

# **CNS infekce spojené se zdravotní péčí**

Milada Halačová

Nemocnice Na Homolce, KAR FNKV

# CNS infekce

Komunitní infekce (meningitidy, abscesy)

*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes (> 50 let, imunosuprese), anaeroby (abscesy např. odontogenní etiologie)*

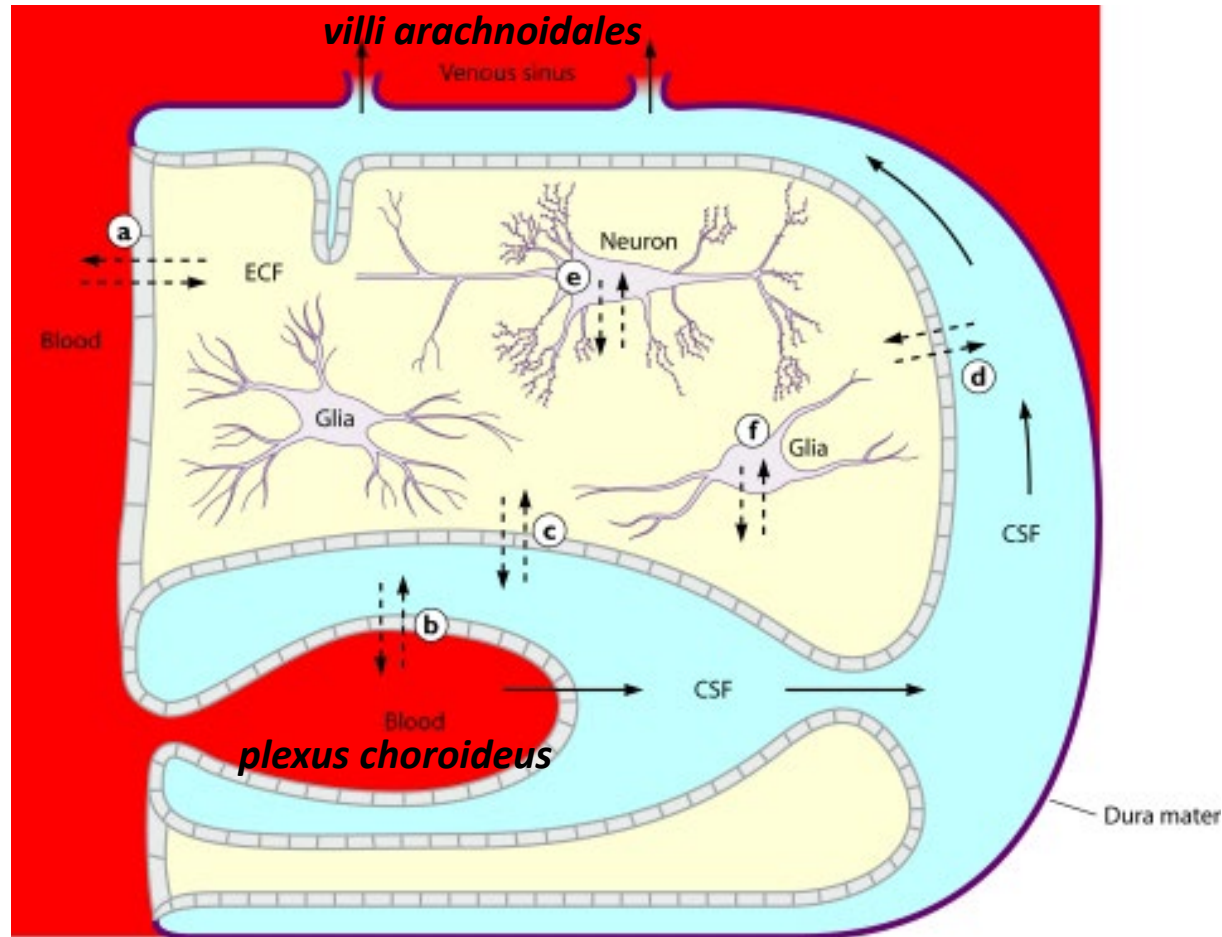
*i.v. atb 10-14 dnů, abscesy 4-8 týdnů*

**CNS infekce spojené se zdravotní péčí** (meningitidy, ventrikulitidy, abscesy spojené s NCH výkonem, drenáží, stimulací, pumpou)

*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis,  $\alpha, \beta$  hemolytické streptokoky, G- tyče (KLPN, PSAE, včetně producentů ESBL a karbapenemáz rezistentních kmenů), Cutibacterium acne*

*i.v./i.v.+ith atb 10-21 dnů, abscesy 4-8 týdnů*

# Bariéry pro vstup léčiva do mozku



Intrakraniální prostor a míšní kanál nejsou z hlediska pohybu léčiva vnímány jako jeden fyziologický kompartment. Je rozdělený na CSF prostor, extracelulární prostor a intracelulární prostor (nervová tkáň) v mozku a míše.

# Faktory ovlivňující průnik do CNS

- **na straně organismu:** přítomnost/nepřítomnost zánětu, produkce CSF
- **na straně molekuly:** Mr, stupeň ionizace ~ pH, lipofilita, vazba na B
- poměr  $AUC_{\text{CSF}}/AUC_{\text{plasma}}$
- čím vyšší c ATB v krvi, tím vyšší c ATB v likvoru
- cílové koncentrace v **CSF  $\geq 10x$  MBC (MIC)**, u některých molekul *ith* aplikace (intralumbální/intraventrikulární)

# ATB/ATM nevhodná pro *ith* aplikaci

- **dobrý průnik** do CNS (FCH, linezolid, fosfomycin, fluconazole, posaconazole, voriconazole, flucytosine, cotrimoxazole, rifampicin, doxycykline, chloramfenicol, antituberkulotika)
- **špatný půrnik**:  $\beta$ -laktamy, ale je **nízká systémová toxicita** (umožní  $\uparrow$  i.v. dávky),

**CAVE: vysoká neurotoxicita** ( $\uparrow$ PNC  $G = 1.00$ , cefazolin 2.94, cefepime 1.60, and imipenem 0.71,  $\downarrow$ ampicillin 0.21, ceftazidime 2.17, meropenem 0.16, ceftriaxone 0.12, piperacillin 0.11, cefotaxime 0.088)

# Dávkování ATB u pacientů s meningitidou

lék	CSF/Serum (%)	CFS/Sérum (%) + záněť	dávka*/den (dávkový interval)	PK parametry		
				B (%)	Renální eliminace (%)	T1/2 (h)
PNC G	5	20	30 MIU (4)	60	60-85	0,5
AMPICILLIN	10	20	18 g (4)	15	90	1-2
OXACILLIN	2	20	18-24 g (4)	94	10	0,5
PIPERACILLIN	7	20	24 g (4)	16	90	1
CEFAZOLIN	0-4	NA	12 g (6)	80	80	1,8
CEFOTAXIM	12	20	12 g (6)	40	60	1
CEFTRIAXON	7	20-60	4 g (12)	95	30-60	5-9
CEFTAZIDIM	4	20	8g (6)	<10	90	1-2
CEFEPIM	3	20	6 g (8)	20	85	2
MEROPENEM	10	40	6-8 g (6-8)	2	60	1

\* U pacientů s normálními RF

CAVE: nutné **vysoké systémové dávky!** Podávané frekventně, beta-laktamy vykazují i v CFS závislos  $fT > MIC$   
*ith* podání **není doporučováno** pro vysoké riziko neurotoxicity

lék	CSF/Serum (%)	CFS/Sérum + zánět (%)	dávka*/den (dávkový interval)	PK parametry		
				B (%)	Renální eliminace (%)	T1/2 (h)
CIPROFLOXACIN	70	NA	<b>1200 mg (8)</b>	30	70	3-5
CHLORAMFENIKOL	80	NA	6-8 g (6)	60	10	3
FOSFOMYCIN	20	?	24 g (8-6)	0	90	5
LINEZOLID	80	NA	1200 mg (12)	30	30	6
METRONIDAZOL	90	90-100	3 g (8)	20	20	8
RIFAMPICIN	20	NA	1200 mg (12)	80	20	3
<b>COTRIMOXAZOL</b>	18	40-50	5 mg/kg TMP (6-8h)	50	50	8
ACIKLOVIR	50	NA	30 mg/kg (8)	20	70	3
FOSCARNET	60	NA	180 mg/kg (8)	15	85	3
FLUCYTOSIN	70	NA	200 mg/kg (6)	3	90	4
FLUCONAZOL	80	NA	12 mg/kg (12-24)	10	80	30
VORIKONAZOL	80	NA	12 mg/kg, 8 mg/kg (12)	50	1	6

# ATB s omezeným přístupem do CNS- pouze *ith*

lék	CSF/Serum (%)	CFS/Sérum + zánět (%)	Dávka* iv./den (dávkový interval)	PK parametry		
				B (%)	Renální eliminace (%)	T1/2 (h)
AMFOTERICIN B	0	0	5 mg/ kg (12-24)/15-20 mg/kg	90	1	170
ECHINOCANDINY	0	0	anidulafungin: 100 mg (24)	99	1	40
			caspofungin: 70 mg/den (24)	97	1	12 dnů
COLISTIN	5	10	9 MIU (6-8 h)	58	90	10
DAPTOMYCIN	0	2	10-12 mg/kg (24)	93	50	8
TIGECYCLIN	NA	NA	200 mg (12)	<b>90</b>	22	10
AMIKACIN	5	20	10-15 mg/kg/den	20	98	2
GENTAMICIN	5	20	5 mg/kg/den (24)	20	90	2
VANCOMYCIN	10	20-30	30-60 mg/kg/den (8-12)	50	80	2-7

**Limitace pro navyšování i.v. dávky: NÚ**



# Intrathekální aplikace ATB

Antibiotic	Dose(s) in adults <sup>b</sup>	Reported side effect(s)
<b>Aminoglycosides</b>		
Gentamicin	<b>4–10 mg</b> (1–20 mg) <b>every 24 h</b>	Rare reports of (temporary) hearing loss, epileptic seizures, aseptic meningitis, and CSF eosinophilia; painful radiculitis
Tobramycin	<b>5–10 mg</b> (5–50 mg) <b>every 24 h</b>	Similar to those of gentamicin
Netilmicin	<b>7.5–15 mg every 24 h</b> (3–150 mg every 12–24 h)	
Amikacin	<b>30 mg every 24 h</b> (5–100 mg every 24–48 h)	Similar to those of gentamicin, transient vomiting
Streptomycin	1 mg every 12–48 h	(Temporary) hearing loss, epileptic seizures, radiculitis, transverse myelitis, arachnoiditis, paraplegia
<b>Polymyxins</b>		
Colistin (polymyxin E) methanesulfonate (12,500 IU = 1 mg)	<b>10 mg</b> (1.6–40 mg) <b>every 24 h</b>	Meningeal inflammation; with high doses, epileptic seizures, loss of appetite, agitation, eosinophilia, edema, pain, albuminuria, intraventricular hemorrhage
Polymyxin B	<b>5 mg every 24 h</b>	Similar to those of colistin
Daptomycin	<b>5–10 mg every 24 h</b> (2.5–10 mg every 12–72 h)	Fever
<b>Glycopeptides</b>		
Vancomycin	<b>10–20 mg</b> (5–50 mg) <b>every 24 h</b>	Increased CSF leukocyte count, headache, nausea, red man syndrome, possible (temporary) hearing loss and ataxia
Teicoplanin	5–20 mg every 24 h	Headache, rash, transient rise in CSF leukocyte count
Quinupristin-dalfopristin	1–5 mg every 24 h	Mental obtundation, hydrocephalus, cerebral infarctions
Tigecycline	<b>1–10 mg every 24 h</b> , 2–4 mg every 12 h	Well tolerated
<b>Antifungals</b>		
AmB	<b>0.1–0.5 mg every 24 h</b> (every 24–48 h)	Tinnitus, fever, shivering + fever, nausea, vomiting, photophobia, diplopia, encephalopathy, Parkinson syndrome, arachnoiditis
	Liposomal AmB, <b>1 mg every 24 h</b>	In a 4-yr-old boy with <i>Candida</i> ventriculitis, liposomal AmB was administered intraventricularly without severe side effects
Caspofungin	<b>5–10 mg</b> (1–10 mg) <b>every 24 h</b>	Nausea, headache

# Intrathekální podání ATB

- **I:ventrikulitidy, meningitidy u nichž je špatná odpověď na i.v. podání** (velké molekuly, látky s úzkým terapeutickým indexem), krytí patogenů, které jsou citlivé pouze na atb **bez přestupu do CNS**, tam, kde **nemůžeme extrahovat shunt**.
- **ventrikulitidy:** intraventrikulární podání, **meningitidy:** intralumbální i intraventrikulární
- aseptické podmínky přípravy (sterilita, apyrogenita, bez endotoxinů)
- preparáty bez parabenů a dalších konzervačních látek
- linencovány pouze: trometamol, Na-Ca-EDTA, HCl, NaCl, NaOH, Na laktát a glukóza

# Intrathekální aplikace ATB

- Intraventrikulární podání preferováno před lumbální aplikací
- odtáhnout 5 ml (mrtvý prostor katetru) a pomalu aplikovat 5 ml atb
- po aplikaci neproplachovat ? (↑ riziko infekcí)
- drén uzavřít na 15 až 120 minut (usnadnění distribuce ATB do mozkomíšního prostoru, délka uzavření dle ICT a tolerance pacienta)
- podávat jednou denně
- délka terapie: 10-14 dnů od poslední positivity CSF