

Základy antimikrobiální terapie 8

Aminoglykosidy Infekce krevního řečiště

14. 4. 2015

Renata Tejkalová

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Antibiotika-rozdělení

**A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)**

beta-laktamy
glykopeptidy

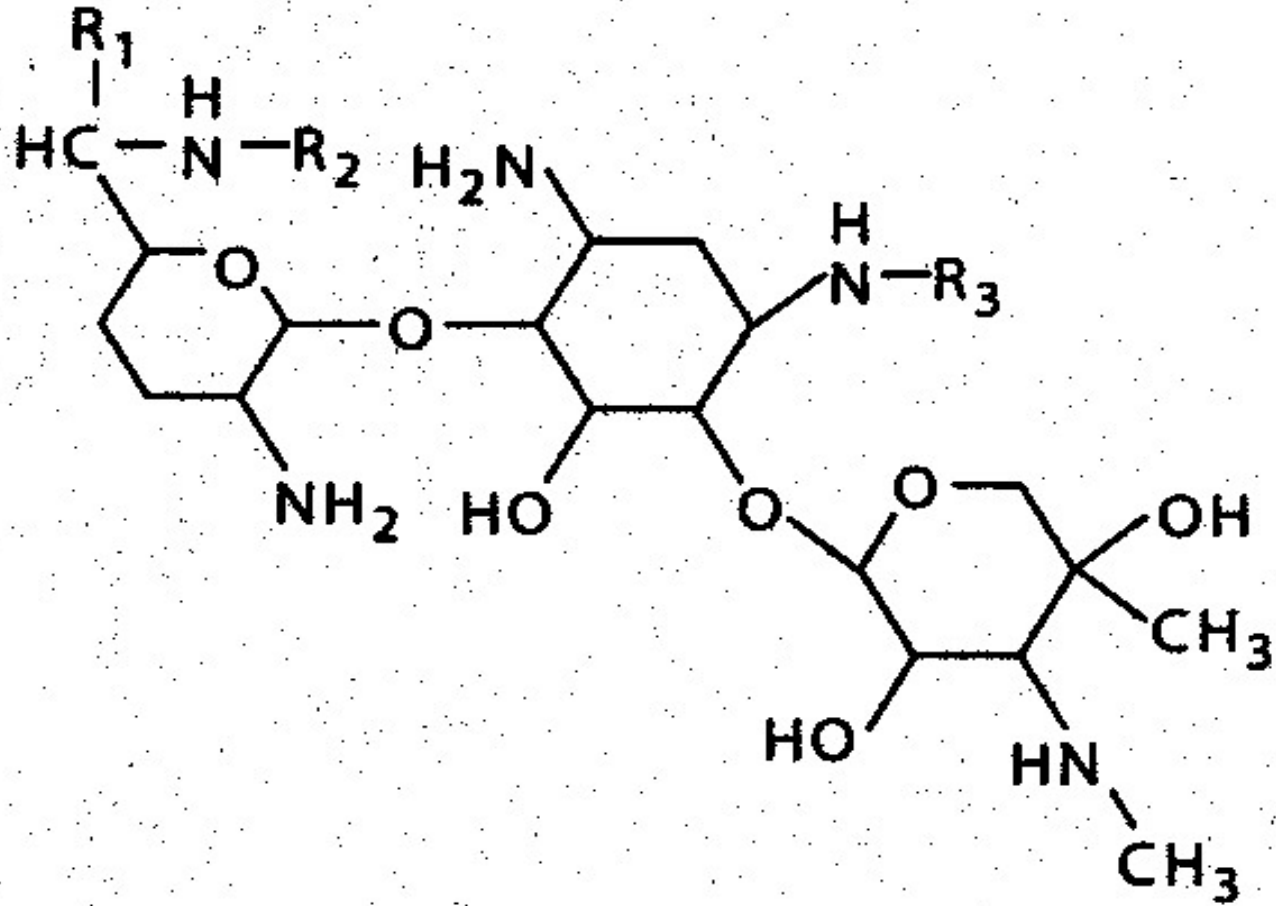
**B) ATB inhibující metabolismus DNA
(fluoro)chinolony
rifampicin**

C) ATB inhibující proteosyntézu
makrolidy (+ azalidy + ketolidy)
linkosamidy
tetracykliny
chloramfenikol
oxazolidinony
+ aminoglykosidy

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

**E) ATB poškozující buněčnou membránu
kolistin**

Struktura AMG



Historie aminoglykosidů

- **streptomycin** 1944 ⇒ 1947
S. A. Waksman, *Streptomyces griseus*
- **neomycin** 1949 (*S. fradiae*)
- **kanamycin** 1957 (*S. kanamyceticus*)
- **gentamicin** 1963 (*Micromonospora purpurea*)
- **tobramycin** 1967 (*S. tenebrearius*)
- **amikacin** 1972 (polosynt.derivát Kanamycinu)
- **isepamicin** 1978 (polosynt. derivát Gentamicinu)

Jednotlivé látky se liší počtem a druhem aminocukrů. Mají nelogickou nomenklaturu. Látky produkované kmeny **Streptomyces spp.** mají koncové přípony –**mycin**, látky produkované kmeny **Micromonospora** příponu **-micin**

Rozdělení AG

- streptomycin

- ostatní AG:

neomycinová sk.

NEO,

kanamycinová sk.

KAN, **TOB, AMI**

gentamicinová sk.

GEN, NET, ISE

- (spektinomycin)

Mechanismus účinku

- působení na 30 S podjednotku ribozomu na začátku bakteriální proteosyntézy (**inhibice syntézy proteinů**)
- působení na úrovni buněčné stěny !!!

rychlý baktericidní účinek na bakterie, jak v klidové tak v růstové fázi

Antibiotika: Koncept Pk/Pd

Pd= efekt/čas

Pk= koncentrace/čas

Pd/Pk= efekt/koncentrace

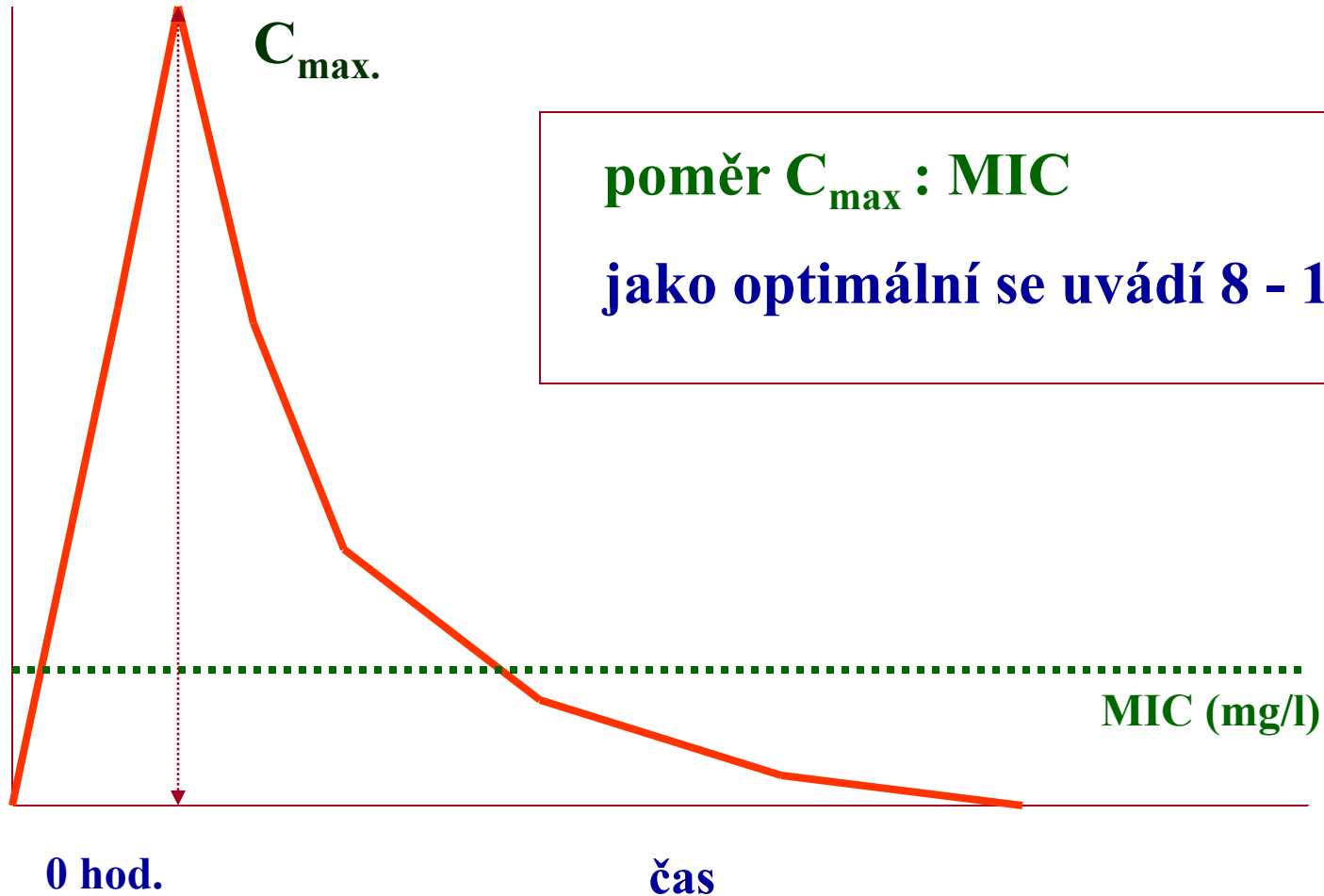
- a) time-dependent killing
- b) concentration-dependent killing
- c) AUC-dependent killing

Současné rozdělení antibiotik

- Závislost účinku na koncentraci a dlouhý postantibiotický efekt C_{max} / MIC
- Závislost účinku na čase a minimální postantibiotický efekt T / MIC
- Závislost účinku na ploše pod křivkou (poměr $AUC/MIC = AUIC$ (area under the inhibitory curve) a významný postantibiotický efekt

Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



ATB s účinkem závislým na koncentraci

Účinnost antibiotika závisí na hodnotě poměru maximální plazmatické koncentrace a MIC 90 (C_{max}/MIC_{90})

K dosažení optimálního účinku je třeba, aby hodnota tohoto poměru byla větší než 8. U aminoglykosidů nebo kriticky nemocných větší než 10-12

Farmakokinetika AMG

- nevstřebávají se z GIT
- distribuce ~ECT ($V_d 0,25-0,3$ l/kg)
- vazba na bílkoviny: 10-20 %
- nemetabolizují se
- biol. poločas: 2,0-2,5 hod
- průnik do tkání: 10-30 %
- do exsudátů: 20-50 %
- do likvoru (při zánětu): 10-30 %
- vylučování močí –GF (99 %)

Spektrum účinku

dobrá účinnost: enterobakterie
nefermentující G-
stafylokoky (mimo STM)
mykobakteria (jen STM, AMI)

účinek v synergii (navzdory rezistenci in vitro,
rozlišovat diskový test a vysokou rezistenci:
streptokoky
enterokoky

neúčinné: anaerobní bakterie
všechny opouzdřené bakterie
intracelulárně žijící bakterie

Použití AMG I.

a) rychlý cidní účinek (akutní sepse)

G-, stafylokoky

- rychlé snížení bakteriální nálože
- vysoké dávkování, krátká doba léčby
 - eliminace mikrobů z ECT
 - snížení rizika rezistence
- význam první dávky
- režim once daily snižuje toxicitu

Použití AMG II.

b) podpora stěnového ATB (synergie)

Gram+, evt. rezistentní Gram-

- nižší dávkování, dlouhá léčba
- podávání vícekrát denně

c) léčba IMC

- po léčbě přetrvává výskyt AMG v moči
poločas 30-700 hod, **vyluč. až >20 dní**

ochrana před ascendentní infekcí
negativní výsledek kultivace

AMG a uroinfekce

a) léčebný efekt nemusí být optimální, navzdory relativně vysoké koncentraci

- kyselé pH moči
- biofilm

b) po léčbě přetrvává výskyt AMG v moči

poločas 30-700 hod, vyluč. až >20 dní

- ochrana před ascendentní infekcí
- negativní výsledek kultivace

Lokální podání AMG

AMG nealergizují, nedráždí tkáně ...

- p.o. (průjmy vyvolané neinvazivními mikroby)
- inhalačně (VAP, chronické infekce DCD)
- výplachy tělesných dutin
- otitis externa
- hnisavá konjunktivitida
- rány (Framykoin)
- impregnace implantátů

Výběr přípravku

- STM:** TBC a mykobakteriózy (nižší MIC);
endokarditida vyvolaná enterokoky rezistentními na GEN
- GEN:** sepse způsobené citlivými bakteriemi
- AMI:** sepse a závažné infekce, způsobené bakteriemi rezistentními na GEN;
TBC, mykobakteriózy, nokardióza
obava z nefro-a ototoxicity
- TOB:** 2-5x vyšší účinnost na PSAE než GEN výhodné u inhalačního podávání

Dávkování AMG

a) Akutní sepse → rychlý cidní účinek:

GEN, TOB, NET: 5 mg/kg/den, v 1 dávce loading dose: 7 mg/kg

KAN, AMI: 15 -20 mg/kg/den, v 1 dávce

Dávkování platí pro standardní farmakokinetiku !!

Při léčbě <5 dní není nutné měřit hladiny.

b) Potřeba synergie → dlouhodobá léčba (1-3 týdny)

GEN, TOB, NET: 3 mg/kg/den, více dávek

STM, KAN, AMI: 15 mg/kg/den, více dávek

Dávkování platí pro standardní farmakokinetiku

Vždy je potřeba měřit hladiny (kumulace AMG)

Farmakokinetika AMG

- **závislost na koncentraci**, krátkodobá maximální koncentrace prohlubuje intenzitu baktericidního působení a prodlužuje postantibiotický efekt- dávkování 1x denně
- **nevstřebávají se z GIT, jen v parenterální formě**
- **špatný průnik přes biologické bariéry** (hematolikvorovou a hematoencefalickou bariéru)
- **distribuční objem $-V_d$ (0,25-0,4 l/kg) tzn. distribuují se pouze do extracelulárního prostoru**

Pozn: Distribuční objem (V_d) je děj, charakterizovaný rychlostí, se kterou je léčivo po podání distribuováno mezi jednotlivé části organismu zároveň rozsahem množství farmaka v organismu. V_d je objem tělních tekutin, ve kterém by se při rovnoměrném rozptýlení podaného množství farmaka vytvořila stejná koncentrace jako v krevní plasmě). **V_d vyjadřuje vztah mezi podanou dávkou farmaka a jeho koncentrací v krvi.** Klinický význam V_d spočívá v tom, že určuje velikost nasycovací dávky farmaka

vazba na bílkoviny: 10-30 % (na bílkoviny vázaný podíl ATB je údajně antibakteriálně neúčinný, funguje jen volná frakce)

biol. poločas: 2-3 hod

průnik:
do tkání a kostí nízký : 10-30 %
do exsudátů: 20-50 %
do likvoru nízký (zánět: 10-30 %)

vyučování močí: (99 %), AG jsou vylučovány ještě měsíc po skončení léčby (kumulace v ledvinách)

Změny farmakokinetiky v intenzivní péči

Zvětšení

Zmenšení

Vd:

- otoky (různý původ)
- pleurální výpotky
- ascítés
- sepse (interstic. edém)
- ARDS, UPV
- gravidita, kojenci

- sekvestrace tekutin
- obezita
- stáří
- dehydratace

t_{1/2}:

renální insuficience

hyperkinetická cirkulace
(fyzická zátěž, gravidita)

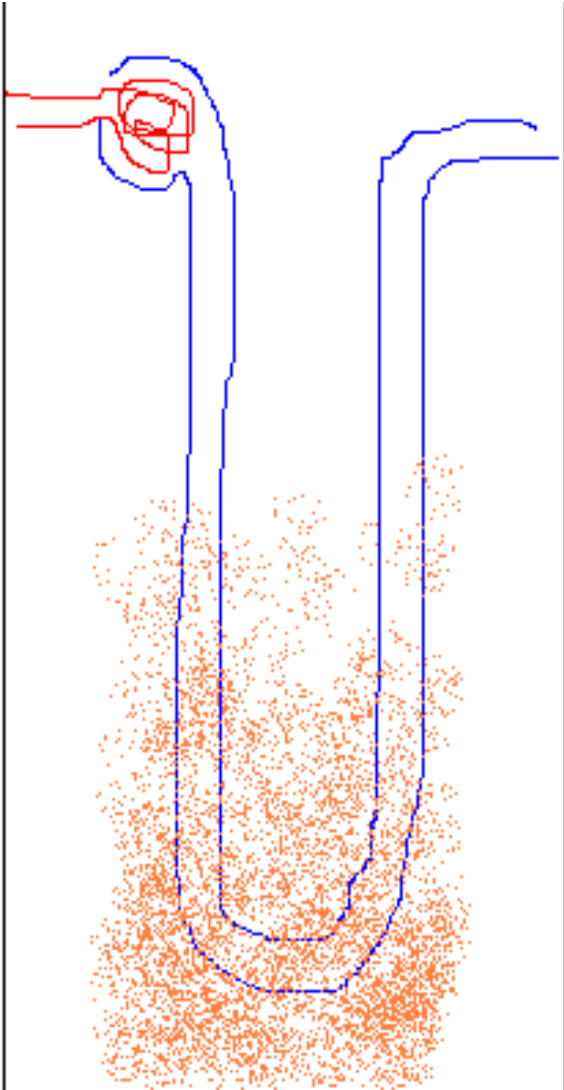
- hypotenze, šok
- jiný důvod (snížená filtrace)
- novorozenci
- věk nad 65 let

- kompenzovaná sepse
- děti
- forsírovaná diuréza
- centrálně podmíněná polyurie (postižení CNS)

Nežádoucí účinky

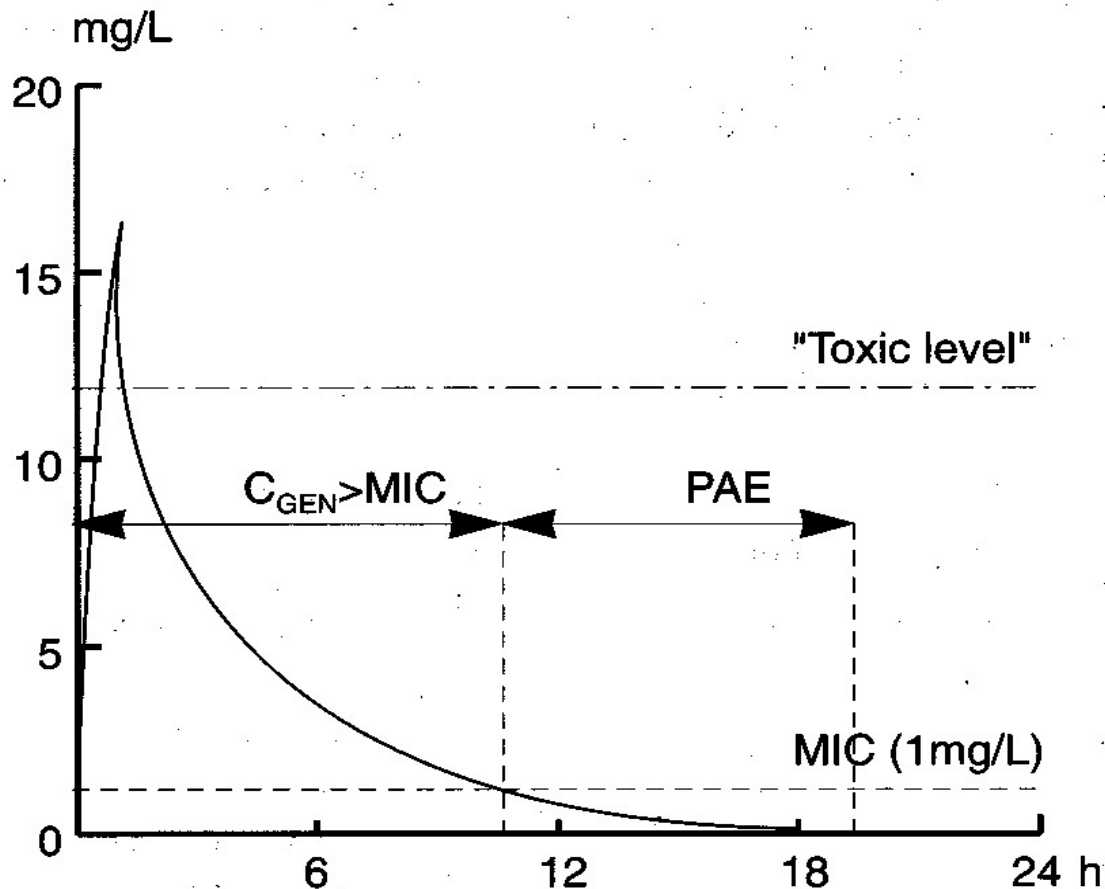
- **poškození vestibulárního systému (ototoxicita)**- irreverzibilní děj, často po opakované expozici
- **nefrotoxicita**- až renální selhání, pozor na kombinace AG + Vanko, + AMP B, + clinda,+ cef I. gen.,+ furosemid
- **neuromuskulární** blokáda - při rychlé aplikaci vysokých dávek i.v., obvykle na JIP při kombinaci AG s dalšími léky
- Alergické reakce

Toxicita AG



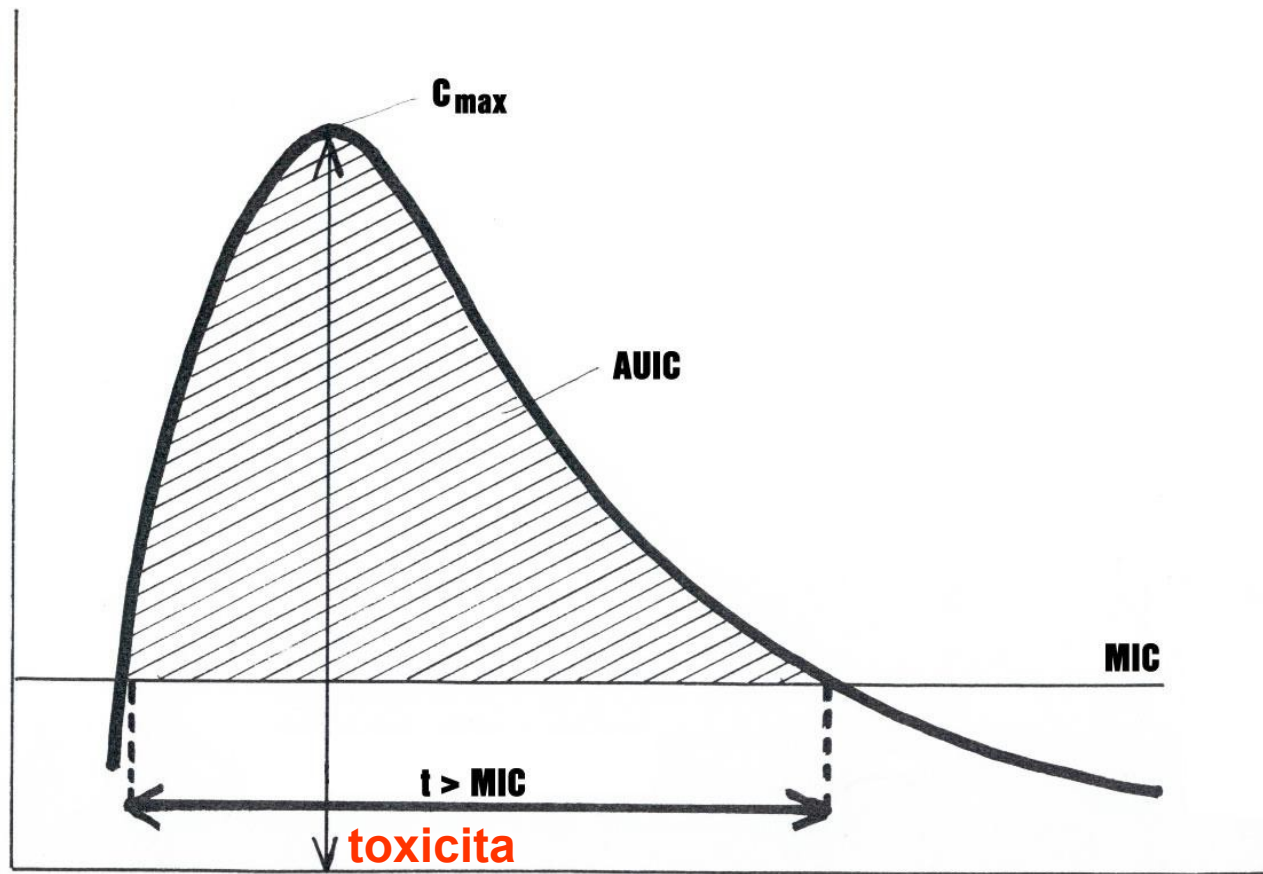
- vychytávání z primární moči je saturabilní děj ⇒ **toxicita závisí na čase** nikoli na koncentraci
- kumulace AG v buňkách pomalé vylučování
- hrozí nekróza tubul.buněk
- renální porucha je reverzibilní

Princip „once daily dosing“ – šleh bičem

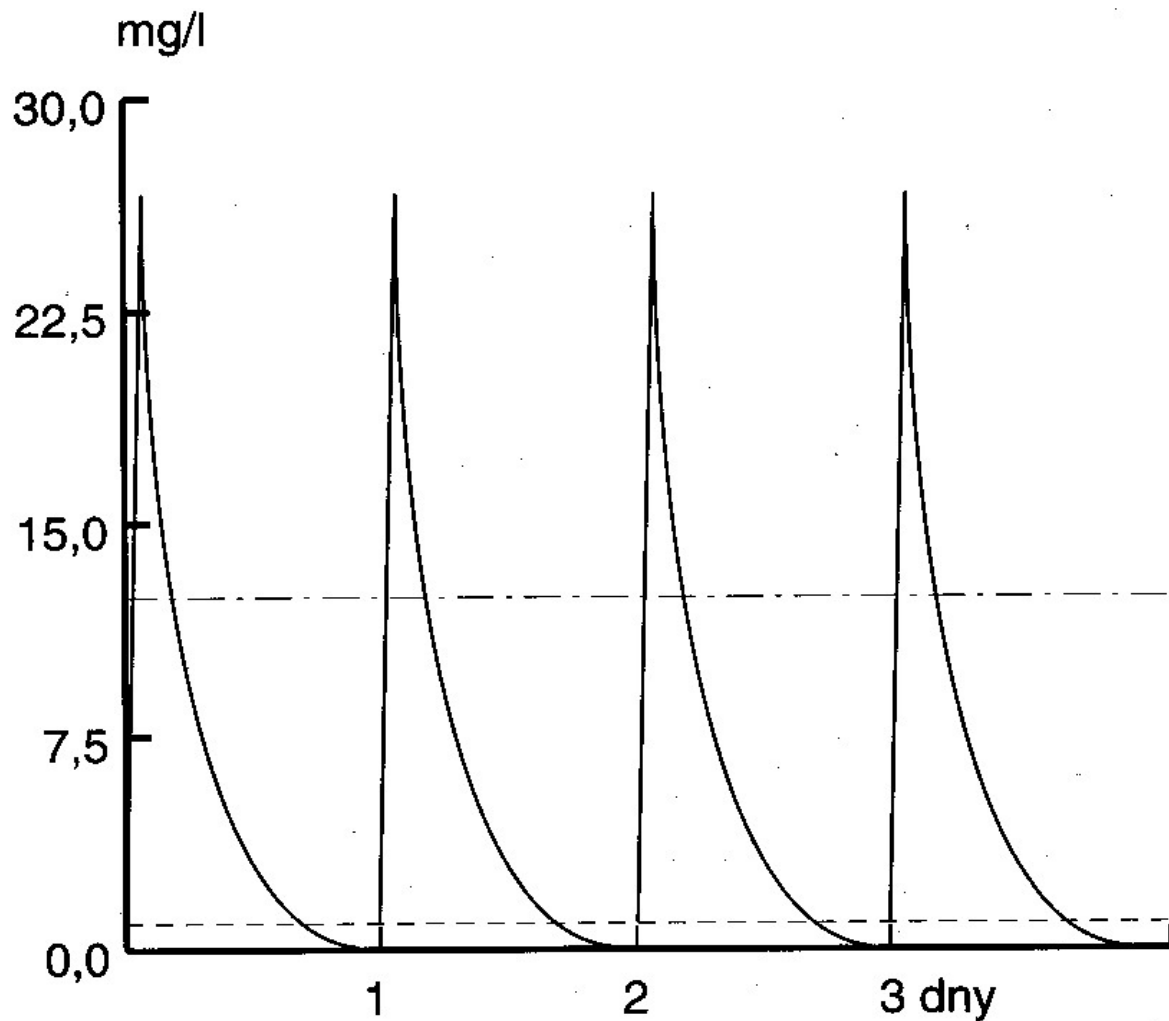


účinek $\sim c_{max}$, PAE $\sim c_{max}$, toxicita $\sim t$ plasm.

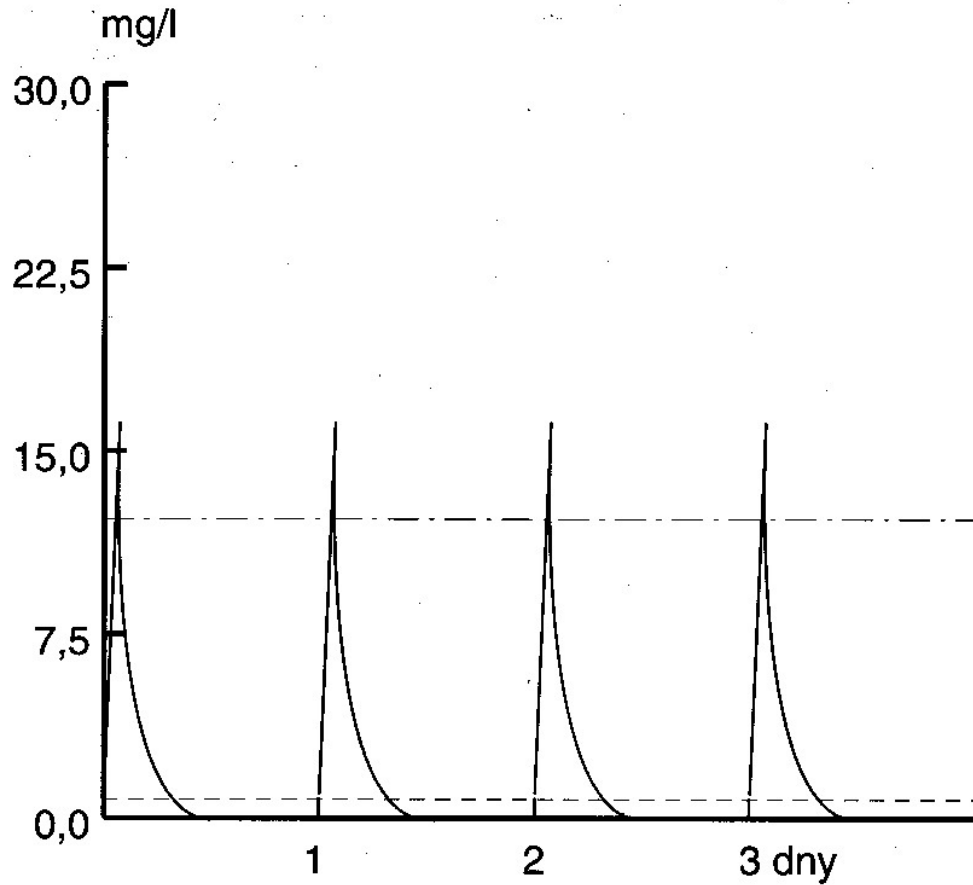
Účinek a toxicita AMG



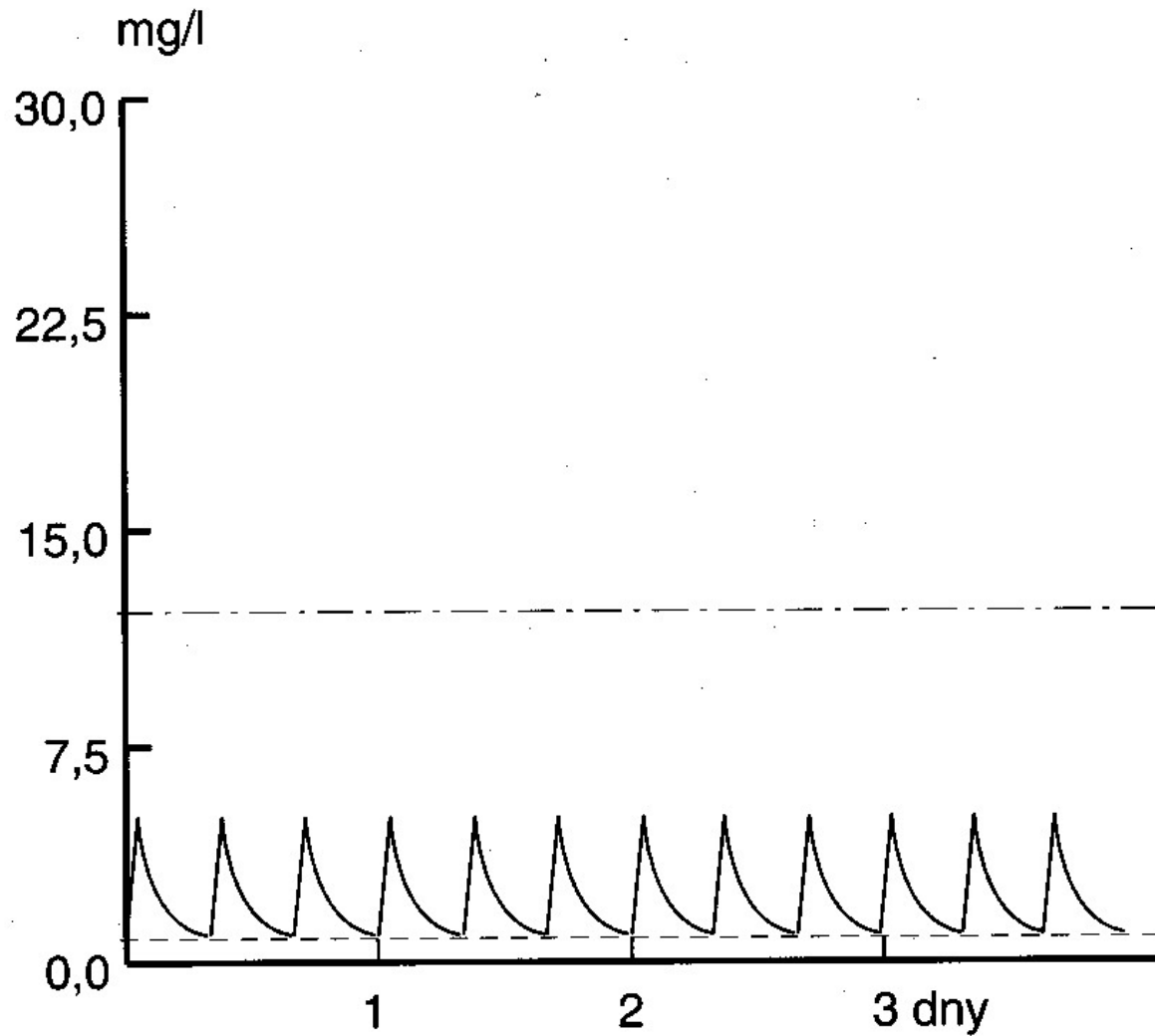
„Cidní“ podávání: GEN 5 mg/kg/d once daily, normální kinetika



GEN 5 mg/kg once daily, otoky + polyurie



„Synergické“ podávání: GEN 3x 80 mg



Určení dávkového režimu

Dávkování: GEN: 3,5-7mg/kg a den
AMI:10-15 mg/kg/ a den

- **příbalový leták** **nedostatečné**
- **kvalifikovaný odhad**
- **monitorování**
 - **hmotnosti**
 - **P+V tekutin**
 - **renálních funkcí**
- **měření hladin** **výborně**

Aminoglykosidy

- ATB určená pro nemocniční použití
- Baktericidní
- Závislé na koncentraci
- Významný postantibiotický efekt při léčbě G- infekcí (dávkování 1x denně)
- V současné době považovány za ATB vhodné pro úvodní krátkodobou aplikaci pro rychlé zvládnutí bakteremické fáze, vhodná kombinace s jinými skupinami ATB
- Pouze v i.v. formě

Měření hladin

Kdy měřit hladiny: v maximu?, v minimu?, v průběhu?

Několik denních dávek:

měří se maximum (účinnost) a minimum (toxicita)

GEN: max: 4-10 mg/l, min: 1-2 mg/l

AMI: max: 15-30 mg/l min: < 5 mg/l

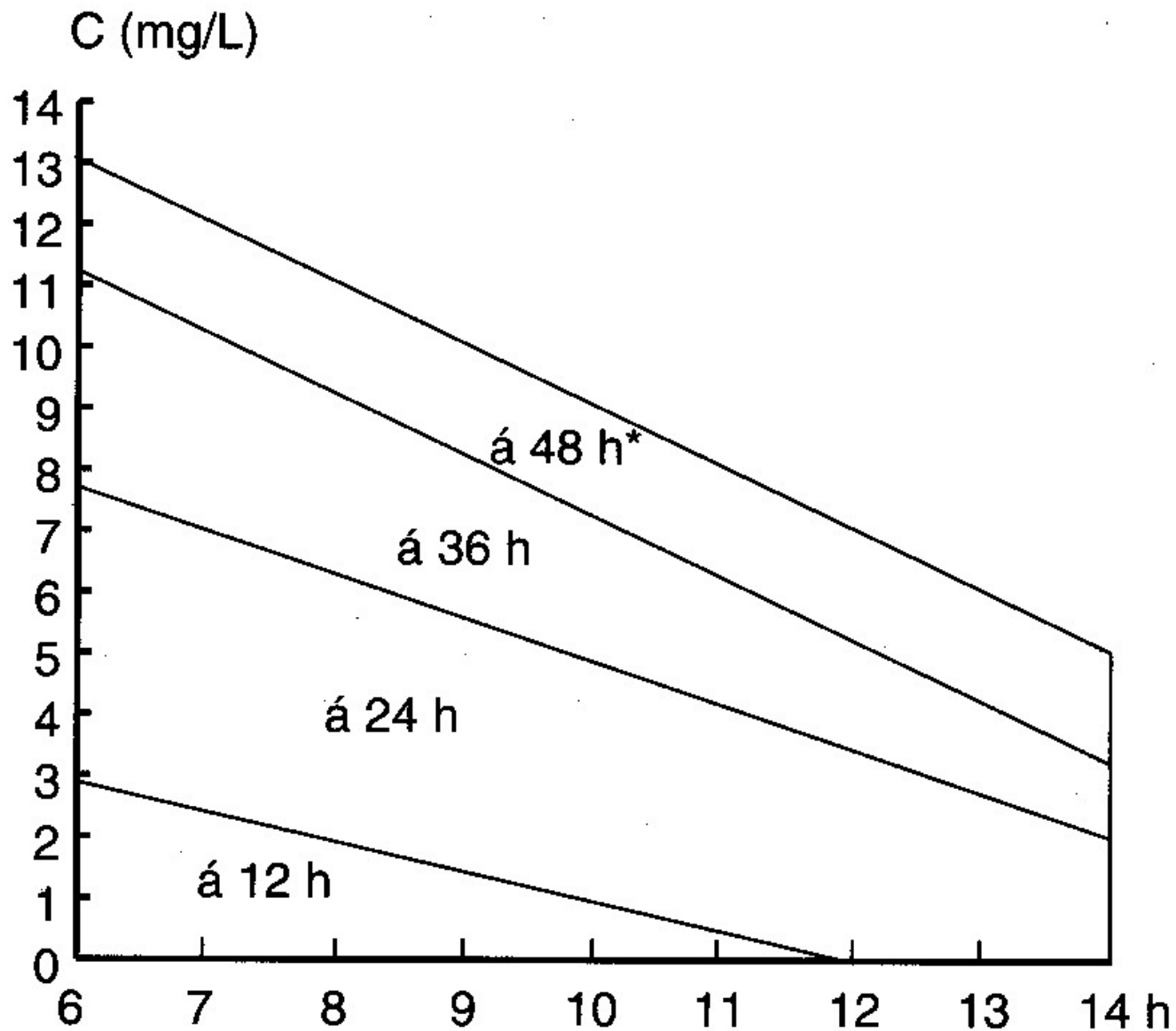
Podávání once daily:

měří se jen minimum (toxicita)

GEN < 1 mg/l, AMI < 3 mg/l

nebo hodnocení koncentrace podle nomogramu

Hartfordův nomogram



Stanovení hladin antibiotik v krvi ve FNUSA

Ve FN u sv. Anny v Brně se stanovení hladin antibiotik provádí na Oddělení klinické biochemie.

Stanovují se hladiny **gentamicinu, vankomycinu a amikacinu v $\mu\text{mol/l}$** a to v režimu dávkování antibiotika buď 1x denně či kontinuální infuze nebo v režimu 2-3x denně.

Princip: imunoanalýza FPIA (fluorescenční polarizační imunoesej) (vankomycin, gentamicin) a PETINIA (částicemi zesílená turbidimetrická inhibiční imunoanalýza)(amikacin).

Gentamicin

- **Režim 1x denně v infuzi:** (Hartfordův nomogram)

Hladina se měří 8 – 12 hod. po infuzi (biologický poločas gentamicinu) a dle výsledku se upravuje interval dalšího podání ATB takto:

Hladina 10 hod. po 1. podání ($\mu\text{mol/l}$):	čas dalšího podání:
0 - 2,4	24 hod. po 1. dávce
2,4 - 3,6	36 hod. po 1. dávce
3,6 - 4,6	48 hod. po 1. dávce

- **Režim 3x denně:**

Stejně jako u vankomycinu

Odběr po 3. – 4. dávce ATB, nutné dva odběry:

První (maximální dávka): 30 – 60 min. po vykapání infuze
hladina 2-5 $\mu\text{mol/l}$

Druhý (minimální dávka, důležitá kvůli toxicitě): těsně před podáním ATB - hladina pod 1 $\mu\text{mol/l}$

Amikacin

- 1x denně v infuzi :

Hladina se měří po 3. dávce, tj. 3. den terapie amikacinem.
Jsou nutné 2 oděry krve.

První odběr (minimální dávka, důležitá kvůli toxicitě): těsně před podáním 3. dávky - hladina do **7-14 $\mu\text{mol/l}$** .

Druhý odběr (maximální dávka): 30-60 minut po vykapání infuze - hladina **43-60 $\mu\text{mol/l}$** .

Amikacin

- 1x denně v infuzi :

Hladina se měří po 3. dávce, tj. 3. den terapie amikacinem.

Jsou nutné 2 oděry krve.

- První odběr (minimální dávka, důležitá kvůli toxicitě):

těsně před podáním 3. dávky - hladina do **7-14 $\mu\text{mol/l}$** .

- Druhý odběr (maximální dávka):

30-60 minut po vykapání infuze - hladina **43-60 $\mu\text{mol/l}$** .

Význam monitorování

redukce toxicity

snížení nefrotoxicity z 3-4 % na 1,4 %

kratší doba léčby / hospitalizace

snížení nákladů

Jak omezit toxicitu AG ?

- nepodávat při renální insuficienci
- nepodávat u starých osob, poruch sluchu
- dobrá hydratace, dobrá diuréza
- normokalémie
- nekombinovat s nefrotoxickými léky
- při once daily podávat ráno
- při monitorování kreatininu reagovat na vzestup hladin i v rámci fyziol. hodnot
- po 2-týdenní léčbě nepodávat 6 týdnů

Kdy nepoužívat AG

AG nepůsobí nebo špatně působí na

- anaerobní bakterie
- opouzdřené bakterie
- intracelulárně uložené bakterie

AG se nevylučují nebo málo vylučují na sliznice

- bronchopneumonie
- gastrointestinální infekce

Infekce krevního řečiště

Cíle a význam mikrobiologického vyšetření IKŘ

Cíle:

- průkaz původce infekce z krve
- průkaz původce infekce z primárního zdroje
- identifikace primárního zdroje

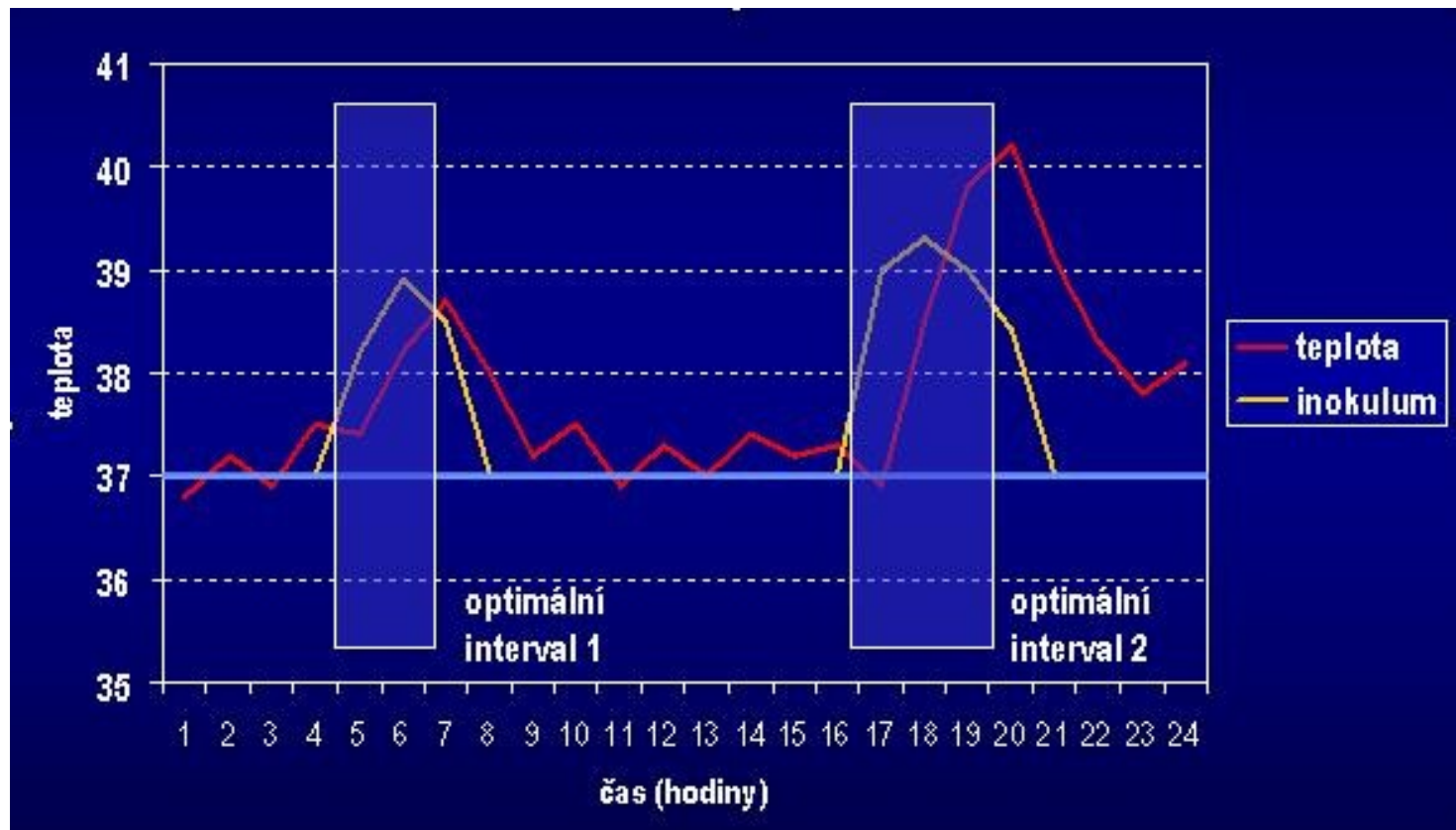
Význam:

- průkaz etiologie infekčního procesu při známé diagnóze
- podnět pro další diferenciálně diagnostický postup

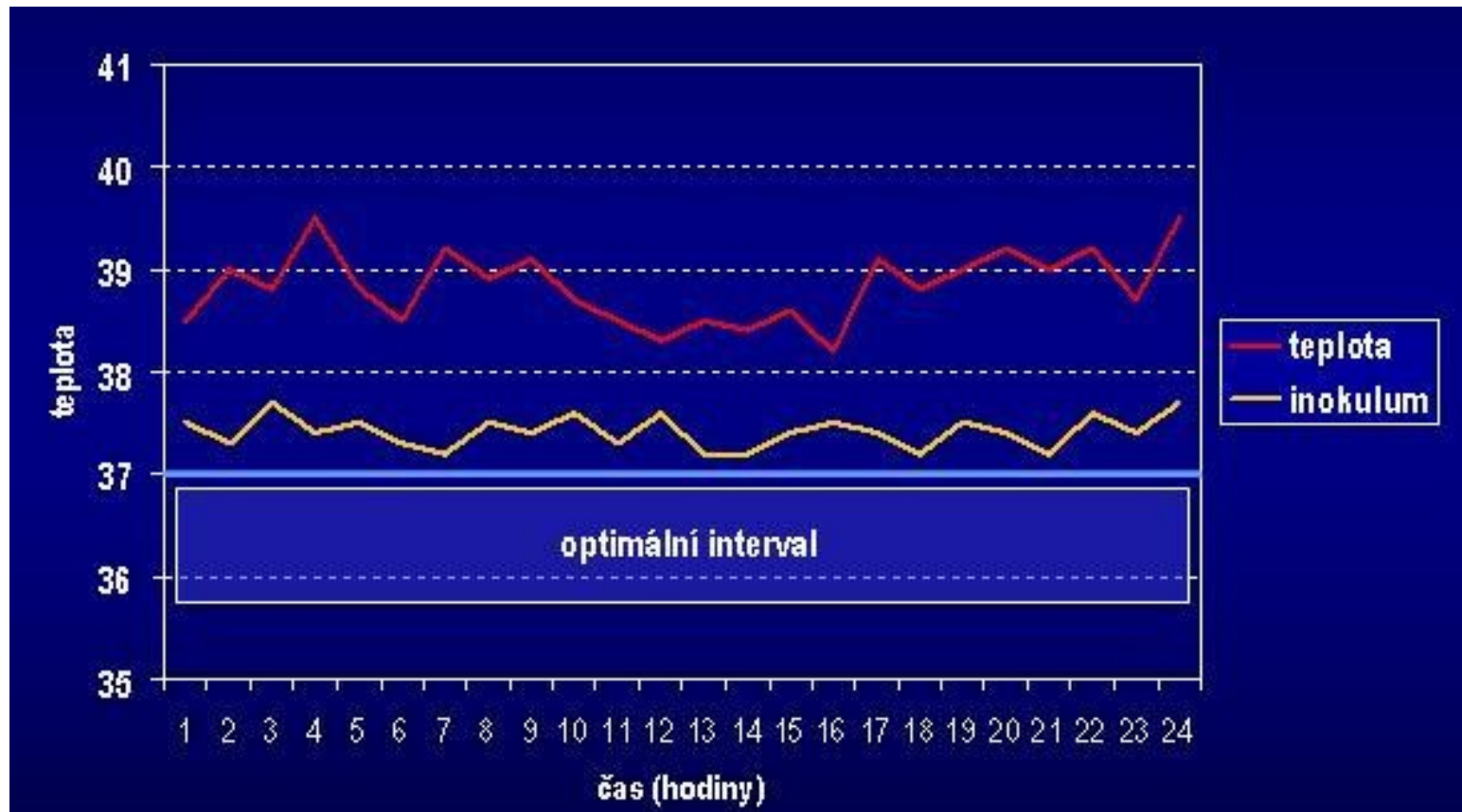
Hemokultivační vyšetření - optimální parametry

- optimální **načasování** odběru hemokultur
- optimální **počet** hemokultur
- optimální **objem** vzorku krve
- optimální **místo** odběru hemokultury
- odběr hemokultur a podávání **antibiotik**

Optimální načasování odběru hemokultur intermitentní bakteriémie



Optimální načasování odběru hemokultur kontinuální bakteriémie



Optimální objem odebrané krve

- **koncentrace mikrobiálního inokula v periferní krvi:**
u dospělých obvykle do 1 CFU na 1ml odebrané krve
 - u malých dětí je obvykle koncentrace inokula vyšší
- **význam optimálního objemu krve pro hemokultivaci:**
zvýšení objemu odebrané krve ze 40 na 60ml zvýšilo výtěžnost hemokultivace o 10% (Maki D, et al.)
 - ředění krve bujonem 1:5 až 1:10 vede k optimálnímu zotavení mikrobiálního inokula
- **dospělí** **20 až 30 ml na jeden odběr (40 až 60 ml celkem)**
- **děti** **1 až 5 ml na jeden odběr (podle věku)**

Optimální počet hemokultur

- 1 hemokultura denně - zcela výjimečně (**v ambulanci**)
- 2 - 3 hemokultury denně-optimum
- 4 hemokultury denně - maximum (**2 epizody**)
- **95% bakteriemií je detekováno 2 až 3 hemokulturami**

Optimální místo pro odběr hemokultury

- **odběr venepunkcí periferní žíly**
 - standardní způsob odběru
 - opakované odběry se provádějí optimálně z různých míst
 - neodebírat z periferních žilních kanyl (kontaminace !!!)
- **odběr z cévního katétru**
 - pouze při suspekci na katéetrovou infekci
 - jinak pouze v případě, není-li možná venepunkce (nouzové řešení!!!)

Odběr hemokultury a používání antibiotik

- optimálně odběr **před zahájením antibiotické léčby**
 - vždy u nemocného s klinickou suspekci na IKŘ
 - optimální způsob odběru bez negativního ovlivnění růstu inokula
 - vysoká pravděpodobnost průkazu bakteriemie
- odběr v průběhu antibiotické léčby
 - odběr načasovat **před podáním další dávky ATB** (je-li to možné)
 - při klinicky selhávající léčbě odebrat hemokultury před změnou ATB
 - použít média s inhibitory antibiotik
- **antibiotické „okno“**
 - krátkodobé vysazení aplikace antibiotik k provedení hemokultivace

Dokumentace k hemokultivačnímu vyšetření

Údaje nezbytné pro **správnou interpretaci** výsledku vyšetření:

- klinická diagnosa ve vztahu k indikaci vyšetření
- datum a přesný čas odběru
- teplota při odběru
- místo odběru (venepunkce, cévní katétr s přesnou identifikací katétru!!!)
- antibiotická léčba

Patogenetické souvislosti

bakteriémie při **sepsi bývá intermitentní** → odběr ideálně při třesavce

bakteriémie při **IE je trvalá** → odběr kdykoli (i v afebrilním období)

bakteriémie při sepsi **někdy není prokazatelná** (sepse vycházející ze střeva)

kultivace kostní dřeně při břišním tyfu (*Salmonella Typhi* se množí v RES)

Interpretace pozitivních nálezů v HK

Význam kvantifikace nálezu pro odlišení kontaminace

- relativně vysoká kvantita inokula = bakteriémie
- relativně nízká kvantita inokula = kontaminace
- možnost identifikace katéetrového původu infekce

Metody kvantifikace inokula:

- **hodnocení detekčního času**
 - **čím větší je inokulum v hemokultuře, tím kratší je detekční čas**

Sdělování výsledků vyšetření

- urgentní charakter všech vzorků vyšetřovaných při IKŘ
- aktivní sdělování (klinický mikrobiolog ošetřujícímu lékaři)
- průběžné sdělování dílčích výsledků
- sdělování pečlivě interpretovaných výsledků
- optimální forma je **klinicko - mikrobiologická konzultace**
- návrh dalších vyšetření a doporučení optimální léčby

Automatizované HK systémy

v ČR od r. 1993

- urychlení detekce
- ↓ rizika kontaminace HK
- ↓ rizika pro personál
- úspora materiálu i času
- kvalitní média



Vyšetřování hemokultur

system Bact Alert

typy lahviček:

aerobní + ATB	zelená
aerobní bez ATB	modrá
anaerobní	oranžová
mykotické	šedé

telefonická konzultace s klinikem



Technika odběru

- kvalifikovaný personál, evt. speciální sestry
- nádobky používat nevychlazené (pokojová teplota)
- odběr ze žíly, ne z arterie (neodebírat také ze žilního katétru, leda při susp. katérové infekci !)
- dezinfekce kůže: otřít a pak nechat zaschnout !
- nepalpovat znovu žílu po dezinfekci
- venepunkce jedním vpichem
- neměnit jehlu při vstřikování krve do nádobky
- na nádobce i průvodce uvést čas a místo odběru
- nádobky do doby transportu nechat při pokojové teplotě, nevystavovat slunci a horku
- neprovádět kožní stěr před venepunkcí

Interpretace pozitivních nálezů v HK

Původci invazivních komunitních infekcí

přítomnost původce v krvi má vysoký patognomický význam

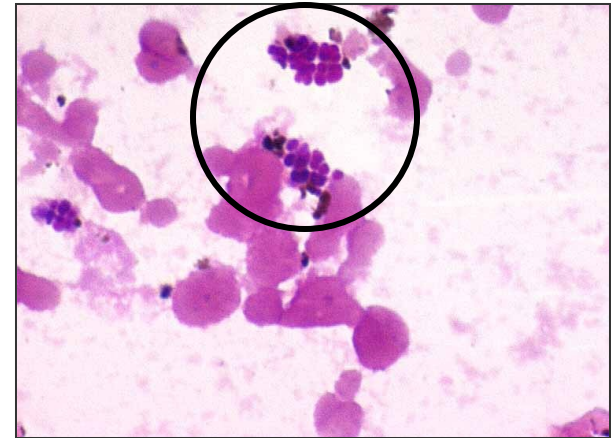
- ***Neisseria meningitidis***
 - meningokoková sepse, purulentní meningitis...
- ***Streptococcus pneumoniae***
 - komunitní pneumonie, purulentní meningitis...
- ***Haemophilus influenzae typ b***
 - epiglotitis, purulentní meningitis, komunitní pneumonie ...
- ***Listeria monocytogenes***
 - meningitidy, sepse u imunokompromitovaných nemocných

Interpretace pozitivních nálezů v HK

Staphylococcus aureus

hlavní primární zdroje:

- endokarditis, septická tromboflebitis
 - infekce v místě chirurgického výkonu
 - katérové infekce
 - infekce kostí a kloubů
 - infekce cizorodých implantátů
-
- mimořádná schopnost diseminace
 - tvorba sekundárních ložisek
-
- nález v jediné HK je klinicky významný
 - nezbytnost průkazu primárního zdroje
 - nezbytnost terapeutické intervence

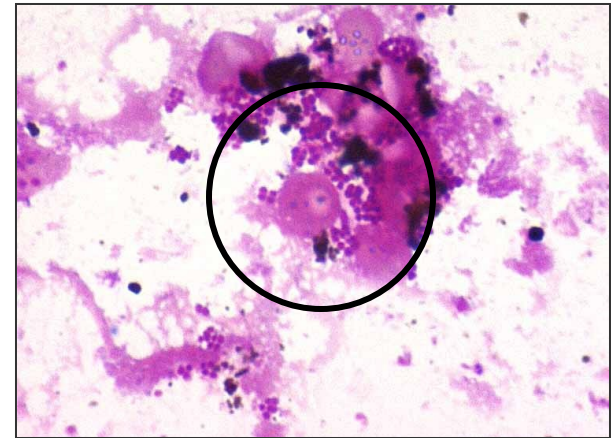


Interpretace pozitivních nálezů v HK

koaguláza-negativní stafylokoky (kolonizující kožní mikroflóra)

hlavní primární zdroje:

- infekce umělých implantátů
- katéetrové infekce
- nízká patogenita a virulence
- nevýrazné klinické známky IKŘ
- neonatologické JIP
- onkologie a hematoonkologie
- pracoviště intenzivní medicíny
- nejčastější kontaminanta hemokultur
- průkaz shodných kmenů ve dvou HK (alespoň jedna z venepunkce periferní žíly)



Interpretace pozitivních nálezů v HK

viridující streptokoky

- nejvýznamnější současné agens infekční endokarditidy
- nález ve více HK může být prvním podnětem pro stanovení diagnózy infekční endokarditidy
- izolovaný nález v jedné HK může znamenat kontaminaci
- každý průkaz viridujících streptokoků v HK vyžaduje precizní posouzení klinického významu nálezu



Interpretace pozitivních nálezů v HK

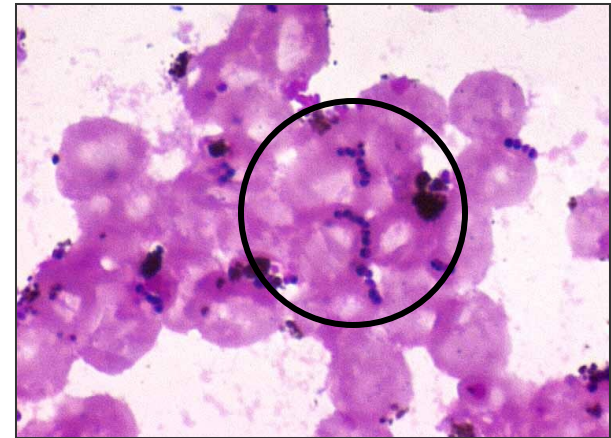
enterokoky

hlavní primární zdroje:

- močové infekce
- infekce v místě chirurgického výkonu
- nitrobřišní infekce
- infekční endokarditida
- katérové infekce

- nepravděpodobná kontaminanta v HK
- terapeutická intervence závisí na zdroji

- vysoké riziko u pacientů léčených ATB
- imunosuprimovaní nemocní
- onkologie a hematoonkologie

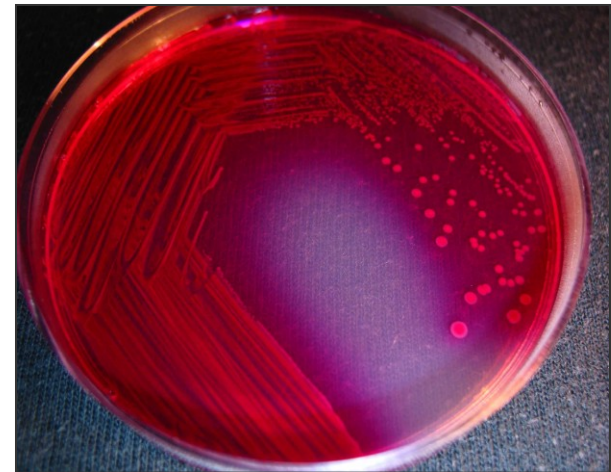
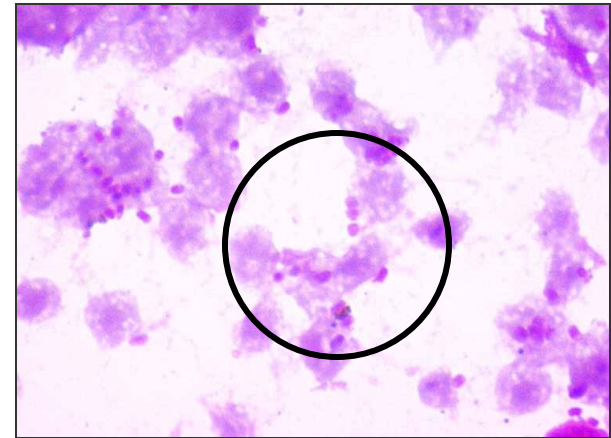


Interpretace pozitivních nálezů v HK

gramnegativní tyčinky (enterobakterie a NFT)

hlavní primární zdroje:

- střevní infekce (vč. extraintestinálních forem - SAEN, SATY)
 - nitrobřišní infekce (ESCO, ENSP)
 - uroinfekce (ESCO, PRSP, KLPN, PSAE)
 - infekce v místě chirurgického výkonu
 - katérové infekce (PSAE, SESP, AIBA)
-
- nezbytnost terapeutické intervence závisí na povaze primární infekce
 - gramnegativní IKŘ má obvykle závažný průběh s šokovým stavem (endotoxin)

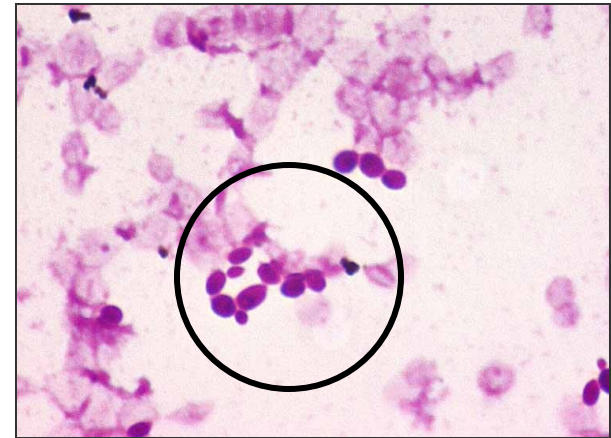


Interpretace pozitivních nálezů v HK

kandidy

hlavní primární zdroje:

- systémová kandidosa
- katérové infekce, cizorodý materiál
- infekci předchází masivní kolonizace
- tendence k diseminaci a tkáňové invazi
- nemocní dlouhodobě léčení ATB
- imunosuprimovaní a kriticky nemocní
- nález kandidy v HK je obvykle závažný a vyžaduje neodkladnou intervenci
- kandidemie často znamená těžký stav obtížně ovlivnitelný terapeuticky



Spolupráce klinika s mikrobiologem

klinik telefonicky upozorňuje na atypické pacienty (např. susp. IE →

- prodloužit dobu kultivace
- uschovat izolovaný kmen
- zjistit MIC pro relevantní ATB)

Nutným předpokladem je stálý kontakt, vzájemné porozumění a důvěra.

Nejčastější chyby při spolupráci s mikrobiologem:

Klinik neinformuje mikrobiologa o diagnóze (podezření) při odesílání HK

Mikrobiolog nedourčí nálezy, neuchovává kmeny.

Mikrobiolog neinformuje klinika o podezřelých nálezech.

Klinik nepožaduje MIC, neumí s nimi pracovat.