

Základy antimikrobiální terapie 4

Glykopeptidy a antibiotika pro terapii rezistentních G+ mikrobů MRSA, VRE

26. 3. 2013

Renata Tejkalová

Mikrobiologický ústav LF MU a FN 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...

Multirezistentní Gram+ patogeny

Staphylococcus aureus

- MRSA (ORSA)
- VISA/GISA, VRSA/GRSA

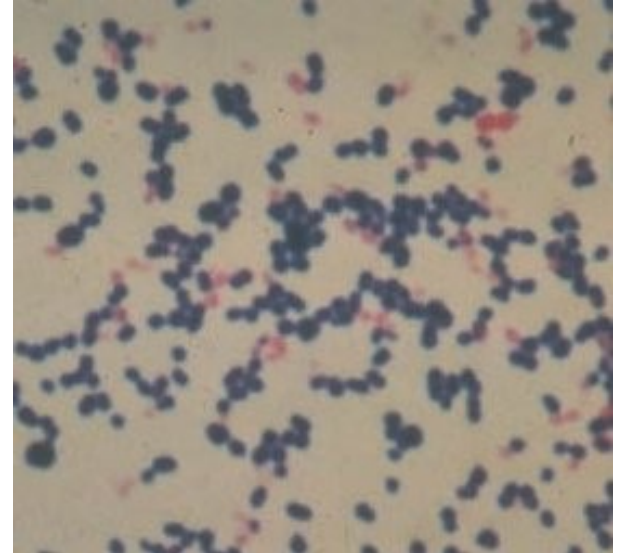
Enterococcus spp.

- VRE

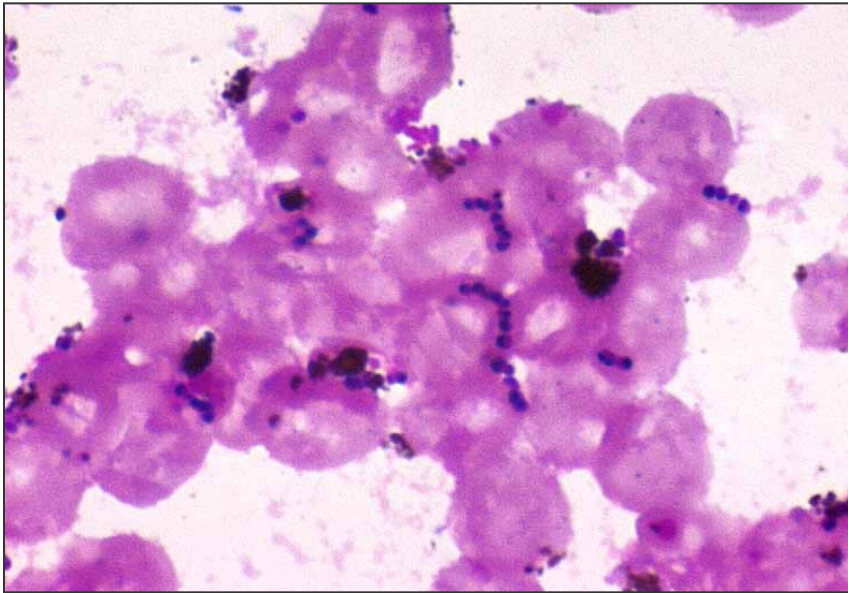
Clostridium difficile

- metronidazol-rezistentní CD

→ komunitní i nozokomiální infekce



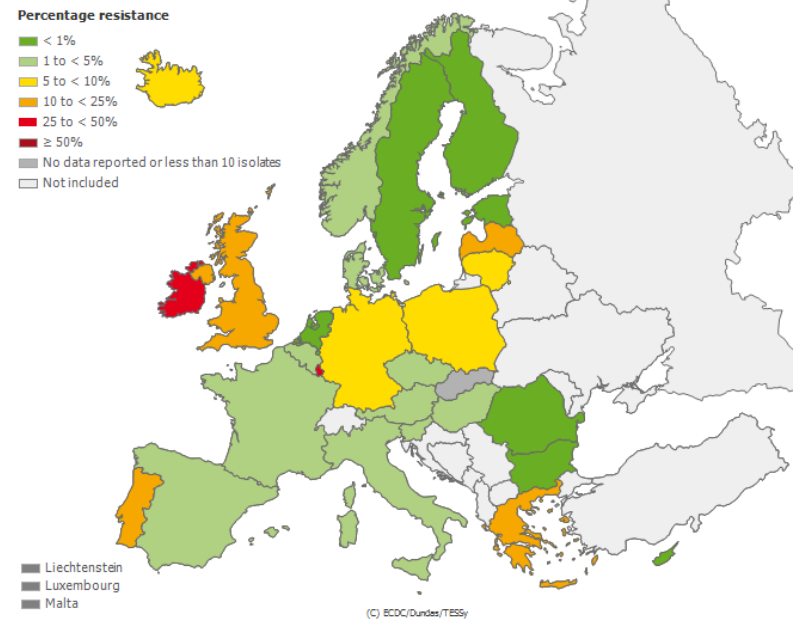
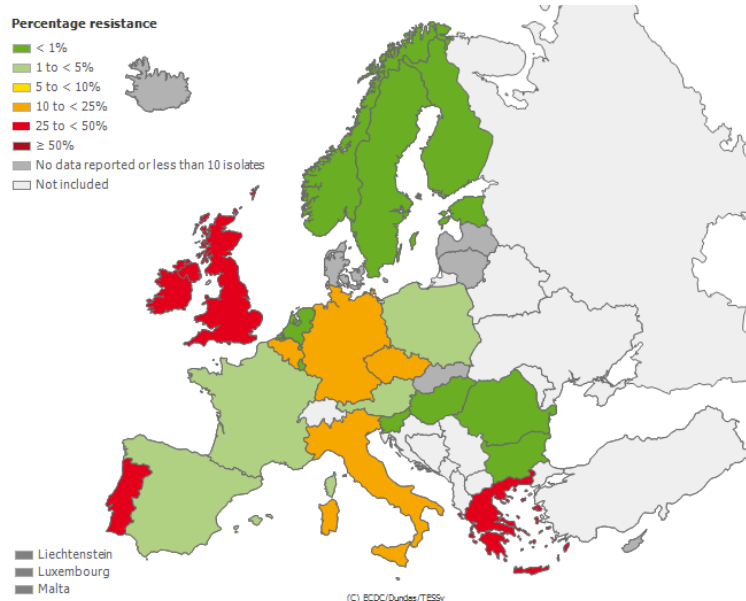
Enterococcus spp.



Enterococcus faecium a vankomycin

2005 14%

2010 5%



Enterokoky

Přirozeně rezistentní k CEFs, AZT, LINs, COT

E. faecalis: AMP, PIP > PEN, CARB >>> CEFs

E. faecium: ↓ afinita PBP → rezistence k β-laktamům

Rezistence ke glykopeptidům:

	Van-A	Van-B	Van-C
odolnost k	VAN, TEI	VAN	(VAN)
horiz. přenos	+++	++	-

Příčiny: GB: avoparcin kuřatům

US: užívání CEFs + dekontaminace GIT

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, 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**

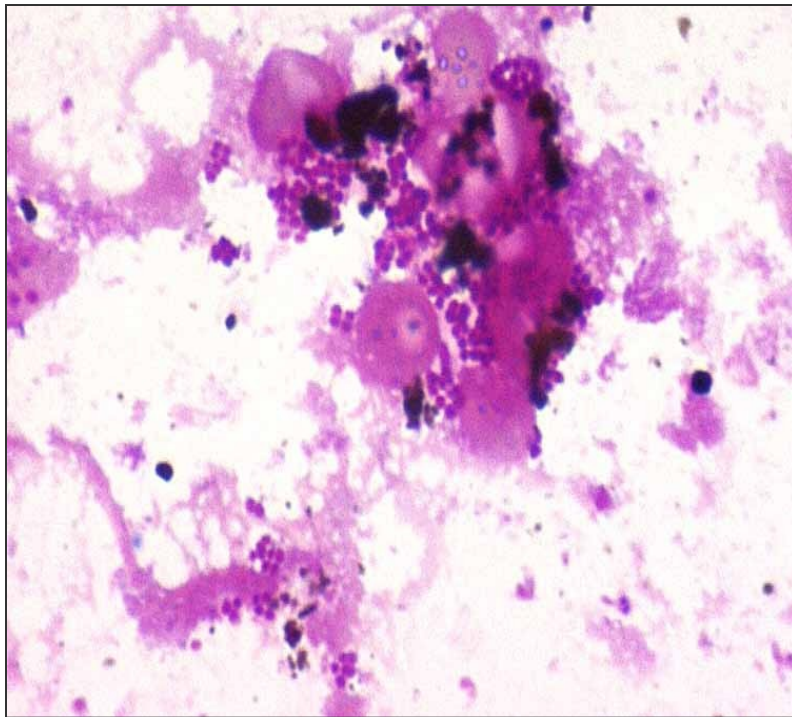
E. faecalis, E. faecium, fenotypy

- 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?

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

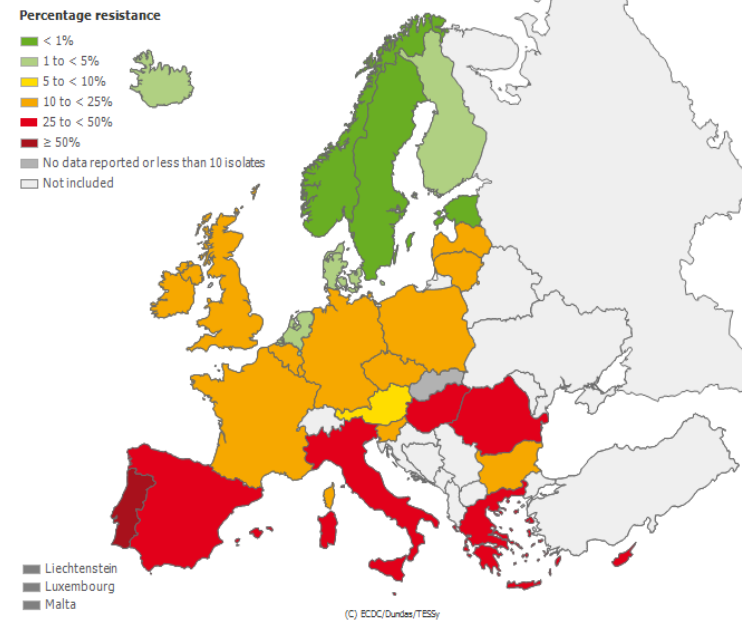
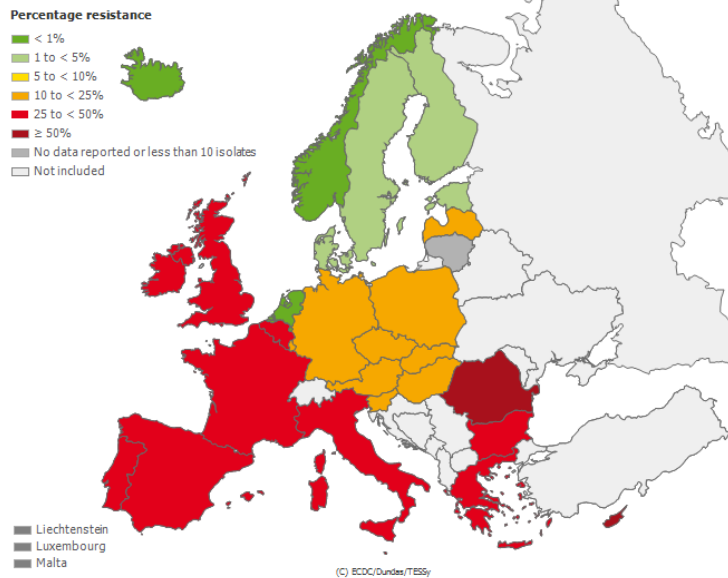
MRSA – výskyt dnes

- 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** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System).

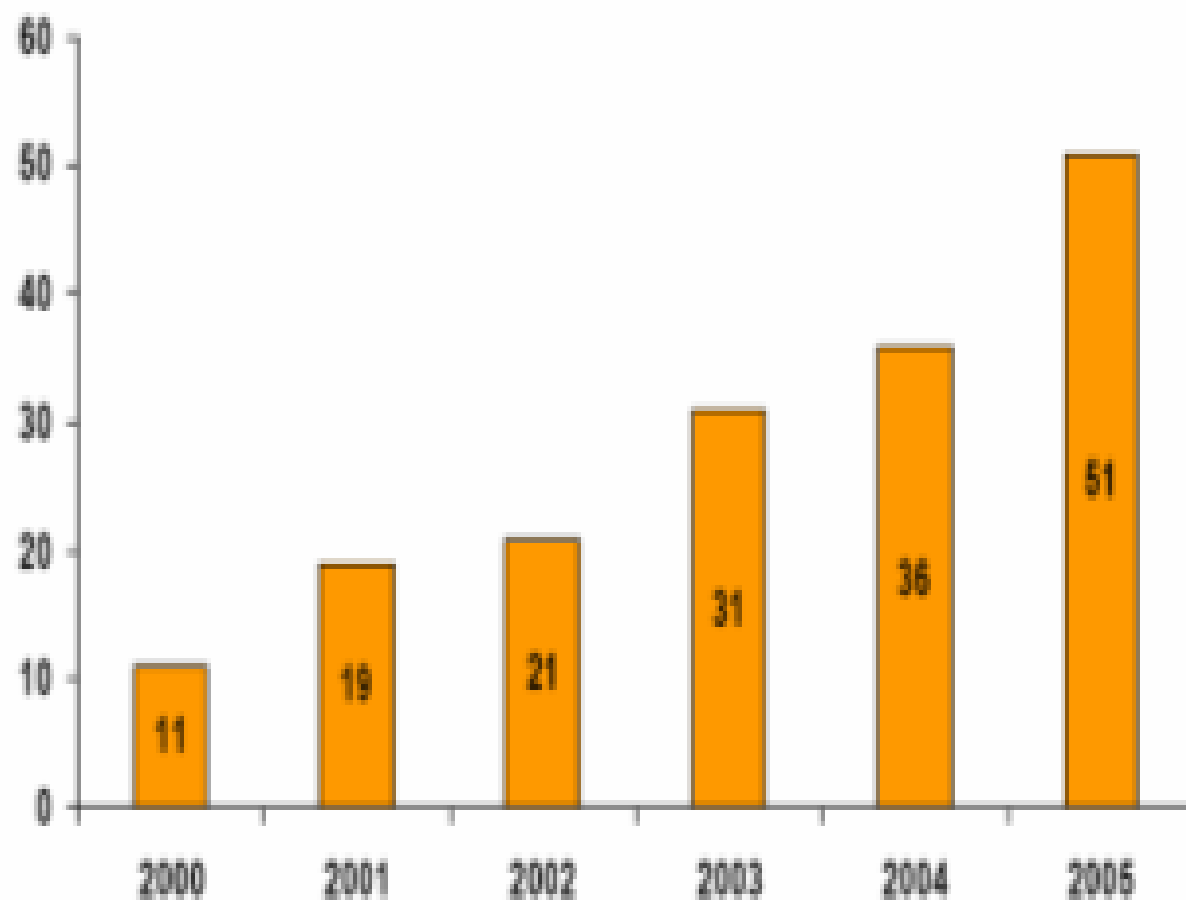
Staphylococcus aureus methicilin rezistentní (MRSA)

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),**

Dělení podle mechanismu účinku

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny (peptidoglykanu)

beta-laktamy

peniciliny
cefalosporiny
monobaktamy
karbapenemy

glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

Glykopeptidy

vankomycin (1956)

teikoplanin (1978)

Mechanismus účinku:

Inhibice syntézy peptidoglykanu buněčné stěny

Rezistence:

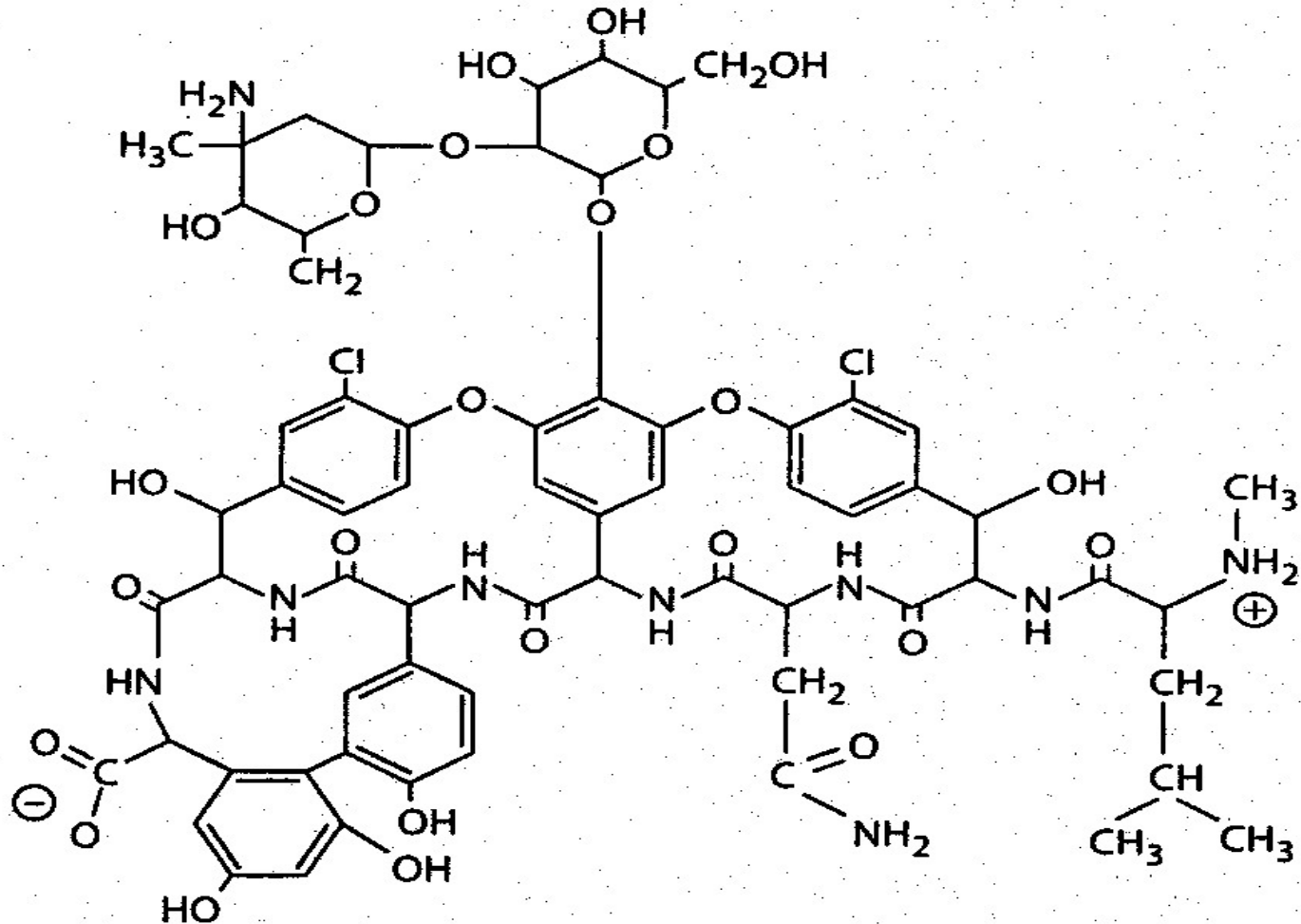
Vzniká obtížně, ne během léčby, částečně zkřížená

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

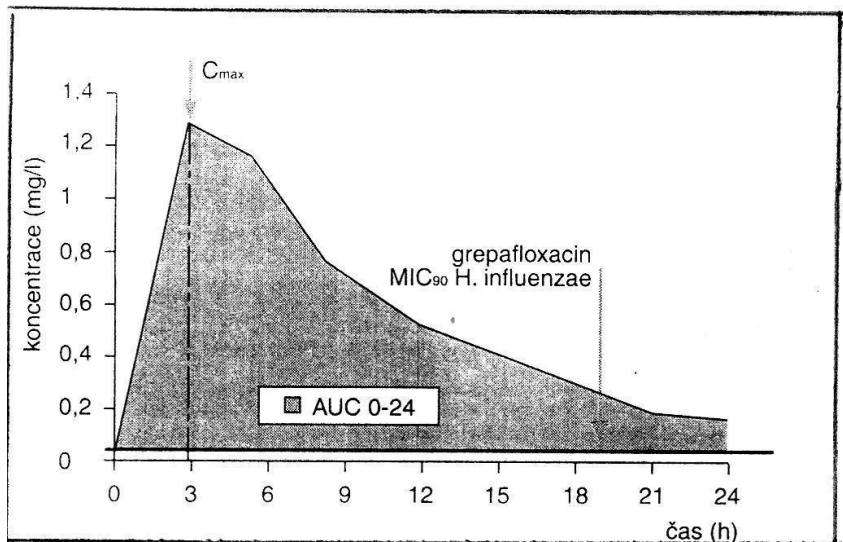
- **nevstřebává se z GIT**
- **distribuce odpovídající ECT**
- **55 % vazba na plasmatické proteiny (albumin)**
- **eliminační poločas : 4 – 6 hodin**
- **vylučování močí bez metabolizace**
- **PAE 1-3 hod**
-

Tkáňové koncentrace

Průnik do tkání je omezený

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

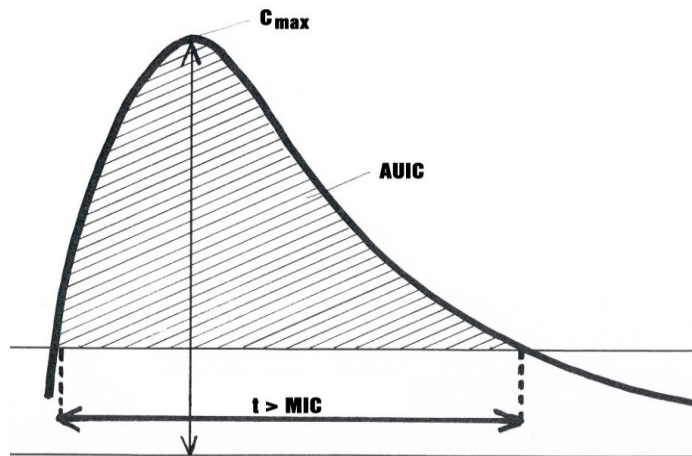
Antimikrobní účinnost koreluje



s hodnotou **poměru plochy pod křivkou v časovém období 0-24 hod (AUC) a minimální inhibiční koncentrací (MIC)**. **Poměr AUC/MIC = AUIC** (area under the inhibitory curve)

Vankomycin: PK/PD

- účinnost: $AUC/MIC > \text{time above MIC}$
→ režim $2x 1g \approx 4x 500 \text{ mg} \approx \text{kontinuální}$
- baktericidie není závislá na koncentraci



2 g/den při MIC 1 mg/l
→ $AUC/MIC = 250$ →
účinek nespolehlivý

Tkáňové infekce:
 $AUC/MIC \geq 400$

PAE 1-3 hod

Dávkování (normální fce ledvin)

Loading dose: 25-30 mg/kg

Dále: 15-20 mg/kg á 8-12 hod

1 g á 8 hod (při norm. funkci ledvin)

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

Děti: 20-40 mg/kg/den

Léčba CDI : 4 – 125 mg – (500) /den

Trough levels: 15-20 mg/l (10,1-13,5 $\mu\text{mol/l}$)

Nedostatečné dávky:

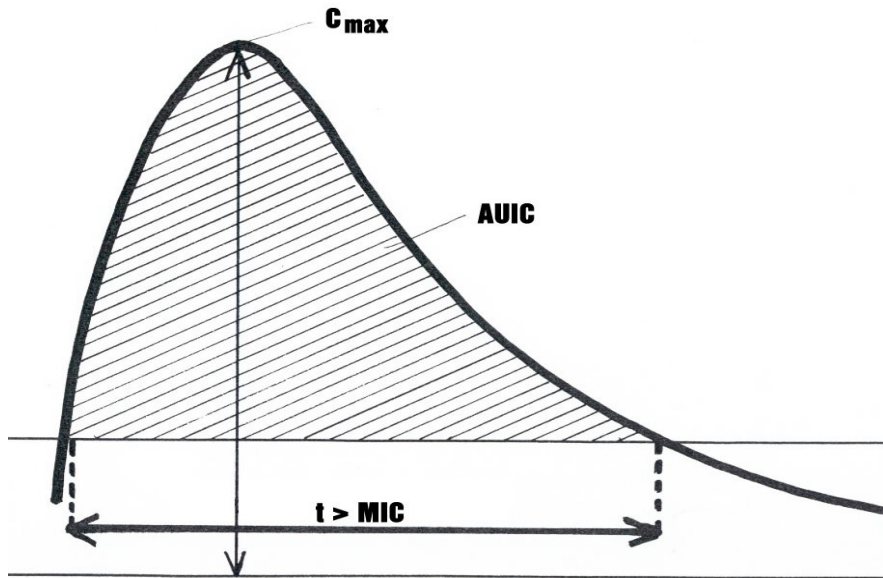
↑ doba potřebná k eradikaci bakterií

↓ pravděpodobnost vyléčení

↑ riziko úmrtí

Rybak et al. Am J Health Syst Pharm 2009; 66: 82-98

Měření hladin



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

Měření nejdříve po třetí dávce.

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

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

Nižší hladiny → riziko vzniku VISA.

Toxicita

- původně časté NÚ (nečistoty)
- nefrotoxicita, ototoxicita, zejména při současném podávání diuretik a AG
- 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)

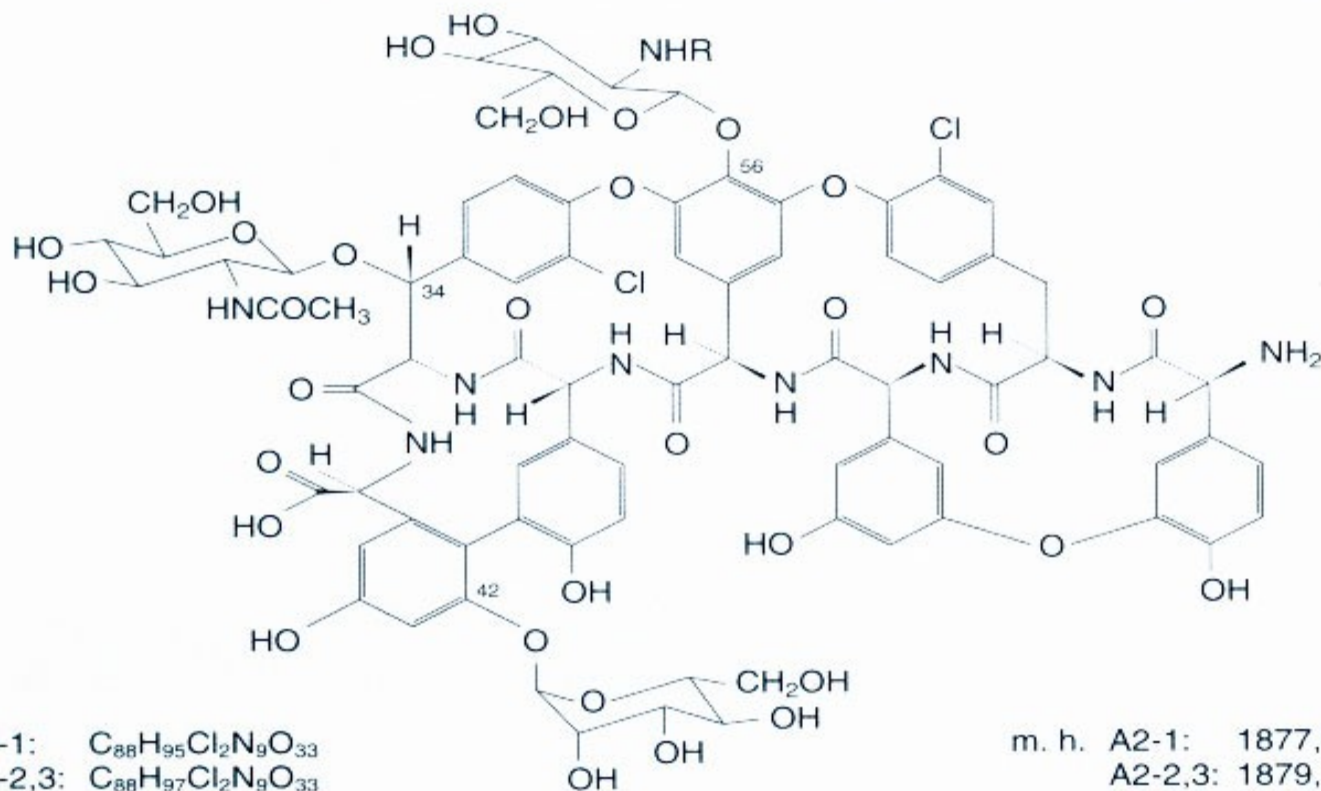
Teikoplanin (Targocid)

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, vylučování ledvinami > 95%

Velký PAE 2-10 hod

$V_d = 0,09 \dots 0,8 - 1,6$ 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 (3dávky), 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.

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 (CoNS, *S.haemolyticus*)
 - nižší pravděpodobnost vzniku R, možnost monitorace hladin, cena
- **Teikoplanin :**
 - 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

Bakteriostatická ATB proti G+:

Nejsou vhodná pro léčbu těžké sepsy, ale

- lepší průnik do tkání (i do buněk) ... $V_D \approx CTV$
- průnik i na sliznice (vč. ELF) ... VAP
- inhibice tvorby toxinů
- některá jsou i v orální formě

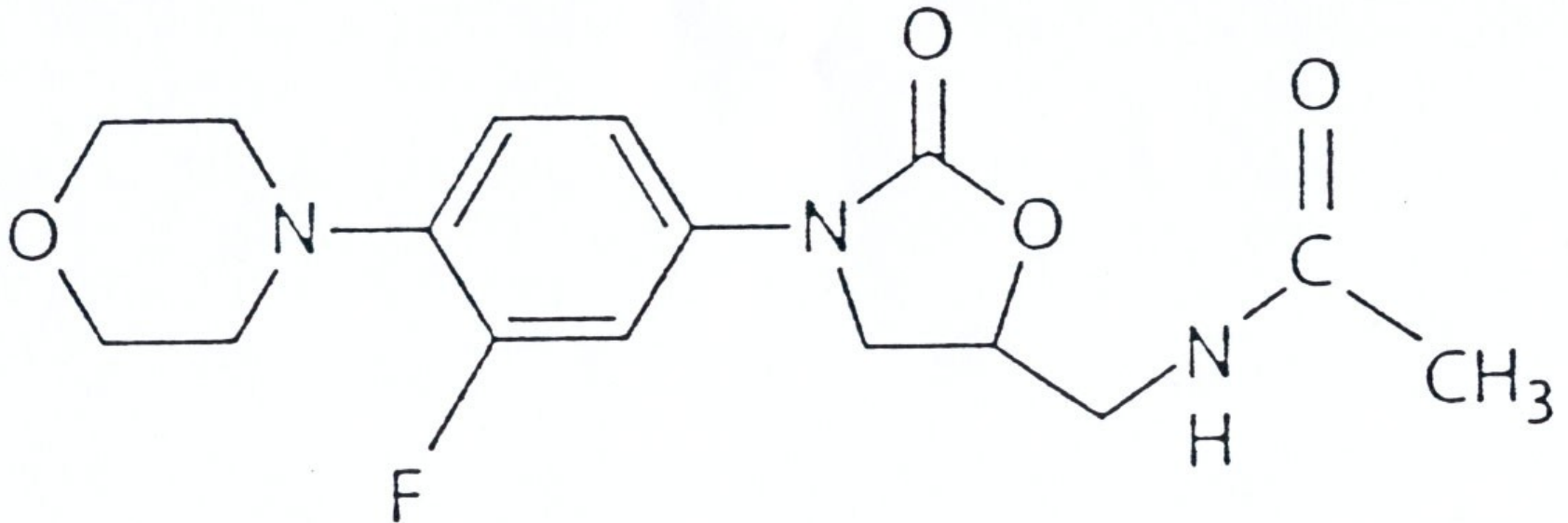
Linezolid (Zyvoxid) – registr. pro CAP, HAP, SSTI.
MRSA, enterokoky, streptokoky; i.v. = p.o.

Tigecyklin (Tygacil) – registrován pro SSTI a NBI.
MRSA, enterokoky, β -hemol. streptokoky

Cotrimoxazol – účinný proti MRSA; i.v. = p.o.

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)

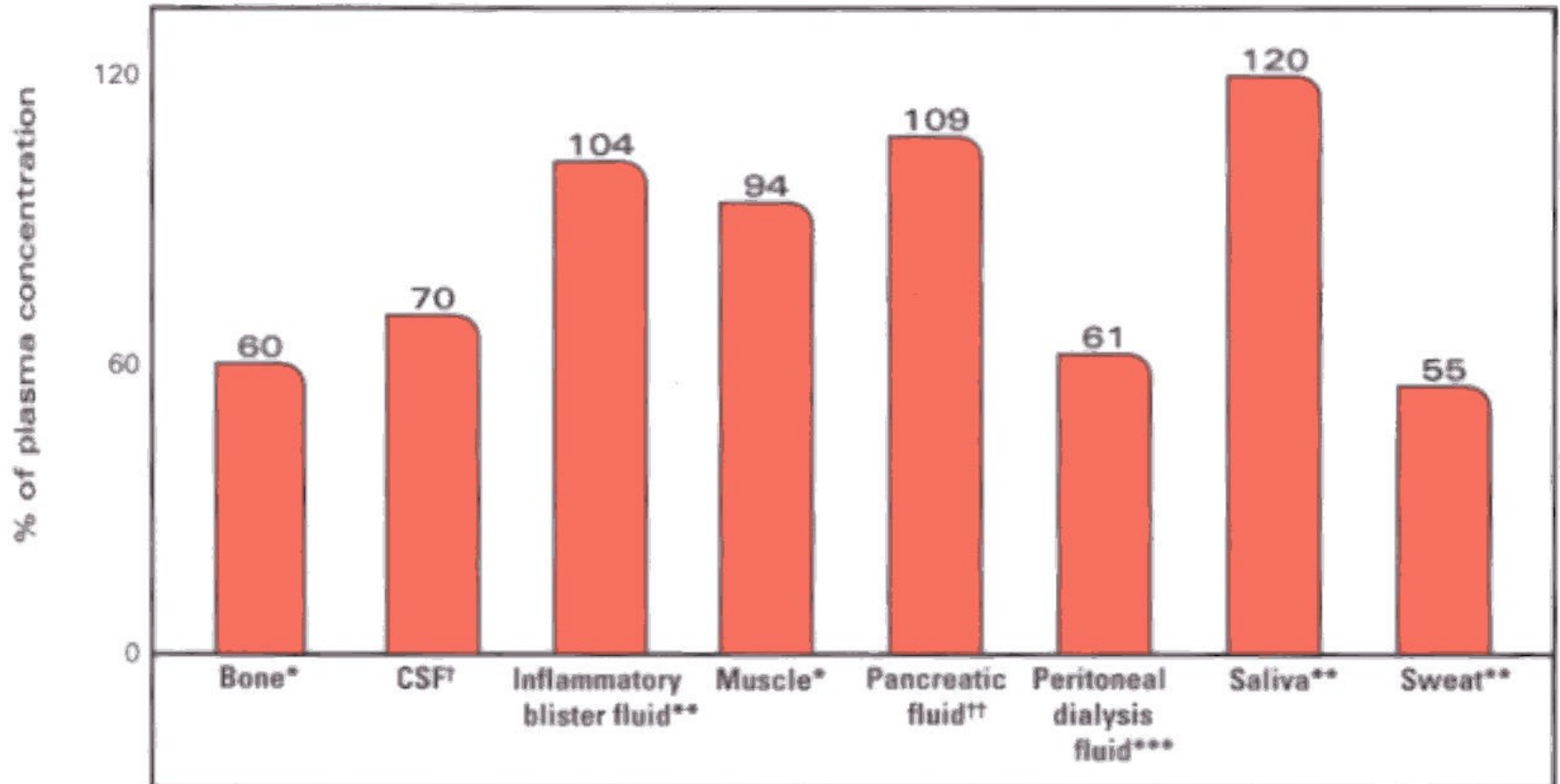
vazba na bílkoviny 31%

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 !

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

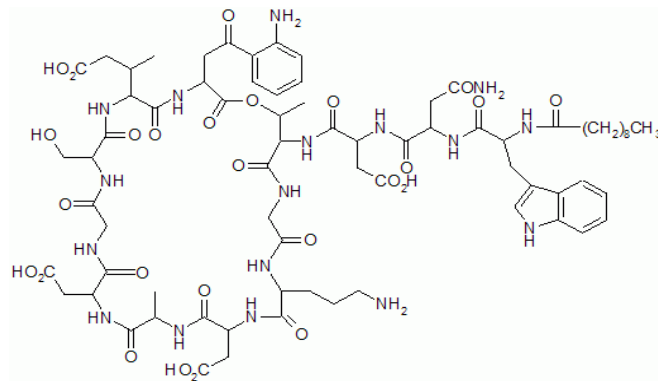
Nevýhody:

- omezené spektrum indikací
- rigidní dávkovací schéma
- vysoká cena

Další baktericidní ATB proti G+:

Daptomycin (Cubicin)

- cyklický lipopeptid (\approx COL)
- registrován pro SSTI a RIE
- není účinný u pneumonií !
- dávkování 4-6 (-10) mg/kg 1x denně i.v.
- V_D 0,1 l/kg; $T_{1/2}$ 8 hod; vyluč. močí; nemetabol.



Ceftarolin (Zinforo)

- cefalosporin V. generace
- registrován pro SSTI a CAP (neobchodován v ČR)
- dávkování 600 mg á 12 hod (rigidní ?), i.v.
- V_D 0,25 l/kg; $T_{1/2}$ 2,5 hod; vyluč. močí; nemetabol.