

Obsah

Konsensus používání antibiotik: Fluorochinolony - 1. část 1

KONSENSUS POUŽÍVÁNÍ ANTIBIOTIK: FLUOROCHINOLONY

1. ČÁST

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně Subkomise
pro antibiotickou politiku (SKAP)

Stručná charakteristika

Chinolony se používaly v léčbě infekcí dolních močových cest od 60. let minulého století, od devadesátých let je postupně nahradily systémově působící fluorované deriváty (fluorochinolony). Fluorochinolony mají široké spektrum účinku zahrnující řadu gram pozitivních i gramnegativních bakterií a dále i některé mykobakterie, mykoplazmy a chlamydie. Vyznačují se velmi dobrou biologickou dostupností perorálních forem a dlouhým biologickým poločasem. Pro tyto výhodné vlastnosti patřily fluorochinolony k oblíbeným přípravkům, podávaným k léčbě infekcí nejrůznějšího druhu. Pro možné působení na vyvíjející se pohybový aparát je jejich použití u dětí kontraindikováno, nicméně existují specifické situace, kdy je jejich použití nezbytné (např. infekce u cystické fibrózy nebo komplikované močové infekce způsobené multirezistentními kmeny *Burkholderia cepacia* complex). V současné době je ve světě i u nás pozice fluorochinolonů obecně limitována narůstající rezistencí a zejména závažnými nežádoucími účinky^{1,2/}.

Text je primárně zaměřen na správnou volbu fluorochinolonů pro perorální nebo parenterální léčbu bakteriálních infekcí s výjimkou infekcí způsobených mykobakteriemi. Opírá se o národní údaje o stavu rezistence nejvýznamnějších původců závažných infekcí, u nichž použití fluorochinolonů připadá do úvahy^{3,4,5/}. Popis přípravků zahrnuje lékové interakce, které mohou mít negativní vliv na koncentrace fluorochinolonů, jejichž případné snížení zvyšuje riziko vývoje a vzestupu rezistence. V textu jsou jen stručné zmínky o všeobecně platných omezeních týkajících se fluorochinolonů (nežádoucí účinky, snížení dávek při alteraci funkce ledvin či jater)^{1,6,7,8/}. Podrobné informace je v případě potřeby nutno vyhledat v databázi léčiv SÚKL^{6/}, případně v jiném relevantním zdroji^{9/}. Návodů k použití fluorochinolonů vycházejí z renomovaných zdrojů^{9,10,11,12/} a jsou pro přehlednost a snadné použití zpracovány tabulkovou formou. Tabulky vymezují indikace, obvyklé dávkování, způsob podání, interval a délku podávání. Pro léčbu příslušných infekcí jsou uvedeny jednotlivé a celkové denní dávky.

Klasifikace

Chinolony mohou být řazeny do skupin (generací), obvykle podle spektra účinku a farmakologických vlastností. Při nezbytnosti použití některého fluorochinolonu je zapotřebí volit přípravek s nevhodnějšími farmakodynamickými a farmakokinetickými parametry pro daného původce, respektive pro příslušnou infekci. Zařazení přípravků do generací se podle různých pramenů může lišit. Většina přípravků je dostupná v perorální i parenterální aplikační formě. Seznam fluorochinolonů registrovaných v ČR, jejich forem a způsobu použití je v tabulce 1.

1. generace zahrnuje dnes již překonané přípravky pro léčbu infekcí v dutém systému močových cest vyvolaných *E. coli* a dalšími gramnegativními střevními tyčkami. Patří k nim kyselina nalidixová, kyselina oxolinová, kyselina pipemidová, cinoxacin a další. Tyto přípravky již nejsou v ČR dostupné.

2. generace má vyšší aktivitu na mikroby než 1. generace, širší antimikrobní spektrum a s výjimkou ***norfloxacinu*** i spolehlivou systémovou distribuci. Do této generace je dále řazen ***ciprofloxacin***, ***ofloxacin***, ***levofloxacin***, ***prulifloxacin*** a ***pefloxacin*** a některé další v ČR neregistrované přípravky (např. enoxacin, fleroxacin, lomefloxacin, rufloxacin). Ciprofloxacin a levofloxacin se na rozdíl od jiných fluorochinolonů vyznačují klinickou aktivitou proti některým nefermentujícím gramnegativním tyčkám (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex), levofloxacin také proti *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare* complex a některým atypickým mykobakteriím. Pro nedostatečné hodnoty sérových koncentrací (norfloxacin) a identické spektrum účinku s ofloxacinem (prulifloxacin, pefloxacin) nemají tyto fluorochinolony specifické klinické indikace a proto nejsou v textu uváděny. Norfloxacin a pefloxacin se jako *surrogate drugs* uplatňují v laboratorní diagnostice rezistence k celé skupině fluorochinolonů, kterou lze testem s jinými fluorochinolony obtížně prokázat^{13/}.

3. generace vykazuje rozšíření spektra na *Streptococcus pneumoniae* (a některé další gram pozitivní koky), některé přípravky mají zlepšené farmakologické vlastnosti. Patří zde např. gatifloxacin, pazufloxacin, sparfloxacin a tosufloxacin, které nejsou v ČR registrovány.

Tabulka 1. Fluorochinolonová antibiotika registrovaná v ČR - stav v roce 2019^{6/}

Antibiotikum	Generický název	Forma		Specifické indikace
		perorální	parenterální	
J01MA01	ofloxacin	+	+	klinické
J01MA02	ciprofloxacin	+	+	klinické
J01MA03	pefloxacin	+	+	laboratorní
J01MA06	norfloxacin	+	-	laboratorní
J01MA12	levofloxacin	+	+	klinické
J01MA14	moxifloxacin	+	+	klinické
J01MA17	prulifloxacin	+	-	žádné

Vysvětlivky: ATC - Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System

4. generace se vyznačuje zesílenou aktivitou proti grampozitivním kokům včetně *Streptococcus pneumoniae* a některým anaerobům. Ve srovnání s ciprofloxacinem je jejich aktivita proti enterobakteriím nižší a proti nefermentujícím tyčkám nedostatečná. Do této generace patří **moxifloxacin** a další přípravky, které však nejsou v ČR registrovány (gemifloxacin, trovafloxacin, sitafloxacin). Aktivita moxifloxacinu je kromě výše zmíněných bakterií rozšířená na *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, některé atypické mykobakterie, chlamydie a mykoplazmy. Průnik v dostatečných koncentracích do mozkomíšni tekutiny umožňuje použít moxifloxacin pro léčbu meningitid způsobených *Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae* u pacientů se závažnou alergií k celé skupině beta-laktamových antibiotik^{14/}

Způsob účinku

Fluorochinolony inhibují bakteriální DNA prostřednictvím inaktivace enzymů topoizomeráz (DNA gyrázy a topoizomerázy IV).

Rezistence: nejčastější mechanismy, příčiny vzniku a rezistence v ČR

Získaná rezistence je nejčastěji způsobena mutací genů řídících replikaci a segregaci chromozomální DNA, méně často aktivním efluxem fluorochinolonů z bakteriální buňky nebo mutacemi porušující vnější membrány. Stupeň rezistence k fluorochinolonům vyjádřený hodnotou minimální inhibiční koncentrace je závislý na množství mutací a počtu zasažených oblastí. V posledních letech byl celosvětově zaznamenán nárůst mechanismů rezistence zahrnujících Qnr proteiny chránící topoizomerázu IV, produkci AAC(6⁺)-Ib-cr enzymu, který inaktivuje chinolony acetylací a efluxové pumpy QepA/OqxAB, která snižuje koncentraci hydrofilních fluorochinolonů v buňce.

Druhy bakterií, jejichž divoké populace jsou inhibovány hodnotami MIC v blízkosti hraniční koncentrace pro daný fluorochinolon (např. stafylokoky nebo nefermentující gramnegativní tyčky), se stanou rezistentní již v důsledku jedné mutace, zatímco vznik rezistence u druhů inhibovaných velmi nízkými koncentracemi (např. *E. coli*, nebo salmonely) vyžaduje mutace další.

Subinhibiční koncentrace fluorochinolonů, které jsou vytvářeny v důsledku podání nízkých dávek nebo pro nedostatečnou systémovou distribuci některých starších přípravků, selektují rezistentní buňky z původně citlivé populace bakterií. Tento jev akceleruje dlouhodobé, případně opakované podávání fluorochinolonů (např. u pacientů s chronickými infekcemi, jako jsou cystická fibróza, infekce spojené s kloubními implantáty, osteomyelitidou apod.). Svůj podíl na nízkých koncentracích může mít také jejich omezená penetrace do infikovaných tkání v důsledku snížené vaskularity, přítomnosti abscesů, nebo cizorodého materiálu. Většina starších pacientů nebo osob se sníženou clearance kreatininu nedosahuje po aplikaci obvyklých dávek ciprofloxacinu (a pravděpodobně i jiných fluorochinolonů) žádoucí poměr AUC/MIC > 125^{10/}. Výsledné subinhibiční koncentrace se rovněž podílí na vzestupu rezistentních kmenů. Bylo prokázáno, že fluorochinolony v nízkých koncentracích také akcelerují adhezi kmenů MRSA k povrchům obsahujícím fibronectin, jako jsou na příklad lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny^{15/}.

Nárůst spotřeby fluorochinolonů v minulém období byl následován rychlým vzestupem a šířením rezistence mikrobů. Jako příklad lze uvést celosvětově vysokou frekvenci výskytu rezistence u *Neisseria gonorrhoeae*, pro kterou fluorochinolony zcela ztratily své původní postavení při léčbě gonokokových infekcí. V ČR se sleduje antibiologická rezistence u invazivních kmenů (izolátů z krve nebo mozkomíšního moku pacientů) klinicky nejvýznamnějších bakterií.

V ČR podle údajů European Center for Diseases Control and Prevention byla v roce 2017 rezistentní k fluorochinolonům^{3/}:

- 1/4 invazivních izolátů *E. coli* a téměř u 1/2 invazivních izolátů *Klebsiella pneumoniae*
- téměř 1/3 invazivních izolátů *Pseudomonas aeruginosa*
- téměř všechny invazivní kmeny MRSA (metilicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*).

Dále byla v ČR prokázána rezistence u 2/3 izolátů *Campylobacter jejuni* a u více než 2/3 izolátů *Campylobacter coli*^{4/}; podobně tomu bylo u invazivních izolátů *Salmonella typhi* (jednalo se výlučně o importované infekce)^{5/}. Z uvedeného vyplývá, že klinický účinek lze předpokládat pouze po ověření citlivosti původce infekce k příslušnému fluorochinolonu. Výskyt, vzestup a šíření fluorochinolonové

rezistence bakterií lze snížit omezením celkové spotřeby této skupiny antibiotik.

Rezistence vzniká rychle, nezřídka již v průběhu léčby, a je většinou zkřížená mezi všemi zástupci skupiny fluorochinolonů.

Nežádoucí účinky a omezení použití

Některé velmi závažné nežádoucí účinky fluorochinolonů vedou k těžké invaliditě. Postihují současně více orgánových systémů, nejčastěji svaly, šlachy, klouby, periferní nervy a centrální nervový systém a jsou potenciálně trvalé. Tato skutečnost vedla k evropskému přehodnocení fluorochinolonů, které vyústilo k rozhodnutí EMA's human medicines committee^{2/}:

1) zastavit používání veškerých chinolonů 1. generace (např. kyseliny nalidixové, kyseliny oxolinové apod.),

2) omezit používání ostatních fluorochinolonů bez ohledu na formu podání

- k léčbě samouzdravných nebo málo závažných infekcí, k léčbě nebakteriálních infekcí, jako je nebakteriální (chronická)
- k prevenci průjmu cestovatelů nebo opakovaných infekcí dolních močových cest,
- k léčbě mírných nebo méně závažných infekcí s výjimkou situací, kdy nemůže být použita obvykle doporučená léčba,

3) nepodávat fluorochinolony pacientům, kteří jsou ve zvýšeném riziku vzniku závažných nežádoucích účinků; patří k nim osoby s předchozími nežádoucími účinky po chinolonech nebo fluorochinolonech, starší osoby, pacienti s onemocněním ledvin nebo s transplantovanými orgány, nebo uživatelé kortikosteroidů.

Fluorochinolony jsou léky rezervní, indikované jen výjimečně v situacích, kdy není jiná volba.

Lékové interakce

Proarytmogenní působení. Některé fluorochinolony mohou prodloužit interval QT a zvýšit tak riziko vzniku potenciálně fatální komorové arytmie torsade de pointes (TdP), jak již v roce 2011 upozornil SÚKL^{16/}. Současné podávání dalších léků s podobným proarytmogenním působením zvyšuje riziko takové arytmie, stejně tak hypokalémie, hypertrofie myokardu a další rizikové faktory^{17/}. Potenciace účinku je klinicky významná, například současné podávání levofloxacinu s amiodaronem zvyšuje riziko TdP zhruba šestinásobně^{18/}. Mezi fluorochinolony dostupnými v ČR s prokázaným torsadogenním působením patří ciprofloxacin, levofloxacin a moxifloxacin, důvodné podezření na takové působení je i u ofloxacinu a norfloxacinu. Mezi další léky s prokázaným torsadogenním působením patří z antibiotik klarithromycin a azithromycin, z antiarytmik amiodaron, dronedaron a sotalol, z antipsychotik především neuroleptika, droperidol a sulpirid a z antidepresiv především citalopram a escitalopram, z dalších léčiv flukonazol, ondansetron, cilostazol, donepezil a pentamidin. Podezření na podobné proarytmogenní působení je u řady dalších léků (ostatní antipsychotika, tricyklická

antidepresiva a další). Některé takové interakce jsou kontraindikované (např. kombinace s citalopramem), u ostatních je třeba vyloučit hypokalémii a pořídit EKG křivku před a několik dní po nasazení dalšího léku s torsadogenním působením.

Poškození, respektive ruptura šlach: současné podávání glukokortikoidů zvyšuje riziko takového postižení, k ruptuře nezřídka dochází i několik měsíců po ukončení terapie fluorochinolony.

Zvýšení účinku warfarinu: dávku warfarinu není vhodné snižovat ihned po nasazení fluorochinolony, ale je třeba zkontrolovat INR s odstupem 3 až 5 dnů^{19/}.

Zesílení, výjimečně též zeslabení hypoglykemizujícího účinku anti-diabetik: potřebnou dávku inzulínu, derivátu sulfonylurey nebo repaglinidu je třeba vytitrovat zejména při kombinaci s levofloxacinem, ofloxacinem, norfloxacinem, moxifloxacinem, pefloxacinem a prulifloxacinem^{20/}.

Vstřebávání fluorochinolonů z GI: antacida obsahující hydroxid hliníkový a hydroxid hořečnatý, respektive soli hliníku nebo hořečnicku a případně vápníku snižují biologickou dostupnost fluorochinolonů. Fluorochinolon je zpravidla zapotřebí podávat nejméně 2 hodiny před podáním takových antacid nebo alespoň 4 hodiny po jejich podávání^{21/}.

Použití fluorochinolonů v klinické praxi

Indikace uvedené u jednotlivých fluorochinolonů respektují pravděpodobné původce. Identické nebo podobné spektrum antibakteriálního účinku a minimální rozdíly ve farmakokinetice umožňují v definovaných případech stanovit společné indikace, v nichž jsou některé fluorochinolony zastupitelné.

Pro ofloxacin, ciprofloxacin a levofloxacin jsou společné tyto indikace:

- akutní exacerbace chronické bronchitidy
- pneumonie způsobená gramnegativními tyčkami včetně
- *Legionella* spp.
- celkové infekce způsobené gramnegativními tyčkami
- komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy
- osteomyelitida způsobená gramnegativními tyčkami
- infekce zažívacího traktu vyžadující antibiotickou léčbu, způsobené *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.
- závažné nitrobráňní infekce v kombinaci s metronidazolem proti anaerobům
- chronická bakteriální prostatitida nebo epididymitida způsobená gramnegativními tyčkami.

Vzhledem k nepředvídatelné citlivosti vyžaduje úspěšná léčba vyšetření původce infekce, nebo alespoň aktuální údaje o prevalenci jejich rezistence k fluorochinolonom v dané lokalitě. Podrobné informace o dávkách a době podávání u společných indikací jsou uvedeny u jednotlivých přípravků spolu s dalšími indikacemi specifickými pro daný přípravek a dalšími údaji.

Základní zdroje:

1. Lang TR, Cook J, Rio E, et al. What tendon pathology is seen on imaging in people who have taken fluoroquinolones? A systematic review. *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31(1):4-16.
2. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 11. March 2019, EMA/175398/2019.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2017. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) [online]. Dostupný z WWW: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.
4. Žemličková H, Jakubů V, Marejková M, Urbášková P a Pracovní skupina pro monitorování rezistence. Rezistence k erythromycinu, ciprofloxacinu a k tetracyklinu u humánních izolátů *Campylobacter* spp. v České republice, vyšetřená standardní metodou EUCAST. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2014; 63:184-90.
5. Trojánek M, Dědičová D, Žemličková H, et al. Enteric fever imported to the Czech Republic: epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility. *Folia Microbiologica* 2015; 60:217-224.
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků [on-line]. Dostupný z WWW: <http://http://www.olecich.cz/modules/medication/> [on-line].
7. Baxer K, Preston CL. Stockley's drug interactions. 10th ed, Pharmaceutical Press 2013.
8. Databáze lékových interakcí. DrugAgency, a.s., verze 2017.
9. Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
10. Haeseker M, Stolk L, Nieman F, et al. The ciprofloxacin target AUC : MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(1):180-5.
11. Chmiel JF, Timothy R. Aksamit TR, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Annals Amer Thorac Soc* 2014;11:1120-1129.
12. Bartlett JG. John Hopkins ABX Guide [on-line]. Dostupný z WWW: http://www.hopkinsguides.com/hopkins/index/Johns_Hopkins_ABX_Guide/All_Topics/A [on-line].
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019-01-01. Dostupný z WWW: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/, český překlad <http://www.szu.cz/eucast-dokumenty?highlightWords=dokumenty+EUCAST>.
14. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *J Clin Dis* 2017;64:e34-e65.
15. Bisognano C, Vaudaux P, Rohner P, et al. Induction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1428-1437.
16. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Fluorochinolony a riziko prodloužení QT intervalu. Dostupné na <http://www.sukl.cz/fluorochinolony-a-riziko-prodlouzeni-qt-intervalu?highlightWords=fluorochinolony> (vstup: 24.9.2019).
17. Woosley RL, Heise CW, Gallo T, et al: www.CredibleMeds.org, [vstup: 24.9.2019], AZCERT, Inc.
18. Brunetti L, Lee SM, Nahass RG, et al: The risk of cardiac events in patients who received concomitant levofloxacin and amiodarone. *Int J Infect Dis* 2019; 78:50-56.
19. Ahmed A, Stephens JC, Kaus CA, Fay WP: Impact of preemptive warfarin dose reduction on anticoagulation after initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole or levofloxacin. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26(1):44-48.
20. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících fluorochinolony. Dostupné na <http://www.sukl.cz/leciva/aktualizace-informaci-o-pripravku-u-pripravku-obsahujicich-22?highlightWords=fluorochinolony> (vstup: 24.9.2019).
21. Nix DE, Watson WA, Lener ME, et al: Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46(6):800-705.

Konsensus Fluorochinolony 2019 je revidovaný dokument Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP Konsensus používání antibiotik III. Chinolony, zveřejněný v časopise *Praktický lékař* 2006; 86(10):570-574.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).