

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Ε. Ι. Παπαρέλλης - Μπουρμπούλης

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Καθηγητής Γ. Δημόπουλος
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλλάκου
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α' ΕΞΑΜΗΝΟΥ
ΑΘΗΝΑ 2019

ΝΕΩΤΕΡΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΕΝΑΝΤΙ GRAM(+) ΚΟΚΚΩΝ

ΠΜΣ «Λοιμώξεις»
14 Σεπτεμβρίου 2019

Μ. Σαμάρκος
Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας – Λοιμωξιολογίας
Α' Παθολογική Κλινική



ΠΙΜΣ "ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ"
ΕΚΠΑ 2019

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Gram(+) κόκκοι

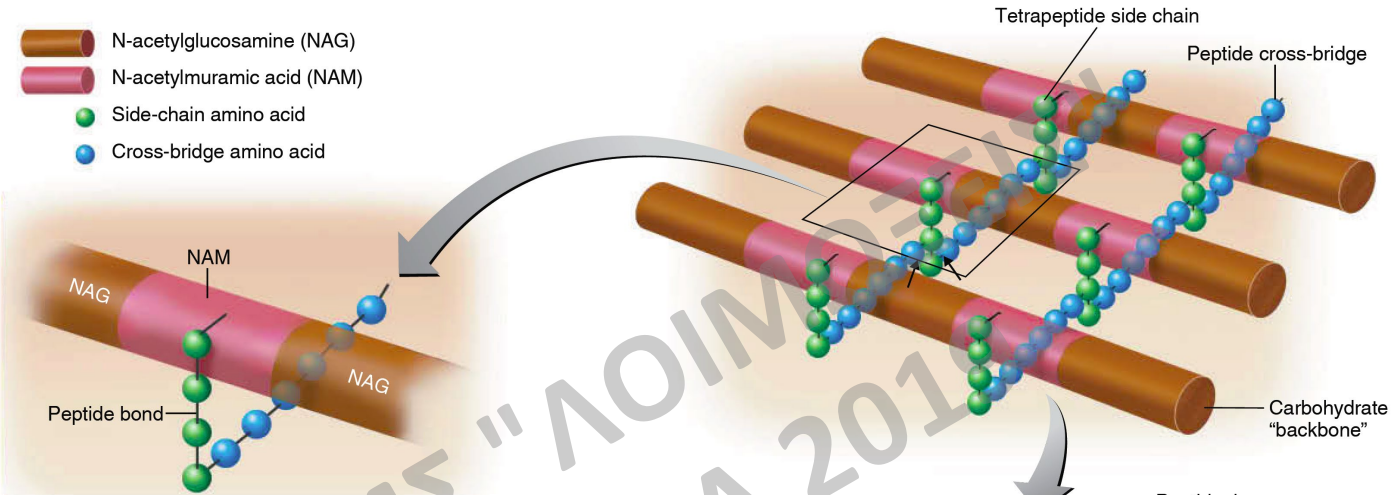


- Staphylococcus spp
 - S. Aureus: Methicillin resistant (MRSA)
 - Coagulase-negative Staphylococci (CoNS): Methicillin resistant
- Enterococcus spp
 - E. faecalis
 - E. faecium: Vancomycin resistant (VRE)
- Streptococcus spp
 - S. pneumoniae: penicillin resistant (PRSP)

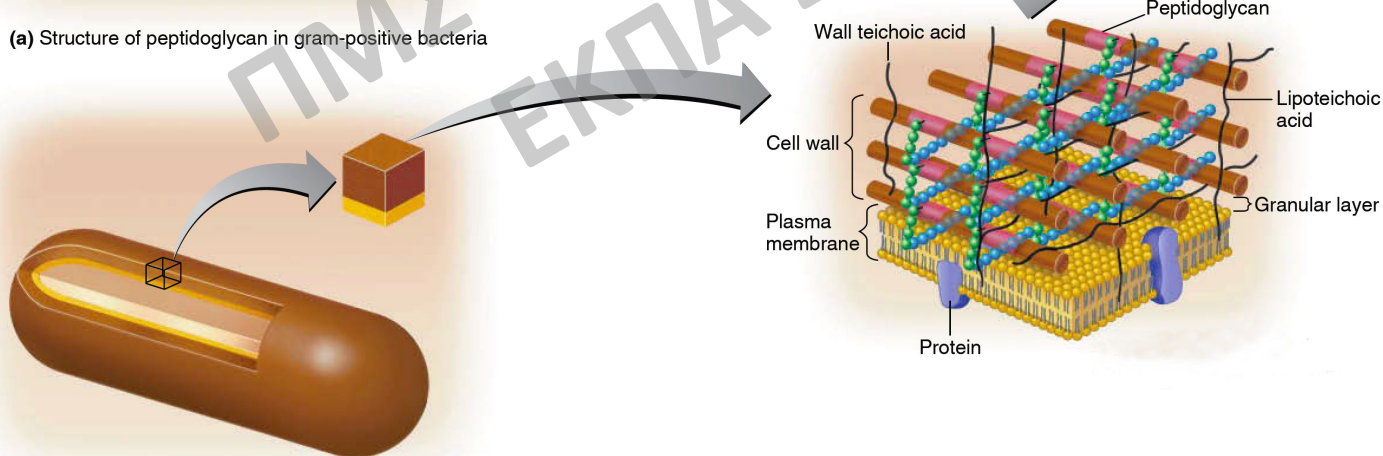
Το κυτταρικό τοίχωμα των Gram(+)



- N-acetylglucosamine (NAG)
- N-acetylmuramic acid (NAM)
- Side-chain amino acid
- Cross-bridge amino acid

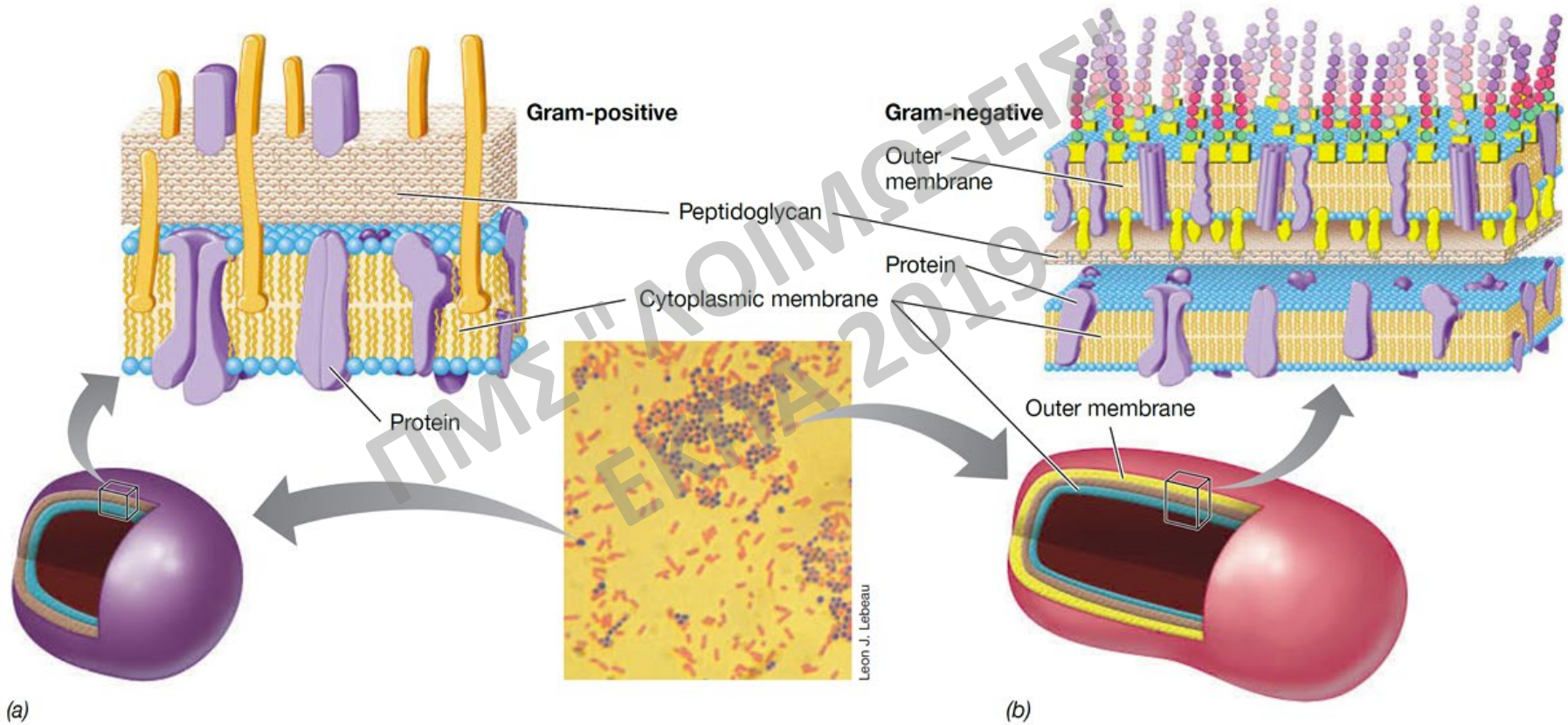


(a) Structure of peptidoglycan in gram-positive bacteria



(b) Gram-positive cell wall

Κυτταρικό τοίχωμα Gram(+) vs Gram(-)



Γιατί χρειαζόμαστε νέα αντιβιοτικά έναντι Gram(+) κόκκων;



ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

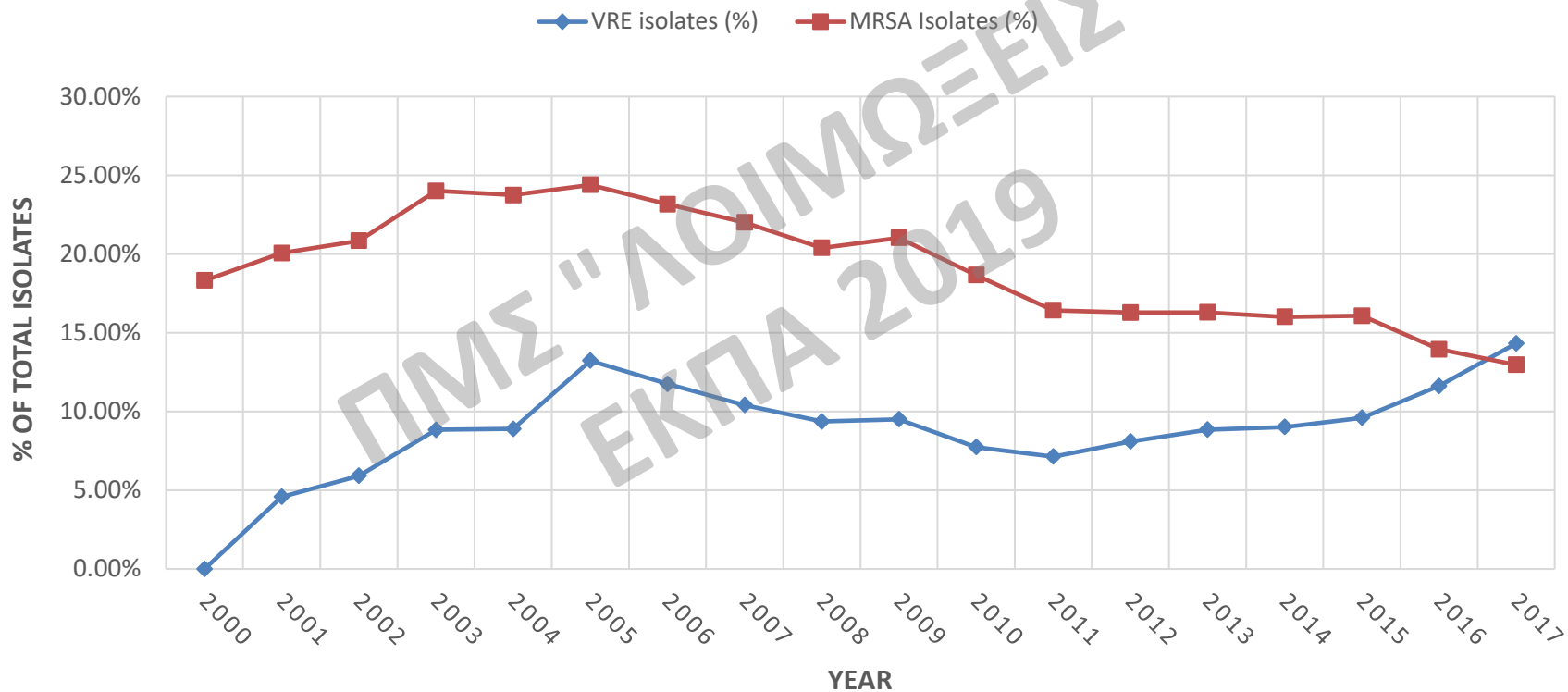
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
 - Δράση έναντι MRSA
- Λοιμώξεις ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού
 - Δράση έναντι ανθεκτικού στην πενικιλίνη *Strep pneumoniae*
- Από του στόματος ή παρεντερικά με δυνατότητα OPAT*
- Εκβάσεις: διάρκεια συμπτωμάτων, χρόνος επιστροφής στη συνήθη δραστηριότητα, εισαγωγή στο νοσοκομείο

ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

- Βακτηραιμία, HAP/VAP, ενδοκαρδίτιδα
 - Δράση έναντι MRSA & VRE
- Παρεντερικά
 - Δυνατότητα για συνέχιση με το ίδιο φάρμακο από του στόματος
 - Δυνατότητα OPAT*
- Εκβάσεις: Συνολική θνητότητα, διάρκεια νοσηλείας, κατανάλωση πόρων, ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάπτυξη αντοχής



MRSA & VRE TRENDS IN EUROPE



FDA Guidance Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

Developing Drugs for Treatment



- **Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections:**
 - Diagnosis of ABSSSI requires the presence of cellulitis, a major abscess, or a wound infection, each associated with lesion size of at least 75 cm²
 - Lesion size is measured by the area of redness, oedema, or induration
- **Primary efficacy endpoint: lesion response at 48 to 72 hours**
 - Clinical response should be based on the percent reduction in the lesion size at 48 to 72 hours compared to baseline, measured in patients who did not receive rescue therapy and are alive.
 - A clinical response in a patient generally is defined as a percent reduction in lesion size greater than or equal to 20 percent compared to baseline.



ΠΙΜΣ "ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ"
ΕΚΠΑ 2019

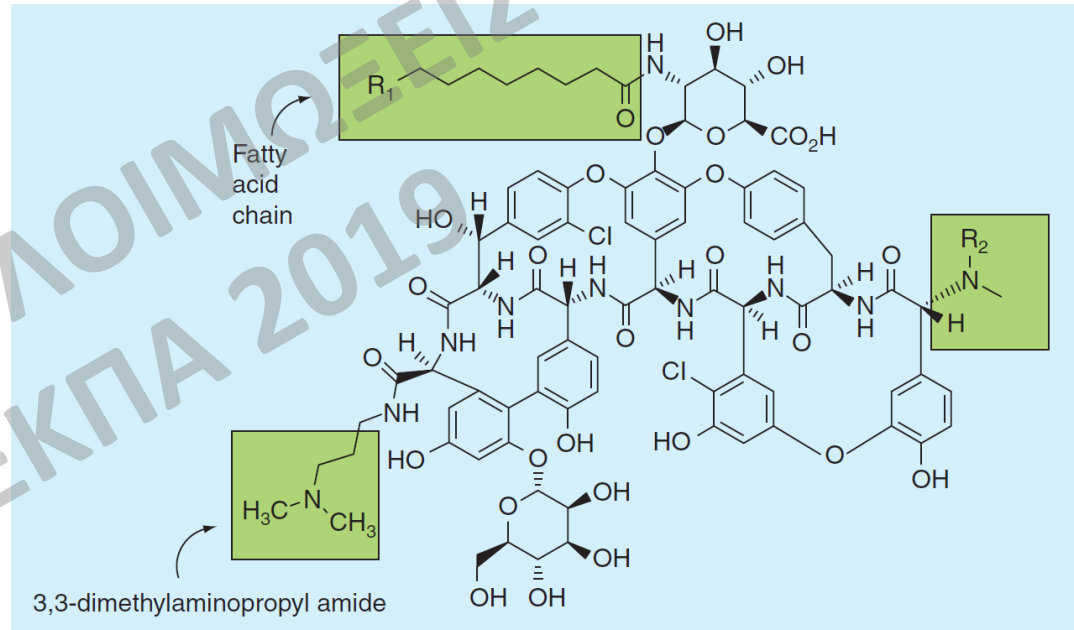
ΝΕΟΤΕΡΑ ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ DALBAVANCIN



Dalbavancin



- Λιπογλυκοπεπτίδιο: προέρχεται από τροποποίηση του μορίου της teicoplanin
 - Διατήρηση της θέσης σύνδεσης με το D-Alanyl-D-Alanine
- Αναστέλλει τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος με μηχανισμό παρόμοιο με των γλυκοπεπτιδίων
- Το λιπόφιλο τμήμα του μορίου «αγκυροβολεί» στην κυτταρική μεμβράνη.



Φαρμακοκινητική



- Όγκος κατανομής (V_d)=0.52 L/kg - steady-state V_d =15 L
- Πρωτεϊνοσύνδεση > 95%
- Area under the curve 24h (AUC)= 3194.2 mg·h/ml
- Total plasma clearance= 6.3 mL/kg/h
- Χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$)=354 h - 8,5 ημέρες
- Άγνωστος μηχανισμός μεταβολισμού - Δεν μεταβολίζεται από το CYP340
- Αποβάλλεται από τα ούρα (40-50%) και τα κόπρανα (~20%)
- Κατανέμεται ευρέως στους ιστούς
 - Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις βρίσκονται σε νεφρούς και ήπαρ
 - Μετά την 3^η ημέρα οι περισσότεροι ιστοί έχουν επίπεδα υψηλότερα από τα επίπεδα πλάσματος
 - Νεφροί, ήπαρ, φαιό λίπος, δέρμα, σκελετικοί μύες: μετρήσιμα επίπεδα την 14^η ημέρα
- PK/PD index: AUC/MICC



Αντιμικροβιακό φάσμα I



- Παρόμοιο αντιμικροβιακό φάσμα με τα γλυκοπεπτίδια.
- Ισχυρότερη δράση από τη βανκομυκίνη έναντι στελεχών *S. aureus*:
 - Δραστική in vitro έναντι στελεχών glycopeptide-intermediate *S. aureus* - GISA (MIC₉₀, 0.06–1 µg/mL)
 - Δραστική έναντι στελεχών linezolid-nonsusceptible *S. aureus* (MIC₉₀, 0.03–0.06 µg/mL)
 - Δραστική έναντι του ενός από τα δύο στελέχη VRSA Hershey-Pennsylvania (MIC₉₀, 0.5 µg/mL)
- Δραστική έναντι στελεχών coagulase negative Staphylococci (CoNS) με αντοχή στη λινεζολίδη, τη βανκομυκίνη, την τεϊκοπλανίνη και τη δαπτομυκίνη.
- Βακτηριοκτόνο έναντι *S. aureus* και ConS: MBC~4 X MIC

Αντιμικροβιακό φάσμα II



- Παρόμοια δράση έναντι *E. faecalis* & *E. faecium* με την τεϊκοπλανίνη αλλά ισχυρότερη από τη βανκομυκίνη
 - Δραστική έναντι στελεχών VRE με μηχανισμό αντοχής VanB & VanC, αλλά όχι VanA
- Δραστική έναντι β-αιμολυτικών, viridans group streptococci & *Strep. pneumoniae* (ακόμα και με αντοχή στην πενικιλίνη)
- Δραστική έναντι άλλων gram(+) μικροοργανισμών: *Corynebacterium* spp, *Listeria* spp., *Bacillus* spp, gram(+) αναερόβια (*Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., & *Actinomyces* sp) με την εξαίρεση ορισμένων ειδών *Clostridium* και *Lactobacillus*

In vitro activity of gram-positive organisms and anaerobes against dalbavancin



Organism, resistance profile, study(s)	No. of isolates	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC range, μg/mL
Staphylococci			
Quinupristin-dalfopristin resistant [10]	8	NA	0.03–0.06
Vancomycin intermediate [10]	10	0.06	0.06–2.0
<i>Staphylococcus aureus</i> [11–14]	4243	0.06	≤0.008 to 0.5
Methicillin susceptible [7, 12–18, 20]	4838	0.06–0.5	≤0.008 to 0.5
Methicillin resistant [7, 12–18, 20]	2726	0.06–1.0	≤0.015 to 1.0
Glycopeptide intermediate [12, 18]	29	1.0–2.0	0.06–16
Linezolid nonsusceptible [12]	5	NA	0.03–0.06
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> species [10, 12–14]			
Methicillin susceptible [7, 12–18, 20]	682	0.06–0.5	≤0.008 to 0.6
Methicillin resistant [7, 12–18, 20]	2100	0.06–0.5	≤0.008 to 1.0
Vancomycin nonsusceptible [12]	11	1.0	0.25–2.0
Teicoplanin resistant [10]	15	0.25	0.03–0.25

Dalbavancin *in vitro* activity against Gram(+) clinical isolates from 39 European hospitals (2011–13)



Organism (No. tested)	MIC (mg/L)		% inhibited at dalbavancin MIC (mg/L)			
	50%	90%	≤0.03	0.06	0.12	0.25
<i>S. aureus</i> (2861)	0.06	0.06	29.4	91.0	>99.9	100
MSSA (2203)	0.06	0.06	27.1	90.3	100	
MRSA (658)	0.06	0.06	37.1	93.3	99.8	100
Vancomycin MIC ≤ 1 mg/L (642)	0.06	0.06	38.0	94.2	100	
Vancomycin MIC 2 mg/L (16)	0.06	0.12	0.0	56.3	93.8	100
VGS ^a (69)	≤0.03	≤0.03	97.1	98.6	100	
<i>S. anginosus</i> group (48)	≤0.03	≤0.03	100			
BHS ^b (466)	≤0.03	≤0.03	91.0	98.5	100	
<i>S. pyogenes</i> (223)	≤0.03	≤0.03	92.8	98.2	100	
<i>S. agalactiae</i> (135)	≤0.03	0.06	88.9	98.5	100	
<i>S. dysgalactiae</i> (47)	≤0.03	≤0.03	91.5	100		



MIC vs MIC_{50/90}



- MIC: Η ελάχιστη συγκέντρωση αντιβιοτικού που απαιτείται για να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό ενός δεδομένου στελέχους του μικροοργανισμού (πχ το στέλεχος *Staph aureus* που απομονώθηκε σε μια καλλιέργεια αίματος από τον ασθενή σας)
 - Εκφράζει την ευαισθησία ενός στελέχους στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό
- MIC_{50/90}: Η ελάχιστη συγκέντρωση η οποία αναστέλλει το 50/90% των στελεχών ενός μεγάλου αριθμού στελεχών του ιδίου είδους.
 - Εκφράζει την αποτελεσματικότητα ενός αντιβιοτικού έναντι ενός είδους.
 - MIC_{50/90}: Εκφράζει την ενδογενή δραστικότητα ενός αντιβιοτικού έναντι ενός είδους
 - MIC_{50/90}: Αντανακλά την παρουσία των διαφόρων μηχανισμών αντοχής του είδους έναντι του αντιβιοτικού



Breakpoints for Staphylococcus spp. and beta hemolytic and viridans Streptococci

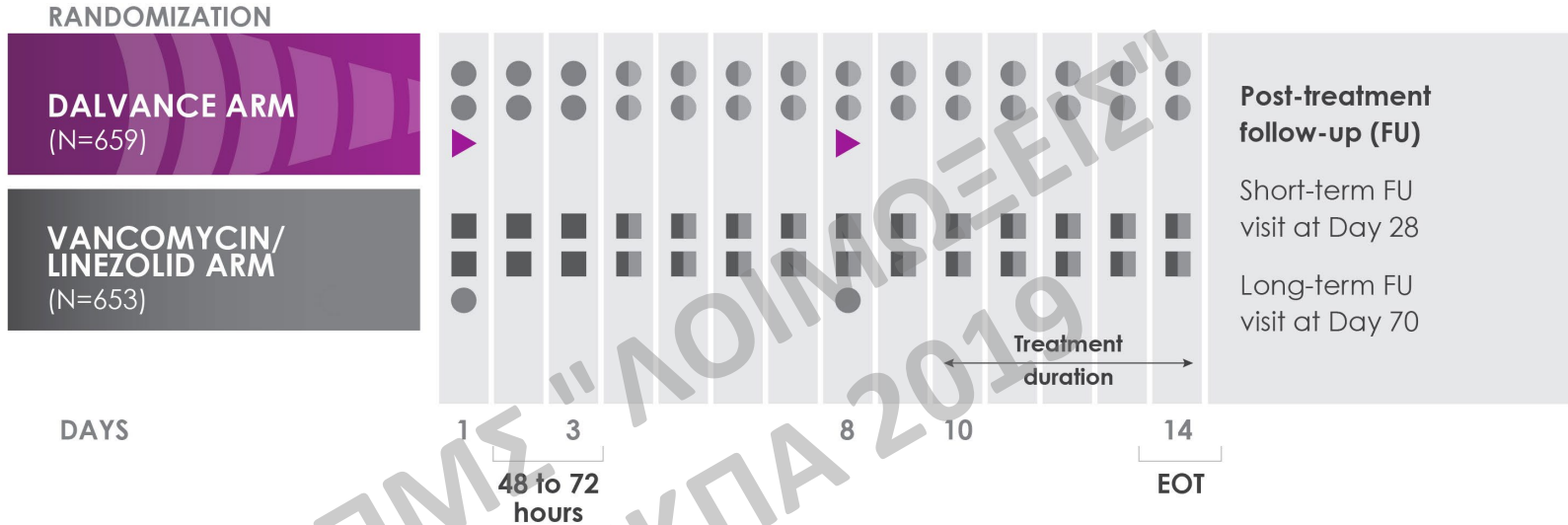
Breakpoints	Sensitive	Intermediate	Resistant
EUCAST V9.0, 2019	$\leq 0,125$ mcg/ml	N/A	$\leq 0,125$ mcg/ml
CLSI M100-ED29, 2019	$\leq 0,12$ mcg/ml		N/A

Αντοχή



- Μελέτες in vitro ανάπτυξης αντοχής (direct selection & serial passage) απέτυχαν να απομονώσουν σταθερά στελέχη με μειωμένη ευαισθησία στη dalbavancin.
- **SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011):**
 - MIC Dalbavancin έναντι ~1500 στελέχη Gram(+) παθογόνων από ΗΠΑ
 - Δεν υπήρχαν ενδείξεις αλλαγής στην MIC ούτε ανάδυσης αντοχής
- **International Dalbavancin Evaluation of Activity (IDEA) Surveillance Program (2015):**
 - Ισχυρή δράση in vitro έναντι στελεχών Staph aureus (N=5,724), , β-αιμολυτικών στρεπτοκόκκων (N=1125) και Vancomycin-sensitive Enterococci(N=949) από Ευρώπη και ΗΠΑ.
 - Όλα τα στελέχη ήταν 100% ευαίσθητα, με βάση τα κριτήρια (breakpoints) των EUCAST & FDA

Ενδείξεις



- Έγκριση από FDA & EMA για τη θεραπεία των επιπλεγμένων λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων
- DISCOVER 1 & DISCOVER 2 registration studies (NCT01339091 & NCT01431339)
 - Κύρια έκβαση: Πρώιμη κλινική ανταπόκριση → διακοπή της εξάπλωσης του ερυθήματος και απουσία πυρετού στις 48-72 ώρες

Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

N Engl J Med 2014;370:2169-79

Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points.*

End Point	Dalbavancin <i>number/total number (percent)</i>	Vancomycin– Linezolid	Absolute Difference (95% CI) <i>percentage points</i>
Primary end point			
DISCOVER 1	240/288 (83.3)	233/285 (81.8)	1.5 (–4.6 to 7.9)
DISCOVER 2	285/371 (76.8)	288/368 (78.3)	–1.5 (–7.4 to 4.6)
Both trials	525/659 (79.7)	521/653 (79.8)	–0.1 (–4.5 to 4.2)
Sensitivity analysis			
DISCOVER 1	259/288 (89.9)	259/285 (90.9)	–1.0 (–5.7 to 4.0)
DISCOVER 2	325/371 (87.6)	316/368 (85.9)	1.7 (–3.2 to 6.7)
Both trials	584/659 (88.6)	575/653 (88.1)	0.6 (–2.9 to 4.1)
Secondary end point			
Clinical status	517/570 (90.7)	502/545 (92.1)	–1.5 (–4.8 to 1.9)
Sensitivity analysis of clinical status†	533/570 (93.5)	517/545 (94.9)	–1.4 (–4.2 to 1.4)
Investigator’s assessment of outcome	547/570 (96.0)	527/545 (96.7)	–0.7 (–3.0 to 1.5)

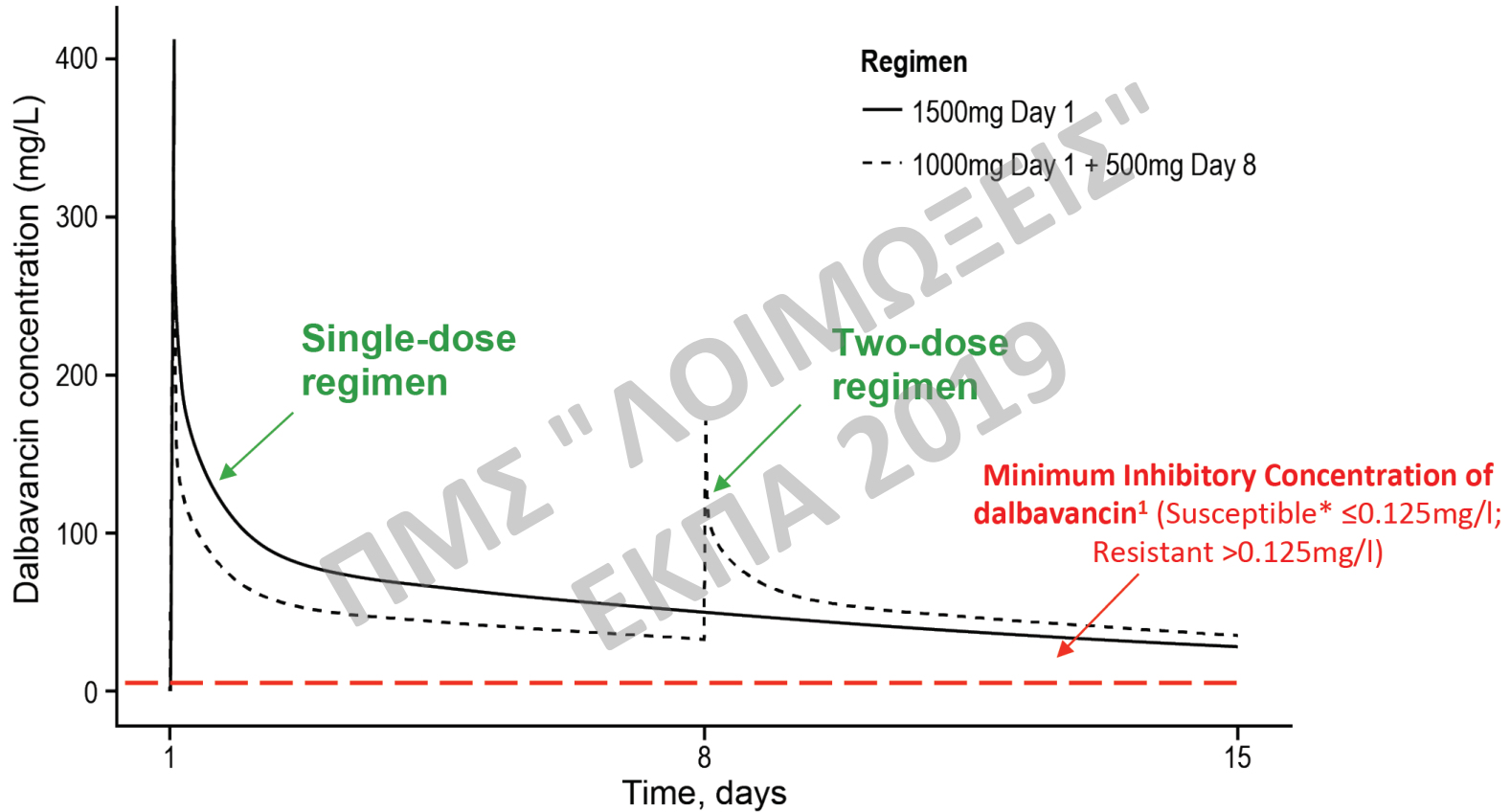
Studies evaluating the efficacy of dalbavancin for the treatment of complicated skin and soft tissues infections



Type of study	Dalbavancin dose	Comparator	Number of patients	Clinical cure
Phase II [21]	1000 mg (day 1) and 500 mg (day 8) or 1500 mg single dose	SOC	20 (two doses) 21 (single dose)	94.1% (two doses) and 61.5% (single dose) vs. 76.2%
Phase III [22]	1000 mg (day 1) and 500 mg (day 8)	Linezolid	571	89.9 vs. 91.2%
Phase III [19 ^a]	1000 mg (day 1) and 500 mg (day 8)	Vancomycin ± switch to oral linezolid	659	79.7 vs. 79.8%
Phase III (https://www.accessdata.fda.gov)	1500 mg single dose	1000 mg (day 1) and 500 mg (day 8)	349 (single dose) 349 (two doses)	81.4 vs. 84.2%

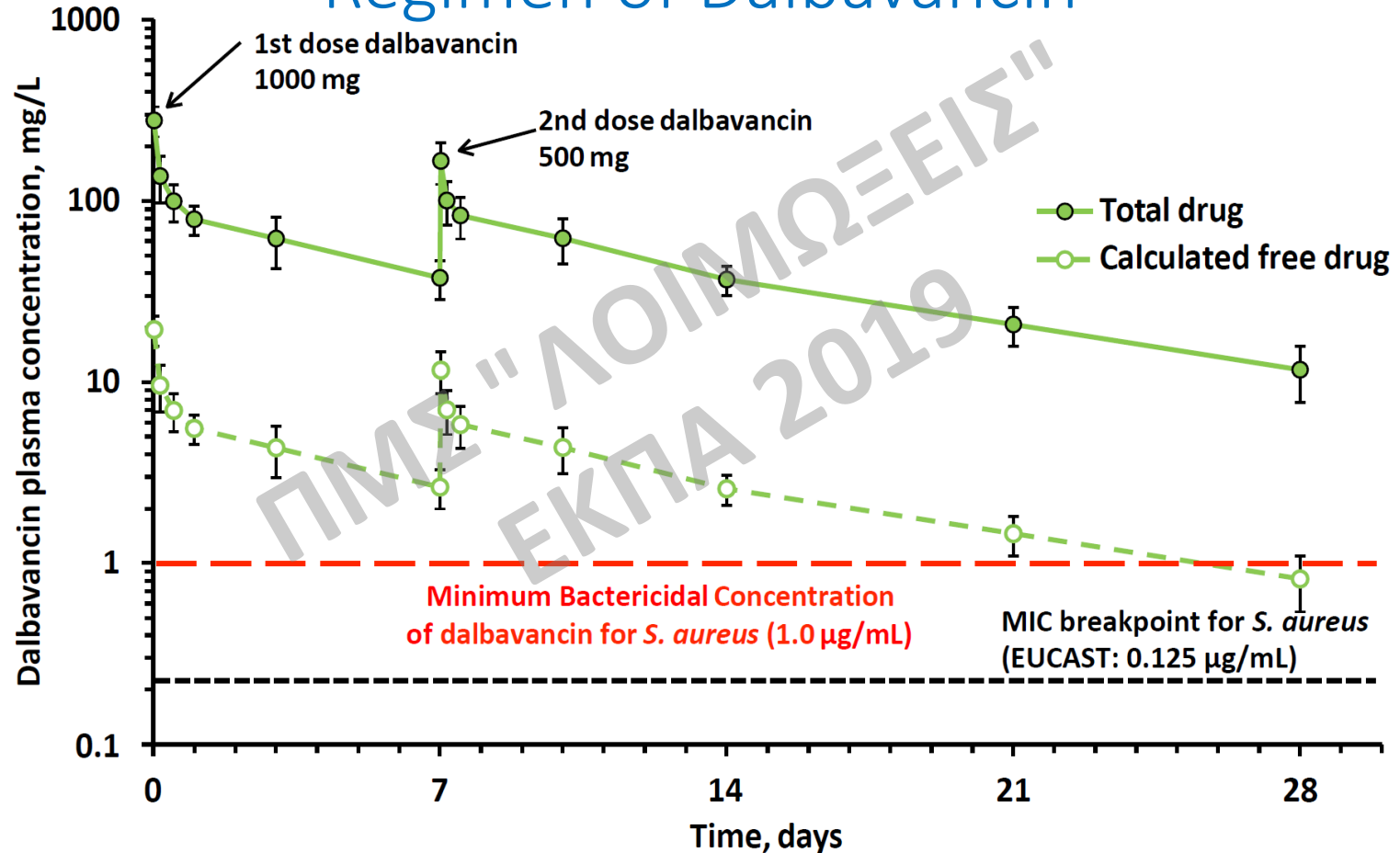
SOC, standard of care.

One and two-dose regimen of Dalbavancin



Dalbavancin mean Plasma Concentrations versus time in a typical ABSSSI patient (simulation using population pharmacokinetic model) for both the single and the two-dose regimens

Bactericidal PK levels with Two Dose Regimen of Dalbavancin



Δοσολογία (SPC)



- Σχήμα μιας δόσης: 1500 mg εφάπαξ
- Σχήμα δύο δόσεων: 1000 mg την ημέρα 1 και 500 mg την ημέρα 8
- Προσαρμογή δόσης σε νεφρική δυσλειτουργία: όταν CrCl <30 mL/minute (και ο ασθενής δεν βρίσκεται υπό τακτική αιμοκάθαρση):
 - Σχήμα μιας δόσης: 1125 mg εφάπαξ
 - Σχήμα δύο δόσεων: 750 mg την ημέρα 1 και 375 mg την ημέρα 8
 - Ασθενείς υπό τακτική αιμοκάθαρση: δεν χρειάζεται προσαρμογή, ούτε συγχρονισμός με την αιμοκάθαρση
- Ηπατική δυσλειτουργία
 - Ήπια διαταραχή (Child-Pugh class A): Δεν χρειάζεται προσαρμογή
 - Μέτρια προς σοβαρή διαταραχή (Child-Pugh class B or C): Δεν υπάρχουν δεδομένα, χρήση με προσοχή



Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety

- Ανοικτή, τυχαιοποιημένη (7:1) μελέτη – πρώτο επεισόδιο οστεομυελίτιδας
 - Καταληκτικό σημείο: κλινική ανταπόκριση την ημέρα 42
 - 80 ασθενείς: 70 dalbavancin, 10 standard of care (SOC)
 - 60% *Staphylococcus aureus*
- Κλινική ίαση: 65/67 (97%) Dalbavancin vs 7/8 (88%) SOC
 - Χωρίς υποτροπή στους 6 μήνες και το 1 έτος
- Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη θεραπεία (Treatment-emergent adverse events) καταγράφηκαν σε 10 ασθενείς στην ομάδα Dalbavancin. Κανείς ασθενείς δεν διέκοψε τη μελέτη.

Real-world experience with dalbavancin therapy in gram-positive skin and soft tissue infection, bone and joint infection



Outcome of all patients after 6-month follow-up ($n=72$) treated with dalbavancin

Indication	Number of patients (%) with clinical cure under DALB	Number of patients (%) with antibiotic change stratified by reasons for change	Number of patients (%) with clinical failure under DALB therapy but resolution of clinical symptoms after antibiotic change
SSTI ($n=26$)	20 (77)	No clinical improvement, $n=5$ (19) Side effects, $n=1$ (4)	2 (8)
Acute ($n=21$)	20 (95)	No clinical improvement, $n=1$ (5)	1 (5)
Chronic ($n=5$)	0 (0)	No clinical improvement, $n=4$ (80) Side effects, $n=1$ (20)	1 (20)
Osteomyelitis, all ($n=20$)	12 (60)	No clinical improvement, $n=7$ (35) Side effects, $n=1$ (5)	1 (5)
Acute postoperative osteomyelitis ($n=7$)	7 (100)	–	0
Chronic osteomyelitis ($n=13$)	5 (38)	No clinical improvement, $n=7$ (54) Side effects, $n=1$ (8)	1 (8)
Vertebral osteomyelitis ($n=14$)	7 (50)	No clinical improvement, $n=1$ (7) Antibiotic de-escalation to an oral drug, $n=4$ (29) Side effects $n=2$ (14)	7 (50)
Acute septic arthritis ($n=4$)	4 (100)	–	0
Prosthetic joint infection ($n=8$)	3 (38)	No clinical improvement, $n=2$ (25) Antibiotic de-escalation to an oral drug, $n=3$ (38)	3 (38)

64% κλινική ίαση μόνο με Dalbavancin
5% αποκλιμάκωση σε από του στόματος
21% κλινική αποτυχία
5% διακοπή λόγω ΑΕ

Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections



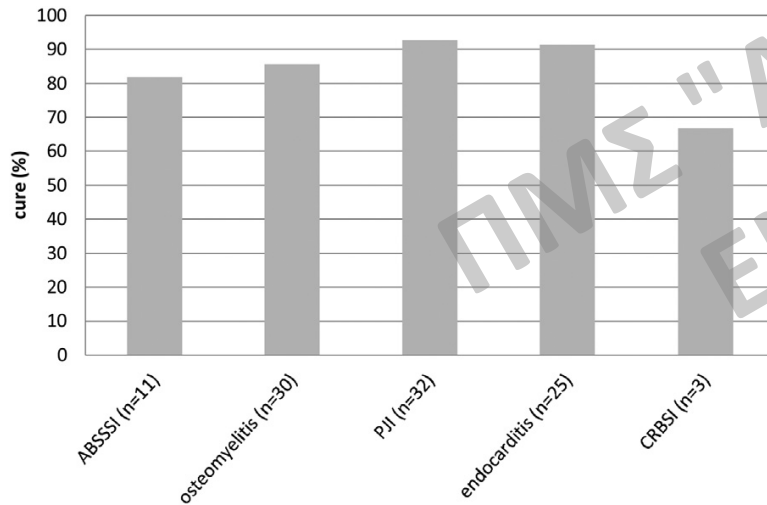
S. Wunsch^a, R. Krause^a, T. Valentin^a, J. Prattes^a, O. Janata^b, A. Lenger^b,
R. Bellmann-Weiler^c, G. Weiss^c, I. Zollner-Schwetz^{a,*}

^a Section of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

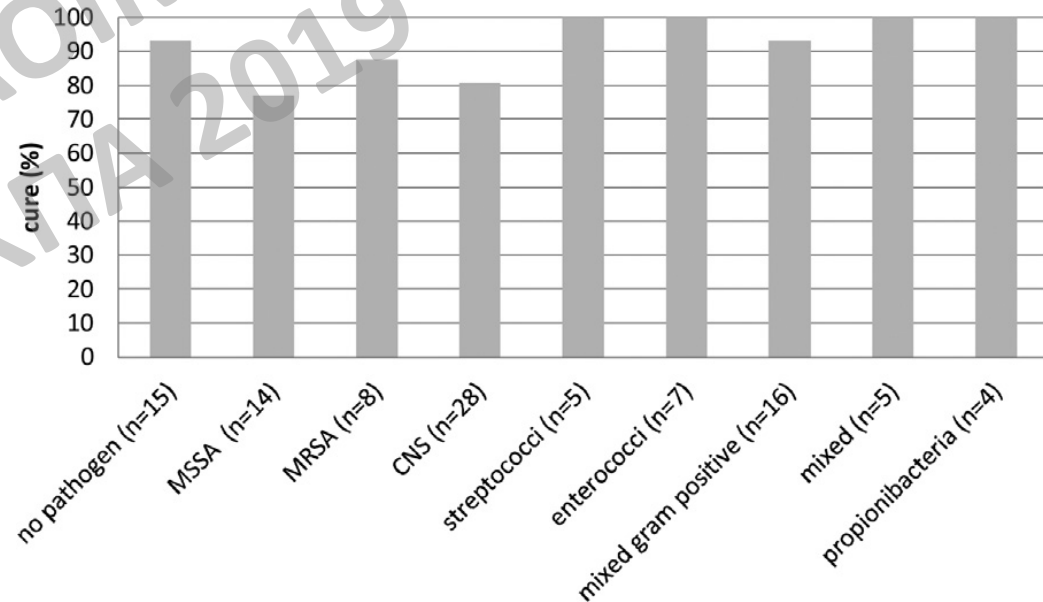
^b Department of Hygiene and Infection Control, Danube Hospital, Vienna, Austria

^c Department of Internal Medicine II (Infectious Disease, Immunology, Rheumatology, Pneumology), Medical University of Innsbruck, Austria

Percentage of cured patients in different indications for dalbavancin use



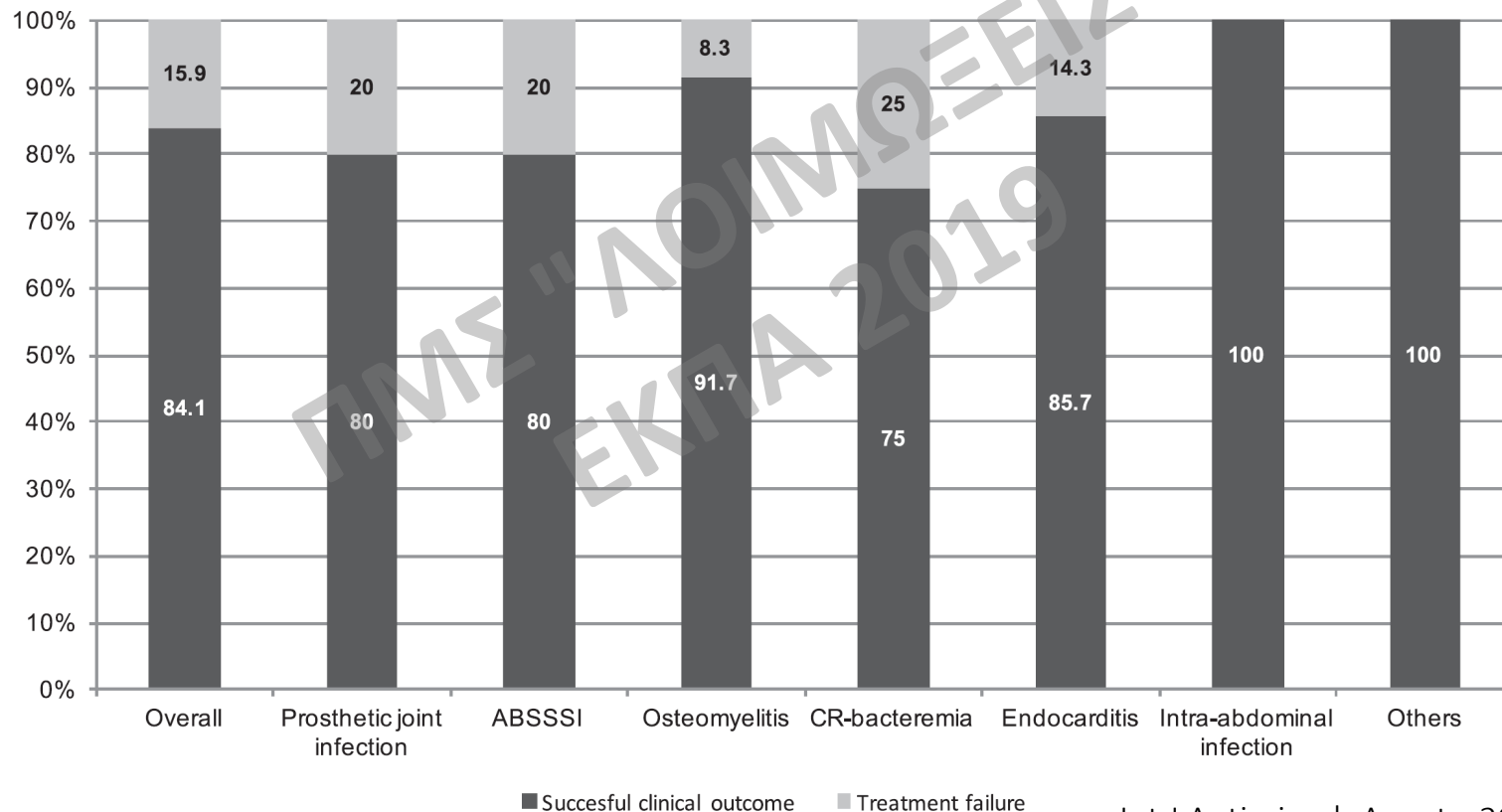
Etiology of infections and percentage of patients cured with dalbavancin



Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience



Emilio Bouza ^{a,b,c,d}, Maricela Valerio ^{a,*}, Alex Soriano ^e, Laura Morata ^e, Enrique García Carus ^e, Carmen Rodríguez-González ^{b,f}, Ma Carmen Hidalgo-Tenorio ^g, Antonio Plata ^h, Patricia Muñoz ^{a,b,c,d,*}, Antonio Vena ^{a,b,d} on behalf of the DALBUSE Study Group (Dalbavancina: Estudio de su uso clínico en España)





Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Dalbavancin For The Treatment of Gram Positive Osteoarticular Infections	<ul style="list-style-type: none"> Bone Infection Osteomyelitis Septic Arthritis (and 2 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Dalbavancin Drug: Vancomycin
2	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Xydalba Utilization Registry in France	<ul style="list-style-type: none"> Bacterial Infections 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Xydalba
3	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Hospital Avoidance Strategies for ABSSSI	<ul style="list-style-type: none"> Skin Infection 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Dalbavancin

ΠΜΣ "ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ"
ΕΚΠΑ 2019

Ανεπιθύμητες ενέργειες



- Ανάλυση δεδομένων 3000 ασθενών (1778 έλαβαν dalbavancin) από 7 RCT
 - Η dalbavancin εμφάνιζε σπανιότερα ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων και των SAE)
 - Οι συχνότερες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες της dalbavancin ήταν ναυτία (5,5%), διάρροια (4,7%) και κνησμός (4,4%)

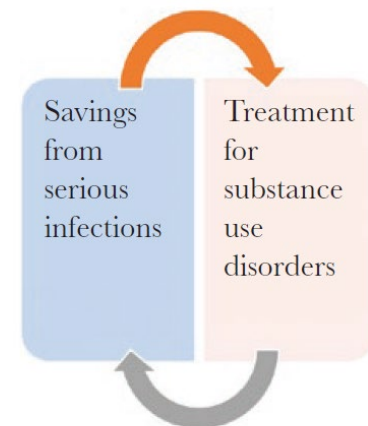
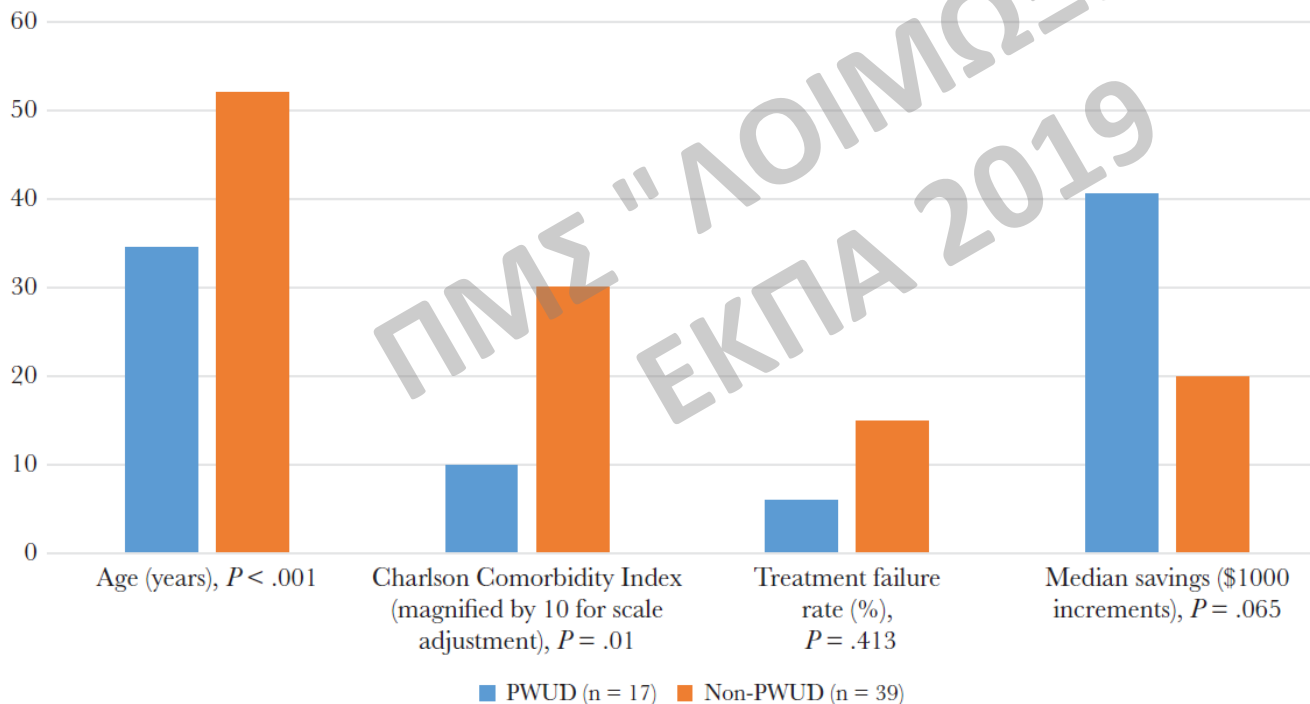
Type of adverse event	Dalbavancin, n = 1778	Comparator, n = 1224
Treatment-related SAE		
Leukopenia	3 (0.2)	9 (0.7)
Anaphylactoid reaction	1 (0.1)	0
Cellulitis	1 (0.1)	0
Others	1 (0.1)	1 (0.1)
	0 (0)	8 (0.7)
Treatment-related AEs	566 (23.7)	459 (26.4)
Treatment-emergent AEs	328 (18.4)	246 (20.1)



Long-Acting Lipoglycopeptides: “Lineless Antibiotics” for Serious Infections in Persons Who Use Drugs

Taylor Morrisette,^{1,3} Matthew A. Miller,³ Brian T. Montague,⁴ Gerard R. Barber,³ R. Brett McQueen,² and Martin Krsak⁴

Departments of ¹Clinical Pharmacy and ²Pharmaceutical Outcomes Research, University of Colorado Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Aurora; ³Department of Pharmacy-Infectious Diseases, University of Colorado Hospital, Aurora; ⁴Division of Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine, Aurora



Προβληματισμοί



- Πως θα αντιμετωπίσουμε μια αναφυλακτική αντίδραση σε ένα φάρμακο που διατηρεί θεραπευτικά επίπεδα για 14 ημέρες;
- Θέματα Επιμελητείας Αντιβιοτικών: Οι ασθενείς λαμβάνουν όλη ή το μεγαλύτερο μέρος της θεραπείας, ακόμα και σε περιπτώσεις θεραπευτικής αποτυχίας
 - Μεγάλο οικολογικό αποτύπωμα: αποβάλλεται στα ούρα και στα κόπρανα για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Απουσία συστηματικής κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς με υψηλή MIC στη βανκομυκίνη και την τεικοπλανίνη



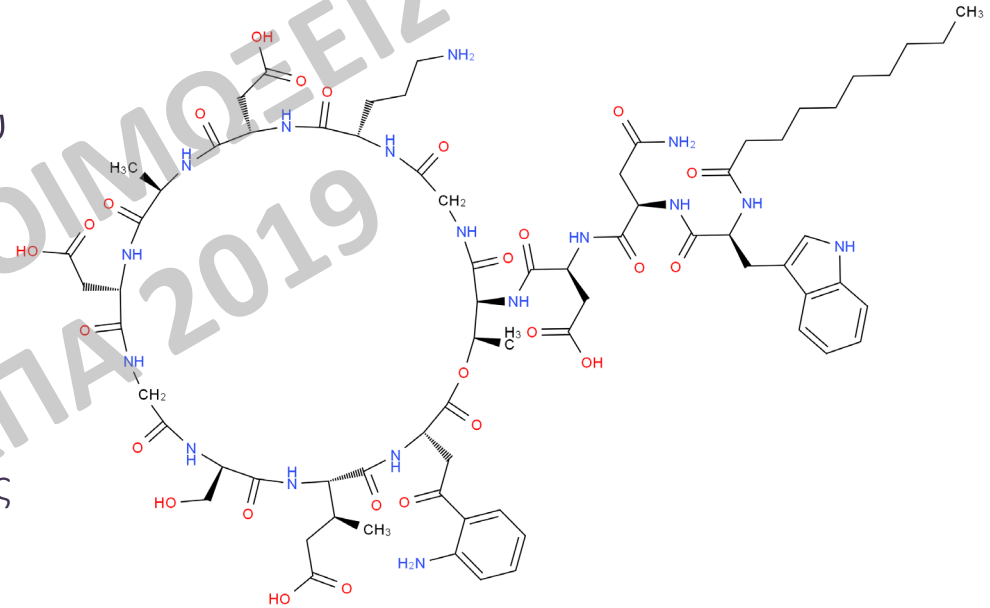
ΠΙΜΣ "ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ"
ΕΚΠΑ 2019

DARTOMYCIN

Daptomycin

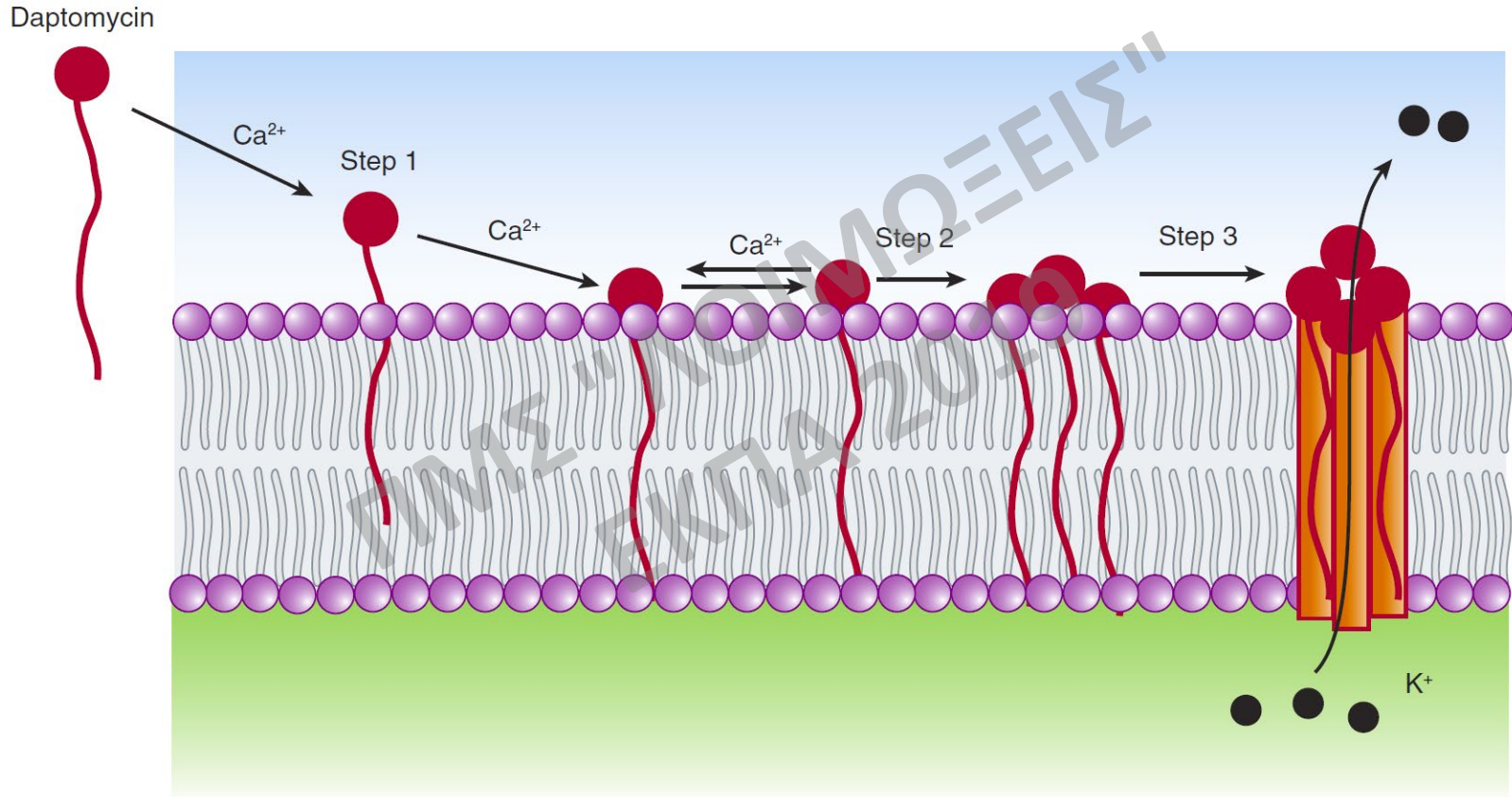


- Κυκλικό λιποπεπτίδιο
 - MW 1620 Da
- Το λιπιδιακό τμήμα του μορίου εισέρχεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του βακτηρίου και δημιουργεί ένα κανάλι αγωγής ιόντων
 - Τα ιόντα K⁺ βγαίνουν από το βακτηριακό κύτταρο, οδηγώντας το στο θάνατο χωρίς λύση του κυττάρου
- Βακτηριοκτόνο αντιβιοτικό





Μηχανισμός δράσης daptomycin



Φαρμακοκινητική



- Δεν απορροφάται από του στόματος – χορηγείται μόνο iv
 - Δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά – άμεση τοξικότητα στους μυς
- Χρόνος ημιζωής 8-9 ωρες: χορηγείται μία φορά ημερησίως
- Πρωτεΐνοδέσμευση 92%
- Αποβάλλεται κατά 80% στα ούρα – μικρό μέρος αποβάλλεται στα κόπρανα
- Σε νεφρική ανεπάρκεια με CrCl<30 ml/min πρέπει να χορηγείται ανά 48 ώρες
- Επίπεδα ENY: 0-8% του ορού
- Δεν έχει αλληλεπιδράσεις με το κυτόχρωμα P450
- **Concentration-dependent activity: Κύρια παράμετρος δραστικότητας C_{max}/MIC**

Αντιμικροβιακό φάσμα



■ Staphylococcus spp

- MRSA
- MSSA

Ταχεία βακτηριοκτόνος δράση
>99,9% των MRSA & MSSA
θανατώνονται σε 1 ώρα

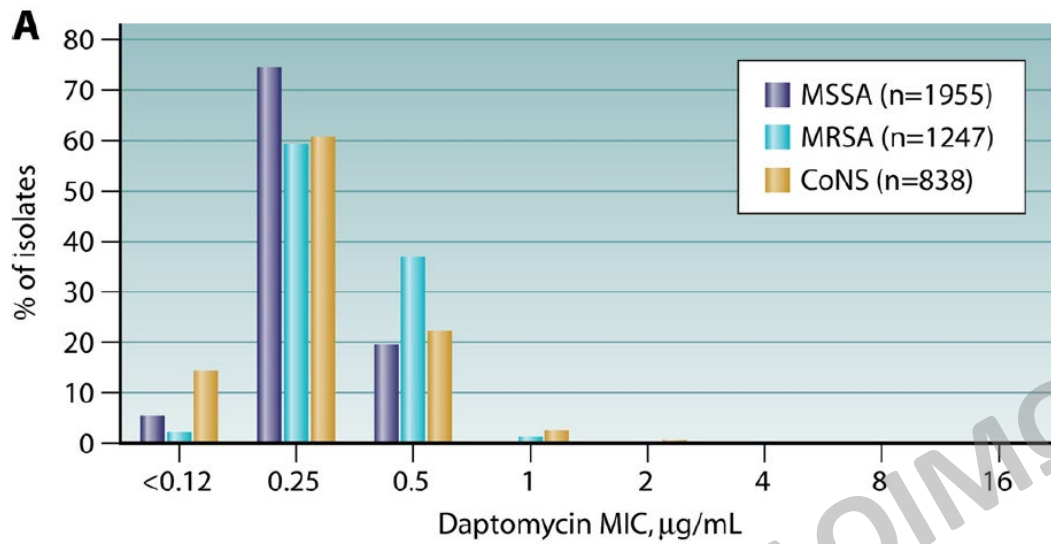
■ Enterococcus spp

- Vancomycin-resistant enterococci (κυρίως *E. faecium*)

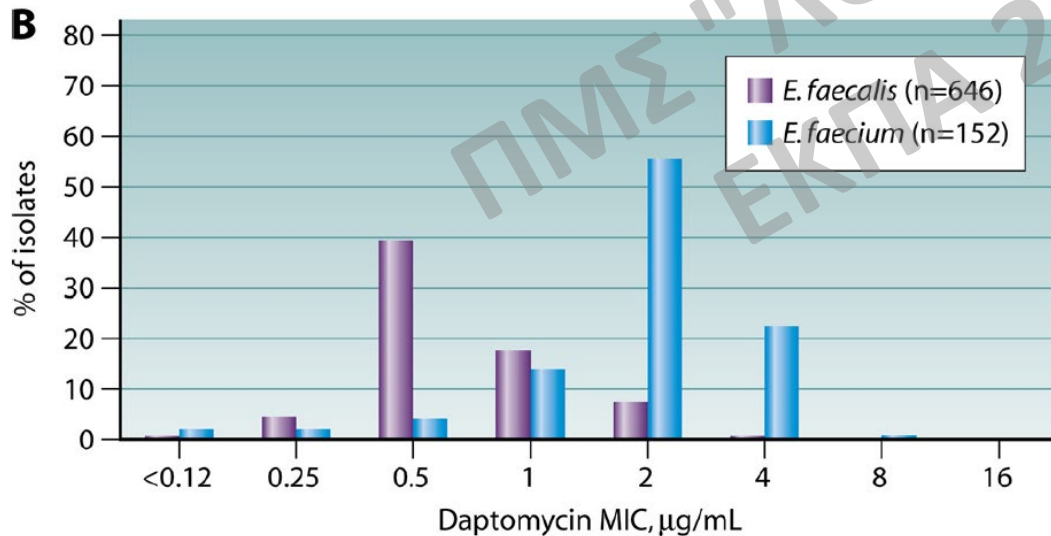
■ Streptococcus spp

- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes*
- Viridans streptococci

Η δαλτομυκίνη δεν μπορεί να διαπεράσει το κυτταρικό τοίχωμα των gram(-) βακτηρίων και έτσι δεν δρα έναντι αυτών



MIC distributions for Gram-positive clinical isolates collected in Europe, North America, and South America in 2002, before the introduction of daptomycin for clinical use



Breakpoints



Organism	MIC breakpoint ($\mu\text{g/ml}$) established by ^a :					
	CLSI		FDA		EUCAST	
	S	R	S	R	S	R
<i>Staphylococcus</i>	≤ 1		≤ 1		≤ 1	> 1
<i>Enterococcus</i>	≤ 4		$\leq 4^b$			
Beta-hemolytic <i>Streptococcus</i>	≤ 1		≤ 1		≤ 1	> 1
Viridans group <i>Streptococcus</i> , excluding <i>S. pneumoniae</i>	≤ 1					
<i>Corynebacterium</i>	≤ 1					
<i>Lactobacillus</i>	≤ 4					

^a S, susceptible; R, resistant; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; FDA, Food and Drug Administration; EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

^b Due to the lack of clinical data, the FDA clinical breakpoint is approved for vancomycin-susceptible *E. faecalis* alone.

Daptomycin MIC & cure rate



Daptomycin cure rate of MRSA infections

Daptomycin MIC, $\mu\text{g/ml}^b$	Cure, n^c	Total, n^d	Cure rate, % (95% CI) ^e
≤ 1	376	434	86.6 (83.4–89.8)
2	15	31	48.4 (30.8–66.0)
4	3	14	21.4 (0.0–42.9)
≥ 8	0	2	0

Daptomycin cure rate of VRE infections

Daptomycin MIC, $\mu\text{g/ml}^b$	Cure, n^c	Total, n^d	Cure rate, % (95% CI) ^e
≤ 1	6	7	85.7 (60.6–100)
2	12	19	63.2 (37.5–88.9)
4	33	44	75.0 (52.3–97.7)
≥ 8	0	5	0.0



Αντοχή στη Daptomycin



- Άγνωστη επιδημιολογία
 - Πληροφορίες από αναφορές περιπτώσεων ή μικρές σειρές
 - Αύξηση της MICs σε >2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ παρατηρήθηκε στο 6% των ασθενών σε κλινική μελέτη βακτηριαμίας και ενδοκαρδίτιδας από *Staph aureus*
 - $<2\%$ των στελεχών εντεροκόκκου είναι μη ευαίσθητα στη Daptomycin MIC >4 mg/L
- Αντοχή μπορεί να αναπτυχθεί de novo, κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με Daptomycin
- Μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με Vancomycin
 - Η αύξηση της MIC στη daptomycin ακολουθεί την αύξηση MIC στη vancomycin.
- Η αντοχή στη daptomycin μπορεί να αντανακλά την αντοχή έναντι των φυσικών κατιονικών αντιμικροβιακών πεπτιδίων (CAMPs)
- See-saw effect: Στελέχη MRSA με αντοχή στη daptomycin εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία σε άλλα αντιβιοτικά πχ αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες (Nafcillin) – πιθανώς η χρήση συνδυασμού να οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα

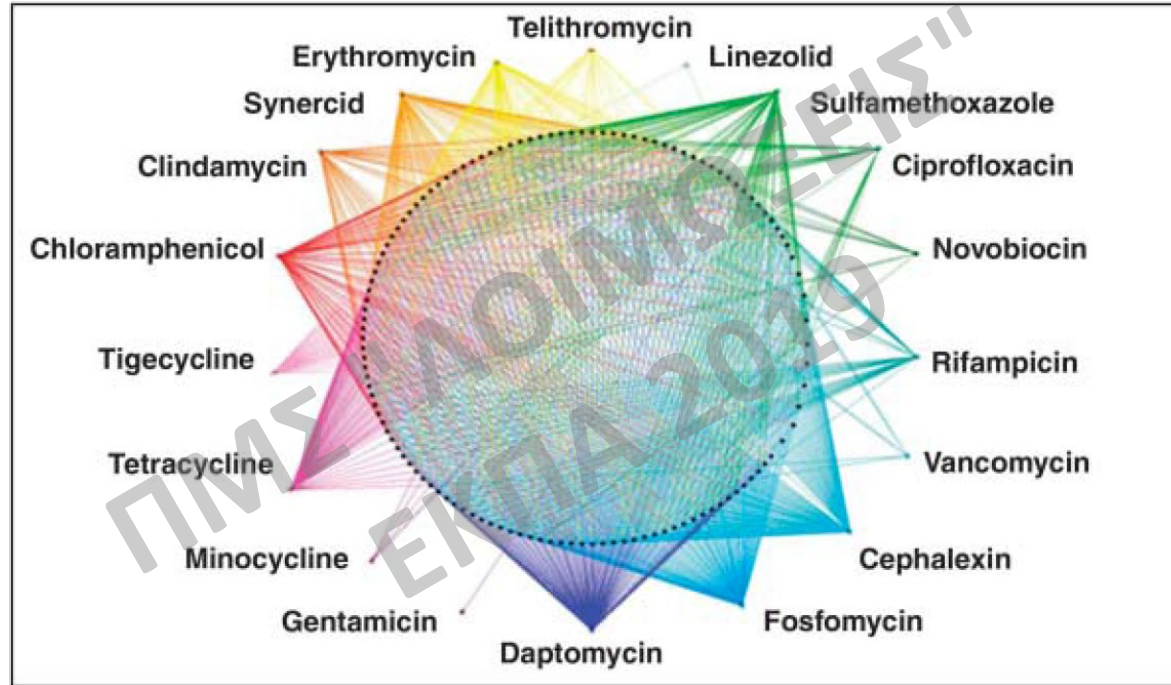


Sampling the Antibiotic Resistome

Vanessa M. D'Costa,¹ Katherine M. McGrann,¹ Donald W. Hughes,² Gerard D. Wright^{1*}



Φαινοτυπική πυκνότητα των profile αντοχής



Whether the 'ancient' development of daptomycin resistance in the absence of exposure to this 'modern' agent results from natural production of daptomycin-like molecules by part of this archaic microbiome remains to be determined

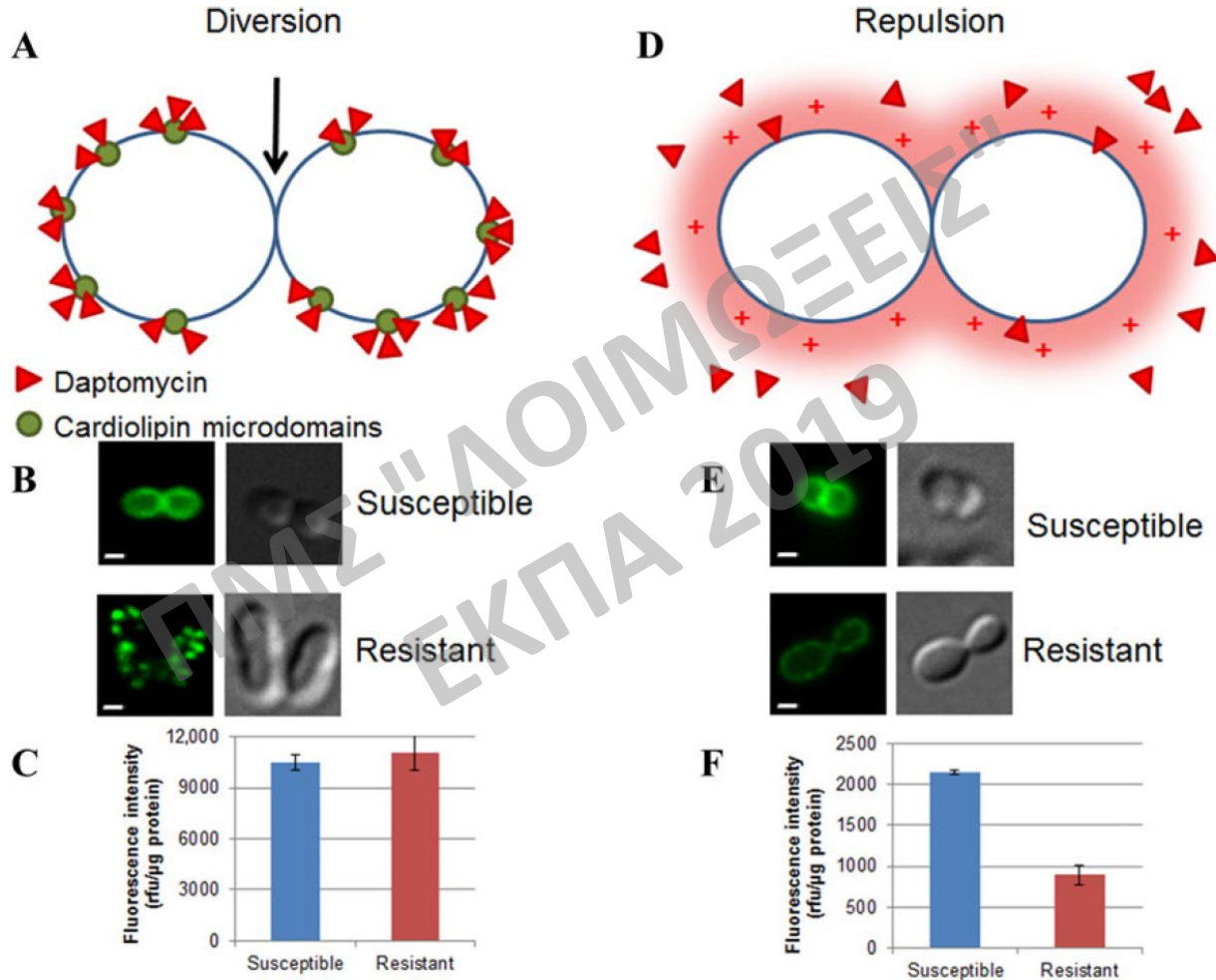


Μηχανισμοί αντοχής



- Επίκτητη αντοχή
 - *Staph aureus*: ηλεκτροστατική απώθηση του συμπλέγματος από την κυτταρική επιφάνεια μέσω αύξησης του θετικού φορτίου της βακτηριακής επιφάνειας (προσθήκη λυσίνης)
 - Συχνότερο γονίδιο: *mprF* – κωδικοποιεί το ένζυμο MprF το οποίο ενσωματώνει λυσίνη στην πεπτιδογλυκάνη. Η αντοχή σχετίζεται με μεταλλάξεις αύξησης δραστηριότητας (gain of function)
 - Απομάκρυνση της Daptomycin από το διάφραγμα διαίρεσης με αποτέλεσμα να συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη αλλά σε περιοχή όπου δεν μπορεί να δράσει
- Ενδογενής αντοχή
 - Σπάνια σε παθογόνους μικροοργανισμούς (*Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus* & *Lactobacillus* spp)
 - Υδρολυτική διάσπαση ενός εστερικού δεσμού που οδηγεί σε διάνοιξη του δακτυλίου της δαπτομυκίνης και απενεργοποίησή της.

Μηχανισμοί αντοχής έναντι Daptomycin



Θεραπευτική χρήση



- Επιλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων - cSSTI (AI, SPC)
 - Από ευαίσθητα Gram(+) παθογόνα
- Βακτηριαμία από *Staph aureus* (AI, SPC) μεμονωμένη ή σε συνδυασμό με ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων RIE ή cSSTI
 - Συμπεριλαμβάνονται και λοιμώξεις από MRSA
- Ενδοκαρδίτιδα από *Enterococcus spp* ανθεκτικό σε βανκομυκίνη, πενικιλίνη και αμινογλυκοσίδες
- Λοιμώξεις από VRE: βακτηριαμία, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, λοιμώξεις ουροποιητικού, cSSTI
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτική θεραπεία και σε οστεομυελίτιδα – σηπτική αρθρίτιδα από *Staph aureus* ή *Enterococcus spp* (BII)

Δοσολογία:



- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων: 4 mg/kg/d
- Ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων ή βακτηριαμία Staph aureus: 6 mg/kg/d
- Ενδοκαρδίτιδα αριστερών κοιλοτήτων από Staph aureus: ≥ 8 mg/kg
- Οστεομυελίτιδα: 6-8 mg/kg
- Enterococcus spp
 - MIC < 1 mcg/ml (Susceptible): 6 mg/kg
 - MIC 2-4 mcg/ml (Susceptible dose-dependent): 10-12 mg/Kg
 - Ενδοκαρδίτιδα: 10-12 mg/Kg

Υψηλές δόσεις Daptomycin

Λοιμώξεις από VRE: >6 mg/kg

Σοβαρές – επιπλεγμένες λοιμώξεις: 8-10 mg/kg

Πιθανώς μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα

Μικρότερο δυναμικό ανάπτυξης αντοχής

Δόσεις μέχρι και 12 mg/kg είναι γενικά ασφαλείς

Συνεργική δράση Daptomycin



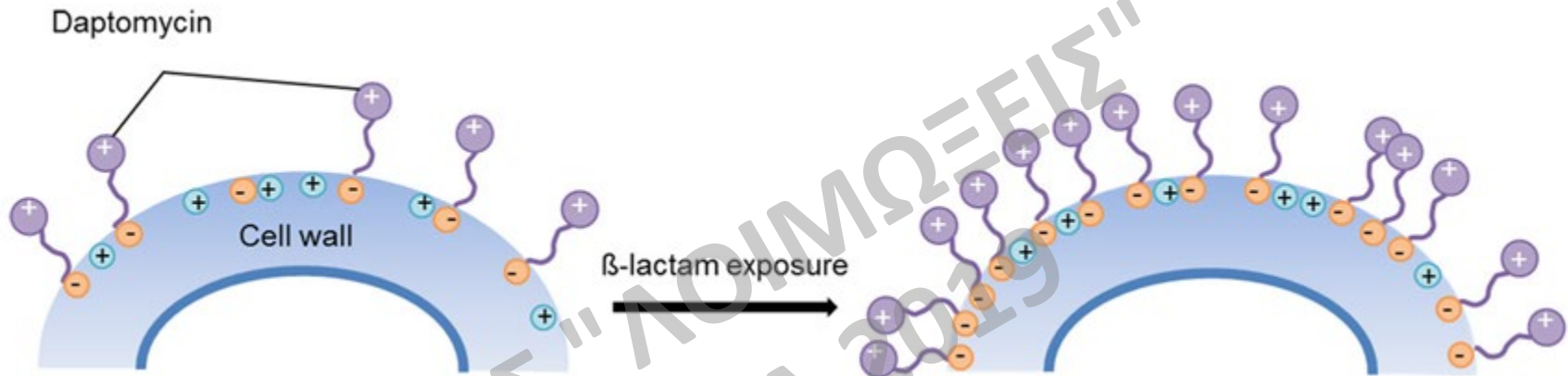
- **Με ριφαμπικίνη έναντι VRE**
 - Η daptomycin διανοίγει πόρους στην κυτταρική μεμβράνη με αποτέλεσμα είσοδο υδροφόβων αντιβιοτικών (πχ ριφαμπικίνη)
 - Συνεργική δράση In vitro
- **Με αμπικιλίνη έναντι VRE**
 - Η αμπικιλίνη μειώνει το θετικό φορτίο της επιφάνειας των στελεχών VRE
 - In vitro δεδομένα: αυξημένη προσκόλληση daptomycin παρουσία αμπικιλίνης
- **Με γενταμικίνη έναντι MRSA**
 - Μηχανισμός?
 - In vitro δεδομένα: ενίσχυση της βακτηριοκτόνου δράσης της daptomycin έναντι του MRSA

Συγχορήγηση β-λακταιμικών με Daptomycin σε λοιμώξεις από MRSA



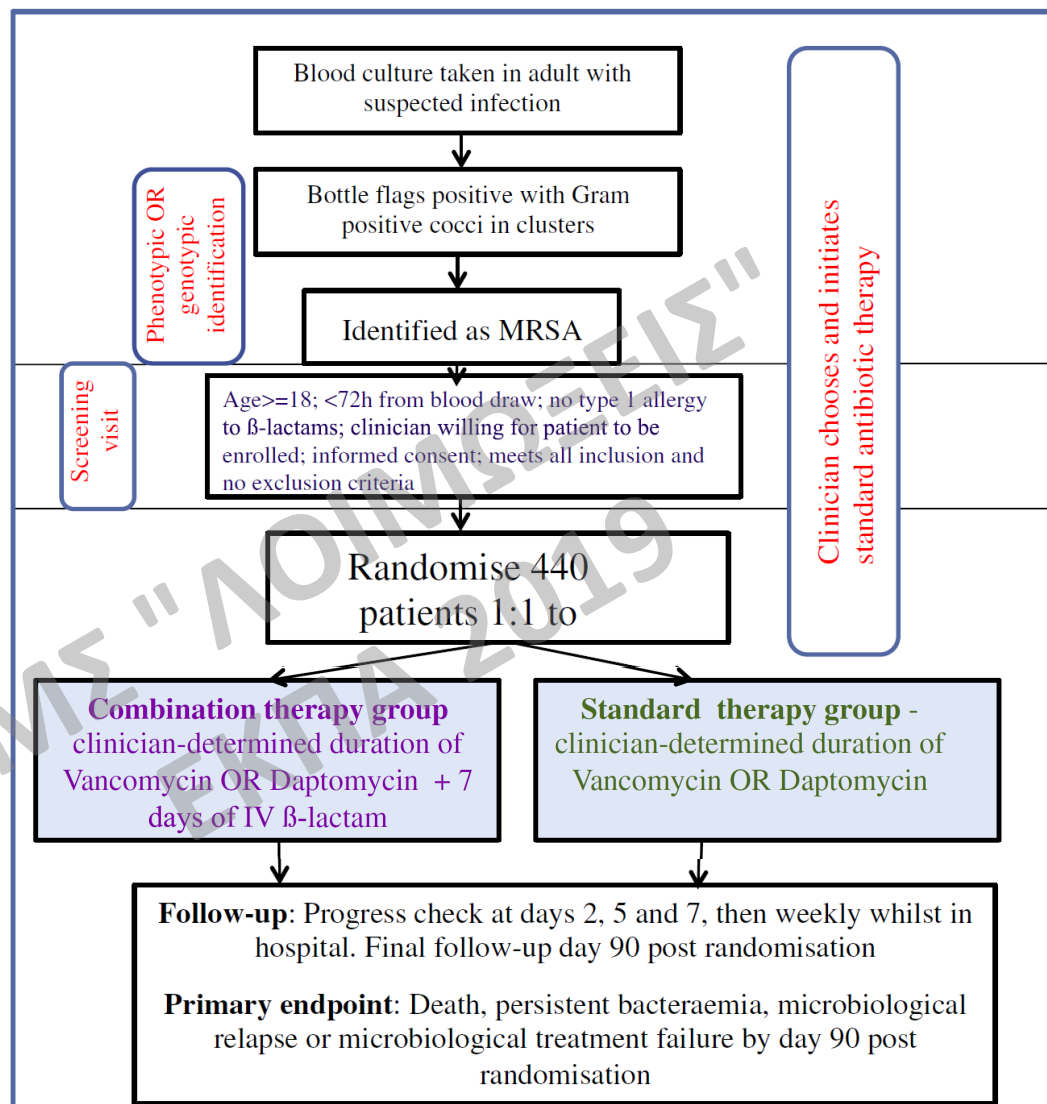
- Οι περισσότερες in vitro μελέτες δείχνουν συνεργική δράση του συνδυασμού Daptomycin και β-λακταιμικών αντιβιοτικών, ειδικά όταν υπάρχει βαθμός αντοχής στη Daptomycin.
- Φαινόμενο “see-saw”: η συνέργεια είναι ισχυρότερη όταν υπάρχει βαθμός αντοχής στη Daptomycin
- Κλινικά δεδομένα: Σειρές ασθενών
 - Dhand et al, 2011: 7 ασθενείς με μικροβιολογική αποτυχία ή υποτροπή βακτηριαμίας MRSA βακτηριαμίας έλαβαν daptomycin και nafcillin ή oxacillin. Όλοι αρνητικοποίησαν τις AMK σε 24-48 ώρες

Proposed mechanism for daptomycin and beta lactam synergy



- Daptomycin acts like a cationic peptide antibiotic and is attracted to the negative charge of the bacterial cell membrane. Once in contact with the cytoplasmic membrane (CM) daptomycin disrupts the CM causing a rapid release of electrolytes from the cytoplasm leading to depolarization and death of the cell
- Exposure to beta-lactams increases the negative charge of the cell surface leading to an increase in daptomycin binding and improved bactericidal activity

CAMERA2 Combination antibiotic therapy for MRSA infection



Dartomycin και επιφανειοδραστικός παράγοντας



- Η δράση της dartomycin αναστέλλεται από τον πνευμονικό επιφανειοδραστικό παράγοντα (surfactant)
 - Πιθανά η dartomycin δεσμεύεται από το λιπιδιακό τμήμα του επιφανειοδραστικού παράγοντα και έτσι παραμένει ανενεργή
- In vitro δεδομένα
 - Παρουσία 10% surfactant: αύξηση MIC Staph aureus & Strep pneumoniae X 100
 - Παρουσία 1% surfactant αύξηση MIC Staph aureus & Strep pneumoniae X 16-32
- Η dartomycin ΔΕΝ πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πνευμονίας
 - Δεν είναι σαφές αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση της ενδοκαρδίτιδας δεξιών κοιλοτήτων με σηπτικά έμβολα στον πνεύμονα.

Daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections complicated by septic pulmonary emboli☆☆☆



Ryan L. Crass^{a,*}, Kelsey L. Powell^{b,1}, Angela M. Huang^b

^a Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

^b Department of Pharmacy, Froedtert and the Medical College of Wisconsin, Wauwatosa, WI, USA

- Ζωικά μοντέλα: η daptomycin ήταν δραστική σε αιματογενείς πνευμονικές λοιμώξεις
- Κλινικά δεδομένα:
 - Υποομάδα ασθενών με σηπτικά έμβολα στη μελέτη βακτηριαμίας – ενδοκαρδίτιδας (2006): 10 ασθενείς υπό Daptomycin vs 9 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου
 - Case reports ή μικρές σειρές ασθενών
 - Προηγούμενη θεραπεία
 - Συνδυασμοί πχ με ριφαμπικίνη



Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

Endorsed by the Infectious Diseases Society of America

Daptomycin is a reasonable alternative to vancomycin for NVE caused by MSSA (Class IIa; Level of Evidence B).

Daptomycin is inhibited by pulmonary surfactant¹⁶⁰ and thus is contraindicated in the treatment of *S aureus* pneumonia acquired via the aspiration route. In the registrational trial,¹³ however, this agent performed as well as vancomycin or β -lactams in treating septic pulmonary emboli caused by *S aureus*, reflecting the distinct pathogenesis of this syndrome as opposed to traditional pneumonia.

Ανεπιθύμητες ενέργειες



- Τοξικότητα στους μυς: συνιστάται εβδομαδιαία μέτρηση CPK.
 - Διακοπή του φαρμάκου αν $CPK > 10x$ ή αν υπάρχει συμπτωματική μυοπάθεια και $CPK > 1000 IU/dl$
 - Συνιστάται η διακοπή των στατινών στη διάρκεια της χορήγησης Daptomycin
- Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες: φλεβίτιδα (6%), εξάνθημα (4%), πυρετός (2%), ναυτία/ έμετος (6%), διάρροια (5%), αύξηση BUN (σπάνια)
- Αναφορές ηωσινοφιλικής πνευμονίας
- Τεχνητή παράταση του χρόνου προθρομβίνης λόγω αλληλεπίδρασης με τα αντιδραστήρια



ΠΙΜΣ "ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ"
ΕΚΠΑ 2019

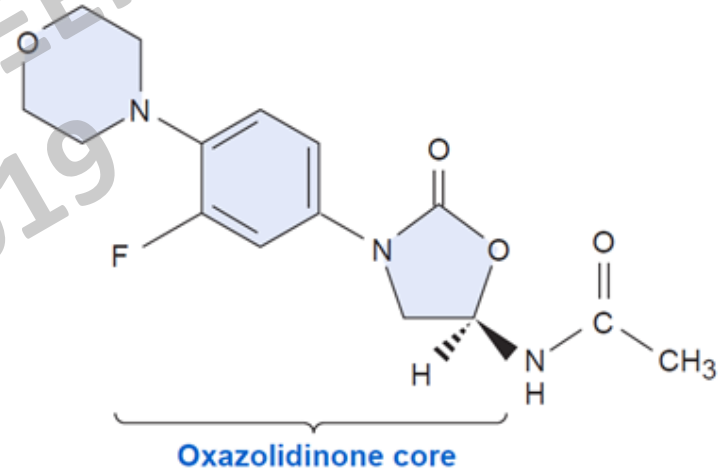
OXAZOLIDINONES



Linezolid



- Συνθετικό αντιβιοτικό:
οξαζολιδινόνη
- Πρώτη έγκριση (FDA): 2000
- Αναστέλλει τα πρώιμα
στάδια της βακτηριακής
πρωτεϊνοσύνθεσης
- Βακτηριοστατικό φάρμακο

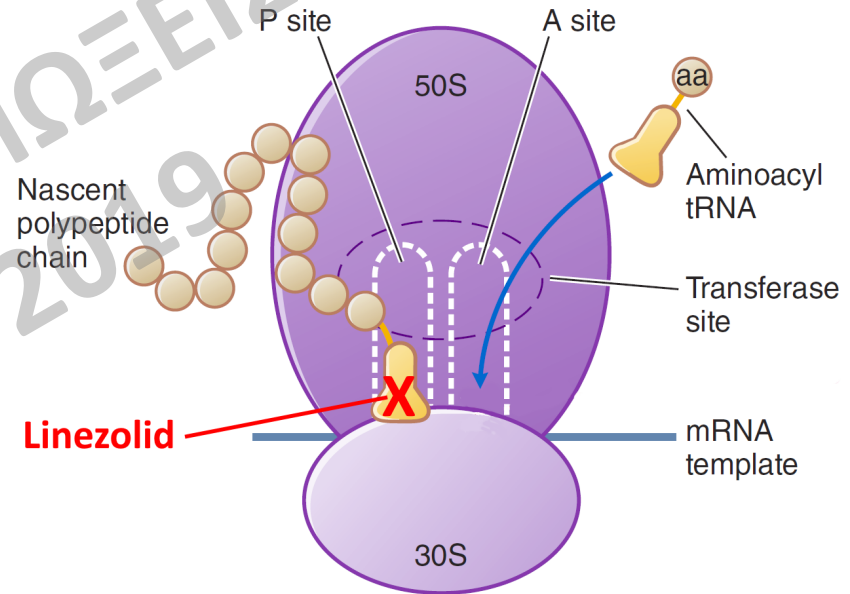




Μηχανισμός δράσης



- Συνδέεται με το 23S rRNA της υπομονάδας 50S των ριβοσωμάτων και εμποδίζει τη σύνδεσή της με την 30S → εμποδίζεται ο σχηματισμός του συμπλέγματος 70S → αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης
- Η μοναδική θέση σύνδεσής του έχει σαν αποτέλεσμα την **απουσία διασταυρωμένης αντοχής με άλλες ομάδες αντιβιοτικών**
- Πιθανή επικάλυψη της θέσης σύνδεσης με τη χλωραμφαινικόλη και τη λινκομυκίνη.
- Λόγω του μηχανισμού δράσης της, αναστέλλει τη σύνθεση των παραγόντων λοιμογονικότητας των *Staphylococcus* spp *Streptococcus* spp (hemolysins, coagulase, protein A).



Αντιμικροβιακό φάσμα



- Δραστική έναντι των περισσότερων κλινικά σημαντικών Gram(+) κόκκων.
- Gram (+) αερόβιοι κόκκοι
 - Staphylococcus spp (+ MRSA),
 - Enterococcus spp (+VRE)
 - Streptococcus spp high-level Penicillin-resistant S. pneumoniae (PRSP)
- Gram(+) αερόβια βακτηρίδια (Corynebacterium spp, Nocardia spp, *L monocytogenes*)
- *Mycobacterium tuberculosis*: χρησιμοποιείται επί ανθεκτικού MTB
- Δεν δρούν έναντι Gram(-) βακτηρίων: απομάκρυνση της λινεζολίδης μέσω αντλιών εκροής

Αντοχή



- Συνθετικό προϊόν: δεν υπάρχει φυσική δεξαμενή αντοχής
- Μηχανισμός αντοχής: σημειακές μεταλλάξεις στη θέση σύνδεσης του φαρμάκου
 - De novo μεταλλάξεις παρά γενετική ανταλλαγή
 - Φαίνεται ότι οι περισσότερες μεταλλάξεις δεν είναι μεταβιβάσιμες και συνδέονται με προηγούμενη έκθεση στο φάρμακο.
- Χαμηλή συχνότητα εμφάνισης αντοχής
 - Τα περισσότερα βακτήρια φέρουν πολλαπλά αντίγραφα του γονιδίου του 23S rRNA
 - Zynox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Programme
- Στις περισσότερες περιπτώσεις η αντοχή εμφανίζεται μετά παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου.
 - Έχει αναφερθεί και ταχεία εμφάνιση αντοχής
- Εναλλακτικός μηχανισμός αντοχής (χωρίς μεταλλάξεις): Γονίδιο cfr (chloramphenicol/florfenicol resistance)
 - Παράγει μια μεθυλτρανσφεράση η οποία τροποποιεί το 23S rRNA με αποτέλεσμα αδυναμία δράσης των αντιβιοτικών
 - Πλασμιδιακό γονίδιο - δυνατότητα μεταβίβασης

Prevalence of linezolid resistance according to different studies performed worldwide



Year	Country	Number of pathogens	Pathogens	MIC (mg/L)	Mechanism	Resistance rate
2002	UK	3	<i>Enterococcus</i> spp.	64	G2576U ^a	—
2003	Poland	case report	<i>E. faecium</i>	—	G2576U	—
2004	Greece	case report	<i>E. faecium</i>	16	G2576T	—
2005	ZAAPS ^b	4098	Gram-positives	≤2	no mutations	no resistance
2006	PA, USA	1680	CoNS	>256	not specified	4.4%
2007	Germany	210 (total)	MTB	4–8	no mutations	4 (1.9%)
2007	USA	1000	<i>Enterococcus</i> spp.	≥16	not specified	15 (1.5%)
2008	USA	2	<i>S. aureus</i>	8 to >256	<i>cfr</i> mediated	—
2008	Germany	10	MTB	16–32	G2061T (40%) G2576T (10%)	—
2011	USA	7303	Gram-positives	1–2	G2576T (16.6%) <i>cfr</i> mediated (16.6%)	0.19%
2011	Japan	case report	MRSA	8–64	T2500A	—
2012	Brazil	9	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	32–128	G2576T	1% 0.04%
2012	Greece	22	<i>E. faecium</i> (n = 17) <i>E. faecalis</i> (n=5)	8–16	G2576T	—
2012	China	17	CoNS <i>E. faecium</i>		C2104T and <i>cfr</i> mediated (CoNS) G2576T (<i>E. faecium</i>)	—
2012	Portugal	5	<i>S. epidermidis</i>	>32	T2530A	—
2012	Spain	256	<i>Staphylococcus</i> spp.	8–16	G2576T (82%) <i>cfr</i> mediated (17%)	2.5%
2012	Germany	84	MTB		<i>rplC</i> gene mutations ^c	8 (9.5%)
2013	Canada	2829 (total)	<i>Enterococcus</i> spp. staphylococci	≥8	G2576T (66.7%) <i>cfr</i> mediated (100%)	0.42%
2013	Spain	3	<i>S. aureus</i>	32	G2576T <i>rplD</i> gene mutations ^d	—

Φαρμακοκινητική



- Βιοδιαθεσιμότητα 100% - ίδια δόση τόσο από του στόματος όσο και iv
- Χρόνος ημιζωής 5 ώρες.
- Πρωτεϊνοσύνδεση 31%
- Κατανέμεται ευρέως στους ιστούς
 - Επίπεδα σε πνεύμονα (ELF): 100-450% του ορού
 - Επίπεδα ENY: 60-70% του ορού
 - Επίπεδα στα οστά: θεωρούνται θεραπευτικά
- Μεταβολίζεται στο ήπαρ με οξειδωτικό μεταβολισμό προς δύο ανενεργούς μεταβολίτες
 - 30% απεκκρίνεται με τους νεφρούς
- Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας
 - Πιθανά μεγαλύτερη αιματολογική τοξικότητα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
- Παράμετροι αποτελεσματικότητας: %T>MIC >85%, AUC/MIC>80
- Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς οι παράμετροι PK/PD τροποποιούνται με αποτέλεσμα συγκεντρώσεις <MIC και χαμηλή AUC/MIC.

Θεραπευτική χρήση



ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
 - Διαβητικό πόδι χωρίς οστεομυελίτιδα (FDA)
- Νοσοκομειακή πνευμονία MRSA, MSSA, *S. pneumoniae* (FDA)
- Πνευμονία κοινότητας αν υπάρχει υποψία ή τεκμηρίωση Gram(+) παθογόνου (EMA)
 - Πνευμονία κοινότητας από MSSA ή *S. pneumoniae* (FDA - εναλλακτική θεραπεία)
- Λοιμώξεις από VRE με ή χωρίς βακτηραιμία (FDA)

ΜΗ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Οστεομυελίτιδα οξεία ή χρόνια
 - Εναλλακτική θεραπεία
- Σηπτική αρθρίτιδα
 - Περιορισμένα δεδομένα για προσθετικές αρθρώσεις
- Λοιμώξεις ΚΝΣ από MRSA ή VRE: Θεραπευτικά επίπεδα σε ΚΝΣ
- Πολυανθεκτική φυματίωση
- Μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: 600 mg po/IV q12h

Δεν χρειάζεται προσαρμογή δόσης σε νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται προσαρμογή δόσης σε αιμοκάθαρση, CAPD CRRT

Παχυσαρκία: ορισμένοι συνιστούν 600 mg q8h για σοβαρές λοιμώξεις

HAP/VAP: Linezolid vs Vancomycin



- Μετα-ανάλυση 9 RCT (4026 ασθενείς): Linezolid vs vancomycin σε ασθενείς με HAP
 - Δεν βρέθηκε διαφορά στη θνητότητα, κλινική ανταπόκριση, μικροβιολογική εκρίζωση
 - Χαμηλές δόσεις βανκομυκίνης σε πολλές μελέτες
 - Η Linezolid εμφάνιζε περισσότερες γαστρεντερικές παρενέργειες αλλά δεν υπήρχαν διαφορές στη νεφροτοξικότητα, θρομβοπενία ή διακοπή του φαρμάκου λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών.
- Προοπτική διπλή-τυφλή RCT σε MRSA HAP/VAP
 - Κλινική αποτελεσματικότητα (End of Study - per-protocol analysis): Υπεροχή linezolid – 47% vs 58%, $p < 0.05$.
 - Δεν υπήρχε διαφορά στη συνολική θνητότητα στις 60 ημέρες
 - Ομάδα vancomycin: συχνότερος μηχανικός αερισμός, νεφρική δυσλειτουργία, βακτηριαιμία.
 - Σύνολο ΑΕ: δεν υπήρχε διαφορά, συχνότερη νεφροτοξικότητα με τη vancomycin (18% vs 8%).

Linezolid for the Treatment of Infections: A Review of the Clinical and Cost- Effectiveness



- The evidence suggests that for MRSA bacteremia, the clinical outcomes of linezolid in comparison to daptomycin or vancomycin are comparable.
- For skin and soft tissue infections caused by MRSA, the evidence favoured treatment with linezolid, possibly due to suboptimal dosing of vancomycin.
- Conflicting results were reported in the publications on MRSA pneumonia; while some favoured treatment with linezolid others reported no statistically significant differences between linezolid- and vancomycin-treated groups.
- The evidence suggests that for VRE bacteremia, there is no difference in clinical outcomes between patients treated with linezolid and high-dose daptomycin
- No relevant evidence was identified regarding the clinical effectiveness of oral or intravenous linezolid for the treatment of bone and joint infections due to MRSA.
- No evidence was identified assessing the clinical effectiveness of oral or intravenous linezolid for the treatment of bone and joint infections, skin and soft tissue infections, infective endocarditis, and intra-abdominal infections due to VRE infections.

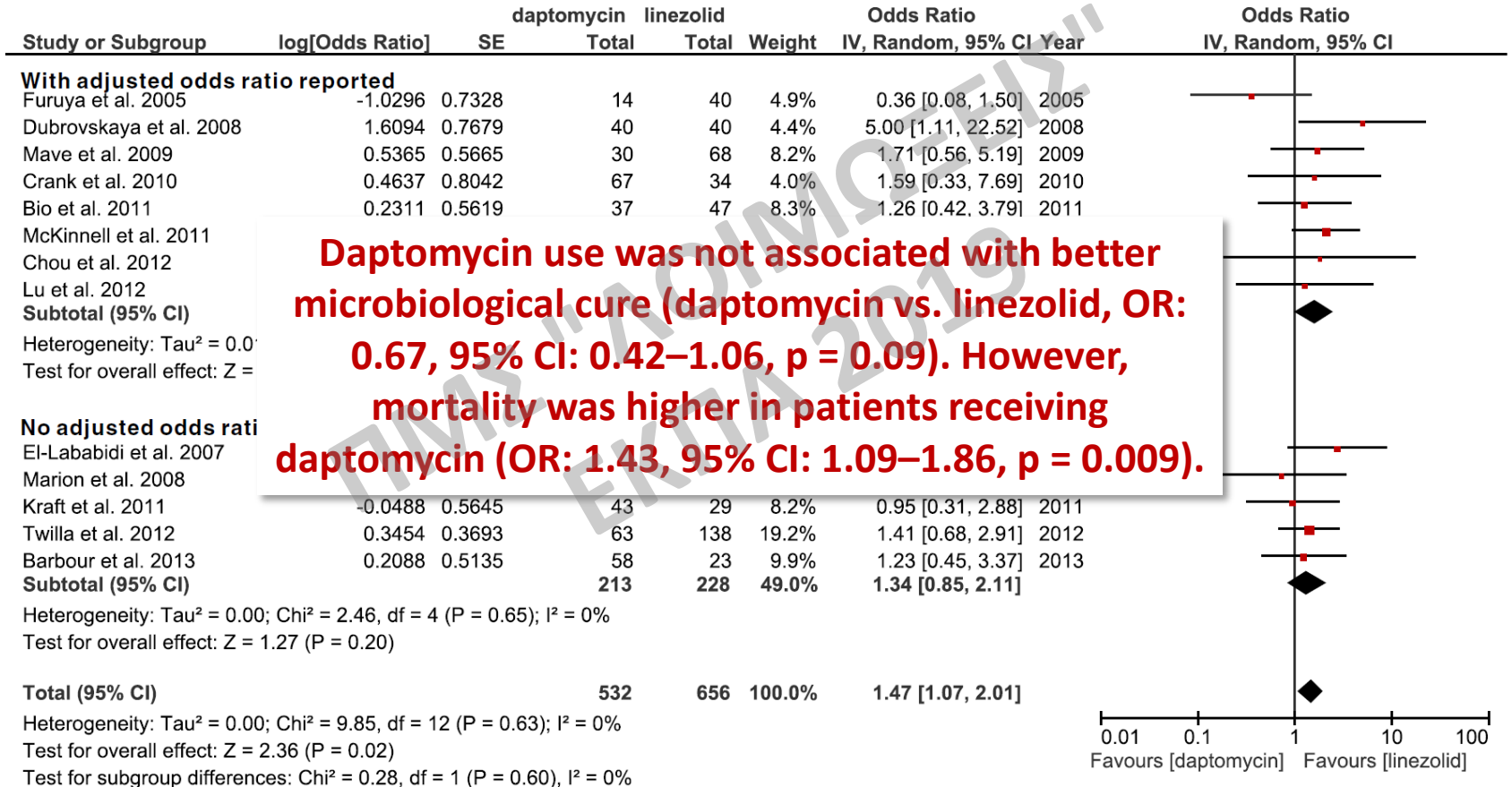




Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis



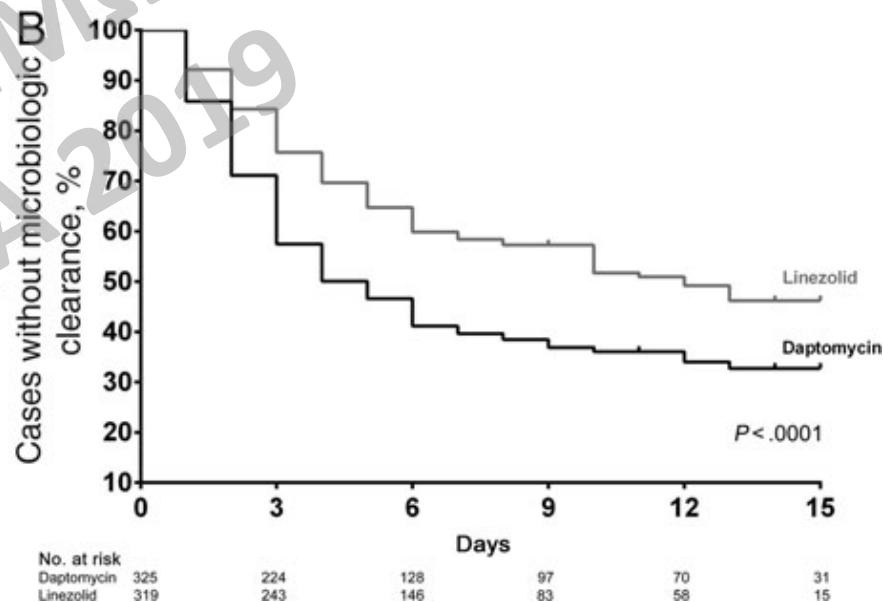
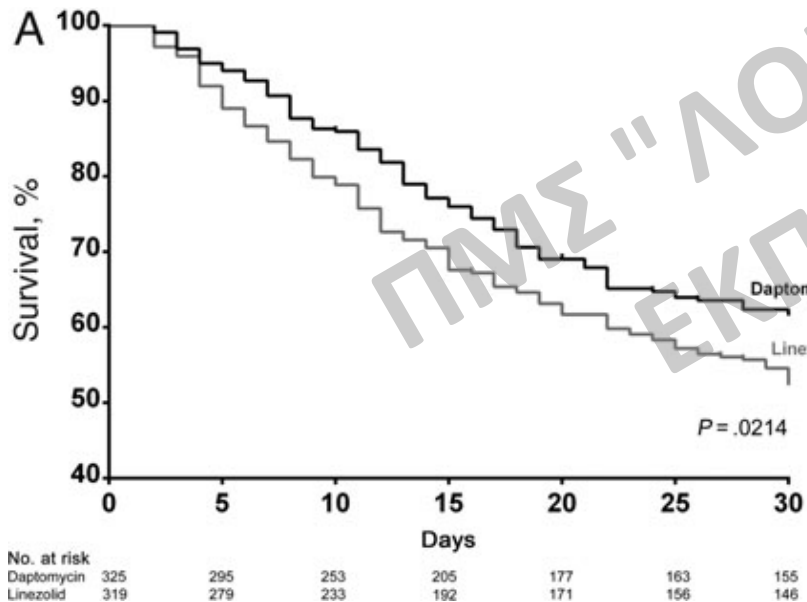
Yu-Chung Chuang^{1,2}, Jann-Tay Wang^{1*}, Hsin-Yi Lin³ and Shan-Chwen Chang¹



Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients



Nicholas S. Britt,^{1,2,3} Emily M. Potter,³ Nimish Patel,⁴ and Molly E. Steed¹



Daptomycin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: implications of daptomycin dose



Y.-C. Chuang^{1,2}, H.-Y. Lin³, P.-Y. Chen⁴, C.-Y. Lin⁵, J.-T. Wang^{2,*}, S.-C. Chang²

- Προοπτική μελέτη κοορτής
- Βακτηριαμία από VRE
- Linezolid (71 ασθενείς) vs Daptomycin >6 mg/Kg (141 ασθενείς)
- Συνολική θνητότητα στις 14 ημέρες: Daptomycin 36.9% vs Linezolid 21,1%
 $p=0,03$
 - Η θνητότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της Daptomycin σε δόσεις >9 mg/kg vs 6-9 mg/kg
- Logistic regression: Linezolid (aOR=0,36) & Daptomycin >9 mg/kg (aOR=0,26) σχετιζόταν με χαμηλότερη θνητότητα σε σύγκριση με τη Daptomycin 6-9 mg/kg
- ***“Despite higher mortality for lower-dose daptomycin than linezolid, linezolid conferred no survival benefit compared to higher-dose daptomycin”.***

Early Oral Switch to Linezolid for Low-risk Patients With *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Propensity-matched Cohort Study



Rein Willekens, Mireia Puig-Asensio, Isabel Ruiz-Camps, Maria N Larrosa, Juan J González-López, Dolores Rodríguez-Pardo, Nuria Fernández-Hidalgo, Carles Pigrau, Benito Almirante ✉

Table 2. Outcomes in adult patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia comparing treatment with early oral switch to linezolid and standard parenteral treatment

Outcome	Whole cohort			Propensity score-matched cohort		
	Oral linezolid (n=45)	Standard treatment (n=107)	P value	Oral linezolid (n=45)	Standard treatment (n=90)	P value
90-day relapse in survivors	1 (2.2)	4 (3.7)	1.00	1 (2.2)	4 (4.4)	0.87
14-day mortality	0 (0.0)	10 (9.3)	0.08	0 (0.0)	6 (6.7)	0.18
30-day mortality	1 (2.2)	17 (15.9)	0.04	1 (2.2)	12 (13.3)	0.08
Length of hospital stay after index culture, days, median (IQR) ^a	8 (7-10)	19 (15-32)	<0.01	8 (7-10)	19 (15-30)	<0.01

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated. IQR, interquartile range.

^aExcluding those who died during hospitalization.

***Switch to oral therapy at Day 3-9**

Early Oral Switch to Linezolid for Low-risk Patients With *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Propensity-matched Cohort Study



Rein Willekens, Mireia Puig-Asensio, Isabel Ruiz-Camps, Maria N Larrosa,
 Juan J González-López, Dolors Rodríguez-Pardo, Nuria Fernández-Hidalgo, Carles Pigrau,
 Benito Almirante ✉

Table 3. Multivariable analysis of potential risk factors associated with 90-day relapse of *Staphylococcus aureus* bacteremia

Characteristic	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
Early oral switch to linezolid	0.6	0.1-5.4	0.64	-	-	-
Age, per year	1.0	1.0-1.1	0.90	-	-	-
MRSA strain	3.8	0.6-24.0	0.16	-	-	-
Vancomycin E-test MIC \geq 1.5	4.6	0.5-42.1	0.18	-	-	-
Neutropenia (<0.5 neutrophils/ μ l)	5.9	0.6-60.9	0.14	69.9	1.4-3589.3	0.04
Prosthetic valve	12.0	1.0-142.1	0.05	445.4	5.4-36753.3	<0.01
Genito-urinary source	8.9	0.8-99.1	0.07	-	-	-
Time from index culture to appropriate treatment, per day	2.9	1.4-6.4	<0.01	5.8	1.7-20.3	<0.01
Time from index culture to ID physician visit, per day	1.4	1.0-1.9	0.07	1.6	1.0-2.5	0.05

OR, odds ratio; CI, confidence interval; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MIC, minimal inhibitory concentration; ID, infectious disease.

Ανεπιθύμητες ενέργειες



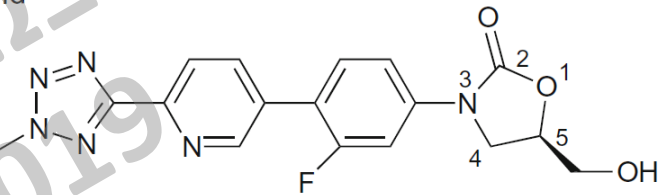
- Μυελοτοξικότητα – αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία.
 - Γενικά αναστρέψιμη
 - Συχνότερη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
- Αναστολέας MAO: κίνδυνος υπερτασικής κρίσης αν λαμβάνεται με τροφές πλούσιες σε τυραμίνη
 - Συγχορήγηση με SSRI: σεροτονινεργικό σύνδρομο (πυρετός, διέγερση, τρόμος, διαταραχές επιπέδου συνείδησης)
- Γαλακτική οξέωση, περιφερική νευροπάθεια, οπτική νευρίτιδα: σε διάρκεια θεραπείας >4 εβδομάδες
- Σπασμοί
- Διάρροια από *C. difficile*
- Εξάνθημα, ναυτία/ έμετοι, διάρροια

Tedizolid

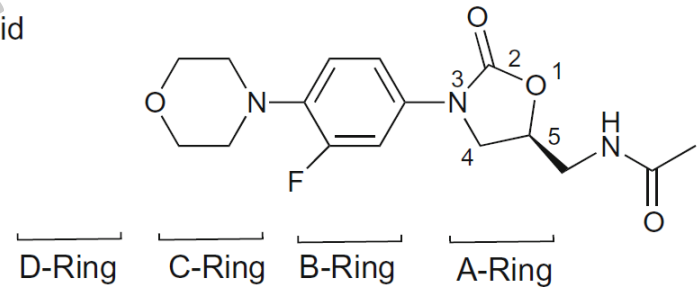


- Οξαζολιδινόνη. Αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση μέσω σύνδεσής της με την 50S υπομονάδα των βακτηριακών ριβοσωμάτων
- Έχει εγκριθεί (FDA & EMA) για τη θεραπεία των οξέων λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων (acute bacterial skin and skin-structure infections - ABSSSI)
 - Από του στόματος & ενδοφλέβια χορήγηση

Tedizolid



Linezolid





Tedizolid



- Δραστική έναντι MRSA, ανθεκτικού στη linezolid MRSA και VRE
 - In vitro έχει 2X – 8X ισχυρότερη αντι-MRSA δράση συγκριτικά με την linezolid – in vivo το πλεονέκτημα μπορεί να εξουδετερώνεται εξαιτίας της μεγαλύτερης πρωτεϊνικής σύνδεσης της linezolid
- Κλινικά δεδομένα: ESTABLISH 1 & 2
 - 666 + 667 ασθενείς με ABSSSI
 - Καταληκτικό σημείο: Πρώιμη κλινική ανταπόκριση
 - Η tedizolid ήταν μη κατώτερη της linezolid στη θεραπεία της ABSSSI
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες tedizolid: λιγότερο συχνές γαστρεντερικές παρενέργειες, συχνότερη φλεβίτιδα (σε άλλη μελέτη)

ESTABLISH Study design



ESTABLISH 1 & 2 TRIAL DESIGN

ESTABLISH 1 TRIAL: All-oral course of SIVEXTRO vs linezolid (n=667)

ESTABLISH 2 TRIAL: IV/oral switch of SIVEXTRO vs linezolid (n=666)

SIVEXTRO
200 mg

6 days, once daily

4 days placebo

Linezolid
600 mg

10 days, twice daily

Post-therapy
evaluations

Days 0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

18-25

48-72 hours

Primary endpoint—Early clinical response:

ESTABLISH 1— No increase from baseline in lesion size and oral temperature of $\leq 37.6^{\circ}\text{C}$, confirmed by a second temperature measurement within 24 hours

ESTABLISH 2— At least 20% decrease from baseline in lesion size

Days 18-25

Secondary endpoint:

Investigator-assessed clinical response at post-therapy evaluation (7-14 days after the end of therapy)

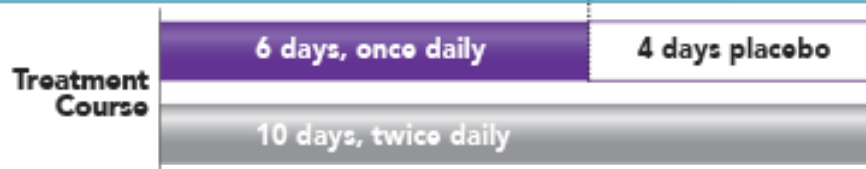
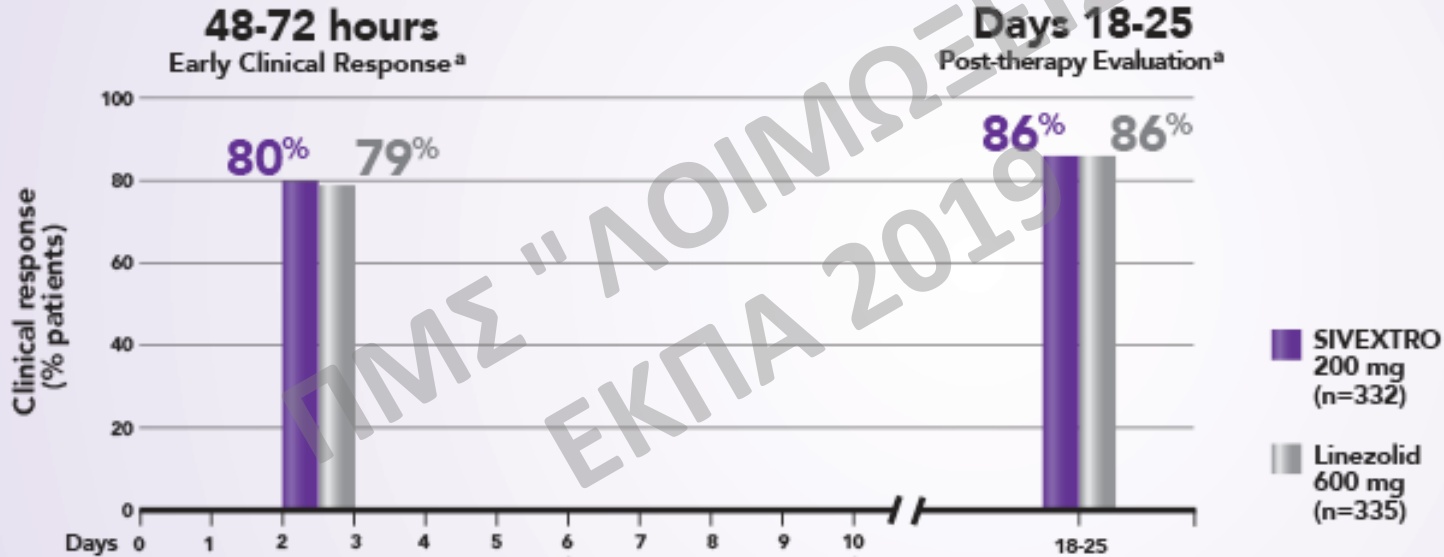
ESTABLISH Results



ESTABLISH 1 TRIAL: all-oral therapy

Primary Endpoint

Secondary Endpoint



**Table 6.** Patients With Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) in the Safety Analysis Set^a

Preferred Term	No. (%) of Patients ^b	
	Tedizolid Phosphate (n = 331)	Linezolid (n = 335)
≥1 TEAE	135 (40.8)	145 (43.3)
≥1 Serious TEAE	5 (1.5)	4 (1.2)
Death	1 (0.3)	0
Discontinuation due to TEAE	2 (0.6)	2 (0.6)
Most commonly reported TEAE ^c		
Nausea	28 (8.5)	45 (13.4)
Headache	21 (6.3)	17 (5.1)
Diarrhea	15 (4.5)	18 (5.4)
Abscess	14 (4.2)	8 (2.4)
Abscess limb	12 (3.6)	10 (3.0)
Vomiting	9 (2.7)	20 (6.0)
Cellulitis	8 (2.4)	8 (2.4)
Dizziness	8 (2.4)	7 (2.1)
Pruritus	3 (0.9)	8 (2.4)
Dyspepsia	2 (0.6)	7 (2.1)

^aPatients reporting a particular adverse event more than once are counted only once by preferred term.

^bPercentages were calculated as $100 \times (\text{number of patients}/\text{total number})$.

^cIn either treatment group, 2% or more reported 1 of these adverse events.

Ποιο είναι το αποτελεσματικότερο αντιβιοτικό για λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων;

informa
healthcare

CMRO

Current Medical Research & Opinion
www.cromjournals.com

Just Accepted by *Current Medical Research & Opinion*

Original Article

Comparative efficacy of antibiotics for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): a systematic review and network meta-analysis

H Thom, JC Thompson, DA Scott, N Halfpenny, K Sulham, GR Corey

doi: 10.1185/03007995.2015.1058248

 **PLOS** | ONE

RESEARCH ARTICLE

Comparative efficacy and safety of antibiotics used to treat acute bacterial skin and skin structure infections: Results of a network meta-analysis

Julian F. Guest^{1,2*}, Jaime Esteban³, Anton G. Manganelli⁴, Andrea Novelli⁵,
Giuliano Rizzardini^{6,7}, Miquel Serra⁴

Infectious Diseases (2017) 17:39
179-016-2100-3

BMC Infectious Diseases



Current Medical Research and Opinion

ISSN: 0300-7995 (Print) 1473-4877 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/icmo20>

Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections

J. Floris S. Logman, Jennifer Stephens, Bart Heeg, Seema Haider, Joseph Cappelleri, Dilip Nathwani, Alan Tice & Ben A. van Hout

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Systematic review and network meta-analysis of tedizolid for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections caused by MRSA

Rachael McCool^{1*}, Ian M. Gould², Jacqui Eales¹, Teresa Barata³, Mick Arber¹, Kelly Fleetwood³, Julie Glanville¹ and Teresa L. Kauf⁴

Σύγκριση αντιβιοτικών για ABSSSI



- Logman (2010): 14 μελέτες
 - The results highlighted **higher success rates for linezolid and newer glycopeptides (e.g., dalbavancin and telavancin) compared with vancomycin**. Specifically, reported pooled success rates were 84.4% for linezolid, 87.7% for dalbavancin, 83.5% for telavancin, and 74.7% for vancomycin
- Thom (2015): 52 μελέτες
 - The results suggest **equivalence of clinical efficacy between vancomycin, daptomycin, linezolid, and novel antimicrobial agents** including oritavancin for the treatment of ABSSSI at TOC.
- McCool (2017): 15 μελέτες - Network Meta-analysis
 - **Tedizolid was superior to vancomycin for clinical response at EOT and PTE**. There was no evidence of a difference between tedizolid and other comparators and no evidence of a difference between tedizolid and all comparators when evaluating discontinuation due to AEs.
- Guest (2017): 17 μελέτες – Network Meta-analysis
 - The NMA showed that irrespective of patient subgroup, **the likelihood of clinical and microbiological success with dalbavancin was statistically similar to the comparators studied**. No statistically significant differences were observed between dalbavancin and any of the comparators in the discontinuation rate due to AEs/SAEs.



ΠΜΣ "ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ"
ΕΚΠΑ 2019

ΜΗ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΜΕΝΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΕΝΑΝΤΙ GRAM(+)

Delafloxacin



- Φθοριοκινολόνη με δράση έναντι Gram(+) μικροοργανισμών και παθογόνων του αναπνευστικού
 - Ανιοντικό μόριο: αναμένεται αυξημένη δραστηριότητα σε όξινο περιβάλλον (αποστήματα, βιοϋμένια, ενδοκυττάρια)
- Πολύ χαμηλές MIC έναντι των πνευμονιοκόκκων
 - Συγκριτικά υψηλότερες σε στελέχη με αντοχή στη levofloxacin αλλά στα όρια ευαισθησίας
- Χαμηλές MIC έναντι *Staph aureus*
 - Συγκριτικά υψηλότερες σε στελέχη MRSA αλλά στα όρια ευαισθησίας
 - Διασταυρούμενη αντοχή με moxifloxacin
- Gram (-) φάσμα παρόμοιο με της levofloxacin – πλήρως διασταυρούμενη αντοχή
 - Χαμηλότερες MIC από τη Levofloxacin σε όξινο περιβάλλον
 - *Pseudomonas* MIC50/90: παρόμοιο με τις αντιψευδομοναδικές κινολόνες

Delafloxacin



- Δύο κλινικές μελέτης φάσης 3 (PROCEED 1 & 2): η delafloxacin έδειξε μη κατωτερότητα έναντι vancomycin + aztreonam για τη θεραπεία ABSSSI
- Εγκρίθηκε από τον FDA (Ιούλιος 2017) για τη θεραπεία σοβαρών ABSSSI
 - Συνιστάται μόνο όταν υπάρχει απόδειξη ή ισχυρές ενδείξεις για τη βακτηριακή αιτιολογία του κλινικού συνδρόμου
 - Από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση
 - Εκκρεμεί η έγκριση του EMA
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Στις κλινικές μελέτες ΔΕΝ διαπιστώθηκε παράταση QT ούτε φωτοευαισθησία
- Πιθανές χρήσεις εκτός ενδείξεων
 - Πολυμικροβιακές λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων (διαβητικό πόδι)
 - Συνέχιση θεραπείας (pro) σε βακτηριαιμίες.
 - Λοιμώξεις κατωτέρου αναπνευστικού

Iclaprim



- Αναστολέας διυδροφυλλικής αναγωγής
- Βακτηριοκτόνο έναντι Gram(+) παθογόνων: MRSA, β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος.
 - Μη δραστική έναντι *E. faecium*
- Κλινικές μελέτες φάσης 3 (ASSIST 1 & 2): μονοθεραπεία vs Linezolid για ABSSSI
 - Τα αποτελέσματα δεν έχουν δημοσιευθεί
- Τρέχουσες κλινικές μελέτες φάσεως III (REVIVE 1 & 2)
 - Αξιολόγηση μη κατωτερότητας vs vancomycin για ABSSSI
- Σχεδιάζεται μελέτη για τη θεραπεία της HAP (INSPIRE)
- Αίτηση αδειοδότησης από τον FDA

Nemonoxacin



- Μη φθοριομένη κινολόνη
- Εγκεκριμένη για θεραπεία πνευμονίας της κοινότητας στην Ταϊwan και την Κίνα.
- Δραστική έναντι MRSA, CoN Staphylococci, β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος.
 - Μη δραστική έναντι E. faecium
- FDA: Χαρακτηρίστηκε QIDP (Qualified Infectious Disease Product) και μπήκε σε διαδικασία ταχείας αξιολόγησης για πνευμονία της κοινότητας και ABSSSI.



Lefamulin



- Ημισυνθετική pleuromutilin: η κατηγορία αυτή χρησιμοποιείται από τη δεκαετία του 1950 στην κτηνιατρική.
- Αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση μέσω δέσμευσης της υπομονάδας 50S των ριβοσωμάτων
- Δραστική έναντι MRSA, VRE και μη ευαίσθητου στην πενικιλίνη *S. pneumoniae*
- In vitro activity έναντι *Legionella pneumophila*, *C. pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*.
- Η lefamulin έχει μικρότερες MICs για μη ευαίσθητα στη vancomycin στελέχη *E. faecium* συγκριτικά με τα ευαίσθητα στη vancomycin στελέχη.
- Δύο μελέτες φάσεως 3 υπό εξέλιξη για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας vs moxifloxacin ± linezolid (LEAP 1 and 2: NCT02559310, NCT02813694).

Άλλα αντιβιοτικά



- Brilacidin: μη πεπτιδικός μιμητής αμυντινών (defensins – κατιονικά αντιμικροβιακά πεπτίδια). Δράση έναντι *Staph aureus*
- Gepotidacin: Νεος αναστολέας βακτηριακής τοποϊσομεράσης II. Δραστική έναντι gram(+) και gram(-) κόκκων
 - Κλινικές μελέτες φάσεως 2 για τη θεραπεία της γονόρροιας και ABSSSI

Pew Charitable Trust


[TOPICS](#)
[PROJECTS](#)
[FEATURES](#)
[ABOUT](#)
[GET INVOLVED](#)
[SEARCH](#)


Antibiotics Currently in Global Clinical Development

[Downloads](#) ↓

[Share](#) ↑

Drug name	Development phase ²	Company	Drug class	Target	Expected activity against resistant Gram-negative ESKAPE pathogens? ³	Expected activity against CDC urgent or WHO critical threat pathogen? ⁴
Xerava (eravacycline)	Approved Aug. 27, 2018 (U.S. FDA)	Tetraphase Pharmaceuticals Inc.	Tetracycline	30S subunit of bacterial ribosome	Yes	Possibly (CRE, CRAB)
+ Potential indication(s) ⁵						
Zemdri (plazomicin)	Approved June 26, 2018 (U.S. FDA)	Achaogen Inc.	Aminoglycoside	30S subunit of bacterial ribosome	Yes	Yes (CRE)
+ Potential indication(s) ⁵						
Nuzyra (Omadacycline)	Approved Oct. 2, 2018 (U.S. FDA)	Paratek Pharmaceuticals Inc.	Tetracycline	30S subunit of bacterial ribosome	Yes	No
+ Potential indication(s) ⁵						
Iclaprim	New drug application submitted for acute bacterial skin and skin structure infections (U.S. FDA)	Mottif Bio PLC	2,4-diaminopyrimidine	Dihydrofolate reductase	No	No
+ Potential indication(s) ⁵						
Lascufloxacin (KRP-AM1977)⁹	New drug application submitted for community-acquired bacterial pneumonia (Japan PMDA)	Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.	Fluoroquinolone	Bacterial type II topoisomerase	No	No
+ Potential indication(s) ⁵						

