Antimikrobiální terapie 9
MUDr. Renata Tejkalová

ATB pro rezistentní G+ infekce, MRSA, VRE

Antibiotické středisko FNUSA 11. 5. 2010

ATB pro rezistentní G+ infekce

- Vankomycin (Edicin)
- Teikoplanin (Targocid)
- Linezolid (Zyvoxid)
- Quinupristin + dalfopristin (Synercid)
- Tigecyklin (Tygacil)
- Daptomycin

Glykopeptidy

vankomycin (1956)
teikoplanin (1978)

Mechanismus účinku:
Inhibice syntézy mukopeptidu buněčné stěny

Rezistence:
Vzniká obtížně, ne během léčby, částečně zkřížená

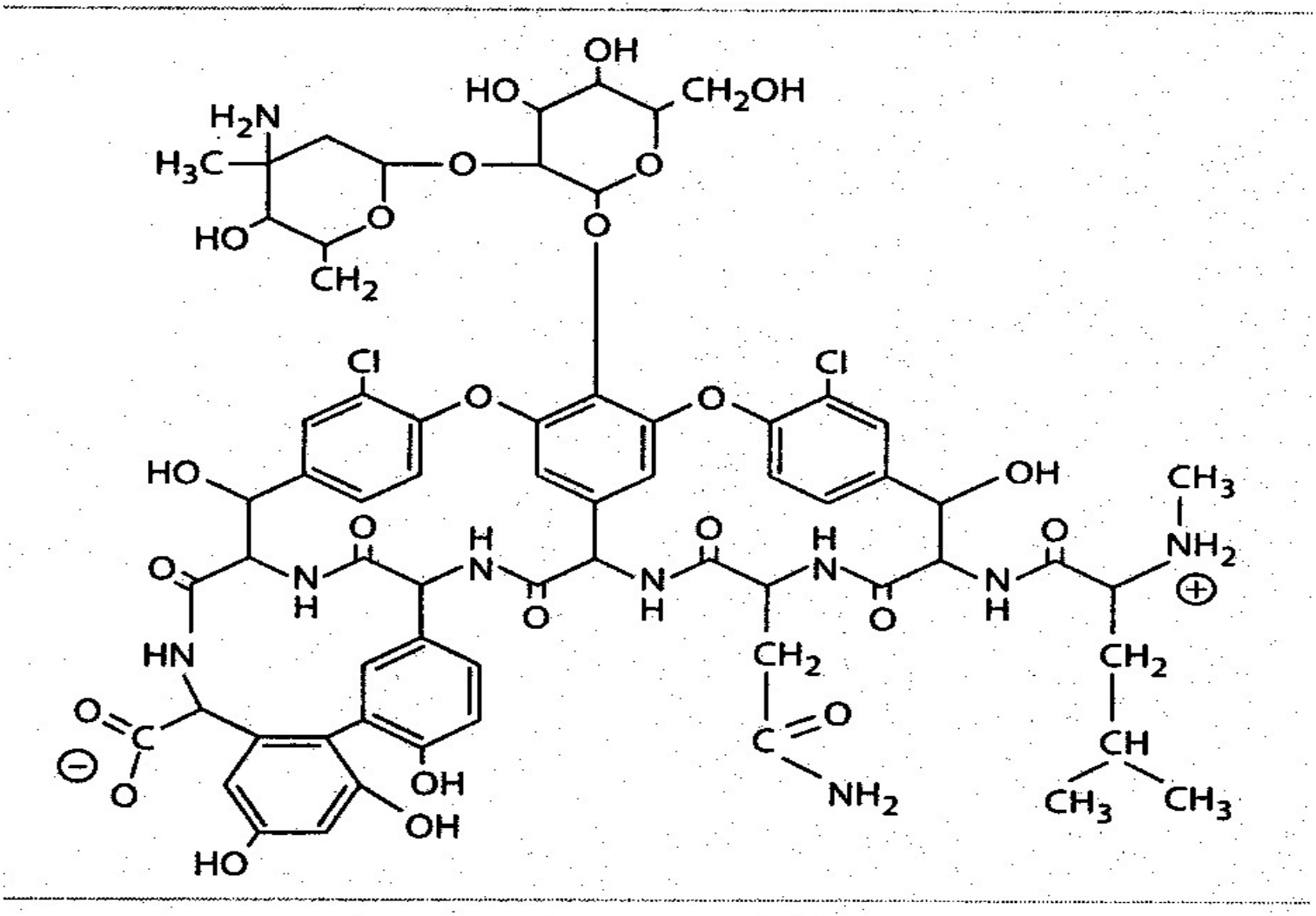
Účinnost glykopeptidů

- **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)

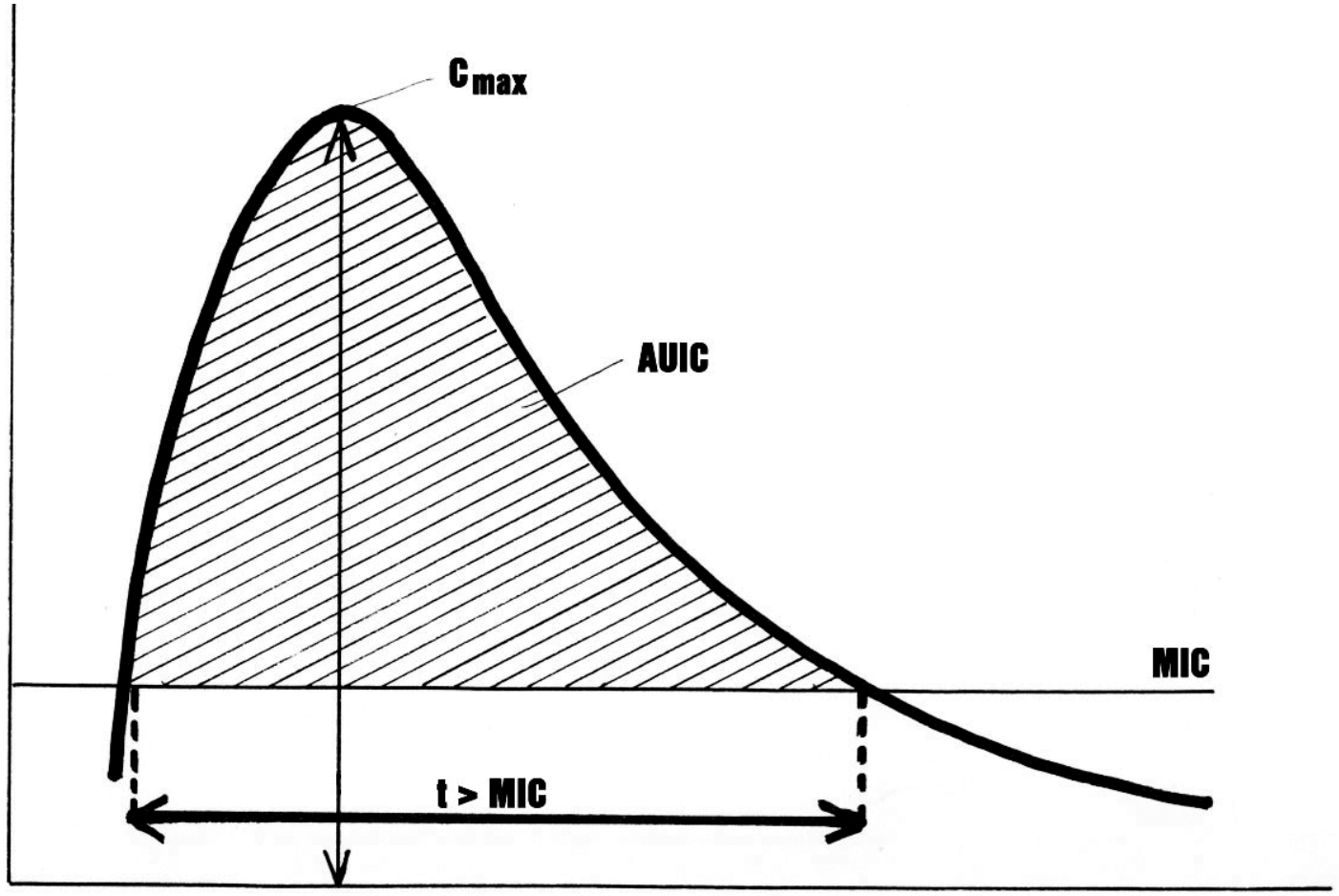
Amycolatopsis orientalis (Streptomyces orientalis)



Vankomycin: Pk, Pd

- nevstřebává se z GIT
- distribuce odpovídající ECT (V_d 0,6 l/kg)
- vazba na albumin cca 10%
- poločas 6-8 hod
- vylučování močí
- bez metabolizace
- Účinek: time above MIC
- PAE 1-3 hod

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**
- **ojeď. neutro-, trombocytopénie**

nutno podávat v pomalé infúzi

(1g v 500 ml FR, kapat 60 min)

Dávkování vankomycinu

- dospělým 2 -3 g/den (2-4 dávky, kontinuální infuze
- děti: 20-40 mg/kg

Farmakokinetika :

individualizace dávkování, měřit hladiny !

Stanovení hladin antibiotik v krvi

MUDr. Renata Tejkalová
Antibiotické středisko
Mikrobiologický ústav FNUSA

Úvod

V naší nemocnici se stanovení hladin antibiotik provádí na Oddělení klinické biochemie

Princip: imunoanalýza FPIA (fluorescenční polarizační imunoesej)

Přístroj: Abbot AX SYM

Stanovujeme hladiny ***gentamicinu*** a ***vankomycinu***, a to v režimu dávkování antibiotika buď 1x denně či kontinuální infuze nebo v režimu 2-3x denně

Vankomycin

Výsledek z biochemie v µmol/l nutno vynásobit koeficientem 1,47 a dostaneme výsledek v mg/l

- **Kontinuální infuze:**
měříme od druhého dne podání ATB, hladina 20 – max. 25 mg/l

- **Režim 2x denně**:
Odběr po 3. – 4. dávce ATB, nutné dva odběry:
- první (maximální dávka): 30 – 60 min. po vykapání infuze - hladina 20 – 40mg/l
- druhý (minimální dávka, důležitá kvůli toxicitě): těsně před podáním ATB - hladina pod 10 mg/l (lépe, když osciluje kolem 10, jinak hrozí nárůst kolonií rezistentních k vankomycinu)

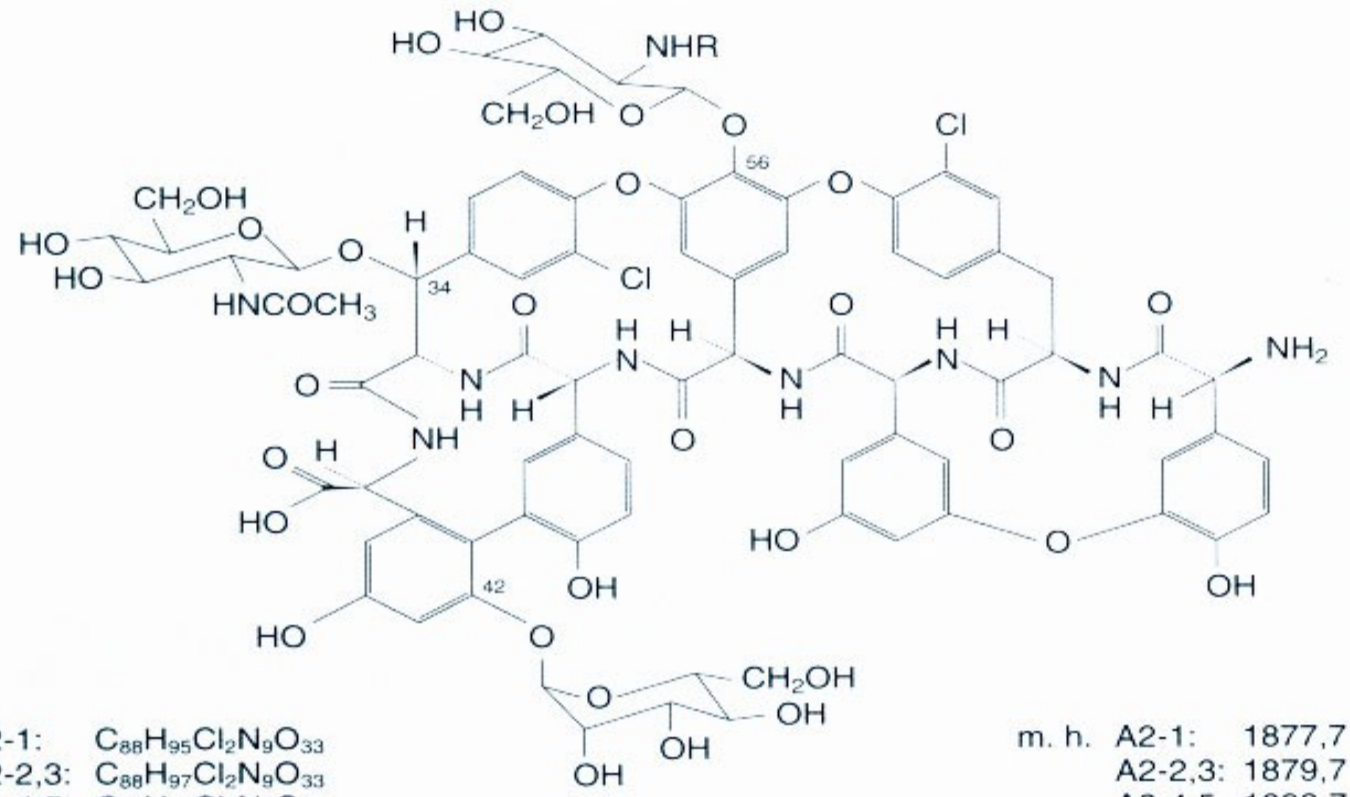
Teikoplanin (Targocid)

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: $C_{(56)}$: – OH



A2-1:	$C_{88}H_{95}Cl_2N_9O_{33}$
A2-2,3:	$C_{88}H_{97}Cl_2N_9O_{33}$
A2-4,5:	$C_{89}H_{99}Cl_2N_9O_{33}$
A3:	$C_{72}H_{68}Cl_2N_8O_{28}$

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 ... 0,8-1,6 l/kg)dobrá distribuce do tkání)

$t_{1/2}$ = 20-30 min ... 32-176 hod (90 hod)

nutnost nasycovacího režimu na úvod

Toxicita, NÚ, dávkování

- **nefro- a ototoxicita vzácně**
- **ojeď. alergie, trombocyopenie, elevace JT**
- **není mutagenní, teratogenní, karcinogenní**
- **v graviditě nevyzkoušeno**

- **Dávkování 1. 3 dávky nasycovací – tj po 12 hod. – 800 3x, pak 800 1 x**

Indikace

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

dekontaminace GIT, léčba *Cl. difficile*

VAN vs. TEI

- rychlejší nástup
- PAE 1-2 hod
- standardní farmakokinetika
- měření hladin
- nižší cena

Lepší pro

- akutní stavy
- chirurg. profylaxi

- menší toxicita
- PAE 2-10 hod
- snášenlivost
- podávání 1x denně
- možnost podat i.m.
- není nutná zátěž tekutinami

Lepší pro

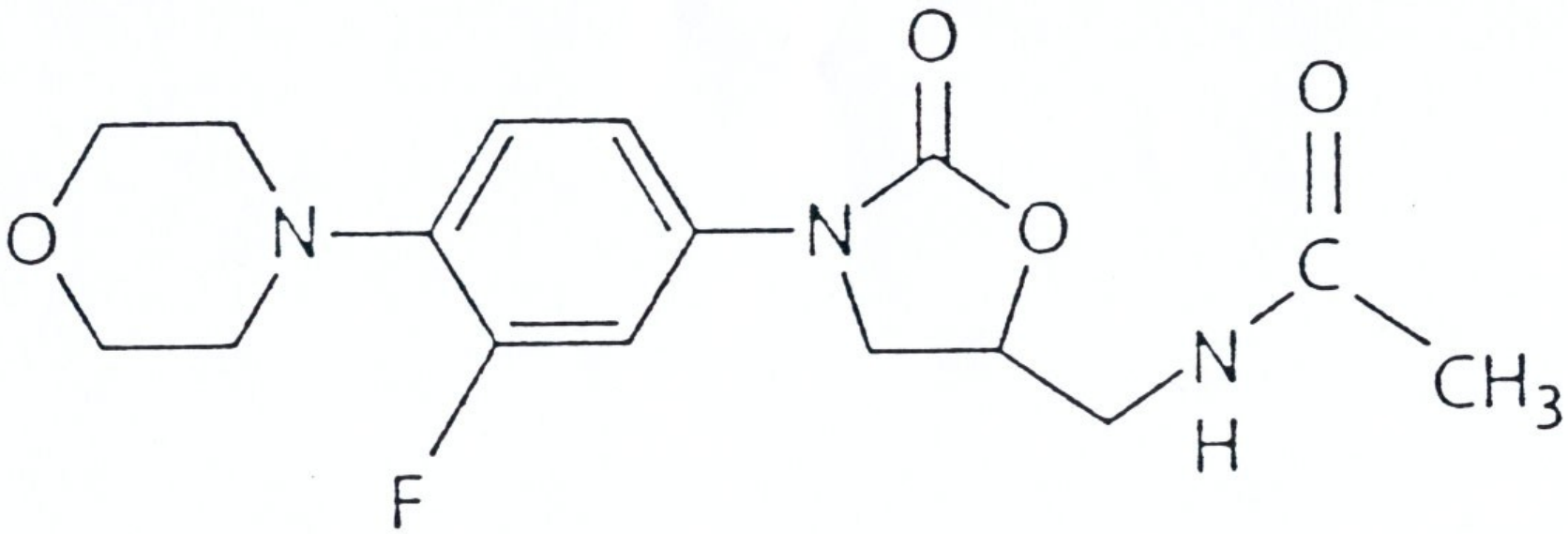
- doléčení
- ambulantní léčbu

Linezolid

Quinupristin + dalfopristin

Linezolid

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

metabolizace zvl. v ledvinách

Linezolid

vstřebávání výborné, i po jídle

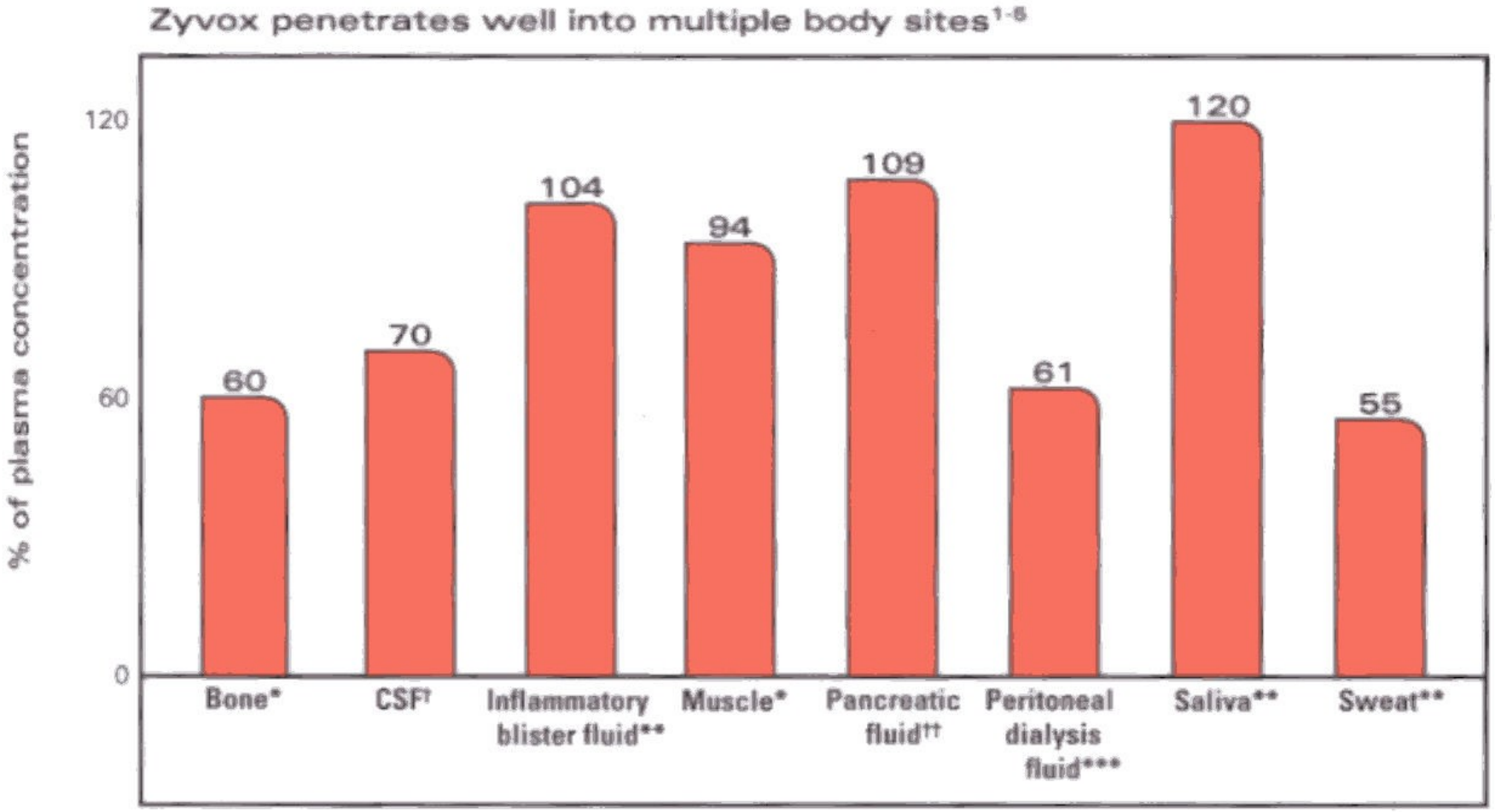
distribuce je větší než ECT (V_d 40-50 L)

vazba na bílkoviny 31%

biologický poločas cca 5 hod

vylučování močí (30% v původní formě)
ve stolici 10%

Linezolid - průnik



epithelial lining fluid **4x víc než v séru**

Linezolid

GIT:	průjem	4-8%
	nauzea	3-6%
	zvracení	1-4%
	pachutě	1-3%
cefalea		1-6%
exantém		1-6%
kandidóza (DÚ a/nebo vagin.)		1-6%
postATB kolitida		0,2%

vzestup JT, pankreat. enzymů
KO: trombocytopénie, anémie, leukocytóza
iontové dysbalance

Linezolid

neprokázána teratogenita ani genotoxicita
kancerogenita - nezjišťována

u zvířat negativní vliv na reprodukci
u dospělých reverzibilní,
u mláďat ireverzibilní
(interference s proteosyntézou v.s.)

ATB není registrováno pro léčbu osob <18 let

Linezolid

ATB je registrováno pro:

- **nozokomiální pneumonie**
- **komunitní pneumonie**
- **komplikované Gram+ infekce kůže a měkkých tkání**
- **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 - hodnocení

Přednosti:

- **nezkřížená rezistence**
- **u pneumonií: vysoké koncentrace v plicní tkáni,**
- **jednoduché podávání, snadný switch – p.o.**
- **málo NÚ, interakcí**

Nevýhody:

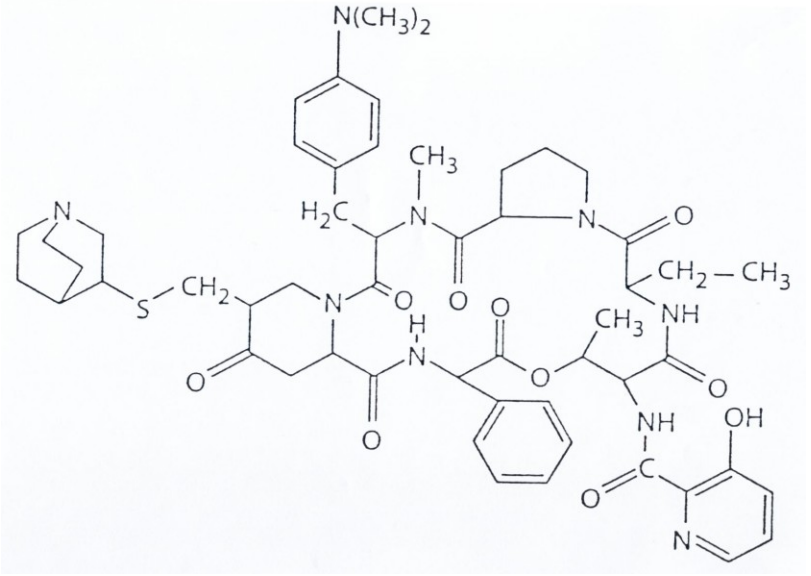
- **omezené spektrum indikací**
- **rigidní dávkovací schéma**
- **vysoká cena**

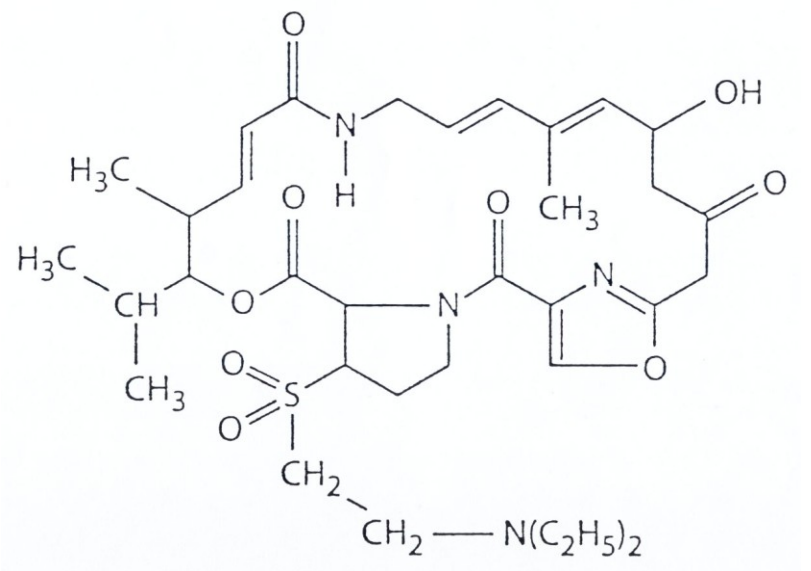
Quinupristin/dalfopristin

Rhone-Poulenc-Rorer
Nyní Nordic Pharma
peptidové makrolaktony

poměr hmotností 30:70 (podle Pk parametrů)

synergistické působení → až cidní efekt





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: trombocytopénie, 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

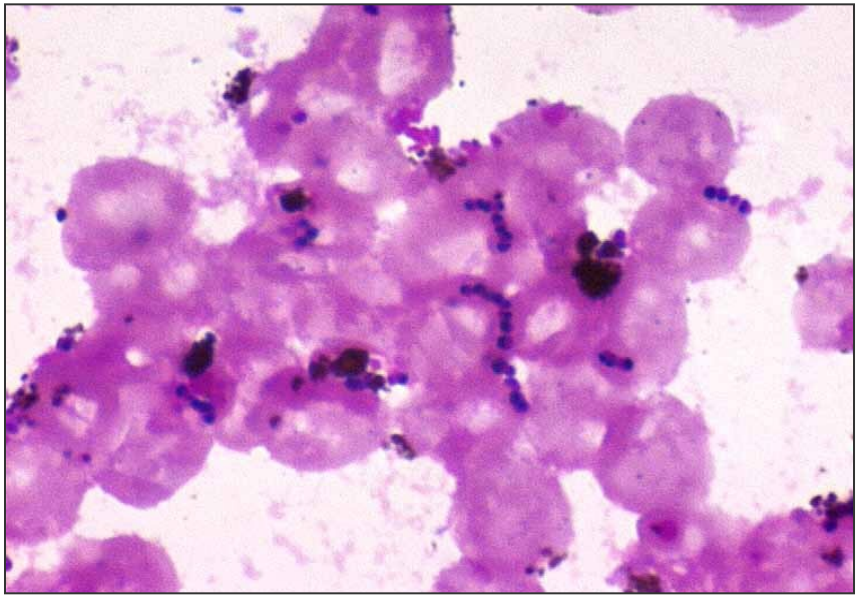
<u>Výhody proti linezolidu:</u>

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

<u>Nevýhody:</u>

- **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 hematoonkologické klinice FN Olomouc,**
- **Přenos rukama personálu, přístroji, pomůckami**
- **Jsou následkem nadměrné aplikace vankomycinu a mnoha širokospektrých ATB, ke kterým jsou enterokoky primárně rezistentní (cefalosporiny, fluorochinolony, 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

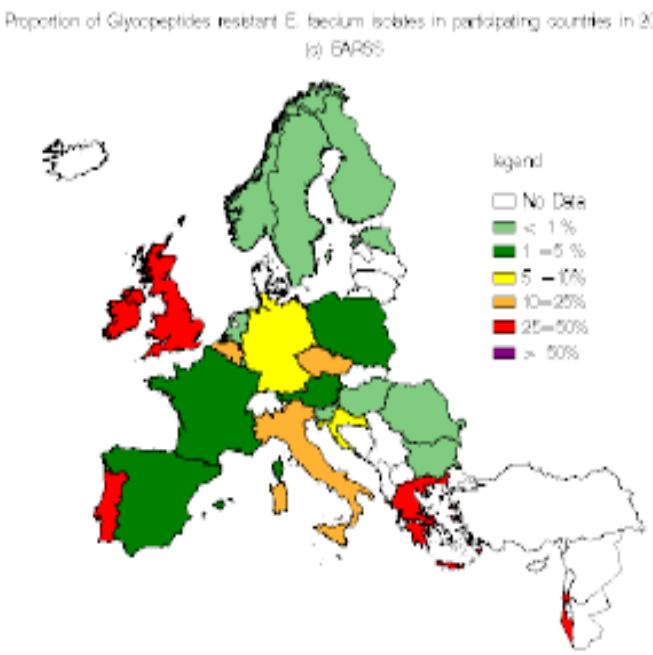
- V současné době je známo 5 fenotypů rezistence enterokoků k vankomycinu (A,B,C,D,E)
- Fenotypy Van A a Van B se mohou šířit mezi kmeny enterokoků i stafylokoků, fenotypy Van C,Van D,Van E jsou konstitutivní, nepřenosné
- Vlastní mechanismus rezistence enterokoků ke glykopeptidům je dán tvorbou modifikovaných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

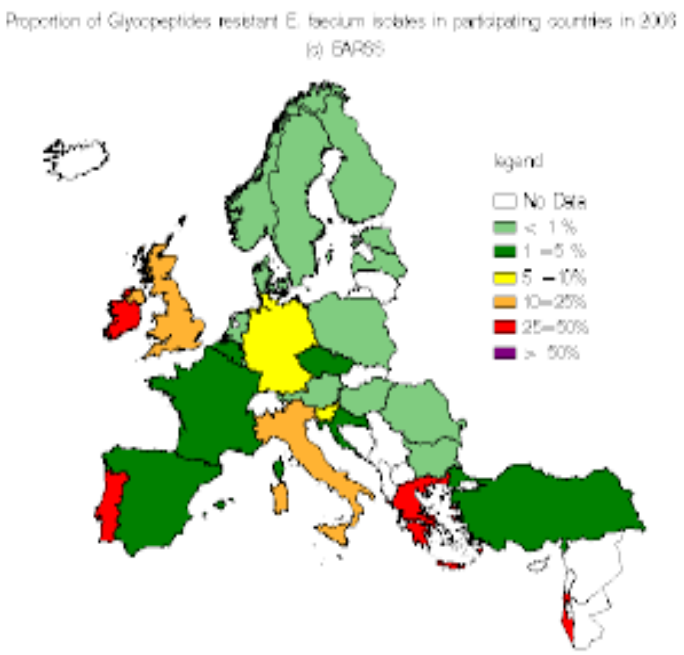
Terapie VRE

- Značně omezený výběr ATB
- E. faecalis mívá 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?

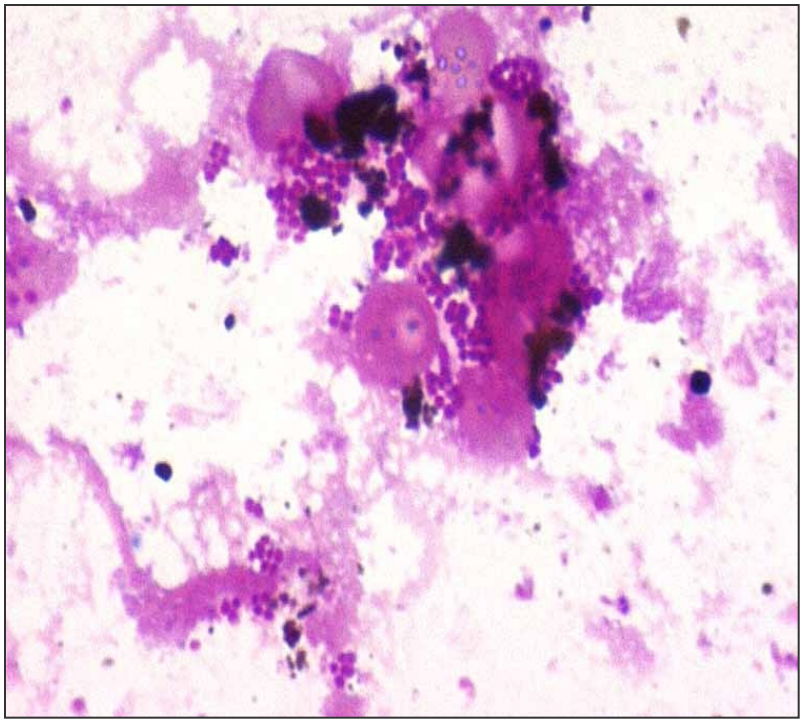
VRE

2002 8,4%, 2003 3,2%, **2005 14,1%,** 2007 4,4%





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 Chromocsome mec SCC mec

- **SSCmec je unikátní mobilní element nesoucí:**

- **mec geny** (mecA gen, mecl-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 Chromocsome 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

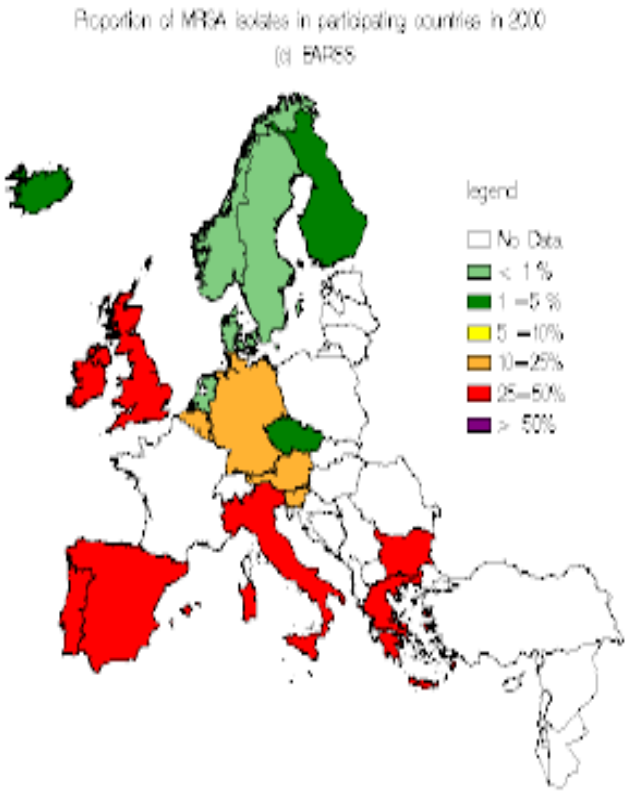
- **Výskyt MRSA je ve světě v současné době největší v USA (asi 60%), podobně v státech jižní Evropy a Velké Británie**

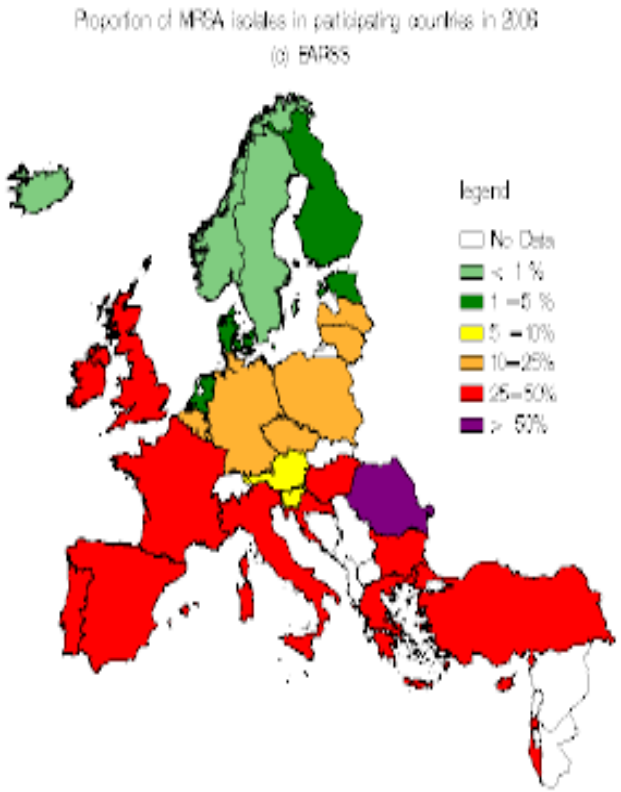
- **V ČR je zaznamenán vzestupný trend výskytu MRSA- ze 4% v r. 2000 na 16,1% v r. 2007 (podle údajů NRL pro antibiotika)**

- **Výskyt MRSA v ČR v invazivních infekcích je od roku 2000 sledován celoevropským systémem EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). www.earss.rivm.nl**

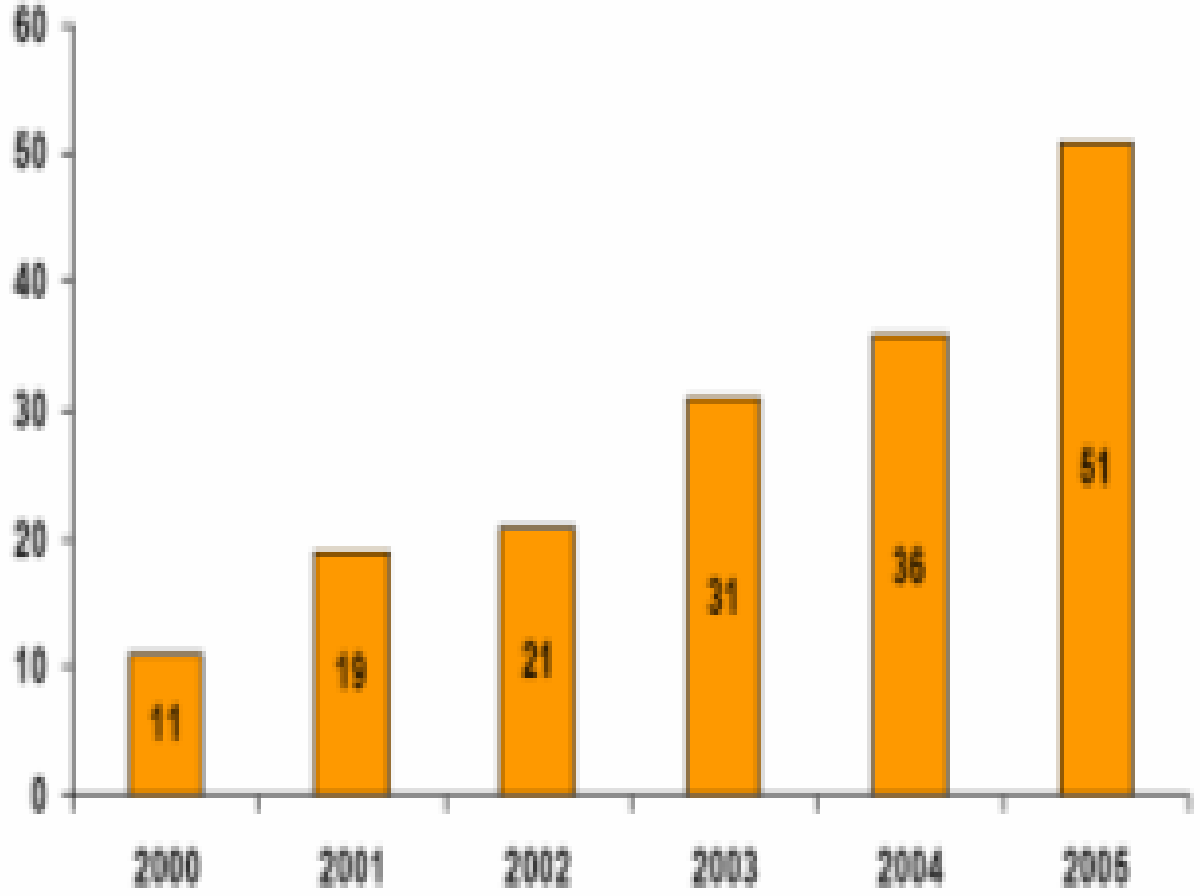
MRSA

2000 4,3%, 2006 13,2%, 2007 16,1%





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),