



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»
Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ



ΓΑΡΥΦΑΛΛΙΑ ΠΟΥΛΑΚΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-
ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟΣ
ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

ΚΥΡΙΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ

- Αντιβιοτικά «ευρέος φάσματος»
- Αντιβιοτικά για IV & per os χορήγηση
- Αντιβιοτικά στην κοινότητα και στο νοσοκομείο
- Καλή συμμόρφωση και ανοχή
- Ασφάλεια- ανεπιθύμητες ενέργειες (;;;)

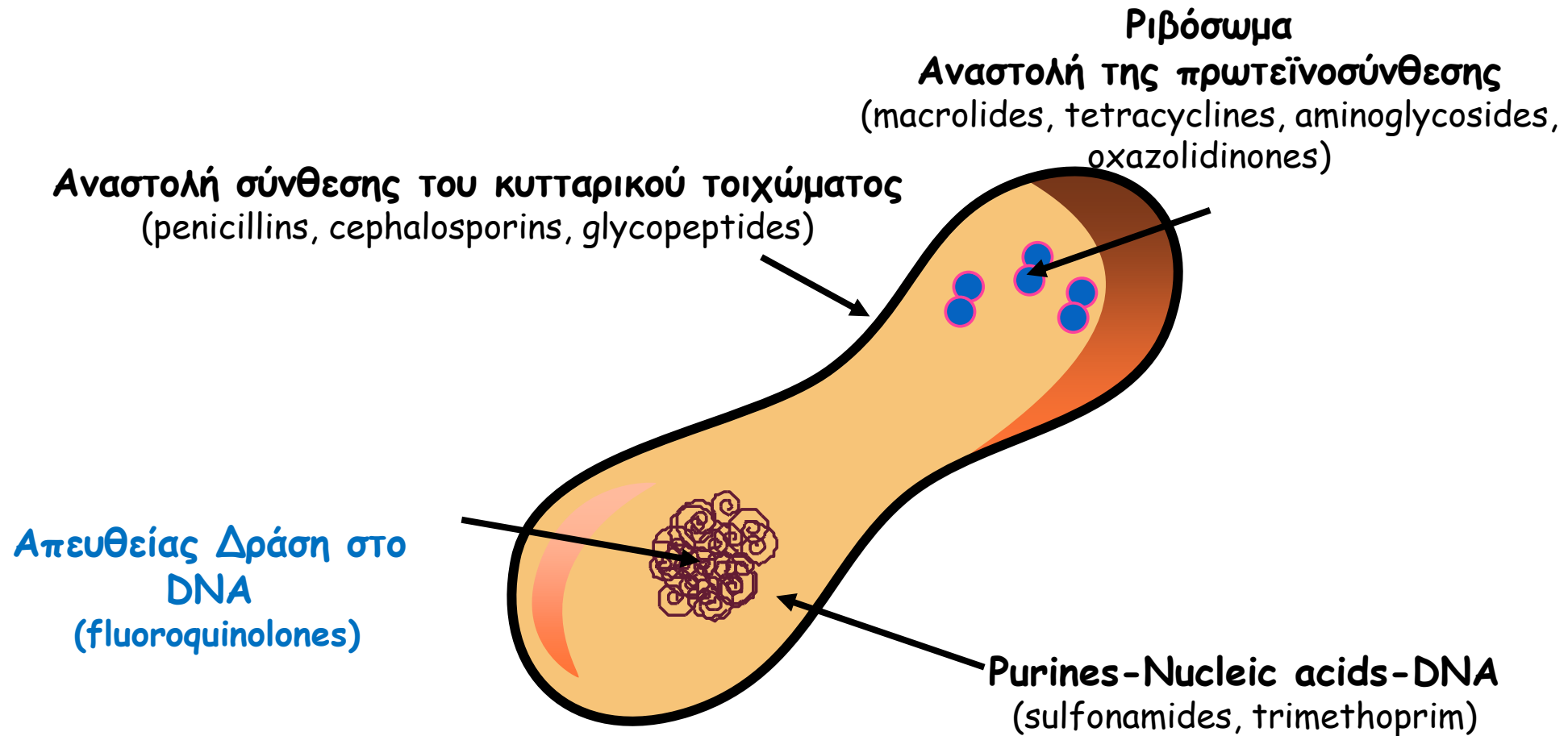
ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

ΔΟΜΗ

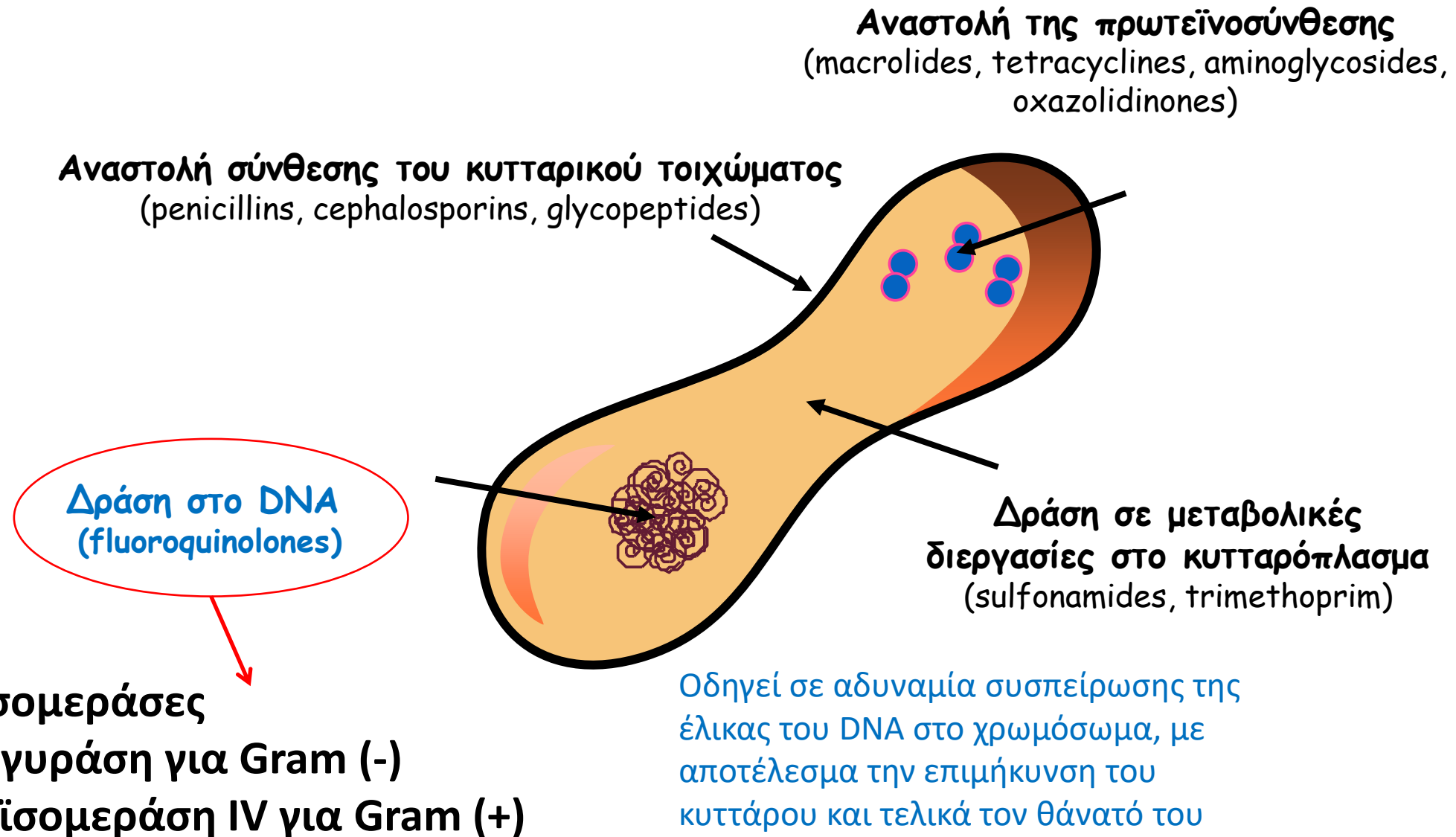
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

Θέσεις δράσης των αντιμικροβιακών



Θέσεις δράσης των αντιμικροβιακών

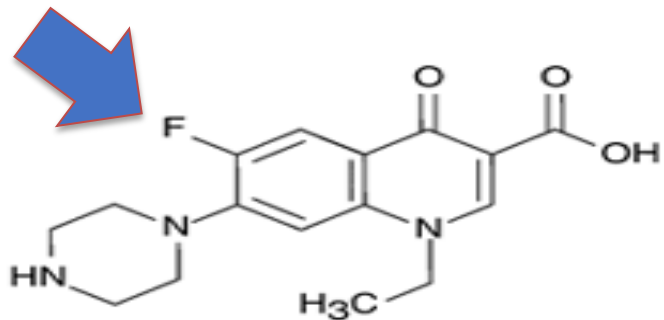


Τοποϊσομεράσες

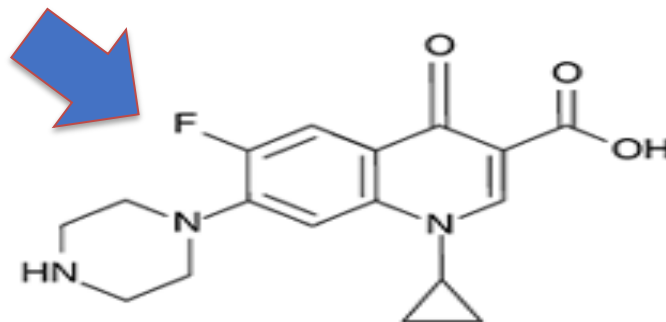
- DNA γυράση για Gram (-)
- Τοποϊσομεράση IV για Gram (+)

Δομή: Κινολινικός Δακτύλιος

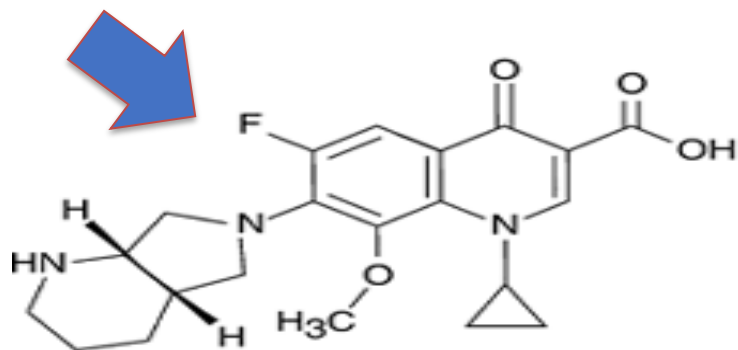
Η τοποθέτηση φθορίου στη θέση 6 είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική ενίσχυση της αντιμικροβιακής δραστηκότητας



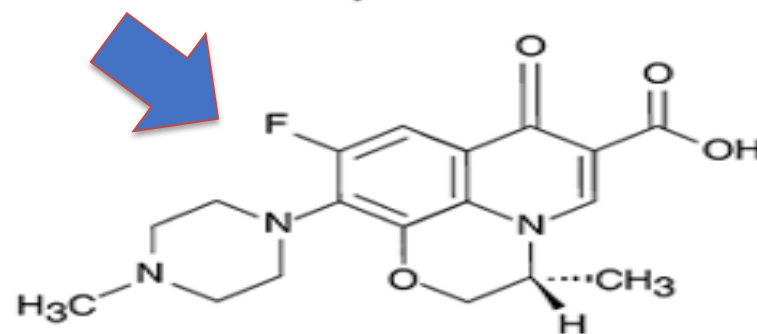
norfloxacin



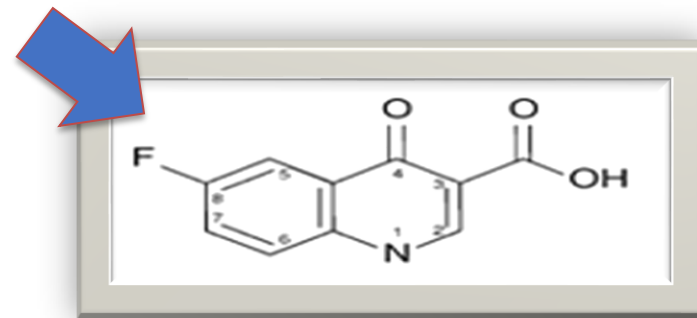
ciprofloxacin



moxifloxacin



levofloxacin



Φθοριοκινολόνες

Κινολόνες ιστορία: τοποθέτηση φθορίου στη θέση 6

Ομάδα I (1962)

Περιορισμένου φάσματος

- Ναλιδιξικό οξύ
- Σινοξασίνη

Ομάδα II (1980)

Ευρέος φάσματος

- Ενοξασίνη
- Φλεροξασίνη
- Πεφλοξασίνη?
- **Νορφλοξασίνη**
- **Σιπροφλοξασίνη**
- **Οφλοξασίνη**

Ομάδα III (>1990)

Ευρέος φάσματος

- Τροβαφλοξασίνη
- Γκρεπαφλοξασίνη
- Σπαρφλοξασίνη
- Γκατιφλοξασίνη
- Κλιναφλοξασίνη
- Σιταφλοξασίνη
- **Μοξιφλοξασίνη**
- **Λεβοφλοξασίνη**
- **Προυλιφλοξασίνη**
- **Δελαφλοξασίνη**

Με κόκκινο όσες κυκλοφορούν στην Ελλάδα

Αντιμικροβιακό φάσμα κινολονών

Enterobacteriaceae

Salmonella spp

Shigella spp

Campylobacter spp

Yersinia enterocolitica

Escherichia coli

Klebsiella spp

Aeromonas sp

Neisseria spp

Moraxella catarhalis

Pseudomonas aeruginosa

Ενδοκυττάρια παθογόνα

Rickettsia-Coxiella burnetti

Chlamydia sp

Brucella spp

Mycobacteria

Legionella sp

Bartonella sp

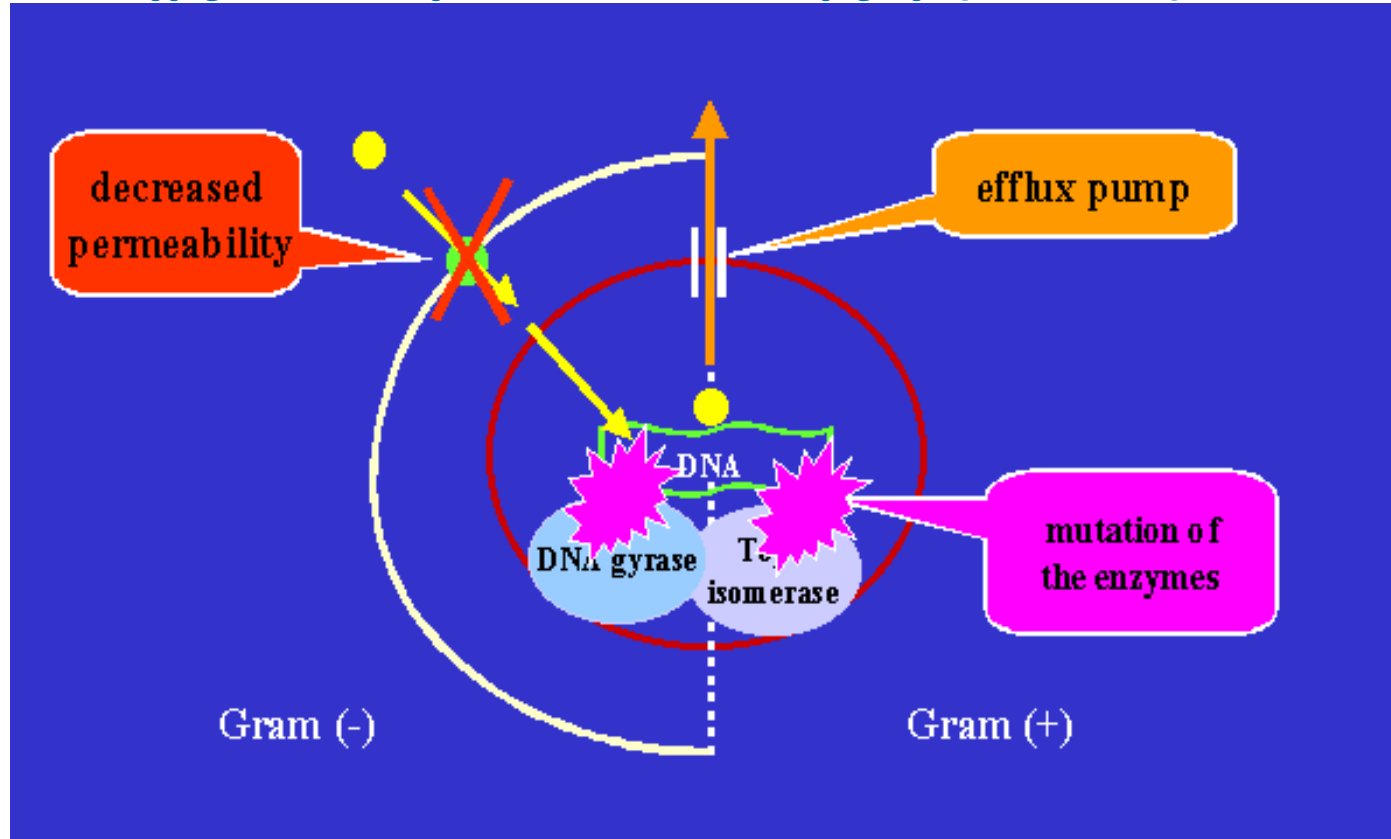
Anaerobes (μοξιφλοξασίνη)

Gram (+) Staphylococci, *S.pneumoniae*

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες κινολονών

Agent	Administration	Absorption	Half-Life (hrs)	Disposition
<i>Norfloxacin</i>	<i>Oral</i>	<i>50%</i>	<i>4 (8 in anuria)</i>	<i>M (20%) R (27%)</i>
<i>Ciprofloxacin</i>	<i>Oral, IV</i>	<i>75%</i>	<i>4 (10 in anuria)</i>	<i>R (50%) M</i>
<i>Levofloxacin</i>	<i>Oral, IV</i>	<i>98%</i>	<i>7</i>	<i>R (80%)</i>
<i>Gatifloxacin</i>	<i>Oral, IV</i>	<i>96%</i>	<i>7-8</i>	<i>R (70%)</i>
<i>Moxifloxacin</i>	<i>Oral, IV</i>	<i>89%</i>	<i>10-14</i>	<i>R (20%) M (25%) (in liver)</i>

Μηχανισμοί αντοχής στις κινολόνες



A. Μειωμένη διαπερατότητα

B. Efflux pumps (αντλίες απορροής του αντιβιοτικού)

Γ. Μετάλλαξη στόχου δράσης κινολονών:(DNA γυράση, τοποϊσομεράση IV)

Ανάπτυξη αντοχής στις κινολόνες

- Γενικά η εμφάνιση αντοχής γίνεται προοδευτικά.
- **Αρχικά επιλέγονται στελέχη με μία μετάλλαξη με αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία.**
- **Ακολουθεί και δεύτερη μετάλλαξη με αποτέλεσμα την εμφάνιση πλήρους αντοχής.**

Περίπτωση #1

Θα δίνετε σιπροφλοξασίνη στην ασθενή αυτή;

Γυναίκα, 25 ετών, με δυσουρικά
ενοχλήματα, χωρίς πυρετό

- γενική ούρων: πυουρία
και νιτρώδη (+)
- καλλιέργεια ούρων:
Escherichia coli >10⁵ CFU/ml

- Ampicillin: A
- Augmentin: E
- Cefoxitin: E
- Cotrimoxazole: A
- Nitrofurantoin: E
- Pivmecillinam: E
- Nalidixic Acid: A
- Norfloxacin: E
- Ciprofloxacin: E

Περίπτωση #1

Παράδειγμα πρώτου επιπέδου αντοχής στις κινολόνες

Γυναίκα, 25 ετών, με δυσουρικά ενοχλήματα, χωρίς πυρετό

- γενική ούρων: πυουρία και νιτρώδη (+)
- καλλιέργεια ούρων: *Escherichia coli* >10⁵ CFU/ml

- Ampicillin: A
- Augmentin: E
- Cefoxitin: E
- Cotrimoxazole: A
- Nitrofurantoin: E
- Pivmecillinam: E
- **Nalidixic Acid: A**
- Norfloxacin: E
- Ciprofloxacin: E

Escherichia coli

Το ναλιδιξικό
χρησιμοποιείται σαν
δείκτης για τον έλεγχο της
πρώτης μεταλλαγής

Cip (E) + Nal (A) →
“πιθανή αποτυχία
θεραπείας με κινολόνες”

➤ **Nalidixic Acid:** **A**

➤ **Norfloxacin:** **E**

Μεταλλαγές γυράσης/τοποϊσομεράσης
(1 μεταλλαγή)

➤ **Nalidixic Acid:** **A**

➤ **Norfloxacin:** **A**

Μεταλλαγές γυράσης/τοποϊσομεράσης
(πολλαπλές μεταλλαγές)

Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αντοχής στις κινολόνες

- Πρόσφατη χρήση κινολονών
- Μακροχρόνια νοσηλεία
- Μεγάλη ηλικία
- Υποδοσολογία

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Αντιμικροβιακό φάσμα

Αντιμικροβιακό φάσμα κινολονών

- Gram(-) αερόβια (*Pseudomonas* = Cipro)
- Gram(+) αερόβια («αναπνευστικές» κινολόνες)
- Αναερόβια (μοξιφλοξασίνη, αλλά αυξανόμενη αντοχή)
- Ενδοκυττάρια (άτυπα) παθογόνα (οι νεότερες αναπνευστικές κινολόνες)
- Μυκοβακτηρίδια (μοξιφλοξασίνη: δραστηριότητα παρόμοια με αυτή της Ethambutol αλλά μικρότερη αυτής της INH)

Η δράση των νεωτέρων κινολονών στα ενδοκυττάρια «άτυπα» παθογόνα

Δραστικές έναντι “ατύπων” μικροοργανισμών:

- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydophila spp*
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma urealyticum*

Η δράση των νεωτέρων κινολονών στους Gram (+) κόκκους

Περιορισμένος ρόλος στη θεραπεία των σταφυλοκοκκικών και εντεροκοκκικών λοιμώξεων:

- οριακή ενδογενής δραστικότητα (εξαίρεση νεότερα μέλη της κατηγορίας-δελαφλοξασίνη)
- επίκτητη αντοχή

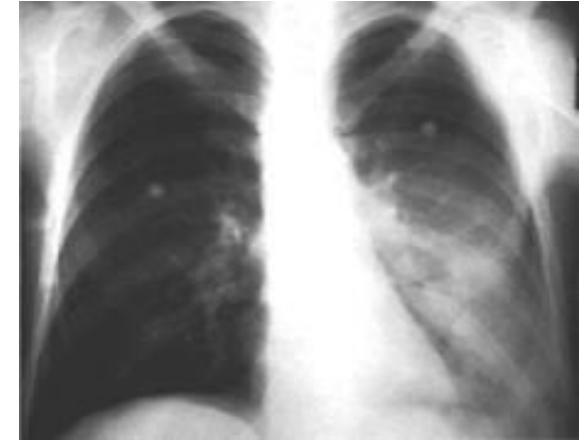
Περίπτωση #2

- Γυναίκα 40 ετών με υποτροπιάζοντα επεισόδια κυστίτιδας, λαμβάνει νορφλοξασίνη κάθε φορά (εμπειρικά), χωρίς να στέλνει ουροκαλλιέργεια σε κάθε επεισόδιο
- Την τελευταία φορά η ουρολοίμωξη εκδηλώνεται με υψηλό πυρετό και ο γιατρός με τηλεφωνική οδηγία ξαναχορηγεί νορφλοξασίνη
- ΣΩΣΤΟ ή ΛΑΘΟΣ?

Ηταν λάθος αλλά γιατί?

- Η λοίμωξη ήταν ανώτερου ουροποιητικού
- Η νορφλοξασίνη δεν κάνει συγκεντρώσεις στον ορό, συνεπώς δεν πρέπει να χορηγείται σε λοιμώξεις όπως η πυελονεφρίτιδα
- Σε μια ουρολοίμωξη σοβαρότερη από αυτές του κατώτερου ουροποιητικού, είναι παρακινδυνευμένο να χορηγηθεί ΕΜΠΕΙΡΙΚΑ αντιβιοτικό που έχει ληφθεί πρόσφατα (κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας, σε έδαφος προεπιλεγείσας αντοχής)

Περίπτωση #3



- Ασθενής 45 ετών με κλινική εικόνα πνευμονίας από την κοινότητα
- Υψηλό πυρετό, βήχα παραγωγικό
- Ακτινογραφία θώρακος: λοβώδης πνευμονία
- Έχει λάβει αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό προ 20ημέρου για ρινοκολπίτιδα
- Ο γιατρός του συνταγογραφεί σιπροφλοξασίνη 500mg ανα 12ωρο
- ΣΩΣΤΟ ή ΛΑΘΟΣ?

Αντιμικροβιακό φάσμα κινολονών

ΠΡΟΣΟΧΗ

- Η σιπροφλοξασίνη ΔΕΝ είναι δραστική σε στρεπτοκόκκους/πνευμονιόκοκκο (pk/pd!)

1. Λεβοφλοξασίνη
2. Μοξιφλοξασίνη

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Φαρμακοκινητικές-
φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες φθοριοκινολονών

- Πολύ καλή βιοδιαθεσιμότητα, Χαμηλή πρωτεϊνοσύνδεση
- Πολύ καλή κατανομή στους ιστούς και ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα
(ΕΞΑΙΡΕΣΗ: νορφλοξασίνη)
- ↑ Προστάτης, χοληφόρα, πνεύμονες, οστά, μακροφάγα
- ↑ Ουροποιητικό (ΕΞΑΙΡΕΣΗ: μοξιφλοξασίνη)
- ↓ ENY
- Υψηλές συγκεντρώσεις σε δύο δύσκολα διαμερίσματα: οστά και προστάτη

Μεταβολισμός κινολονών

Απέκκριση

- Νεφρική: λεβοφλοξασίνη, οφλοξασίνη
- Ηπατική: μοξιφλοξασίνη
- Μεικτή: σιπροφλοξασίνη

Δοσολογία κινολονών

- Οφλοξασίνη: 200 ή 400mg x 2 iv/πο
ή 800mg x 1 πο
- Σιπροφλοξασίνη: 500 ή 750 ή 1000 mg x 2 πο
600 ή 400mg x 2 iv
- Λεβοφλοξασίνη: 500 ή 750 mg x 1 πο
750 mg x 1 iv
- Μοξιφλοξασίνη: 400mg x 1 iv /πο.

- Υψηλότερες δόσεις από το SPC
- PK/PD λόγοι

Προσαρμογή δοσολογίας στη νεφρική ανεπάρκεια

Μοξιφλοξασίνη: καμία προσαρμογή

Προσαρμογή σε:

- **Λεβοφλοξασίνη: 500mg/24h, αν $Cl < 50$ ml/min**
- **Σιπροφλοξασίνη, Νορφλοξασίνη: αν $Cl < 30$ ml/min**

Φθοριοκινολόνες – PK/PD Δοσοεξαρτώμενη δράση

Προϋποθέσεις δραστικότητας και πρόληψης ανάπτυξης αντοχής

♦ AUC/MIC

Gram αρνητικά: ≥ 125

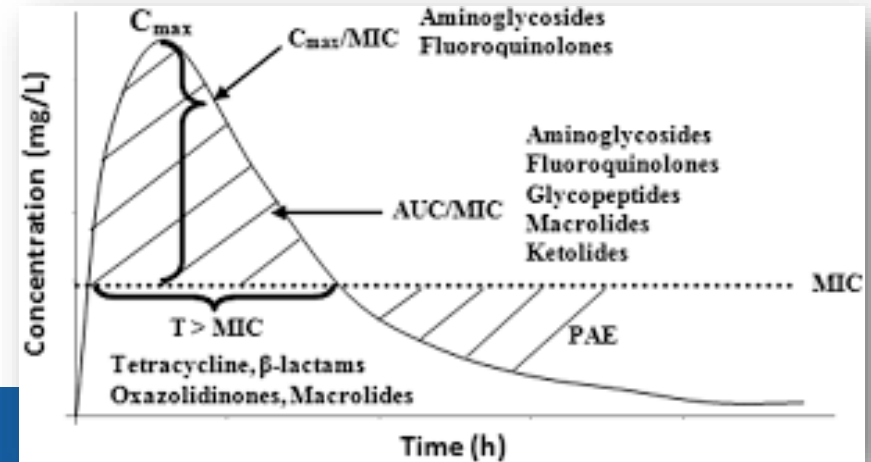
≥ 250 (πρόληψη ανάπτυξης αντοχής)

S. pneumoniae: ≥ 30 (δραστικότητα)

≥ 50 (πρόληψη ανάπτυξης αντοχής)

♦ Peak/MIC: $> 8 - 10$ (δραστικότητα)

> 10 (πρόληψη ανάπτυξης αντοχής)



Ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες των κινολονών έναντι του Πνευμονιοκόκκου

Κινολόνη	MIC 90 (μg/ml) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Σιπροφλοξασίνη	2
Λεβοφλοξασίνη	1
Μοξιφλοξασίνη	0,12

Αναπνευστικές
Φθοριοκινολόνες

Φαρμακοκινητική των φθοριοκινολονών στον πνεύμονα και στον ορό

Κινολόνη	Ορός (μg/ml)	Υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (μg/ml)	Κυψελιδικά μακροφάγα (μg/ml)
Σιπροφλοξασίνη	1.9 ± 0.1	3.0 ± 1.05	13.4 ± 3.5
Λεβοφλοξασίνη	4.1	10.9	27.7
Μοξιφλοξασίνη	3.2	20.7	56.7

Περίπτωση #4

- Ασθενής με εικόνα οξείας πυελονεφρίτιδας και απομόνωση *E.coli* με ευαισθησία στις κινολόνες και αλλεργίες σε β-λακτάμες και άλλα αντιμικροβιακά (θα χορηγηθεί κινολόνη)
- Ποια κινολόνη ΔΕΝ πρέπει να δοθεί στον ασθενή;
 1. Σιπροφλοξασίνη
 2. Λεβοφλοξασίνη
 3. Μοξιφλοξασίνη
 4. Προυλιφλοξασίνη



**Δεν συγκεντρώνεται
στο ουροποιητικό**

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Ανεπιθύμητες ενέργειες φθοριοκινολονών

- ΓΕΣ (συχνότερα) ναυτία, έμετοι, διάρροιες
- ΚΝΣ
- Μυοσκελετικό
- Καρδιαγγειακό
- Κρυσταλλουρία
- Εξάνθημα (0.5%), Φωτοευαισθησία, αγγειοοίδημα
- Πιθανότητα αιμόλυσης σε έλλειψη G-6-P D
- Λευκοπενία, ηωσινοφιλία
- Μεταλλαξιγόνα?
- Όχι σε μυασθένεια Gravis

Ανεπιθύμητες ενέργειες κινολονών

- ΚΝΣ (1-2%): Προσοχή στους ηλικιωμένους

Αϋπνία, τρόμος, κεφαλαλγία, ζάλη, σύγχυση, ψύχωση, σπασμοί
Επιτείνονται με συγχορήγηση θεοφυλλίνης, NSAIDs

Μηχανισμός: Ανταγωνισμός πρόσληψης GABA από τους
εγκεφαλικούς νευρώνες

- Άλγος και ρήξη Αχιλλείου τένοντα (πρώιμη και όψιμη)

Προδιαθεσικοί παράγοντες:

ΧΝΑ, κορτικοειδή, ηλικία >60 ετών

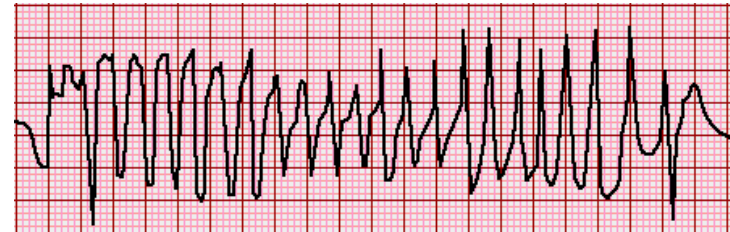
Μηχανισμός: μιτοχονδριακή τοξικότητα, συσσώρευση
μεταλλοπρωτεϊνών στο συνδετικό ιστό

Παράταση του QT

- Παράταση χωρίς υποχρεωτικά υπέρβαση των φυσιολογικών ορίων
- Κυρίως η moxifloxacin αλλά όχι μόνο
- Σοβαρή αρρυθμία (Torsades de pointes) εξαιρετικά σπάνια.

Προσοχή σε:

- Ηλικιωμένες γυναίκες
- Διαταραχές K, Mg
- Συγχορηγούμενα αντιαρρυθμικά
 - ομάδας IA: quinidine, procainamide
 - ομάδας III: amiodarone, sotalol
- Άτομα με υποκείμενη καρδιοπάθεια



Αλληλεπιδράσεις κινολονών με άλλα φάρμακα

- **Αντιόξινα** (Mg^{++} , Al^{+++}), **H₂ αναστολεις**, **Fe⁺⁺ Zn⁺**: μειώνουν την απορρόφηση κινολονών
- **Θεοφυλλίνη, καφεΐνη, βαρφαρίνη**: οι κινολόνες αναστέλλουν το μεταβολισμό τους (Αυξάνεται η δραστηκότητά τους)
- **ΜΣΑΦ, τετρακυκλίνες**: αναστολή πρόσληψης GABA, σπασμοί-ΚΝΣ διαταραχές
- **Αντιαρρυθμικά III**, αναστολή CYP κυτοχρώματος (πχ σιζαπριδη): παράταση QT-torsades de pointes)
- **Αντιδιαβητικά δισκία- κυρίως σουλφονουλουρίες**: υπογλυκαιμία
- **Άλλα**: κυκλοσπορίνη, αντιμικροβιακά in vitro (ανταγωνισμός)

- Χορήγηση της κινολόνης 1-2 ώρες ΠΡΙΝ ή 6 ώρες ΜΕΤΑ από σκευάσματα που περιέχουν σίδηρο ή άλλα δισθενή κατιόντα, σουκραλφάτη, αντιόξινα
- Δεν υπάρχει αντένδειξη για ενδοφλέβια χορήγησή τους (όχι συγχορήγηση)
- Στα υπόλοιπα φάρμακα της λίστας: ΠΡΟΣΟΧΗ στη συγχορήγηση

Κινολόνες και *Clostridium difficile*

- Η προηγούμενη χρήση κινολονών είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας.
- Η διάρροια μπορεί να εμφανιστεί έως και 20 - 30 ημέρες ΜΕΤΑ τη διακοπή του αντιβιοτικού

Ηπατοτοξικότητα

Η θεραπεία με τη moxifloxacin συνδέεται με έναν κίνδυνο ανάπτυξης κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, που οδηγεί, δυνητικά, σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια και κίνδυνο δυνητικά απειλητικών για τη ζωή, δερματικών αντιδράσεων φυσαλιδώδους τύπου όπως το Stevens-Johnson-Syndrome (SJS) ή η τοξική επιδερμική νεκρόλυσις (TEN).

Λόγω περιορισμένων κλινικών δεδομένων, η moxifloxacin αντενδείκνυται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (Child Pugh C) και σε ασθενείς με επίπεδα τρανσαμινασών αυξημένα πάνω από 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου(ULN).

Κινολόνες-αντενδείξεις χορήγησης

- Όχι στην εγκυμοσύνη – θηλασμό
 - ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΥΗΣΗΣ ΣΕ ΛΗΨΗ ΤΟΥΣ
- Προσοχή: περνούν στον πλακούντα και το μητρικό γάλα
 - The use of quinolones during the first trimester of pregnancy does not appear to represent an increased risk for major malformations recognized after birth, stillbirths, preterm births or low birth weight.
- Όχι σε παιδιά – εφήβους <15 ετών (δράση στους αναπτυσσόμενους χόνδρους-αρθρίτιδες-αύξηση ενδοκράνιας πίεσης-μεταβολική οξέωση (νεογέννητα)
 - Επιτρέπεται η χορήγηση τους σε παιδιά σε απόλυτη ένδειξη (π.χ. κυστική ίνωση)

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

ΧΡΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Κινολόνες – Ευρεία χρήση στην κλινική πράξη αλλά σπανίως 1^η επιλογή

- Λοιμώξεις Ουροποιητικού (ανώτερου και κατώτερου)
- Λοιμώξεις Αναπνευστικού (ανώτερου και κατώτερου)
- Λοιμώξεις Γαστρεντερικού
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Λοιμώξεις οστών και μαλακών μορίων
- Ειδικές λοιμώξεις κ.α.

Κινολόνες – Προφυλακτική Χρήση

- Εκθεση σε άνθρακα
- Εκθεση σε μηνιγτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα
- Λοιμώξεις σε περίοδο ουδετεροπενίας (δε συνιστάται ευρέως)
- Εναντι υποτροπών σε αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα
- Έναντι υποτροπών βακτηριαμίας επί κίρσορραγίας

Θεραπεία Ρινοκολπίτιδας

- Αποτυχία θεραπείας ή υποτροπή της νόσου
- Ιστορικό λήψης αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο
- Τοπική αντοχή πνευμονιοκόκκου >30%
- ✓ Αναπνευστική κινολόνη
(λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη)

Συνιστώμενη αγωγή σε επιπλεγμένη έξαρση Χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)

- Αμινοπενικιλίνη + αναστολέας β-λακταμασών
- Κεφαλοσπορίνη β-γενεάς
- **Μοξιφλοξασίνη**
- **Λεβοφλοξασίνη**
- **Σιπροφλοξασίνη** (μόνο για τους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για *Pseudomonas aeruginosa*)

Παράγοντες κινδύνου για *P. aeruginosa* και άλλα *Enterobacteriaceae* σε χρόνιους αναπνευστικούς ασθενείς

- $FEV_1 < 35\%$ του προβλεπομένου
- Βρογχεκτασίες
- Ανάγκη νοσηλείας (ιδιαίτερα σε ΜΕΘ)
- Πρόσφατη νοσηλεία
- Πρόσφατη λήψη πολλών αντιβιοτικών

Εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα (CAP)

Λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη ως **ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ**
φάρμακα:

Πότε θα δοθούν;

- Επί αλλεργίας στις β-λακτάμες
- Προηγούμενης χορήγησης άλλων αντιβιοτικών
- Επιδημιολογικά δεδομένα με υψηλή αντοχή στις β-λακτάμες

Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την πνευμονία εκ της κοινότητας

ΕΕΛ-ΚΕΕΛΠΝΟ 2015

Μέτριας βαρύτητας πνευμονία από την κοινότητα

I. Ενδεικνυόμενα

Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών IV ή
Κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη + Νεότερη μακρολίδη

II. Εναλλακτικά¹

Λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη²

Πνευμονία από εισρόφηση³

Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών IV ή
Κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη + κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη

Όχι μονοθεραπεία με κινολόνες σε σοβαρή CAP με:

- Σηπτική καταπληξία
- Βακτηριαμική πνευμονιοκοκκική πνευμονία
- Ανάγκη διασωλήνωσης

Άλλες λοιμώξεις αναπνευστικού και κινολόνες

- Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα (*P. aeruginosa*)

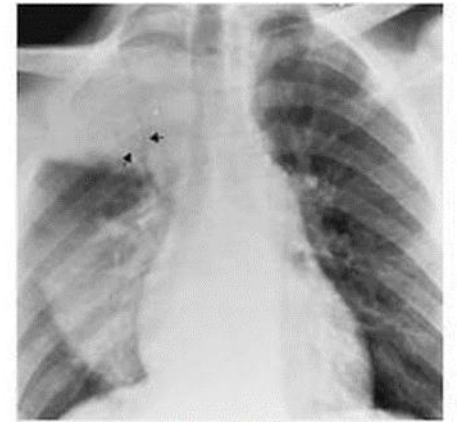
Σιπροφλοξασίνη

600mg/12h iv & 750-1000 mg /12ωρο po.

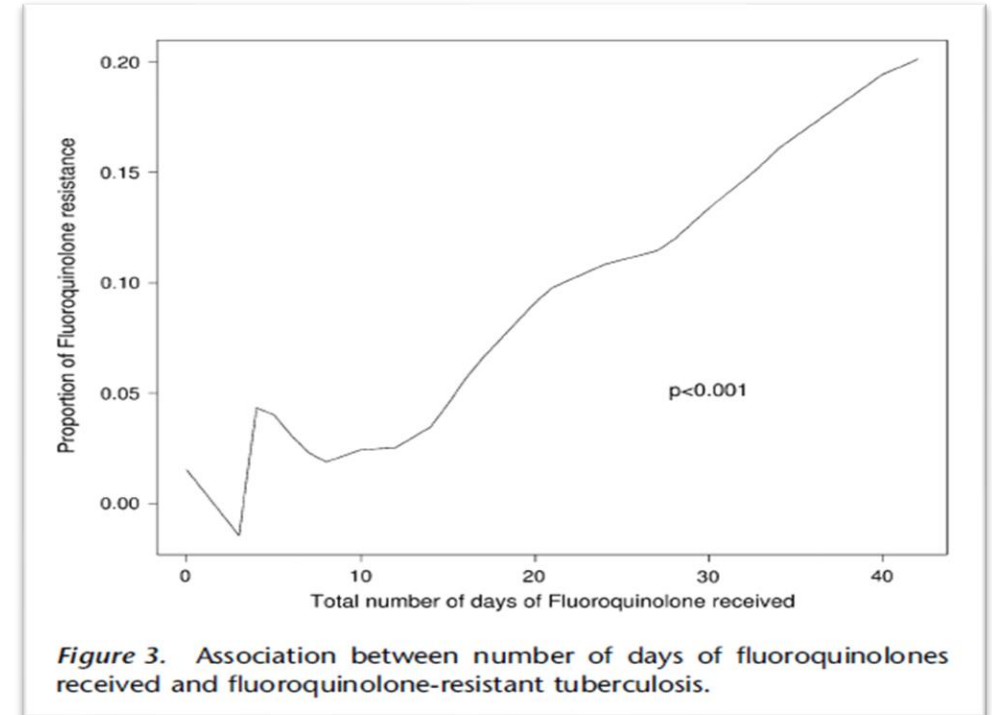
- Κυστική ίνωση (και σε παιδιά, βραχύχρονα σχήματα),

Pediatr Pulmonol 2012; doi: 10.1002/ppul.22667.)

Κινολόνες στη θεραπεία της «πνευμονίας»: Προσοχή σε υποκρυπτόμενη Φυματίωση



- Θεραπεία άνω των 10 ημερών (και επαναλαμβανόμενη)
- Καθυστερεί τη διάγνωση της φυματιώσης
- Κίνδυνος ανθεκτικού σε κινολόνες μυκοβακτηριδίου



Bernardo J. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:88-289
Devasia RA, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:365-370

Οξεία κυστίτιδα και κινολόνες

- Οι κινολόνες δεν συνιστώνται ως αρχική εμπειρική θεραπεία στην οξεία κυστίτιδα λόγω του κινδύνου επιλογής ανθεκτικών στελεχών.
- Πρέπει να διαφυλαχθούν για επιπεπλεγμένες ουρολοιμώξεις ή λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα.
- Τριήμερα θεραπευτικά σχήματα

Πίνακας 3. Από του στόματος αντιμικροβιακή θεραπεία για την οξεία μη επιπεπλεγμένη βακτηριακή κυστίτιδα σε ενήλικες προεμμηνοπαυσιακές μη εγκύους γυναίκες.

Ουσία	Δόση	Διάρκεια (ημέρες)
Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό οξύ	625 mg tid/1 g bid	5-7
Σιπροφλοξασίνη	250 mg bid	3
Σιπροφλοξασίνη XR	500 mg od	3
Λεβοφλοξασίνη	250 mg od	3
Οφλοξασίνη	200 mg bid	3
Νορφλοξασίνη	400 mg bid	3
Νιτροφουραντοΐνη	50-100 mg qid	5-7
Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη	160/800 mg bid	3-5

qid: τέσσερις φορές την ημέρα, tid: τρεις φορές την ημέρα, bid: δύο φορές την ημέρα, od: μία φορά την ημέρα, XR: βραδείας αποδέσμευσης.

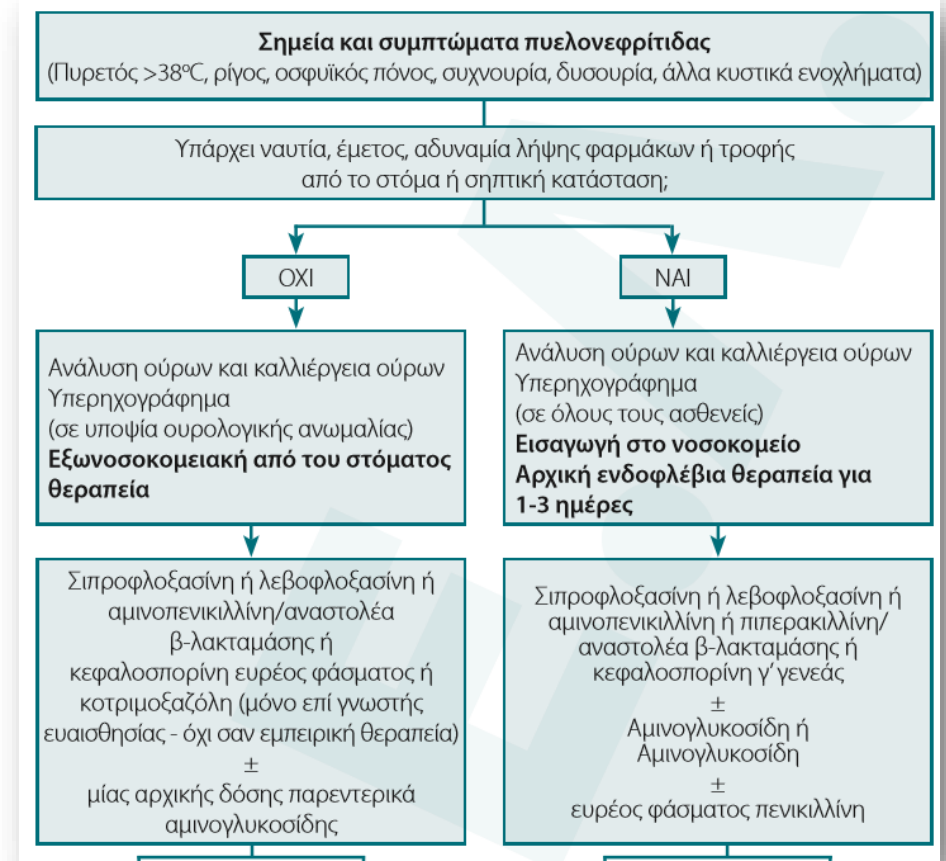
Η αντοχή του *E. coli* στην οξεία ανεπίπλεκτη κυστίτιδα: 2005-6 vs 2012

Αντιμικροβιακό	2005-6	2012
Αμπικιλίνη	25,8	34
Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό	5,2	6,4
Κεφουροξίμη	1,7	2,9
Μεσιλλινάμη	3,4	3,8
Σιπροφλοξασίνη	2,2	6,5
Κοτριμοξαζόλη	19,2	23
Νιτροφουραντοΐνη	10,7	5,5
Φωσφομυκίνη	1,6	0,4
ESBL (+)	-	2,4%

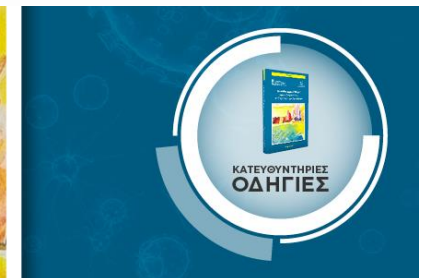
Η αντοχή στη σιπροφλοξασίνη ήταν αυξημένη σε περίπτωση πρόσφατης χρήσης αντιμικροβιακών ($p = 0,003$) και σε γυναίκες >65ετών ($p = 0,02$)

Οξεία πυελονεφρίτιδα από τη κοινότητα (θεραπεία εκτός νοσοκομείου)

- Σιπροφλοξασίνη
- Λεβοφλοξασίνη
- Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών
- Κεφαλοσπορίνη ευρέος φάσματος +/-
- Αμινογλυκοσίδη (μία αρχική δόση, παρεντερικά)



WHONET 2015 ~9% αντοχή στη σιπροφλοξασίνη



Θεραπευτικός αλγόριθμος εξωνοσοκομειακής κατ' οίκον θεραπείας πνευμονίας από τη κοινότητα σε ενήλικες χωρίς συνοδό νοσηρότητα

A. Χωρίς συνοδό νοσηρότητα ^{α,β}

Χωρίς ιστορικό λήψης αντιβιοτικών
το τελευταίο τρίμηνο

Αμοξικιλίνη (1g x 4)
±
νεότερη μακρολίδη^{γ,δ,ε}

Με ιστορικό λήψης αντιβιοτικών
το τελευταίο τρίμηνο

Αμοξικιλίνη + νεότερη μακρολίδη^{γ,δ,ε}
ή
Αναπνευστική κινολόνη^{ε,στ}

B. Με συνοδό νοσηρότητα ^{α,β}

(ΧΑΠ, σακχαρώδη διαβήτη, κακοήθεις νεοπλασίες, αλκοολισμό,
νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια)

Χωρίς ιστορικό λήψης αντιβιοτικών
το τελευταίο τρίμηνο

Με ιστορικό λήψης αντιβιοτικών
το τελευταίο τρίμηνο

Αμοξικιλίνη + νεότερη μακρολίδη^{γ,δ,ε}
ή
Αναπνευστική κινολόνη^{ε,στ}

Προκειμένου για τη χορήγηση κινολόνης δεν πρέπει να έχει χορηγηθεί καμιά κινολόνη στον ασθενή το τελευταίο τρίμηνο (ακόμη και για ουρολοίμωξη).

Αναπνευστικές κινολόνες: λεβοφλοξασίνη 750mg/24ωρο, μοξιφλοξασίνη 400mg/24ωρο.

Πίνακας 6. Συνιστώμενα αντιμικροβιακά για τη θεραπεία ενηλίκων με οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα.

Αγωγή α' επιλογής		
Εμπειρική αγωγή	Συνιστώμενα	Εναλλακτικά
Αρχική εμπειρική θεραπεία	Αμοξυκιλλίνη/ Κλαβουλανικό 625mg x 3 ή 1g x 2, po	Δοξυκυκλίνη 100mg x 2 ή 200mg x 1, po
Ασθενής με ιστορικό αλλεργίας στις β-λακτάμες	Δοξυκυκλίνη 100mg x 2 ή 200mg x 1, po	Λεβοφλοξασίνη 500mg x 1, po ή Μοξιφλοξασίνη 400mg x 1, po
Αγωγή β' επιλογής		
Αποτυχία αρχικής αγωγής ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για αντοχή	Λεβοφλοξασίνη 500mg x 1, po ή Μοξιφλοξασίνη 400mg x 1, po	
Αγωγή σε νοσοκομείο λόγω σοβαρής λοίμωξης	Λεβοφλοξασίνη 500mg x 1, po ή iv Μοξιφλοξασίνη 400mg x 1, po ή iv Κεφτριαξόνη 1-2 g x 1, iv	

Ιατρικός Οδηγός

*Η Προσέγγιση και η Θεραπεία
των Λοιμώξεων
στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη*

Αθήνα 2018

Έκδοση 2018

Συνιστώμενες θεραπευτικές επιλογές σε παρόξυνση ΧΑΠ ανάλογα με τη βαρύτητα της παρόξυνσης, το στάδιο της ΧΑΠ και την αναμενόμενη μικροβιολογία

- Οι αναπνευστικές φθοριοκινολόνες (λεβοφλοξασίνη - μοξιφλοξασίνη) χορηγούνται όταν υπάρχει ιστορικό λήψης β-λακταμών το τελευταίο τρίμηνο, ή αλλεργίας στις β-λακτάμες ή απομόνωσης πνευμονιοκόκκου με αντοχή στις β-λακτάμες ή αποτυχίας της εμπειρικής αγωγής με β-λακτάμες
- Η σιπροφλοξασίνη χορηγείται όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ή γνωστός αποικισμός από *Pseudomonas aeruginosa*

Ομάδα	Σοβαρότητα παρόξυνσης	Αναμενόμενοι μικροοργανισμοί	Συνιστώμενα αντιβιοτικά
Α. Ασθενείς που δεν χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο Στάδιο I: Ήπια ΧΑΠ	Ήπια παρόξυνση	- Κοινά βακτήρια (30-50%) <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> - Άτυπα Βακτήρια (5-10%) <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - Ιοί (30-50%) - Μεικτό πρότυπο (10-20%)	Μακρολίδη, Τετρακυκλίνη ή κανένα αντιβιοτικό
Β. Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο Στάδιο II: Μέτρια ΧΑΠ	Μέτρια παρόξυνση, χωρίς παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Ό,τι στην ομάδα Α και επιπλέον <i>Enterobacteriaceae</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i> , - <i>Escherichia coli</i> , - <i>Proteus spp.</i> , - <i>Enterobacter spp.</i> , κ.λ.π.	Αμινοπενικιλίνη με αναστολέα λακταμασών, Κεφαλοσπορίνη β' γενεάς, Τετρακυκλίνη, Λεβοφλοξασίνη, Μοξιφλοξασίνη, Προυλιφλοξασίνη
Γ. Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο Στάδιο III-IV: Σοβαρή ΧΑΠ	Σοβαρή παρόξυνση με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από <i>P. aeruginosa</i> *	Ό,τι στην ομάδα Β και επιπλέον <i>P. aeruginosa</i>	Σιπροφλοξασίνη, Λεβοφλοξασίνη, Μοξιφλοξασίνη Προυλιφλοξασίνη Κεφαλοσπορίνη 3 ^{ης} γενεάς από του στόματος

Συμπτωματολογία κυστίτιδος	
Γυναίκες	Θεραπεία Πρώτης Γραμμής^α <ul style="list-style-type: none"> Νιτροφουραντοίνη (100mg x 3, po x 5-7 ημ.)^β Τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη (160/800mg x 2 po x 3 ημ.) Φωσφομυκίνη (3g x 1, po εφάπαξ) Πιβμεκλιανάμη (400mg x 2, po x 5 ημ.)
	Θεραπεία Δεύτερης Γραμμής <ul style="list-style-type: none"> Φθοριοκινολόνες (3ημερα po σχήματα) Οφλοξασίνη 200mg x 2 ή Σιπροφλοξασίνη 250mg x 2 ή 500mg XR x 1 ή Λεβοφλοξασίνη 250mg x 2 ή 500mg x 1 ή Προυλιφλοξασίνη 600mg x 1 ή Νορφλοξασίνη 400mg x 1 β-Λακτάμες* (π.χ. αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό, κεφακλόρη κ.ά.)
Ανδρες ^δ (θεραπεία 1-2 εβδομάδες)	<ul style="list-style-type: none"> Τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη (160/800mg x 2, po)^ε Σιπροφλοξασίνη 500mg x 2, po ή Λεβοφλοξασίνη 500-750mg x 1, po Άμεσος απεικονιστικός έλεγχος ουροποιητικού και προστάτου

Οξεία Πυελονεφρίτιδα	
<ul style="list-style-type: none"> Μικροσκοπική ανίχνευση πυουρίας Καλλιέργεια ούρων Άμεσος απεικονιστικός έλεγχος ουροποιητικού (α/α NOK, U/S, πυελογραφία) 	
Καλή κλινική κατάσταση, <60 ετών, χωρίς συνοδό νοσηρότητα, χωρίς ανάγκη νοσηλείας	<ul style="list-style-type: none"> Σιπροφλοξασίνη^α (500mg x 2 ή 1000mg XR x 1, po x 7 ημ.), η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί iv ή Λεβοφλοξασίνη^α (750mg x 1, po x 5 ημ.) ή Μία δόση κεφτριαζόνης 1g, iv, και μετά από 24 ώρες μία β-λακτάμη po^β, ή Μία δόση αμινογλυκοσίδης, iv, και μία β-λακτάμη po^β
Επί ανάγκης νοσηλείας (iv αγωγή)	<ul style="list-style-type: none"> Φθοριοκινολόνη^α, ή αμπικιλίνη ± αμινογλυκοσίδη, ή κεφαλοσπορίνη ± αμινογλυκοσίδη, ή β-λακτάμη ευρέος φάσματος ± αμινογλυκοσίδη, ή καρβαπενέμη

α Να προτιμάται μόνο επί ενδημικής ανθεκτικότητας στις φθοριοκινολόνες <10%. **Επι ανθεκτικότητας >10% ή προηγηθείσας χορήγησης κινολονών επιβάλλεται αρχική IV δόση 1g κεφτριαζόνης ή μία δόση αμινογλυκοσίδης.** **β** Να χρησιμοποιείται επί αποτυχίας ή ακαταλληλότητας προηγούμενων σκευασμάτων

Αντιμικροβιακή αγωγή χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας

- **Ciprofloxacin: 500mg x 2 x 28 ημέρες**
ή

- **Levofloxacin: 500 x 1 x 28 ημέρες**

εναλλακτικά

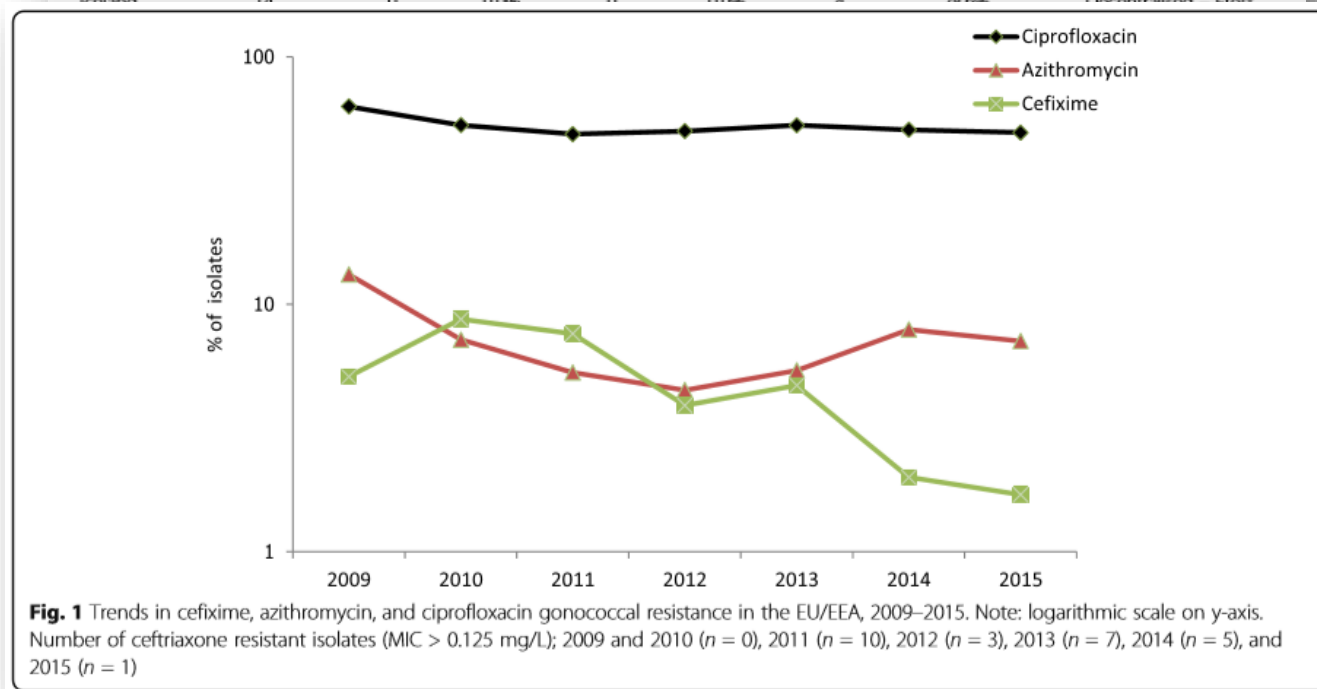
- **Κοτριμοξαζόλη 960 mg x 2 x 1-3 μήνες**

Πίνακας 10. Θεραπεία χρόνιας προστατίτιδας.

Βακτηριακή	Μη βακτηριακή	Σύνδρομο χρόνιου μη φλεγμονώδους πυελικού άλγους
Τριμεθοπρίμη/ σουλφαμεθοξαζόλη 960 mg x 2 <i>per os</i>	Δοξυκυκλίνη 100 mg x 2 x 2 εβδομάδες	Ψυχολογική υποστήριξη ± α-1 αναστολείς ±
Σιπροφλοξασίνη 750 mg-1 g x 2 <i>per os</i>	Κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2 x 2 εβδομάδες	Αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή
Εναλλακτικά Οφλοξασίνη (200 mg x 2) ή Λεβοφλοξασίνη (750 mg x 1)		

Resistance to cefixime, azithromycin and ciprofloxacin in *N. gonorrhoeae* isolates from 24 EU/EEA countries 2015

Country	No. of isolates tested	Resistance						Method of testing
		Cefixime		Azithromycin		Ciprofloxacin		
		No.	%	No.	%	No.	%	
Austria	61	0	0.0%	2	3.3%	40	65.6%	Decentralised – Etest
Belgium	99	11	11.1%	3	3.0%	49	49.5%	Decentralised – AD
Croatia	8	0	0.0%	0	0.0%	3	37.5%	Centralised – Etest
Cyprus	3	0	0.0%	0	0.0%	2	66.7%	Decentralised – Etest
Denmark	110	0	0.0%	3	2.7%	34	30.9%	Decentralised – Etest
Estonia	18	0	0.0%	0	0.0%	5	27.8%	Centralised – Etest
France	105	0	0.0%	6	5.7%	44	41.9%	Decentralised – Etest
Germany	109	2	1.8%	2	1.8%	67	61.5%	Centralised – BKP/Etest
Greece ^a	100	11	11.0%	22	22.0%	77	77.0%	Decentralised – Etest
Hungary	64	1	1.6%	3	4.7%	34	53.1%	Centralised - BKP/Etest
Ireland	14	0	0.0%	0	0.0%	4	28.6%	Decentralised – Etest



Χειρουργικές λοιμώξεις & κινολόνες

- Επεμβάσεις κοιλιακής χώρας **ΠΑΝΤΑ** σε συνδυασμό με αντιβιοτικό για αναερόβια παθογόνα!
- Προσοχή σε αποστήματα: όχι καλές συγκεντρώσεις
Συνδυασμός με β-λακτάμες (?)
- Γυναικολογικές λοιμώξεις (ΧΛΑΜΥΔΙΑ) σε συνδυασμό με κεφοξιτίνη
- **Αλλά στην ελληνική πραγματικότητα τι θέση έχουν σε νοσοκομειακές χειρουργικές λοιμώξεις? (ΑΝΤΟΧΗ)**

Λοιμώξεις γαστρεντερικού & σιπροφλοξασίνη

- Θεραπεία εκλογής στις σηπτικές-βακτηριακές ή/και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
- Θεραπεία διάρροιας ταξιδιωτών, σιγκέλλωσης
- Ωστόσο σε ασθενείς χωρίς σήψη ή υποκείμενα νοσήματα η χορήγηση των αντιβιοτικών δεν ενδείκνυται
 - Ουραιμικό-αιμολυτικό σύνδρομο
- ΠΡΟΣΟΧΗ: ΑΥΞΗΝΑΝΟΜΕΝΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΟΧΗΣ ΤΗΣ *Salmonella* spp αλλά και της *Shigella* spp

Οστικές λοιμώξεις

- Κυρίως σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις
- **Οι κινολόνες έχουν πλεονεκτική φαρμακοκινητική στα οστά σε ικανές δόσεις**
- Εμπειρία με: οφλοξασίνη σιπροφλοξασίνη:
- Δοσολογία: 400mg/12h 750-1000mg/12h po
- Θεραπεία 3 μηνών και εξατομίκευση
- Συνδυασμένη θεραπεία με άλλα αντιβιοτικά

Delafloxacin (1)

- Εμπορική Ονομασία: BAXDELA
- Εταιρεία: “Melinta Therapeutics”
- Έγκριση FDA: Ιούνιος 2017 (η αντίστοιχη από EMA εκκρεμεί)
- Ένδειξη: Λοιμώξεις Μαλακών Μορίων και Εξαρτημάτων
- Αντιμικροβιακό Φάσμα

Gram (+): *S.aureus*, *MRSA*, *MSSA*, *S.haemolyticus*, *S.lugdunensis*, *S.agalactiae*, *S.anginosus Group*, *S.pyogenes*, *E.faecalis*

Gram (-): *E.coli*, *E.cloacae*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*

Delafloxacin Breakpoints

PATHOGEN	MIC (mcg/mL)			Disk Diffusion (Zone Diameter in mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>S.aureus</i> (MRSA / MSSA)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 23	20-22	≤ 19
<i>S.haemolyticus</i>	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 24	21-23	≤ 20
<i>S.pyogenes</i>	≤ 0.06	-	-	≥ 20	-	
<i>S.agalactiae</i>	≤ 0.06	0.12	≥ 0.25		-	
<i>S.anginosus group</i>	≤ 0.06	-	-	≥ 25	-	
<i>E.faecalis</i>	≤ 0.12	0.25	≥ 0.5	≥ 21	19-20	≤ 18
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	19-21	≤ 18
<i>P.aeruginosa</i>	≤ 0.5	1	≥ 2	≥ 23	20-22	≤ 19

MIC= Minimum Inhibitory Concentrations; S = susceptible; I = intermediate; R = resistant

Delafloxacin (2)

- Δύο (2) φαρμακοτεχνικές μορφές: δισκίο και ενδοφλέβιο διάλυμα
- Προσαρμογή Δόσης βάση eGFR
- Η ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με Σοβαρή Νεφρική Νόσο (eGFR: 15-29 mL/min/1.73m²) απαιτεί παρακολούθηση των τιμών κρεατινίνης
- Δοσολογία: 450 mg p.os q12h ή 300 mg iv q12h (έγχυση: ≥ 60')
- Συνολική Διάρκεια Θεραπείας: 5-14 μέρες
- Δε συνιστάται η χορήγηση στον παιδιατρικό πληθυσμό

eGFR (mL/min/1.73m ²)	Προτεινόμενη Δόση	
	Δισκίο	Ενδοφλέβιο Διάλυμα
30-89	450 mg q12h	300mg q12h
15-29	450 mg q12h	200 mg q12h ή 200 mg q12h και εν συνεχεία 450mg p.os.
<15	Δε συνιστάται η χορήγηση	

Delafloxacin (3)

- Κύριες Ανεπιθύμητες Ενέργειες: **Ναυτία, Διάρροια, Πονοκέφαλος, Άνοδος τιμής Τρανσαμινασών, Έμετος**
- Ακολουθούν τα BOXED WARNINGS... των κινολονών

Αποτελέσματα κλινικών μελετών φάσης 3 δελαφλοξασίνης

Table 7 Clinical Response at 48–72 hours* in the ITT Population with ABSSSI in Trial 1 and Trial 2

Trial	BAXDELA (300 mg IV)	Vancomycin 15 mg/kg + Aztreonam	Treatment Difference† (2-sided 95% CI)
Trial 1			
Total n	331	329	
Responder, n (%)	259 (78.2%)	266 (80.9%)	-2.6 (-8.8, 3.6)
	BAXDELA (300 mg IV and 450 mg oral)	Vancomycin 15 mg/kg + Aztreonam	
Trial 2			
Total N	423	427	
Responder, n/N (%)	354 (83.7%)	344 (80.6%)	3.1 (-2.0, 8.3)

CI = Confidence Interval; ITT = Intent to Treat and includes all randomized patients

*Objective clinical response was defined as a 20% or greater decrease in lesion size as determined by digital planimetry of the leading edge of erythema at 48 to 72 hours after initiation of treatment without any reasons for failure (less than 20% reduction in lesion size, administration of rescue antibacterial therapy, use of another antibacterial or surgical procedure to treat for lack of efficacy, or death). Missing patients were treated as failures.

†Treatment difference, expressed as percentage, and CI based on Miettinen and Nurminen method without stratification.

Table 9 Outcomes by Baseline Pathogen (Pooled across Trial 1 and Trial 2; MITT* Population)

Pathogen	Clinical Response ^a at 48–72 hours		Investigator-Assessed Success ^b at Follow-up	
	BAXDELA n/N (%)	Comparator n/N (%)	BAXDELA n/N (%)	Comparator n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	271/319 (85.0)	269/324 (83.0)	275/319 (86.2)	269/324 (83.0)
Methicillin-susceptible ^c	149/177 (84.2)	148/183 (80.9)	154/177 (87.0)	153/183 (83.6)
Methicillin-resistant ^c	125/144 (86.8)	121/141 (85.8)	122/144 (84.7)	116/141 (82.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/23 (73.9)	9/18 (50.0)	21/23 (91.3)	16/18 (88.9)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11/15 (73.3)	7/8 (87.5)	13/15 (86.7)	7/8 (87.5)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10/14 (71.4)	9/12 (75.0)	12/14 (85.7)	11/12 (91.7)
<i>Streptococcus anginosus</i> Group	59/64 (92.2)	55/61 (90.2)	54/64 (84.4)	47/61 (77.0)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	8/11 (72.7)	6/9 (66.7)	10/11 (90.9)	8/9 (88.9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	11/11 (100.0)	12/16 (75.0)	9/11 (81.8)	14/16 (87.5)
<i>Escherichia coli</i>	12/14 (85.7)	16/20 (80.0)	12/14 (85.7)	18/20 (90.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/14 (71.4)	8/11 (72.7)	12/14 (85.7)	10/11 (90.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19/22 (86.4)	22/23 (95.7)	20/22 (90.9)	21/23 (91.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9/11 (81.8)	11/12 (91.7)	11/11 (100.0)	12/12 (100.0)

^a Objective clinical response was defined as a 20% or greater decrease in lesion size as determined by digital planimetry of the leading edge of erythema at 48 to 72 hours after initiation of treatment.

^b Investigator-assessed success was defined as complete or near resolution of signs and symptoms, with no further antibacterial needed at Follow-up Visit (Day14±1).

FDA warning 2016

- In 2016, the FDA finalised a review of disabling and potentially permanent serious side effects of systemically applied fluoroquinolones that can occur together and can involve the **peripheral and central nervous system as well as tendons, muscles and joints**.
- Based on this review, the FDA recommended in May 2016 that "serious side effects associated with fluoroquinolone antibacterial drugs generally outweigh the benefits for patients with acute sinusitis, acute bronchitis, and uncomplicated urinary tract infections who have other treatment options. For patients with these conditions, fluoroquinolones should be reserved for those who do not have alternative treatment options."

Previous FDA warnings

- We previously communicated about other safety issues associated with fluoroquinolones in May 2016 (restricting use for certain uncomplicated infections), July 2016 (disabling side effects), August 2013 (peripheral neuropathy), and July 2008 (tendinitis and tendon rupture).

BMJ Open Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study

Nick Daneman,^{1,2,3,4} Hong Lu,¹ Donald A Redelmeier^{1,2,3,5}

How FQ affect collagen?



By upregulation of matrix metalloproteinases which results in quantitative and qualitative reduction of collagen fibrils

Tendon rupture

Retinal detachment

Aortic aneurysms OR (2.3-3.3)

A 15 years- Fluoroquinolone prescriptions analysis (1997-2014), including all >65 y old, Ontario Canada



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Drug Safety Communications

FDA Drug Safety Communication

FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes

Safety Announcement

[07-10-2018] The Food and Drug Administration (FDA) is strengthening the current warnings in the prescribing information that fluoroquinolone antibiotics may cause significant decreases in blood sugar and certain mental health side effects. The low blood sugar levels can result in serious problems, including coma, particularly in older people and patients with diabetes who are taking medicines to reduce blood sugar. We are making these changes because our recent review found reports of life-threatening low blood sugar side effects and reports of additional mental health side effects.

Hypoglycaemic coma

- **Hypoglycemic coma**, which our review found has resulted in death in some cases, is not listed in any of the current fluoroquinolone drug labels.
- However, hypoglycemia associated with fluoroquinolone use is listed in five of the drug labels, and one (moxifloxacin) describes the occurrence of dysglycemia predominantly in elderly diabetic patients receiving concomitant treatment with an oral hypoglycemic agent or with insulin.
- Four of the fluoroquinolones have a labelled drug interaction with sulfonylurea agents, which can cause hypoglycaemia
- In our search of hypoglycemic coma associated with fluoroquinolones, we identified 56 reports in a FAERS search from October 1987 through April 2017, and 11 additional cases in the medical literature. Most patients had risk factors for hypoglycemia such as older age, diabetes, renal insufficiency, and concomitant use of hypoglycemic drugs, especially sulfonylureas.

Hypoglycaemic coma

- **Twenty of the 67 patients who experienced hypoglycemic coma did not have diabetes and were not reported to be taking oral hypoglycemic agents or insulin.**
- Of the 47 patients documented to be diabetic, 41 were reportedly taking one or more of 19 different oral hypoglycemic drugs or combinations of drugs. Three patients reported using insulin only, one patient was treated with diet alone, and diabetic drugs were not documented in two patients. Thirty-five of the 47 were taking a sulfonylurea drug.
- Patients were being treated with levofloxacin (n=44), ciprofloxacin (n=12), moxifloxacin (n=9), and ofloxacin (n=2).



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 October 2018
EMA/818158/2018

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Assessment report

Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from
pharmacovigilance data



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- The safety review focussed on cases describing disabling symptoms referred to as "Fluoroquinolone Associated Disability" (FQAD) and which must have adverse events reported from two or more of the following body systems: Musculoskeletal, Senses (vision, hearing, etc.), Neuropsychiatric, Skin, Peripheral Nervous System and Cardiovascular; and had to last 30 days or longer after stopping the fluoroquinolone

Depending on the results of benefit/risk assessment, the indications fall in 4 categories:

- **Category 1:** The newly identified safety concern does not substantially modify the existing benefit/risk balance and **no change** in the indication is warranted
- **Category 2:** The newly identified safety concern necessitates a **restriction** of (fluoro)quinolone use in these indications
- **Category 3:** The newly identified safety concern changes benefit risk to negative and these indications shall be **deleted**
- **Category 4:** Indications that are considered too broad in view of the evidence available and related to some (sub) indications mentioned in categories 1, 2 or 3 above. These indications shall be **amended**

Table 11 – Category 1 indications: no modification of the indications

Indication heading
Complicated urinary tract infections/pyelonephritis
Prostatitis, epididymo-orchitis
Urethritis and cervicitis
Genital tract / gynaecological infections
Chronic pulmonary infections due to <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in adult patients with cystic fibrosis
Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis or in bronchiectasis
Community acquired pneumonia
Pneumonia due to Gram-negative bacteria
Tuberculosis
Chronic sinusitis
Malignant external otitis
Chronic suppurative otitis media
Complicated skin and skin structure infections / Complicated skin and soft tissue infections
Gastro-intestinal infections
Bone and joint infections
Intra-abdominal infections
Prophylaxis of invasive infections due to <i>Neisseria meningitidis</i>
Inhalation anthrax (post-exposure prophylaxis and curative treatment)
Infection in immunocompromised patients

EMA 2018



- On 15 November 2018, EMA finalised a review of serious, disabling and potentially permanent side effects with quinolone and fluoroquinolone antibiotics given by mouth, injection or inhalation.
- EMA's human medicines committee ([CHMP](#)) endorsed the recommendations of EMA's safety committee ([PRAC](#)) and concluded that the [marketing authorisation](#) of medicines containing cinoxacin, flumequine, nalidixic acid, and piperimidic acid **should be suspended**.
- The [CHMP](#) confirmed that the use of the remaining fluoroquinolone antibiotics should be restricted.
- In addition, the prescribing information for healthcare professionals and information for patients will describe the disabling and potentially permanent side effects and advise patients to stop treatment with a fluoroquinolone antibiotic at the first sign of a side effect involving muscles, tendons or joints and the nervous system.

EMA 2018



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Restrictions on the use of fluoroquinolone antibiotics will mean that they should not be used:

- **to treat infections that might get better without treatment or are not severe (such as throat infections);**
- **to treat non-bacterial infections, e.g. non-bacterial (chronic) prostatitis;**
- **for preventing traveller's diarrhoea or recurring lower urinary tract infections (urine infections that do not extend beyond the bladder);**
- **to treat mild or moderate bacterial infections unless other antibacterial medicines commonly recommended for these infections cannot be used.**

EMA 2018



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- **Importantly, fluoroquinolones should generally be avoided in patients who have previously had serious side effects with a fluoroquinolone or quinolone antibiotic**
- **They should be used with special caution in the elderly, patients with kidney disease and those who have had an organ transplantation because these patients are at a higher risk of tendon injury**
- **Since the use of a corticosteroid with a fluoroquinolone also increases this risk, combined use of these medicines should be avoided**

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and
Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay*, Grant W. Waterer*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley, Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher, Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY MAY 2019 AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA
AUGUST 2019

Table 3. Initial Treatment Strategies for Outpatients with Community-acquired Pneumonia

	Standard Regimen
No comorbidities or risk factors for MRSA or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Amoxicillin or doxycycline or macrolide (if local pneumococcal resistance is <25%) [†]
With comorbidities [‡]	Combination therapy with amoxicillin/clavulanate or cephalosporin AND macrolide or doxycycline [§] OR monotherapy with respiratory fluoroquinolone



Levofloxacin 750 mg daily, moxifloxacin 400 mg daily, or gemifloxacin 320 mg daily.

Αιτιολόγηση

- In particular, despite the concern regarding adverse events associated with fluoroquinolones, the panel believed that fluoroquinolone therapy was justified **for adults with comorbidities and CAP managed in the outpatient setting**. Reasons included the performance of fluoroquinolones in numerous studies of outpatient CAP and inpatient CAP (see inpatient CAP section), the very low resistance rates in common bacterial causes of CAP, their coverage of both typical and atypical organisms, their oral bioavailability, the convenience of monotherapy, and the **relative rarity of serious adverse events related to their use**.
- However, there have been increasing reports of adverse events related to fluoroquinolone use as summarized on the U.S. Food and Drug Administration website

Table 4. Initial Treatment Strategies for Inpatients with Community-acquired Pneumonia by Level of Severity and Risk for Drug Resistance

	Standard Regimen	Prior Respiratory Isolation of MRSA	Prior Respiratory Isolation of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Recent Hospitalization and Parenteral Antibiotics and Locally Validated Risk Factors for MRSA	Recent Hospitalization and Parenteral Antibiotics and Locally Validated Risk Factors for <i>P. aeruginosa</i>
Nonsevere inpatient pneumonia*	β-Lactam + macrolide [†] or respiratory fluoroquinolone [‡]	Add MRSA coverage [§] and obtain cultures/nasal PCR to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy	Add coverage for <i>P. aeruginosa</i> and obtain cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy	Obtain cultures but withhold MRSA coverage unless culture results are positive. If rapid nasal PCR is available, withhold additional empiric therapy against MRSA if rapid testing is negative or add coverage if PCR is positive and obtain cultures	Obtain cultures but initiate coverage for <i>P. aeruginosa</i> only if culture results are positive
Severe inpatient pneumonia*	β-Lactam + macrolide [†] or β-lactam + fluoroquinolone [‡]	Add MRSA coverage [§] and obtain cultures/nasal PCR to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy	Add coverage for <i>P. aeruginosa</i> and obtain cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy	Add MRSA coverage [§] and obtain nasal PCR and cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy	Add coverage for <i>P. aeruginosa</i> and obtain cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy

Levofloxacin 750 mg daily, moxifloxacin 400 mg daily

Συμπεράσματα-Κινολόγες

- Οι κινολόνες αποτελούν μια από τις πιο επιτυχημένες ομάδες αντιμικροβιακών αν και οι ενδείξεις τους ως θεραπεία 1^{ης} επιλογής είναι λίγες και τα δεδομένα ασφάλειας ανησυχητικά
- Η επικράτηση πολυανθεκτικών στελεχών δεν επιτρέπει τη χρήση τους σε νοσοκομειακές λοιμώξεις
- Υπό το πρίσμα των πρόσφατων ανακοινώσεων για αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από πολλαπλά συστήματα (νευροτοξικότητας, καρδιοτοξικότητας κλπ) η ανάγκη ορθολογικής χρήσης τους καθίσταται επιτακτική, όπως και η παρακολούθηση των ανακοινώσεων των διεθνών ρυθμιστικών αρχών