

Základy antimikrobiální terapie 5

Glykopeptidy, MRSA, VRE

31. 3. 2015

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

Účinek:

převážně baktericidní proti většině G+ aerobních i anaerobních bakterií

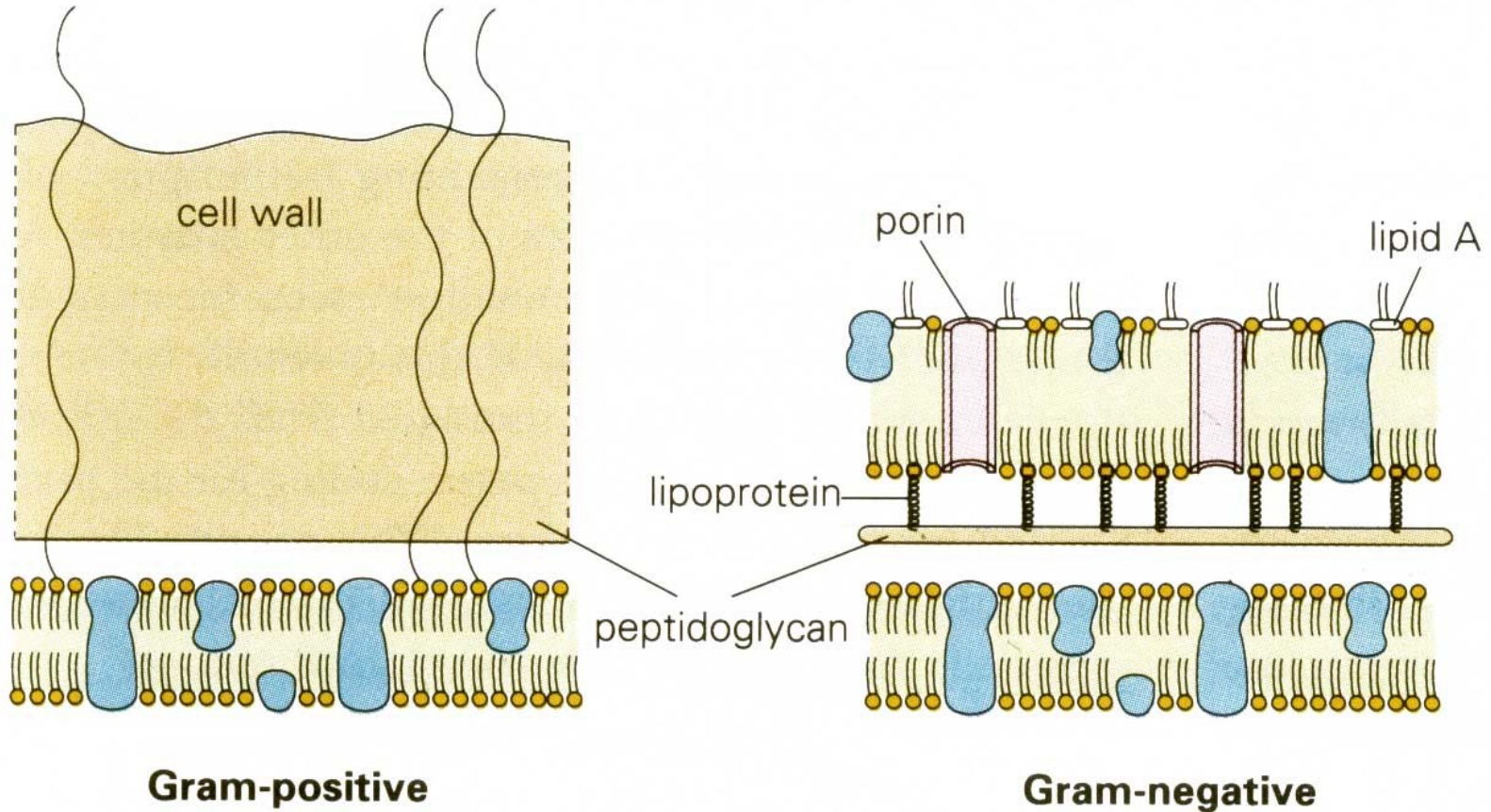
Rezistence:

vzniká obtížně, ne během léčby, částečně zkřížená

Cílová struktura: peptidoglykan

β -laktamy inhibují specializovaný enzym (transpeptidázu)

glykopeptidy blokují esenciální substrát

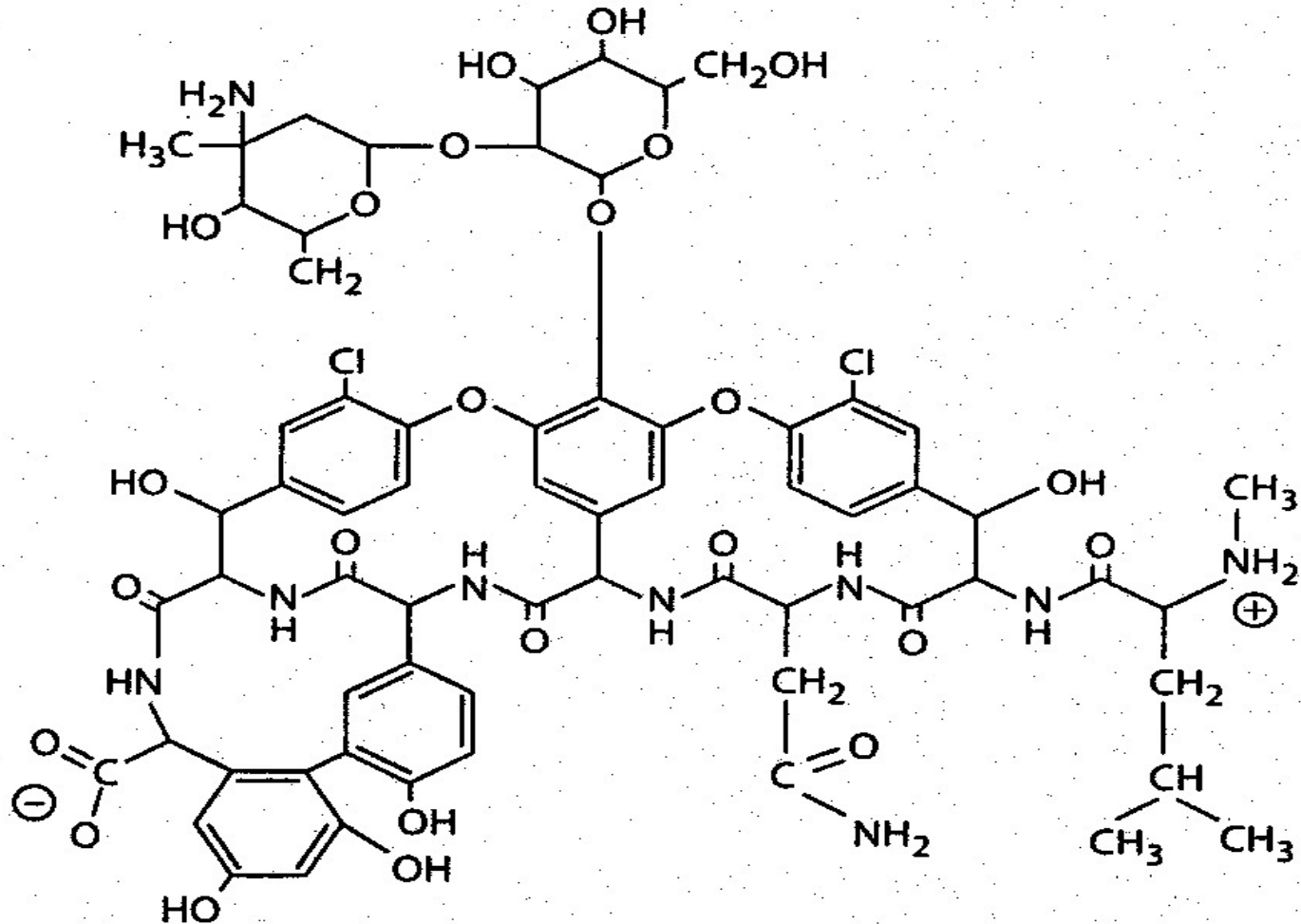


Účinnost glykopeptidů

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

Vankomycin (Edicin)

Amycolatopsis orientalis (Streptomyces orientalis)



Vankomycin: Pk, Pd

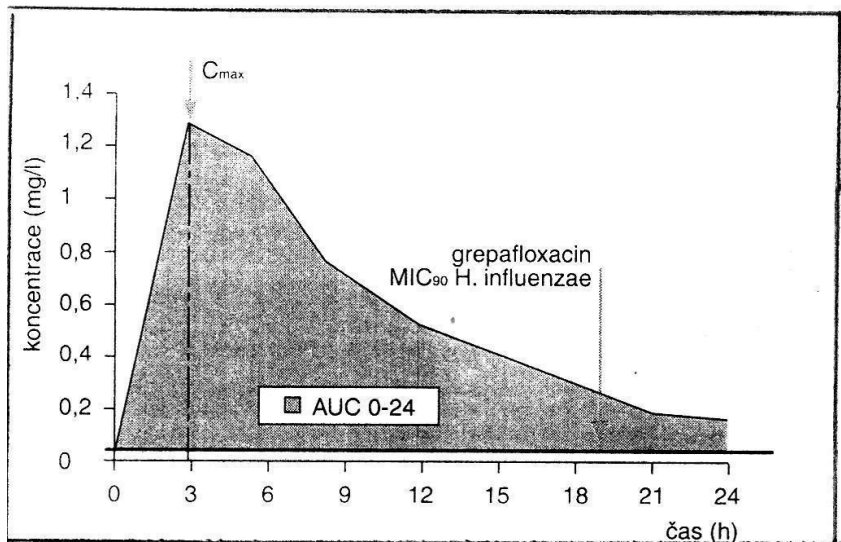
- nevstřebává se z GIT
- distribuce odpovídající ECT (V_d 0,6 l/kg)
- 55 % vazba na plasmatické proteiny (albumin)
- Eliminační (biologický) poločas : 4 – 6 hodin
- vylučování močí
- bez metabolizace
- PAE 1-3 hod

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 %

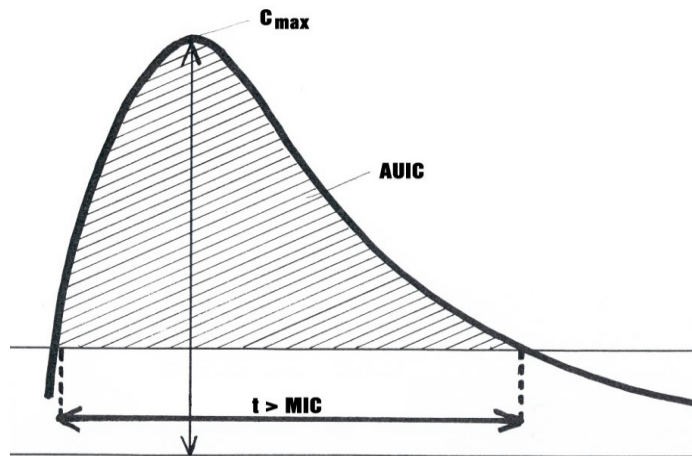
Plocha pod křivkou



Antimikrobiální 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 $2 \times 1g \approx 4 \times 500 \text{ mg} \approx \text{kontinuální}$
- baktericidie není závislá na koncentraci

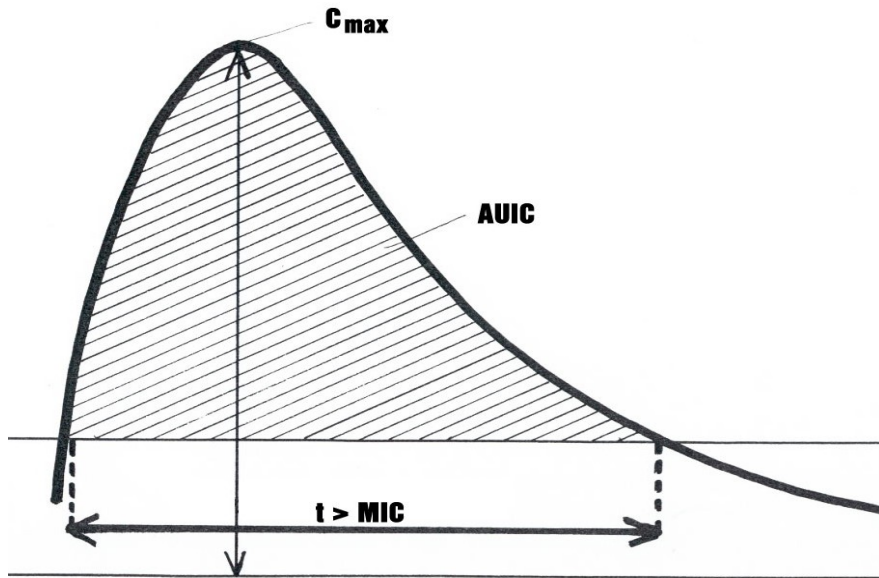


2 g/den při MIC 1 mg/l
→ $AUC/MIC = 250$ →
účinek nespolehlivý

Tkáňové infekce:
 $AUC/MIC \geq 400$

PAE 1-3 hod

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.

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

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

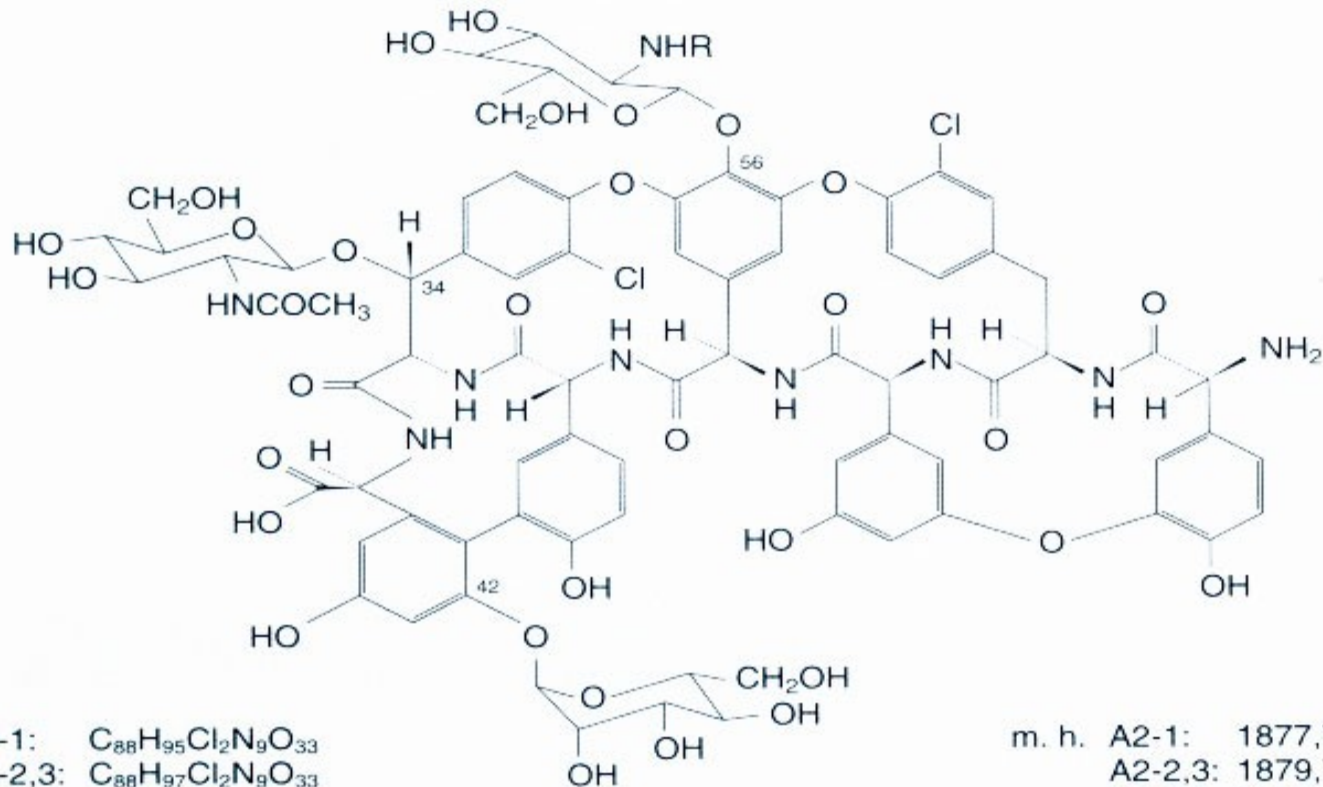
nutno podávat v pomalé infúzi (1g v 500 ml FR, kapat 60 min)

Teikoplanin (Targocid)

Actinoplanes teichomyceticus

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.

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

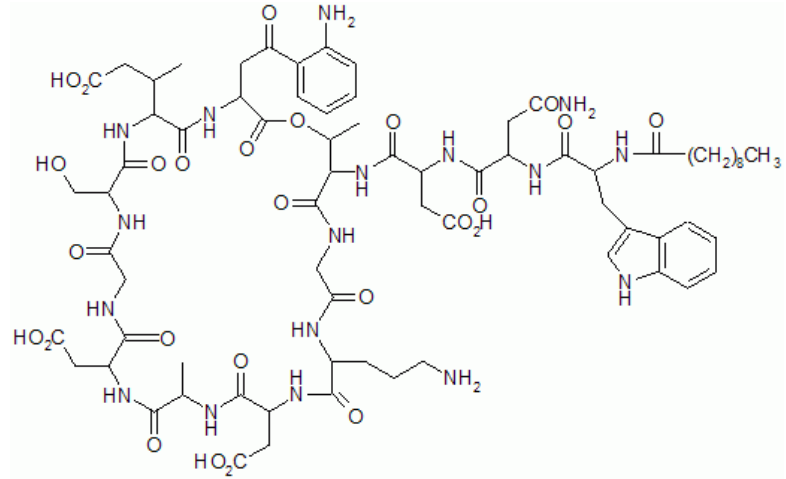
Teicoplanin je lepší pro:

doléčení

ambulantní léčbu

Daptomycin (Cubicin)

- cyklický lipopeptid
- 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



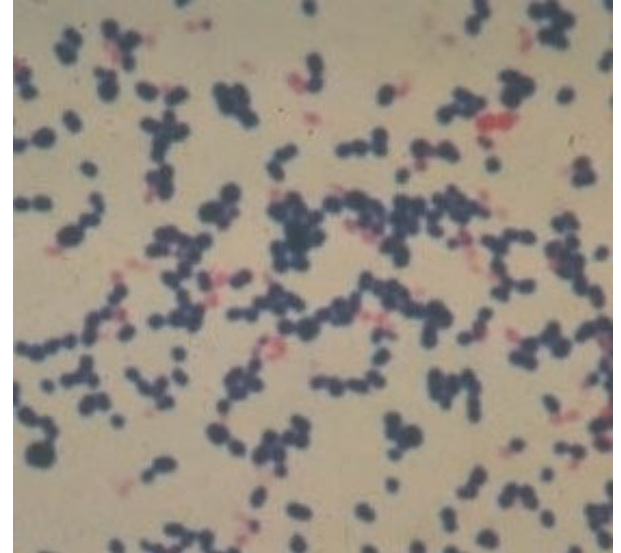
Multirezistentní Gram+ patogeny

Staphylococcus aureus

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

Enterococcus spp.

- VRE



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 hematonekologické 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

Enterokoky

Relativně málo patogenní

Přirozeně rezistentní k CEFs, AZT, LINs, COT

E.faecium: rezistence ke všem β -laktamům

Rezistence ke glykopeptidům:

Van-A	Van-B	Van-C
VAN,TEI	VAN	(VAN)

Přenos:	+++	++	-
---------	-----	----	---

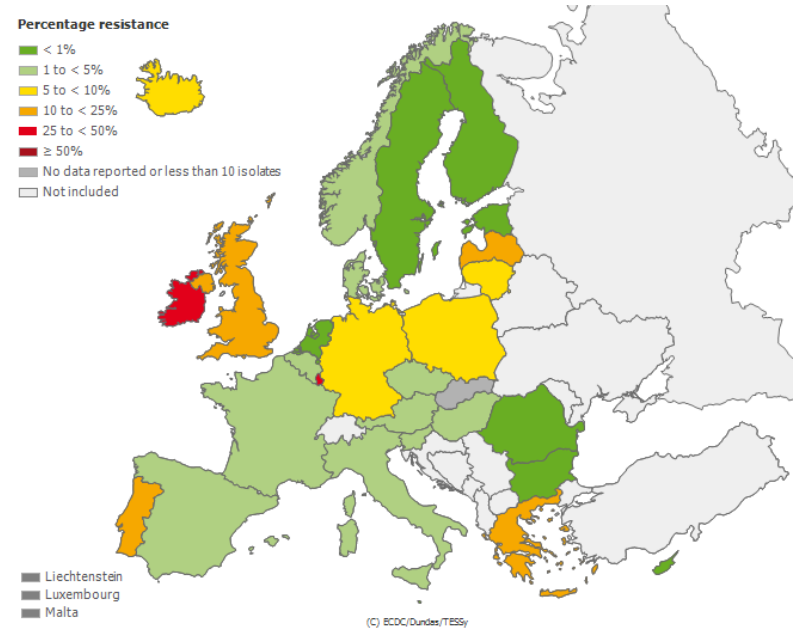
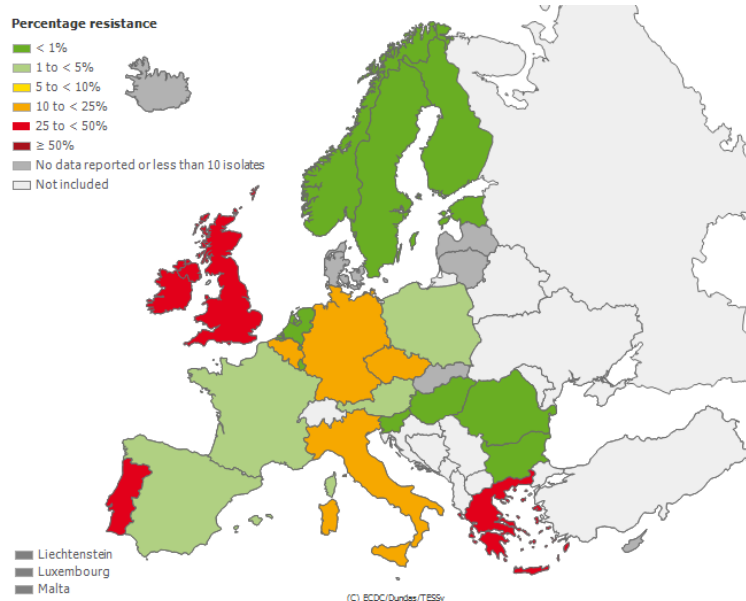
Příčiny: rezistence ke GP: avoparcin kuřatům

US: užívání CEFs + dekontaminace GIT

Enterococcus faecium a vankomycin

2005 14%

2013 9%



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 dříve streptogramin quinupristin/dalfopristin (Synercid)

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

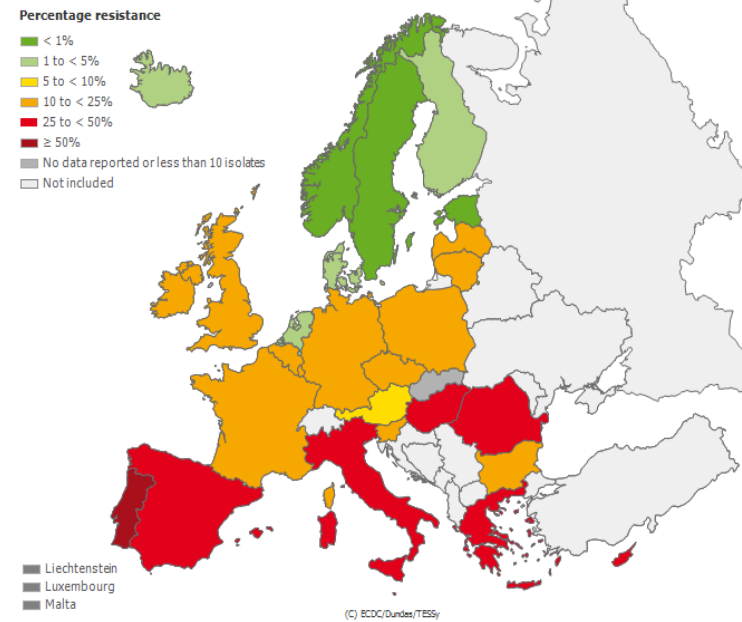
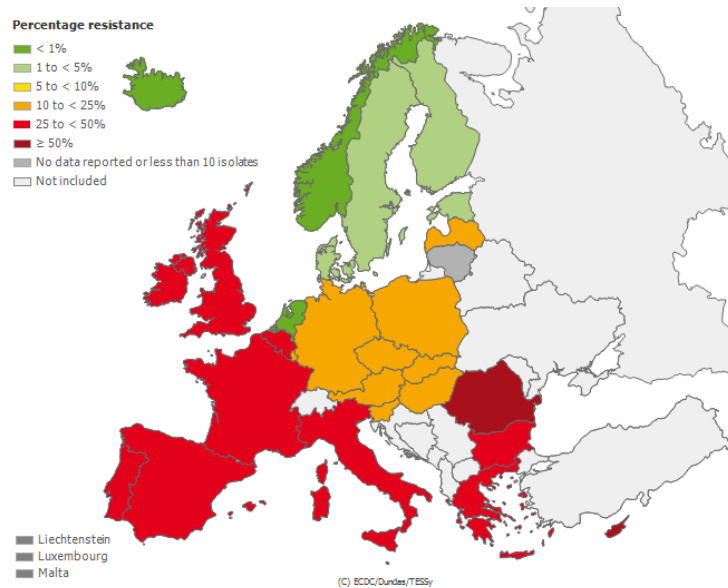
MRSA – výskyt dnes

- 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 **14% v r. 2013** (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).

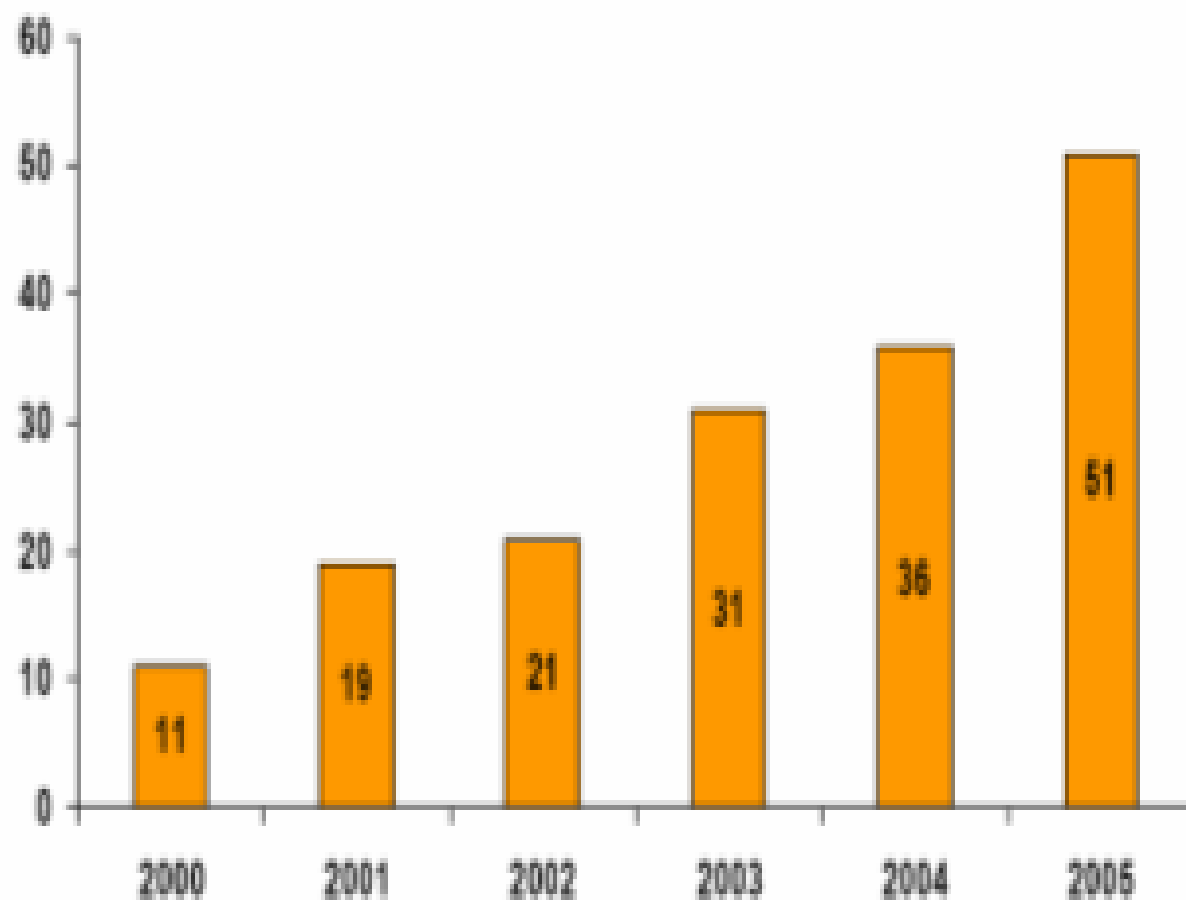
Staphylococcus aureus methicilin rezistentní (MRSA)

2005 13%

2013 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

Komunitní pneumonie PVL-STAU

je výjimečná nemoc, která vyžaduje neobvyklý léčebný postup

Diagnostika PVL-STAU pneumonie:

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

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)**,