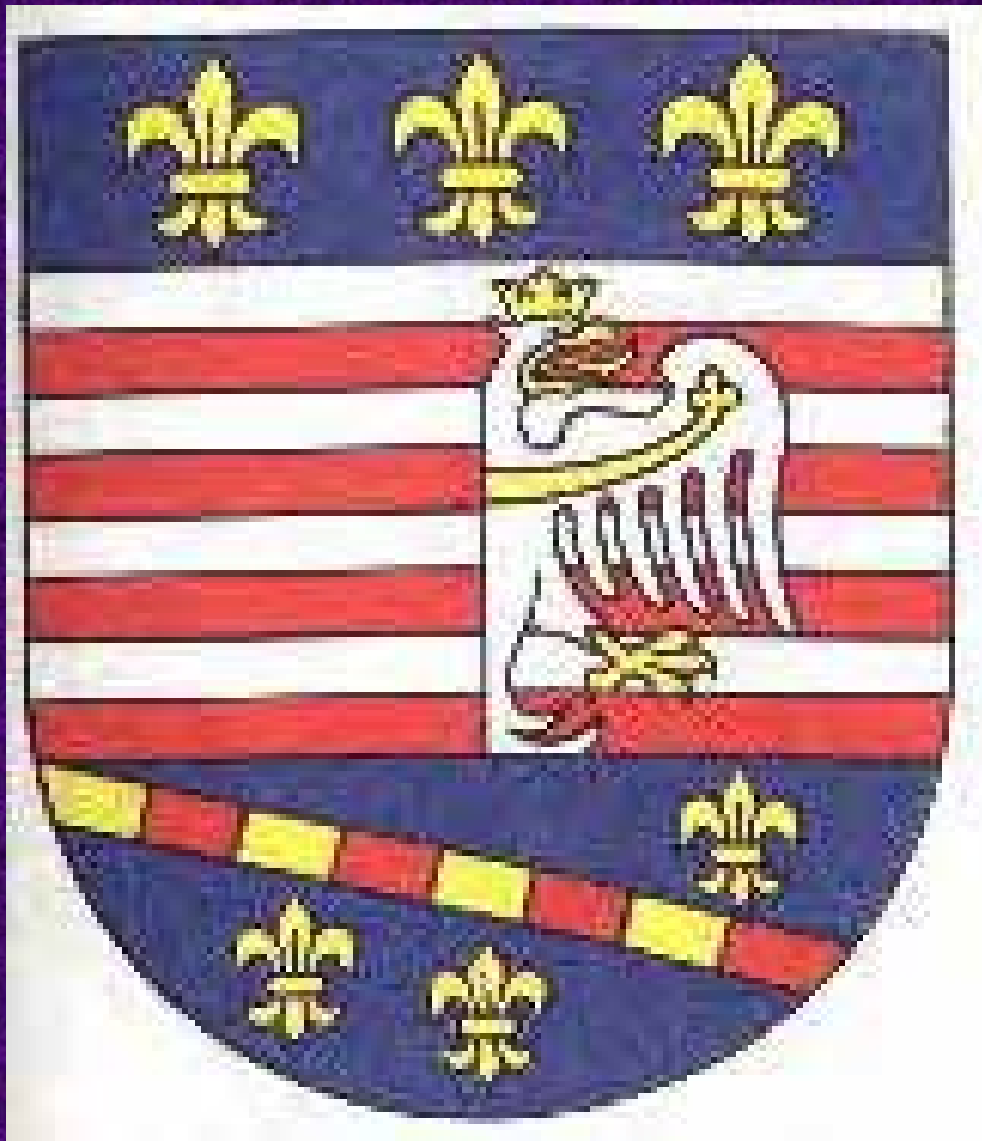


Chlamydia
(Chlamydophila pneumoniae)
v praxi všeobecného lekára

Pavol Jarčuška

Klinika pre infekčné choroby
FNLP a LF UPJŠ v Košiciach

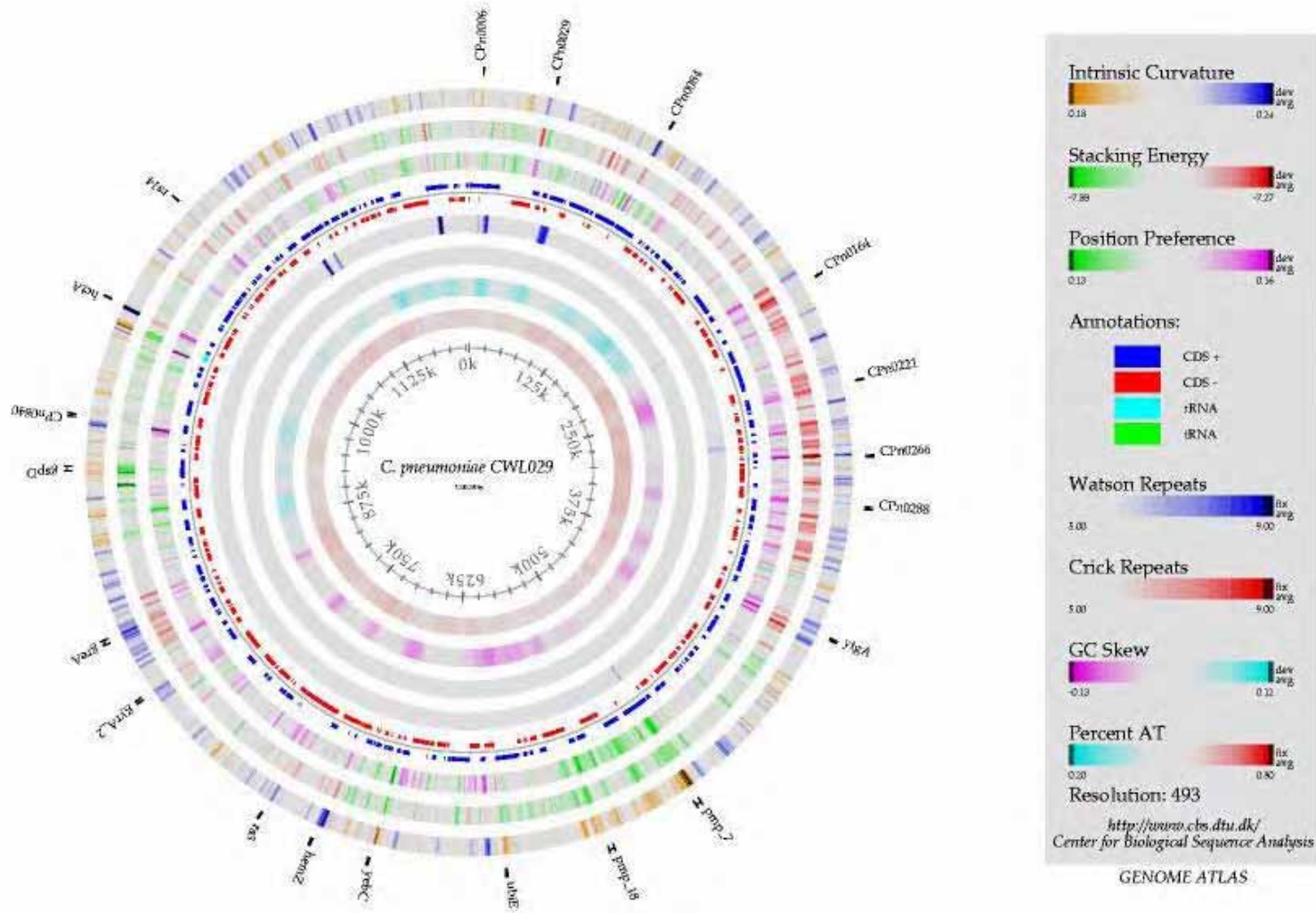




Chlamydia pneumoniae - história

- prvýkrát dokázaný u pacientov s konjunktivitídou (Tchaj-wan - TW183, 1965, Irán - IOL 207, 1968)
- Seattle 1983 - pacient s faryngitídou - Grayston - AR 39
- od 1986 C. psittaci TWAR
- 1989 pomenovaný C. pneumoniae
- 1999 Chlamydophila pneumoniae (Everett)

Genóm C. pneumoniae



C.pneumoniae - charakteristika

Charakteristika	C.pneumoniae
Prirodzený hostiteľ	Ľudia
Hlavná choroba	Pneumónia, bronchitída
Počet sérovarov	1
Tvar EB v elektr. mikroskope	neprav. oválny
Druhovo špecifické antigény v MOMP	neprítomné
Inaktivácia špecifických antigénov metanolom	áno
Potreba lyzínu pre živ. cyklus	nie
DNA homológia s C. pneumoniae AR 39	94 – 100%
Citlivosť na makrolidy a tetracyklíny	áno
Citlivosť na sulfónamidy	nie

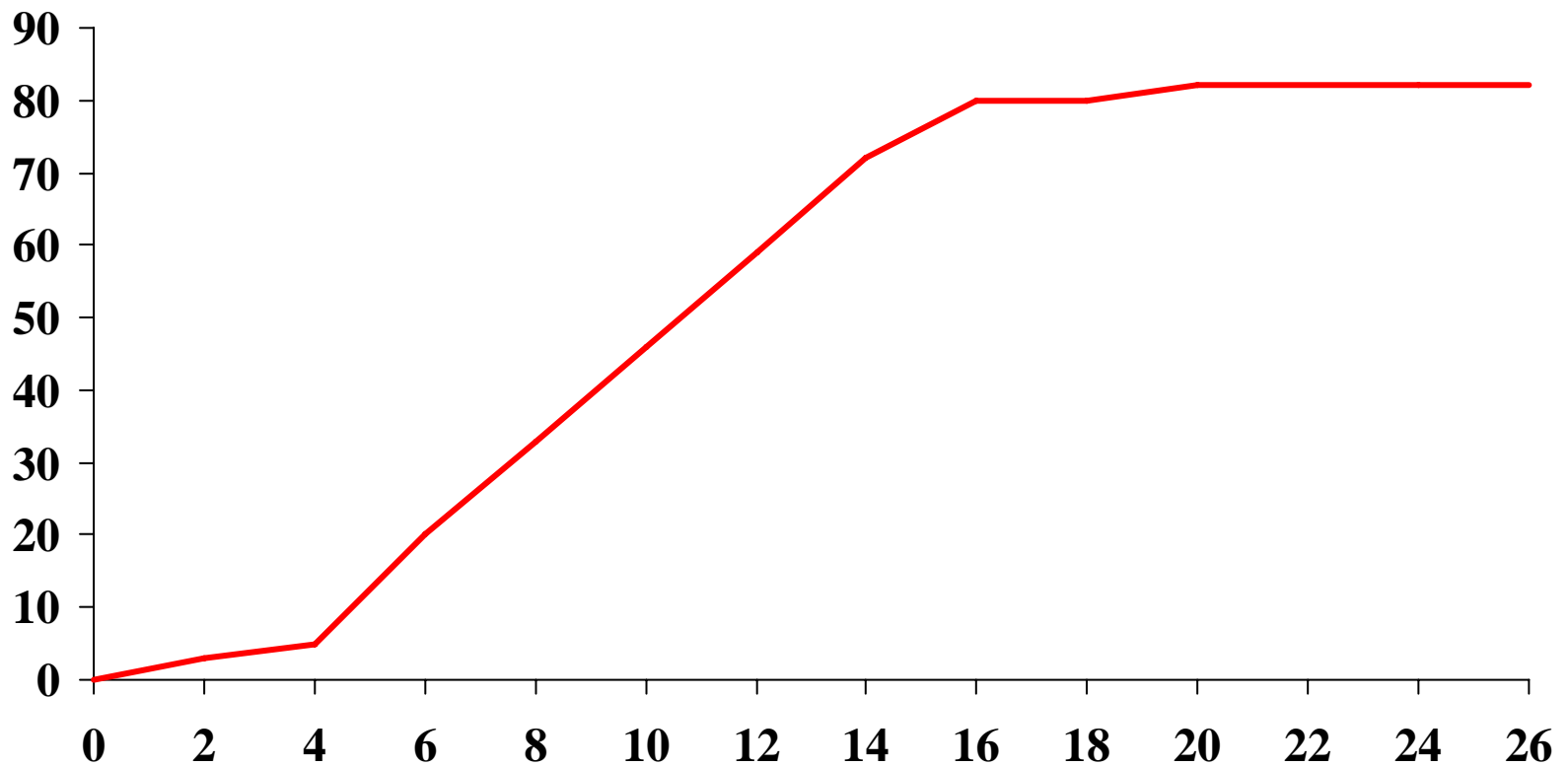
C. pneumoniae - problémy

- epidemiológia
- diagnostika
- akútne ochorenia
- imunológia
- chronické ochorenia
- liečba

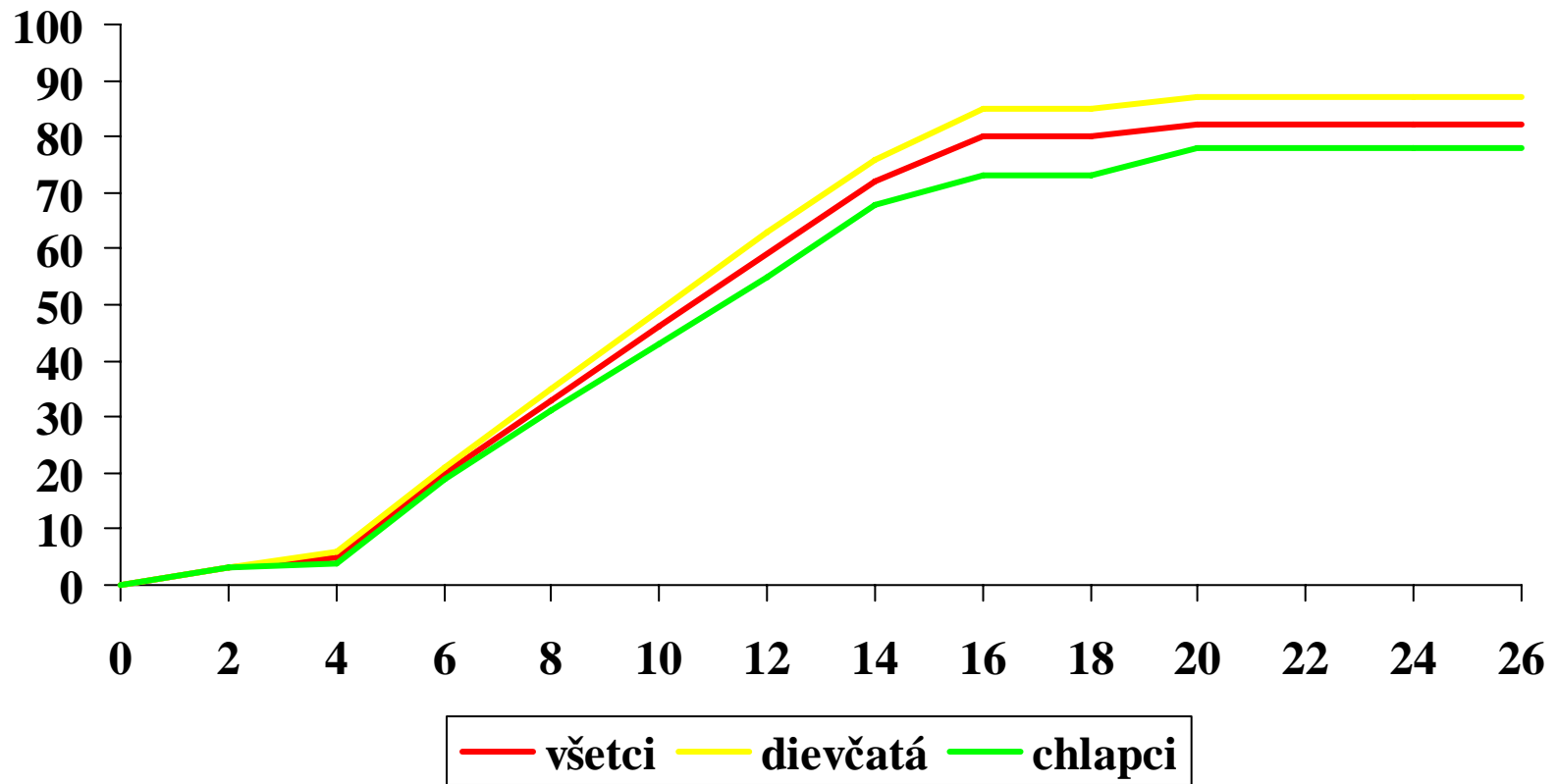
Epidemiológia

- častý patogén respiračných infekcií
- väčšina infekcie horných dýchacích ciest
- prvá infekcia v období od 5 - 14 rokov
- častejšie infikované ženy

Výskyt protilátok proti *C.pneumoniae* v detskom veku



Výskyt protilátok proti C.pneumoniae v detskom veku dievčatá vs. chlapci



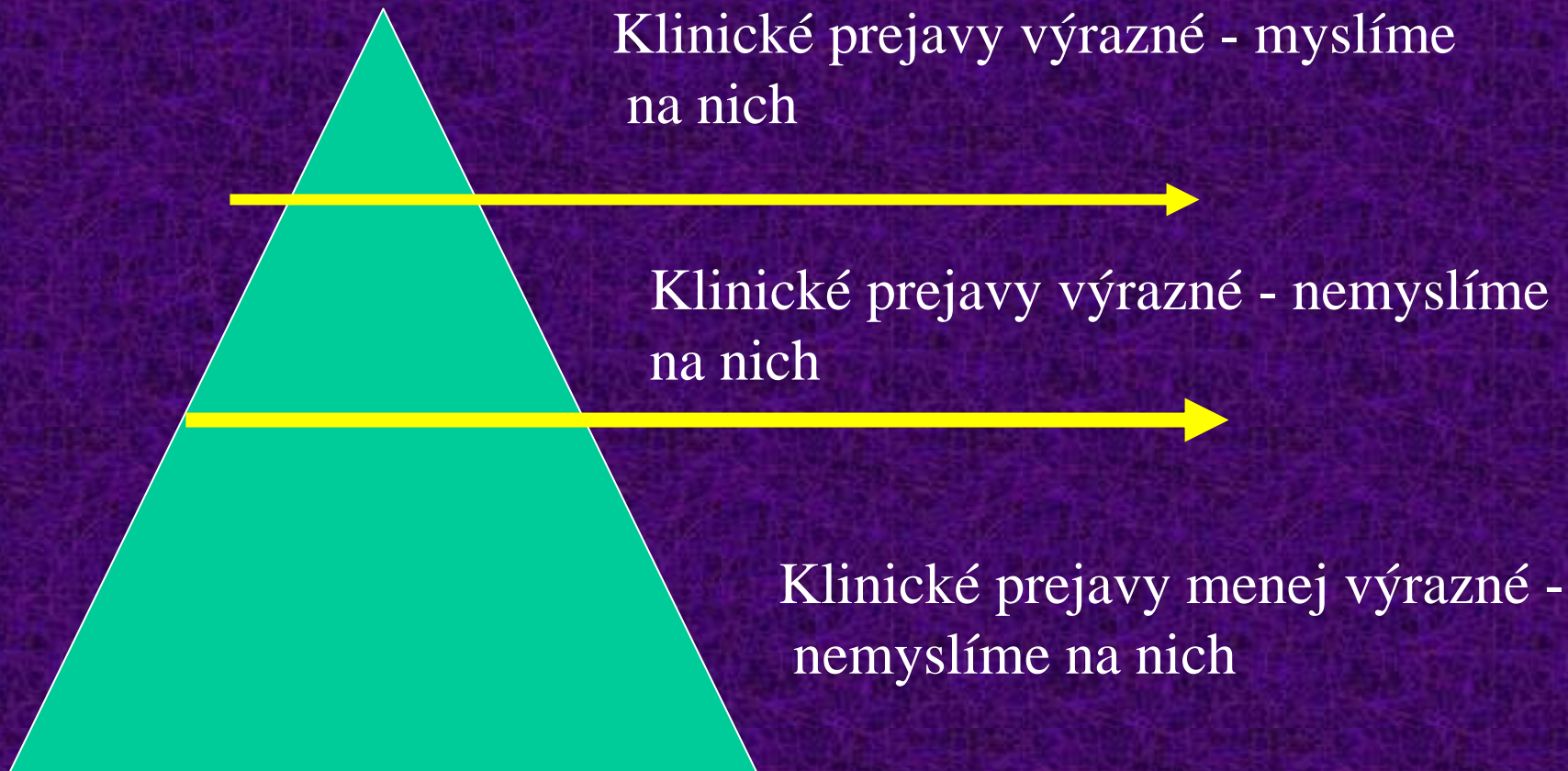
C.pneumoniae - diagnostika

- priama diagnostika - možná, ale invazívna a drahá - PCR , event. aglutinačné testy - výplach z nosohltana, efúzia zo str. ucha, ev. výter z tonzíl - zatiaľ sa nerobí v Čechách ani na Slovensku
- nepriama diagnostika - protilátky – IgM/ IgA pozitívne až od 10. - 14. dňa infekcie
- klinický obraz - nemožná

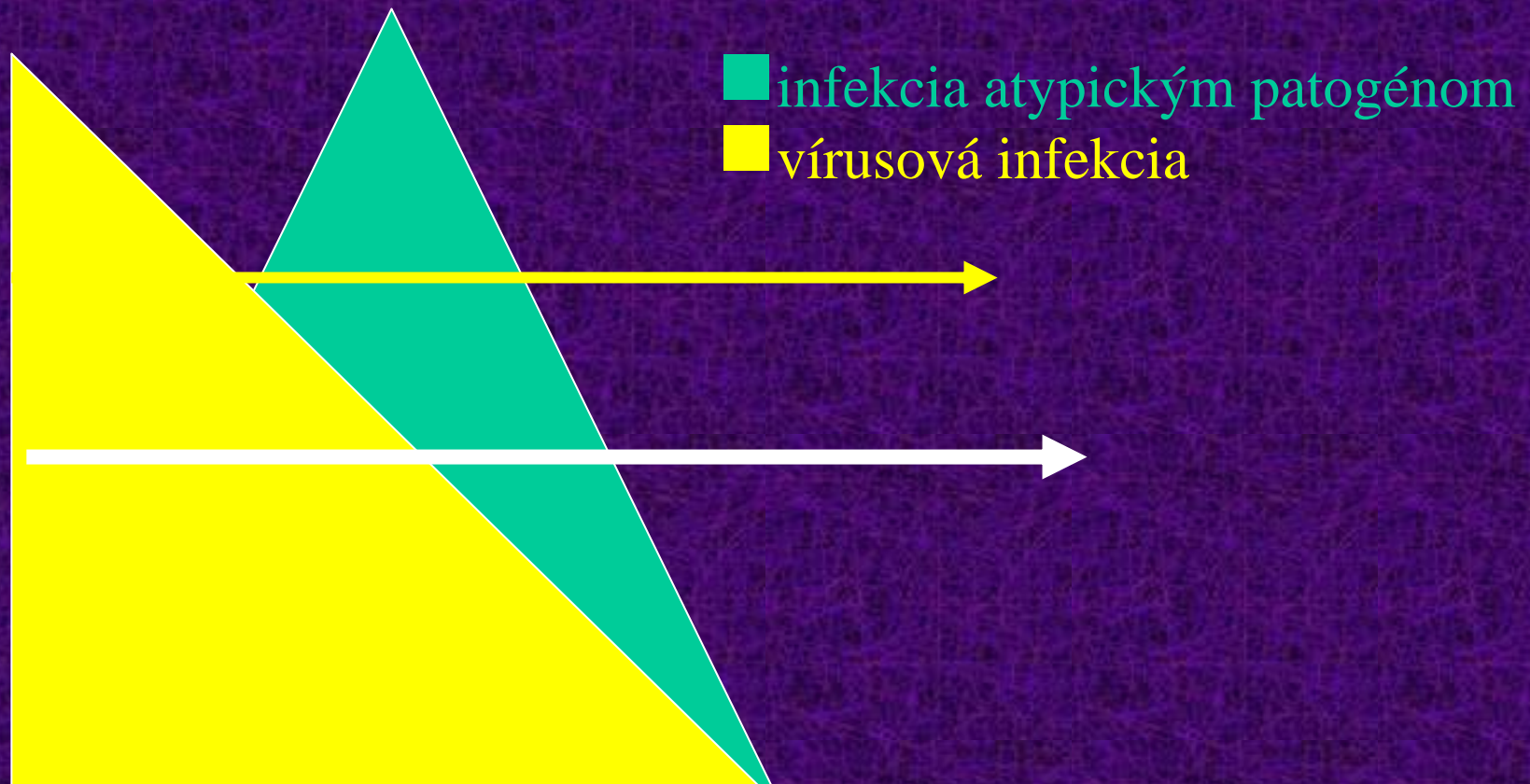
Chlamydia pneumoniae - akútne infekcie

- infekcie horných dýchacích ciest
- infekcie dolných dýchacích ciest
- *infekcie močových ciest*
- *artritída*

Atypické patogény



Dá sa odlíšiť vírusová infekcia a infekcia atypickým patogénom?



Chlamýdie životný cyklus

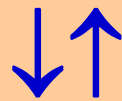
Elem.T. → Retik.T. (10 000) → Elem.T.

60 - 80 hodín



Perzistujúce teliesko alebo rozprávka o Šípkovej Ruženke

Elem.T. → Retik.T. (10 000) → Elem.T.



Perzistujúce T.



mesiace až desiatky rokov

Chlamydia pneumoniae - chronické infekcie

- astma
- aterogenéza (ICHS a periférne cievy)
- artritída
- neurologické (SM, Alzheimerova choroba)
- kožné ochorenia (pyoderma gangrenosum, diabet. noha)
- malobunkový Ca pľúc

Astma

- *C. pneumoniae* - prim. príčina astmy
- *C. pneumoniae* - sekund. kolonizácia
- adolescenti
- makrolidy - antibiotické a neantibiotické účinky (inhibujú zápal indukovaný LPS, znižujú IgG protilátkami ovplyvňovanú produkciu Il-1beta a TNF, neznižujú uvoľňovanie NO, inhibujú influx eozinofilov ale nie neutrofilov (Tamaoki, 2000, Pavletič, 2000, King, 2000))
- efekt liečby makrolidmi - znižujú frekvenciu astm. záchvatov (Ramos, 2000), zlepšujú výdychové parametre a spotrebu kortikoidov u kortikoiddependentnej astmy (Gottfried, 2000)

SM, Alzheimerova choroba

- asi 10 prác
- dôkaz *C. pneumoniae* metódou PCR
- klinický efekt liečby azitromycínom(Boyle, Sririam)
- práce pre aj proti

Chlamydia pneumonia a nozokomiálne infekcie

- pneumónia (nozokom, ventilačná)
- konjunktivitída
- infekcie u neutropenických pacientov
- infekcie prenesené krvnou transfúziou

C.pneumoniae a tranfúzia

- 3 práce v CC
- 2 predpokladajú možnosť infekcie - (Haranga, 2001, Leiby, 2003) - prenos mononukleármi
- 1 proti Hedin, 2003 (53/0)
- ? C.pneumoniae a BMT (Leiby, 2003)

C.pneumoniae a ophtalmia neonatorum

- 1 práca Medline (Krásny, 2003)
- vyšetrených 130 novorodencov FN
Kráľovské Vinohrady s purulentnou
konjunktivitídou - 4 roky CT 16%, CP 12%
- u akt. vyhľadávanie pacientov 670
novonarodených - 29 malo purulentnú
konjunktivitídu
- u mukoporul. konjunktivitídy CP 2/29, CT
2/29

Chlamydophila pneumoniae

- vieme čím liečiť (azitromycín, doxycyklín, makrolidy, chinolóny)
- vieme kedy neliečiť (sekundárna prevencia)

Nevieme

- koho každého liečiť – niekedy závažný priebeh
- ako dlho liečiť
- ako skontrolovať efekt liečby
- liečba penicilínom môže modulovať IFN gama mediovanú perzistenciu chlamýdií

Aké vlastnosti by malo spĺňať ATB v liečbe chlamýdiových infekcií?

- účinnosť na *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*
- vysoké intracelulárne hladiny
- vysoká koncentrácia vo fagolysozóme
- rýchly prienik do bunky
- eliminačný čas ATB sa blíži k dĺžke životného cyklu chlamýdií
- má vysokú intrinsickú aktivitu
- nemá interakcie s podávanými liečivami
- súčasná účinnosť na *S. pneumoniae*, *H. influenzae*
- dobrá compliance

Porovnanie intracelulárnej farmakokinetiky ATB I.

Druh ATB	G/Ce	Mechanizmus prieniku	Rýchlosť prieniku	Čas intracelul. hladiny
penicilíny cef. I., II.	-	-	-	-
ampicilín	nízke	pasívne	pomalá	krátky
cefalosporíny III. gen.	nízke	pasívne	pomalá	krátky
tetracyklíny	5 – 10	pasívne	pomalá	krátky
chinolóny	5 – 15	aktívne	veľmi rýchla	krátky, stred. dlhý

Porovnanie intracelulárnej farmakokinetiky ATB II.

Druh ATB	G/Ce	Mechanizmus prieniku	Rýchlosť prieniku	Čas intracelul. hladiny
chloranfenikol	nízka	pasívne	ponalá	krátky
aminoglykozidy	nízka	pinocytóza	ponalá	krátky, stred. dlhý
makrolidy	viac ako 15	aktívne	ponalá	stredne dlhý
azalidy	veľmi vysoké	aktívne +rýchle Mg kanály	ponalá	veľmi dlhý

Porovnanie intracelulárnej farmakokinetiky ATB III.

Druh ATB	Miesto účinku	Účnosť pri kyslompH	Účinnosť na latent. štádium život. cyklu	Intrinsická aktivita
penicilíny cef. I., II.	cytosol	-	-	-
ampicilín	cytosol	-	-	stredná
cefalosporíny III. gen.	cytosol (IFN γ)	-	-	stredná
tetracyklíny	cytosol, menej organely	malá		nízka
chinolóny	cytosol, menej organely	ešte lepšia (cipro)	niekedy (cipro)	vysoká (300)

Porovnanie intracelulárnej farmakokinetiky ATB IV.

Druh ATB	Miesto účinku	Účnosť pri kyslom pH	Účinnosť na latent. štádium život. cyklu	Intrinsická aktivita
chloramfenikol	cytosol	nízka		ND
aminoglykozidy	najmä lysosom	nižšia	málokedy	nízka
makrolidy	cytosol (2-6), lysosom (100), vakuoly, fagolysosom	priemerná	málokedy	stredná do 30
azalidy	cytosol (5-10), lysosom (1000), vakuoly, fagolysosom	priemerná	málokedy	stredná nad 30

Interakcie na cytochróme P450

ATB	Interakcia	Interagujúce lieky
Makrolidy	+++	ergotamín, warfarín, cimetidín, teofylín, digoxín H1 antihistaminiká, cisaprid
Azitromycín	závažné nie sú	-
Chinolóny	++	teofylín, digoxín, warfarín
Doxcyklín	0	-

Vedľajšie príhody a nežiadúce účinky

ATB	Adverse events	Najčastejší typ AE
Makrolidy	+	gastrotoxicita
Azitromycín	+	gastrotoxicita
Chinolóny	++	neurotoxicita, fototoxicita,
Doxcyklín	+++	fototoxicita, hepatotoxicita, gastrotoxicita

***Pseudomonas* Alginate Production**



- Long-term culture of mucoid *P aeruginosa* in alkaline phosphatase medium 14 days later
- Medium viscosity is markedly increased by alginate production
- In contrast, the increase in viscosity was not observed in a culture to which 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of azithromycin had been added

Chlamýdia odporúčenie liečby

- makrolidy - FDA (azitromycín - liek prvej voľby) - jediná voľba v pediatrii
- doxycyklín - WHO - prvá voľba, FDA - alternatívna voľba
- fluorované chinolóny - FDA ako alternatívna voľba
- klindamycín, rifampicín - krajná alternatíva

Ako dlho liečiť - C. pneumoniae

akútna infekcia

10 - 14 dní

infekcia u compromised
host

až 4 týždne

chronické infekcie

6 - 8 týždňov - longtime

Chlamýdie - ASTHMA

Chlamydia pneumoniae specific IgA antibodies predict worsening asthma symptoms in adults.

Hahn DL et al, Proceedings in Chlamydia research, 2004, 191 - 192.

- ASTHMA pilotná štúdia
- AntibioticS to Help Manage Asthma
- 34 pacientov 53% mierna, 44% stredne závažná astma
- po aplikácii 4800 mg azitromycínu došlo k výraznému ústupu symptómov (Symptome score $p=0,04$), predovšetkým u pacientov s IgA protilátkami

Chronické chlamýdiové infekcie - vieme eradikovať chlamýdie?

- závisí od produkcie HsP a hladiny interferónu gama
- úspešná eradikácia u pacientov s ak. nekomplikovanými resp. infekciami
- neúspešná eradikácia u geriatrických pacientov a pacientov s chron. pľúcnymi infekciami
- **AKO DLHO SA POKÚŠAŤ O ERADIKÁCIU?**

Odporúčenie pre praktického lekára

- Prakticky každá infekcia HDC a DDC môže byť vyvolaná CP, sú popisované i závažné a smrteľné prípady
- Často sú infekcie vyvolané súčasne CP + typickým patogénom, pričom klasickým mikrobiologickým vyšetrením dokážeme len typický patogén
- Infekcie vyvolané CP sú častejšie u alergikov a pacientov s chronickými infekciami
- Dôkaz infekcie CP u pacientov v prvých 10 – 14 dňoch je prakticky nemožný (IGM akútna infekcia, IgM IgA – opakovaná infekcia)

Odporúčenie pre praktického lekára

- Chlamýdióvu faryngitídu s najväčšou pravdepodobnosťou nepotrebujeme liečiť antibiotikami
- U akútnych nekomplikovaných infekcií HDC a DDC postačuje 10 – 14 dňová liečba
- U pacientov s chronickými pľúcnymi chorobami, imunodeficientných a geriatrických pacientov potrebujeme liečbu v trvaní 3 – 8 týždňov

Odporúčenie pre praktického lekára

- Liekom prvej voľby u detí sú makrolidy (azitromycín v dávke 30 mg/kg/týždeň)
- Liekom prvej voľby u dospelých sú makrolidy (azitromycín v dávke 1,5 g/ týždeň) a tetracyklíny (doxycyklín v dávke 2x100 mg)
- Liečba azitromycínom u detí a azitromycínom a doxycyklínom u dospelých sú súčasne najlacnejšie liečebné režimy)
- Ak nevieme vylúčiť infekciu vyvolanú *C.pneumoniae* mali by sme na ňu myslieť v prvolínovej liečbe (v krajnom prípade pri prvej modifikácii liečby)

Odporúčenie pre praktického lekára

- Pacientov s komplikáciami odosielame podľa potreby k infektológovi, pneumológovi, reumatológovi, ORL ogovi, ev. imunológovi
- Pri perzistujúcich infekciách vyšetříme imunostatus a v prípade potreby podávame transfer faktor, isoprinozín alebo imunoglobulíny
- Niektorí pacienti môžu mať osoh pri podávaní adjuvantnej liečby – enzýmov, koenzýmu Q 10 a pod..