



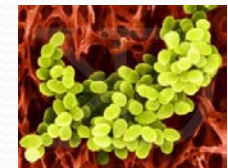
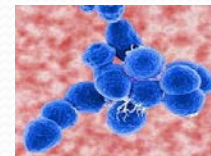
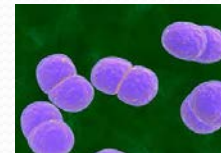
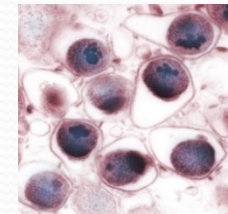
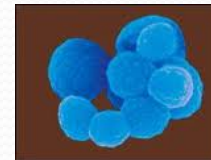
Krok vpred v liečbe infekcií dýchacích ciest

MUDr. Soňa Vicová

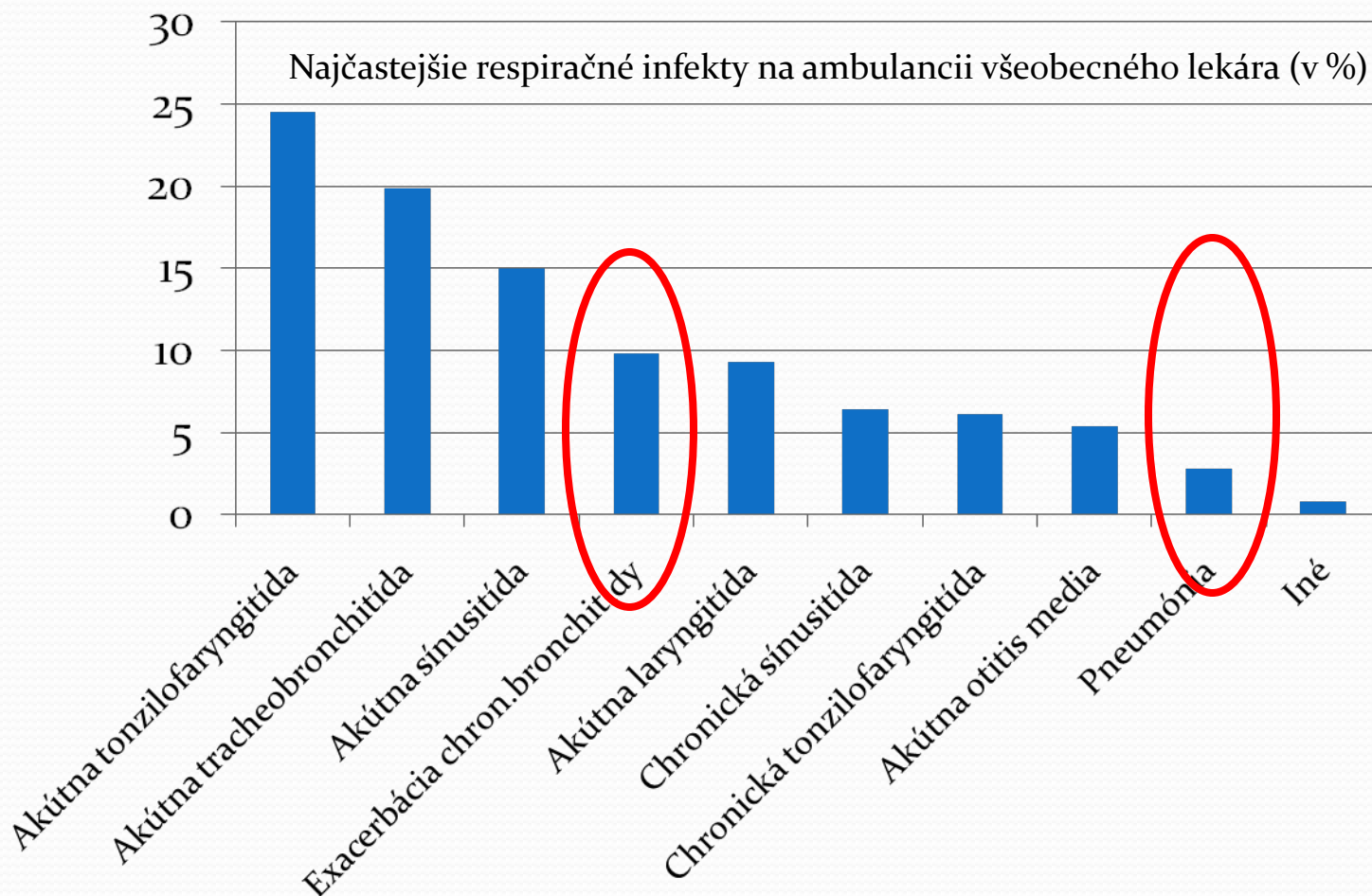
12.10.2012

Azitromycin ER - spoľahlivá citlivosť a vysoká účinnosť na kľúčové patogény vyvolávajúce infekcie dýchacích ciest

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Moraxella cararrhalis*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*



Pneumónia a exacerbácia chronickej bronchitídy sú infekcie DDC, ktoré sa často vyskytujú v ambulancii všeobecného lekára.



Komunitne získaná pneumónia

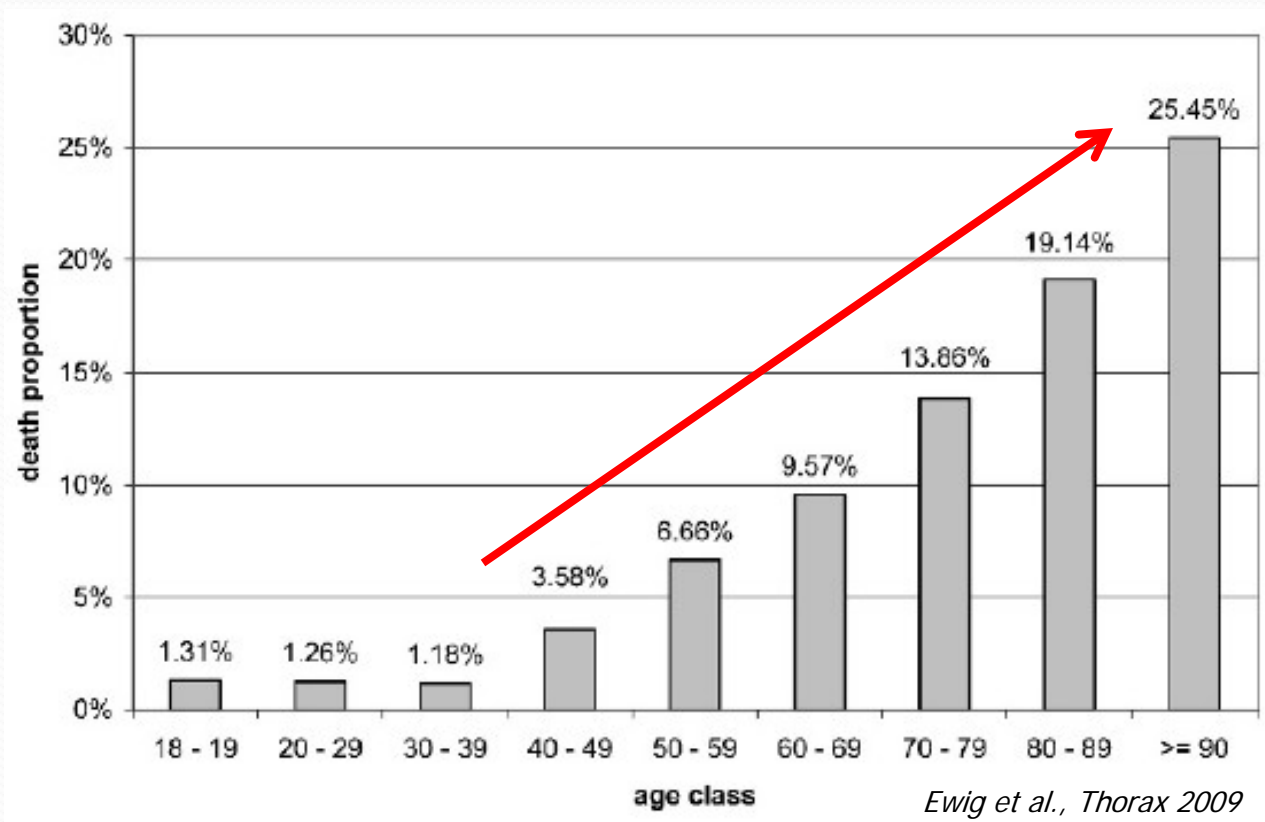
- CAP má **významný dopad na morbiditu a mortalitu** hlavne u detí a starších ľudí¹
- CAP zodpovedná za 2 – 3 milióny prípadov v USA, čo vedie k cca 10 mil. ambulantných návštev, 500 000 hospitalizácií a 45 000 úmrtí²
- V Európe je celková **incidencia** CAP 44/1000 obyvateľov ročne, pričom **zvyšuje sa dvojnásobne až štvornásobne vo veku nad 60 rokov**³

1 Vergis EN, Yu VL. Macrolides are ideal for empiric therapy of community-acquired pneumonia in the immunocompetent host. *Semin Respir Infect* 1997;12:322-8.

2 Bartlett JG, Dowell SF, Mandel LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.

3 Macfarlane JT, Colville A, Guion A, et al. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511M.

Mortalita komunitnej pneumónie výrazne narastá s vekom



- 388 406 pacientov hospitalizovaných s CAP počas 2 rokov

Komunitne získaná pneumónia

- Iniciálna terapia je takmer vždy **empirická**
- **Bežné vyvolávajúce patogény sú:**
 - *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*
 - *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.*
- **Atypické patogény** sú často **poddiagnostikované** a môžu byť zodpovedné približne za štvrtinu prípadov CAP¹
- **Miera mortality je priemerne 12%**, pričom 5% predstavuje mortalitu v ambulantnej starostlivosti a 29 % pri závažných CAP^{2,3}
- **Makrolidy sú odporúčané ako prvá voľba**, pretože poskytujú pokrytie pre najbežnejšie vyvolávajúce kľúčové patogény CAP vrátane atypických baktérií⁴

1 Vergis EN, Yu VL. Macrolides are ideal for empiric therapy of community-acquired pneumonia in the immunocompetent host. *Semin Respir Infect* 1997; 12:322-8.

2 ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1998;11:986-41.

3 Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.

4 Vegelin AL, Bissumbhar P, Joore JC, et al. Guidelines for severe community-acquired pneumonia in the western world. *Neth J Med* 1999;55:110-7.

Výskyt atypických patogenů při komunitní pneumonii vyžadující hospitalizaci

PNEUMONIE VYŽADUJÍCÍ HOSPITALIZACI: VÝSLEDKY DVOULETÉ MULTICENTRICKÉ STUDIE V ČESKÉ REPUBLICĚ

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.¹, MUDr. Libor Fila⁸, MUDr. Hana Fojtů¹,
MUDr. Ivona Grygarková¹, MUDr. Dušan Hanák¹⁰, MUDr. Anna Hrazdírová²,
MUDr. František Chaloupka¹¹, MUDr. Jana Jančíková², MUDr. Tereza Janásková¹²,
MUDr. Gabriela Krákorová, Ph.D.⁷, MUDr. Radovan Kozel¹²,
doc. MUDr. Miloslav Marel, CSc.⁸, MUDr. Patricie Popelková⁶,
MUDr. Ladislav Pospíšil⁵, MUDr. Jaromír Roubec⁶,
doc. MUDr. Jana Skříčková, CSc.², MUDr. Václav Šnorek³, MUDr. Irena Špásová⁴,
MUDr. Jiří Tihon¹⁰, MUDr. Jaroslav Zlámal⁷

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc

Tabulka 8. Klasické bakterie nalezené kultivací

patogen	pac. /%	patogen	pac. /%
H. influenzae	31 / 10,1	S. aureus	4 / 1,3
S. pneumoniae	20 / 6,5	P. aeruginosa	3 / 1,0
K. pneumoniae	19 / 6,2	S. pyogenes	2 / 0,7

Tabulka 10. Výskyt atypických patogenů dle sérologických nálezů

M. pneumoniae	22,5%
C. pneumoniae	43,8%
adenovirus	2,3%
V. influenzae	1,9%

Viac ako polovica komunitných pneumónií je spôsobená aj atypickým patogénom

Tabulka 12. Typy pneumonie – určené dle mikrobiologických testů

	abs	%		abs	%
typická	69	22,5	smíšená	42	13,7
atypická	141	46,2	neurčená	54	17,6

Odporučená empirická liečba pri CAP

Tabulka 5: Antibakteriální léky doporučené u empirické ambulantní léčby komunitní pneumonie podle posledních zahraničních konsenzů

nerizikovní nemocní
amoxicilin, makrolidy, doxycyklin nebo cefalosporiny II. generace alternativně respirační fluorochinolony
starší nemocní a/nebo s komorbiditou
kombinace beta-laktam + makrolid respirační fluorochinolony

Tabulka 6: Antibiotika u hospitalizovaných nemocných s CAP

a) **bez komorbidity (středně těžká CAP):** i.v. kombinace makrolidů (klaritromycin event. azitromycin) s beta-laktamovými antibiotiky (penicilín, ampicilin/sulbactam, cefalosporiny II. generace).

romycin) s
cefuroxim)
xifloxacín).

b) **s komorbiditou, vyšším věkem (těžká CAP):** i.v. kombinace makrolidů (klaritromycin event. azitromycin) s beta-laktamovými antibiotiky (amoxicilin/kys. klavulanová, ampicilin/sulbactam, cefalosporiny II. nebo III. (cefotaxim, ceftriaxon) generace nebo i.v. monoterapie respiračními fluorochinolony (moxifloxacín, levofloxacín).
U aspirační pneumonie klindamycin.

i (piperaci-
race (cipro-
nemy).

c) **podezření na pseudomonádovou infekci:** i.v. antipseudomonádové betalaktamové antibiotikum (piperacilin/tazobactam, ceftazidim, cefoperazon, cefoperazon/sulbactam) a/nebo fluorochinolony II. generace (levofloxacín, moxifloxacín), v event. kombinaci s aminoglykosidy (gentamicín, amikacín). V záloze zůstávají karbapenemy (meropenem, imipenem/cilastatin).

Liečba makrolidom v monoterapii, alebo v kombinácii zvyšuje klinickú úspešnosť liečby CAP

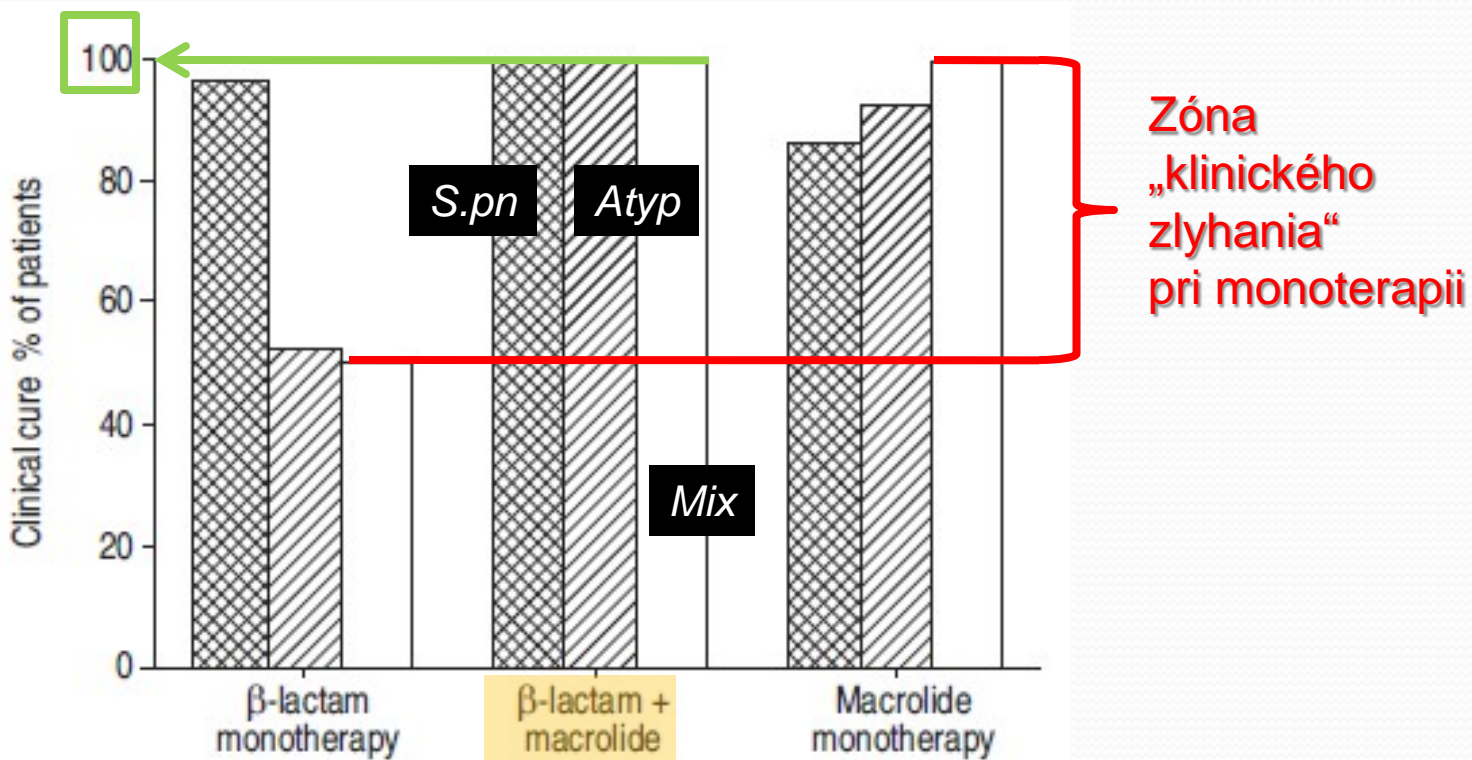
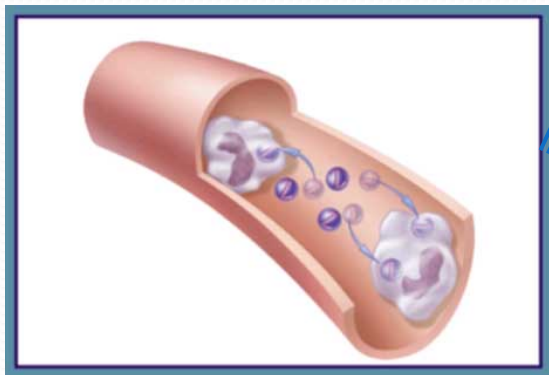


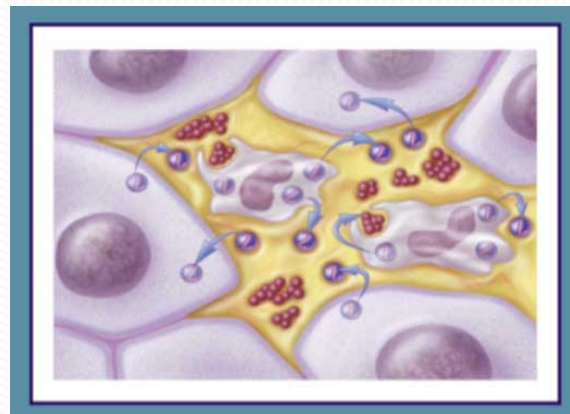
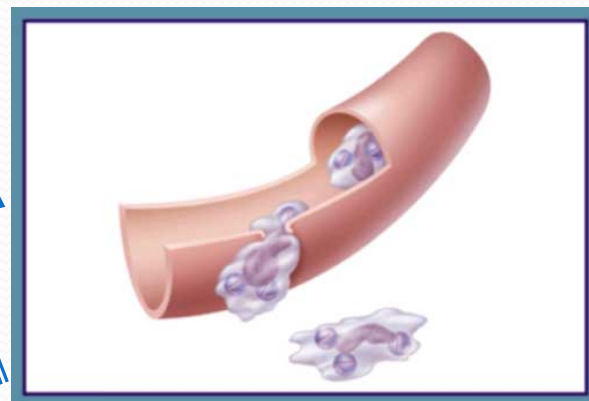
Fig. 2. – Comparison of clinical outcome by type of antibiotic therapy adapted from [56]. β-lactam monotherapy: n=53; β-lactam monotherapy+macrolide: n=22; macrolide monotherapy: n=26. ☒: *Streptococcus pneumoniae* (n=44); ☎: atypical bacteria (n=42); □: mixed *S. pneumoniae* + atypical bacteria (n=44).

Vysoká účinnosť Azitromycínu 2g

Azitromycín sa rýchlo absorbuje do krvného riečiska.
Maximálne koncentrácie v sere dosahuje do 2,5hod.
Následne sa vysokokonzentruje v bielych krvinkách
(neutrofiloch a monocytoch)

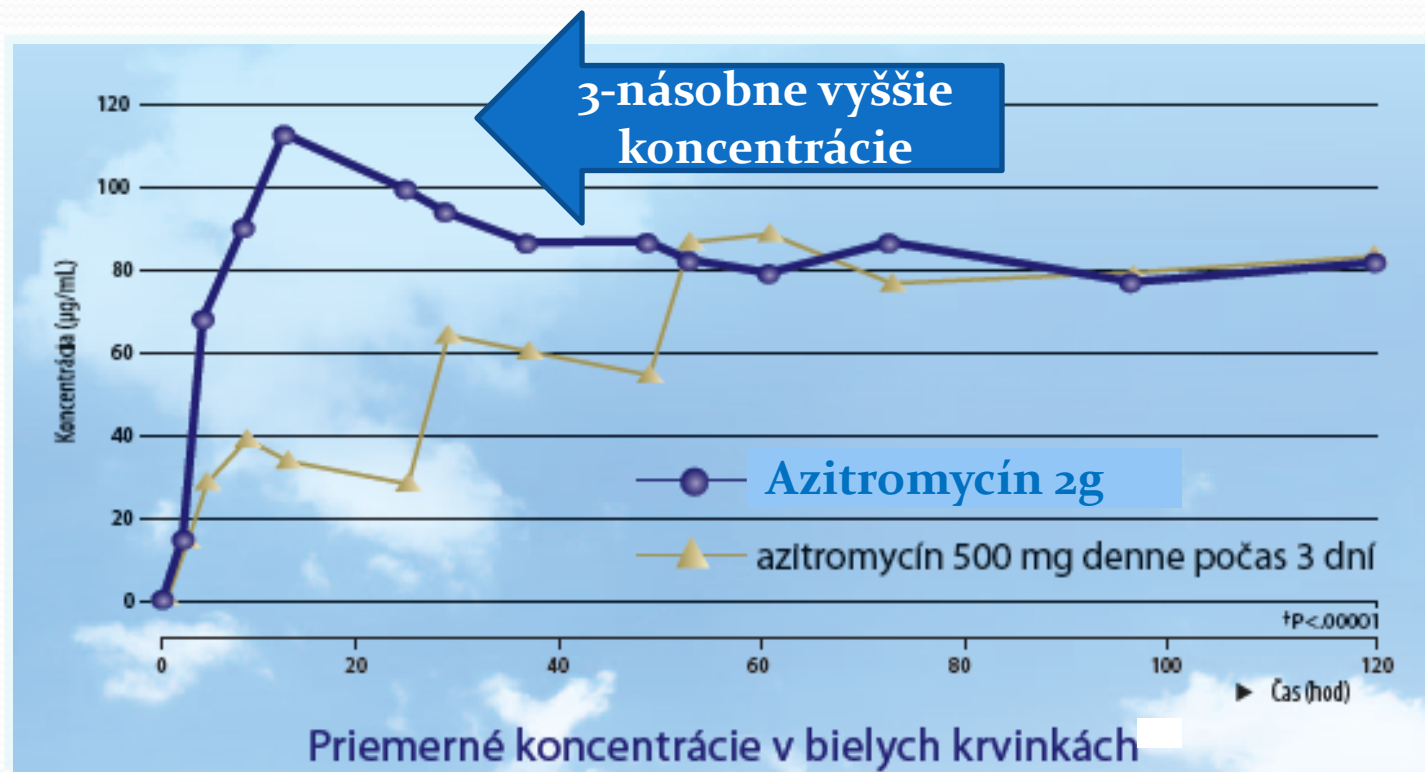


Azitromycínom **nasýtené biele krvinky** migrujú následne do miesta infekcie, kde **pôsobia minimálne 7-12 dní.**



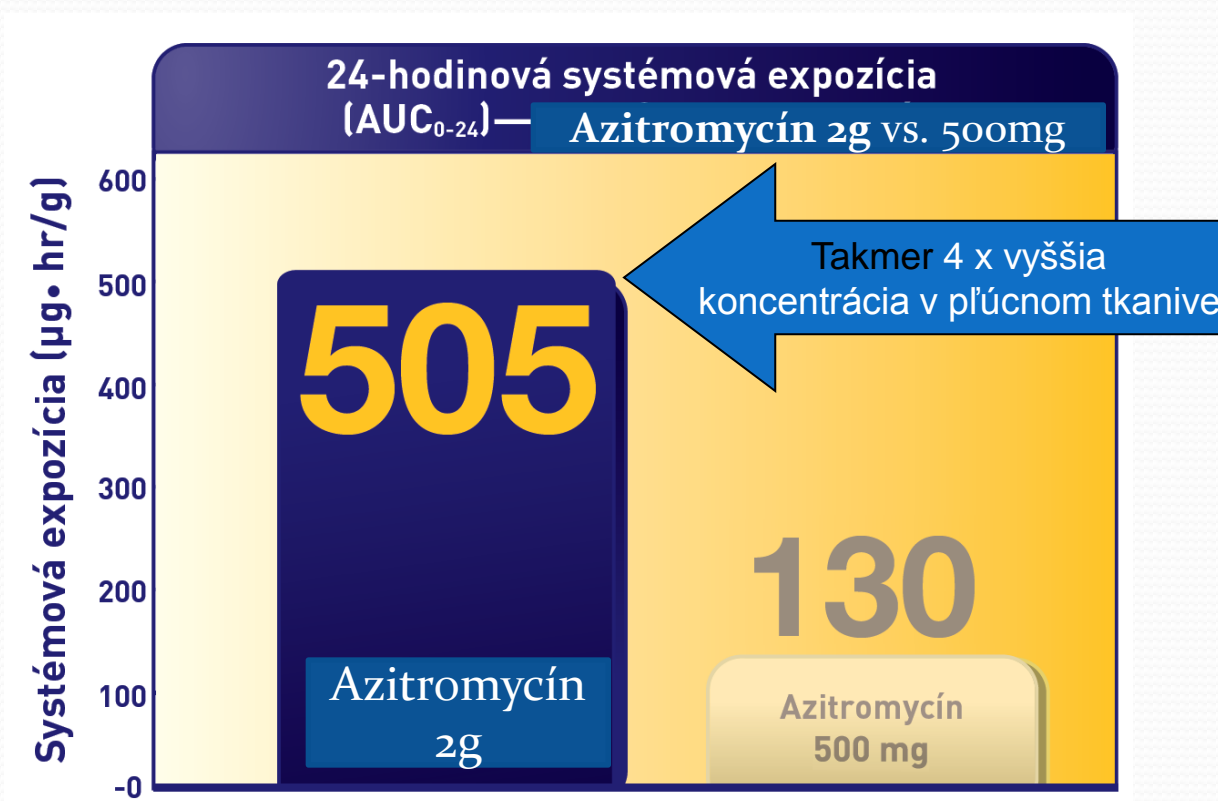
Vďaka tomuto mechanizmu **sa dosahuje maximálna účinnosť**, pretože je zabezpečená maximálna koncentrácia v mieste infekcie už v priebehu 1.dňa po dobu minimálne 7 dní.

Azitromycín ER 2g dosahuje **3-násobne vyššie koncentrácie v bielych krvinkách** už počas prvého dňa liečby.



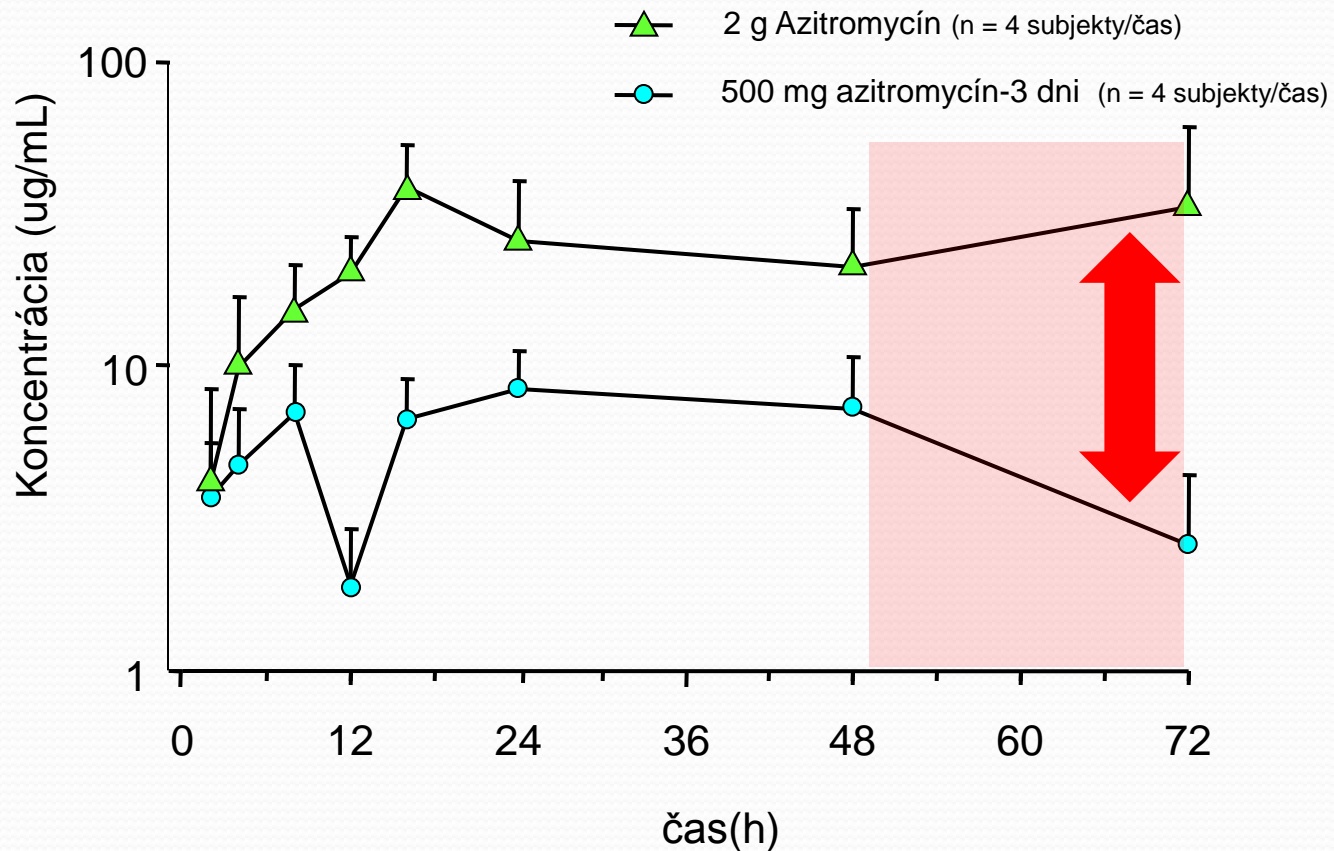
Vďaka čomu poskytuje **vyššiu účinnosť** od prvého dňa, počas minimálne 7 dní. ^{1,2}

Azitromycín ER 2g už počas prvého dňa dosahuje 4-násobne vyššiu systémovú expozíciu v pľúcnom tkanive ako azitromycín 500mg

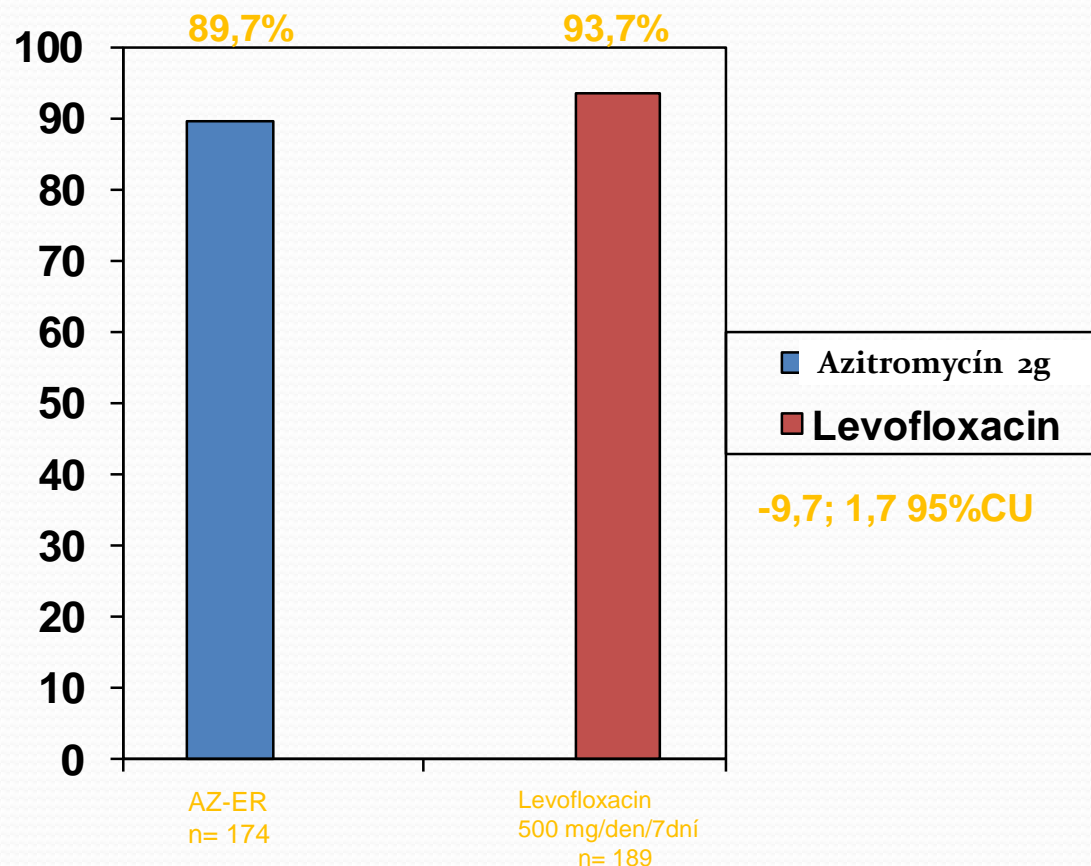


Maximálne koncentrácie Azitromycínu ER 2g pretrvávajú v pľúcach počas 7-10 dní

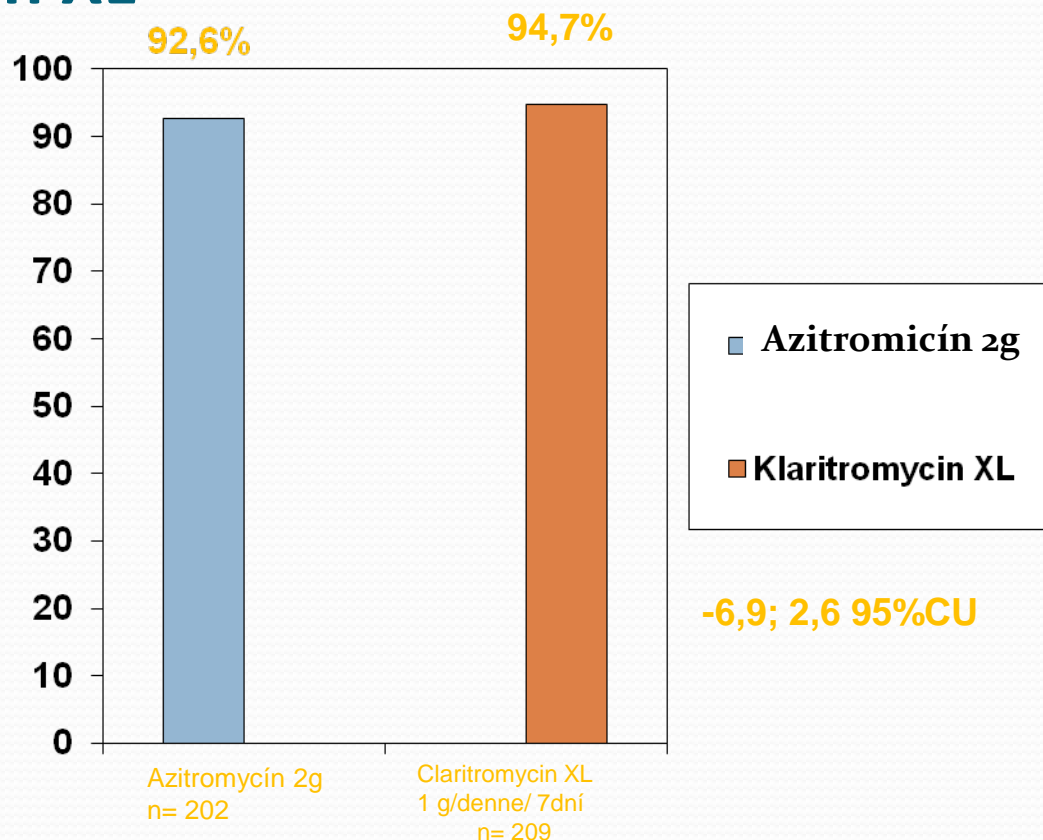
Priemerná koncentrácia azitromycínu v pľúcach



Azitromycín ER 2g preukázal taktiež rovnakú klinickú účinnosť ako levofloxacín



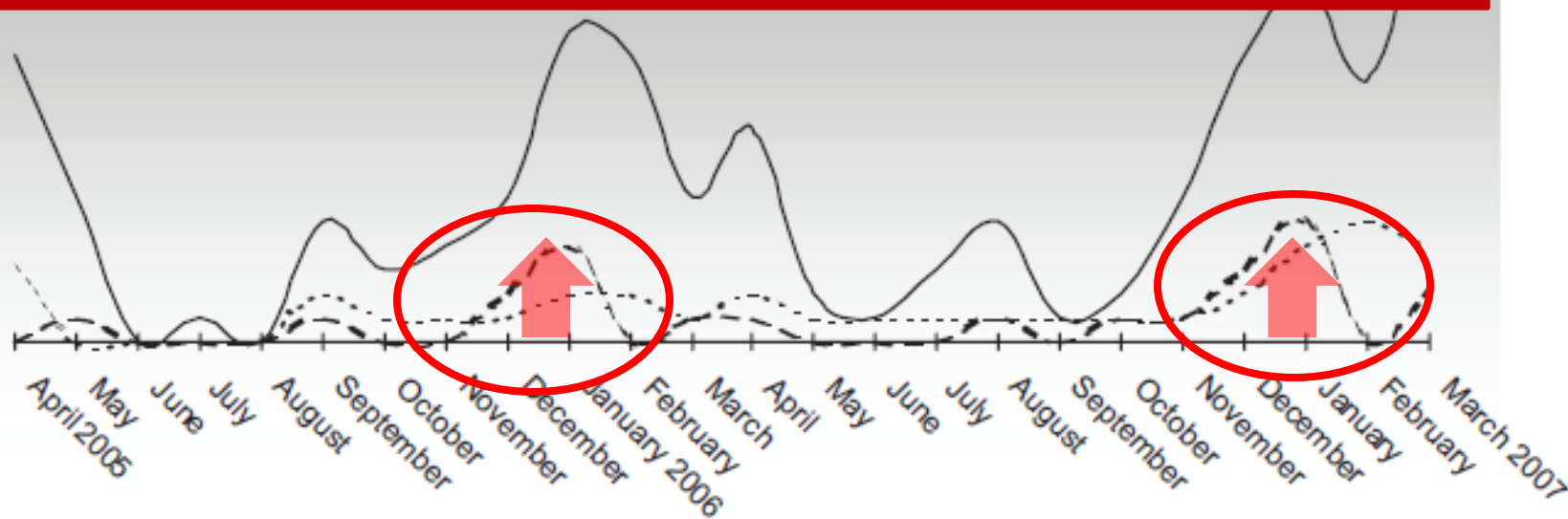
Azitromycín ER 2g dosahuje **porovnateľnú klinickú účinnosť** v liečbe CAP so 7-dňovou terapiou – **klaritromycín XL**



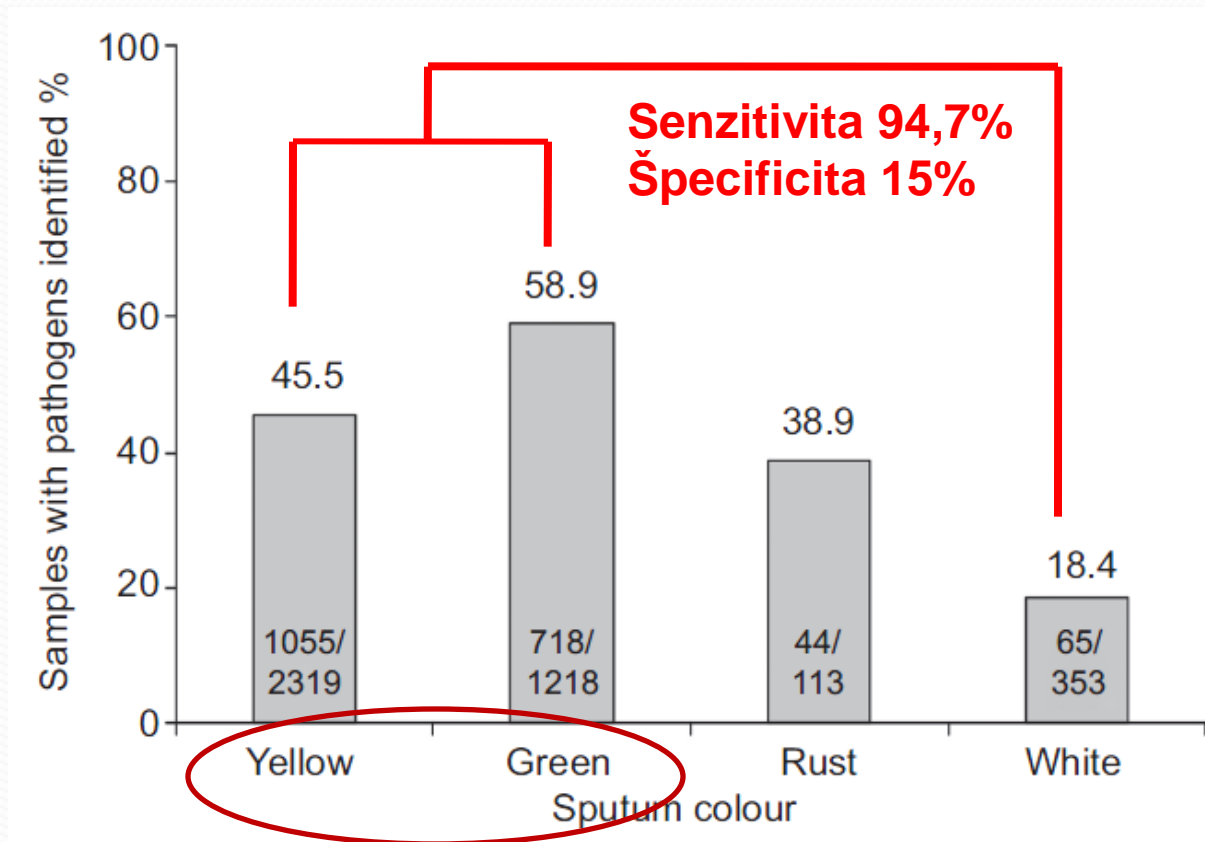
Infekčné exacerbácie CHOCHP

— Patients — — — Viral - - - - - Bacterial

Výskyt infekčných exacerbácií CHOCHP je najčastejšie počas zimných mesiacov



Farba spúta naznačuje prítomnosť potenciálne patogénnych mikróbov pri akútnej exacerbácii chronickej bronchitídy



Azitromycín ER 2g je v liečbe infekčnej exacerbácie CHOCHP porovnateľne účinný ako i.v. antibiotiká

Table 2 Cure rates of symptoms related to AE-COPD in both groups on day 3 and day 10 after the initiation of treatment

	Day 3		Day 10	
	ZSR group n (%)	Intravenous group n (%)	ZSR group n (%)	Intravenous group n (%)
Fever	9/11 (81.8)	10/16 (62.5)	10/11 (90.9)	13/16 (81.3)
Cough	6/12 (50)	3/16 (18.8)	11/12 (91.7)	10/16 (62.5)
Sputum	6/12 (50)	3/16 (18.8)	11/12 (91.7)	12/16 (75)
Dyspnea	8/12 (66.7)	9/14 (64.3)	12/12 (100)	12/14 (85.7)

Cure rate of each symptom that presented after initiation of treatment

Klinické vyliečenie:

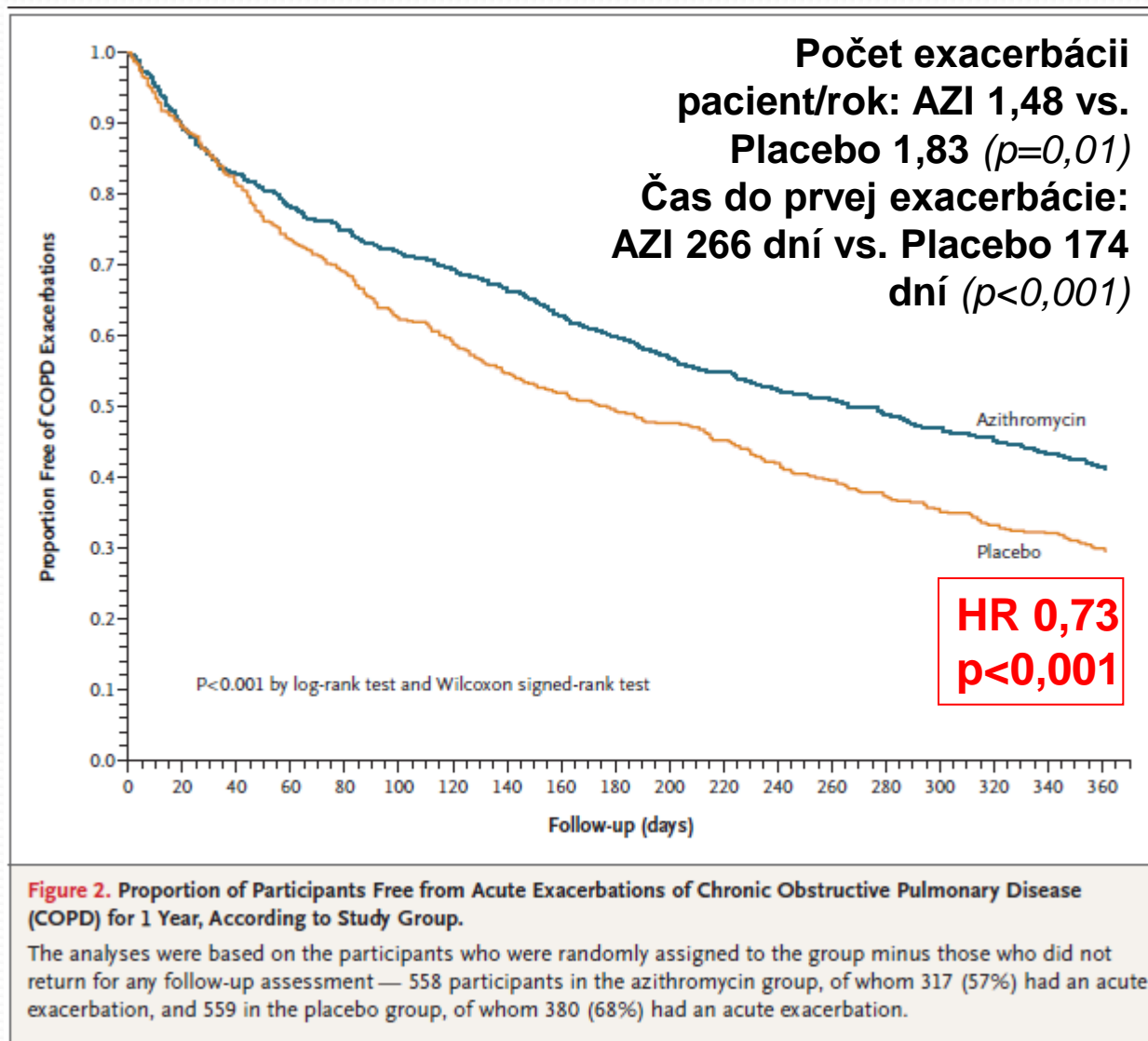
Azitromycín 2g 83,3% vs. i.v. ATB 88,2%

p=1,000

Zmiernenie príznakov:

Rýchlejšie v skupine liečených Azitromycínom 2g

Azitromycín znižuje riziko exacerbácie CHOCHP u 1/3 pacientov.



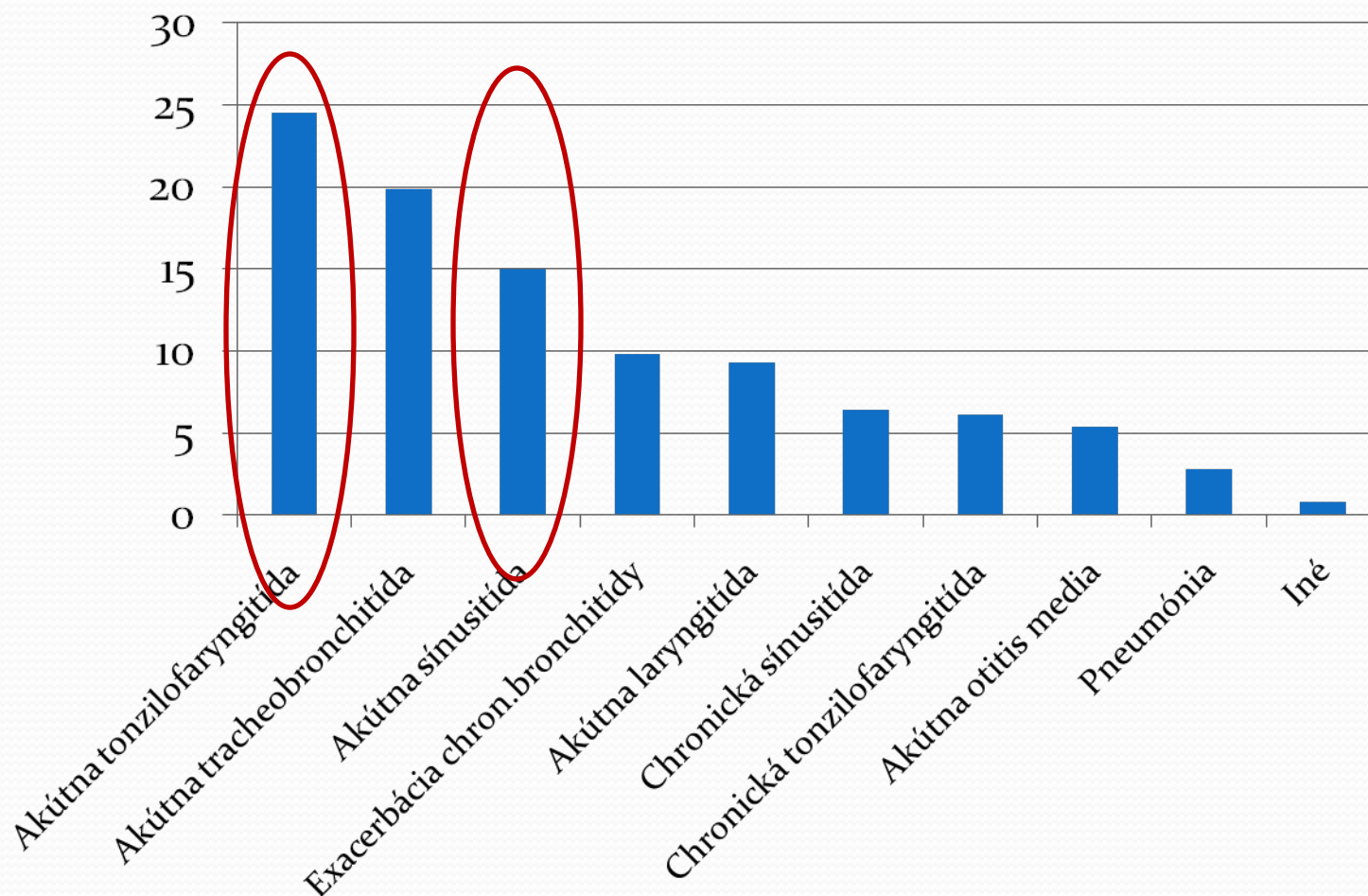
Záver – infekcie dolných dýchacích ciest

- **Infekcie dolných dýchacích ciest** patria medzi **najčastejšie príčiny morbidity a mortality**, klinicky najzávažnejšími sú komunitná pneumónia a akútna exacerbácie CHOCHP
- Pri liečbe infekcií dolných dýchacích ciest treba uvažovať s vysokou pravdepodobnosťou **výskytu atypického patogéna**.
- **Výber makrolidového ATB zvyšuje klinickú úspešnosť** liečby infektu či už v monoterapii, alebo v kombinácii.
- **Odporúčania** na antiinfekčnú liečbu **odporúčajú makrolidové ATB v prvej línii** pri empirickej liečbe v ambulantnej praxi, u starších pacientov v kombinácii.
- **Kombinovaná terapia s makrolidmi** prináša zvýšenie klinickej úspešnosti, zníženie mortality a dĺžky hospitalizácie.

Záver – Azitromycín ER 2g v liečbe dolných dýchacích ciest

- **Azitromycín 2g je unikátne makrolidové ATB, ktoré**
- **poskytuje rýchlejšie a dlhodobejšie niekoľkonásobne vyššie koncentrácie v infikovanom tkanive** v porovnaní s klasickými azitromycínom.
- **preukazuje účinnosť porovnateľnú s klaritromycínom XL alebo levofloxacínom** v liečbe komunitnej pneumónie, či s **i.v. β -laktámovými antibiotikami** v liečbe exacerbácie CHOCHP
- **Unikátna lieková forma poskytuje**
- **100% istotu** doužívania ATB v správnom terapeutickom režime, vďaka čomu eliminuje riziko nedoužívania ATB liečby a znižuje možnosť recidívy a rezistencie na ATB.
- **porovnateľný výskyt NÚ**, ktoré sú prevažne prechodného charakteru.

Infekcie horných dýchacích ciest sú najčastejšou diagnózou infekcií DC v ambulancii všeob. lekára



Bakteriálna streptokoková tonsilitis

Azitromycín ER 2g vs. azitromycín 500mg

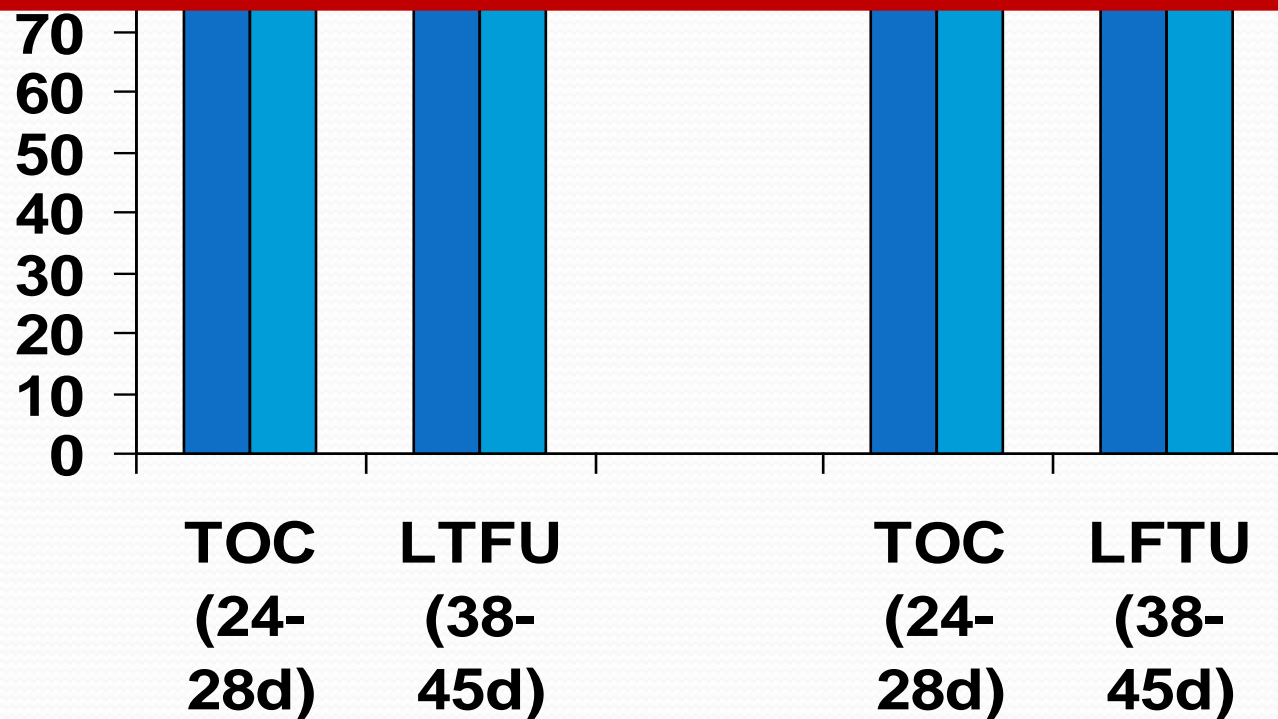
Klinické vyliečenie

Bakteriálna eradikácia

99,0% 96,7% 92,1% 95,2%

85,4% 81,4% 94,5% 92,3%

Azitromycín ER 2g preukázal porovnateľnú účinnosť ako Azitromycín IR 500mg



■ AZ-ER
■ AZ-IR

490 kmeňov

442 AZM S

2 AZM I

46 AZM R

Akútna bakteriálna rhinosinusitis

Azitromycín ER 2g vs. levofloxacin

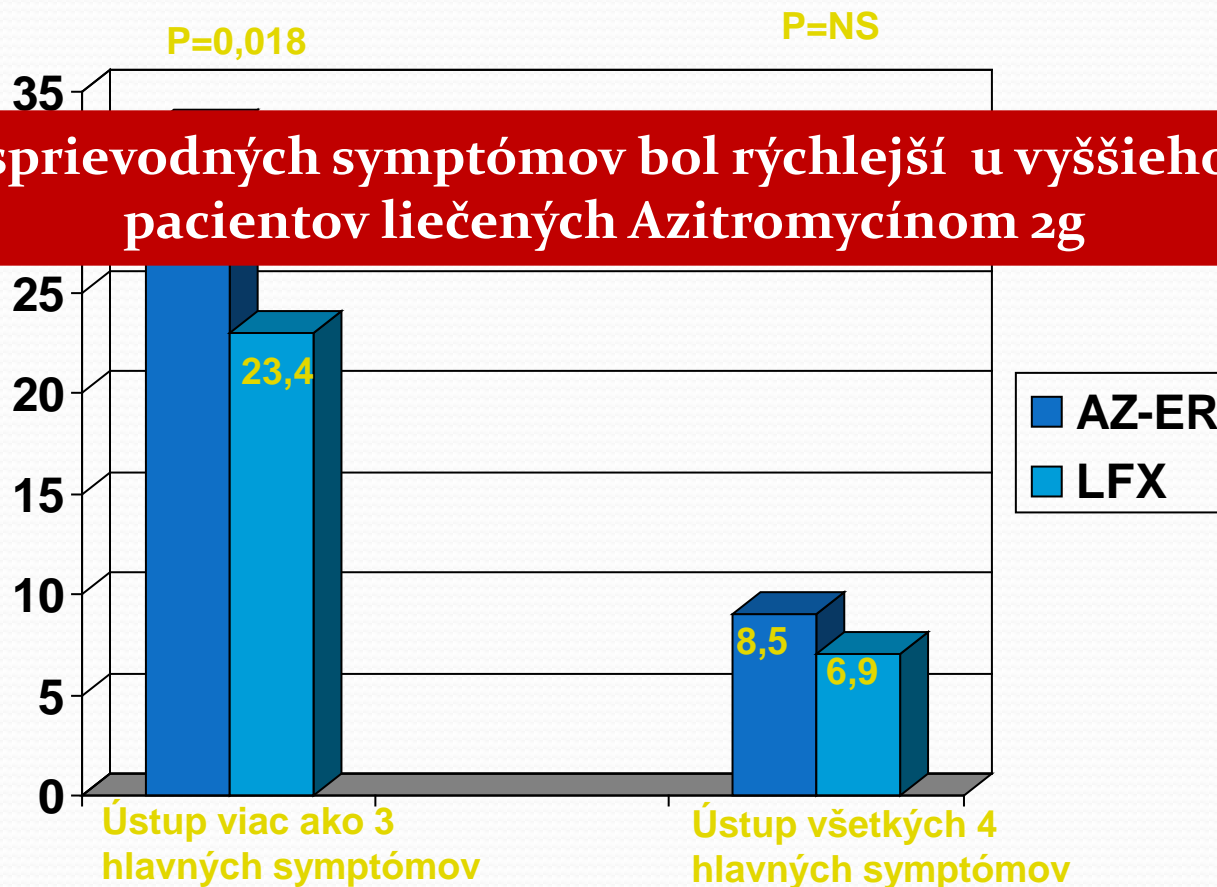
	Azitromycín ER 2,0 g jednorázovo	Levofloxacin 500mg/d/10d
--	-------------------------------------	-----------------------------

Azitromycín ER 2g preukázal rovnakú účinnosť ako 10 dňová liečba levofloxacinom

Bolesť sínusov	253 (93,7%)	251 (95,1%)
Tlak v sínusoch	243 (90,0%)	244 (92,4%)
Precitlivosť sínusov	218 (80,7%)	214 (81,1%)
Vedľajšie príznaky		
Kašeľ	153 (56,7%)	155 (58,7%)
Horúčka	36 (13,3%)	57 (21,6%)
Bolesť hlavy	238 (88,1%)	244 (92,4%)
Nazálna kongescia	265 (98,1%)	256 (97,0%)
Zatekanie zadnej nazálnej steny	240 (88,9%)	242 (91,7%)

Akútna bakteriálna Rhinosinusitis

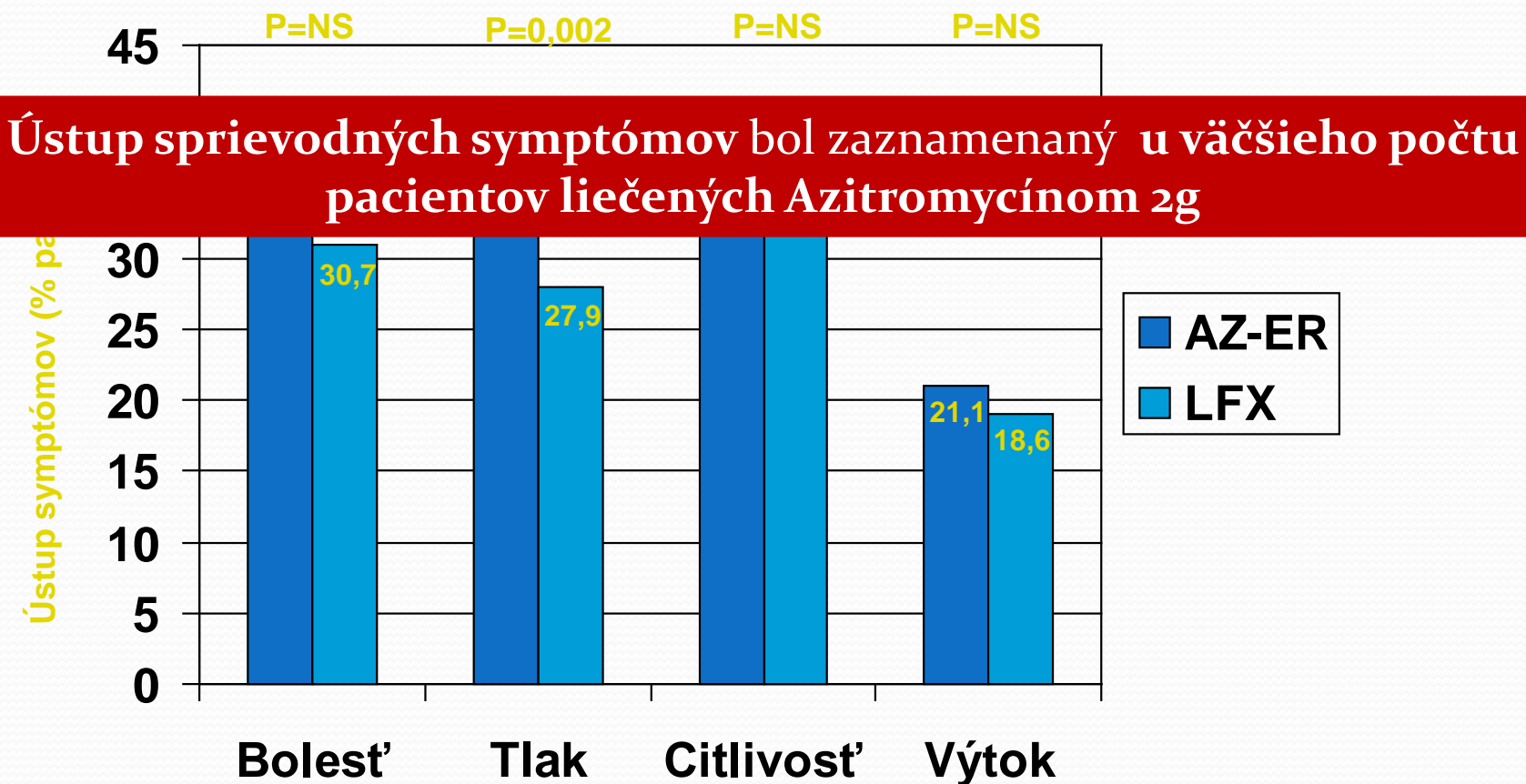
Azitromycín 2g vs. levofloxacin



Ústup sprievodných symptómov bol rýchlejší u vyššieho počtu pacientov liečených Azitromycínom 2g

Akútna bakteriálna rhinosinusitis

Azitromycín 2g vs. levofloxacin



Murray JJ, Emparanza P, Lesinskas E, et al. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133: 194–200.

Bakteriálna streptokoková tonsilitis

Azitromycín 2g vs. azitromycin IR (500mg)

	Azitromycín 2g	AZ- IR 500 mg/3d
Hnačka	10,5%	10,7%
Nauzea	4,4%	1,3%
Bolešť brucha	3,0%	4,7%
Bolešť hlavy	2,0%	0,3%

Výskyt nežiaducich účinkov bol v oboch skupinách porovnateľný.

Jorgensen M.D. Single-dose extended-release oral azithromycin vs. 3-day azithromycin for the treatment of group A β - haemolytic streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescent: a double-blind, double-dummy study
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 15, 1103–1110

Záver – Azitromycín 2g a infekcie horných dýchacích ciest

- Miera zlyhania PNC liečby pri terapii HDC môže dosiahnuť až 35%¹
- Azitromycín 2g je unikátne makrolidové ATB, ktoré poskytuje:
 - **porovnateľnú účinnosť ako levofloxacín**
 - **rýchlejšiu bakteriálnu eradikáciu a ústup symptómov ochorenia.** ²
 - **porovnateľný výskyt NÚ** ako azitromycín 500mg, levofloxacín
 - **100% istota** doužívania ATB, v správnom terapeutickom režime.

1. Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. Pediatrics 2001; 108: 1180–1186.

2. Girard D, Finegan SM, Dunne MW, Lame ME. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models. J Antimicrob Chemother. 2005;56:365–371.

Azitromycín ER 2g - Jednoduchá terapia

- Bez potreby úpravy dávky **u pacientov užívajúcich statíny**
- Bez potreby monitorovania hladiny glukózy **u pacientov s DM**
- **Bez vplyvu antacid** na farmakokinetiku Azitromycínu 2g
- **Tehotenská kategória B**
- Bez potreby úpravy dávkovania **u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou renálnych a hepatálnych funkcií**



Ďakujem za pozornosť