



# V KOMUNITĚ ZÍSKANÉ RESPIRAČNÉ INFEKČIE A RACIONÁLNE VYUŽITIE CEFALOSPORÍNOV III. GENERÁCIE

MUDr. Dagmar Kučerová  
NÚSCH, a.s. Bratislava  
v spolupráci s Richter Gedeon

# AKÚTNE RESPIRAČNÉ OCHORENIE (ARO), (ARI- ACUTE RESPIRATORY INFECTION)

Akékoľvek akútne infekčné ochorenie dýchacích ciest s teplotou alebo bez teploty ako je:

- nádcha,
- rinofaryngitída,
- tonzilitída,
- sinusitída,
- otitis media,
- laryngitída,
- tracheitída,
- bronchitída,
- bronchiolitída,
- pneumónia a bronchopneumónia



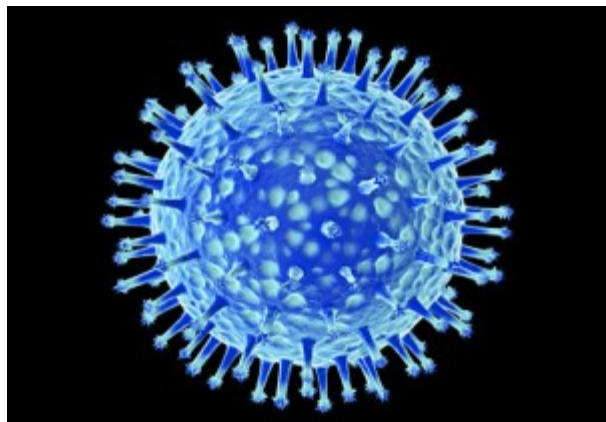
# PRÍČINY RESPIRAČNÝCH INFEKCIÍ

- Horné dýchacie cesty  
80% vírusová etiológia (chrípka-influenza, parainfluenza, RSV, adenonovírusy, rinovírusy, EBV iné respiračné vírusy) 20% bakteriálna etiológia
- 50 % práceneschopnosti
- Riziko bakteriálnej superinfekcie
- Dolné dýchacie cesty – častejšie bakteriálna etiológia



# PRÍZNAKY CHRÍPKY

- Náhly nástup
- Horúčka (nad 38°C)
- Respiračné príznaky ako kašeľ, bolesť hrdla, nádcha
- Celkové príznaky- bolesti hlavy, kĺbov, svalov a zimnica



Liečba symptomatická  
Bez ATB !!!



# KOMPLIKÁCIE CHRÍPKY

- Zápal pľúc, zápal priedušiek
- Zhoršenie existujúcich chronických ochorení
- Zápaly stredného ucha
- Zápaly prínosových dutín
- GIT
- CNS
- Úmrtie maximum (11 úmrtí) v SR - sezóna 2002/2003

**Superinfekcie,  
liečba ATB podľa citlivosti**



# AKÚTNA BRONCHITÍDA

- Diagnostika
  - ARI a kašeľ s alebo bez vykašliavania spúta menej ako 3 týždne
  - Bez klinických príznakov pneumónie
  - Purulentné spútum neznamená nevyhnutne bakteriálnu infekciu
- Sérologické vyšetrenie, stanovenie vírusov alebo spútum na kultiváciu sa spravidla nerobí rutinne [C]
- Výnimočne *Mycoplasma pneumoniae*(sezónne), *Chlamydia pneumoniae* (vzácne)
- RTG hrudníka nie je indikované pokiaľ sú prítomné nasledovné príznaky [B]:
  - Akútny kašeľ a spútum s príznakmi akútnej
  - Frekvencia srdca <100 úderov/min
  - Dychová frekvencia <24 dychov/min
  - Orálna teplota <38° C
  - Fyzikálne vyšetrenie pľúc nevykazuje známky lokálnej konsolidácie



# NAJČASTEJŠIE PATOGÉNY SPÔSOBUJÚCE BAKTERIÁLNE RESPIRAČNÉ INFEKTY

- **Akútna bronchitída + akútna exacerbácia CHOCHP**

*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae., Brahmanella catarrhalis, Staphylococcus aureus*

- **Komunitná pneumónia**

*Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Haemophilus influenzae*

- **Akútna sinusitída**

*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*



# BAKTERIÁLNE RESPIRAČNÉ INFEKČIE

## ETIOLOGICKÝ AGENS

### INFEKČIE HORNÝCH DÝCHACÍCH CIEST –

#### BRATISLAVSKÝ KRAJ PRVÝ POLROK 2012

	počet	AIB	AMC	BAC	CIP	CLI	CLR	COT	CTR	CTX	CXM	DOX	ERY	OFL	OXA	PNC	TTC
<i>Haemophilus influenzae</i>	1635	94	94	x	99	x	99	70	x	x	94	100	x	100	x	x	x
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4182	100	100			x	99	91	x	x	99	99	97	100	x	x	99
<i>Neisseria meningitidis</i>	149	x	100			x	x	41	95	86	100	x	100	x	x	x	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	3944	97	x			81	x	98	x	x	x	100	74	0	97	x	95
<i>Streptococcus agalactiae</i>	316	100	x	x	0	64	x	87	100	x	x	x	64	98	x	100	58
<i>Streptococcus betahaemolyticus</i>	252	100	x	x	x	76	x	98	99	x	x	x	71	99	x	100	89
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3302	x	100	100	100	81	100	90	x	x	100	x	75	99	x	84	93
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1474	x	x	x	x	91	100	87	100	x	x	x	89	98	x	100	94

**Zdroj HPL, sro,2012**





# BAKTERIÁLNE RESPIRAČNÉ INFEKČIE

## ETIOLOGICKÝ AGENS

### BRATISLAVSKÝ KRAJ PRVÝ POLROK 2012

#### Infekcie dolných dýchacích ciest

	počet	AIB	AMC	CFZ	CIP	CLI	CLR	COT	CTX	CXM	DOX	ERY	GEN	OFL	OXA	PNC	TTC
Escherichia coli	100	81	x	38	80	x	x	85	91	89	x	x	97	x	x	x	78
Haemophilus influenzae	188	98	88	100	100	x	97	74	x	86	x	x	0	x	x	x	0
Klebsiella oxytoca	27	85	x	x	100	x	x	100	96	100	x	x	100	x	x	x	96
Moraxella catarrhalis	95	100	100	x	100	x	100	89	x	100	98	92	x	100	x	x	100
Neisseria meningitidis	11	x	x	x	45	x	x	36	100	x	x	x	x	x	x	x	x
Staphylococcus aureus	168	93	x	0	90	72	x	94	x	x	100	66	85	x	93	x	86
Streptococcus pneumoniae	47	x	x	x	x	78	x	87	x	x	x	72	x	100	x	84	87
Klebsiella pneumoniae	54	77	x	63	70	x	x	74	79	80	x	x	75	x	x	x	74

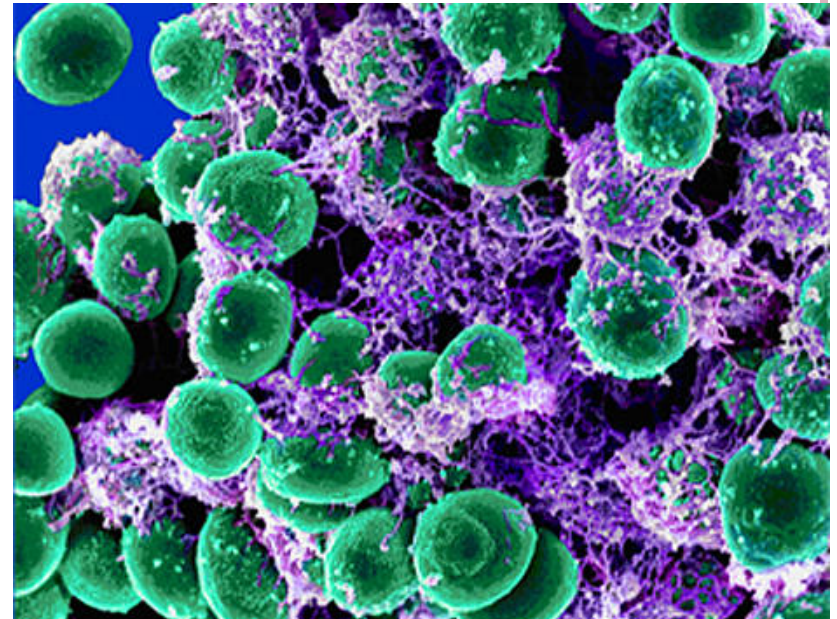
**Zdroj HPL, sro,2012**



# KOMUNITNÉ PATOGÉNY

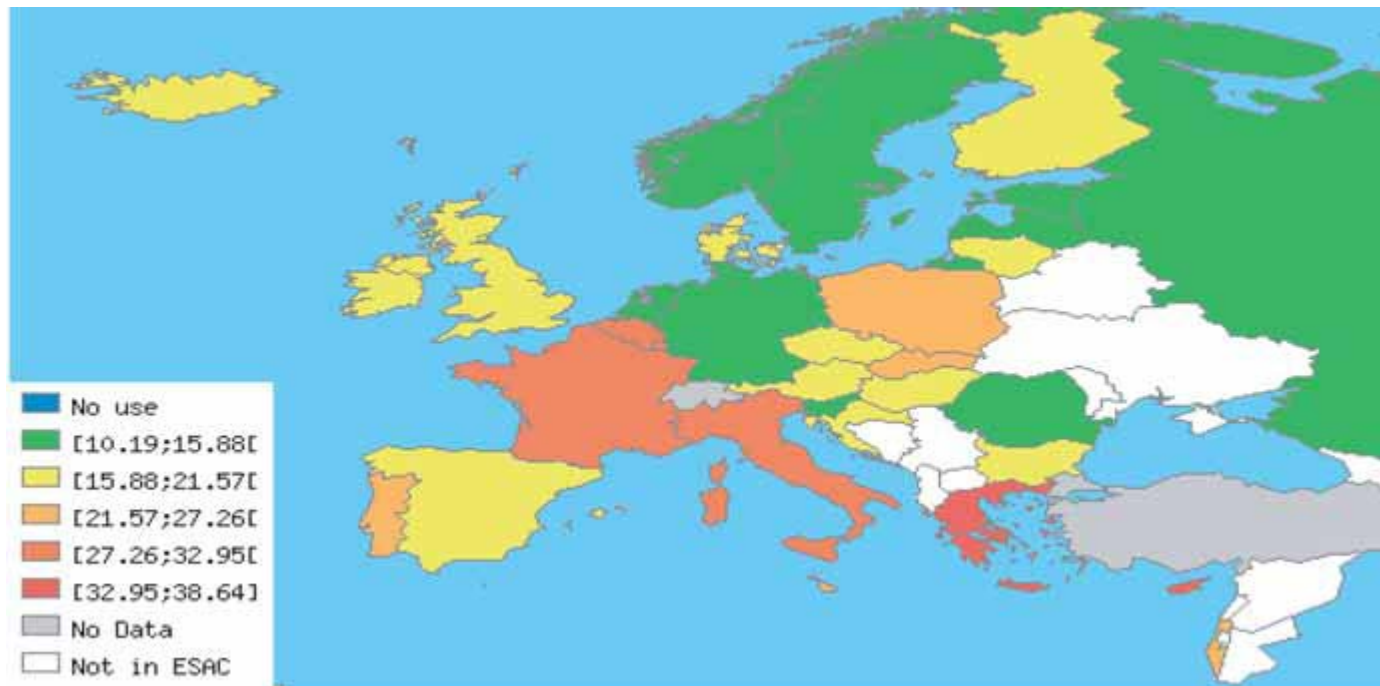
## REZISTENCIA

- *Streptococcus pneumoniae*  
rezistentný na PNC a makrolidy
- *Haemophilus influenzae*  
rezistentný na ampicilín
- *Neisseria gonorrhoeae*  
rezistentná na PNC, chinolóny, tetracyklín
- *Staphylococcus aureus*  
rezistentný na meticilín



# WHO: THE EVOLVING THREAT OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OPTIONS FOR ACTION

**Total antibiotic use in ambulatory  
care in 32 countries in 2009 is  
expressed in defined daily doses per  
1000 inhabitants  
per day (DID).**



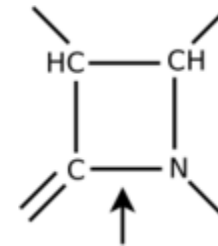
**[http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf)**



# CEFIXIME

## Betalaktámové ATB

- Betalaktámový kruh, jeho celistvosť je podmienkou účinnosti



- **Rozdelenie betalaktámových ATB:**

**Penicilíny** - prirodzené, biosyntetické, polysyntetické

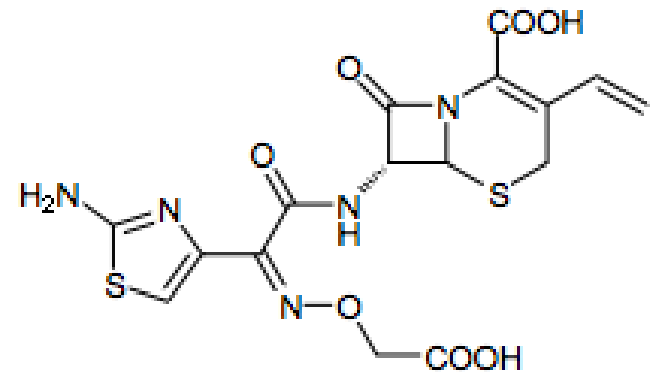
**Cefalosporíny**- I, II, III IV. generácie

**Netypické betalaktámové antibiotiká**

monobaktámy

karbapenémy

**Inhibítory betalaktamáz**



Cefixim

# CEFIXIM

## Cefalosporín III. generácie

### Cefalosporíny

- Sú v súčasnosti najrozšírenejšie ATB.  
Delíme ich do štyroch generácií:
  - I. cefalexín, cefazolín, cefalotín, cefadroxil, cefaklor,
  - II. cefamandol, cefuroxím
  - III. cefixim, cefpodoxím, ceftibutén  
cefotaxím, cefoperazón, ceftazidím,
  - IV. cefpirom, cefepim, cefoxitín
- Spektrum účinku sa zvyšuje, I. generácia viac G+, II. G+ a G-, niektoré, III. viac G-, IV. širokospektrálna
- Majú betalaktámový kruh, krytý postrannými reťazcami-  
stabilita voči pôsobeniu betalaktamáz



# CEFALOSPORÍNY

G+

G-



I. generace



II. generace



III. generace

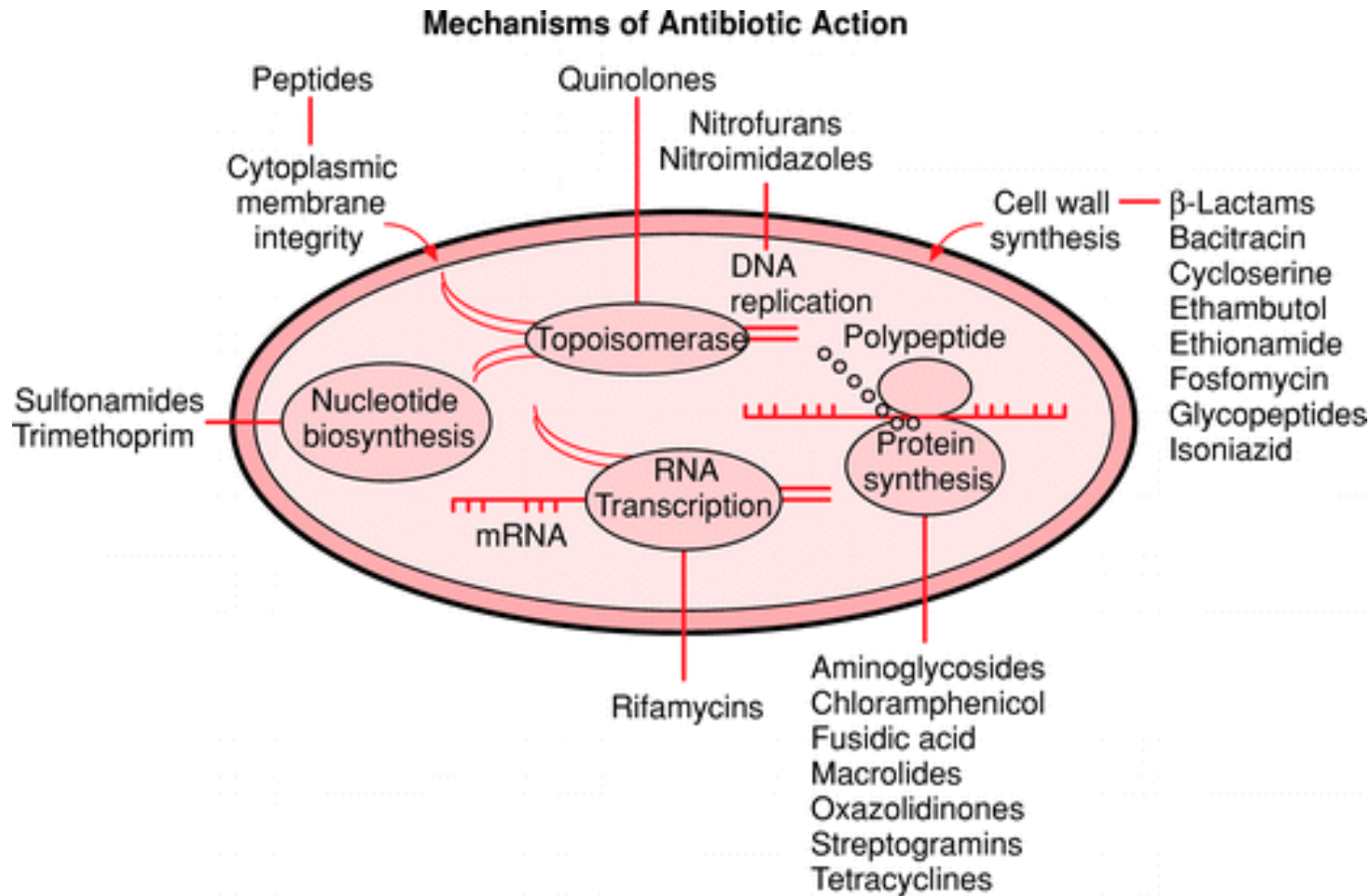


IV. generace



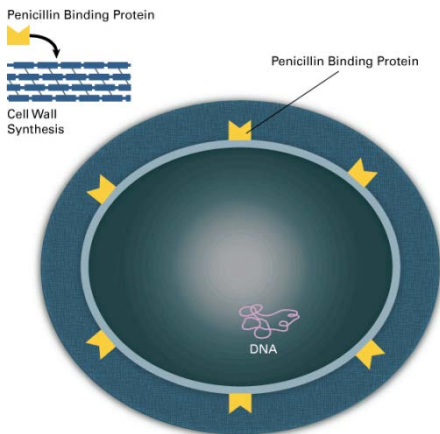
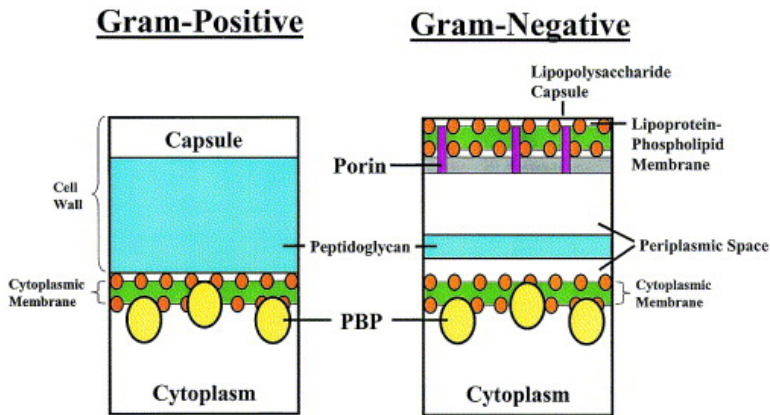
# CEFIXIM

## Mechanismus účinku



# CEFIXIM

## Mechanizmus účinku



- Baktericídne
- Inhibícia enzymatických reakcií potrebných pre stabilitu bunkovej membrány
- Väzba sa na PBP-špecifická proteíny viažuce penicilín
- Inhibícia syntézy bunkovej steny
- Aktivujú sa autolytické enzýmy
- Poškodenie a usmrtenie baktérie





# SPEKTRUM ÚČINNOSTI CEFIXIMU

Respiračné patogény Gramnegatívne	Respiračné patogény Grampozitívne	Patogény UGT Gramnegatívne	Patogény GIT Gramnegatívne
<b>Hemophilus influenzae</b>	<b>Streptococcus pneumoniae (MS)*</b>	<b>Neisseria gonorrhoe</b>	<b>Salmonella sp.</b>
<b>Moraxella catarrhalis</b>	<b>Streptococcus pyogenes</b>	<b>Escherichia coli**</b>	<b>Shigella</b>
<b>Klebsiella pneumoniae**</b>		<b>Proteus sp.</b>	<b>Escherichia coli**</b>
<b>Hemophilus parainfluenzae</b>		<b>Klebsiella sp.</b>	<b>Proteus</b>

**\*Miera rezistencie Streptococcus pneumoniae je v Česku, Rakúsku, Nemecku, Taliansku a UK nízka.**

**\*\*Kmene produkujúce betalaktamázy so širokým spektrom (ESBL) môžu byť rezistentné voči cefalosporínom aj napriek citlivosti in vitro.**



# CEFIXIM

## Rezistentné mikroorganizmy

### Dedične rezistentné organizmy

#### Gram-pozitívne aeróbne organizmy

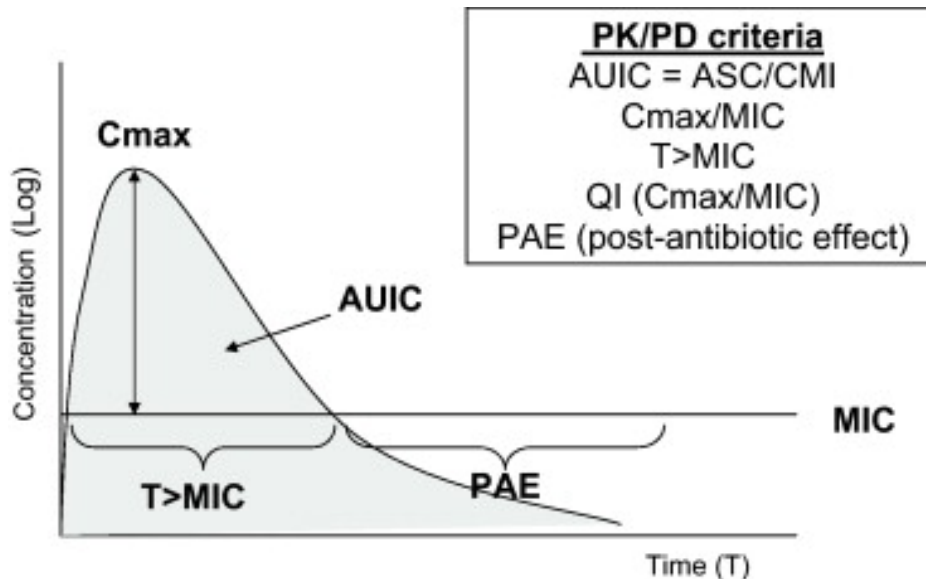
- *Enterococcus spp.*
- *Staphylococcus spp.*
- *Streptococcus pneumoniae* (ak je stredne citlivý alebo rezistentný voči penicilínu)

#### **Gram-negatívne aeróbne organizmy**

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Chlamydia spp.*, *Chlamydophila spp.*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma spp.*



## Farmakokinetické a farmakodynamické parametre potrebné pre účinnosť betalakámových ATB

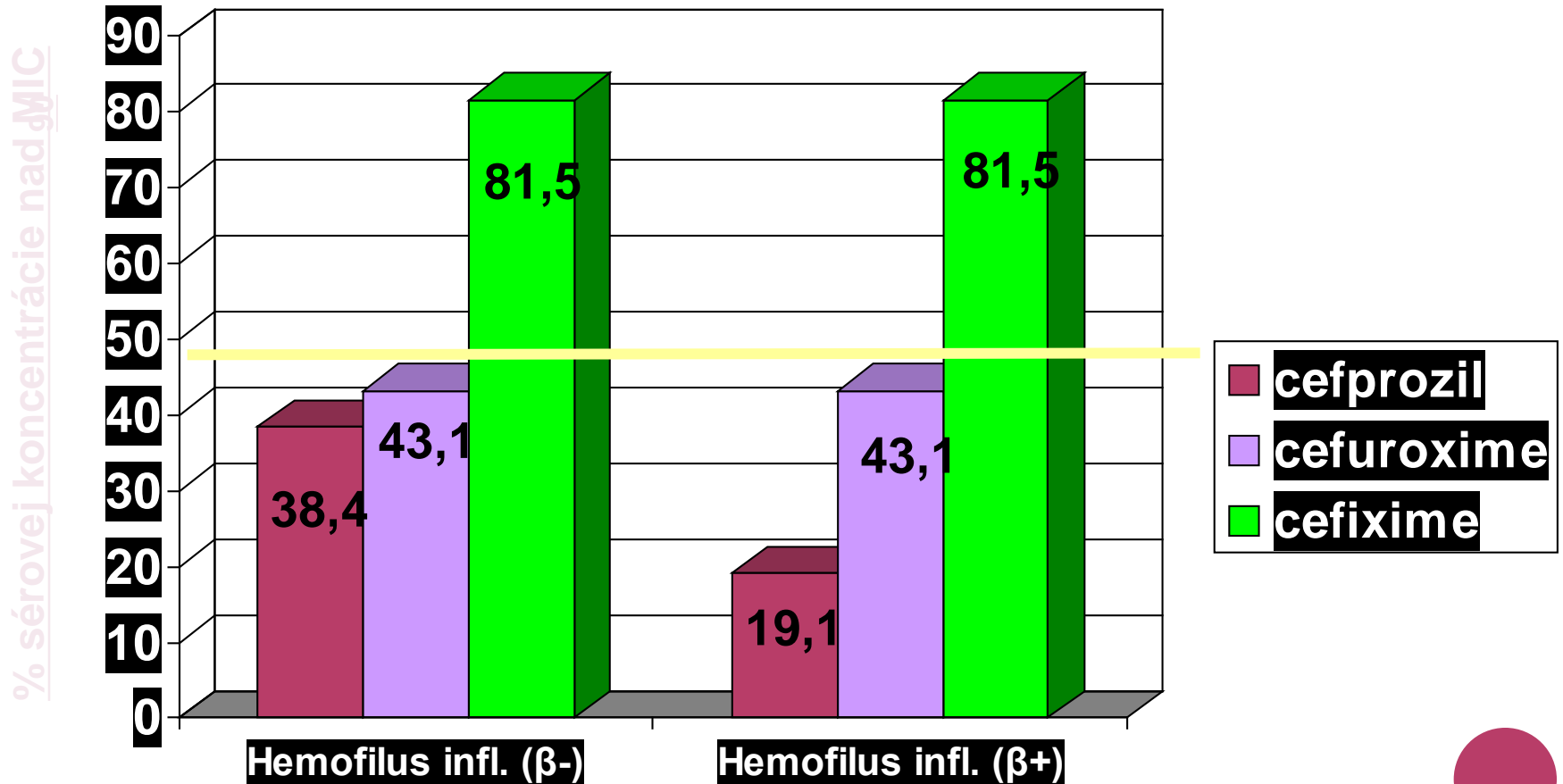


- Porovnanie používaných ATB v liečbe respiračných infekcií

Cefixim 1x 400 mg

- *Str. pneumoniae* 48,1%
- *Klebsiella pn.* 81,5%
- *Moraxella catharalis* 64,8%
- *Haemophilus influenzae* 81,5%

# POROVNANIE ČASU SÉROVEJ KONCENTRÁCIE B-LAKTÁMOVÝCH ANTIBIOTÍK NAD MIC<sub>90</sub> *H.INFLUENZAE*



# CEFIXIM

## Farmakokinetika

- Po perorálnom podaní tabl. sa vstrebe asi 50 %, príjem potravy neovplyvňuje vstrebávanie.
- Približne 65 % cefiximu väzba na sérové proteíny.
- Polčas vylučovania cefiximu je 2-4 hodiny nezávisle od dávky a liekovej formy.
- Približne 10 až 20 % z 200-400 mg perorálnej dávky cefiximu sa vylučuje v nezmenenej forme do moču v priebehu 24 hodín.
- Koncentrácie cefiximu boli nájdené v nasledujúcich tkanivách: tonzily, pľúcne tkanivo, spútum, výtok z ucha, žlč dávke).



# CEFIXIM

## Indikácie

- **infekcie horných dýchacích ciest,**
- **ORL infekcie (zápal stredného ucha)**
- **infekcie dolných dýchacích ciest,**
- infekcie obličiek a močových ciest,
- infekcie žlčových ciest,
- akútna gonoroická uretritída.



# Uplatnenie pri liečbe akútnej otitídy

Slovensko

Odporúčania

**Zásady racionálnej antibiotickej liečby respiračných infekcií- IV. Prepacované vydanie, 2006 (Respiro2-2006)**

- **Penicilín, makrolidy, kotrimoxazol**
- **Aminopenicilín, makrolidy, cef. 2 generácie**
- **Aminopenicilín, Aminopenicilín + inhibítor betalaktamázy, makrolidy, cef. 2 generácie**
- **J Pediatr.1991 Jul;119(1 Pt 1):117-22.**
- **Cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media.**
- Johnson CE, Carlin SA, Super DM, Rehmus JM, Roberts DG, Christopher NC, Whitwell JK, Shurin PA.



- Drugs, 1991;42 Suppl 4:30-2.
- **Efficacy and tolerability of cefixime in otitis media. A multicentre study in over 25,000 children.**
- Účinnosť a tolerancia u 25 863 detí s akútnym zápalom ucha
- cefixime 8 mg/kg 1 x denne 10 dní
- 86% vyliečení alebo zlepšení
- 9.4% NÚ.





# Uplatnenie pri liečbe akútnej sínusitídy

## Odporúčania EPOS 2007 pre primárnu prax

**EPOS 2007** – 137 stranový dokument panelu európskych expertov „European Position paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps“ (Rhinology, 2007)

- Baktérie spôsobujú asi 60 % akútnych sínusitíd
- Väčšina prípadov sa vylieči aj bez ATB liečby (82 % s ATB vs 69 % bez ATB)
- Najčastejšie sa z maxilárnych dutín izolujú:
  - **Streptococcus pneumoniae**
  - **Haemophilus influenzae**
  - **Moraxella catarrhalis** (najmä u detí)
  - **Streptokoky** , **Staphylococcus aureus** a anaeróby spôsobujú zanedbateľné percento infekcií



# Uplatnenie pri liečbe akútnej exacerbácie CHOPCH

- **ERS TASK FORCE IN COLLABORATION WITH ESCMID**  
**Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections**
- **Podľa závažnosti exacerbácie**
- **PNC, TTC**
- **Amoxicilín + klavulanát**
- **Ciprofloxacín (*ak Ps. aeruginosa*)**
- **Alternatíva Levofloxacin, Moxifloxacín**
- **2-3. generačný cefalosporín + chinolóny**

Eur Respir J 2005; 26: 1138–1180



# Uplatnenie pri liečbe komunitnej pneumónie

- **Zásady racionálnej antibiotickej liečby respiračných infekcií- IV. Prepracované vydanie, 2006 (Respiro2-2006)**
- Potencovaný aminopenicilín
- Pri alergii makrolid
- Pri vykultivovaných patogénoch- podľa citlivosti
  
- Ak zlyhanie liečby po 48-72 hodinách zmena ATB
- *Am Fam. Physician* 2006 Feb 1;73(3):442-450.



# ERS TASK FORCE IN COLLABORATION WITH ESCMID

## GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ADULT LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

- Penicilín G (+- makrolid)
- Aminopenicilín (+- makrolid)
- Co-amoxiclav (+-makrolid)
- 2- 3 gener. cefalosporín (+-makrolid)
- Alternativa: levofloxacin, moxifloxacin

Eur Respir J 2005; 26: 1138–1180



# Čo treba ešte vedieť o cefixíme

- Použitie v tehotenstve možné v indikovaných prípadoch, cefixím nie je teratogénny pre zvieratá, nie sú štúdie na ľuďoch

## Odporúčanie B

- Interakcie s inými liekmi: neexistujú závažné interakcie
- pozor pri používaní s: kumarínmi- warfarin-  
zvýšenie účinku
- furosemid- zhoršenie obličkových funkcií u pacientov s ochorením obličiek
- **Nežiadúce účinky**: hnačka, exantém.



# The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients

## ○ A Literature Review

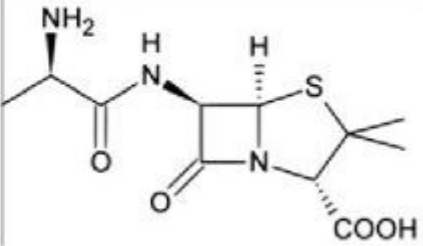
James D. Campagna, MD; Michael C. Bond; Esteban Schabelman; Bryan D. Hayes

Authors and Disclosures

Posted: 05/28/2012; J Emerg Med. 2012;42(5):612-620. © 2012 Elsevier Science, Inc.

- **Conclusions** Although a myth persists that approximately 10% of patients with a history of penicillin allergy will have an allergic reaction if given a cephalosporin, **the overall cross-reactivity rate is approximately 1% when using first-generation cephalosporins or cephalosporins with similar R1 side chains.** However, a single study reported the prevalence of cross reactivity with cefadroxil as high as 27%. For penicillin-allergic patients, the use of third- or fourth-generation cephalosporins or cephalosporins with dissimilar side chains than the offending penicillin carries a negligible risk of cross allergy.

Medscape

Penicillin	Cephalosporins That Cross React	Common R1 Side Chain
Amoxicillin Ampicillin	Cefaclor† Cefadroxil* Cefatrizine* Cefprozil† Cephalexin* Cephradine*	

Source: Jrl Emerg Med © 2012 Elsevier, Inc

# ZÁVERY I.

- Cca 80 % infekcií horných dýchacích ciest spôsobujú vírusy a nevyžadujú ATB liečbu
- Infekcie dýchacích ciest vyžadujúce ATB spôsobujú najčastejšie *Streptococcus. pn.*, *Moraxella catharalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* ale aj *stafylokoky* a atypické mikroorganizmy
- Liečba akútnej bakteriálnej respiračnej infekcie má zohľadňovať farmakokinetické aj farmakodynamické vlastnosti ATB- PK/PD modeling – účinnosť a zabránenie vzniku rezistencie
- Bezpečnosť, kompliance pacienta, ekonomický aspekt



## Závery II- možnosti použitia cefiximu pri respiračných infekciách

- Uplatnenie má pri liečbe otitis media
- Nie je liekom prvej voľby pri tonzilitídach- PNC
- Je alternatívnou liečbe pri nazofaryngitídach
- Liekom voľby pri akútnych exacerbáciach chronickej bronchitídy
- Liečba pneumónie pri *G-*, *Klebsiella pn.*, *Moraxella catharalis*, *Haemophilus influenzae* alebo liečba v kombinácii, alebo sekvenčná liečba po i.v. liečbe





Ďakujem za pozornosť



# AKÚTNA BRONCHITÍDA

- Diagnostika
  - ARI a kašeľ s alebo bez vykašliavania spúta menej ako 3 týždne
  - Bez klinických príznakov pneumónie
  - Purulentné spútum neznamená nevyhnutne bakteriálnu infekciu
- Sérologické vyšetrenie, stanovenie vírusov alebo spútum na kultiváciu sa spravidla nerobí rutinne [C]
- RTG hrudníka nie je indikované pokiaľ sú prítomné nasledovné príznaky [B]:
  - Akútny kašeľ a spútum s príznakmi akútnej
  - Frekvencia srdca  $<100$  úderov/min
  - Dychová frekvencia  $<24$  dychov/min
  - Orálna teplota  $<38^{\circ}$  C
  - Fyzikálne vyšetrenie pľúc nevykazuje známky lokálnej konsolidácie

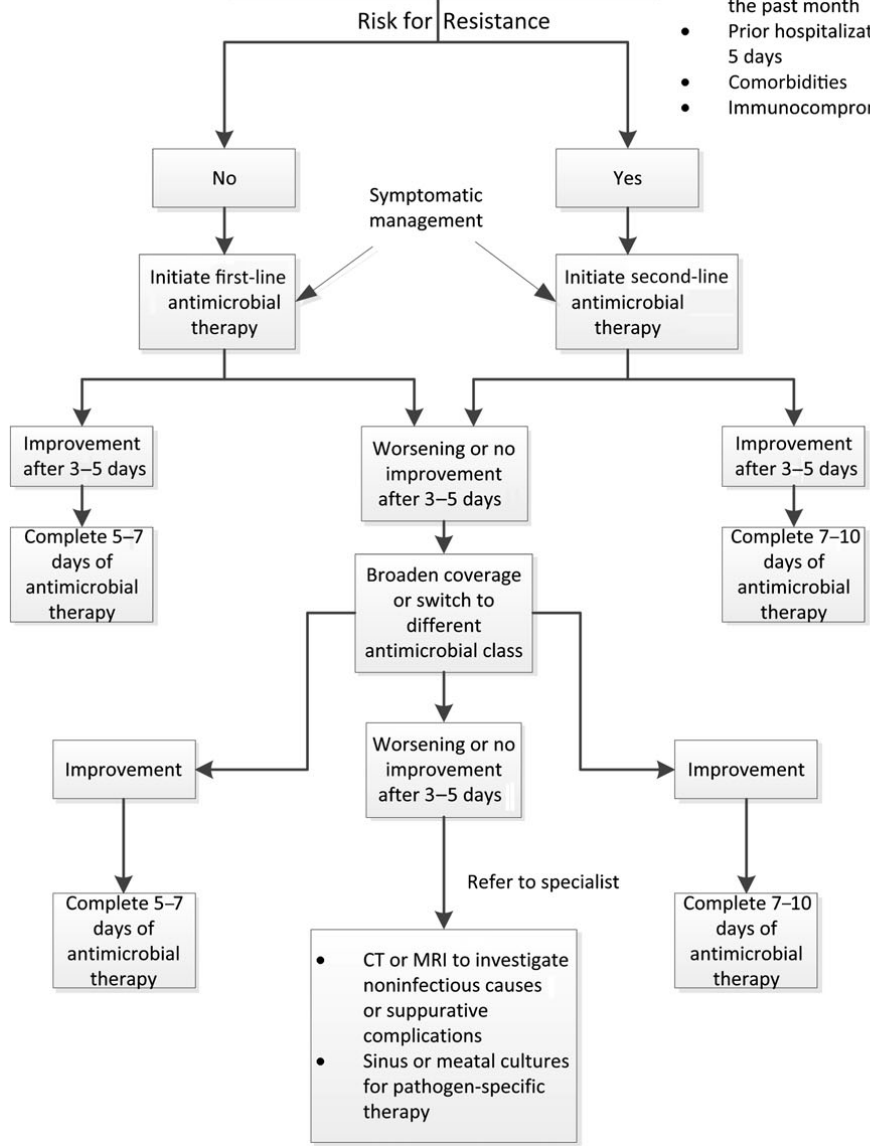


- Autoři popisují svoje zkušenosti s využitím cefiximu, perorálního cefalosporinu třetígenerace, u recidivujících a protrahovaných sinusitid. Soubor pacientů tvořilo 17 dospělých a pět dětí, z nichž většina byla před podáním cefiximu léčena několika antibiotiky. Patogenní mikrobiální agens bylo zjištěno jen u čtyř pacientů, a to *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. V ostatních případech byla kultivace z punktátů negativní nebo obsahovala tzv. fyziologickou flóru - nejčastěji *Str. viridans*. V žádném případě nebyl jako etiologické agens prokázán zlatý stafylokok, na který je cefixim neúčinný. Průměrná doba léčby cefiximem byla osm dní, úspěšnost léčby 100%. V případě putridním empyémů čelistních dutin a odontogenních sinusitid se velmi osvědčila kombinace cefiximu s celkovou a lokální léčbou metronidazolem. Získané poznatky umožňují doporučit cefixim jako účinné antibiotikum pro léčbu úporných nebo recidivujících sinusitid vyvolaných citlivými mikroby.



Signs & Symptoms either:  
 a) Persistent & not improving ( $\geq 10$  days);  
 b) Severe ( $\geq 3-4$  days); or  
 c) Worsening or "double-sickening" ( $\geq 3-4$  days)

- Risk for antibiotic resistance
- Age  $< 2$  or  $> 65$ , daycare
  - Prior antibiotics within the past month
  - Prior hospitalization past 5 days
  - Comorbidities
  - Immunocompromised



Second- and third-generation oral cephalosporins are no longer recommended for empiric monotherapy of ABRS due to variable rates of resistance among *S. pneumoniae*. Combination therapy with a third-generation oral cephalosporin (cefixime or cefpodoxime) plus clindamycin may be used as second-line therapy for children with non-type I penicillin allergy or from geographic regions with high endemic rates of PNS *S. pneumoniae* (weak, moderate).



# CEFIXIME

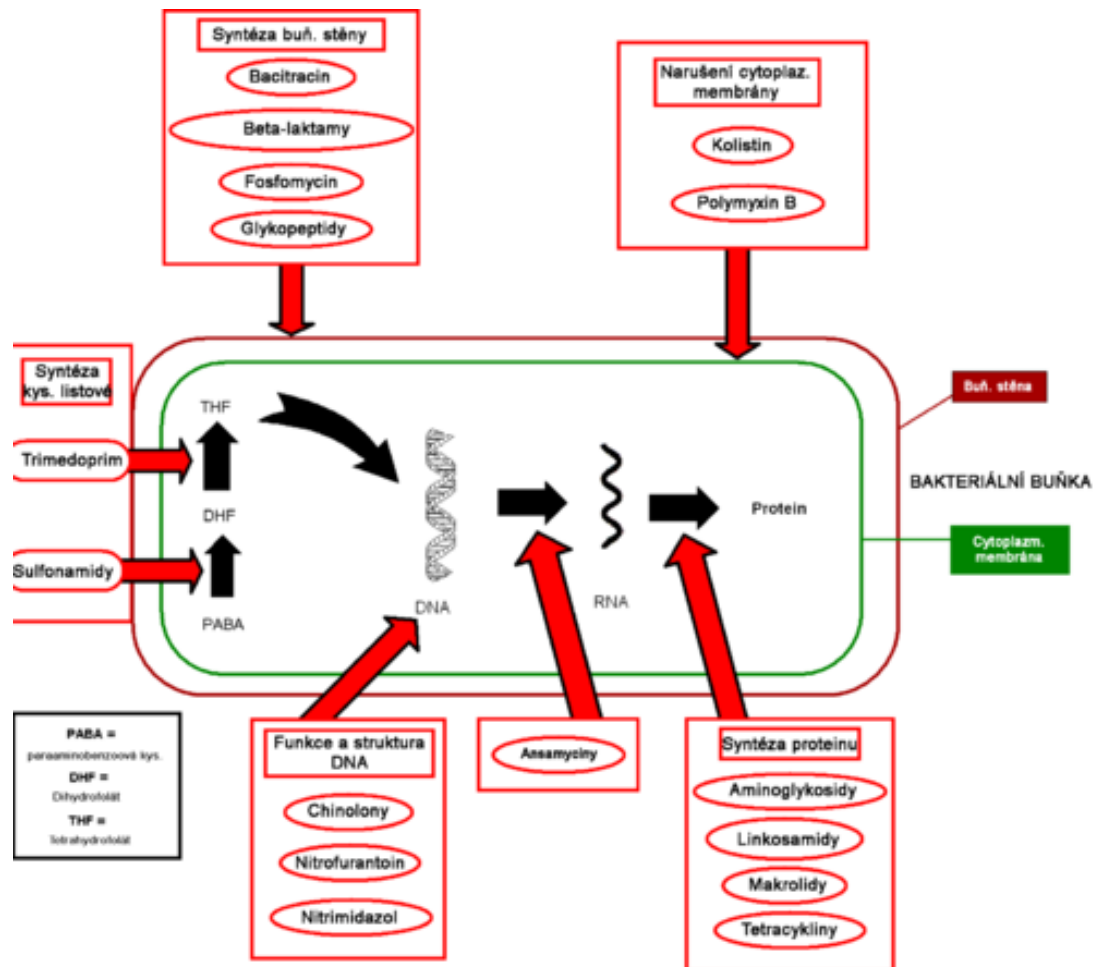
## Farmakokinetika

- Po perorálnom podaní tabl. sa vstrebe asi 50 %, príjem potravy neovplyvňuje vstrebávanie.
- Približne 65 % cefixímu väzba na sérové proteíny.
- Polčas vylučovania cefixímu je 2-4 hodiny nezávisle od dávky a liekovej formy.
- Približne 10 až 20 % z 200-400 mg perorálnej dávky cefixímu sa vylučuje v nezmenenej forme do moču v priebehu 24 hodín.
- Po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg cefixímu sa dosiahnu koncentrácie v moči dlhšie ako 24 hodín, ktoré sú vyššie, ako je hodnota minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) vnímavých patogénov.
- Koncentrácie cefixímu boli nájdené v nasledujúcich tkanivách: tonzily, pľúcne tkanivo, spútum, výtok z ucha, žlč dávke).
- Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa metabolizmu cefixímu.



# CEFIXIME

## Mechanismus účinku



# CEFIXIME

## Spektrum bakteriálneho účinku

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Str. agalactiae*
- *H. parainfluenzae*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Proteus mirabilis*
- *Klebsiella oxytoca*,
- *Pasteurella multocida*
- *Salmonella spp.*
- *Shigella spp.*
- *Serratia marcescens*
- *Str. pyogenes*
- *Haemophilus influenzae*
- *Branhamella catarrhalis*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter sp.*
- *Providencia spp.*
- *Citrobacter amalonaticus*
- *Citrobacter diversus*