

Základy antimikrobiální terapie 6

**Chinolony
Rifampicin**

Endokarditidy

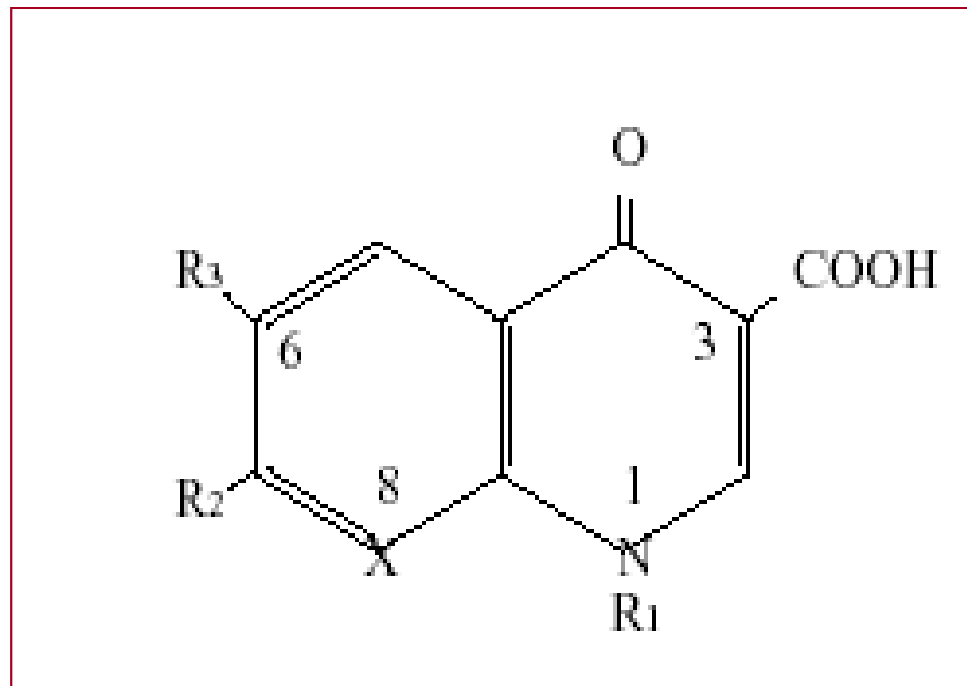
7. 4. 2015

**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
glykopeptidy
- B) **ATB inhibující metabolismus DNA**
fluorochinolony
rifampicin
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) ATB poškozující buněčnou membránu

Základní model - chinolin



Chinolony

- Náhodný objev antibakteriálního působení chinolonů při syntéze chlorochinu 1962 ⇒ vedlejší produkty různé deriváty chinolinu - **nalidixová kyselina** (první chinolonové chemoterapeutikum)
- 70. léta **kys. oxolinová**
- Až do 80 let nebyly chinolony uznávány za potenciálně zajímavou skupinu antibiotik, vhodných k léčbě systémových nemocí
- 80. léta - **fluorochinolony** (FQ)-zavedení atomu fluoru v poloze 6 (antibakteriální účinnost 1000x převyšuje účinnost kys. nalidixové)
- konec 90.let -**desfluorochinolony**

Obecné trendy ve vývoji chinolonů

- původně pouze močová chemoterapeutika
- později systémový účinek, potencovaná aktivita na G-bakterie
- ještě později další rozšiřování spektra účinku - „respirační“
fluorochinolony“, anaeroby; zlepšování farmakologických vlastností,
omezování toxických účinků

Mechanismus účinku

Baktericidní chemoterapeutika

Chinolony selektivně **inhibují syntézu DNA** resp. enzymatickou aktivitu **bakteriální gyrázy** (bakteriální topoizomeráza II -u G- bakterií a topoizomeráza IV u G+ bakterií) (zábrana replikace DNA, transkripce DNA → RNA, rekombinace DNA), čímž **zabraňují replikaci bakteriální DNA a tedy množení bakterií.**

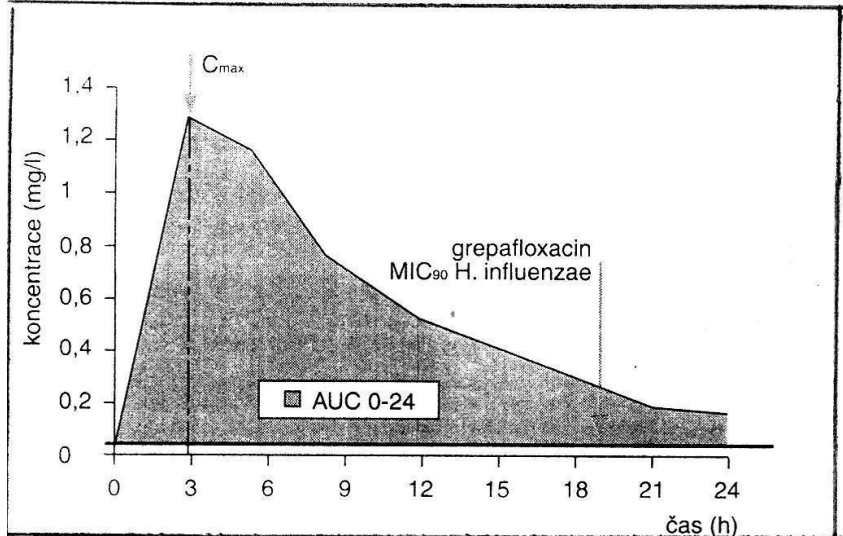
(DNA gyráza je základní bakteriální enzym, složený ze dvou podjednotek A a dvou podjednotek B, kódovaných geny gyrA a gyr B. Katalyzuje vytváření kliček na vláknech chromozomů)

Rozdílná afinita v závislosti na struktuře –částečně podmiňuje i rozdílnou aktivitu na gram negativní a gram pozitivní bakterie

Ale pozor! bakteriální buňky mají různé mechanismy ke korekci poškozených míst na DNA, dokáží se tedy brzy adaptovat proto se **snadno utvoří rezistence!**

Moderní FQ mají vyváženou aktivitou na oba enzymy –širokospektrý účinek+ prevence R

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)

Farmakodynamika FQ

Veliký distribuční objem, koncentrace v moči, stolici, žluči, v ledvinách plicích, kostech, neutrofilech a makrofázích obvykle dosahují vyšších než sérových koncentrací. Rovněž pronikají v dostatečné koncentraci přes zanícené meningy.

T_{1/2} (poločas eliminace) – 3 hodiny i více ,

Pozor na subinhibiční koncentrace ve tkáních - nárůst rezistence!!!

Přednosti základních FQ

- široké spektrum (zvl. G- bakterie, intracelul.bakterie)
- baktericidní
- výhodná farmakokinetika
 - dobré vstřebávání z GIT
 - dobrý průnik do tkání i do buněk
 - vyučování různými cestami
- dobrá compliance
 - účinek ~ AUIC, PAE 1-3 hod
 - brát 2x denně, ne nutně v přesných intervalech
- nízká cena

Nevýhody a rizika FQ

NÚ: GIT obtíže: nauzea, anorexie

alergie

fotosenzibilizace

CNS: závratě, úzkost, insomnie, halucinace, křeče

tendinitidy, ruptury šlach

prodloužení QT, komorová tachykardie

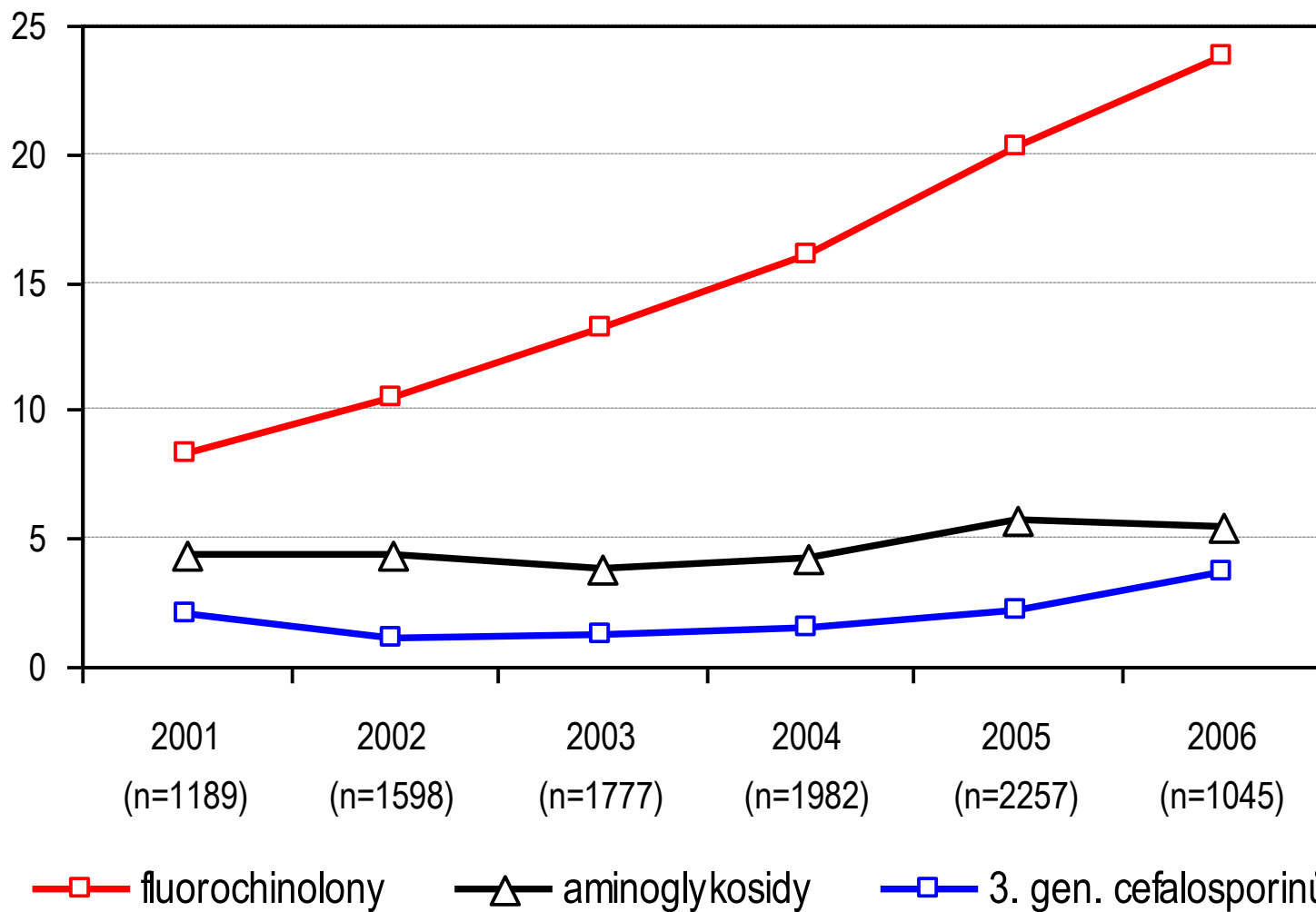
nelze dětem, gravidním a kojícím ženám

interakce s jinými léky (P₄₅₀, CYP1A2)

theofylin, warfarin, blokátory H₂, ...

relativně **rychlý vznik rezistence**

ATB rezistence (%) u invazivních izolátů *E. coli* v České republice v období 2000-2006



MUDr. H. Žemličková, Ph.D., NRL pro rezistenci k ATB, SZÚ, Praha

Klasifikace fluorochinolonů

- Chronologicky, podle struktury, spektra..
- *Generace* : podle použití
 - I. Přípravky s omezeným účinkem na G- (močová chemoterapeutika)
 - II. Přípravky se systémovým účinkem a potencionovanou aktivitou na G-
 - III. Přípravky s vyšší aktivitou na G+ (pneumokoky), „respirační FQ“
 - IV. Přípravky s vysokou aktivitou na G +rozšířeným účinkem na anaeroby...ubývá aktivita na G-, zejména *P.aeruginosa*

I.generace

Hlavní indikace : nekomplikované uroinfekce G – etiologie

Spektrum: enterobakterie, omezeně *P.aeruginosa*

Distribuce: omezená, rychlá metabolizace, terapeutické koncentrace pouze v moči

Zástupci :

Nefluorované:

Kyselina nalidixová (Negram, Nevigramon),

Kyselina oxolinová (Gramurin, Desurol)

Fluorované:

Norfloxacin (Nolicin) první fluorovaný chinolon, v současnosti je doporučován **pouze k léčbě IMC**

II. generace

Průlomem ve vývoji chinolonů jako zásadně nové třídy chemoterapeutik se stala **syntéza 6-fluoro-4-chinolonů**. Fluorací uhlíku C6 se výrazně zvýšila antibakteriální účinnost.

Fluorochinolony představují širokospektrá antimikrobní chemoterapeutika, určená k **léčbě systémových infekcí**.

Parenterální o perorální formy, velmi dobrá biologická dostupnost, **možnost sekvenční terapie**

Spektrum účinku :

enterobakterie, *P. aeruginosa*, neisserie, hemofily, legionely, mykoplasmata, chlamydie, stafylokoky... některé i mykobakteria

Distribuce : systémová, intracelulární průnik

II. generace – hlavní zástupci

Ciprofloxacin

- vysoká aktivita na **enterobakterie**, *P.aeruginosa*, hraniční na mykoplasmata, chlamydie vstřebávání z GIT 50 – 80 %
- biologický poločas 3-5 hod. (aplikace 2 x denně)
- dávkování 200-400 mg i.v. 2x denně, u závažných infekcí až 600 2x denně, v tbl formě 250-500 mg tbl 2x denně, **možnost sekvenční terapie**
- velký distribuční objem, významný prostup do extravaskulárního prostoru
- Vylučování : 3 cestami: ledvinami (tubulární sekrecí) 50 %, žlučí 10 % a střevní exkrecí cca 20 %

II. generace – hlavní zástupci

Ofloxacin (Tarivid, Ofloxin)

ve srovnání s CIP slabší aktivita na enterobakterie a *P.aeruginosa*,
vyšší na mykoplasmata a chlamydie

vstřebání z GIT min. 95 %

delší biologický poločas

Dávkování 200-400 mg tbl. 2x denně, 400-800 mg i.v. Možnost
sekvenční terapie

90 % se vylučuje v nezměněné podobě močí

Pefloxacin (Abaktal)

omezené spektrum – nízká aktivita na pseudomonády; mykoplasmata
a chlamydie

Dlouhý biologický poločas (aplikace 1 – 2 x denně)

Metabolizován v játrech (norfloxacin...), vysoké hladiny v žlučových
cestách, výhodný při renálním selhání

Vyšší výskyt nežádoucích účinků

II. generace – hlavní zástupci

- CIP** nejúčinnější (*P.aeruginosa*)
vstřebávání 50-80 %, $t_{1/2}$ 3-4 hod
částečně metabolizován
vyučování různými cestami
- OFL** účinnost téměř jako CIP
vstřebávání 95 %, $t_{1/2}$ 5-7 hod
není metabolizován (méně interakcí)
vyučování močí (méně dysmikrobií)
- PEF** nižší účinnost
vstřebávání >90 %, $t_{1/2}$ 8-13 hod
metabolizován na norfloxacin
značný podíl vyučován žlučí

Indikace FQ – konsenzus

Konsenzus používání antibiotik III., Chinolony

(Subkomise pro antibiotickou politiku, Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP,

<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

- ✓ břišní tyfus a mimostřevní formy salmonelózy
- ✓ zoonózy (tularémie, brucelóza apod.)
- ✓ prostatitida, IMC způsobené *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ akutní exacerbace chronické bronchitidy
- ✓ infekce při cystické fibróze
- ✓ maligní otitis externa
- ✓ diabetická noha způsobené *Pseudomonas aeruginosa*

- ✗ běžné infekce močových cest
- ✗ gastroenteritidy, enterokolitidy
- ✗ infekce žlučových cest (+ profylaxe)
- ✗ uretritidy (STD)
- ✗ nozokomiální infekce, sepse

III. a VI. generace („respirační“ FQ)

- Spektrum zesílený účinek na G+ koky (pneumokoky), intracelulární bakterie (mykoplasmata a chlamydie) a anaeroby; u některých snížená aktivita na G (*P.aeruginosa*)
- Vysoký stupeň absorpce ze zažívacího traktu
- Vysoké hladiny v plicní tkáni, bronchiálním sekretu, alveolární tekutině
- Dlouhý biologický poločas (až 20 hod.)

Hlavní zástupci :

levofloxacin, moxifloxacin, temafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin, tosufloxacin....

III. a VI. generace („respirační“ FQ)

Levofloxacin (Tavanic):

L- izomer OFL 10 –100 x účinnější než pravotočivá forma

Vyšší aktivita na G+ bakterie, respirační FQ (cca 2 x vyšší aktivita na pneumokoky)

Dávkování 250-500mg 1x denně v tbl i iv. formě

Vylučován převážně ledvinami

Moxifloxacin (Avelox):

Dlouhý eliminační poločas

Dávkování 400 mg 1x denně

Metabolizován játry

III. a IV. generace - hlavní indikace

Hlavní indikace :

- Komunitní respirační infekce v oblastech s vysokým stupněm R (makrolidy, penicililiny)
- Bakteriální infekce nejasné etiologie (komunitní)
- Smíšené infekce (s účastí anaerobů)
- Uroinfekce

!!!význam pouze v lokalitách s vysokým stupněm R komunitních původců (pneumokoků), rizika šíření R při masivní spotřebě, vysoká cena

Rezistence k FQ

Vzniká snadno

V průběhu léčby –stafylokoky, pseudomonády, kampylobaktery...

Mechanismy

- modifikace cílových struktur
- omezení permeability a/nebo eflux
- kombinace obou
- horizontální přenos –výjimečně

Odlišnost v aktivitě FQ vůči cílovým enzymům:mutace primárního enzymu navozuje rezistenci, zatímco mutace druhého enzymu může vyvolat R pouze v kombinaci s mutací primárního enzymu...

Alterace DNA gyrázy

E. coli -alterace podjednotky GyrA DNA gyrázy na podkladě jednobodové mutace genu *gyrA* vede nejčastěji k vysokému stupni rezistence ke kyselině nalidixové, ale u vyšších generací chinolonů má za následek pouze snížení citlivosti a je třeba dalších mutací v *gyrAa/* nebo v *parC* k dosažení jednoznačné laboratorní rezistence. V bakteriální populaci s vytvořenou rezistencí k nalidixinu pravděpodobnost vzniku následných mutací výrazně narůstá.

Prokázaná rezistence *in vitro* k nalidixinu je varováním před terapeutickým použitím jakéhokoli dalšího chinolonu!
(enterobakterie, salmonely, kampylobaktery...)

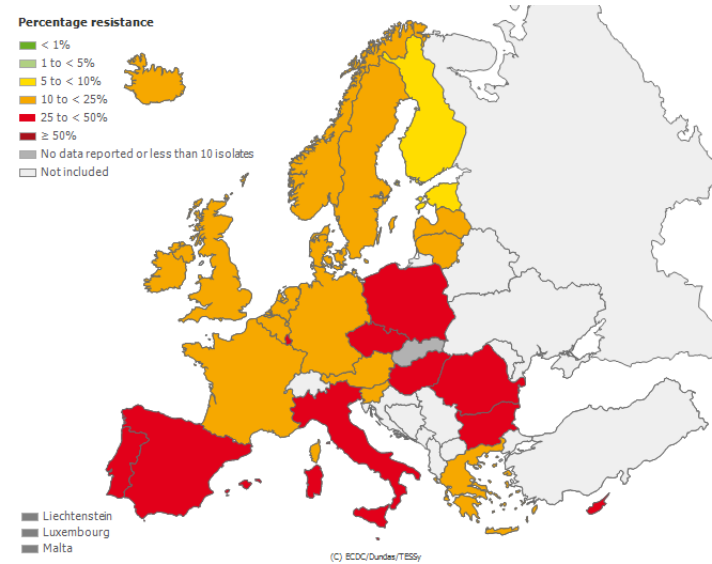
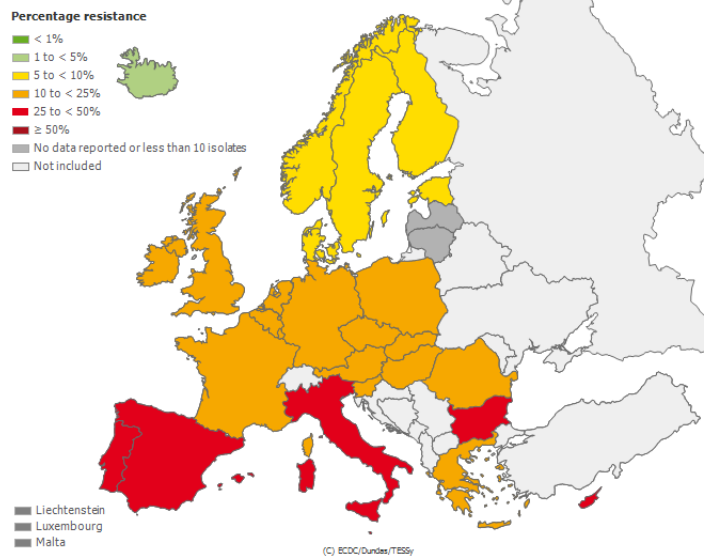
Rizika vzniku rezistence k FQ

- Vysoká spotřeba, veterinární medicína, velkochovy
- Léčba infekcí vyvolaných bakteriím s hraniční MIC (0,5 – 2 mg/l); zejména stafylokoky, streptokoky, enterokoky, *P.aeruginosa*
- Nevhodná dávka a aplikační interval
- Dlouhodobé a opakované podávání

Escherichia coli a fluorochinolony

2005 20%

2013 21%



Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony

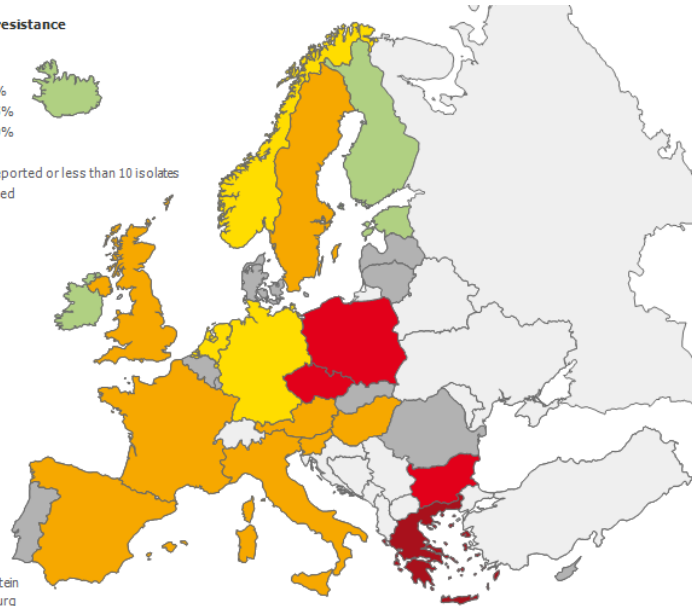
2005 38%

2013 48%

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

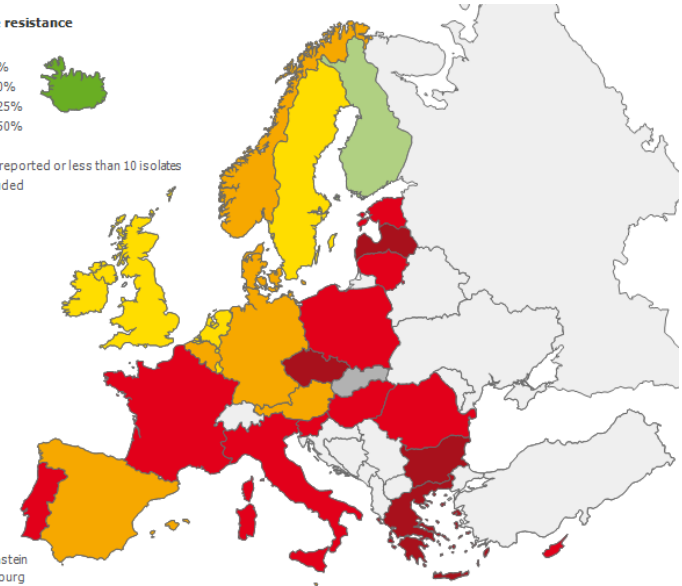


(C) ECDC/Durdat/TESSy

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Durdat/TESSy

Rifamyciny

Širokospektrá baktericidní ATB s výrazným účinkem proti mykobakteriím a G+ mikrobům, G- omezeně

- **Rifampicin** (Benemycin, Eremfat) - G+, G- ,TBC, Mykobacterium avium
- **Rifabutin** (Mykobutin) - Mykobacterium avium
- **Rifaximin** (Normix) – k léčbě cestovatelských průjmů kmeny E. coli, ne proti Salmonella, Shigella ,Campylobacter

Rifampicin

Původ: *Streptomyces mediterranei*

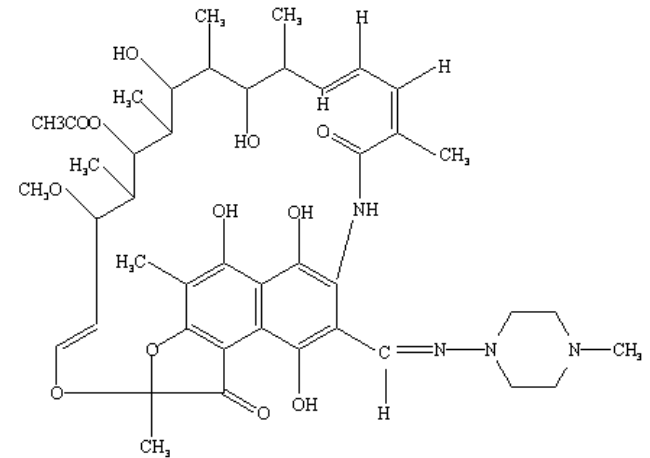
MÚ: inhibuje DNA dependentní RNA polymerázu

Baktericidní ve všech fázích množení *M. tbc*

FK: **resorpce úplná –ideálně nalačno**, max. sérová koncentrace za 1-2 hod., T1/2= 3-4 hod

Pk: Vstřebávání z GIT jen nalačno, dobrá distribuce do tkání a do buněk (vazba na bílkoviny plazmy 75-80%)

Metabolizace v játrech, vylučován i močí



Sekrety barví oranžově

Rifampicin

Široké spektrum, především na **G+ mikroby (stafylokoky, streptokoky)**, ale i **G- (gonokoky meningokoky) včetně intracelul. patogenů (legionely, brucely, chlamydie)**. Vyčleněn pro terapii TBC v kombinaci s dalšími léky (nelze volně předepsat).

Dávkování: tbl 150, 300mg. TBC obvykle 450 - 600 mg 1x denně pro léčbu ostatních infekcí 600 -1200mg/den 2-3x denně

Snadný vznik rezistence, nedávat v monoterapii !

Rezistence: primární vzácná, **sekundární se vyvíjí rychle** (podávat vždy v kombinaci s jinými antibiotiky)

NÚ: alergické reakce, trombocytopenie, GIT obtíže, hepatotoxicita, akutní renální selhání,

Je silným induktorem cytochromu P450, což může být příčinou řady lékových interakcí (např. s klaritromycinem, doxycyklinem, antikoagulancii, antikonvulzivy...)

Endokarditidy

Disponující faktory endokarditidy

Chlopenní dispozice

- **revmatická choroba**
- chlopenní náhrada nebo plastika
- degenerativní a jiné
 - získané vady chlopní
 - kardiostimulátor
- VVV
- st. p. IE

Rizikové bakterémie

- **extrakce zubu**
- hnisavé infekce kůže a pojivových tkání
- hemodialýza
- i.v. narkomanie
- paradentóza

Klinická diagnostika

- sepse s projevy embolizace do kůže či orgánů
- horečka >5-7 dnů, nejasné etiologie
- chřadnutí s projevy chronické infekce
- horečka/chřadnutí u osoby se známou disponující srdeční vadou nebo s kardiálním šelestem
- obraz CMP s horečkou a zánětlivými markery
- migrující pneumonie
- febrilie u i.v. narkomana

ECHOKG diagnostika

- vlající útvar odpovídající vegetaci, vlastní pohyb
- intrakardiální absces nebo píštěl
- nově vzniklá dehiscence chlopenní protézy
- nově vzniklá chlopenní regurgitace

Jaké vyšetření ?

TTE senzitivita 60-65 %, absces 30 %

TEE senzitivita 90-100 %, absces 90 %

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

Streptococcus bovis

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

Diagnostická kritéria

Hlavní kritéria: pozit. HK, pozit. ECHO

Vedlejší kritéria:

- predispozice (srdeční vada)
- horečka $>38^{\circ}\text{C}$
- embolizace
- imunologické projevy (Oslerovy uzlíky, Rothovy skvrny, pozitivní RF(revmatoidní faktor), hematurie)
- mikrobiologický nález nenaplnující velké kritérium

Jistá IE: 2 H *nebo* 1 H + 3 V *nebo* 5 V

Možná IE: 1 H + 1 V *nebo* 3 V

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)
- enterokoky
- stafylokoky
- G-(enterobakterie, HACEK)
- G-(nefermentující tyčky)
- plísně
- kultivačně negativní IE

NVE (native valve endocarditis) vyvolaná streptokoky dobře citlivými na penicilin (MIC $\leq 0,12$ mg/l):

<u>ATB</u>	<u>Dávka</u>
krystal. PEN	12-20 mil.j./den ve 4-6 dávkách
cefotaxim	8 g/den ve 4 dávkách
ceftriaxon	2-4 g/den v 1-2 dávkách

Délka léčby:

4 týdny, je-li ATB podáváno v monoterapii; 2-3 týdny, je-li podáváno spolu s AG (gentamicin 3 mg/kg/den, v 1-3 dávkách)

vankomycin 30 mg/kg/den ve 2-4 dávkách (4 týdny monoterapie)

NVE vyvolaná streptokoky středně citlivými na penicilin ($0,12 < \text{MIC} \leq 0,5 \text{mg/l}$):

<u>ATB</u>	<u>Dávka</u>
krystal. PEN	20-30 mil.j./den ve 4-6 dávkách
cefotaxim	8 -12 g/den ve 4 dávkách
ceftriaxon	4 g/den v 1-2 dávkách

Délka léčby:

Léčba NVE trvá 4 týdny, léčba PVE (prosthetic valve endocarditis) 6 týdnů; během prvních 2 týdnů se přidává AG

vankomycin 30 mg/kg/den ve 2-4 dávkách (4 týdny monoterapie)

IE vyvolaná enterokoky nebo se špatně citlivými streptokoky (MIC >0,5mg/l):

<u>ATB</u>	<u>Dávka</u>
krystal. PEN	18-30 mil.j./den ve 4-6 dávkách
AMPI	12 – 20 g/den ve 4 dávkách
vankomycin	30 mg/kg/den ve 2-4 dávkách

Délka léčby:

Léčba NVE trvá 4 -6 týdnů, léčba PVE 6 týdnů;

A ve všech případech se přidává AG nebo alespoň 2 týdny

IE vyvolaná stafylokoky (vč. koaguláza-negativních stafylokoků)

Základní ATB:

OXA12-18 g/den v 6 dávkách,
VAN 30 mg/kg/den ve 2-4 dávkách

Doplňkové ATB (prvních 3-5 dnů léčby):
GEN 3 mg/kg/den ve 2-3 dávkách

Doplňkové ATB (po vysazení GEN):

RIF *nebo* FQ (OFL, CIP)

Doba léčby činí 3-8 týdnů. Cefalosporiny v této indikaci nejsou spolehlivé!
ATB léčba septických metastáz může být delší než léčba endokarditidy.
Alternativy k doléčení: RIF+COT, RIF+FQ, RIF+LNZ

Kultivačně negativní IE

Subakutní IE, komunitní:

streptokoky, enterokoky, HACEK (+ *S. aureus*, enterobakterie)

AM/IN 1,2-1,5 g + AMP 1-3 g společně á 6 hod

+ GEN 3 mg/kg/den ve 2-3 dávkách

Akutní IE, stafylokoková etiologie pravděpodobná:

a) VAN + GEN → VAN + RIF

b) VAN + MER

Subakutní IE, nízké zánětlivé markery:

bartonely, coxiely, ...

RIF + FQ → operace co nejdříve