

# **Základy antimikrobiální terapie 8**

**Aminoglykosidy**  
**Infekce krevního řečiště**  
**Infekční endokarditida**

**2. 5. 2017**

**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

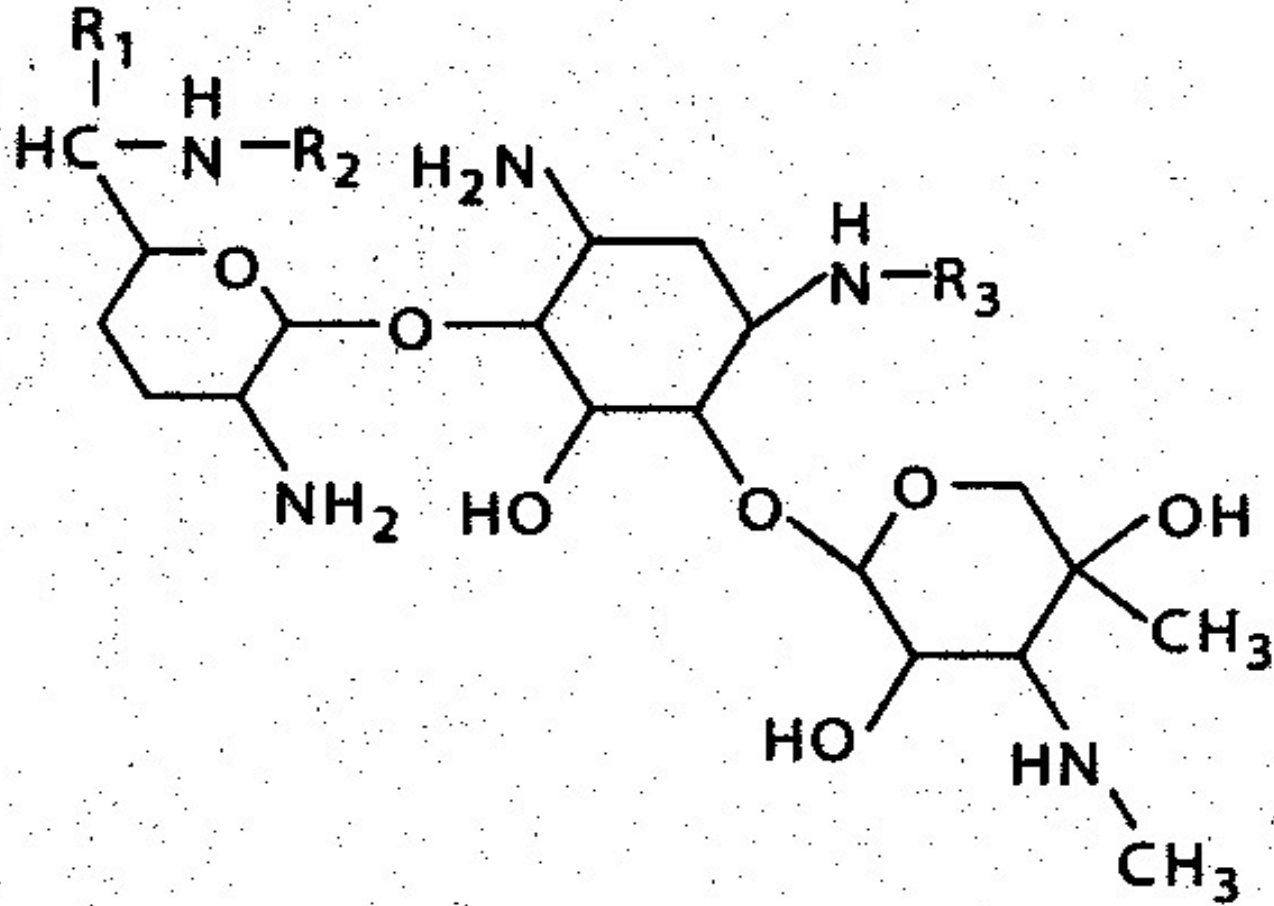
+ aminoglykosidy

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**)
- dezintegrace zevní membrány buněčné stěny G- bakterií

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

# Koncept Pk/Pd

$Pd = \text{efekt}/\text{čas}$

$Pk = \text{koncentrace}/\text{čas}$

$Pd/Pk = \text{efekt}/\text{koncentrace}$

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

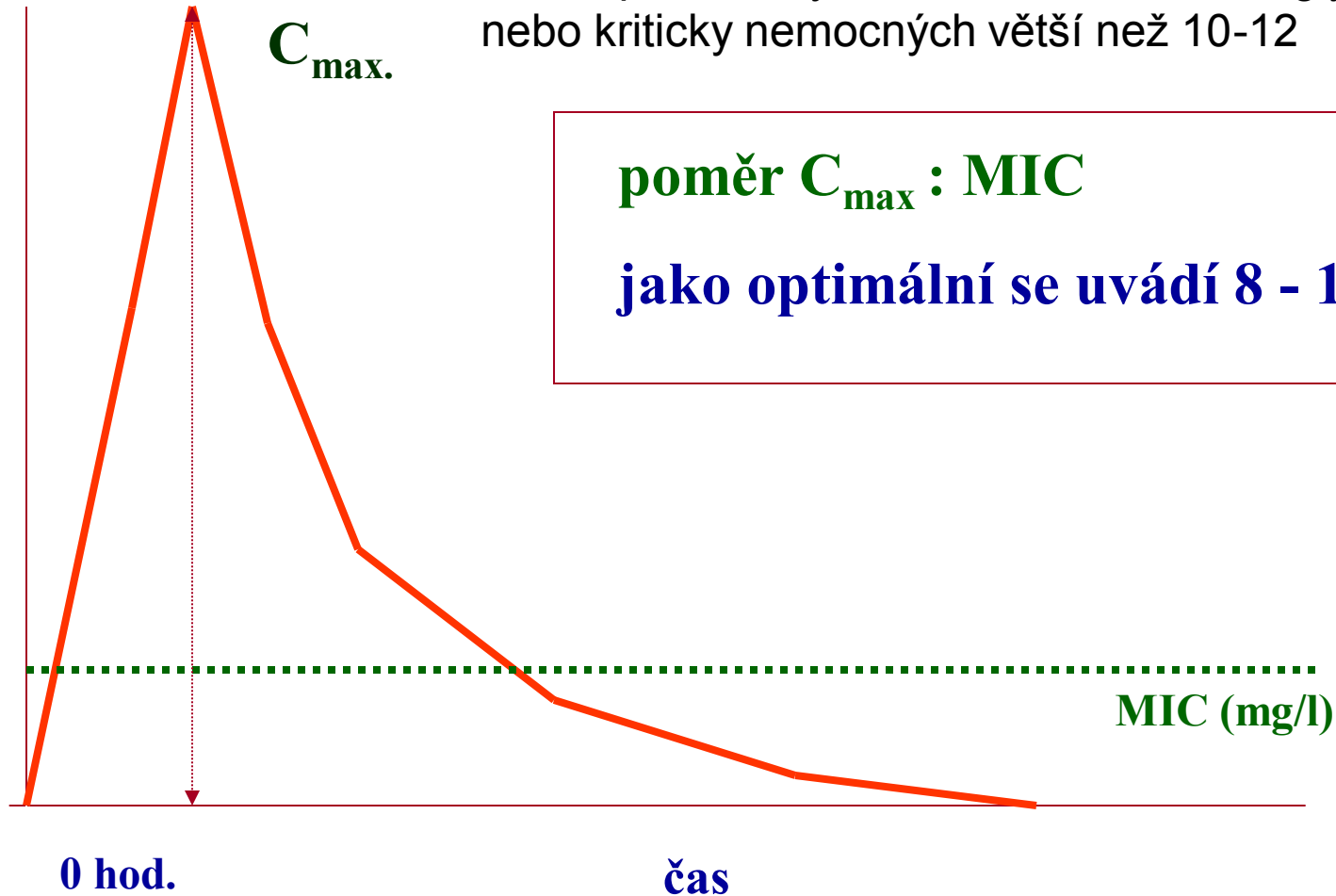
- Závislost účinku na čase a minimální postantibiotický efekt  $T / MIC$
- Závislost účinku na ploše pod křivkou (poměr  $AUC/MIC = AUIC$  (area under the inhibitory curve) a významný postantibiotický efekt
- Závislost účinku na koncentraci a dlouhý postantibiotický efekt  $C_{max} / MIC$

# Účinek závislý 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

**koncentrace (mg/l)**





# Spektrum účinku

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

účinek v synergii s betalaktamy (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

AMG ničí citlivé bakterie rychleji než  $\beta$ -laktamová antibiotika nebo glykopeptidy. Tento účinek je závislý na vrcholové koncentraci  $c_{\max}$ , respektive na poměru  $c_{\max}/\text{MIC}$ . Za optimální se považuje dosažení koncentrací odpovídajících šesti- až desetinásobku MIC. Při takovém dávkování je současně minimalizováno riziko, že bakterie vyvinou rezistenci k aminoglykosidům.

# Použití AMG II.

## b) podpora stěnového ATB (synergie)

G+, event. rezistentní Gram-

- nižší dávkování, dlouhá léčba
- podávání vícekrát denně

Synergie je nejnápadnější u enterokoků a neopouzdřených kmenů streptokoků.

## c) léčba IMC

- po léčbě **přetrvává výskyt AMG** v moči velmi dlouho  
poločas 30-700 hod, **vyluč. až >20 dní**
  - léčebný efekt nemusí být optimální, navzdory relativně vysoké koncentraci (biofilm)
  - 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

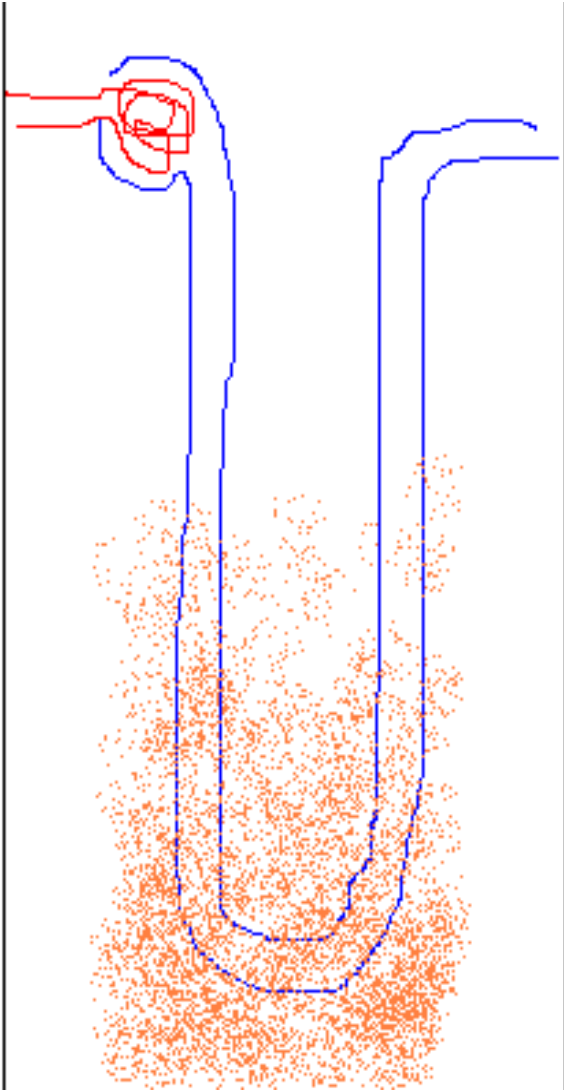
Dávkování platí pro standardní farmakokinetiku

Vždy je potřeba měřit hladiny (kumulace AMG)

# Nežádoucí účinky

- **poškození vestibulárního systému (ototoxicita)**- irreverzibilní děj, často po opakované expozici. Vysvětluje se průnikem AMG do perilymfy vnitřního ucha. AMG poškozují senzorický epitel kochleárního i vestibulárního ústrojí. Toto poškození je kumulativní a objevuje se s latencí
- **nefrotoxicita**- je způsobena vstřebáváním AMG z primární moče epiteliálními buňkami proximálních tubulů. Po vstřebání se molekuly antibiotika hromadí v lysozomech a zde blokují odbourávání fosfolipidů. Tak dochází nejprve k zahlcení a rozpadu lysozomů a s tím spojenému výpadku funkce tubulárních buněk; pokračuje-li proces dále, propadnou tubulární buňky nekróze a dojde k renálnímu selhání. Pozor na kombinace: AG + Vanko, + AMP B, + clinda,+ cef I. gen.,+ furosemid  
Je kumulativní, krátká léčba(cca 5 dnů) je relativně bezpečná.
- **neuromuskulární** blokáda - při rychlé aplikaci vysokých dávek i.v., obvykle na JIP při kombinaci AG s dalšími léky
- alergické reakce

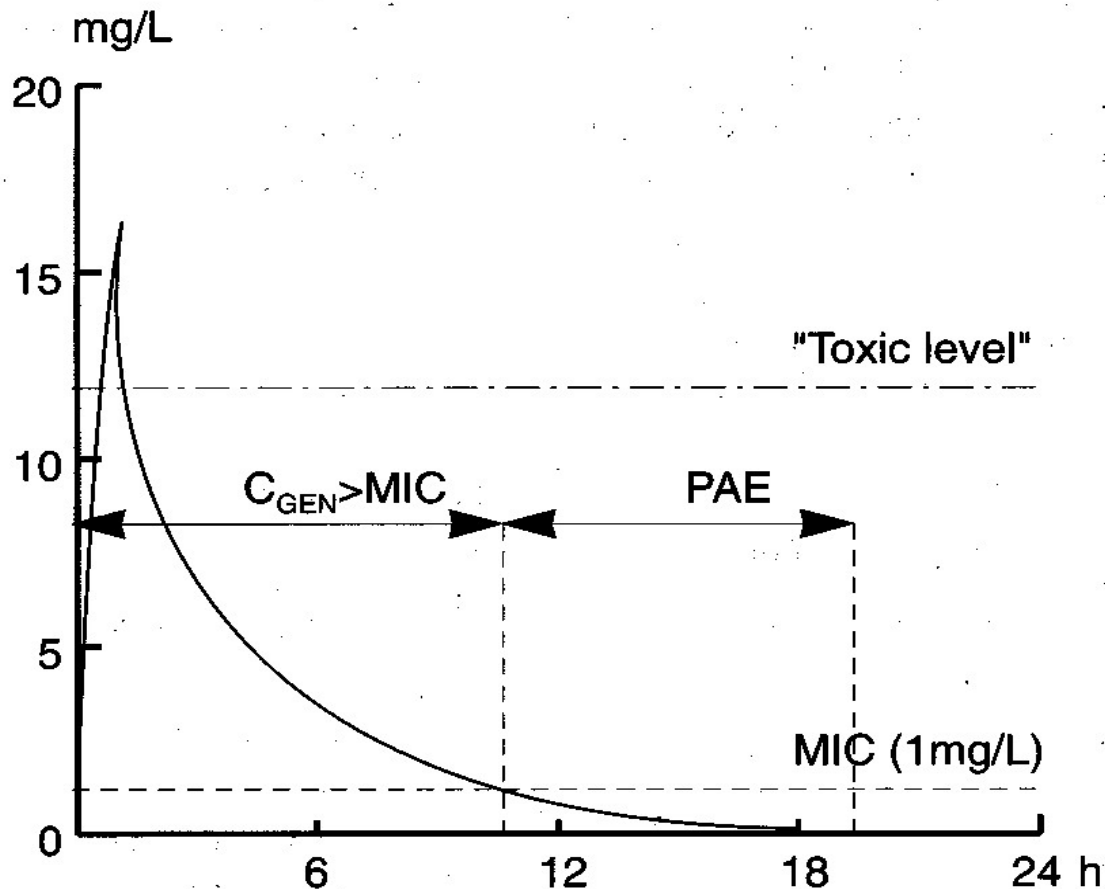
# Toxicita AG



- vychytávání z primární moči je saturabilní děj  $\Rightarrow$  toxicita závisí na čase nikoli na koncentraci. **Nefrotoxicita AMG závisí na době jejich vylučování do moči, nikoli na výšce hladin v moči.**
- kumulace AMG v buňkách pomalé vylučování
- hrozí nekróza tubul.buněk
- renální porucha je reverzibilní

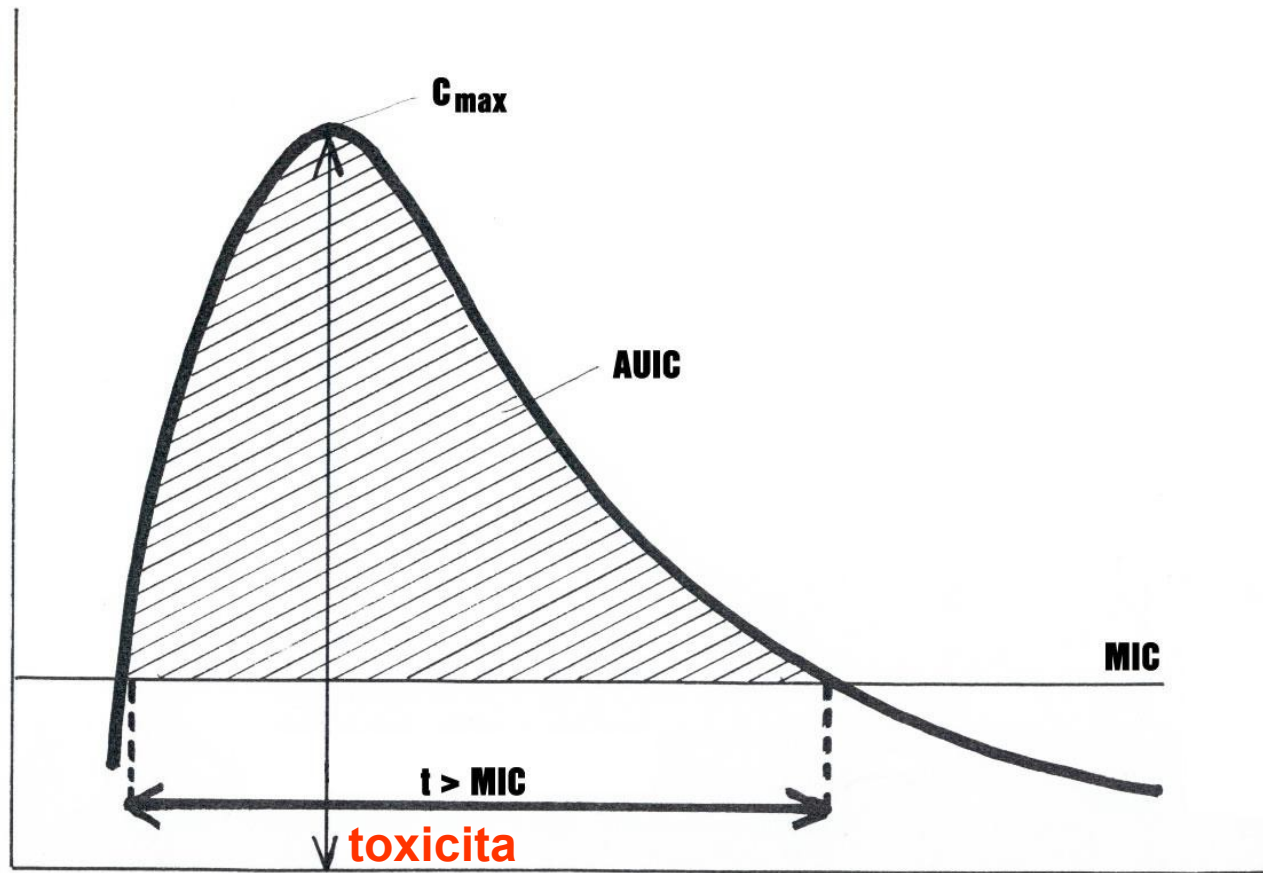


# Princip „once daily dosing“ – šleh bičem



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

# Účinek a toxicita AMG



# 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), při terapii G+ infekcí je naopak postantibiotický efekt zanedbatelný (dávkování intermitentní)
- 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

## 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

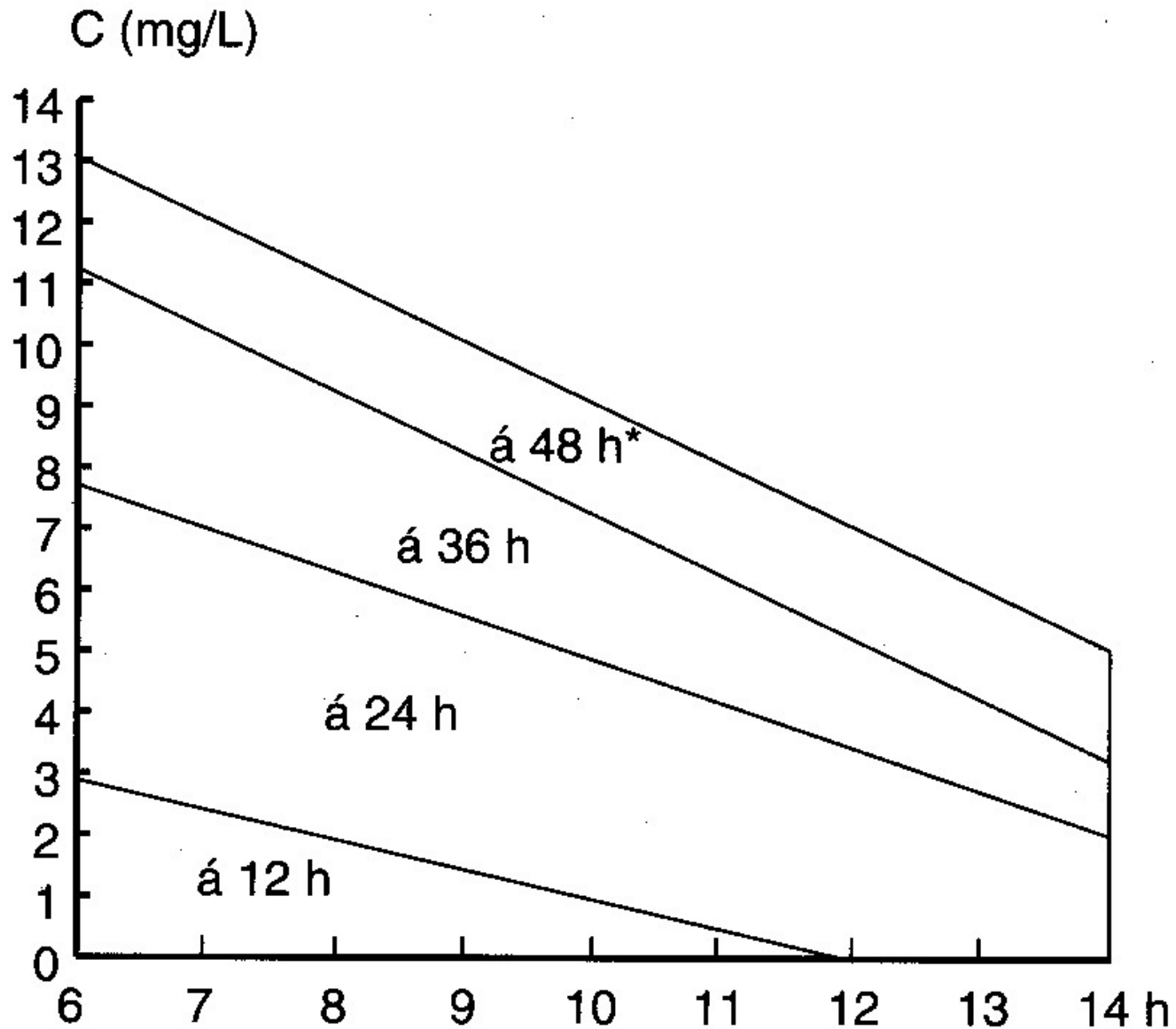
## Podávání once daily:

měří se jen minimum (toxicita)

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

nebo hodnocení koncentrace podle nomogramu

# Hartfordův nomogram



# 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



# **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:

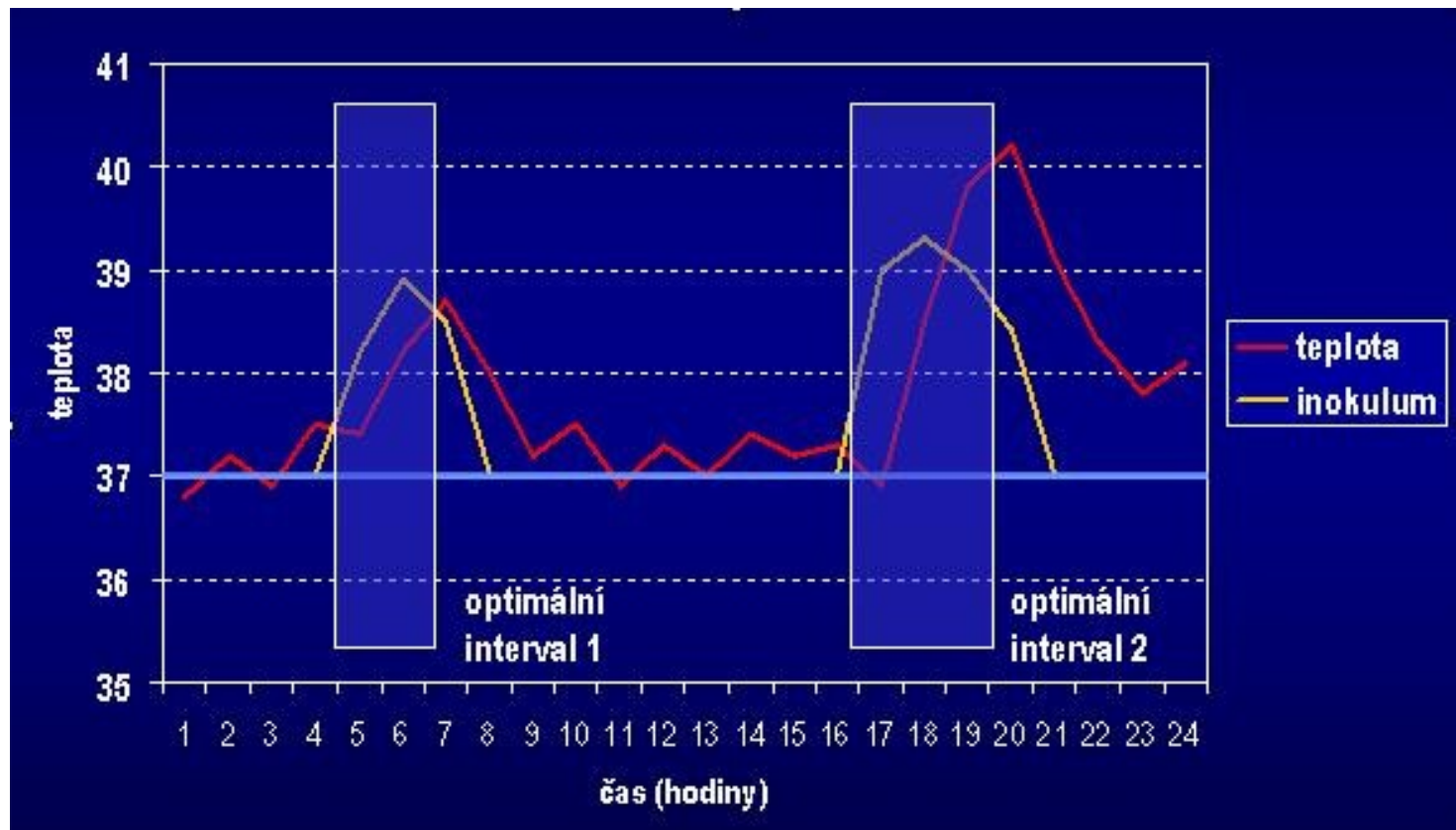
- průkaz etiologie infekčního procesu při známé diagnose
- podnět pro další diferenciatně diagnostický postup

# Hemokultivační vyšetření - optimální parametry

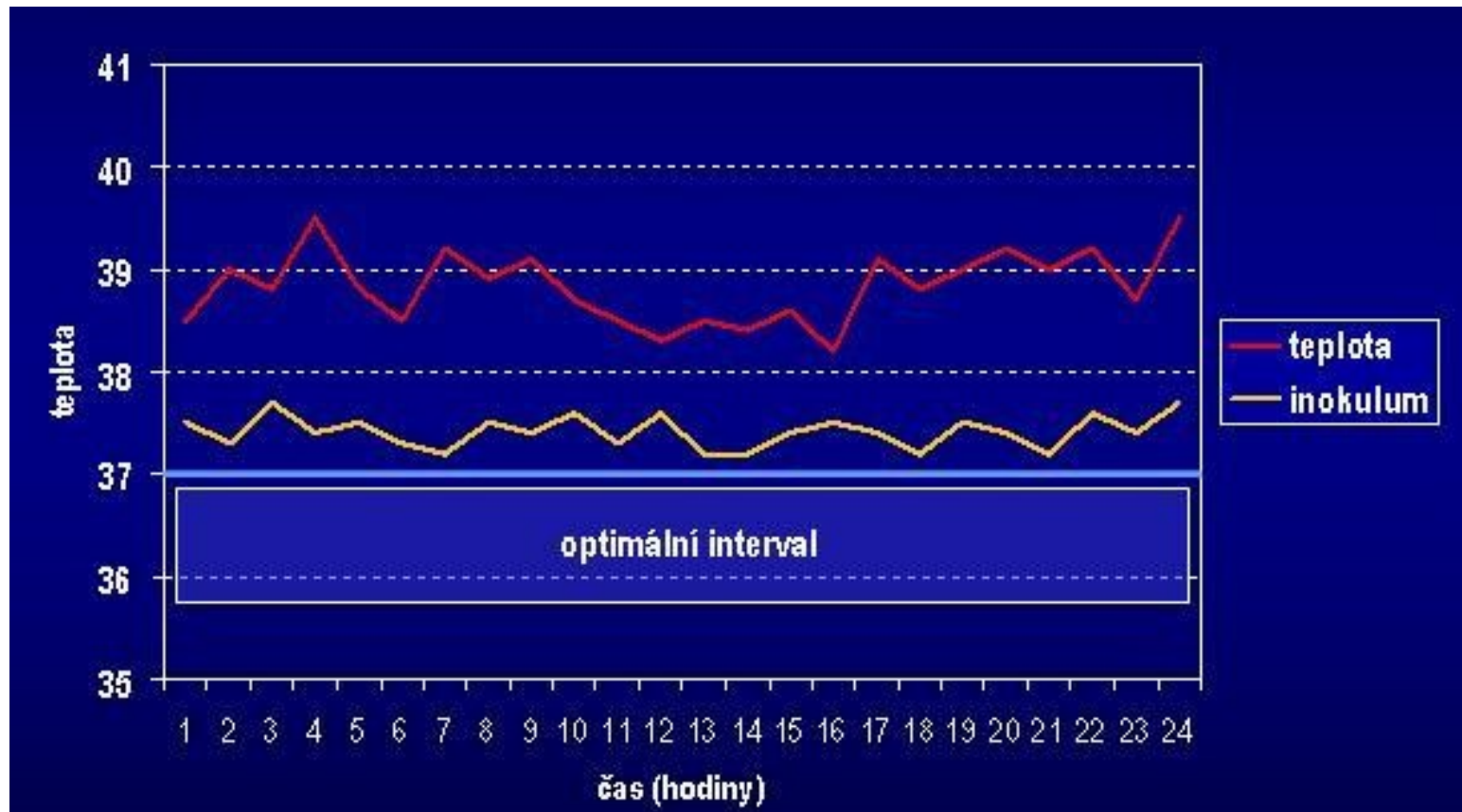
---

- 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 bakteriémie
- 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

# 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	<b>zelená</b>
aerobní bez ATB	<b>modrá</b>
anaerobní	<b>oranžová</b>
mykotické	<b>šedé</b>

**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. katéetrové 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

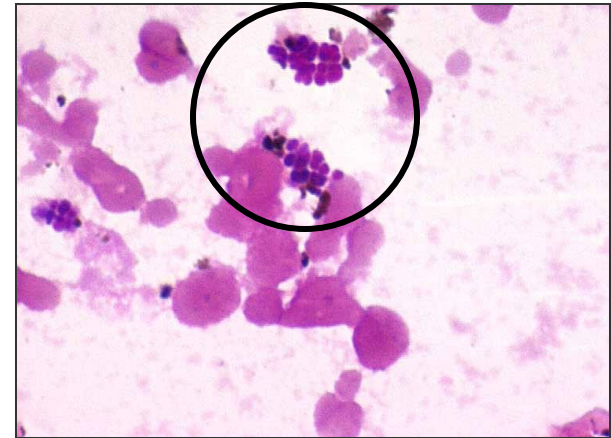
# Interpretace pozitivních nálezů v HK

## *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



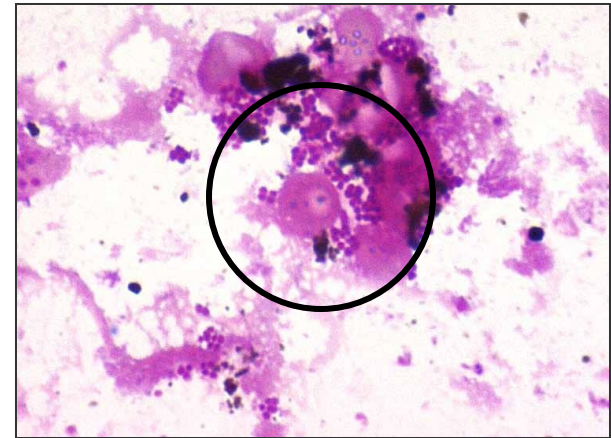
# Interpretace pozitivních nálezů v HK

## **koaguláza-negativní stafylokoky** (kolonizující kožní mikroflóra)

---

hlavní primární zdroje:

- infekce umělých implantátů
- katérové 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



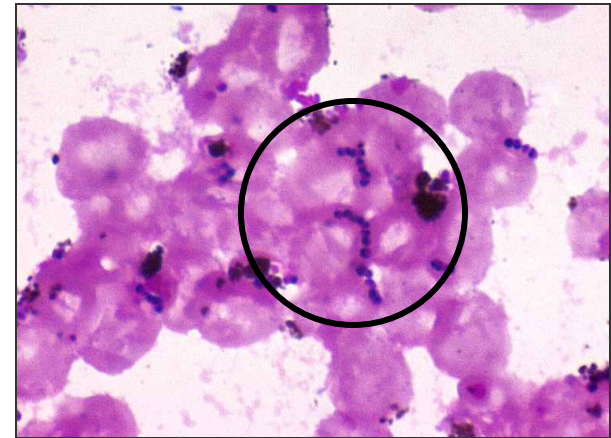
# Interpretace pozitivních nálezů v HK

## enterokoky

---

hlavní primární zdroje:

- močové infekce
- infekce v místě chirurgického výkonu
- nitrobřišní infekce
- infekční endokarditida
- katéetrové infekce
  
- nepravděpodobná kontaminanta v HK
- terapeutická intervence závisí na zdroji
  
- vysoké riziko u pacientů léčených ATB
- imunosuprimovaní nemocní
- onkologie a hematoonkologie



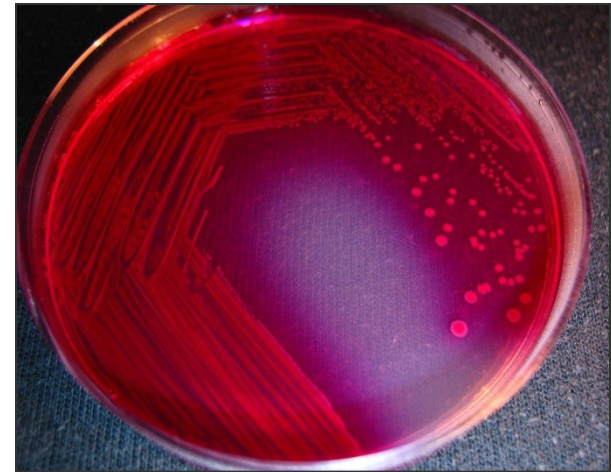
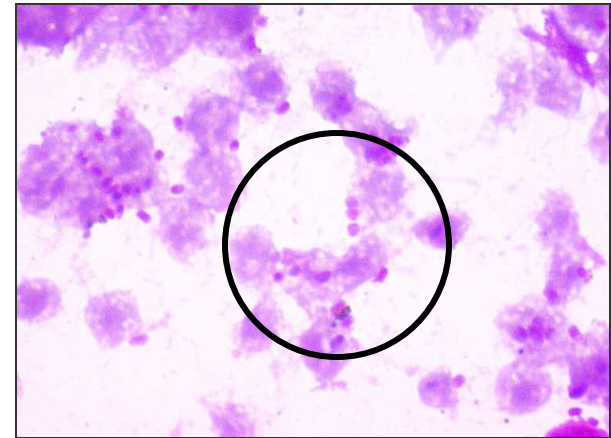
# Interpretace pozitivních nálezů v HK

## 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)



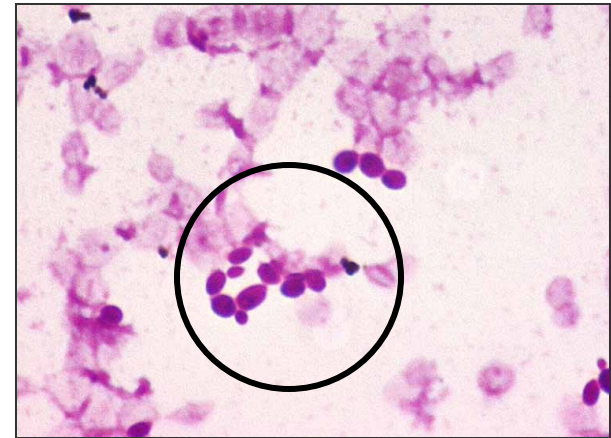
# Interpretace pozitivních nálezů v HK

## 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.



# Endokarditidy

**DP:**

**ESC: Guidelines for the management of infective endocarditis, 2015: Habib G, et al. Eur Heart J 2015,**

**ČR: Linhartová K, Beneš J, Gregor P., Cor Vasa 2016**

# Mikrobiologická diagnostika

- Odebrat nejraději 3 HK, aspoň 1 hod od sebe

Pozitivita: typický nález v 2 HK

shodný nález u  $\geq 3$ HK

Typičtí původci:

viridující streptokoky

enterokoky

HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, ...)

*Staphylococcus aureus*

Mikrobiologický nález neslouží jen k určení etiologie a výběru ATB, ale přímo k průkazu IE !

# Terapie

- Podle druhu agens a jeho citlivosti
- streptokoky
  - dobře citlivé(MIC PEN  $\leq 0,12$ mg/l)
  - středně citlivé(MIC PEN 0,12-0,5 mg/l)
  - špatně citlivé (MIC PEN  $> 0,5$  mg/l)
- enterokoky
- stafylokoky
- G-(enterobakterie, HACEK)
- G-(nefermentující tyčky)
- plísně
- kultivačně negativní IE