

# CEFTAROLIN

Blanka Horová  
Oddělení klinické mikrobiologie  
Nemocnice Na Bulovce, Praha

# CEFTAROLIN

= aktivní metabolit **CEFTAROLIN FOSAMILU**

nový cefalosporin s rozšířeným spektrem účinku :

- na **AKUTNÍ** bakteriální infekce kůže, měkkých tkání

- na Gram pozitivní koky :

*Staphylococcus aureus* produkující TSST-1 ✓ PVL ✓

MRSA ✓

*Streptococcus pneumoniae* ✓ R nebo I k PNC

- na komunitně získané PNEUMONIE bakteriální

- Respirační bakterie :

*Haemophilus influenzae* ✓ *Moraxella catarrhalis* ✓

*Staphylococcus aureus* ✓ *Streptococcus pyogenes* ✓

- na Gram - negativní bakterie !!! vyjma kmenů

produkcí širokospektrové betalaktamázy ESBL,  
AmpC betalaktamázu a karbapenemázu

- renálně vylučovaný cefalosporin

# Ceftarolin - nový cefalosporin

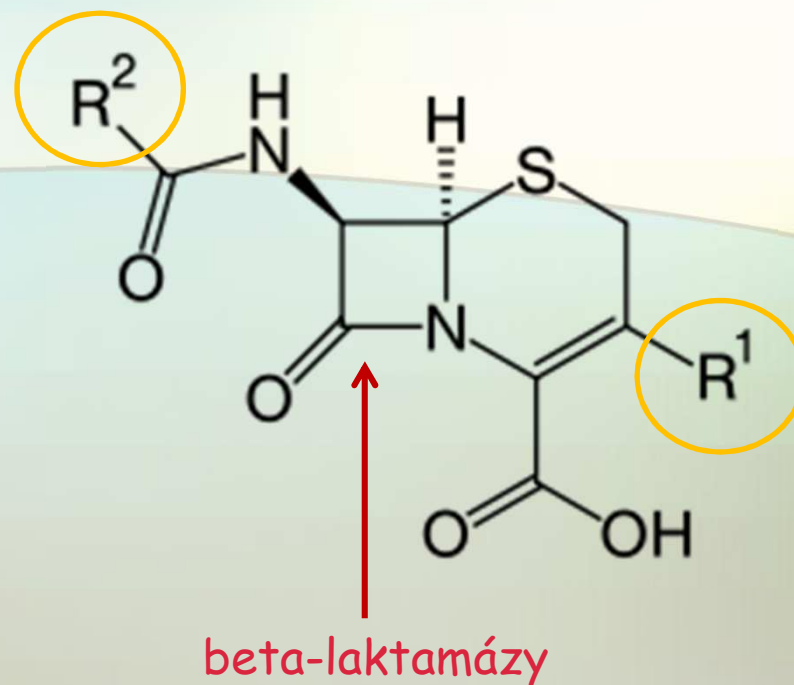
1945 - produkt houby *Cefalosporinum acremonium*

(Guiseppe Brotsu - Sardine);

dnes výlučně synteticky

základem je

kyselina 7-aminocefalosporanová



substitucí R1 a R2 vznikají nové preparáty cefalosporinů

# Ceftarolin - nový cefalosporin

## I. generace

- dobrý účinek na Gram-pozitivní mikroorganismy

## II. generace

- vyrovnané spektrum s převahou na Gram-negativní t.

## III. generace

- účinek na Gram-negativní tyčinky +  
protipseudomonádová aktivita

## IV. generace

- má molekulu tvaru zwitterion - bipolární náboj →  
rychlý průnik do mikrobiálních buněk,  
rozpustnost ve vodě

## V. generace

- unikátní vazba na PBP2a → účinnost na MRSA

**CEFTAROLIN**

# Nejnovější preparáty cefalosporinů

mezi něž patří **CEFTAROLIN**, nejenom, že zahrnují vlastnosti všech generací a rozšiřují antibakterální spektrum, ale

„Představují počátek strategie, která přebírá farmakokinetické principy pro optimalizaci antiinfekční terapie“

Prof. Jeffery L. Blumer,  
Children's Hospital Cleveland  
Ohio, USA



# Požadavek na moderní ATB léčbu

Léčba dvojitě optimalizovaná



Rozvaha záleží na:

1. mikrobiologické interpretaci
2. farmakologických parametrech

S cílem:

optimalizovat léčbu u konkrétního pacienta  
zabezpečit eradikaci patogenů  
spolehlivě předpovědět klinický efekt  
předcházet indukci R po dobu léčby  
minimalizovat vedlejší účinky  
usměrňovat náklady na léčbu

# FARMAKOLOGICKÉ PARAMETRY LÉČBY

## PK / PD

### FARMAKOKINETIKA (PK)

= pohyb antiinfektiva v organismu  
rychlost vstřebávání  
resorbce po podání  
distribuce dosažené koncentrace  
metabolismus  
způsob a rychlost vylučování

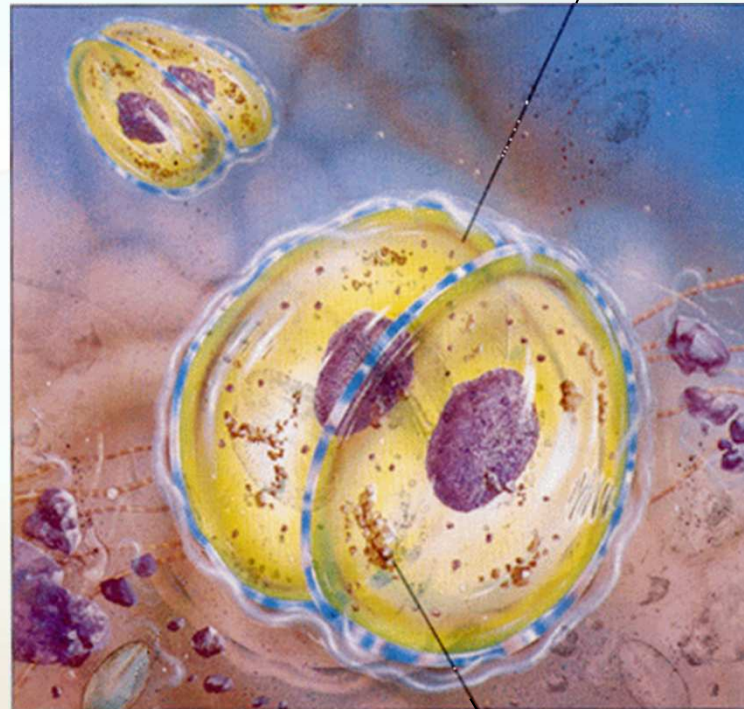
### FARMAKODYNAMIKA (PD)

= mechanismus působení na  
mikroorganismus

cidie  
působení na fázi růstu mikroba  
závislost na koncentraci atb  
rychlost účinku  
velikost inokula  
postantibiotický efekt

# Mechanismus hypotézy působení ceftarolinu

inhibice syntézy stěny



vazba na esenciální PBP, včetně

PBP<sub>2a</sub>, jejich syntéza řízena *megA*  
genem- typické pro kmeny (MRSA)  
alterovaného PBP (STPN)

průnik  
krypticita

+ následná inhibice syntézy buněčné stěny bakterie  
(topoizomerázy)



# Mechanismus hypotézy působení ceftarolinu

farmakodynamika

cidie	působení na mikroby		koncentrační závislost
	množící se	klidové	
++++	++++	-	+

rychlost účinku	velikost inokula	PAE	
		G +	G -
++	+++	++	-

# Mechanismus hypotézy působení ceftarolinu



kontinuální hladina

# Co má lékař znát při rozhodnutí o aplikaci nového antibiotika

1. antibakteriální spektrum
2. stupeň účinnosti v mezích spektra
3. farmakokinetické vlastnosti
4. výsledky léčení při klinických hodnoceních
5. snášlivost, toxicitu, nežádoucí účinky
6. cenu léku

# Antibakterální účinnost ceftarolinu in vitro (Stoeckel)

*Haemophilus influenzae, H. parainfl.*

*Neisseria, Moraxella*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus pneumoniae*

*Shigella, Salmonella, E.coli*

*Morganella morganii*

*Staphylococcus aureus*

MRSA

*Klebsiella pneumoniae, K. oxytoca*

*Serratia*

*Citrobacter freundii, Proteus spp.*

*Klebsiella oxytoca typ K1, Enterobacter cloacae*

*Acinetobacter baumannii*

*Burkholderia*

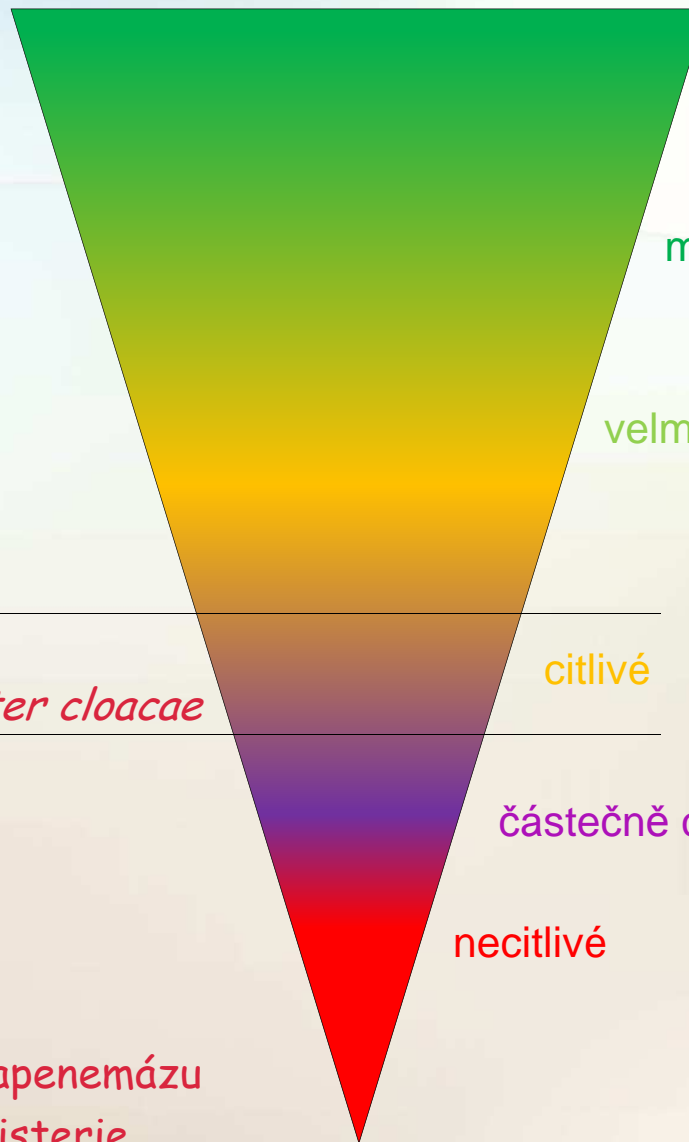
Enterokoky

*Pseudomonas aeruginosa*

*Stenotrophomonas maltophilia*

kmeny produkující ESBL, AmpC, karbapenemázu

chlamydie, legionelly, mykoplasmata, listerie



mimořádně citlivé

velmi citlivé

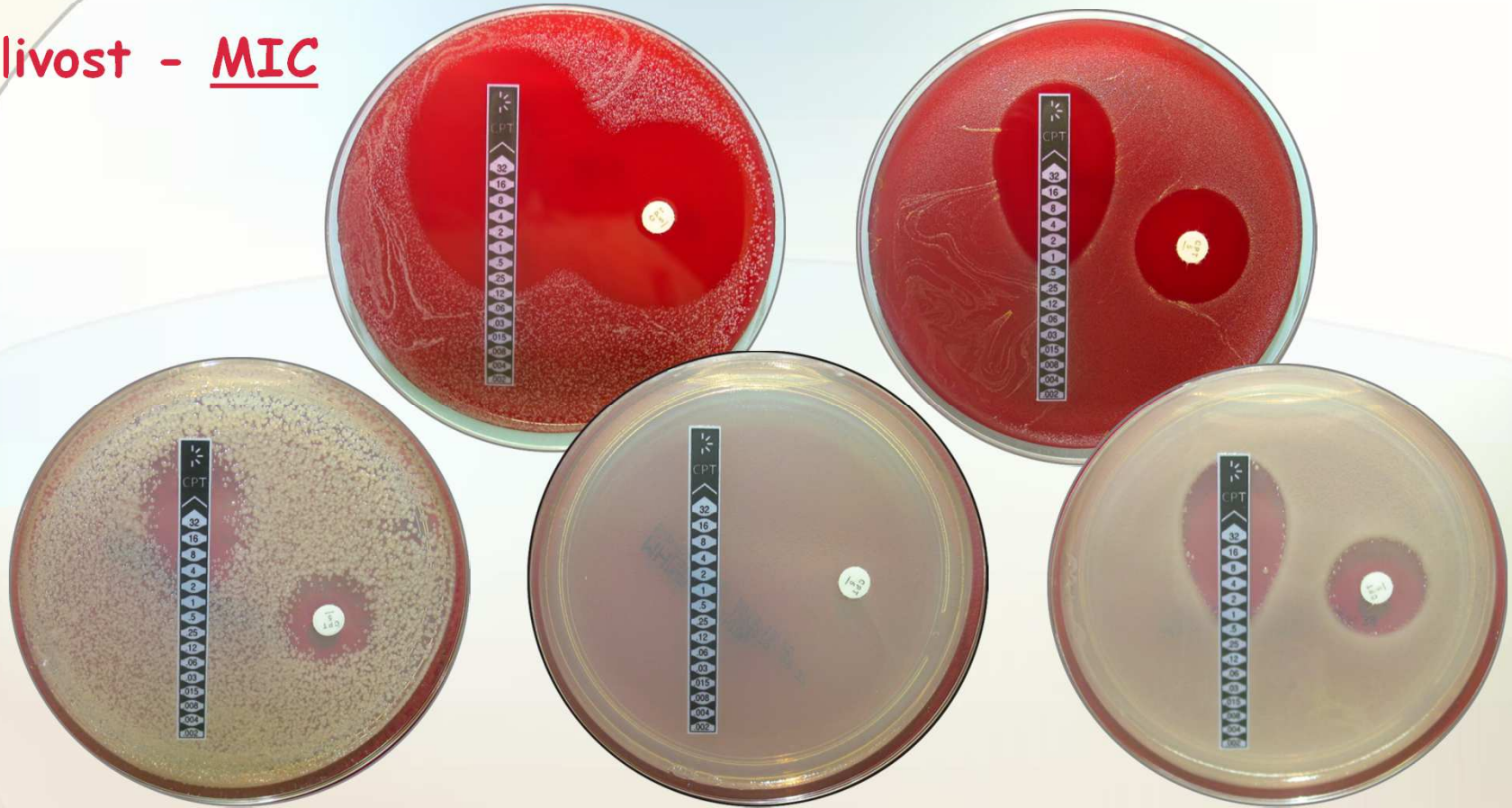
citlivé

částečně citlivé

necitlivé

# Faktory pro klinická rozhodnutí

## 1. citlivost - MIC



breakpointy: stafylokoky 1 streptokoky 0,25 hemofily 0,05 enterobakterie 0,5

## 2. „kill ratio“

- inhibiční koeficient = poměr nejvyšší dosažené hladiny v krvi 2 a více  
MIC

➡ žádoucí pro eradikaci patogena

# Studie

## Ceftaroline Increases Membrane Binding and Enhances the Activity of Daptomycin against Daptomycin-Nonsusceptible Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus in a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model

Brian J. Werth, George Sakoulas, Warren E. Rose, Joseph Pogliano, Ryan Tewhey and Michael J. Rybak  
*Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57(1):66. DOI: 10.1128/AAC.01586-12.  
Published Ahead of Print 15 October 2012.

## Single- and Multiple-Dose Study To Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ceftaroline Fosamil in Combination with Avibactam in Healthy Subjects

Todd A. Riccobene, Sheng Fang Su and Douglas Rank  
*Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57(3):1496. DOI: 10.1128/AAC.02134-12.  
Published Ahead of Print 7 January 2013.

## Pharmacodynamics of Ceftaroline against Staphylococcus aureus Studied in an *In Vitro* Pharmacokinetic Model of Infection

Alasdair P. MacGowan, Alan R. Noel, Sharon Tomaselli and Karen E. Bowker  
*Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57(6):2451. DOI: 10.1128/AAC.01386-12.  
Published Ahead of Print 4 March 2013.

## Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity

Donald Biek<sup>1\*</sup>, Ian A. Critchley<sup>1</sup>, Todd A. Riccobene<sup>2</sup> and Dirk A. Thye<sup>1</sup>

*J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 4: iv9–16  
doi:10.1093/jac/dkq251

Žemličková H. *Aktivita ceftarolinu in vitro vůči izolátům vyvolávajícím komplikované infekce kůže a měkkých tkání v České republice v roce 2012.* *Remedia* 2012; 22: 358–362.

**Aktivita ceftarolinu *in vitro* vůči izolátům vyvolávajícím komplikované infekce kůže a měkkých tkání v České republice v roce 2012**

# FARMAKOKINETIKA CEFTAROLINU

Distribuce:	20% vazba na bílkoviny
Poločas eliminace:	2-3 hodiny
Dávkování:	2 x denně
Dávka:	600 mg v 60 min. infuzi
Distribuční objem:	po dávce 600 mg je 20,3 l (cefalosporiny mají 10-25 l)
Vylučování:	88% - ledvinami 2% - stolicí 0 - metabolizace játry

# CEFTAROLIN

obchodní název ZINFORO

říjen 2010 zaregistrován FDA, v září 2012 EMA schválen pro i.v. léčbu

1 ampule ceftarolinum fosamilum monohydricum

600 mg

i.v. jako infuze 60 min. / 250 ml infuzní vak

po 12 hodinách

do 14 dnů léčby

Cena : 11 487,54 Kč marží a DPH

nežádoucí účinky: dle zkušeností kontrolovat Coombsův test

Clearans kreatininu(ml/min) 30 až 50 = 400 mg každých 12 hod



# Kam zařadit CEFTAROLIN s cílem ho poznat

- na spolupracující oddělení
- u pacientů s infekčním projevem + izolací patogena
- s potenciálním nebezpečím výskytu MRSA
- s monitorací ● bakteriologie
  - zánětlivých parametrů
- při sledování epidemiologické situace v zařízení
- s kontrolou léčby
- za podmínky znalosti preparátu
- výzva pro rozšíření portfolia ATB

# Závěr a výhled do budoucna

- přesná klinika
- dostupné diagnostické metody
- moudrý atb výběr, možnost využití nového preparátu
- čas, dávka - vyšší koncentrace + úprava dávky + interval
- předávání zkušeností

- kontrola zacházení s ATB - ochrana účinnosti:

korelace mezi spotřebou antibiotik a nárůstem bakteriální rezistence si všímá bostonský prof. Stuart B. Levy ve své knize

„ANTIBIOTICKÝ PARADOX“ s podtitulem

„Jak se nesprávným používáním atb ruší jejich léčebná moc“

# Závěr a výhled do budoucna

- MGE - extrachromozomální částice DNA, jejichž geny kódují vlastní intracelulární pohyb, případně i přenos genetického materiálu mezi buňkami navzájem. Proti chromozomu mají menší molekulu, jednodušší strukturu, tím značně flexibilnější
- Významná úloha v přenosu ATB rezistence - v rámci jedné bakteriální buňky, mezi 2 bakt.buňkami stejných i odlišných druhů

# Závěr a výhled do budoucna

- Nesou širokou paletu genů ATB rezistence, mají schopnost se s nimi integrovat do jiných elementů - MGE odpovědné za šíři genů ATB rezistence představují zejména plazmidy, transpozony, inzerční sekvence a integrony.
- Na plasmidech jsou i geny jako je schopnost získávat a metabolizovat z prostředí různé substráty, odolnost teple, dezinfekčním látkám a tvořit biofilm - dlouhodobé udržování plasmidů i v prostředí bez ATB

Zpráva:

CEFTAROLIN - ZINFORO

testovat

„osahat“

vyzkoušet



Děkuji za pozornost