

Moderná liečba ORL infekcií cefalosporínmi 3. generácie



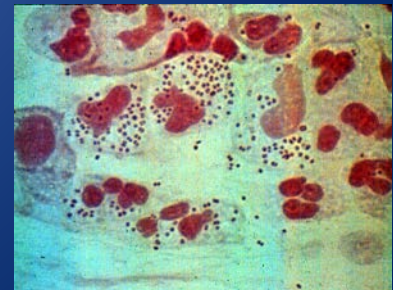
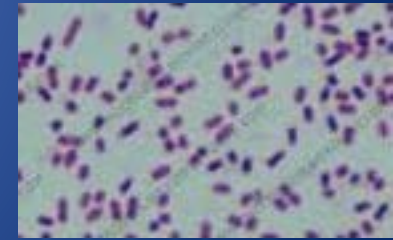
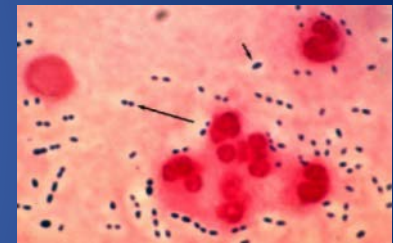
MUDr. Ján Siváček I.ORL klinika LFUK, UNB, SZÚ Bratislava
Interklinik s.r.o.

XXXIII. Konsolidačná výročná konferencia
Vysoké Tatry – Starý Smokovec
11. – 13. OKTÓBRA 2012

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

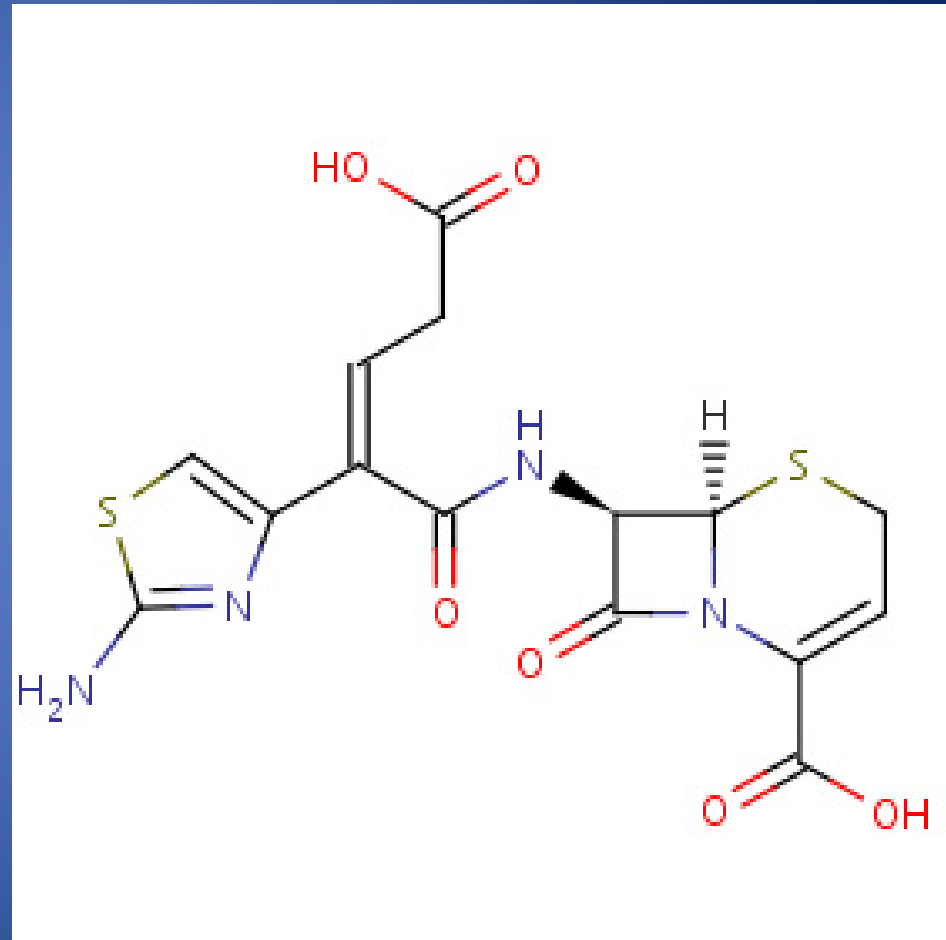
- **Cefalosporíny 3. generácie**
- do klinickej praxi už v priebehu 90. rokov 20. storočia.
- odpoveď na celosvetovo hrozivo narastajúcu rezistenciu na beta- laktámové antibiotiká (penicilinázy, beta laktamázy a cefalosporinázy) hlavných respiračných patogénov (*Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. catarrhalis*).
- Tieto patogény spôsobujú v celoeurópskom meradle v bežnej komunite viac ako 70 – 80 % akútnych respiračných ochorení.
- Účinnosť cefalosporínov 3. generácie je overená aj voči gram negatívnym enterobaktériám, ktoré sú častými vyvolávateľmi nozokomiálnych infekcií.
- Na slovenskom trhu sú dostupné: ceftibutén (Cedax firmy Merck Sharp&Dohme), cefixim (Suprax firmy Gedeon Richter) a ceftriaxon (Ceftriaxon inj. Sandoz).



Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Farmakodynamické vlastnosti:**
- **Popis:** Ceftibutén je polosyntetické cefalosporínové antibiotikum tretej generácie na perorálne užívanie. Môže pokračovať v sekvenčnej „follow on“ perorálnej terapii po nemocničnej parenterálnej liečbe cefalosporínmi 3. generácie.
- Dihydrát (+)-(6R, 7R)-7-[(z)-2-(2-amino-4-tiazolyl)-4-karboxykrotónamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]oct-2-ene-2-karboxylovej kyseliny



Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Mikrobiológia:**
- Baktericídny účinok ceftibuténu je daný inhibíciou syntézy bakteriálnych bunkových membrán.
- Vďaka svojej chemickej štruktúre je vysoko stabilný voči plazmidmi sprostredkovaným penicilinázam a cefalosporinázam.
- Nie je stabilný voči cefalosporinázam sprostredkovaným chromozómami (*Citrobacter*, *Enterobacter* a *Bacteroides*).
- Ceftibutén sa nemá (ako pri iné beta-laktámy) používať proti kmeňom rezistentným na beta-laktámy, (penicilín rezistentný *Str. pneumoniae*) vzhľadom na všeobecné mechanizmy (permeabilita alebo penicilín viažuce proteíny - PBP).
- Ceftibutén sa prednostne viaže na PBP-3 *E. coli*, čo zaručuje jeho účinnosť aj pri *E. coli* rezistentnej na ampicilín.

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Citlivosť:**
- Gram-pozitívne mikroorganizmy: *Streptococcus pyogenes* a *Streptococcus pneumoniae* (okrem kmeňov rezistentných na penicilín).
- Gram-negatívne mikroorganizmy: *Hemophilus influenzae* (beta-laktamáza pozitívne aj negatívne kmene), *Hemophilus parainfluenzae* (beta-laktamáza pozitívne aj negatívne kmene), *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, druhy *Klebsiella* (vrátane *K. pneumoniae* a *K. oxytoca*), indol pozitívny *Proteus* (vrátane *P. vulgaris*), *Providencia*, *P. mirabilis*, druhy *Enterobacter* (vrátane *E. cloacae* a *E. aerogenes*) a druhy *Salmonella* a *Shigella*.

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Citlivosť:**
- In vitro vykazoval ceftibutén účinnosť proti nasledovným kmeňom, avšak klinická účinnosť nebola preukázaná:
- **Gram-pozitívne mikroorganizmy:** *Streptococcus* skupina C a skupina G.
- **Gram-negatívne mikroorganizmy:** *Brucella*, *Neisseria*, *Aeromonas hydrophilia*, *Yersinia enterocolitica*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* a kmene *Citrobacter*, *Morganella* a *Serratia*.
- Ceftibutén je neaktívny proti: stafylokokom, enterokokom, *Acinetobacter*, *Listeria*, *Flavobacterium* a druhom *Pseudomonas*.

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Terapeutické indikácie:**
- Infekcie horných dýchacích ciest, vrátane týchto infekcií: faryngitída, tonzilitída a šarlach u dospelých a/alebo u detí, akútna sinusitída u dospelých, zápal stredného ucha u detí.
- Infekcie dolných dýchacích ciest u dospelých, vrátane akútnej bronchitídy, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy a akútneho zápalu pľúc u pacientov ktorí majú primárnu infekciu získanú v kolektíve.
- Infekcie močových ciest u dospelých a detí tak pri komplikovaných, ako aj pri nekomplikovaných infekciách.



Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Dávkovanie a spôsob podávania:**
- Dĺžka liečby päť až desať dní ako pri ostatných perorálnych antibiotikách.
- Pri liečbe infekcií spôsobených *Streptococcus pyogenes* sa má CEDAX podávať najmenej 10 dní.
- **Dospelí:** Odporučená dávka je 400 mg denne v nasledovných indikáciách: akútna bakteriálna sínusitída, akútna bronchitída, akútna exacerbácia chronickej bronchitídy a komplikované alebo nekomplikované infekcie močových ciest.
- Pri liečbe zápalu pľúc získaného v kolektíve je odporučená dávka 200 mg každých 12 hodín.
- **Deti:** Odporučené dávkovanie je 9 mg/kg/deň (maximálne 400 mg denne) perorálnej suspenzie v jednej dennej dávke pri liečbe týchto indikácií: faryngitída, tonzilitída, akútny zápal stredného ucha s výtokom a komplikované alebo nekomplikované infekcie močových ciest. Deťom s hmotnosťou viac ako 45 kg alebo starším ako 10 rokov podávame dávky odporučené pre dospelých.
- **Dospelí pacienti s poškodením obličiek:** Pokiaľ hodnoty klírensu kreatinínu nie sú nižšie ako 50 ml/min nie je potrebná úprava dávkovania.
Klírens kreatinínu 49- 30 ml/min dávku 400 mg každých 48 hodín.
Klírens kreatinínu 29-5 ml/min dávku 400 mg každých 96 hodín (každé 4 dni).

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Kontraindikácie:**
- CEDAX je kontraindikovaný u pacientov s alergiou na cefalosporíny alebo na hociktorú zložku lieku.
- **Osobitné upozornenia a opatrenia:**
- Približne 5 % pacientov s dokumentovanou alergiou na penicilín má skríženú reakciu na cefalosporíny.
- Počas liečby CEDAXom a inými širokospektrálnymi antibiotikami môže zmena črevnej flóry viesť k hnačke súvisiacej s antibiotikami, vrátane pseudomembranóznej kolitídy spôsobenej toxínom *Clostridium difficile*.
- U pacientov na dialýze môže byť potrebné dávkovanie upraviť. CEDAX je ľahko dialyzovateľný.



Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Farmakokinetické vlastnosti:**
- Perorálne podaný ceftibutén sa takmer úplne absorbuje (90 %).
- Maximálne koncentrácie v plazme sa dosahujú za 2 až 3 hodiny po perorálnom podaní. Ceftibutén sa len slabo (62 % až 64 %) viaže na proteíny v plazme a nie je metabolizovaný.
- Farmakokinetika ceftibuténu sa významne nemení pri súčasnej chronickej aktívnej hepatitíde, cirhóze pečene, alebo iných poruchách pečene spojených s hepatocelulárnou nekrózou.
- Polčas vylučovania ceftibuténu z plazmy je v rozmedzí dvoch až štyroch hodín bez ohľadu na dávku alebo režim podávania.

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Farmakokinetické vlastnosti:**
- Štúdie ukázali, že ceftibutén ľahko preniká do telesných tekutín a tkanív.
- V tekutine kožných pľuzgierikov je koncentrácia ceftibuténu podobná alebo vyššia ako koncentrácia v plazme.
- Ceftibutén preniká do tekutiny stredného ucha a dosahuje tu koncentráciu rovnú alebo vyššiu ako koncentráciu v plazme.
- Koncentrácia ceftibuténu v pľúcach je približne 40 % koncentrácie v plazme.
- Koncentrácie (v % koncentrácie v plazme): v nosovom sekréte 46 %, v tracheálnom sekréte 20 %, v bronchiálnom sekréte 24 %, v bronchiálnej alveolárnej laváži 6 % a v jej bunčných zhlukoch 81 %.

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Nežiaduce účinky:**
- Pri klinických štúdiách s približne 3 000 pacientmi bol CEDAX všeobecne bezpečný a dobre tolerovaný. Väčšina pozorovaných nežiaducich účinkov bola mierna a prechodná. Nežiaduce účinky boli v hlásené zriedkavo až veľmi zriedkavo. Najčastejšie boli: nauzea (3 %), hnačka (3 %) a bolesť hlavy (2 %).
- **Predávkovanie:**
- Pri náhodnom predávkovaní neboli pozorované žiadne prejavy toxicity. Môže byť indikovaný výplach žalúdka, inak neexistuje žiadne špecifické antidotum. Významné množstvo lieku CEDAX možno odstrániť z obehu hemodialýzou.

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén



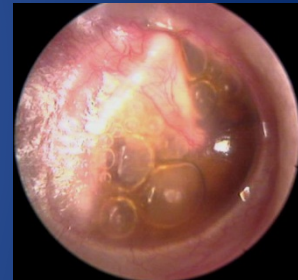
- **Klinické údaje:** Akútna streptokoková angína (*betahemolytický streptokok zo skupiny B*)
- V porovnávacej multicentrickej štúdii s 2 000 deťmi bol ceftibutén v dávke 400 mg 1-krát denne (u detí 9 mg/kg/deň 1-krát denne) pri liečbe akútnej streptokokovej tonzilitídy rovnako účinný ako fenoxymetylpenicilín v štandardnej dávke 50 000 IU/kg/deň rozdelenej do 3 denných dávok. Eradikácia *S. pyogenes* 7 – 8 týždňov po ukončení liečby bola u oboch liekov rovnaká (1). U pacientov s ceftibuténom bol však štatisticky signifikantne rýchlejší ústup klinických príznakov.
- Meta-analýza klinických štúdií ukázala lepšiu klinickú a mikrobiologickú efektivitu liečby beta-laktamázo stabilnými cefalosporínmi oproti penicilínu. Liečba cefalosporínmi mala vyššiu compliance pacienta pre nižší výskyt recidív v nasledujúcich 12 mesiacoch, kratšie trvanie liečby a celkovo nižšie náklady na liečbu (2).



1. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Five days ceftibuten versus 10 days penicillin in the treatment of 2099 patients with A-streptococcal tonsillopharyngitis. Fortschr Med Orig 2001; 119(Suppl 2): 63–70.
2. Casey JR, Pichicero, ME. Metaanalysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Pediatrics 2004; 113: 866–882.

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

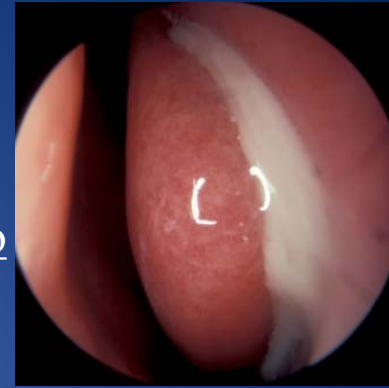


- **Klinické údaje: Stredoušný zápal:** Pri liečbe beta-laktámovými antibiotikami sa dajú dosiahnuť len pomerne nízke hladiny liečiva v stredoušnej tekutine na rozdiel od liečby cefalosporínmi a makrolidmi.
- V porovnávajúcej štúdií bola dokázaná výrazne vyššia hladina ceftibuténu voči hladine cefixímu aj voči hladine azitromycínu. Štyri hodiny po podaní bola hladina ceftibuténu 8,4 mg/l, hladina cefixímu bola iba 1,2 mg/l (3).
- Pri stredoušnom zápale u detských pacientov spôsobenom *H. influenzae* bola dokázaná 99,1 % účinnosť liečby ceftibuténom, čo prevyšuje účinnosť liečby cefuroxim-axetilom, cefprozilom aj amoxycilín- klavulanátom (4).
- V liečbe stredoušného zápalu u detských pacientov sa na základe štúdií odporúča 10-dňová liečba (pri 5-dňovej liečbe bola rekurencia infekcie na 12. deň od začiatku liečby 21,4 %, na rozdiel od 4,5 % pri desaťdňovej liečbe) (5).
- 3. Scaglione F, Demartini G, Dugnani S, Arcidiacono MM, Pintucci JP, Fraschini F. Interpretation of middle ear fluid concentrations of antibiotics: comparison between ceftibuten, cefixime and azithromycin. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 267–271.
- 4. Pichichero ME, Doern GV, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against Haemophilus influenzae in children. Paediatr Drugs 2008; 10: 391–397.
- 5. Roos K, Larsson P. Efficacy of ceftibuten in 5 versus 10 days treatment of recurrent acute otitis media in children Int J Pediatr. Otorhinolaryngol 2000; 55: 109–115.

Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Klinické údaje: Akútna bakteriálna sinusitída:** Pri liečbe zápalov prínosových dutín treba upozorniť na aktívne vylučovanie ceftibuténu do sekrétu nosa a prínosových dutín (koncentrácia ceftibuténu v nosovom sekréte dosahuje 46 % koncentrácie v plazme) (6).
- Liečba ceftibuténom bola temer rovnako účinná ako cefuroxim- axetilom (86 % v porovnaní s 88% účinnosťou cefuroxim-axetilu) (7).
- Podobne nebol rozdiel medzi pacientmi liečenými ceftibuténom a amoxicilín-klavulanátom (87 % vs. 88 %). Avšak liečba amoxicilín-klavulanátom mala vyšší výskyt celkových vedľajších reakcií (8).



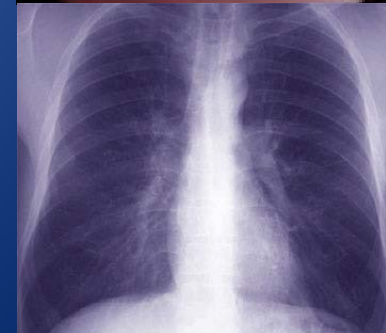
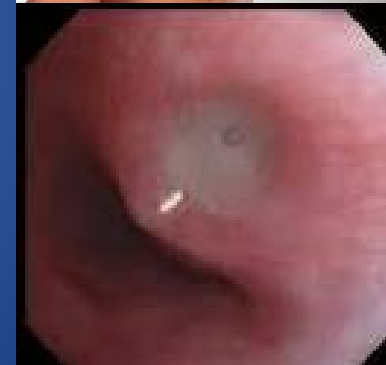
- 6. Andrews JM, Wise R, Baldwin DR, Honeybourne D. Concentrations of ceftibuten in plasma and the respiratory tract following a single 400 mg oral dose. Int J Antimicrob Agents 1995; 5: 141–144.
- 7. Otvagin IV, Kamanin EI, Strachunskii LS, Kozlov SN. Comparative clinical efficacy and tolerance of cefuroxime axetil (Zinnat) and ceftibuten (Cedax) in patients with acute sinusitis. Vestn Otorinolaringol 2001; 5: 29–32.
- 8. De Abate CA, Perrotta RJ, Dennington ML, Ziering RM. The efficacy and safety of once-daily ceftibuten compared with co-amoxiclav in the treatment of acute bacterial sinusitis. J. Chemother 1992; 4: 358–363.



Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Klinické údaje:** akútna bronchitída a akútna exacerbácia chronickej bronchitídy
- Ceftibutén bol porovnávaný s viacerými antibiotikami v šiestich porovnávajúcich kontrolovaných štúdiách. V troch s amoxicilín-klavulanátom, v dvoch s cefaklorom a v jednej s klaritromycínom. Rovnako ako pri liečbe bakteriálnej sinusitídy v žiadnej z nich neboli zistené rozdiely v klinickej a mikrobiologickej účinnosti, navyše pacienti liečení ceftibuténom mali počas liečby menej vedľajších reakcií (9).
- S podobnými výsledkami prišli slovenskí autori klinickej štúdie pri porovnávaní ceftibuténu v liečbe akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy s klaritromycínom, azitromycínom a ofloxacínom (10,11).
- 9. Aubier MA. Comparison of ceftibuten versus amoxicillin/ clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chemotherapy 1997; 43: 297–302.
- 10. Ziering W, McElvaine P. Randomized comparison of oncedaily ceftibuten and twice-daily clarithromycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Infection 1998; 26: 72–79.
- 11. Novotný R, Jarčuška P, Liptáková A. Porovnanie azitromycínu, ceftibuténu a ofloxacínu v liečbe akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy u geriatrických pacientov. Lekársky obzor 2005; 54: 91–95.

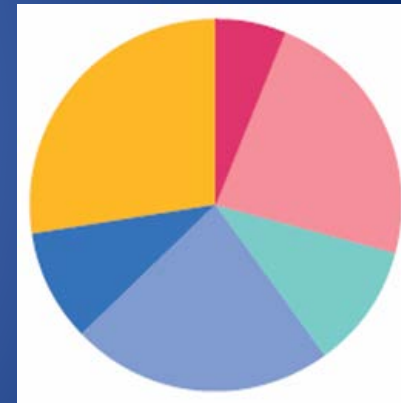


Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Klinické údaje: nozokomiálne infekcie:**
- Vynikajúca účinnosť voči betalaktamázu produkujúcim kmeňom K. pneumoniae bola potvrdená v štúdií porovnávajúcej účinnosť 15 perorálnych beta-laktámových antibiotík, kde bol ceftibutén výrazne účinnnejší ako všetky ostatné porovnávané antibiotiká (12).
- Zhodné výsledky boli potvrdené štúdiou aj s beta-laktamázu produkujúcimi kmeňmi E. coli a P. Mirabilis (13).
- Ceftibuténom v perorálnej forme môžeme výhodne pokračovať v sekvenčnej „follow on“ perorálnej terapii po nemocničnej parenterálnej liečbe cefalosporínmi 3. generácie.
- 12. Kitzis MD, Liassine N, Ferré B, Gutmann L, Acar JF, Goldstein F. In vitro activities of 15 oral beta-lactams against Klebsiella pneumoniae harboring new extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1783–1786.
- 13. Bedenic B, Topic M, Budimir A, Bubonja M. Urinary Bactericidal Activity of Oral Antibiotics against Common Urinary Tract Pathogens in an ex vivo Model. Chemotherapy 2006; 52: 293–297.

■ Blood (Bacteraemia)	6.2%
■ Urinary tract	23.2%
■ Surgical wound	10.7%
■ Lower respiratory tract	22.9%
■ Skin	9.6%
■ Other	27.4%



Liečba ORL infekcií cefalosporínmi

3. generácie- ceftibutén

- **Záver:** Odsúdený na klinické úspechy – to je rozsudok otorinolaryngológa nad ceftibuténom.
- Baktericídny účinok, vysoká stabilita voči beta-laktamázam a cefalosporinázam, stabilne dobrý účinok proti streptokokom (*Str. pyogenes*, *Str. Pneumoniae*).
- Bez ťažkostí pokryje svojím spektrom účinku „fantastickú štvorku“ hlavných respiračných patogénov (*Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. Catarrhalis*).
- Výborná compliace pacienta vyplývajúca z pohodlného dávkovania (dospelí pacienti v dávke 400 mg 1-krát denne, detskí pacienti v dávke 9 mg/kg/deň 1-krát denne).
- Preniká vo vysokých koncentráciách do telesných tekutín (do efúzie stredného ucha, nosového, tracheálneho aj bronchiálneho sekrétu).
- Vynikajúca účinnosť voči širokej palete gram-negatívnych baktérii vyvolávajúcich nozokomiálne infekcie.
- Nižšie riziko celkových vedľajších reakcií oproti iným antibiotikám.
- Sekvenčná „follow on“ perorálna terapia u pacientov po parenterálnej liečbe.



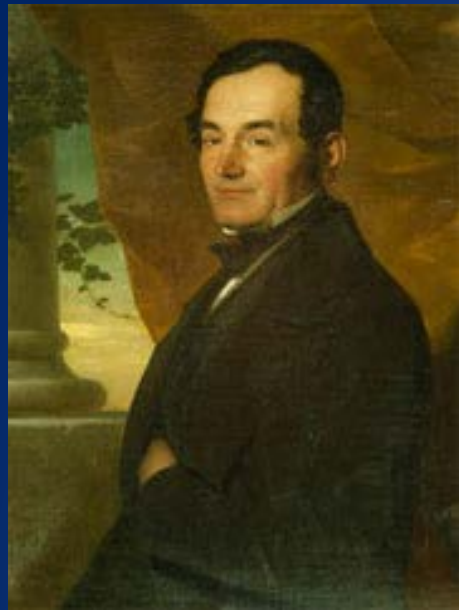
**INTER
KLINIK**

Plastická chirurgia
Stomatológia
Estetická dermatológia
Gynekológia

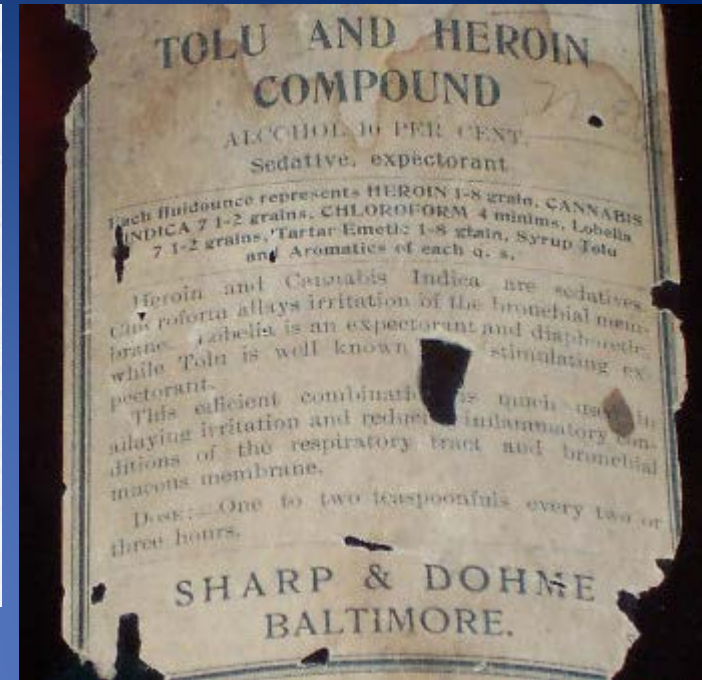
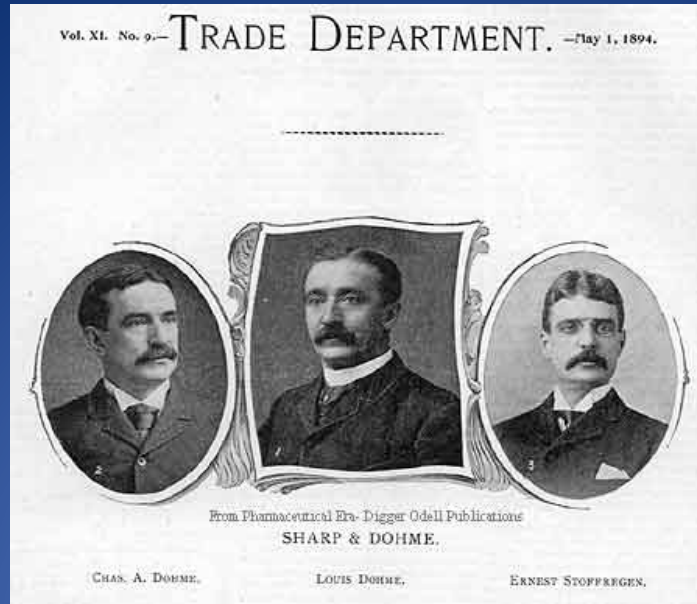
VITAL - Dietologické centrum
SPAKLINIK - Medical Spa
Cievna chirurgia
ORL - ušné, nosné, krčné

Si jediné, čo máš





Heinrich Emanuel Merck
1794 - 1855



TOLU AND HEROIN COMPOUND

Pharmacy Bottle. Tolu and Heroin compound ingredients include: Heroin, Cannabis Indica, Chloroform, Lobelia, Tartar-emitic, Syrup, Tolu, Aromatics, and Alcohol. Listed as a sedative and expectorant. Sharp and Dohme, Baltimore.

Heinrich Emanuel Merck začal s priemyslenou výrobou alkaloidov, rastlinných extraktov a iných chemikálií v roku 1827. Úspešný vývoz do Spojených štátov viedol v roku 1887 k založeniu dcérskej spoločnosti v meste New York. Neskôr, v roku 1891, vzniká pod vedením Georga Mercka, vnuka Heinricha Emanuela Mercka, spoločnosť Merck & Co. Konfiškáciou majetku po prvej svetovej vojne sa Merck & Co. stal nezávislou americkou spoločnosťou.

Firma bola založená v roku 1860 v Baltimore a v roku 1892 bola prebudovaná na najväčšieho výrobcu liečiv. Alpheus P. Sharp, who at that time conducted a pharmacy at the corner of Howard and Pratt streets, that is on the exact site of the present extensive laboratories of Sharp & Dohme. Mr. Dohme even at that early age had a pronounced liking for the drug business and he therefore accepted the position of assistant offered to him by Mr. Sharp, and thus began the association which eventually developed into the foundation of one of the most widely known firms of manufacturing pharmacists in this country. Mr. Dohme studied pharmacy in all its practical details under the skilled tutelage of Mr. Sharp, and after attending the prescribed course of lectures at the Maryland College of Pharmacy was graduated by that institution in 1857.