

# Antimikrobiální terapie 9 + 10

## MUDr. Renata Tejkalová

Nitroimidazoly, anaerobní infekce, CLDI  
Antibiotické středisko FNUSA 15. 5. 2012



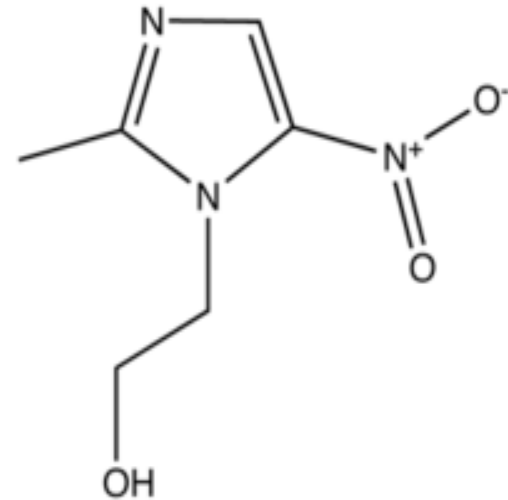
Fakultní nemocnice  
u sv. Anny v Brně

# Nitroimidazoly

Historie :

1955 izolace azomycinu (2-nitroimidazol) ze *Streptomycét*, laboratoře Rhone-Poulenc Co ve Francii

Účinek ověřen na původci protozoární kolpitidy *Trichomonas vaginalis*, později zjištěn účinek na améby, lamblie a anaerobní infekce



# Nitroimidazoly

Tvoří skupinu heterocyklických látek s pětičlenným kruhem, podobnou nitrofuranům.

Působí na **anaerobní látkovou výměnu**, což vysvětluje jejich aktivitu na protozoa a anaerobní bakterie.

Mechanismus účinku: **Inhibice syntézy nukleových kyselin**

Účinek: **baktericidní**

Vyučování močí 60-80%

Vylučování stolicí 6-15%

Metabolizovány v játrech, konjugace na antibakteriálně méně účinné metabolity

Rezistence: Vzácně u anaerobů, je možná u trichomonád a améb

# Farmakokinetika

- po **per os** podání dochází ke **komplexní absorpci**
- $C_{max}$  500mg - 3hod.
- biologický poločas- 6-11h.
- **dobrá absorpce ze střeva** -(>90)
- nízká vazba na bílkoviny séra -( <20%)
- **dobrá distribuce do tkání** (distribuční objem 0,6-1,1 l/kg),
- intenzivně se **metabolizuje v játrech, vylučuje se ledvinami**

# Nitroimidazoly

- **Humánní medicína**
  - **Metronidazol (Efloran, Entizol, Klion...)**
  - **Ornidazol (Avrazor)**
  - tinidazol
  - secnidazol
  - nimorazol
- **Veterinární medicína**
  - carnidazol
  - dimetridazol
  - ipronidazol
  - ronidazol

# Účinnost

## Antiparazitární

**protozoa** - *G. lamblia*, *T. vaginalis*,  
*E. histolytica*, *Balantidium coli*, *Blastocystis  
hominis*)

## Antibakteriální

anaeroby

# Antibakteriální účinek

- **Dobrá účinnost**
  - *Bacteroides spp.*
  - *Fusobacterium spp.*
  - *C.perfringens*
  - *Peptococcus spp.*
  - *Peptostreptococcus spp.*
  - *Veillonella spp.*
  - *Eubacterium spp.*
  - *Campylobacter spp.*,  
*H.pylori* (??)
  - *M.tuberculosis*
- **Rezistence:**
  - *Propionibacterium spp.*

# Indikace:

- trichomoniáza
- infekce vyvolané Clostridium spp.
- Bacteroides spp. (celulitidy, abscesy)
- nekrotizující stomatitida + peridontální infekce
- Clostridium diff.- pseudomembranosní kolitida
- profylaxe v chirurgii
- H.pylori v kombinaci
- Giardióza



# Nežádoucí účinky

- nervový systém - perif. neuropatie, křeče, závratě, poruchy vědomí
- leukopenie, útlum k.d.
- HUS
- stomatitis, kovová chuť v ústech
- GIT – 3% nevolnost, zvracení, nechutenství
- antabusový efekt (nesnášenlivost alkoholu)

# Kontraindikace

- Onemocnění CNS
- Útlum kostní dřeně
- Těhotenství
- Opatrně při onemocněních jater
- Nepít alkohol!

# Dávkování

- Entizol (metronidazol) tbl 250, 500
- vag. tbl 500
- Avrazor (ornidazol) tbl 500
- inj.500
- U anaerobních infekcí: 2-3x denně 500mg
- Trichomonóza, lamblióza: 3x denně 250mgnebo jednorázově 1,5g



# Anaerobní infekce:

- nesehadno vznikají (spíše sekundární patogeny)
- obtížně se diagnostikují
- velmi svízelně se hojí

# Lékařsky významné rody

	Gram +	Gram -
koky	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Veillonella</i>
tyčky	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Actinomyces, Arachnia</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Leptotricha</i> <i>Bilophila</i>
sporul.	<i>Clostridium</i>	



# Infekce vyvolané anaeroby

- absces mozku
- subdurální empyém
- endoftalmitida
- paradentóza
- infekce zubního kanálku
- odontogenní infekce
- chronická sinusitida, mesotitida, mastoiditida
- peritonzilární absces
- aspirační pneumonie
- plicní absces, empyém
- jaterní absces
- peritonitida
- nitrobřišní abscesy
- apendicitida
- záněty malé pánve u žen
- kousnutí zvířetem
- diabetická noha
- klostridiové infekce
- aktinomykóza



# Kdy myslet na anaerobní infekci ?

- lokalizace (fyziologická anaerobní flóra)
- zhmoždění, ischemie, cizí těleso, ...
- chronický proces
- infekce sdružená s karcinomem
- zápach
- tvorba plynu
- sterilní hnis (zvl. při pozit. mikroskopii)

# Mikrobiologická diagnostika

- mikroskopický průkaz
  - aktinomycéty, klostridia
- kultivace
  - podmínky odběru a transportu
  - falešná pozitivita a negativita
- plynová chromatografie, HPLC
- průkaz antigenů, toxinů
- genetické metody

# Možnosti léčby

- **chirurgie (radikální)**
- **ATB**
- **zlepšit dodávku  
kyslíku,prokrvení tkáně**
- **komplexní terapie**

# Antibiotika

Obecně: **vyšší dávkování, delší dobu**

- $\beta$ -laktamy            špatný průnik  
                                 vysoké dávkování
- **MET, CMF**            výborný průnik  
                                 NÚ
- KLI                        dobrý průnik  
                                 intraleukocytární transport

**NE: AMG, FQ, COL, COT, CTZ,**

# Přístupy k antibiotické léčbě u nitrobřišních infekcí

ATB léčba je většinou součástí komplexního přístupu

- Cíl:
- prevence bakteriémie u začínajících infekcí
  - omezení šíření infekce do okolí
  - omezení hnisavých komplikací

# Racionální léčba zahrnuje znalost

- infekce z hlediska lokalizace projevů a trvání
- aktuálního bakteriologického nálezu
- lokální epidemiologické situace
- PK/PD parametrů daného antiinfektiva
- základních funkcí pacienta (ledviny, játra...)

# Mikrobiální osídlení

## Žaludek a jícen:

Počet bakterií menší než  **$10^3$  cfu/ml**. Nejsou přítomny obligátně anaerobní bakterie. Mikrobiální flóru tvoří alfa-hemolytické streptokoky, laktobacily, kvasinky a další orální bakterie. Je zde přímá souvislost mezi pH žaludku (normálně 2-3) a počtem bakterií. V případě achlorhydrie u karcinomu žaludku stoupá počet bakterií až na  $10^6$  cfu/ml. Rovněž anestezie redukuje množství žaludečních kyselin a podmiňuje vzestup počtu bakterií.

## Duodenum a jejunum:

Počet bakterií se pohybuje v rozmezí  **$10^2$ - $10^4$  cfu/ml**. Primárně se jedná o streptokoky a laktobacily, bakterie orální mikroflóry a vzácněji enterobakterie a bakteroidy.

# Mikrobiální osídlení

## Tenké střevo:

počet bakterií stoupá až na  **$10^6$  cfu/ml**. Laktobacily a streptokoky stále dominují. V terminální části se zhruba ve stejném poměru nachází enterobakterie a bakteroidy.

## Tlusté střevo:

Celkový počet bakterií v tlustém střevě dosahuje  **$10^8 \times 10^{12-14}$  cfu/mg suché stolice**. Anaerobní bakterie významně převažují nad aerobními. Mezi nejčastější bakterie patří **bakteroidy, klostridia, eubakterie, bifidobakterie, anaerobní koky, escherichie, streptokoky, enterokoky a jiné**. Celkový počet jednotlivých druhů dosahuje téměř 500.



# Intraabdominální infekce

většinou způsobeny insuficiencí stěny GIT

**peritonitidy** (primární, sekundární, terciární),

**lokalizované abscesy**

**náhlé příhody břišní**

# **Primární peritonitida (není spojena s chirurgickým výkonem)**

**difúzní bakteriální infekce bez ztráty integrity GIT.  
Často vzniká hematogenně nebo lymfogenně cestou.  
Zpravidla vyvolána jedním bakteriálním druhem  
(**monomikrobiální**)**

**Etiol.agens: Escherichia coli , Enterococcus sp.  
Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes**

**Terapie:  
chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.  
piperacilin/ tazobaktam...**

# Sekundární peritonitida, terciální peritonitida

způsobená průnikem bakteriálních patogenů z gastrointestinálního traktu do peritoneální dutiny, porušenou nebo i celistvou stěnou střevní, je **vždy smíšenou infekcí** (aerobní i anaerobní střevní bakterie), TP často po intervenčních výkonech v dutině břišní nejvyšší letalita

**V prevenci infekcí v místě operačního výkonu má důležitou roli profylaktická aplikace antibiotik.**

Terapie:

chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+ metronidazol, linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/tazobaktam, karbapenemy, tigecyklin  
+ v některých situacích event. aminoglykosidy, ampicilin

# Intraabdominální absces

**Typické lokalizace – subfrenické prostory, Douglasův prostor**

**Terapie komplexní, bez chirurgické intervence ATB bez efektu**

**Vždy smíšená etiologie s převahou anaerobů**

**Terapie:**

**chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. event. III.g.+ metronidazol, linkosamidy + aminoglykosidy, piperacilin/ tazobaktam, karbapenemy, tigecyklin**

# Riziko infekce v místě operačního výkonu je podmíněno:

**stav pacienta** (např. obezita, vysoký věk, diabetes, hypoxemie, terapie kortikoidy),  
**předoperační péče** (např. předchozí antibiotická léčba, dlouhá předoperační hospitalizace),  
**provedení operace** (např. peroperační kontaminace, dlouhotrvající operace, nadměrná kauterizace, implantace cizího materiálu, drenáž rány).  
místně **specifickou bakteriální flórou**, která většinou představuje endogenní zdroj infekce

# Přístupy k antibiotické léčbě u nitrobřišních infekcí

Pacienta nelze učinit bakteriologicky sterilním, takže **nelze nikdy zcela vymýtit infekce** v místě operačního výkonu

V prevenci hraje zásadní roli správná antimikrobiální **profylaxe**

V terapii znalost **mikrobiálního osídlení** s ohledem na místo infekce a znalost aktuální **epidemiologické situace** na daném oddělení

# ***Clostridium difficile* associated disease (CDAD)**

## ***Clostridium difficile* infection (CDI)**

průjem objevující se několik hodin po první aplikaci ATB nebo až 6-8 týdnů po ukončení antibiotické léčby

Zdroj : residuální nebo exogenní (30-40% pacientů v nemocnici a 5-10% v komunitě je kolonizovaných kmenem CD)

- CD s produkcí enterotoxinu
  - *Klebsilla oxytoca* (hemoragická kolitida), prokázán toxin
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Candida* spp. > 10<sup>5</sup> cfu/ml stolice
  - *Salmonella* spp.,
- ....ale vysoké procento (48 %) nadále bez signifikantního bakteriologického nálezu..

# Podmínky vzniku CDI

- Přítomnost toxigenního kmene CD
- Potlačení fyziologické flóry

Vysoké riziko:

chinolony, cefalosporiny, širokospektré peniciliny, klindamycin

Nízké riziko:

Aminoglykosidy, kotrimoxazol, penicilin, tetracykliny, tigecyklin

Výskyt CDAD i po přípravcích *in vitro* účinných (glykopeptidy...)

- Snížená funkce imunitního systému
- Zhoršená střevní peristaltika
- Invazivní GIT výkony
- Léky snižující žaludeční kyselost (inhibitory protonové pumpy)



# Symptomatologie CDI

Klinické projevy: Široké spektrum příznaků, nejčastěji 5.-10. den ATB léčby, **průjem 50 – 60 %**, febrilie 20- 30 %, bolesti břicha, meteorismus, někdy susp. inkontinence (jen malé porce stolice) nausea, anorexie, okultní krvácení, hypalbuminémie, dehydratce, celkové vyčerpání, apatie peritoneální dráždění, toxické magakolon, perforace, sepse, septický šok

Laboratorní nálezy: **Leukocytóza**, neutrofilie, posun doleva, zvýšený CRP, zvýšený laktát, snížený albumin, zvýšená urea a kreatinin

Příčiny rozdílných klinických projevů infekce CD:

Rozdílné faktory virulence, rizikové faktory nemocného (komorbidity), hladina cirkulujících IgG a lokálních IgA proti toxinům...

# Diagnostika CDI

- Laboratorní – mikrobiologická  
pro diagnostiku střevních infekcí vyvolaných CD je zásadní průkaz toxinů !!!
- Endoskopická – kolonoskopie, sigmoideoskopie
- Radiografická –nativní RTG břicha, CT

# Terapie CDI

## Obecné zásady:

Pokud možno přerušeni antibiotické léčby

Náhrada tekutin a elektrolytů

Neléčit kolonizaci

Nepoužívat přípravky tlumící peristaltiku

## Antibiotika:

Metronidazol , Vankomycin

## Alternativně:

Antibiotika (rifaximin, tygecyclin, teicoplanin, fidaxomycin)

Transplantace stolice

**Imunoterapie**

# Terapie CDI

## Lehké až středně těžké CDI:

Metronidazol 250 mg p.o. 4x denně nebo 500 mg 3x denně po 3-4 dnech zhodnotit klinický efekt a pokud se léčba jeví jako neúspěšná nutno přejít na Vankomycin 125 –250- mg p.o. 4 x denně

## Těžká CDI:

Vankomycin 125 –250- mg p.o. 4 x denně +

Metronidazol i.v. 3x 500 mg

Pacient s poruchou pasáže NGS nebo klyσμα

Délka léčby : 10- 14 dní

# Hypervirulentní kmen CD ribotyp O 27

Od r. 2003 hlášen v Evropě, Kanadě a USA výskyt epidemií CD, roste

morbidity i mortality a roste počet léčebných selhání (ribotyp O 27 poprvé izolován v r.1988 ve Francii), dnes další ribotypy (127, 078,001, **176**...)

kmen je: a) **hypertoxigenní**, tj. došlo k mutaci, která způsobuje až 20x vyšší produkci klostridiových toxinů

b) má **schopnost se šířit epidemicky**

c) **je vysoce rezistentní k ATB**

(snížená citlivost k metronidazolu) a spóry jsou odolné k desinf. prostředkům

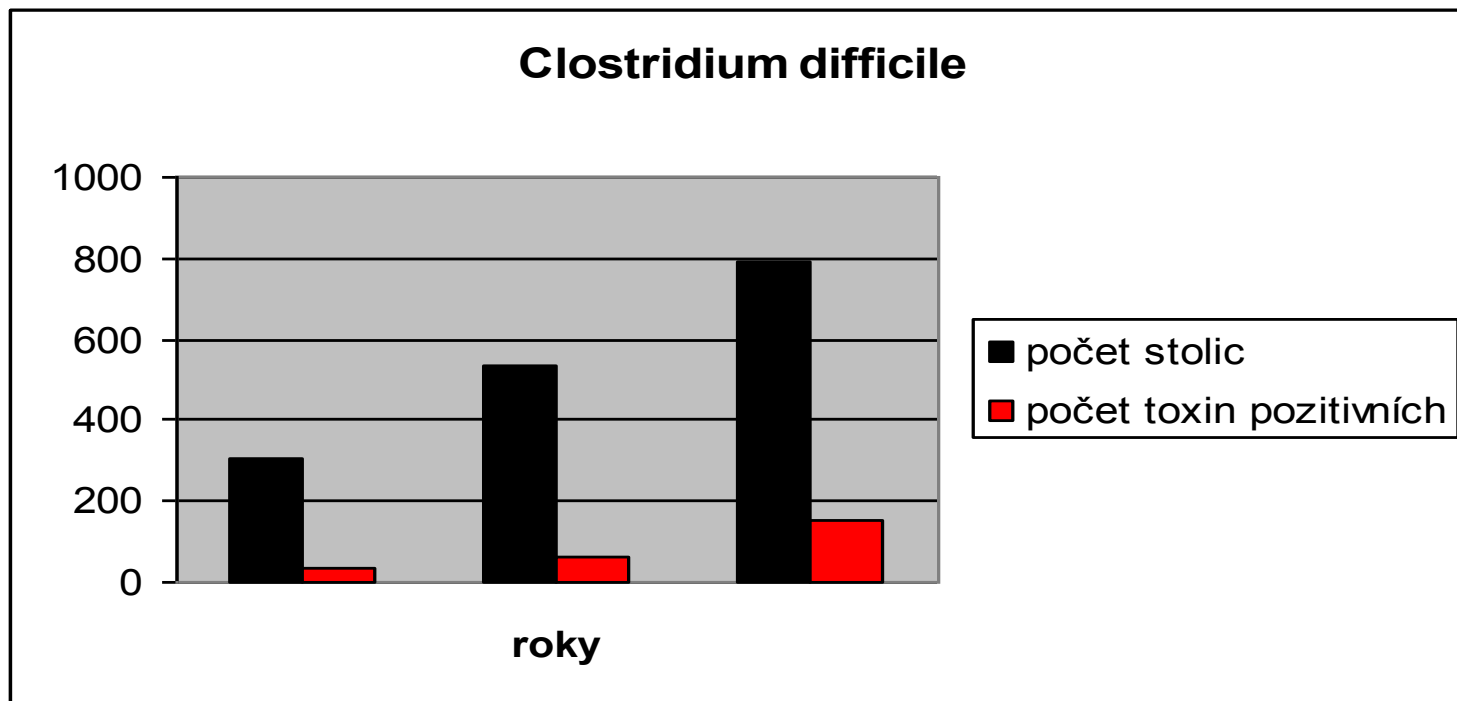
(zejména alkoholovým)

d) v nemocnicích se **šíří jako typická NI**

Doporučení ECDC: zavést molekulární typizaci kultivačně zachycených toxigenních kmenů ( NRL pro CD O 27 ve FN Motol)

# *Clostridium difficile* ve FNUSA Brno

	2009	2010	2011
Počet vyšetření toxinu CD	304	534	795
Počet pozitivních	35 (11,5%)	61(11,4%)	151 (19%)



# Přehled některých pacientů s CDI ve FNUSA Brno (2010)

- Š.S. 1945, žena **II. IK**, uroinfekt dle citlivosti **Axetine**, 6. den průjem
- B.M. 1926, muž, **II. IK**, komunitní bronchopneumonie, **Augmentin**, 5. den průjem a exitus
- M.M. 1926, žena, **I. IKAK**, reimplantace PM, poté vzestup CRP, febrilie, nález v moč. sedimentu naslepo **Augmentin**, 5. den průjem
- Š.F. 1953, muž, **ARK a II. IK**, bronchopneumonie se selháním, řada ATB (**Augmentin, Fortum, Tienam, Mykomax**), průjem během léčby
- P.H. 1938, žena, **I. ORTK**, implantace TEP kolenního kloubu, **Augmentin** profylakticky iv. a potom na 10 dnů tbl., průjem po 5 dnech od vysazení
- N.J. 1950, muž, **I. CHK**, dg perforovaná divertikulitida s peritonitidou přijat k operaci, **Augmentin** profylakticky protažen na 5 dnů, průjem
- Z.J. 1950, muž, **II. CHK**, dg, septický stav, osteomyelitida, amputace nohy **Axetine** profylakticky, 6 den průjem
- F.A. 1934, žena, **II. CHK**, implantace F-P bypassu, profylaxe **Vulmizolin** protažena na 3 dny, za 4 dny poté průjem

# Závěr

## Prevence CDI:

1) Omezení spotřeby antibiotik

2) Striktní stanovení pravidel a **dodržování epidemiologických opatření** v případě výskytu průjmových onemocnění (maximální pozornost přenosu rukama personálu, odpovídající hygienická údržba prostředí, nutnost užití sporicidních přípravků, desinfekční látky s obsahem hypochloridu nebo aldehydů) ...