

Základy antimikrobiální terapie 8

Aminoglykosidy
Infekce krevního řečiště
Infekční endokarditida

15. 5. 2018

Renata Tejkalová

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Antibiotika-rozdělení

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)

beta-laktamy

glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA

(fluoro)chinolony

rifampicin

C) ATB inhibující proteosyntézu

makrolidy (+ azalidy + ketolidy)

linkosamidy

tetracykliny

chloramfenikol

oxazolidinony

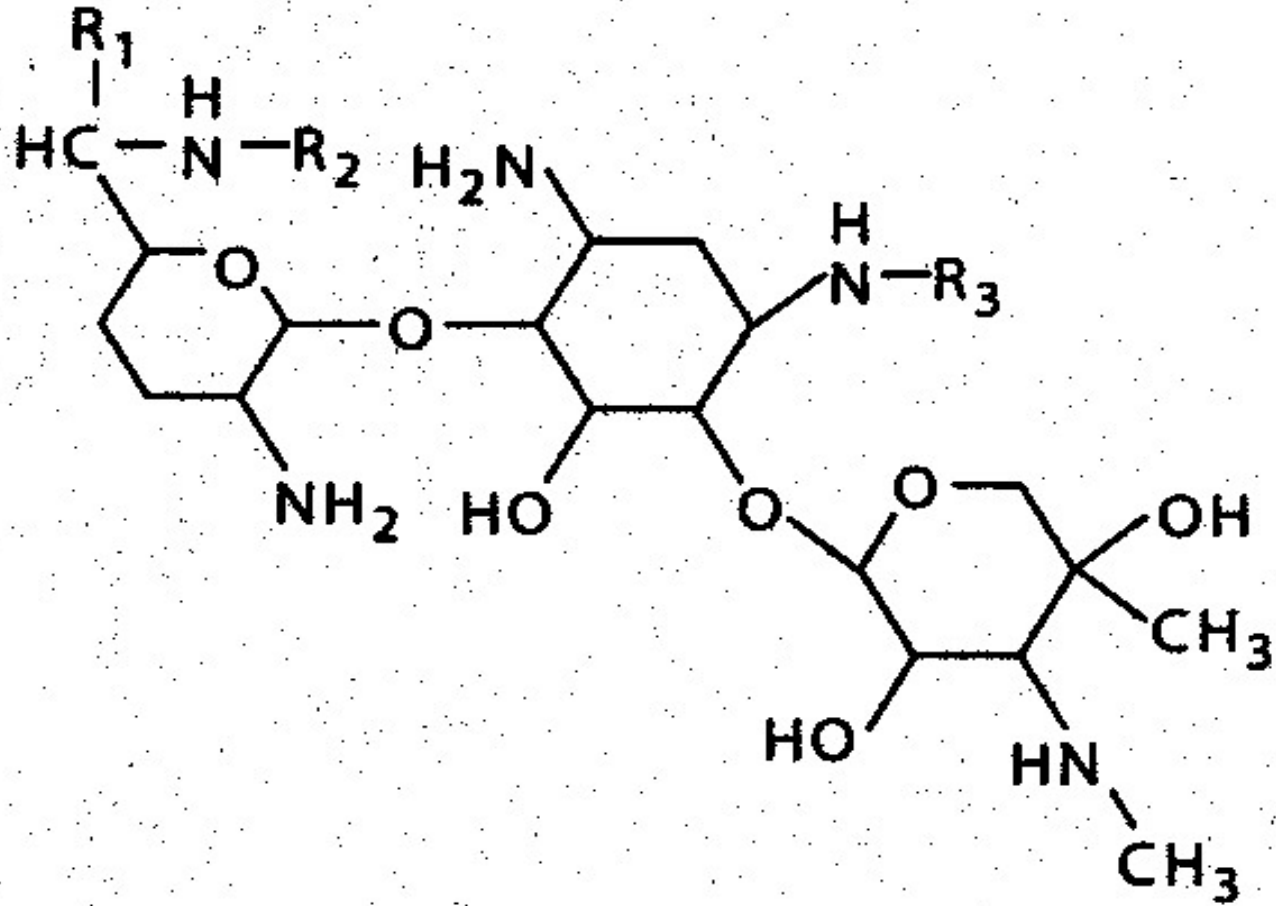
+ aminoglykosidy

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

kolistin

Struktura AMG



Historie aminoglykosidů

- **streptomycin** 1944 ⇒ 1947
 S. A. Waksman, *Streptomyces griseus* (po penicilinu druhým antibiotikem, které bylo možné využít pro celkovou léčbu).
- **neomycin** 1949 (*S. fradiae*)
- **kanamycin** 1957 (*S. kanamyceticus*)
- **gentamicin** 1963 (*Micromonospora purpurea*)
- **tobramycin** 1967 (*S. tenebrearius*)
- **amikacin** 1972 (polosynt.derivát Kanamycinu)
- **isepamicin** 1978 (polosynt. derivát Gentamicinu)

Jednotlivé látky se liší počtem a druhem aminocukrů. Mají nelogickou nomenklaturu. Látky produkované kmeny *Streptomyces spp.* mají koncové přípony –**mycin**, látky produkované kmeny *Micromonospora* příponu -**micin**

Rozdělení AG

- streptomycin

- ostatní AG:

neomycinová sk.

NEO,

kanamycinová sk.

KAN, TOB, AMI

gentamicinová sk.

GEN, NET, ISE

- (spektinomycin)

Mechanismus účinku

- působení na 30 S podjednotku ribozomu na začátku bakteriální proteosyntézy (**inhibice syntézy proteinů**)
- dezintegrace zevní membrány buněčné stěny G- bakterií

rychlý baktericidní účinek na bakterie, jak v klidové tak v růstové fázi

Koncept Pk/Pd

$Pd = \text{efekt}/\text{čas}$

$Pk = \text{koncentrace}/\text{čas}$

$Pd/Pk = \text{efekt}/\text{koncentrace}$

- a) time-dependent killing
- b) concentration-dependent killing
- c) AUC-dependent killing

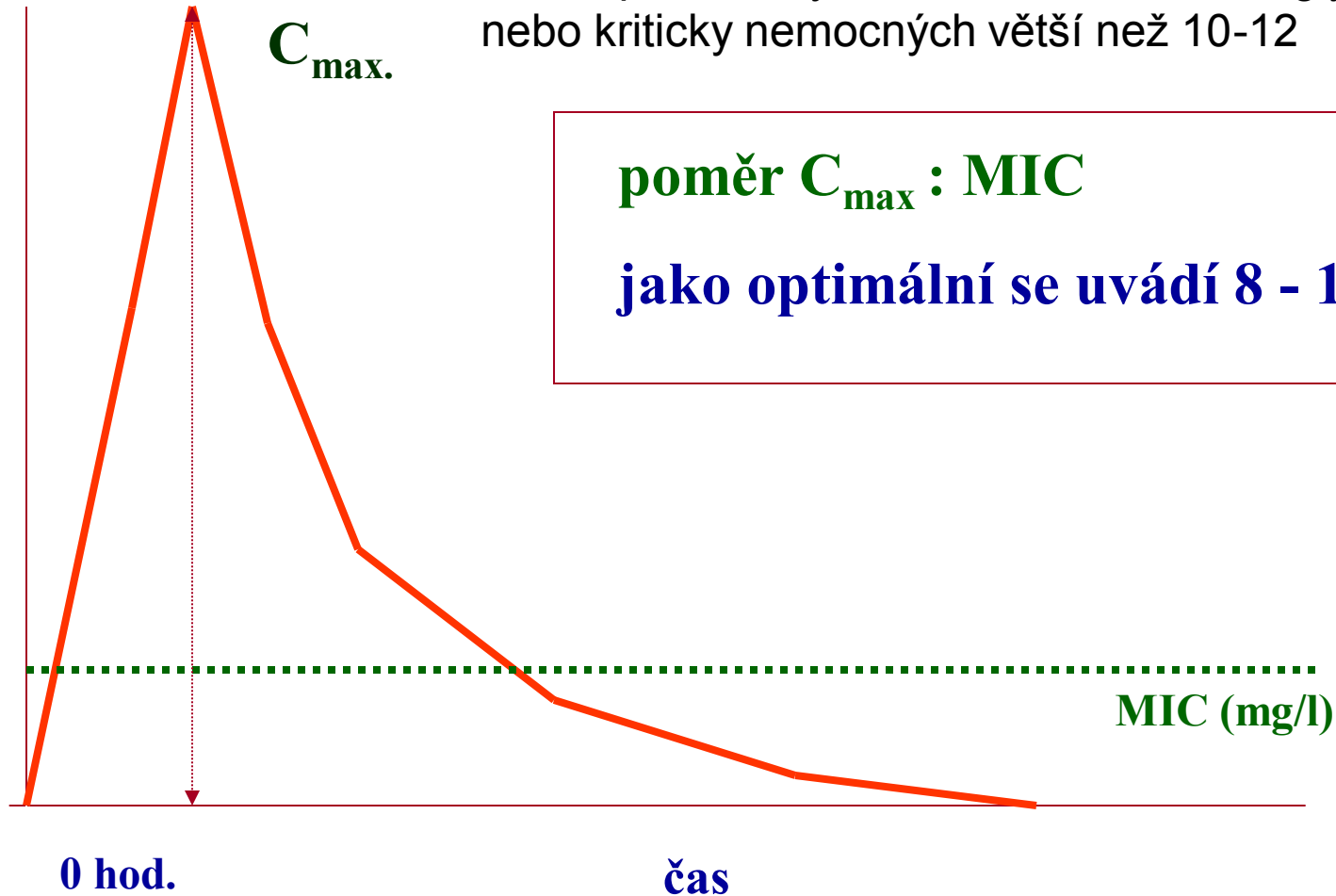
- Závislost účinku na čase a minimální postantibiotický efekt T / MIC
- Závislost účinku na ploše pod křivkou (poměr $AUC/MIC = AUIC$ (area under the inhibitory curve) a významný postantibiotický efekt
- Závislost účinku na koncentraci a dlouhý postantibiotický efekt C_{max} / MIC

Účinek závislý na koncentraci

Účinnost antibiotika závisí na **hodnotě poměru maximální plazmatické koncentrace a MIC 90 (C_{max}/MIC_{90})**

K dosažení optimálního účinku je třeba, aby hodnota tohoto poměru byla větší než 8. U aminoglykosidů nebo kriticky nemocných větší než 10-12

koncentrace (mg/l)



Farmakokinetika AMG

- nevstřebávají se z GIT
- distribuce \sim ECT ($V_d 0,25-0,3$ l/kg)
- vazba na bílkoviny: 10-20 %
- špatný průnik přes biologické bariéry (hematolikvorovou a hematoencefalickou bariéru)
- nejsou v lidském organismu metabolizovány a vylučují se v nezměněné formě ledvinami, glomerulární filtrací, přičemž více než 90 % je eliminováno během 24 hodin
- biol. poločas: 2,0-2,5 hod
- průnik do tkání: 10-30 %
- do exsudátů: 20-50 %
- do likvoru (při zánětu): 10-30 %
- vylučování močí – GF (99 %) AG jsou vylučovány ještě měsíc po skončení léčby (kumulace v ledvinách)

Spektrum účinku

dobrá účinnost: enterobakterie
nefermentující G-
stafylokoky (mimo STM)
mykobakteria (jen STM, AMI)

účinek v synergii s betalaktamy (navzdory rezistenci in vitro),
rozlišovat diskový test a vysokou rezistenci:
streptokoky
enterokoky

neúčinné: anaerobní bakterie
všechny opouzdřené bakterie
intracelulárně žijící bakterie

Použití AMG I.

a) rychlý cidní účinek (akutní sepse)

G-, stafylokoky

- rychlé snížení bakteriální nálože
- vysoké dávkování, krátká doba léčby
 - eliminace mikrobů z ECT
 - snížení rizika rezistence
- význam první dávky
- režim once daily snižuje toxicitu

AMG ničí citlivé bakterie rychleji než β -laktamová antibiotika nebo glykopeptidy. Tento účinek je závislý na vrcholové koncentraci c_{\max} , respektive na poměru c_{\max}/MIC . Za optimální se považuje dosažení koncentrací odpovídajících šesti- až desetinásobku MIC. Při takovém dávkování je současně minimalizováno riziko, že bakterie vyvinou rezistenci k aminoglykosidům.

Použití AMG II.

b) podpora stěnového ATB (synergie)

G+, event. rezistentní Gram-

- nižší dávkování, dlouhá léčba
- podávání vícekrát denně

Synergie je nejnápadnější u enterokoků a neopouzdřených kmenů

streptokoků Podstata synergie nebyla uspokojivě vysvětlena. U G+ je synergie nejčastěji popisována tak, že stěnové antibiotikum zabráni výstavbě peptidoglykanu, který tvoří hlavní součást buněčné stěny, a uvolní tak přístup aminoglykosidu k buňce. Přitom se předpokládá, že aminoglykosid bude účinkovat zejména na úrovni ribozomů. U G- se synergie spíše vysvětluje tím, že aminoglykosid naruší zevní membránu a tak zlepší průnik stěnového antibiotika do periplasmatického prostoru, kde se nachází peptidoglykan.

c) léčba IMC

- po léčbě **přetrvává výskyt AMG** v moči velmi dlouho, **vyluč. až >20 dní**
 - léčebný efekt nemusí být optimální, navzdory relativně vysoké koncentraci (biofilm)
 - ochrana před ascendentní infekcí
 - negativní výsledek kultivace

Použití AMG II.

b) podpora stěnového ATB (synergie)

G+, event. rezistentní Gram-

- nižší dávkování, dlouhá léčba
- podávání vícekrát denně, dnes nově možno i 1x denně

Synergie je nejnápadnější u enterokoků a neopouzdřených kmenů streptokoků.

Podstata synergie nebyla uspokojivě vysvětlena. U G+ je synergie nejčastěji popisována tak, že stěnové antibiotikum zabrání výstavbě peptidoglykanu, který tvoří hlavní součást buněčné stěny, a uvolní tak přístup aminoglykosidu k buňce. Přitom se předpokládá, že aminoglykosid bude účinkovat zejména na úrovni ribozomů. U G- se synergie spíše vysvětluje tím, že aminoglykosid naruší zevní membránu a tak zlepší průnik stěnového antibiotika do periplasmatického prostoru, kde se nachází peptidoglykan.

c) léčba IMC

- po léčbě **přetrvává výskyt AMG** v moči ještě po dobu 1-6 dní(nízké koncentrace) antibiotika

poločas 30-700 hod, **vyluč. až >20 dní**

-léčebný efekt nemusí být optimální, navzdory relativně vysoké koncentraci (biofilm)

-ochrana před ascendentní infekcí

-negativní výsledek kultivace

Lokální podání AMG

AMG nealergizují, nedráždí tkáně ...

- p.o. (průjmy vyvolané neinvazivními mikroby)
- inhalačně (VAP, chronické infekce DCD)
- výplachy tělesných dutin
- otitis externa
- hnisavá konjunktivitida
- rány (Framykoin)
- impregnace implantátů

Výběr přípravku

- STM:** TBC a mykobakteriózy (nižší MIC);
endokarditida vyvolaná enterokoky rezistentními na GEN
- GEN:** sepse způsobené citlivými bakteriemi
- AMI:** sepse a závažné infekce, způsobené bakteriemi rezistentními na GEN;
TBC, mykobakteriózy, nokardióza
obava z nefro-a ototoxicity
- TOB:** 2-5x vyšší účinnost na PSAE než GEN výhodné u inhalačního podávání

Dávkování AMG

a) Akutní sepse → rychlý cidní účinek:

GEN, TOB, NET: 5 mg/kg/den, v 1 dávce loading dose: 7 mg/kg

KAN, AMI: 15 -20 mg/kg/den, v 1 dávce

Dávkování platí pro standardní farmakokinetiku !!

Při léčbě <5 dní není nutné měřit hladiny.

b) Potřeba synergie → dlouhodobá léčba (1-3 týdny)

GEN, TOB, NET: 3 mg/kg/den, více dávek

STM, KAN, AMI: 15 mg/kg/den, více dávek

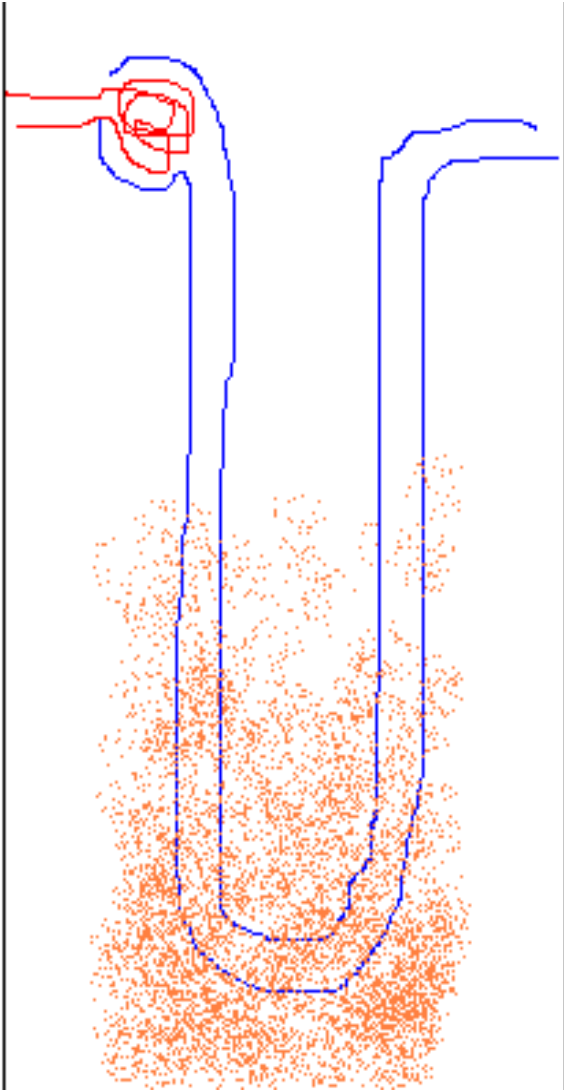
Dávkování platí pro standardní farmakokinetiku

Vždy je potřeba měřit hladiny (kumulace AMG)

Nežádoucí účinky

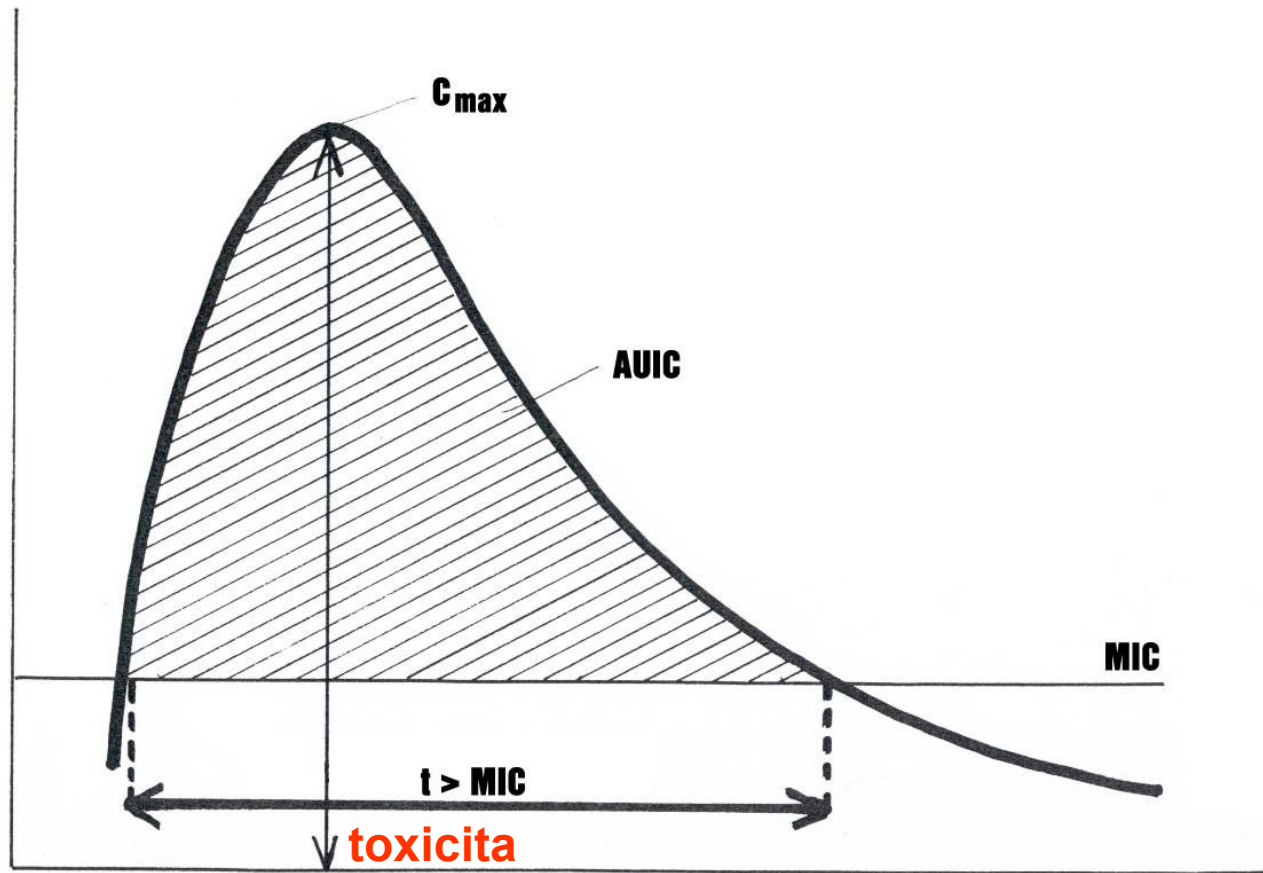
- **poškození vestibulárního systému (ototoxicita)**- irreverzibilní děj, často po opakované expozici. Vysvětluje se průnikem AMG do perilymfy vnitřního ucha. AMG poškozují senzorický epitel kochleárního i vestibulárního ústrojí. Toto poškození je kumulativní a objevuje se s latencí
- **nefrotoxicita**- je způsobena vstřebáváním AMG z primární moče epiteliálními buňkami proximálních tubulů. Po vstřebání se molekuly antibiotika hromadí v lysozomech a zde blokují odbourávání fosfolipidů. Tak dochází nejprve k zahlcení a rozpadu lysozomů a s tím spojenému výpadku funkce tubulárních buněk; pokračuje-li proces dále, propadnou tubulární buňky nekróze a dojde k renálnímu selhání. Pozor na kombinace: AG + Vanko, + AMP B, + clinda,+ cef I. gen.,+ furosemid
Je kumulativní, krátká léčba(cca 5 dnů) je relativně bezpečná.
- **neuromuskulární** blokáda - při rychlé aplikaci vysokých dávek i.v., obvykle na JIP při kombinaci AG s dalšími léky
- alergické reakce

Toxicita AG



- vychytávání z primární moči je saturabilní děj \Rightarrow toxicita závisí na čase nikoli na koncentraci. **Nefrotoxicita AMG závisí na době jejich vylučování do moči, nikoli na výšce hladin v moči.**
- kumulace AMG v buňkách pomalé vylučování
- hrozí nekróza tubul.buněk
- renální porucha je reverzibilní

Účinek a toxicita AMG



Aminoglykosidy

- ATB určená pro **nemocniční použití**
- **Baktericidní**
- Závislé **na koncentraci**
- **Významný postantibiotický efekt** při léčbě G- infekcí (dávkování 1x denně), při terapii G+ infekcí je naopak postantibiotický efekt zanedbatelný (dávkování intermitentní)
- V současné době považovány za ATB **vhodné pro úvodní krátkodobou aplikaci pro rychlé zvládnutí bakteremické fáze, vhodná kombinace s jinými skupinami ATB**
- Pouze v **i.v. formě**

Měření hladin

Několik denních dávek:

měří se maximum (účinnost) a minimum (toxicita)

GEN: max: 4-10 mg/l, min: 1-2 mg/l

AMI: max: 15-30 mg/l min: < 5 mg/l

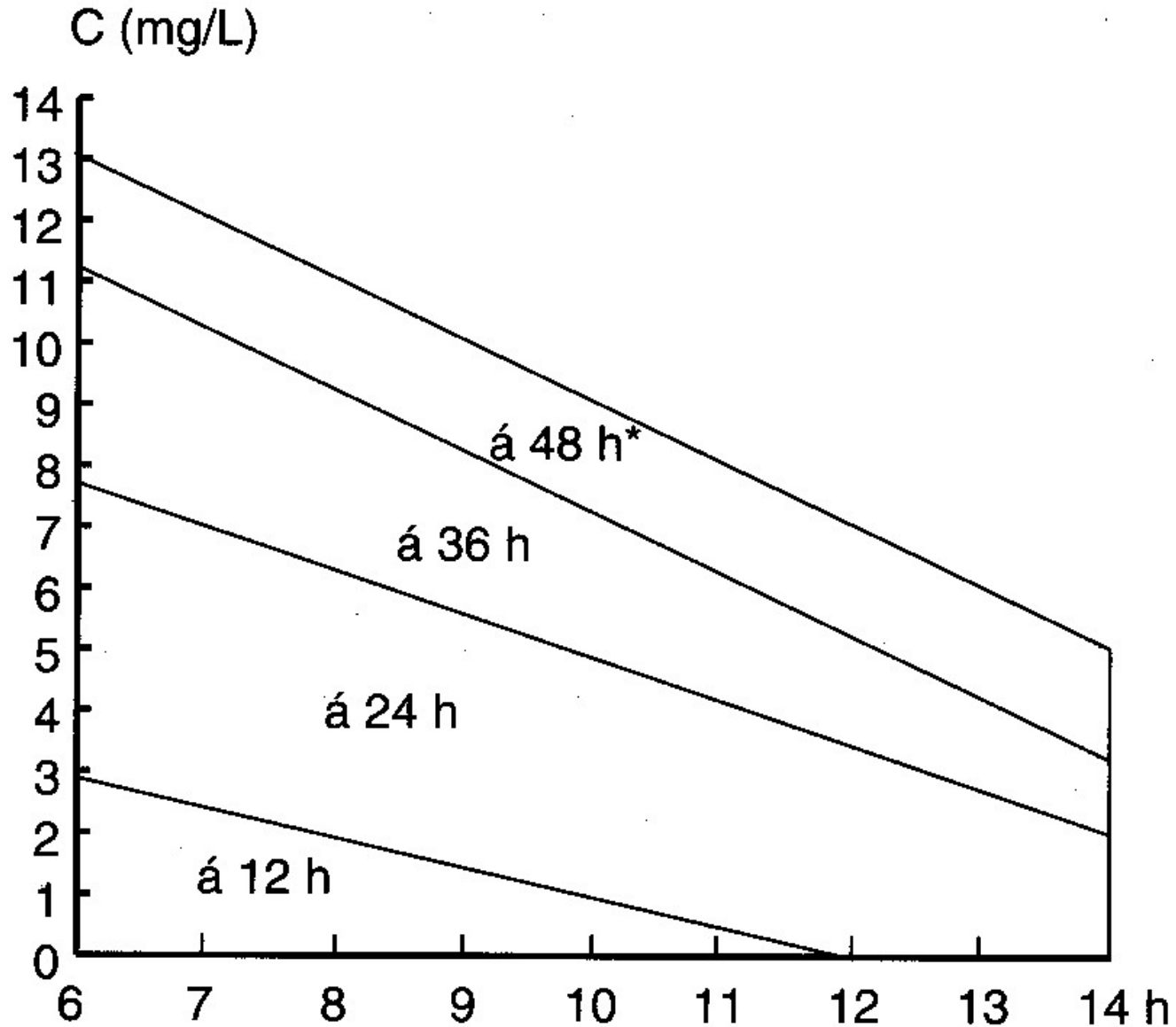
Podávání once daily:

měří se jen minimum (toxicita)

GEN < 1 mg/l, AMI < 3 mg/l

nebo hodnocení koncentrace podle nomogramu

Hartfordův nomogram



Význam monitorování

redukce toxicity

snížení nefrotoxicity z 3-4 % na 1,4 %

kratší doba léčby / hospitalizace

snížení nákladů

Jak omezit toxicitu AG ?

- nepodávat při renální insuficienci
- nepodávat u starých osob, poruch sluchu
- dobrá hydratace, dobrá diuréza
- normokalémie
- nekombinovat s nefrotoxickými léky
- při once daily podávat ráno
- při monitorování kreatininu reagovat na vzestup hladin i v rámci fyziol. hodnot
- po 2-týdenní léčbě nepodávat 6 týdnů

Kdy nepoužívat AG

AG nepůsobí nebo špatně působí na

- anaerobní bakterie
- opouzdřené bakterie
- intracelulárně uložené bakterie

AG se nevylučují nebo málo vylučují na sliznice

- bronchopneumonie
- gastrointestinální infekce

Infekce krevního řečiště

Cíle a význam mikrobiologického vyšetření IKŘ

Cíle:

- průkaz původce infekce z krve
- průkaz původce infekce z primárního zdroje
- identifikace primárního zdroje

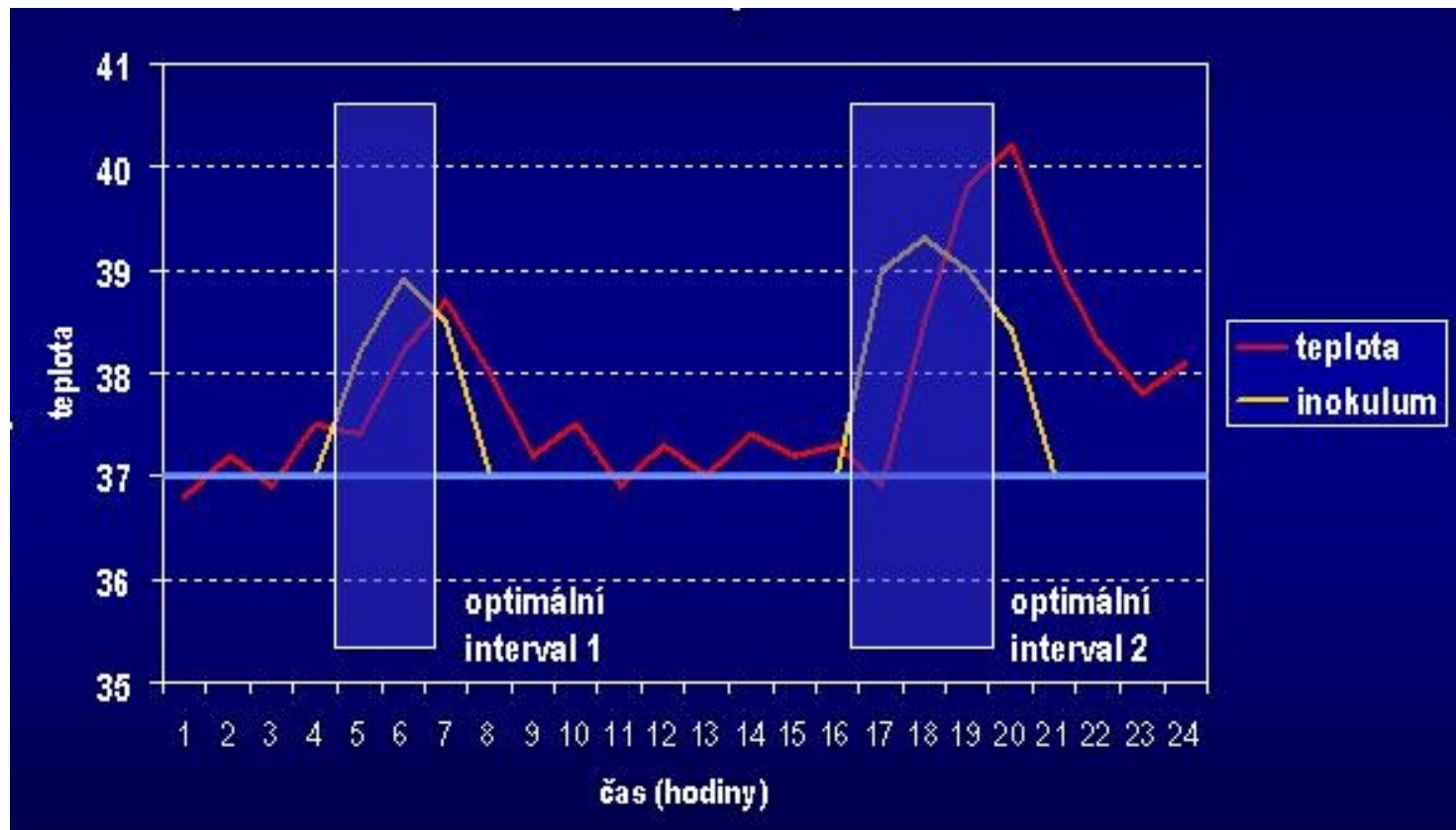
Význam:

- průkaz etiologie infekčního procesu při známé diagnose
- podnět pro další diferenciatně diagnostický postup

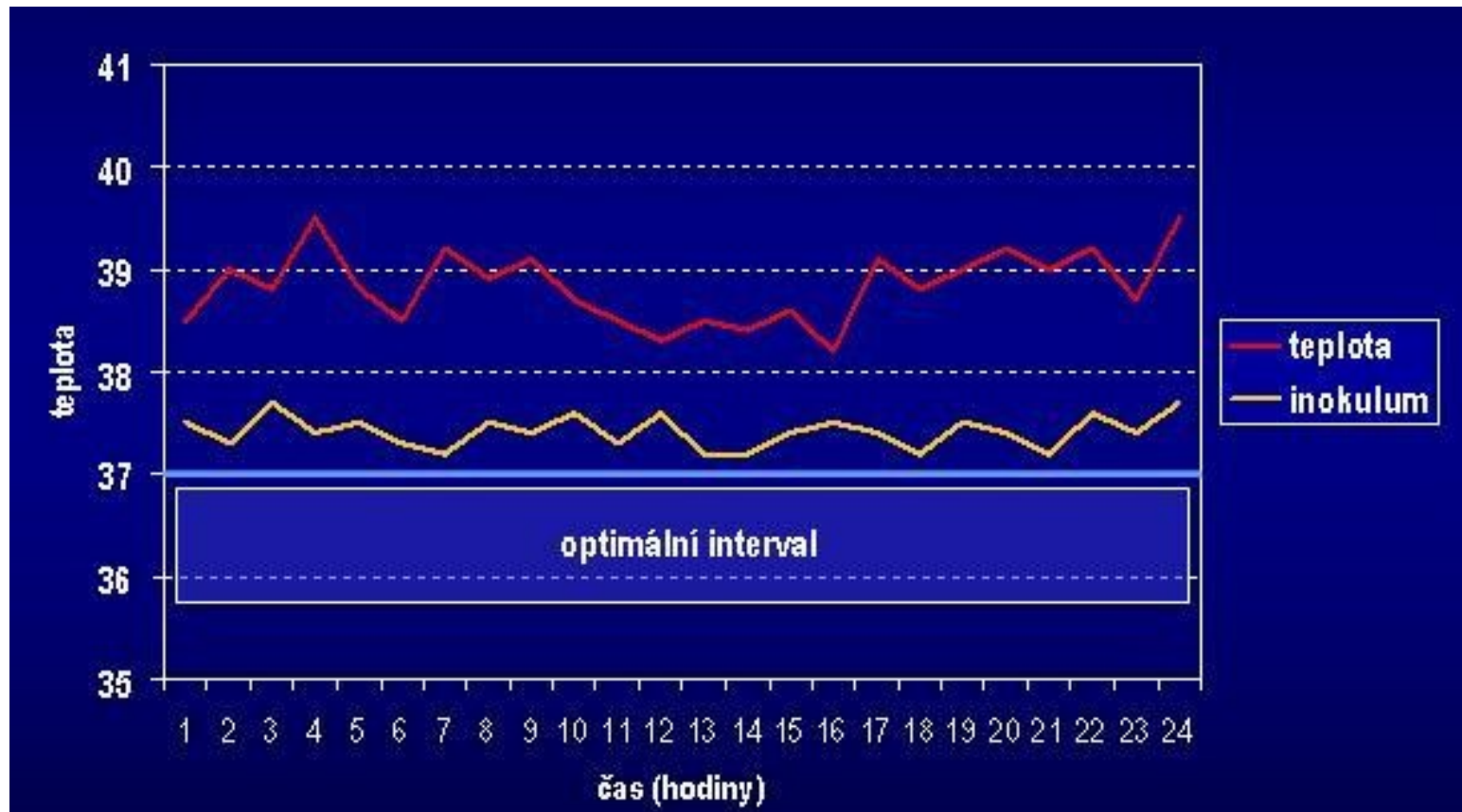
Hemokultivační vyšetření - optimální parametry

- optimální **načasování** odběru hemokultur
- optimální **počet** hemokultur
- optimální **objem** vzorku krve
- optimální **místo** odběru hemokultury
- odběr hemokultur a podávání **antibiotik**

Optimální načasování odběru hemokultur intermitentní bakteriémie



Optimální načasování odběru hemokultur kontinuální bakteriémie



Optimální objem odebrané krve

- **koncentrace mikrobiálního inokula v periferní krvi:**
u dospělých obvykle do 1 CFU na 1ml odebrané krve
 - u malých dětí je obvykle koncentrace inokula vyšší
- **význam optimálního objemu krve pro hemokultivaci:**
zvýšení objemu odebrané krve ze 40 na 60ml zvýšilo výtěžnost hemokultivace o 10% (Maki D, et al.)
 - ředění krve bujonem 1:5 až 1:10 vede k optimálnímu zotavení mikrobiálního inokula
- **dospělí** **20 až 30 ml na jeden odběr (40 až 60 ml celkem)**
- **děti** **1 až 5 ml na jeden odběr (podle věku)**

Optimální počet hemokultur

- 1 hemokultura denně - zcela výjimečně (**v ambulanci**)
- 2 - 3 hemokultury denně-optimum
- 4 hemokultury denně - maximum (**2 epizody**)
- **95% bakteriemií je detekováno 2 až 3 hemokulturami**

Optimální místo pro odběr hemokultury

- **odběr venepunkcí periferní žíly**
 - standardní způsob odběru
 - opakované odběry se provádějí optimálně z různých míst
 - neodebírat z periferních žilních kanyl (kontaminace !!!)
- **odběr z cévního katétru**
 - pouze při suspekci na katéetrovou infekci
 - jinak pouze v případě, není-li možná venepunkce (nouzové řešení!!!)

Odběr hemokultury a používání antibiotik

- optimálně odběr **před zahájením antibiotické léčby**
 - vždy u nemocného s klinickou suspekci na IKŘ
 - optimální způsob odběru bez negativního ovlivnění růstu inokula
 - vysoká pravděpodobnost průkazu bakteriémie
- odběr v průběhu antibiotické léčby
 - odběr načasovat **před podáním další dávky ATB** (je-li to možné)
 - při klinicky selhávající léčbě odebrat hemokultury před změnou ATB
 - použít média s inhibitory antibiotik
- **antibiotické „okno“**
 - krátkodobé vysazení aplikace antibiotik k provedení hemokultivace

Dokumentace k hemokultivačnímu vyšetření

Údaje nezbytné pro **správnou interpretaci** výsledku vyšetření:

- klinická diagnosa ve vztahu k indikaci vyšetření
- datum a přesný čas odběru
- teplota při odběru
- místo odběru (venepunkce, cévní katétr s přesnou identifikací katétru!!!)
- antibiotická léčba

Interpretace pozitivních nálezů v HK

Význam kvantifikace nálezu pro odlišení kontaminace

- relativně vysoká kvantita inokula = bakteriémie
- relativně nízká kvantita inokula = kontaminace
- možnost identifikace katéetrového původu infekce

Metody kvantifikace inokula:

- **hodnocení detekčního času**
 - **čím větší je inokulum v hemokultuře, tím kratší je detekční čas**

Sdělování výsledků vyšetření

- urgentní charakter všech vzorků vyšetřovaných při IKŘ
- aktivní sdělování (klinický mikrobiolog ošetřujícímu lékaři)
- průběžné sdělování dílčích výsledků
- sdělování pečlivě interpretovaných výsledků
- optimální forma je **klinicko - mikrobiologická konzultace**
- návrh dalších vyšetření a doporučení optimální léčby

Automatizované HK systémy

v ČR od r. 1993

- urychlení detekce
- ↓ rizika kontaminace HK
- ↓ rizika pro personál
- úspora materiálu i času
- kvalitní média



Vyšetřování hemokultur

system Bact Alert

typy lahviček:

aerobní + ATB	zelená
aerobní bez ATB	modrá
anaerobní	oranžová
mykotické	šedé

telefonická konzultace s klinikem



BacT/ALERT® SA

Aerobic, Aérobie, Aeróbica, Aeróbica
Aerobe, Αερόβιος, Aeroba, Aerob
See Instructions. Voir Notice.
Ver las Instrucciones.
Vé Instruções de Uso.
Store / Cons. 15°-30°C.
For in vitro diagnostic use.
Reg. No. 10177410234

BIO-MÉRIEUX, INC.



BacT/ALERT® FN

Anaerobic, Anaérobica, Anaeróbica,
Anaeróbica, Anaerobe, Αναερόβιος
See Instructions. Voir Notice.
Ver las Instrucciones.
Vé Instruções de Uso.
Store / Cons. 15°-30°C.
For in vitro diagnostic use.
Reg. No. 10177410234

BIO-MÉRIEUX, INC.



BacT/ALERT® B

Aerobic, Aérobie, Aeróbica, Aeróbica
Aerobe, Αερόβιος, Aeroba, Aerob
See Instructions. Voir Notice.
Ver las Instrucciones.
Vé Instruções de Uso.
Store / Cons. 15°-30°C.
For in vitro diagnostic use.
Reg. No. 10177410234

BIO-MÉRIEUX, INC.

Technika odběru

- kvalifikovaný personál, evt. speciální sestry
- nádobky používat nevychlazené (pokojová teplota)
- odběr ze žíly, ne z arterie (neodebírat také ze žilního katétru, leda při susp. katéetrové infekci !)
- dezinfekce kůže: otřít a pak nechat zaschnout !
- nepalpovat znovu žílu po dezinfekci
- venepunkce jedním vpichem
- neměnit jehlu při vstřikování krve do nádobky
- na nádobce i průvodce uvést čas a místo odběru
- nádobky do doby transportu nechat při pokojové teplotě, nevystavovat slunci a horku
- neprovádět kožní stěr před venepunkcí

Interpretace pozitivních nálezů v HK

Původci invazivních komunitních infekcí

přítomnost původce v krvi má vysoký patognomický význam

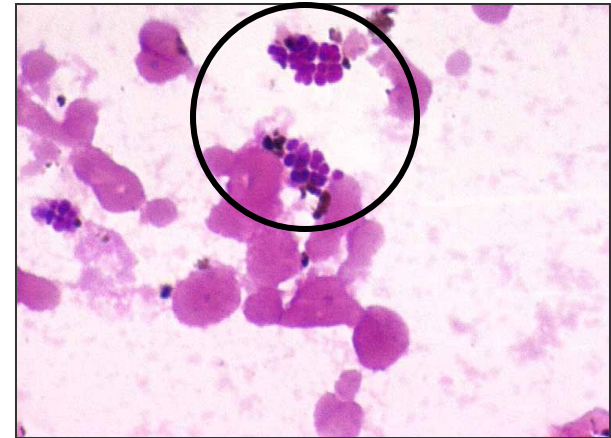
- ***Neisseria meningitidis***
 - meningokoková sepse, purulentní meningitis...
- ***Streptococcus pneumoniae***
 - komunitní pneumonie, purulentní meningitis...
- ***Haemophilus influenzae typ b***
 - epiglotitis, purulentní meningitis, komunitní pneumonie ...
- ***Listeria monocytogenes***
 - meningitidy, sepse u imunokompromitovaných nemocných

Interpretace pozitivních nálezů v HK

Staphylococcus aureus

hlavní primární zdroje:

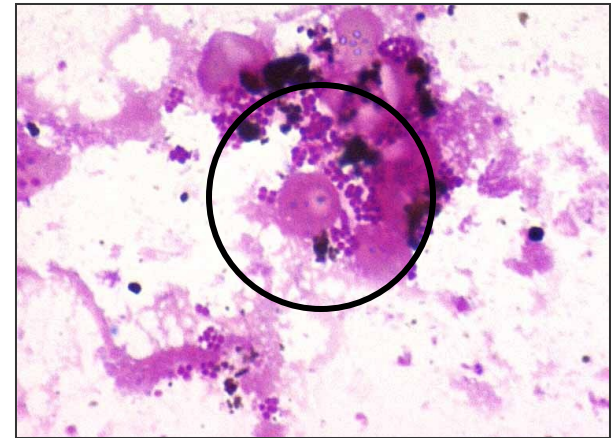
- endokarditis, septická tromboflebitis
 - infekce v místě chirurgického výkonu
 - katérové infekce
 - infekce kostí a kloubů
 - infekce cizorodých implantátů
-
- mimořádná schopnost diseminace
 - tvorba sekundárních ložisek
-
- nález v jediné HK je klinicky významný
 - nezbytnost průkazu primárního zdroje
 - nezbytnost terapeutické intervence



Interpretace pozitivních nálezů v HK **koaguláza-negativní stafylokoky** (kolonizující kožní mikroflóra)

hlavní primární zdroje:

- infekce umělých implantátů
- katérové infekce
- nízká patogenita a virulence
- nevýrazné klinické známky IKŘ
- neonatologické JIP
- onkologie a hematoonkologie
- pracoviště intenzivní medicíny
- nejčastější kontaminanta hemokultur
- průkaz shodných kmenů ve dvou HK (alespoň jedna z venepunkce periferní žíly)



Interpretace pozitivních nálezů v HK

viridující streptokoky

- nejvýznamnější současné agens infekční endokarditidy
- nález ve více HK může být prvním podnětem pro stanovení diagnózy infekční endokarditidy
- izolovaný nález v jedné HK může znamenat kontaminaci
- každý průkaz viridujících streptokoků v HK vyžaduje precizní posouzení klinického významu nálezu



Interpretace pozitivních nálezů v HK

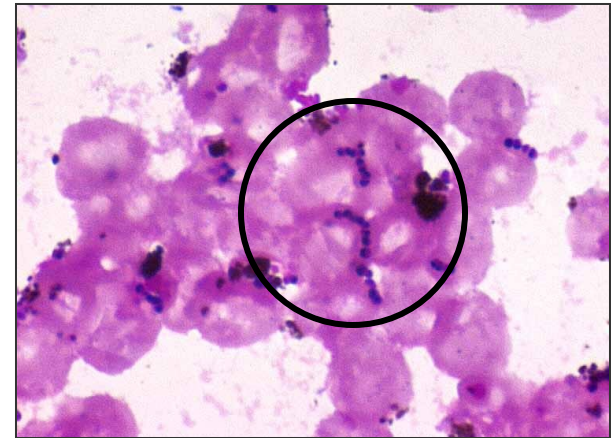
enterokoky

hlavní primární zdroje:

- močové infekce
- infekce v místě chirurgického výkonu
- nitrobřišní infekce
- infekční endokarditida
- katéetrové infekce

- nepravděpodobná kontaminanta v HK
- terapeutická intervence závisí na zdroji

- vysoké riziko u pacientů léčených ATB
- imunosuprimovaní nemocní
- onkologie a hematoonkologie



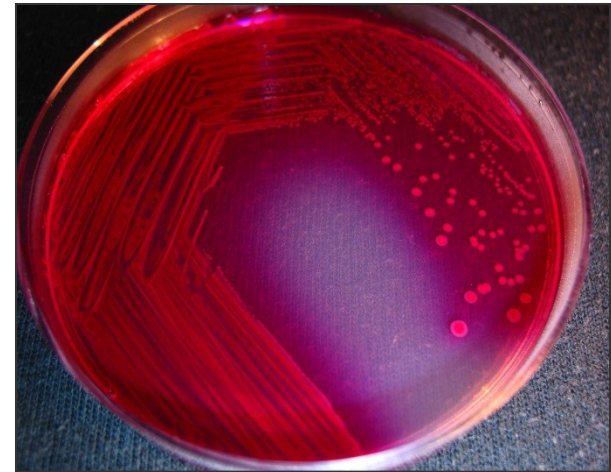
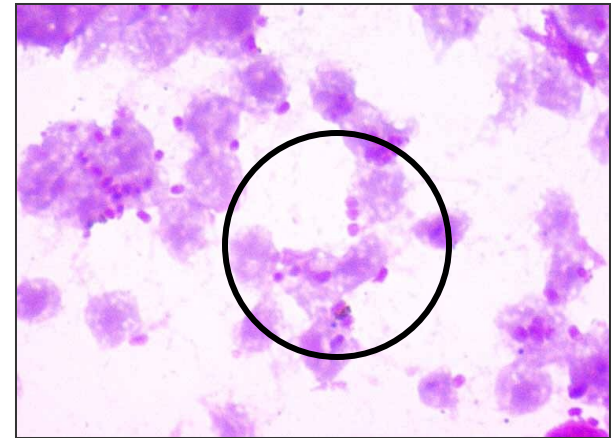
Interpretace pozitivních nálezů v HK

gramnegativní tyčinky (enterobakterie a NFT)

hlavní primární zdroje:

- střevní infekce (vč. extraintestinálních forem - SAEN, SATY)
- nitrobřišní infekce (ESCO, ENSP)
- uroinfekce (ESCO, PRSP, KLPN, PSAE)
- infekce v místě chirurgického výkonu
- katérové infekce (PSAE, SESP, AIBA)

- nezbytnost terapeutické intervence závisí na povaze primární infekce
- gramnegativní IKŘ má obvykle závažný průběh s šokovým stavem (endotoxin)

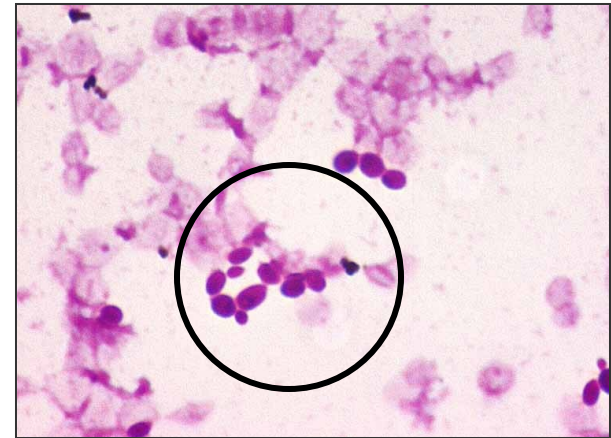


Interpretace pozitivních nálezů v HK

kandidy

hlavní primární zdroje:

- systémová kandidosa
- katérové infekce, cizorodý materiál
- infekci předchází masivní kolonizace
- tendence k diseminaci a tkáňové invazi
- nemocní dlouhodobě léčení ATB
- imunosuprimovaní a kriticky nemocní
- nález kandidy v HK je obvykle závažný a vyžaduje neodkladnou intervenci
- kandidemie často znamená těžký stav obtížně ovlivnitelný terapeuticky



Spolupráce klinika s mikrobiologem

klinik telefonicky upozorňuje na atypické pacienty (např. susp. IE →

- prodloužit dobu kultivace
- uschovat izolovaný kmen
- zjistit MIC pro relevantní ATB)

Nutným předpokladem je stálý kontakt, vzájemné porozumění a důvěra.

Nejčastější chyby při spolupráci s mikrobiologem:

Klinik neinformuje mikrobiologa o diagnóze (podezření) při odesílání HK

Mikrobiolog nedourčí nálezy, neuchovává kmeny.

Mikrobiolog neinformuje klinika o podezřelých nálezech.

Klinik nepožaduje MIC, neumí s nimi pracovat.

Endokarditidy

DP:

ESC: Guidelines for the management of infective endocarditis, 2015: Habib G, et al. Eur Heart J 2015,

ČR: Linhartová K, Beneš J, Gregor P., Cor Vasa 2016

Mikrobiologická diagnostika

- Odebrat nejraději 3 HK, aspoň 1 hod od sebe

Pozitivita: typický nález v 2 HK

shodný nález u ≥ 3 HK

Typičtí původci:

viridující streptokoky

enterokoky

HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, ...)

Staphylococcus aureus

Mikrobiologický nález neslouží jen k určení etiologie a výběru ATB, ale přímo k průkazu IE !

Spolupráce s mikrobiologem

Klinik

- oznámí mikrobiologovi své klinické podezření na IE
- informuje mikrobiologa o průkazu IE
- informuje mikrobiologa o průběhu léčby

Mikrobiolog

- oznámí klinikovi neprodleně všechny podezřelé hemokultivační nálezy (nečeká na verifikaci)
- provádí druhové určení mikroba, antibiogram - MIC
- po stanovení diagnózy IE uchovává izolovaný kmen (ideálně 1 rok!)

Klinik a mikrobiolog společně

- interpretují mikrobiologické nálezy (etiologie IE)
- hledají optimální ATB léčbu

ATB režimy

- Podle druhu agens a jeho citlivosti
- streptokoky
 - dobře citlivé(MIC PEN $\leq 0,12$ mg/l)
 - středně citlivé(MIC PEN 0,12-0,5 mg/l)
 - špatně citlivé (MIC PEN $> 0,5$ mg/l)
- enterokoky
- stafylokoky
- G-(enterobakterie, HACEK)
- G-(nefermentující tyčky)
- plísně
- kultivačně negativní IE