

Antimikrobiální terapie 4

Glykopeptidy, a antibiotika pro rezistentní G+ mikroby MRSA, VRE

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 27. 3. 2012



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Klinický význam G+ původců

- **Pneumokoky** – CAP
- ***Staphylococcus aureus*** – komunitní i nozokomiální infekce...MRSA
- **Koaguláza neg. stafylokoky** – katetrové infekce, cizorodý materiál..
- **Enterokoky** – IMC, IE, katetrové infekce
- **Viridující streptokoky** – IE, febrilní neutropenie...

V ČR registrovaná rezervní ATB pro léčbu gram pozitivních infekcí:

- **Glykopeptidy – vankomycin, teikoplanin**
- **Oxazolidinony – linezolid**
- **Glycylcykliny – tigecyklin**
- **Cyklické lipopeptidy - daptomycin**

Nová antibiotika (nově registrována nebo před registrací)

- Cefalosporiny (V.) se selektivním účinkem - ceftobiprol, ceftarolin - MRSA**
- Iclaprim – MRSA**
- II. generace glykopenidů – telavancin, dalbavancin, oritavancin**

Antibiotika-rozdělení

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)

beta-laktamy

glykopeptidy

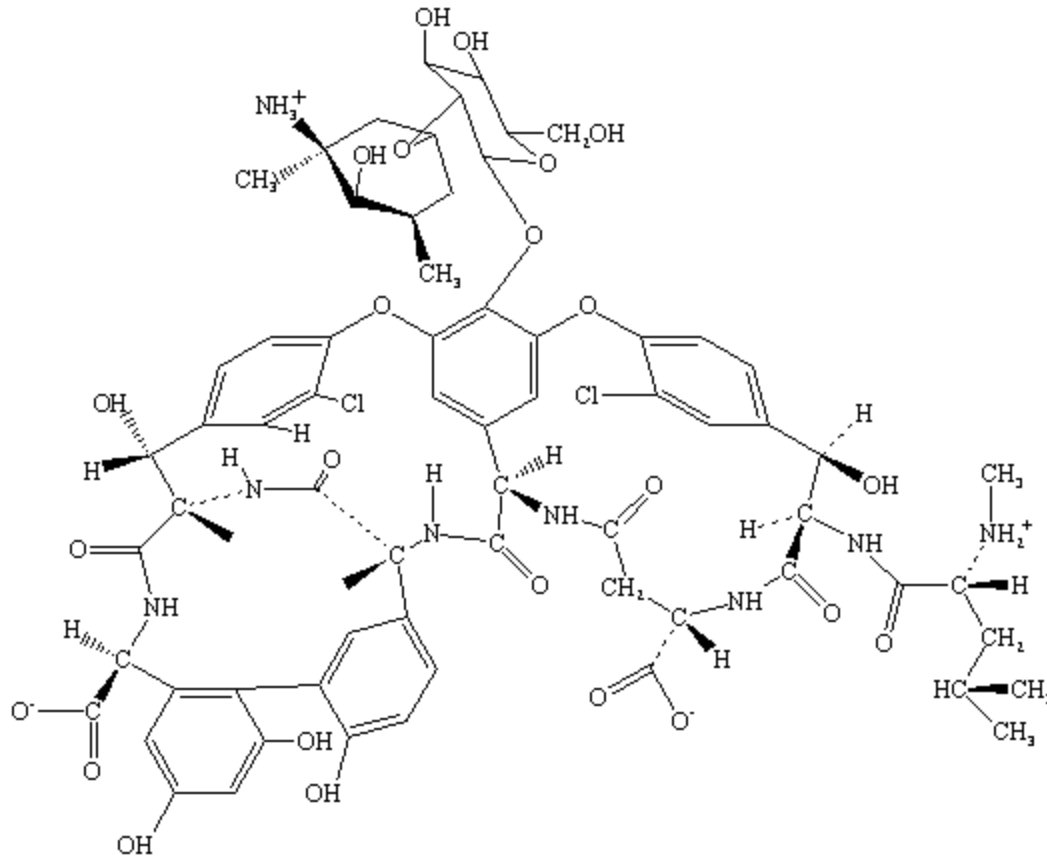
B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

Glykopeptid



Glykopeptidy

vankomycin (1956)

teikoplanin (1978)

Mechanismus účinku:

Inhibice syntézy peptidoglykanu buněčné stěny

Rezistence:

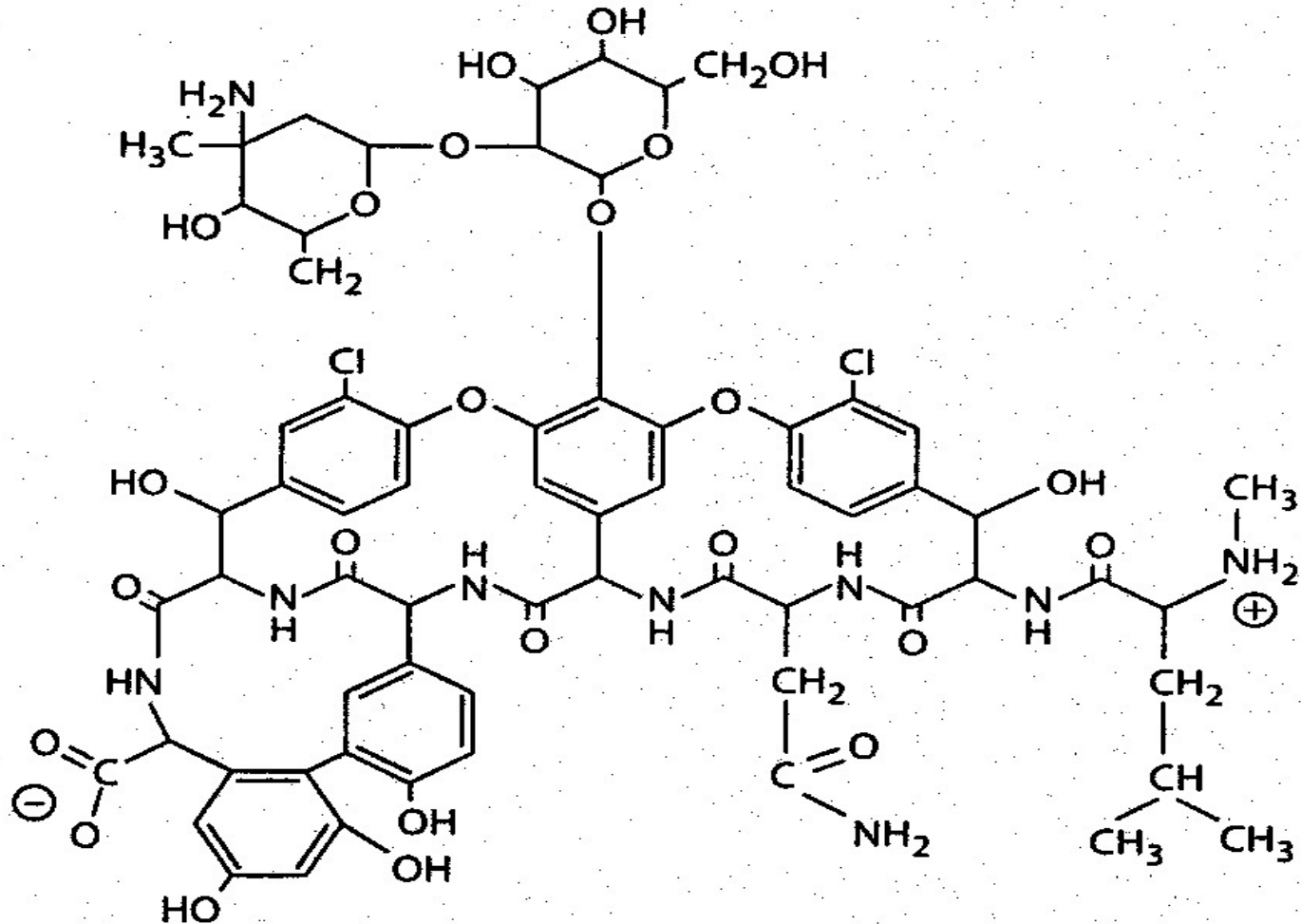
Vzniká obtížně, ne během léčby, částečně zkřížená

Účinnost glykopeptidů

- stafylokoky
- streptokoky beta hemolytické
- korynebakteria
- peptostreptokoky
- propionibakteria
- klostridia
- aktinomycety
- enterokoky
- strept. alfa hemol.
- listérie
- stafylokoky – tolerantní kmeny,
Staph. haemolyticus
- *Lactobacillus*
- *Leuconostoc*
- *Erysipelothrix*
- *Pediococcus*

Vankomycin (Edicin)

Amycolatopsis orientalis (*Streptomyces orientalis*)



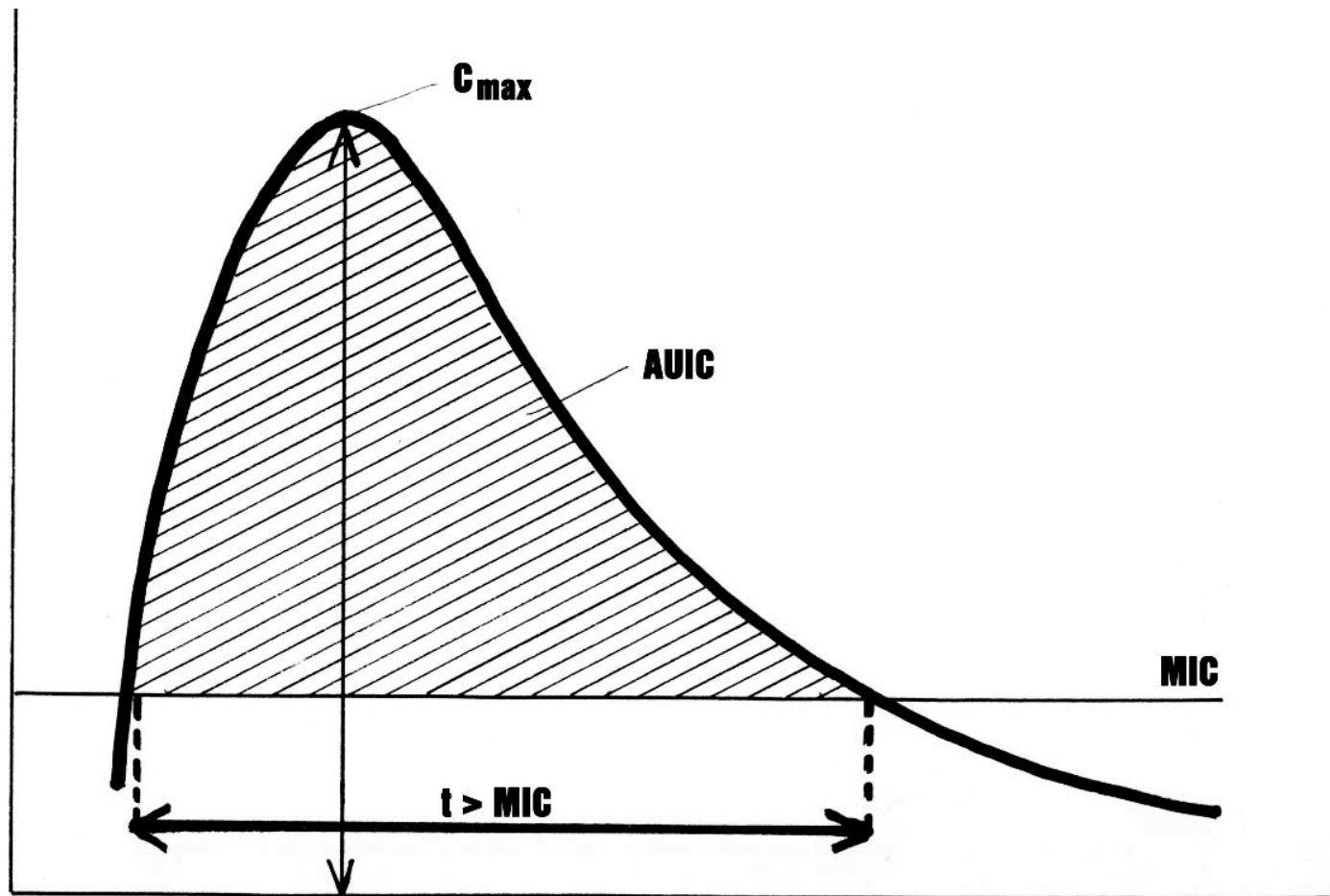
Vankomycin: Pk, Pd

- nevstřebává se z GIT
- 55 % vazba na plasmatické proteiny
- eliminační poločas : 4 – 6 hodin
- vylučování močí bez metabolizace
- Účinek: **time above MIC**
- PAE 1-3 hod

Tkáňové koncentrace :

- **Kostní tkáň : 5-10 %**
- **Moč – 100 %**
- **CFS : 0%; 15% akutní meningitida**
- **Plicní parenchym 15%**
- **Žluč : ~ 50% (bez obstrukce)**

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby: **time above MIC**
doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční
koncentrace (MIC). Tento parametr se označuje „**t > MIC**“.



Toxicita, NÚ

- původně časté NÚ (nečistoty)
- nefrotoxicita, ototoxicita
- lokální flebitida
- alergie
- léková horečka
- Při rychlé aplikaci Red man syndrom
- ojed'. neutro-, trombocytopenie

nutno podávat v pomalé infúzi (1g v 500 ml FR, kapat 60 min)

Dávkování vankomycinu

Dospělí: 2 -3 g/den (2- 4 dávky, kontinuální infuze

Děti: 20-40 mg/kg/den

Požadovaná průměrná sérová konc.: 15 - 20 mg/kg/den

Léčba CDI : 4 – 125 mg –(500) /den

Farmakokinetika :

individualizace dávkování, měřit hladiny !

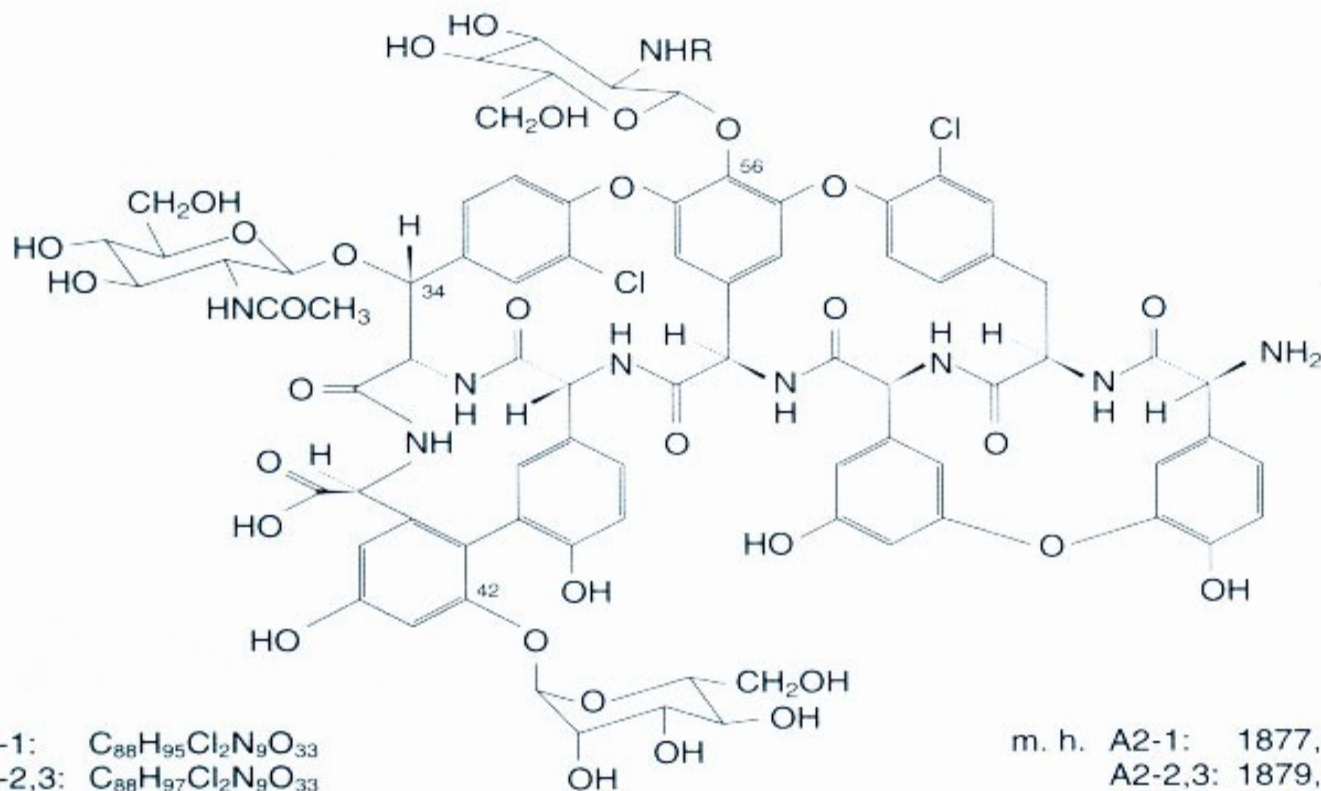
Teikoplanin (Targocid)

Actinoplanes teichomyceticus

2-4x vyšší účinnost na citlivé kmeny

A2-1: R = (Z)-4-dekanová kyselina
A2-2: R = 8-methylnonanová kyselina
A2-3: R = n-dekanová kyselina

A2-4: R = 8-methyldekanová kyselina
A2-5: R = 9-methyldekanová kyselina
A3: C₍₁₅₆₎-OH



A2-1: C₈₈H₉₅Cl₂N₉O₃₃
A2-2,3: C₈₈H₉₇Cl₂N₉O₃₃
A2-4,5: C₈₉H₉₉Cl₂N₉O₃₃
A3: C₇₂H₆₈Cl₂N₈O₂₈

m. h. A2-1: 1877,7
A2-2,3: 1879,7
A2-4,5: 1893,7
A3: 1564,3

Farmakokinetika

- nevstřebává se z GIT
- velká molekula, vazba na albumin >90%
- pomalý průnik do tkání
- Velký PAE 2-10 hod
- vylučování ledvinami > 95%
- $V_d = 0,09 \dots 0,8-1,6$ l/kg (dobrá distribuce do tkání)
- **Dlouhý eliminační poločas ($t_{1/2}$): 40 – 170 hod.,
nutnost nasycovacího režimu na úvod**

Toxicita, NÚ, dávkování

- Nasycovací dávka : 400 mg po 12 hodinách (3 dávky), dále 400 – 600 – 800 – 1000 mg/24 hod.
- Potřebná průměrná sérová konc . : 10 – 15 mg/l
- Endokarditida, osteomyelitida : 20 - 30 mg/l
- Parenterální aplikace : i.v.; i.m.

Toxicita:

- Nefro a ototoxicita vzácně, ojed'. alergie, trombocytopenie, elevace JT
- není mutagenní, teratogenní, karcinogenní v graviditě nevyzkoušeno

Indikace

- G+ sepse
- infekční endokarditida
- infekce kostí a kloubů
- infekce měkkých tkání
- febrilní neutropénie
- enterokokové IMC

dekontaminace GIT, léčba *Cl. difficile*

Vankomycin x teikoplanin ?

- Vankomycin :
 - rychlejší nástup účinku,
 - vyšší aktivita na stafylokoky (STKN, *S.haemolyticus*)
 - nižší pravděpodobnost vzniku R, možnost monitorace hladin, cena
- Teikoplanin :
 - vyšší aktivita na enterokoky,
 - více lipofilní-lepší průnik do tkání,
 - nižší toxicita a výskyt NÚ (red man sy. není zkřížený),
 - dlouhodobá léčba – home care, ortopedie (i.m)

Vankomycin je lepší pro:

akutní stavy
chirurg. profylaxi

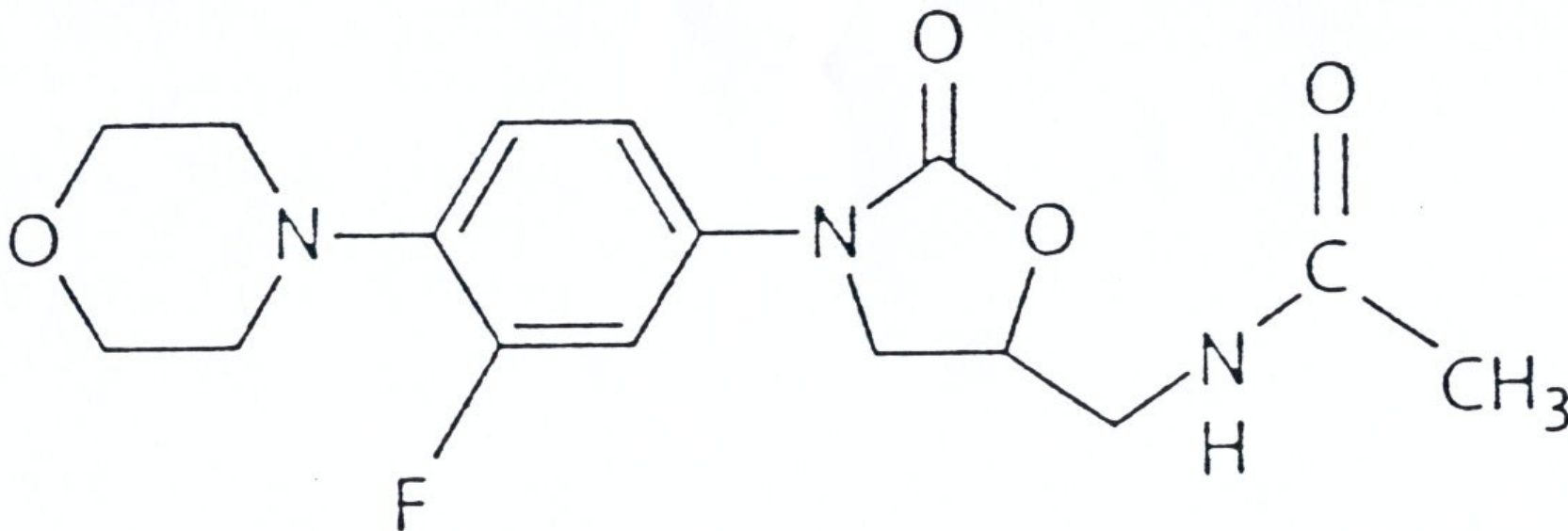
Teicoplanin je lepší pro:

doléčení
ambulantní léčbu

Linezolid

Linezolid (1.oxazolidinon)

unikátní ATB (chemoterapeutikum)
Pharmacia → Pfizer



rezistence není zkřížená s jinými ATB

Linezolid

účinek pouze na G+ bakterie:

Staphylococcus aureus
koag.-negat. stafylokoky
Enterococcus spp.
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Listeria monocytogenes
Corynebacterium spp.
Bacillus spp.

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp.
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
(Bacteroides spp.)

(Mycobacterium spp.)

Linezolid

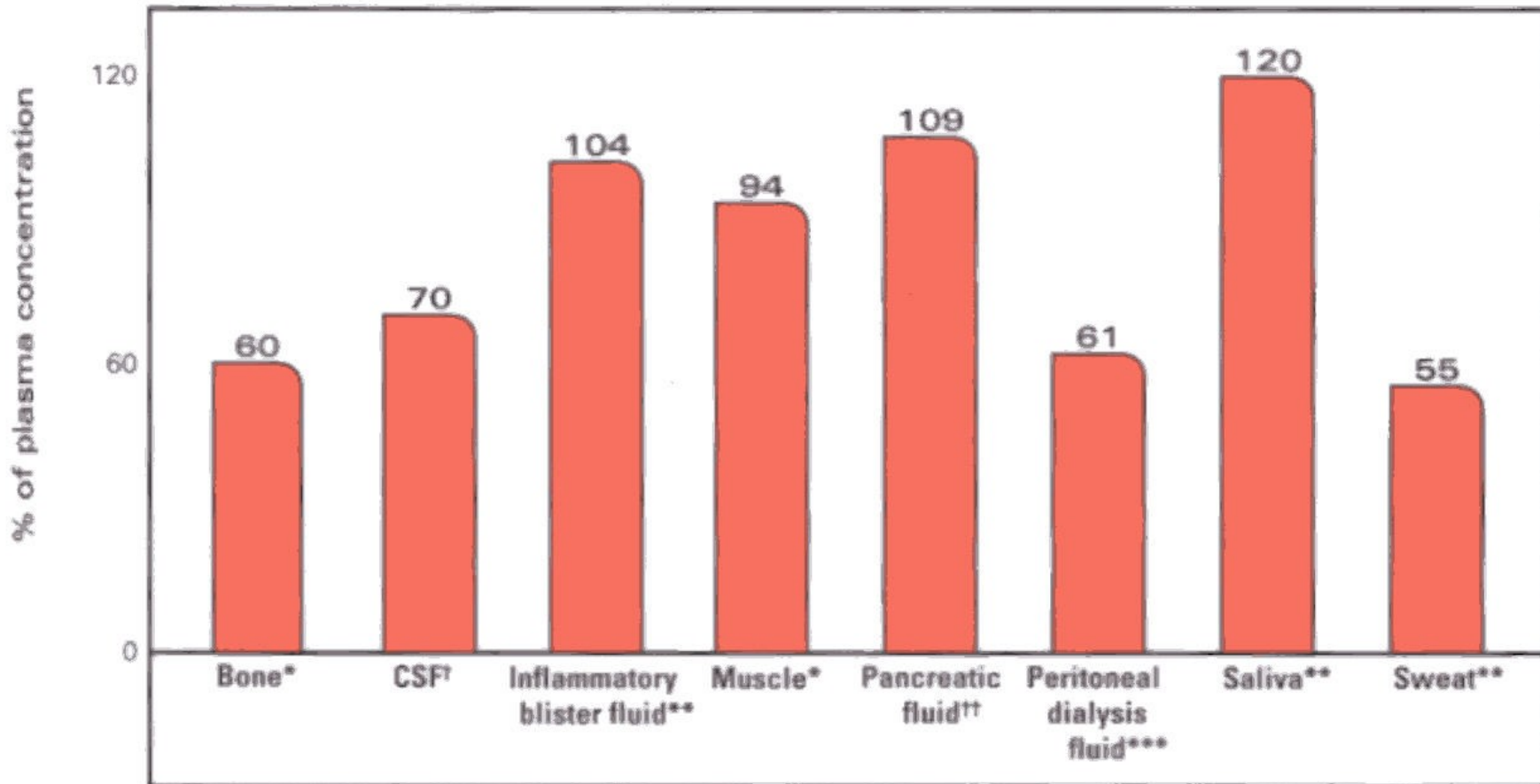
- účinek primárně bakteriostatický
(cidní na streptokoky a citlivé pneumokoky)
- účinek time-dependentní ($T > MIC$)
- PAE in vitro 1-2 hod, in vivo 3-4 hod
- eliminační poločas : 4,7 – 7,4 hod
- metabolizace zvl. v ledvinách

Linezolid

- **vstřebávání výborné, i po jídle**
- **distribuce je větší než ECT (V_d 40-50 L)**
- **vazba na bílkoviny 31%**
- **biologický poločas cca 5 hod**
- **vylučování močí (30% v původní formě)
ve stolici 10%**

Linezolid - průnik

Zyvox penetrates well into multiple body sites¹⁻⁶



epithelial lining fluid

4x víc než v séru

Toxicita a NÚ

- Hematologické komplikace – trombocytopenie (4%),
- úbytek hemoglobinu (2%)
- Periferní neuropatie, poruchy vidění
- Výjimečně hypertenze, průjem, zvracení
- Nepřekračovat dobu podání 28 dnů !
- neprokázána teratogenita ani genotoxicita
- kancerogenita – nezjišťována
- ATB není registrováno pro léčbu osob <18 let

Linezolid

ATB je registrováno(FDA) pro:

- nozokomiální pneumonie
- komunitní pneumonie
- komplikované Gram+ infekce kůže a měkkých tkání
- infekce vyvolané VRE

Alternativa:

- infekce kostí a kloubů
- jiné Gram+ infekce
- Gram+ infekce u imunosuprimovaných osob
- infekční endokarditida

Linezolid - dávkování

**Jednotné schéma: 600 mg á 12 hod, i.v. či p.o.
(děti do 12 let 10 mg/kg á 8 hod)**

- včetně - starých osob, obézních osob, ICU
- osob s renální insuficiencí (evt. eliminace při HD)
 - osob s jaterní lézí

**Doba podávání 10-14 dní, maximálně 28 dní
při léčbě IE opakovaně 6 týdnů (až 3 měsíce)**

Linezolid - shrnutí

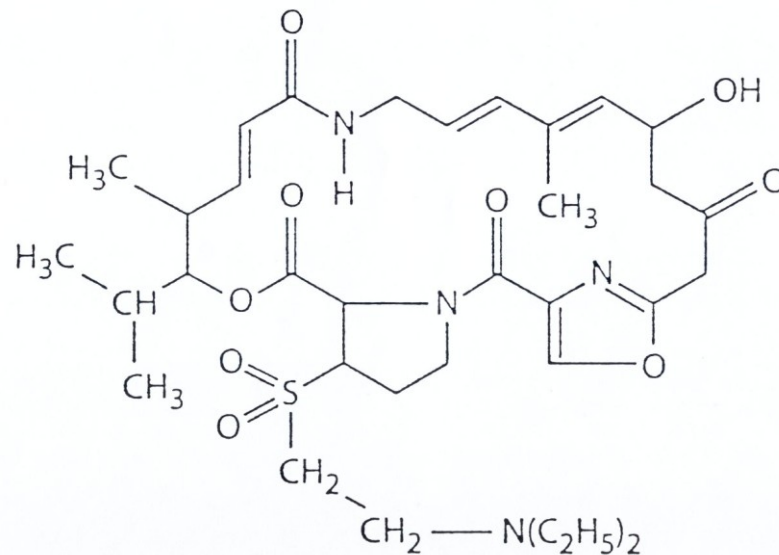
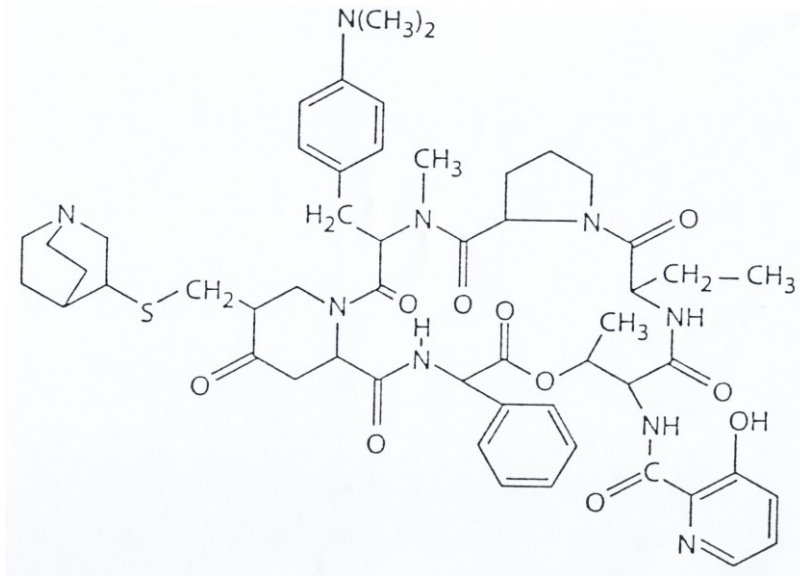
Výhody:

- nezkřížená rezistence
- vynikající tkáňová distribuce, včetně poruch periferního prokrvení, diabetická noha...
- u pneumonií: vysoké koncentrace v plicní tkáni, jednoduché podávání, snadný switch – p.o., málo NÚ, interakcí
- 100 % biologická dostupnost p.o. formy
- Snížení produkce toxinů ? – PVL, CDI ...
- U lehkých a středních forem renálního selhání netřeba redukovat dávku...
- V ČR zatím minimální výskyt rezistence

Nevýhody:

- omezené spektrum indikací
- rigidní dávkovací schéma
- vysoká cena

Quinupristin/dalfopristin



Quinupristin / dalfopristin

S. aureus, vč. **MRSA**
koag.-negat. stafylokoky
Streptococcus pyogenes
Strept. pneumoniae
ostatní streptokoky
(vyjma *Str. bovis*)

Enterococcus faecium
(nikoli jiné enterokoky)
Listeria monocytogenes

in vitro:

Neisseria spp.
Branhamella catarrhalis
Legionella spp.
Mycoplasma spp.
Chlamydia spp.

Qp/dp - farmakokinetika

ATB pouze v parent. formě

obě složky rychle metabolizovány, metabolity působí analogicky jako původní látka

distribuce odpovídá ECT

malý průnik do CNS a placenty, ale přestup do mateř. mléka nízký průnik do exsudátu

vylučování žlučí a stolicí (75-80%), zbytek močí hemodialýza neodstraní ATB z organismu

Qp/dp NÚ

NÚ jsou závislé na dávce, nekumulat., reverzib.

- **lokální reakce při vyšší konc. ATB v roztoku**
- **GIT obtíže**
- **slabost**
- **artralgie, myalgie (3,3-13%)**
- **exantém**

**KO: trombocytopenie, anémie, eosinofilie
elevace jater. enzymů**

**neprokázána mutagenita, teratogenita,
neprokázán vliv na fertilitu u zvířat
(nicméně není registrováno pro osoby <18 let)**

Qp/dp - použití

**Infekce vyvolané rezistentními kmeny
stafylokoků
E. faecium**

- **infekce kůže a měkkých tkání**
- **pneumonie (zvl. VAP)**
- **nitrobřišní infekce**
- **endokarditida**
- **infekce kostí a kloubů**
- **infekce CŽK a pod.**

Qp/dp - použití

Dávkování 7,5 mg/kg á 8 hod

stejně u

- **starých osob**
- **obézních osob**
- **osob s renální insuficiencí**

Nutno podávat pomalu, lépe do CŽK
ATB je inkompatibilní s NaCl

Qp/dp - hodnocení

záložní ATB, pouze pro rezistentní G+ infekce

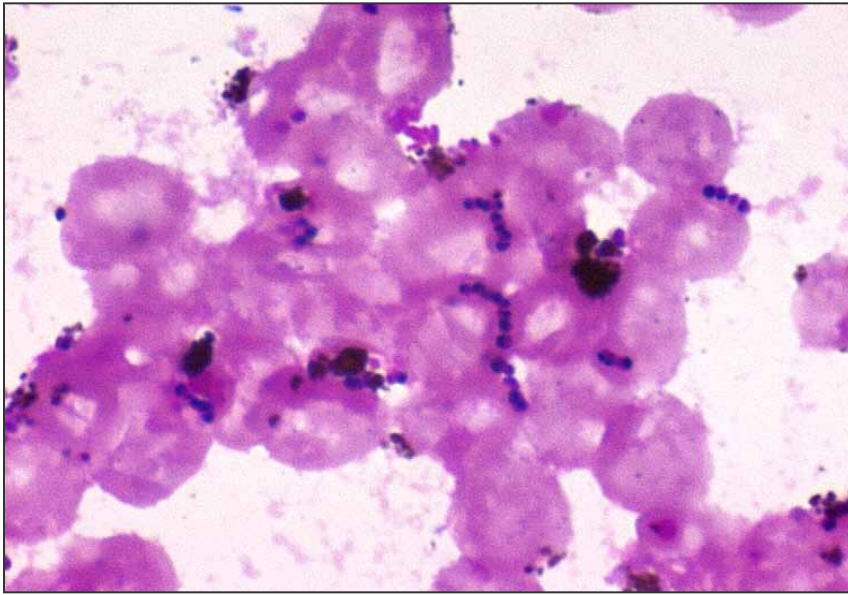
Výhody proti linezolidu:

- **širší spektrum indikací, pro něž registrován**

Nevýhody:

- **pouze i.v. inf.**
- **relat. časté lokální reakce**
- **komplikované podávání**
- **„díry“ ve spektru agens (*Str. bovis*, *E. faecalis*)**

Enterococcus faecalis



VRE

- **Poprvé zachyceny v r. 1986 na hematologických odděleních a transplantačních jednotkách v USA**
- **V ČR první záchyt v r. 1997 u pacientů na hematologické klinice FN Olomouc,**
- **Přenos rukama personálu, přístroji, pomůckami**
- **Jsou následkem nadměrné aplikace vankomycinu a mnoha širokospektrých ATB, ke kterým jsou enterokoky primárně rezistentní (cefalosporiny, fluorchinolony, aztreonam, klindamycin, metronidazol)**
- **Většinou pouze kolonizují střevo, ale mohou vyvolat i závažná endogenní nozokomiální onemocnění**
- **Byly izolovány i od zdravých jedinců (důsledek růstového působku avoparcinu (glykopeptidu) ve zvířecí stravě**

E. faecalis, E. faecium, fenotypy

- V současné době je známo 5 fenotypů rezistence enterokoků k vankomycinu (A,B,C,D,E)
- Fenotypy Van A a Van B se mohou šířit mezi kmeny enterokoků i stafylokoků, fenotypy Van C, Van D, Van E jsou konstitutivní, nepřenosné
- Vlastní mechanismus rezistence enterokoků ke glykopeptidům je dán **tvorbou modifikovaných peptidoglykanových prekurzorů v buněčné stěně**, ke kterým se vankomycin váže jen slabě

Terapie VRE

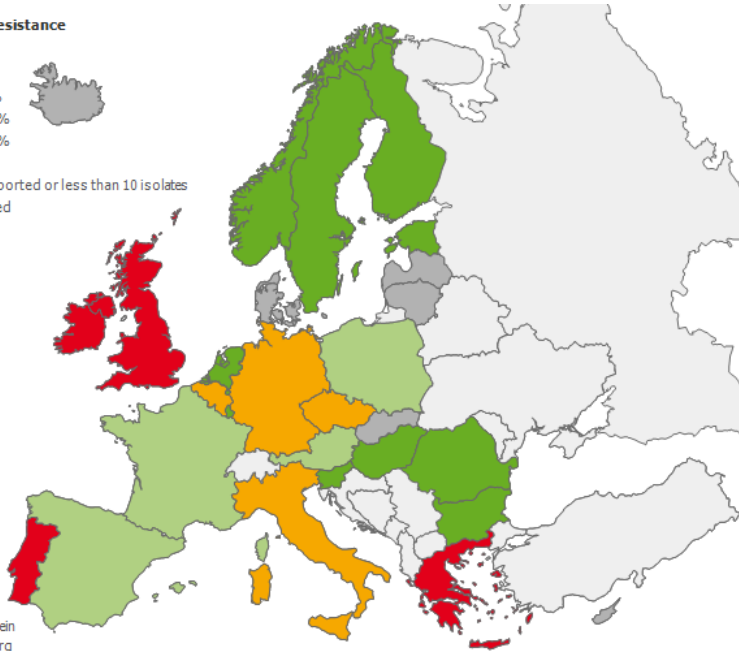
- Značně omezený výběr ATB
- *E. faecalis* má zachovanou dobrou citlivost k aminopenicilinům, které jsou lékem volby i u VRE
- *E. faecium* bývá často rezistentní k aminopenicilinům, glykopeptidy jsou vyřazeny
- Dobrá účinnost zůstává u CMP (nelze použít u onkologických pacientů), někdy TTC (nevhodný u sepsí), a vysoké koncentrace AG (pouze do kombinace s jinými ATB)
- Pro kmeny VRE je pak lékem volby oxazolidinon linezolid (Zyvoxid) nebo streptogramin quinupristin/dalfopristin (Synercid)
- Problém je vysoká cena a co dál začneme –li je používat masivně?

Enterococcus faecium - VRE

2005 14% 2010 5%

Percentage resistance

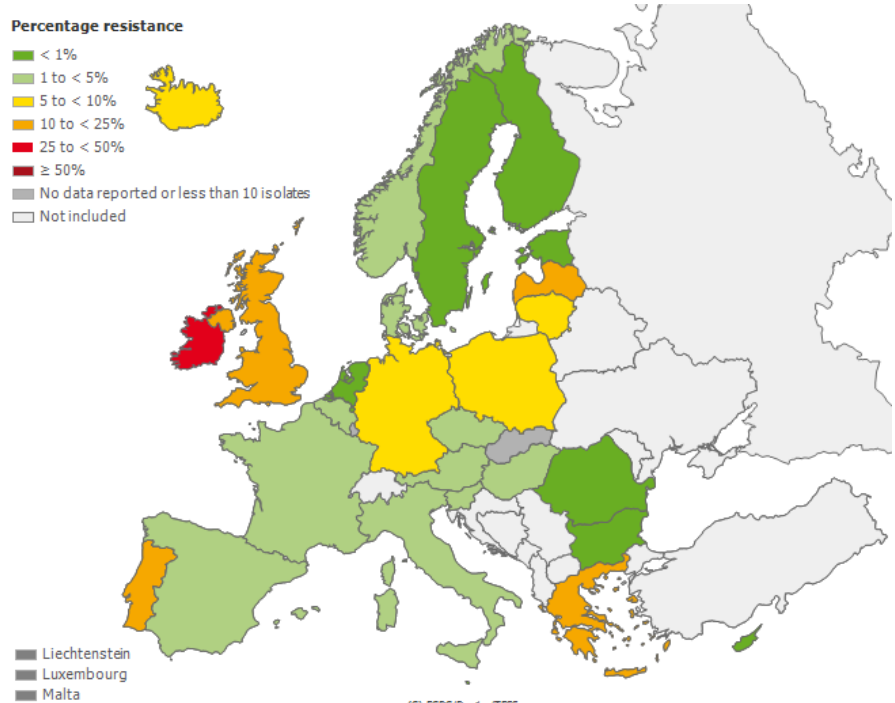
- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



(C) ECDC/Dundas/TESSy

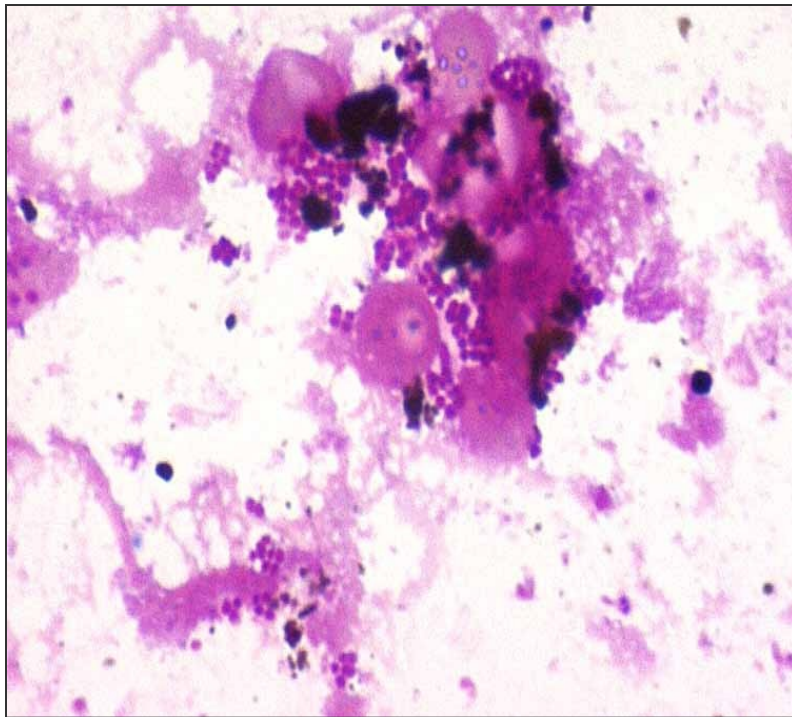
Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



(C) ECDC/Dundas/TESSy

Staphylococcus aureus



Staphylococcus aureus

- významný lidský patogen
- u třetiny zdravých lidí jako komensál na kůži a sliznicích (nos, perineum, axila, vulva)
- při poruše přirozené odolnosti se projeví jako patogen
- onemocnění od banálních kožních infekcí až po závažné záněty vnitřních orgánů a smrtící sepse, otravy z potravin
- nozokomiální patogen
- odolný vnějším vlivům, odolává vyschnutí, teplotě do 60°C, některým desinf. prostředkům
- řada faktorů virulence- enzymy a toxiny (hemolyziny, enterotoxiny)

S. aureus - historie vzniku rezistence

- 1928- A. Fleming objevil účinek penicilinu na koloniích kmene *S. aureus*
- 40 léta-výroba penicilinu ve Velké Británii a USA
- 50 léta – téměř 50% nemocničních kmenů *S. aureus* PNC rezistentní (produkce beta-laktamázy) z nemocnice šíření do komunity (v současnosti přes 80% *S. aureus* produkuje penicilinázu)
- 60 léta - na trh uveden meticilin (odolný vůči penicilináze *S. aureus*), posléze oxacilin aj. záhy první MRSA v universitních nemocnicích (Velká Británie)
- 70-80 léta - endemické až epidemické rozšíření MRSA ve větších nemocnicích
- 90 léta - rozšíření MRSA v malých nemocnicích
- dnes - MRSA i v komunitě

MRSA - Mec A gen – determinanta methicilinové rezistence

- Rezistence MRSA k betalaktamovým antibiotikům je způsobena produkcí **alterované transpeptidázy 2a-(PBP2a)** kódované genem **mecA**
- **mecA** gen lokalizován na **SCC mec elementu (staphylococcal cassette chromosome mec)**
- *S. aureus* získal **mecA** gen patrně od koagulázanegativních stafylokoků

Staphylococcal Cassete Chromosome mec SCC mec

- **SSCmec je unikátní mobilní element nesoucí:**
- **mec geny** (mecA gen, mecI-mecR1 regulátory exprese mecA genu) – rezistence k betalaktamům
- **ccr geny** (recombinase A a B) – geny odpovědné za excisi či integraci SSC mec elementu z nebo do chromozomů stafylokoků
- **transpozony** (rezistence k ATB)
- **integrované kopie plasmidů** (rezistence k ATB)
- **Doposud bylo identifikováno 5 různých SSCmec typů označených jako SCCmec I-V**

Staphylococcal Cassete Chromocosome mec SCC mec

Typ I - vyskytoval se v 60 letech
nese pouze mecA gen

Typ II a typ III – **typické nemocniční multirezistentní MRSA**
převládající v 80 letech
obsahující vícečetné geny rezistence
obsahující transpozon Tr554(Ery R)
obsahují inserční sekvenci IS431 s plasmidy
rezistence k těžkým kovům

Typ IV a V – obsahují opět pouze mecA gen

Typ IV identifikován nejprve u komunitních MRSA, dnes rozšířen i u nozokomiálních, je vysoce mobilní-šíří se horizontálním přenosem. Je patrně odpovědný za nárůst prevalence MRSA v dnešní době

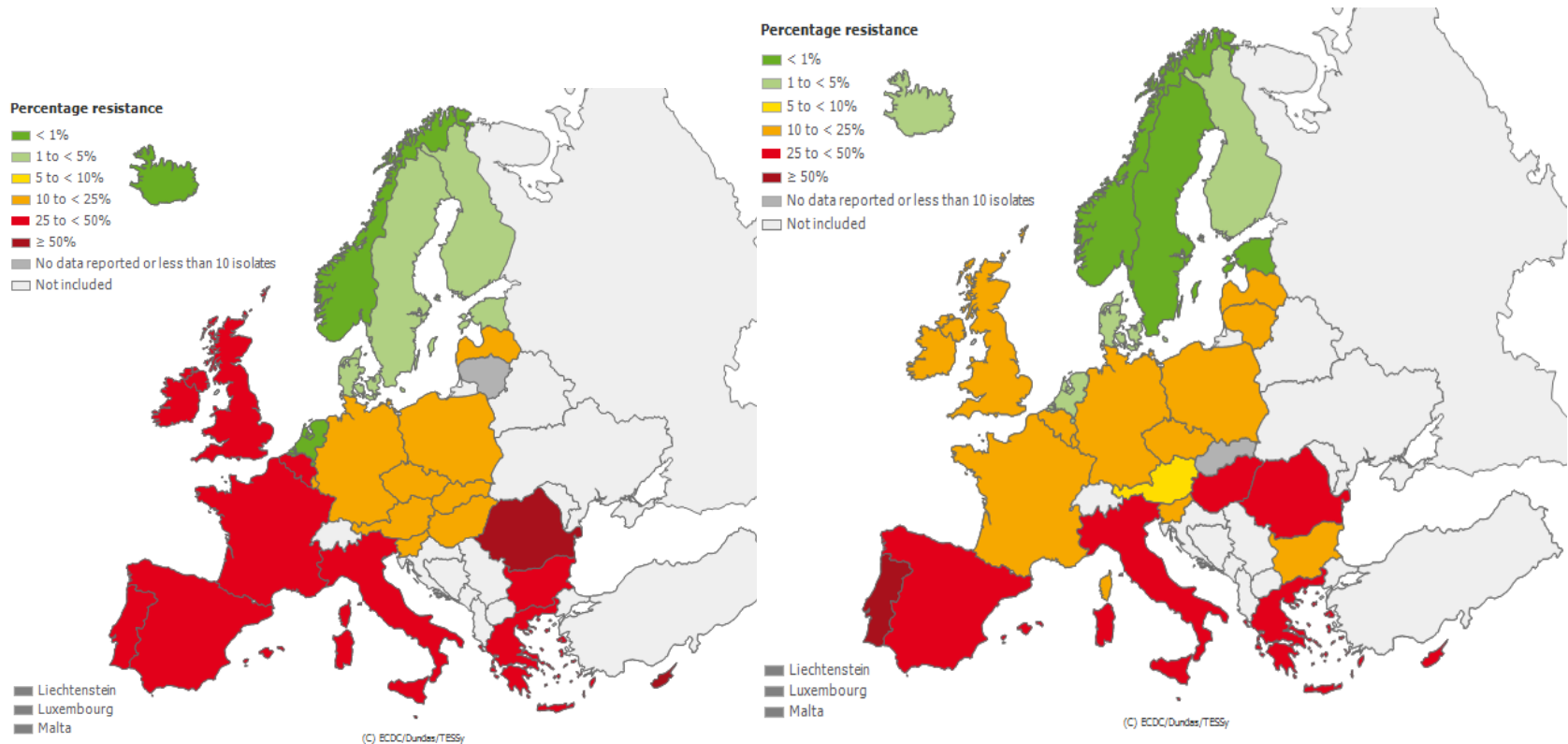
MRSA – výskyt dnes

- Výskyt MRSA je ve světě v současné době největší v **USA (asi 60%)**, podobně v státech jižní Evropy a Velké Británie
- V **ČR** je zaznamenán vzestupný trend výskytu MRSA-ze 4% v r. 2000 na **13% v r. 2010** (podle údajů NRL pro antibiotika)
- Výskyt MRSA v ČR v invazivních infekcích je od roku 2000 sledován celoevropským systémem EARS-Net (www.ears-net)

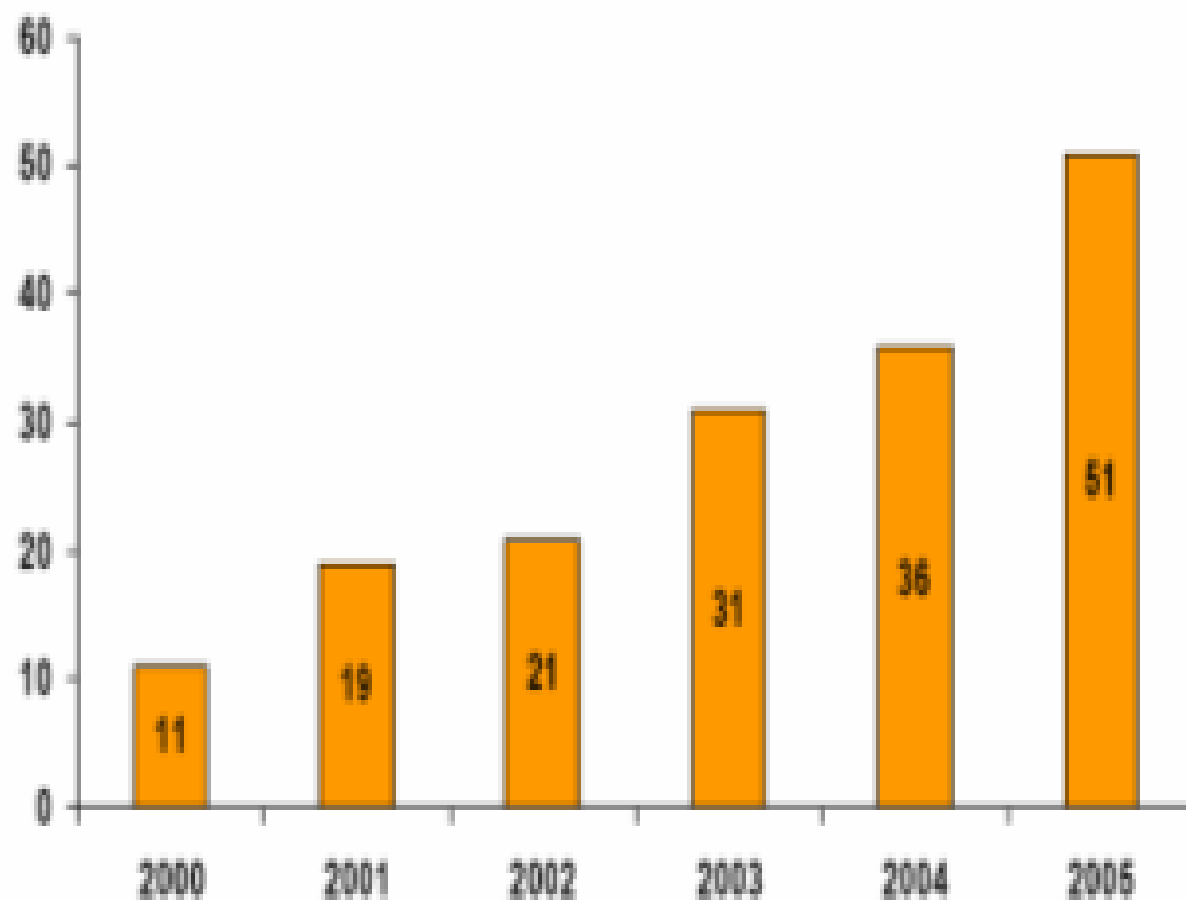
Staphylococcus aureus -MRSA

2005 13%

2010 13%



Nemocnice zasazene invazivnim MRSA v CR trend v letech 2000 - 2005



Komunitní MRSA

- Infekce u osob bez rizikových faktorů pro infekci MRSA
- Citlivé k řadě antibiotik
- Geneticky heterogenní, nepříbuzné s nozokomiálními MRSA
- Vznikly v komunitě de novo
- Nesou SSCmec typ IV a jsou patrně novými molekulárními produkty druhu *S. epidermidis*
- Komunitní MRSA mohou produkovat **PVL-cytotoxin** (způsobuje destrukci leukocytů, nelze se bránit fagocytózou) a vyvolávat hnisavé infekce kůže, měkkých tkání, nekrotizující pneumonie u dětí a adolescentů

Nozokomiální MRSA

- Nesou SSCmec typ II a III, který se vyvinul komplexní rekombinací a přeskupením archaického SSCmec typu I, jsou typické nemocniční multirezistentní MRSA
- Nemají PVL, infekce ran a popálených ploch, pneumonie, infekce spojené s přítomností umělých materiálů...
- **Vysoké riziko:**
 - JIP, popáleninová a transplantační oddělení, kardiochirurgie a cévní chirurgie, ortopedie a traumatologie, neurochirurgie
- **Střední riziko:**
 - všeobecná chirurgie, urologie, neonatologie, gynekologie, dermatologie
- **Nízké riziko:**
 - interní obory, neurologie
- **Specifické riziko:**
 - psychiatrie, léčebny dlouhodobě nemocných

Rizikové skupiny pacientů

- Pacienti s **prokázaným nosičstvím** nebo infekcí MRSA v anamnéze
- Pacienti přijímaní na **JIP** k plánovanému chirurgickému výkonu (zejména kardiochirurgie a cévní chirurgie, ortopedie, neurochirurgie)
- Pacienti s anamnézou pobytu na **rizikových odděleních** v posledních 12. měsících
- Pacienti **překládaní** ze zdravotnických zařízení s vysokým výskytem MRSA
- Pacienti překládaní nebo přicházející z **geografických oblastí** s vysokým výskytem MRSA (Španělsko, Řecko, Itálie)

Přenos MRSA

přímý

Ruce ošetřujícího personálu

přístroje

preparáty

nepřímý

operační nástroje,
diagnostické

léčebné roztoky,
injekční stříkačky,
biologické

Vyhledávání a monitorace MRSA pozitivních pacientů ve zdravotnických zařízeních

Vstupní vyšetření u rizikových pacientů a na rizikových odděleních

Monitorace při výskytu MRSA: 2-3x týdně

Vzorky

minimálně 2, **vždy výtěr z nosu**

většinou výtěr z nosu + perinea (event. výtěr z krku)

potenciální infekční ložiska: rány, sputum, pupek, moč u cévkovaných, invazivní vstupy...

Hlavní zásady intervence při výskytu MRSA

IZOLACE PACIENTA

- vyčleněný pokoj
- označení pokoje

BARIÉROVÝ OŠETŘOVACÍ REŽIM

- individuální pomůcky a přístroje

ZÁSADY VSTUPU OSOB

- OOPP pro zdravotnický personál (jednorázové rukavice, plášť, čepice a obličejová rouška)
- omezení pohybu kolujících zdravotníků
- dezinfekce rukou

OSOBNÍ HYGIENA PACIENTA

- mytí pacienta
- dekolonizace

REŽIM ÚKLIDU A MANIPULACE S PRÁDLEM

- úklid s dezinfekcí 3 x denně
- kontejner na použité prádlo a biologický odpad

ZÁVĚREČNÁ DEZINFEKCE

- provedení stěrů z prostředí

Interpretace nálezu MRSA

- Pouhý **nález** MRSA v jakémkoliv klinickém materiálu **není důvodem pro okamžité nasazení antibiotické léčby**
- Potvrzení etiologického uplatnění je velmi obtížné a vyžaduje komplexní posouzení všech klinických symptomů a laboratorních nálezů
- Nejúčinnějším opatřením, při výskytu MRSA je **rychlá izolace nemocných a důsledné dodržování zásad hygienického režimu**
- **Eradikace** jakéhokoli typu nosičství u zdrav. personálu a pacientů je velmi **obtížná** a doporučované a užívané metody eradikace nejsou vždy efektní - **Bactroban** (mupirocin) mast, **Framykoin** (neomycin,bacitracin) mast

Terapie MRSA infekcí

Glykopeptidy (vancomycin-Edicin, Vancocin, teicoplanin-Targocid)

jen i.v., omezené tkáňové průniky, toxicita

Linezolid (Zyvoxid)

i.v. i p.o., dobré tkáňové průniky (CNS, plíce)

Quinupristin/dalfopristin (Synercid)

jen i.v.,

Daptomycin (Cubicin)

jen i.v., v ČR neregistrovaný

Minocyclin

v ČR registrovaná jen p.o. forma, dobrý průnik do CNS, u MRSA infekcí není zaměnitelný s doxycyklinem!

Tigecycline (Tygacil) i.v., dobrý tkáňový průnik, zbytečně široké spektrum

Lehčí infekty: **Trimethoprim+sulfametthoxazol (Biseptol),**