

1837
2017
ΧΡΟΝΙΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

Β-λακταμικά αντιβιοτικά για λοιμώξεις της κοινότητας

Νικόλαος Ι. Αντωνάκος
Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών -
Ιατρική Σχολή

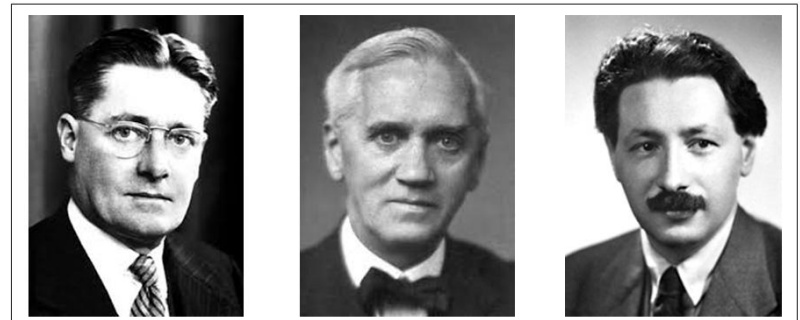


Ορισμένες από τις μεγαλύτερες ανακαλύψεις προέκυψαν τυχαία...





Προς όφελος όλης της ανθρωπότητας...

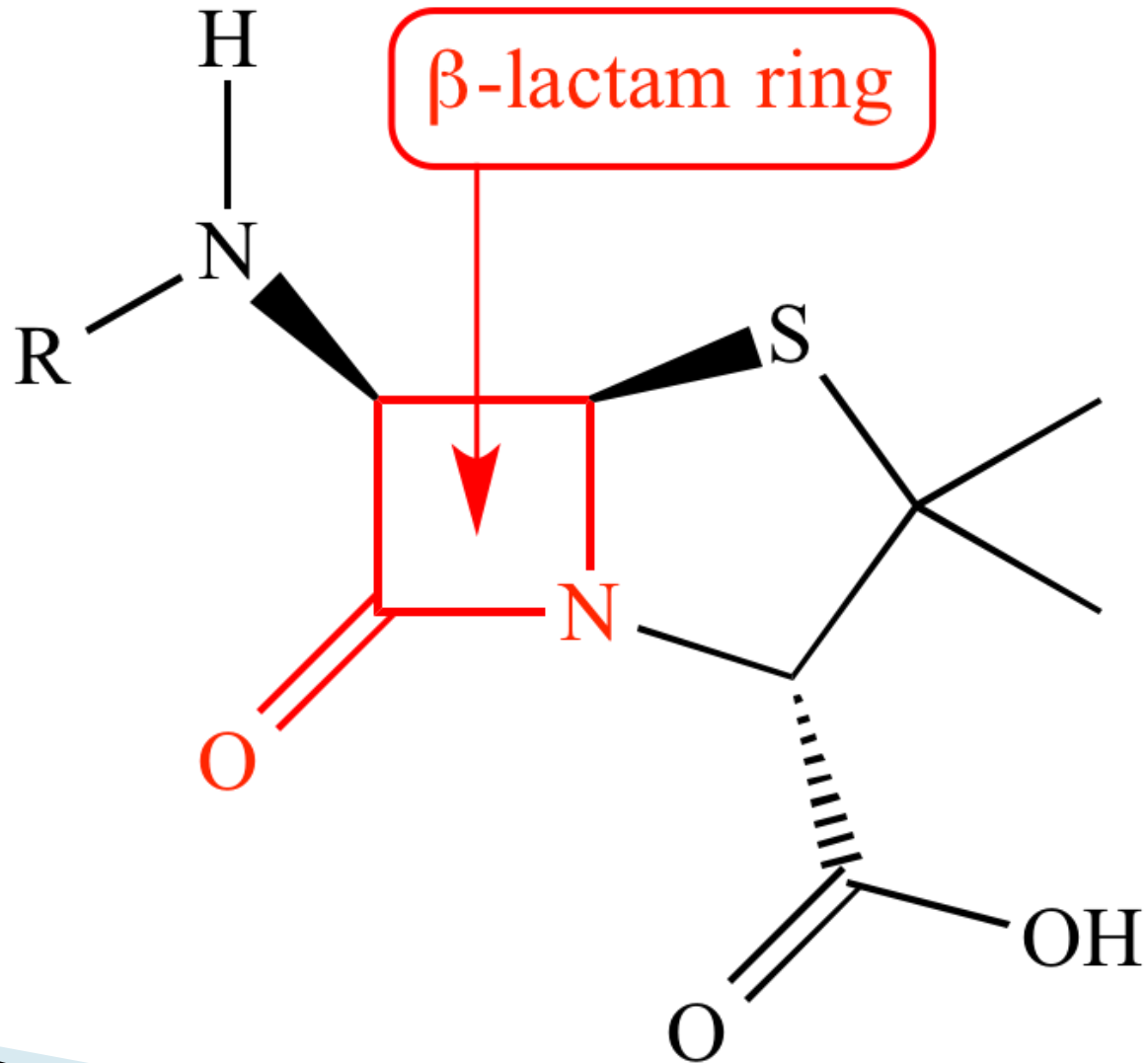


Sir Howard Florey

Sir Alexander Fleming

Ernst Boris Chain

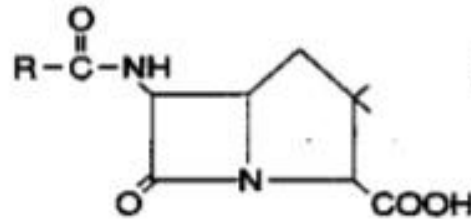




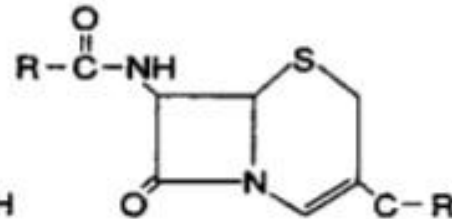


Beta-Lactam Structure

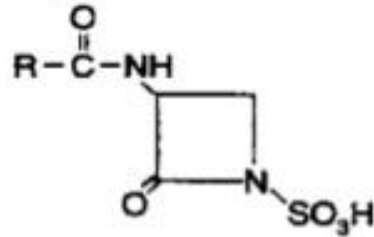
Penicillins



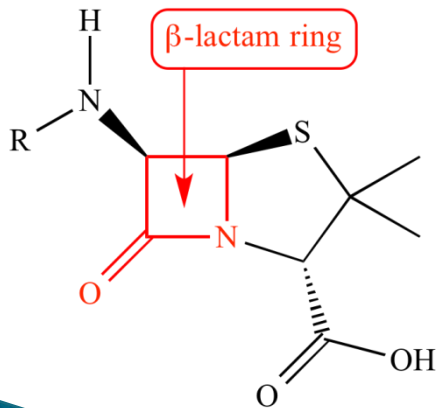
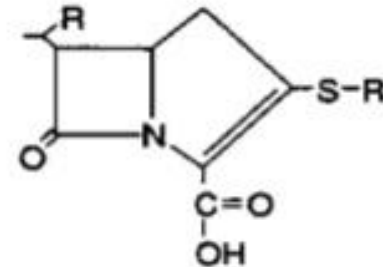
Cephalosporins



Monobactams



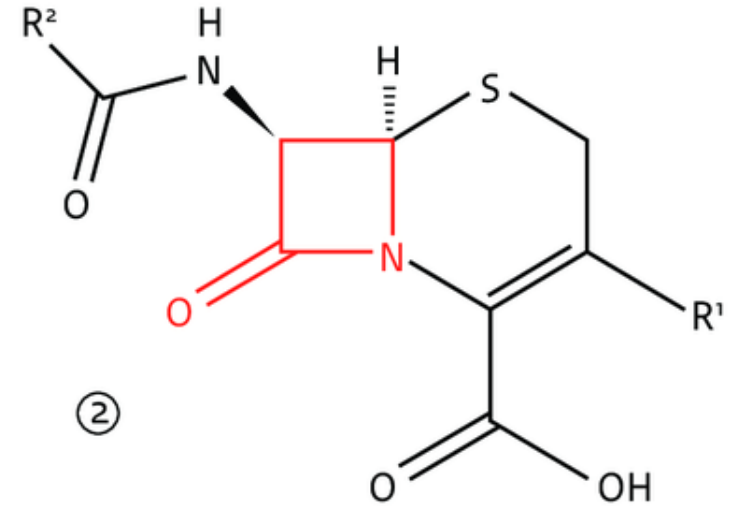
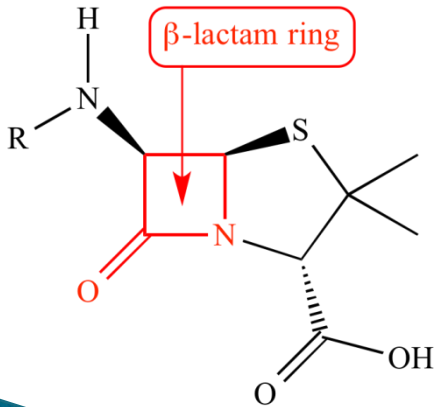
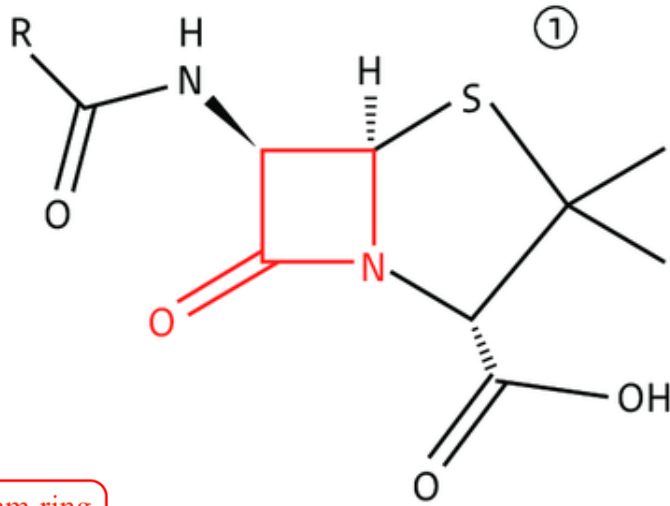
Carbapenems





Penicillin

Cefalosporin

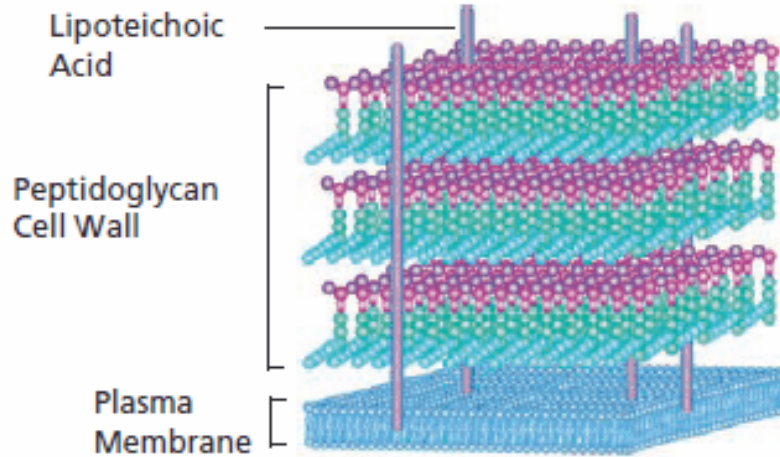




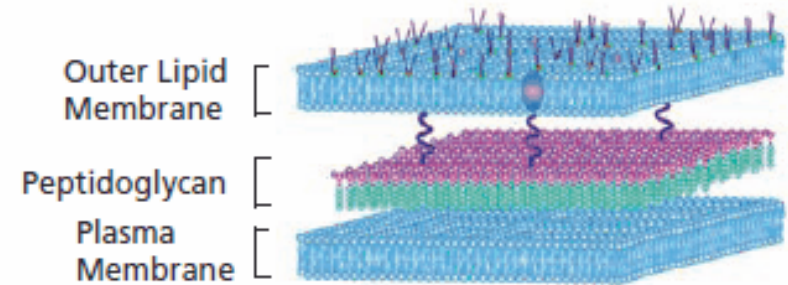
Μηχανισμός δράσης

Merck BioFiles 2006
www.onlinebiologynotes.com

Gram-Positive Bacterial Cell Wall

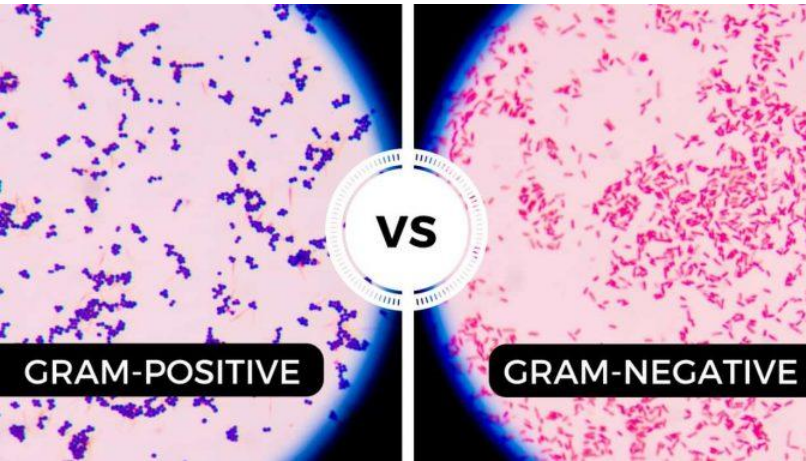
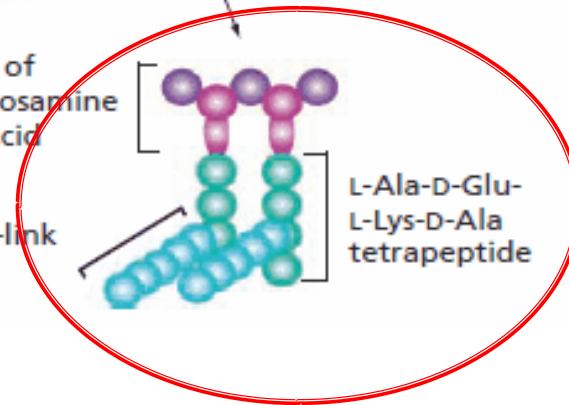


Gram-Negative Bacterial Cell Wall



Alternating copolymer of $\beta(1 \rightarrow 4)$ -N-acetyl-D-glucosamine and N-acetylmuramic acid

Pentaglycine cross-link

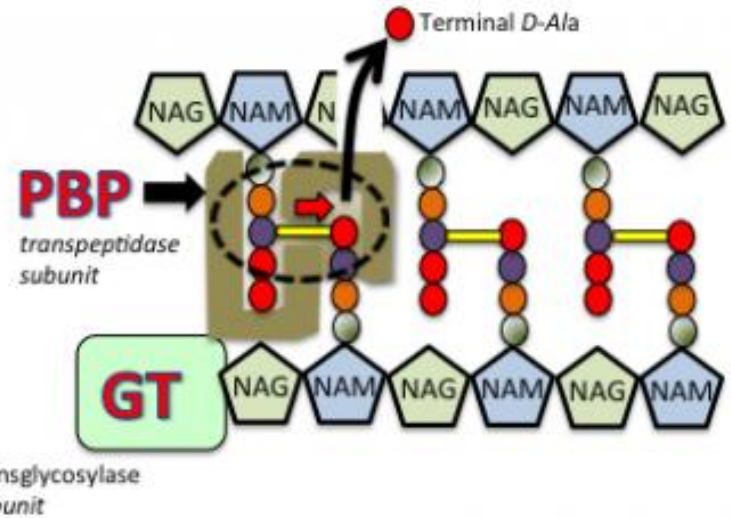




β -lactam mechanism of action

<http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki>

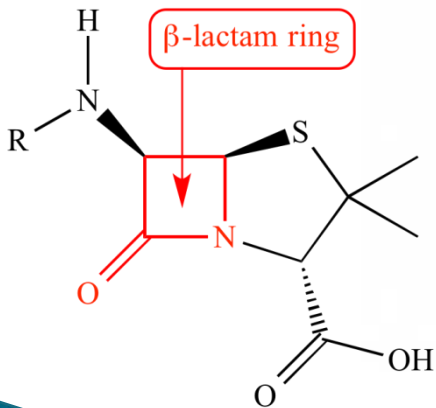
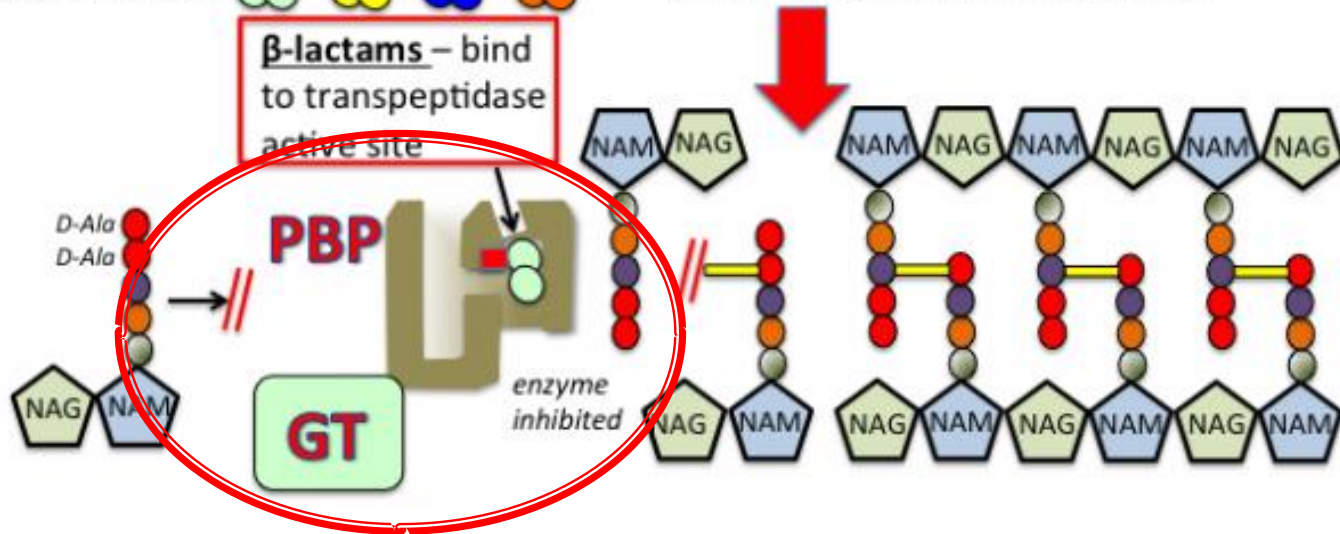
ABX-free
Cell Wall
Synthesis



D-Ala-D-Ala structural mimics: Pen Ceph Mono Carba

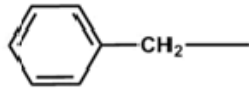
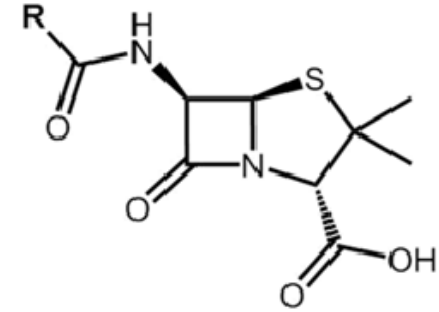
β -lactams – bind to transpeptidase active site

Block of transpeptidase activity interrupts cross-linking & cell wall synthesis

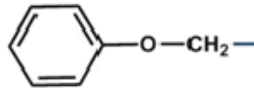




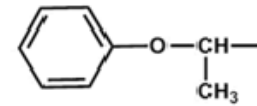
Penicillins



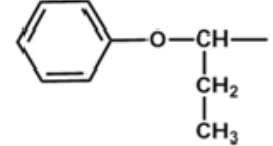
Penicillin G



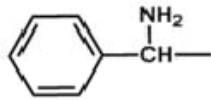
Penicillin V



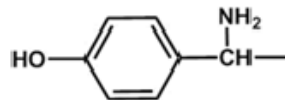
Phenethicillin



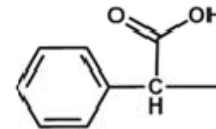
Propacillin



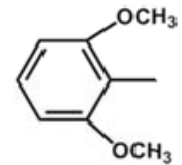
Ampicillin



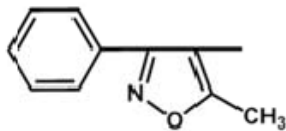
Amoxicillin



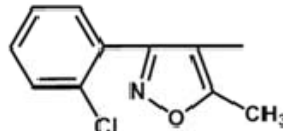
Carbenicillin



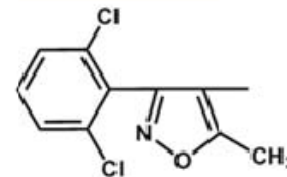
Methicillin



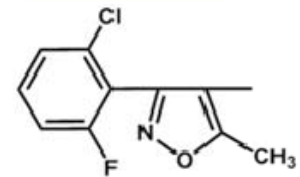
Oxacillin



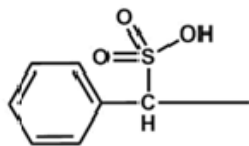
Cloxacillin



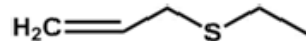
Dicloxacillin



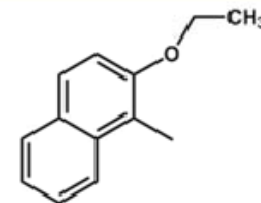
Flucloxacillin



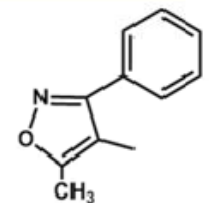
Sulbenacillin



Penicillin O



Nafcillin



Oxacillin



Ταξινόμηση Πενικιλινών

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Poulakou G. et al, *Ann Transl Med* 2018;6(21):423

Βενζυλοπενικιλίνη (Πενικιλίνη G)	Νατριούχος (ή καλιούχος) βενζυλοπενικιλίνη, Προκαΐνική Βενζυλοπενικιλίνη
Φαινοξυπενικιλίνες (Οξεάντοχες)	Φαινοξυμεθιλική πενικιλίνη (Πενικιλίνη V), Φαινεθικιλίνη
Αμινοπενικιλίνες	Αμπικιλίνη, Αμοξυκιλλίνη, Εστέρες αμπικιλίνης (ετακιλλίνη, μπαμπικιλίνη, πιβ-αμπικιλίνη, ταλαμπικιλίνη)
Καρβοξυπενικιλίνες	Τικαρκιλλίνη, Καρμπενικιλίνη, Ινδανυλο-καρμπενικιλίνη
Ακυλαμινοπενικιλίνες (Ουρεΐδοπενικιλίνες)	Πιπερακιλλίνη, Αζλοκιλλίνη, Μεζλοκιλλίνη
Πενικιλινασοάντοχες (Αντισταφυλοκοκκικές)	Οξακιλλίνη, Κλοξακιλλίνη, Δικλοξακιλλίνη, Φλουκλοξακιλλίνη, Ναφκιλλίνη, Μεθικιλίνη
Μεκιλλινάμη (και εστέρες)	Μεκιλλινάμη, Πιβ-μεκιλλινάμη
Αναστολείς β-λακταμασών	Κλαβουλανικό οξύ, Σουλμπακτάμη, Ταζομπακτάμη, Αβιμπακτάμη, Βαμπορβακτάμη, Ρελεμπακτάμη

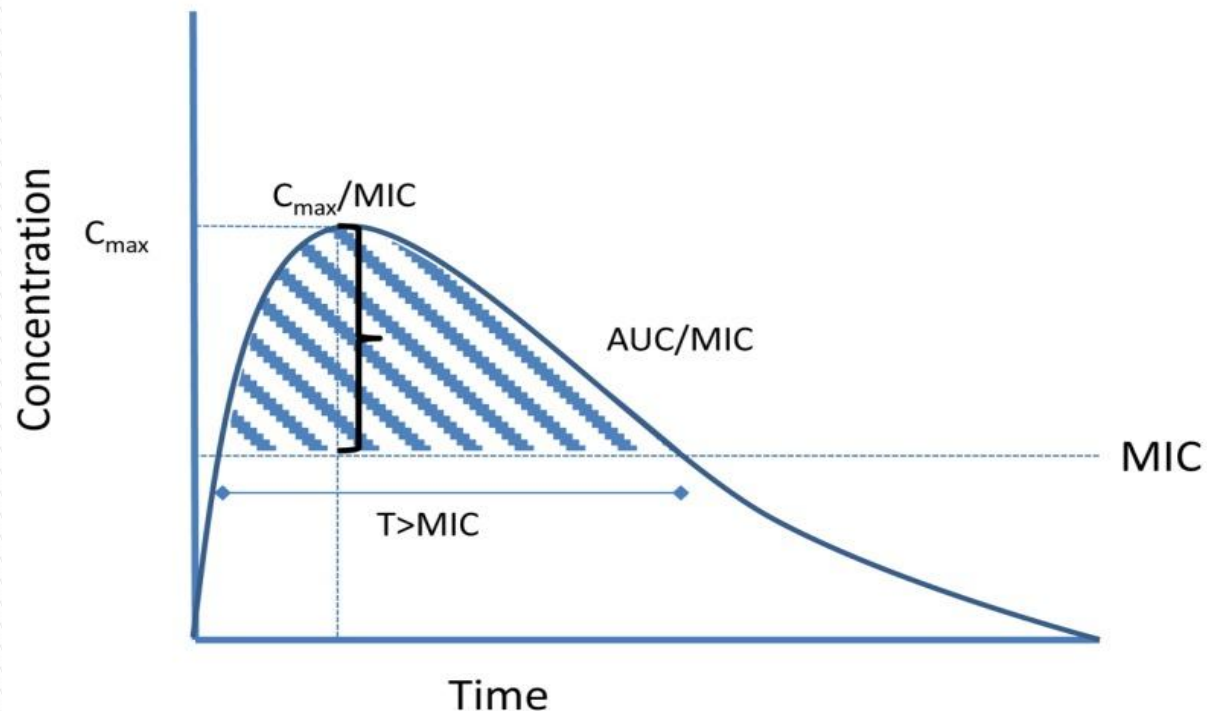


Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

- ▶ Κρυσταλλική Πενικιλίνη G: $T_{1/2} = 30$ min
- ▶ Βενζαθινική Πενικιλίνη G: IM χορήγηση – παρατεταμένη δράση
- ▶ Πενικιλίνη V: $T_{1/2} = 30$ min, βέλτιστη απορρόφηση με κενό στομάχο

Χρονοεξαρτώμενη δράση (time dependent)
Απουσία post antibiotic effect



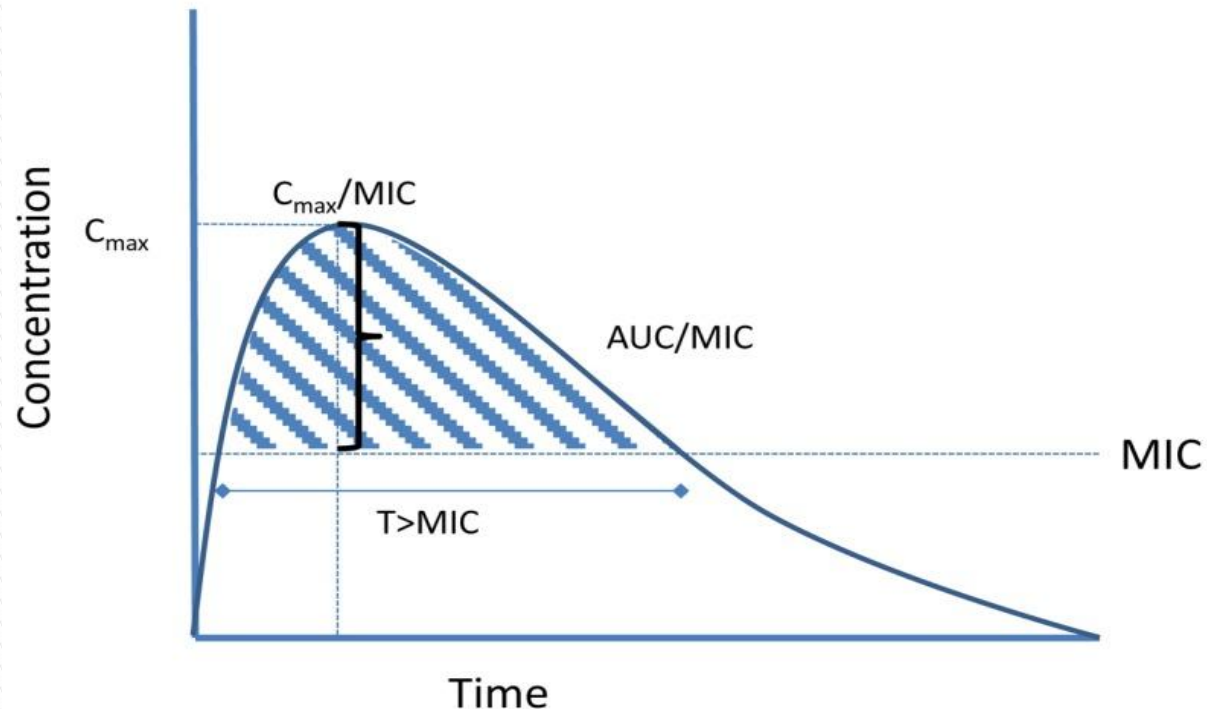


Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

- ▶ Νεφρική (κυρίως) απέκκριση (Πενικιλίνη G: 70% εντός 6 ωρών)
- ▶ Επαρκείς συγκεντρώσεις σε αρθρικό, ασκитικό, πλευριτικό υγρό
- ▶ ΕΝΥ: Μόνο επί φλεγμαινουσών μηνίγγων
- ▶ Πτωχή συγκέντρωση σε πολυμορφοπύρηνα & μακροφάγα

Χρονοεξαρτώμε
νη δράση (time
dependent)
Απουσία post
antibiotic effect





Αντιμικροβιακό φάσμα Πενικιλινών

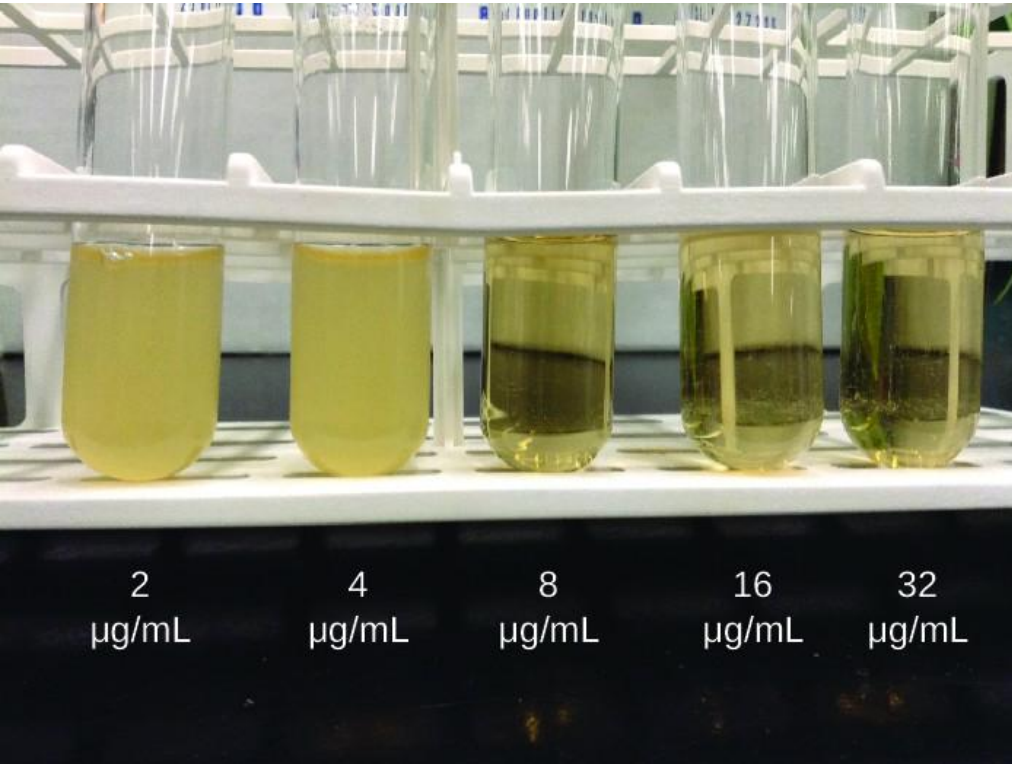
Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

**Βενζυλοπενικιλίνη
(Πενικιλίνη G) &
Φαινοξυ-μεθυλο-
πενικιλίνη
(Πενικιλίνη V)**

- Στρεπτόκοκκοι: β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι ομάδας A (GABHS), ομάδας B (λιγότερο ευαίσθητοι), ομάδων C, G, F (συνήθως ευαίσθητοι).
- *Streptococcus pneumoniae* (πνευμονιόκοκκος)
- *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*
- Αναερόβια σπορογόνα βακτήρια: *Clostridium spp* (*C.perfringens*, *C.botulinum*, *C.tetani*, *C.dificille*, *C.septicum*)
- Αναερόβια μη σπορογόνα βακτήρια: *Actinomyces spp*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium spp*, *Eubacterium spp*
- Gram-αρνητικοί κόκκοι: *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*
- Σπειροχαίτες (πχ *Treponema pallidum*), Λεπτόσπειρες, Μπορέλιες
- *Cardobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*



Έλεγχος ευαισθησίας αντιμικροβιακών





ΠΟΣΟΣΤΑ ΜΗ-ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΑΠΟΜΟΝΩΘΕΝΤΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΑΠΟ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΙΚΗ ΦΟΡΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟ 2010 ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΕΤΟΣ 2004

Πουλάκου Γ και Συν. Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2011

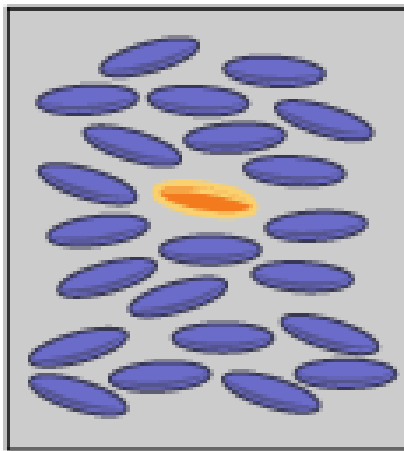
	2004	2010
Πενικιλίνη	34,7/3,9%*	0,3%*
Αμοξυκιλλίνη	-	0,0%
Ερυθρομυκίνη	33,5%	21,4%
Κεφουροξίμη (oral)	25,1%	1,5%
Τετρακυκλίνη	26,4%	12,4%
Κοτριμοξαζόλη	44,2%	62,5%
Κεφτριαξόνη	1%	0%
Μοξιφλαξασίνη	0%	0%

* Νέα κριτήρια CLSI

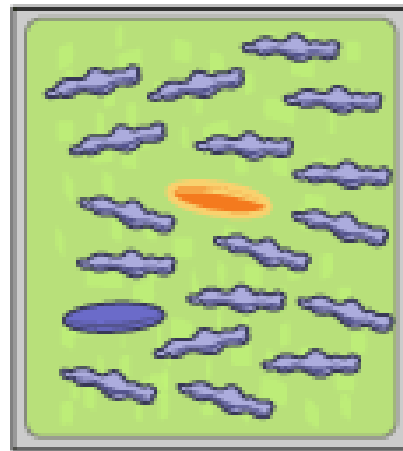


Ανάπτυξη αντοχής

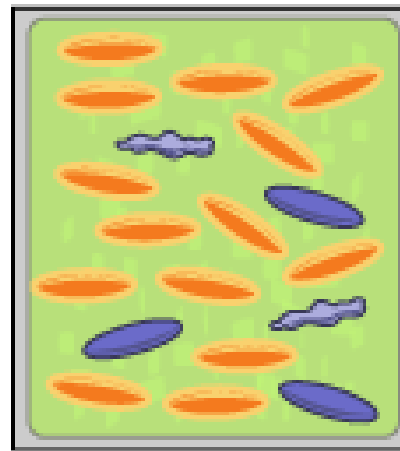
1
A bunch of bacteria,
including a resistant
variety...



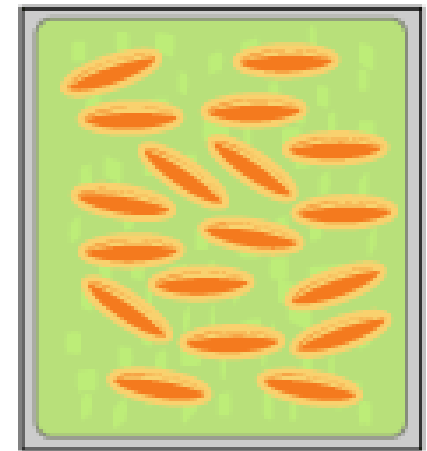
2
...get bathed in
antibiotics. Most
of the normal
bacteria die.



3
The resistant
bacteria multiply
and become more
common.



4
Eventually, the
entire infection
evolves into a
resistant strain.



 normal bacterium

 dead bacterium

 resistant bacterium

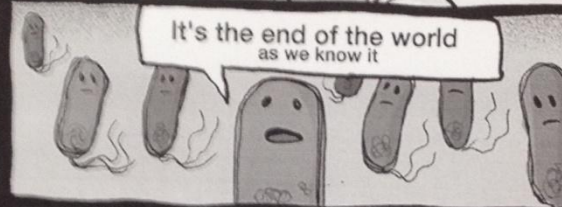


SELECTION

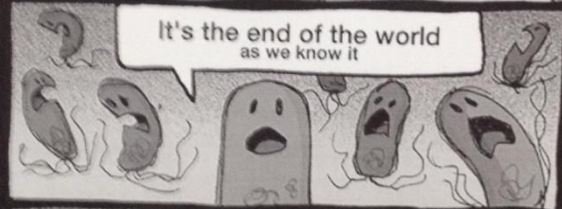
And now a drop
of ampicillin...



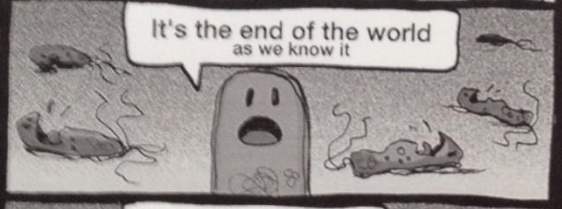
It's the end of the world
as we know it



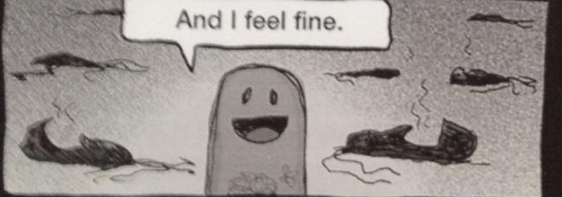
It's the end of the world
as we know it



It's the end of the world
as we know it



And I feel fine.



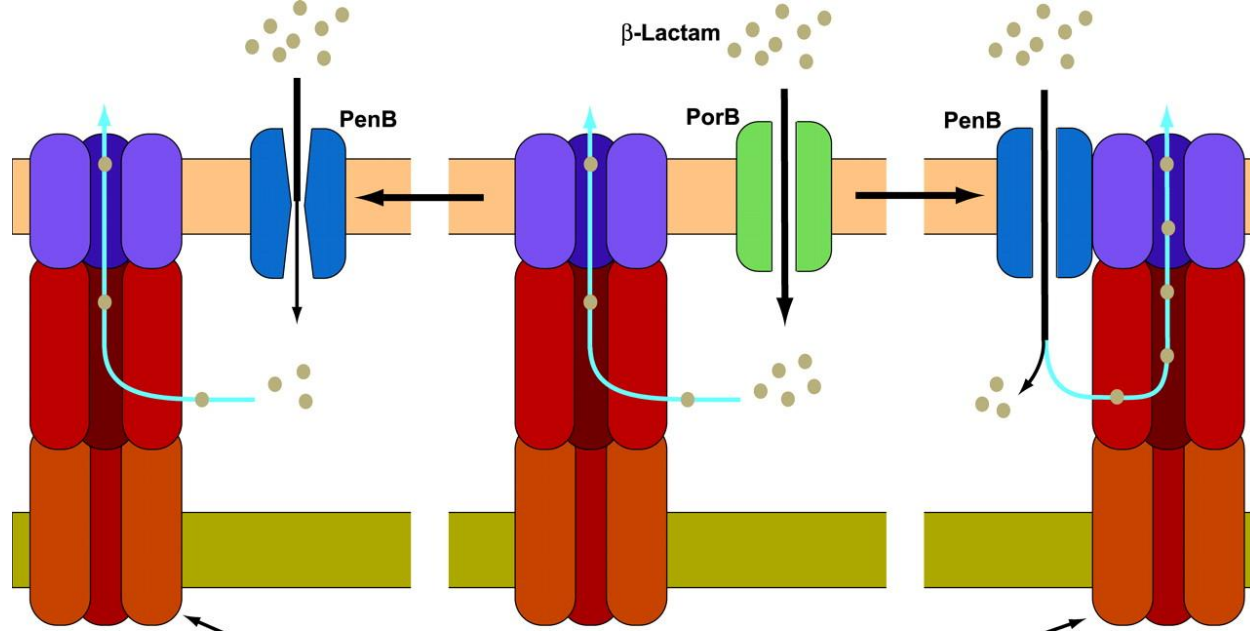
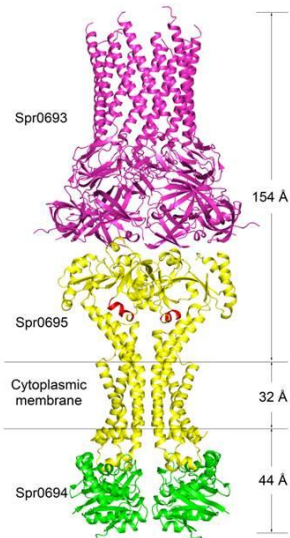
[facebook.com/pedromics](https://www.facebook.com/pedromics)





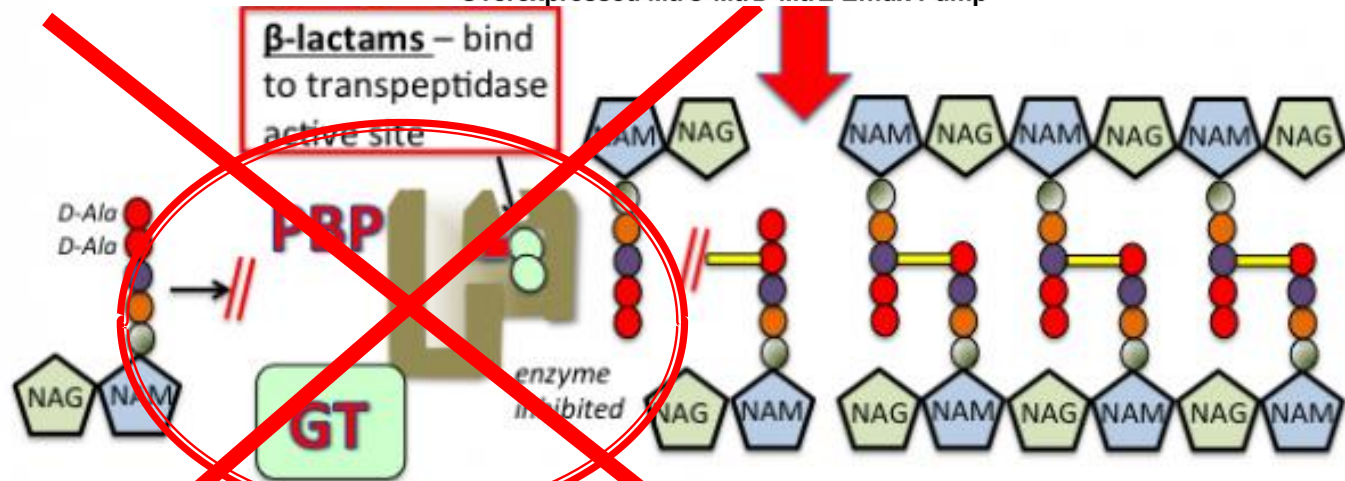
Μηχανισμοί αντοχής έναντι β-λακταμών

Ενζυμική αδρανοποίηση	Παραγωγή β-λακταμασών
Τροποποίηση στόχου	Τροποποίηση PBP _s → Παράκαμψη στόχου (γονίδιο <i>mecA</i> του <i>S.aureus</i>)
Μεταβολή εισόδου	<ul style="list-style-type: none">• Αντλίες ενεργητικής εκροής• Μειωμένη πρόσληψη (πορίνες)



D-Ala-D-Ala structural r

Overexpressed MtrC-MtrD-MtrE Efflux Pump



<http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki>

Shafer WM & Folster JP, *Journal of Bacteriology*, Apr. 2006, p. 2297



Αντισταφυλοκοκκικές Πενικιλίνες

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

- ▶ Μεθικιλίνη
- ▶ Οξακιλλίνη
- ▶ Κλοξακιλλίνη
- ▶ Δικλοξακιλλίνη
- ▶ Φλουκλοξακιλλίνη
- ▶ Ναφκιλλίνη

Δε συνίσταται η χρήση τους έναντι άλλων παθογόνων ακόμη και αν φέρονται ευαίσθητα

Λοιμώξεις από **MSSA** στελέχη *Staphylococcus*

- ▶ Λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων:
 - Θυλακίτιδα
 - Δοθιήνες & ψευδάνθρακας
 - Μολυσματικό κηρίο
 - Κυτταρίτιδα
 - Μαστίτιδα
- ▶ Σύνδρομο τοξικής καταπληξίας
- ▶ Πνευμονία
- ▶ Αρθρίτιδα
- ▶ Οστεομυελίτιδα
- ▶ Βακτηριαμία
- ▶ Ενδοκαρδίτιδα



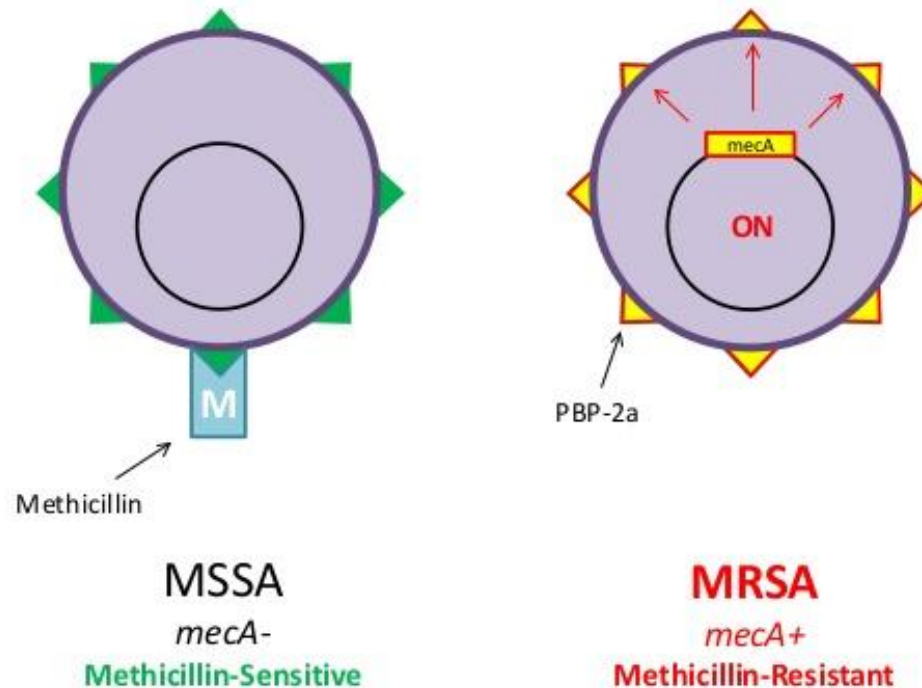
Staphylococcus aureus





Μηχανισμοί αντοχής έναντι β-λακταμών

mecA-encoded Methicillin Resistance



Staphylococcus aureus MRSA είναι εξ'ορισμού
ανθεκτικός σε ΟΛΕΣ τις β-λακτάμες!
(Μια μοναδική εξαίρεση...)



Staphylococcus aureus

MRSA



S. aureus
Results from all hospitals
Blood isolates
(July - December 2018)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	% NS	% R	% I	Isolates Tested	% NS	% R	% I	Isolates Tested	% NS	% R	% I
Penicillin G	171	76,6	76,6	0,0	25	76,0	76,0	0,0	17	64,7	64,7	0,0
Oxacillin	356	33,1	33,1	0,0	58	41,4	41,4	0,0	40	20,0	20,0	0,0



Αμινοπενικιλίνες

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

- ▶ Αμπικιλίνη
- ▶ Αμοξυκιλλίνη

Καλή δραστηριότητα
έναντι Gram (-)
βακτηρίων

ΠΡΟΣΟΧΗ!

Υψηλά ποσοστά αντοχής
σε *E.coli*, *H.influenzae* και
Salmonella spp

ΑΠΟΦΥΓΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αντιμικροβιακό φάσμα

Ίδιο με της πενικιλίνης ΚΑΙ
ΕΠΙΠΛΕΟΝ:

- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Proteus mirabilis*
- ▶ *Enterococcus spp*
- ▶ *Salmonella spp*
- ▶ *Shigella spp*
- ▶ *Campylobacter spp*
- ▶ *Listeria monocytogenes*



Ελληνική πραγματικότητα



Escherichia coli
Outpatients from all hospitals
Isolates from urine cultures
(July - December 2018)

Drug	Outpatient Departments			
	Isolates tested	%NS	%R	%I
Ampicillin	5431	47,5	44,6	2,9
Ampicillin/Sulbactam	2701	33,7	20,8	12,9
Amoxicillin/Clavulanic acid	3821	17,3	6,6	10,6
Ticarcillin/Clavulanic acid	496	19,6	9,5	10,1
Piperacillin/Tazobactam	5192	4,1	2,0	2,2



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY FOR CHEMOTHERAPY



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ



ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΚΕΛΕΤΩΝ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΚΤΥΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

WHONET
Greece



σταματήστε
τη σήψη
σώστε
ζωές

Επιμέλεια έκδοσης

Ευάγγελος Ι. Παμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

Συντακτική επιτροπή

Σουζάνα Ανίσσoglou
Αναστασία Αντωνιάδου
Ελένη Αντωνιάδου
Απόστολος Αρμαγανίδης
Γλυκερία Βλαχογιάννη
Ελένη Γιαμαρέλλου
Γεώργιος Δημόπουλος
Δήμητρα Καββαθά
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Βασίλειος Κουλούρας

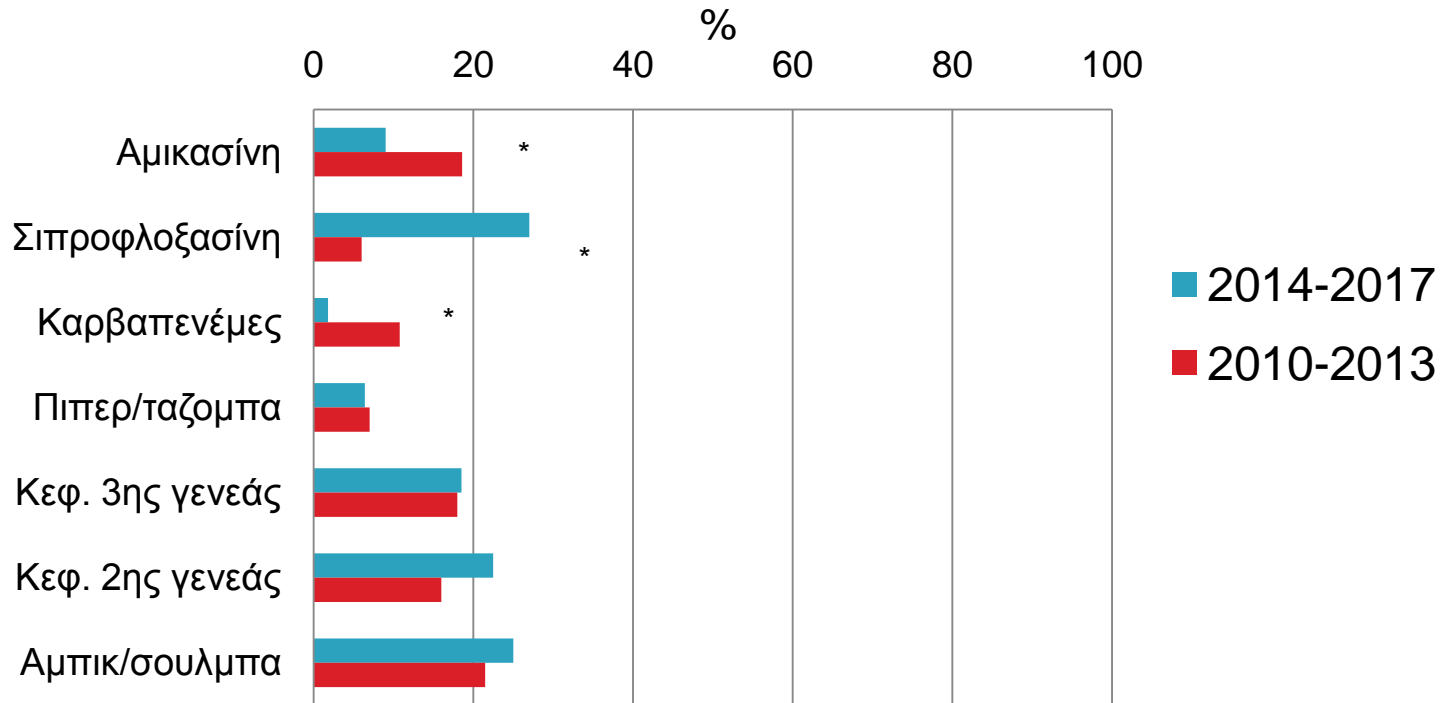
Αναστασία Κοτανίδου
Κωνσταντίνος Μανδραγός
Στυλιανός Ορφανός
Αντώνιος Παπαδόπουλος
Ιωάννης Πνευματικός
Αθανάσιος Πρεκατές
Χριστίνα Ρούτση
Κωνσταντίνος Τούτουζας
Ηρακλής Τσαγκάρης

ΑΘΗΝΑ 2017



Αντοχή (%) κυριότερων παθογόνων από καλλιέργειες ούρων σε ασθενείς με επεισόδιο σήψης που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ

Escherichia coli

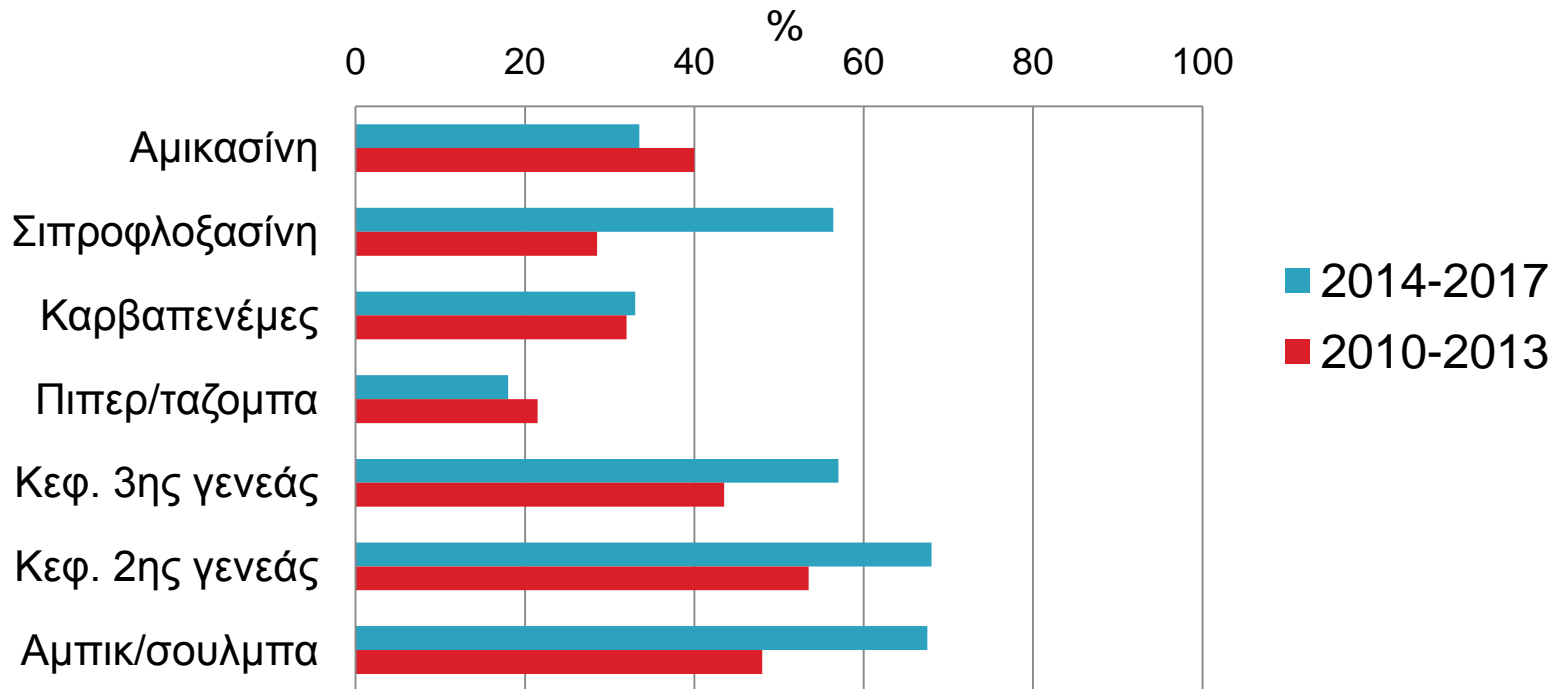


*στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο περιόδων καταγραφής



Αντοχή (%) κυριότερων παθογόνων από καλλιέργειες ούρων σε ασθενείς με επεισόδιο σήψης που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ

Klebsiella pneumoniae



Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο περιόδων καταγραφής



Αμινοπενικιλίνες

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

Ενδείξεις χορήγησης

- ▶ Λοιμώξεις ουροποιητικού (ευαίσθητα παθογόνα, αντιβιόγραμμα απαραίτητο)
- ▶ Λοιμώξεις από *Enterococcus faecalis*
- ▶ Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού
- ▶ Λοιμώξεις από *Listeria monocytogenes*
- ▶ Σπανιότερα έναντι *Haemophilus influenzae* και *Salmonella spp* (αντιβιόγραμμα απαραίτητο)

- ▶ Αμπικιλίνη: κακή P.O. απορρόφηση (30-40%), IV χορήγηση, $T_{1/2} = 90$ min
- ▶ Αμοξικιλίνη: άριστη P.O. απορρόφηση (60-90%), $T_{1/2} = 78$ min, ΟΧΙ δραστική in vivo έναντι *Shigella spp*

Συνήθεις συνδυασμοί με αναστολείς β-λακταμασών



Ταξινόμηση Αναστολέων

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Poulakou G. et al, *Ann Transl Med* 2018;6(21):423

Αναστολέας	Συνήθεις συνδυασμοί
Κλαβουλανικό οξύ	Αμοξυκιλλίνη, Τικαρκιλλίνη
Σουλμπακτάμη	Αμπικιλλίνη
Ταζομπακτάμη	Πιπερακιλλίνη, Κεφτολοζάνη
Αβιμπακτάμη	Κεφταζιδίμη
Βαμπορβακτάμη	Μεροπενέμη
Ρελεμπακτάμη	Ιμιπενέμη

*Μη Β-λακταμικοί αναστολείς



Συνδυασμοί με αναστολείς

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

Ε. Γιαμαρέλλου & Α. Πεφάνης, Προσέγγιση & Θεραπεία Λοιμώξεων στη Πρωτοβάθμια Περίθαλψη, ΕΟΦ 2018

Αμοξικιλίνη-Κλαβουλανικό οξύ

Ενδείξεις

- ▶ Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού (μέσου ωτός ή παραρρινίων, υποτροπιάζουσα φαρυγγοαμυγδαλίτιδα)
- ▶ Λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων (SSTIs) – ΠΡΟΣΟΧΗ: MSSA ή άλλα ευαίσθητα παθογόνα
- ▶ Λοιμώξεις ουροποιητικού (επιπλεγμένες ή επί αντοχής σε ενδεδειγμένη αγωγή πρώτης επιλογής)
- ▶ Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (χολοκυστίτιδα, εκκολπωματίτιδα)

PO χορήγηση: Διαθέσιμο ως 500/125 mg & 875/125 mg



Συνδυασμοί με αναστολείς

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

Ε. Γιαμαρέλλου & Α. Πεφάνης, Προσέγγιση & Θεραπεία Λοιμώξεων στη Πρωτοβάθμια Περίθαλψη, ΕΟΦ 2018

Metlay JP et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2019 Oct 1, Vol 200, Iss 7, pp e45

Αμπικιλλίνη-Σουλμπακτάμη

Ενδείξεις

- ▶ Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού ΕΠΙ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ Ή ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΥΠΟΨΙΑΣ ΕΙΣΡΟΦΗΣΗΣ
- ▶ Λοιμώξεις ουροποιητικού (επιπλεγμένες ή επί αντοχής σε ενδεδειγμένη αγωγή πρώτης επιλογής)
- ▶ Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (χολοκυστίτιδα, εκκολπωματίτιδα)

IV χορήγηση: Διαθέσιμο ως 1/0,5 gr & 2/1 gr



Συνδυασμοί με αναστολείς

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

Πλεονεκτήματα

- ▶ Διεύρυνση αντιμικροβιακού φάσματος έναντι στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες:
 - *Staphylococcus spp*
 - Πλασμιδιακές Gram (-) βακτηρίων (τύπος TEM):
Haemophilus spp, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp*
Enterobacteriaceae
- ▶ Ενίσχυση δραστηριότητας έναντι αναεροβίων

Μειονεκτήματα

- ▶ Λανθασμένη χρήση ή/και κατάχρηση από κλινικούς ιατρούς και κοινότητα





Συνδυασμοί με αναστολείς – Νοσοκομειακές Λοιμώξεις

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

Τικαρκιλίνη-Κλαβουλανικό οξύ

- ▶ Φάσμα παρόμοιο με τον συνδυασμό Αμπικιλίνη-Σουλμπακτάμη
- ▶ Ίδιες κλινικές εφαρμογές
- ▶ Μέτρια δράση έναντι *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ IV χορήγηση: Διαθέσιμο (...) ως 5/0,2 gr & 3/0,2 gr

Πιπερακιλίνη- Ταζομπακτάμη

- ▶ Σημαντική δράση έναντι *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ Αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων σε ανοσοκατεσταλμένους, βαρέως πάσχοντες οφειλόμενες σε πολυανθεκτικά παθογόνα
- ▶ IV χορήγηση: Διαθέσιμο ως 2/0,25 gr & 4/0,5 gr



Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με Πενικιλίνες – Β-λακτάμες

Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious Diseases, MOSBY 2010

Τοπικές	Πόνος, ευαισθησία στη θέση IM χορήγησης, κάσος κατά την IV χορήγηση
Υπερευαισθησία	<u>Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αναφυλακτικό shock, Τοξική επιδερμόλυση – σύνδρομο Stevens-Johnson</u>
Γαστρεντερικό	Διαρροϊκές κενώσεις, ναυτία, έμετοι, Γαστρεντερίτιδα/διάρροια λόγω προσβολής από <i>Clostridium difficile</i>
Αιμοποιητικό	Ηωσινοφιλία, λευκοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία, θρομβοκυττάρωση – θρομβοπενία, παράταση χρόνων πήξης, διαταραγμένη συγκόλληση αιμοπεταλίων
Ήπαρ	Άνοδος τιμών SGOT, SGPT, ALP, χολερυθρίνης, φαρμακευτική ηπατίτιδα
Νεφροί	Άνοδος τιμών ουρίας & κρεατινίνης, κυλινδρουρία – διάμεση νεφρίτιδα
Κεντρικό νευρικό σύστημα	Κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, σύγχυση, τρόμος, μυοκλονίες, επιληπτική κρίση, εγκεφαλοπάθεια





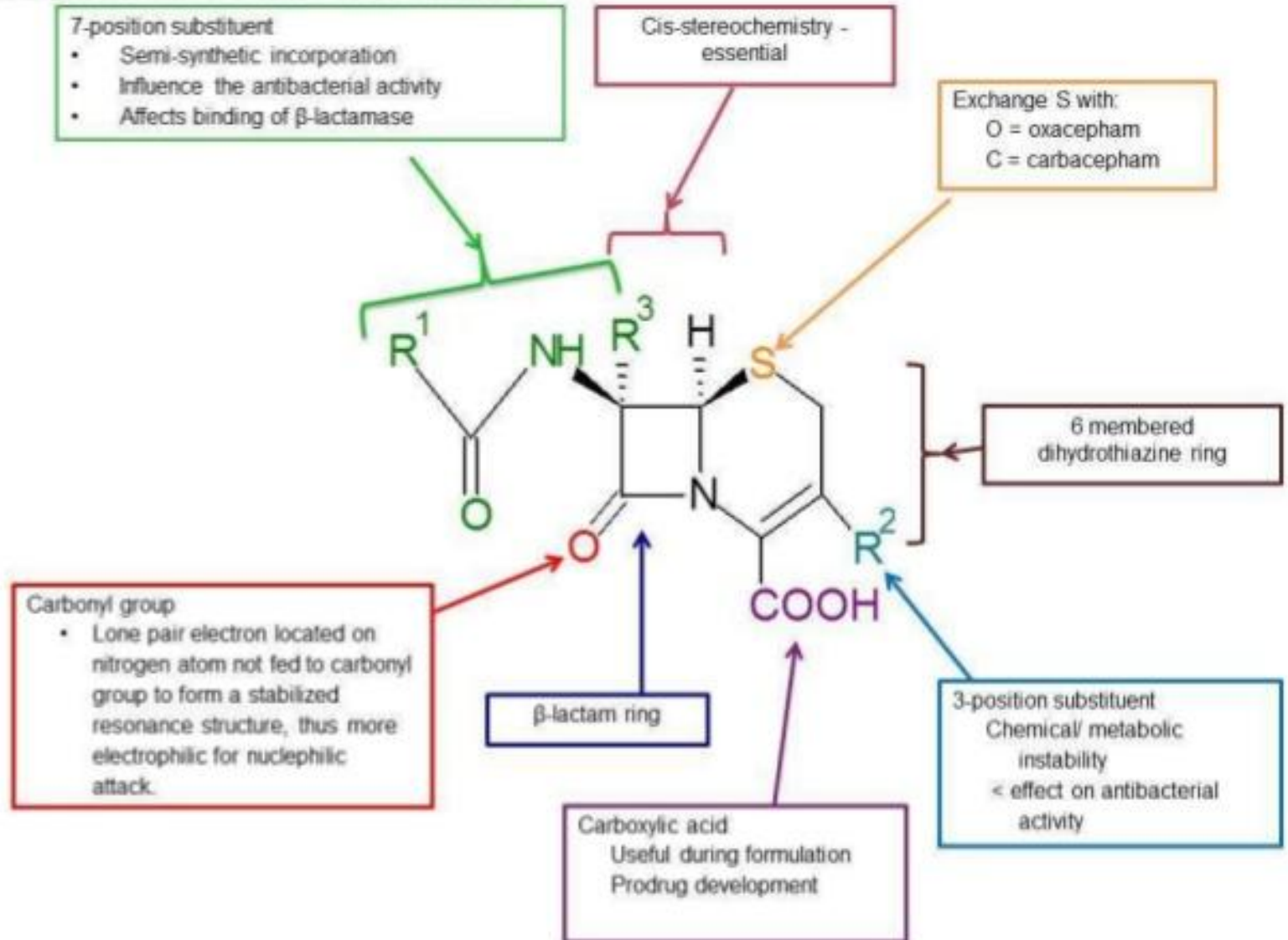
Κεφαλοσπορίνες





Κεφαλοσπορίνες

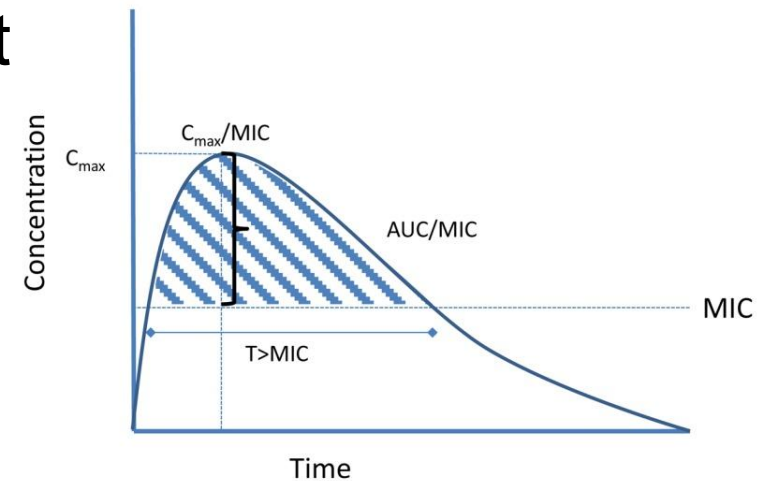
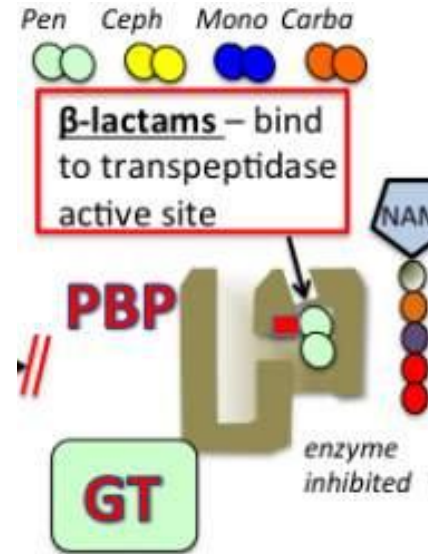
STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP OF CEPHALOSPORIN





Κεφαλοσπορίνες – Γενικά σημεία

- ▶ Δράση μέσω αναστολής σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος (σύνδεση με PBPs)
- ▶ Βακτηριοκτόνος δράση εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση (μέγιστη αν 4-5x MIC εκάστου μικροοργανισμού)
- ▶ Απουσία post-antibiotic effect





Κεφαλοσπορίνες

Α' ΓΕΝΕΑ

Β' ΓΕΝΕΑ

Γ' ΓΕΝΕΑ

Δ' ΓΕΝΕΑ

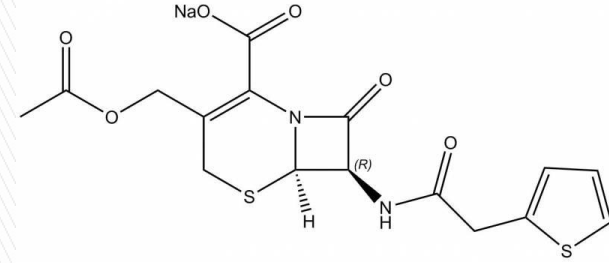
ΝΕΟΤΕΡΗ ΓΕΝΕΑ
(Ε;)





Κεφαλοσπορίνες Α' γενεάς

- ▶ Κεφαζολίνη
- ▶ Κεφραδίνη
- ▶ Κεφαδροξίλη
- ▶ Κεφαλεξίνη
- ▶ Κεφαλοθίνη
- ▶ Κεφαπιρίνη



CEFAZOLIN

Can work versus "PEcK" (Proteus, E. coli, Klebsiella)



Κεφαλοσπορίνες Α' γενεάς – Αντιμικροβιακό φάσμα

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Poulakou G. et al, *Ann Transl Med* 2018;6(21):423

Gram (+)

- ▶ *Streptococcus pneumoniae* (Ευαίσθητα στελέχη)
- ▶ *Streptococcus* β-αιμολυτικοί πρασινίζοντες
- ▶ *Staphylococcus aureus* MSSA

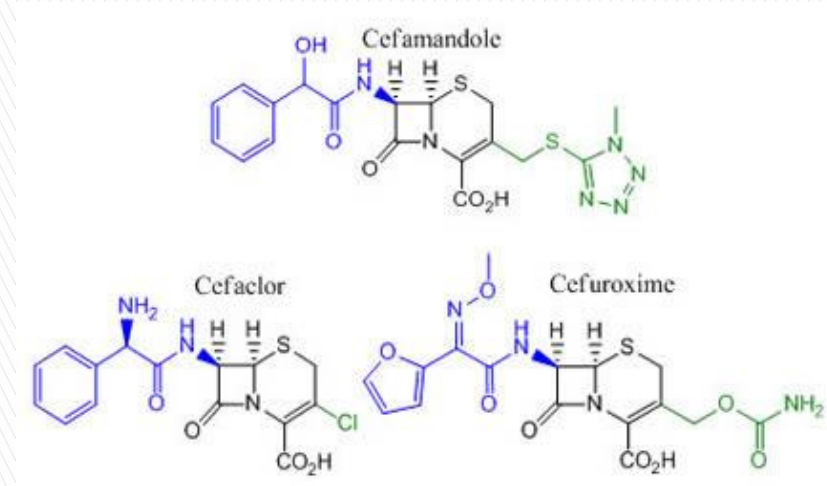
Gram (-)

- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Klebsiella* spp
- ▶ *Proteus mirabilis*
- ▶ *Salmonella* spp
- ▶ *Neisseria* spp



Κεφαλοσπορίνες Β' γενεάς

- ▶ Κεφακλόρη
- ▶ Κεφαμανδόλη
- ▶ Κεφοξιτίνη
- ▶ Κεφουροξίμη
- ▶ Κεφπροζίλη
- ▶ Κεφορανίδα
- ▶ Λορακαρμπέφη





Κεφαλοσπορίνες Β' γενεάς – Αντιμικροβιακό φάσμα

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Poulakou G. et al, *Ann Transl Med* 2018;6(21):423

Gram (+)

- ▶ *Streptococcus pneumoniae* (Ευαίσθητα στελέχη)
- ▶ *Streptococcus* β-αιμολυτικοί πρασινίζοντες
- ▶ *Staphylococcus aureus* MSSA

Gram (-)

- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Haemophilus* spp
- ▶ *Klebsiella* spp
- ▶ *Proteus mirabilis*
- ▶ *Salmonella* spp
- ▶ *Neisseria* spp
- ▶ *Serratia* spp
- ▶ *Enterobacter* spp



Κεφαλοσπορίνες Β' γενεάς – Ενδείξεις

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

Ε. Γιαμαρέλλου & Α. Πεφάνης, Προσέγγιση & Θεραπεία Λοιμώξεων στη Πρωτοβάθμια Περίθαλψη, ΕΟΦ 2018

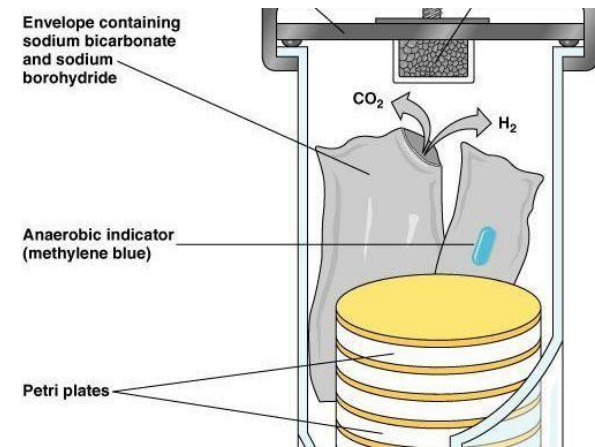
- ▶ Λοιμώξεις ουροποιητικού (ανώτερου και κατώτερου – πνευμονεφρίτιδα)
- ▶ Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού:
Παροξύνσεις ΧΑΠ
- ▶ ΟΧΙ χρήση για θεραπεία Πνευμονίας
- ▶ Λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων (SSTIs) από Gram (-) στελέχη ευαίσθητα (αλλά με αντοχή στις Κεφαλοσπορίνες Α' γενεάς)
- ▶ Βακτηραιμία από Gram (-) στελέχη ευαίσθητα



Κεφοξιτίνη

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Poulakou G. et al, *Ann Transl Med* 2018;6(21):423

- ▶ ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΑΝΑΕΡΟΒΙΩΝ
- ▶ Ένδειξη για μεικτές χειρουργικές λοιμώξεις κοιλίας και για διαβητικό πόδι
- ▶ Σπανιότερη χρήση: Πνευμονία από εισρόφηση
- ▶ Δραστική έναντι *Neisseria gonorrhoeae* – γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας

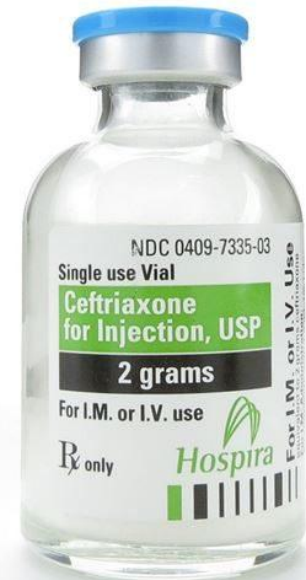




Κεφαλοσπορίνες Γ' γενεάς

- ▶ Κεφτριαξόνη
- ▶ Κεφοταξίμη
- ▶ Κεφταζιδίμη

- ❖ Κεφιξίμη
- ❖ Κεφτιντορένη
- ❖ Κεφποντοξίμη
- ❖ Κεφεταμέτη
- ❖ Κεφτιμπιουτένη

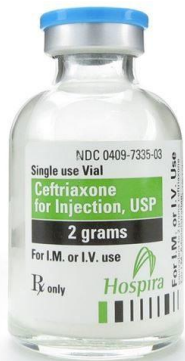




Κεφαλοσπορίνες Γ' γενεάς

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Poulakou G. et al, *Ann Transl Med* 2018;6(21):423

- ▶ Κεφτριαξόνη
- ▶ Κεφοταξίμη
- ▶ Κεφταζιδίμη



Ενδείξεις (Νοσοκομειακή αντιμετώπιση):

- ▶ Πνευμονία της κοινότητας
- ▶ Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα
- ▶ Λοιμώξεις από Gram (-) παθογόνα (πυελονεφρίτιδα, μικροβαιμία, ενδοκαρδίτιδα, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις)
- ▶ Νόσος Lyme (*Borrelia burgdorferi*)

Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (γονοκοκκική ουρηθρίτιδα): 250 mg IM ΑΠΑΞ



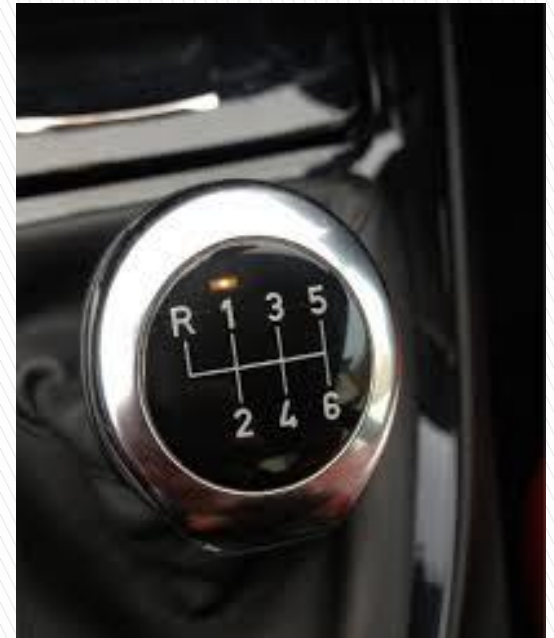
Κεφαλοσπορίνες – Τα «ισχυρά χαρτιά»

Κεφαλοσπορίνες Δ' γενεάς

Νεότερες Κεφαλοσπορίνες
(Ε' γενεάς;)

- ▶ Κεφιτίμη
- ▶ Κεφπιρόμη

Δράση έναντι
Pseudomonas aeruginosa
Αντιμετώπιση σοβαρών
λοιμώξεων σε
ανοσοκατεσταλμένους,
βαρέως πάσχοντες
οφειλόμενες σε
πολυανθεκτικά παθογόνα





Κεφαλοσπορίνες – Τα «ισχυρά χαρτιά»

Κεφαλοσπορίνες Δ' γενεάς

- ▶ Κεφιπίμη
- ▶ Κεφπιρόμη

Δράση έναντι
Pseudomonas aeruginosa
Αντιμετώπιση σοβαρών
λοιμώξεων σε
ανοσοκατεσταλμένους,
βαρέως πάσχοντες
οφειλόμενες σε
πολυανθεκτικά παθογόνα

Νεότερες Κεφαλοσπορίνες (Ε' γενεάς;)

- ▶ Κεφτολοζάνη/
Ταζομπακτάμη
- ▶ Κεφταρολίνη
- ▶ Κεφταζιδίμη/
Αβιμπακτάμη
- ▶ Cefiderocol
(«Σεφιδεροκόλη»);
Σιδηροφόρος
Κεφαλοσπορίνη



Κεφταρολίνη

Scott LJ. *Drugs* 2016 Nov;76:1659

Poulakou G. et al, *Ann Transl Med* 2018;6(21):423

- ▶ Δράση έναντι Gram (+): *Staphylococcus aureus* (και MRSA), *Streptococcus spp*
- ▶ Δράση έναντι Gram (-): *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Haemophilus spp*, *Morganella morganii*
- ▶ Δράση έναντι αναεροβίων: Περιορισμένη
- ▶ ΟΧΙ δράση: ESBL-producers, *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ Ενδείξεις: Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων (ABSSSI), πνευμονία κοινότητας (μέτριας βαρύτητας)
 - ▶ Προσαρμογή δόσης στη νεφρική λειτουργία



Προσαρμογή στη νεφρική λειτουργία

Gilbert DN et al, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019

ΟΝΟΜΑ	T _{1/2} (GFR ΚΦ)	NORMAL	50-90	10-50	<10
Πενικιλίνη G	0,5	4MU q4h	4MU q4h	4MU q8h	4MU q12h
Πενικιλίνη V	0,5	1gr q6h	1gr q6h	1gr q6h	1gr q6h
Αμοξικιλίνη	1,2	1gr q8h	1gr q8h	1gr q12h	1gr q24h
Αμοξικιλίνη/ Κλαβουλανικό	1,4/1	625mg q8h	625mg q8h	625mg q12h	625mg q24h
Αμπικιλίνη	1,2	2gr q6h	2gr q6h	2gr q8h	2gr q12h
Δικλοξακιλλίνη	0,7	0,5gr q6h	0,5gr q6h	0,5gr q6h	0,5gr q6h
Κεφοξιτίνη	0.8	2gr q8h	2gr q8h	2gr q12-24h	2gr q24-48h
Κεφουροξίμη	1,5	1,5gr q8h	1,5gr q8h	1,5gr q12h	1,5gr q24h
Κεφτριαζόνη	8	2gr q24h	2gr q24h	2gr q24h	2gr q24h
Κεφταρολίνη	2,7	0,6gr q12h	0,6gr q12h	0,4gr q12h	0,2gr q12h
Κεφακλόρη	0,8	0,5gr q8h	0,5gr q8h	0,5gr q12h	0,5gr q12h
Κεφουροξίμη αξετίλ	1,5	0,5gr q8h	0,5gr q8h	0,5gr q12h	0,5gr q24h



Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με Κεφαλοσπορίνες

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious Diseases, MOSBY 2010

- ▶ Διασταυρούμενες αλλεργικές αντιδράσεις με πενικιλίνη: 7% κατά Μ.Ο. (5 – 10%)
- ▶ Διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά
- ▶ Προσβολή από *Clostridium difficile* – Πιθανότητα εκδήλωσης Ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας
- ▶ Ηωσινοφιλία
- ▶ Άμεση αντίδραση Coombs (+) – Χωρίς απαραίτητη εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας
- ▶ Διάμεση νεφρίτιδα



TAKE HOME MESSAGES (1)

- ▶ Ευρεία κατηγορία αντιμικροβιακών
- ▶ Β-λακταμικός δακτύλιος
- ▶ Σύνδεση με PBP_s – αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος
- ▶ Βακτηριοκτόνα
- ▶ Χρονο-εξαρτώμενη δράση, AUC over MIC
- ▶ Ανάπτυξη αντοχής



TAKE HOME MESSAGES (2)

- ▶ Πενικιλίνη G, Πενικιλίνη V
- ▶ Αντισταφυλοκοκκικές Πενικιλίνες
- ▶ Αμινοπενικιλίνες, συνδυασμοί με αναστολείς
- ▶ Κεφαλοσπορίνες: (4+1...;) γενεές
- ▶ Α' γενεά: Ελάχιστη πλέον χρήση λόγω αντοχής
- ▶ Β' γενεα: Ευρεία χρήση για ανεπίπλεκτες λοιμώξεις κοινότητας – ΠΡΟΣΟΧΗ!
- ▶ Γ' γενεά (Κεφτριαξόνη): Ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση Πνευμονίας της κοινότητας και Μηνιγγίτιδας

