

# **Základy antimikrobiální terapie 5**

## **Glykopeptidy, MRSA, VRE**

**1. 4. 2014**

**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

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:

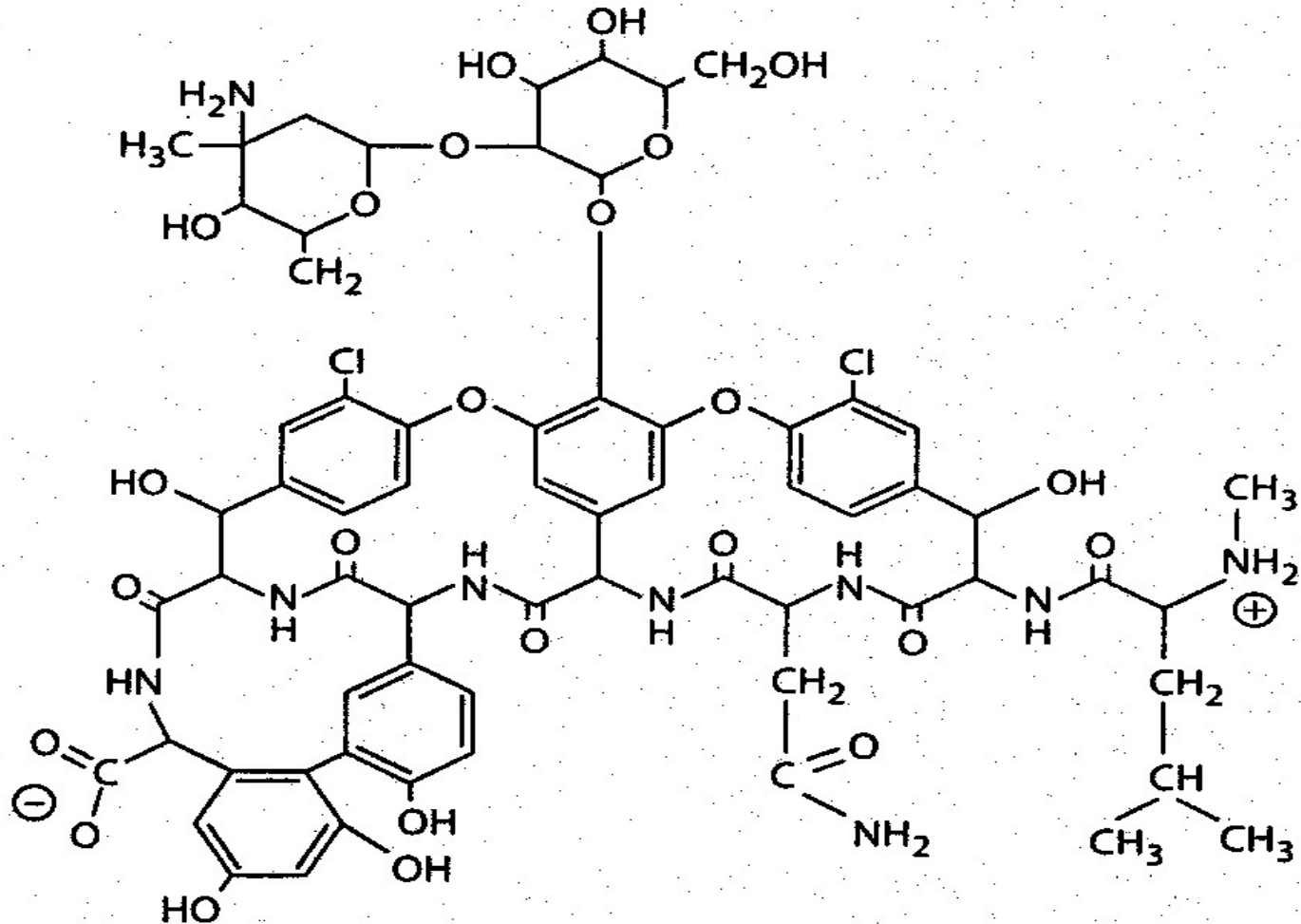
Vzniká obtížně, ne během léčby, částečně zkřížená

# Účinnost glykopeptidů

- stafylokoky
- streptokoky beta hemolytické
- korynebakteria
- peptostreptokoky
- propionibakteria
- klostridia
- aktinomycety
- enterokoky
- strept. alfa hemol.
- listérie
- Stafylokoky
- *Staph. haemolyticus*
- *Lactobacillus*
- *Leuconostoc*
- *Erysipelothrix*
- *Pediococcus*

# Vankomycin (Edicin)

*Amycolatopsis orientalis (Streptomyces orientalis)*



# Vankomycin: Pk, Pd

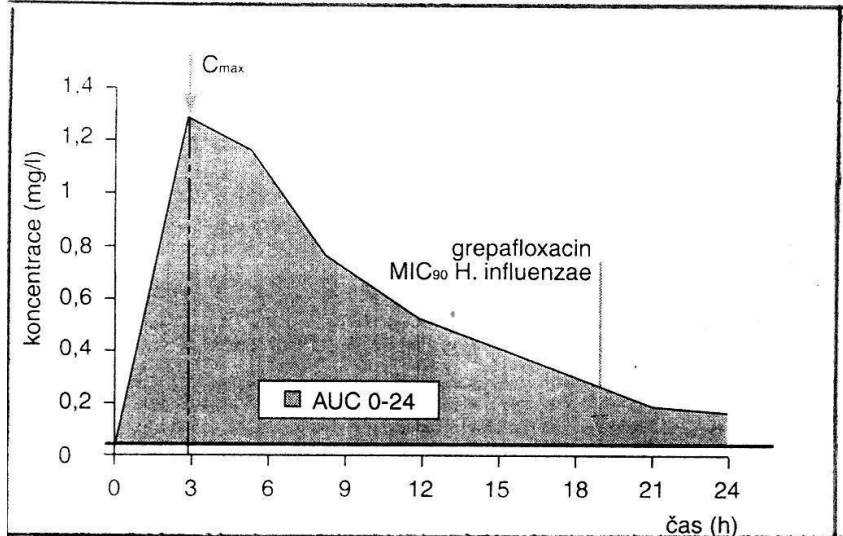
- **nevstřebává se z GIT**
- **distribuce odpovídající ECT**
- **55 % vazba na plasmatické proteiny (albumin)**
- **eliminační poločas : 4 – 6 hodin**
- **vylučování močí bez metabolizace**
- **PAE 1-3 hod**
-

# 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

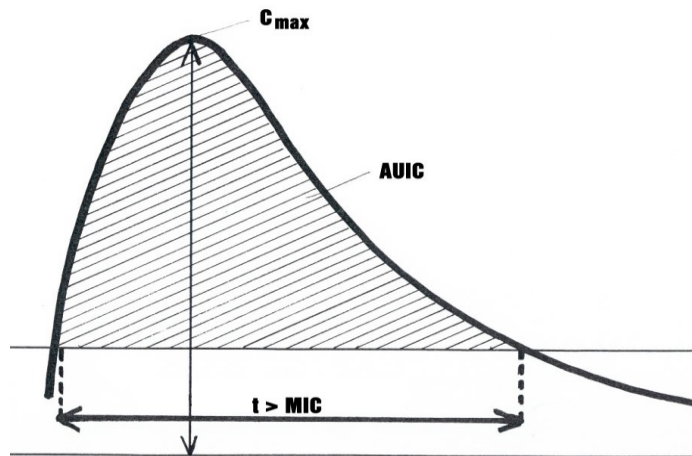


s hodnotou **poměru plochy pod křivkou v časovém období 0-24 hod (AUC) a minimální inhibiční koncentrací (MIC)**. **Poměr AUC/MIC = AUIC** (area under the inhibitory curve)



# Vankomycin: PK/PD

- účinnost:  $AUC/MIC > \text{time above MIC}$   
→ režim 2x 1g  $\approx$  4x 500 mg  $\approx$  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 µmol/l)

Nedostatečné dávky:

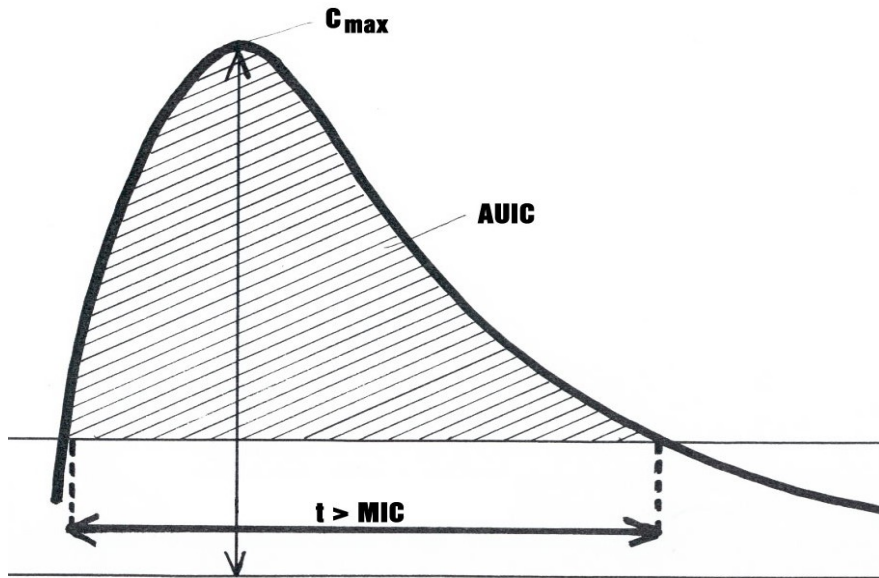
↑ doba potřebná k eradikaci bakterií

↓ 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

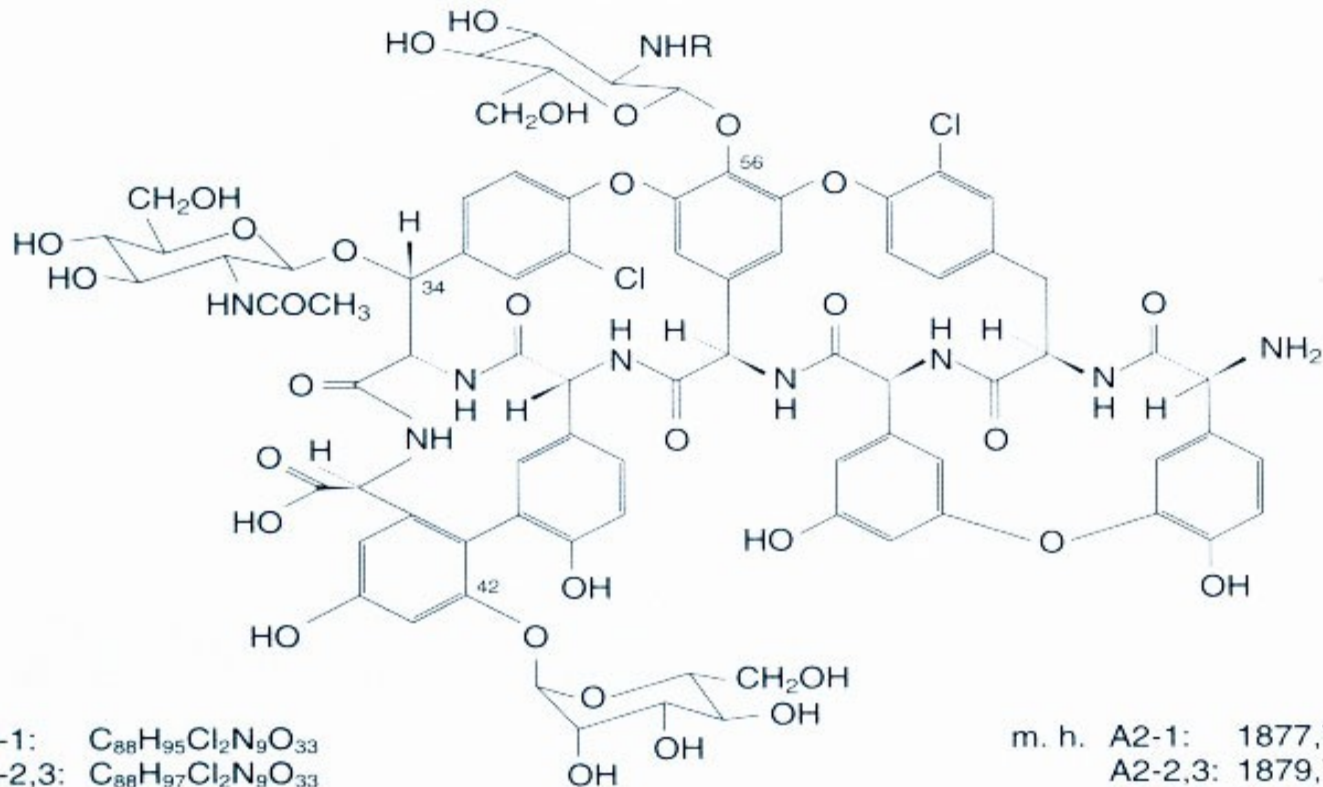
**nutno podávat v pomalé infúzi (1g v 500 ml FR, kapat 60 min)**

# Teikoplanin (Targocid)

*Actinoplanes 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<sub>(156)</sub>-OH



A2-1: C<sub>88</sub>H<sub>95</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>33</sub>  
 A2-2,3: C<sub>88</sub>H<sub>97</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>33</sub>  
 A2-4,5: C<sub>89</sub>H<sub>99</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>33</sub>  
 A3: C<sub>72</sub>H<sub>68</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>28</sub>

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 (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.

## 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 (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

# 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

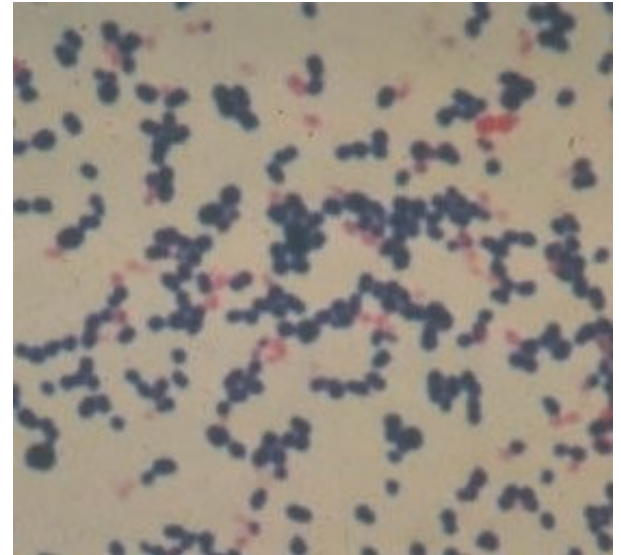
## *Enterococcus spp.*

- VRE

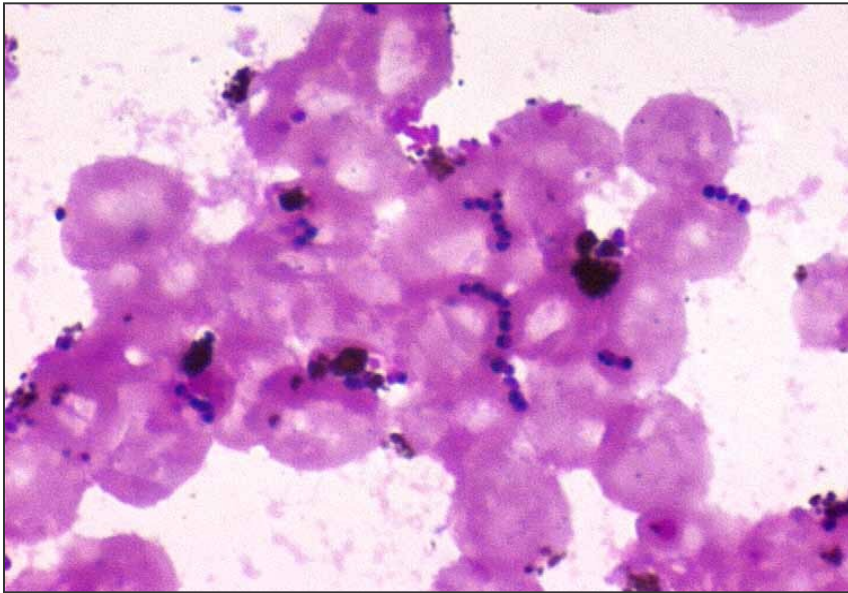
## *Clostridium difficile*

- metronidazol-rezistentní CD

→ komunitní i nozokomiální infekce



# *Enterococcus* spp.



# Enterokoky

Relativně málo patogenní

Přirozeně rezistentní k CEFs, AZT, LINs, COT

*E.faecium*: rezistence ke všem  $\beta$ -laktamům

Rezistence ke glykopeptidům:

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

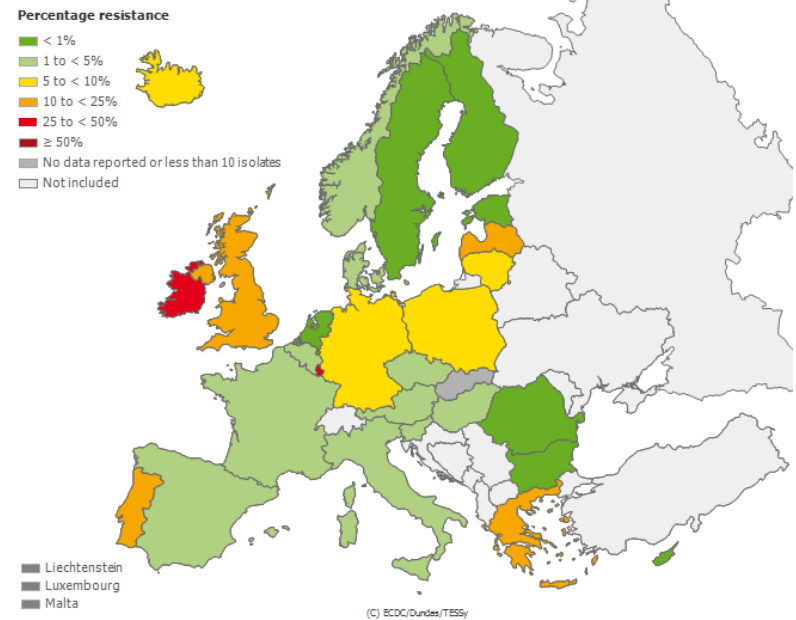
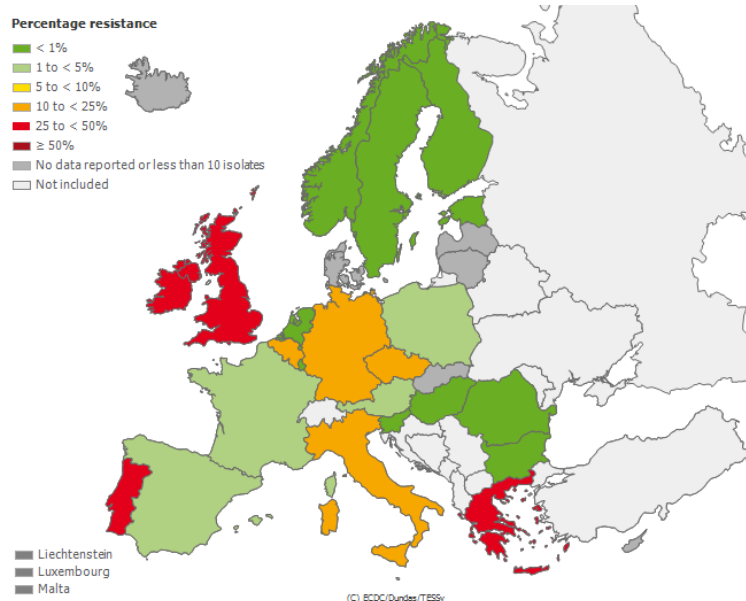
Příčiny: GB: avoparcin kuřatům

US: užívání CEFs + dekontaminace GIT

# *Enterococcus faecium* a vankomycin

2005 14%

2011 8%



# Vankomycin rezistentní enterokoky

- Poprvé zachyceny v r. 1986 na hematologických odděleních a transplantačních jednotkách v USA
- V ČR první záchyt v r. 1997 u pacientů na hematologické 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)



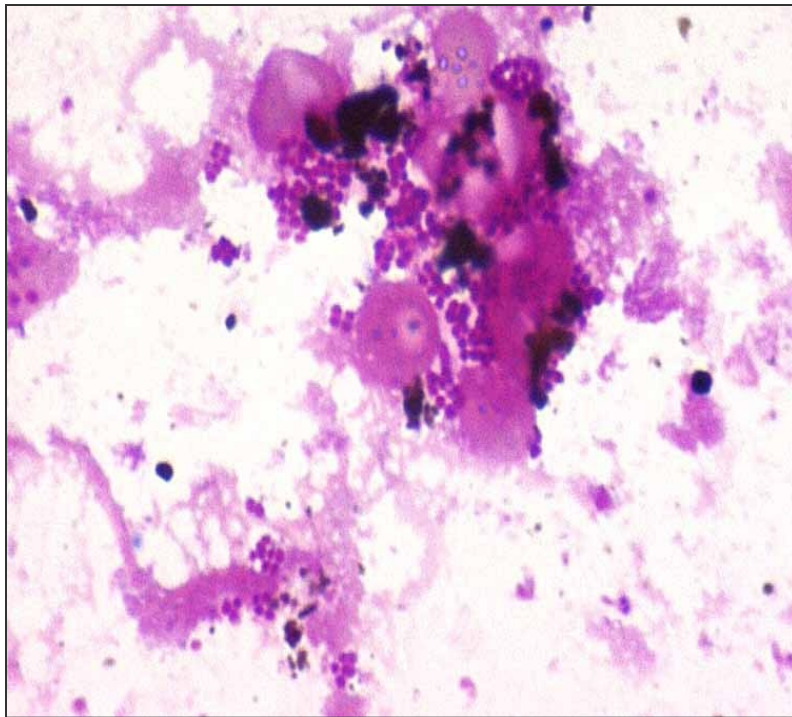
## ***E. faecalis, E. faecium, fenotypy***

- 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?

# *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 Chromosome 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 nosokomiálních, je vysoce mobilní-šíří se horizontálním přenosem. Je patrně odpovědný za nárůst prevalence MRSA v dnešní době



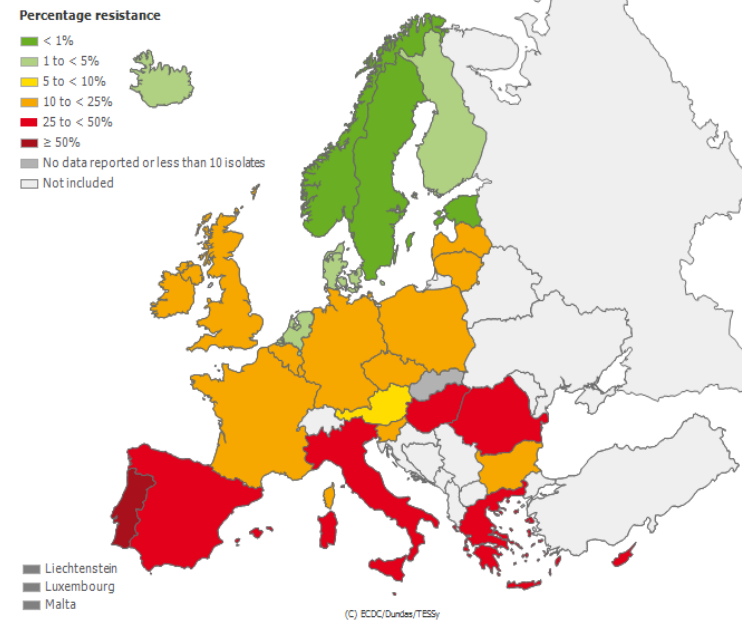
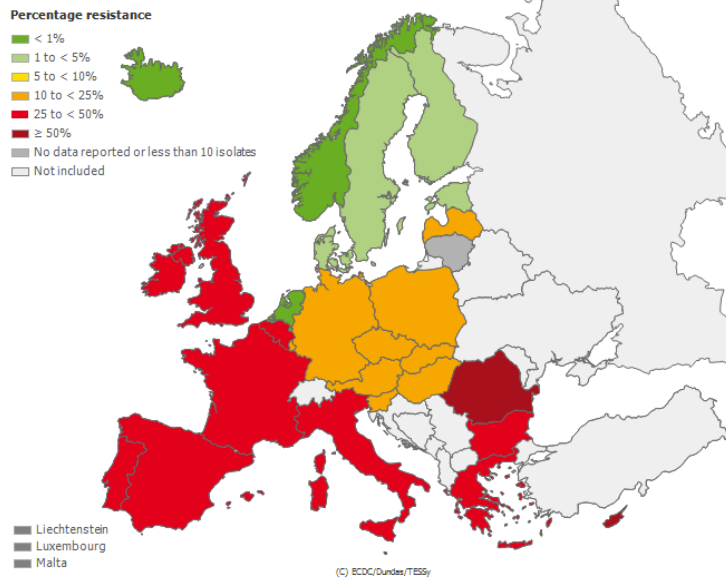
# MRSA – výskyt dnes

- 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).

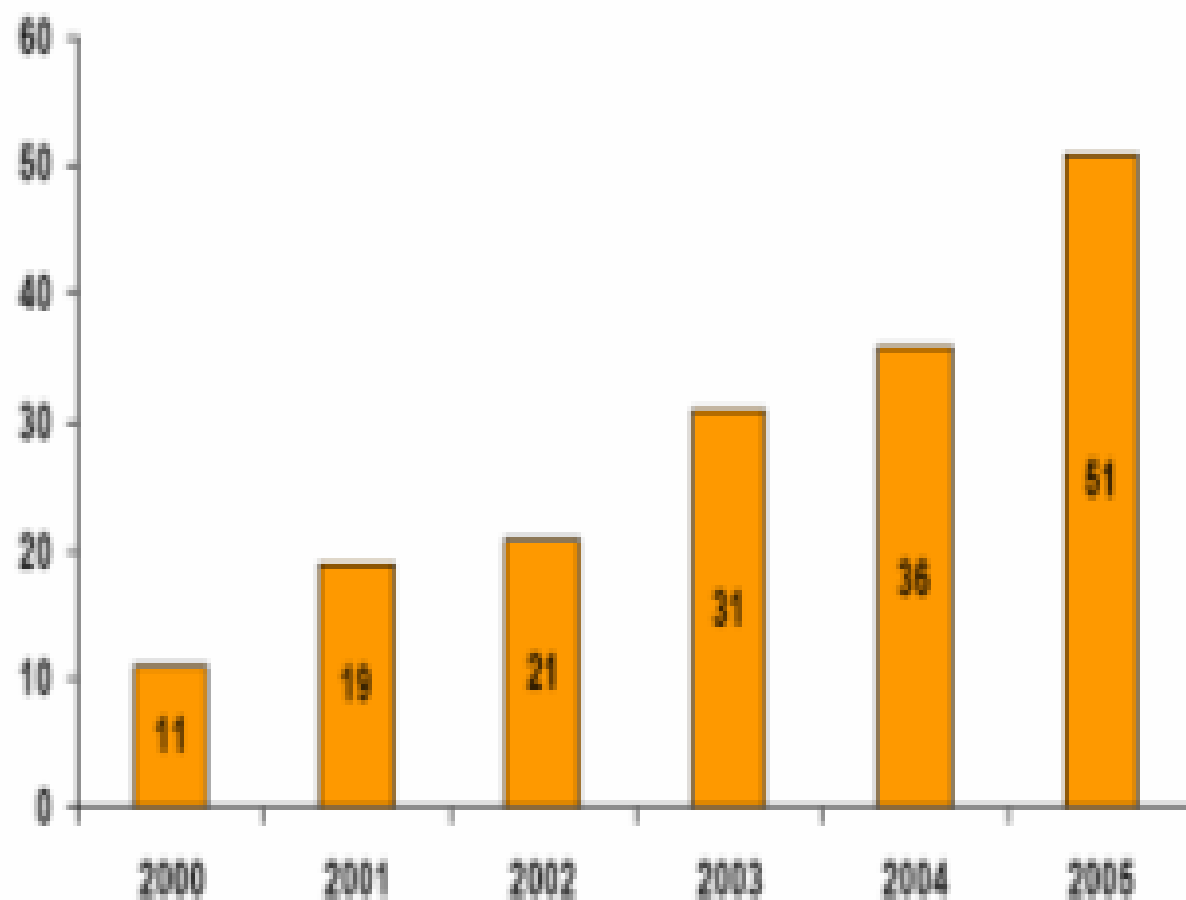
# *Staphylococcus aureus* methicilin rezistentní (MRSA)

2005 13%

2011 14%



## 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

nepřímý

operační nástroje,  
diagnostické přístroje  
léčebné roztoky,  
injekční stříkačky,  
biologické preparáty

# 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

**Ceftarolin** (Zinforo) i.v.,

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