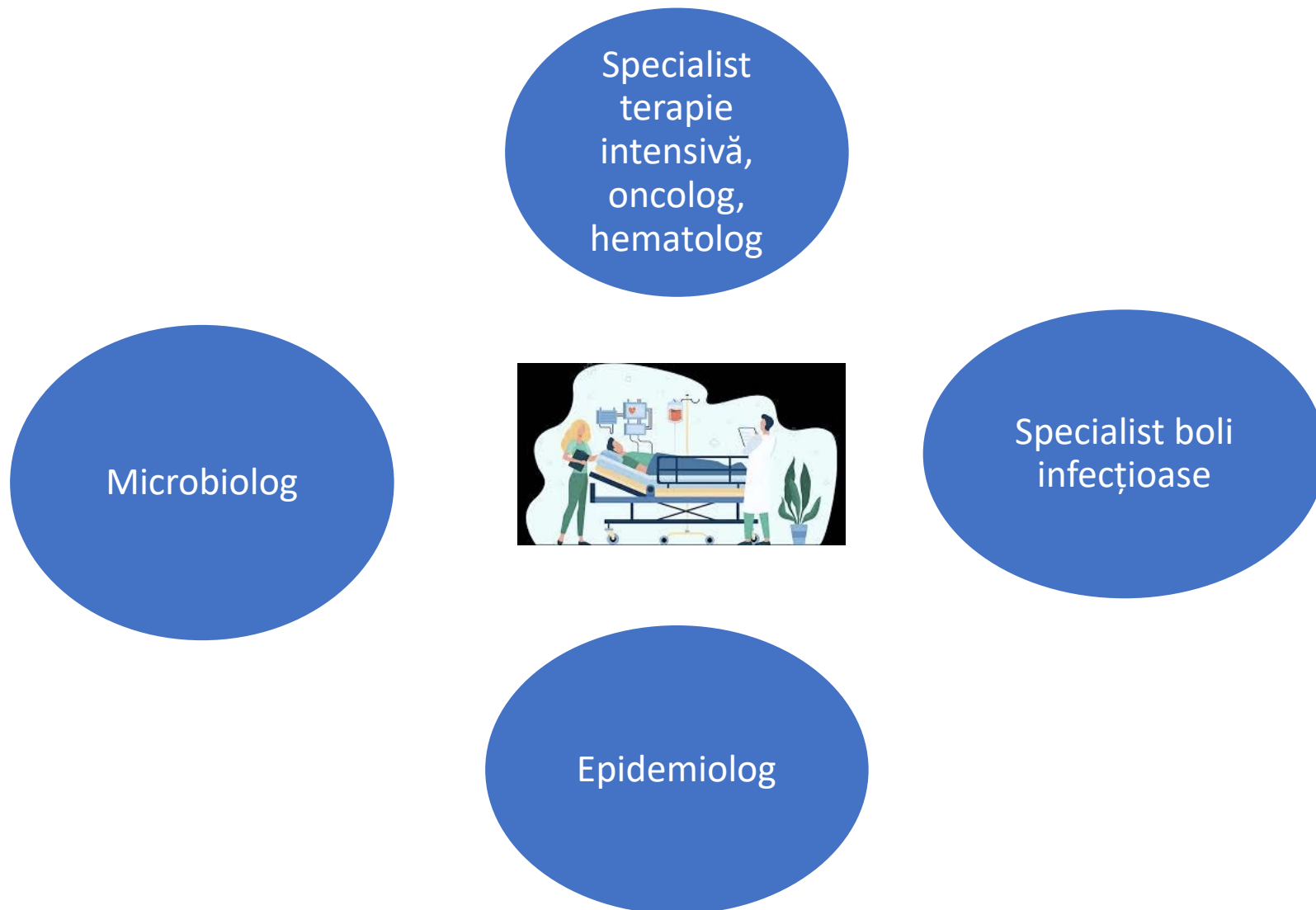
	Țara/Perioada	Patogeni	Rezistența	Mortalitate 30 zile
Cattaneo C et al., 2016	Italia/ 2012–2014	GPB 44.8%: CoNS 25.4%, GNB 38.4%: Enterobacterales 28.1%, P. aeruginosa 10.5%, Polimicrobiene 15.7%	MRCoNS 77.6%, MRSA 80% ESBL-E 23.2% CRE 9% MDR-Pa 27%	CRE + MDR-Pa: 29.6 vs. 6.1% (p < 0.01)
Ali R et al., 2020	Turcia/ 2006-2016	GPB 48.3%: CoNS 37.8%, S. aureus 2.5%, Enterococcus 5% GNB 42.4%: E. coli 19.4%, Klebsiella spp. 11.8%,	MRCoNS 84.6%, MRSA 19.2% VRE 21.6% ESBL-E 39.4% CRE 9.8% CRPA/CRAB 32.6%	ESBL 27.5% vs. 11.7% (p<0.01), CRE 65.4% vs. 14.8% (p < 0.01), MDR non-fermentativi: 68.2% vs. 20.4% (p < 0.01)
Weber S et al., 2021	Germania/ 2006–2019	Colonizatori cutanați: 24.8% Escherichia spp. 19%; Enterococcus spp. 13%	VRE 10% MDR GNB 6.8% CR-GNB 2.5%	CR-GNB: 62.5% vs. 4.7–18.7%

Amenințări:

- HA-MRSA, CA-MRSA
- Vancomycin Resistant Enterococcus spp (VRE)
- ESBL Enterobacteriaceae
- Bacili Gram negativi rezistenți la carbapeneme (KPC, NDM, OXA)



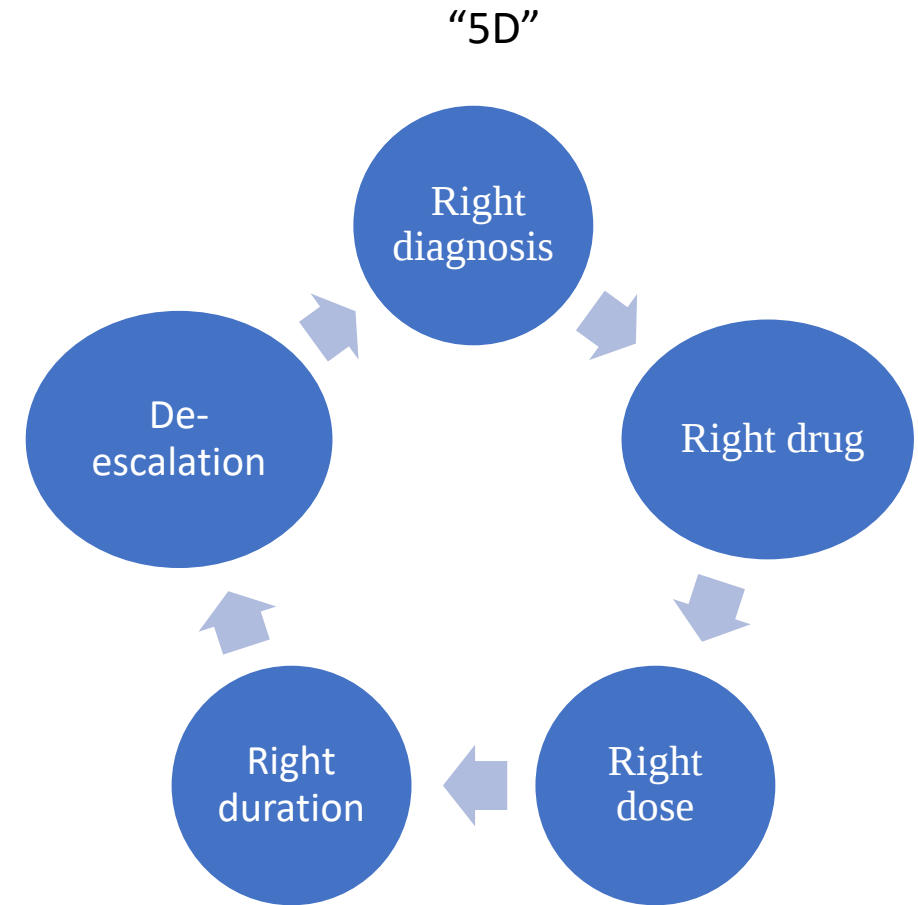
Antibiotic Stewardship (AMS) (utilizarea judicioasă a antibioticelor)



- Cele mai multe spitale nu au personal dedicat programelor de utilizare judicioasă a antibioticelor
- Personalul care lucrează în acest domeniu trebuie să fie bine pregătit și să aibă autoritatea să implementeze intervențiile necesare
- Optimizarea terapiei se poate realiza numai prin implicarea unei echipe multidisciplinare

“Antimicrobial Stewardship” (utilizarea judicioasă a antibioticelor) la pacienții cu neutropenie

- AMS au ca obiectiv îmbunătățirea prognosticului pacienților și scăderea efectelor adverse printr-o utilizare adecvată a antimicrobienelor.
- **Numărul studiilor despre programele AMS la pacienții neutropenici este limitat.**
- Pacienții cu cancer sunt excluși din majoritatea acestor studii, chiar dacă ei sunt dintre cei mai vulnerabili pacienți la infecții produse de MDR, fiind mult mai expuși la utilizarea antibioticelor cu spectru larg.



Strategiile de utilizare judicioasă a antimicrobienelor (1)

Diagnostic

- Inițierea *tratamentului antibiotic empiric* trebuie să fie declanșată de *febră și semne clinice* și *NU de proteina C reactivă* sau alți biomarkeri

Măsurile de aplicat în prima oră de la diagnosticul sepsisului

The 2018 hour-1 bundle from the Surviving Sepsis Campaign (SSC)

The five key elements of hour-1 bundle

1. Measure lactate level. Remeasure if initial lactate is >2 mmol/L.
2. Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics.
3. Administer broad-spectrum antibiotics.
4. Begin rapid administration of 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L.
5. Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP ≥ 65 mm Hg.

Biomarkeri folosiți în managementul sepsisului

Biomarker	Clinical value	Physiology	Comment/Limitations
Procalcitonin (PCT)	Diagnostic Prognostic	- PCT expression is upregulated in response to bacterial infection - PCT expression is reduced in response to viral infection	- Adjunct to clinical judgment to assess risk for bacterial infection - Kinetics over time have prognostic implications - PCT-guided antibiotic stewardship reduces antibiotic exposure and shows evidence for improved survival - Limited data in immunosuppressed patients <u>Increased PCT also in noninfectious conditions</u>
CRP	Diagnostic Prognostic	- Stimulated by cytokines - Liver cells synthesize CRP after onset of inflammation or damage (within 6-8 h, peak 36-50 h)	- Established marker of infection and inflammation <u>Low specificity</u>
Lactate	Prognostic	Increased levels in hypoxia, stress, and critical illness as a product of anaerobic glycolysis	Prognostic predictor of mortality

Strategiile de utilizare judicioasă a antimicrobienelor (1)

Diagnostic

- Inițierea *tratamentului antibiotic empiric* trebuie să fie declanșată de ***febră și semne clinice*** și ***NU de proteina C reactivă*** sau alți biomarkeri
- ***Evaluarea riscului***
 - Pacienții cu neutropenie profundă (<100 cell/mm³) și prelungită (>7 zile) au un risc de infecție și severitate mai mare
 - Screening-ul pentru patogeni MDR (Enterobacterii ESBL, rezistente la carbapeneme (CRE), MRSA) ar putea ghida utilizarea empirică a antimicrobienelor.

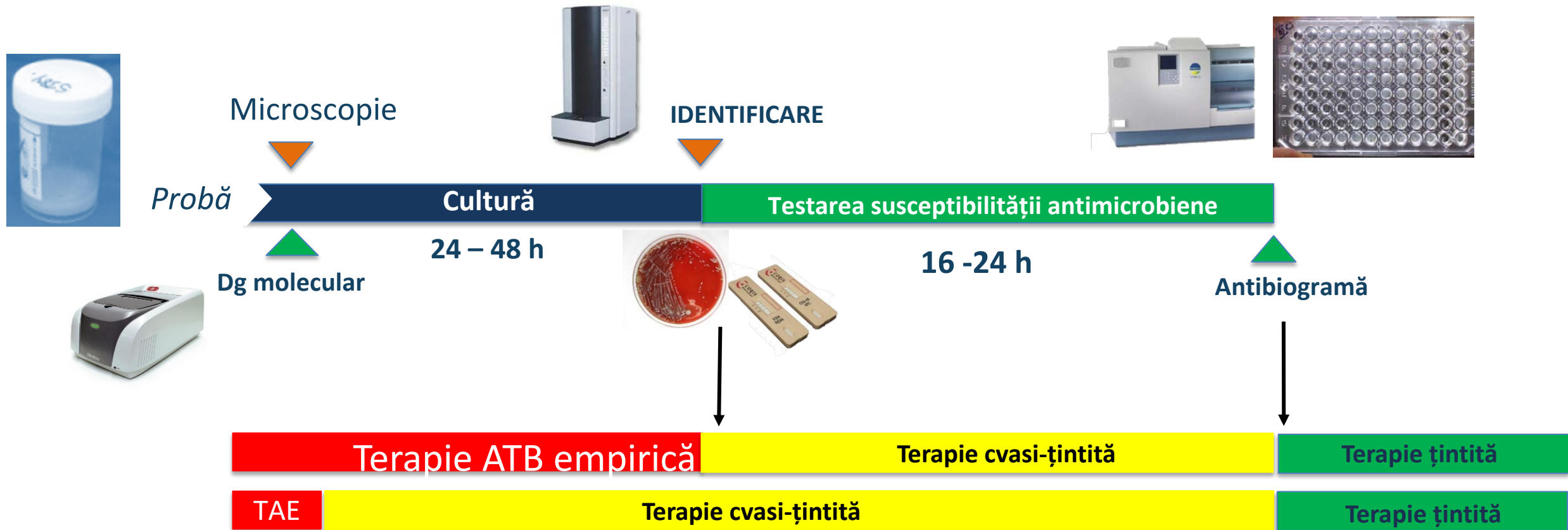
Decizia de utilizare a antibioticelor pe baza evaluării riscului

- Pacienții cu risc crescut, neutropenie cu durată prelungită (>7 zile), profundă (<100 cells/mm³) și/sau cu comorbidități, ar trebui să primească **tratament antimicrobial empiric iv cu spectru larg**.
- Tratamentul trebuie să țină de asemenea cont de:
 - Localizarea infecției,
 - Manifestările clinice (ca hTA),
 - Datele locale de epidemiologie,
 - **Antecedente de infecție sau colonizare cu microorganisme MDR**
 - > 30% colonizare MDR la pacienții cu cancer hematologic; epidemiologia variază între țări și centre.
 - Unele studii raportează o concordanță considerabilă (80%) între tulpinile izolate din bacteriemii și cele din colonizări

Rolul laboratorului de microbiologie în utilizarea judicioasă a antibioticelor

- **Furnizează diagnosticul etiologic** (o strânsă colaborare între microbiolog și medical currant este baza implementării utilizării judicioase a antimicrobienelor),
- **Raportarea susceptibilității** (modul de raportare poate fi diferit cumulativ, în cascadă sau selectiv, cu mesaje adiționale subliniind anumite aspecte pe rapoarte),
- **Testele rapide de diagnostic** și metodele rapide de testare a susceptibilității antimicrobiene.

Eficacitatea diagnosticului molecular rapid în îmbunătățirea terapiei țintite



Biofire Blood Culture Identification Panel

Bacterii Gram pozitive	Bacterii Gram negative	Fungi	Gene de rezistență
Enterococcus faecalis	Acinetobacter baumannii	Candida albicans	CTX-M
Enterococcus faecium	Bacteroides fragilis	Candida auris	IMP
Listeria monocytogenes	Enterobacter cloacae	Candida glabrata	KPC
Staphylococcus spp	Escherichia coli	Candida krusei	mcr-1
S. aureus	Klebsiella oxytoca, aerogenes pneumoniae	Candida parapsilosis	mec A/C
S. epidermidis	Proteus	Candida tropicalis	NDM
S. lugdunensis	Salmonella	Cryptococcus neoformans/gatti	OXA-48 like
Streptococcus spp	Serratia marcescens		Van A/B
S. agalactiae,	Haemophilus influenzae		VIM
S. pneumoniae	Neisseria meningitidis		
S. pyogenes	Pseudomonas aeruginosa		
	Stenotrophomonas maltophilia		

Strategiile de utilizare judicioasă a antimicrobienelor (2)

Antimicrobienele folosite (Drug)

- Tratatamentul antimicrobian empiric adecvat este asociat cu prognostic mai bun.
- Ghidurile de tratament standardizează practicile de prescriere pe baza epidemiologiei locale.
- Monoterapia vs terapia combinată eficacitate similară.

Monoterapie vs asocieri

- Monoterapia este la fel de eficace ca asocierile **dacă antibioticul este activ**
- Aminoglicozidele **NU** sunt considerate terapie adecvată în monoterapie
- Asocierile cresc probabilitatea de “acoperire” a unor germeni rezistenți

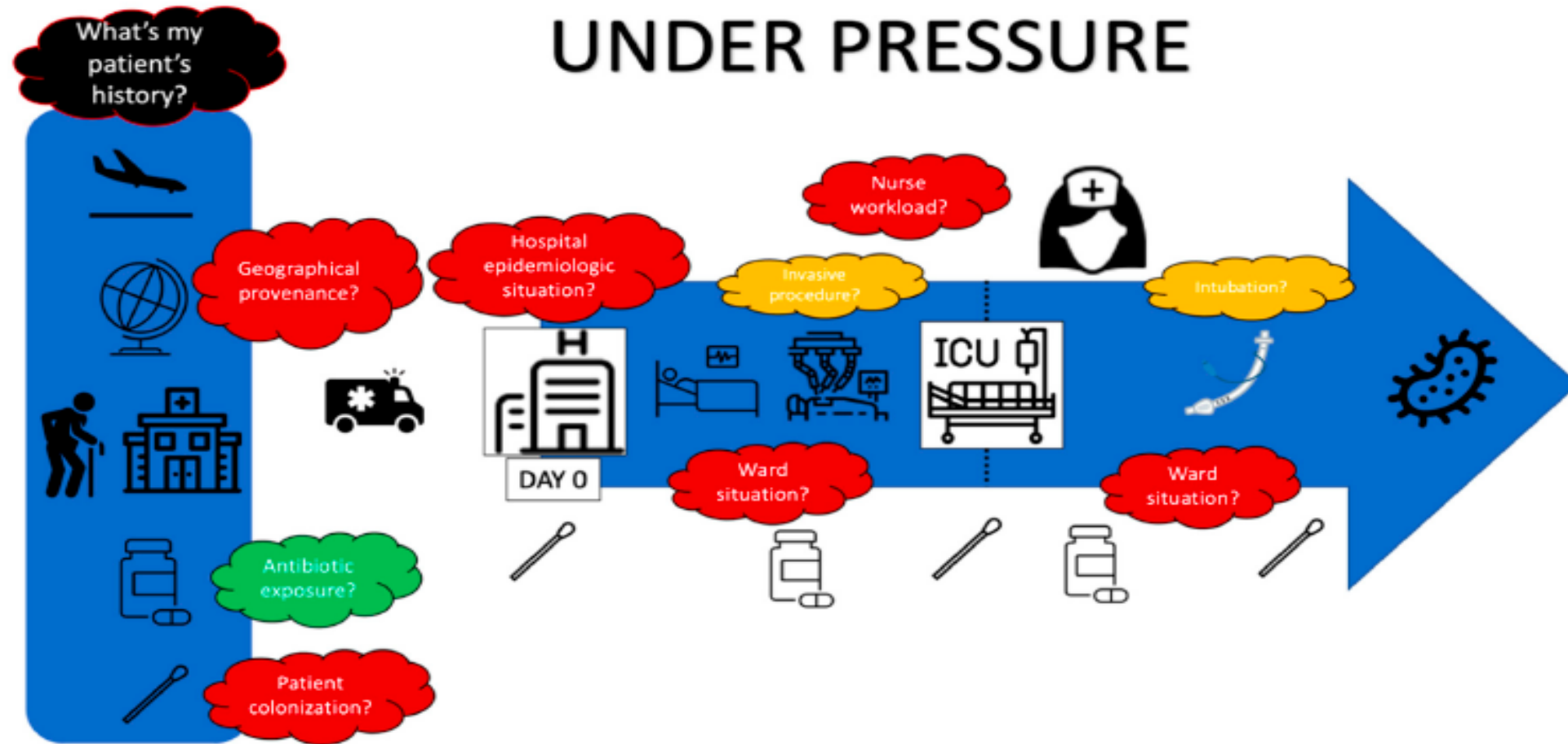
Măsurile de aplicat în prima oră de la diagnosticul sepsisului

The 2018 hour-1 bundle from the Surviving Sepsis Campaign (SSC)

The five key elements of hour-1 bundle

1. Measure lactate level. Remeasure if initial lactate is >2 mmol/L.
2. Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics.
3. Administer broad-spectrum antibiotics.
4. Begin rapid administration of 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L.
5. Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP ≥ 65 mm Hg.

Alegerea tratamentului antibiotic pentru infecțiile cu germeni multirezistenți



Este necesară “acoperirea” cocilor G (+) rezistenți de la început?

- Mortalitatea și durata febrei nu se modifică în studii care includ sau nu vancomicina în regimul empiric inițial
- *Staphylococcus epidermidis* are patogenicitate relativ redusă

Când este nevoie de antibiotice pt G(+)

- ◆ Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis
- ◆ Pneumonia documented radiographically
- ◆ Positive blood culture for gram-positive bacteria, before final identification and susceptibility testing is available
- ◆ Clinically suspected serious catheter-related infection (eg, chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter entry/exit site)
- ◆ Skin or soft-tissue infection at any site
- ◆ Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococcus, or penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (see text)
- ◆ Severe mucositis, if fluoroquinolone prophylaxis has been given and ceftazidime is employed as empirical therapy

1. Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis, septic shock or pneumonia *or*
2. Colonization with MRSA or VRE *or*
3. Suspicion of serious catheter-related infection *e.g. chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter exit site or*
4. Skin or soft-tissue infection at any site

Strategiile de utilizare judicioasă a antimicrobienelor (3)

Doza

- Subdozarea antibioticelor este asociată cu eșec terapeutic și prognostic mai prost.
- Doza de încărcare, când este indicată, este importantă.
- Administrarea beta-lactaminelor în perfuzie prelungită este asociată cu prognostic mai bun.
- Dozarea nivelurilor serice de antimicrobiene asigură atingerea dozelor eficace și previne supradozarea, asociată cu efecte adverse.

Strategiile de utilizare judicioasă a antimicrobienelor (4)

Durata

Administrarea cu durata mai scurtă a antibioticelor pare sigură și nu impactează considerabil prognosticul, reducând totodată utilizarea antibioticelor cu spectru larg.

Durata tratamentului antimicrobian empiric

IDSA 2010

Tratamentul trebuie continuat până la ieșirea din neutropenie ($>500 \text{ cel/mm}^3$) sau mai mult (B-III).



European Conference on Infections in Leukemia 2011

Febra fără documentare microbiologică

Escaladare*

Dezescaladare**

Stabil și afebril la 72-96h

Considerarea opririi AB dacă durata AB $>72\text{h}$ și afebrilitate $>48\text{h}$

*Clinic stabil; fără colonizare/infecții anterioare MDR; epidemiologie locală MDR-rar
** Șoc septic; colonizare/infecții anterioare MDR; epidemiologie locală MDR-frecvent

Episoadele de neutropenie febrilă nu sunt la fel...

Riscul asociat condiției subiacente

- Ridicat
- Intermediar
- Scăzut

Diagnostic

- Febră de cauză neprecizată
- Infecție documentată clinic
- Infecție documentată microbiologic (eg bacteriemie)

Evoluția episodului

- Persistența febrei
- Afebril

Riscuri

- Deces
- Șoc septic/admitere în UTI
- Bacteriemie
- Febră recurentă



Beneficii

- Durata antibioticoterapiei
- Clostridioides difficile
- Rezistență
- Infecții fungice invazive
- Durata spitalizării

Strategiile de utilizare judicioasă a antimicrobienelor (5)

Dezescaladare

Dezescaladarea pe baza diagnosticului microbiologic este sigură și nu are impact negativ asupra prognosticului, reducând utilizarea antibioticelor cu spectru larg

Concluzii

- Începerea la momentul adecvat și controlarea sursei de infecție sunt cruciale în optimizarea managementului antibiotic la pacienții neutropenici.
- O balanță adecvată între teama de a nu "rata" un germene și riscul de urgență a rezistenței necesită cunoștințe detaliate despre susceptibilitatea locală și o echipă multidisciplinară.
- Metodele de diagnostic rapid îmbunătățesc utilizarea empirică a antibioticelor la pacienții neutropenici.
- Scurtarea duratei tratamentului asigură îmbunătățirea profilului de siguranță.
- **Abordarea 5D adecvată (diagnostic, drog, doza, durata, deescaladare) reprezintă o strategie menită să îmbunătățească utilizarea antimicrobienelelor.**