

1837  
2017  
ΧΡΟΝΙΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

# Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη Κλινδαμυκίνη

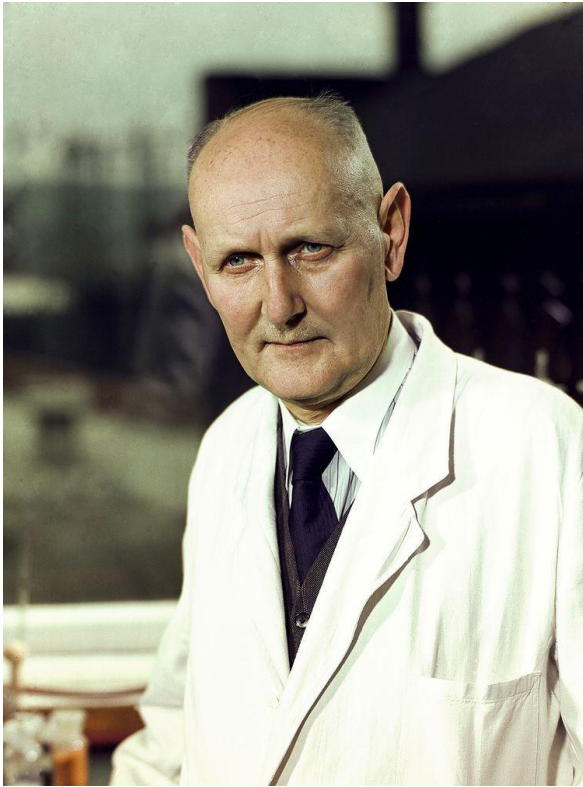
**Νικόλαος Ι. Αντωνάκος**  
**Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος**

**Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο**  
**Αθηνών -Ιατρική Σχολή**

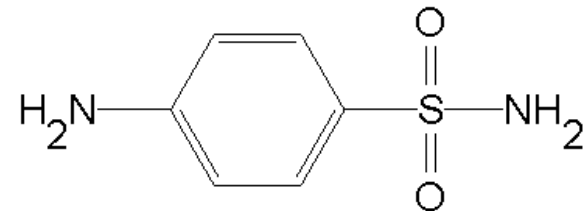
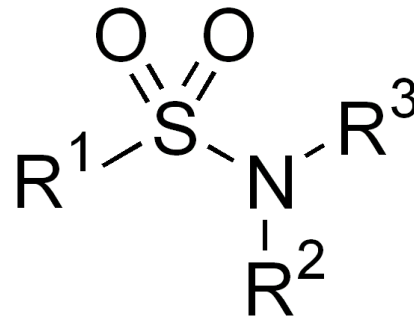


# ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009



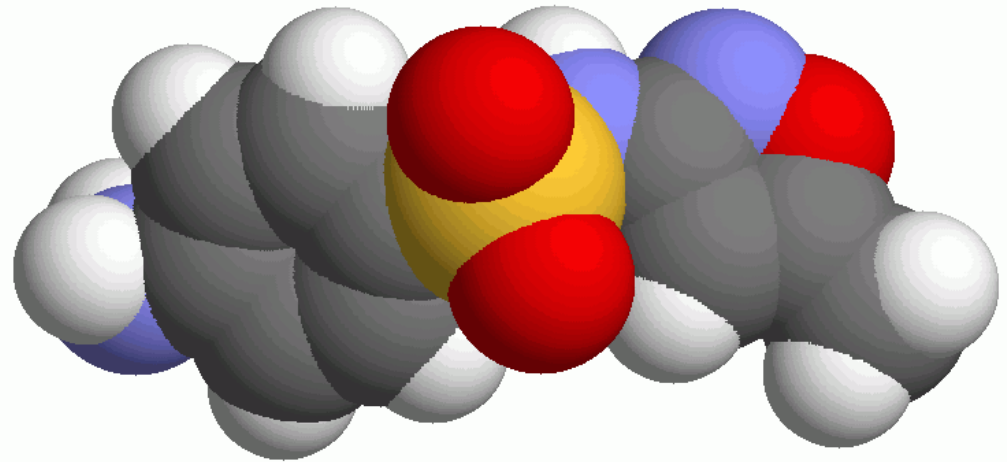
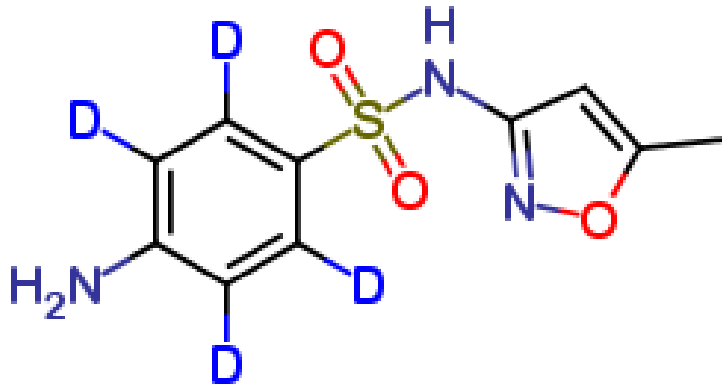
- Συνθετικά αντιμικροβιακά
- Χημικά ανάλογα του ΡΑΒΑ
- Gerhard Domagk: Πρώτη δοκιμή έναντι *Streptococcus* spp σε πειραματόζωα
- Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής 1939





# ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

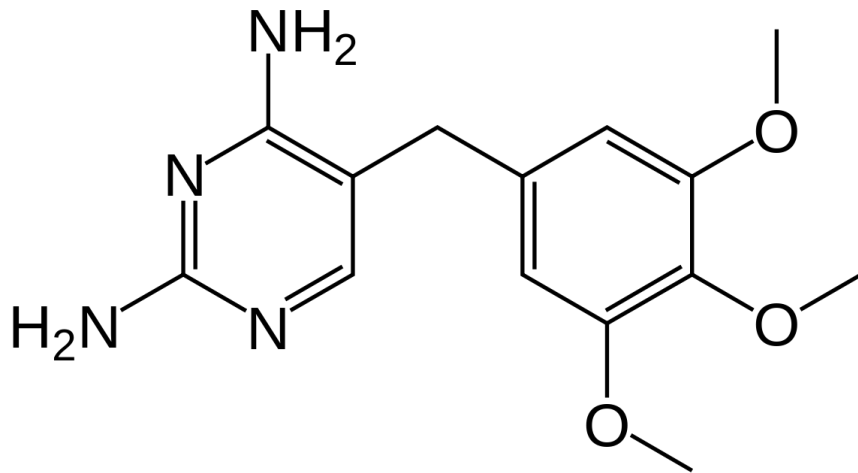


- Σουλφοναμίδη μέσης δράσης ( $T_{1/2} \sim 9-12h$ )
- Πρώτη χρήση: αντιμετώπιση λοιμώξεων ουροποιητικού (ΗΠΑ 1961)
- Εύκολη ανάπτυξη αντοχής



# ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ

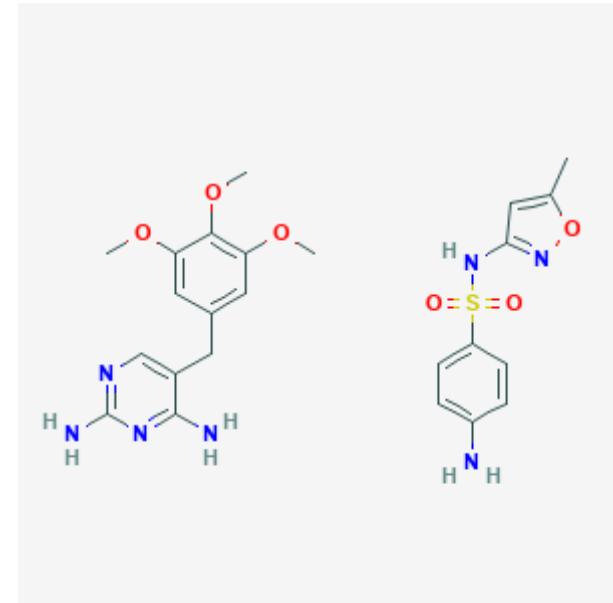
[www.sciencehistory.org](http://www.sciencehistory.org)



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



# Η ισχύς εν τη ενώσει...!



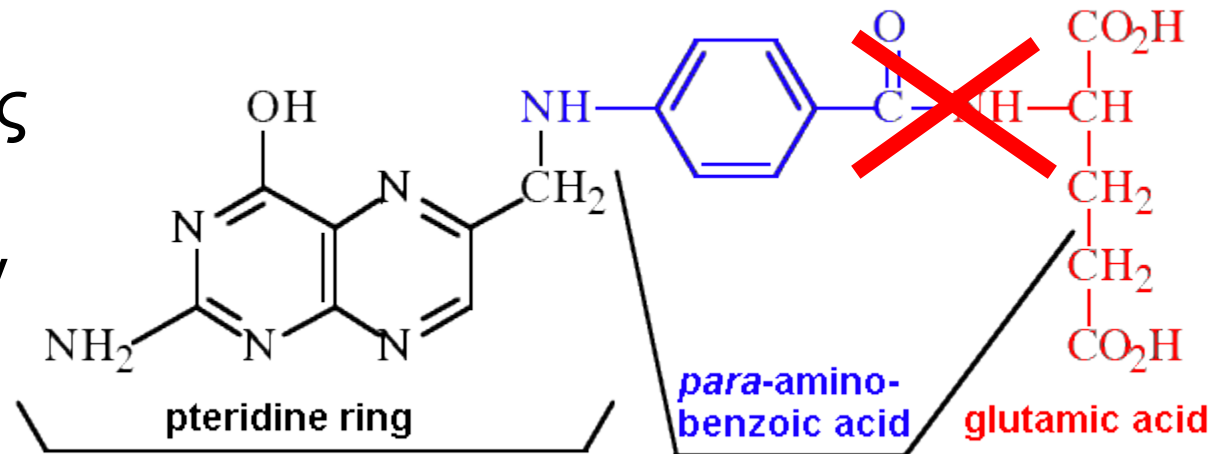


# Μηχανισμός δράσης ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

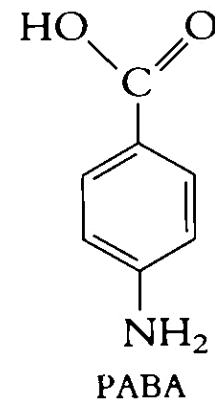
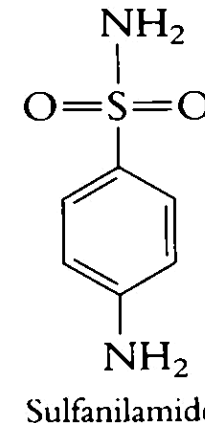
Minato Y et al, *Nat Commun.* 2018 Mar 8;9(1):1003

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ

- 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



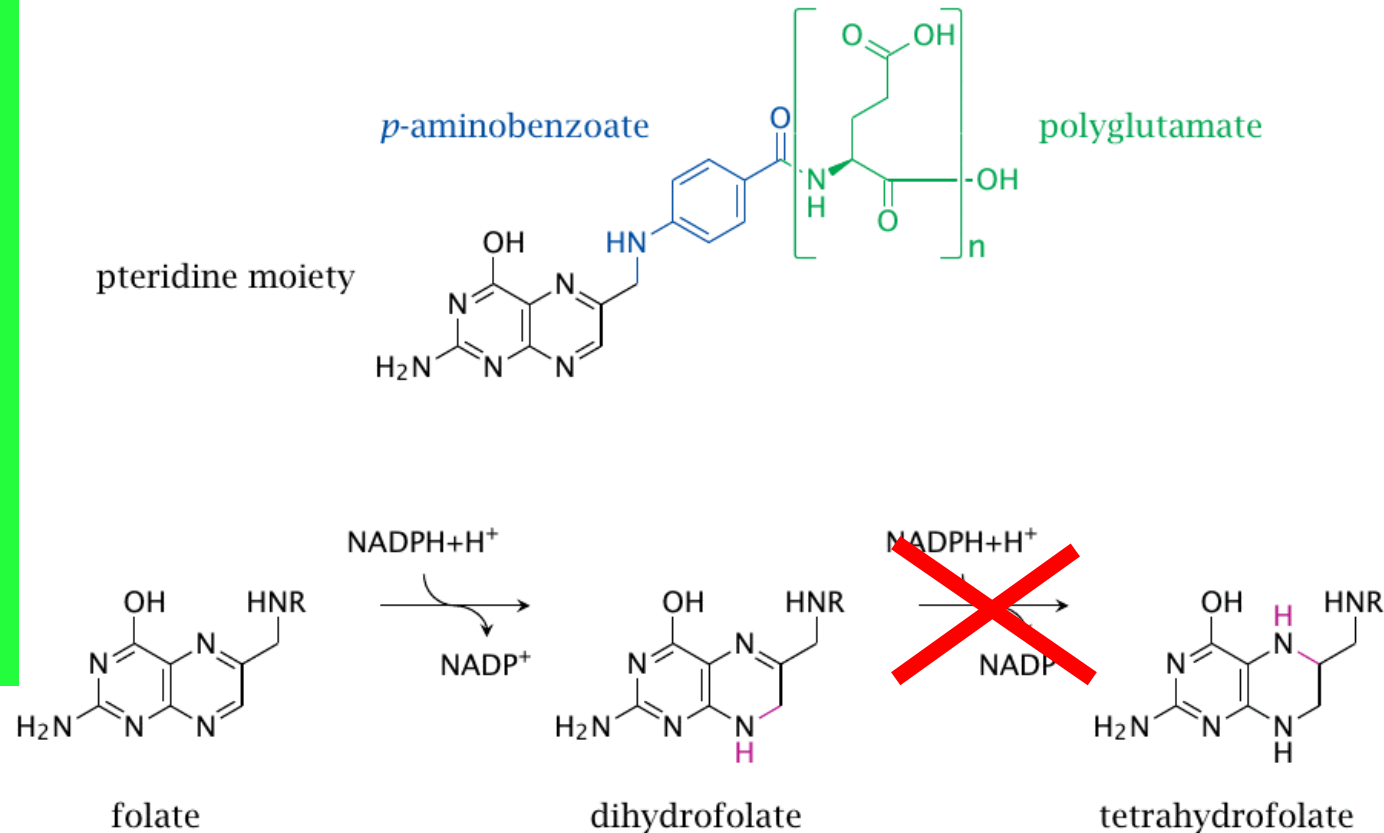


# Μηχανισμός δράσης ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ

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-φυλλικό οξύ

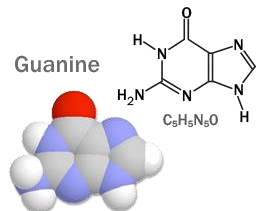
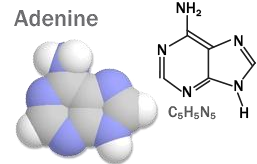
Τριμεθοπρίμη

Τετρα-υδρο-φυλλικό οξύ

ΠΟΥΡΙΝΕΣ

Δι-υδρο-πτεροϊκή  
συνθετάση

Αναγωγάση  
δι-υδρο-φυλλικού οξέος







# ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

## Μηχανισμός δράσης

Παρα-άμινο-βενζοϊκό οξύ + πτεριδίνη + γλουταμινικό οξύ

Σουλφοναμίδη

Δι-υδρο-φυλλικό οξύ

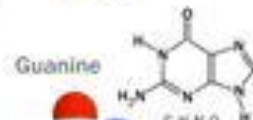
Τριμεθοπρίμη

Τετρα-υδρο-φυλλικό οξύ

ΠΟΥΡΙΝΕΣ

Δι-υδρο-πτεροϊκή  
συνθετάση

Αναγωγή  
δι-υδρο-φυλλικού οξέος





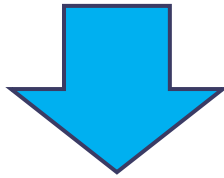
# ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ PK/PD

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 <sup>a</sup> N = 33	MSSA <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup>	0	0	0
Rifampicin	0	0	0
Fosfomycin	0	0	0
Nitrofurantoin	0	0	0
MDR <sup>d</sup>	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)

<sup>a</sup> MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*.

<sup>b</sup> MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*.

<sup>c</sup> TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

<sup>d</sup> MDR: multidrug-resistant.

<sup>e</sup> 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 προυποθέσεις)
- Προστατίτιδα
- Οστεομυελίτιδα
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (δράση έναντι *Staphylococcus aureus*)

Πρώτης γραμμής αγωγή:  
**PCP**

*Pneumocystis jiroveci*

- Νοκαρδίωση (1<sup>η</sup> επιλογή)
- Τοξοπλάσμωση (1<sup>η</sup> επιλογή ως προφύλαξη, 2<sup>η</sup> 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<sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης
- >36<sup>η</sup> 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	<b>ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ</b>
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	<b>ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ</b>
NRTIs	↓ νεφρικής κάθαρσης	<b>ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ</b>
Προκαΐναμίδη	↓ νεφρικής κάθαρσης	Μείωση δόσεων
Πυριμεθαμίνη	Ανεπάρκεια φυλλικού	Αναπλήρωση ΡΟ
Σουλφονουλουρίες	↑ δράσης, υπογλυκαιμία	<b>ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ</b>
Φαινυτοΐνη	↓ μεταβολισμού, άθροιση	Έλεγχος επιπέδων



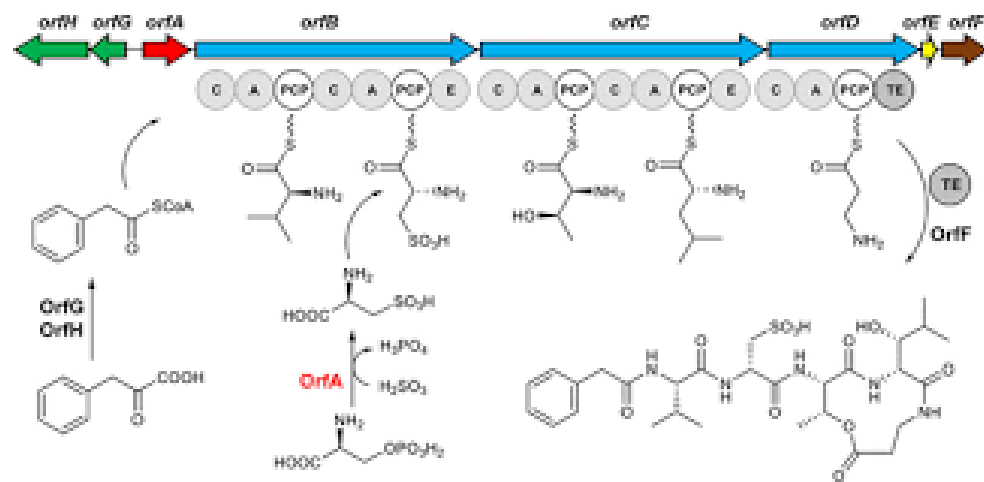




# ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

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

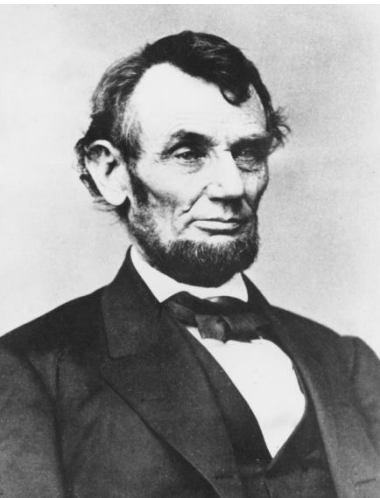
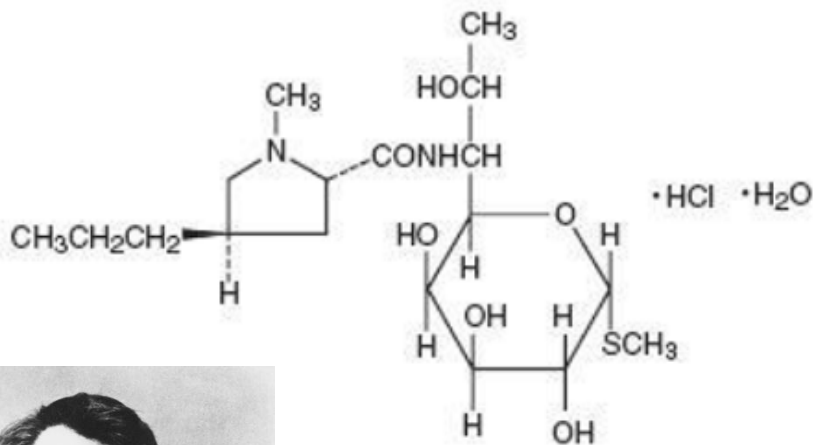
- *Streptomyces lincolnensis* (1962)



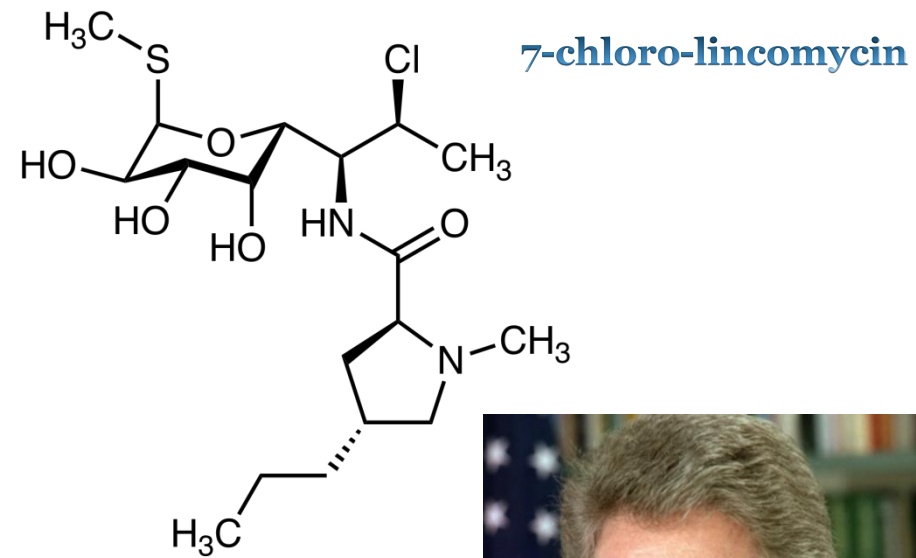


# ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

## ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ



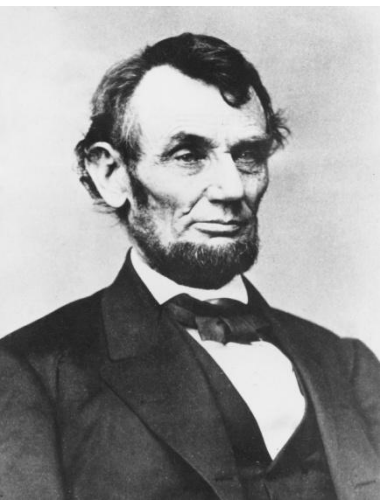
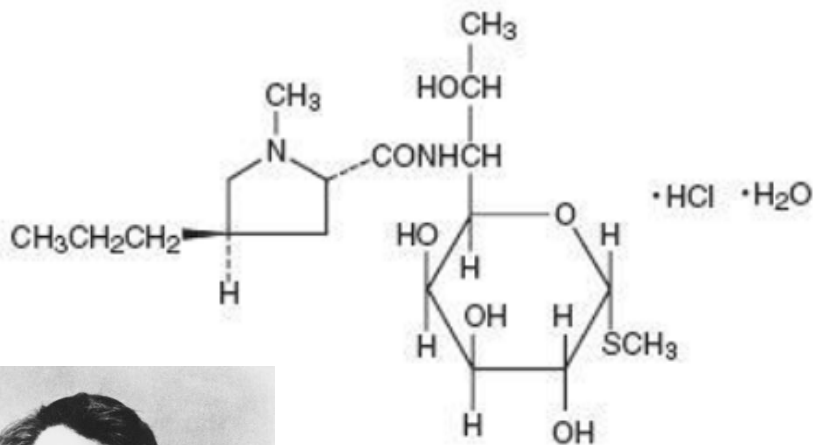
## ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ





# ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

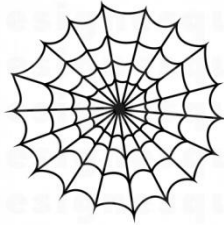
## ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ





# ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

## ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ



## ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ





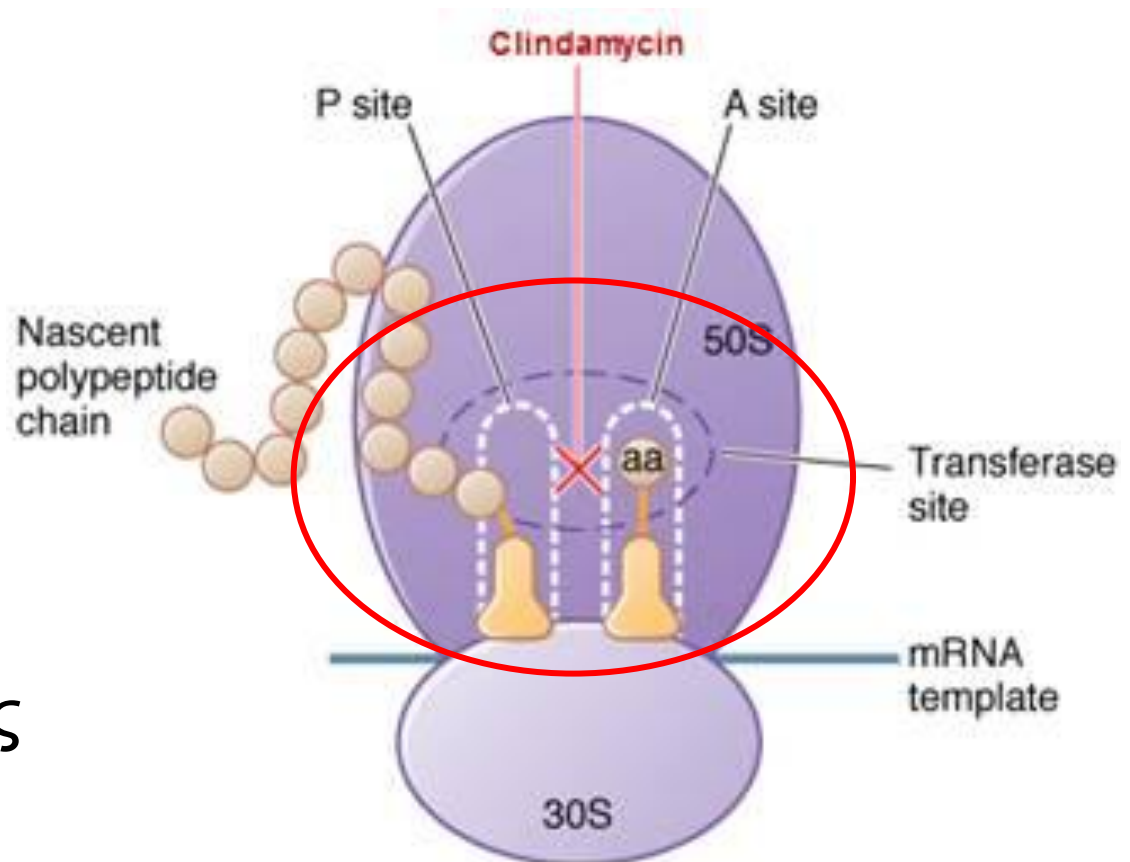
# ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

## Μηχανισμός δράσης

[www.antibiotics-info.org](http://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



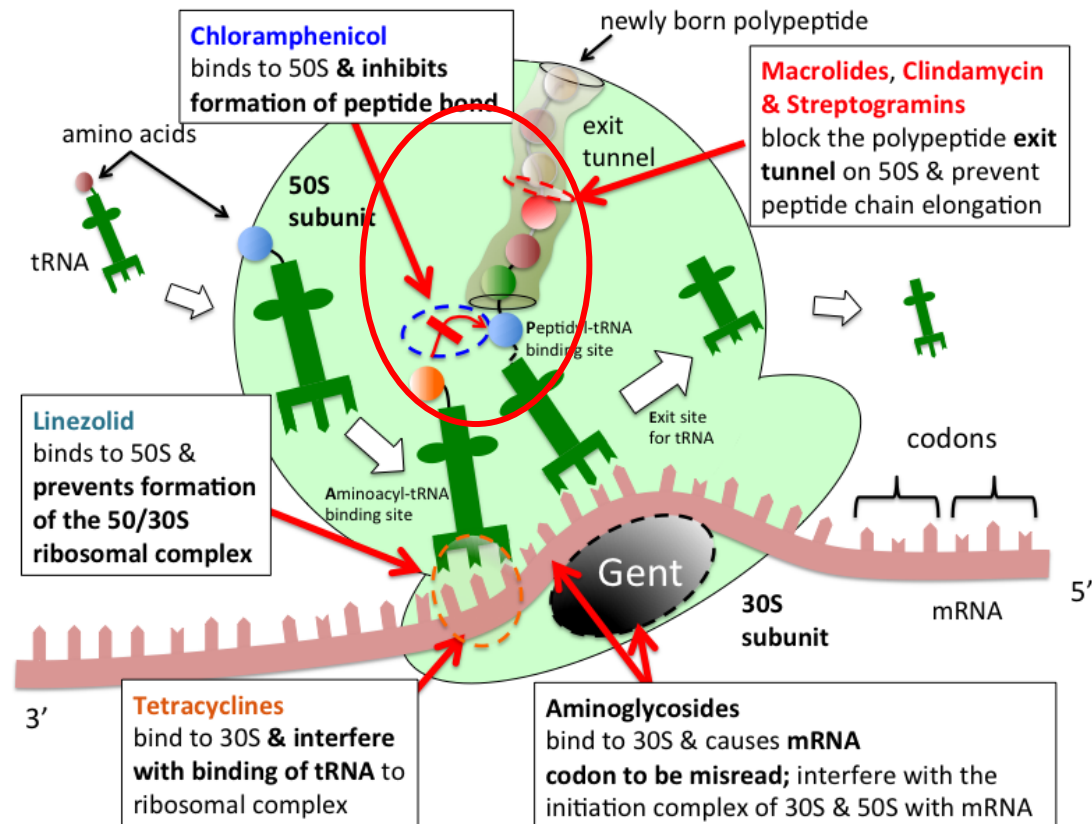


# ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

## Μηχανισμός δράσης

[http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/50s\\_protein\\_synthesis\\_inhibitors](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





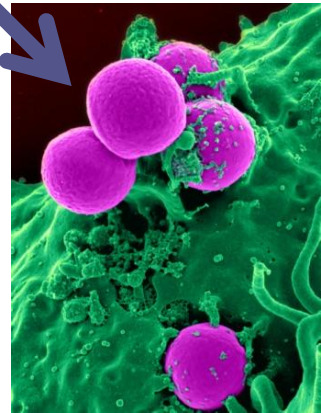
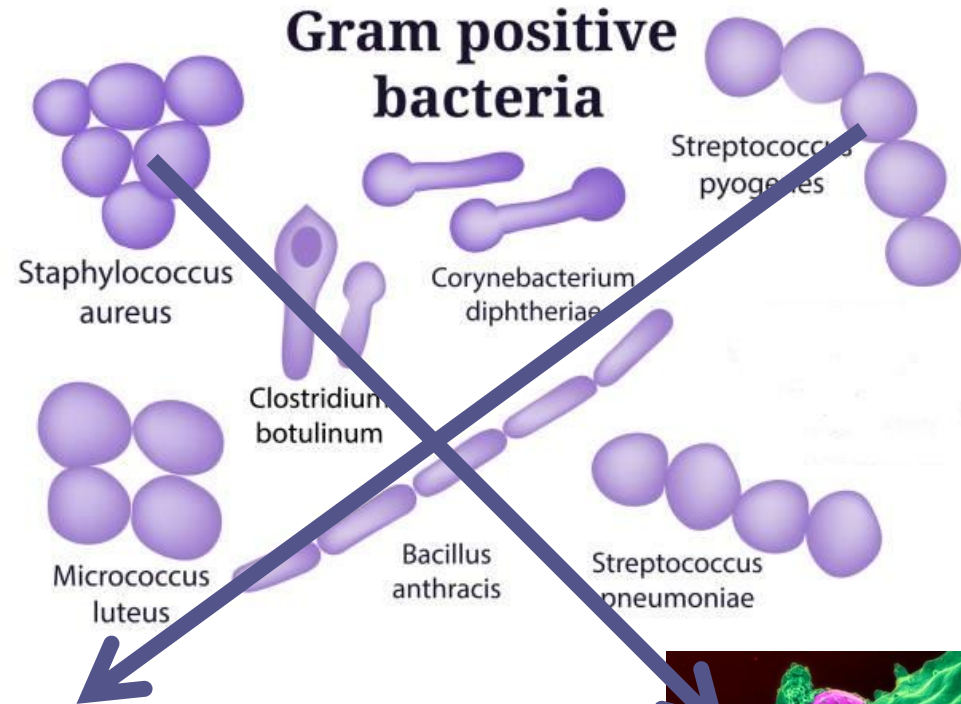
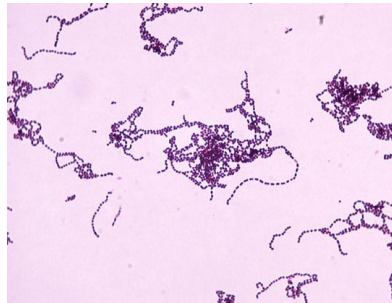
Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και  
Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009  
Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious  
Diseases, MOSBY 2010

# ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

## Αντιμικροβιακό φάσμα

### Gram (+) αερόβια

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





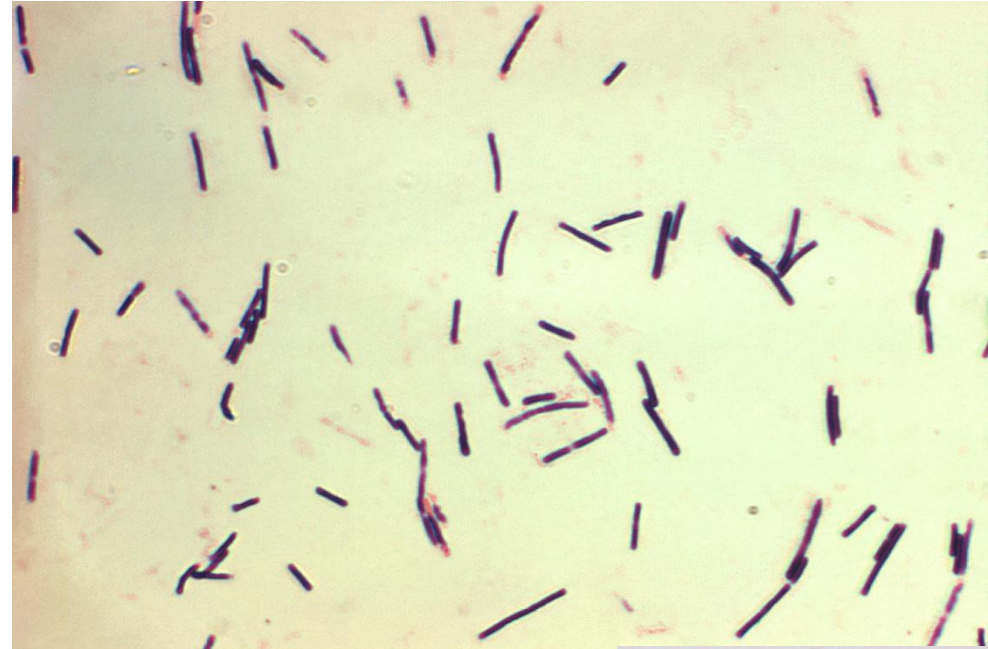
Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και  
Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009  
Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious  
Diseases, MOSBY 2010

# 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

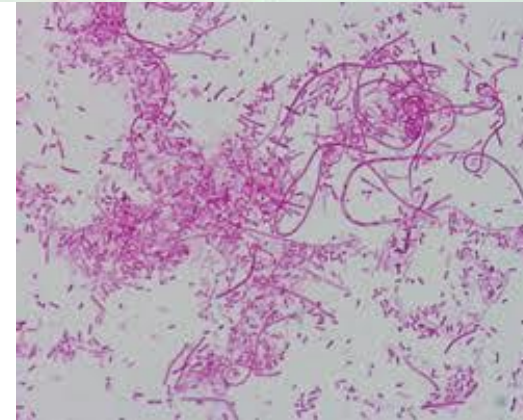
## Αντιμικροβιακό φάσμα

### 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

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



Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και  
Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

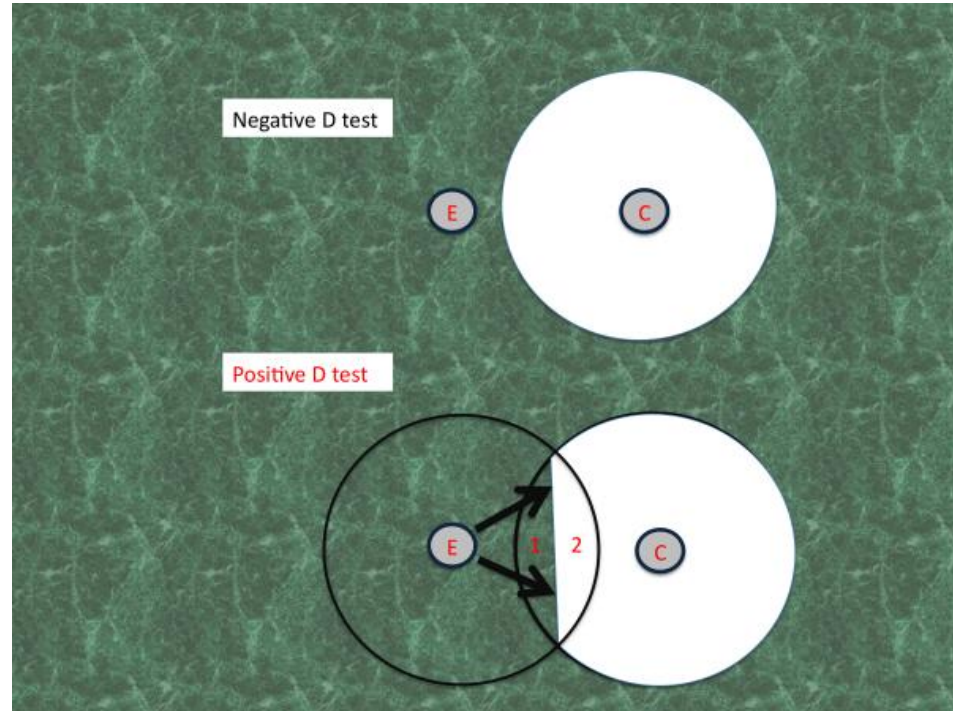
Woods CR, *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Dec;28(12):1115

# 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 <sup>a</sup> N = 33	MSSA <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup>	0	0	0
Rifampicin	0	0	0
Fosfomycin	0	0	0
Nitrofurantoin	0	0	0
MDR <sup>d</sup>	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)

<sup>a</sup> MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*.

<sup>b</sup> MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*.

<sup>c</sup> TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

<sup>d</sup> MDR: multidrug-resistant.

<sup>e</sup> 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

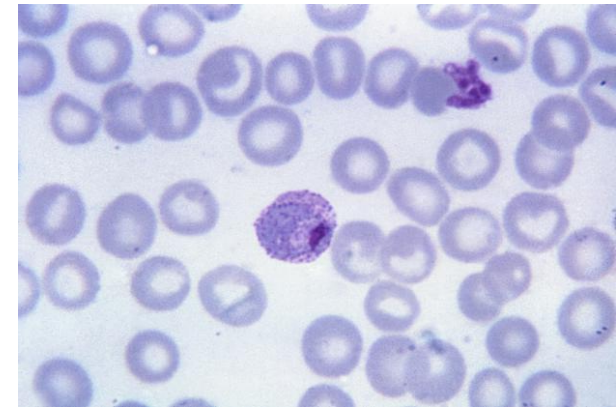
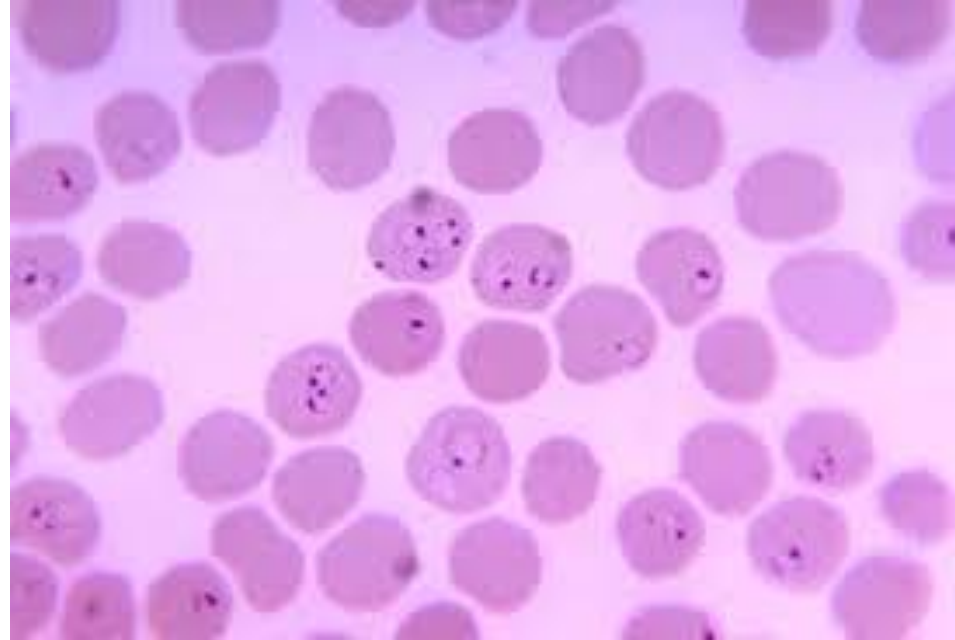
## Ειδικές ενδείξεις

### ΕΛΟΝΟΣΙΑ

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

**Κινίνη & Κλινδαμυκίνη:**  
Θεραπεία εκλογής σε  
εγκύους 1<sup>ου</sup> 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

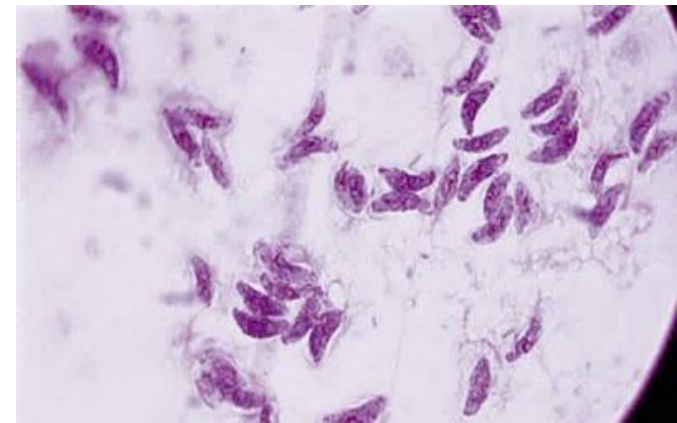
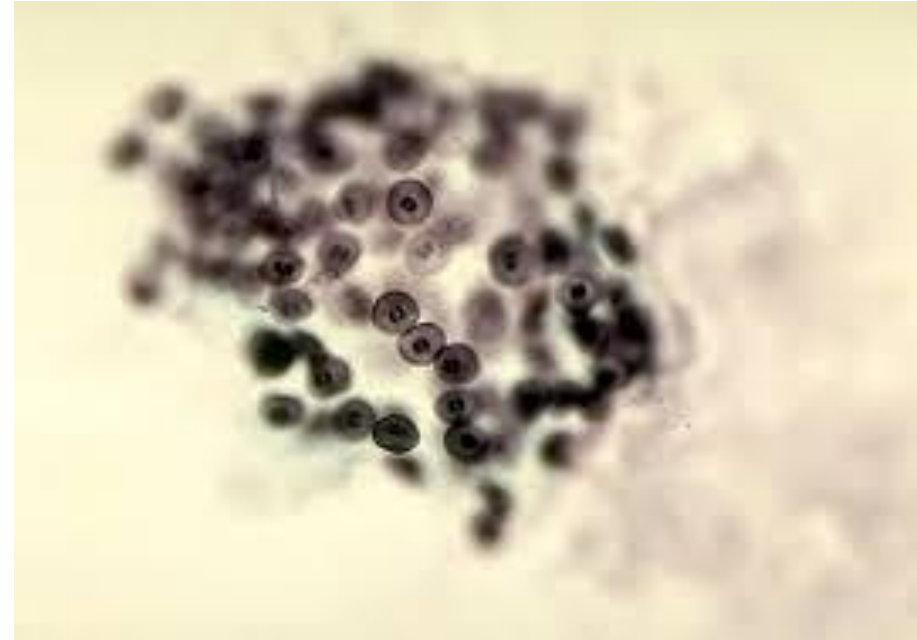
*Pneumocystis jiroveci*

- Αγωγή 3<sup>ης</sup> γραμμής
- ΡΟ σε συνδυασμό με πριμακίνη

### ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

*Toxoplasma gondii*

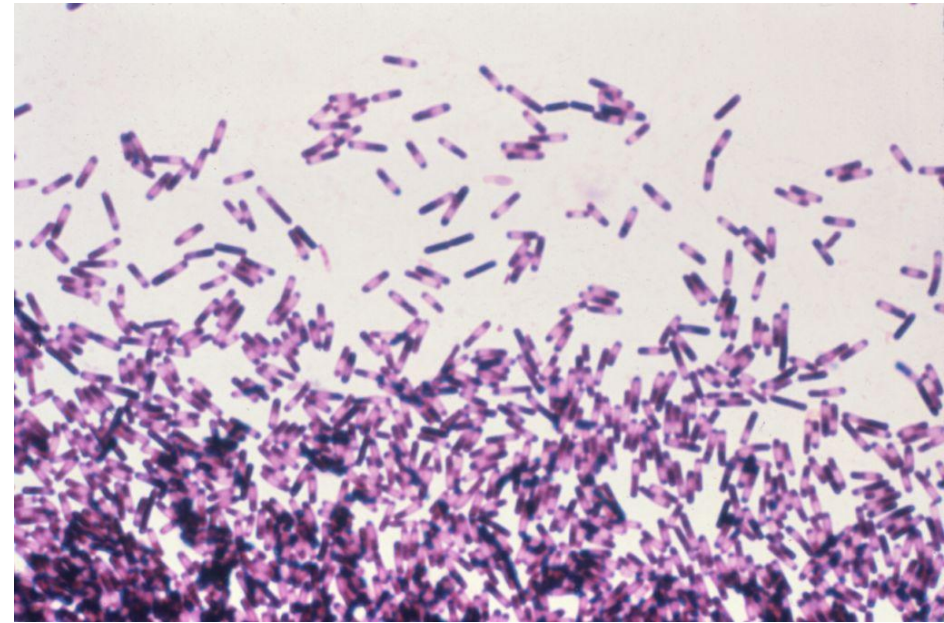
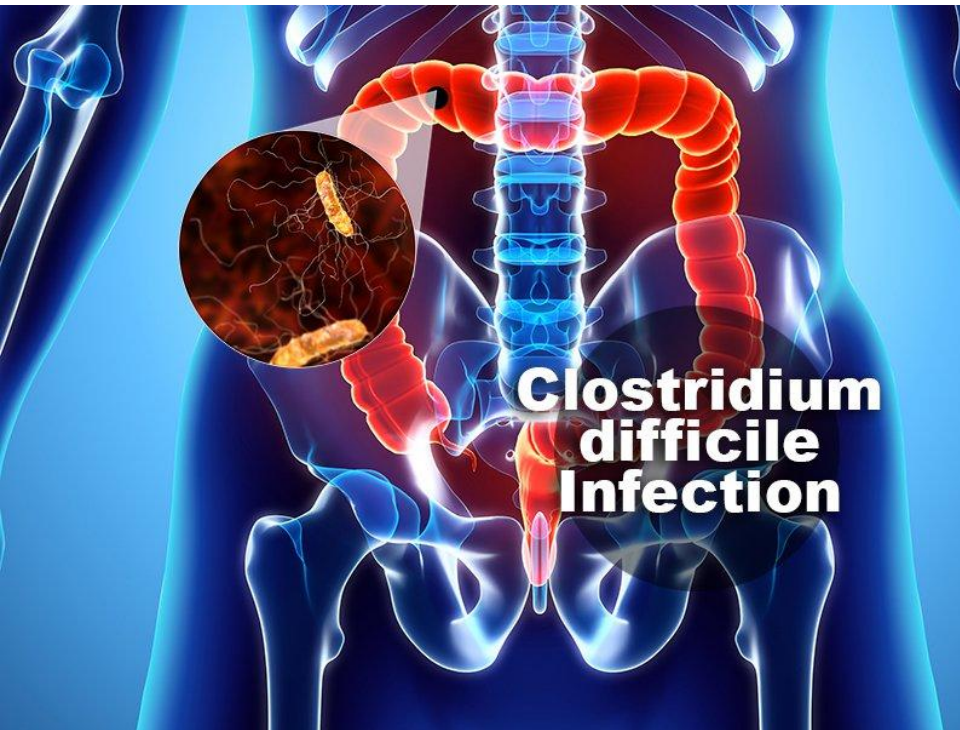
- Σε συνδυασμό με πυριμεθαμίνη ή με 5-FU





# 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



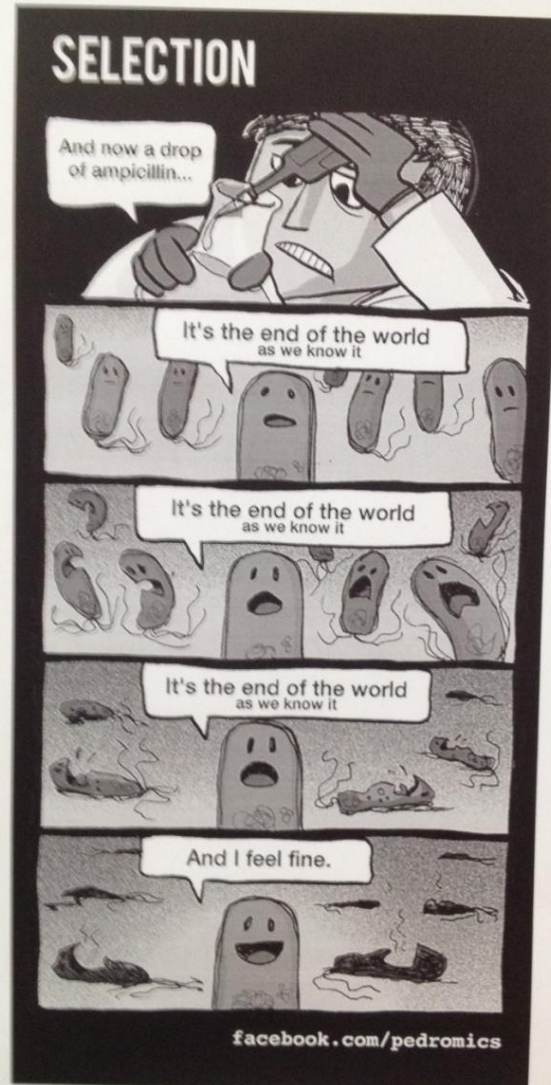
# Clostridium difficile

- Gram + σπορογόνο αναερόβιο βακτήριο
- Ασυμπτωματικός αποικιστής πεπτικού:
  - 3%-8% υγιείς ενήλικες
  - 20%-40% νοσηλευόμενοι
  - έως 50% τρόφιμοι κτηνιάτων
  - 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



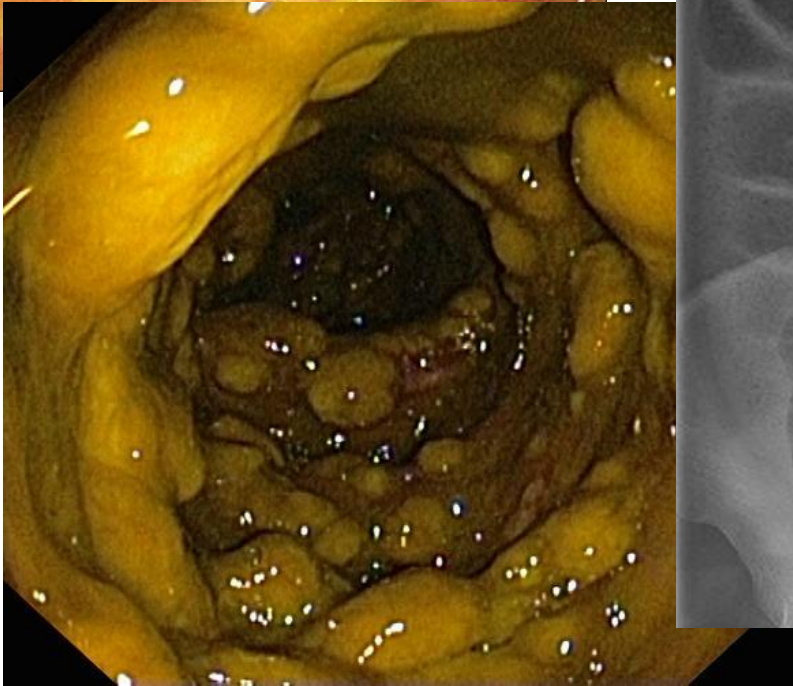
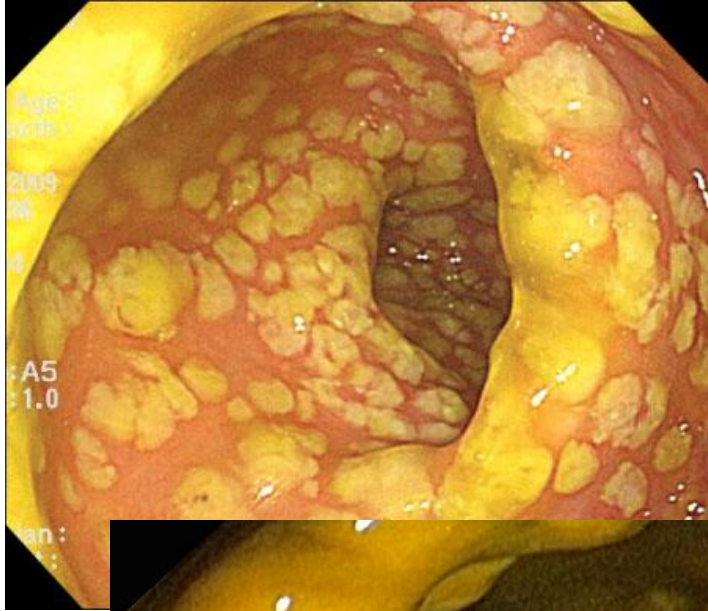


# Clostridium difficile

- 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

