

Antimikrobiální terapie 3

Cefalosporiny, infekce CNS

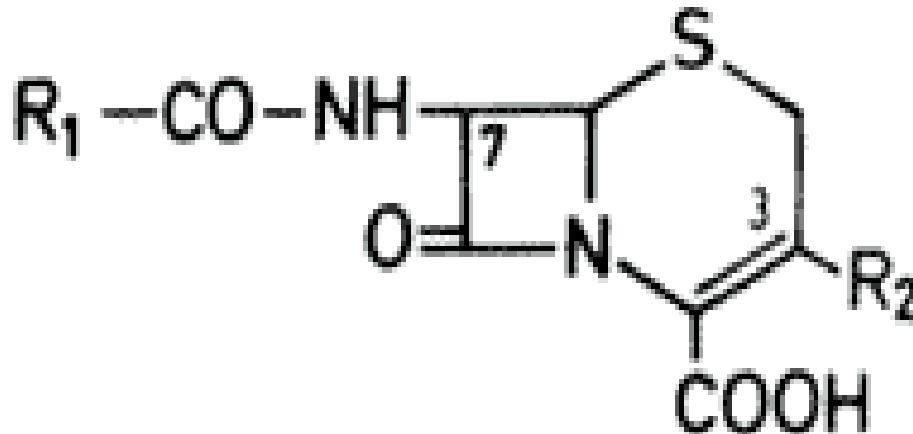
MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 20.3.2012



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Cefalosporiny



- Betalaktamová ATB, původně produkty hub
- Giuseppe Brotzu objevil 1945 **Cephalosporium acremonium** v odpadních vodách na Sardinii, (samočištění městského odpadu)
- další výzkum v Oxfordu, kde byl izolován 1. cefalosporin, dnešní cef. vyráběny semisynteticky

Struktura cefalosporinů je blízká struktuře penicilinů **kyselina 7-aminocefalosporanová**, vždy čtyřčlenný betalaktamový kruh

Mechanismus účinku cefalosporinů

Inhibice tvorby buněčné stěny tím, že brání vytvoření její trojrozměrné struktury. BS je tvořena peptidoglykanovými vlákny, která se spojují působením enzymů (transpeptidázy, transglykosidázy, karboxypeptidázy). Nosiči těchto enzymů jsou **PBP (penicilin binding protein)**. Cefalosporiny se navážou na PBP, a znemožní tak vytvoření enzymů. Vazba je **irreverzibilní**, účinek **baktericidní**

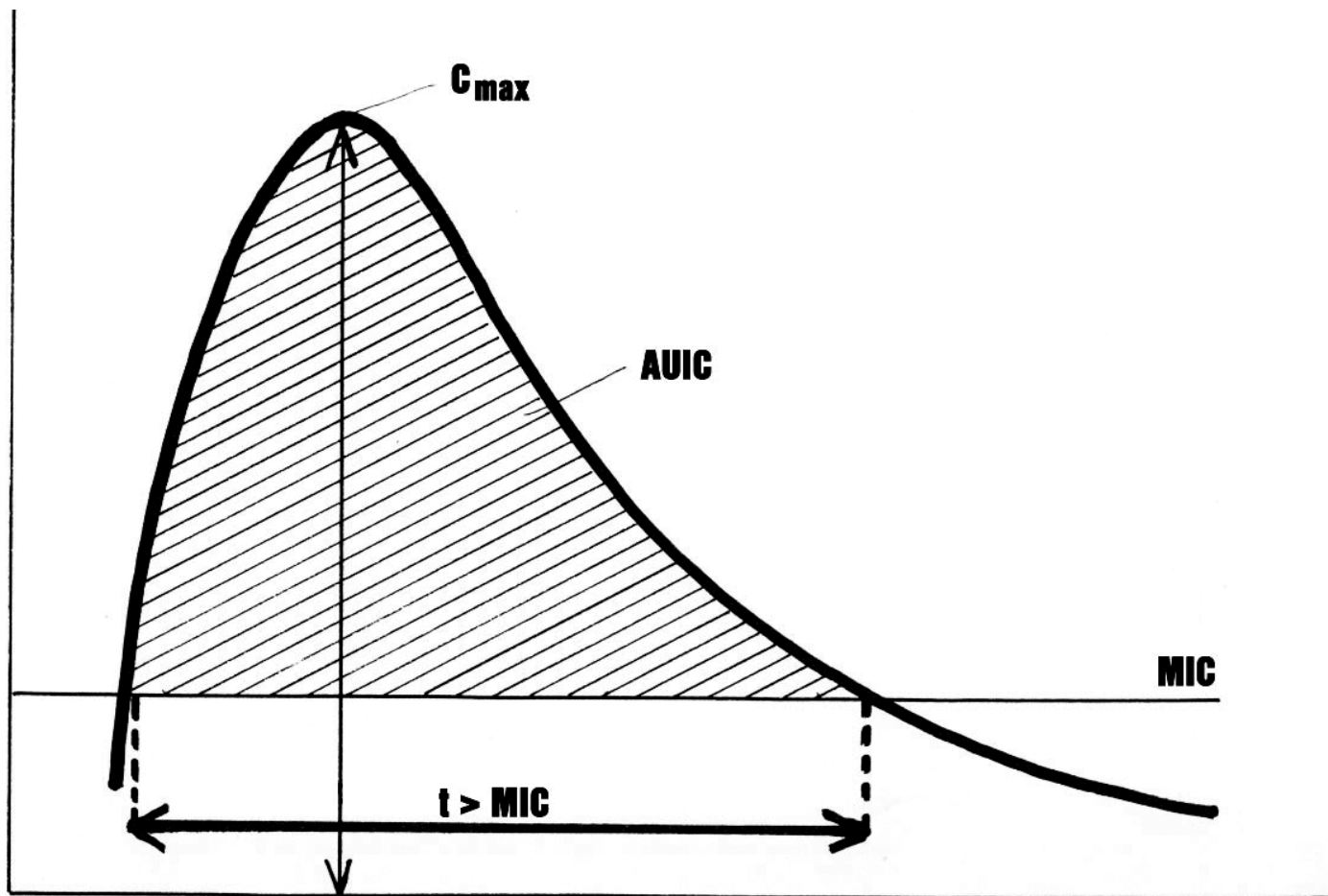
PK/PD parametry betalaktamů

- **Betalaktamy** vykazují **časově závislý účinek** usmrcování mikrobů, tj. účinnost je nezávislá na plasmatické koncentraci za předpokladu, že je dosaženo koncentrace nad hodnotou MIC daného mikroba.
- Neboli: velmi vysoké koncentrace mají stejný účinek jako ty těsně nad hodnotou MIC
- Neboli: pro maximální antimikrobní efekt musí být dávkovací režim takový, aby **sérové koncentrace převyšovaly hodnotu MIC co možná nejdelší dobu**- tato hodnota je měřena jako procento z dávkového intervalu a je vyjádřena jako **čas nad MIC**
- **Bakteriologický a klinický účinek** betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC pro daný patogen po asi 40% dávkového intervalu (čas nad MIC $\geq 40\%$ u penicilinů a $\geq 50\%$ u cefalosporinů)
- **Proto je možno zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu**

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

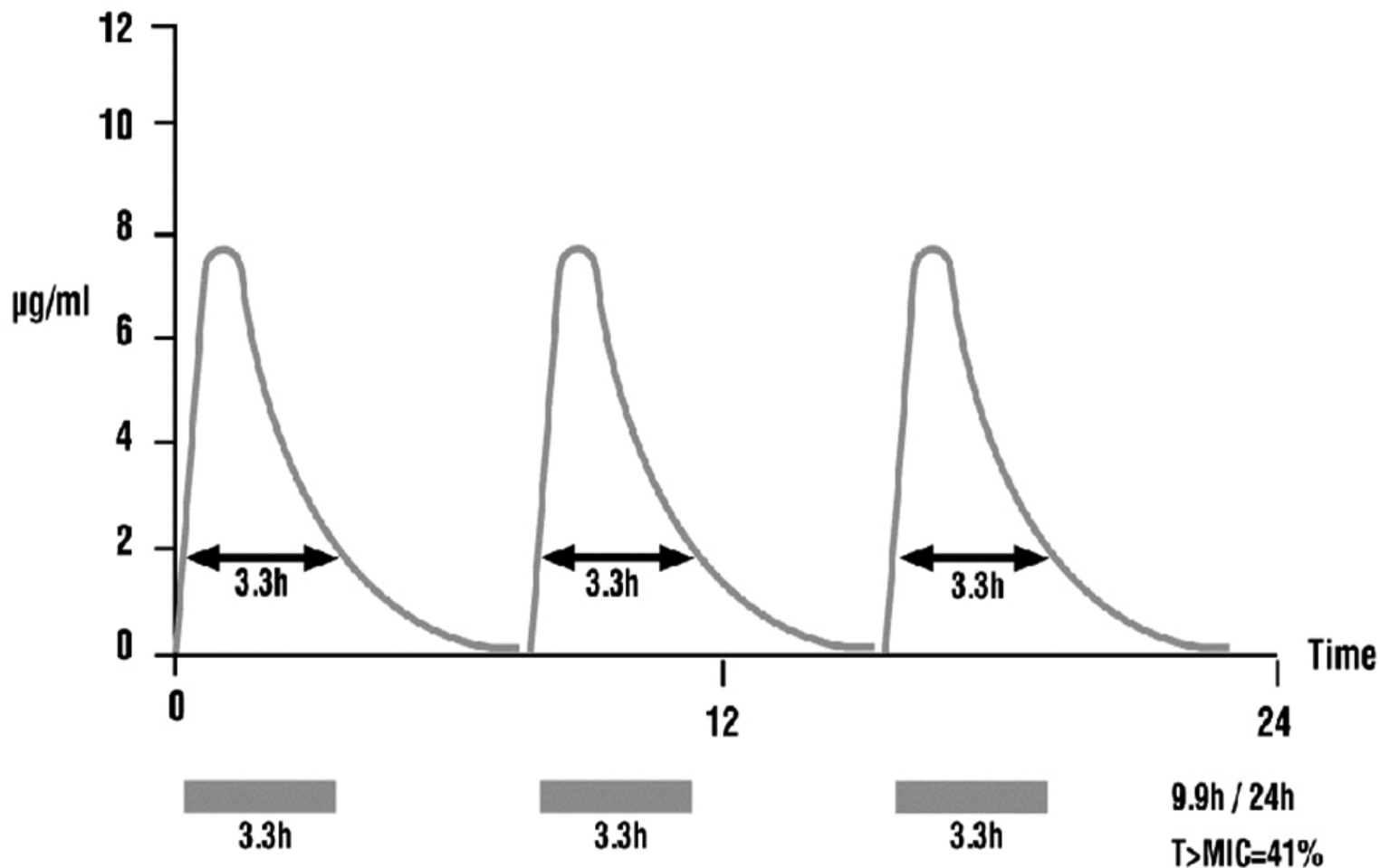
U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC)**. Tento parametr se označuje „**t > MIC**“.

Ostatní veličiny znázorněné na obrázku (C_{max} , AUIC) jsou významné u jiných skupin antibiotik



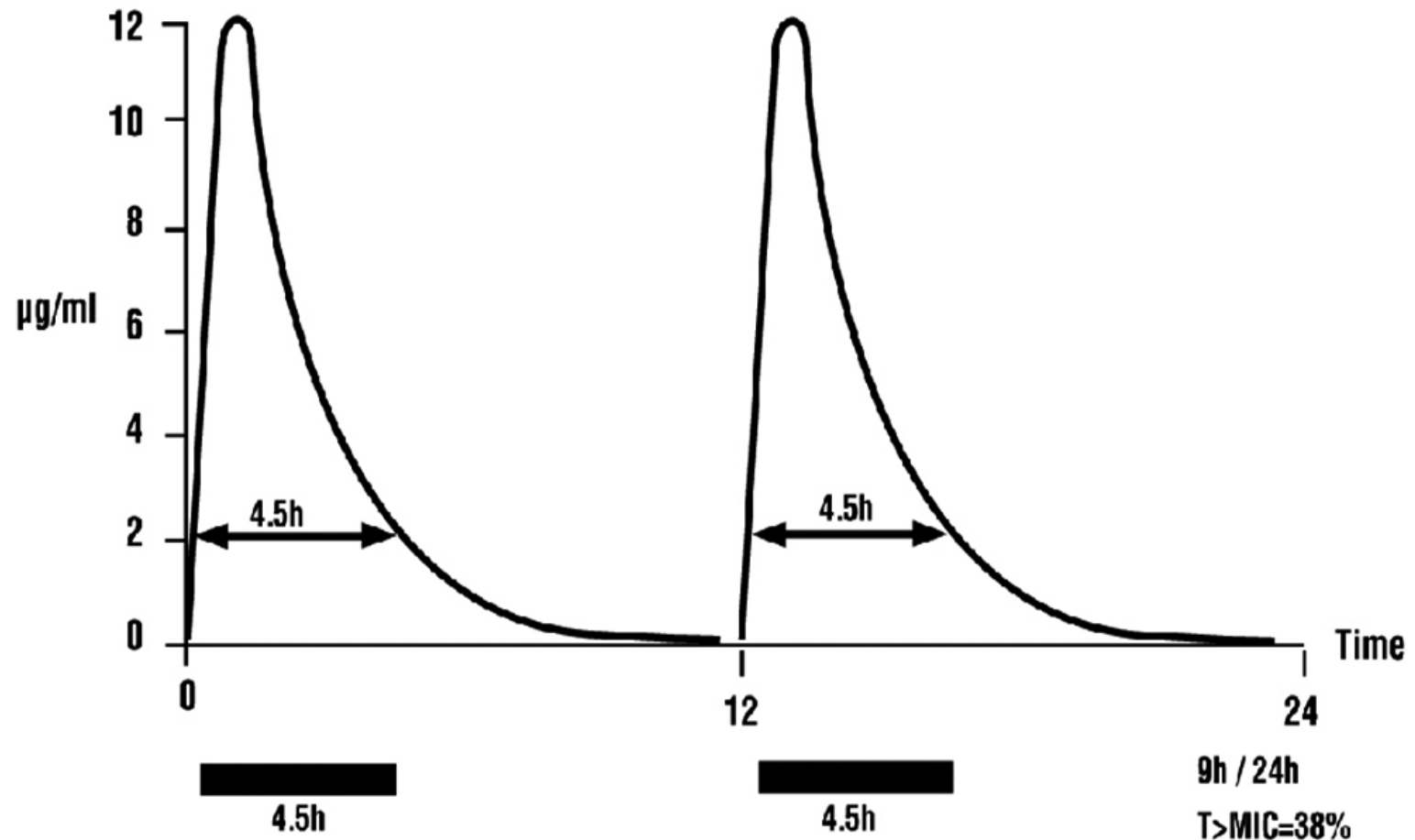
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **3x 625 mg p. o.**

V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 3,3 hodiny z osmihodinového intervalu, čili pokrývá jen **41 % denní doby**.(20) Takto vedená léčba se pohybuje na hranici účinnosti, není spolehlivá. Lze ji použít jen u lehkých infekcí a má úlohu spíše podpůrné než kauzální terapie.

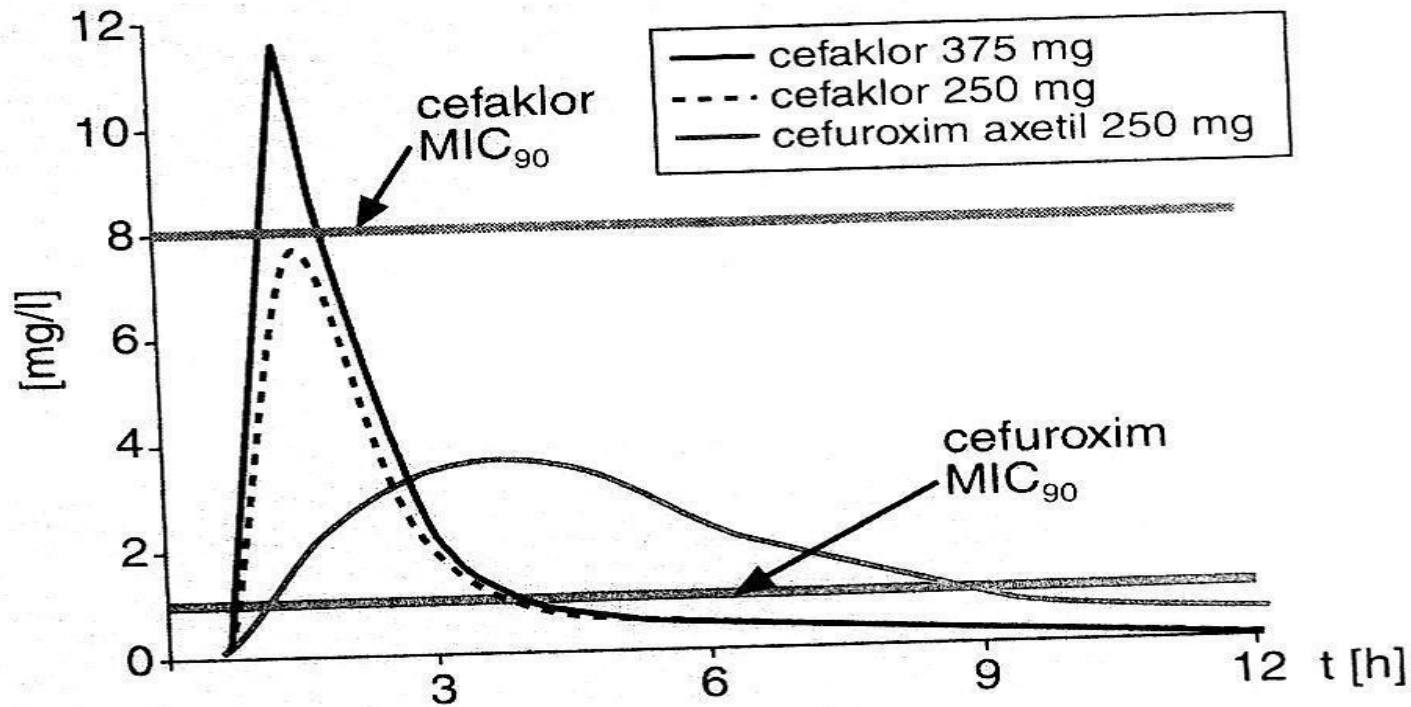


Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **2x 1 g p. o.**

V zobrazeném modelu působí antibiotikum vždy pouze po dobu 4,5 hodiny z dvanáctihodinového intervalu, čili pokrývá jen **38 % denní doby**.(20) Přestože celkové množství antibiotika podaného za 24 hodin je vyšší než v předchozím příkladě, účinnost léčby je menší



Cefalosporiny časově závislý účinek



Obr. 11 Vliv farmakokinetiky na účinnost cefalosporinových antibiotik in vivo. Jako příklad jsou zvoleny MIC₉₀ pro H. influenzae

Cefalosporiny

	I. gen	II. gen	III. gen	IV. gen
streptokoky	+++	+++	++	+++
stafylokoky	+++	++	+	+++
G- tyče (<i>E. coli</i>)	+	++	+++	+++
pseudomonády	-	-	některé	++
anaeroby	+	+	+	+

Mění se nejen spektrum účinku, ale také odolnost vůči β -laktamázám a také farmakokinetika (lepší průnik do tkání, delší poločas)

Cefalosporiny obecně

- I. generace: účinné zejména na **G+ bakterie**
- II. generace: vyrovnané spektrum, účinnost na **G + a některé G- bakterie**
- III. generace: účinnost především na **G- (některé i PSAE)**
- IV. generace: vyrovnané spektrum, účinnost na **G+ i G- i PSAE** a na některé producenty betalaktamáz (AMP C)

Cefalosporiny I. a II. generace

I. generace

- Injekční
 - Cefazolin (**Kefzol**)
- Perorální
 - Cefadroxil (**Duracef**)
 - Cefalexin (Cefaclen)

II. generace

- Injekční
 - Cefuroxim (**Zinacef**)
- Perorální
 - **Cefuroxim axetil**
(Zinnat)-esterifikovaný
ve formě proléčiva

I. - II. Generace (p.o.)

- Cefaclor (**Ceclor**)
- Cefprozil (**Cefzil**)

Cefalosporiny I. a II. generace

Cefazolin (Vulmizolin, Kefzol) - úzké spektrum, především G+ zvláště stafylokoky, nízká účinnost na *Haemophilus influenzae*, citlivé některé kmeny *E. coli* a *K. pneumoniae*. Poločas eliminace ($t_{1/2}$) je 1,8, dávkování 3-4x denně. Uplatnění především v **chirurgické profylaxi!!!**

Cefuroxim (Zinacef) rezistentní vůči většině betalaktamáz, $t_{1/2}$ 1,5 (dávkování 3x denně), spektrum G+, *Haemophilus influenzae* (včetně kmenů produkujících betalaktamázu), uplatnění v chir. profylaxi, v terapii respiračních, močových infektů, infekcí měkkých tkání...

Cefalosporiny III. a IV. generace

- **Cefotaxim** (Claforan, Sefotak, Taxcef) první z cef. 3. gen. spektrum především G- , dobrá účinnost i na G+ , užíván u G- a pneumokokových meningitid, $t_{1/2}$ 1 hod., Dávkování 1-2g 3-4x denně, max 12g/den
- **Ceftriaxon** (Rocephin, Lendacin, Samixon) podobný jako cefotaxim, ale **$t_{1/2}$ (poločas eliminace) 8 hod**, neboli dávkování **1-x denně** 1-2g, u meningitid 2x denně 2g, vylučuje se z 50% žlučí a z 50% ledvinami
- **Ceftazidim** (Fortum) méně na G+ a více na G- i na PSAE, pro těžké NI , $t_{1/2}$ 2 hod., Dávkování 1-2g 3-4x denně, max 12g/den
- **Cefoperazon** (Cefobid), **cefoperazon/sulbaktam** (Sulperazon) spektrum G- i PSAE a částečně i G+, eliminován především játry, pouze 25% ledvinami! $t_{1/2}$ 2h, dávkování 1-2g 2-3x denně, max 8 g, působí i při úplné obstrukci žluč. cest
- **Cefepim** (Maxipim) účinnost na G+ i G- i PSAE, $t_{1/2}$ 2 hod., dávkování 1-2g 2-3x denně, max. 6 g, působí na některé betalaktamázy (AMP C)

Působení cefalosporinů

	SRPY	STAU	ESCO	KLSP	ENSP	PSAE	ECFS
1-G	C	C	(C)	C(R)	R	R	R
2-G	C	C	C	C(R)	R	R	R
3-G cefotaxim	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	R	R
3-G ceftazidim	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	C	R
4-G cefepim	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	různě	R

Farmakokinetika cefalosporinů

Vylučování **ledvinami**

- I. generace parenterální 60 – 70 %
 - Cefazolin 60 – 70 %
- I. generace perorální 90 % (ale cefaclor jen 50 %)

- II. generace parenterální 80 – 90 %
 - Cefuroxim axetil 40 – 50 %
 - Cefotaxim, ceftriaxon 50 – 60 %
 - Ceftazidim 80 %

Farmakokinetika cefalosporinů

Průnik **do žluče** (v % sérových koncentracích)

cefoperazon, ceftriaxon nad 100 %

cefalosporiny I. a IV. generace 50 – 100 %

Cefuroxim, cefotaxim pod 50 %

Průnik **do kostní tkáně**

Cefalosporiny **III. generace** nad 30 %, ostatní méně

Průnik **do mozkomíšního moku**

III. generace dobře proniká při poškozených plenách (zejména **cefotaxim** a **ceftriaxon** používán u meningitid)

I., II. a IV. generace proniká do likvoru špatně !!!

Cefalosporiny - nežádoucí účinky

Vzácné - cefalosporiny patří mezi všeobecně bezpečné látky

Alergické reakce různého rozsahu na kteroukoliv složku léčiva

Díky obdobné beta-laktamové struktuře může být zkřížená reakce s peniciliny. Immunologické studie udávají až 20 %, ale **klinické studie** říkají, že se nejedná o více než **7-10 % zkřížených alergií s peniciliny** (u pacientů s anamnézou přechodné vyrážky po PNC lze cef. podat, pozor u pacientů s anafylaktickým šokem, zde velká opatrnost).

Průjmy (širokospektrá antibiotika)

Pseudomembranózní kolitida vzácně

Potenciální nefrotoxické látky, pozor na kombinace s AG u lidí nad 60 let!

Peniciliny a cefalosporiny

PEN účinnější na G+, CEF účinnější na G-

CEF I. gen \approx PEN + OXA

ranné infekce, profylaxe v chirurgii (i.v. i p.o.)

CEF II. gen \approx aminoPEN + inhibitor β -laktamáz

močové, břišní, respirační infekce (i.v. i p.o.)

CEF III. gen \approx protipseudomonádové PEN

G- sepse, meningitidy (na JIP, i.v.)

CEF IV. gen

nozokomiální infekce/sepse (na JIP, i.v.)

Shrnutí: beta-laktamy

Antibakteriální působení:

baktericidní, rychlý efekt, není postATB efekt

Farmakokinetika:

krátká doba působení ($t_{1/2}$ 0,5-2 hod)

působí v krvi a dobře prokrvených tkáních, ne do buněk

Toxicita a nežádoucí účinky:

netoxická ATB, lze podávat dětem, gravidním

alergie (PENs > CEFs)

dysmikrobie (kandidózy, postATB kolitida)

Indikace:

Akutní infekce >> chronické infekce

Těžké infekce, sepse >> lehké a povrchové infekce

Jiná betalaktamová antibiotika

Karbapenemy

Spojují v sobě účinek penicilinů s účinkem širokospektrých cefalosporinů, pokrývají téměř celé spektrum bakterií. Mají rovněž stejný mechanismus účinku jako peniciliny a cefalosporiny.

Imipenem/cilastatin (Tienam)

první klinicky použitý karbapenem, využití imipenemu se ukázalo neúčinné, protože se v ledvinách odbourává enzymem dehydropeptidázou. Proto kombinace s cilastatinem (kompetitivní inhibitor dehydropeptidázy, neúčinný na bakterie). Poměr 1:1

spektrum účinku: **G+ i G- včetně kmenů ESBL a AMP C, i PSAE, anaeroby**. Neúčinný na MRSA, VRE některé druhy pseudomonád, a Clostridium difficile, mykoplasmata, chlamydie, legionely, mykobakterie

T_{1/2} 1 hod, dávkování 0,5-1g 3-4x denně, max. 4g/den.

Meropenem (Meropenem)

Stabilní vůči renální dehydropeptidáze, podobně široké spektrum jako Tienam, slabší účinek na G+, (stafylokoky a enterokoky), naopak na PSAE silněji

T_{1/2} 1 hod, dávkování 1-2g 3-4x denně, max. 6g/den v i.v.infuzi

Ertapenem(Invanz)

Má **delší T1/2 – 4 hodiny**, proto dávkování

1g 1-2x denně

Spektrum účinku: podobné jako

meropenem, ale **nepůsobí na**

pseudomonády a jiné G- nefermentující

bakterie (PSAE, STMA, BUCE, ACBA)

a na **enterokoky**

Farmakokinetika karbapenemů

Vylučování ledvinami: 70 – 80 %

Průnik do žluče 50 – 100 % sérové koncentrace

Průnik do kostní tkáně: 10 – 30 %

Průnik do mozkomíšního moku: údaje se liší, Meronem více než Tienam

Karbapenemy záložní ATB pro závažné a nemocniční infekce

! velmi dobře pronikají buněčnou stěnou G- bakterií a působí na transpeptidázy, účastníci se tvorby buněčné stěny. Nedochozí k filamentaci ale k přímé konverzi G- ve sféroplasty či buňky ovoidního tvaru, takže **indikují nižší hladinu endotoxinu uvolněného bakteriolýzou**

Indikace podle SUKL- Imipenem

- nitrobřišní infekce
- infekce dolních cest dýchacích
- gynekologické infekce
- sepse
- infekce urogenitálního ústrojí
- **infekce kostí a kloubů**
- infekce kůže a měkkých tkání
- **endokarditida**
- polymikrobiální infekce

Indikace podle SUKL- Meropenem

- infekce dolních cest dýchacích
- infekce močových cest včetně komplikovaných infekcí
- nitrobřišní infekce
- gynekologické infekce včetně poporodních infekcí
- infekce kůže a měkkých tkání
- septikémie
- **meningitidy**
- empirická léčba suspektních infekcí dospělých febrilních pacientů při neutropenii
- polymikrobiální infekce

Současná pozice karbapenemů

- Antibiotika s maximálním spektrem účinku
- Vysoká stabilita vůči různým mechanismům rezistence
- Léčba polymikrobiálních infekcí
- Iniciální empirická léčba závažných inf. komplikací vč. febrilní neutropenie
- Cílená léčba infekcí vyvolaných ESBL a dalšími multirezistentními kmeny
- Epidemiologická rizika : *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* a další G-neferm. bakterie
- Rezervní přípravky

Přednosti beta-laktamů

- **Selektivní účinek (buněčná stěna)**
- **Baktericidie**
- **Nízká toxicita**
- **Nejpočetnější skupina antibiotik**
- **Rozdílné spektrum účinku –možnosti výběru**
- **Často léky volby**
- **Kombinace –aminoglykosidy, fluorochinolony, linkosamidy.....**
- **Ekologicky z celé skupiny nejšetrnější peniciliny**

Nedostatky beta - laktamů

- Optimální účinek pouze na rychle rostoucí bakteriální populaci
- Riziko perzistence (1-10⁵ metabolicky inaktivních buněk přežívá účinnou koncentrací antibiotika v morfologicky nezměněném tvaru)
- Minimální účinek na bakterie ve formě biofilmu
- Relativně častý výskyt alergie (peniciliny)
- Efekt inokula (některé cefalosporiny se mohou jevit in vitro jako falešně citlivé, ale v klinické praxi, in vivo mohou selhat, neboť bakterie tvoří enzymy, které je inaktivují

MENINGITIDY

Infekce CNS málo časté, ale závažné

1. meningitida
2. encefalitida
3. mozkový absces

průnik infekčního agens do CNS:

1. z ložiska na periferii :

- **hematogenně** - meningokoky
- **per continuitatem** - ze sousedních orgánů a tkání -
střední ucho, paranasální dutiny
- pneumokoky , hemofily
- **podél nervů** - HSV, virus vztekliny

2. přímo - **po poranění** - fraktura lebky (stafylokoky, nokardie, mikromycety, aspergily)

MENINGITIDY- Etiologická agens:

1. viry - serózní, aseptická meningitida, meningoencefalitida
enteroviry, HSV, VZV, v. klíšťové encefalitidy
2. bakterie
purulentní meningitida –
N. meningitidis, *S. agalactiae*
S. pneumoniae aj. streptokoky, enterokoky
H. influenzae, stafylokoky, enterobakterie
L. monocytogenes, *P. aeruginosa*
korynebakterie, anaeroby, *M. tuberculosis*
serózní meningitis – *Leptospira* sp., *Borrelia* sp.,
Mycoplasma sp., *Chlamydia* sp.,
Rickettsia sp.
3. mykotické a parazitární organismy
Candida sp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp.
Toxoplasma gondii, *Naegleria fowleri*

MENINGITIDY- Klinický obraz

- **neurologické příznaky** - meningeální sy, porucha vědomí, křeče, bolest hlavy
- **kožní projevy** - exantém, krvácivé projevy, citlivost
- **celkové příznaky** - zchvácenost, teplota, zvracení
- **zvláštní příznaky novorozenců** - spavost, křik, křeče, lenivé sání mléka, tonusové poruchy, centrální poruchy dýchání, vzácně vyklenutá a pulzující fontanela, často asymptomatický průběh!!!

Důležitá osobní a epidemiologická anamnéza!

- prodělaná otitida, sinusitida, respirační infekce
- úraz hlavy, neurochirurgický výkon
- cestování, vakcinace, kontakty, sezónnost

Diferenciální diagnostika meningeálního syndromu

- **meningismus – meningeální příznaky s fyziologickým likvorovým nálezem při vysokých teplotách - děti**
- **spondylogenní onemocnění (původ v páteři)**
- **intrakraniální krvácení**
- **intrakraniální expanzivní procesy**
- **jiné - trauma, toxiny, alergické reakce**

Stanovení etiologické diagnózy

lumbální punkce

cytologické a biochemické vyšetření likvoru

meningitida serózní (virová)

buničky

sta

proteiny

↑

glukóza

norm.-mírně snižená

purulentní (bakteriální)

tisíce (norma $2-5 \times 10^6$ /l)

↑↑↑ (norma 0,15-0,45 g/l)

pod 2 (norma 2,8-4,4 mmol/l)

mikrobiologické – barvení dle Grama, detekce antigenů,
kultivace

- odběr hemokultury, kultivace výtěru z nosohltanu
- ostatní laboratorní vyšetření – KO+dif., CRP, FW, DIC

Terapie bakteriálních meningitid

vždy komplexní

- kauzální – ATB - zpočátku iniciální, později racionální
- intenzivní péče - UPV, eliminační metody, výživa
- protišoková
- protiedémová
- léčba DIC
- sanace primárního ložiska
- symptomatická
- rehabilitace

Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina 0-1 měsíc:

Etiologie:

- *S. agalactiae*, *E. coli* a jiné enterobakterie, *L. monocytogenes*
terapie: **ampicilin** (100mg/kg/d) + **cefotaxim** (100mg/kg/d)
ampicilin + gentamicin (6mg/kg/d)
- *P. aeruginosa* aj. nefermentující tyčky (nozokomiální)
terapie: **ceftazidim** (100mg/kg/d) +/- **aminoglykosidy**)
- *Stafylococcus* sp (nozokomiální)
terapie: **oxacilin** (100mg/kg) **vankomycin** (60mg/kg/d) +
rifampicin(10mg/kg/d)
+ intratekálně)

Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina 1 měsíc – 6 let

Etiologie:

Haemophilus influenzae b

Neisseria meningitidis

Streptococcus pneumoniae

Enterobacteriaceae - u kojenců do 6 měsíců

terapie: **cefotaxim** (200mg/kg/d) , **ceftriaxon** (100mg/kg/d)
chloramfenikol (50-80mg/kg/d)

Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina 6-65 let

etiologie: *Neisseria meningitidis*
Streptococcus pneumoniae

terapie: **cefotaxim** (200mg/kg/d, dospělí maxim. 6x2g)
ceftriaxon (100mg/kg/d), dospělí 2x2g, pak 1x2g)
chloramfenikol (50-80mg/kg/d, dospělí 4x1-1,5g)

Iniciální ATB terapie bakteriálních meningitid věková skupina nad 66 let

etiologie: *Streptococcus pneumoniae*

Neisseria meningitidis

Haemophilus sp.

Listeria monocytogenes

enterobakterie

terapie: **ampicilin** (6x2g) + **cefotaxim** (6x2g)

ampicilin + gentamicin (5-7mg/kg/d)

chloramfenikol (4x1-1,5g)

Meningokoková meningitida

etiologie: *N. meningitidis* sk. A, B, C a další

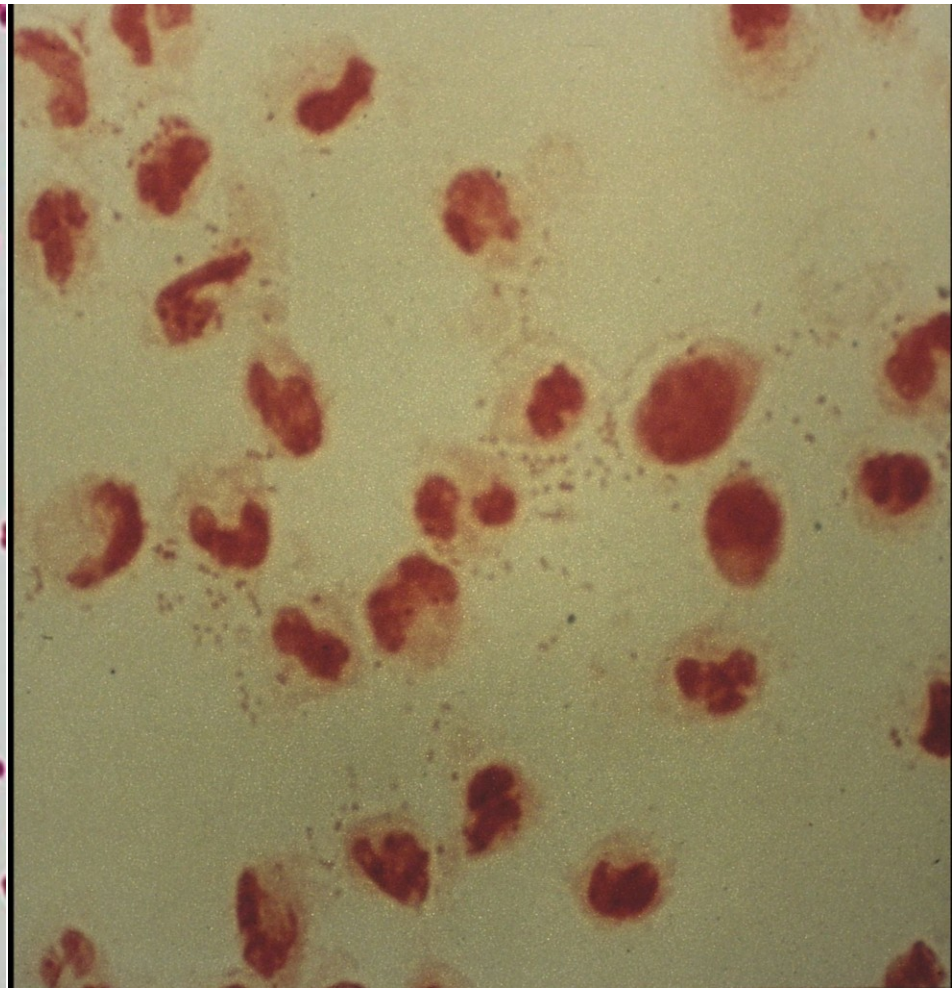
cílená terapie: **PNC G** ve vysokých dávkách
cefotaxim, ceftriaxon
(chloramfenikol)

profylaxe

při kontaktu: V- PNC
rifampicin

imunizace: meningokoková polysacharidová vakcína
A+C, nově konjugovaná monovakcína C
- aspleničtí pacienti
- rizikové skupiny

***Neisseria* sp. – čistá kultura a v likvoru**



Pneumokoková meningitida

- etiologie: *Streptococcus pneumoniae* – 90 sérotypů
- terapie: při citlivosti na PNC - **PNC G** – 20mil j.
ceftriaxon, cefotaxim,
(chloramfenikol)
u rezistentních pneumokoků – vankomycin +
rifampicin
- profylaxe: V-PNC
makrolidy
rifampicin
- imunizace: polyvalentní polysacharidová vakcína
- imunokompromitovaní, aspleničtí
- u dětí až po 2. roce

Hemofilová meningitida

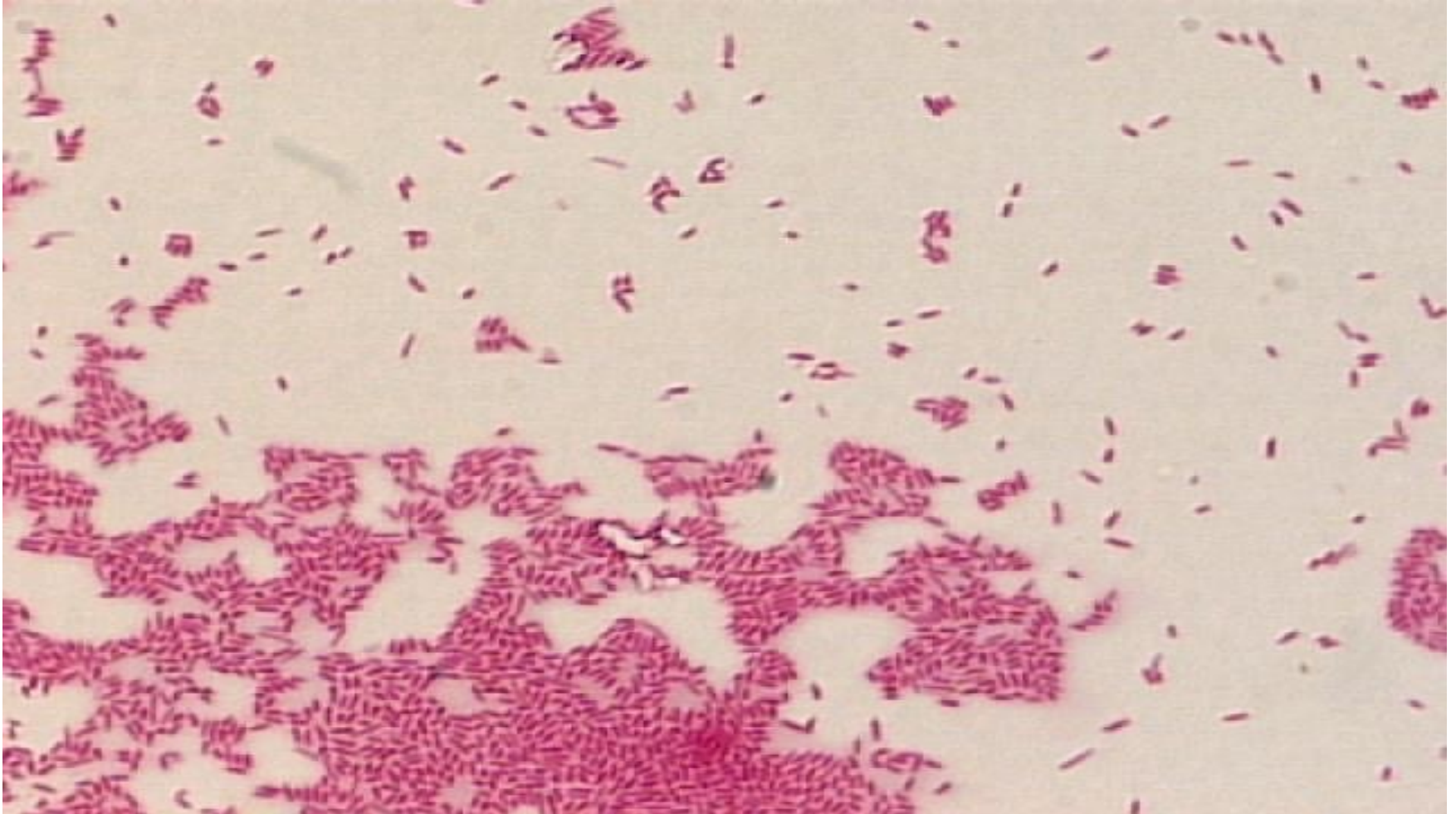
etiologie: *Haemophilus influenzae b*

terapie: **ampicilin** – kmeny neprodukující betalaktamázu
cefotaxim, ceftriaxon
(chloramfenikol)

profylaxe: amoxicilin, při produkci betalaktamáz :
cefalosporiny p.o. II.g
aminoPNC s inhibitory betalaktamáz
rifampicin

imunizace: konjugovaná polysacharidová vakcína
součást tetravakcíny

***Haemophilus* sp. – drobné gramnegativní tyčinky**



ostatní meningitidy

- shuntová meningitida

etiologie: *Staphylococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*

terapie: **vankomycin + rifampicin**
+ intratekálně

- basilární meningitida

etiologie: *M. tuberculosis*

terapie: antituberkulotika

- mykotická meningitida

etiologie: *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*
Aspergillus sp.

terapie: **amfotericin / flukonazol**