

Sepsis cu

***Klebsiella pneumoniae* PDR**

Provocări terapeutice

NISTOR ALINA
TIRON CRISTINA

RUSU OVIDIU
ILISEI ANDREI
NICOLAE CHRISTINA

CORODESCU
LOREDANA
PANAIT PAULA

FILIP ROXANA
AVRĂMIA RAMONA

Prezentare de caz

- Pacient în vârstă de 51 de ani
- Data internării: 22 XII 2023
- APP: HTA, Obezitate, Boală arterială periferică

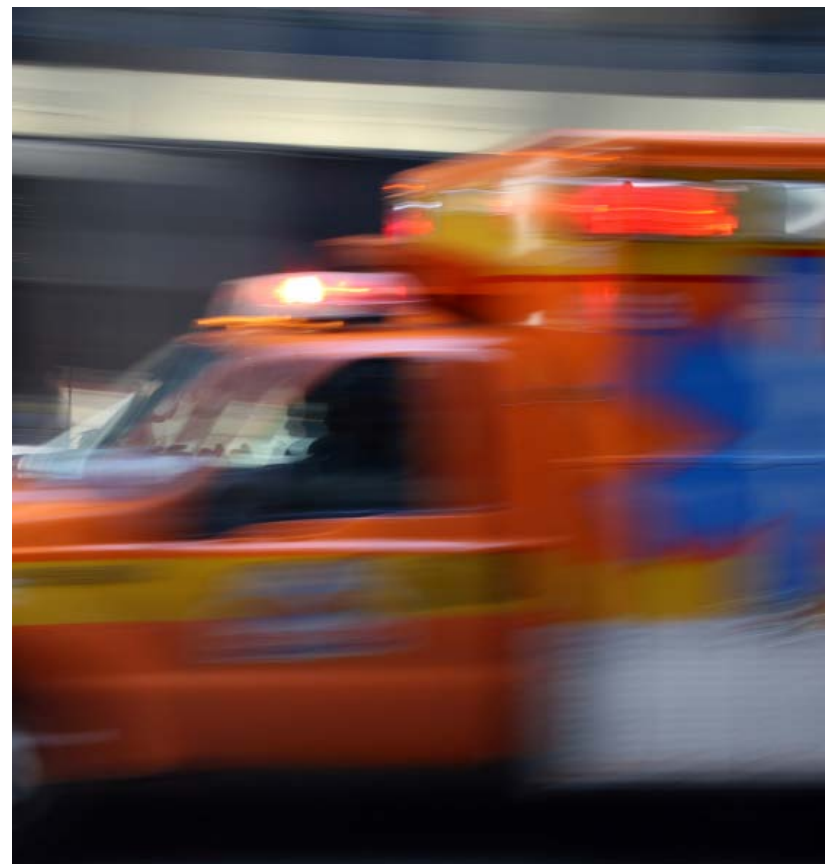
- Diagnostic la internare:

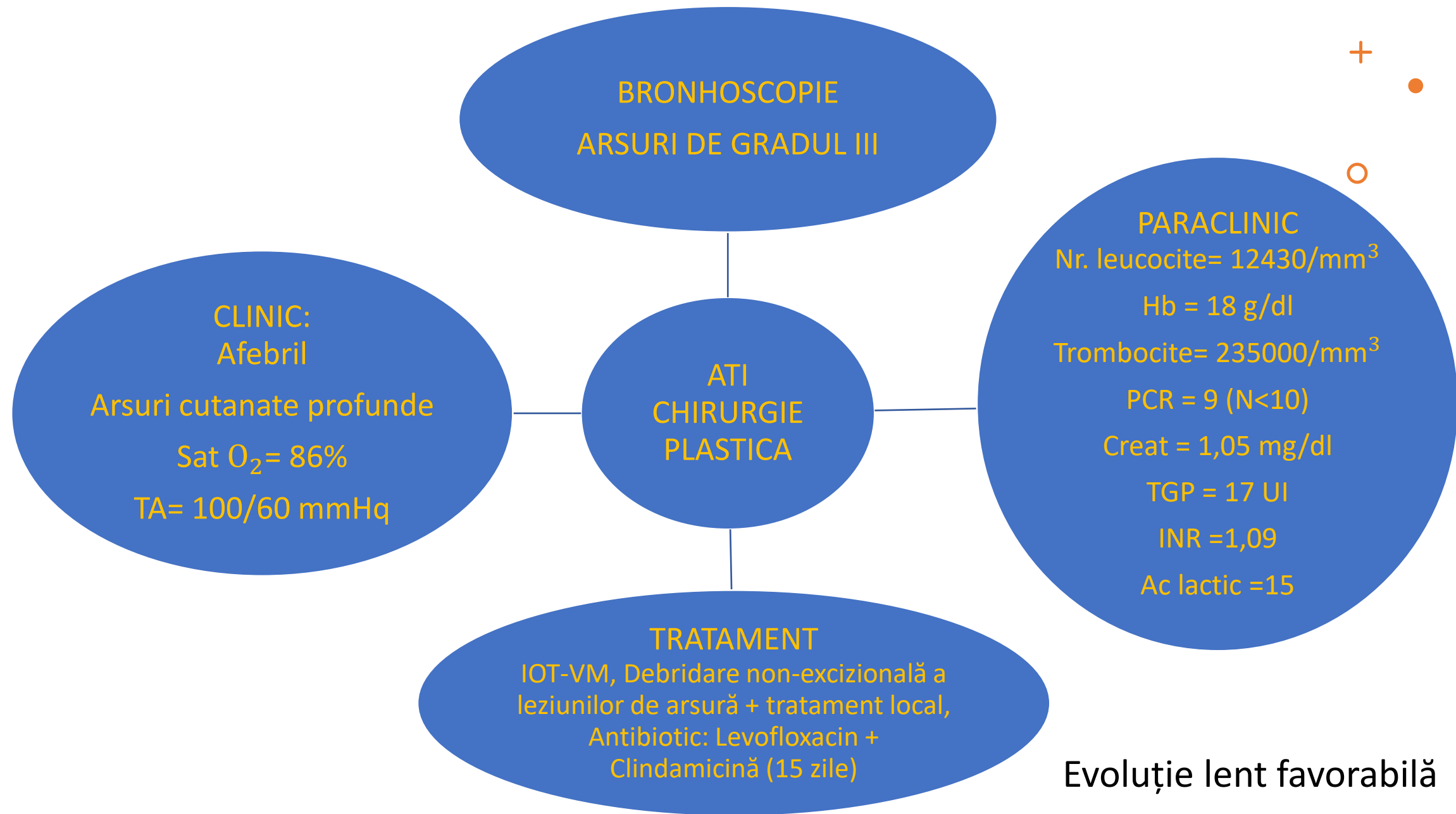
*Arsură prin contact cu corp solid supraîncălzit (haine topite)
aproximativ 5% suprafață corporală (abdomen, inghinal stâng, penian,
scrotal, umăr bilateral, torace posterior parțial), 3% arsuri de gradul II,
2% arsuri de gradul III*

Arsuri de căi respiratorii

Observație intoxicație cu monoxid de carbon

Insuficiență respiratorie acută





ZIUA 25

ATI

Scor Apache: 12 pct

SOFA: 5 pct

Screening MRSA: negativ

CLINIC

Afebril

Bradipsihic, agitat

Dispnee cu polipnee

TA = 70/30mmHg

Puls=130 b/min

Dureri abdominale

TRATAMENT

Oxygenoterapie

Suport cardio-circulator

ATB = Meropenem

Fluconazol

CONSULT UROLOGIC

Sondă ureterală

Drenaj

Aspirare de puroi

LABORATOR

Nr. leucocite = 42000/ mm³

Hb = 15 g/dl

Trombocite = 175000/ mm³

PCR = 17,17 mg/dl

Creatinina = 2,3 mg /dl

TGP =30 UI

Hemoculturi/Urocultură

Test CD = negativ

CT ABDOMINAL + TORACE

Arii de condensare pulmonară cu
bronhogramă aerică LID, LIS

Fină lamă de de lichid pleura stângă

RD – calcul de 3 mm fără dilatație p-c

RS – dimensiuni normale, calcul de 5
mm, grup caliceal sup. cu dilatație p-c

Ureter lombar stg dilatat 10 mm cu un
calcul obstructiv de 6/9 mm

UHN gradul II

Evoluție

- Evoluție clinică sub tratament cu Meropenem nefavorabilă.
- MODS, CID
- IOT – VM
- Suport cardio-circulator în creștere
- Hemocultură: *Klebsiella pneumoniae* PDR
- Urocultura: *Klebsiella pneumoniae* PDR





Ce soluție
terapeutică ați
alege?

Rezistența antimicrobiană

CRE = Carbapenem resistant *Enterobacterales*

➤ **rezistență la cel puțin o carbapenemă**

(*Proteus*, *Morganella*, *Providencia* prezintă rezistență intrinsecă la imipenem)

CRE - tulpini neproducătoare de carbapenemaze

- tulpini producătoare de carbapenemaze

Genele de rezistență pot fi transmise plasmidic sau cromozomial.

Există o distribuție geografică a diferitelor tipuri de carbapenemaze.

Detectarea de carbapenemaze:

- **teste fenotipice** (nu se poate face distincția între diferitele tipuri de carbapenemaze)
- **teste genotipice (teste PCR)**

Alegerea antibioticelor: - în funcție de tipul de infecție

- izolate sensibile/rezistente la tratamentul antibiotic standard

β -lactamases in *Enterobacterales*



Difficult-to-treat resistance (DTR)

	ESBL	KPC	OXA 48	AmpC	MBL	PA MDR XDR	Acinetobacter MDR / XDR	Stenotroph. maltophilia
Aztreonam - avibactam	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Green
Cefepime - enmetazobactam	Green	Red	Red	Green	Red	Red	Red	Red
Cefepime - zidebactam	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Red	Green
Cefepime - taniborbactam	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
Ceftaroline - avibactam	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red
Ceftolozane - tazobactam	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Red	Red
Ceftazidime - avibactam	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Meropenem - nacubactam	Green	Green	Grey	Green	Red	Green	Red	Grey
Meropenem - vaborbactam	Green	Green	Red	Green	Red	Red	Red	Red
Imipenem - relebactam	Green	Green	Red	Green	Red	Green	Red	Red



ESCMID guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative (endorsed by European society of intensive care medicine), 2022

Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRE	Strength of recommendation	Level of evidence
For patients with severe infections due to CRE, we suggest meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam if active in vitro.	Conditional	Moderate/Low
For patients with severe infections due to CRE carrying metallo- β -lactamases and/or resistant to all other antibiotics, including ceftazidime-avibactam and meropenem-vaborbactam, we conditionally recommend treatment with cefiderocol.	Conditional	Low
For patients with non-severe infections due CRE, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of an old antibiotic, chosen from among the in vitro active on an individual basis and according to the source of infection, as good clinical practice. For patients with cUTI, we suggest aminoglycosides, including plazomicin, over tigecycline.	Good practice statement/ conditional	Expert opinion/ low
We suggest that tigecycline not be used for BSI and HAP/VAP; if necessary, in patients with pneumonia, clinicians may use high-dose tigecycline	Conditional	Low
There is no evidence to recommend for or against the use of imipenem-relebactam and fosfomycin monotherapies for CRE at the time of writing	No recommendation	



ESCMID guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative (endorsed by European society of intensive care medicine), 2022

Recommendations on combination therapy for CRE	Strength of recommendation	Level of evidence
For patients with CRE infections susceptible to and treated with ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam or cefiderocol, we do not recommend combination therapy.	Strong	Low
For patients with severe infections caused by CRE carrying metallo- β -lactamases and/or resistant to new antibiotic monotherapies, we suggest aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy.	Conditional	Moderate
For patients with severe infections caused by CRE susceptible in vitro only to polymyxins, aminoglycosides, tigecycline or fosfomycin, or in the case of non-availability of new BLBLI, we suggest treatment with more than one drug active in vitro. No recommendation for or against specific combinations can be provided.	Conditional	Moderate
We suggest that clinicians avoid carbapenem-based combination for CRE infections, unless the meropenem MIC is $\leq 8\text{mg/L}$, where high-dose extended-infusion meropenem may be used as part of combination therapy if the new BLBLI are not used.	Conditional	Low

KPC

Ceftazidim-avibactam,
Meropenem-
vaborbactam, Imipenem-
cilastatin-relebactam

Cefiderocol - deși este o
posibilă opțiune se
preferă a fi rezervat
pentru tulpinile non-KPC

Tigeciclina, Ervacycline
pentru infecții
intraabdominale

Tigeciclina, Ervacycline
nu se vor utiliza în infecții
urinare/bacteremie
datorită concentrațiilor
reduse din urină/sânge

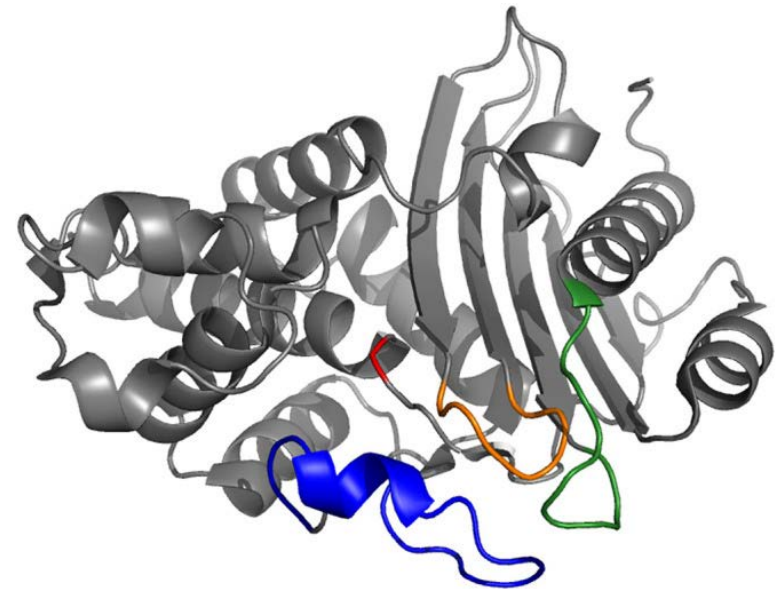
Variante KPC

Peste 145 variante bla_{KPC} au fost identificate în ultimii ani.

Unele dintre aceste variante ce devin rezistente la Ceftazidim-avibactam în timpul tratamentului (CMI: 16-128) pot să prezinte un CMI mic pentru carbapeneme (semnificație clinică neclară).

Variantele KPC rezistente la Ceftazidim-avibactam par a fi inhibitate de Meropenem-vaborbactam.

Variantele KPC rezistente la Ceftazidim-avibactam pot prezenta rezistență încrucișată la cefalosporinele siderophore (Cefiderocol).



Variante KPC

Unele dintre variantele KPC care și-au redobândit susceptibilitatea la carbapeneme o obțin simultan și pentru Aztreonam (CMI $\leq$ 0,5-4 mg/dl); **Aztreonam-avibactam reprezintă o opțiune terapeutică pentru aceste variante.**

Polymyxinele pot fi utilizate pentru variantele KPC dar nefrotoxicitatea și heterorezistența pot reprezenta limitări ale utilizării acestor antibiotice.

MBL

Ceftazidim-avibactam + Aztreonam reprezintă o posibilă opțiune terapeutică datorită unui unic mecanism de acțiune.

Tulpinile MBL + sunt sensibile la Aztreonam dar aceste bacterii pot fi purtătoare și de alte gene de rezistență (putând fi producătoare de ESBL, AmpC betalactamază, OXA 48 carbapenemază). Acest fapt determină rezistență la Aztreonam; adăugarea de avibactam face ca aceste mecanisme de rezistență să fie depășite iar Aztreonamul își recapătă activitatea.

Ceftazidim-avibactam + Aztreonam

Pentru organismele suspecte sau confirmate a fi MBL pozitive se recomandă **testarea sinergiei dintre Ceftazidim-avibactam și Aztreonam**. Nu există standarde de laborator care să identifice rata de rezistență a izolatelor CRE la această combinație.

Ceftazidim-avibactam 2,5g iv. la 8h în perfuzie lentă timp de 3 h + Aztreonam 2g iv. la 8h în perfuzie lentă timp de 3h, administrare concomitentă.



Prezentare de caz

Screening pentru decelarea de carbapenemaze
(amprentă rectală)

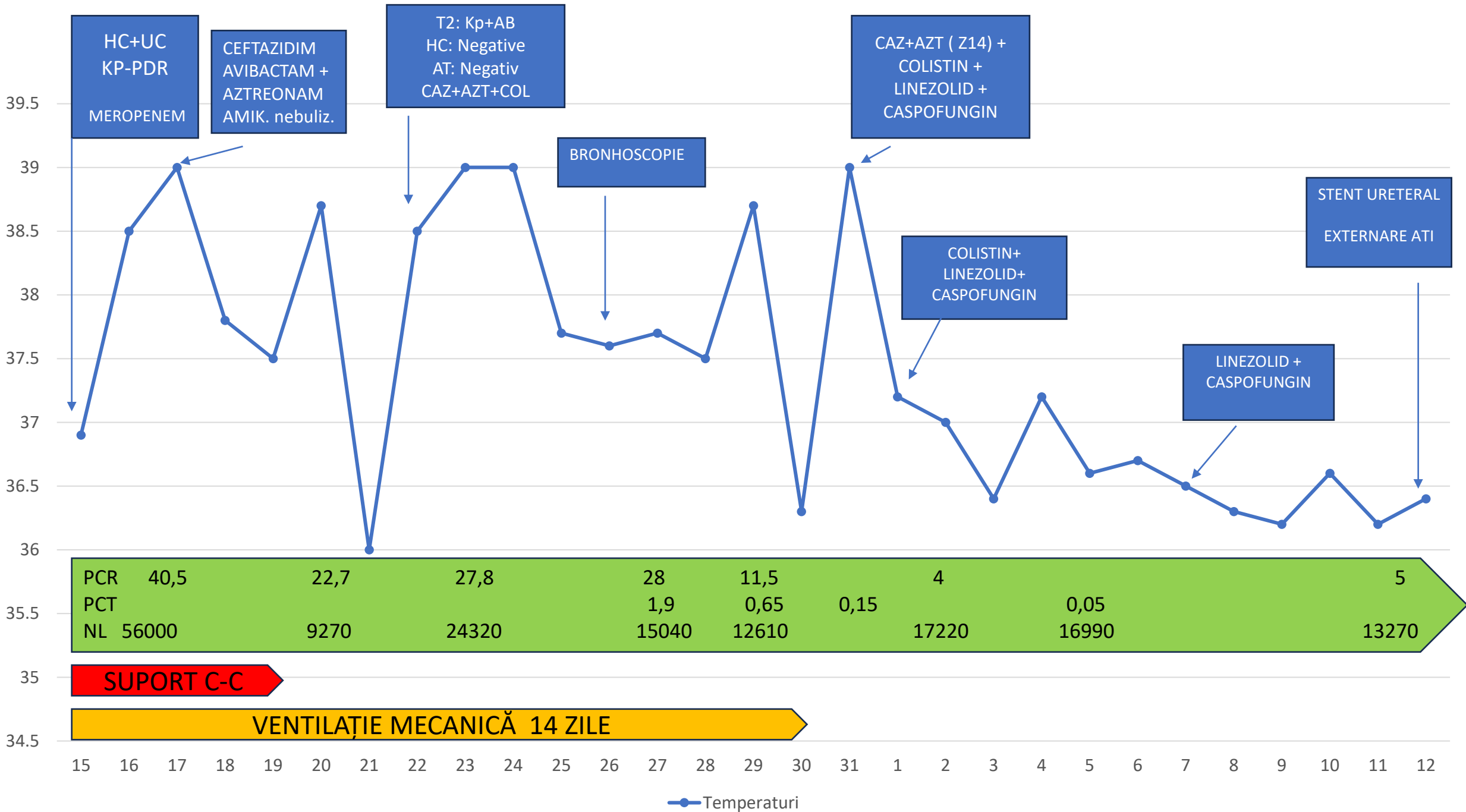
➤ **POZITIV: NDM + OXA 48**

Testarea sinergiei dintre Ceftazidim-avibactam +
Aztreonam

➤ **Sinergie prezentă**

Tratament cu Ceftazidim-avibactam + Aztreonam

➤ Administrare concomitentă a celor 2 antibiotice



Evoluție

21.02- 4.03.2024

COVID 19 formă ușoară + Pneumonie interstițială

Bacteriurie asimptomatică cu *Klebsiella pneumoniae* PDR

19.03 - 3.04.2024

Sepsis cu punct de plecare urinar cu *Klebsiella pneumoniae* PDR
(post schimbare de stent)

Bronhopneumonie

Tratament cu Ceftazidim-avibactam + Aztreonam cu evoluție
favorabilă

La sfârșitul tratamentului cu antibiotic se scoate definitiv stentul
urinar și se suprimă sonda urinară



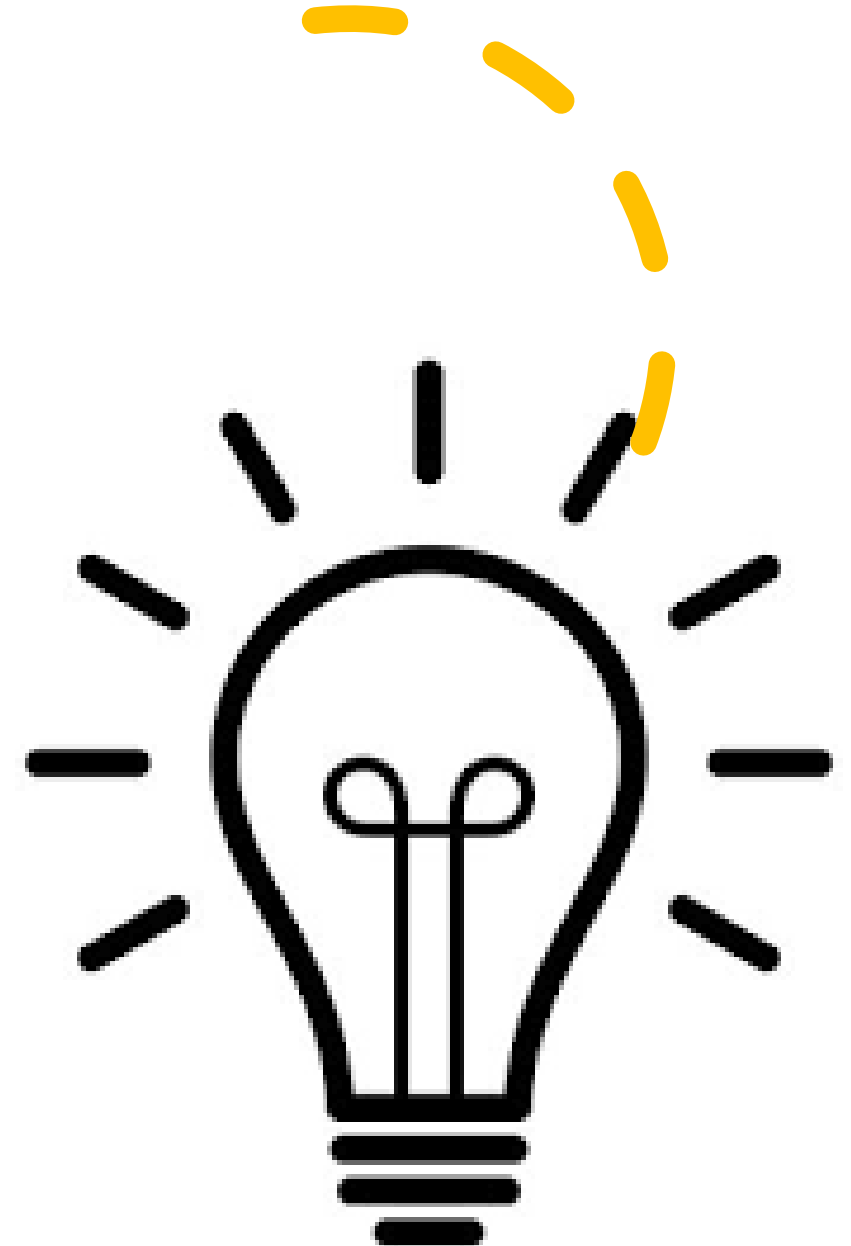
Concluzii



- Rezistența bacteriană la antibiotice reprezintă o amenințare la adresa sănătății publice.
- Infecțiile invazive cu *Klebsiella pneumoniae* MDR sunt asociate cu o rată crescută de deces.
- Dificultățile legate de diagnosticul de laborator și lipsa informațiilor asupra mecanismelor de rezistență fac dificilă alegerea corectă a antibioterapiei.

Concluzii

- Clonele de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulente și cu rezistență extinsă la antibiotice determină infecții greu de tratat, în absența alternativelor terapeutice adecvate.
- Măsurile de prevenire și limitare a transmiterii intraspitalicești a germenilor cu rezistență la antibiotice reprezintă o cale importantă în lupta împotriva fenomenului de rezistență antimicrobiană alături de o consecventă politică de utilizare judicioasă a antibioticelor la nivel de spital.





MULȚUMESC!