

Základy antimikrobiální terapie 5

Glykopeptidy

MRSA, IE

2. 4. 2019

Renata Tejkalová

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

Dělení podle mechanismu účinku

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny (peptidoglykanu)

beta-laktamy

peniciliny
cefalosporiny
monobaktamy
karbapenemy

glykopeptidy

fosfomycin, cykloserin, bacitracin

B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

Glykopeptidy a Lipoglykopeptidy

1953 objev **vankomycinu** (*Streptomyces orientalis*, nyní *Amycolatopsis orientalis*)

1955 publikace a výroba, toxické antibiotikum s řadou příměsí – omezené užití

80. léta - renezance vankomycinu, vyčištěné antibiotikum, možné užívat i pro dialýzu, první VRE

1978 **teikoplanin**

Po r. 2000

dalbavancin

telavancin

oritavancin

Glykopeptidy a Lipoglykopeptidy

Mechanismus účinku: **inhibice tvorby peptidoglykanu buněčné stěny** (zástava tvorby peptidoglykanu až poté, kdy je většina pentapeptidových řetězců zablokována molekulami antibiotika), k působení tedy dochází pomalu

Účinek: převážně **baktericidní** proti většině **G+ aerobních i anaerobních bakterií v období růstu a množení**

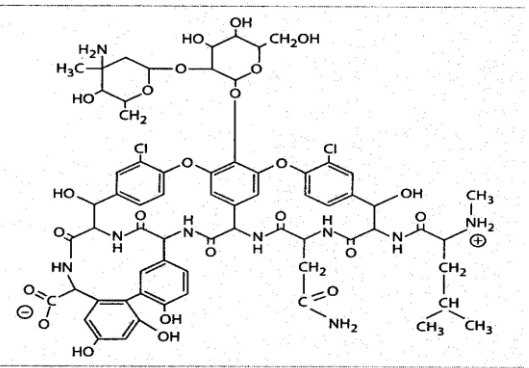
Rezistence: vzniká **obtížně**, ne během léčby, částečně zkřížená

Pouze pro G+ bakterie, velká molekula nedovolí průnik do G- bakterií

Účinnost glykopeptidů

- stafylokoky
- streptokoky beta hemolytické
- korynebakteria
- peptostreptokoky
- propionibakteria
- klostridia
- aktinomycety
- enterokoky
- viridující streptokoky
- listerie
- *Staph. haemolyticus*
- *Lactobacillus*
- *Leuconostoc*
- *Erysipelothrix*
- *Pediococcus*

Vankomycin



Amycolatopsis orientalis (Streptomyces orientalis)

příbuzná nokardiím, získaná ze vzorku půdy z Bornea.

- nevstřebává se z GIT
- distribuce odpovídající ECT (V_d 0,6 l/kg)
- 55 % vazba na plasmatické proteiny (albumin)
- Eliminační (biologický) poločas : 4 – 6 hodin
- vylučování močí
- bez metabolizace
- PAE 1-3 hod

Glykopeptidy se nevstřebávají z GIT a jen omezeně procházejí přes biologické membrány. Distribuce v organismu je omezena na extracelulární kompartment. Glykopeptidy v lidském organismu nepodléhají významnější metabolizaci a jsou vylučovány močí, glomerulární filtrací bez zjevné účasti tubulární sekrece

Tkáňové koncentrace

Průnik do tkání je omezený

- Kostní tkáň : 5-10 %
- Moč : 100 %
- Mozek : 0%; 15% akutní meningitida
- Plicní parenchym: 15%
- Žluč : ~ 50% (bez obstrukce)
- peritoneální tekutina: 40-65 %
- synoviální tekutina: 58-75 %

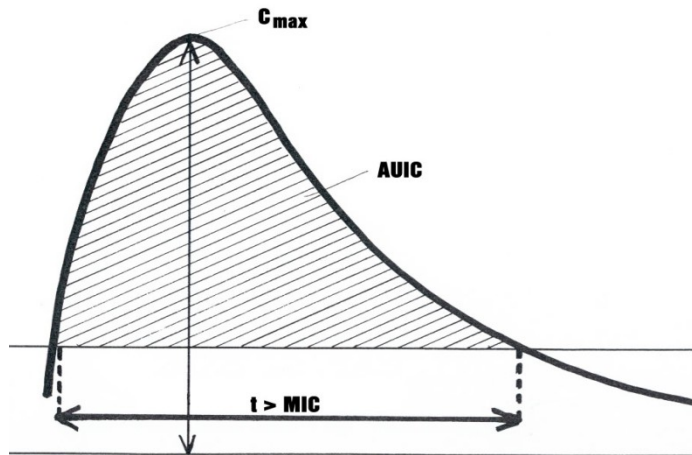
Vankomycin: PK/PD

antimikrobní účinnost koreluje s hodnotou poměru plochy pod křivkou v časovém období 0-24 hod (AUC) a minimální inhibiční koncentrací (MIC).

účinnost: $AUC/MIC > \text{time above MIC}$

→ režim $2 \times 1 \text{g} \approx 4 \times 500 \text{mg} \approx \text{kontinuální}$

baktericidie není závislá na koncentraci



Tkáňové infekce: $AUC/MIC \geq$

Optimální léčebné výsledky při léčbě byly dosaženy u nemocných, kde hodnota AUC/MIC převýšila 400

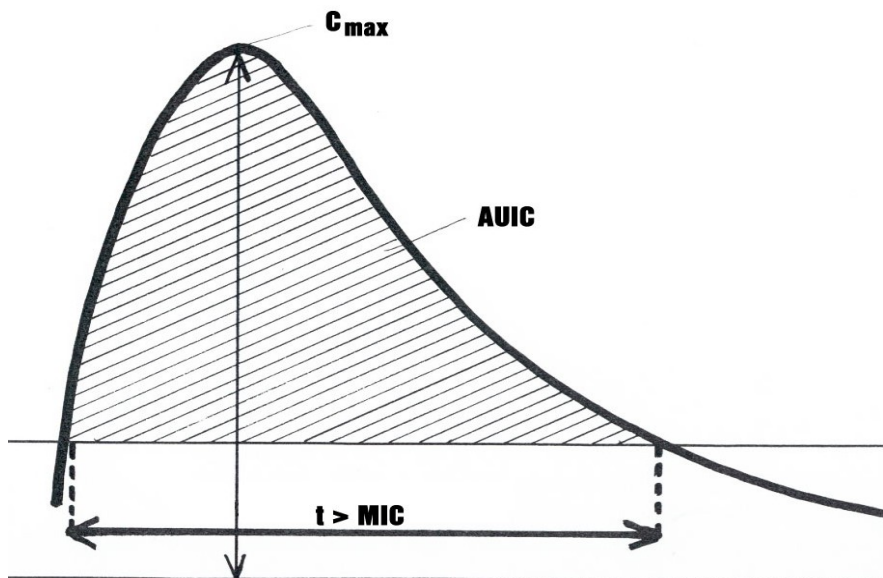
2 g/den při MIC 1 mg/l

→ $AUC/MIC = 250$ →

účinek nespolehlivý

PAF 1-3 hod

Měření hladin



- vrchol těžko zachytitelný, nízká predikce
- průběh křivky → potřeba opakovaných měření
- **trough levels – údolní hladiny!**

Měření nejdříve po třetí dávce

$MIC \leq 0,5 \text{ mg/l}$ → trough levels $\approx 10-15 \text{ mg/l}$.

$MIC \approx 1 \text{ mg/l}$ → trough levels $\geq 15 \text{ mg/l}$.

Nižší hladiny → riziko vzniku VISA.

Bylo vypočteno, že **dosažení terapeutického cíle** při výše zmíněném dávkování a monitorování je možné jen tehdy, **jestliže hodnota MIC nepřevyší 1 mg/l**. U infekcí způsobenou méně citlivými kmeny je doporučeno přejít na účinnější přípravek anebo podat kombinaci antibiotik.

Dávkování (normální fce ledvin)

Závažné infekce:

Nasycovací dávka: 25-30 mg/kg

Udržovací dávka: 15-20 mg/kg 2x denně

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

Děti: 20-40 mg/kg/den

Infekce kůže a měkkých tkání: 15 mg/kg 2x denně

Léčba CDI : 4 – 125 mg – (500) /den per os

Pro odhad parametru AUC/MIC se více hodí sledování minimálních hladiny. Tyto minimální hladiny by se měly držet v rozsahu **10-13 mg/l u závažných infekcí a 7 -10 mg/l u lehčích infekcí**

Dosažení terapeutického cíle (**AUC/MIC ≥ 400**) je podmíněno nejen udržením hladin antibiotika na patřičné výši, ale také dobrou citlivostí etiologického agens. Bylo vypočteno, že dosažení tohoto cíle při výše zmíněném dávkování a monitorování je možné jen tehdy, jestliže hodnota **MIC nepřevyší 1 mg/l.**

Nedostatečné dávky:

↑ doba potřebná k eradikaci bakterií

↓ pravděpodobnost vyléčení

↑ riziko úmrtí

Toxicita

- Původně časté NÚ (nečistoty)
- Nefrotoxicita, ototoxicita, zejména při současném podávání diuretik a AG
- Lokální flebitida
- Alergie (exantém, léková horečka, anafylaktický šok)
- Při rychlé aplikaci Red man syndrom (*Red neck syndrome*) -při rychlém podání dochází k vyplavení histaminu, které se klinicky projeví zarudnutím obličeje, krku nebo celé horní poloviny těla a poklesem krevního tlaku.
- Ojed'. neutro-, trombocytopenie

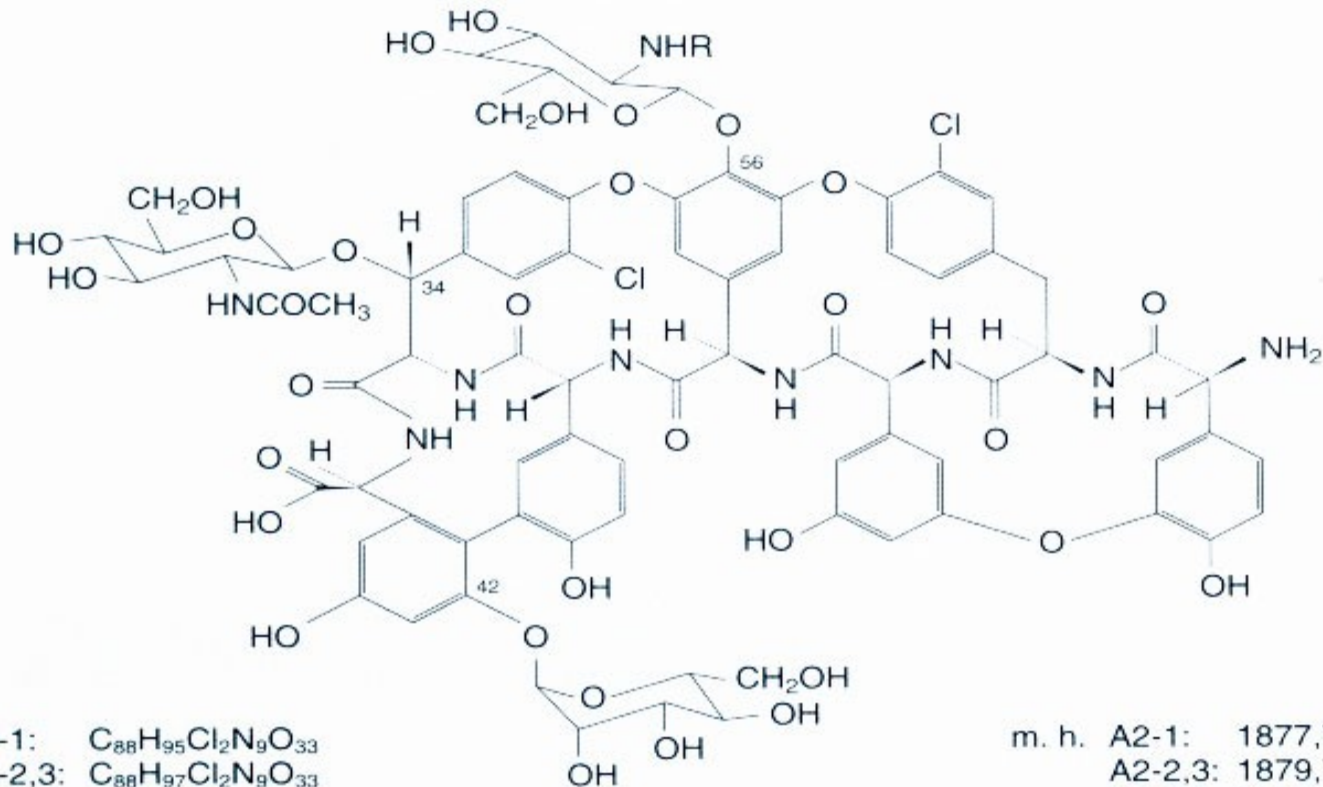
Nutno podávat v pomalé infúzi (1g v 500 ml FR, kapat 60 min)

Teikoplanin (Targocid)

Actinoplanes teichomyeticus

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, vylučování ledvinami > 95%

Velký PAE 2-10 hod

$V_d = 0,8 - 1,6$ 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 – 1200 mg/24 hod.
- Potřebná průměrná sérová konc.: 10 – 15 mg/l
- Endokarditida, osteomyelitida: 20 - > 30 mg/l
- Parenterální aplikace: i.v.; i.m.

Nevýhody oproti vanko: nemožnost monitorovat v rutinní praxi sérové koncentrace antibiotika a špatný průnik do mozkomíšního moku

Toxicita:

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

Indikace glykopeptidů

- 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 včetně *S.haemolyticus*)
- nižší pravděpodobnost vzniku R, možnost monitorace hladin, cena

Teikoplanin :

- aktivita na stafylokoky vyjma *S.haemolyticus*
- vyšší aktivita na enterokoky (VanB),
- více lipofilní-lepší průnik do tkání,
- nižší toxicita a výskyt NÚ (Red man sy. není zkřížený),
- dlouhodobá léčba – home care, ortopedie (i.m)

Vankomycin x teikoplanin ?

Vankomycin je lepší pro:

akutní stavy

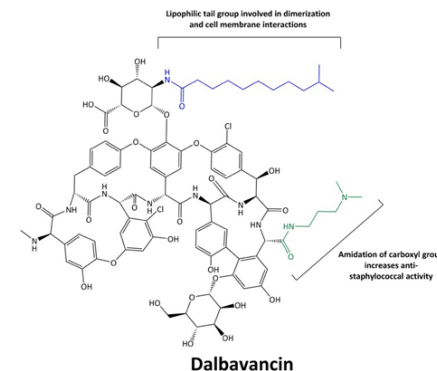
chirurg. profylaxi

Teicoplanin je lepší pro:

doléčení

ambulantní léčbu

Lipoglykopeptidy



Od vankomycinu odvozen **telavancin, oritavancin**

Od teikoplaninu odvozen **dalbavancin (1 g jednorázově v infuzi trvajícím 30-60 minut. Po týdnu se podá dalších 500 mg antibiotika k prodloužení účinku.** Registrován pro léčbu akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur u dospělých pacientů.

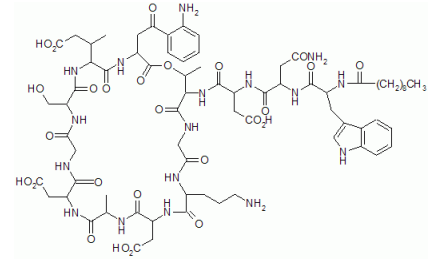
Uplatnění : ambulantní antibiotická léčba – **OPAT** (outpatient parenteral antibiotic therapy)

Základní struktura těchto antibiotik je podobná glykopeptidům

Nevstřebávají se z GIT. Po nitrožilním podání je pro tato antibiotika typická **vysoká vazba na bílkoviny plasmy a dlouhý biologický poločas**

Nová záložní antibiotika určená k terapii infekcí vyvolaných multirezistentními gram-pozitivními patogeny, zejména stafylokoky a enterokoky.

Daptomycin (Cubicin)



- cyklický lipopeptid
- Registrován v USA v r. 2003 pro SSTI a RIE, v r. 2006 registrován v EU, ne v ČR
- není účinný u pneumonií (je inaktivován plicním surfaktatnem)
- dávkování 4-6 (-10) mg/kg 1x denně i.v.
- V_D 0,1 l/kg; $T_{1/2}$ 8 hod; vyluč. močí
- Uplatnění : ambulantní antibiotická léčba – **OPAT**
- Spektrum: G+ bakterie

Další ATB proti peptidoglykanu

Fosfomicin

Vzkříšené staronové ATB

Indikace: rezistentní kmeny enterobakterií včetně ESBL a KPC , *S. aureus*, *E. faecalis*

pomalou baktericidní, PAE 4 hod.

V ČR registrován jako granulát pro přípravu suspenze pro perorální užití jednorázově, pro léčbu lehkých IMC a jako profylaxe u operací prostaty.

V Evropě jako záložní infúzní léčba rezistentních kmenů G- u různých infekcí

Pozor na snadný vznik rezistence !

Cykloserin

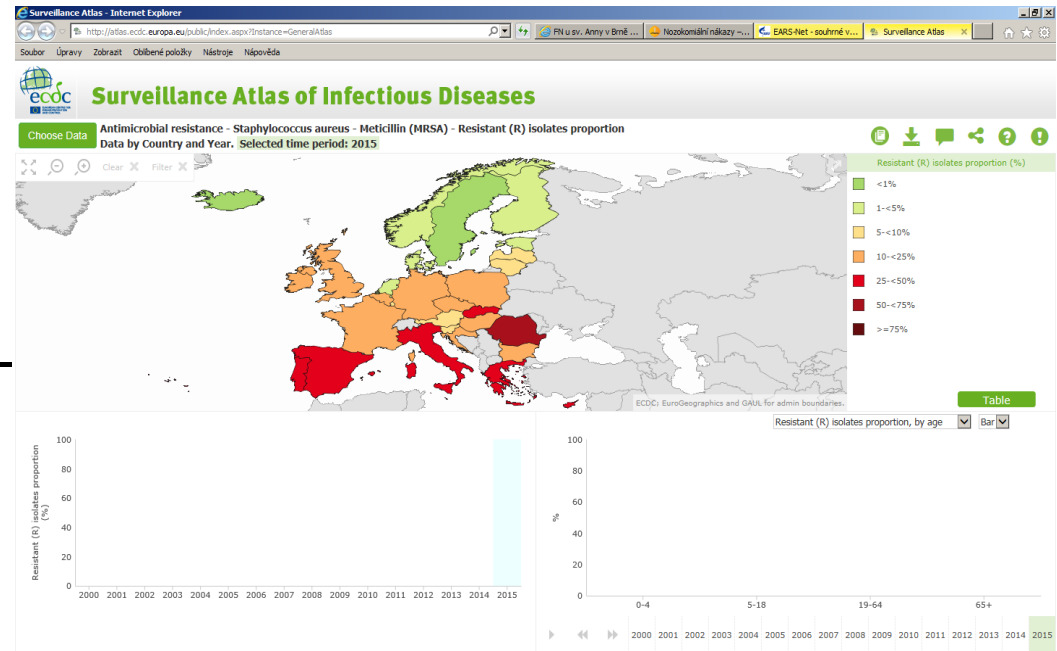
Používá se pouze v terapii rezistentní TBC v kombinaci s dalšími přípravky.

Staphylococcus aureus methicilin rezistentní- MRSA ČR 2015-13,7%

Výskyt MRSA je ve světě v současné době největší v některých státech USA (cca 60%), v některých státech jižní Evropy a Velké Británie

V Evropě většina zemí pod 20 % ale velké rozpětí 0,7 % Švédsko - 53.9 % Rumunsko (severojižní gradient)

V ČR sledován od roku 2000 postupně vzestupný trend (v r. 2000 4% v r. 2015 14%), nyní dlouhodobě stagnuje



Nozokomiální MRSA

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

Přenos v nemocnici nejčastěji rukama personálu nebo špatnou manipulací s operačními nástroji, diagnostickými přístroji, léčebnými roztoky, injekčními stříkačkami...

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)

Komunitní MRSA

Infekce u osob bez rizikových faktorů pro infekci MRSA

Většinou citlivé k řadě antibiotik

Geneticky heterogenní, nepříbuzné s nozokomiálními MRSA

Vznikly v komunitě de novo a gen rezistence pravděpodobně získaly z 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

Diagnostika PVL-STAU pneumonie:

- závažná pneumonie (event. + GIT obtíže)
- mladí, dosud zdraví lidé
- rychlý průběh, progrese do septického šoku a MOF
- leukopenie a/nebo trombocytopenie
- (+ vysoké CRP a PCT)
- Nezbytný rychlý průkaz STAU ze sputa nebo z krve

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

Doporučený postup pro kontrolu výskytu kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních k oxacilinu (MRSA) a s jinou nebezpečnou antibiotickou rezistencí ve zdravotnických zařízeních (<https://www.infekce.cz/dokument1.htm>)

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

Ceftarolin (Zinforo) i.v.,

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

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 ≥ 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 !

Spolupráce s mikrobiologem

Klinik

- oznámí mikrobiologovi své klinické podezření na IE
- informuje mikrobiologa o průkazu IE
- informuje mikrobiologa o průběhu léčby

Mikrobiolog

- oznámí klinikovi neprodleně všechny podezřelé hemokultivační nálezy (nečeká na verifikaci)
- provádí druhové určení mikroba, antibiogram - MIC
- po stanovení diagnózy IE uchovává izolovaný kmen (ideálně 1 rok!)

Klinik a mikrobiolog společně

- interpretují mikrobiologické nálezy (etiologie IE)
- hledají optimální ATB léčbu

Diagnostická kritéria

Hlavní kritéria: pozit. HK, pozit. ECHO

Vedlejší kritéria:

- predispozice (srdeční vada)
- horečka $>38^{\circ}\text{C}$
- embolizace
- imunologické projevy (Oslerovy uzlíky, Rothovy skvrny, pozitivní RF(revmatoidní faktor), hematurie)
- mikrobiologický náleznenaplňující velké kritérium

Jistá IE: 2 H *nebo* 1 H + 3 V *nebo* 5 V

Možná IE: 1 H + 1 V *nebo* 3 V

ATB režimy

- 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

NVE (native valve endocarditis) vyvolaná streptokoky dobře citlivými na penicilin (MIC $\leq 0,125$ mg/l):

<u>ATB</u>	<u>Dávka</u>
krystal. PEN	12-20 mil.j./den ve 4-6 dávkách
ampicilin	100-200mg/kg/den dtto
ceftriaxon	2-4 g/den v 1-2 dávkách
vankomycin	30 mg/kg/den ve 2 dávkách

Délka léčby:

4 týdny, je-li ATB podáváno v monoterapii; 2-3 týdny, je-li podáváno spolu s AG (gentamicin 3 mg/kg/den, v 1-3 dávkách)

NVE vyvolaná streptokoky středně citlivými na penicilin (0,25 - 0,5mg/l):

<u>ATB</u>	<u>Dávka</u>
krystal. PEN	20-30 mil.j./den ve 4-6 dávkách
ampicilin	200 mg/kg/den dtto
ceftriaxon	2-4 g/den v 1-2 dávkách
vankomycin	30 mg/kg/den ve 2-4 dávkách

Délka léčby:

Léčba NVE trvá 4 týdny, léčba PVE (prosthetic valve endocarditis) 6 týdnů; během prvních 2 týdnů se přidává AG