

# **Základy antimikrobiální terapie 4**

## **Cefalosporiny, infekce CNS**

**24. 3. 2020**

**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

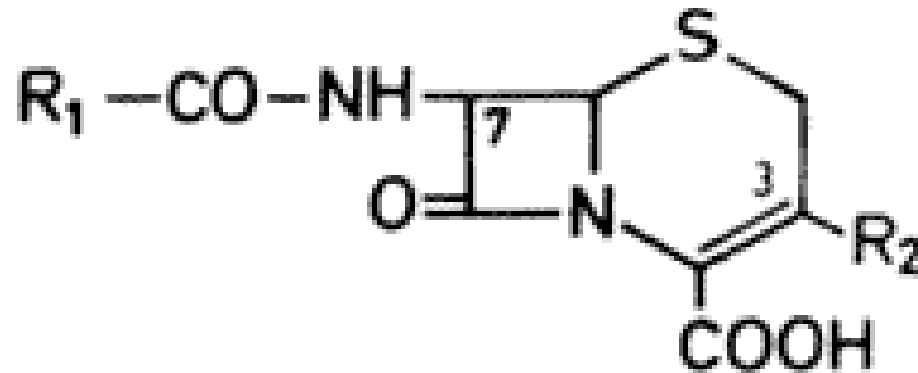
B) ATB inhibující metabolismus DNA

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 spočívá v **inaktivaci enzymů PBP** (penicilin binding protein), které bakterie používají pro výstavbu své buněčné stěny. Cílem antibiotika jsou **bakteriální DD-peptidázy** (transpeptidázy, transglykosidázy a karboxypeptidázy), které vytvářejí a upravují peptidoglykan (součást bakteriální stěny) a brání vytvoření její trojrozměrné struktury. Cefalosporiny se navážou na PBP a znemožní tak vytvoření enzymů. Především inaktivují PBP3, což jsou enzymy zajišťující tvorbu sept při dělení buněk. Postižené bakterie se nejprve prodlužují, nabývají vláknitých forem (filamentují) a pak teprve hynou. Tím se více uvolňuje endotoxin přítomný ve stěně G- bakterií a důsledkem je tvorba prozánětlivých cytokinů a rozvoj septického stavu.

Vazba na **PBP** vede k **inhibici tvorby buněčné stěny**, 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**

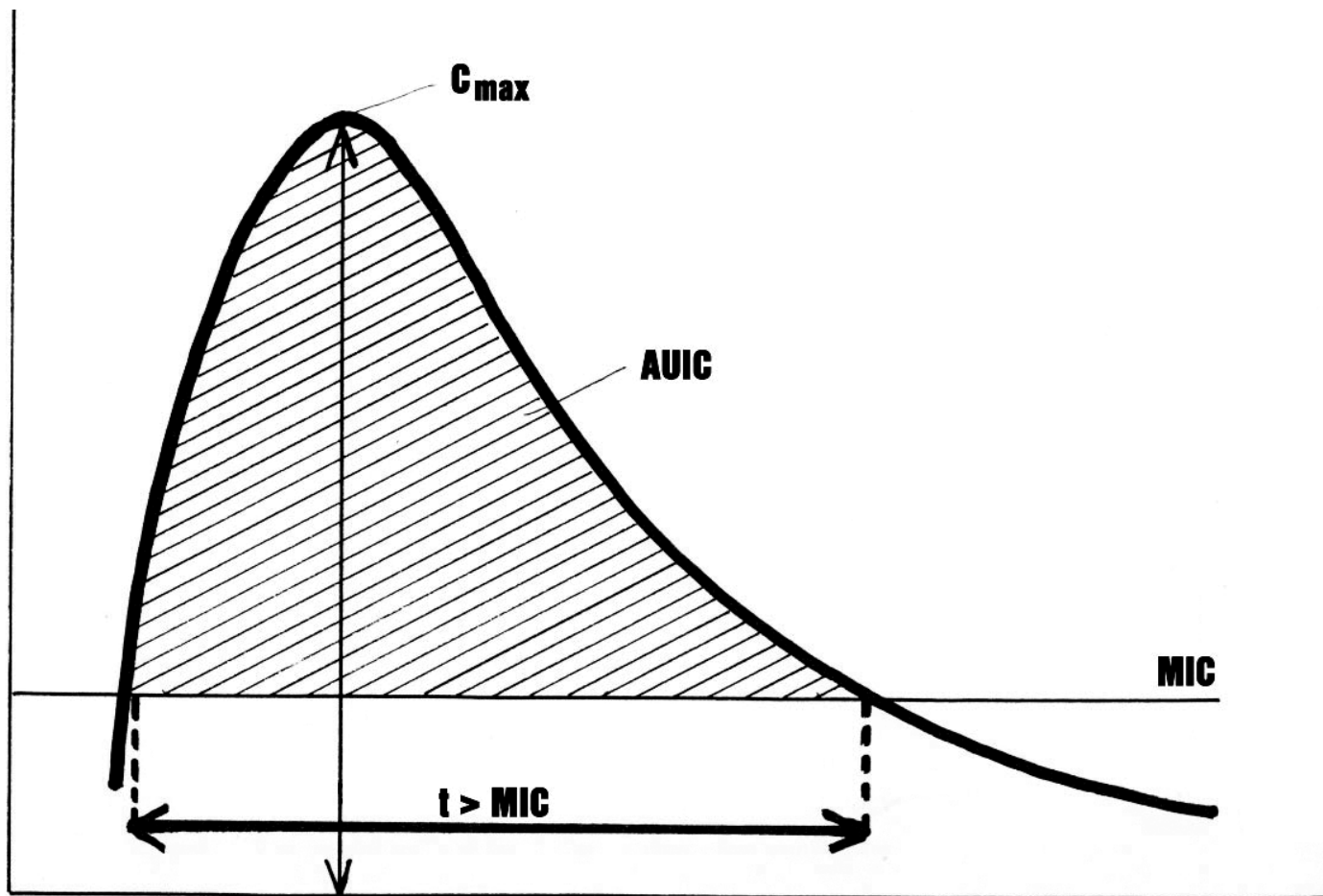
Bakteriologický a klinický účinek betalaktamů nastupuje tehdy, jestliže **sérové koncentrace ATB u cefalosporinů překračují hodnotu MIC  $\geq 50\%$**

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

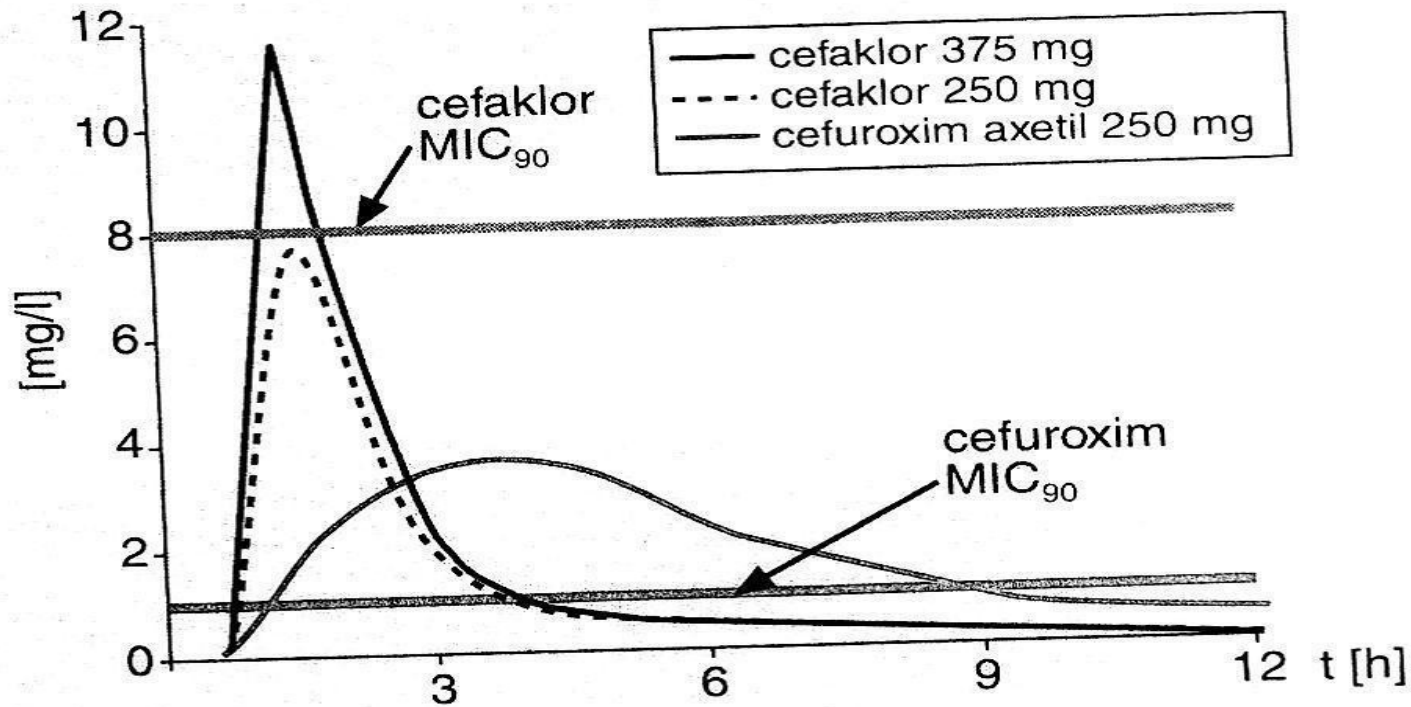
Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

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 MIC<sub>90</sub> 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) – jediný parenterální cef. 1. gen. úzké spektrum, především G+ zvláště stafylokoky, nízká účinnost na *Haemophilus influenzae*, citlivé některé kmeny *E. coli* a *K. pneumoniae*. Uplatnění: možná iniciální léčba infekcí kůže a měkkých tkání, kloubů a kostí, infekcí dýchacích cest (alergie k PNC), ale především v **chirurgické profylaxi**. DD: 1-2g 3-4x denně, max. 12g/den

**Cefuroxim, cefuroxim-axetil** (Zinacef)- parenterální i perorální forma rezistentní vůči většině betalaktamáz (nikoliv širokospektrých ESBL). Spektrum G+, *Haemophilus influenzae* (včetně kmenů produkujících betalaktamázu, ale pozor, rezistentní jsou kmeny BLNAR), uplatnění v chirurgické profylaxi, v terapii respiračních, močových infekcí, infekcí měkkých tkání... DD: iv. 750mg -1,5g 3x, tbl. 250-500 2x denně

**Cefadroxil** (Duracef)- jediný perorální cef. 1.gen., 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. DD: 0,5-1g 2x denně

# 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., DD: 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, DD: 1x 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. DD: 1-2g 3-4x denně, max. 12g/den

# Cefalosporiny III. generace

- **Cefoperazon** (Cefobid), **cefoperazon/sulbaktam** (Sulperazon) spektrum G- , (sulbaktam 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, DD: 1-2g 2-3x denně, max. 12 g, u C/S max. 8 g/den. 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). DD: 100-200mg 2x denně 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. DD: 200mg 2x denně 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., DD: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 serinové karbapenemázy metalo-beta-laktamázy nebo cefalosporinázy. SPC: Komplikované infekce kůže a měkkých tkání a komunitní pneumonie,  $t_{1/2}$  2,5 hod, DD: 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 (ne AmpC, KPC, MBL, OXA!). DD: 1,5 3x denně

**Ceftazidim/avibaktam** (Zavicefta) pro závažné infekce multirezistentními G- včetně některých KPC a OXA 48 a včetně pseudomonád (ne MBL). DD: 2,5 g 3x denně

# 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  $\beta$ -laktamázám a také farmakokinetika (přípravky III. generace mají lepší průnik do tkání, případně i delší poločas).

V. generace vykazuje účinnost vůči MRSA.

# Použití cefalosporinů

- 1. generace:** **orální i parenterální přípravky**  
smíšené infekce streptokokové a stafylokokové  
(ranné infekce, pyodermie, tonzilofaryngitidy)  
nezávažná alergie na penicilin v anamnéze  
profylaxe v chirurgických oborech
- 2. generace:** **orální i parenterální přípravky**  
infekce močových a žlučových cest  
respirační infekce (sinusitidy, mesotitidy, bronchopneumonie)  
nezávažná alergie na ampicilin v anamnéze  
profylaxe v břišní chirurgii

# Použití cefalosporinů

## 3. generace: především parenterální přípravky, záložní ATB

a) 10x vyšší účinnost než 2. generace nebo peniciliny  
→ těžké G- infekce (sepsy)

b) zvláštní farmakokinetika

- průnik do CNS → vhodné pro léčbu meningitid

- dlouhý poločas (ceftriaxon – 1x denně)

→ vhodné pro ambulantní léčbu (OPAT)

- vylučování žlučí (cefoperazon)

→ léčba infekcí žluč. cest a/nebo při selhání ledvin

c) orální přípravky – sporné využití

## 4. generace: parenterální přípravky, záložní ATB

velmi široké spektrum, odolnost k beta-laktamázám

→ pro léčbu závažných infekcí nejasného původu

## 5. generace: parenterální přípravky, záložní ATB

jako 3.-4. generace, + účinnost proti MRSA

→ pro léčbu závažných smíšených infekcí (účast MRSA)



# 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!

# Monobaktamy

jediný zástupce: **aztreonam**

působí na G- bakterie

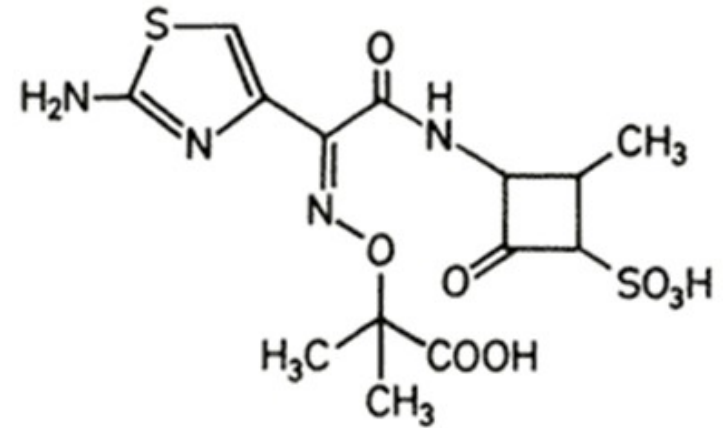
enterobakterie, neisserie, hemofily, chlamydie, pseudomonády

odolný vůči metalo-beta-laktamázám

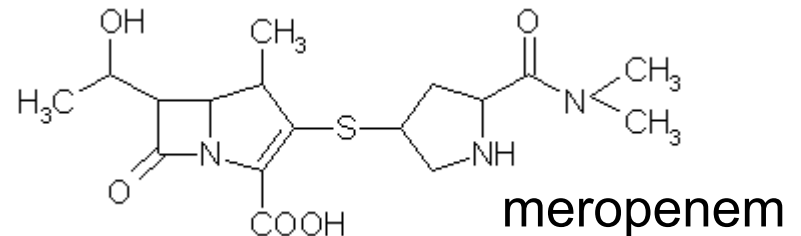
rozkládán širokospektrými beta-laktamázami (ESBL)

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, ale inhibují především PBP 2 a PBP 4 některé ještě PBP 1 a PBP5. Neboli zasahují proti více enzymům najednou. Pravděpodobnost rozvoje sepse v důsledku uvolnění endotoxinu je menší než u cefalosporinů.

Imipenem  
Meropenem  
Ertapenem  
Doripenem

# Imipenem/cilastatin (Tienam)

první klinicky použitý karbapenem (1985), 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<sub>1/2</sub> 1 hod, DD: 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<sub>1/2</sub> 1 hod, DD: 1-2g 3-4x denně, max. 6g/den v i.v.infuzi

# Ertapenem (Invanz)

Má **delší T1/2 – 4 hodiny**, proto DD: 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. Zasahují proti více bakteriálním enzymům. 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

- 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 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

# 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)

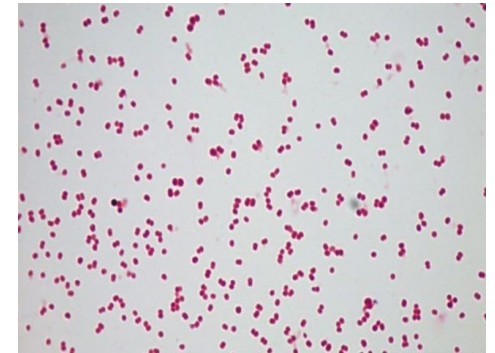
# Meningokoková meningitida

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

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

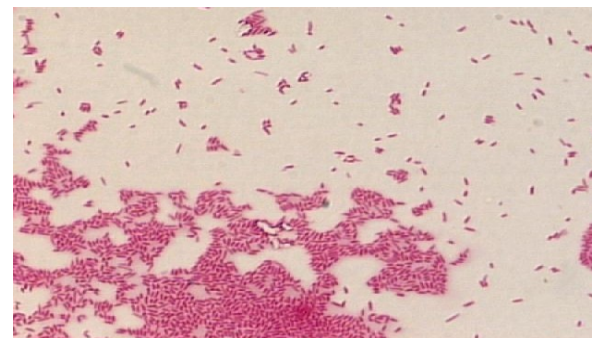
Profylaxe při kontaktu: V- PNC, rifampicin, cipro

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





# 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** + intrathekálně + **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