

Základy antimikrobiální terapie 5

Glykopeptidy MRSA, VRE

3. 4. 2018

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 a Lipoglykopeptidy

1953 **vankomycin** (*Streptomyces orientalis*, nyní *Amycolatopsis orientalis*)

1955 jeho výroba, toxické antibiotikum s řadou příměsí –omezené užití

80tá léta - renezance vankomycinu, vyčištěné antibiotikum, možné užívat i pro dialýzu

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

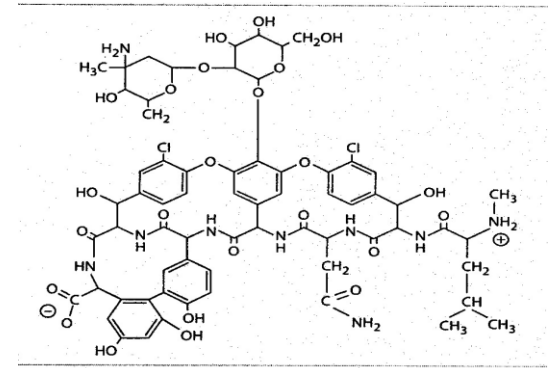
Pouze pro G⁺ bakterie, velká molekula nedovolí průnik do G⁻ bakterií

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

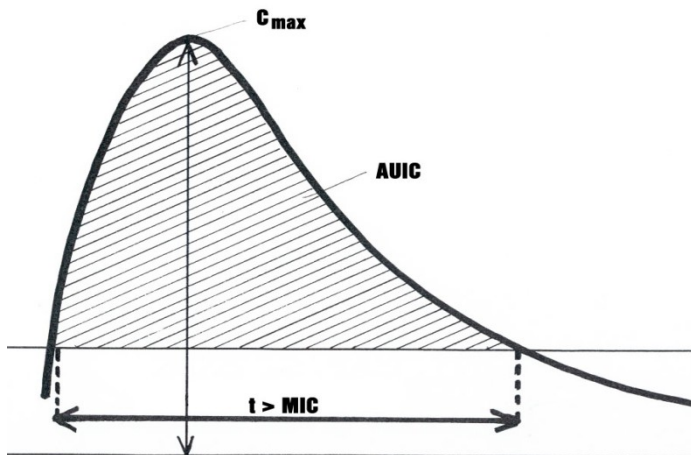
Tkáňové koncentrace

Průnik do tkání je omezený

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

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



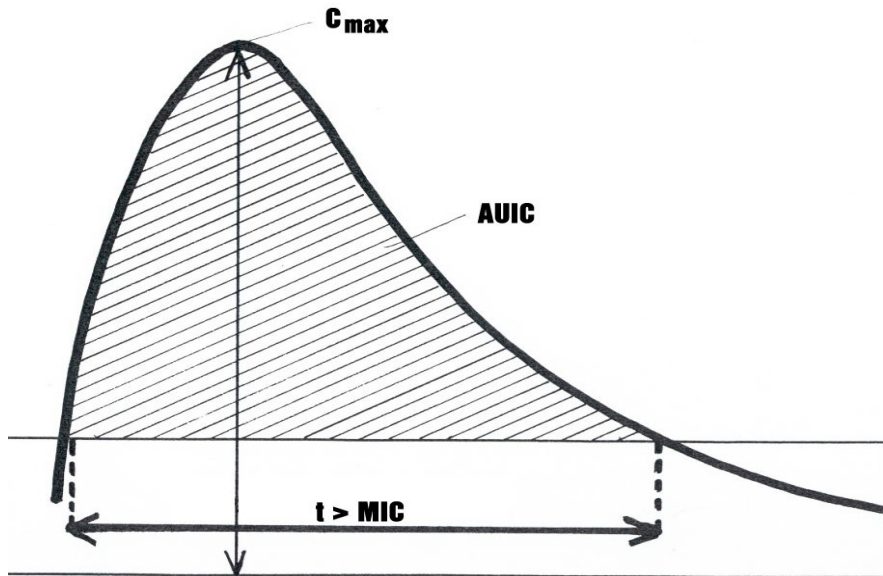
Tkáňové infekce: $AUC/MIC \geq 400$

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

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.

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

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

Pro odhad parametru AUC/MIC se více hodí sledování minimálních koncentrací. Tyto minimální nebo údolní koncentrace by se měly držet v rozsahu 15-20 mg/l.(Trough levels)

Nedostatečné dávky:

↑ doba potřebná k eradikaci bakterií

↓ pravděpodobnost vyléčení

↑ riziko úmrtí

Shrnutí

- Pro monitorování sérových hladin se příliš nehodí sledování vrcholových hladin, protože zjištěné hodnoty jsou příliš proměnné. **Pro odhad parametru AUC/MIC se více hodí sledování minimálních koncentrací.** Tyto minimální nebo údolní koncentrace by se měly držet v rozsahu **15-20 mg/l.** **Pokles údolních hladin pod 10 mg/l předpovídá selhání léčby.**
- Kromě toho nízké hladiny vankomycinu podporují přerůstání subpopulací stafylokoků s tlustší vrstvou peptidoglykanu, které jsou vůči další léčbě odolnější (hVISA)
- 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.**

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

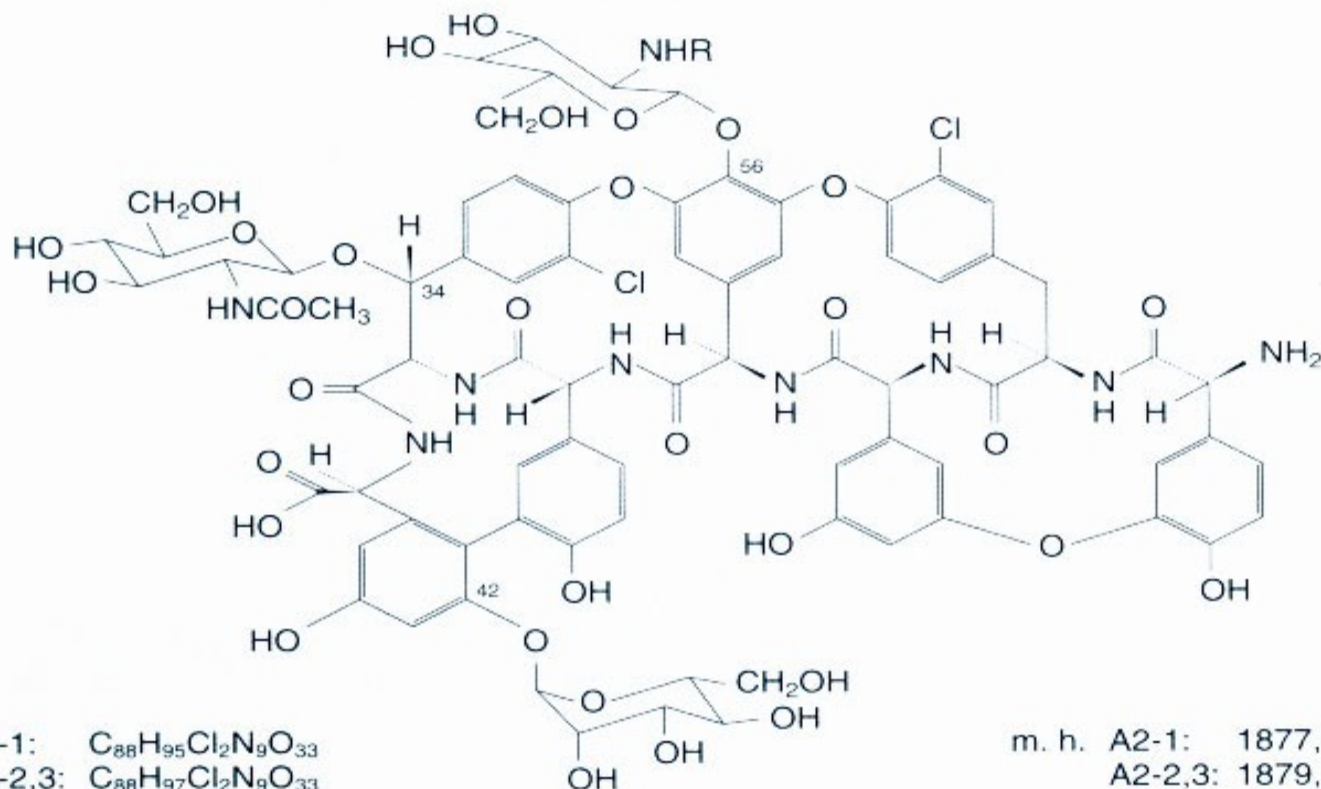
Nutno podávat v pomalé infúzi (1g v 500 ml FR, kapat 60 min)

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.

Nemožnost monitorovat v rutinní praxi sérové koncentrace antibiotika
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

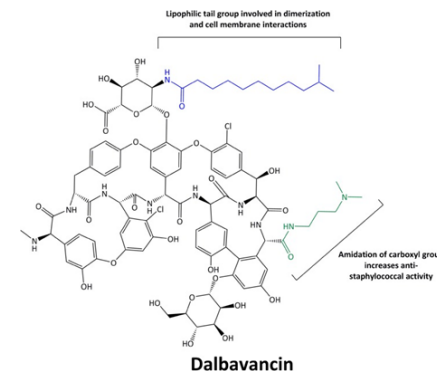
chirurg. profylaxi

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.

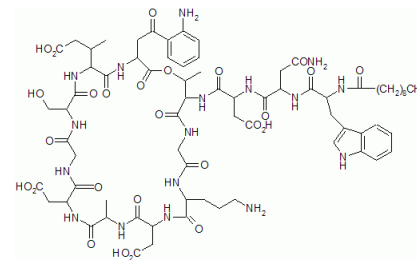
Uplatnění : ambulantní antibiotická léčba – **OPAT**

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 surfaktátem)
- 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

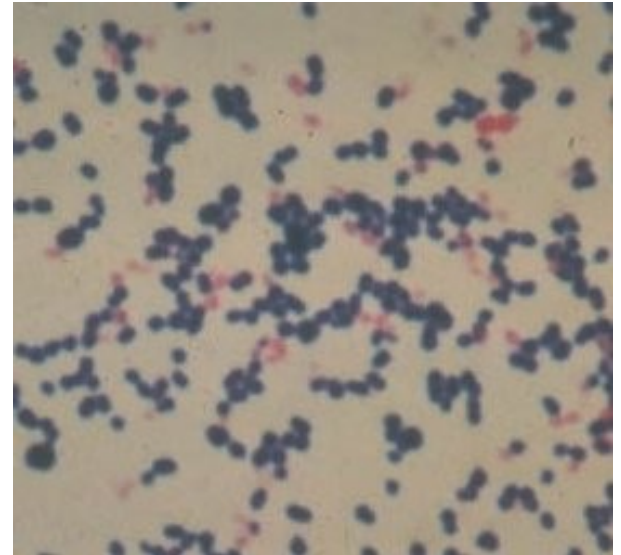
Multirezistentní Gram+ patogeny

Staphylococcus aureus

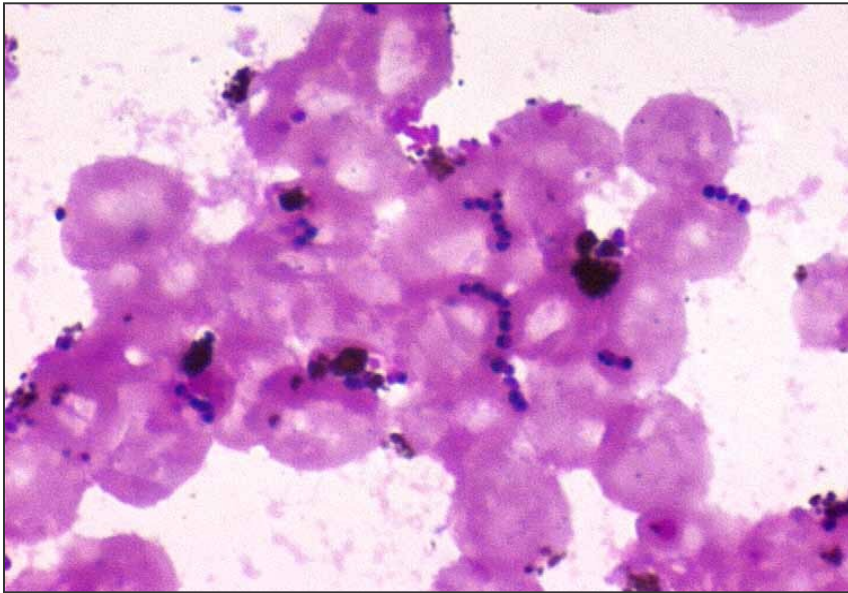
- MRSA (ORSA)
- VISA/GISA, VRSA/GRSA

Enterococcus spp.

- VRE



Enterococcus spp.



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 hematooonkologické 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 6 fenotypů rezistence enterokoků k vankomycinu (A,B,C,D,E,G)
- 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

Dnes rozeznáváme 6 typů rezistence (Van A - Van G)

Rezistence ke glykopeptidům:

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

Přenos genů rezistence : +++ ++ -

Van D – Van G ojediněle

Příčiny: rezistence ke GP: avoparcin kuřatům, užívání vanko pro dekontaminace GIT, terapie CDI

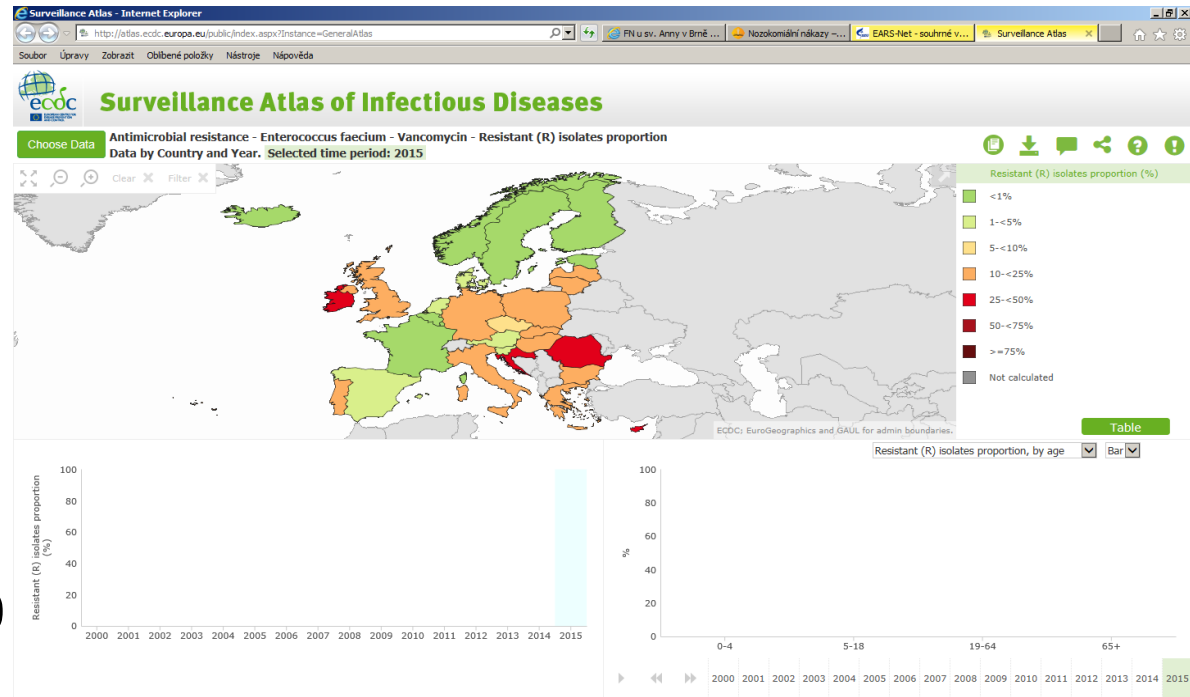
Enterococcus faecium - vankomycin (VRE)

ČR 2015-9,6%

EARS - Net:

velké rozdíly mezi státy Evropy, průměr 8,1%
rozpětí od 0 %
(Bulharsko, Chorvatsko, Nizozemí, Švédsko) do 44 % (Irsko)

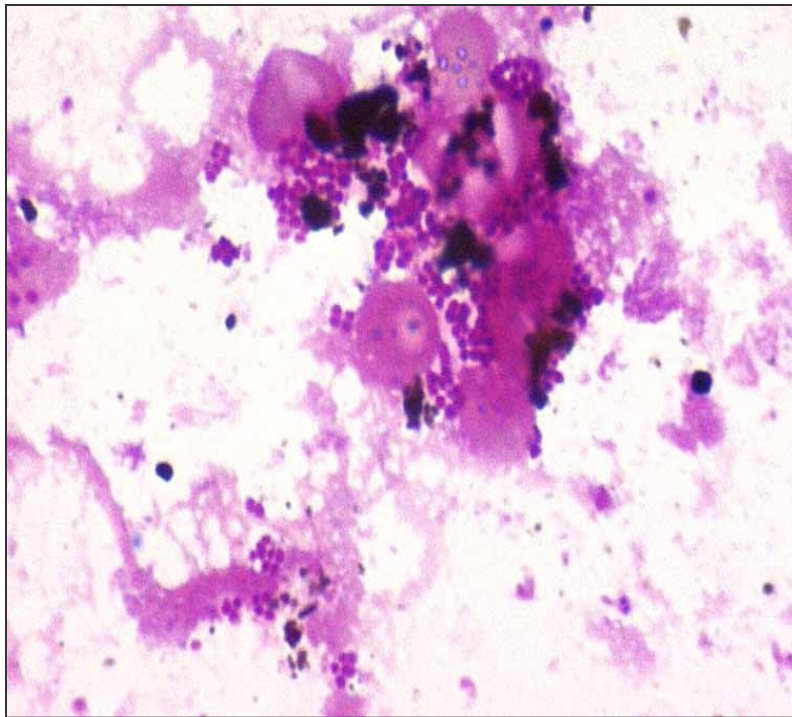
V ČR sledován od roku 2000
Rezistence k vankomycinu v rámci evropského průměru značně kolísá v r. 2005 14%, v r. 2014 4,4% , v r. 2015 10%



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), **tigecyklin** nebo dříve streptogramin quinupristin/dalfopristin (Synercid)

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 **14% v r. 2015** (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).

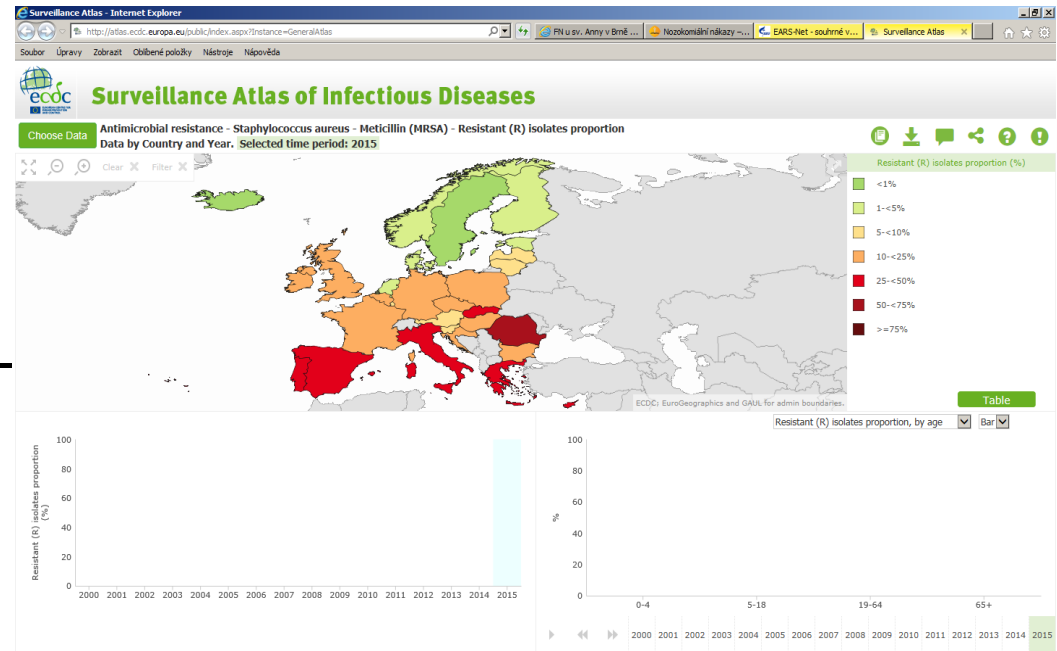
Staphylococcus aureus methicilin rezistentní- MRSA

ČR 2015-13,7%

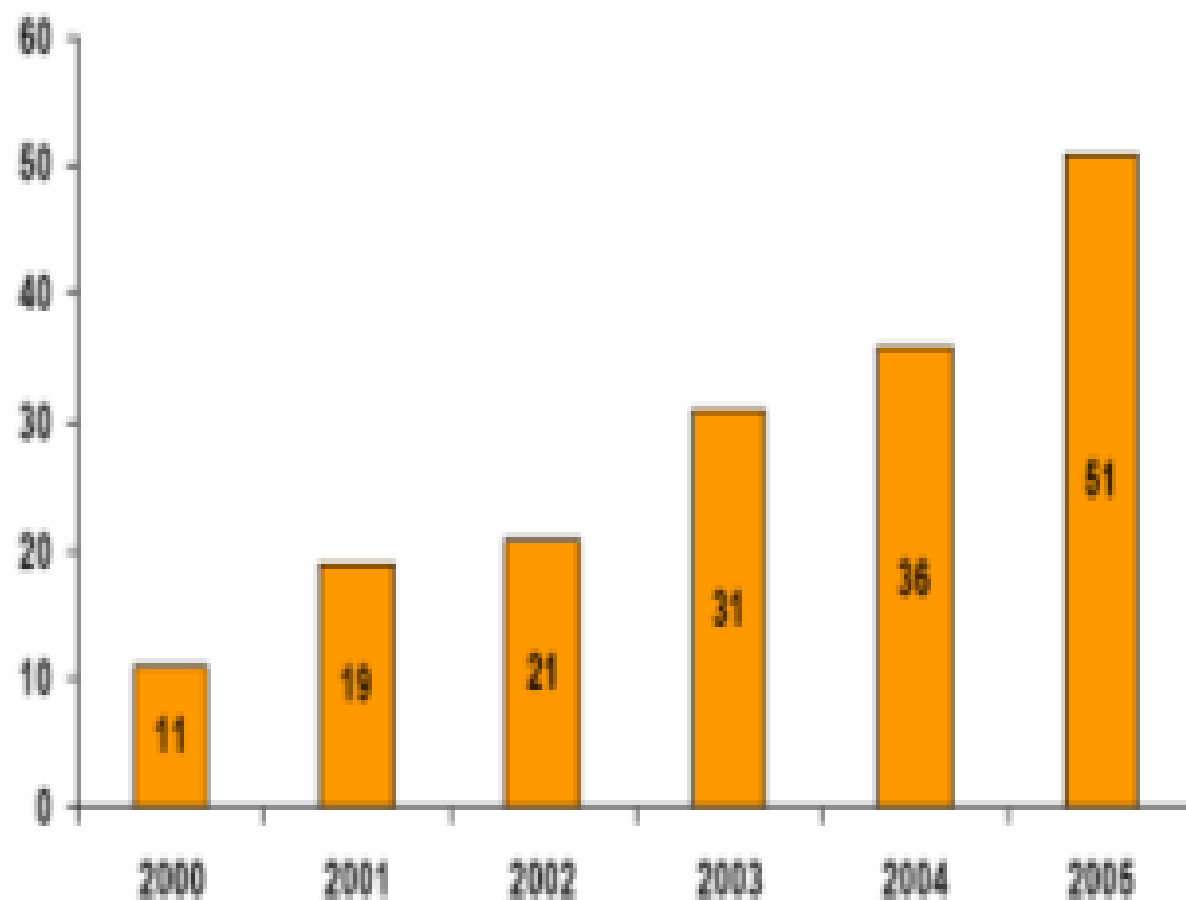
Výskyt MRSA je ve světě v současné době největší v některých státech USA (cca 60%), v některých státech jižní Evropy a Velké Británie

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



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)**,