



Fluorochinolony na JIP: přednosti a rizika



Jiří Beneš
Klinika infekčních nemocí 3. LF UK
Nemocnice Na Bulovce

Ostrava, 30.1.2019

Historie fluorochinolonů

1962 – NAL

1986 – OFL, 1987 – CIP

nadšení: nebudou rezistence!

nekriticky široké indikace

AECCB, HAP, SSTI, GIT, sepse, MEN, ..)

zlatý věk: každou firmu bude zdobit vlastní FQ

studená sprcha: závažné NÚ (clinafloxacin, enoxacin,

fleroxacin, gatifloxacin, grepafloxacin,

lomefloxacin, sitafloxacin, sparfloxacin,

temafloxacin, tosufloxacin, trovafloxacin, ...)

po 2000: ↑ rezistence



(PEF:

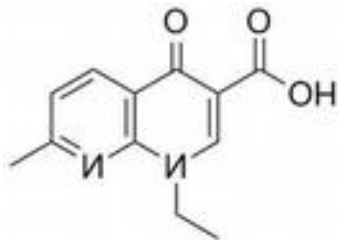


Chinolonová antibiotika

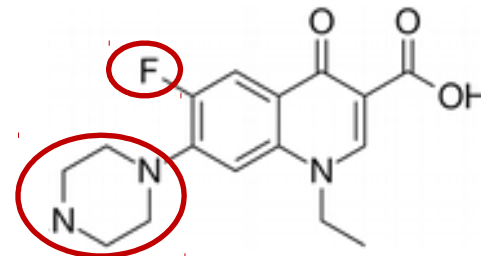
1. generace NAL, OXO, PIP
norfloxacin

slabý účinek, omezené spektrum (Gram-)
omezené vstřebávání (interpersonální rozdíly)
efektivní působnost jen v moči

snadný vznik rezistence (bodová
mutace genu pro syntézu gyrázy)



NAL

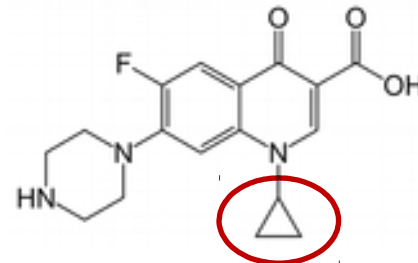


NOR

Chinolonová antibiotika

- 2. generace** pefloxacin
ciprofloxacin **PSAE !**
ofloxacin, levofloxacin
prulifloxacin
delafloxacin (US) **STAU !**

vyšší vazba na gyrázu (vyšší účinnost)
širší spektrum (+ STAU, PSAE, BK, chlamydie,
mykoplasmata, legionely)
systémová distribuce a účinnost
vznik rezistence je obtížnější

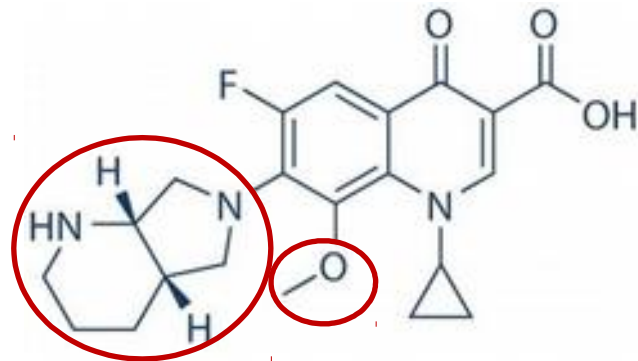


CIP

Chinolonová antibiotika

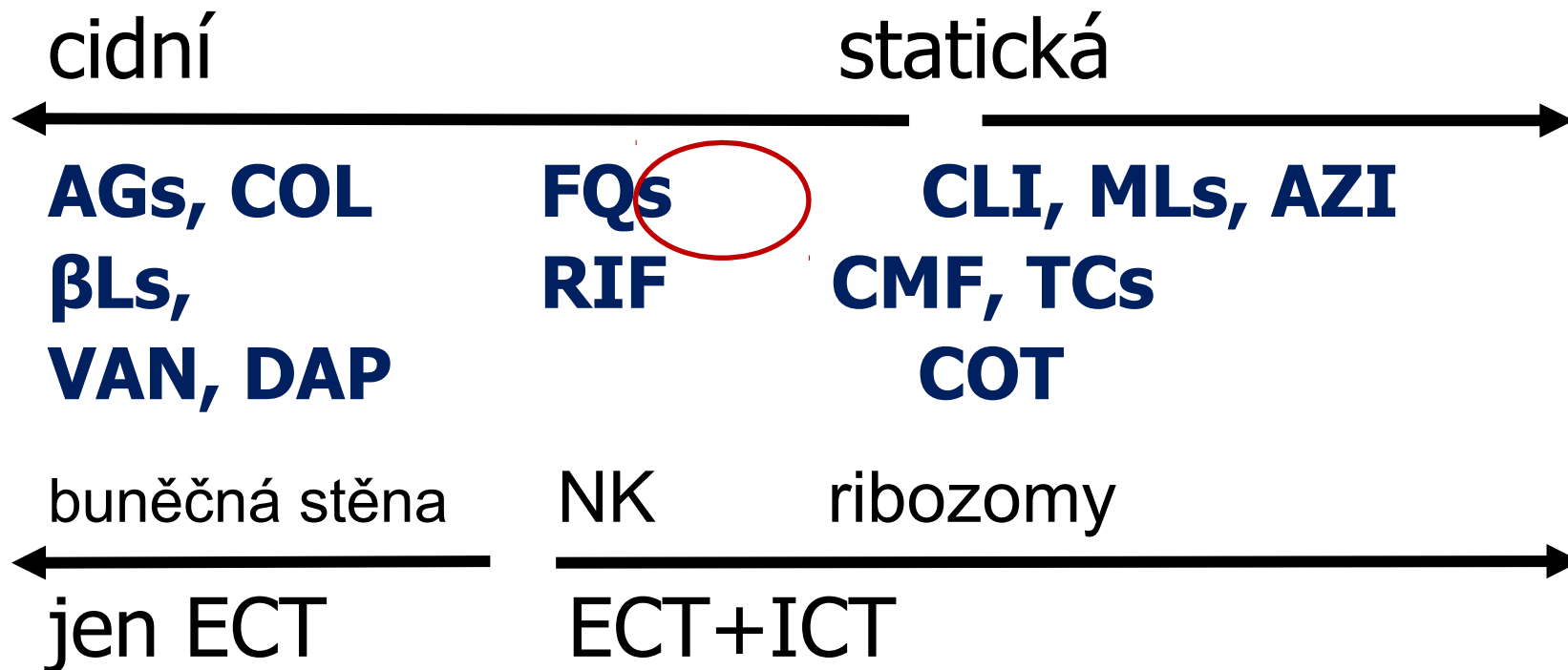
3. generace moxifloxacin
gemifloxacin (US)

větší inhibice topoizomerázy IV (→ STPN)
spolehlivé vstřebávání, delší poločas



MOX

Výběr ATB



léčba sepse, těžší infekce lehké infekce,
infekce když intracelulární povrchové inf.
selže imunita a povrchové, (pomoc imunitě)
biofilm

FQs nenahraditelné

- baktericidní účinek
i na bakterie, které se nedělí
- průnik do tkání, buněk
- + komfort + nízká výrobní cena ...



Závažné intracelulární infekce

- ✓ legionelóza
- ✓ břišní tyfus a paratyfy
- ✓ zoonózy (tularémie, brucelóza apod.)
- ✓ profylaxe inhalačního antraxu

Povrchové infekce vyvolané G- bakteriemi (i PSAE)

- ✓ akutní exacerbace chronické bronchitidy
- ✓ respirační infekce při cystické fibróze
- ✓ externí otitida

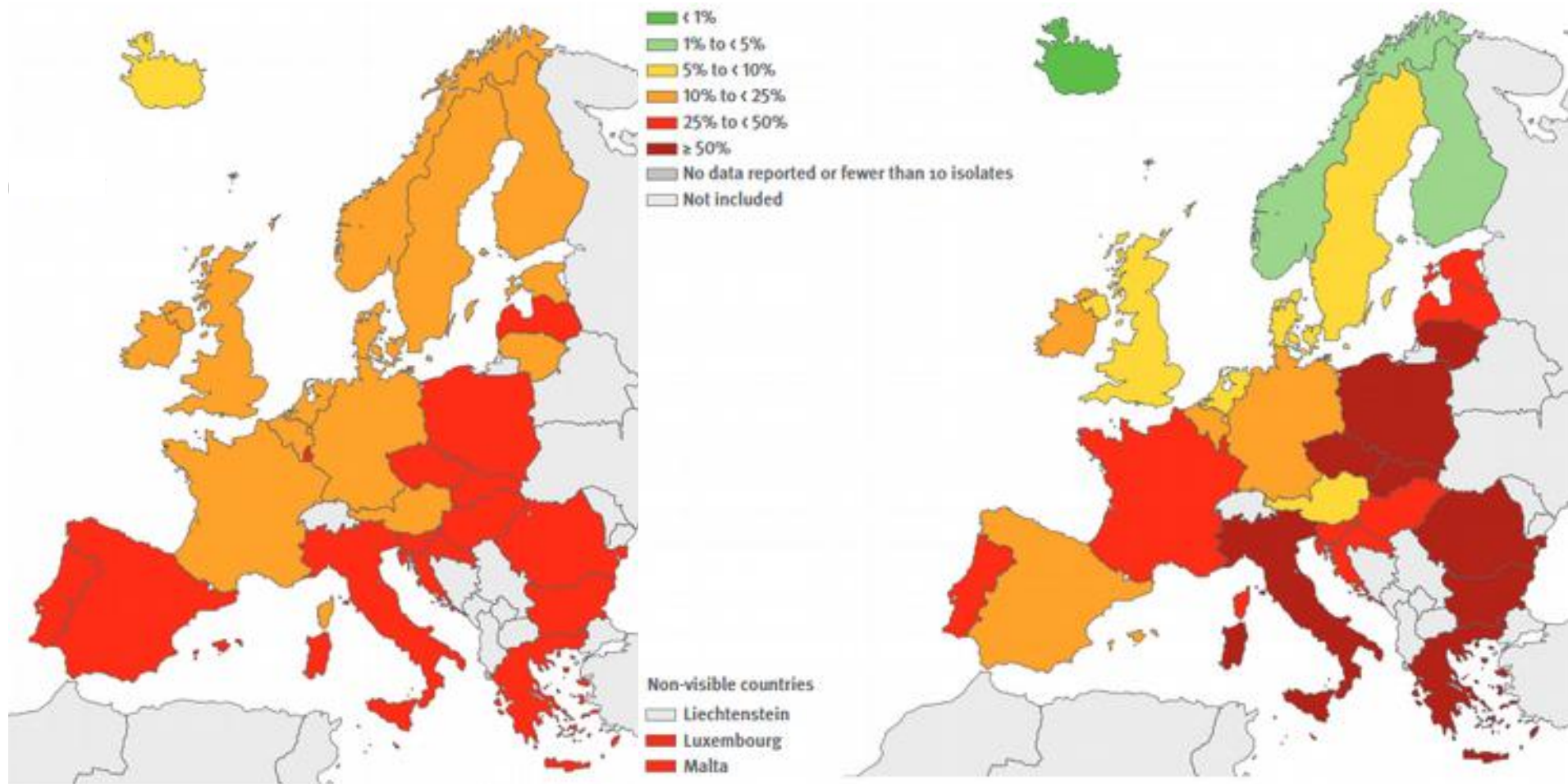
FQs problematické

A) SNADNÝ VZNIK REZISTENCE

- skutečnost: změna cílového místa (sukcesivně)
frekvence 10^{-6} - 10^{-9} ochrana
topoizomeráz (*qnr* proteiny) eflux
změny porinů
enzymatická modifikace
- bylo popsáno \uparrow fitness po několika mutacích udělujících rezistenci
rezistentní klon může táhnout rezistence



Rezistence k FQs: ESCO, KLPN: 2016



FQs problematické

B) NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- **pojivové tkáně** tendinitidy, ruptura Achilovy šlachy
 artralgie, otoky kloubů
parestézie končetin svalová slabost,
myalgie **ruptura aorty**
- **CNS** zmatenost ... halucinace, paranoia poruchy
paměti a pozornosti agitovanost, nervozita
úzkost, deprese, suicid. sklony
- fototoxicita
- hypoglykémie
- prodloužení QT, arytmie
- dysmikrobie (*Clostridium difficile*)
- poškození/selhání jater



Komu nepodávat FQ



- gravidním a kojícím ženám
- dětem do 18 let
- aktivním sportovcům
- turistům – cesty k moři nebo do hor
- návštěvníkům solárií
- pacientům s epilepsií, s depresemi, suicid. sklony
- diabetikům
- pacientům s poruchami srdečního rytmu
- pacientům s IBD a/nebo trpícím průjmy
- pacientům s četnou medikací (lékové interakce)
- seniorům

Proč?

2016: FDA uznala FQAD: fluoroquinolone-associated disability

FQ poškozují mitochondrie (\approx rickettsiím)
podobný účinek: TCs, RIF, CMF

Jde o jiný typ toxicity než jsme zvyklí!



Proč vzácně? Spíše tkáně, které jsou namáhány
Genetické dispozice

Marchant J. When antibiotics turn toxic. Nature. 2018;555(7697):431-3.

Kaur K, et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. J Community Support Oncol. 2016;14(2):54-65.

Hangas A, et al. Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of topoisomerase 2. Nucleic Acids Res. 2018;46(18):9625-36.

....



.. a co úřady ?



od 2008 FDA

2017-18 EMA, PRAC (výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků)

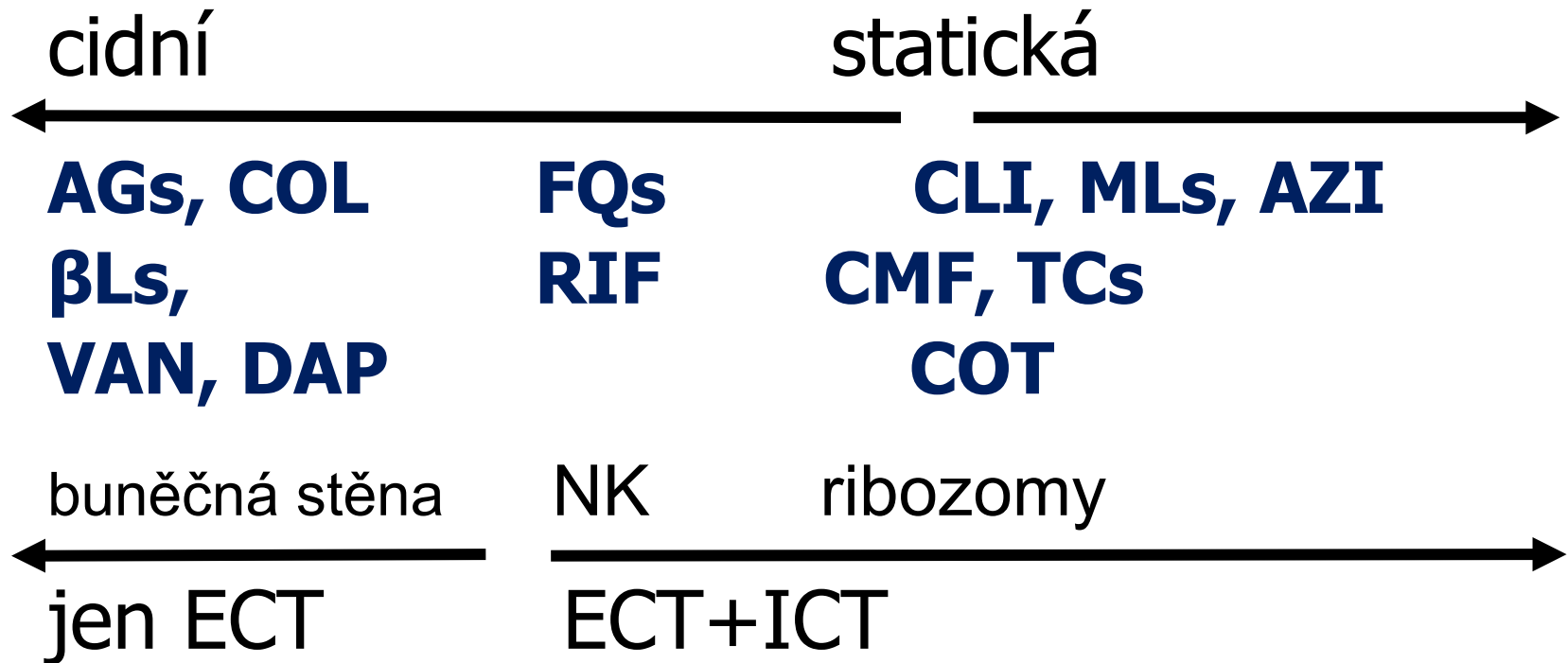
- pozastavit registraci chinolonů 1. generace kyselina nalidixová a pipemidová, flumequin, cinoxacin
- vyřadit z indikací FQs následující položky -
nekomplikované uroinfekce - akutní bakteriální sinusitida (ABS) - akutní exacerbace chronické bronchitidy (ABECB) - prevence a léčba průjmu cestovatelů
- při preskripci FQs informovat pacienty o rizicích léčby a o NÚ, které jsou důvodem pro okamžité přerušování léčby

Shrnutí

- V některých indikacích jsou FQs nenahraditelné (baktericidie + průnik přes bariéry).
- Velmi snadný vznik rezistence.
- Malé, ale významné riziko závažných NÚ, které nelze predikovat (nejsou jednoduše kumulativní).
Není namístě FQs démonizovat, ale ani bagatelizovat.
- Typické nevhodné indikace:
lékařských výkonů - nozoko
- sepse



ATB v intenzivní péči



Pro léčbu sepse:

- baktericidní účinek
- rychlý, razantní účinek
- netoxičnost





děkuji za pozornost