

Makrolidy v liečbe závažných a perzistujúcich infekcií

Pavol Jarčuška,
Ingrid Porubčinová,
Katarína Cáríková

...vývoj nových originálnych antibiotík v posledných desaťročiach výrazne stagnuje...¹⁾

...v najbližšej budúcnosti sa nemôžeme spoliehať na nové antibiotiká a musíme si vystačiť s tým, čo je k dispozícii....¹⁾

Nadčasové
antibiotikum

*...niektoré antibiotiká majú okrem priameho účinku na patogény aj nepriamy pozitívny **imunomodulačný účinok**...²⁾*

Vieme, čo vyvoláva infekciu DC?

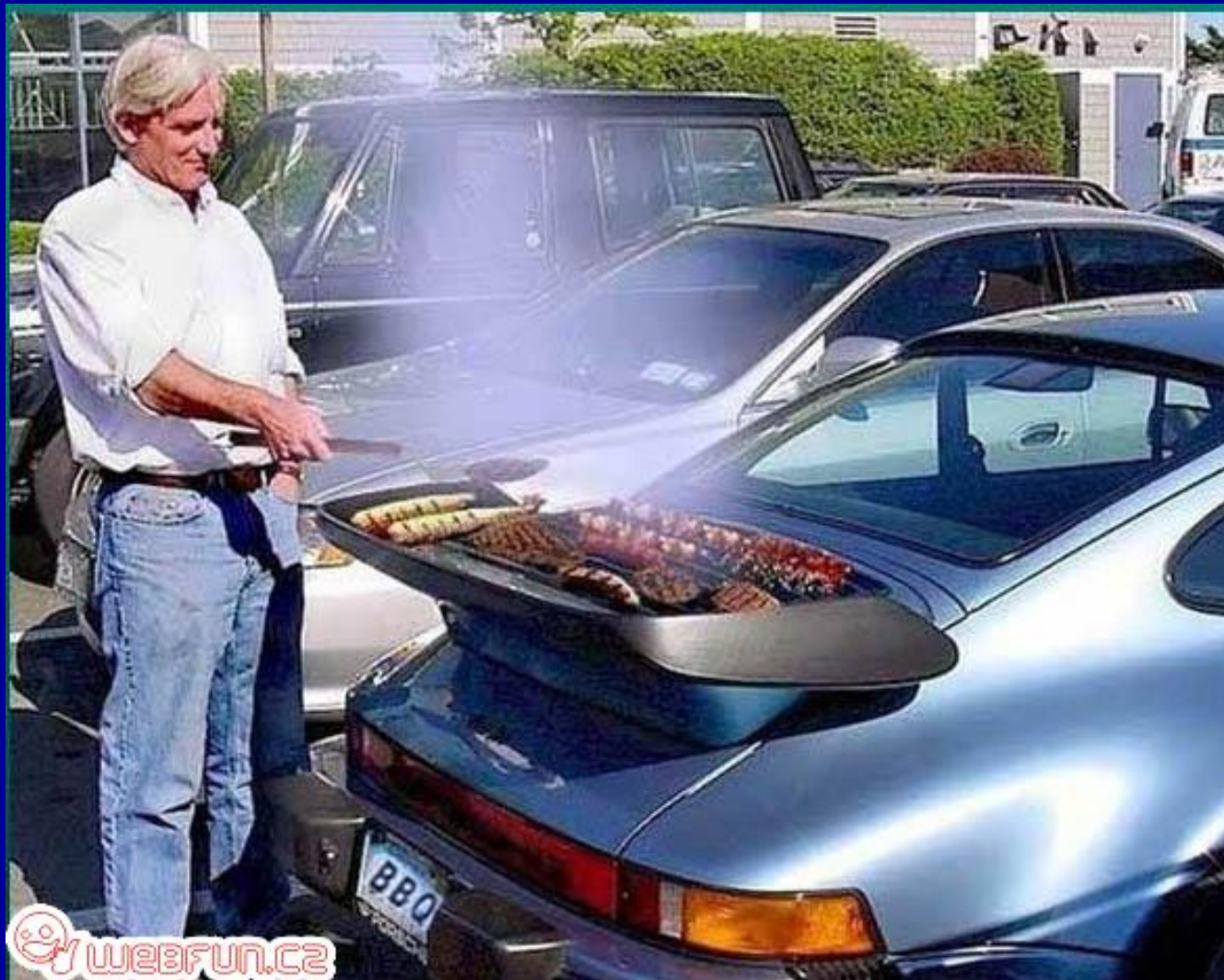
- vírusy
 - typické baktérie
 - atypické baktérie
 - iné mikroorganizmy
-
- jeden mikroorganizmus
 - viac mikroorganizmov
 - ?????????????

Diagnostika atyp. patogénov



Zmiešaná infekcia – duálna, kopatogény...





Ako ovplyvňuje etiológia infekcií klinické výsledky liečby azitromycínom?

Výhody azitromycínu:

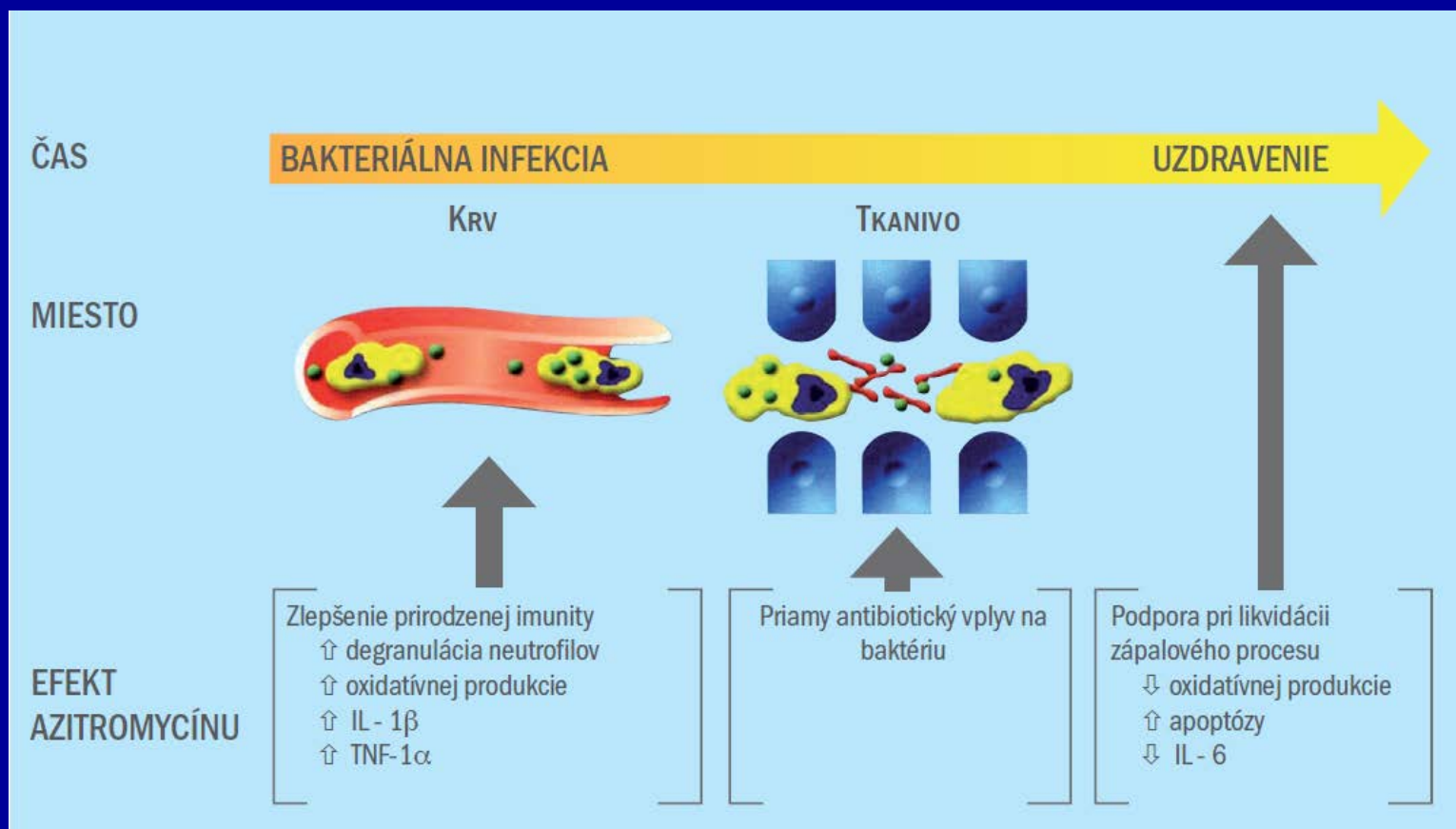
A) Účinok na baktérie

- Priamy antiinfekčný efekt
- Nepriamy antiinfekčný efekt (*vplyv na toxíny, enzýmy*)

B) Nebakteriálny účinok

1. Antiinflamatórny efekt
2. Imunomodulačný efekt
3. Ostatné pleiotropné účinky

Imunomodulačný efekt azitromycínu



Ako ovplyvňuje etiológia infekcií klinické výsledky liečby azitromycínom?

Výhody azitromycínu:

A) Účinok na baktérie

- Priamy antiinfekčný efekt
- Nepriamy antiinfekčný efekt (*vplyv na toxíny, enzýmy*)

B) Nebakteriálny účinok

1. Antiinflamatórny efekt
2. Imunomodulačný efekt
3. Ostatné pleiotropné účinky

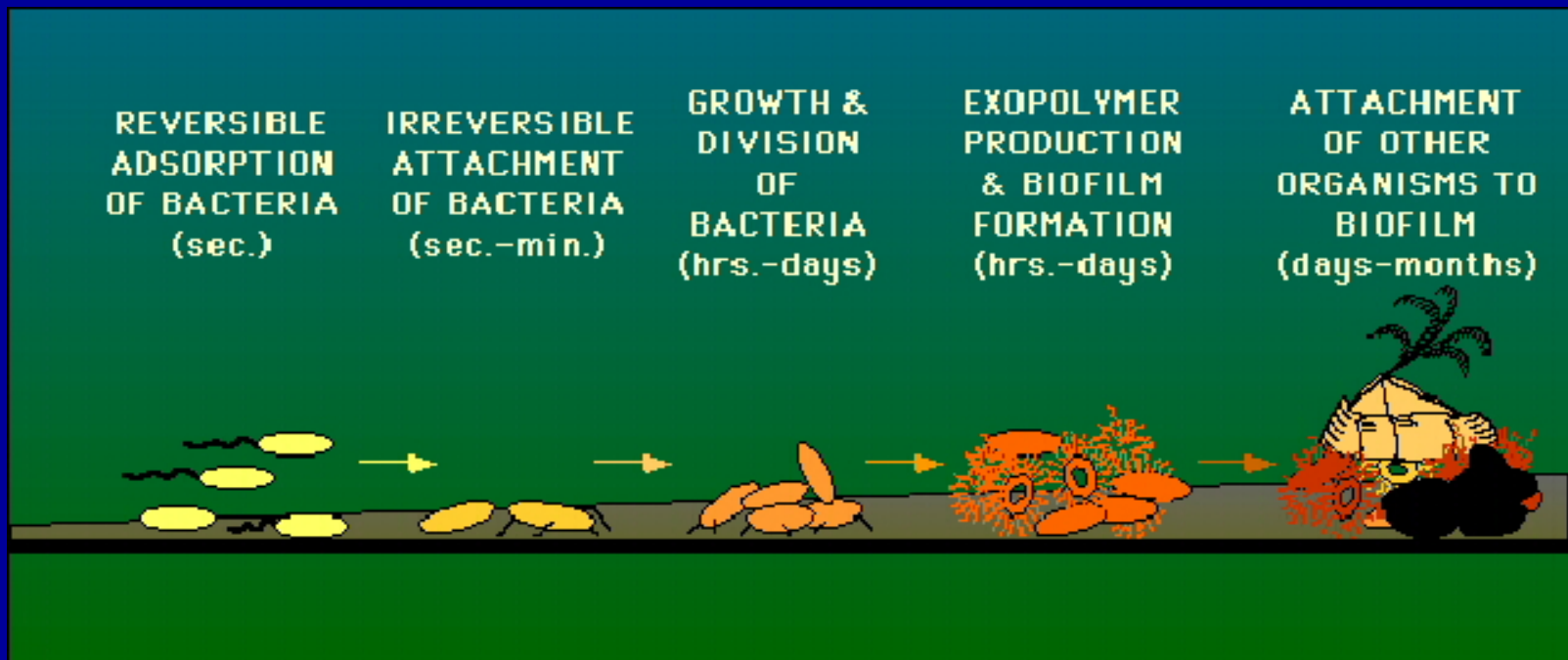
Azitromycín - znižuje adherenciu baktérií

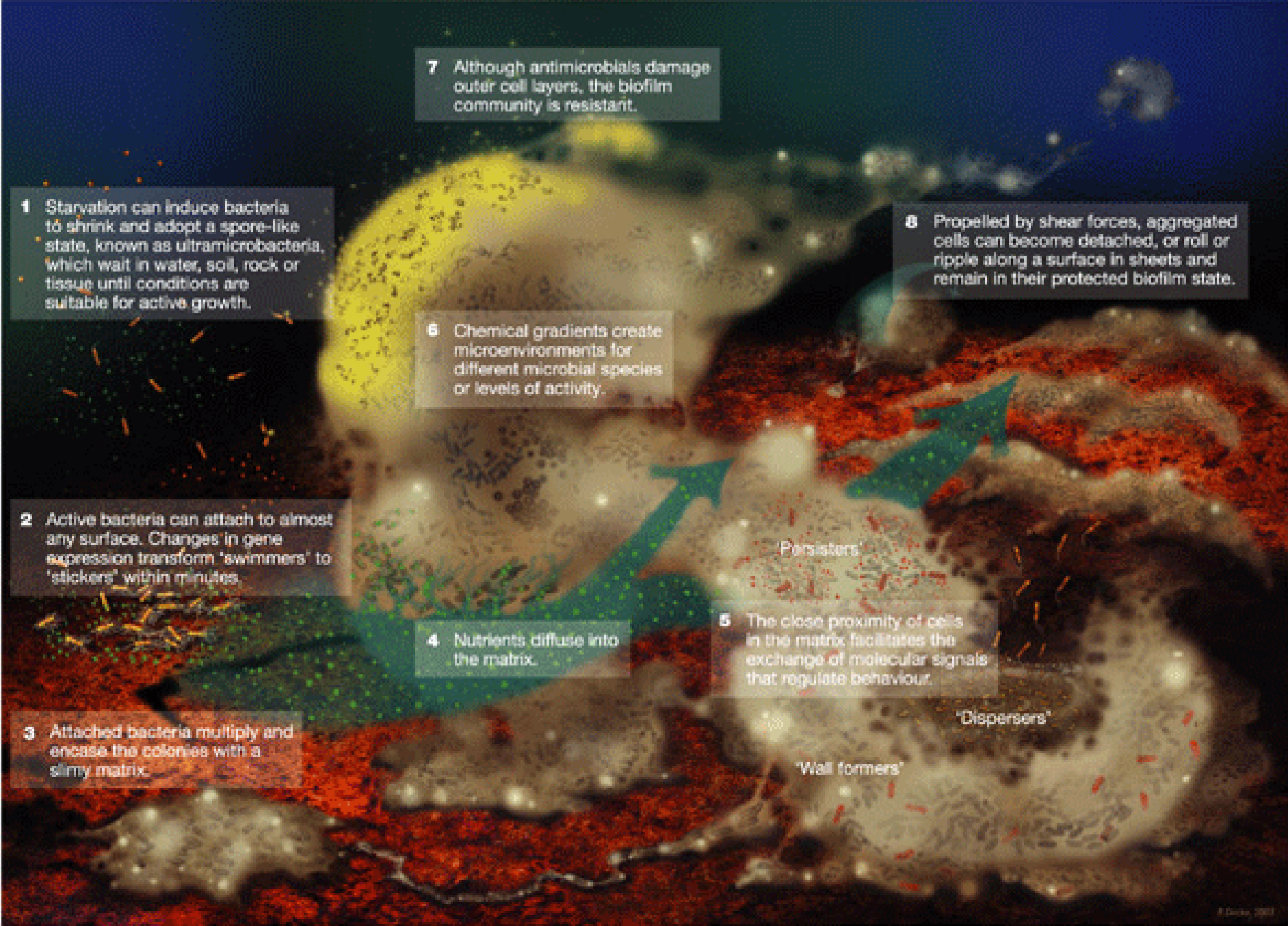
Príklad *Ps. aeruginosa*

- znížená adherencia na **bukálnu sliznicu** (Baumann U et al, Infection. 2001;29(1):7-11.
- znížená adherencia v **bronchiálnom hliene** (Carfartan G et al., J Antimicrob Chemother. 2004;53(4):686-8.
- znížená adherencia na **cudzorodé materiály** - polystyrén (Vranes J, J Chemother. 2000;12(4):280-5.

**Ak baktéria neadheruje k sliznici nemôže vzniknúť
klinicky manifestná infekcia**

Ako sa tvorí biofilm?





7 Although antimicrobials damage outer cell layers, the biofilm community is resistant.

1 Starvation can induce bacteria to shrink and adopt a spore-like state, known as ultramicrobacteria, which wait in water, soil, rock or tissue until conditions are suitable for active growth.

8 Propelled by shear forces, aggregated cells can become detached, or roll or ripple along a surface in sheets and remain in their protected biofilm state.

6 Chemical gradients create microenvironments for different microbial species or levels of activity.

2 Active bacteria can attach to almost any surface. Changes in gene expression transform 'swimmers' to 'stickers' within minutes.

5 The close proximity of cells in the matrix facilitates the exchange of molecular signals that regulate behaviour.

4 Nutrients diffuse into the matrix.

3 Attached bacteria multiply and encase the colonies with a slimy matrix.

Persisters

Dispersers

Wall formers



Čo by ste robili s touto slečnou?
Prvá je vždy komunikácia

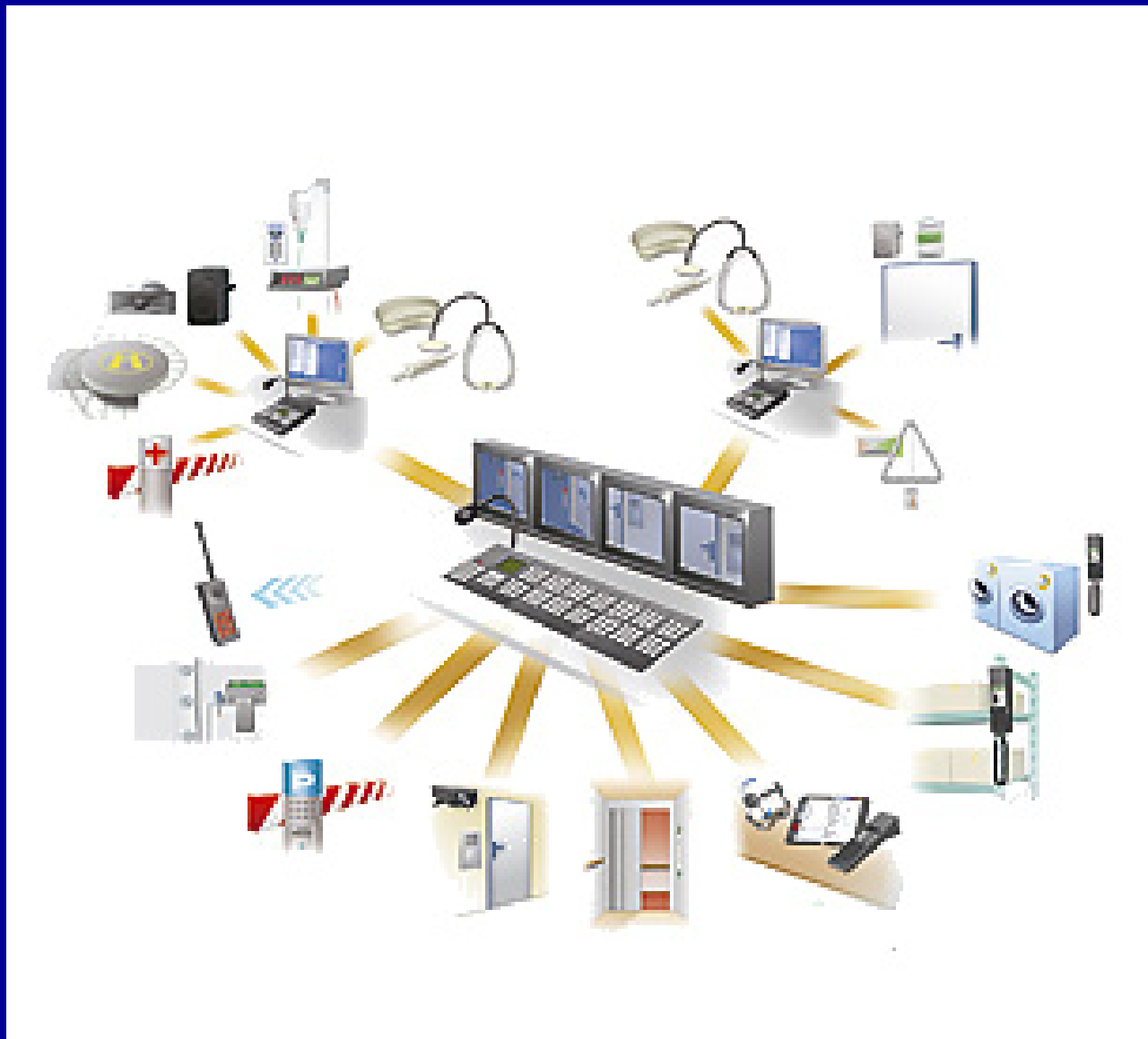


Komunikácia

- Jeden človek – myšlienky, predstavy
- Ľudia blízko seba – rozhovor, pohľady..
- Ľudia vzdialení – mobil, e- mail, facebook
- Komunikácia – neutrálna, kladná – priateľ,
negatívna - nepriateľ

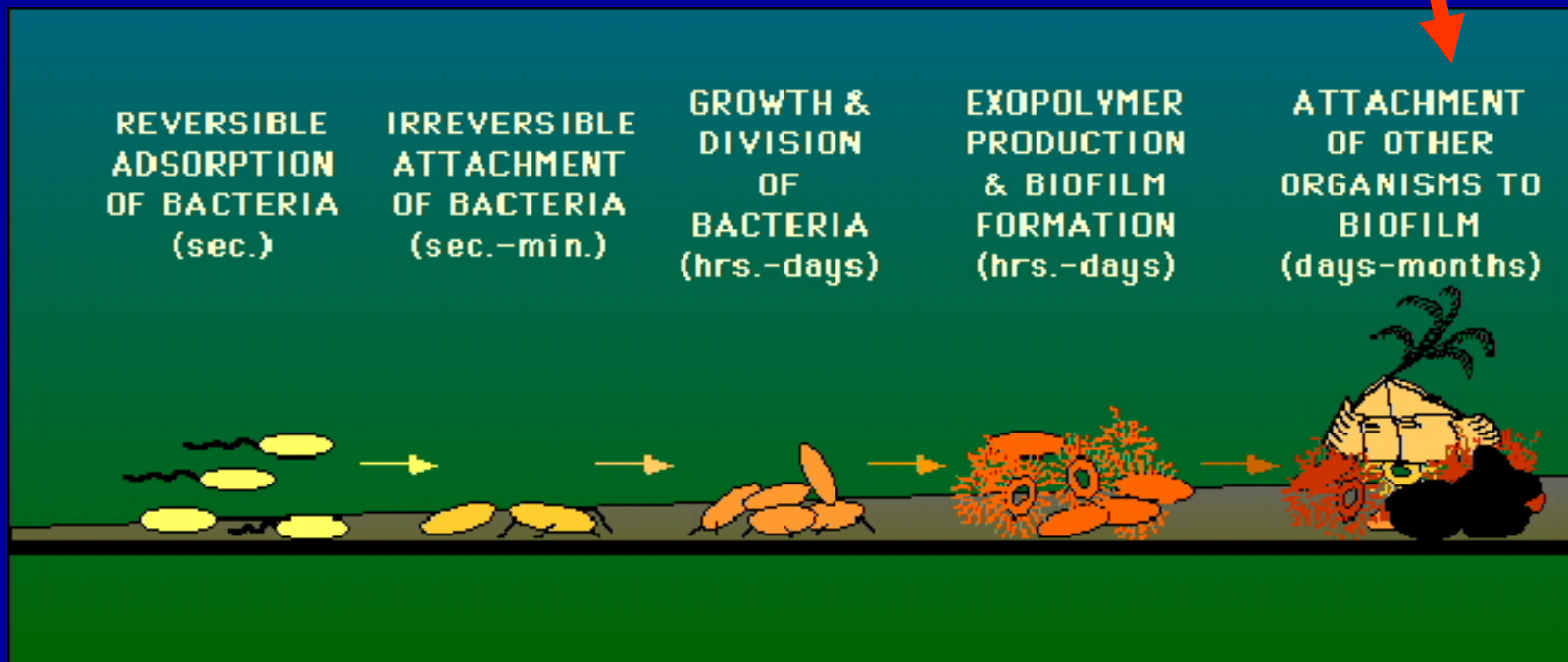
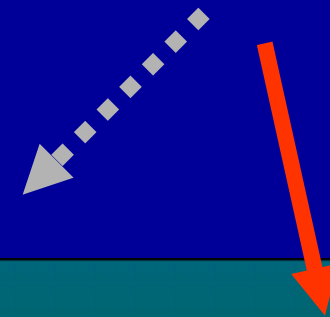


Vyššia forma komunikácie (?)

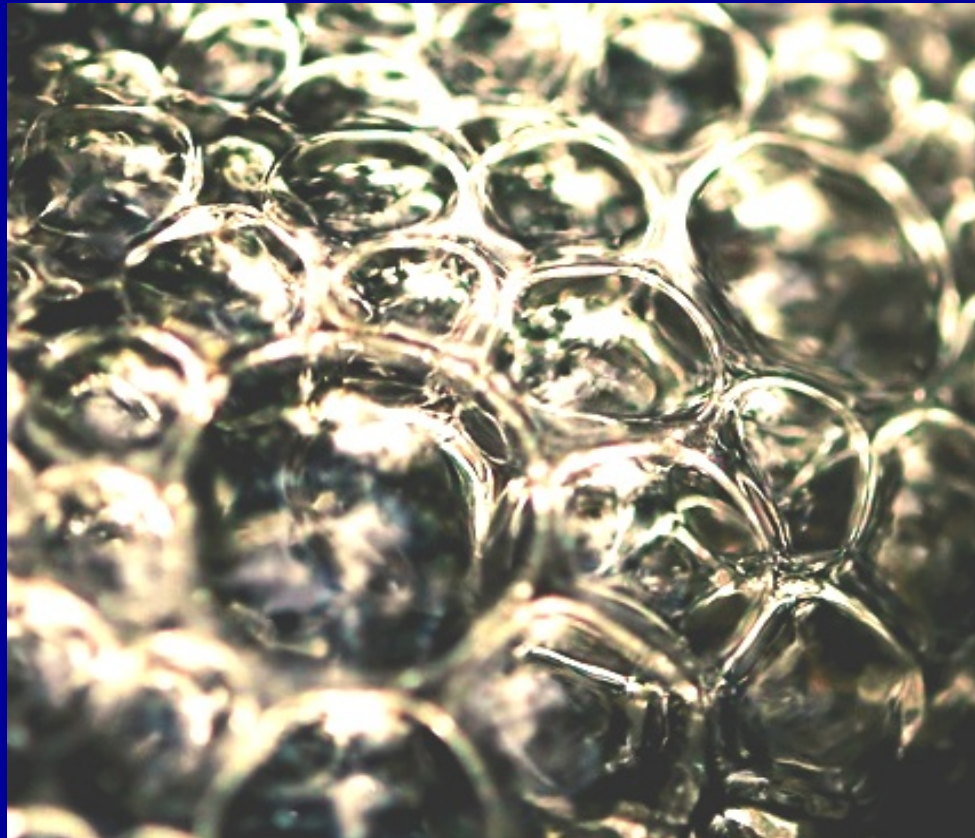


- Aká je najdokonalejšia forma komunikácie?
- Aká je najkrajšia forma komunikácie?
- Komunikujete takto často?
- Budete takto komunikovať dnes večer?

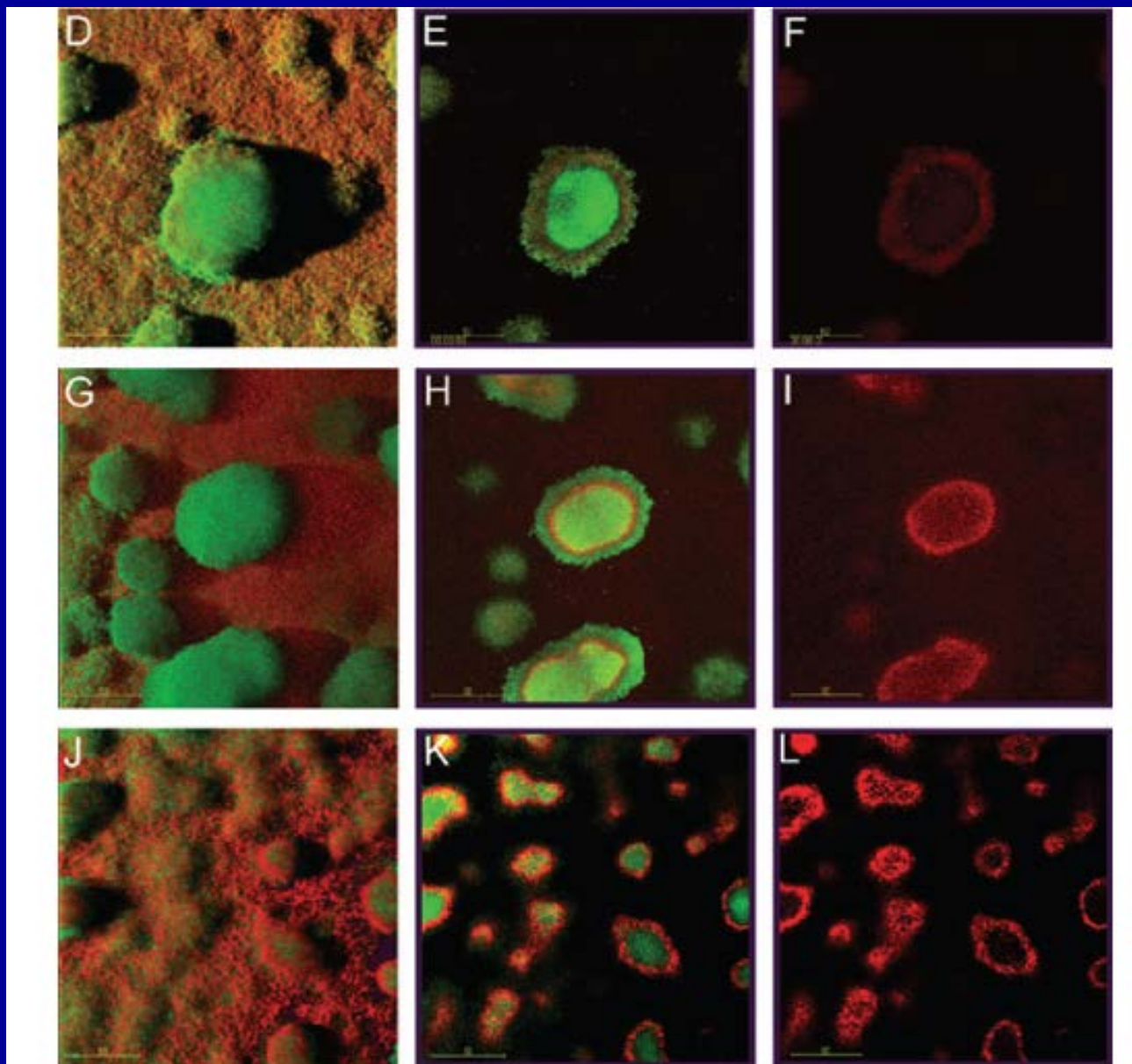
Komunikácia



Biofilm je ako mobilná sieť pre baktérie



Baktérie v biofilme po 2, 4, 6 dňoch



Výměna informací a DNA mezi baktériami *P.aeruginosa*

Quorum sensing-regulated DNA release 1121

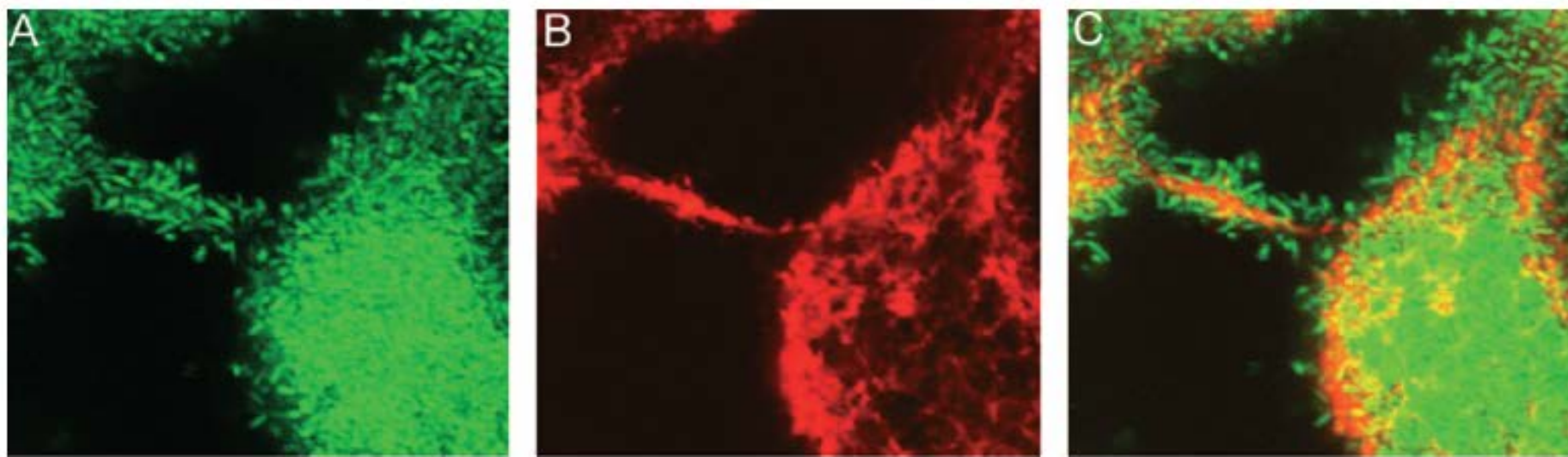


Fig. 9. Horizontal optical sections in a 2-day-old DDAO-stained biofilm formed by Gfp-tagged PAO1. The images show the green fluorescent bacteria (A), the red fluorescent extracellular DNA (B) and an overlay of the two (C).

Snaha prežiť

- Človek – snaha prežiť u individua
- Baktérie snaha prežiť u formovaných skupín

Potreba prežit'



REVERSIBLE
ADSORPTION
OF BACTERIA
(sec.)

IRREVERSIBLE
ATTACHMENT
OF BACTERIA
(sec.-min.)

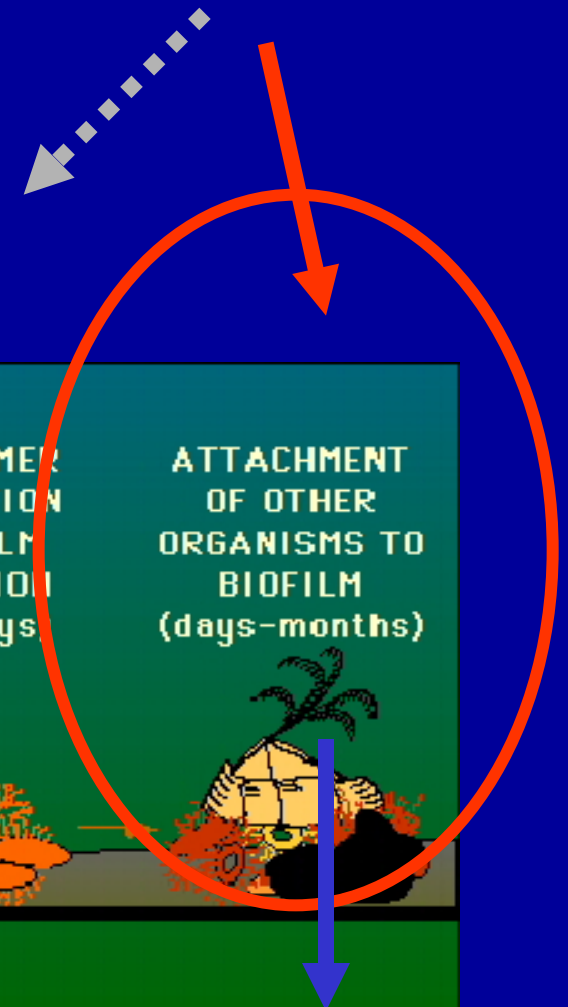
GROWTH &
DIVISION
OF
BACTERIA
(hrs.-days)

EXOPOLYMER
PRODUCTION
& BIOFILM
FORMATION
(hrs.-days)

ATTACHMENT
OF OTHER
ORGANISMS TO
BIOFILM
(days-months)



Potreba prežiť



REVERSIBLE
ADSORPTION
OF BACTERIA
(sec.)

IRREVERSIBLE
ATTACHMENT
OF BACTERIA
(sec.-min.)

GROWTH &
DIVISION
OF
BACTERIA
(hrs.-days)

EXOPOLYMER
PRODUCTION
& BIOFILM
FORMATION
(hrs.-days)

ATTACHMENT
OF OTHER
ORGANISMS TO
BIOFILM
(days-months)

Zmena správania
Vznik rezistencie

Ktoré sú najčastejšie
nozokomiálne baktérie?

the main difference between Europe and USA



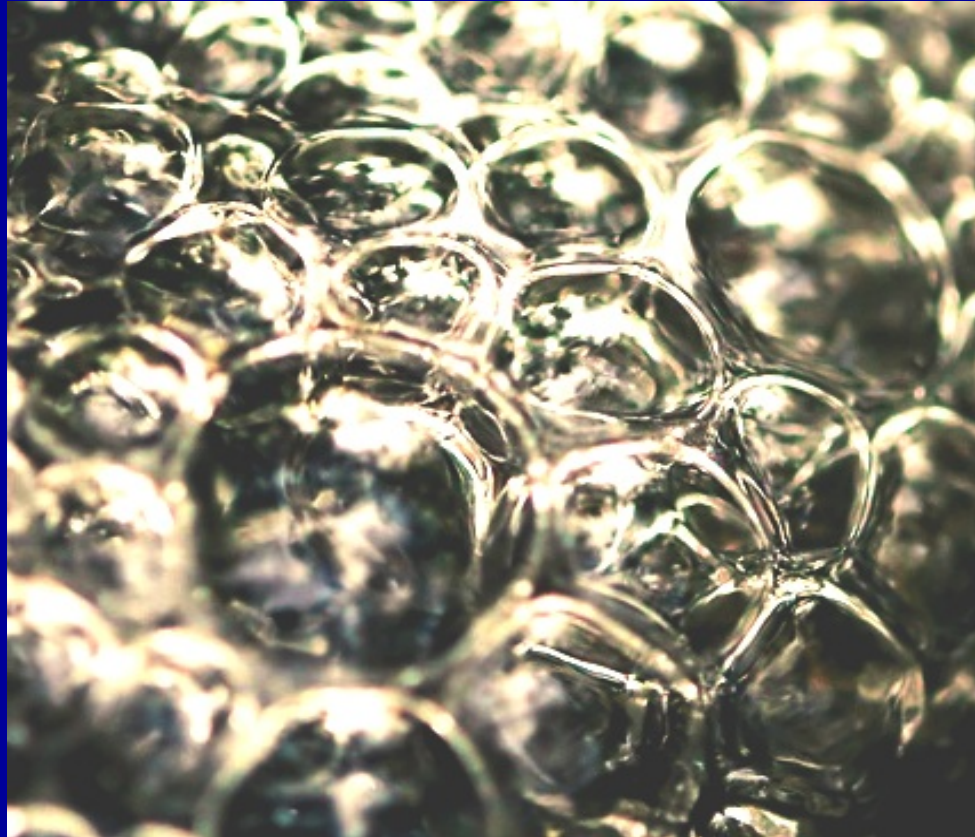
prikk:)



Ktoré sú najčastejšie nozokomiálne baktérie na ICU?

- *Acinetobacter* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA, *P.aeruginosa* a *A.baumannii*- spoločný znak tvorba biofilmu



Tvorba biofilmu je spojená

- So vznikom rezistencie
- So šírením rezistencie
- S tvorbou faktorov invazivity

Je to jeden z najdôležitejších epidemiologických faktorov šírenia rezistencie v nemocniciach

Dokážu antibiotiká inhibovat
biofilm?

***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 $\mu\text{g/mL}$ of azithromycin had been added

Azitromycín - biofilm

Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis.
Moskowitz SM et al., J Clin Microbiol. 2004;42(5):1915-22.

- **BIC - koncentrácia ATB, ktorá inhibuje tvorbu biofilmu**
- pre cefalosporíny a penicilíny 128 - 512 mg/l
- pre doxycyklín 64 mg/l
- pre azitromycín 2 mg/l (AZI dosiahne v biofilme vyššiu konc.)

Ak sa inhibuje tvorba biofilmu znižuje sa riziko chronickej infekcie a zlepšuje sa prienik ATB k baktériám

Azitromycín a cystická fibróza

- nová indikácia, potvrdená štúdiami Evidence based medicine
- 10 štúdií, 4 randomizované s placebom

Výhody azitromycínu:

- imunomodulačný efekt
- vplyv na biofilm
- upregulácia sodíkového a chloridového kanála

Cystická fibróza a azitromycín

Autori	Zmeny FEV ₁	Zmeny FVC	Zmeny zápalových markerov	Potreba hospitalizácie (zníženie)	Potreba i.v. antibiotík	Vedľajšie príhody počas liečby AZI
<i>Wolter, 2002</i>	3,62% S (p=0,049)	5,73% (p=0,001)	pokles CRP S (p<0.001)	ND	0,37 vs.1,13 S (p=0,016)	NS
<i>Equi, 2002</i>	5,4% S	NS	NS	ND	S (p=0,005)	NS
<i>Saiman, 2002</i>	6,21 S (p=0,009)	ND	ND	pokles 52% S (p<0.001)	pokles o 42% S	S

Azitromycín -bronchiolitída po transplantácii pľúc

Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study.

Gerhardt SG et al., Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(1):121-5.

Po transplantácii pľúc liečba azitromycínom znižuje množstvo exacerbácií, zvyšuje FEV 1 a zlepšuje kvalitu života.

Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation

Verleden GM et al, Transplantation. 2004;77(9):1465-7.

Po tx pľúc, zvýšenie FEV1 po dobu 9 mesiacov

Pneumónia - azitromycín vs. ostatné ATB

Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 3 1/2-year experience from a veterans affairs hospital.

Feldman RB et al, Arch Intern Med. 2003;163(14):1718-26

- štúdia sponzorovaná Americkou hrudnou spoločnosťou
- pacienti s pneumóniou s nízkym rizikom - rýchlejší ústup príznakov po liečbe azitromycínom ako po liečbe inými odporúčanými ATB ($P=0,008$)
- kratšia doba hospitalizácie u pacientov liečených azitromycínom (4,35 d) ako u pacientov liečených inými odporúčanými ATB (5,73 d - $p=0,002$)

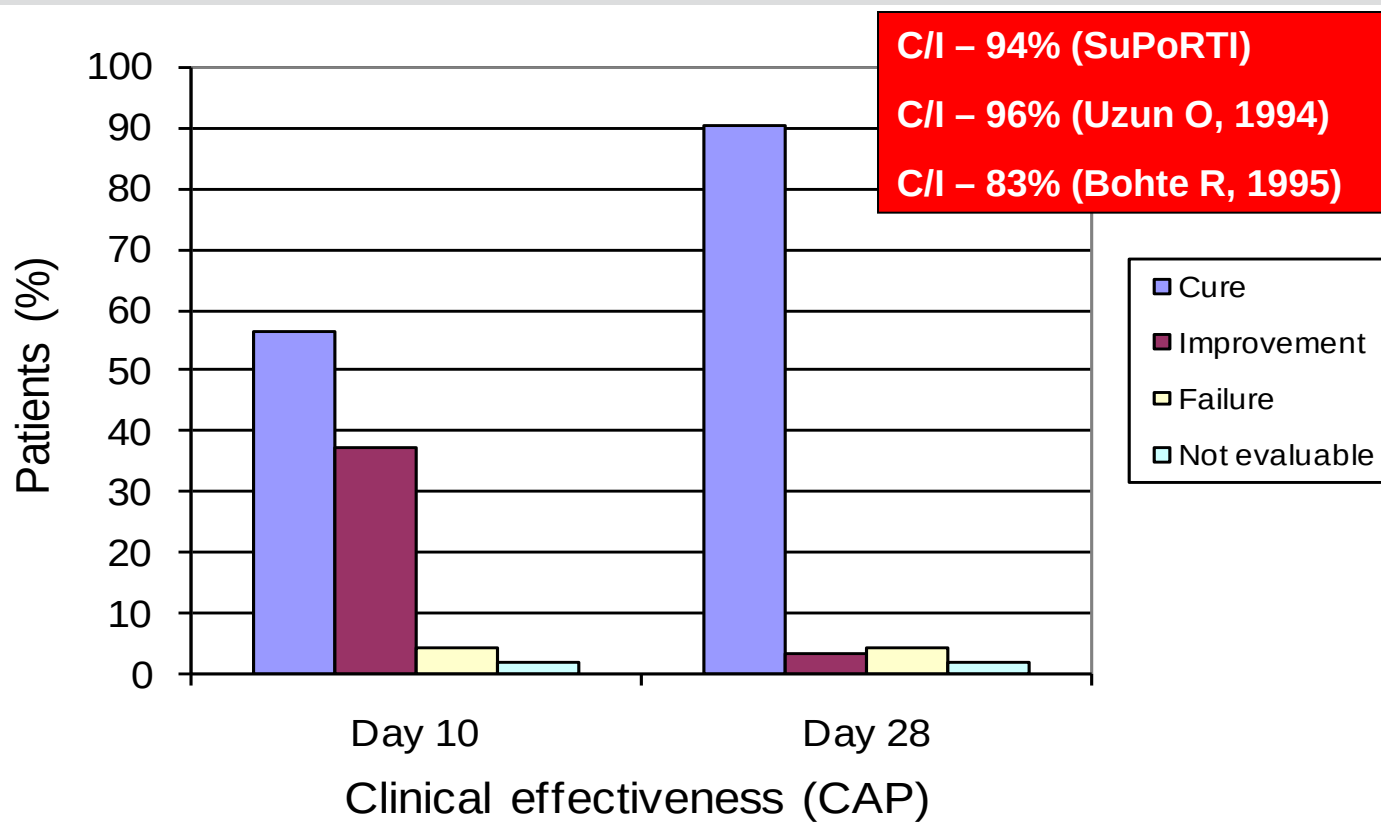
Pneumónia - azitromycín vs. ostatné ATB

Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections.

Contopoulos - Ioannidis DG et al., J Antimicrob Chemother. 2001;48(5):691-703

- metanalýza 18 prospektívnych randomizovaných porovnávacích štúdií
- 1664 pacientov
- v 9 lepších azitromycín ako porovnávané ATB v 1 horší
- azitromycín signifikantne redukuje zlyhanie liečby asi o 1/3 (random effect 0,63, CI 0,41 - 0,95)
- NNT = 50

Clinical effectiveness - CAP



Liečba infekcií vyvolaných atyp. patogénmi



Ako dlho liečiť infekcie vyvolané atypickými patogénmi?



Ako dlho liečiť - C. pneumoniae

akútna infekcia

10 - 14 dní

infekcia u compromised
host

až 4 týždne

chronické infekcie

6 - 8 týždňov - longtime

Ako dlho liečiť - *M. pneumoniae*

akútna infekcia

10 - 14 dní

(azitromycín údaje o
single dose 1,5 g -
Schonwald, 2000)

infekcia u compromised
host

až 4 týždne

chronické infekcie

6 - 8 týždňov - longtime

B. pertussis - odporúčenie liečby

- makrolidy - azitromycín- ako liek prvej voľby), erytromycín, jediná voľba v pediatrii
- dĺžka liečby u chronického kašľa 14 až 21 dní

Liečime?

- Liečime pacienta s chorobou, ktorú vyvoláva neznámy alebo známy mikroorganizmus, nie samostatnú chorobu a samostatného patogéna.

Makrolidy-interakcie

ATB

- klaritromycín,
- erytromycín
- fluor. chinolóny

Interakcie

veľa, občas fatálne - *cisaprid*,
antihistaminiká, *teofylín*,
statíny digoxín....

teofylín, digoxín,....

Jediným bezpečným makrolidom z hľadiska závažných interakcií je azitromycín.



