

1837
2017
ΧΡΟΝΙΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη Κλινδαμυκίνη

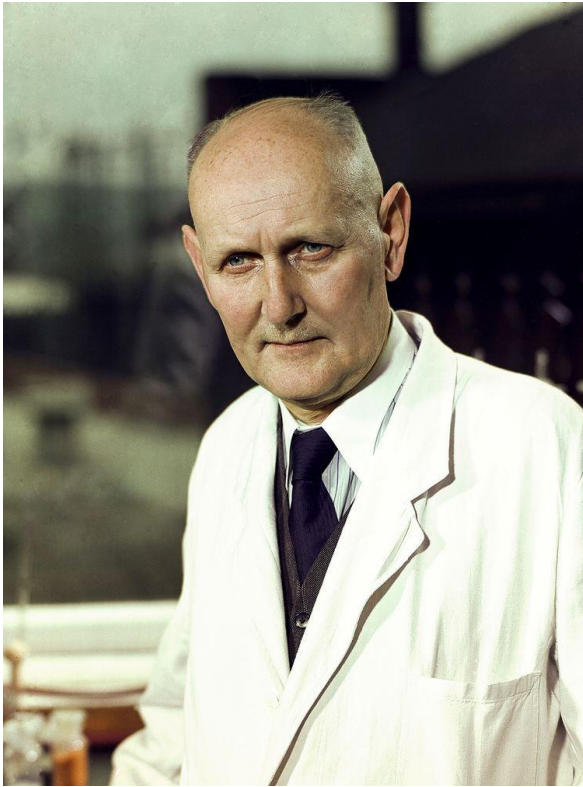
Νικόλαος Ι. Αντωνάκος
Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών -Ιατρική Σχολή

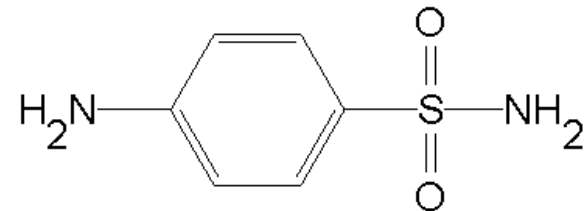
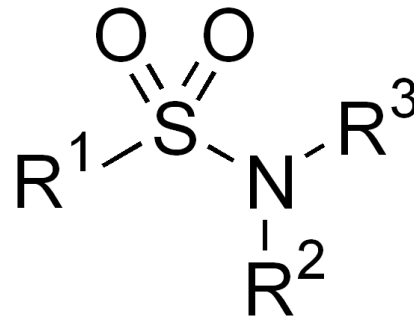


ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009



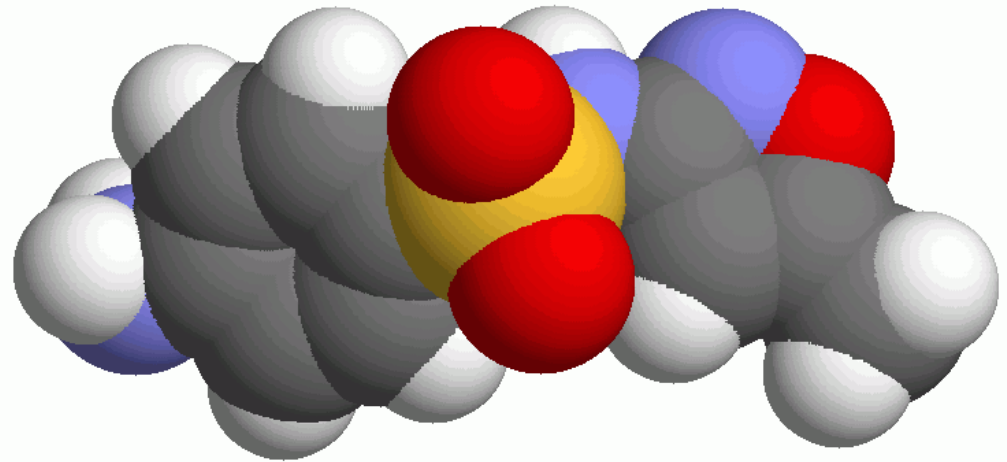
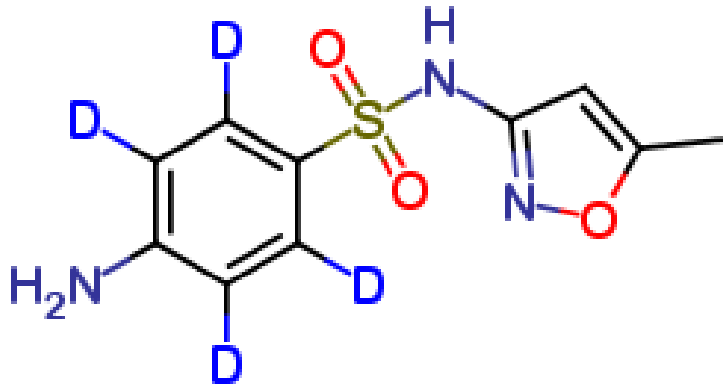
- Συνθετικά αντιμικροβιακά
- Χημικά ανάλογα του ΡΑΒΑ
- Gerhard Domagk: Πρώτη δοκιμή έναντι *Streptococcus* spp σε πειραματόζωα
- Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής 1939





ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

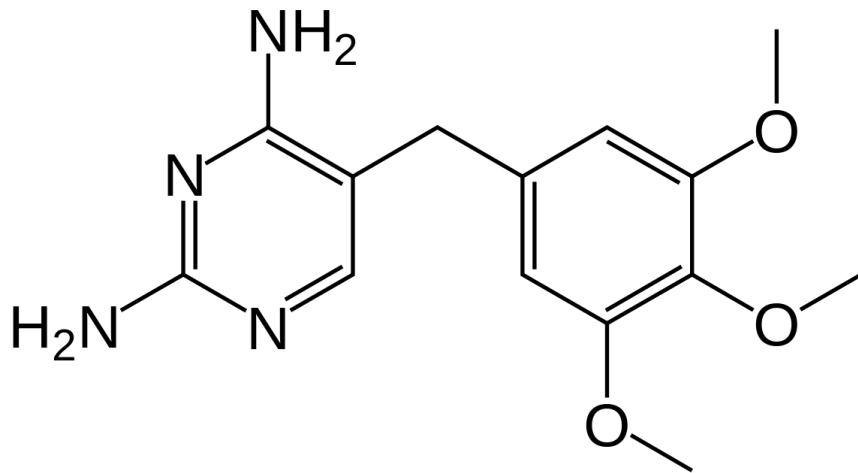


- Σουλφοναμίδη μέσης δράσης ($T_{1/2} \sim 9-12h$)
- Πρώτη χρήση: αντιμετώπιση λοιμώξεων ουροποιητικού (ΗΠΑ 1961)
- Εύκολη ανάπτυξη αντοχής



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ

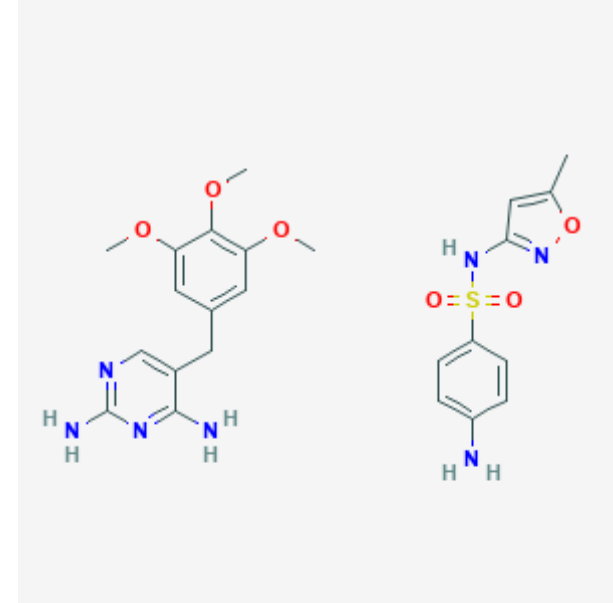
www.sciencehistory.org



- George Hitchings & Gertrude Elion
- Στοχευμένη ανακάλυψη: αναζήτηση αναστολέα σύνθεσης πουρινών
- Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής 1988



Η ισχύς εν τη ενώσει...!



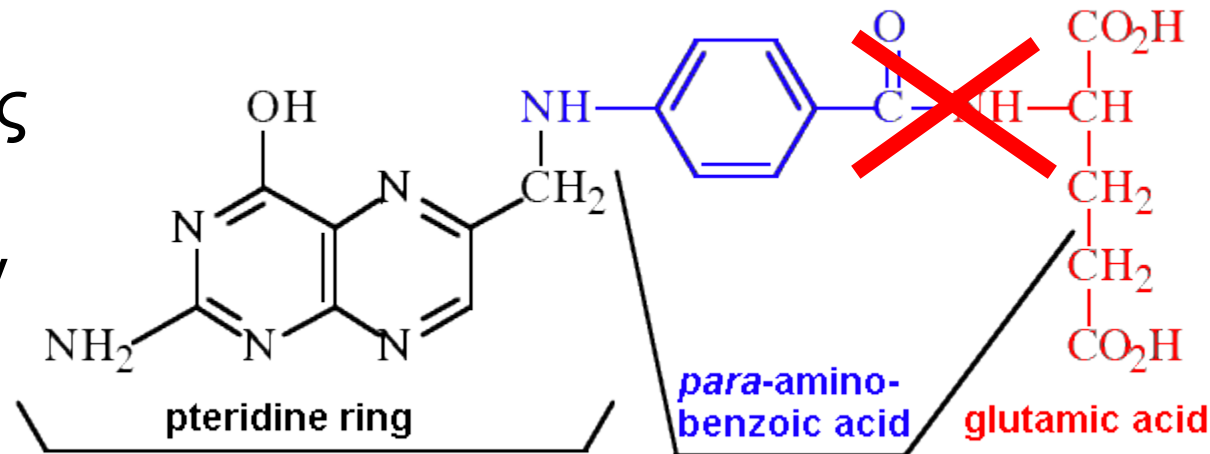


Μηχανισμός δράσης ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

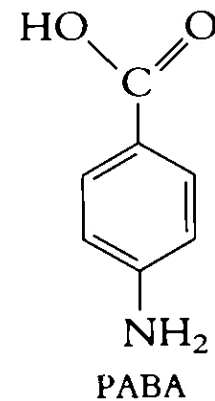
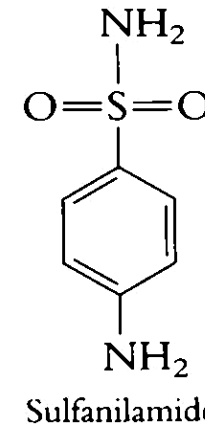
Minato Y et al, *Nat Commun.* 2018 Mar 8;9(1):1003

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΕΥ

- Παρέμβαση σε 2 διαδοχικά σημεία της μεταβολικής οδού σύνθεσης πουρινών
- Συνεργική ενίσχυση δράσης
- Συνδυασμός βακτηριοκτόνος ενώ κάθε αντιμικροβιακό δρα βακτηριοστατικά



Τα θηλαστικά πρέπει να προσλαμβάνουν με τη τροφή έτοιμο φυλλικό διότι κύτταρα τους δεν το συνθέτουν



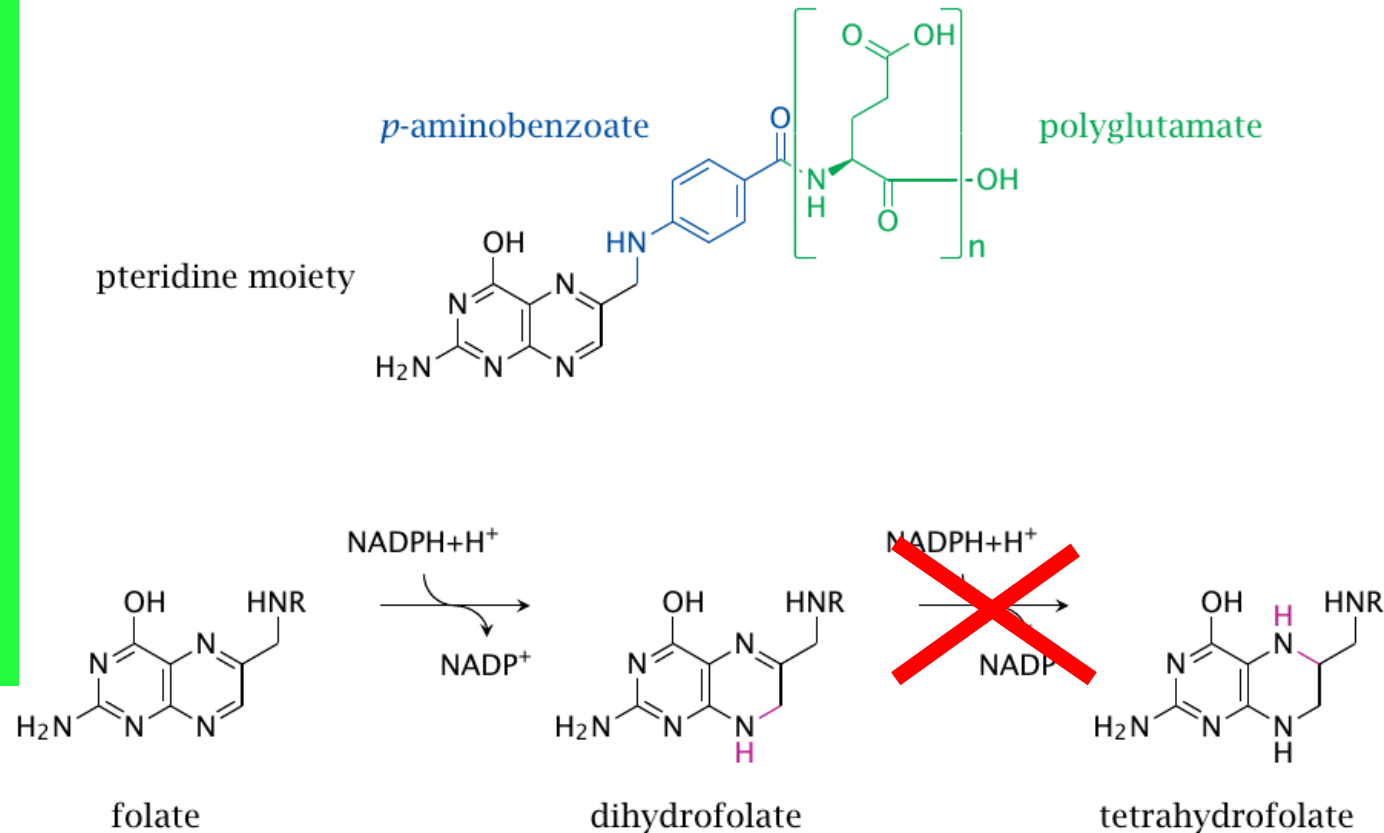


Μηχανισμός δράσης ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ

Minato Y et al, *Nat Commun.* 2018 Mar 8;9(1):1003

Συγγένεια
Τριμεθοπρίμης-
βακτηριακού
ενζύμου:
10000 φορές
μεγαλύτερη
από το
αντίστοιχο στα
θηλαστικά

ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΕΤΡΑ-ΥΔΡΟ-ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ





ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Μηχανισμός δράσης

Παρα-άμινο-βενζοϊκό οξύ + πτεριδίνη + γλουταμινικό οξύ

Σουλφοναμίδη

Δι-υδρο-πτεροϊκή
συνθετάση

Δι-υδρο-φυλλικό οξύ

Αναγωγή
δι-υδρο-φυλλικού οξέος

Τριμεθοπρίμη

Τετρα-υδρο-φυλλικό οξύ

ΠΟΥΡΙΝΕΣ





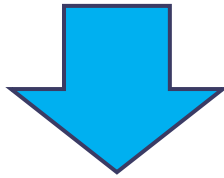
ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ PK/PD

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

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

Kernic TR & Coleman M, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019

- Μέγιστη συνέργεια αν λόγος MIC = 1/19
- Σταθερός λόγος ουσιών σκευάσματος = 1/5



Λόγος συγκεντρώσεων
πλάσματος = 1/20

- IV και PO μορφή
- ΟΧΙ IM ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Σουλφαμεθοξαζόλη: $T_{1/2}$ ~9-12h
- Τριμεθοπρίμη: $T_{1/2}$ ~13h
- Ηπατικός μεταβολισμός και Νεφρική αποβολή
- Άριστη κατανομή σε ιστούς και υγρά οργανισμού
- Κατανομή σε «δύσκολα» διαμερίσματα: οστά, προστάτης, ΕΝΥ (20-50%)
- Σύνδεση με αλβουμίνη πλάσματος



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Αντιμικροβιακό φάσμα

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

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

Kernic TR & Coleman M, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019

ΕΥΡΥ !!!

- Gram θετικοί
- Gram αρνητικοί
- *Listeria monocytogenes*
- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Burkholderia cepacia*
- *Shigella spp*
- *Nocardia spp*

Pneumocystis jiroveci

- *Chlamydia spp*
- *Isospora belli*
- *Propionibacterium acnes*

Toxoplasma gondii

Brucella spp

Staphylococcus aureus (MRSA)



Table 2
Antimicrobial resistance of *S. aureus* isolates from anterior nares of 62 nursing home residents.

Antimicrobial agents	All isolates N = 62	MRSA ^a N = 33	MSSA ^b N = 29
Penicillin	54 (87.1)	33 (100)	21 (72.4)
Oxacillin	33 (53.2)	33 (100)	0
Erythromycin	41 (66.1)	32 (97)	9 (31)
Clindamycin	38 (61.3)	32 (97)	6 (20.7)
Gentamicin	0	0	0
Tobramycin	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)
Levofloxacin	35 (56.5)	32 (97)	3 (10.3)
Moxifloxacin	34 (54.8)	31 (93.9)	3 (10.3)
Linezolid	0	0	0
Teicoplanin	0	0	0
Vancomycin	0	0	0
Tetracycline	1 (1.6)	1 (3)	0
Tigecycline	0	0	0
Fusidic acid	11 (17.7)	11 (33.3)	0
Mupirocin	0	0	0
TMP-SMX ^c	0	0	0
Rifampicin	0	0	0
Fosfomycin	0	0	0
Nitrofurantoin	0	0	0
MDR ^d	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)

^a MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*.

^b MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*.

^c TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

^d MDR: multidrug-resistant.

^e Minimal inhibitory concentration (MIC) values were interpreted by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S26 breakpoints for *S. aureus*.



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Ενδείξεις

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

Ε. Γιαμαρέλλου & Α. Πεφάνης, Προσέγγιση & Θεραπεία Λοιμώξεων στη Πρωτοβάθμια Περίθαλψη, ΕΟΦ 2018
Kermnic TR & Coleman M, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019

- Λοιμώξεις κατώτερου ουροποιητικού (ΠΑΝΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ)
- Λοιμώξεις ανώτερου ουροποιητικού (υπό προϋποθέσεις)
- Προστατίτιδα
- Οστεομυελίτιδα
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (δράση έναντι *Staphylococcus aureus*)

Πρώτης γραμμής αγωγή:
PCP

Pneumocystis jiroveci

- Νοκαρδίωση (1^η επιλογή)
- Τοξοπλάσμωση (1^η επιλογή ως προφύλαξη, 2^η ως θεραπεία)
- Βρουκέλωση (οστική εντόπιση, ενδοκαρδίτιδα)
- Διάρροια ταξιδιωτών (?...)



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

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

Kernic TR & Coleman M, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019

- Ναυτία
- Ζάλη
- Ανορεξία
- Κεφαλαλγία
- Αποπροσανατολισμός
– σύγχυση
- Κόπωση
- Αυπνία
- Αναφυλακτικές αντιδράσεις
- Φαρμακευτικός πυρετός
- Υπερκαλιαιμία
- Ηπατοτοξικότητα
- Θρομβοπενία
- Αναιμία (μεγαλοβλαστική, αιμολυτική, απλαστική)
- Πανκυτταροπενία
- Σύνδρομο Stevens-Johnson
- Τοξική επιδερμική νεκρόλυση



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Αντενδείξεις

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

Kermnic TR & Coleman M, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019

- 1^ο τρίμηνο κύησης
- >36^η εβδομάδα κύησης
- Νεογνά < 6 εβδομάδων



**ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ
ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ!**

- Έλλειψη ενζύμου G6PD



**ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ
ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ!**

Νεφρική ανεπάρκεια:

- Προσαρμογή δόσης αν $30 > \text{GFR} > 15$
(υποδιπλασιασμός)
- ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ αν $\text{GFR} > 15$
(ανεπαρκή δεδομένα)

Χρόνια ηπατική νόσος:

Σχετική αντένδειξη
(ανεπαρκή δεδομένα)

Αλληλεπιδράσεις



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Αλληλεπιδράσεις

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

ΟΝΟΜΑ	ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΑΜΕΑ	Υπερκαλιαιμία, νεφρική ανεπάρκεια	Έλεγχος καλίου
Αζαθειοπρίνη	Αιματολογική τοξικότητα	ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Βαρφαρίνη	↓ μεταβολισμού, άθροιση	Έλεγχος INR
Διγοξίνη	↓ νεφρικής σωληναριακής έκκρισης	Έλεγχος τοξικότητας
Κυκλοσπορίνη Α	Νεφρική ανεπάρκεια, άθροιση	Έλεγχος επιπέδων
Λίθιο	↑ επιπέδων, τοξικότητα	Έλεγχος επιπέδων
Μεθοτρεξάτη	Μυελοκαταστολή, πανκυτταροπενία	ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
NRTIs	↓ νεφρικής κάθαρσης	ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Προκαΐναμίδη	↓ νεφρικής κάθαρσης	Μείωση δόσεων
Πυριμεθαμίνη	Ανεπάρκεια φυλλικού	Αναπλήρωση ΡΟ
Σουλφονουλουρίες	↑ δράσης, υπογλυκαιμία	ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Φαινυτοΐνη	↓ μεταβολισμού, άθροιση	Έλεγχος επιπέδων

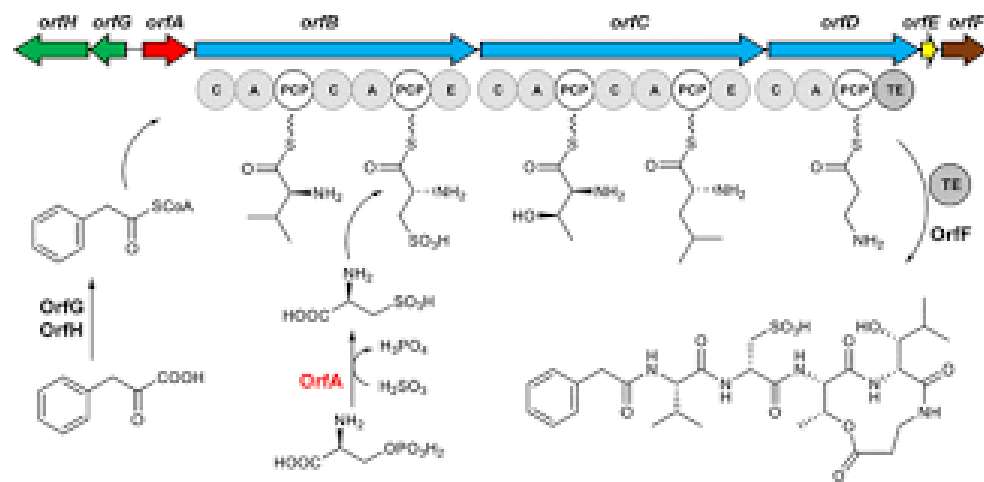
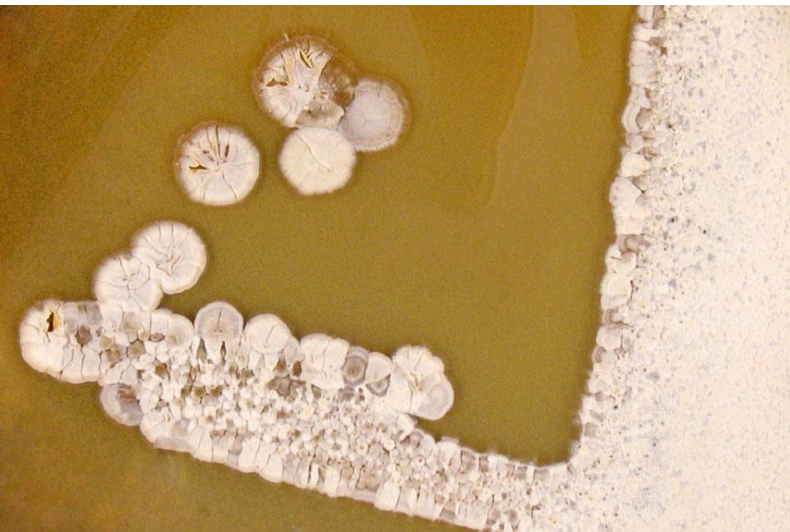




ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

Wang M et al, *The Journal of Organic Chemistry*
2018, DOI: 10.1021/acs.joc.8b00044

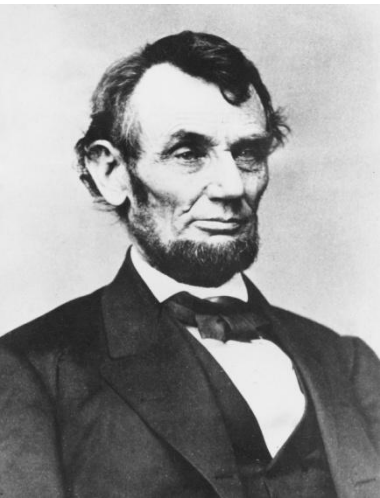
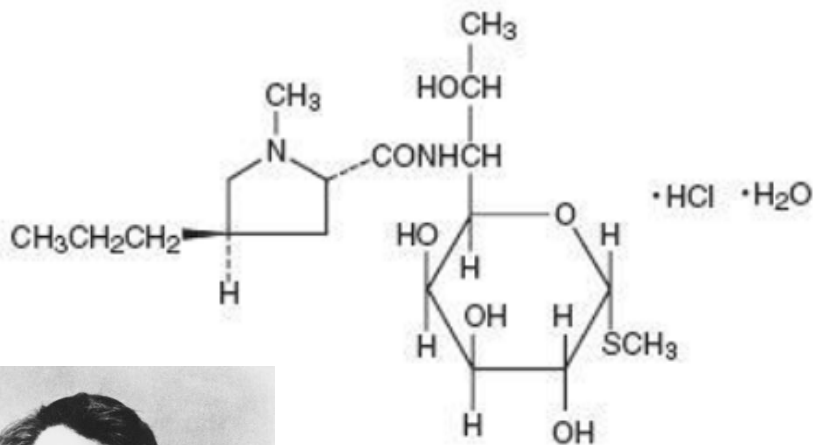
- *Streptomyces lincolnensis* (1962)



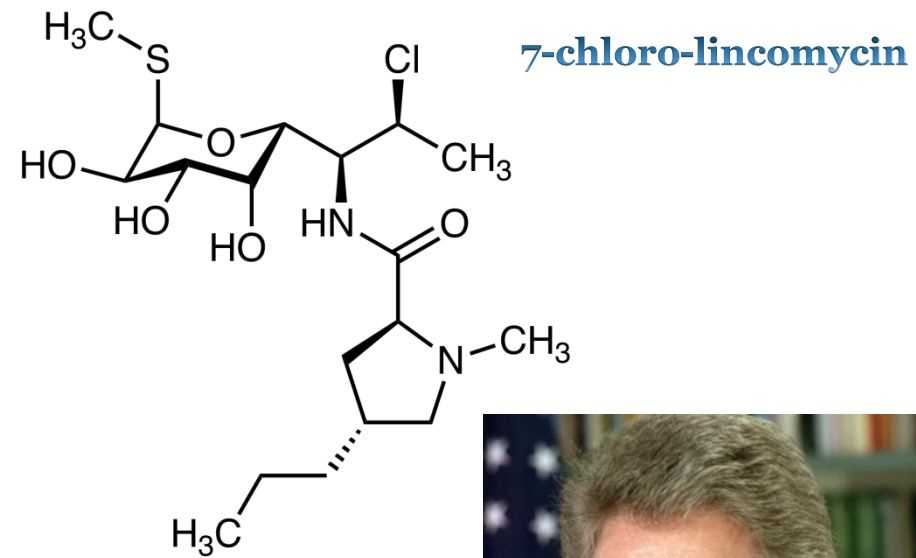


ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ



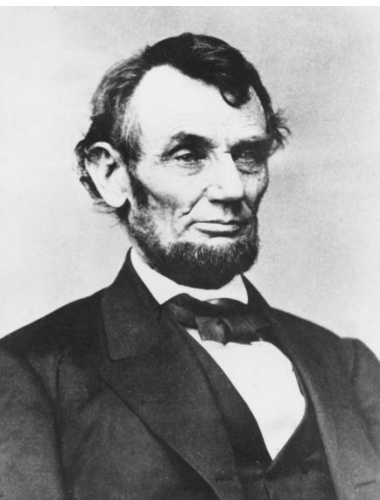
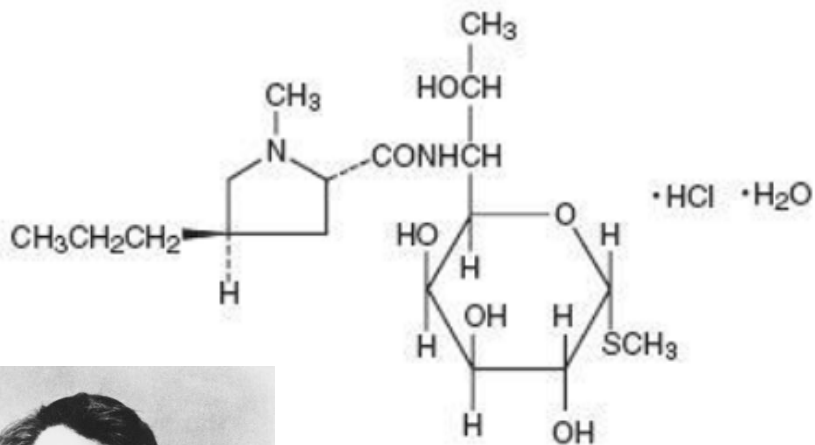
ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ





ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

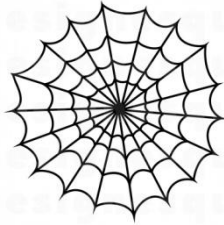
ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ





ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ



ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ





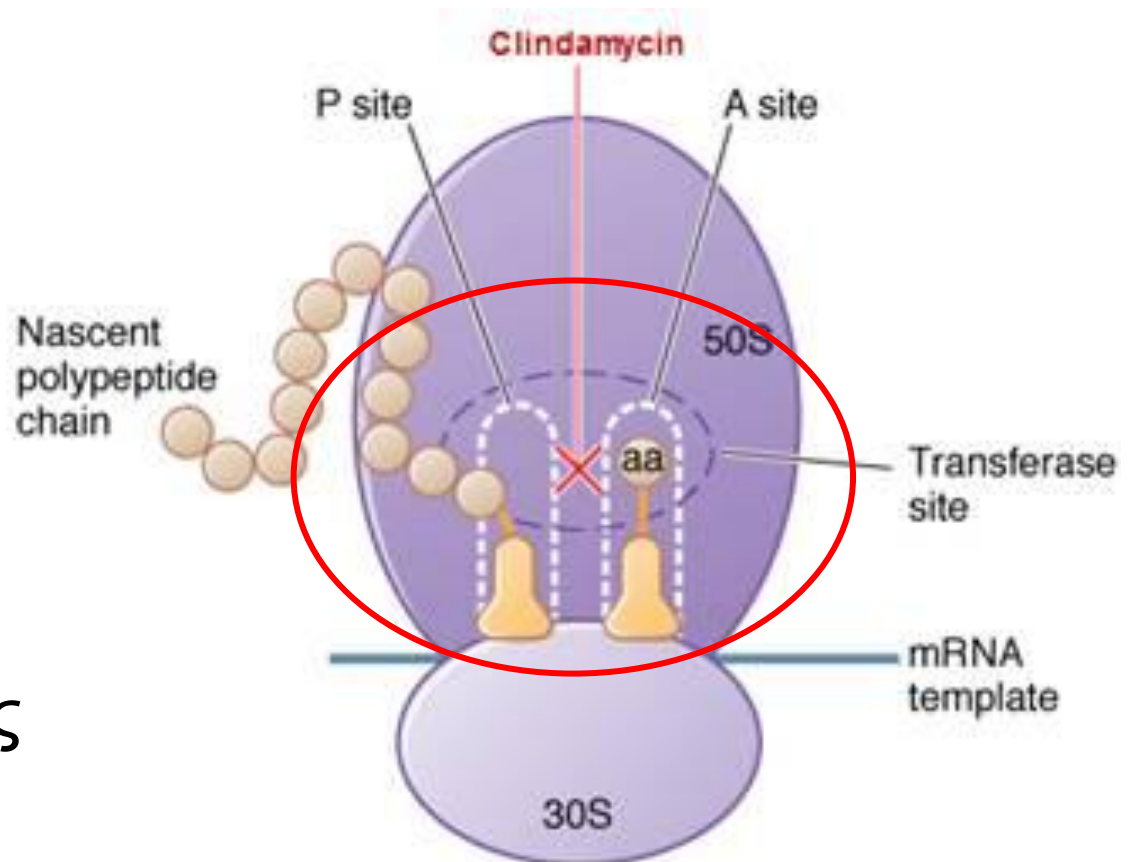
ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Μηχανισμός δράσης

www.antibiotics-info.org

Murphy PB, Le JK, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019

- Σύνδεση (αντιστρεπτή) με την υποομάδα 50s του ριβοσώματος
- Αναστολή πεπτιδυλ-τρανσφεράσης
- Παρεμπόδιση απελευθέρωσης πεπτιδικού προϊόντος στο κυτταρόπλασμα



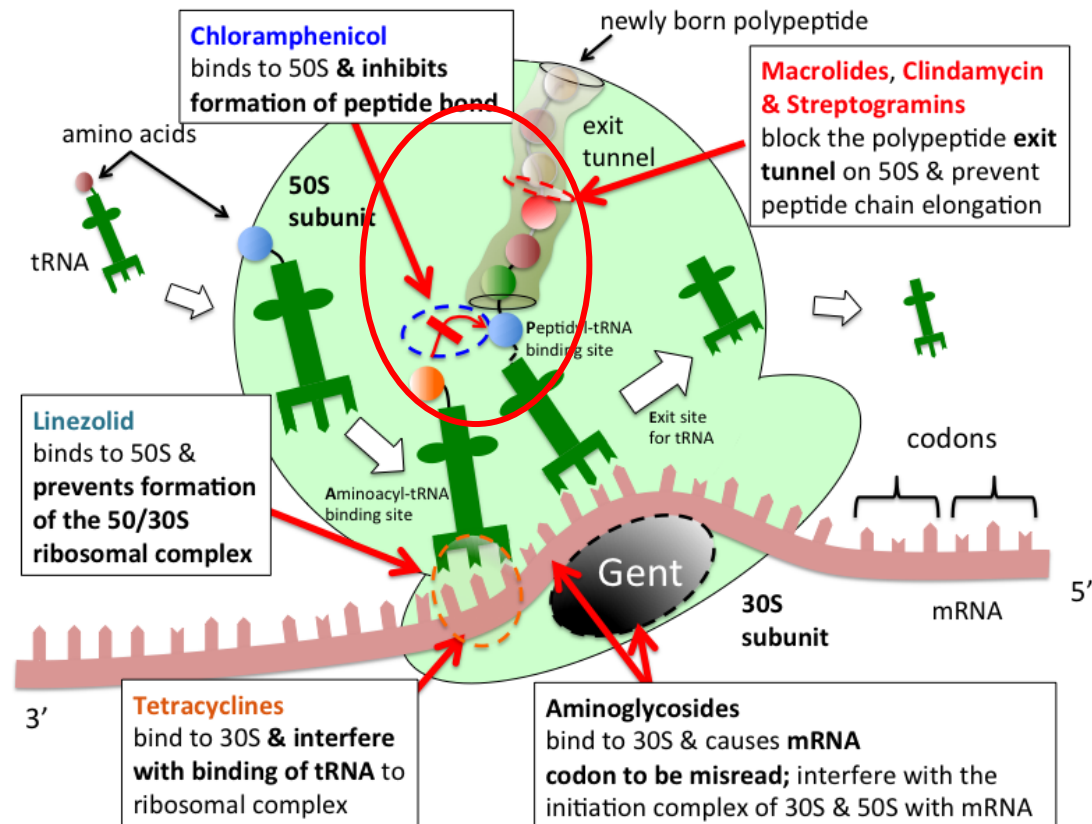


ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Μηχανισμός δράσης

http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/50s_protein_synthesis_inhibitors
Murphy PB, Le JK, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019

- Σύνδεση (αντιστρεπτή) με την υποομάδα 50s του ριβοσώματος
- Αναστολή πεπτιδυλ-τρανσφεράσης
- Παρεμπόδιση απελευθέρωσης πεπτιδικού προϊόντος στο κυτταρόπλασμα





ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Φαρμακοκινητική

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

IV ΜΟΡΦΗ:

Φωσφορική Κλινδαμυκίνη

- Υδατοδιαλυτή
- pH=7.0 → έως 300mg/ml
(pH=4.0 → 10 φορές μικρότερη)
- Υδρόλυση σε ενεργό «απλή» Κλινδαμυκίνη
- $T_{1/2} \sim 3h$ (2,5 έως 3,6h)
- 60-90% σύνδεση με λευκωματίνη
- Ηπατικός μεταβολισμός
- 28% νεφρική αποβολή

PO ΜΟΡΦΗ:

Υδροχλωρική Κλινδαμυκίνη

- Βιοδιαθεσιμότητα 80%
- Τροφή: απλώς παρατείνει την απορρόφηση
- pH<6.0 → έως 200mg/ml
(7.0<pH<8.0 → έως 80000 φορές μικρότερη!)
- Επαρκείς συγκεντρώσεις σε υγρά κοιλοτήτων
- ΟΧΙ ΣΤΟ ΕΝΥ
- Διέρχεται πλακούντα & μητρικό γάλα



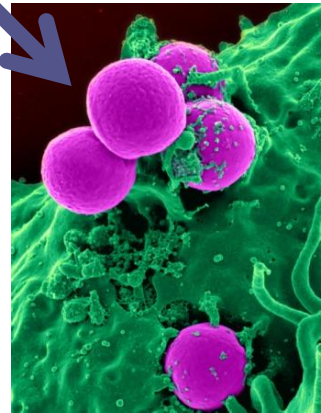
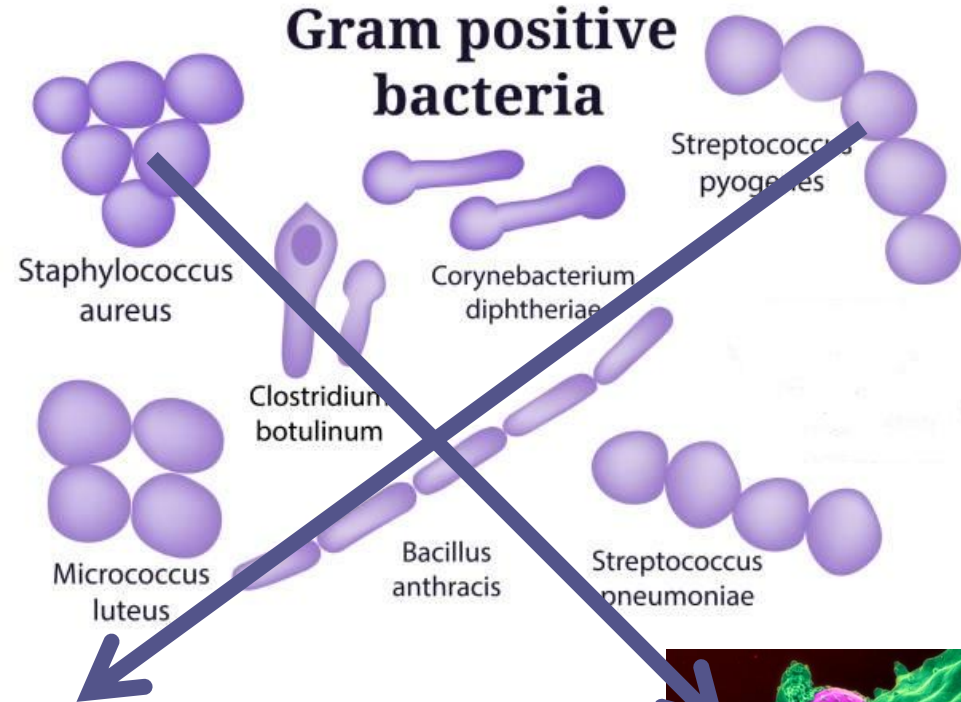
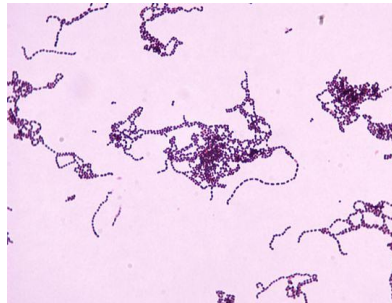
Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και
Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious
Diseases, MOSBY 2010

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (+) αερόβια

- *Staphylococcus aureus* (MSSA & caMRSA)
- *Staphylococcus epidermidis* (CNS)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *viridans Streptococci*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Bacillus anthracis*





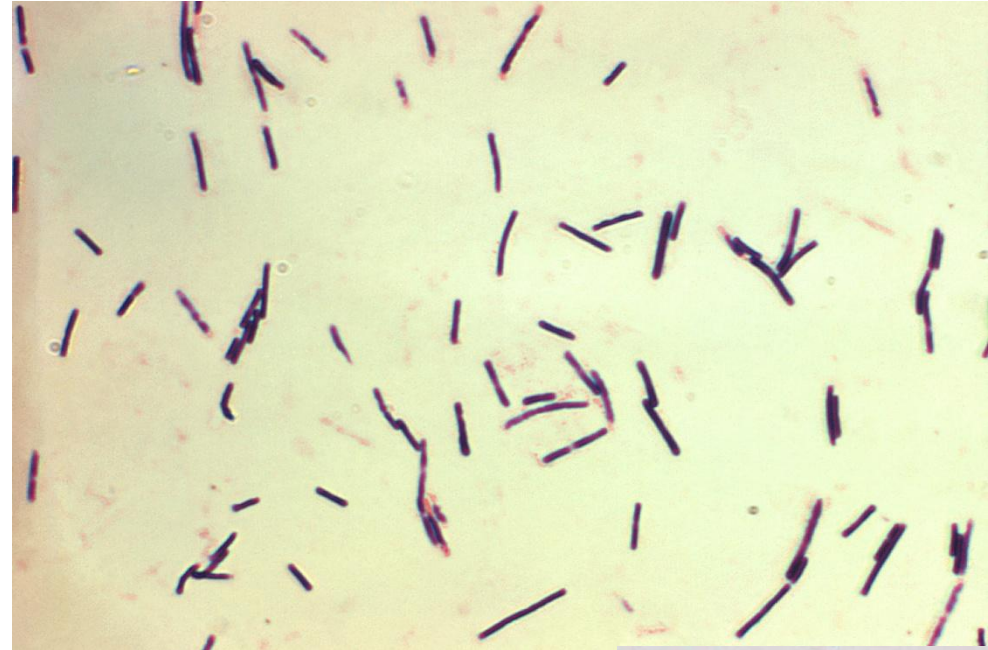
Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και
Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious
Diseases, MOSBY 2010

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (+) αναερόβια

- *Clostridium perfringens*
- *Clostridium tetani*
- *Peptostreptococcus spp*
- *Eubacterium spp*
- *Bifidobacterium spp*
- *Propionibacterium spp*
- *Lactobacillus spp*





Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και
Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious
Diseases, MOSBY 2010
Hansen KCM et al, *Anaerobe*. 2017 Oct;47:79

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

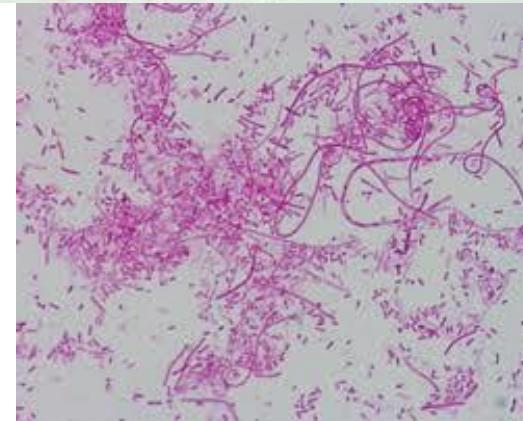
Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (-) αναερόβια

- *Bacteroides fragilis*
- *Fusobacterium spp*
- *Veillonella spp*

ΠΡΟΣΟΧΗ!

Αντοχή του *Bacteroides fragilis* σε ποσοστά 5% έως 30%





Μηχανισμοί αντοχής έναντι Κλινδαμυκίνης (και άλλων αντιμικροβιακών)

Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious Diseases, MOSBY 2010
Leclercq R, *Clin Infect Dis.* 2002 Feb 15;34(4):482
Ghotaslou R et al, *Microbiol Res.* 2018 May;210:1

Εγγενής αντοχή	Μη διαπερατότητα εξώτερης μεμβράνης βακτηριακού κυττάρου (gram negatives)
Ενζυμική αδρανοποίηση	Παραγωγή νουκλεοτιδυλτρανσφερασών – γονίδιο <i>Inu(A)</i>
Τροποποίηση στόχου	Τροποποίηση ριβοσωμικής θέσης σύνδεσης (γονίδια <i>erm – erythromycin ribosome metylase</i>)
Μεταβολή εισόδου	Αντλίες ενεργητικής εκροής



Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και
Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

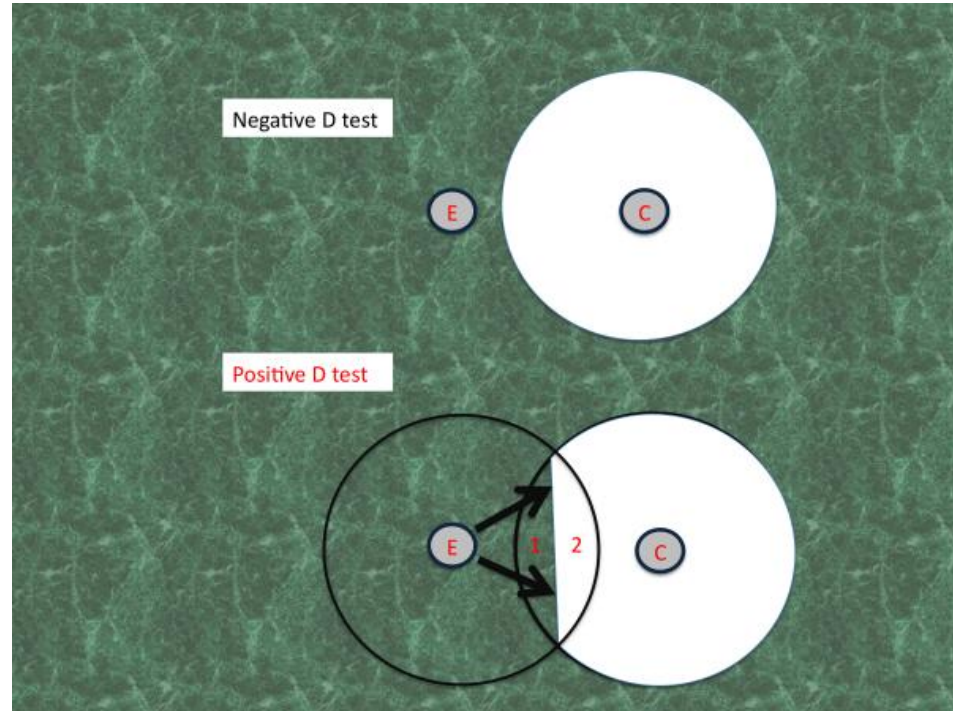
Woods CR, *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Dec;28(12):1115

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Μηχανισμοί αντοχής

ΠΡΟΣΟΧΗ!

- ***Staphylococcus aureus***:
Υπαρξη αντοχής στη
πλειοψηφία MRSA στελεχών
- ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ αν
ήδη υπάρχουσα σε
Μακρολίδες (ερυθρομυκίνη)
- Γονίδιο *erm* → RNA
μεθυλάση → Τροποποίηση
θέσης σύνδεσης
- Ανάγκη διενέργειας D-test



**ΑΠΟΦΥΓΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΑΝ D-TEST ΘΕΤΙΚΟ!**



Table 2
Antimicrobial resistance of *S. aureus* isolates from anterior nares of 62 nursing home residents.

Antimicrobial agents	All isolates N = 62	MRSA ^a N = 33	MSSA ^b N = 29
Penicillin	54 (87.1)	33 (100)	21 (72.4)
Oxacillin	33 (53.2)	33 (100)	0
Erythromycin	41 (66.1)	32 (97)	9 (31)
Clindamycin	38 (61.3)	32 (97)	6 (20.7)
Gentamicin	0	0	0
Tobramycin	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)
Levofloxacin	35 (56.5)	32 (97)	3 (10.3)
Moxifloxacin	34 (54.8)	31 (93.9)	3 (10.3)
Linezolid	0	0	0
Teicoplanin	0	0	0
Vancomycin	0	0	0
Tetracycline	1 (1.6)	1 (3)	0
Tigecycline	0	0	0
Fusidic acid	11 (17.7)	11 (33.3)	0
Mupirocin	0	0	0
TMP-SMX ^c	0	0	0
Rifampicin	0	0	0
Fosfomycin	0	0	0
Nitrofurantoin	0	0	0
MDR ^d	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)

^a MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*.

^b MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*.

^c TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

^d MDR: multidrug-resistant.

^e Minimal inhibitory concentration (MIC) values were interpreted by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S26 breakpoints for *S. aureus*.



ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Ενδείξεις

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious Diseases, MOSBY 2010
Murphy PB, Le JK, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019

- Βακτηραιμία
- Οστεομυελίτιδα
- Σηπτική αρθρίτιδα
- Λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων
- Αναερόβιος γάγγραινα (*Clostridium perfringens*)
- Χειρουργικές λοιμώξεις
- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού από αναερόβια παθογόνα

Δεύτερης γραμμής αγωγή σε:

- Στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα
- Ακμή (*Propionibacterium spp*)
- Αποστήματα οδόντων-γνάθου, προφύλαξη έναντι ενδοκαρδίτιδας
- Πνευμονία κοινότητας
- Φλεγμονώδης νόσος πυέλου



Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και
Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

CDC, Treatment of Malaria (Guidelines for Clinicians),
2019

WHO, Guidelines for the treatment of malaria. 3rd
edition (2015)

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

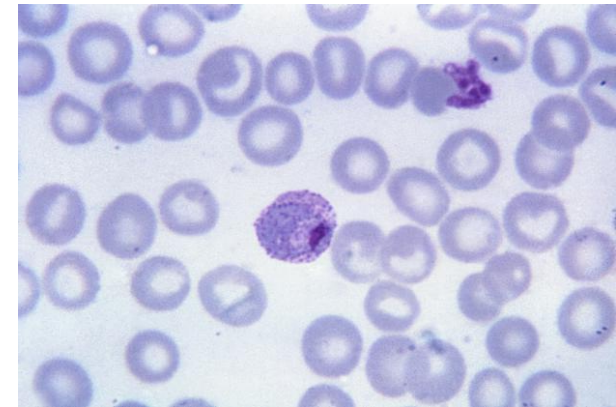
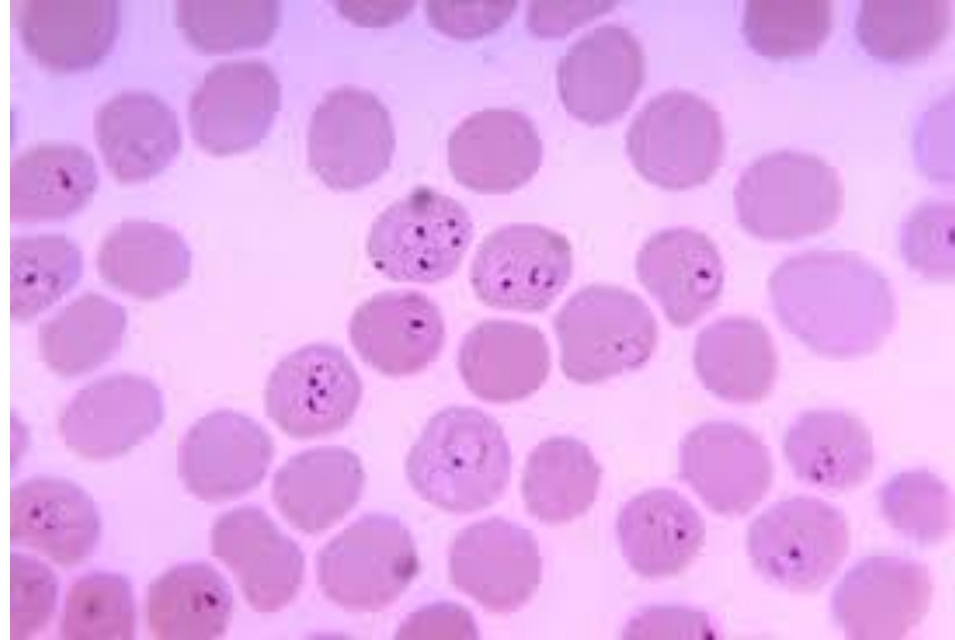
Ειδικές ενδείξεις

ΕΛΟΝΟΣΙΑ

- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium vivax*
(ενδοερυθροκυτταρικές
μορφές)

Κινίνη & Κλινδαμυκίνη:
Θεραπεία εκλογής σε
εγκύους 1^{ου} τριμήνου με
ανεπίπλεκτη νόσο

Ισχυρή σύσταση, πτωχή τεκμηρίωση





Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή
Χημειοθεραπεία, 2009

Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious Diseases, MOSBY 2010
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (2019)
EACS Guidelines Version 9.1 (2018)

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Ειδικές ενδείξεις

PCP

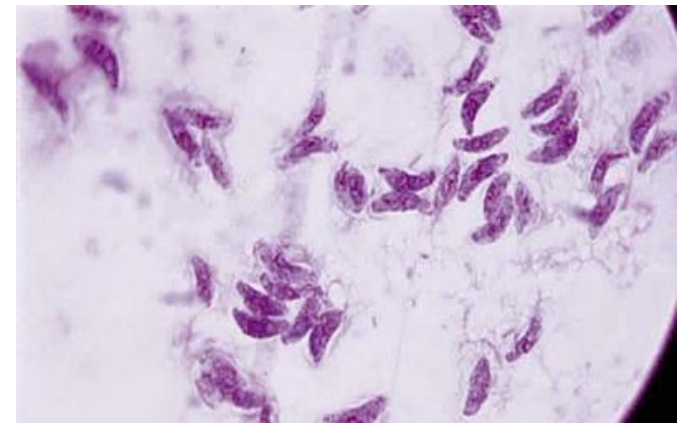
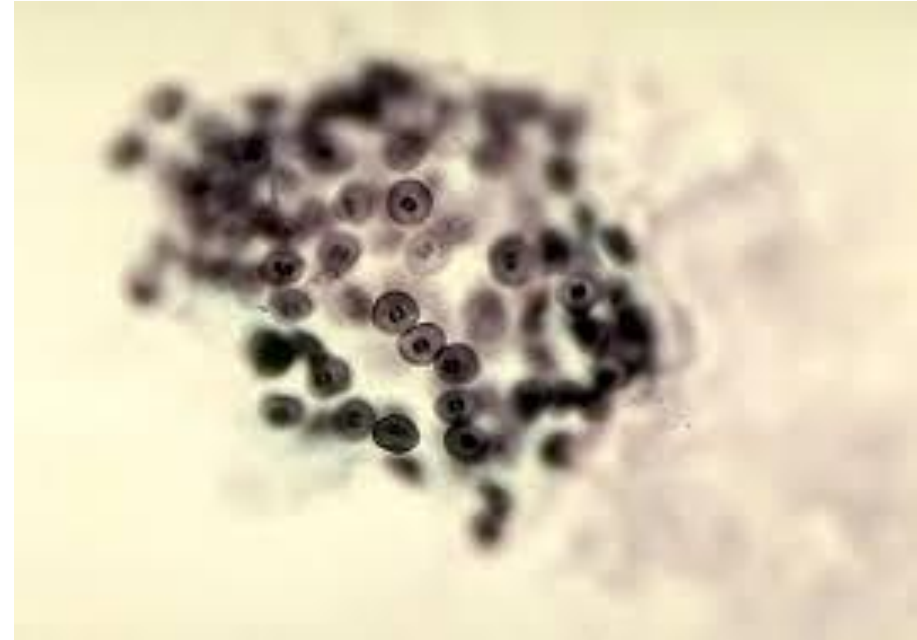
Pneumocystis jiroveci

- Αγωγή 3^{ης} γραμμής
- ΡΟ σε συνδυασμό με πριμακίνη

ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

Toxoplasma gondii

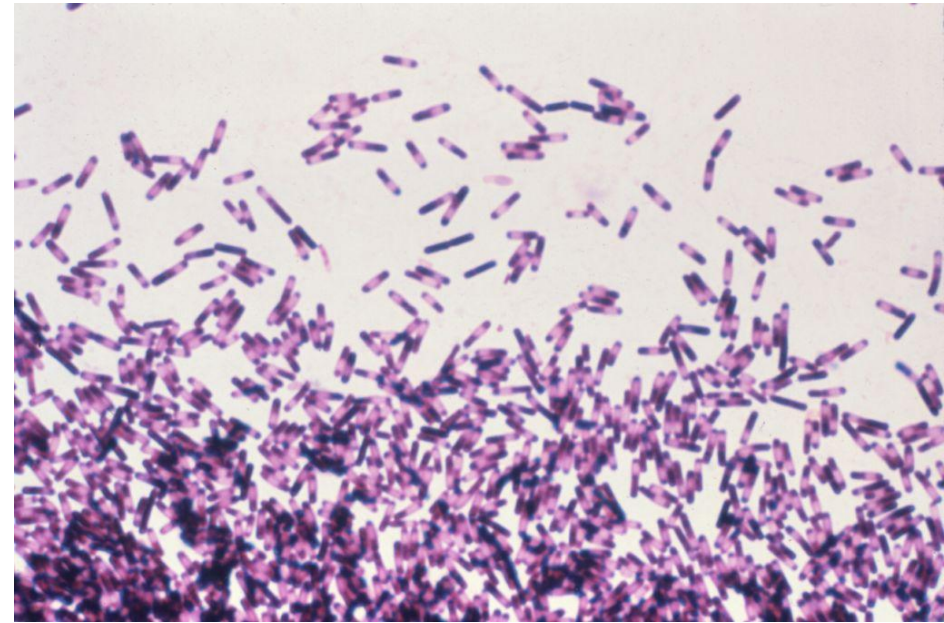
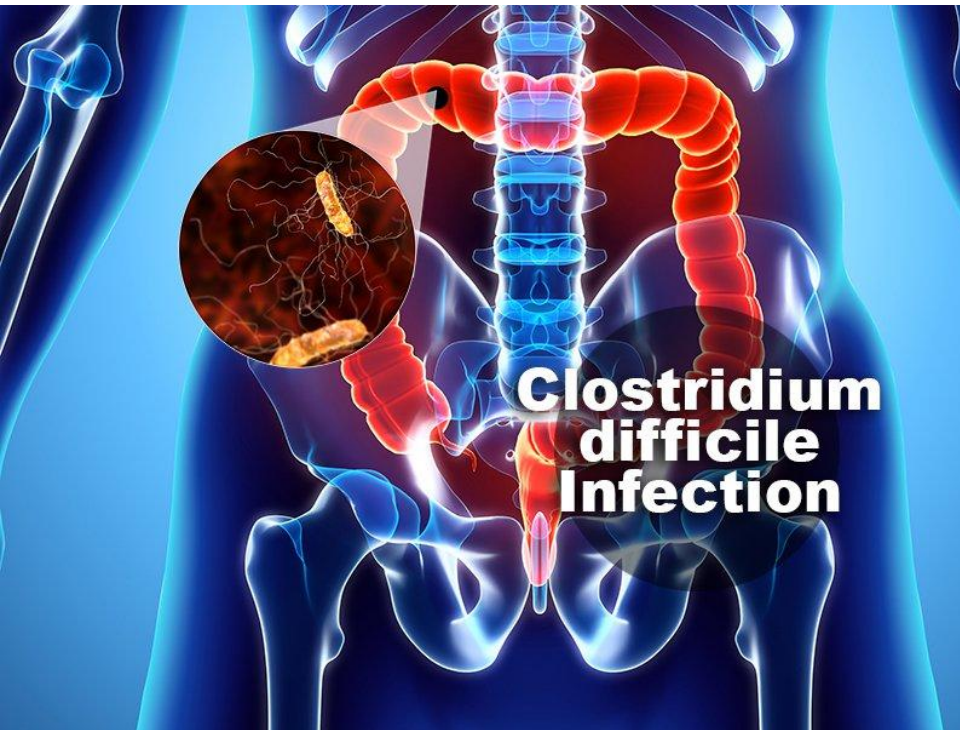
- Σε συνδυασμό με πυριμεθαμίνη ή με 5-FU





ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Ανεπιθύμητες ενέργειες





Clostridium difficile

- Gram + σπορογόνο αναερόβιο βακτήριο
- Ασυμπτωματικός αποικιστής πεπτικού:
 - 3%-8% υγιείς ενήλικες
 - 20%-25% νοσηλευόμενοι
 - έως 50% τρόφιμοι ιδρυμάτων
 - Υγιή νεογνά 15%-70%
- Παθογόνα στελέχη: ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΟΞΙΝΩΝ
 - Τοξίνη A (εκκριτική εντεροτοξίνη)
 - Τοξίνη B (κυτταροτοξική δράση)
- Επαγωγή μέσω χρήσης αντιβιοτικών...
- Επιπλέον παράγοντες κινδύνου: νοσηλεία, χειρουργικές επεμβάσεις, ηλικία >65 έτη



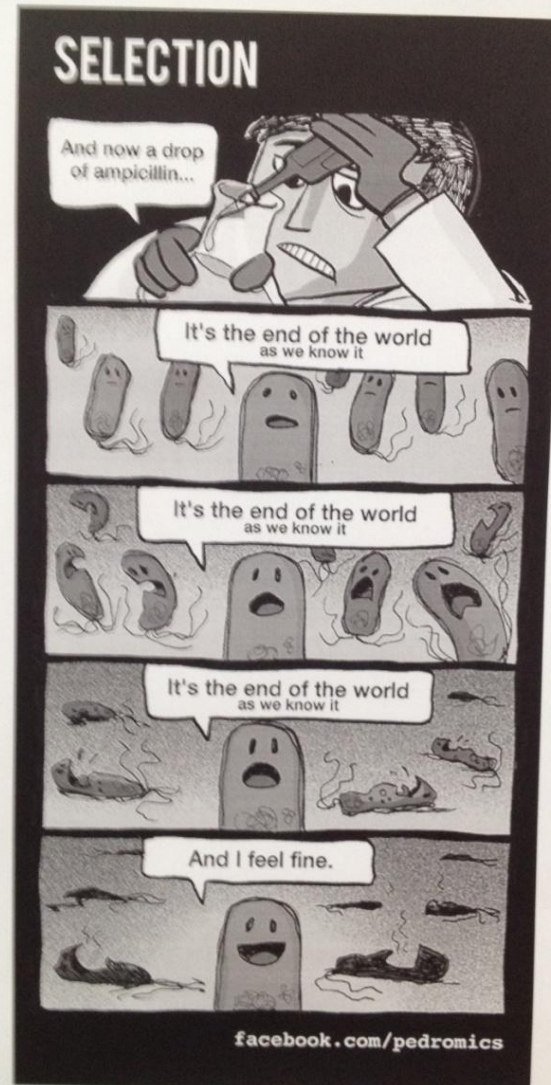
Clostridium difficile

- Gram + σπορογόνο αναερόβιο βακτήριο
- Ασυμπτωματικός σποικιστής πεπτικού:
 - 3%-8% υγιείς ενήλικες
 - 20%-40% νοσηλευόμενοι
 - έως 50% τρόφιμοι κτηνιάδων
 - Υγιή νεογνά 15% - 70%
- Παθογόνα στελέχη ΓΑΡΜΜΟΤΟΞΙΝΩΝ
 - Τοξίνη Α (εκκρετινή εντεροτοξίνη)
 - Τοξίνη Β (κυτταροτοξική ουσία)
- Επαγωγή μέσω χρήσης αντιβιοτικών
- Επιπλέον παράγοντες κινδύνου: νοσηλεία, χειρουργικές επεμβάσεις, ηλικία >65 έτη

**ΚΥΡΙΟΤΕΡΟ
ΑΙΤΙΟ ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ
ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΜΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ**



Clostridium difficile



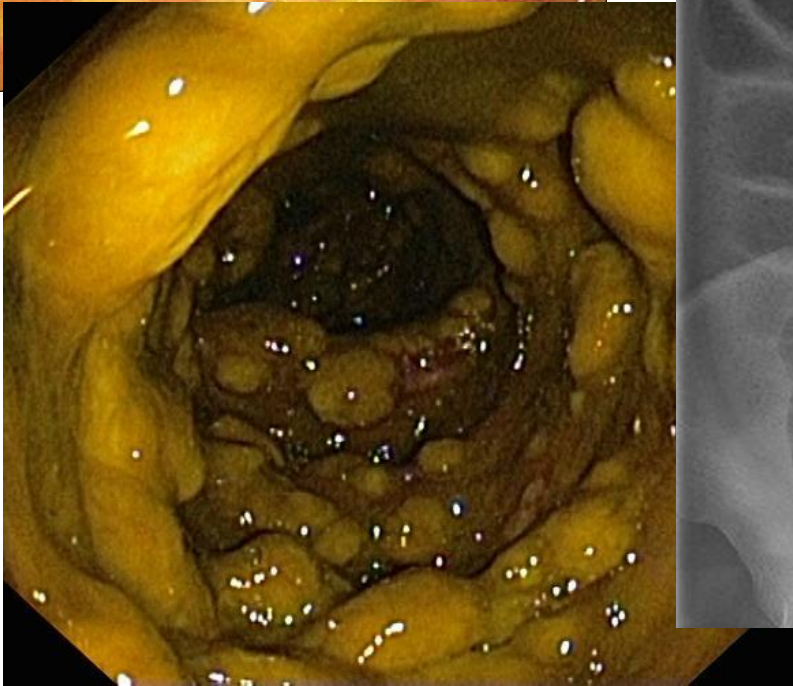
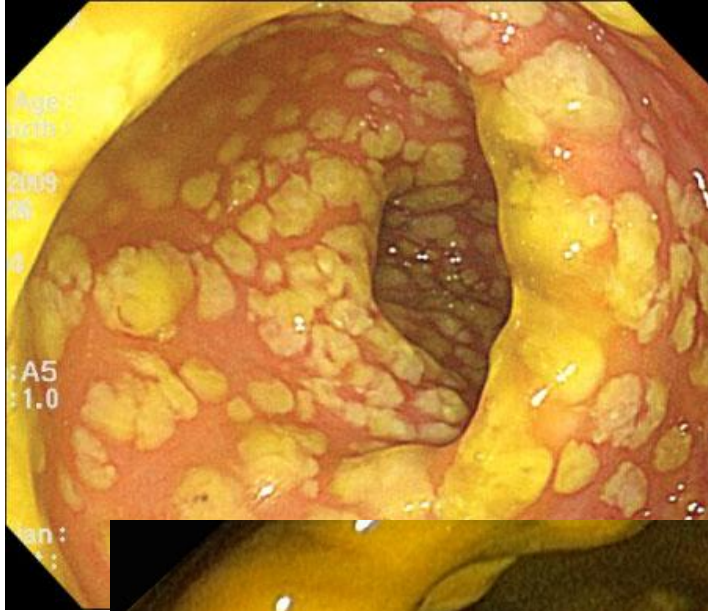


Clostridium difficile

- Ευρύ φάσμα κλινικού συνδρόμου
 - Ήπια-μέτρια διάρροια, συνοδό κοιλιακό άλγος
 - Κλινική εικόνα κολίτιδας – βαρύτερη φλεγμονώδης διάρροια
 - Κοιλιακή διάταση – περιτοναϊκός ερεθισμός
 - Πυρετός, ανορεξία, καταβολή, αφυδάτωση
 - Ακτινολογική εικόνα ειλεού
- Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα
- ΤΟΞΙΚΟ ΜΕΓΑΚΟΛΟ
 - Ρήξη εντέρου – ΘΑΝΑΤΟΣ



Clostridium difficile





ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Murphy PB, Le JK, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019

- Ναυτία
- Έμετοι
- Κοιλιακό άλγος
- Μεταλλική γεύση
- Τοπικές αντιδράσεις:
 - Κνησμός
 - Ξηροδερμία
 - Αποφολίδωση
 - Ερύθημα
 - Καύσος
- Φαρμακευτικός πυρετός
- Ηωσινοφιλία – Σύνδρομο DRESS
- Διαταραχή ηπατικής βιοχημίας
- Ακοκκιοκυτταραιμία
- Αζωθαιμία
- Άσηπτα αποστήματα
- Σύνδρομο Stevens-Johnson
- Αναφυλακτικό shock
- Καρδιακή ανακοπή (σε ταχεία IV έγχυση)



TAKE HOME MESSAGES

ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

- Το φάρμακο των «2 Νόμπελ»!
- Επιτυχής συνδυασμός 2 αντιμικροβιακών παρόμοιας δράσης και φαρμακοκινητικής
- Συνεργικός στόχος: αναστολή σύνθεσης φυλλικού οξέος και πουρινών (2 βήματα)
- Ευρύ φάσμα
- Πρακτικά αναντικατάστατο σε ειδικές λοιμώξεις (PCP, Νοκαρδίαση, Τοξοπλάσμωση)
- Ανάπτυξη αντοχής - ANΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ
- Σημαντικές αντενδείξεις



TAKE HOME MESSAGES

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

- Σύνδεση με υπομονάδα ριβοσώματος 50s
→ Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης
- Gram θετικά και αναερόβια
- Ειδικά παθογόνα
- Επαγόμενη αντοχή, διενέργεια D-test
- Ηπατικός μεταβολισμός
- ΠΡΟΣΟΧΗ! **Clostridium difficile**

"The Nobel Prize is fine,
but the drugs I've
developed are rewards
in themselves."

-Gertrude B. Elion
Nobel Prize in Medicine, 1988

big
think

