

Prof. Dr. Ludwig Endre

Amit érdemes tudni az antibiotikumokról

Béta-laktámok

Kefalosporinok

(1. és 2. generációs származékok)

A kefalosporinok hatócsoportja, a penicillinekéhez hasonlóan, a béta-laktám gyűrű, amihez egy dihidrotiazin gyűrű csatlakozik. A kefalosporinokat generációkra osztjuk (1. táblázat), az egyes generációk aktivitásban és kinetikai tulajdonságokban jelentősen különböznek egymástól.

zisztenciájának kialakulásával, a cefotaxim és ceftriaxon *Streptococcus pneumoniae* ellenes hatékonysága nagy jelentőséget kapott. A ceftazidim a *Pseudomonas aeruginosa* ellen a leghatékonyabb kefalosporin származék.

A 4. generációba sorolt kefalosporinok, a cefepim és cefpirom antibakteriális spektruma viszonylag szélesebb és kiegyenlített: van (ugyan a ceftazidiménél gyengébb) pseudomonas el-

második generációsokat is. Természetesen ez fordítva nincs így: a második generációsra rezisztens baktérium érzékeny lehet a 3. generációsokra.

2. Farmakokinetikai tulajdonságok

Az orális készítmények jól szívódnak fel, megoszlási terük elsősorban a szervezet extracelluláris víztere. Az első generációsok általában jó szöveti koncentrációt érnek el, de nem jelennek meg az epében. A 2. generációsok már jó epeszintet adnak, viszont csak a 3. generációsok érnek el klinikailag hatékony liquor koncentrációt. A ceftriaxon kivételével viszonylag gyorsan ürülnek ki a szervezetből, eliminációs felezési idejük 2 óra alatt van. A származékok többsége a vesén keresztül, metabolizálhatatlanul ürül, vagy csak kisebb fokú metabolizmuson megy keresztül. A ceftriaxon a vesén és a májon, a cefoperazon szinte kizárólag a májon keresztül választódik ki.

	<i>parenteralis</i>	<i>oralis</i>
1. generáció	cefazolin	cefalexin cefadroxil
2. generáció	cefamandol cefuroxim cefexitin	cefaclor cefuroxim-axetil
3. generáció	cefotaxim ceftriaxon cefoperazon ceftazidim	cefixim ceftibuten
4. generáció	cefepim	

1. táblázat Kefalosporin származékok

1. Antibakteriális spektrum

A kefalosporinok antibakteriális hatását a 2. táblázat foglalja össze.

Alapszabály, hogy a generációs szám emelkedésével csökken a Gram-pozitív és nő a Gram-negatív ellenes aktivitás.

Az első generációsok jól hatnak a staphylococcusok és streptococcusok ellen, e hatáshoz a 2. generációsoknál már jelentős Gram-negatív ellenes aktivitás (*E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*) társul.

A 3. generációsok elsősorban Gram-negatívok ellen ható antibiotikumok, bár újabban, a *Streptococcus pneumoniae* penicillin re-

lenes aktivitásuk és hatékonyak a staphylococcusokkal szemben is.

Néhány származék (cefuroxim illetve ceftriaxon) jelentős antibiotikum a *Borrelia spp.* okozta Lyme-kór kezelésében.

A kefalosporinokra, mint antibiotikum csoportra jellemző:

- nem hatnak az enterococcusokra, *Listeria monocytogenes*re
- bár in vitro hatékonyak mutatkozhatnak a methicillin rezisztens staphylococcusokkal szemben, a klinikumban hatástalanok
- nincs anaerob ellenes hatásuk (kivéve a cefexitint)

A kefalosporin származékok között részleges, egyirányú keresztrezisztencia van. Az egyik 3. generációs kefalosporinnal szemben rezisztenssé váló Gram-negatív baktérium rezisztens a többi származékra, beleértve az első és

3. Az egyes kefalosporin származékok klinikai alkalmazása

3.1. Első generációs kefalosporinok (cefazolin, cefalexin, cefadroxil)

Kiváló Gram-pozitív coccusok (staphylococcus, streptococcus) ellenes aktivitással rendelkeznek, és hatékonyak néhány Gram-negatív pálcára is (*E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*).

A cefazolin felezési ideje a kefalosporinok többségéhez képest viszonylag hosszú, mintegy 2 óra. A hosszú felezési idő, a kiváló staphylococcus ellenes aktivitás és alacsony ára világszerte a leggyakrabban alkalmazott antibiotikumá teszi a perioperatív profilaxisban.

Indikációk:

- steril, steril-kontaminált műtétek antibiotikum profilaxisa

Prof. Dr. Ludwig Endre
Péterfy Sándor Utcai Kórház
„A” Belgyógyászati Osztály
1074 Budapest, Péterfy Sándor utca 14.

Antibiotikum/ kórokozó	staphylo- coccusok	staphylo- coccusok meth-R	strepto- coccusok	entero- coccusok	anaerobok B.frag.	G-negatív (H.infl. E.coli Kleb spp Salmonella Shigella spp.)	S. marcescens Entero bacter spp. Acineto bacter spp.	Pseudo- monas aeruginosa	Mycoplas- ma spp Chlamydia spp.
cefalexin									
cefadroxil	++	-	+	-	-	+/-	-	-	-
cefazolin									
cefaclor	++	-	++	-	-	+	-	-	-
cefamandol									
cefuroxim	++	-	++	-	-	++	-	-	-
cefoxitin	++	-	++	-	+	++	-	-	-
cefotaxim									
ceftriaxon	+	-	++	-	+/-	++	++	+/-	-
cefoperazon	+	-	+	-	+/-	++	++	+	-
ceftazidim	+/-	-	+	-	-	++	++	++	-
ceftibuten									
cefixim	-	-	+	-	-	++	++	-	-

2. táblázat. Kefalosporinok
antimikrobás spektruma

+/- = klinikailag nem releváns hatás, vagy csak egy-egy származék hatékony

+ = hatékony
++ = kifejezetten hatékony
- = nem vagy csak alig hatékony,

- otthon szerzett bőr-lágyrész infekciók

Magyarországon csak nemrég került forgalomba, így viszonylag kevés a hazai klinikai tapasztalat. Alkalmazásának jogosságához a sebészi profilaxis területén nem fér kétség. Célzott terápiában nyilván jól használható, empirikus alkalmazásában a Gram-negatívak ellen mutatott mérsékelt aktivitás gondot okozhat.

Cefalexin, cefadroxil

Hatásspektrumuk érdemben azonos a cefazolinéval.

Indikációk:

- otthon szerzett enyhe felső légúti infekciók
- nem komplikált húgyúti infekciók
- otthon szerzett enyhe bőr-lágyrész infekciók

Az otthon szerzett légúti infekciókban a három leggyakoribb bakteriális kórokozó a *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ellen

kevésbé hatékonyak. Hatásukat tovább csökkentheti ezen kórokozók szerzett rezisztenciája: a bakteriális béta-laktamázzal szemben instabilak (*H. influenzae* és *M. catarrhalis*), a penicillinre rezisztens *S. pneumoniae* pedig nem hatnak. A *Streptococcus pyogenes* szemben hatékonyak mondhatók (MIC₉₀ 2 mg/l), de a 2. generációs kefalosporinok jóval hatásosabbak (MIC₉₀ 0,25 mg/l). A húgyúti infekciókban leggyakoribb *E. coli* rezisztens lehet az első generációs kefalosporinokra. Antibakteriális spektrumuk alapján csak a *Staphylococcus aureus* ellen adhatók nagy biztonsággal, de természetesen a methicillin rezisztens törzsekre ezek sem hatékonyak.

3.2. Második generációs kefalosporinok (*cefaclor, cefamandol, cefuroxim, cefoxitin*)

Az első generációsokhoz képest kifejezettebb aktivitás a Gram-negatívak ellen, megtartott Gram-pozitív elleni hatékonyság jellem-

zi a 2. generációsokat. A *Streptococcus pyogenes* szemben a 2. generációsok még hatékonyabbak is, mint az első generációsok. A *H. influenzae* ellen a cefuroxim a leghatékonyabb, felezési ideje is hosszabb, mint a többi származéké. A penicillinre rezisztens, vagy kevésbé érzékeny pneumococcusokkal szemben kevésbé hatékonyak, leginkább a cefuroxim tartotta meg aktivitását. A cefamandol és a cefuroxim hatékonyságában csak minimális különbségek vannak, de a cefamandol terápia a gyógyszer gyorsabb kiürülése miatt napi 4-szeri adagolást igényel.

A második generációs kefalosporinok, ugyan különböző antibakteriális spektrummal, de a béta-laktamáz stabil aminopenicillinekkel lényegében azonos „súlyú” antibiotikumok (a penicillinek jól hatnak az enterococcusokra és az anaerobokra, míg a kefalosporinok a Gram-negatívakra). Meghatározó szerepet játszanak a súlyosabb otthon szerzett és az

közepesen súlyos kórházi infekciók kezelésében, de súlyos nozokomiális infekciókban a Gram-negatív pálcák ellen mutatott nem kielégítő aktivitásuk miatt monoterápiában egyikük sem ajánlott.

Indikációk:

- otthon szerzett és korai nozokomiális pneumonia
- középsúlyos, komplikált felsőlégúti infekciók
- cholecystitis
- bőr-lágyrész infekciók
- húgyúti infekciók
- korai Lyme-kór (csak cefuroxim)
- steril, steril-kontaminált műtétek perioperatív profilaxisa

Az enyhébb légúti infekciók kezelésében az orális formák (cefaclor illetve a cefuroxim-axetil) alkalmazandók. A cefaclor kevésbé hatékony a *H. influenzae* ellen, mint a cefuroxim. Késői típusú penicillin-allergia esetében alkalmazhatók a penicillinek helyett streptococcus infekciókban is. Otitisben, sinusitisben a penicillinre rezisztens vagy csökkent érzékenységű *Streptococcus pneumoniae* Magyarországon gyakran fordul elő (30-50 százalék), ez terápiás kudarc oka lehet.

Az otthon szerzett pneumoniákban a penicillin-rezisztens *Streptococcus pneumoniae* elvileg problémát okozhat, de a mindennapi gyakorlatban ezzel alig találkozunk. Cefuroxim terápia során

a kórkép nem kellő reagálása esetén ezért sokkal inkább atipikus kórokozóra, így mycoplasmákra vagy chlamydiákra kell gondolni és ennek megfelelően makrolid/doxycyclin kezelést kell kezdeni (kétségek esetén a béta-laktám terápia megtartása mellett). Korai nozokomiális pneumoniákban a 2. generációs kefalosporinok általában beválnak, súlyos kórformákban vagy késői nozokomiális pneumoniákban önmagukban már nem javasolhatók.

Cholecystitisek kezelésében elsősorban a cefuroxim alkalmazandó, általában jó hatású, de gondolni kell arra, hogy a ritkábban előforduló enterococcusokra vagy anaerobokra nem hat.

Gram-pozitívok okozta bőr-lágyrészinfekciókban (kivéve az anaerob pálcákat, így pl. a clostridiumokat) jól hatnak. Ha a kórházban szerzett infekcióban felmerül methicillin rezisztens staphylococcus vagy multirezisztens Gram-negatív pálcák például *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* infekció lehetősége, ezek az antibiotikumok már nem alkalmazhatók.

Húgyúti infekciókban, elsősorban a nem-komplikált alsó-húgyúti infekciókban illetve pyelonephritisben ezek a származékok jól beváltak. Súlyos, magas lázzal járó kórképben a cefaclor nem ajánlott, parenterálisan a cefuroximet vagy cefamandolt érdemes

kezdeni. Néhány nap után a parenterális kezelést a per os formával célszerű folytatni (szekvenciális terápia). Nem-komplikált alsó-húgyúti infekcióban a kezelés időtartama 5 nap, a pyelonephritisé 10-14 nap.

Az erythema chronicum migrans kezelésében a cefuroxim alternatív antibiotikumként tartható számon.

A 2. generációs kefalosporinok a műtéti profilaxisban azonos értékűek az első generációs cefazolinnal, azonban kétségkívül drágábbak.

A cefoxitin elkülönítését az indokolja, hogy jelentős Gram-negatív anaerobok (például *Bacteroides fragilis*) elleni aktivitással is rendelkezik, ezért enyhe, középsúlyos polimikrobás infekciókban vagy azok profilaxisában önmagában is alkalmazható.

Indikációk:

- enyhe-középsúlyos intraabdominalis infekciók
- kismedencei infekciók
- bőr-lágyrész infekciók (diabeteses láb)

A cefoxitin Magyarországon nem igazán terjedt el, bár régóta forgalomban van. A különböző közlemények és ajánlások alapján az amerikai klinikai gyakorlatban elsősorban kismedencei, illetve kevésbé súlyos intraabdominális infekciók kezelésében alkalmazzák.

Irodalom: a szerzőnél

Helyreigazítás!

A Hippocrates 1999./3. számában, Prof. Dr. Ludwig Endre „Amit érdemes tudni az antibiotikumokról” című cikkében lévő táblázat hibásan jelent meg. Közreadjuk a javított változatot.

Kórokozó	Ampicillin Amoxicillin	Ampicillin/sulbactam Amoxicillin/klavulánsav
Staphylococcus aureus	95	3
E. coli	38	5-20
H. influenzae	7-10	1-2
M. catarrhalis	50-90	1
Megjegyzés: Az adatok a járványügyi laboratóriumi hálózat adatai.		