

# **Základy antimikrobiální terapie 4**

## **Cefalosporiny, infekce CNS**

**25. 3. 2014**

**Renata Tejkalová**

**Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně**

# Dělení podle mechanismu účinku

## A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny (peptidoglykanu)

beta-laktamy

peniciliny  
cefalosporiny  
monobaktamy  
karbapenemy

glykopeptidy

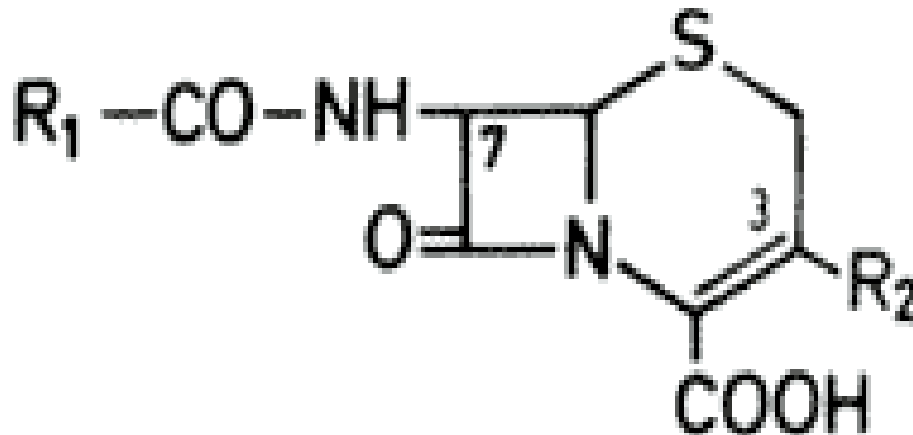
B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

# 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 naváží 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. Takže 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**

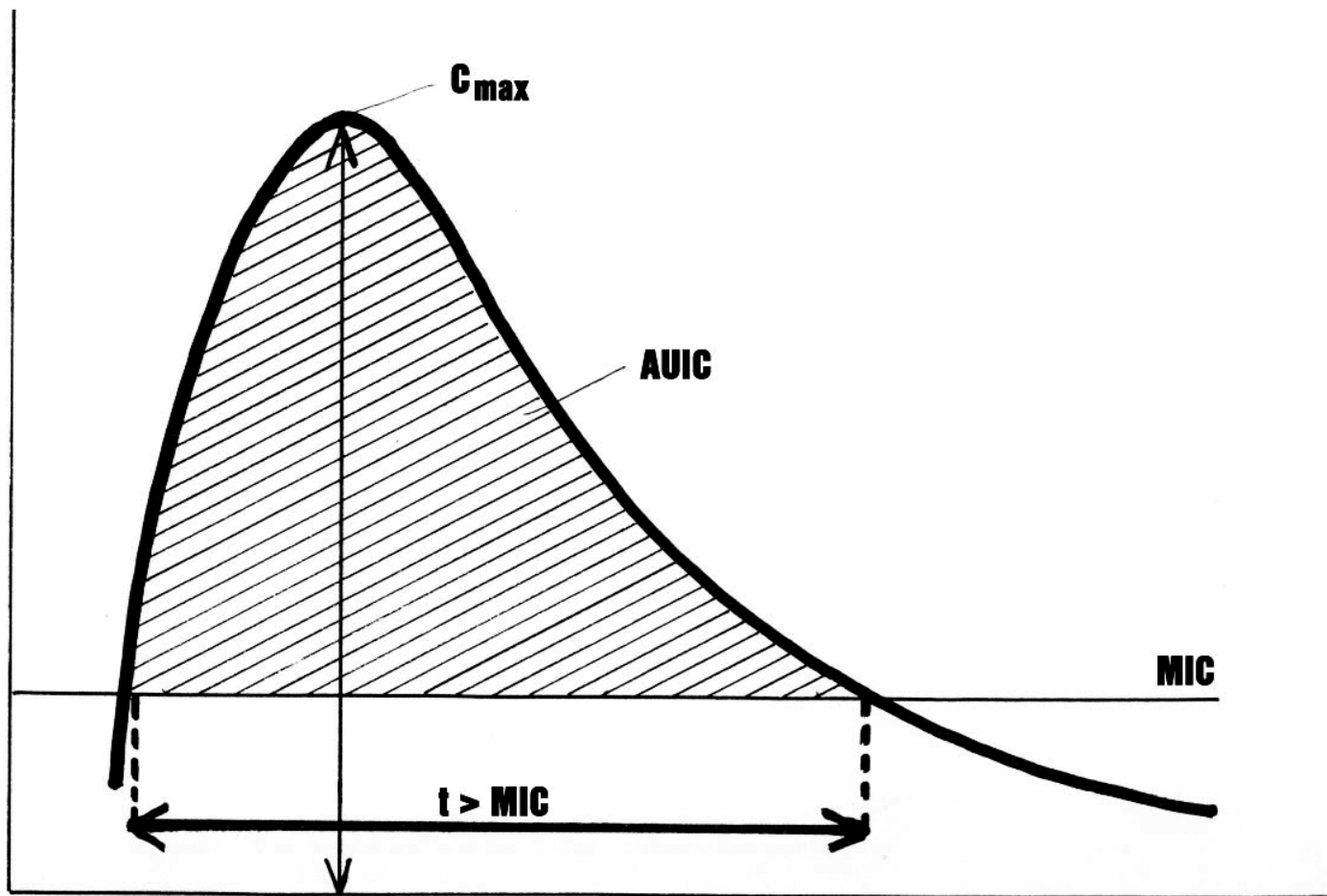
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC** pro daný patogen po asi 40% dávkového intervalu (**čas nad MIC  $\geq 40\%$  u penicilinů a  $\geq 50\%$  u cefalosporinů**)

Proto je možno **zvýšit účinnost betalaktamů prodloužením jejich dávkovacího intervalu**

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

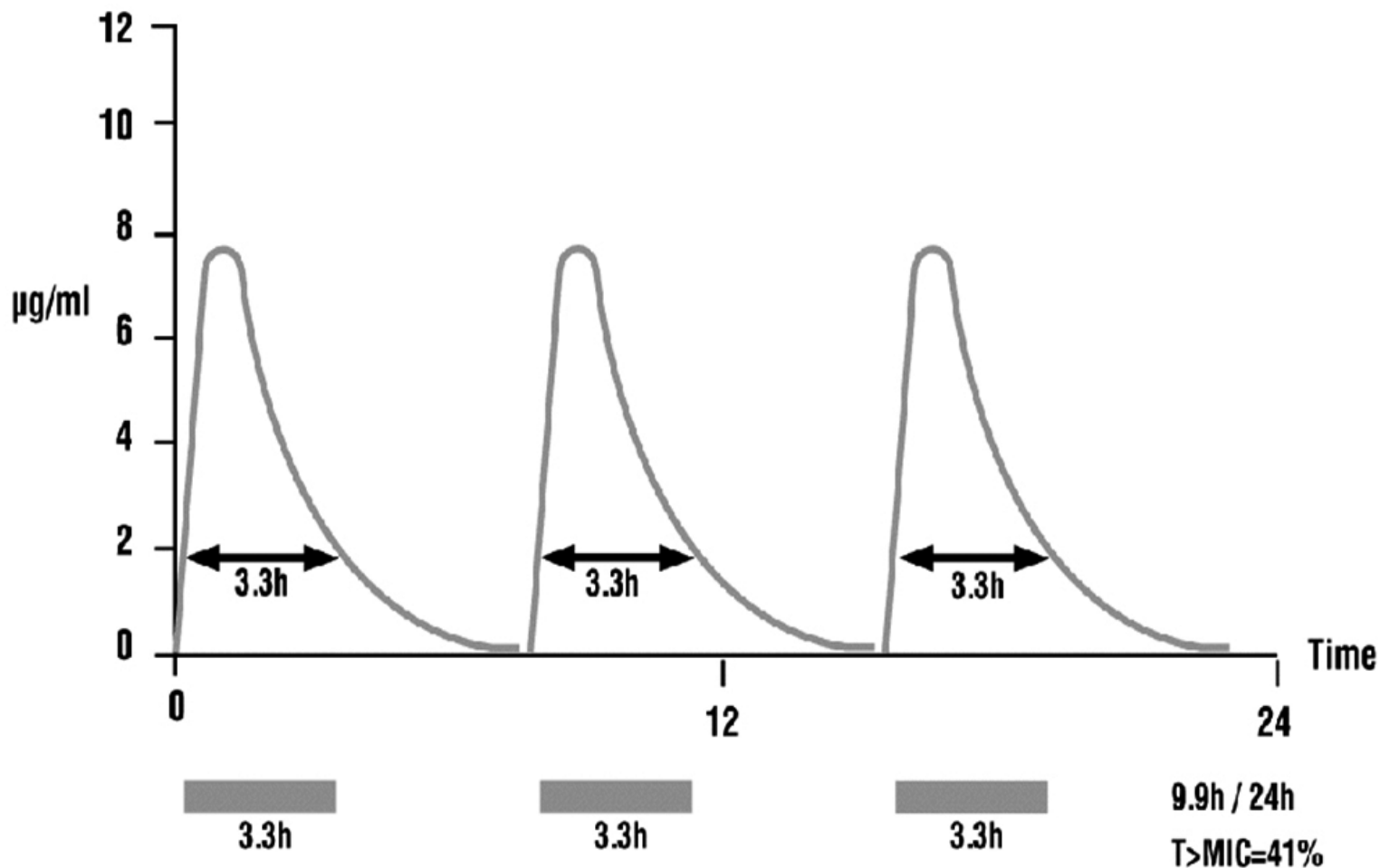
U aminopenicilinů stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik je rozhodujícím kritériem účinnosti **doba, po kterou setrvává hladina antibiotika nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC)**. Tento parametr se označuje „**t > MIC**“.

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



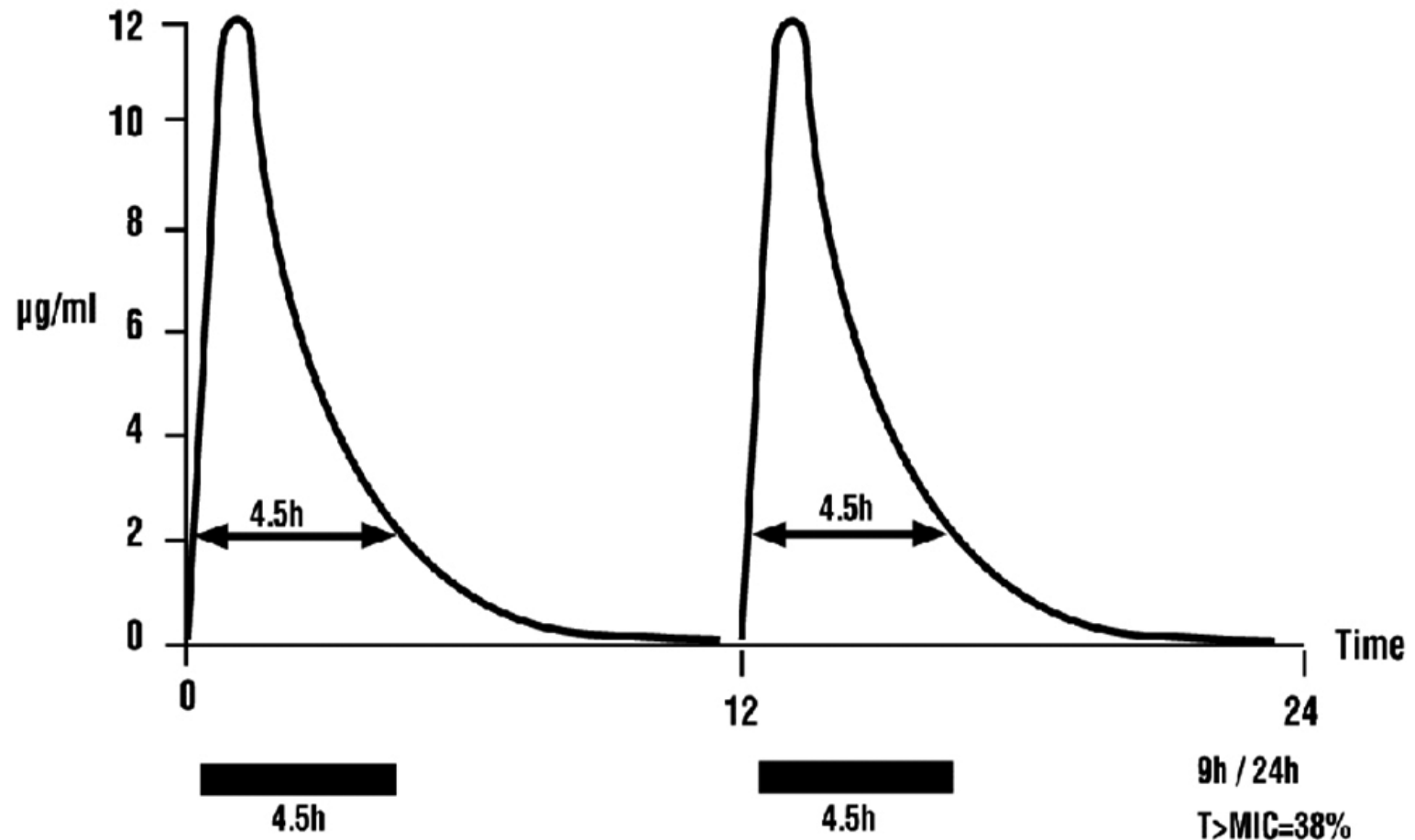
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **3x 625 mg p. o.**

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.



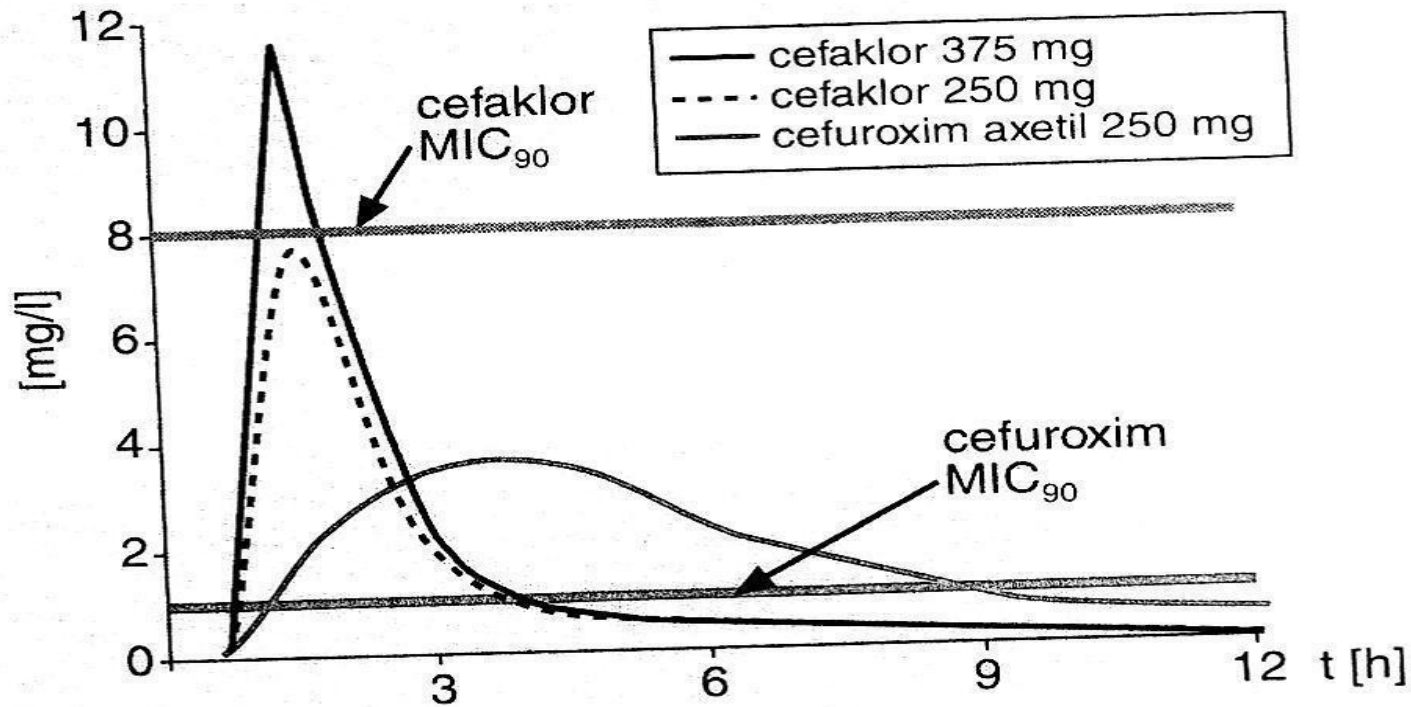
Průběh sérových hladin amoxicilinu po podání kombinovaného přípravku „**amoxicilin + kyselina klavulanová**“ v dávkování **2x 1 g p. o.**

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 MIC<sub>90</sub> 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  $\beta$ -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)
- V. **generace**: účinnost pro rezistentní **G+** (stafylokoky a streptokoky) a některé citlivé **G-** bakterie

# 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)

# Cefalosporiny V. generace

**Ceftarolin** (Zinforo) jediný zástupce V. generace. Inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny u MRSA a *Streptococcus pneumoniae* necitlivého na penicilin (PNSP) díky afinitě k alterovaným PBP, které jsou u těchto mikroorganismů.

Není účinný proti kmenům *Enterobacteriaceae*, které produkují širokospektré (ESBL) beta-laktamázy (TEM, SHV nebo CTX-M), serinové karbapenemázy (např. KPC), metalo-beta-laktamázy (třída B) nebo cefalosporinázy (AmpC, třída C). Mikroorganismy produkující tyto enzymy jsou na ceftarolin rezistentní

SPC: Komplikované infekce kůže a měkkých tkání a komunitní pneumonie

t  $\frac{1}{2}$  2,5 hod, dávkování 600 mg 2x denně, vylučuje se ledvinami

# 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 (cefazolin) 60 – 70 %  
perorální cefaclor 50 %
  
- II. generace parenterální (cefuroxim) 80 – 90 %  
perorální cefuroxim axetil 40 – 50 %
  
- III. generace parenterální  
Cefotaxim, ceftriaxon 50 – 60 %  
Ceftazidim 80 %
  
- IV. generace parenterální (Cefepim) 85%
  
- V. generace (ceftarolin) 85%

# 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!

# Srovnání: 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  $\beta$ -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

# 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 2-5x10 na 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) +  
intrathekálně)  
**rifampicin**(10mg/kg/d)

# 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, cipro

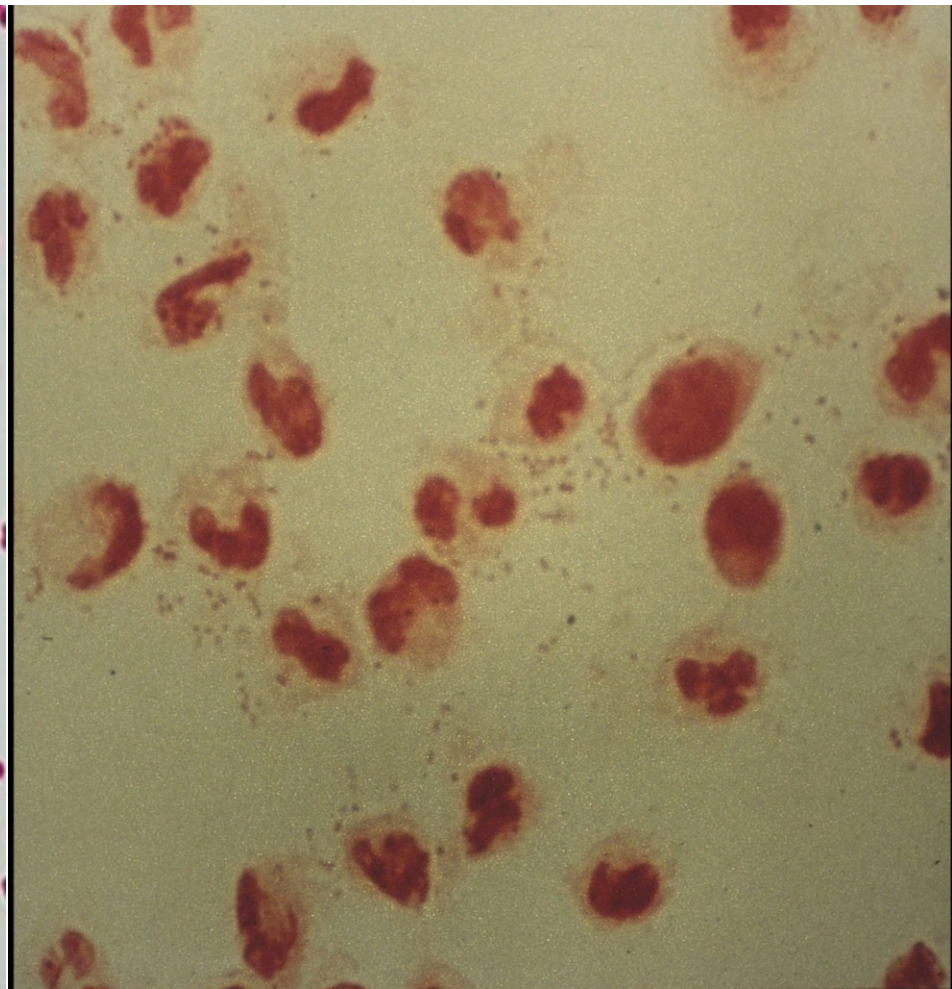
imunizace: meningokoková polysacharidová vakcína  
A+C, nově konjugovaná monovakcína C  
- aspleničtí pacienti  
- rizikové skupiny



# Očkování proti meningokokům

- Dispozice: věk 15-30 let  
diskotéky, sportovní soustředění
- ČR: *Neisseria meningitidis* B >50 %  
*Neisseria meningitidis* C
- Vakcíny: MPV A+C  
MCV C  
MCV A+C+W135+Y  
MV B (proteinová) od ledna 2013

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



# Pneumokoková meningitida

- etiologie:** *Streptococcus pneumoniae* – 90 sérotypů
- terapie:** při citlivosti na PNC - **PNC G** – 20- 30MIU  
**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

# Očkování proti pneumokokům

- Dispozice: věk >65 let  
chron. nemoci plic, srdce, jater, ledvin  
asplenie, HIV, imunosuprese, DM  
likvoru, kochleární implantát
- PPV23 polysacharidová vakcína ≈ 80 % kmenů  
imunokompetentní, do 60 let
- PCV13 konjugovaná vakcína ≈ 60 % kmenů  
vyšší imunogenicita
- Imunokompromitovaní: PCV13 + PPV23

únik

# Hemofilová meningitida

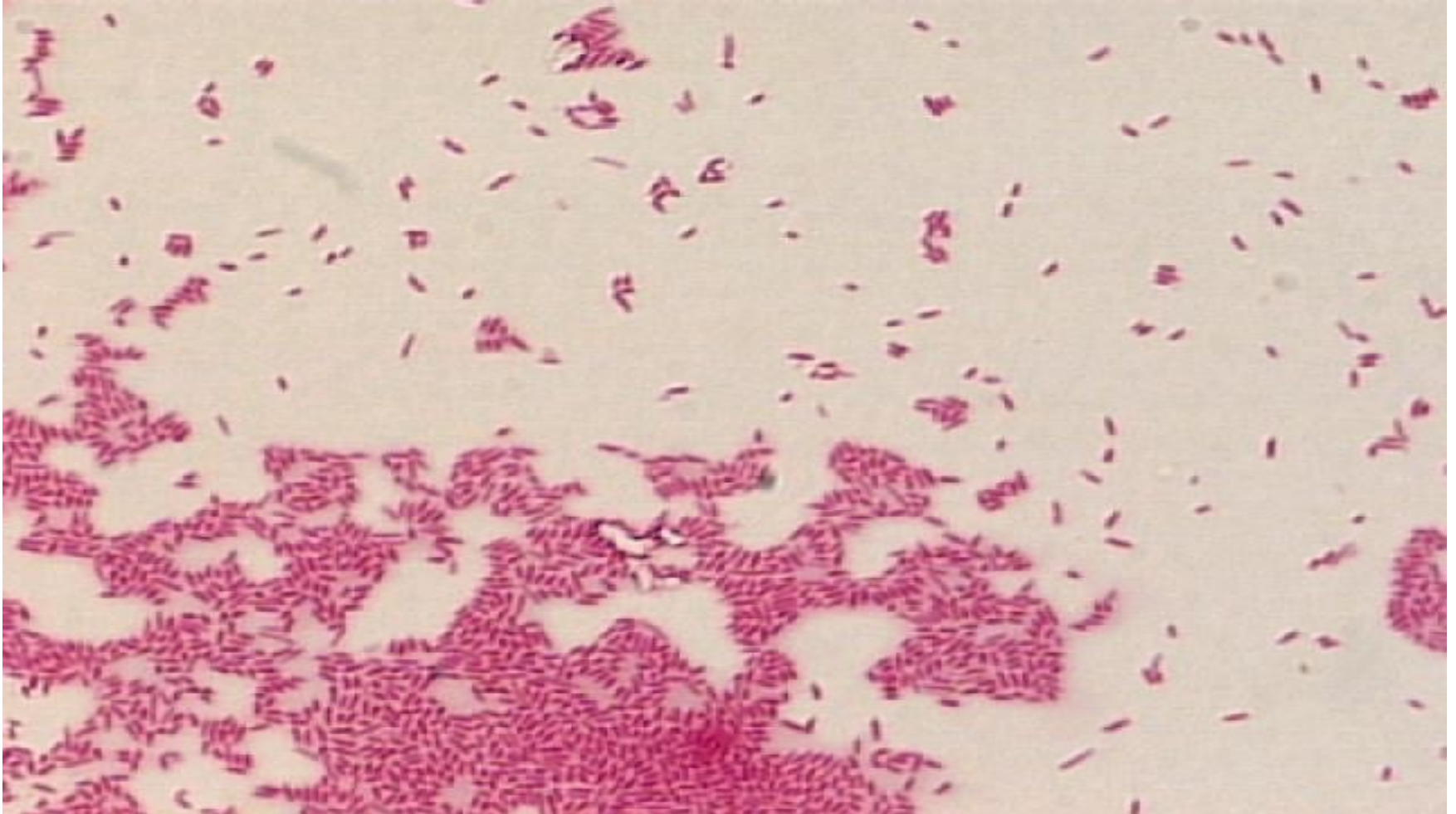
etiologie: *Haemophilus influenzae b*

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** + intrathekálně **+ rifampicin**

## - basilární meningitida

etiologie: *M. tuberculosis*  
terapie: antituberkulotika

## - mykotická meningitida

etiologie: *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*  
*Aspergillus sp.*  
terapie: **amfotericin / flukonazol**