

PRINCIPY ATB TERAPIE

Marek Štefan
Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN-VFN PRAHA

Obsah přednášky

- Principy ATB terapie
- Respirační infekce
- Infekce močových cest
- Infekce kůže a měkkých tkání

ANTIMIKROBIÁLNÍ LÁTKY: ÚVOD

- Chemické látky působící na **mikroorganismus**
- Pomáhají „imunitě“ **makroorganismu** k „vyřešení infekce“
 - Většina lehkých a středně závažných infekcí
- U některých infekcí přispívají ATB k vyléčení ze 100% (tzn. bez ATB nemá pacient šanci)
- Relativně netoxické
- Umožňují praxi současné „high-tech“ medicíny
 - Chirurgie, transplantace, imunosupresivní léčba
- ATB nejsou antipyretika ani léky k vyřešení vysokého CRP (tzv. CRPitida)
 - Nutné vědět co, jak, čím a jak dlouho budeme léčit
- V praxi jsou ATB masivně zneužívána nesprávným používáním
 - „Pán má CRP 150, dáme Augmentin a uvidíme...“
- Riziko rezistence a vzniku „postantibiotické éry“

ANTIMIKROBIÁLNÍ LÁTKY (1)

- **Dělení dle původu**
 - Přirozené látky (produkované bakteriemi, plísněmi)
 - Antibiotika
 - Semisyntetické látky
 - Syntetické látky
 - Chemoterapeutika
- **Dělení dle účinku**
 - Bakterie: **antibiotika**
 - Houby: **antimykotika**
 - Viry: **antivirotika**
 - Paraziti: **antiparazitika**

ANTIMIKROBIÁLNÍ LÁTKY (2)

- **Dělení dle molekulárního účinku**
 - Buněčná stěna, buněčná membrána, replikace DNA, transkripce DNA, translace (proteosyntéza)
- **Dělení dle spektra**
 - Úzké, střední, široké spektrum
- **Dělení dle farmakologických parametrů (PK/PD)**
 - Závislost na době účinku ($T > MIC$)
 - Závislost na maximální koncentraci ($C_{max} > MIC$)
 - Závislost na celkové expozici za 24 hod. ($AUC > MIC$)

ANTIMIKROBIÁLNÍ LÁTKY (3)

- **Dělení dle toxicity**
 - Toxická (aminoglykosidy, glykopeptidy, poyleny)
 - Relativně netoxická (betalaktamy)
- **Dělení dle ceny**
 - Starší ATB většinou levnější
- **Dělení dle osobních preferencí**
 - Tzv. oblíbená a neoblíbená ATB
 - Vliv farmaceutické lobby

JAK SE „NAUČIT“ ATB?

- Neexistuje ideální učebnice, ve které by bylo „všechno“!!!
- Kombinace učebnic, přednášek, článků, guidelines, **SPC a praxe**
- Nejlépe začít od **speciálních kapitol** (infekce jednotlivých systémů) a poté se zpětně zaměřit na jednotlivé skupiny antibiotik (funguje to i při studiu mikroorganismů)

NEJČASTĚJI POUŽÍVANÁ ATB

ATB třídy a nejčastější zástupci používané v praxi
Peniciliny: PNC-G, PNC-V, Prokain-PNC, Benzathin-PNC, amoxicilin, ampicilin, oxacilin, amoxicilin klavulanát, ampicilin/sulbaktam, piperacilin/tazobaktam
Cefalosporiny: cefazolin, cefuroxim, ceftriaxon, ceftriaxid, cefepim
Karbapenemy: meropenem, imipenem, ertapenem
Aminoglykosidy: gentamicin, amikacin
Makrolidy: klaritromycin, azitromycin
Linkosamidy: klindamycin
Glykopeptidy: vankomycin, teikoplanin
Tetracykliny: doxycyklin. Ansamyciny: rifampicin.
Fluorochinolony: ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin
Nitroimidazoly: metronidazol. Sulfonamidy: sulfamethoxazol. Pyrimidiny: trimetoprim.
Oxazolidinony: linezolid. Lipopeptidy: daptomycin. Lipoglykopeptidy: telavancin, dalbavancin. Polymyxiny: Kolistin. Glycylcykliny: tigecyklin. Makrocyclika: fidaxomicin.

PRINCIPY ATB TERAPIE (1)

- **Co léčíme?**
 - **Nepravděpodobnější patogen?**
 - **Komunitní versus nozokomiální infekce**
 - Podrobná **anamnéza** (vč. epidemiologické), fyzikální vyšetření, zobrazovací a laboratorní vyšetření
 - **Mikrobiologická diagnostika**
 - Odběr před nasazením ATB
 - Mikroskopie, antigeny, kultivace, serologie
 - **Diferenciální diagnostika**
 - Co to může být jiné? Neinfekční diagnóza? Nejhorší možný scénář?

PRINCIPY ATB TERAPIE (2)

- **Koho léčíme?**
 - Novorozenci , děti, dospělí, senioři
 - Imunokompetence vs. imunodeficience
 - Obězní
 - Renální a jaterní funkce
 - Alergie
 - Těhotenství, laktace
 - Genetika

PRINCIPY ATB TERAPIE (3)

- **Jak léčíme?**
 - **Empirická terapie** u těžkého stavu
 - Baktericidní, širokospektré ATB, co nejdříve
 - Př.: komunitní seps, meningitida
 - **Cílená terapie**
 - ATB léčba „na míru“, tj. dle citlivosti
 - Př.: pneumoková pneumonie: PNC
 - **Observe**
 - „masterly inactivity“
 - Př.: horečka nejasné etiologie
 - Ne každá febrilie znamená infekci
 - **Profylaxe**
 - Př.: perioperační ATB

PRINCIPY ATB TERAPIE (4)

- **Čím léčíme?**
 - Výběr vlastního ATB
 - Monoterapie (ve většině případů)
 - Kombinovaná terapie
 - Zamezení vzniku rezistence
 - TBC, HIV
 - Rozšíření spektra (empirická terapie)
 - Riziko polymikrobiální infekce
 - Intraabdominální infekce
 - Riziko multirezistentní bakterie
 - G- tyčka v hemokultuře u ventilovaného pacienta
 - Synergismus
 - enterokoková endokarditida

PRINCIPY ATB TERAPIE (5)

□ Jak ATB podáváme?

- Intravenózně
 - Na počátku léčby těžkých infekcí, co nejdříve převod na p.o.
 - Nutnost vysoké koncentrace ATB ve špatně přístupné lokalitě
 - Není perorální alternativa
 - OPAT (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy)
- Intramuskulárně
 - Výhodné pro ambulantní léčbu
 - P-PNC, Benzathin PNC
- Perorálně

PRINCIPY ATB TERAPIE (6)

□ Jak dlouho léčíme?

- **Násobky 5 či 7**
 - Kognitivní nastavení?
- **Začínají se objevovat data o délce terapie**
 - Seps 10-14 dní
 - Osteomyelitida (dospělí) 42 dní, u chronické do normalizace ESR, děti 4-21 dní
 - Meningitida
 - Meningokok a hemofilus 7 dní
 - Pneumokok 10-14 dní
 - Listeria, Streptococcus spp., koliformní bakterie 21 dní
 - Pneumonie
 - 5 dní minimum a podmínkou, že pacient je 3-5 dní afebrilní
 - Atypická pneumonie 7-14 dní
 - Pyelonefritida
 - 14 dní (ciprofloxacin 7 dní, levofloxacin 5 dní)

ATB TERAPIE V PRAXI

Jak na ATB v praxi?

Správná diagnostika, myslet i na neinfekční diagnózy
Odběr biologického materiálu před nasazením ATB
Volba ATB na základě všech dostupných informací, vždy se podívat do SPC, zkontrolovat alergickou anamnézu, myslet na možnost gravidity, 1. dávku ATB podat pod dohledem lékaře
Co nejdříve upravit ATB dle výsledků citlivosti
Co nejdříve převést pacienta na p.o. ATB
Délka léčby dle stavu pacienta a jeho diagnózy
Pokud ATB nefungují po 2-3 dnech, tak se zamyslet nad příčinou. Zvážit jejich vysazení a „rekultivaci“, popř. další dovyšetření
Konzultace odborníků: trojúhelník infektolog, mikrobiolog, farmaceut

Nejčastější chyby

- **Nasazení ATB bez odběru kultur**
- **Eskalace a časté střídání ATB, když terapie „nefunguje“**
 - Infekční ložisko, potřeba drenáže? „Ubi pus, ibi evacua“
 - Rezistentní bakterie?
- Léčba neinfekční diagnózy
 - Vaskulitidy, tumory, tromboembolie atd.
- Léčba kolonizace při absenci známek infekce
- Neprovedení de-eskalace
- Prodlužování perioperační ATB profylaxe
- Nadužívání některých skupin ATB

Pneumonie

- **Bakteriální** versus **virové**
- **Různé patogeny** u různých skupin pacientů
- **Subjektivně:** kašel, dušnost, teplota, bolest na hrudi
- **Klinické vyšetření**
 - Pohled (exkurze hrudníku)
 - Pohmat (fremitus pectoralis)
 - Poklep (zmenění)
 - Poslech (zvýšená bronchofonie, oslabené dýchání, trubicové dýchání, chrůpky, pískoty)
- **RTG plic** (zadopřední +/- boční projekce)
- **Point of care CRP** (v ambulanci)
- Racionální **odběr materiálu**
- Racionální indikace **ATB**
- Ambulantní léčba versus **hospitalizace**

Etiologie pneumonie

- **COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**
 - **Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae**
 - **Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae**
 - G- bakterie (alkoholici, plicní postižení)
 - Legionella pneumophila
 - Stafylokok (sekundární pneumonie při chřipce)
 - Anaeroby (aspirační pneumonie)
 - Viry (chřipka, parainfluenza, RSV)
- **HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA**
 - G- bakterie, Staphylococcus aureus (MSSA, MRSA)

CURB-65 Severity Score

- **Confusion**
- **Urea** above 7 mmol/l
- **Respiratory Rate** 30/min and above
- **BP** syst 90 mmHg and under or BP diast 60 mmHg and under
- **65** years and above
- **0-1**: outpatient treatment (30-day mortality 3%)
- **2**: consider inpatient treatment or outpatient with close follow-up (7%)
- **3-5**: inpatient treatment with possible intensive care admission (14-30%)

Diagnostika pneumonie

- **Sputum** K+C (+ mikroskopie)
- **Hemokultury** (pozitivní asi v 20%)
- **Antigen** legionely a pneumokoka v moči
- (PCR respiračních virů, legionely, chlamydií, mykoplasmat- výtěr z krku, sputum)
- KO + dif.
- Renální parametry, ionty, jaterní testy, CRP
- **Serologie** mykoplasmat a chlamydií (párové sérum!)

Léčba pneumonií (empirická)

- **Ambulantní léčba (CURB 0-2)**
 - **AMOXICILIN** 1-1.5 g á 8 hod. +/- klaritromycin
 - Při alergii na betalaktamy **KLARITROMYCIN** 500 mg á 12 hod.
 - Event. monoterapie **doxycyklinem** 100 mg á 12 hod.
- **Hospitalizace (CURB 3-5)**
 - **CO-AMOX** 1.2g á 8 hod. i.v. + **KLARI** 500 mg i.v./p.o.
 - **Ceftriaxon+ klaritromycin** (kožní alergie na PNC)
 - **Vankomycin + ciprofloxacin** (těžká alergie na PNC)

Pneumonie: specifické případy

- **Aspirační pneumonie (+ anaeroby)**
 - Amoxicilin/klavulanát
 - Ceftriaxon + metronidazol (kožní alergie na PNC)
 - Vankomycin + metronidazol+ ciprofloxacin
- **HAP (+ PSAE, MRSA, rezist. G- tyče)**
 - Piperacilin/tazobaktam +/- vankomycin
 - Meropenem +/- vankomycin
 - Vankomycin + ciprofloxacin (alergie na PNC)

Pneumonie: léčba dle etiologie

- **Pneumokok**
 - Amoxicilin, penicilin (i.v., prokain-PNC i.m.)
- **Haemophilus influenzae**
 - Amoxicilin
 - Cefuroxim (když producent beta-laktamázy)
- **Moraxella catarrhalis**
 - Cefuroxim
- **Legionella pneumophila**
 - Klaritromycin/ ciprofloxacin +/-rifampicin
- **Chlamydia/ Mycoplasma**
 - Klaritromycin/ doxycyklin

Kdy nepodávat ATB aneb na viry ATB nefungují

- **Rinosinutida**
- **Rinofaryngitida**
- **Laryngotracheitida**
- **Tracheobronchitida**
- **Výjimky!**
 - Protrahovaná **sinusitida** se **systémovými projevy zánětu** (tj. bakteriální superinfekce): pozor na sekundární infekci CNS a orbity
 - Akutní **exacerbace CHOPN** (Pneumokok, Haemophilus, Moraxella, Staphylococcus, G- tyče)
 - **Pertuse** (Bordetella pertussis)
 - (Těžká protrahovaná bronchitida)

Infekce močových cest

- **Bakteriální infekce uropoetického systému**
- **Nekomplikované IMC**
 - normální močový systém
 - nejčastěji u mladých žen
- **Komplikované IMC**
 - anatomicky/funkčně abnormální močový systém
 - +/- imunologické poruchy
 - + všechny IMC u mužů, gravidních žen a dětí
- **Uretritida, Cystitida, Prostatitida, Pyelonefritida**

Cystitida

- **E. coli, enterokoky, Staphylococcus saprophyticus**
- (Ostatní enterobakterie, Pseudomonas aeruginosa)
- Bolest nad sponou, dysurie, polakisurie, urgence, hesitance, inkontinence, hematurie, zapáchající moč, (teplota)
- Moč ch+s (leukocyty, erytrocyty, bakterie, nitrity, vyšší pH)
- **Moč k+c (střední porce)**
 - Nad 100 tisíc bakterií/ml
- **Trimethoprim** 200 mg á 12 hod. 3 dny (7 mužů)
- **Nitrofurantoin** 100 mg á 6 hod. 3 dny (7 mužů)
- (Co-amoxicillin, Kotrimoxazol, Cefuroxim)
- **U komplikovaných infekcí vyloučit anatomické, funkční, popř. imunologické abnormality**
- **Dif.dg. bakteriální cystitidy: uretritida (gonokoková, negonokoková), gynekologická infekce, adenovirová cystitida**

Prostatitida

- **RF: muži**
- Dysurie, časté močení, bolesti břicha, teploty
- Extrémně bolestivá prostata při p.r. vyšetření
- Septický průběh
- **G- bakterie** (E. coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella)
- Moč k+c, hemokultura
- **Ciprofloxacin 500 mg á 12 hod. 28 dní!!!**
- Trimethoprim 28 dní

Pyelonefritida

- **Ascendentní šíření z dolních cest močových**
- Vzácně hematogenně
- **E. coli**, další enterobakterie, enterokoky
- Febrilie, nausea, zvracení, průjem, bolesti v bedrech, +- dysurie
- SIRS
- **Hemokultura!!!**, moč ch+s, moč k+c
- **Co-amoxiclav** 1.2g i.v. á 8 hod. +/- gentamicin
- Ciprofloxacin 400 mg i.v. á 12 hod (či 500 mg p.o. á 12 hod.) +/- gentamicin
- **14 dní** (možno 7 dní u lehkého průběhu)

IMC: poznámky

- **Asymptomatická bakteriurie**
 - Absence symptomů/známek infekce
 - Signifikanční bakteriurie
 - +/-Leukocyurie
 - Léčit jen gravidní a pacienty před operačními urologickými výkony
- **IMC u katetrizovaného pacienta**
 - Léčit jen symptomatického pacienta!
 - Kolonizace katetru až 10% denně!
 - Spolu se začátkem léčby vyměnit katetr!
 - Leukocyurie není dobrým vodítkem (iritace močového měchýře cizím materiálem)

IMC: zajímavosti

- **Co znamená nález zlatého stafylokoka v moči u pacienta bez močového katetru?**
 - Nejde o IMC
 - Pátrat po systémové stafylokokové infekci!
- **Co může znamenat leukocyurie, nízké pH a negativní kulturační nález?**
 - Renální TBC
- **Co znamená přítomnost 2 a více bakterií v moči při kultivaci?**
 - Kontaminace při odběru
- **Co je to Batsonův žilní plexus**
 - Žilní paravertebrální pletěň napojená na žilní systém pánve
 - Cesta šíření infekce z pánve do obratlů (osteomyelitida)

Infekce kůže a měkkých tkání

Erysipel

- Infekce kůže a dermis
- Rychlé lymfatické šíření (lymfangoitida, adenomegalie)
- Sytá rudá barva, ostře ohraničený erytém, elevovaný, teplý, palpačně bolestivý
- Někdy rozvoj bul
- Prodromy: nausea, třesavky, febrilie
- Streptokok

Celulitida

- Postihuje hlubší část dermis a hypodermis
- Neostře ohraničená léze, někdy hnisavé projevy
- Stafylokok, Streptokok (vzácně smíšená flóra, Clostridium perfringens)

□ **Oba termíny se často pletou, není jednotná terminologie**

Erysipel/celulitida

- RF: **lymfedém, obezita, tinea, varixy, DM, CHŽI**, operace na dolních končetinách, předchozí traumata, kožní nemoci (ekzém, psoriáza), vředy
- Diagnóza je **klinická**
- (Hemokultura, kultivace hnisu, kultivace z hloubky vředu)
- Léčba: **PNC** (typický erysipel), **oxacilin** (celulitida), (ceftriaxon, vankomycin, daptomycin)

Hluboké infekce měkkých tkání!

Nekrotizující fasciitida

- Dermis, hypodermis, fascie, svaly
- Typ 1: smíšená flóra (G-, G+, anaeroby), DM
 - Dolní končetiny, hluboké krční prostory (Ludwigova angína), perineální (Fournierova gangréna)
 - Obvykle navazuje na trauma či operaci
- Typ 2: Streptokok skupiny A ('masožravý')
 - Trauma, varicele!!!
- Klinika: život ohrožující infekce, silná bolest často neodpovídá nenápadnému lokálnímu nálezu, později erytém, lividní zbarvení a buly
- Léčba: **INTENZIVNÍ PÉČE, CHIRURG!!!**
- ATB (odebrat materiál na urgentní mikroskopii a Gramovo barvení)
 - PNC + OXACILIN + GENTAMICIN + CLINDAMYCIN + METRONIDAZOL
 - MEROPENEM + CLINDAMYCIN

Myonekróza (plynatá sněť)

- **Clostridium perfringens, C. septicum**
- Navazuje na penetrující trauma, chirurgický břišní výkon, někdy spontánně (C. septicum: GIT tumor-bakterémie-usídlení v měkkých tkáních)
- Silná bolest, bledá kůže, bronzová barva, buly, **krepitace, sepse, MODS**
- **Plyn na RTG snímcích**
- Toxiny: mikrovaskulární trombóza, systémová hemolýza, deprese kontraktility myokardu, indukují produkci cytokinů
- **Intenzivní péče, chirurg**
- **ATB: PNC+CLINDAMYCIN**

Infekce měkkých tkání: zajímavosti

- **Jaká bakterie způsobuje červenku (erysiploid)?**
 - Erysipelothrix rhusiopathiae (voda/zvířata)
 - G+ tyč, postihuje např. rybáře/řezníky/farmáře
 - Bolestivé léze na rukou
 - PNC, event. CLINDAMYCIN nebo CIPROFLOXACIN
- **Jaká bakterie způsobuje nehojící se papulózní léze na rukou akvaristů**
 - Mycobacterium marinum
 - Clarithromycin 3 měsíce
- **Jaká kožní infekce může vzniknout po poranění o trn růže**
 - Sporotrichóza (mykóza)
 - Erytém, otok, nodulární lymfangoitida
 - Itrakonazol

Děkuji za pozornost