



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

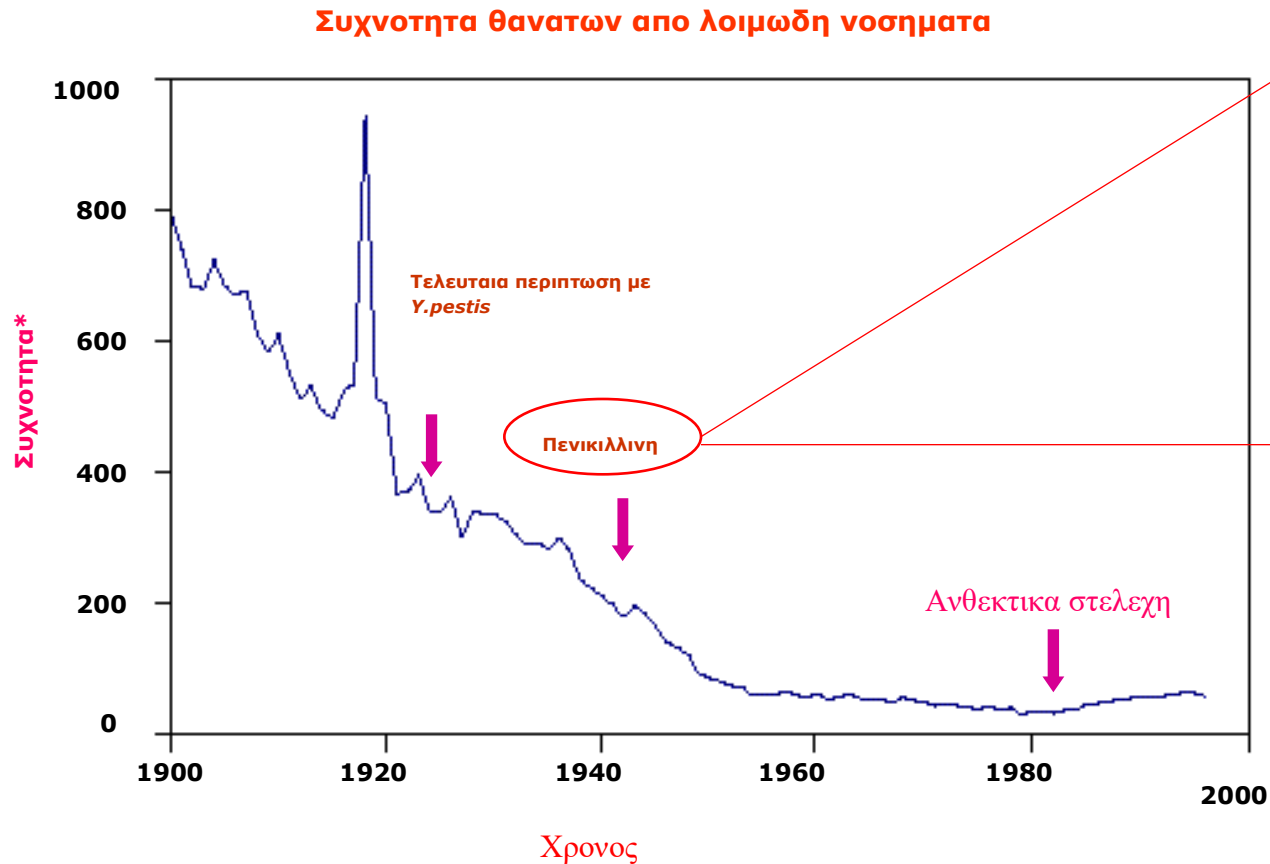
ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ

ΣΤΕΛΙΟΣ ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ - ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ
ΥΠΕΥΘ. ΜΟΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

Ιστορική αναδρομή

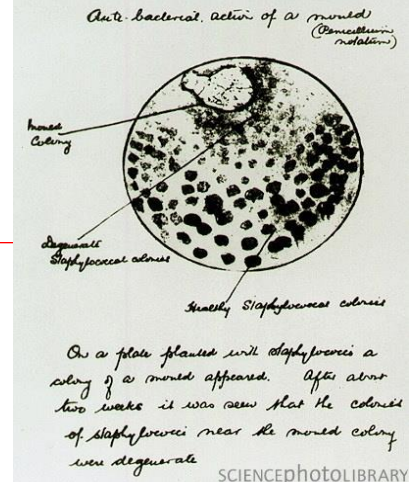
- ❖ Ο όρος “αντιβίωση” χρησιμοποιήθηκε κατά το 19^ο αιώνα από τους πρώτους ερευνητές (Marshall, Ward) για να περιγράψει το φαινόμενο που παρατηρείται *in vitro* μεταξύ μικροοργανισμών σε αντίθεση προς τη “συμβίωση”
- ❖ Αναφέρεται σε χημειοθεραπευτικές ουσίες που κατορθώνουν να καταστρέψουν τον μικροοργανισμό, αφήνοντας ανέπαφα τα κύτταρα του πάσχοντος-ξενιστή

Ιστορική αναδρομή



* Ανα 100000

**Alexander Fleming
Βραβείο Nobel
1945**



Αντιμικροβιακά - ορισμός

- Φυσικά παράγωγα μικροοργανισμών που δρουν εναντίον άλλων μικροοργανισμών (αντι-βιοτικά).
- Σήμερα ο όρος έχει αντικατασταθεί από τον περισσότερο περιεκτικό **αντιμικροβιακά**, γιατί εκτός από τα φυσικά παράγωγα, περιλαμβάνει τα ημισυνθετικά (χημικές τροποποιήσεις των φυσικών), καθώς και τα συνθετικά παράγωγα.

Βακτηριοκτόνα - Βακτηριοστατικά

Βακτηριοκτόνα: αντιμικροβιακά που προκαλούν ταχεία θανάτωση των παθογόνων μικροβίων σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Σε αυτά ανήκουν:

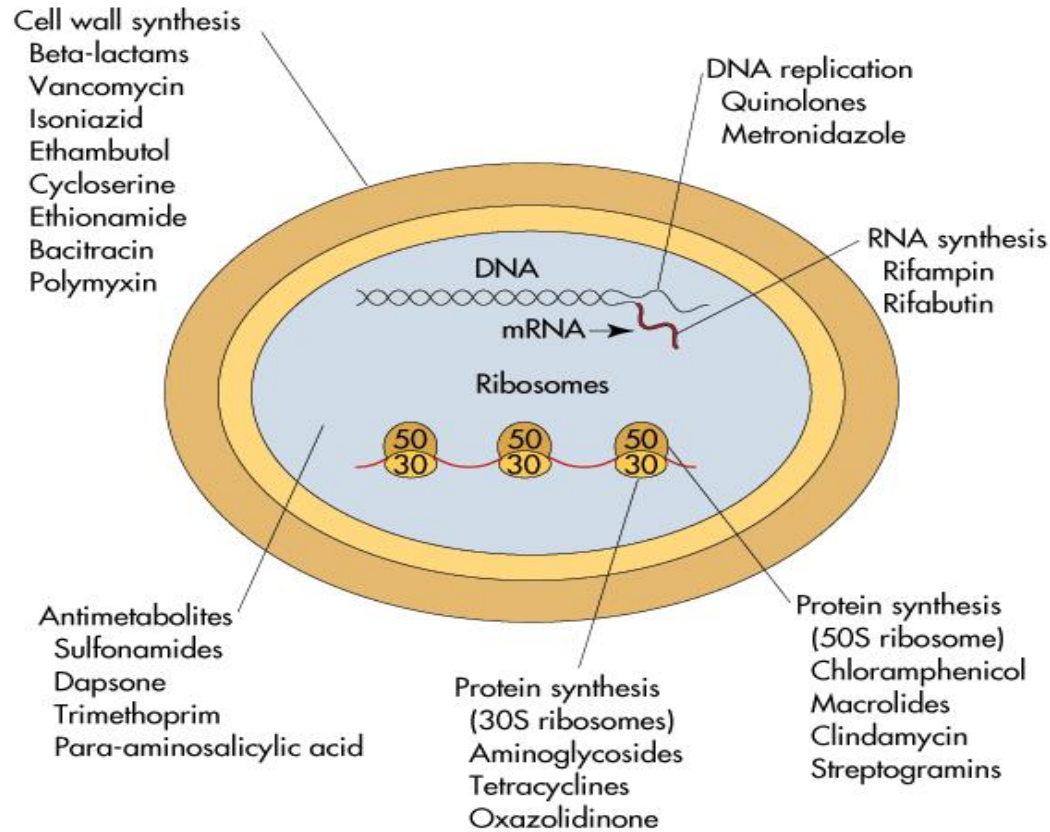
- **β-λακταμικά αντιβιοτικά**
- **Γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη)**
- **Αμινογλυκοσίδες**
- **Κινολόνες**

Απαραίτητη η χορήγηση τους σε απειλητικές για το άτομο λοιμώξεις, π.χ. μηνιγγίτιδα

Βακτηριοστατικά: αντιμικροβιακά που προκαλούν αναστολή του πληθυσμού των παθογόνων μικροβίων σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Σε αυτά ανήκουν:

- **Τετρακυκλίνες**
- **Μακρολίδια**
- **Λινκοσαμίδες (κλινδαμυκίνη)**
- **Σουλφοναμίδες**

Στόχοι δράσης αντιβιοτικών



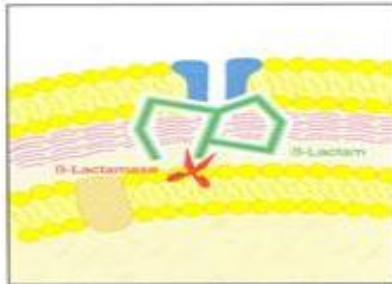
Κυτταρικό τοίχωμα

Ριβόσωμα

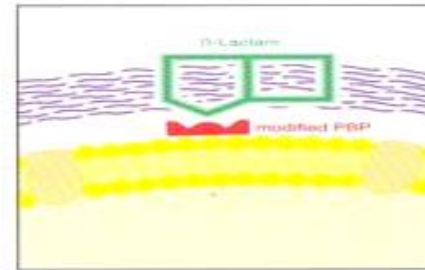
DNA

Κυτταρική μεμβράνη

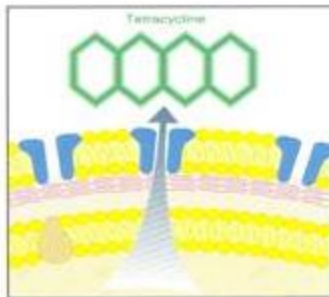
Μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής



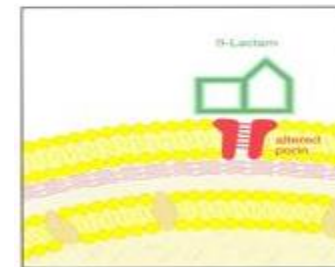
Παραγωγή ενζύμων
από τα βακτήρια που
εξουδετερώνουν τα
αντιβιοτικά



Τροποποίηση
του στόχου
δράσης του
αντιβιοτικού



Μηχανισμός efflux:
αντλία ενεργητικής
εκροής του αντιβιοτικού
έξω από το βακτηριακό
κύτταρο



Απουσία
διαπερατότητας της
βακτηριακής
κυτταροπλασματικής
μεμβράνης

Ομάδες αντιβιοτικών

- **β- λακτάμες**

- Πενικιλίνες
- Κεφαλοσπορίνες
- Μονομπακτάμες
- Καρβαπενέμες

- Αμινογλυκοσίδες

- Μακρολίδες-Αζαλίδες-Κετολίδες

- Λινκοζαμίδες

- Στρεπτογραμίνες

- Λινεζολίδη

- Τετρακυκλίνες-
Γλυκυλκυκλίνες

- Χλωραμφενικόλη

- Νιτροϊμιδαζόλες

- Φουσιδικό οξύ

- Γλυκοπεπτίδια

- Νεώτερα αντιβιοτικά

συγγενή με τα γλυκοπεπτίδια

- Σουλφοναμίδες-Τριμεθοπρίμη

- Νιτροφουράνια-Φωσφομυκίνη

- Πολυπεπτίδια

- Νεότερες κινολόνες

- Αντιμυκητιακά φάρμακα

- Αντιφυματικά φάρμακα

B - λακτάμες

Μηχανισμός δράσης

- Αναστέλλουν την σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος μέσω μη αντιστρεπτής σύνδεσης με penicillin-binding proteins (PBPs) του τοιχώματος
- Η αναστολή των PBPs αναστέλλει την πεπτιδογλυκάνη → ωσμωτική ρήξη κυττάρου (θάνατος)

Μηχανισμοί αντοχής

- Παραγωγή beta-lactamase
Υδρολύουν τον β-λακταμικό δακτύλιο
- Τροποποίηση των PBPs

ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

Penicillin G, penicillin V

Βενζυλοπενικιλίνη (παρεντερικώς)

- Πενικιλίνη G (κρυσταλλική)
- Βενζαθινική Πενικιλίνη **G (Penadur)**

Φενοξυ – πενικιλίνες (οξεάντοχες από του στόματος)

- Πενικιλίνη V (**Calcipen – Ospen**)

ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

Penicillin G, penicillin V

Αντιμικροβιακό φάσμα:

Gram (+): *Streptococcus spp.*, *Str. Pneumonia*, *Enterococcus faecalis* (faecium $\pm$), *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium perfigens*, *Bacillus anthracis*

Gram (-): *Neisseria meningitidis* and gonorrhea (pen G), Σπειροχαιτιακά , *Pasteurella multocida*

Αναερόβια: *Clostridium spp.* (non difficile), *Actinomyces spp*, **OXI** *Bacteroides*

Ενδείξεις

- Στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις (μηνιγγίτιδα, πνευμονία, ενδοκαρδίτιδα)
- Αναερόβιος γάγγραινα από *C. perfigens* (+κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη)
- Σπειροχαιτώσεις
- Διφθερίτιδα
- Ανθρακας
- Τέτανος
- Χημειοπροφύλαξη (Ρευματικός πυρετός, υποτροπιάζον ερυσίπελας, ασπληνία)

Η Πενικιλλίνη V από του Στόματος είναι φάρμακο εκλογής

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

ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

Penicillin G, penicillin V

Πενικιλλίνη G - Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αφυλακτική αντίδραση
- Ορονοσία
- Διάμεση νεφρίτιδα
- Τοξικότητα του ΚΝΣ (υψηλές δόσεις)
- Παγκυτταροπενία/αιμορραγική διάθεση
- Φόρτιση με Na^+

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**

Αμινοπενικιλίνες

Αμπικιλλίνη, αμοξυκιλλίνη

αναπτύχθηκαν για βελτίωση φάσματος έναντι Gram (-)

Αντιμικροβιακό φάσμα:

gram (+): Streptococci, strept Pneumonia, *Enterococcus faecalis*
(αμπικιλλίνη>αμοξυκιλλίνη), *Listeria monocytogenes*

ΌΧΙ MSSA, MSSE: μόνο σε συνδυασμό με αναστολέα (σουλμπακτάμη, κλαβουλανικό)

gram (-): *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Pasteurella multocida*
Haemophilus influenzae ± (αν δεν παράγει β-λακταμάσες), *E.coli*±, *Salmonella* spp. ±,
Shigella spp. ±, *Campylobacter* spp. ±, (± ποικίλη ευαισθησία), ΌΧΙ *Moraxella*
catarrhalis

ΝΑΙ τα ανωτέρω με ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ (σουλμπακτάμη, κλαβουλανικό)

Αναερόβια: ΌΧΙ δεν καλύπτουν *bacteroides fragilis*, *fusobacterium necrophorum*

Η αμοξυκιλλίνη απορροφάται πολύ καλύτερα από το στομάχι
(βιοδιαθεσιμότητα 80-85%)

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

- Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό (Augmentin)
- Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη (Begalin)
- Τικαρκιλλίνη/κλαβουλανικό (Timentin)
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (Tazocin)

Ενδείξεις:

- Ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις (πνευμονία, ουρολοιμώξεις, βακτηριαιμία)
- Οξεία 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)

Anaerobes

όλα

ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

4 μείζονες κατηγορίες: “Γενεές”

Με βάση Αντιμικροβιακή δράση/ Αντοχή στις β-λακταμάσες

Α γενιά

Κεφαλοθίνη
Κεφαπιρίνη
Κεφασετρίλη
Κεφραδίνη
Κεφαζολίνη
Κεφαλεξίνη
Κεφαδροξίλη
Κεφραδίνη

Β γενιά

- Κεφαμανδόλη
 - Κεφοξιπίνη
 - Κεφουροξίμη
 - Κεφορανίδη
 - Κεφονισίδη
 - Κεφοτετάν
 - Κεφμεταζόλη
 - Κεφοτιάμ
 - Κεφμπουπεραζόνη
 - Κεφακλόρη
- Κεφατριζίνη
 - Κεφουροξίμη-αξετίλ
 - Κεφπροξίλη
 - Λοπρακαρμπεφ

Γ γενιά

- Κεφοταξίμη
 - Κεφτριαξόνη
 - Λαμοξακάμη
 - Κεφταζιντίμη
 - Κεφοπεραζόνη
 - Κεφσουλοντίνη
 - Κεφπιζοξίμη
 - Κεφμενοξίμη
 - Καρουμονάμ
 - Κεφπιμιζόλη
 - Κεφπιραμίδη
 - Κεφτομπιπρόλη
- Κεφιξίμη
 - Κεφεταμετ-πιβοξιλ
 - Κεφποντοξίμη-προξετιλ
 - **Κεφτιμπουτεν**
 - Κεφπιτορένη

Δ γενιά

- Κεφεπίμη
- Κεφπιρόμη

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' Γενεάς

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' Γενεάς

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)

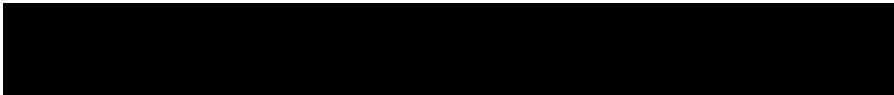
Δεν πρέπει να χορηγούνται οι από του στόματος κεφαλοσπορίνες β' γενιάς για την εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας κοινότητας γιατί δεν καλύπτουν τους πνευμονιοκόκκους με ενδιάμεση αντοχή σε πενικιλίνη (αντοχή 40%)

3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες

Από του στόματος

- **Cefixime** – CEFTORAL (400mg x1)
- **Cefditoren pivoxil** – SPECTRACEF

Παρεντερικές

- **Ceftriaxone-ROCEPHIN** (IV, IM) (2g x1)
 - **Cefotaxime-CLAFORAN** (IV) (2g x3)
 - **Ceftazidime-SOLVETAN** (IV) (2g x3)
- 

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)

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

3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες (κεφτριαζόνη, κεφτοταξίμη, κεφταζιδίμη)

Ενδείξεις Χορηγήσεως γ' Γενεάς

1. Νοσοκομειακές λοιμώξεις
2. Εμπύρετος ουδετεροπενία
3. Πνευμονία από την κοινότητα που εισάγεται στο νοσοκομείο
4. Αυτόματη περιτονίτιδα σε κίρρωτικούς
5. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα
6. Γονοκοκκική ουρηθρίτιδα
7. Νόσος Lyme)

Ενδείξεις Εμπειρικής Χορηγήσεως γ' Γενεάς από το στόμα

1. **Κεφτιπορένη (Spectracef):** 400mg x2 → Σε λοιμώξεις του αναπνευστικού από Πνευμονιόκοκκο (εναλλακτική αγωγή σε πρόσφατη λήψη αμοξυκιλλίνης 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

4ης γενεάς κεφαλοσπορίνες (cefepime/cefpirome)

➤ 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

Κεφαλοσπορίνες

Κοινά χαρακτηριστικά και διαφορές

1. Δεν είναι δραστικές:

- στους Εντεροκόκκους
- στους Σταφυλοκόκκους τους ανθεκτικούς στη Μεθικιλίνη (MRSA)
- στα αναερόβια (εξαίρεση η κεφοξιτίνη)

2. Κεφτριαξόνη - κεφοταξίμη: Δραστικά στους πνευμονιοκόκκους και τους ανθεκτικούς στην πενικιλίνη (αυτό δεν ισχύει για την 1η και 2η γενεά)

3. Στελέχη εντεροβακτηριακών ανθεκτικά στη γ' γενεά είναι υποχρεωτικώς ανθεκτικά στην α' και β' γενεά.

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

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

Αντοχή

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

Μονοβακτάμες

- Aztreonam
- Δραστική έναντι MONO gram (-)
- Κάλυψη *Pseudomonas aeruginosa*
- ***Δραστική σε πολυανθεκτικά gram (-) που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου MBL**

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

Χαρακτηριστικά β-λακταμικών

- Βακτηριοκτόνα (εκτός από *Enterococcus* sp.)
- χρονοεξαρτώμενη δράση
- Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής
- Περιέχουν Na
- Ασφαλείς στην κύηση

Φαρμακολογία β-λακταμικών

➤ **Κατανομή**

- Ευρεία κατανομή σε ιστούς
- ΚΝΣ: 3^{ης} and 4^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες, και meropenem, and aztreonam

➤ **Απομάκρυνση**

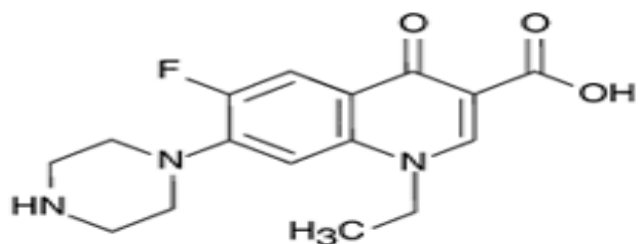
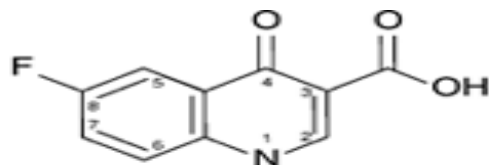
- Νεφροί
- Nafcillin, oxacillin, ceftriaxone → ήπαρ
- piperacillin → εν μέρει ήπαρ

Ανεπιθύμητες ενέργειες β-λακταμικών

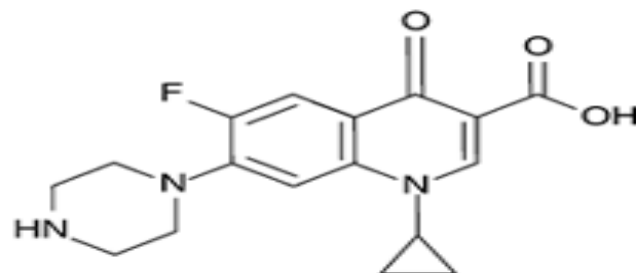
- **Υπερευαισθησία** : 5-10% διασταυρούμενη μεταξύ ΟΛΩΝ β-λακταμών **ΕΚΤΟΣ** αζτρεονάμης
- **Νευρολογικές** (σπασμοί): penicillins / carbapenems (ιμιπ>μερο>ντορι>ερτα)
- **Αιματολογικές** : κυτταροπενίες (> 2 weeks), τικαρσιλλίνη/κλαβ διατ/χες αιμοπεταλίων
- **Ορονοσία**: πυρετός, αρθραλγίες, λεμφαδενοπάθεια (εμφανίζεται 7-10 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας)
- **Ηπατικές**: Αύξηση LFTs (ιδίως οξα-, ναφκιλλίνη), **χολική λάσπη (ceftriaxone)**
- **Πεπτικό**: Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (C. difficile)
- **Νεφροί**: Διάμεση νεφρίτιδα (methicillin / nafcillin)
- Οι κεφαλοσπορίνες επάγουν ένζυμα κατά τη χορήγησή τους που καταστρέφουν όλες τις κεφαλοσπορίνες

Κινολόνες

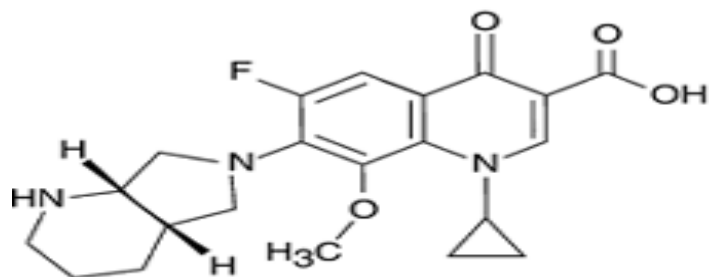
- δακτύλιος κινολίνης.
+ φθόριο (F) =
- **φθοριοκινολόνες**
- 10X δραστικότητα



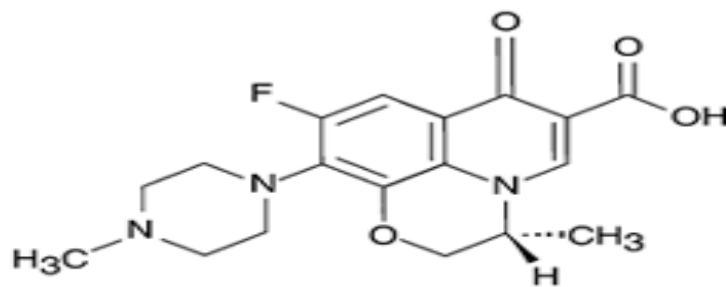
norfloxacin



ciprofloxacin



moxifloxacin



levofloxacin

Κινολόνες

➤ *παλαιές FQs*

Norfloxacin (Norocin[®]) - PO

Ciprofloxacin (Ciproxin[®]) – PO, IV

➤ *Νεότερες FQs*

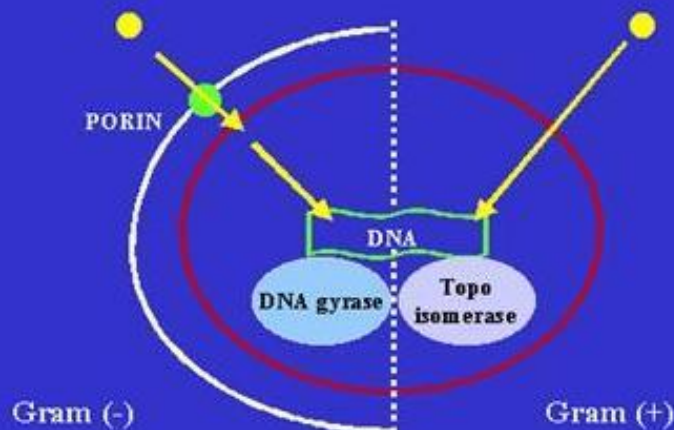
Levofloxacin (Tavanic[®]) – PO, IV

Moxifloxacin (Avelox[®]) – PO, IV

Κινολόνες μηχανισμός δράσης

Αναστολή γυράσης DNA (gyrA, gyr B-subunitis) και τοποϊσομεράσης IV (par C, par E) οδηγεί σε αδυναμία συσπείρωσης της έλικας DNA στο χρωμόσωμα με αποτέλεσμα επιμήκυνση του κυττάρου και θάνατό του.

Mechanism of action of fluoroquinolones: the basics...

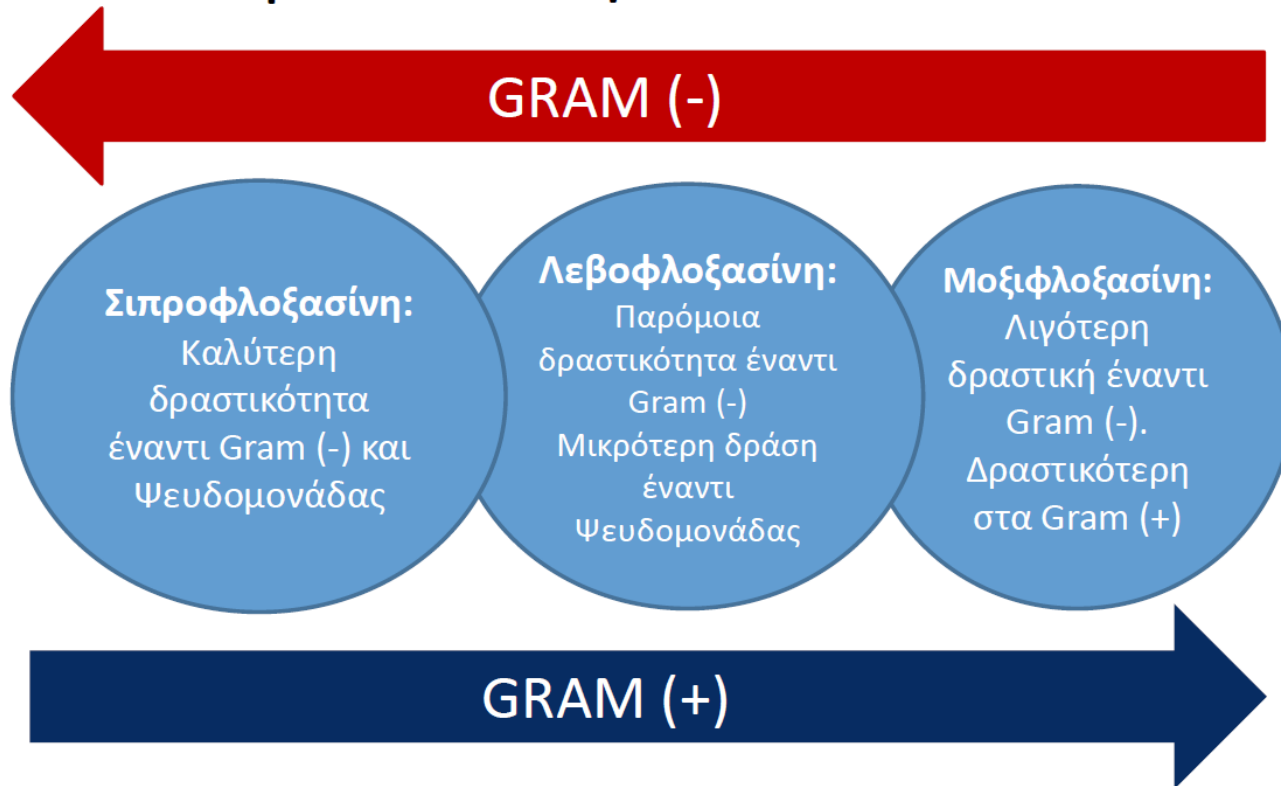


Αντιμικροβιακό φάσμα κινολονών

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

Αντιμικροβιακό φάσμα κινολονών

Δραστικότητα κινολονών



Κινολόνες – Ενδείξεις

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

Κινολόνες

Μηχανισμοί αντοχής

- Τροποποίηση στόχου (χρωμοσωμικές ανωμαλίες των γονιδίων που κωδικοποιούν την DNA gyrase και την Topoisomerase IV)
- Τροποποίηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης
- Αντλίες εκροής

✓ *Διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ των FQs*

✓ *Αντοχή στο ναλιδιξικό προθάλαμος αντοχής → όχι κινολόνες*

Κινολόνες - φαρμακολογία

- Καλή βιοδιαθεσιμότητα με p.os χορήγηση
- C max σε 1-2 ώρες
- Κατανομή :προστάτης, ήπαρ, πνεύμονες, οστά, ουροποιητικό
- Όχι καλή διείσδυση στο ΚΝΣ
- Απομάκρυνση: νεφρική, ηπατική (moxifloxacin)

Κινολόνες – ανεπιθύμητες ενέργειες

➤ *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

ΓΕΣ: 5 %

ΚΝΣ: σπασμοί (ηλικιωμένοι, συνχορήγηση Theophylline και ΜΣΑΦ)

Ηπατοτοξικότητα: LFT αύξηση (απόσυρση trovafloxacin)
Μυοσκελετικό: Βλάβες αρθρικού χόνδρου, Ρήξη τένοντος (0,5%) (ηλικιωμένοι, ΧΝΑ)

Καρδιοτοξικότητα: Επιμήκυνση QTc (Απόσυρση grepafloxacin, sparfloxacin, ηλικιωμένοι, ιστορικό αρρυθμιών, ηλεκτρολυτικές διαταραχές)

✓ Όχι σε παιδιά, κύηση, γαλουχία, έλλειψη G6PD, prolonged QT, myasthenia Gravis

Μακρολίδες

(κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)

➤ **Μηχανισμός δράσης**

Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης μέσω σύνδεσης με την υπομονάδα 50s του ριβοσωματικού RNA

Βακτηριοστατική, χρονοεξαρτώμενη δράση

- Υψηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση
αζιθρομυκίνη > κλαριθρομυκίνη > ερυθρομυκίνη

➤ **Μηχανισμοί αντοχής**

Τροποποίηση στόχου

Αντλίες εκροής

✓ **Διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ τους**

Μακρολίδες

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

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*

Μακρολίδες- φαρμακολογία

- Καλή κατανομή στους ιστούς (όχι ΚΝΣ)
- Πολύ καλή απορρόφηση από το στόμα
- Ηπατική απέκκριση (κλαριθρομυκίνη και νεφρική)
- ΚΑΜΙΑ δεν απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση
- T_{1/2} 68 ώρες για αζιθρομυκίνη!

Μακρολίδες – ανεπιθύμητες ενέργειες

➤ ανεπιθύμητες ενέργειες

ΓΕΣ:33 % (ερυθρομυκίνη)

Χολοστατική ηπατίτιδα

Θρομβοφλεβίτιδα : IV Klarithro / Azithro

ωτοτοξικότητα, **QTc επιμήκυνση**, αλλεργία

➤ Αλληλεπιδράσεις

Eryth / Clarith αναστολείς cytochrome p450 → αύξηση συγκέντρωσης:

Theophylline

Digoxin

Carbamazepine

Valproic acid

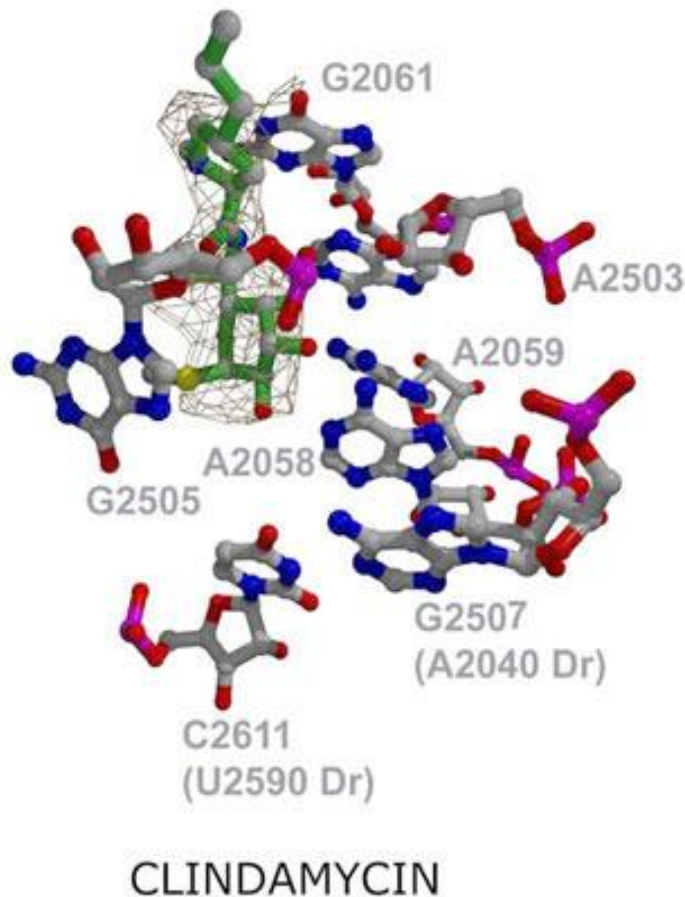
Cyclosporine

Warfarin

Phenytoin

Λινκοσαμίδες

(Κλινδαμυκίνη)



- Δράση: Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης
- Βακτηριοστατικό
- Αντοχή: Υδρολυτικά ένζυμα, αντλίες εκροής
- Φάσμα: gram(+) (strept, strept. Pneumonia, MSSA, CA-MRSA, όχι enterococcus), αναερόβια (actinomyces, peptostrept, prevotella, fusobacterium, clostridium spp, όχι C. Difficile)
- Άλλα: P.carinii, toxoplasma
- Καλές συγκεντρώσεις PO/IV
- Ηπατική απέκκριση
- C.Difficile κολίτιδα, ΓΕΣ διαταραχές, ηπατοτοξικότητα

Νιτροιμιδαζόλες (Μετρονιδαζόλη)

- Αναστολή σύνθεσης DNA
- Βακτηριοκτόνο
- Φάσμα: αναερόβια βακτήρια (*Clostridium* sp), αναερόβια πρωτόζωα (*Entamoeba histolytica*)
- Καλές συγκεντρώσεις PO/IV
- Ηπατική απέκκριση
- ΓΕΣ διαταραχές (στοματίτιδα, μεταλλική γεύση), ΚΝΣ (περιφ.νευροπάθεια, σπασμοί)
- Τερατογόνος δράση
- Αλληλεπιδράσεις: warfarin (δράσης), αλκοόλ (αντίδραση τύπου δισουλφιδράμης)

ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ

(κοτριμοξαζόλη)

- **Βακτηριοστατικά**
- Παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό **φυλλικού οξέος** από τα βακτήρια
- Ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα ([1^{ης} γραμμής θεραπείας PCP](#))
- Καλή κατανομή στους ιστούς, καλή βιοδιαθεσιμότητα p.os
- Περιορισμένη χρήση λόγω υψηλής αντοχής και ανεπιθύμητων ενεργειών
- Πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία (**έλλειψη G6PD**), αναφυλαξία, πολύμορφο ερύθημα (**σ.Stevens-Johnson**)

Αμινογλυκοσίδες

(αμικασίνη, τομπραμυκίνη, γενταμυκίνη, στρεπτομυκίνη)

➤ **μηχανισμός δράσης**

Δεσμεύουν 30S υπομονάδα ριβοσώματος, αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης

➤ **μηχανισμοί αντοχής**

Μειωμένη διαπερατότητα κυτταρικής μεμβράνης

Αλλαγή στόχου δράσης (ριβόσωμα)

Σύνθεση ενζύμων που τις αδρανοποιούν

✓ **Ταχέως βακτηριοκτόνες**

Αμινογλυκοσίδες - φάσμα

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

Gram (+): Συνεργική 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 (συνεργική με δοξυκυκλίνη)

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

Αμινογλυκοσίδες

➤ **Φαρμακολογία**

Πτωχή απορρόφηση από ΓΕΣ, υψηλές συγκεντρώσεις σε σωματικά υγρά, νεφρούς, όχι ΚΝΣ

Νεφρική απέκκριση

Δοσοεξαρτώμενη δράση, συνέργεια με β-λακτάμες (εντερόκοκκοι)

➤ **ανεπιθύμητες ενέργειες**

■ Νεφροτοξικότητα (αναστρέψιμη)

Μη ολιγουρική αζωθαιμία (βλάβη ΕΕΣ)

risk factors: υψηλές δόσεις, μακρά θεραπεία (> 1-2 weeks), υποκείμενη ΧΝΑ, ηλικία, νεφροτοξικά φάρμακα

■ Ωτοτοξικότητα (μη αναστρέψιμη)

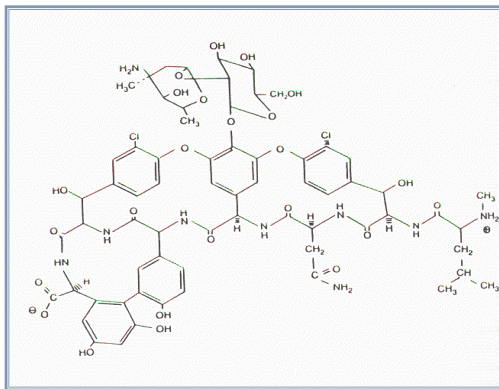
Βλάβη αιθουσαίου και κοχλιακού νεύρου

■ Νευρομυικός αποκλεισμός (αναστρέψιμη)

Γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη, τεικοπλανίνη)

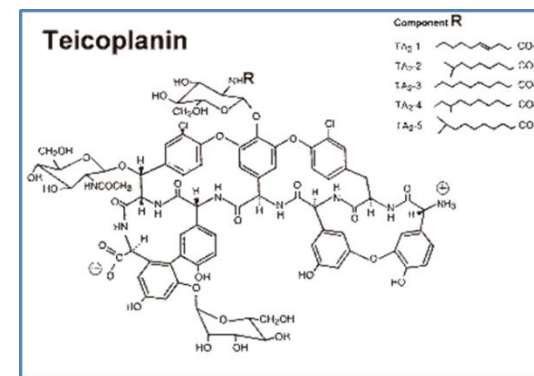
• BANKOMYKINH

- 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

➤ *μηχανισμός δράσης*

Αναστολή σύνθεσης φωσφολιπιδίων κυττ.τοιχώματος

Αναστολή σύνθεσης πεπτιδογλυκανών σε πρωιμότερο στάδιο από τις β-λακτάμες

Βακτηριοκτόνο staphylococci / βακτηριοστατικό σε Enterococcus)

➤ *μηχανισμός αντοχής*

Τροποποίηση του στόχου δράσης

Μειωμένη διαπερατότητα της μεμβράνης

Βανκομυκίνη

➤ *αντιμικροβιακό φάσμα*

Gram (+): streptococci, str Pneumonia, MSSA (υπολείπεται δικλοξακιλλίνης), MRSA (MIC<1), enterococcus faecalis, enterococcus Faecium ±

Gram (-): όχι δραστική

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

Βανκομυκίνη

➤ Ενδείξεις

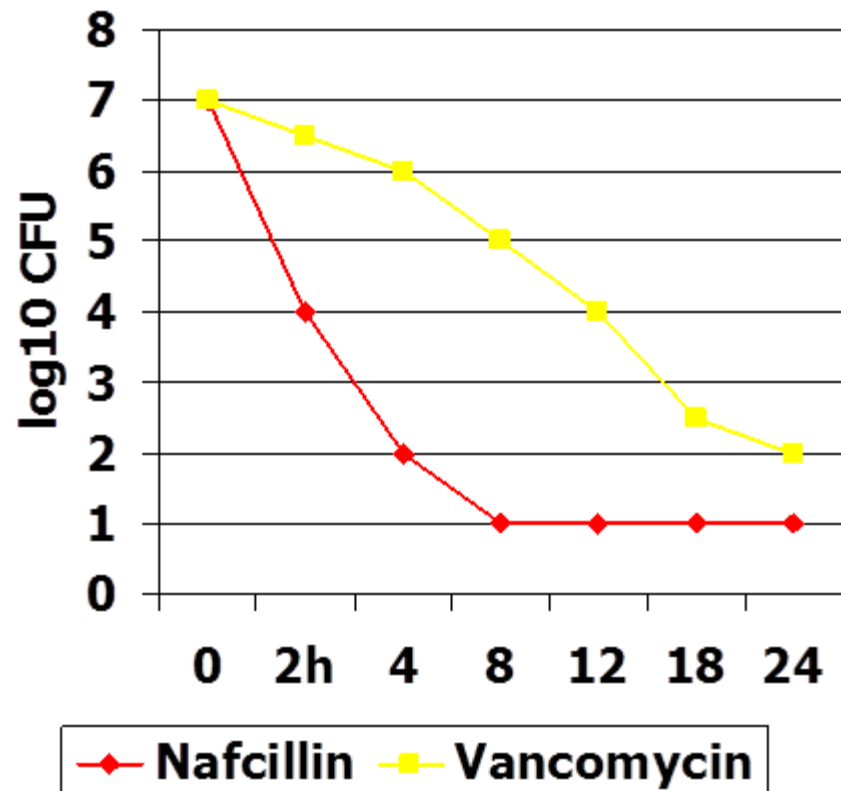
- Σοβαρές σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις που χρήζουν ΕΦ αγωγής.
- Ενδοκαρδίτιδα, από MRSA, πνευμονία, κυτταρίτιδα, οστεομυελίτιδα
- Εντεροκοκκικές λοιμώξεις με αντοχή στην αμπικιλίνη.
- Μηνιγγίτιδα σε ανθεκτικό σε β-λακτάμες πνευμονιόκοκκο
- Διάρροια εκ *Clostridium difficile*
- Διεγχειρητική προφύλαξη σε 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

Η βανκομυκίνη υστερεί σε σχέση με τις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες 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

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 πενικιλλινών 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

Τετρακυκλίνες

(μινοκυκλίνη, δοξυκυκλίνη)

➤ Μηχανισμός δράσης

Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης
Βακτηριοστατικά

➤ Μηχανισμοί αντοχής

Αυξημένη ενεργητική έξοδος
Αλλαγή στόχου δράσης

Αντιμικροβιακό φάσμα

■ Gram θετικά

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

■ Gram αρνητικά

Haemophilus influenzae, *Acinetobacter baumannii*

■ Ειδικές λοιμώξεις

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

■ Αναερόβια

B.fragilis

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
δραστικότητα *in vitro*:

Αερόβια

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

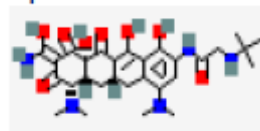
Αναερόβια

- *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

Tygacil ΠΧΠ, H. Giamarellou 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*.**

Τιγκεκυκλίνη: Tygacil

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- 1415 ασθενείς έλαβαν Τιγκεκυκλίνη 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!

παλιά αντιβιοτικά για υπερανθεκτικά Gram (-) που παράγουν καρβαπενεμάσες

Pseudomonas

Collistin

Fosfomycin
(εφ)
(8g x 3)

Klebsiella

Combinations

Collistin

Fosfomycin

TMP/SXT

Acinetobacter

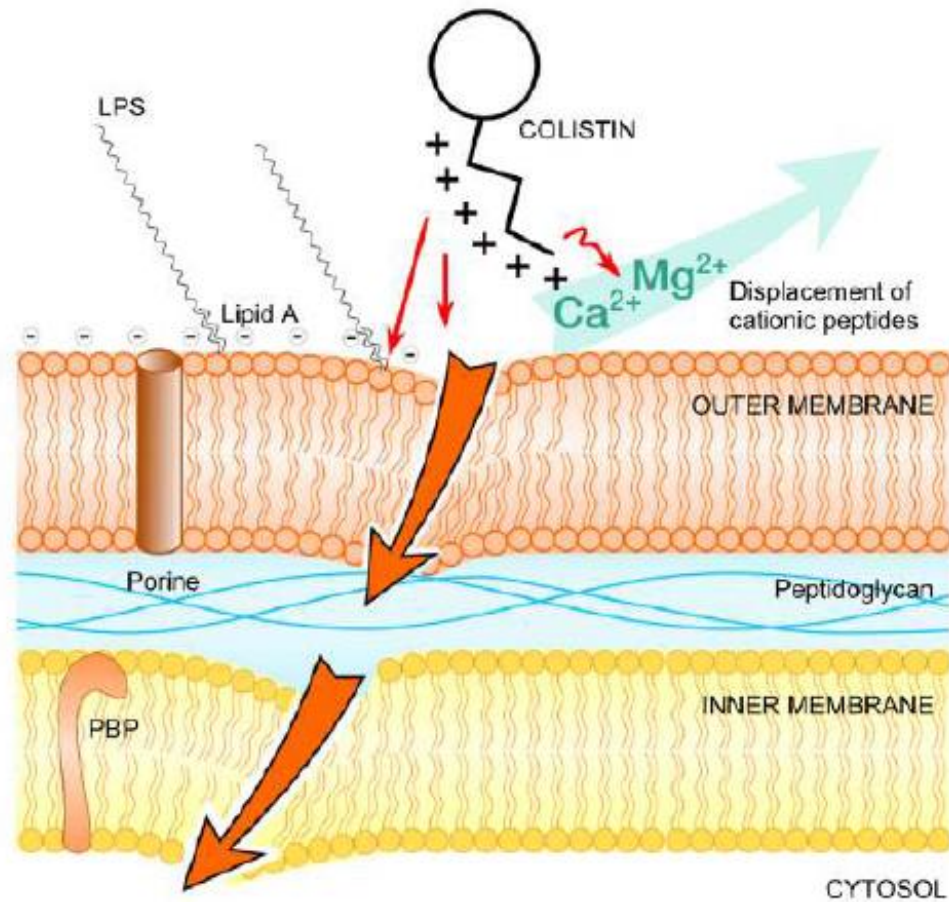
Collistin

Sulbactam
(9g x 3)

Πολυμιξίνες (κολιστίνη)

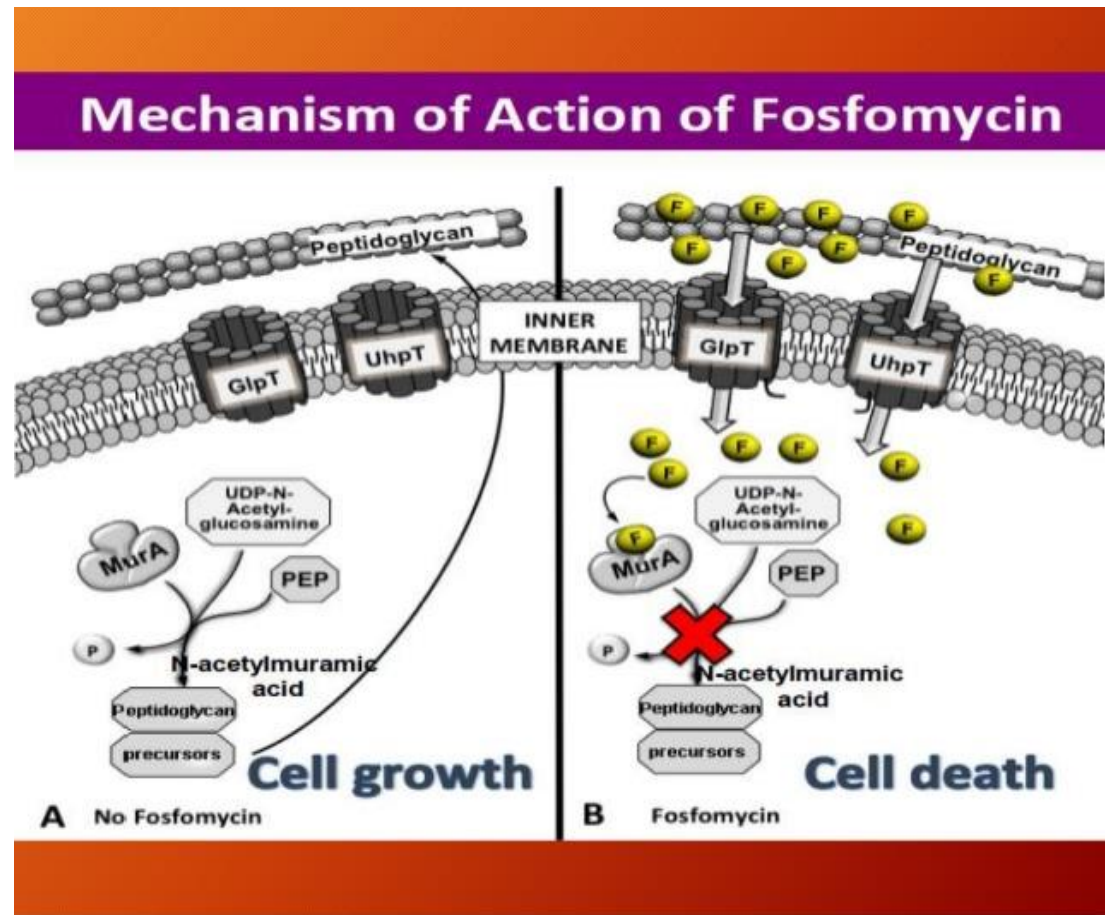
- Συνδέεται στους λιποπολυσακχαρίτες και στα φωσφολιπίδια της κυττ.μεμβράνης με αποτέλεσμα τη ρήξη της / εμποδίζει τη δράση ενδοτοξινών στην κυκλοφορία
- **Βακτηριοκτόνο**
- **Gram(-):εντεροβακτηριακά, Pseudomonas, acinetobacter (MDR και XDR στελέχη)**
- **Όχι δραστική σε Gram (+) και αναερόβια**
- Πτωχή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

Κολιστίνη: μηχανισμός δράσης



Fosfomycin mechanism of action

- Fosfomycin is a **bactericidal antibiotic** that interferes with the **cell wall synthesis** in both **Gram (+) and Gram (-) bacteria**
- Fosfomycin utilises one of **two active transport pathways** to enter the cell
- **Inhibits** the enzyme UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase, which catalyses one of the first steps in the **formation of N-acetyl-muramic acid** that is one of the **major constituents of the peptidoglycan layer**
- intervenes at an **early stage of the cell wall synthesis** compared to beta-lactam antibiotics or glycopeptides



Fosfomycin antimicrobial spectrum

Antimicrobial spectrum of Fosfomycin

Aerobic Gram-positive microorganisms

- *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) -- including MRSA
- *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)
- *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)
- *Enterococcus* spp – including VRE

Anaerobic microorganisms

- *Peptococcus* spp.
- *Peptostreptococcus* spp.

Aerobic gram-negative microorganisms

- *Escherichia coli* (*E. coli*)
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter* spp
- *Citrobacter* spp.
- *Providencia*

Including ESBL, CRE

- *Pseudomonas* spp. (→ **variable activity**, high MIC)
- *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*)
- *Neisseria* spp.

Intrinsic Resistance

Gram-negative microorganisms

- ***Acinetobacter baumannii***
- ***Stenotrophomonas maltophilia***
- *Morganella morganii*
- *Burkholderia cepacia*

Anaerobic microorganisms

- *Bacteroides* spp.

Φωσφομυκίνη: ενδείξεις (EMA)

Indication	Daily dose
Bone and joint infections	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Complicated urinary tract infections	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Bacterial meningitis	16–24 g ^a in 3–4 divided doses
Infective endocarditis	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Complicated intra-abdominal infections	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Complicated skin and soft tissue infections	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above	12–24 g ^a in 2–3 divided doses

Φωσφομυκίνη: ανεπιθύμητες ενέργειες

Table 10 Overview of adverse events

AE	n_{related} (% (ITT))	$n_{\text{not related}}$ (% (ITT))
Hypernatremia	22 (10.5%)	9 (4.3%)
Hypokalemia	5 (2.4%)	8 (3.8%)
Diarrhea	3 (1.4%)	
Nausea	2 (1%)	
Transaminases increased	1 (0.5%)	
Pyrexia	1 (0.5%)	
Allergic reaction	1 (0.5%)	
Hyponatremia	1 (0.5%)	
Hyperkalemia		1 (0.5%)
Not specified	1 (0.5%)	

Όχι ως μονοθεραπεία (εκτός από κυστίδα) → ανάπτυξη αντοχής

Νέα και νεότερα αντισταφυλοκοκκικά

Οξαζολιδινόνες

Linezolid (Zynoxid®)

- Αναστολή πρωτεινoσύνθεσης
- Βακτηριοστατικό
- **ανθεκτικά GRAM (+)** (MRSA, GISA, VRE)
- **Όχι δραστικό στα Gram(-)**
- Βιοδιαθεσιμότητα 100% p.os
- ΓΕΣ διαταραχές (6 με 8 %)
- Κεφαλαλγία 6.5%
- Θρομβοπενία 2 με 4%
Σε διάρκεια θεραπείας > 2 weeks/αναστρέψιμη

- Staphylococci (*S. aureus*, CoNS)
 - MRSA, MSSA
- Enterococci *E. faecalis*, *E. faecium*
 - (VRE, nonVRE)
- Viridans Streptococci
- *S. pneumoniae* (+MDR)
 - *S. agalactiae*
 - *S. pyogenes*
 - *Pasteurella multocida*
- Anaerobes: *Bacteroides fragilis*

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**

Λινεζολίδα: 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 (ΜΑΟ), 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

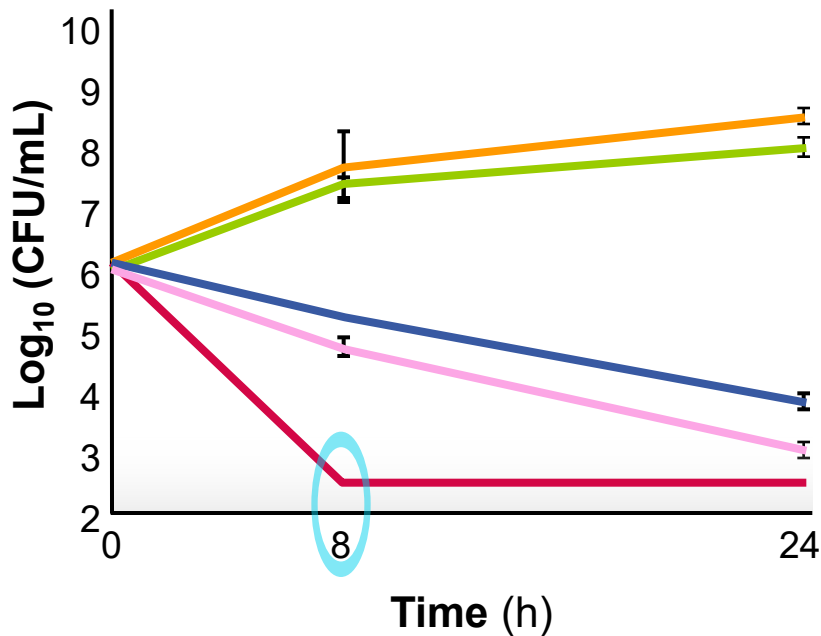
- Επιπλεγμένες SSTIs, διαβητικό πόδι
- Βακτηραιμία,
- ενδοκαρδίτιδα ΔΕ κοιλοτήτων
- Όχι αναπνευστικό (αδρανοποίηση από surfactant)
- Νεφρική απέκκριση
- Αναστρέψιμη βλάβη σκελετικών μυών (αύξηση CPK), ΓΕΣ διατ/χες

Daptomycin: Ταχεία βακτηριοκτόνος δραστηριότητα

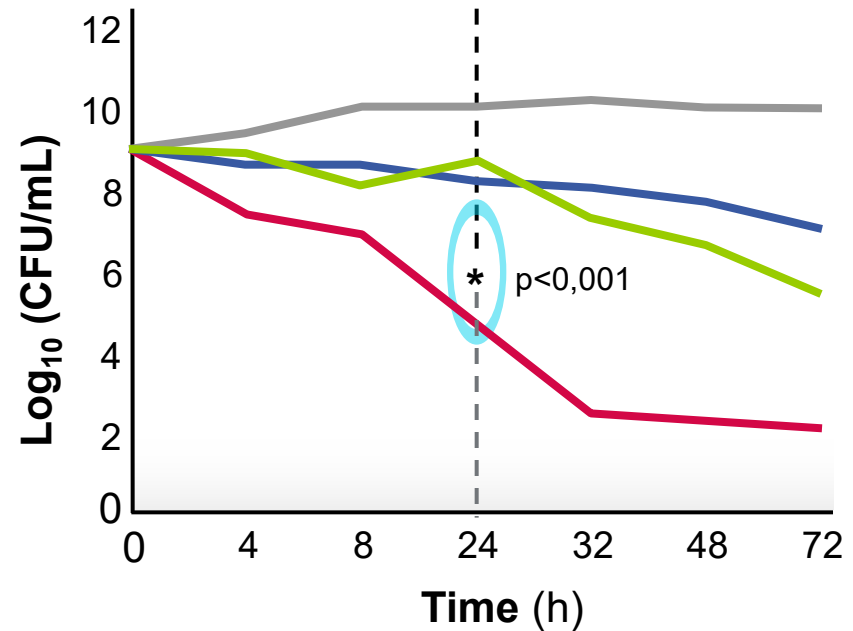
Ανεξαρτήτως βακτηριακού φορτίου*

■ Growth control ■ Quinupristin–dalfopristin
■ Vancomycin ■ Daptomycin
■ Linezolid ■ 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 εκρίζωση 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
 - Εγκριση 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
 - Εγκριση για λοιμώξεις δερματος μαλακών μοριων
 - Ενδοφλέβιο και από του στόματος
- **Οριταβανσίνη (ORBACTIV™, The Medicines Company)**
 - Άπαξ δόση
 - Ημισυνθετικό γλυκοπεπτίδιο

ΝΤΑΛΜΠΑΒΑΝΣΙΝΗ

- 2ης γενιάς γλυκοπεπτίδιο
- ΦΑΣΜΑ

Staphylococcus aureus (including methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus [MRSA])

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus anginosus group (including S anginosus, S intermedius, S constellatus)

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

- **ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ: ΜΕΓΑΛΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΣΕΙΑΣ ΖΩΗΣ**



ΟΡΙΤΑΒΑΝΚΙΝΗ

• **Ημισυνθετικό γλυκοπεπτίδιο** με πολύ μεγάλο χρόνο ημιζωής (~245 ώρες) που επιτρέπει **άπαξ δόση**

- **Ταχεία βακτηριοκτόνος δράση** έναντι Gram(+) παθογόνων: Streptococci, MSSA, MRSA
 - hVISA, VISA αλλά και VRSA
 - *Enterococcus faecalis*
 - *Enterococcus faecium* VSE and VRE (VanA and VanB phenotypes)
- **Ενδείξεις:** Οξείες βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (ABSSSI).
- **Δοσολογία:** Σχήμα **single-dose** 1200 mg IV ή εναλλακτικό 2-dose (1200 mg → 800 mg την ημέρα 7).
- **Πλεονεκτήματα:** άριστο OPAT φάρμακο, υψηλή ιστική συγκέντρωση, ενεργό σε biofilm.
- **Προσοχή:** πιθανή παρατεταμένη **παρέμβαση σε INR/aPTT** λόγω in vitro επίδρασης στα assays.

ΚΕΦΤΑΡΟΛΙΝΗ

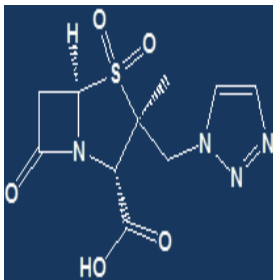
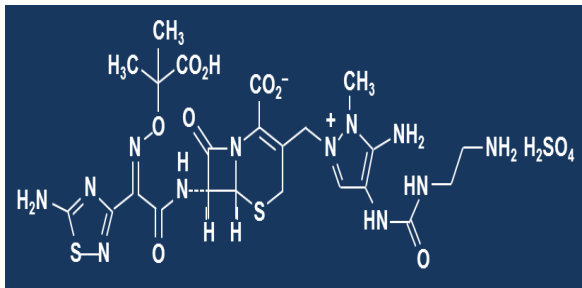
- Νεότερη κεφαλοσπορίνη (5 ης γενιάς)
- Ως Κεφταρολίνη fosamil: Προφάρμακο
- Μεγάλη συνδετική ικανότητα και συγγένεια με:
 - α) την PBP-2a πενικιλλινάση ώστε να είναι βακτηριοκτόνος έναντι των **Ανθεκτικών στη Μεθικιλίνη Χρυσιζόντων Σταφυλοκόκκων** (MRSA)
 - β) τις PBP-2b και PBP-2x, δηλαδή τις τροποποιημένες 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)

Νεώτερα αντιβιοτικά για πολυανθεκτικά gram (-)

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**

Ενδείξεις Χορήγησης Ceftolozane/tazobactam

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

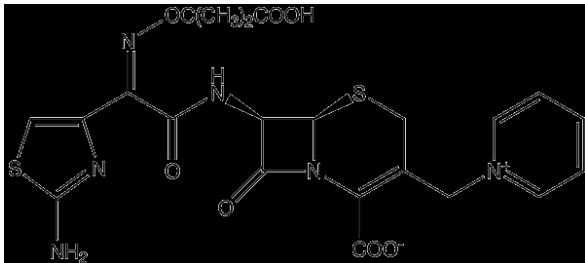
- **Εμπειρική θεραπεία**
 - Επιπλεγμένες κοιλιακές λοιμώξεις ή ουρολοιμώξεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από στελέχη που παράγουν ESBL
- **Ειδική θεραπεία** (carbapenem sparing regimens)
 - Επιπλεγμένες κοιλιακές λοιμώξεις από εντεροβακτηριακά που παράγουν ESBL
 - Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις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

Ceftazidime-Avibactam

Παλιά Κεφαλοσπορίνη & Νέος Αναστολέας

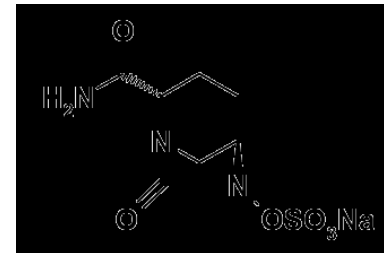
Ceftazidime

- **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?)**

Ενδείξεις Ceftazidime/avibactam

Zavicefta EMA Summary of Opinion

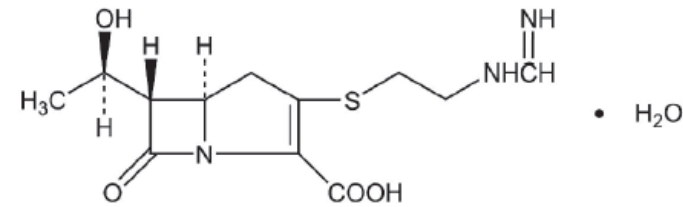
- Complicated IAIs
- Complicated UTIs, pyelonephritis
- HAP/VAP

Ποιοί Ασθενείς πρέπει να Θεραπεύονται με Ceftazidime-avibactam στα Νοσοκομεία μας

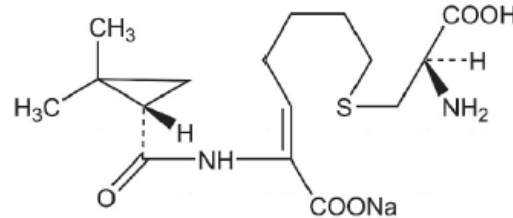
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- **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.

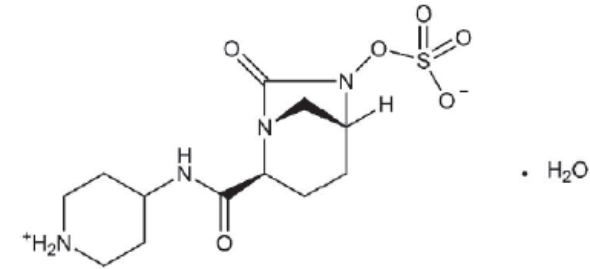
Imipenem-Cilastatin-Relebactam



Imipenem monohydrate



Cilastatin sodium



Relebactam monohydrate

- **Imipenem** is a **bactericidal** antibiotic: binding to and inhibiting penicillin-binding proteins (PBPs), namely **PBP 2** and **PBP 1b**, in Enterobacterales and *P. Aeruginosa* → disruption of bacterial cell wall synthesis.
- cilastatin and relebactam lack intrinsic antibacterial activities
- **Cilastatin** is a **renal dehydropeptidase inhibitor** that limits the renal metabolism and breakdown of imipenem, extending its antibacterial activity
- **Relebactam** is a new β -lactamase Inhibitor; protects imipenem from degradation by certain serine β -lactamase types, such as **SHV, TEM, CTX-M, AmpC and KPC**
- Relebactam **not active** against isolates containing **metallo β -lactamases** (MBLs), **some oxacillinases** with carbapenemase activity (S: 30-80%), and certain alleles of **Guiana extended-spectrum β -lactamase (GES)**

Imipenem-Cilastatin-Relebactam

- Ισχυρή in vitro δραστηριότητα έναντι Enterobacterales και *Pseudomonas aeruginosa*, συμπεριλαμβανομένων ανθεκτικών στις καρβαπενέμες στελεχών που εκφράζουν β-λακταμάσες class A (ESBL και KPC) και/ή class C (Amp C)
- Δεν είναι δραστικό έναντι καρβαπενεμασών class B (VIM, NDM) και class D (OXA-48)
- Καλή δραστηριότητα έναντι *P. aeruginosa* που υπερπαράγει AmpC
- Μικρή / καθόλου δραστηριότητα έναντι ανθεκτικού στην ιμιπενέμη *A. baumannii* (OXA-23)
- Αποτελεσματικό για νοσοκομειακή πνευμονία, επιπλ. ουρολοιμώξεις και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις που προκαλούνται από ανθεκτικά στην ιμιπενέμη παθογόνα

Meropenem Vaborbactam

- Combination of **meropenem** and **vaborbactam**, well-matched pharmacokinetics
- Vaborbactam is a potent **KPC inhibitor**,
- **Does not inhibit class B or D carbapenemases**
- Standard dosing = 4g IV q 8h over a 3 hour infusion
- FDA approved indications (approved in 2017) cUTI
- EMA approved indications cUTI/AP, cIAI, HAP/VAP and Bacterial infections due to Gram-negative organisms with limited treatment options

Aztreonam – Avibactam (νέο)

- Συνδυασμός μονοβακτάμης (aztreonam) + αναστολέα β-λακταμασών (avibactam)
- Καλύπτει **MBL (NDM, VIM)** όταν συνοδεύονται από ESBL/AmpC/OXA-48
- Το μοναδικό β-λακταμικό που *παραμένει δραστικό* απέναντι σε MBL παράγωγα
- Εξαιρετική δράση έναντι **KPC/ESBL** και πολυανθεκτικών Enterobacterales
- Χρήσιμο σε χώρες με υψηλή επίπτωση NDM (Ελλάδα)
- Αναμένεται να αποτελέσει **φάρμακο εκλογής** για MBL-infections τα επόμενα χρόνια

Sulbactam – Durllobactam (νέο)

- Το **πρώτο στοχευμένο** αντιβιοτικό για carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*
 - Sulbactam: έχει εγγενή δράση στα *Acinetobacter* μέσω δέσμευσης PBPs
 - Χρειαζόμαστε υψηλή δόση για XDR *Acinetobacter* 9g
 - Durllobactam: αναστολείς OXA-23/24/58 (οι κύριες καρβαπενεμάσες *Acinetobacter*)
 - Σύγχρονη επιλογή σε CRAB λοιμώξεις με υψηλή θνητότητα
 - Μελέτη ATTACK: υπεροχή έναντι colistin σε αποτελεσματικότητα και τοξικότητα
-
- ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: HAP/VAP που προκαλείται από *Acinetobacter*, Λοιμώξεις από CR-*Acinetobacter* σε ενήλικες με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές
 - Εισάγεται ως **standard-of-care** για XDR *Acinetobacter*

Cefiderocol (νέο)

- Siderophore cephalosporin: “Trojan horse” είσοδος στο βακτηριακό κύτταρο
 - Το cefiderocol δένεται με σίδηρο (siderophore complex) και “ξεγελάει” το βακτήριο, το οποίο το αναγνωρίζει ως μόριο Fe^{3+} και το μεταφέρει ενεργά στο εσωτερικό του κυττάρου μέσω των φυσιολογικών συστημάτων πρόσληψης σιδήρου.
 - Μόλις εισέλθει εντός του βακτηρίου, απελευθερώνεται το αντιβιοτικό και προσδένεται στα PBPs, αναστέλλοντας τη σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος με πολύ υψηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση, παρακάμπτοντας αντλίες efflux και porin-mediated αντοχή.
- Εξαιρετική δράση έναντι **MBL** (NDM, VIM, IMP)
- Καλύπτει **CRE, Pseudomonas, Acinetobacter**, ακόμη και εξαιρετικά ανθεκτικά στελέχη
- Σταθερό σε όλες τις β-λακταμάσες (ESBL, AmpC, KPC, OXA)
- Προσοχή σε **Acinetobacter** (μεικτά κλινικά δεδομένα, αυξημένη θνητότητα σε CREDIBLE-CR)
 - Χρήση σε λοιμώξεις cUTI, HAP/VAP και σε περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (DTR pathogens)

Hot spots στα αντιβιοτικά

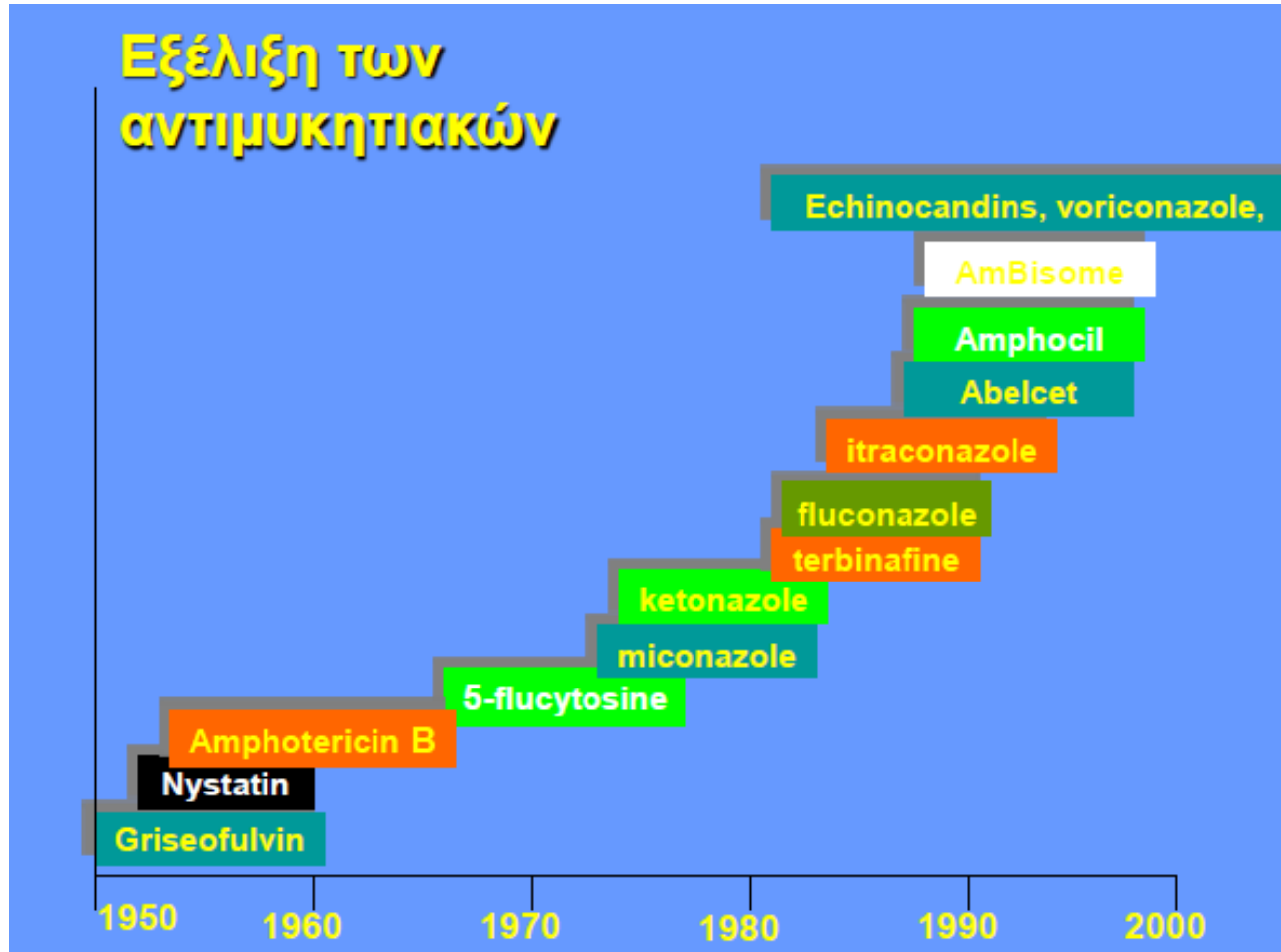
- **Βανκομυκίνη** → Νεφροτοξικότητα, AUC monitoring, αργή δράση στο MSSA
- **Κινολόνες** → Ρήξη τένοντα, QT prolongation, νευροτοξικότητα
- **Linezolid** → Μυελοκαταστολή >14 ημέρες, σεροτονινεργικό σύνδρομο
- **Daptomycin** → Όχι σε πνευμονία, ↑CPK, μυοπάθεια
- **Τιγκεκυκλίνη** → Χαμηλά επίπεδα αίματος, όχι για βακτηριαιμία, όχι σε ουρολοιμώξεις
- **Colistin** → Βαριά νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, suboptimal lung PK
- **Φωσφομυκίνη** → υπερνατριαιμία, υποκαλιαιμία

Αντιμυκητιακά φάρμακα

Κατηγορίες αντιμυκητικών

- Πολυένια (νυστατίνη, αμφοτερικίνη Β)
- Αζόλες (ιμιδαζόλες, τριαζόλες)
- Εχινοκανδίνες
- Φθοριοκυτοσίνη
- γκριζεοφουλβίνη
- αλλυλαμίνες

Εξέλιξη αντιμυκητιακών



Πολυένια

Μηχανισμός δράσης πολυενίων

- μυκητοκτόνα ή μυκητοστατικά f(επιτυγχανόμενη C σε κάθε ιστό ή σωματικό υγρό, είδος μύκητα)
- συνδέονται με την εργοστερόλη στην επιφάνεια των μυκήτων με αποτέλεσμα την διάνοιξη πόρων στην κυτταρική τους μεμβράνη
- Ο θάνατος των μυκήτων προκαλείται από τη διαταραχή της δομής και της λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης
- η αμφοτερικίνη B επίσης προκαλεί και οξείδωση μέσω ελευθέρων ριζών οξυγόνου

Αμφοτερικίνη Β

Αμφοτερικίνη Β

- Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1953
- Δραστική έναντι των περισσότερων μυκήτων:
 - *Candida, Cryptococcus*
 - *Aspergillus, Mucor, Rhizopus*
 - *Histoplasma capsulatum*, κα.
- Υπάρχουν στελέχη μυκήτων με αντοχή στην AMB
 - *C.lusitaniae, Aspergillus terreus*
- Υψηλή πρωτεϊνοσύνδεση (95%)
- Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς

Leishmania spp.!!

Αμφοτερικίνη Β - μορφές

- 1) μυκηλιακό εναιώρημα με δεσοξυχολικό Na (Fungizone)
- 2) λιποσωματική (Ambisome)
- 3) λιπιδικό σύμπλεγμα με φωσφολιπίδια (Abelcet)
- 4) κολλοειδές εναιώρημα με θειικό εστέρα της χοληστερόλης (μικροί λιπιδικοί δίσκοι, Amphocil)

Αμφοτερικήνη Β - παρενέργειες

- οφείλονται στη σύνδεση με τη χοληστερόλη των κυτταρικών μεμβρανών και την πρόκληση ωσμωτικής λύσης
- **οξείες αντιδράσεις** (30-45΄) από απελευθέρωση κυτοκινών, πυρετός, ρίγη, ναυτία, έμετος (προλαμβάνεται με τη βραδεία χορήγηση και την προετοιμασία με παρακεταμόλη ή/και υδροκορτιζόνη)
- **νεφροτοξικότητα** (δοσοεξαρτώμενη) εκδηλώνεται με υποκαλσιαιμία και υπομαγνησαιμία, ελάττωση EPO και αζωθαιμία
- **άλλες:** ΓΕΣ, αιματολογικές, νευρολογικές διαταραχές αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κ.α.

Λιποσωματική αμφοτερικίνη Β

Λιπιδιακές μορφές Αμφοτερικίνης Β



Λιποσωματική αμφοτερικίνη Β

- Πλεονεκτήματα σε σχέση με την κοινή AMB
 - Μειωμένη νεφροτοξικότητα
 - Μειωμένες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (πυρετός και ρίγος)
- Συγκριτικά με AMB σε διάφορες μελέτες δεν φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.
- Μειονέκτημα: Υψηλό κόστος

Αζόλες

Ιμιδαζόλες

- 1) κετοκανοζόλη
- 2) μικοναζόλη
- 3) βιφοναζόλη
- 4) εκοναζόλη
- 5) ισοκοναζόλη
- 6) κλοτριμοξαζόλη
- 7) ομοκοναζόλη
- 8) σερτακοναζόλη
- 9) τιοκοναζόλη
- 10) φευτικοναζόλη
- 11) φλουτριμαζόλη

Τριαζόλες

- 1) φλουκοναζόλη
- 2) ιπρακοναζόλη
- 3) βορικοναζόλη
- 4) ποσακοναζόλη

Αζόλες

Κοινός μηχανισμός δράσης

- παρεμβάλλονται στη σύνθεση της εργοστερόλης με αποτέλεσμα τη διαταραχή της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών
- αναστολή ενζύμων της αναπνευστικής αλυσίδας που σχετίζονται με το κυτόχρωμα P450
- μυκοστατική δράση που σε αυξημένες συγκεντρώσεις μπορεί να είναι μυκητοκτόνος
- αντοχή: μεταλλάξεις των ενζύμων στόχων, μείωση της εισόδου του φαρμάκου, ενεργητική απέκκριση και αυξημένη σύνθεση εργοστερόλης

Φλουконаζόλη

Φλουконаζόλη

- Χορηγείται και από το στόμα και ενδοφλέβια
- Το ένα τρίτο περίπου των *C.non-albicans* είναι ανθεκτικά στη φλουконаζόλη
- Η *C.krusei* παρουσιάζει πάντα αντοχή
- Η *C.glabrata* συνήθως δοσοεξαρτώμενη
- Δεν δρα έναντι υφομυκήτων

ΦΑΣΜΑ

- ☐ excellent activity against Candida most species, but
- ☐ less activity against *C. glabrata*
- ☐ no activity against *C. krusei*.
- ☐ excellent activity against *Cryptococcus* species

Ιτρακοναζόλη

Ιτρακοναζόλη

- καλύτερη απορρόφηση σε όξινο pH
- πολύ λιποδιαλυτή επιτυγχάνονται αυξημένες συγκεντρώσεις σε δέρμα, σμήγμα, νύχια, πύον, πνεύμονες, πτύελα, οστά, εγκέφαλο, νεφρούς αλλά όχι στο ΕΝΥ
- χρήση: σε συστηματικές μυκητιάσεις και βλενογόννων
- ανεπιθύμητες ενέργειες (σπάνιες): ΓΕΣ, παροδική αύξηση των τρανσαμινασών, υποκαλιαιμία, υπέρταση, εξάνθημα και καρδιοτοξικότητα
- **δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με καρδιοπάθεια**
- χορήγηση po (caps και or. sol) και IV

ΦΑΣΜΑ

- ☐ Aspergillus species
- ☐ endemic fungi
- ☐ Sporothrix schenckii

Βορικοναζόλη

Βορικοναζόλη

- δεύτερης γενιάς τριαζόλη, παράγωγο της φλουκοναζόλης
- υψηλή βιοδιαθεσιμότητα με κενό στόμαχο, ηπατικός μεταβολισμός και αποβολή των μεταβολιτών με τα ούρα
- χρήση: σε συστηματικές μυκητιάσεις από *Apsergillus*, *Candida* (και στα ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη περιλαμβανομένης της *C. krusei*), *Scedosporium*, *Penicillium marneffe*i και *Fusarium*
- δεν είναι δραστική έναντι ζυγομυκήτων
- ανεπιθύμητες ενέργειες: οπτικές διαταραχές (αναστρέψιμες, δόσοεξαρτώμενες και χαρακτηριστικές) με αλλοιωμένη αντίληψη του φωτός, θολωμένη όραση, δυσχρωματοψία και φωτοφοβία. Ψευδαισθήσεις και σύγχυση. Αύξηση ηπατικών ενζύμων και δερματικές αντιδράσεις.

Ενδείξεις χορήγησης

- Σε συστηματική ασπεργίλλωση
- Σε διηθητικές λοιμώξεις από είδη *Candida* ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη
- Σε σοβαρές λοιμώξεις από *Scedosporium* spp και *Fusarium* spp.

Ποσακοναζόλη

Ποσακοναζόλη

- Καλή απορρόφηση από το ΓΕΣ όταν συγχορηγείται με λιπαρό γεύμα, συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα. Ηπατικός μεταβολισμός.
 - χρήση: σε συστηματικές μυκητιάσεις από *Aspergillus*, *Fusarium*, *Coccidioides*, *Fonsecaea pedrosoi* και όταν υπάρχει δυσανεξία ή αντοχή στην αμφοτερικίνη Β, στην ιτρακοναζόλη και τη φλουκοναζόλη
 - ανεπιθύμητες ενέργειες: κυρίως από το ΓΕΣ και ζάλη, υπνηλία, παραισθήσεις, δερματικές αντιδράσεις
 - μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις άλλων φαρμάκων: φαινυντοΐνης, ριφαμπικίνης, κυκλοσπορίνης, σιμετιδίνης, μακρολίδες, κινινιδίνη, καρβαμαζεπίνη και ορισμένα αντιρετροϊκά
- Mucor (first line CIII, salvage BII)
 - Fuzarium

Isavuconazole (νέο)

- Second-generation triazole
- Available in iv and oral forms
- **High oral bioavailability** (98%)
- Indicated in adults for the treatment of :
 - **Invasive aspergillosis**
 - **Mucormycosis** in patients for whom amphotericin B is inappropriate

Εχينوκανδίνες

Ημισυνθετικά λιποπεπίδια που αναστέλλουν τη σύνθεση της β -(1,3)-D-γλυκάνης που είναι υλικό του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων οδηγώντας τους σε ωσμωτική αστάθεια και λύση

- κασποφουνγκίνη (2001 παράγωγο της πνευμονοκανδίνης που παραλαμβάνεται από τη ζύμωση του *Glarea lazoyensis*)
- Μικαφουνγκίνη (2005)
- Ανιδουλαφουνγκίνη (2006)

Εχينوκανδίνες - μηχανισμός

Αναστολή συνθετάσης της γλουκάνης

- Η συνθετάση της γλουκάνης, βρίσκεται στην πλασματοκυτταρική μεμβράνη και παράγει β -(1,3)-D-γλουκάνη
- Η β -(1,3)-D-γλουκάνη είναι ειδική στους μύκητες *Candida spp* και *Aspergillus spp*
- Ο *Cryptococcus neoformans* έχει κυρίως α -(1,3) ή α -(1,6) γλουκάνη και γι' αυτό δεν είναι ευαίσθητος

Εχينوκανδίνες - φάσμα

- **Μυκητοκτόνο δράση** → *candida* spp. Και σε *Krusei*, *Glabrata* (Α fluconazole)
- Αχίλλειος πτέρνα η *C. parapsilosis* (↑ MIC) όμως υπάρχει κλινική ανταπόκριση
- **Μυκητοστατική δράση** → *Aspergillus* spp.
- **ΔΕΝ καλύπτει:** *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* species, and Zygomycetes
- In vitro susceptibilities of *Fusarium* and *Scedosporium* species to echinocandins vary considerably between species

Candidemia in High risk patients!!
Action in BIOFILM !!

Αντιικά φάρμακα

NEURAMINIDASE INHIBITORS

Oseltamivir (tamiflu) and Zanamivir (relenza)

Children <2 years*

Adults ≥65 years of age

Persons with chronic pulmonary (including asthma), cardiovascular (except hypertension), renal, hepatic, hematologic (including sickle cell disease), metabolic (including diabetes mellitus) diseases

Immunosuppression (including immunosuppression caused by medications or by human immunodeficiency virus)

Women who are pregnant or postpartum (within 2 weeks after delivery)

Children <19 years of age and receiving long-term aspirin therapy

Native Americans and Alaskan Natives

Morbidly obese (body mass index [BMI] ≥40 for adults or BMI >2.33 standard deviations above the mean for children)

Residents of nursing homes and other chronic care facilities

Έναρξη εντός 48 ωρών
Θεραπεία: Tamiflu 75 mg 1x2x5d
Προφύλαξη: Tamiflu 75 mg 1x1x10d
Κεφαλαλγία NAYTIA EMETOI

Αντιερπητικά: Acyclovir, Valacyclovir, famciclovir

- [Acyclovir](#) (9-[2-hydroxymethyl]guanine) is a nucleoside analog which selectively inhibits the replication of HSV (types 1 and 2) and VZV
- active against, in descending order of susceptibility, HSV types 1 and 2 (HSV-1, HSV-2), VZV, and Epstein-Barr virus
- Cytomegalovirus (CMV), which does not encode thymidine kinase, is resistant
- Toxicity: acute **renal failure** (crystals in renal tubules), **neurotoxicity** (delirium, hallucinations)
- Indications: HSV encephalitis, severe Herpetic infections, immunocompromised
- Valacyclovir is a prodrug of [acyclovir](#), and [famciclovir](#), which is a prodrug of [penciclovir](#), have a similar mechanism of action as acyclovir.

Φάρμακα για τον CMV (ανοσοκαταστολή)

GANCICLOVIR → Treatment CMV in: acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and recipients of solid organ and bone marrow transplantation

- Spectrum: **CMV, HSV-1, HSV-2, EBV** and human herpes virus 6 (**HHV-6**)
- Toxicity: Hematologic suppression, in particular **neutropenia**, appears to be the most significant and common adverse event associated with ganciclovir therapy
- pregnancy category C

FOSCARNET

- principally used for the treatment of **ganciclovir**-resistant cytomegalovirus (CMV) infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or in transplant recipients
- **Acyclovir**-resistant herpes simplex virus (HSV) and varicella zoster virus (VZV)
- Direct nephrotoxicity!!

FDA Approval: Remdesivir for Hospitalized and Non-hospitalized Patients

- Remdesivir is a nucleoside analogue of ATP that inhibits SARS-CoV-2 RNA polymerase by competing with ATP for inclusion into nascent RNA → delayed chain termination during viral RNA replication

FDA Indication

*Adults and pediatric patients (≥28 days old and weighing ≥3 kg) with positive results of SARS-CoV-2 viral testing, who are either **hospitalized**, or **not hospitalized** and have mild to moderate COVID-19, and are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death*



FDA Approval for Remdesivir:

Safety Information and Warnings

- **Contraindicated in** patients with a history of clinically significant hypersensitivity reactions to remdesivir or any components
- **Not recommended** for patients with eGFR <30 mL/min
- **Warnings and precautions:**
 - **Hypersensitivity reactions** have occurred in patients receiving remdesivir; immediately discontinue if signs of a clinically significant reaction occur
 - **Transaminase elevations** have occurred in healthy volunteers and patients with COVID-19 receiving remdesivir; consider discontinuing if ALT >10 x ULN

Paxlovid: PF-07321332 + Ριτοναβίρη

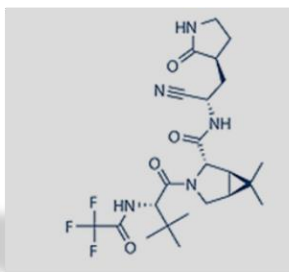
PF-07321332 (*Nirmatrelvir*)



Ριτοναβίρη

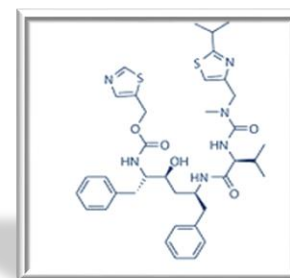
❑ Αναστέλλει την κύρια πρωτεάση του SARS-CoV-2 (Mpro) [αναφέρεται επίσης ως 3C-like (3CLpro) ή nsp5 πρωτεάση]

❑ Ο πρώτος μικρομοριακός αντι-ϊικός παράγοντας σχεδιασμένος ειδικά να αναστέλλει τον SARS-CoV-2

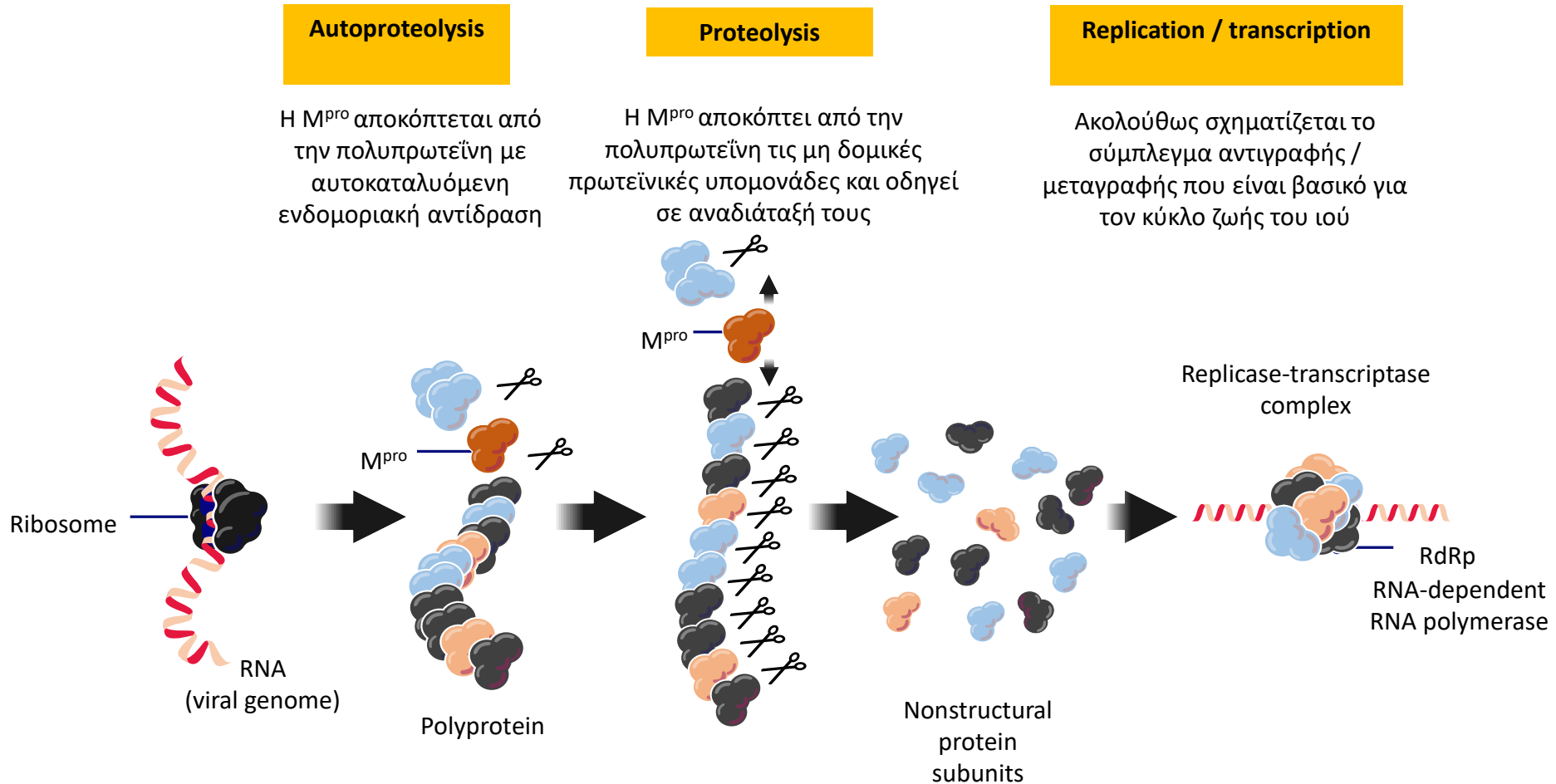


❑ Αναστολέας πρωτεάσης του HIV-1 *Δεν είναι αποτελεσματική έναντι της Mpro του SARS-CoV-2*

❑ Φαρμακοκινητικός ενισχυτής (booster):
Σε χαμηλές δόσεις, παρέχει αυξημένες συγκεντρώσεις του PF-07321332 στο πλάσμα, αναστέλλοντας τον μεταβολισμό του μέσω του CYP3A



Paxlovid: μηχανισμός δράσης



M^{pro} , main protease (also known as 3CL pro or 3 chymotrypsin-like protease); RdRp, RNA-dependent RNA polymerase; RNA, ribonucleic acid.

1. Pluskota-Karwatka D, et al. *J Pharm Anal* 2021;11(4):383–97; 2. Yan S, et al. *FASEB J* 2021;35(1):e21197.

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την χορήγηση αντιικών φαρμάκων σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με COVID-19

Παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο θεωρούνται:

- Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων
- Άτομα σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση οργάνου
- Κυστική ίνωση
- Καρκίνος συμπαγούς οργάνου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή άλλη θεραπεία)
- Αιματολογικές κακοήθειες (ενεργός νόσος)
- Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες & 2-παθείς λόγω θεραπείας με B-ειδικούς παράγοντες π.χ. Rituximab, υψηλές δόσεις και παρατεταμένη χορήγηση κορτικοειδών, βιολογικοί παράγοντες
- HIV με $CD4 < 200$ κύτταρα/ μL
- Υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση ΠΡΟΣΟΧΗ : Μόνο για χορήγηση μολνουπιραβίρης (Lagevrio)
- Ηλικία ≥ 75 ετών

ή 2 ή περισσότεροι παράγοντες από τους κατωτέρω

- | | | | |
|--------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| ○ Ηλικία ≥ 65 | ○ Χρόνια νεφρική νόσος | ○ Χρόνια καρδιαγγειακή νόσος | ○ Χρόνια αναπνευστική |
| ○ BMI ≥ 35 | (κάθαρση κρεατινίνης | (εγκεφαλικό, έμφραγμα, | ανεπάρκεια υπό |
| ○ ΣΔ υπό | $>30\text{ml/min}$ για να | καρδιακή ανεπάρκεια, | οξυγονοθεραπεία |
| θεραπεία | χορηγηθεί Paxlovid) | περιφερική αγγειοπάθεια, | ○ Θαλασσαιμία, |
| | ○ Χρόνια ηπατική νόσος | ανευρύσματα, ΑΥ υπό θεραπεία) | δρεπανοκυτταρική |
| | | Πνευμονική ίνωση | αναιμία |

Ο μη εμβολιασμός ή διάστημα > 6 μηνών από εμβολιασμό χωρίς ενισχυτική δόση, αυξάνουν επιπλέον τον κίνδυνο που επιφέρουν οι επιμέρους παράγοντες