



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

Ορθολογική Χρήση Αντιμικροβιακών

ΣΤΕΛΙΟΣ ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ - ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟΣ
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

Ο αρχικός προβληματισμός

Χρειάζεται ή δεν χρειάζεται αντιβιοτικό ο ασθενής;

Παραδείγματα λοιμώξεων για τις οποίες δεν χρειάζονται τα αντιβιοτικά:

1. Στο κοινό κρυολόγημα που προκαλείται από περισσότερα από 200 είδη ιών στους οποίους περιλαμβάνεται και η γρίπη.
2. Στις περιπτώσεις φαρυγγοαμυγδαλίτιδας περίπου το 95% στους ενήλικες και το 80% στα παιδιά είναι ιογενούς αιτιολογίας και δεν πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά
3. Στη ρινοκολπίτιδα (ιγμορίτιδα!) → υπάρχουν κριτήρια για χορήγηση αντιμικροβιακών

Φαρυγγοαμυγδαλίτιδα: Προσοχή, σε >80% ενοχοποιούνται ιοί!



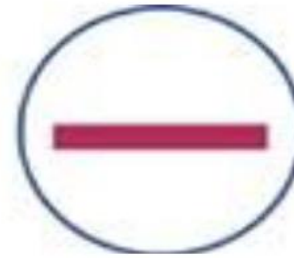
Διάγνωση: Strep test, Κ/α

>95% Ειδικότητα

80-90% Ευαισθησία



Θετικό



Αρνητικό



Αντιμικροβιακή θεραπεία

Τι θέλει ο κλινικός ;

Αντιβιοτικό



Το καλύτερο
θεραπευτικό
αποτέλεσμα



Όχι τοξική
δράση



Όχι ανάπτυξη
αντοχής

Αντιμικροβιακή θεραπεία

Αντιβιοτικό

Εστία λοίμωξης

Παθογόνο
+
MIC

Παθοφυσιολογία
του ασθενούς

1. Ποια δεδομένα του ασθενούς λαμβάνουμε υπόψη όταν σχεδιάζουμε την αντιμικροβιακή θεραπεία?

- Ύπαρξη ή μη ανοσοκαταστολής
- Θέση και βαρύτητα της λοίμωξης
- Προηγούμενα νοσήλια ή λήψη αντιβιοτικών
- Νεφρική και Ηπατική λειτουργία
- Εγκυμοσύνη
- Η ύπαρξη γενετικών ή μεταβολικών διαταραχών,
- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανοσοκαταστολή ή σήψη

- Στο λευκοπενικό ασθενή με υποψία σοβαρής λοίμωξης είναι απαραίτητη η άμεση έναρξη θεραπείας με ευρέος φάσματος βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά ή συνδυασμό αυτών
- Το ίδιο ισχύει και για τον ασθενή με σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock
- Το ίδιο σε ανεπάρκεια της χυμικής ανοσίας (πολλαπλούν μυέλωμα, ΧΛΛ, CVID)
- Σε ασπληνία (μετεγχειρητική ή λειτουργική) → εμπειρική θεραπεία που να καλύπτει μικροοργανισμούς με κάψα (πνευμονιόκοκκος κ.α.)

Ποια η νεφρική λειτουργία

Νεφρική ανεπάρκεια

- Η αρχική δόση (δόση φόρτισης) είναι η ίδια με αυτή που δίδεται σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.
- Η προσαρμογή των δόσεων, ανάλογα με την νεφρική λειτουργία, αφορά τις δόσεις συντήρησης

- Άνδρες

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ηλικία σε έτη}] \times \boxed{\text{Ιδανικό ΣΒ}} \text{ σε Kg}}{\text{Κρεατινίνη ορού [mg/dl]} \times 72}$$

- Γυναίκες

το 85% της υπολογιζομένης τιμής για τους άνδρες

Φάρμακα που τροποποιούνται σε ηπατική ανεπάρκεια

- Κεφτριαξόνη
- Κλινδαμυκίνη
- Μετρονιδαζόλη
- Ναφκιλλίνη
- Τιγκεκυκλίνη
- Ισονιαζίδη
- Ριφαμπικίνη
- Ριφαμπουτίνη
- Κασποφουγκίνη
- Ιτρακοναζόλη
- Βορικοναζόλη

Εγκυμοσύνη

Εγκυμοσύνη - Κατηγορία Β

- Πενικιλίνες
- Πενικιλίνες + αναστολείς
- Κεφαλοσπορίνες, αζτρεονάμη
- Μεροπενέμη, ερταπενέμη, ντοριπενέμη
- Άζιθρομυκίνη
- Νταπτομυκίνη
- Μετρονιδαζόλη
- Νιτροφουραντοΐνη
- Αμφοτερικίνη
- Ακυκλοβίρη, φαμκυκλοβίρη, βάλακυκλοβίρη

Εγκυμοσύνη - Κατηγορία C

- Ιμιπενέμη
- Κινολόνες
- Λινεζολίδη
- Κλάριθρομυκίνη
- Κότριμοξαζόλη
- Βανκομυκίνη
- Φλούκοναζόλη, Ιτρακοναζόλη
- Ριφαμπικίνη,
- Ισονιαζίδη

Άλλοι λόγοι αποφυγής συγκεκριμένων αντιβιοτικών

- Αλλεργίες (πχ β-λακτάμες, αζτρεονάμη όχι διασταυρούμενη ευαισθησία)
- Ανεπάρκεια G-6PD
Αιμολυτικές αντιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν μετά από χορήγηση
 - Νιτροφουραντοΐνης
 - Χλωραμφαινικόλης
 - Σουλφοναμιδών
 - Κινολονών
- Αλληλεπιδράσεις

2. Ποια η θέση της λοίμωξης

- Σε περιπτώσεις βακτηραιμίας κύριος καθοριστικός παράγων είναι η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στον ορό,

Ενώ

- Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις σημαντικό ρόλο παίζει η συγκέντρωση στους ιστούς.



Το αντιβιοτικό πρέπει να επιτυγχάνει στην εστία της λοίμωξης συγκέντρωση που να υπερβαίνει την Ελάχιστη Ανασταλτική Πυκνότητα (MIC)

Θέση της λοίμωξης

Συγκέντρωση αντιμικροβιακών στο αναπνευστικό

% αναλογία σε σύγκριση με το πλάσμα

Αντιμικροβιακή ουσία	Πτύελα	Βλεννογόνος βρογχικού δέντρου	Epithelial lining fluid (ELF)	Κυψελιδικά μακροφάγα
β-λακτάμες	5-15	40	25	<10
Κινολόνες	70-90	150-200	200-300	≥ 900
Αζιθρομικίνη	5-50	200-1000	≥ 1000	≥ 2000

Θέση της λοίμωξης

Κύριες λοιμώξεις στις οποίες τα προβλήματα Φάρμακο-Κινητικής στους ιστούς δυσχεραίνουν την θεραπεία είναι:

- Ενδοκαρδίτιδα
- Οστεομυελίτιδα
- Προστατίτιδα
- Ενδοφθαλμίτιδα
- Αποστήματα και λοιμώξεις του ΚΝΣ

Ξένα σώματα

Οι λοιμώξεις των προθέσεων απαιτούν συνήθως, εκτός της αντιμικροβιακής αγωγής, και την αφαίρεση του ξένου σώματος

3. Ποιο το παθογόνο?

ΒΑΣΙΚΗ ΑΡΧΗ: Στέλνουμε καλλιέργειες ώστε να έχουμε αιτιολογική διάγνωση

Το σωστό δείγμα:

- Το δείγμα λαμβάνεται τον κατάλληλο χρόνο (πάντα πριν τη χορήγηση αντιβιοτικών)
- Άριστος αριθμός δειγμάτων. (π.χ. δύο αιμοκαλλιέργειες σε πνευμονία)
- Ικανοποιητική ποσότητα δείγματος.
- Η συλλογή του δείγματος γίνεται από την πραγματική θέση της λοίμωξης

Δε θεραπεύουμε τους αποικισμούς

Παραδείγματα αποικισμού

- Αντιβιόγραμμα από καλλιέργεια ούρων που ελήφθη από ασθενή με μόνιμο ουροκαθετήρα και ασυμπτωματικό
- Αντιβιόγραμμα από καλλιέργεια άκρου κεντρικού φλεβικού καθετήρα που αφαιρέθηκε από ασυμπτωματικό ασθενή
- Αντιβιόγραμμα από καλλιέργεια που ελήφθη με σπειρό από την επιφάνεια άτονου έλκους

Δε λαμβάνουμε υπόψιν αντιβιογράμματα από:

- δείγμα κοιλιακού υγρού σε ασθενή με κοιλίτιδα
- δείγμα που ελήφθη από χειρουργική παροχέτευση
- δείγμα που ελήφθη από συρίγγιο σε ασθενή με χρόνια οστεομυελίτιδα
- μια και μόνη αιμοκαλλιέργεια με σαπρόφυτο του δέρματος

Πριν το αντιβιογράμμα αξιολόγηση κινδύνου για πολυανθεκτικά (→ εμπειρική αγωγή)

MRSA

- MRSA colonization/ prior MRSA infection
 - Among patients with SA infection, the odds of the infection being an MRSA infection are 125-times lower in an MSSA carrier than in an MRSA carrier
- Prevalence of MRSA >10%
- Two or more of the following:
 - Admitted to hospital or HCS last year
 - Quinolones in the last 6 months
 - >65 years old
 - Dialysis for renal failure

ESBL

1. Νοσηλεία >2 ημέρες το τελευταίο τρίμηνο
2. Λήψη αντιβιοτικών (ιδίως κινολόνες, κεφαλοσπορίνες ή αμινοπενικιλίνες) το τελευταίο τρίμηνο
3. Διαμένοντες σε οίκους ευγηρίας ή σε ιδρύματα φροντίδας χρονίως πασχόντων
4. Ηλικία >70 ετών
5. Πολλαπλές συννοσηρότητες (Charlson comorbidity index>3)
6. Σακχαρώδης διαβήτης
7. Καθετηριασμός ουροδόχου (Folley) ή ουρολογικοί χειρισμοί σε ουρολοιμώξεις

Πριν το αντιβιογράμμα αξιολόγηση κινδύνου για πολυανθεκτικά (→ εμπειρική αγωγή)

Στο νοσοκομειακό ασθενή αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για Gram (-) που παράγουν καρβαπενεμάσες

KPCKP infection

≥ 2 previous acute-care hospitalizations ^b	4.26 (3.02–6.01)	<0.001
Indwelling central venous catheter ^c	2.59 (1.91–3.50)	<0.001
Recent carbapenem therapy ^d	3.59 (2.46–5.23)	<0.001
Recent fluoroquinolone therapy ^d	2.22 (1.59–3.10)	<0.001
Charlson score ≥ 3 ^c	7.49 (5.46–10.27)	<0.001
Recent surgical procedures ^d	2.03 (1.48–2.76)	<0.001
Neutropenia ^c	3.19 (1.50–6.78)	0.003

4. Εφαρμογή των αρχών φαρμακοκινητικής / φαρμακοδυναμικής (PK/PD)

Για να μεγιστοποιήσουμε την θανάτωση των μικροβίων και να εμποδίσουμε την εμφάνιση αντοχής

ΠΡΕΠΕΙ

να εκθέσουμε τα μικρόβια σε υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου για ικανό χρονικό διάστημα



Δημιουργία ενός πλούσιου σε αντιβιοτικό περιβάλλον



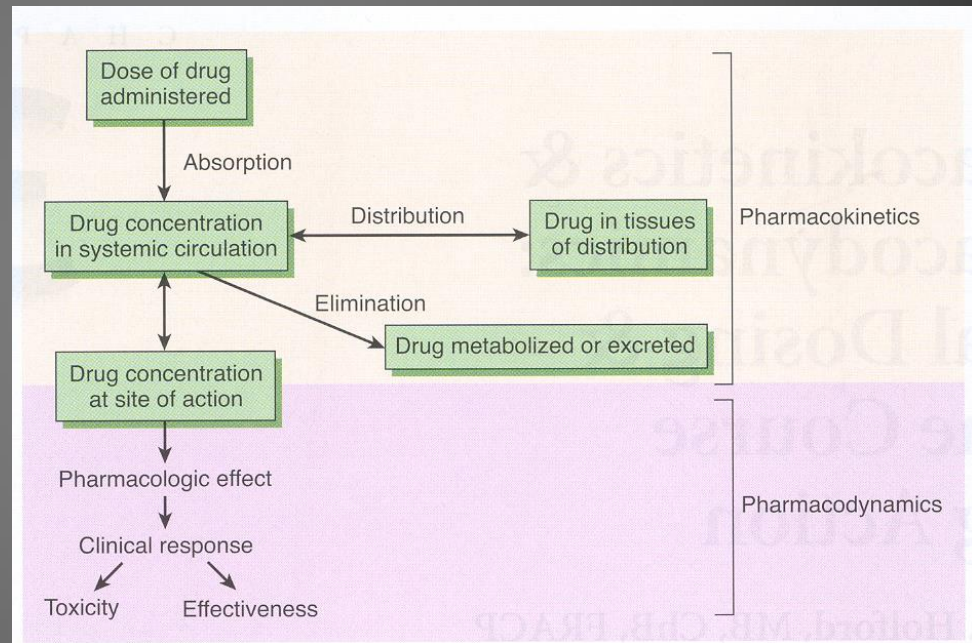
Το αντιβιοτικό πρέπει να επιτυγχάνει στην εστία της λοίμωξης συγκέντρωση που να υπερβαίνει την Ελάχιστη Ανασταλτική Πυκνότητα (MIC)

Φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική

Φαρμακοκινητική:

Η χρονική εξέλιξη των ποιοτικών και ποσοτικών μεταβολών των φαρμάκων στον οργανισμό

- Απορρόφηση
- Κατανομή
- Μεταβολισμός
- Απομάκρυνση

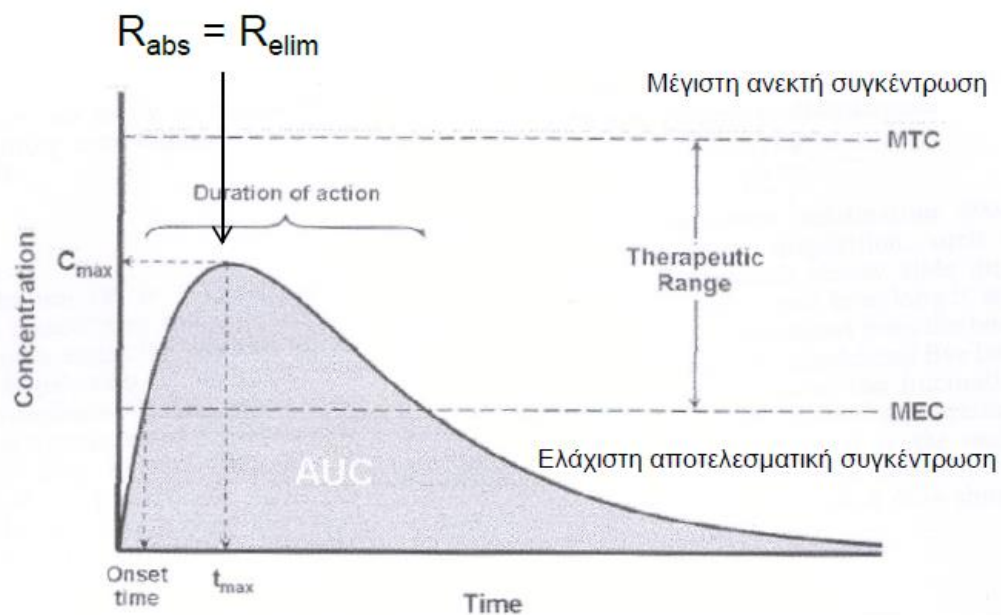


Φαρμακοδυναμική:

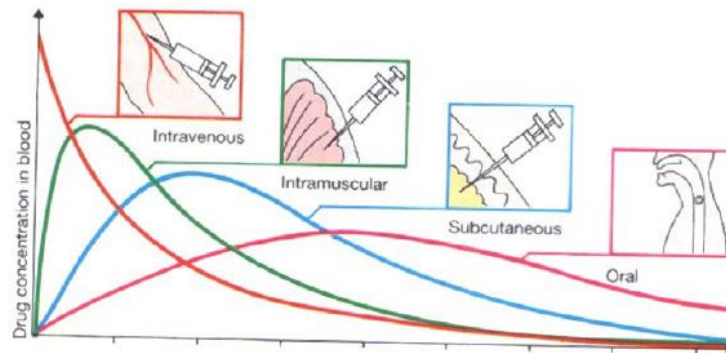
Η μελέτη της σχέσης ανάμεσα στη δόση/συγκέντρωση ενός φαρμάκου και τη φαρμακολογική, τοξικολογική ή κλινική απάντηση του οργανισμού

Φαρμακοκινητική: η καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου

- Αναπαριστά τη χρονική εξέλιξη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα
- Εξαρτάται από το ρυθμό απορρόφησης και το ρυθμό απομάκρυνσης του φαρμάκου



Οδός χορήγησης και
καμπύλη $C \rightarrow t$

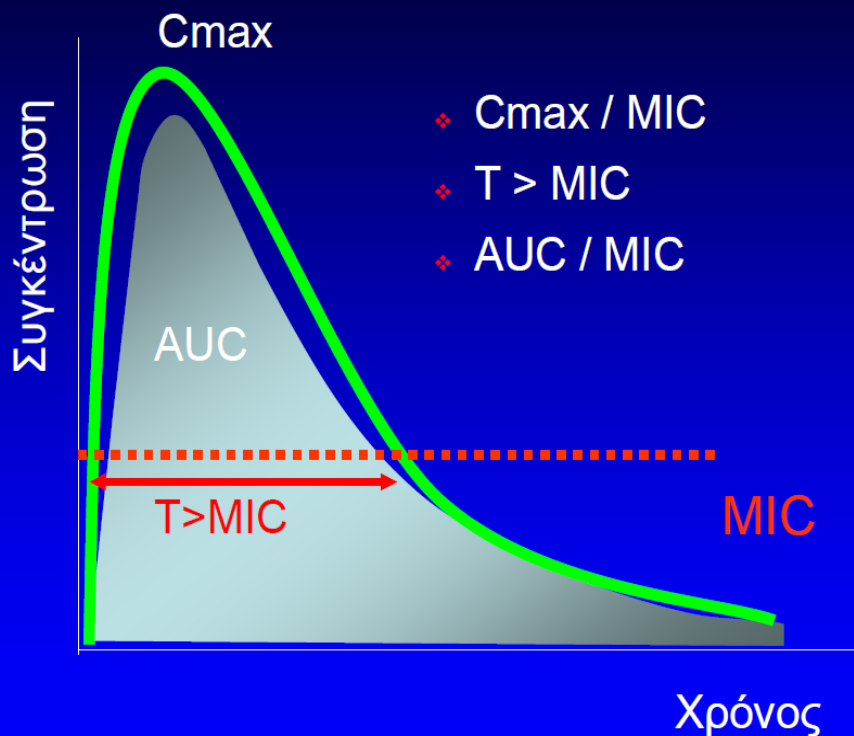


Βιοδιαθεσιμότητα

>95%	90-95%	80-89%	<80%
Cephalexin	Clindamycin	Amoxycillin	Amoxi/clav
Cotrimoxazole	doxycycline	Ampic/sulba	Clarithromycin
Linezolid	ofloxacin	ciprofloxacin	dicloxacillin
metronidazole	tetracycline		cefuroxime
levofloxacin			cefditoren

Καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου και φαρμακοδυναμικός στόχος

Φαρμακοδυναμική στα αντιβιοτικά: είναι η συσχέτιση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του αντιμικροβιακού με την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) του παθογόνου → η συσχέτιση αυτή θα καθορίσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα Ουσιαστικά «Τι κάνει το αντιβιοτικό στην εστία της λοίμωξης»



C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση
AUC = Area Under the Curve (περιοχή κάτω από την καμπύλη)

C_{max}/MIC

aminoglycosides
quinolones
daptomycin

$T > MIC$

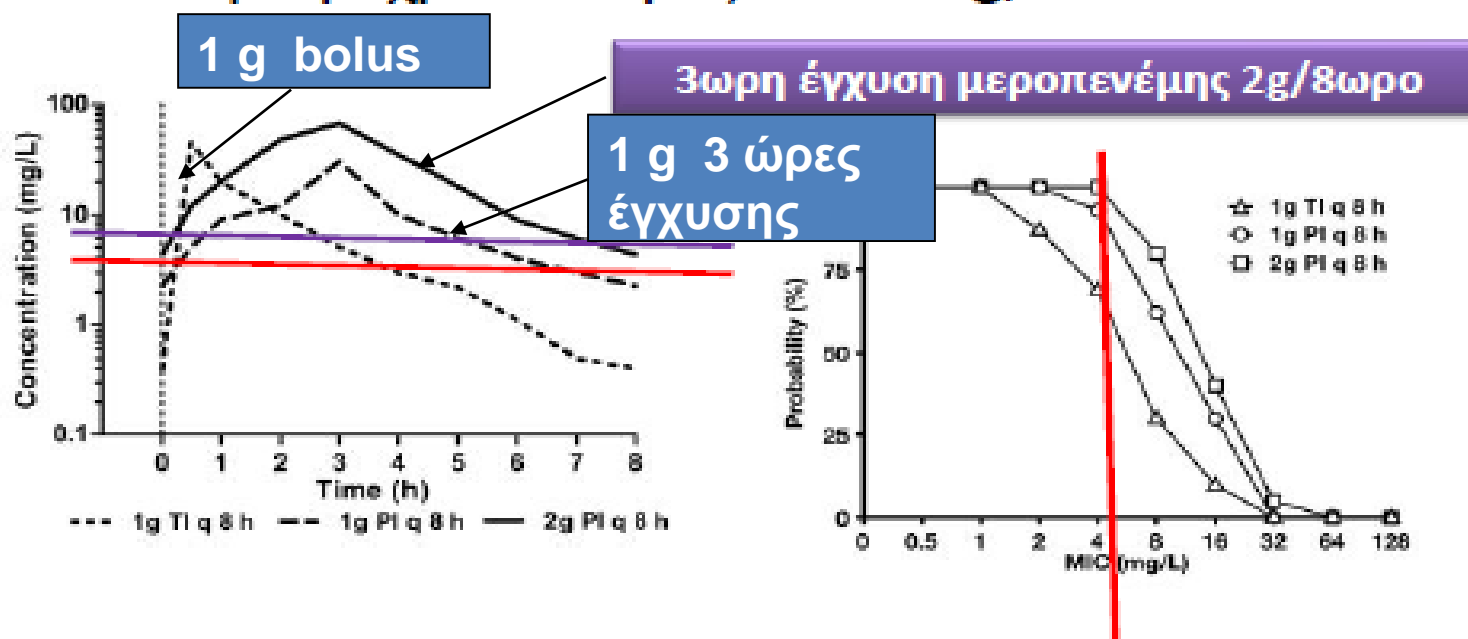
b-lactams

AUC/MIC

glycopeptides
quinolones
tetracyclines
tigecycline
azithromycin

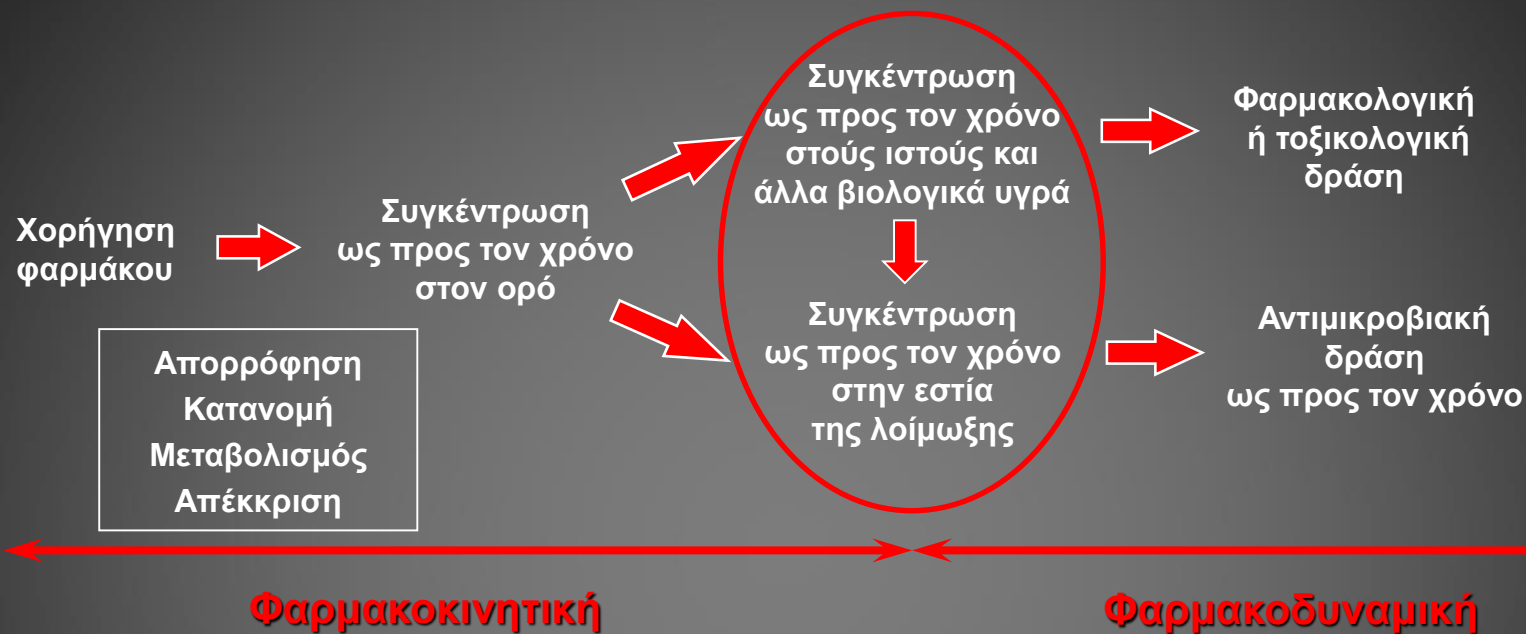
Βελτιστοποίηση PK/PD: το παράδειγμα των καρβαπενεμών σε λοιμώξεις από CRE

η χορήγηση μεγάλης δόσης σε παρατεταμένη έγχυση για μεροπενέμη και ντοριπενέμη μπορεί να αντισταθμίσει φαρμακοδυναμικά βακτηριοκτόνο ή βακτηριοστατικό (ουδετεροπενικοί) αποτέλεσμα μέχρι και ύψος MIC 8mg/L



Daikos GL CMI 2011, Bulik C AAC2010, Kuti J J Clin Pharmacol 2003, Li C Jclin Pharmacol 2006, Jaruratanasirikul S AAC 2006

Αρκεί μόνον η θεώρηση της καμπύλης συγκέντρωσης – χρόνου για τον καθορισμό του δοσολογικού σχήματος?



Η καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου περιγράφει τη φαρμακοκινητική του αντιβιοτικού στον ορό

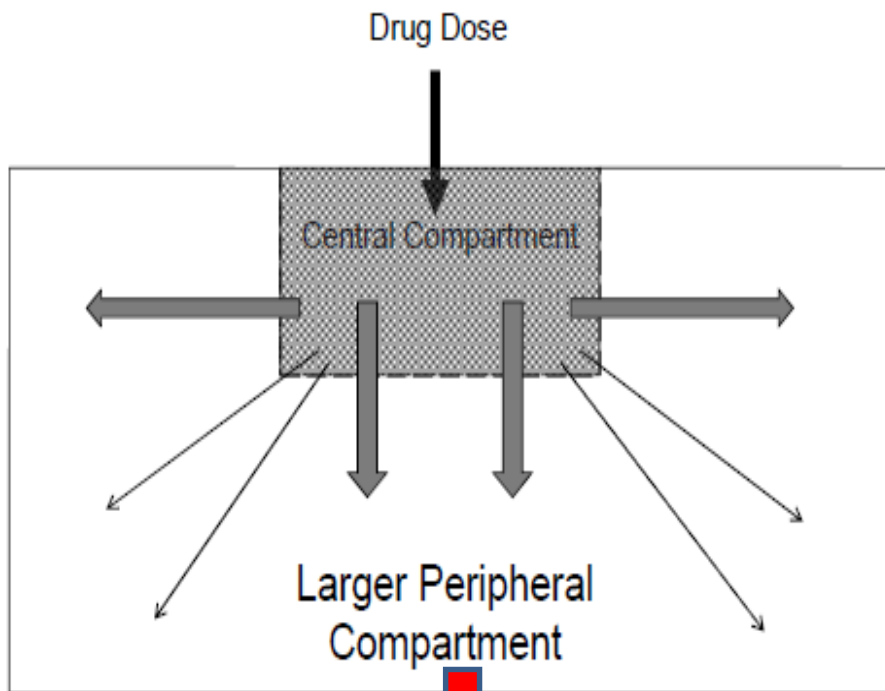
Το κλινικό αποτέλεσμα θα καθοριστεί από την κινητική του αντιβιοτικού στο σημείο της λοίμωξης

- ✓ Που είναι η λοίμωξη?
- ✓ Ποια τα χαρακτηριστικά των ιστών στο σημείο λοίμωξης (φραγμοί, αιματική ροή, ποσοστό λίπους)
- ✓ Το αντιβιοτικό είναι υδρόφιλο ή λιπόφιλο?
- ✓ Σε τι ποσοστό συνδέεται με πρωτεΐνες?
- ✓ Τι συγκεντρώσεις επιτυγχάνει στο σημείο λοίμωξης?
- ✓ Πως μεταβολίζεται – απεκκρίνεται το αντιβιοτικό?

Υδρόφιλα / λιπόφιλα αντιβιοτικά

Antimicrobial	Pharmacokinetic Properties	Drug/Class Examples
Hydrophilic	<ul style="list-style-type: none">• Small volume of distribution• Primarily eliminated by kidneys• Poor intracellular and tissue penetration	<ul style="list-style-type: none">• Aminoglycosides• β-Lactams• Colistin• Daptomycin• Fluconazole• Fosfomycin• Glycopeptides• Lipoglycopeptides
Lipophilic	<ul style="list-style-type: none">• Large volume of distribution• Primarily eliminated by liver• Good intracellular and tissue penetration	<ul style="list-style-type: none">• Fluoroquinolones• Lincosamides• Macrolides• Metronidazole• Oxazolidinones• Posaconazole• Tetracyclines• Voriconazole

Δόσεις αντιμικροβιακών στο παχύσαρκο ασθενή

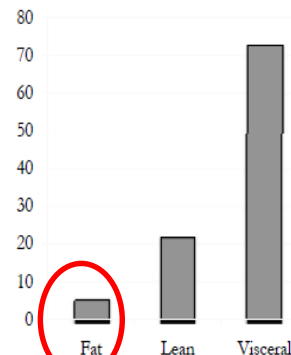


κυρίως λιπώδης ιστός (60-80%)

Larger peripheral compartment

- Mostly adipose tissue
- Lean tissue accounts for 20-40% of extra
- Blood volume also increased
- Blood flow per gram of fat depends of degree of obesity

Percent of cardiac output



Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications, 1995.

< 5% της καρδιακής παροχής στο λίπος

Ο V_d των υδρόφιλων αντιμικροβιακών ελάχιστα επηρεάζεται στην παχυσαρκία

Δόσεις αντιμικροβιακών στο παχύσαρκο ασθενή

ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

- **Αύξηση του V_d** στην παχυσαρκία
- Η χρήση του TBW θεωρεί ότι οι PK παράμετροι αυξάνονται αναλογικά με το ΒΣ, αυτό οδηγεί σε υπερδοσολογία και τοξικότητα
- Η χρήση του IBW δεν λαμβάνει υπόψιν την αύξηση στη μυϊκή μάζα και στο λιπώδη ιστό (ένα ποσοστό του αποτελεί χώρο κατανομής) οδηγεί σε υποδοσολογία
- Το **ABW** με ένα συντελεστή διόρθωσης (DWCF) 0.4 προβλέπει με αρκετή ακρίβεια το V_d των αμινογλυκοσιδών [**IBW + 0.4 (TBW-IBW)**]

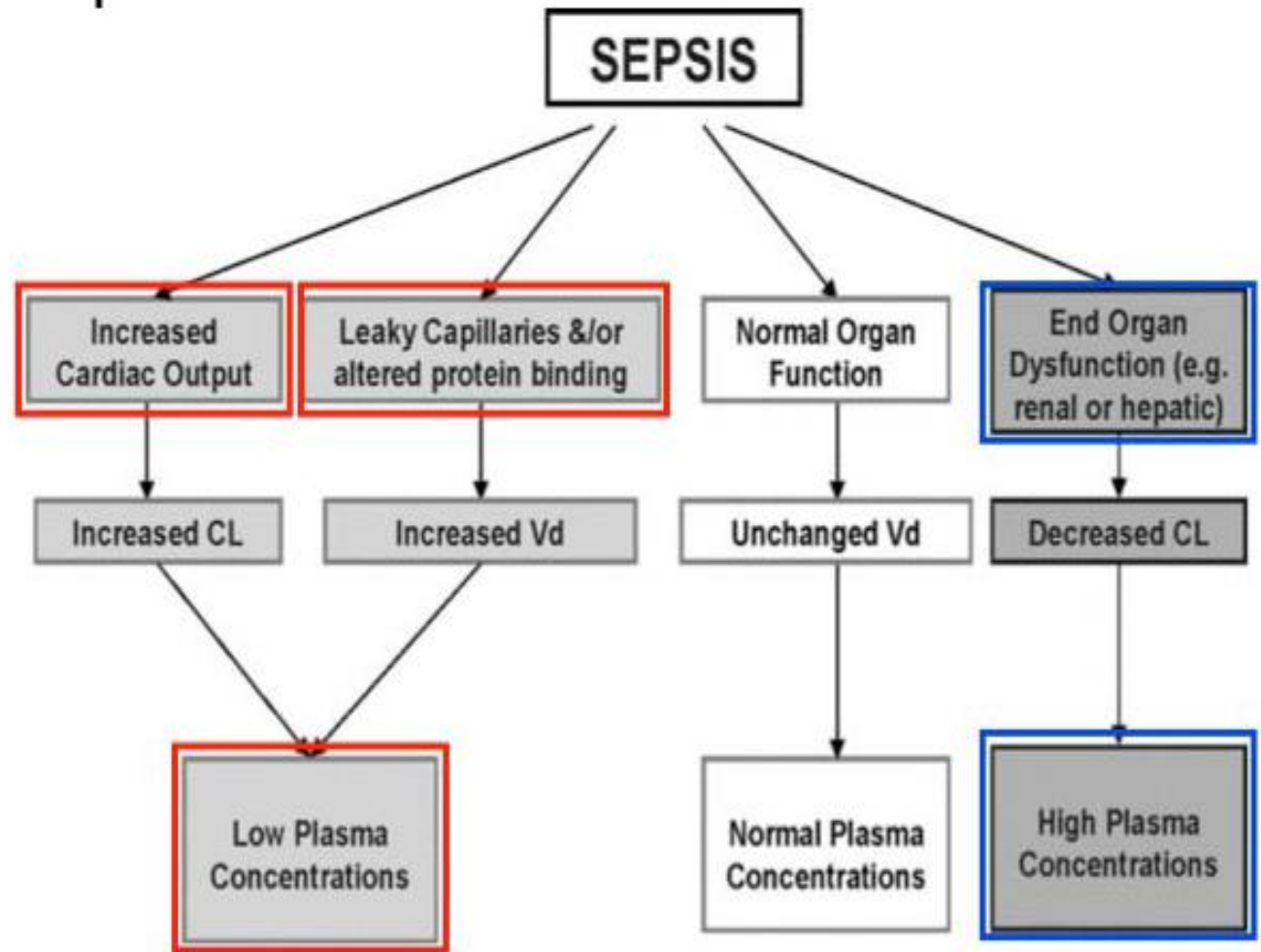
Δόσεις αντιμικροβιακών στο παχύσαρκο ασθενή

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΠΟΥ ΔΟΣΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΤΒΩ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ

- Βανκομυκίνη
- Δαπτομυκίνη
- Κλινδαμυκίνη

Δόσεις αντιμικροβιακών στο σηπτικό ασθενή

- ↓ Αλβουμίνη
- Αλλαγή PK/PD
- Αλλαγές CL
- Υπερδυναμική κυκλοφορία ↑ CL
- Επιθετική ενυδάτωση (↑ VD)



Δόσεις αντιμικροβιακών στο σηπτικό ασθενή

Aminoglycosides	<ul style="list-style-type: none">• High-dose and extended interval dosing regimen	<ul style="list-style-type: none">• Amikacin 30 mg/kg IV• Dosing interval determined by renal function and TDM^b• Gentamicin/tobramycin 7–10 mg/kg IV
Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none">• Dosing regimens that maximize the AUC_{0-24}/MIC	<ul style="list-style-type: none">• Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV LD (over 0.5 hr); then 4.5 g IV every 6 hr (as EI or CI)• Ciprofloxacin 400 mg IV every 8 hr• Levofloxacin 750 mg IV every 24 hr

Δόσεις αντιμικροβιακών στο σηπτικό ασθενή

Glycopeptides		
Teicoplanin	<ul style="list-style-type: none">• Use loading and higher daily doses	<ul style="list-style-type: none">• Teicoplanin 12 mg/kg IV LD every 12 hr (for 3–5 doses); then 12 mg/kg every 24 hr
Vancomycin	<ul style="list-style-type: none">• Loading dose and higher daily doses	<ul style="list-style-type: none">• Vancomycin 25–30 mg/kg IV LD^f; then 15–20 mg/kg every 8–12 hr
Linezolid	<ul style="list-style-type: none">• Higher daily doses and altered dosing approaches	<ul style="list-style-type: none">• Linezolid 600 mg IV every 8–12 hr
Daptomycin	<ul style="list-style-type: none">• Higher-than-recommended dosing regimens needed	<ul style="list-style-type: none">• Daptomycin 10–12 mg/kg IV with dosing interval determined by renal function^e

5. Χρειάζεται συνδυαστική αντιμικροβιακή αγωγή?

Όταν χορηγούνται 2 αντιβιοτικά μπορεί να συμβούν τα εξής:

Αθροιστική δράση

$$1 + 1 = 2$$

Συνεργική δράση

$$1 + 1 > 2$$

Ανταγωνιστική δράση

$$1 + 1 < 2$$

Συνδυαστική αγωγή παραδείγματα:

- Πολυμικροβιακές λοιμώξεις
- Λοιμώξεις σε σοβαρή ουδετεροπενία
- Εμπειρική αγωγή σηπτικού ασθενούς
- Εμπειρική αγωγή μηνιγγίτιδας
- Ενδοκαρδίτιδα, Οστεομυελίτιδα, Πνευμονία
- Σοβαρές λοιμώξεις από εντερόκοκκο
- Σοβαρές λοιμώξεις από ψευδομονάδα
- Βρουκέλλωση, Φυματίωση

Πολυμικροβιακές λοιμώξεις

• Λοιμώξεις που εμπλέκονται αερόβιοι και αναερόβιοι μικροοργανισμοί:

- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Εμπυήματα
- Ασθενείς σε τελικά στάδια καρκίνου ή σοβαρά υποκείμενα νοσήματα

Συνδυαστική θεραπεία - εντερόκοκκος

Βασικές αρχές

- Δεν δίνουμε ποτέ κεφαλοσπορίνες
- Όλες οι β-λακτάμες και τα γλυκοπεπτίδια δρουν βακτηριοστατικά στον εντερόκοκκο
- Στις σοβαρές λοιμώξεις χρειάζεται πάντα συνδυασμός με γενταμικίνη
- Αν υπάρχει υψηλού επιπέδου αντοχή στις AG ζητήστε τη γνώμη ειδικού.

Εντερόκοκκος και αντοχή στα β-λακταμικά

INTRINSIC RESISTANCE: Enterococci begin with intrinsic resistance to most β -lactam antibiotics because of **low affinity penicillin binding proteins (PBPs)**, which enable them to synthesize cell wall components even in the presence of modest concentration of most β -lactam antibiotics.

Αντοχή σε αμινογλυκοσίδες και συνεργική δράση αμινογλυκοσιδών

- **Ενδογενής αντοχή:** Enterococci παρουσιάζουν χαμηλού επιπέδου ενδογενή αντοχή σε όλες τις αμινογλυκοσίδες (MIC 6 to 48 mgm/ml) λόγω χαμηλής πρόσληψης των παραγόντων αυτών ενδοκυττάρια
- Λόγω της χαμηλού επιπέδου ενδογενούς αντοχής στις αμινογλυκοσίδες αυτές είναι αναποτελεσματικές ως μονοθεραπεία
- Εμφανίζουν όμως **συνεργική δράση** με αντιβιοτικά που δρουν στο κυτταρικό τοίχωμα (πενικιλίνη – βανκο) παράγοντας **βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα**

Υψηλού επιπέδου επίκτητη αντοχή σε αμινογλυκοσίδες

- **Επίκτητη υψηλού επιπέδου αντοχή:** στελέχη εμφανίζουν επίκτητη υψηλού επιπέδου αντοχή στις αμινογλυκοσίδες (υψηλά MICs) καταργώντας ουσιαστικά το ρόλο τους ως συνεργικά αντιβιοτικά
- HLAR επάγεται από μια σειρά τροποποιητικών των αμινογλυκοσιδών ενζύμων τα οποία κωδικοποιούνται από πλασμίδια και έτσι η αντοχή μεταβιβάζεται
- Η υψηλού επιπέδου αντοχή στην **gentamycin ορίζεται από MIC > 128** και προδικάζει αντοχή και στις άλλες αμινογλυκοσίδες πλην της **στρεπτομυκίνης όπου η HLAR ορίζεται στο επίπεδο MIC > 512 µgr/ml**
- Συνεργική δράση αμινογλυκοσιδών και συνεπώς έλεγχος για υψηλού επιπέδου αντοχή πρέπει να γίνεται σε στελέχη που απομονώνονται από **αίμα-ΕΝΥ-οστά-αρθρώσεις** (όχι σε ούρα τραύματα που δεν απαιτείται συνδυασμός)

Παράδειγμα συνεργικής χρήσης AG

Αμινογλυκοσίδη	
Amikacin	A
Gentamicin	A
Netilmicin	A
Tobramycin	A
Gentamicin High Potency	E
Streptomycin High Potency	E

Παρά το γεγονός ότι το στέλεχος είναι ανθεκτικό στη Gentamicin, ο συνδυασμός αυτής με πενικιλίνη, αμπικιλίνη ή γλυκοπεπτίδια αναμένεται να είναι δραστικός.

Αμινογλυκοσίδη	
Amikacin	A
Gentamicin	A
Netilmicin	A
Tobramycin	A
Gentamicin High Potency	A
Streptomycin High Potency	E

Ο συνδυασμός Gentamicin, με πενικιλίνη, αμπικιλίνη ή γλυκοπεπτίδια ΔΕΝ αναμένεται να είναι δραστικός. Ο συνδυασμός με Streptomycin αναμένεται να είναι δραστικός

Κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή

Εμπειρική αγωγή

Στοχευμένη αγωγή

Επιλογή αντιβιοτικού με βάση:

- Πιθανό για την εστία λοίμωξης παθογόνο
- Νοσοκομειακή λοίμωξη ή όχι
- Παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά
- Τοπική επιδημιολογία αντοχής
- Προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών

Επιλογή αντιβιοτικού με βάση το υπεύθυνο παθογόνο

Ερμηνεία αντιβιογράμματος

- PK/PD
- Οργανικές ανεπάρκειες/αντενδείξεις
- Τοξικότητα
- Αλληλεπιδράσεις
- Πρόληψη ανάπτυξης αντοχής
- Κόστος

**Αντιβιοτικά για
λοιμώξεις από
Αερόβιους
Gram (+)
μικροοργανισμούς**

Η Πενικιλίνη V από του Στόματος είναι φάρμακο εκλογής

- Σε στρεπτοκοκκική κυνάγχη: 1.5 εκ. ιυ ανά 12ωρο (μια ώρα τουλάχιστο προ του φαγητού) και εναλλακτικά Αμοξικιλίνη 1g/12ωρο
- • Μετά σπληνεκτομή: 1.5 εκ ιυ /12ωρο, επί ένα ετος + το prevenar 13

ΑΝΤΙΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ (μεθικιλίνη, ναφκιλλίνη/οξακιλλίνη, κλοξακιλλίνη/δικλοξακιλλίνη)

αναπτύχθηκαν για να ξεπεράσουν το πρόβλημα της παραγωγής πενικιλλινάσης από στελέχη σταφυλοκόκκου

Αντιμικροβιακό φάσμα

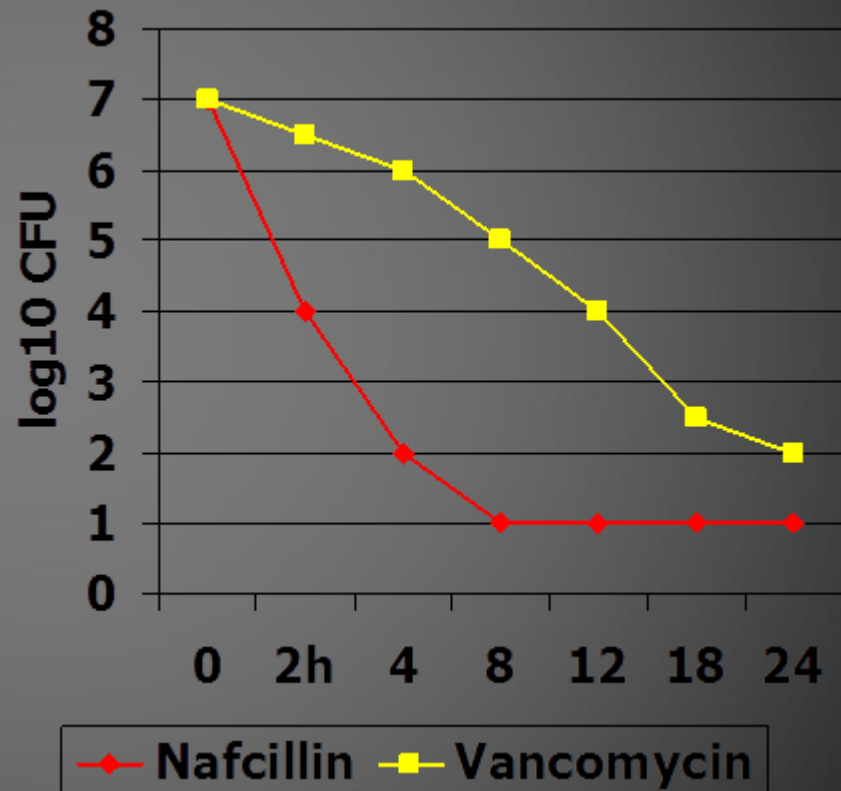
- Streptococci, strept Pneumonia
- **MSSA/ MSSE**: Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus/
Methicillin Sensitive Staphylococcus Epidermidis

Φάσμα αντοχής

- **MRSA/ MRSE** : Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus/
Methicillin Resistant Staphylococcus Epidermidis
- **CA-MRSA**: Community Acquired Methicillin Resistant
Staphylococcus Aureus
- **Δεν καλύπτουν στελέχη εντεροκόκκου**
- **Δεν καλύπτουν τη Listeria Monocytogenes**

Οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες υπερτερούν σε σχέση με τη βανκομυκίνη σε αποτελεσματικότητα έναντι του MSSA

- Ενδοκαρδίτιδα δεξιών και αριστερών κοιλοτήτων
- Βακτηραιμία
- Πνευμονία



Small and Chambers, AAC 1990;
Korzeniowski et al, Ann Intern Med
1982; Levine et al, Ann Intern Med 1991;
Chambers et al Ann Intern Med 1988

1^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες (κεφαδροξίλη, κεφαζολίνη)

Κυρίως έναντι gram (+) / λιγότερο έναντι gram (-)

Gram (+)

- meth-susc S. Aureus (MSSA)
- pen-susc S. pneumonia
- Group A,B,C,G streptococci
- viridans streptococci

OXI enterococcus
Listeria

Gram (-)

- Neisseria Gonorrhoea
- E. Coli
- Klebsiella pneumonia
- Proteus mirabilis

OXI H.influenza

1^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες (κεφαδροξίλη, κεφαζολίνη)

Ενδείξεις Χορηγήσεως α' Γενιάς

1. Εναλλακτική λύση στη θεραπεία σταφυλοκοκκικών και στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων επί αλλεργίας στις πενικιλίνες
2. Έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί για χημειοπροφύλαξη σε χειρουργικές επεμβάσεις

2ης γενιάς κεφαλοσπορίνες

Παρεντερικές

- Κεφαμανδόλη (Mantokef) IV (2g x4)
- Κεφοξιτίνη (Mefoxil) IV (2g x4)
- Κεφουροξίμη (Zinacef) IV (1,5g x3)
- Κεφορανίδα (Radacef) IV & IM (2g x2)

Από του στόματος

- Κεφακλόρη (Ceclor)* 1g x2
- Κεφατριζίνη (Cefatrizine) 1g x2
- Κεφουροξίμη axetil (Zinadol) 500mg x2
- Κεφπροζίλη (Procef) 500mg x2

▶ * μεταξύ α' και β' γενεάς

2ης γενιάς κεφαλοσπορίνες

- Βελτίωση φάσματος έναντι gram (-) με κάλυψη και *H. influenza*, ασθενέστερη δράση σε gram (+)
- Οι **cephamycins** (cefoxitin-cefotetan) είναι οι μόνες δραστικές έναντι του ***B. Fragilis*** (*peptostreptococcus*, *prevotella* και η κεφουροξίμη)

Gram (+)

- meth-susc *S. aureus*
- pen-susc *S. pneumonia*
- Group A,B,C,G streptococci
- viridans streptococci

OXI enterococcus
Listeria

Gram (-)

- Neisseria Gonorrhoea
- ***H. Influenza*** (κυρίως **cefuroxime**)
- ***Moraxella catarrhalis***
- Morganella
- Hemophilus ducreyi (cefoxitin)

- *E. Coli*
- *Klebsiella pneumonia*
- *Proteus mirabilis*

2ης γενιάς κεφαλοσπορίνες

Ενδείξεις Χορηγήσεως β' Γενιάς

1. Ουρολοιμώξεις από την κοινότητα όταν:
 - Δεν είναι γνωστό το παθογόνο
 - Δεν έχουν χορηγηθεί κεφαλοσπορίνες το τελευταίο 3μηνο
2. Συνέχιση θεραπείας κατ' οίκον μετά την έξοδο από το νοσοκομείο
3. Λοιμώξεις μαλακών μορίων (ήπιες!)
4. Παροξύνσεις χρόνιας βροχίτιδας (Προσοχή: όχι κεφακλόρη)

Δεν πρέπει να χορηγούνται οι από του στόματος κεφαλοσπορίνες β' γενιάς για την εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας κοινότητας γιατί δεν καλύπτουν τους πνευμονιοκόκκους με ενδιάμεση αντοχή σε πενικιλίνη (αντοχή 40%)

3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες (κεφτριαζόνη, κεφοταξίμη, κεφταζιδίμη)

- Βελτίωση φάσματος έναντι gram (-)
- Διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό
- Κεφτριαζόνη και κεφοταξίμη δραστική έναντι ανθεκτικών στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκων

Gram (+): Streptococci, str Pneumonia, MSSA (ceftriaxone and cefotaxime)

Βελτίωση φάσματος σε gram (-)

Gram (-): E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, Citrobacter sp., Acinetobacter sp. Morganella morganii, Serratia marcescens

Κεφταζιδίμη → αντιψευδομοναδική

3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες

Από του στόματος: κεφτιντορένη, κεφιξίμη

Ενδείξεις Εμπειρικής Χορηγήσεως γ' Γενεάς από το στόμα

1. **Κεφτιτορένη (Spectracef):** 400mg x2 → Σε λοιμώξεις του αναπνευστικού από Πνευμονιόκοκκο (εναλλακτική αγωγή σε πρόσφατη λήψη αμοξικιλίνης ή αναπνευστικών κινολονών)
2. **Κεφιξίμη (Ceftoral):**
 - Ουρολοιμώξεις όταν έχουν χορηγηθεί κεφαλοσπορίνες β' γενεάς το τελευταίο 3μηνο
 - Συνέχιση κατ' οίκον θεραπείας μετά την έξοδο από το νοσοκομείο

Μακρολίδες

Gram (+): Streptococci±, strept Pneumonia ±, MSSA±, CA-MRSA±, Listeria NA1

Προσοχή: αντοχή πυογόνου στρεπτοκόκκου 15-25%
αντοχή πνευμονιοκόκκου 40-60%

Gram (-): *H. influenzae* (όχι η erythro), *M. catarrhalis*

Άτυπα: εξαίρετη δράση Legionella, chlamydia, Mycoplasma

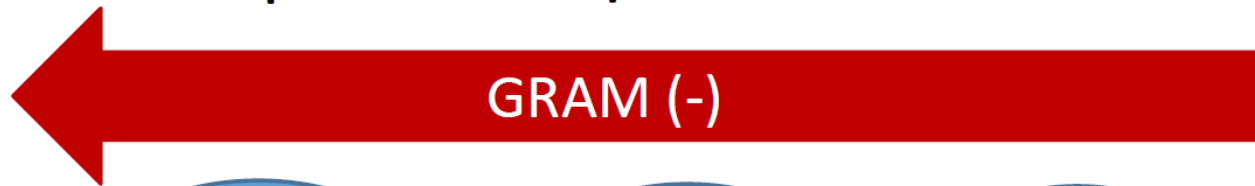
Αναερόβια: των ανώτερων αεραγωγών (όχι *B.fragilis* και *Fusobacterium spp*)

Άλλα : MAC, *Treponema pallidum*, *Campylobacter*, *Borrelia*, *Bordetella*, *Brucella*, *Pasteurella*, *H.pylori*

Παρενέργειες: ΓΕΣ, παράταση QTc, θρομβοφλεβίτιδα σε IV

Αντιμικροβιακό φάσμα κινολονών

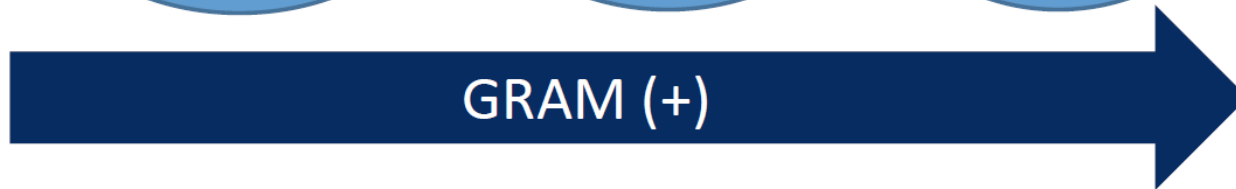
Δραστηκότητα κινολονών



Σιπροφλοξασίνη:
Καλύτερη
δραστηκότητα
έναντι Gram (-) και
Ψευδομονάδας

Λεβοφλοξασίνη:
Παρόμοια
δραστηκότητα έναντι
Gram (-)
Μικρότερη δράση
έναντι
Ψευδομονάδας

Μοξιφλοξασίνη:
Λιγότερη
δραστηκότητα έναντι
Gram (-).
Δραστηκότερη
στα Gram (+)

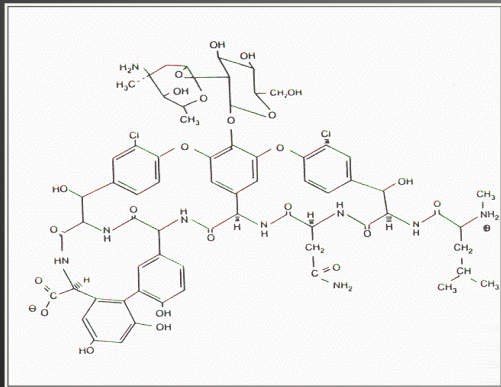


GRAM (+)

ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ (βανκομυκίνη, τεικοπλανίνη)

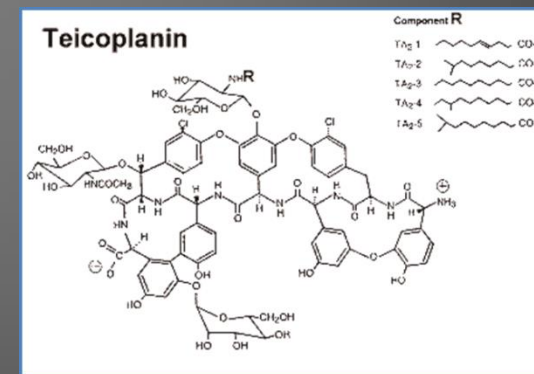
• ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ

- 1956: *Streptomyces orientalis*
- 7μελές πεπτίδιο
- Δύο σακχαριτικές ομάδες: βανκοζαμίνη + γλυκόζη



• ΤΕΙΚΟΠΛΑΝΙΝΗ

- *Actinoplanes teichomyceticus*
- Γραμμικό επταπεπτίδιο συνδεδεμένο με μόρια λιπαρών οξέων



• Η κλασσική αντι-MRSA αγωγή επί 20-25 έτη!

Βανκομυκίνη

➤ αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (+):

- streptococci, str Pneumonia,
- MSSA (υπολείπεται δικλοξακιλλίνης)
- MRSA (MIC<1), και σε CA-MRSA και σε HA-MRSA
- enterococcus faecalis, enterococcus Faecium ±

Gram (-): όχι δραστική

Αναερόβια: Actinomyces, peptostrept, clostridium sp
(difficile p.o.)

Βανκομυκίνη

➤ Ενδείξεις

- Σοβαρές σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις που χρήζουν ΕΦ αγωγής.
- Ενδοκαρδίτιδα, από MRSA, πνευμονία, κυτταρίτιδα, οστεομυελίτιδα
- Εντεροκοκκικές λοιμώξεις με αντοχή στην αμπικιλίνη.
- Μηνιγγίτιδα σε ανθεκτικό σε β-λακτάμες πνευμονιόκοκκο
- Διάρροια εκ *Clostridium difficile*
- Διεγχειρητική προφύλαξη σε επεμβάσεις τοποθέτησης ξένου σώματος εφ' όσον η επίπτωση της αντοχής στη μεθικιλίνη στο νοσοκομείο >20-30%.
- Επί αλλεργίας σε β-λακτάμες (πχ σταφυλοκοκκική ή εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα)

➤ ανεπιθύμητες ενέργειες

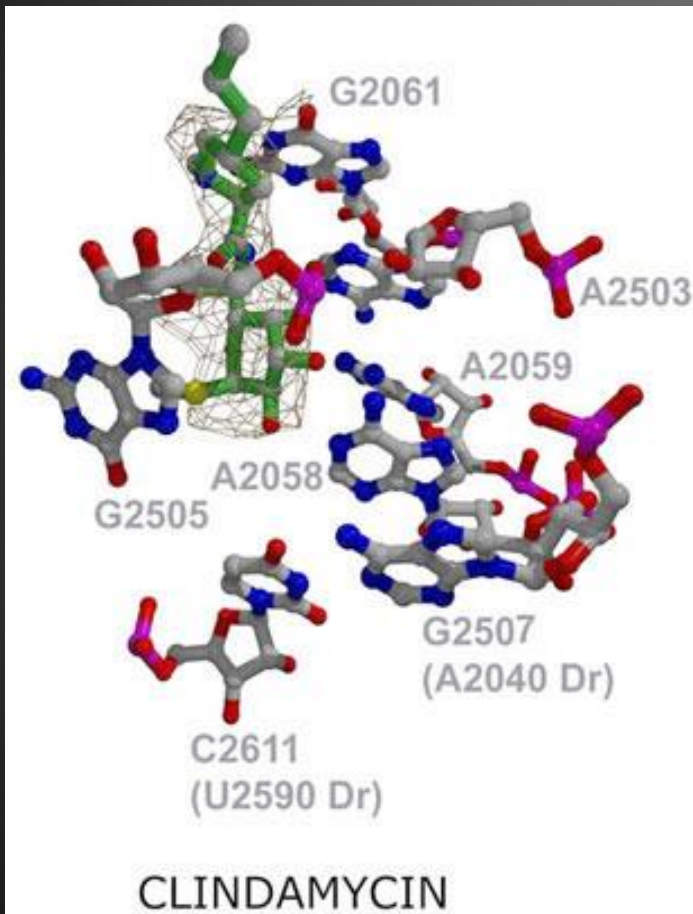
Red-Man Syndrome, εξάνθημα
νεφροτοξικότητα / ωτοτοξικότητα
λευκοπενία / θρομβοπενία

Οι σημαντικότερες αδυναμίες των γλυκοπεπτιδίων

- **Ανεπαρκής φαρμακοκινητική** στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες: 20-30% αυτής του πλάσματος
- **Βραδεία βακτηριοκτόνος δράση**
 - Επί MSSA υστερούν έναντι των αντισταφυλοκοκκικών πενικιλινών σε ταχύτητα και αποτελεσματικότητα
- **MIC creep**
- Στελέχη hVISA (13% hVISA αν MIC=1, 40% hVISA αν MIC=2)
- Δυσμενής επίδραση του υψηλού βακτηριακού φορτίου στη βακτηριοκτόνο δράση τους (**inoculum effect**)
- Ανάγκη παρακολούθησης **θεραπευτικών σταθμών**
- Νοσηλευτικό «κόστος»
- **Νεφροτοξικότητα**

Λινκοσαμίδες (Κλινδαμυκίνη)

- **Δράση:** Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης
- Βακτηριοστατικό



- **Φάσμα:** gram(+)
- strept, strept. Pneumonia
- Str. Viridans ±
- MSSA,
- CA-MRSA (αυξανόμενη αντοχή)
- HA-MRSA → variable activity
- όχι enterococcus

- **αναερόβια** (actinomyces, peptostrept, prevotella, fusobacterium, clostridium spp, όχι B. fragilis, C. Difficile)
- Άλλα: P.carinii, toxoplasma

ΚΟΤΡΙΜΟΞΑΖΟΛΗ (TMP/SMX)

- Βακτηριοστατικό / παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό φυλλικού οξέος από τα βακτήρια
- Ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα
- Gram (+): MSSA, MSSE, **MRSA (HA and CA)**, MRSE
- Όχι σε στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα (δραστικό in vitro, treatment failures)
- Δεν καλύπτει εντερόκοκκο
- Καλή κατανομή στους ιστούς, καλή βιοδιαθεσιμότητα p.os
- Πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία (έλλειψη G6PD), αναφυλαξία, πολύμορφο ερύθημα (**σ.Stevens-Johnson**)

Τετρακυκλίνες

(μινοκυκλίνη, δοξυκυκλίνη)

Αντιμικροβιακό φάσμα

■ Gram θετικά

Staphylococcus aureus (+ MRSA) , *Enterococcus* spp,
Streptococcus pneumoniae → variable activity

■ Gram αρνητικά

Haemophilus influenzae, *Acinetobacter baumannii*

■ Ειδικές λοιμώξεις

Βρουκέλλα, Χλαμύδια, Μυκοπλάσματα, Ρικέτσιες,
Coxiella burnetii, *Borellia*, Malaria, *Leptospira*

■ Αναερόβια

B.fragilis

➤ Μηχανισμός δράσης

Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης
Βακτηριοστατικά

➤ Μηχανισμοί αντοχής

Αυξημένη ενεργητική έξοδος
Αλλαγή στόχου δράσης

Τετρακυκλίνες

Προσοχή!

- Δε χορηγούνται σε εγκύους, παιδιά (ενώνονται με το ασβέστιο και εναποτίθενται σε οστά, δόντια)
- ↓ απορρόφησης από γαλακτοκομικά, αντιόξινα

ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ίλιγγος (μιννοκυκλίνη)
- Φωτοτοξική δερματίτιδα
- Ηπατοτοξικότητα
- Διαταραχές ΓΕΣ
- Φαρμακευτικός λύκος
- Μυκητιάσεις (γεννητικά όργανα)



Γλυκυλκυκλίνες

Tygecycline (Tygacil)

Ευρέως φάσματος δραστηκότητα *in vitro*:

Αερόβια

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella spp*
- *Klebsiella spp*
- *Enterobacter spp*
- *Acinetobacter spp*

- *Staphylococcus spp*
- *Enterococcus spp*
- *Streptococcus pneumoniae*

Αναερόβια

- *Bacteroides fragilis*

Επιπλέον Δραστική *in vitro* έναντι πολυανθεκτικών βακτηρίων:

- ESBL (+) *E. coli* και *Klebsiella spp*
- *Acinetobacter* ανθεκτικά στις Καρμπαπενέμες
- *Klebsiella pneumoniae* που παράγει Καρμπαπενεμάσες
- MRSA: Ανθεκτικοί στη Μεθικιλίνη Χρ. Σταφυλόκοκκοι
- VRE: Ανθεκτικοί στη Βανκομυκίνη Εντερόκοκκοι

Tygacil ΠΧΠ, Η. Giamairellou et al. AAC, 2006



- Παράγωγο της μινοκυκλίνης
- Βακτηριοστατικό
- Αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση
- Επιπλεγμένες SSTIs
- Επιτεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

***Δεν είναι δραστική στην *Pseudomonas aeruginosa* και στα στελέχη *Proteus-Providencia-Morganella spp*.**

Τιγεκυκλίνη: Tygacil

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- 1415 ασθενείς έλαβαν Τιγεκυκλίνη στη Φάση 3
 - 20% αυτοπεριοριζόμενη ναυτία
 - 14% αυτοπεριοριζόμενοι έμετοι
- Μείωση με τη λήψη τροφής
-Υποχώρηση συνήθως μετά την 3^η ημέρα θεραπείας
- 5% διακοπή θεραπείας λόγω παρενεργειών
 - Δεν αλληλεπιδρά με το κυτόχρωμα P450.
 - Πιθανή παράταση του INR σε συγχορήγηση με per os αντιπηκτικά
 - Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή δοσολογίας σε νεφρική ανεπάρκεια, αιμοκάθαρση, αιμοδιήθηση
 - Προσοχή σε ασθενείς με ηπατική νόσο σταδίου Child Pugh III. Μειωμένη δοσολογία αν είναι αναγκαία η χορήγηση.
 - Προσοχή στη μείωση των αιμοπεταλίων
 - Προσοχή στην πιθανή πτώση των τιμών του Ινωδογόνου!

Οξαζολιδινόνες

Linezolid (Zynoxid®)

- Αναστολή πρωτεινoσύνθεσης
 - Βακτηριοστατικό
 - Gram (+)
 - Strept spp (and viridans)
 - Staphylococcus spp
 - CA-MRSA
 - HA-MRSA
 - VRSA
 - Enterococcus spp
 - VRE
 - Όχι δραστικό στα Gram(-)
 - Καλύπτει και Listeria, Nocardia
 - Anaerobes: actinomyces spp, peptostreptococci
- Βιοδιαθεσιμότητα 100% p.os
 - ΓΕΣ διαταραχές (6 με 8 %)
 - Κεφαλαλγία 6.5%
 - Θρομβοπενία 2 με 4%
Σε διάρκεια θεραπείας > 2 weeks/αναστρέψιμη

Linezolid (Zynoxid[®]) - ενδείξεις

- Νοσοκομειακή πνευμονία από *S. aureus*
- Πνευμονιοκοκκική πνευμονία από MDR
- Λοιμώξεις από VRE
- Απλές και επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
- Διαβητικό πόδι με λοίμωξη και οστεομυελίτιδα
- ΟΧΙ σε βακτηριαιμία

*** Μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος με 100% βιοδιαθεσιμότητα**

Λινεζολίδη: Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η καταστολή του μυελού

- Επίπτωση 0,3-10% από τις κλινικές μελέτες φάσεως III αλλά 30% από δημοσιεύσεις μετά την εισαγωγή της στην κλινική πράξη
- Κατά σειρά συχνότητας: θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, πανκυτταροπενία
- αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου
- Εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας (>14 ημέρες)
- Συχνότερη σε αιματολογικούς ασθενείς, ηλικιωμένους & άτομα που λαμβάνουν και άλλα μυελοτοξικά φάρμακα
- Προσοχή: ΟΧΙ συγχορήγηση λινεζολίδης με αναστολείς μονοαμινοξειδάσης (MAO), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, σεροτονεργικά φάρμακα, νορεπινεφρίνη → σεροτονινεργικό σύνδρομο

Η λινεζολίδα πλεονεκτεί έναντι στελεχών που παράγουν τοξίνες

- **Λινεζολίδα, κλινδαμυκίνη και φουσιδικό οξύ αναστέλλουν την παραγωγή τοξινών του σταφυλοκόκκου (PVL, TTS-toxin, α -hemolysin)**
- **Η Βανκομυκίνη δεν έχει καμία επίδραση**
- **Η Οξακιλλίνη αυξάνει την παραγωγή τοξινών**

Daptomycin (Cubicin)

- Κυκλικό λιποπεπτίδιο
- Αναστολή σύνθεσης πρωτεϊνών
- Ταχέως βακτηριοκτόνο
- **Ανθεκτικά gram (+)** (MRSA, MRSE, VISA VRSA, VRE, S.pyogenes, S. pneumonia pen-R)

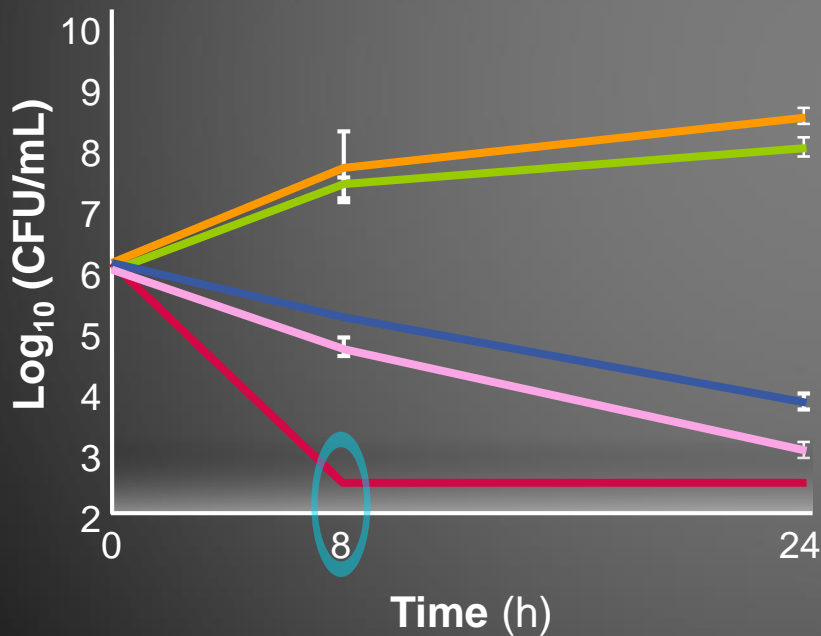
- **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**
 - Επιπλεγμένες SSTIs, διαβητικό πόδι
 - Βακτηραιμία,
 - ενδοκαρδίτιδα ΔΕ κοιλοτήτων
- **Όχι αναπνευστικό (αδρανοποίηση από surfactant)**
- Νεφρική απέκκριση
- **Αναστρέψιμη βλάβη σκελετικών μυών** (αύξηση CPK), ΓΕΣ διατ/χες

Daptomycin: Ταχεία βακτηριοκτόνος δραστηριότητα

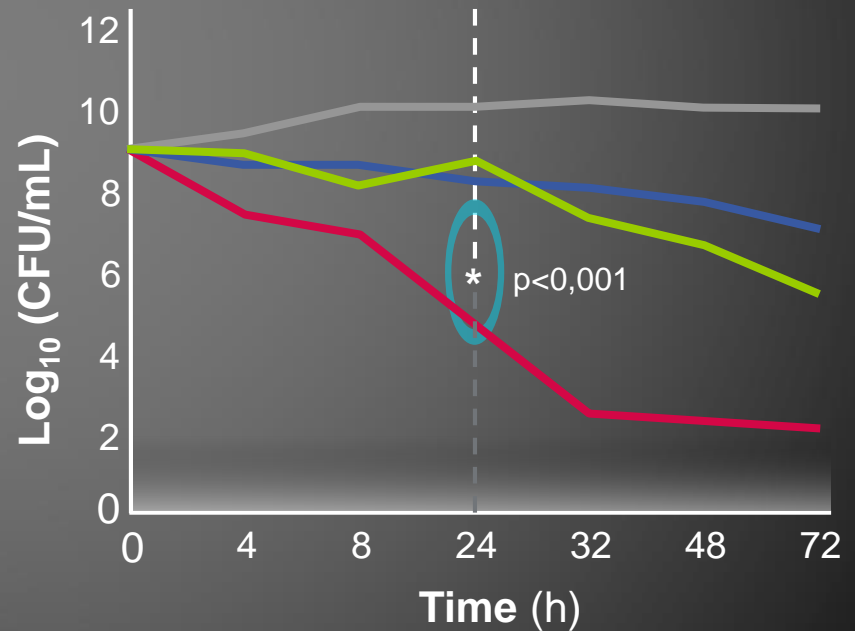
Ανεξαρτήτως βακτηριακού φορτίου*

- Growth control
- Vancomycin
- Linezolid
- Quinupristin–dalfopristin
- Daptomycin
- Control

VRE¹ (*E. faecalis*)



MRSA²



1. Rybak MJ. AAC; Apr 2000; 1062–1067
2. La Plante KL and Rybak MJ. AAC; Dec 2004; 4665–4672

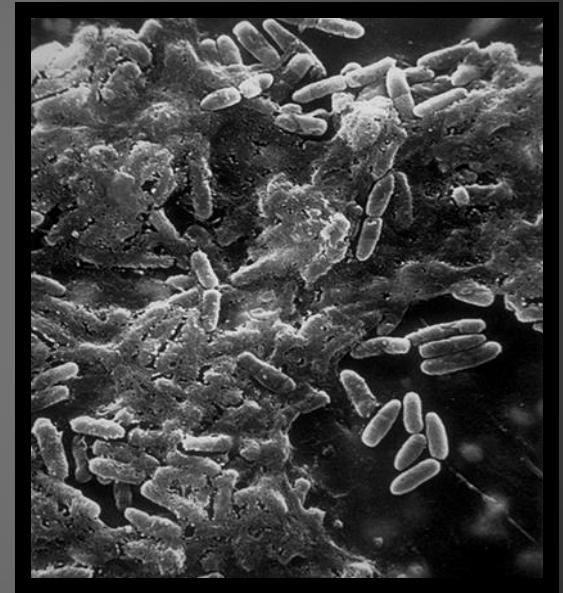
* Inoculum effect

Λοιμώξεις ξένων σωμάτων και Δαπτομυκίνη

Ταχύτερη εκκρίζωση MRSA
μέσα από biofilm καθετήρων
και μοσχευμάτων

Raad et al. AAC 2007,

Edmiston et al. Am J Surg 2006



Μείωση της παραγωγής biofilm

Roveta et al. IJAA 2008

Νεώτερα αντισταφυλοκοκκικά

- **Κεφταρολίνη** (Zinforo™, AstraZeneca)
 - Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη με αντι-MRSA δραστικότητα
 - Εξωνοσοκομειακή πνευμονία
 - Οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος
 - Μικροβιοκτόνο δράση
- **Τελαβανσίνη** Vibativ (Theravance Pharmaceuticals, Clinigen)
 - Λιπογλυκοπεπτίδιο
 - Νοσοκομειακή πνευμονία, Λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων
 - Άπαξ ημερησίως
 - Νεφροτοξικότητα
- **Νταλμπαβανσίνη** (dalbavancin, *Xydalba*)
 - Λιπογλυκοπεπτίδιο
 - Μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής
 - Έγκριση για λοιμώξεις δερματος μαλακών μοριων
 - V infusion of 1000 mg on day 1 and a 500 mg IV on day 8
 - Μελέτες σε οστεομυελίτιδα: 2 δόσεις 1.5 g με διαφορά 1 εβδομάδας (θεραπεία για ένα μήνα)
- **Τεδιζολίδη** (*Sivextro*, Cubist Pharmaceuticals, Inc),
 - Οξαζολιδινόνη
 - Έγκριση για λοιμώξεις δερματος μαλακών μοριων
 - Ενδοφλέβιο και από του στόματος
- **Οριταβανσίνη** (ORBACTIV™, The Medicines Company)
 - Άπαξ δόση
 - Ημισυνθετικό γλυκοπεπτίδιο

Dalbavancin: αντιμικροβιακό φάσμα

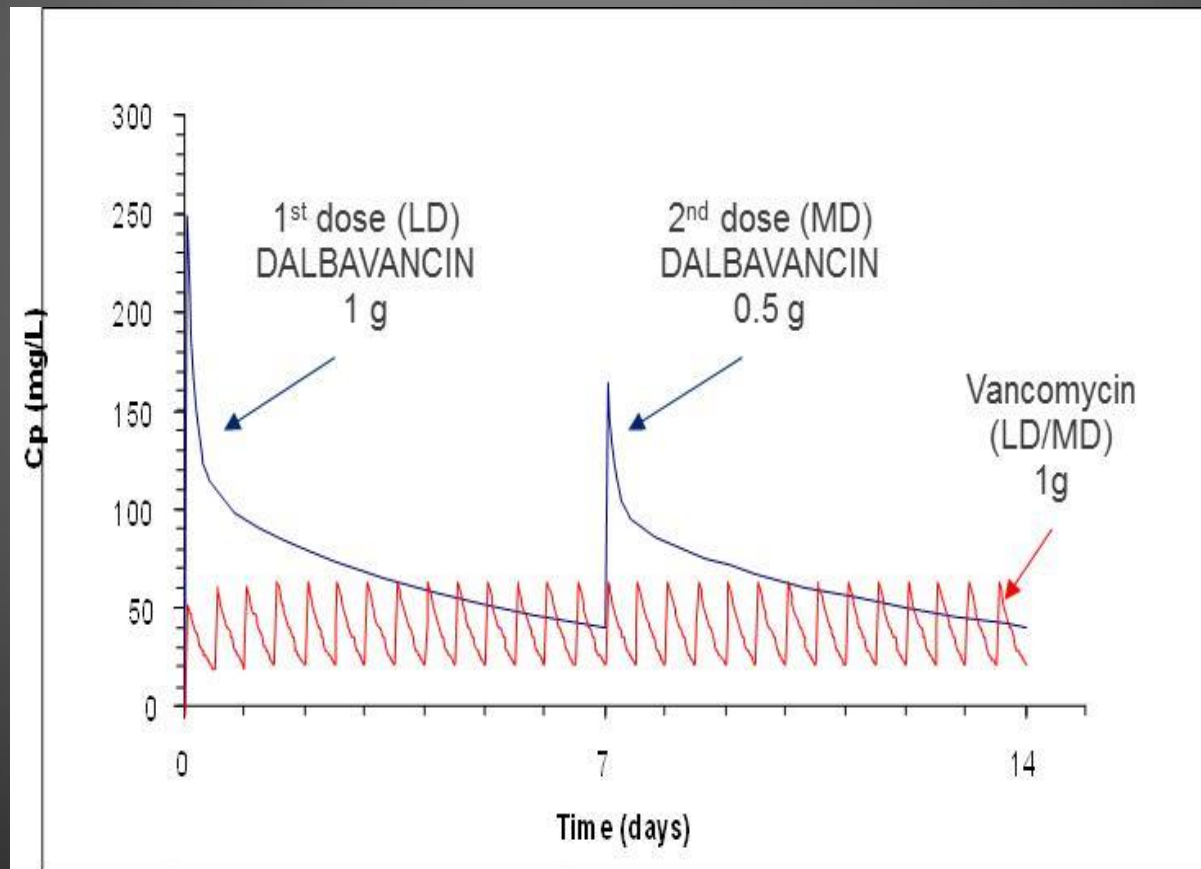
Αντιμικροβιακό Φάσμα παρόμοιο της τεϊκοπλανίνης

- Σταφυλόκοκκοι
 - MSSA, **MRSA**, MSSE, MRSE
 - **VISA (όχι πάντα)**, όχι VRSA
- Στρεπτόκοκκοι (Group A, B κ.α.)
- Εντερόκοκκοι
 - **VRE εφόσον VanB, VanC**
- *S. pneumoniae* ασχέτως ευαισθησίας σε Pen
- Δραστική έναντι κάποιων αναερόβιων (*C. difficile*, *C. perfringens*)

ΝΤΑΛΜΠΑΒΑΝΣΙΝΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: επιπλ. Λοιμώξεις δέρματος / μαλακών μορίων,
Όμως και σε οστεομυελίτιδα πολύ καλά αποτελέσματα,
δοκιμάζεται σε πνευμονία, μικροβιαμία

- **ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ: ΜΕΓΑΛΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΣΕΙΑΣ ΖΩΗΣ**



The role of dalbavancin in skin and soft tissue infections

Matteo Bassetti^{a,b}, Maddalena Peghin^a, Alessia Carnelutti^a, and Elda Righi^a

Clinical use of Dalbavancin

Type of Infection	Use	Dalbavancin dose
Approved		
Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs)	Empiric or targeted treatment when MRSA is suspected or confirmed	1000 mg on day 1 followed by 500 mg on day 8 OR 1500 mg single dose
Off-label		
Bone and joint infections	Empiric or targeted treatment	1500 mg on day 1 followed by 1500 mg on day 8
Complicated bacteremia or endocarditis	Targeted treatment in infections due to Gram-positive pathogens (option for early discharge in MRSA infections)	1500 mg on day 1 followed by 1500 mg on day 8 OR 1500 mg single dose
Catheter-related bloodstream infections	Empiric or targeted treatment	1500 mg single dose
Mediastinitis	Targeted treatment in infections due to Gram-positive pathogens (option for early discharge in MRSA infections)	1500 mg on day 1 followed by 1500 mg on day 8 OR 1500 mg single dose

ΚΕΦΤΑΡΟΛΙΝΗ

- Νεότερη κεφαλοσπορίνη (5ης γενιάς)
- Ως Κεφταρολίνη fosamil: Προφάρμακο
- Μεγάλη συνδετική ικανότητα και συγγένεια με:
 - α) την PBP-2a πενικιλλίνα ώστε να είναι βακτηριοκτόνος έναντι των **Ανθεκτικών στη Μεθικιλίνη Χρυσιζόντων Σταφυλοκόκκων (MRSA)**
 - β) τις PBP-2b και PBP-2x, δηλαδή τις τροποποιημένες PBP που δημιουργούν **αντοχή του Πνευμονιοκόκκου στις β-λακτάμες**
- Μικρή δραστικότητα και σε gram (-): E. coli, Klebsiella, Morganella, OXI ESBL
- Δεν καλύπτει τα άτυπα παθογόνα του αναπνευστικού
- **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ και ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ**
- Πχ σε πνευμονία της κοινότητας σε ασθενή με παράγοντες κινδύνου για MRSA αντί κεφτριαξόνης + βανκομυκίνης ή σε σοβαρή πνευμονία σε νέο ασθενή μετά από γρίπη (S. aureus)

Κεφταρολίνη: μικροβιακό φάσμα

ΦΑΣΜΑ

- ✓ MSSA, MRSA, VISA, hVISA, VRSA
- ✓ *S. aureus* R σε δαπτομυκίνη/λινεζολίδη
- ✓ *Streptococcus Pneumoniae* (PSP, PNSP)
- ✓ *Enterobacteriaceae* ESBL (-)
- ✓ R: *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*

Οργανισμός	Όριο MIC (mg/L)	
	Ευαίσθητος (≤S)	Ανθεκτικός (R>)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (Πνευμονία)	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
Ομάδες στρεπτόκοκκων A, B, C και G	VG	VG
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5	0,5

First MRSA-active β -lactam with extended spectrum against Gram-positive and Gram-negative bacteria commonly associated with cSSTI and CAP

**Αντιβιοτικά για
λοιμώξεις από
Αερόβιους
Gram (-)
μικροοργανισμούς**

Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες (piperacillin, ticarcillin)

Αντιμικροβιακό φάσμα:

gram (+): Streptococci, strept Pneumonia, *Enterococcus faecalis* (η piperacillin),
Listeria monocytogenes

gram (-): *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ±, εντεροβακτηριακά ΚΑΙ
Pseudomonas aeruginosa

Σημ. Η ticarcillin /clavulanate δραστική για *Stenotrophomonas maltophilia*

Αναερόβια: ΝΑΙ συμπεριλαμβανομένου του *Bacteroides fragilis*

Αναστολείς β-Λακταμάσης

(σουλμπακτάμη, κλαβουλανικό, ταζομπακτάμη)

- έναντι παθογόνων που παράγουν β-λακταμάση

Αναστολείς β-λακταμασών

- Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό (Augmentin)
- Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη (Begalin)
- Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό (Timentin)
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (Tazocin)

Ενδείξεις:

- Ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις (πνευμονία, ουρολοιμώξεις, βακτηριαιμία)
- Οξ Πυελονεφρίτιδα
- Ενδοκοιλιακές χειρουργικές λοιμώξεις (μικτό φάσμα/αερόβια-αναερόβια)

Gram (+)

Strept spp.
MSSA/MSSE
Enterococcus faecalis

Gram (-)

H. Influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria spp
Salmonella/shingella
E. coli
Proteus sp.
Klebsiella sp.

Stenotrophomonas (Timentin)
Acinetobacter (begalin/sulbactam)

Anaerobes

όλα

3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες (κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη, κεφταζιδίμη)

- Βελτίωση φάσματος έναντι gram (-)
- Διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό
- Κεφτριαξόνη και κεφοταξίμη δραστική έναντι ανθεκτικών στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκων

Gram (+): Streptococci, str Pneumonia, MSSA (ceftriaxone and cefotaxime)

Gram (-): E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, **N. meningitidis**, Citrobacter sp., Acinetobacter sp. Morganella morganii, Serratia marcescens

Pseudomonas aeruginosa (ceftazidime)

Προσοχή: όχι σε λοιμώξεις από εντεροβακτηριακά που παράγουν AmpC β-λακταμάσες ακόμα και αν in vitro (E)

Αναερόβια: μέτρια δραστικότητα σε peptostreptococci, prevotella, clostridium.
OXI B. Fragilis

4ης γενεάς κεφαλοσπορίνες (ceferime/cefriome)

➤ Αυξημένο φάσμα

Gram (+): ως ceftriaxone

Gram (-): *Pseudomonas aeruginosa*, εντεροβακτηριακά

(αποτελούν ασθενείς επαγωγείς των χρωμοσωμιακών AmpC Β-λακταμασών και είναι ανθεκτικές in vitro στις επαγόμενες χρωμοσωμιακές β-λακταμάσες, οι οποίες υδρολύουν κατά τη χορήγησή τους τις κεφαλοσπορίνες της γ' γενεάς (αλλά και της α' και β' γενεάς). Βακτήρια που παράγουν τα ένζυμα αυτά είναι νοσοκομειακά στελέχη *Enterobacter* (κυρίως *E. cloacae*), *Proteus sp.*, *Serratia sp.*, *Providencia sp* και *Pseudomonas aeruginosa*).

Αναερόβια: ΟΧΙ

- Μειωμένη κλινική εμπειρία σε λοιμώξεις ΚΝΣ

Αντιμικροβιακό φάσμα κινολονών

Classification	Agents	Antimicrobial spectrum
First generation	Nalidixic acid (NegGram) Cinoxacin (Cinobac)	Gram-negative organisms (but not <i>Pseudomonas</i> species)
Second generation	Norfloxacin (Noroxin) Ofloxacin (Floxin) Ciprofloxacin (Cipro)	Gram-negative organisms (including <i>Pseudomonas</i> -> cipro), some gram-positive organisms (including <i>Staphylococcus aureus</i> , not <i>Str. pneumoniae</i>) and some atypical pathogens
Third generation	Levofloxacin (Levaquin) Gatifloxacin (Tequin) Moxifloxacin (Avelox)	Same as for second-generation (Levo-> <i>Pseudomonas</i>) plus expanded gram-positive coverage (penicillin-sensitive and penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i>) and expanded activity against atypical pathogens . Anaerobes -> Moxi
Fourth generation	Trovafloxacin (Trovan)	Same as for third-generation agents plus broad anaerobic coverage

Κινολόνες – Ενδείξεις

Λοιμώξεις	Παθογόνα
Λοιμώξεις ουροποιητικού (κυστίτιδα, πυελονεφρίτιδα, προστατίτιδα)	Εντεροβακτηριακά, <i>P.aeruginosa</i>
Εντερολοιμώξεις	<i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Campylobacter</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i>
Λοιμώξεις των οστών	Gram αρνητικά (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Χειρουργικές και γυναικολογικές λοιμώξεις	Gram αρνητικά
Προφύλαξη από μηνιγγιτιδόκοκκο	
Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα	Γονόκοκκος (αυξημένη αντοχή 78%) , <i>Chlamydia trachomatis</i> (<u>εναλλακτική αγωγή</u>)

Παρενέργειες: παράταση QTc, επιληψία, τενοντοπάθεια (αχίλλειος)

Αμινογλυκοσίδες - φάσμα

Gram (-): E.coli, K.pneumoniae, Proteus sp. Acinetobacter, Enterobacter sp., Serratia, Salmonella, Shigella
Pseudomonas aeruginosa (amik>tobra>gent)

Gram (+): Συnergική δράση με αντιβιοτικά που δρουν στο κυττ. τοίχωμα (Pen, cef, Vanco) → S. aureus και coagulase (-) staph, str. viridans, Enterococcus sp

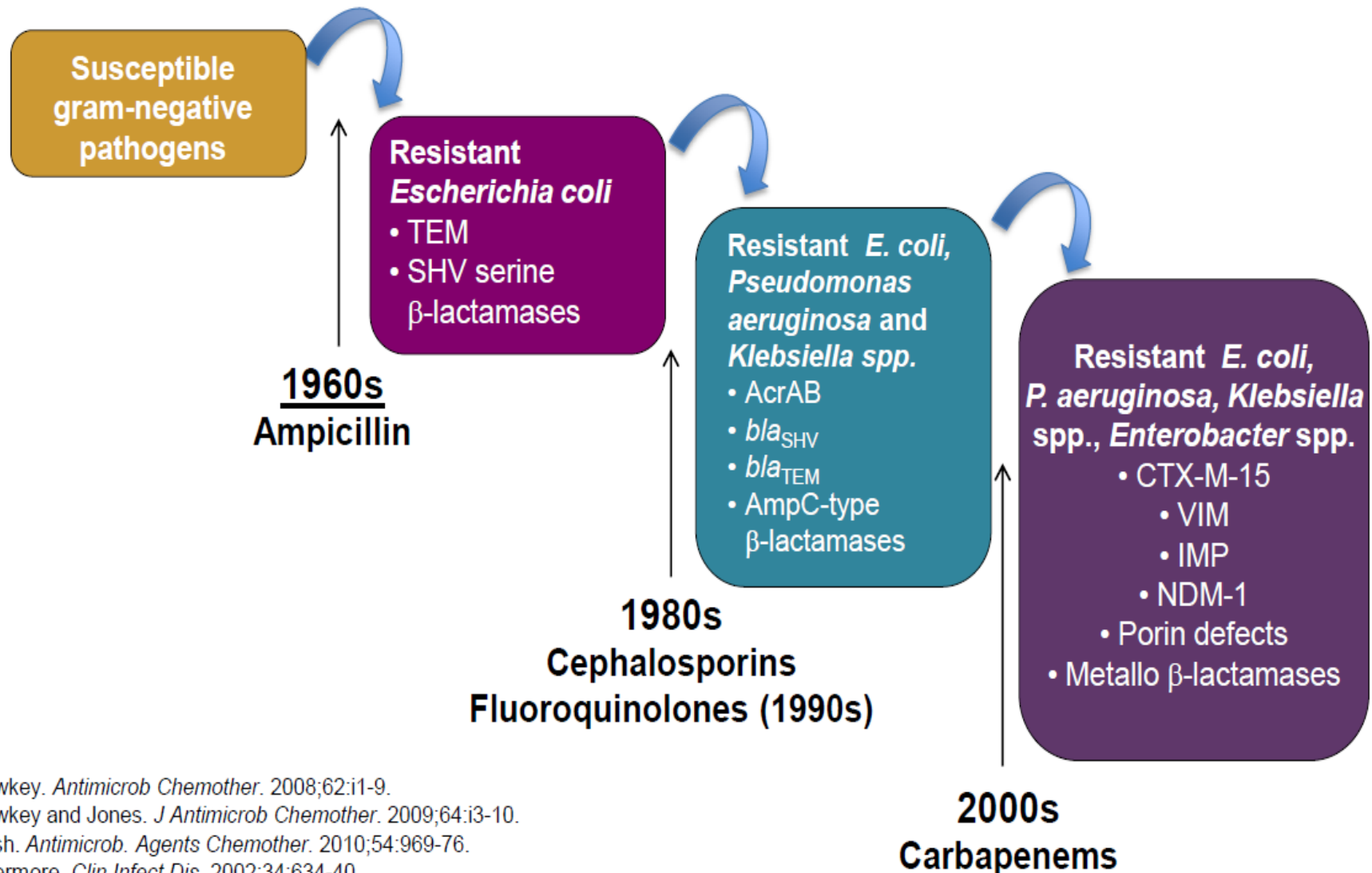
Επίσης δραστικά σε Yersinia, Francisella tularensis

Broucella: Streptomycin – gentamycin (συnergική με δοξυκυκλίνη)

Άλλα: Mycobacteria tbc - streptomycin
άτυπα - streptomycin / amikacin
Nocardia: Amicacin

Παρενέργειες: νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα, νευρομυϊκός αποκλεισμός

Εξέλιξη της μικροβιακής αντοχής στα Gram (-)



1. Hawkey. *Antimicrob Chemother.* 2008;62:i1-9.
2. Hawkey and Jones. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:i3-10.
3. Bush. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54:969-76.
4. Livermore. *Clin Infect Dis.* 2002;34:634-40.
5. Olivares et al. *Front Microbiol.* 2013;4:103.

ESBLs

- Ευρέως φάσματος β-λακταμάσες
- >600 ένζυμα που υδρολύουν όλες τις πενικιλίνες, τις κεφαλοσπορίνες και τη μονομπακτάμη αζτρεονάμη
- Παράγονται κυρίως από: κολοβακτηρίδια, κλεμπσιέλλες, πρωτεΐς
 - Frequently co-resistant to aminoglycosides, quinolones and co-trimoxazole. Resistant genes coding for ESBLs and, for example, aminoglycoside-modifying or quinolone-modifying enzymes (AMEs) often reside within the same conjugative plasmids
- Quinolones co-resistance 40%

ESBLs

Αμοξικιλίνη	A
Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό	Ενδιάμεση E
Κεφοξιτίνη	E
Κεφαμανδόλη	A
Κεφουροξίμη	A
Κεφταζιντίμη	A
Αζτρεονάμη	A
Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη	Ενδιάμεση E
Αμικασίνη	A
Γενταμικίνη	A
Σιπροφλοξασίνη	E → (A)
Ιμιπενέμη	E (MIC ≤0.25)
Μεροπενέμη	E (MIC ≤0.25)
Ερταπενέμη	E (MIC ≤0.25)
Κολιστίνη	E
Τιγκεκυκλίνη	E
Τριμεθοπρίμη/Σουλφαμεθοξαζόλη	A

Αντοχή

Παράγοντες κινδύνου για ESBL

1. Νοσηλεία >2 ημέρες το τελευταίο τρίμηνο
2. Λήψη αντιβιοτικών (ιδίως κινολόνες, κεφαλοσπορίνες ή αμινοπενικιλίνες) το τελευταίο τρίμηνο
3. Διαμένοντες σε οίκους ευγηρίας ή σε ιδρύματα φροντίδας χρονίως πασχόντων

Αυτόνομοι
παράγοντες

4. Ηλικία >70 ετών
5. Πολλαπλές συννοσηρότητες (Charlson comorbidity index>3)
6. Σακχαρώδης διαβήτης
7. Καθετηριασμός ουροδόχου (Folley) ή ουρολογικοί χειρισμοί σε ουρολοιμώξεις

Απαιτούν και
2^ο
παράγοντα
κινδύνου

Καρβαπενέμες

(ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη, ερταπενέμη)

➤ Ευρύ φάσμα

➤ Δραστικές έναντι **gram (+)** [Streptococci, MSSA, MSSE, Listeria] και **gram (-)** και **αναεροβίων**

➤ **ΔΕΝ καλύπτουν** : MRSA, MRSE, *E.faecium*, *St.maltophilia*

➤ **ΔΕΝ καλύπτουν**: άτυπα (χλαμύδια, μυκόπλασμα, λεγιονέλλα)

* Η meropenem είναι η πενέμη που προτιμάται σε λοιμώξεις ΚΝΣ

➤ **SOS: Η ερταπενέμη δεν είναι δραστική έναντι της *Pseudomonas***

➤ **Αντιβιοτικά εκλογής για AmpC(+), ESBLs → Πρόβλημα ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΑΣΕΣ (ΚΡC)**

Καρβαπενέμες

(ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη, ερταπενέμη)

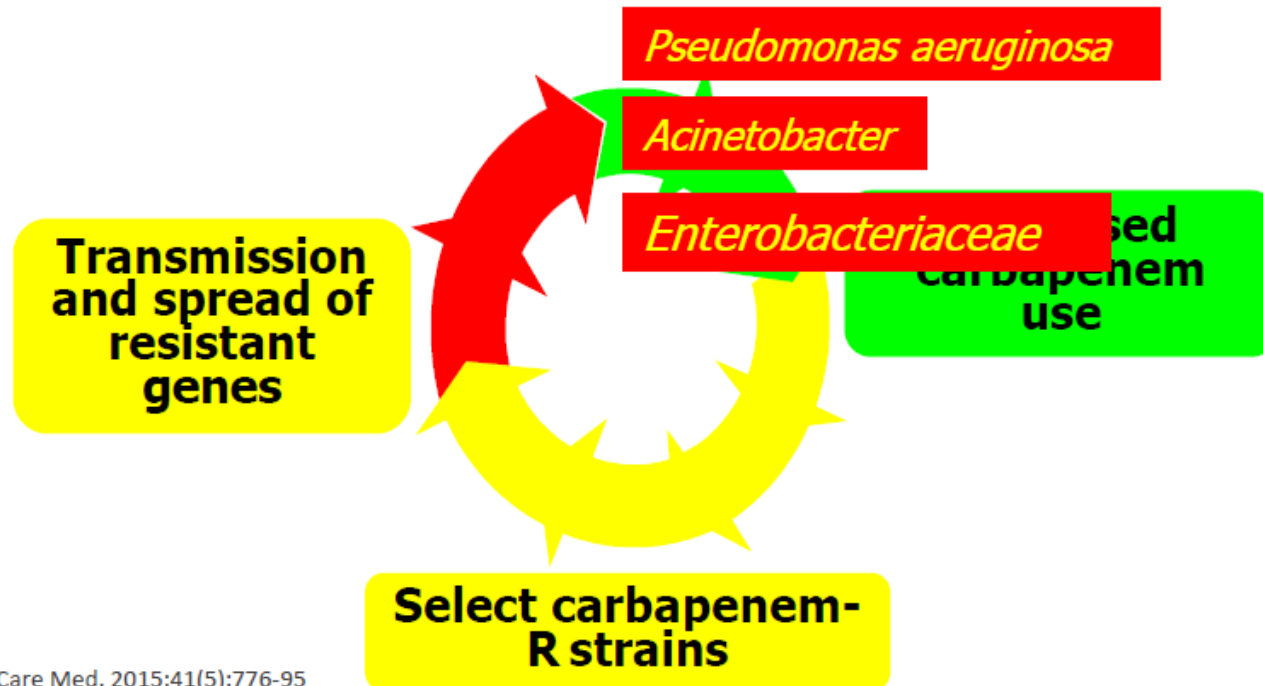
Ενδείξεις

- Ιμιπενέμη, Μεροπενέμη, Ντοριπενέμη: Ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις (Πνευμονία, χειρουργικές λοιμώξεις κοιλιάς, μηνιγγίτιδα)
- Ιμιπενέμη: Αντιμικροβιακό εκλογής για σοβαρή νεκρωτική παγκρεατίτιδα
- Ερταπενέμη: Λοιμώξεις κοινότητας

Από τα ESBL στην παραγωγή καρβαπενεμασών

Carbapenems have been widely used as treatment for serious ESBL infections exerting selection pressure

Increased carbapenem-R strains



Emerging Carbapenemases in Gram-Negatives

- **KPC** in *Klebsiella* and other enterics
- **MBLs** (IMP and VIM) in *P. aeruginosa*
- **MBLs** (VIM and NDM) in enterics
- **OXA-23/24/58** in *Acinetobacter*
- **OXA-48** in *K. pneumoniae* and *E. coli*

Table 1 Classification of β -lactamase

Ambler molecular classification	Busch-Jacoby functional groups	Active binding site	Common enzymes
A	2a, 2b, 2be, 2br, 2c, 2e, 2f	Serine	TEM, SHV, <i>KPC</i> , CTX-M, <i>GES</i>
B	3	Metallo	<i>VIM</i> , <i>NDM</i> , <i>IMP</i>
C	1	Serine	AmpC, P99
D	2d, 2de, 2df	Serine	<i>OXA</i>

Italicized enzymes represent carbapenemase production

Πολυαντοχή: Θεραπευτικές επιλογές για MDR/XDR Gram (-) που παράγουν καρβαπενεμάσες

Pseudomonas

Klebsiella

Acinetobacter

Combinations

• Collistin

• Collistin

• Collistin

•

Fosfomycin

• Meropenem(MIC \leq 8)

• Tigecycline

• Tigecycline

• Fosfomycin

• Sulbactam

• Aztreonam
(MBL)

• Aminoglycosides

• Aztreonam (MBL)

2017

2018

ceftazidime/
avibactam

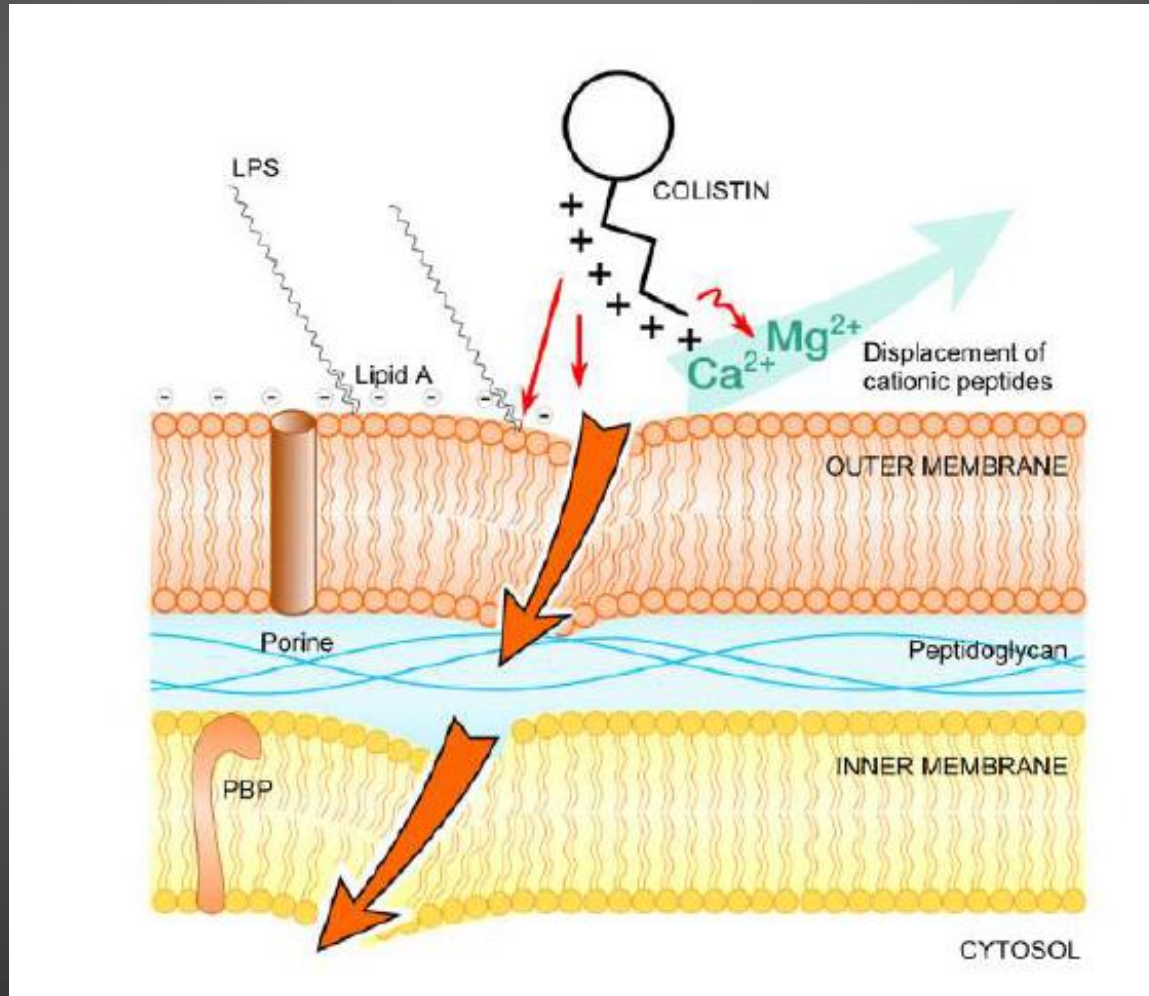
ceftazidime/avibactam

?????

Πολυμιξίνες (κολιστίνη)

- Συνδέεται στους λιποπολυσακχαρίτες και στα φωσφολιπίδια της κυττ.μεμβράνης με αποτέλεσμα τη ρήξη της / εμποδίζει τη δράση ενδοτοξινών στην κυκλοφορία
- **Βακτηριοκτόνο**
- **Gram(-):εντεροβακτηριακά, Pseudomonas, acinetobacter (MDR και XDR στελέχη)**
- **Όχι δραστική σε Gram (+) και αναερόβια**
- Πτωχή κατανομή στους ιστούς
- Νευροτοξικότητα, νεφροτοξικότητα, ΓΕΣ διαταραχές
- **Δόση σε πολυανθεκτικά 9 εκ φόρτιση → 12 ώρες: 4.5 εκ x 2**

Κολιστίνη: μηχανισμός δράσης



Tygecycline

Ευρέως φάσματος δραστικότητα *in vitro*:

Αερόβια

- ▣ *Escherichia coli*
- ▣ *Klebsiella spp*
- ▣ *Klebsiella spp*
- ▣ *Enterobacter spp*
- ▣ *Acinetobacter spp*
- ▣ *Staphylococcus spp*
- ▣ *Enterococcus spp*
- ▣ *Streptococcus pneumoniae*

Αναερόβια

- ▣ *Bacteroides fragilis*

Επιπλέον Δραστική *in vitro* έναντι πολυανθεκτικών βακτηρίων:

- ▣ ESBL (+) *E. coli* και *Klebsiella spp*
- ▣ *Acinetobacter* ανθεκτικά στις Καρμπαπενέμες
- ▣ *Klebsiella pneumoniae* που παράγει Καρμπαπενεμάσες
- ▣ MRSA: Ανθεκτικοί στη Μεθικιλίνη Χρ. Σταφυλόκοκκοι
- ▣ VRE: Ανθεκτικοί στη Βανκομυκίνη Εντερόκοκκοι



- Παράγωγο της μινοκυκλίνης
- Βακτηριοστατικό
- Αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση
- **Επιπλεγμένες SSTIs**
- **Επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις**

Δεν είναι δραστική στην *Pseudomonas aeruginosa* και στα στελέχη *Proteus-Providencia-Morganella

- Excess mortality risk in comparative trials → no monotherapy
- Not recommended for bacteremia (bacteriostatic, low serum concentration)
- Not excreted in urine
- Double dose in severe infections (VAP, bacteremia) 200mg → 100 x 2

Μονοβακτάμες

- Aztreonam
- Δραστική έναντι MONO gram (-)
- Κάλυψη *Pseudomonas aeruginosa*,
Enterobacteriaceae (klebsiella)
- Όχι Acinetobacter
- * Δραστική σε πολυανθεκτικά gram (-) που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου MBL

* Δεν εμφανίζει διασταυρούμενη ευαισθησία με πενικιλίνες (χρησιμοποιείται σε αλλεργία σε πενικιλίνες)

Φωσφομυκίνη

- ❑ Inhibits the early stages of the bacterial wall synthesis
- ❑ Despite a large use for the treatment of urinary tract infections (UTIs) over the years, fosfomycin has maintained in-vitro activity against MDR gram (-) pathogens

Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (-), gram (+): *S.aureus*, *E.faecalis*, *S.saprophyticus*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *E.coli*, *Ps.aeruginosa*

Ενδείξεις

- Μη επιτεπλεγμένες ουρολοιμώξεις σε γυναίκες
- Σε συνδυασμό με β-λακταμικά, αμινογλυκοσίδες ή κινολόνες για MDR παθογόνα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Διάρροια
- Εμετοι
- Κεφαλαλγία

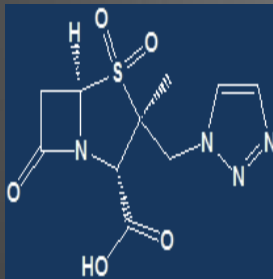
Φωσφομυκίνη

- ❑ Active against *Klebsiella pneumonia* (KPC)
- ❑ Despite lack of in vitro activity against *Pseudomonas*, exerts in-vivo synergy in combination regimens
- ❑ Lacks activity towards *Acinetobacter* spp.

**Νεώτεροι συνδυασμοί με αναστολείς
λακταμασών για Gram (-)**

Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη

Νέα Κεφαλοσπορίνη & Παλιός Αναστολέας



Κατηγορία

- Αντιψευδομοναδική Κεφαλοσπορίνη + αναστολέας β-λακταμάσης
- Αναλογία 2:1

Μηχανισμός δράσης

- Ταχέως βακτηριοκτόνο
- Αναστέλλει τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος
- Δραστική έναντι *Pseudomonas aeruginosa* με ανεπάρκειες πορινών και μεταλλάξεις
- Αναστέλλει τη παραγωγή β-λακταμασών
- Ευρύ φάσμα έναντι περισσότερων Enterobacteriaceae που παράγουν ESBL

Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη

- Ανώτερη **αντιψευδομοναδική** δράση σε σύγκριση με την ceftazidime
- Καλύπτει στελέχη *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, και άλλα *Enterobacteriaceae* που παράγουν **ESBL**
- Καλύπτει στελέχη που παράγουν **AmpC**
- **Δεν έχει δράση** έναντι στελεχών που παράγουν **KPC** ή **MBLs**
- **Δεν καλύπτει** επαρκώς τα αναερόβια (*B. fragilis*)
- **Δεν έχει δράση** έναντι των **εντεροκόκκων**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ενδείξεις Χορήγησης Ceftolozane/tazobactam

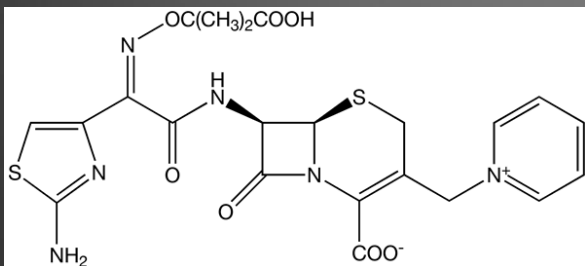
- **Εμπειρική Θεραπεία**
 - Επιπλεγμένες κοιλιακές λοιμώξεις ή ουρολοιμώξεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από στελέχη που παράγουν ESBL
- **Ειδική Θεραπεία (carbapenem sparing regimens)**
 - Επιπλεγμένες κοιλιακές λοιμώξεις από εντεροβακτηριακά που παράγουν ESBL
 - Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις από εντεροβακτηριακά που παράγουν ESBL
 - Λοιμώξεις από Ψευδομονάδα αθνεκτική στα υπόλοιπα αντιβιοτικά

Ceftazidime-Avibactam

Παλιά Κεφαλοσπορίνη & Νέος Αναστολέας

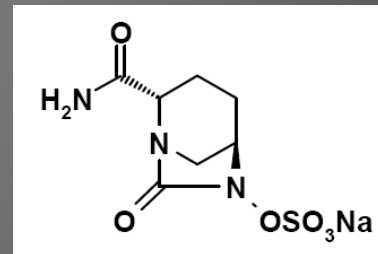
Ceftazidime

- **Extended-spectrum cephalosporin** with activity against **Enterobacteriaceae** and ***P. aeruginosa***¹
- Binds PBPs, leading to bacterial cell lysis¹



Avibactam

- **Novel non-β-lactam β-lactamase inhibitor** with a unique mode of action²
- High binding affinity for Class A, C and some Class D β-lactamases (**ESBLs**, **KPCs** and **AmpC**), some of which are resistant to current agents (e.g. KPCs)³



Ceftazidime-avibactam is the first BL/BLI to retain activity against KPC-producing isolates, along with ESBLs, Ampc, and OXA-48

Ceftazidime /Avibactam

Active in Vitro:

- Against ESBLs, Strains with AmpC,
- Most KPC producers, Strains with OXA-48
- Strains which are carbapenem resistant due to porin loss plus production of an ESBL or AmpC
- **No Acinetobacter spp.**
- **No reliable antianaerobic action** (some Gram-negative anaerobic spp.)
- **NOT active on MBL (VIM,NDM) (role for Aztreonam-avibactam?)**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ενδείξεις Ceftazidime/avibactam

Zavicefta EMA Summary of Opinion

- Complicated IAIs
- Complicated UTIs, pyelonephritis
- HAP/VAP

Ποιόι Ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται με Ceftazidime-avibactam στα Νοσοκομεία μας

- **Ειδική Θεραπεία** Gram-αρνητικά που παράγουν KPC ή OXA-48)
- **Εμπειρική Θεραπεία** σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ασθενής ΜΕΘ, αιματολογικοί ασθενείς, σηπτική καταπληξία) με προηγούμενη λοίμωξη ή αποικισμό από εντεροβακτηριακό που παράγει KPC ή OXA-48.

Newer agents

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

Agent	Activity						Indications (Including Expected)
	Enterobacteriaceae			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)				
Ceftazidime-avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP
Ceftolozane-tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP
Meropenem-vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No	cUTI/AP
Imipenem-cilastatin-relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/VABP
Plazomicin	Yes	Variable ^b	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP
Eravacycline	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	cIAI
Fosfomycin	Yes	Yes	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP

Plazomicin

- Resistance to aminoglycosides due to production of various aminoglycoside-modifying enzymes
- plazomicin resist modification by all aminoglycoside-modifying enzymes, with the exception of AAC(2')-I, which is produced by *Providencia stuartii*
- Active against **enterobacteriaceae producing KPC or OXA-48**, frequently inactive against NDM
- Variable activity against pseudomonas, not active against Acinetobacter
- **Ενδείξεις: cUTI and pyelonephritis**

Beta lactams / b-lactamase inhibitors

	ESBL	AmpC	KPC	OXA	MBL
Ceftolozane-tazobactam	+	+/-	-	-	-
Ceftazidime-avibactam	+	+	+	+	-
Ceftaroline-avibactam	+	+/-	+	-	-
Aztreonam-avibactam	+	+	+	+	+
Imipenem-relebactam	+	+	+	-	-
Meropenem/vaborbactam	+	+	+	-	-

Meropenem / vaborbactam

- MV combines the trusted power of meropenem with vaborbactam (a novel, boronic acid BLI)
- specifically designed to **restore the power of meropenem against KPC**-producing Enterobacteriaceae.
- Vaborbactam restores meropenem potency against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE).
- Against KPC, meropenem minimum inhibitory concentrations (**MICs**) **were reduced by ≥ 32 -fold** with the addition of vaborbactam at a fixed concentration of 8 mcg/mL.
- MV is safe and effective for the treatment of serious infections due to KPC-producing Enterobacteriaceae.

Meropenem/ Vaborbactam	4g (2g/2g) q8h (infusion over 3 h)	CrCl >50: 4g q8h CrCl 30-49: 2g q8h CrCl 15-29: 2g q12h CrCl <15: 1g q12h Hemodialysis: 1g q12h (administration after hemodialysis session)	No data	FDA approved for cUTI, including AP EMA approval for cUTI, cIAI, VAP, HAP, and treatment of infections due to aerobic Gram- negatives in adults with limited treatment options
---------------------------	------------------------------------	--	---------	---

Imipenem-Relebactam

- Imipenem-Relebactam is a fixed 2:1 dose combination of carbapenem plus a potent, novel β -lactamase inhibitor
- Imipenem-Relebactam has broad in vitro activity
 - Enhanced potency against carbapenem-susceptible GNR (e.g., **ESBLs, AmpC** producers)
 - Restores activity in carbapenem-resistant organisms such as **KPC producing GNR** and carbapenem-resistant ***Pseudomonas aeruginosa***
 - ***No activity against Acinetobacter***

Potential for improved patient outcomes

- Higher clinical responses
- Significantly lower kidney injury
- Fewer logistical concerns

No requirement for a long infusion

Monotherapy

Aztreonam- Avibactam

- The monobactam aztreonam is refractory to M β L hydrolysis
- Although aztreonam is bactericidal against MBL, these pathogens commonly express serine- β -lactamases that can inactivate aztreonam
- combining aztreonam with a β LI can restore the activity of aztreonam due to inhibition of the co-carried non-M β L
- The aztreonam-avibactam combination has been demonstrated to be inhibitory to **M β Ls (NDM, IMP, or VIM M β Ls)** co-carrying a **KPC or OXA-48-** like carbapenemase
- **Pseudomonas and klebsiella, not Acinetobacter**
- in Phase III trials: complicated intra-abdominal infections (cIAI), complicated urinary tract infections (cUTI), and hospital-acquired bacterial pneumonia (HABP)/ventilator-associated bacterial pneumonia (VABP).

Eravacycline

	ESBL	CRE	MDR <i>P.aeruginosa</i>	MDR Acinetobacter
Eravacycline	YES	KPCs	NO	YES

Pros

- Broad spectrum (Gram+ [MRSA], Gram- [including ESBLs, KPC, NDMs], anaerobes)
- Acinetobacter
- Favorable safety and tolerability profile expected
- Q12-Q24 interval
- Oral dosing
- Good lung penetration

Con

- Contraindicated in pregnancy and in children
- Failed in cUTI P3 trial
- Oral formulation: low bioavailability?

Relative to tigecycline:
2-4× more potent; 2× higher AUC

Cefiderocol

➤ παρεντερική σιδηροφόρος κεφαλοσπορίνη

Φάσμα:

- Όχι gram (+) και αναερόβια
- Σε πολυανθεκτικά GRAM (-): *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*
- Καλύπτει μηχανισμούς αντοχής με παραγωγή καρβαπενεμασών **KPC**, **NDM**, **OXA-48**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Επιπλεγμένες ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Μηχανισμός: binds to ferric iron and is actively transported into bacterial cells through the outer membrane via the **bacterial iron transporters**, which function to incorporate this essential nutrient for bacteria.⁹ These mechanisms allow cefiderocol to achieve higher concentrations in the **periplasmic space** where it can bind to **penicillin-binding proteins** and **inhibit cell wall synthesis** in the bacterial cells

**Αντιβιοτικά για
λοιμώξεις από
αναερόβιους
μικροοργανισμούς**

Αντιβιοτικά με αντιαναερόβιο δράση

Antimicrobial agent	Degree of activity	
	Anaerobic bacteria	
	Beta-lactamase-producing AGNB	Other anaerobes
Penicillin ^b	0	+++
Chloramphenicol ^b	+++	+++
Cephalothin	0	+
Cefoxitin	++	+++
Carbapenems	+++	+++
Clindamycin ^b	++	+++
Ticarcillin	+	+++
Amoxicillin + clavulanate ^b	+++	+++
Piperacillin + tazobactam	+++	+++
Metronidazole ^b	+++	+++
Moxifloxacin	++	++
Tigecycline	++	+++

^a Degrees of activity from 0 to +++.

^b Also available in an oral form.

Αντιβιοτικά με αντιαναερόβιο δράση

➤ **Clindamycin:** *P. melaninogenica*, *F. necrophorum*, *actinomyces*, *peptostrept*, *clostridium* (όχι *difficile*)

➔ Πάνω από
διάφραγμα

➤ **Metronidazole:** *B. fragillis*, *F. necrophorum*, *P. melaninogenica*, *clostridium* sp, *peptostreptococci* ±, *C. difficile*

➔ κάτω από
διάφραγμα

➤ **B-lactams+ b-lactamase-inhibitors / carbapenems:** *bacteroides fragillis*, *fusobacterium necrophorum* *P. melaninogenica*, *actinomyces*, *peptostreptococci*, όχι *C. difficile*

➔ Πάνω και
κάτω από
διάφραγμα

➤ **Penicillin:** *actinomyces*, *clostridium* sp, *peptostreptococci*, *P acnes*

➤ **Cefoxitin:** all (± *B. fragilis*), except *Cl. Difficile*

➤ **Chloramphenicol:** all (± *B. fragilis*), except *Cl. Difficile*

➤ **Tetracyclines:** all (± *B. fragilis*), except *Cl. Difficile*

➤ **Moxifloxacin:** *P melaninogenica*, *peptostreptococci*, *B. fragilis* ±