

Základy antimikrobiální terapie 4

Cefalosporiny, infekce CNS

24. 3. 2015

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

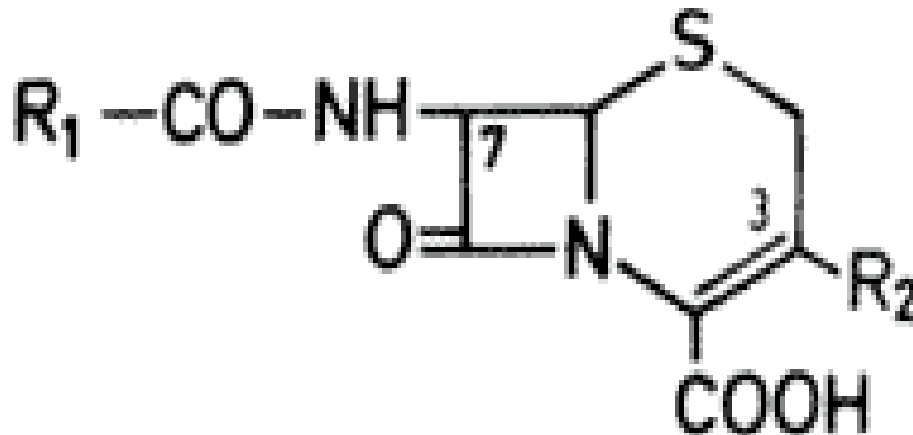
B) ATB inhibující metabolismus DNA

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 na Sardínii, v odpadních vodách místní kanalizace při vyústění do moře **Cephalosporium acremonium** (samočištění městského odpadu)
- Další výzkum v Oxfordu 1953, 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. 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**

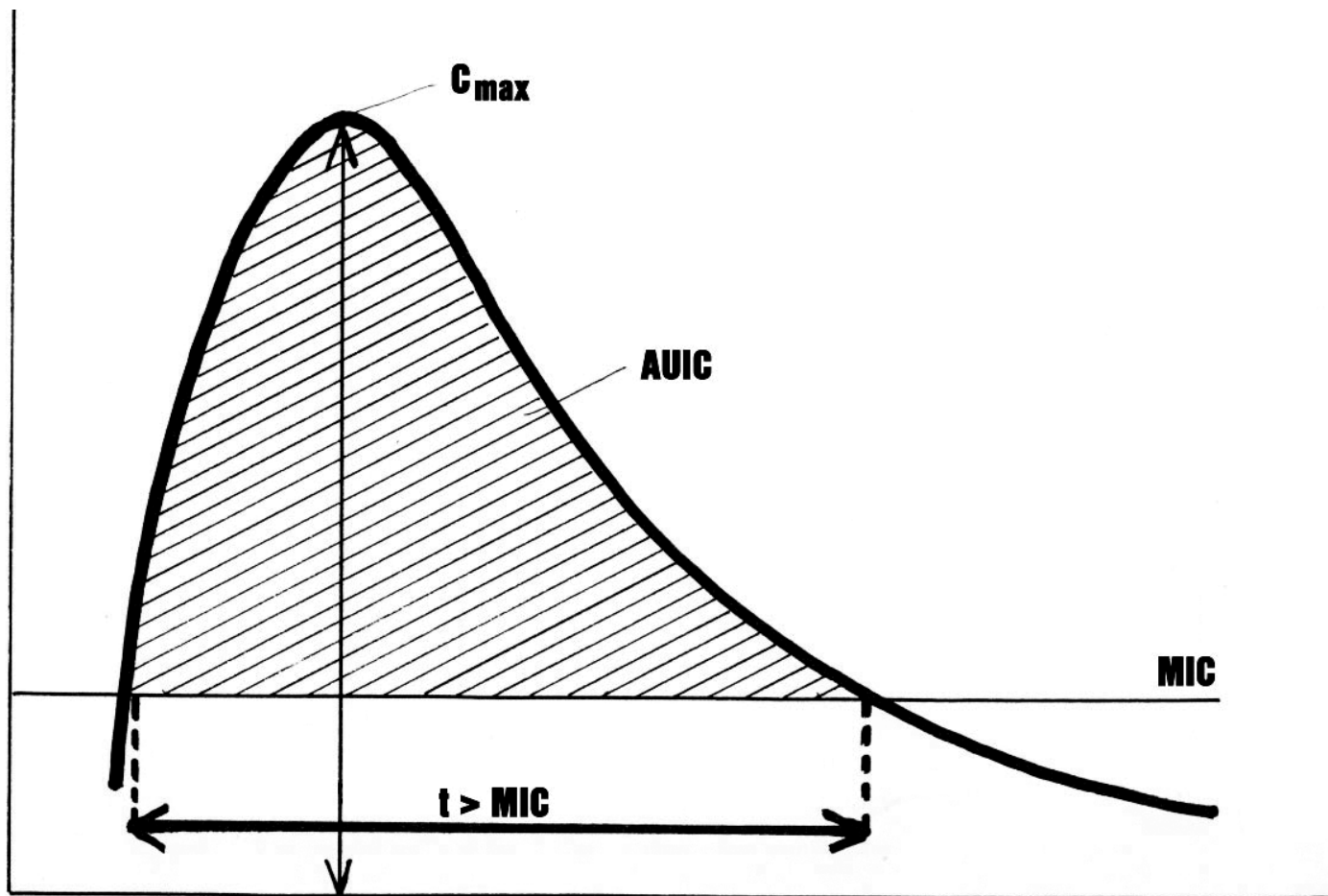
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB překračují hodnotu MIC** pro daný patogen po asi **40% dávkového intervalu** (čas nad MIC $\geq 40\%$ u penicilinů a $\geq 50\%$ u cefalosporinů)

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

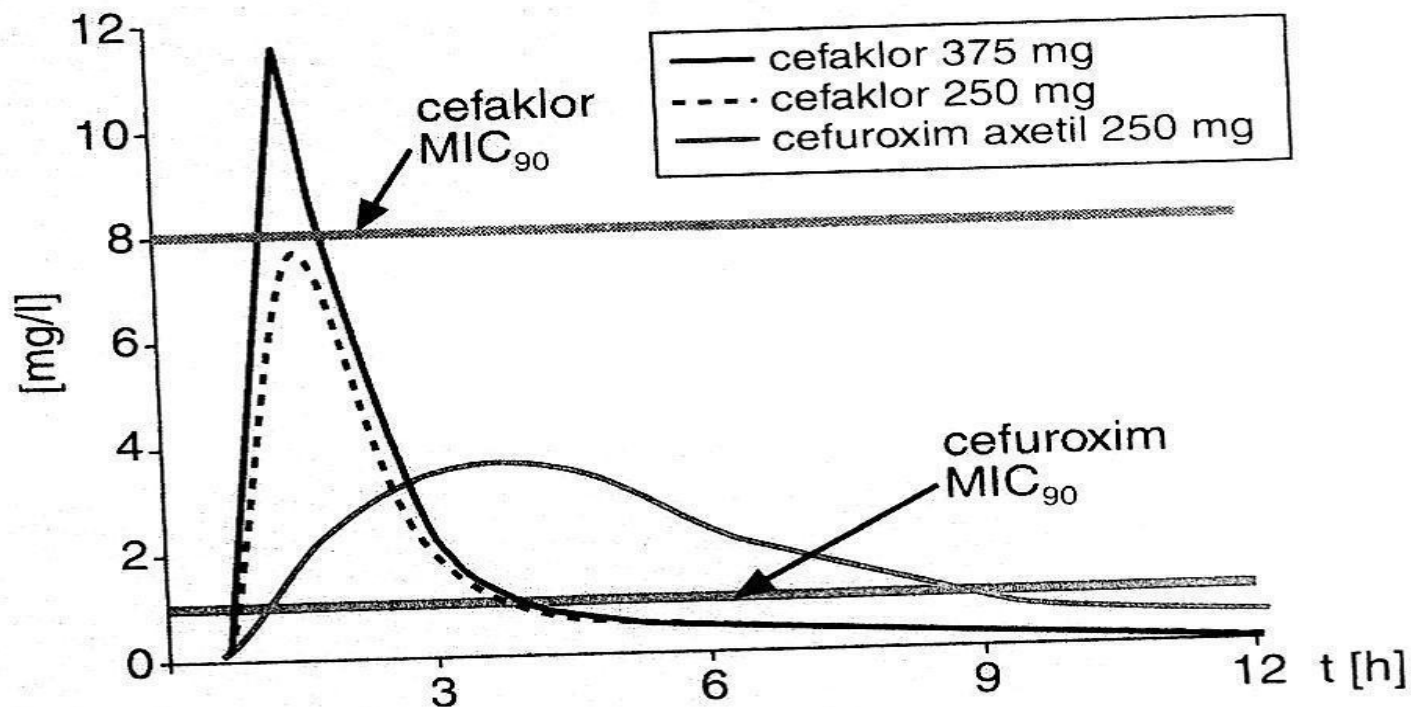
Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

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



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)
- V. generace: účinnost pro rezistentní G+ (stafylokoky a streptokoky) a některé citlivé G- bakterie

Cefalosporiny I. a II. generace

I. generace

- Injekční
 - Cefazolin (**Kefzol**, **Azepo**)
- 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, Azepo) - 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 infekcí, 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 ½ 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	+/-spíš nevh.	+/- spíš nevh.	C	C(R)	C	R	R
3-G ceftazidim	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	C	R
4-G cefepim	+/-spíš nevh.	+/-spíš nevh.	C	C(R)	C	různě	R

Farmakokinetika cefalosporinů

Vylučování ledvinami

- I. generace parenterální (cefazolin) 60 – 70 %
 - perorální cefaclor 50 %
 - cefadroxil 90%
- 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 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

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 infekt
- 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) +
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

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

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

ostatní meningitidy

- shuntová meningitida

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

terapie: **vankomycin** + intratekálně + **rifampicin**

- basilární meningitida

etiologie: *M. tuberculosis*

terapie: antituberkulotika

- mykotická meningitida

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

Aspergillus sp.

terapie: **amfotericin / flukonazol**