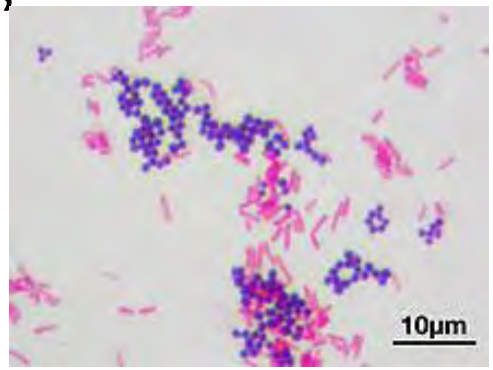
«Τι νεώτερο στη θεραπεία λοιμώξεων από πολυανθεκτικούς οργανισμούς» gram (+)



Ευθυμία Γιαννιτσιώτη
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος
Επιμελήτρια Α ΕΣΥ
Δ Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Αθηνών
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

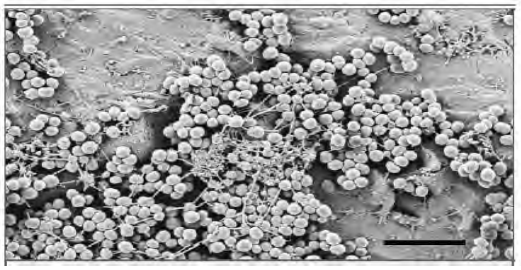
Γιατί υπάρχει ανάγκη για νεώτερες θεραπείες σε λοιμώξεις από Gram(+);

Τα gram(+) μικρόβια ευθύνονται για λοιμώξεις με αυξημένη θνητότητα όπως

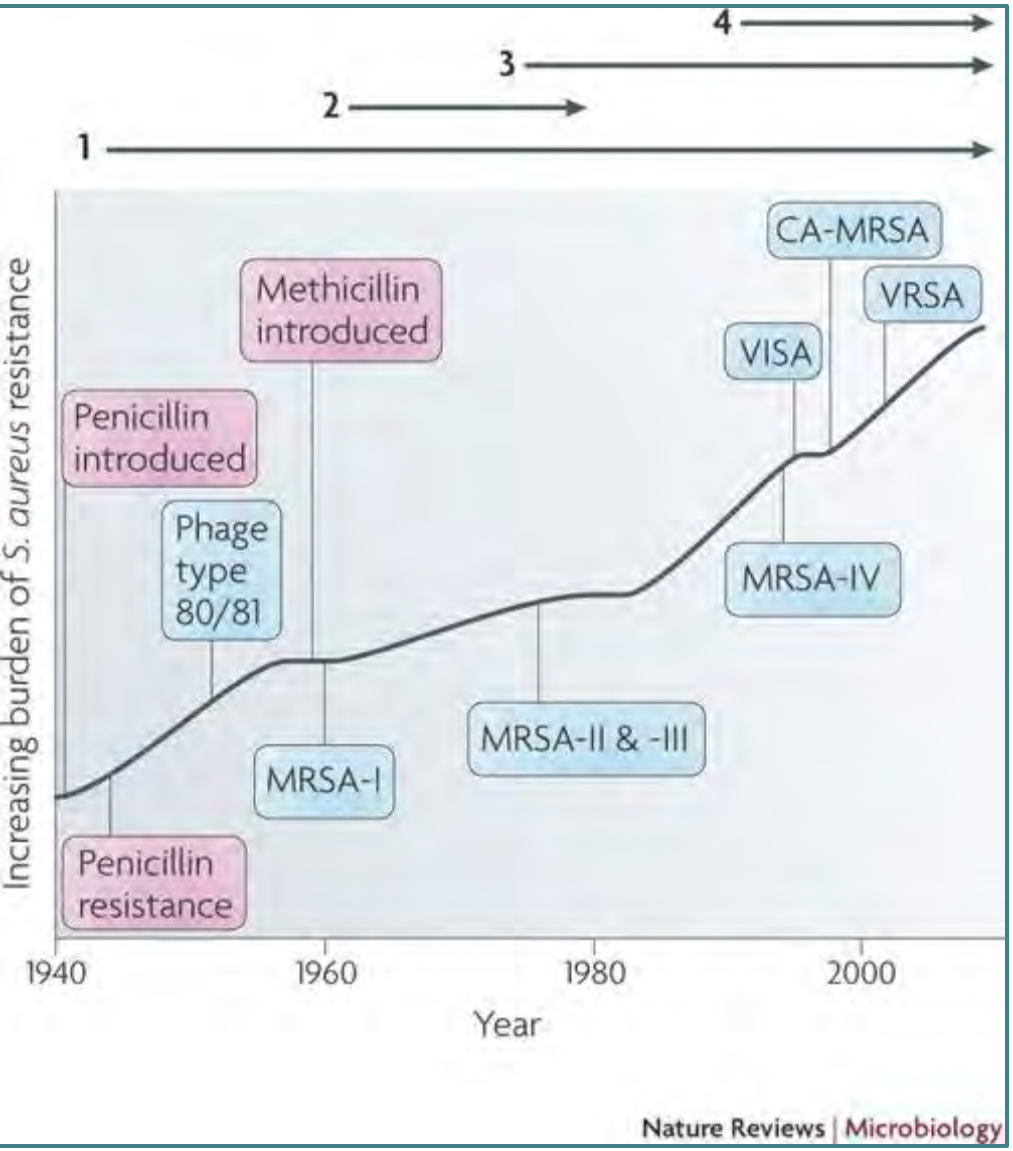
- Ενδοκαρδίτιδα –σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι
- Πνευμονία κοινότητας-πνευμονιόκοκκος
- Βακτηριαιμία ΚΦΚ/αιμοκαθαιρόμενοι: σταφυλόκοκκοι
- Λοιμώξεις εμφυτευμάτων:σταφυλόκοκκοι,εντερόκοκκοι
- Μηνιγγίτιδα: πνευμονιόκοκκος,λιστέρια,σταφυλόκοκκοι
- Σοβαρή διάρροια: *Clostridium difficile*

Το πρόβλημα:

- **Ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά**
- Νοσοκομειακές λοιμώξεις σε ασθενείς με μεγάλη συνοσηρότητα
- *N Engl J Med 2014 ;370:1198-208*
- Αυξηση αριθμού εμφυτευμάτων & λοιμώξεων σε biofilm



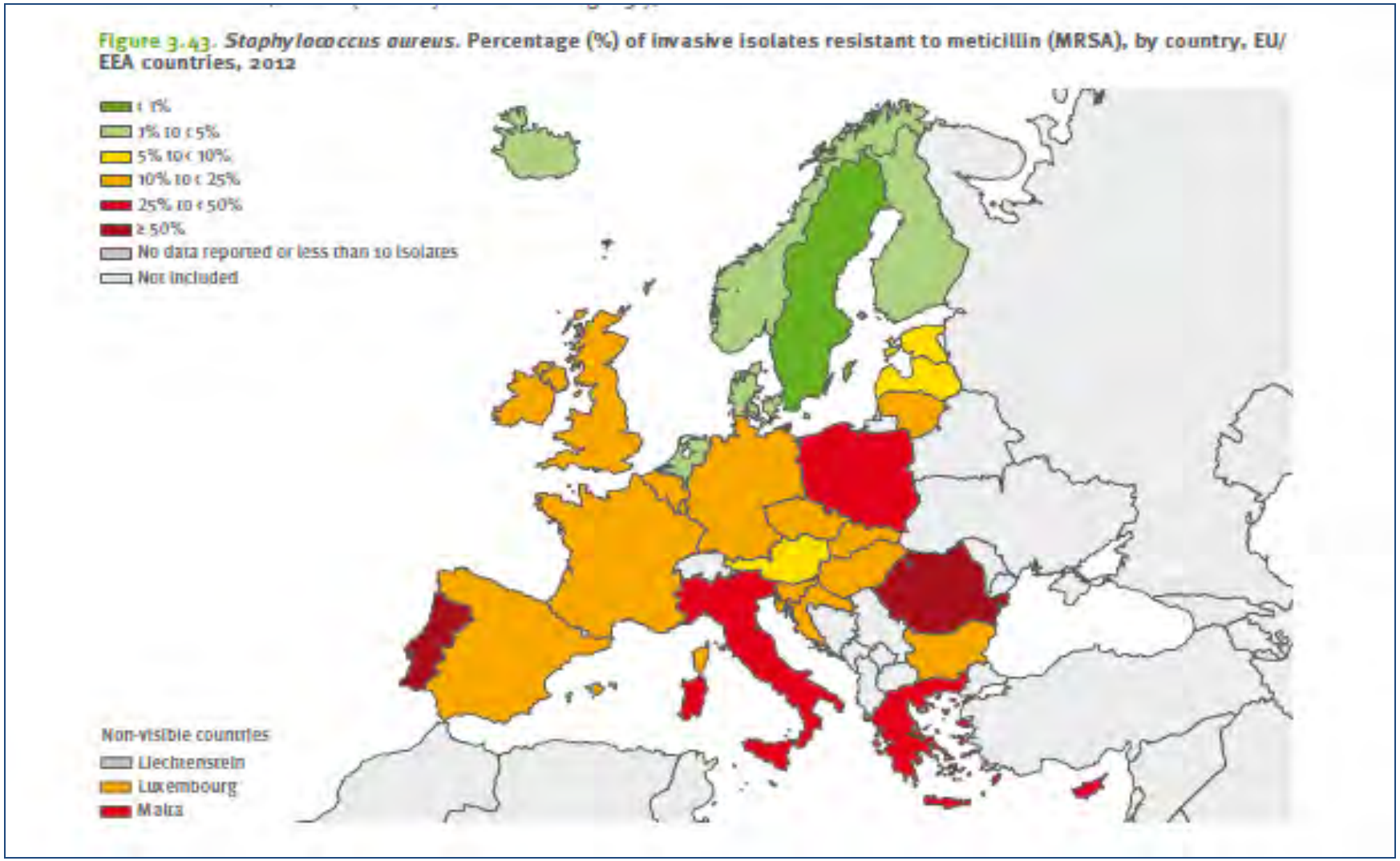
J Intern Med 2012 ;272:541-61



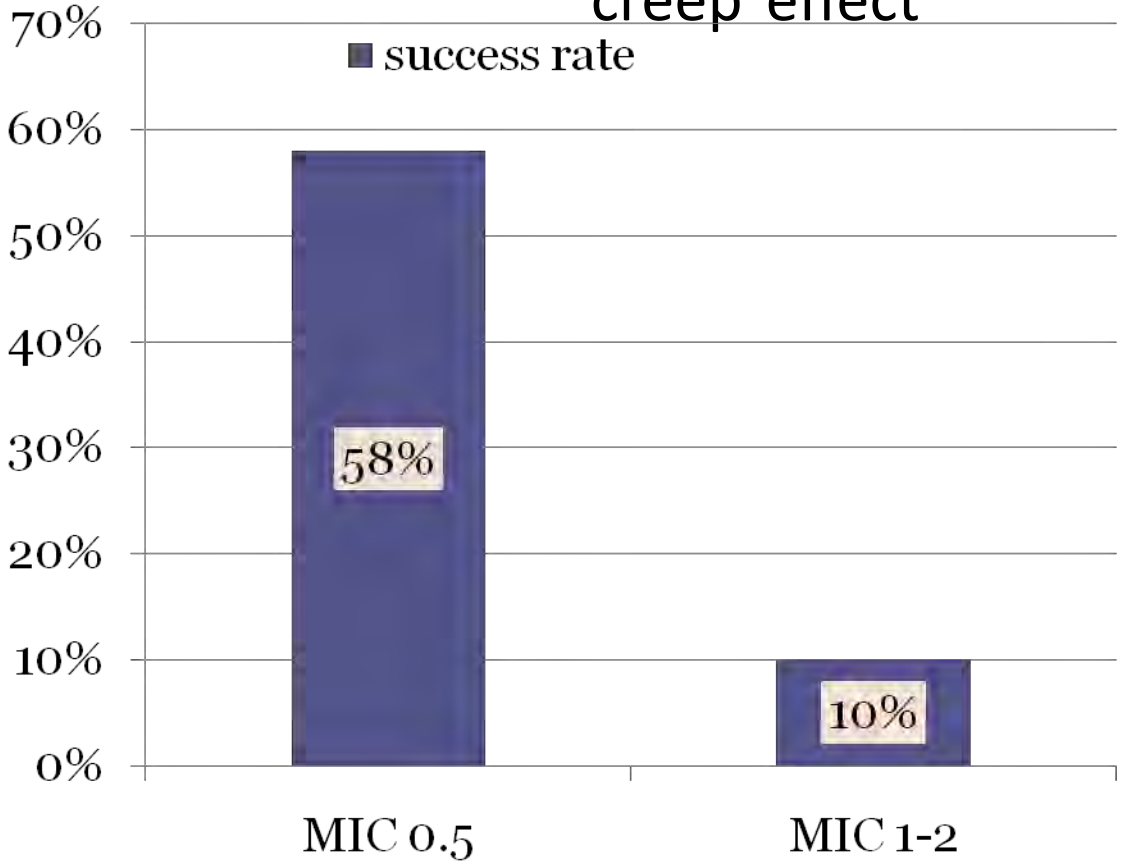
Χρυσίζων σταφυλόκοκκος (*Staphylococcus aureus)*

- **MRSA**=S aureus ανθεκτικός στη μεθικιλλίνη
- **VISA**: S aureus με ενδιάμεση αντοχή στην βανκομυκίνη
- **Hetero-VISA/GISA:** ετεροαντοχή στα γλυκοπεπτίδια
- **VRSA**: αντοχή στη βανκομυκίνη

MRSA in Europe



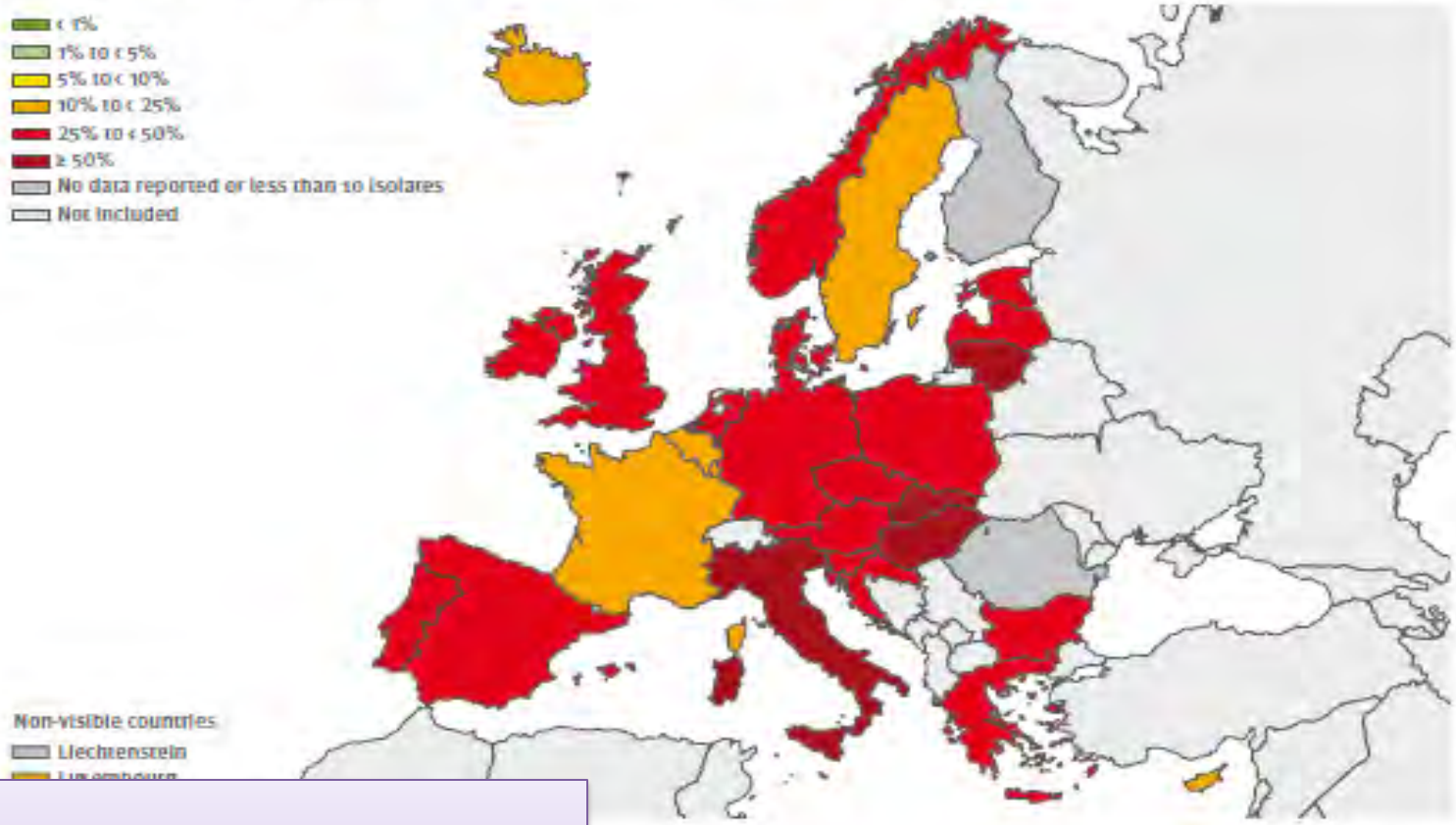
Reduced vancomycin efficacy with higher MIC predicts treatment failure in difficult to treat infections the "creep"effect



Sakoulas et al, JCM 2004

HLRA *Enterococcus faecalis*
αντοχή στις αμινογλυκοσίδες

Figure 3.45. *Enterococcus faecalis*. Percentage (%) of invasive isolates with high-level resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2012



VRE=vancomycin resistant enterococci (*E. Faecium*)

Μη εφικτός ο συνδυασμός με αμινογλυκοσίδη σε ενδοκαρδίτιδα, σηπτική θρομβοφλεβίτιδα

Νεώτερα αντιβιοτικά

- Οξαζολιδινόνες: linezolid, tedizolid
- Λιποπεπτίδια: daptomycin
- Νεώτερες β-λακτάμες: ceftaroline
- Νεώτερα λιπογλυκοπεπτίδια: telavancin, dalbavancin, oritavancin

ΛΙΝΕΖΟΛΙΔΗ

- 100% απορρόφηση στην per os χορήγηση.
- Δοσολογία (per os ή IV) 600mg ανά 12 ώρο
- Δεν απαιτείται τροποποίηση στην τρίτη ηλικία ούτε σε νεφρική ανεπάρκεια
- Εξαρτώμενη από την συγκέντρωση-καλή κατανομή στους ιστούς και στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες.Πρωτεϊνοσύνδεση 30%
- Μεταβολισμός σε ανενεργή παράγωγα στο ήπαρ Απέκκριση μερικώς από τους νεφρούς. Απομάκρυνση με αιμοκάθαρση. Δεν συνιστάται σε συνεχή αιμοδιήθηση
- Παιδιά: Οσο μικρότερη η ηλικία, τόσο ταχύτερη η αποβολή της λινεζολίδης. Κύηση: κατηγορία C

ΛΙΝΕΖΟΛΙΔΗ

- Οι επαγωγείς Cp450 (ριφαμπικίνη, φαινυνοϊνη, κλαρβαμαζεπίνη,φαινοβαρβιτάλη) μειώνουν τα επίπεδα λινεζολίδης στο πλάσμα.
- Αποφυγή συνχορήγησης λινεζολίδης με αναστολείς μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, σεροτονεργικά φάρμακα, νορεπινεφρίνη
- *Ανεπιθύμητες ενέργειες*:

- -Μυελοτοξικότητα (αναιμία, θρομβοπενία). Παρακολούθηση αγωγής με γεν αίματος/ εβδομάδα.
- -Περιφερική νευροπάθεια, οπτική νευρίτιδα, σπασμοί
- -Διαταραχές ΓΕΣ, γαλακτική οξέωση

Αντιμικροβιακό φάσμα λινεζολίδης

Gram (+)

Staphylococci (S aureus, CoNS)

MRSA, MSSA

Enterococci E faecalis E faecium)

(*VRE,nonVRE*)

Streptococci:Viridans Streptococci

S. pneumoniae (+MDR)

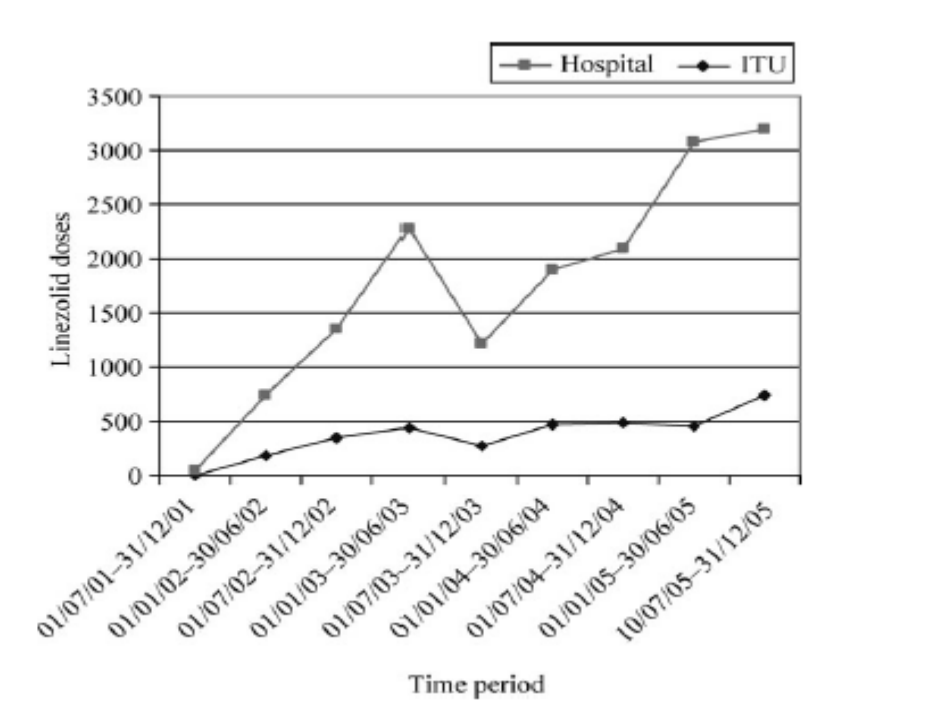
S. agalactiae

S pyogenes

Ενδείξεις χορήγησης λινεζολίδης

- Νοσοκομειακή πνευμονία από S. aureus
- Πνευμονιοκοκκική πνευμονία από πολυανθεκτικό πνευμονιόκοκκοι
- Λοιμώξεις από VRE
- Απλές και επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
- Διαβητικό πόδι με λοίμωξη και οστεομυελίτιδα

ΑΝΤΟΧΉ ΣΤΑΦΥΛΟΚΚΌΚΩΝ ΣΤΗ ΛΙΝΕΖΟΛΊΔΗ



JAC 2008;61:901-7

- G25765 μετάλλαξη
- Κλωνικός πληθυσμός
- Ευθεία αναλογία με κατανάλωση
- Νοσοκομειακά στελέχη S aureus αλλά και S.haemolyticus
- Επιδημίες σε ΜΕΘ

Νεώτερη οξαζολιδινόνη: tedizolid

Tedizolid

- Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης μέσω ριβοσώματος (23s RNA)
- Phase III σε λοιμώξεις μαλακών μορίων
- Δοσολογία 200mg IV ή p.o /24h
- ισοδύναμα αποτελέσματα με λινεζολίδη
- Ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες, παρόμοια δραστικότητα
- σε εξέλιξη ανάλογη μελέτη σε πνευμονία.

- Δεν αλληλεπιδρά με σεροτονεργικά φάρμακα.
- Δρα στα στελέχη σταφυλόκκων αντοχή στη λινεζολίδη.
- Μια δόση/24ωρο, διάρκεια αγωγής 6 μέρες σε cSSTI

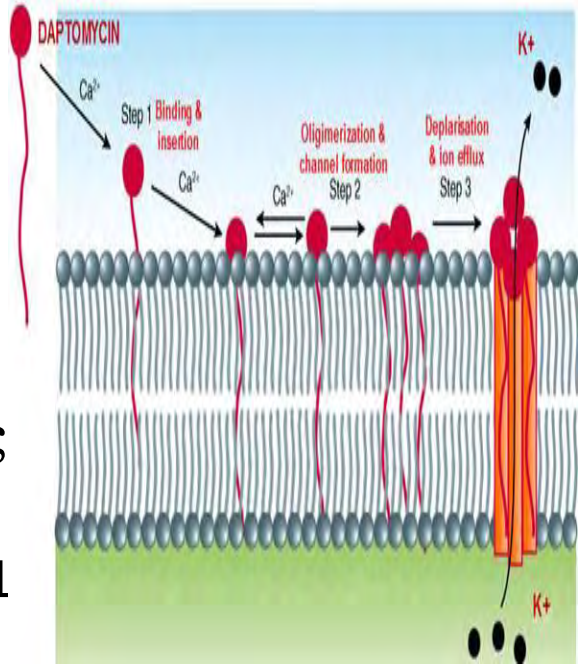
Pharmacotherapy, 2014 Sep 30. doi: 10.1002/phar.1491.

Δαπτομυκίνη

- Κυκλικό **λιποπεπτίδιο** από *τον Streptomyces roseosporus*.
- Τρόπος δράσης: Σύνδεση στην κυτταρική μεμβράνη μέσω Ca++,από-ιονισμό απώλεια δυναμικού της μεμβράνης, δημιουργία διαύλων αποβολής ιόντων, αναστολή της μακρομοριακής σύνθεσης και κυτταρικό θάνατο

Pk/PD

- Εξαρτάται από τη συγκέντρωση και όχι το χρόνο.
- Μία δοση/24ωρο (4 to 12 mg/kg q24h).
- Steady-state συγκεντρώσεις με την 3η δόση.
- Ταχεία βακτηριοκτόνος δράση (killing curves)
- Σύνδεση με λευκώματα 90%, ευρύ όγκο κατανομής
- Νεφρική απέκκριση,. Δεν αλληλεπιδρά με P450.
- Χορήγηση ίδιας δόσης ανά 48ωρο σε CLCR<30 ml
- Επίπεδα CPK ορού κατά τη θεραπεία.



.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) **55**, 283–288

Δαπτομυκίνη-ενδειξεις

- Gram (+) βακτήρια
- Βακτηριαιμία από σταφυλοκκόκους, εντεροκόκκους
- Ενδοκαρδίτιδα από MRSA/MSSA
- Λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων
- Οστικές λοιμώξεις
- Λοιμώξεις εμφυτευμάτων (δράση σε βιομεμβράνη)

- **ΌΧΙ** σε πνευμονία: εξουδετερώνεται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα των κυψελίδων.

Εναρξη αγωγής με δαπτομυκινη;

Σε MIC βανκομυκίνης > 1 mg/l, συνιστάται η δαπτομυκίνη ως θεραπεία εκλογής MRSA
Καλύτερη αναταπόκριση
Μικρότερη θνητότητα

Η IDSA συνιστά τη δαπτομυκίνη σε διηθητικές λοιμώξεις από MRSA (AI)

IDSA guidelines 2011 CID

Clinical Infectious Diseases 2012;54(1):51–8

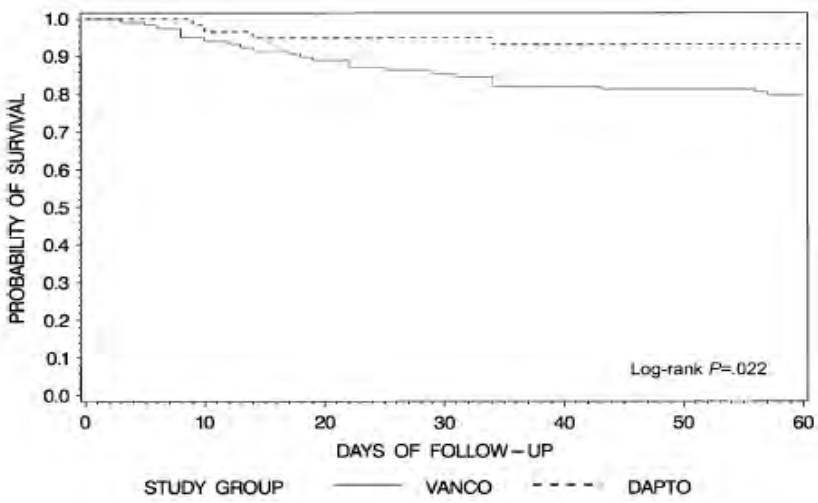


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of the probability of 60-d mortality, shown here as the probability of survival at 60 d between vancomycin-treated subjects (vanco) and daptomycin-treated subjects (dapto) with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection with a higher vancomycin minimum inhibitory concentration.

Δοσολογία δαπτομυκίνης

- **Εχει εγκριθεί ως 4-6mg/Kg/24h. ΟΜΩΣ**
- **Σε διηθητικές λοιμώξεις (cSSTI, οστική λοίμωξη), συνιστώνται ≥8mg/Kg/24**
- **10 mg/Kg για βακτηριαιμία ενδοκαρδίτιδα**
- **6mg/Kg/24h σε συνεχή αιμοδιήθηση (CRT)** ***(JAC 2012; 67: 977 –83)***

- **Υψηλή δοσολογία: Ασφάλεια, όχι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες**
- **Υψηλή δοσολογία = μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και μικρότερη θνητότητα**

BMC Infect Dis. 2013 Feb 4;13:66. doi: 10.1186/1471-2334-13-66

Αντοχή στη δαπτομυκίνη;

- Αναφορές με περιπτώσεις αντοχή υπό αγωγή με δαπτομυκίνη.
- Γενετική βάσης -πολυμορφισμοί οπερονίων κυτταρικής μεμβράνης
- Διαφορετική για *S. aureus/CoNs* & Enterococci
- Δεν είναι διασταυρούμενη με γλυκοπεπτίδια/ άλλες κατηγορίες αντισταφυλοκοκκικών
- Φαίνεται ότι αναστέλλεται με την συγχορήγηση άλλων αντιβιοτικών.

AAC 2011; 55: 3345–56

Ann NY Acad Sci 2013 ;1277:139-58

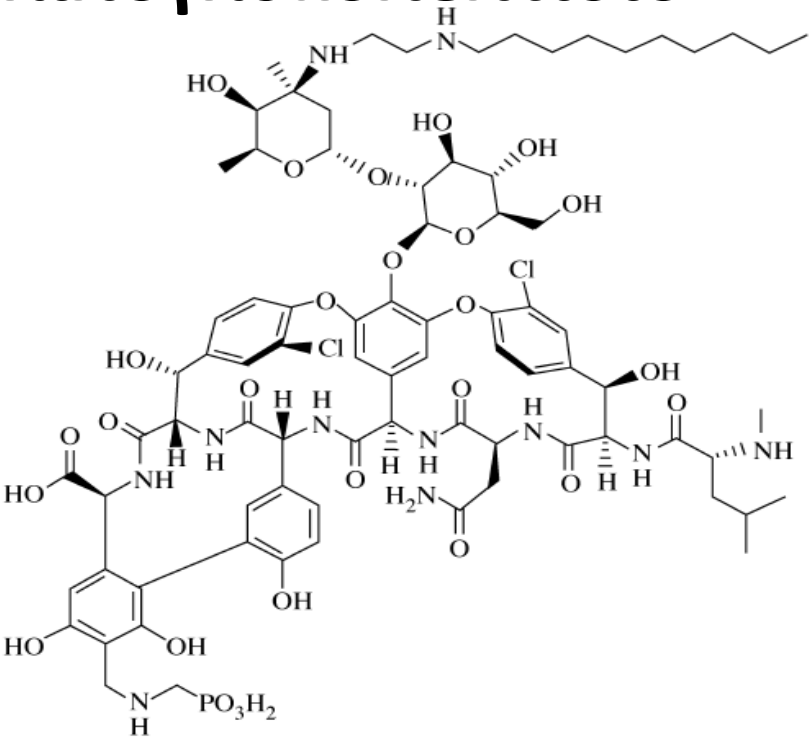
Δαπτομυκινη-συνδυασμοι

- συνχορήγηση δαπτομυκίνης με β-λακτάμη ή , άλλο αντιβιοτικό με αντισταφυλοκοκκική δράση (πχ κοτριμοξαζόλη, ριφαμπικίνη, γενταμικίνη) καθιστά δραστική τη δαπτομυκίνη ακόμα και σε στελέχη με αντοχή.

- Infez Med. 2013 Mar;21(1):45-9
- Int Orthop. 2013 Mar 22. [Epub ahead of print
- Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 May;76(1):99-102.]

TELAVANCIN:

λιπογλυκοπεπτίδιο



Semisynthetic derivative of VAN possessing a hydrophobic (decylaminoethyl) side chain appended to the vancosamine sugar and a hydrophilic group on the resorcinol-like 4 position of amino acid 7

<u>Δυο μηχανισμοί δράσης</u>

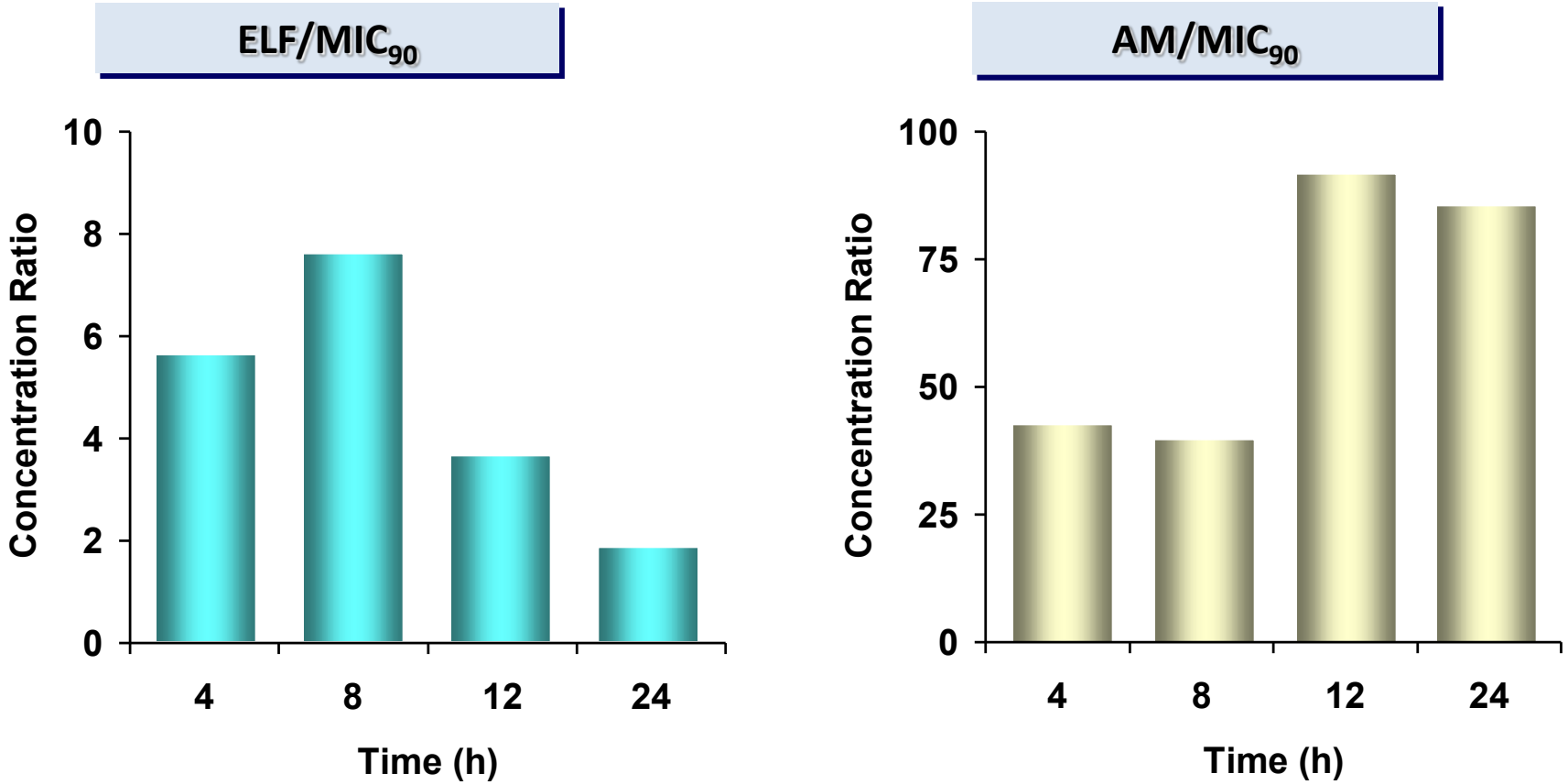
1. **Αναστολή της τελικής φάσης της σύνθεσης πεπτιδογλυκάνης μέσω ισχυρής σύνδεσης με το κυτταρικό τοίχωμα.**

1. **Διαταραχή του δυναμικού και της διαπερατότητας στης κυτταρικής μεμβράνης**

- **Ταχεία, δοσο-εξαρτώμενη απο-πόλωση της μεμβράνης που αυξάνει την απώλεια K & ATP**
- **Κυτταρικός θάνατος μικροβίου**

Telavancin concentration in alveolar macrophages (AM) and epithelial lining fluid (ELF) from BAL Samples

Mean ratios of ELF and AM concentrations to MIC_{90} for **Staphylococcus aureus** *at the 4 BAL sampling times*



Gotfried MH et al. AAC 2008

In vitro activity of Telavancin in Europe

Pathogens	MIC $_{50/90}$		
Staphylococci	Vancomycin	Teicoplanin	Telavancin
MRSA, n=240	1/1	0.5/1	0.5/0.5
MSSA, n=379	1/1	0.5/1	0.5/0.5
CoNS MS, n=80	2/2	1/8	0.25/0.5
CoNS MR, n=122	2/2	4/8	0.5/0.5

51th ICAAC, Chicago 2011, #E-1321/191

Ενδείξεις τελαβανσίνης

- Phase III :Μη κατωτερότητα τελαβανσίνης σε λοιμώξεις μαλακών μορίων συγκριτικά με βανκομυκίνη.
- Εγκριση για λοιμώξεις μαλακών μορίων και σταφυλοκοκκική πνευμονία (FDA)- (ATTAIN study)
- Phase II με καλά αποτελέσματα σε σταφυλοκοκκική βακτηριαιμία

Curr Opin Infect Dis 2014 Dec;27(6):471-8.
BMC Infect Dis. 2014 May 23;14:289

Συνδυασμοί τελαβανσίνης

- In vitro δραστικότητα σε στελέχη *Enterococcus faecium* R vancomycin & Linezolid
- ΜΟΝΟ σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη υπήρχε ευαισθησία των στελεχών αυτών με μέθοδο E-Test

The Ochsner Journal 13:61–65, 2013 Academic Division of Ochsner Clinic Foundation Volume 13, Number 1, Spring 2013;1-61-65

Νεφρική ανεπάρκεια & τελαβανσίνη

Διατήρηση βακτηριοκτόνου ικανότητας και σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία

Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Sep 6.

Η δοσολογία της: 10mg/Kg/24h iv

- CrCl 30 -50 mL/min: 7.5 mg/kg IV every 24 h

CrCl 10 < 30 mL/min: 10 mg/kg IV every 48 h

CrCl less than 10 mL/min: Data not available

Dalbavancin

- Dalbavancin for injection is a bactericidal lipoglycopeptide synthesized from a fermentation product of Nonomuraeae sp
- Dalbavancin, a hydrochloride salt, is a mixture of five closely-related, biologically-active
- homologs (B0 (80%)h is a common outcome of antibacterial core molecules produced by microbiological fermentation.
- Similar action as vancomycin
- Dose; 1000mg then, 500mg at day 8

Dalbavancin: νεώτερο λιπογλυκοπεπτίδιο

- DISCOVER 1 and DISCOVER 2. 525ασθενείς *Staphylococcus aureus*, κλινική επιτυχία 90.6% (dalbavancin) 93.8% (vancomycin–linezolid). Ιδιες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Ναυτία διάρροια, έμετος κνησμός, οι πιο συχνές
- Πλεονέκτημα της δαλμπαβανσίνης: δοση μια φορά την εβδομάδα
- Δοσολογία: 1000mg ➡ 500mg ημερα 8

N Engl J Med 2014; 370:2169-2179

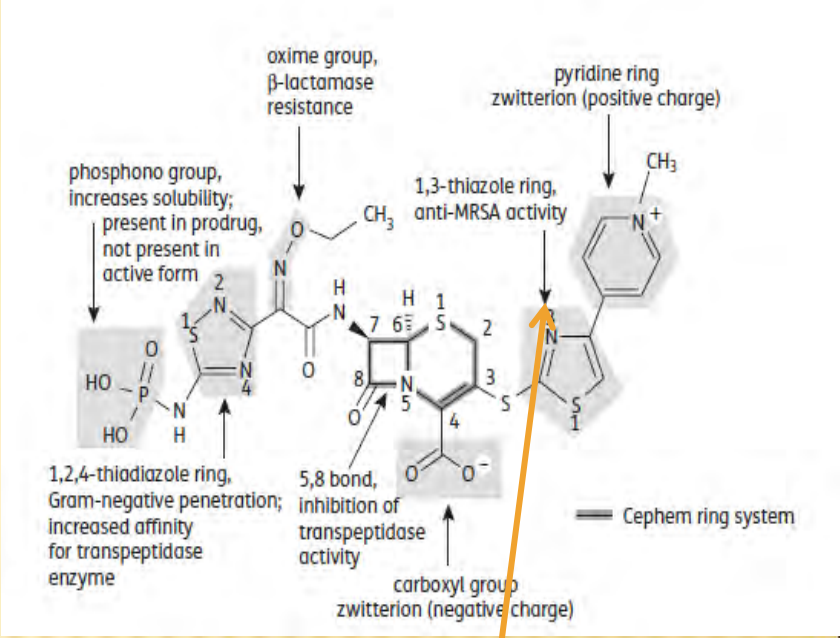
Oritavancin: λιπογλυκοπεπτίδιο

- 1000mg IV απαξ σε 475 ασθενείς με βακτηριακήες λοιμώξεις μαλακών μορίων
- Μη κατωτερότητα σε σχέση με βανκομυκίνη διάρκεια 1 εβδομάδας.
- Γρηγορότερη ύφεση δερματικών βλαβών κατά 20% (86% vs 82%)

N Engl J Med 2014; 370:2180-2190June 5, 2014

ΚΕΦΤΑΡΟΛΙΝΗ

- Νέα κεφαλοσπορίνη
- Δρά μέσω δέσμευσης των PBPs (Penicillin binding proteins)-PBP2a
- Certaroline fosamil= ενεργό προ-φάρμακο ταχύτατα διασπάται στη δραστική κεφταρολίνη στον οργανισμό.
- Χρόνος ημίσειας ζωής 3ώρες
- Ογκος κατανομής 0.37 L/kg
- χαμηλή πρωτεϊνοσύνδεση (<20%)
- Νεφρική απέκκριση (50%)
- Ευρύ φάσμα παθογόνων- ειδικά ανθεκτικά Gram +, MRSA



Pharmacotherapy. 2010 Apr;30(4):375-89. doi: 10.1592/phco.30.4.375

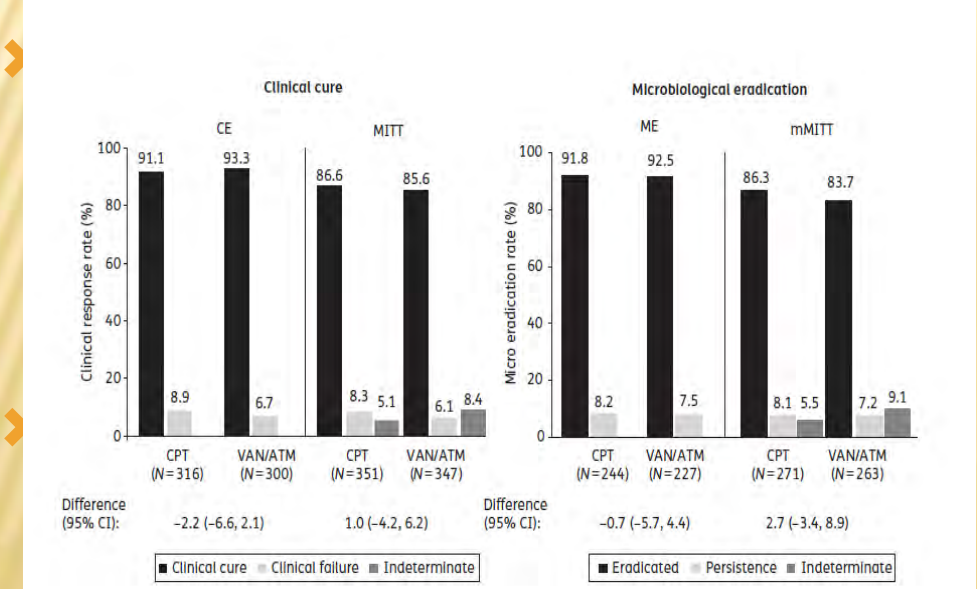
CEFTAROLINE MIC

Isolate and antimicrobial	MIC (μg/ml)			% S	% R
	Range	50%	90%[b]		
CA-MRSA (n = 92)					
CPT	0.25–1	0.5	1	NA	NA
VAN	0.5–2	1	1	100	0
DAP	0.25–1	0.5	1	100	
LZD	1–4	2	2	100	
CLI	0.06–>64	0.12	>64	64	36
SXT	1.2/0.06–>76/4	2.4/0.12	9.5/0.5	98	2
VISA (n = 20) and hVISA (n = 3)					
CPT	0.25–1	0.5	1	NA	NA
VAN	1–8	4	8	13	0
DAP	0.5–8	2	4	35	
LZD	0.5–2	2	2	100	
CLI	0.06–>64	>64	>64	17	83
SXT	1.2/0.06–>76/4	4.8/0.25	>76/4	78	22
VRSA (n = 10)					
CPT	0.12–1	0.5	0.5	NA	NA
VAN	32–>64	>64	>64	0	100
DAP	0.5–1	0.5	1	100	
LZD	1–4	2	2	100	
CLI	>64	>64	>64	0	100
SXT	1.2/0.06–>76/4	2.4/0.12	38/2	90	10

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2010, p. 3027–3030

ΚΕΦΤΑΡΟΛΙΝΗ

- η μόνη β-λακτάμη με ευαισθησία στον MRSA
- 3 κλινικές δοκιμές φάσης III
- Ιδια αποτελεσματικότητα με βανκομυκίνη+αζτρεονάμη σε επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος – μαλακών μορίων
- (μη κατωτερότητα)



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2011, p. 3522–3526

Clin Infect Dis. 2012 Sep;55 Suppl 3:S173-80

ΚΕΦΤΑΡΟΛΙΝΗ

- ΑΔΕΙΑ FDA, EMEA.
- ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΕΣ ΛΟΙΜΏΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ - ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ
- ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΚΟΙΝΌΤΗΤΑΣ
- ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: 600mg /12h

- ΑΕ: των β-. λακταμών. Επίσης, περιστατικό ηωσινοφιλικής πνευμονίας, ουδετεροπενίας

Pharmacotherapy. 2013 May 3. doi: 10.1002/phar.1286
J Clin Pharm Ther. 2013 Apr 17. doi: 10.1111/jcpt.12062.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ MRSA

- Συνδυασμοί αντιβιοτικών !
- Η συνχορήγηση δαπτομυκίνης

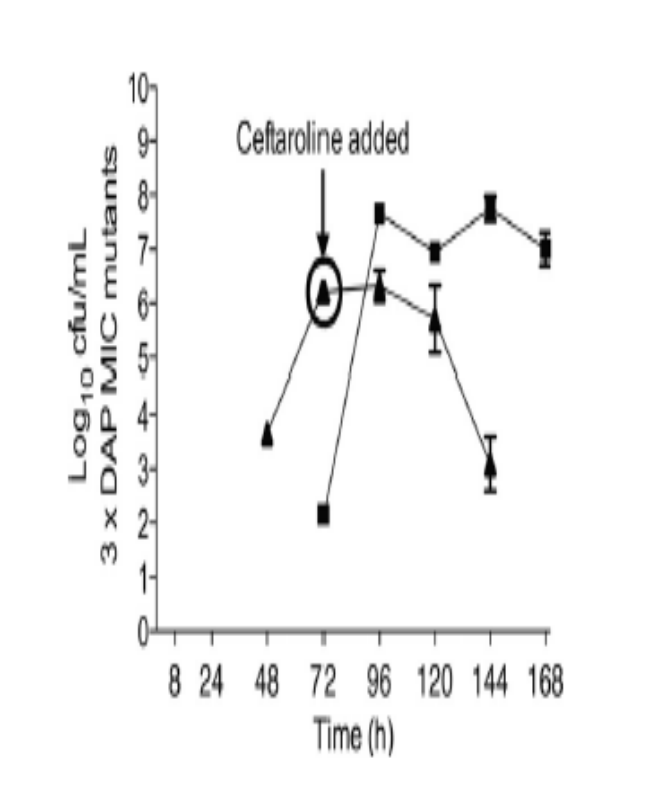
και κεφταρολίνης σε στέλεχος

Vancomycin MIC =2mg/l

προλαμβάνει την ανάδυση

αντοχής στη δαπτομυκίνη

(Pk/PD model)



AAC 2012;56 5296-5302: