

Základy antimikrobiální terapie 4

Cefalosporiny, infekce CNS

27. 3. 2018

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

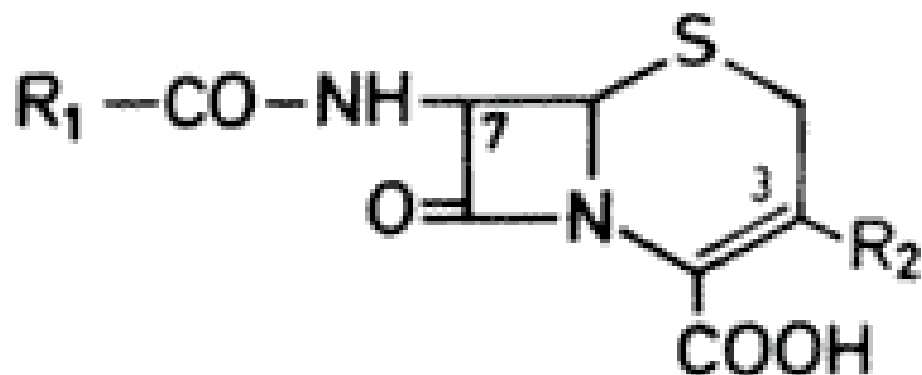
B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

Cefalosporiny



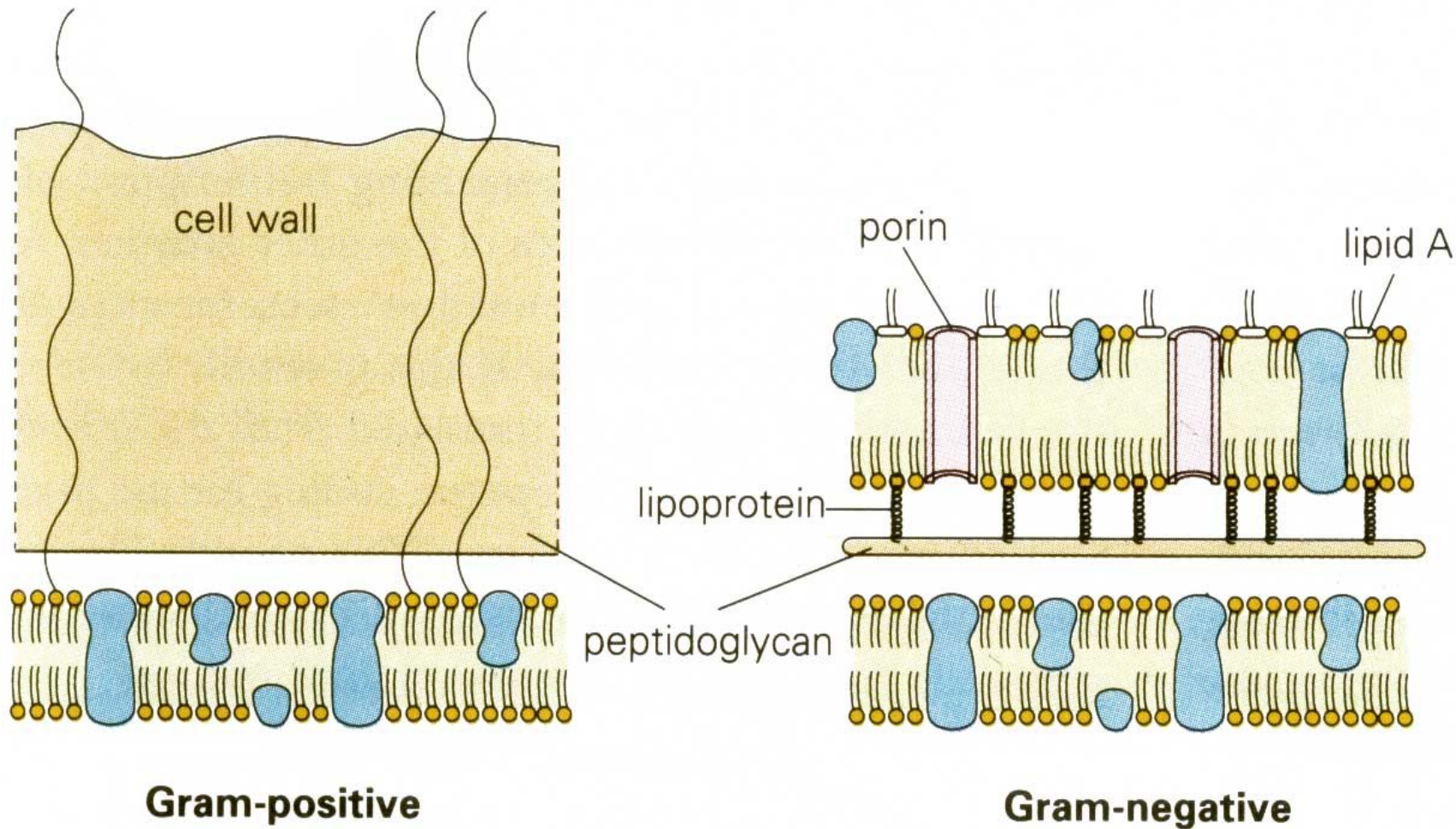
- Betalaktamová ATB, původně produkty hub
- Giuseppe Brotzu objevil 1945 na Sardínii, v odpadních vodách místní kanalizace při vyústění do moře **Cephalosporium acremonium** (samočištění městského odpadu)
- Další výzkum v Oxfordu 1953, kde byl izolován 1. cefalosporin -
- - Dnešní cefalosporiny jsou 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**

Buněčná stěna G+ a G- mikrobů

(Mims CA et al: Medical Microbiology. Mosby, 1993)



Peptidoglykan není přítomen na povrchu eukaryotních buněk, takže ATB působící proti enzymům obsluhujícím peptidoglykan jsou pro člověka netoxická

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**

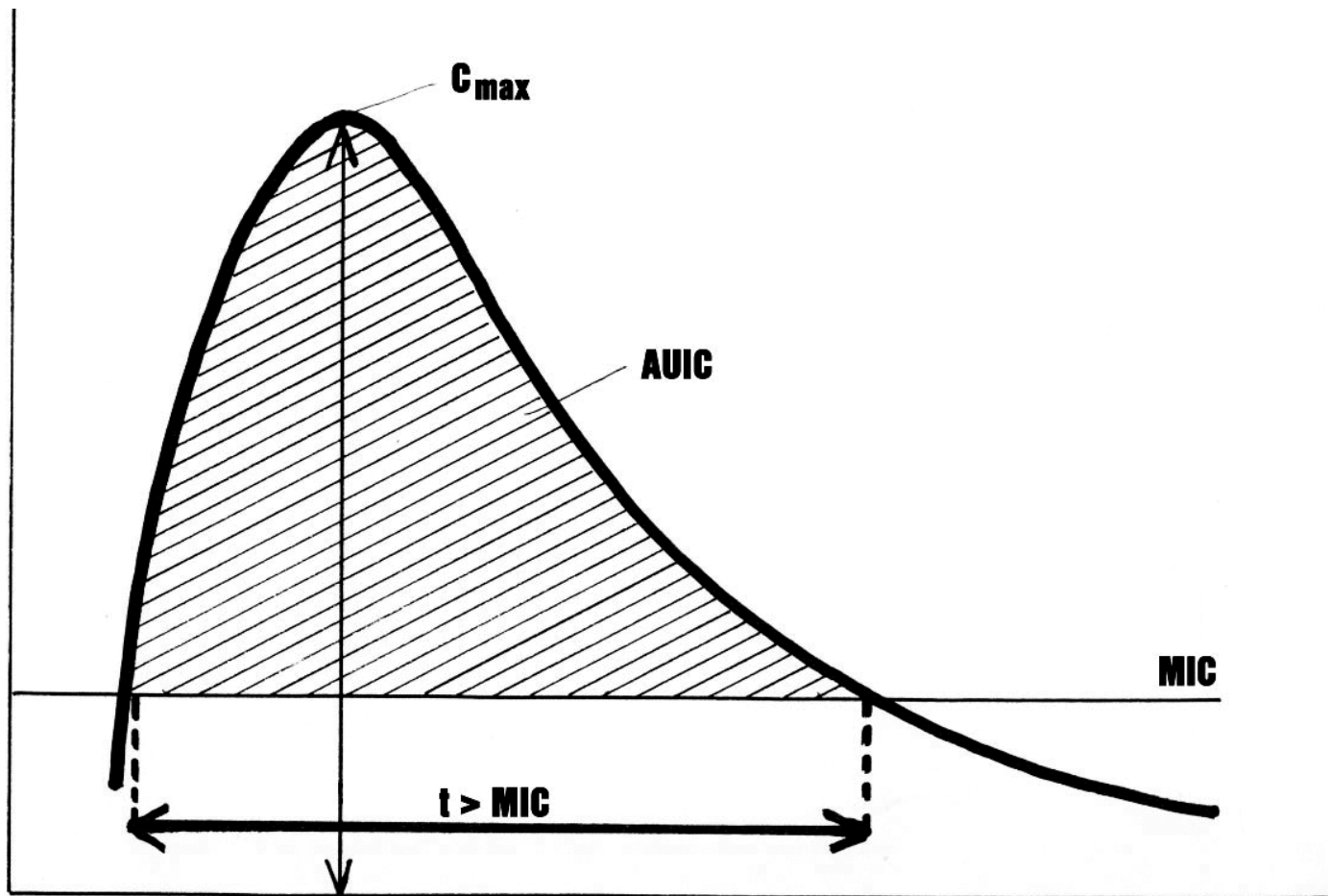
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB u cefalosporinů překračují hodnotu MIC $\geq 50\%$**

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

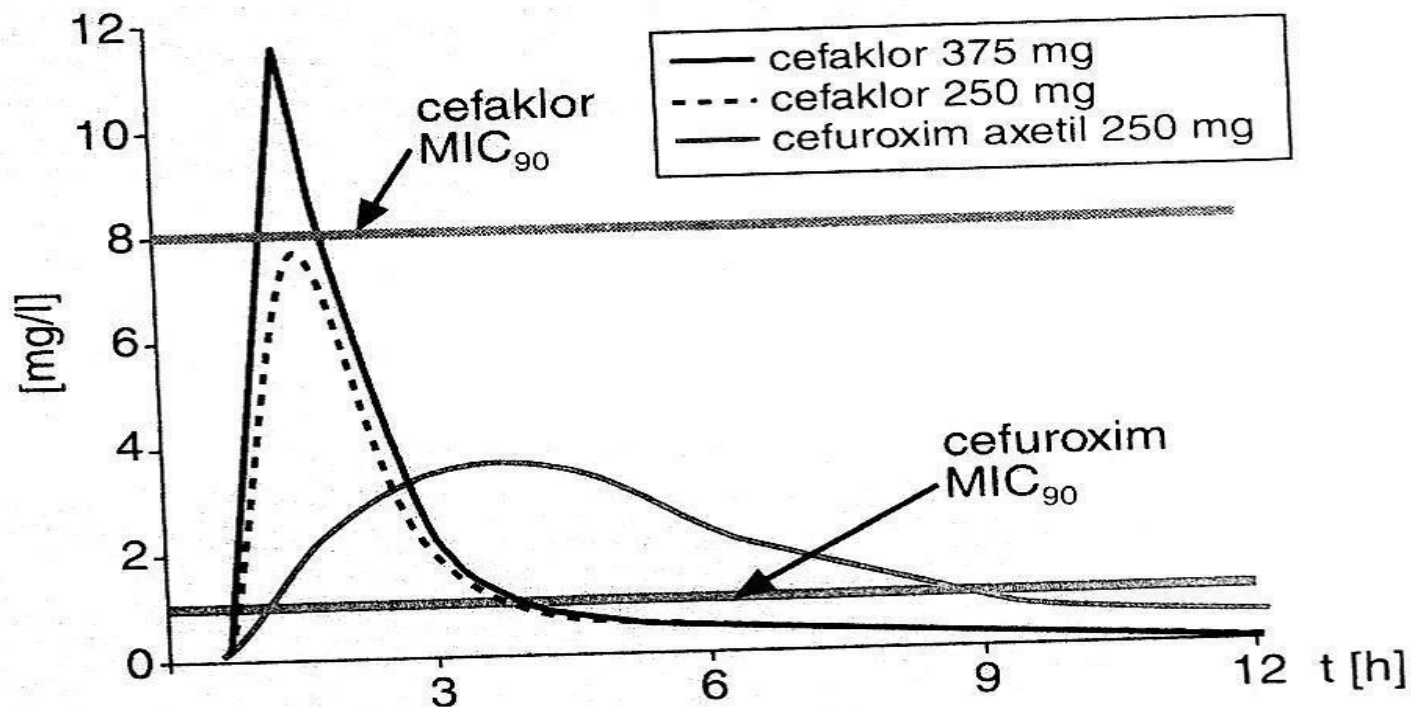
Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

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 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 včetně MRSA a streptokoky) a některé citlivé **G-** bakterie

Cefalosporiny I. a II. generace

I. generace

- Injekční
 - Cefazolin (**Kefzol**, **Azepo**)
- Perorální
 - Cefadroxil (**Duracef**)

II. generace

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

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

- 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*. Uplatnění: možná iniciační léčba infekcí kůže a měkkých tkání, kloubů a kostí, infekcí dýchacích cest (alergie k PNC), ale především v **chirurgické profylaxi**.
- Cefuroxim** (Zinacef) rezistentní vůči většině betalaktamáz, spektrum G+, *Haemophilus influenzae* (včetně kmenů produkujících betalaktamázu), uplatnění v chirurgické profylaxi, v terapii respiračních, močových infekcí, infekcí měkkých tkání...
- Cefadroxil** (Duracef) léčba infekcí kůže a měkkých tkání, kde je předpokládána nebo prokázána streptokoková nebo stafylokoková etiologie. V této indikaci nahrazuje orální oxacilin nebo i penicilin (alergie). Dále léčba streptokokové faryngitidy nebo spály při alergii na penicilin

Cefalosporiny III. generace

- **Cefotaxim** (Claforan, Sefotak, Taxcef) první z cef. 3. gen. spektrum především G- , dobrá účinnost i na G+ (streptokoky). Není vhodný pro léčbu stafylokokových infekcí. Užití u těžkých komunitních infekcí, včetně sepse, septického šoku a hnisavé meningitidy, těžkých pneumonií, endokarditidy, urosepse $t_{1/2}$ (poločas eliminace) 1 hod., dávkování 1-2g 3-4x denně, max. 12g/den, vylučuje se ledvinami
- **Ceftriaxon** (Rocephin, Lendacin, Samixon) podává se ve stejných indikacích 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. Má přednost při léčbě biliárních infekcí, protože koncentrace ceftriaxonu ve žluči je několikanásobně vyšší než v séru
- **Ceftazidim** (Fortum) především na G- hlavně PSAE, pro těžké NI,
- $t_{1/2}$ 2 hod., dávkování 1-2g 3-4x denně, max. 12g/den

Cefalosporiny III. generace

- **Cefoperazon** (Cefobid), **cefoperazon/sulbaktam** (Sulperazon) spektrum G- , (sulbactam ACBA), PSAE, částečně i G+, hlavní předností jsou vysoké koncentrace v játrech a ve žlučníku. 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. Hlavní indikací jsou komunitní infekce žlučníku a žlučových cest, případně jaterní abscesy.
- **Cefpodoxim-proxetil** perorální cefalosporin III. gen. Vhodný k ambulantní léčbě akutních respiračních infekcí bakteriálního původu (podobně jako cefuroxim). Z hlediska antibiotické politiky jeho preskripce není podporována, protože představuje zvýšené riziko pro šíření rezistentních kmenů bakterií v komunitním prostředí.
- **Cefixim** perorální cefalosporin III. gen odvozený od ceftazidimu. K ambulantnímu doléčení urosepsí a dalších závažných infekcí způsobených citlivými gram-negativními bakteriemi. Z hlediska antibiotické politiky jeho preskripce není podporována stejně jako u cefpodoximu

Cefalosporiny IV. A V. generace

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)

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

$t_{1/2}$ 2,5 hod, dávkování 600 mg 2x denně, vylučuje se ledvinami

Ceftolozan/tazobactam (Zerbaxa) pro závažné infekce multirezistentními G- včetně pseudomonád a MRSA. Částečně účinný i proti některým producentům širokospektrých beta-laktamáz

Ceftazidim/avibaktam

dtto

Cefalosporiny

Generace:	I.	II.	III.	IV.	V.
streptokoky	+++	+++	++	+++	+++
stafylokoky	+++	++	+	+++	+++! (vč. MRSA)
G- tyče (<i>E. coli</i>)	+	++	+++	+++	+++
pseudomonády	-	-	některé	++	++
anaeroby	+	+	+	+	+

Mění se nejen spektrum účinku, ale také odolnost vůči β -laktamázám a také farmakokinetika (přípravky III. generace mají lepší průnik do tkání, případně i delší poločas).

V. generace vykazuje účinnost vůči MRSA.

Farmakokinetika cefalosporinů

Vylučování ledvinami

- I. generace parenterální (cefazolin) 60 – 70 %
perorální 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. Imunologické 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!

Monobaktamy

jediný zástupce: **aztreonam**

působí na G- bakterie

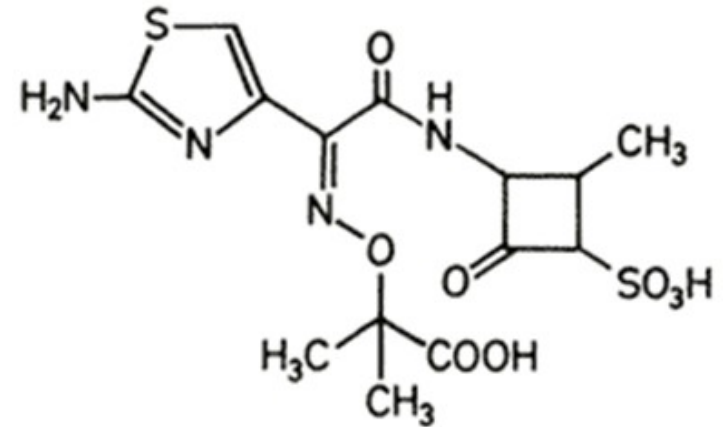
enterobakterie, neisserie, hemofily, chlamydie, pseudomonády

odolný vůči metalo-beta-laktamázám

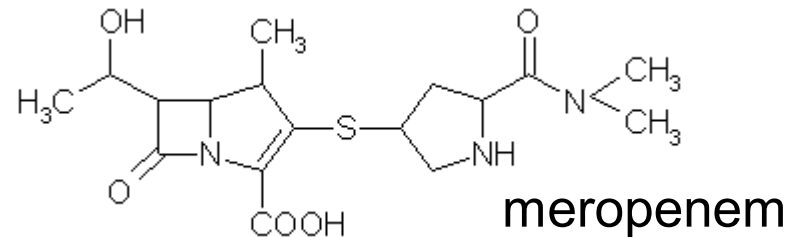
rozkládán širokospektrými beta-laktamázami (ESBL)

Použití: - záložní ATB, v ČR není registrován

- ve studiích na nová ATB



Karbapenemy



Záložní antibiotika, spojují v sobě účinek penicilinů s účinkem širokospektrých cefalosporinů. Pokrývají téměř celé spektrum bakterií. Mají stejný mechanismus účinku jako peniciliny a cefalosporiny.

Imipenem
Meropenem
Ertapenem
Doripenem

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**

Doripenem

vyšší účinnost proti pseudomonádám

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. Nedochází k filamentaci ale k přímé konverzi G- ve sféroplasty či buňky ovoidního tvaru, takže **indikují nižší hladinu endotoxinu uvolněného bakteriolýzou**

Indikace podle SUKL- Imipenem

- nitrobršní 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

Indikace podle SUKL- Ertapenem

- intraabdominální infekce
- pneumonie získaná v komunitě
- akutní gynekologické infekce
- infekce kůže a měkkých tkání diabetické nohy

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

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)

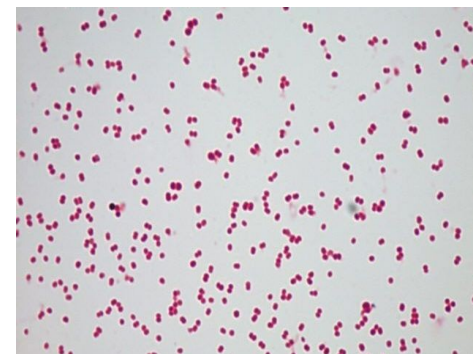
Meningokoková meningitida

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

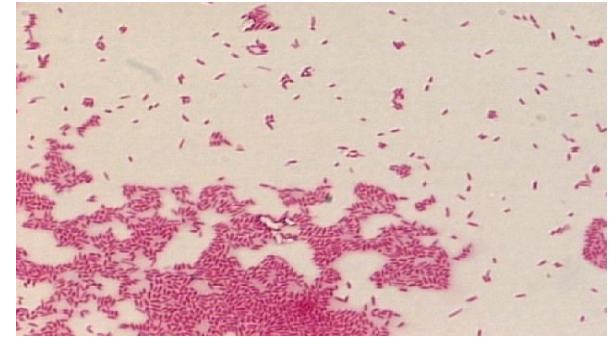
imunizace: meningokoková polysacharidová vakcína
A+C, nově konjugovaná monovakcína C
- aspleničtí pacienti
- rizikové skupiny



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**

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