



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

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

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλης - Μπουρμπούλης

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

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

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α' ΕΞΑΜΗΝΟΥ
ΑΘΗΝΑ 2019

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ - ΤΙΓΕΚΥΚΛΙΝΗ

Μήνα Ψυχογυιού

Αναπλ. Καθηγήτρια Παθολογίας
Λοιμώξεων

Α' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ

Τετρακυκλίνες- Tigecycline – Νεότερα φάρμακα

❖ Chlorotetracycline (1948)

❖ Doxycycline

❖ Minocycline

Ημισυνθετικά παράγωγα
μακράς δράσης

❖ Tigecycline

Πρώτος εκπρόσωπος των γλυκυλοκυκλινών,
παράγωγο της μινοκυκλίνης

❖ Eravacycline

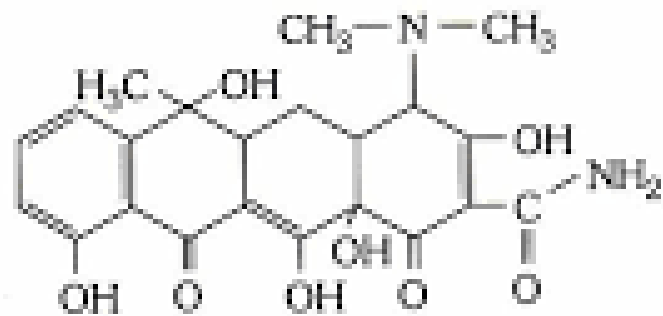
❖ Sarecycline

❖ Omadacycline

Νεώτερες
τετρακυκλίνες (2018)

Τετρακυκλίνες

- Ευρέος φάσματος *βακτηριοστατικά* αντιβιοτικά
- Δραστικές έναντι ποικίλων Gram(-), Gram(+) και υποχρεωτικώς ενδοκυτταρίων παθογόνων



Τετρακυκλίνη

Δομή της τετρακυκλίνης. Άλλα αντιβιοτικά αυτού του τύπου έχουν την ίδια βασική δομή με τέσσερις δακτυλίους.

Βασική χημική δομή: Ένας πυρήνας υδροξυφθανακενίου που περιέχει τέσσερις κυκλικούς βενζολικούς δακτυλίους

Ανάλογα με τις προσθετικές ομάδες στις θέσεις 5,6,7 του βασικού πυρήνα προκύπτουν οι διάφορες τετρακυκλίνες

- Ισχυρά χηλικές ενώσεις που ενώνονται με δισθενή (π.χ. Ca^{++}) ή τρισθενή κατιόντα
- Αμφοτερικές ενώσεις που μπορούν να υπάρξουν ως όξινα ή βασικά άλατα

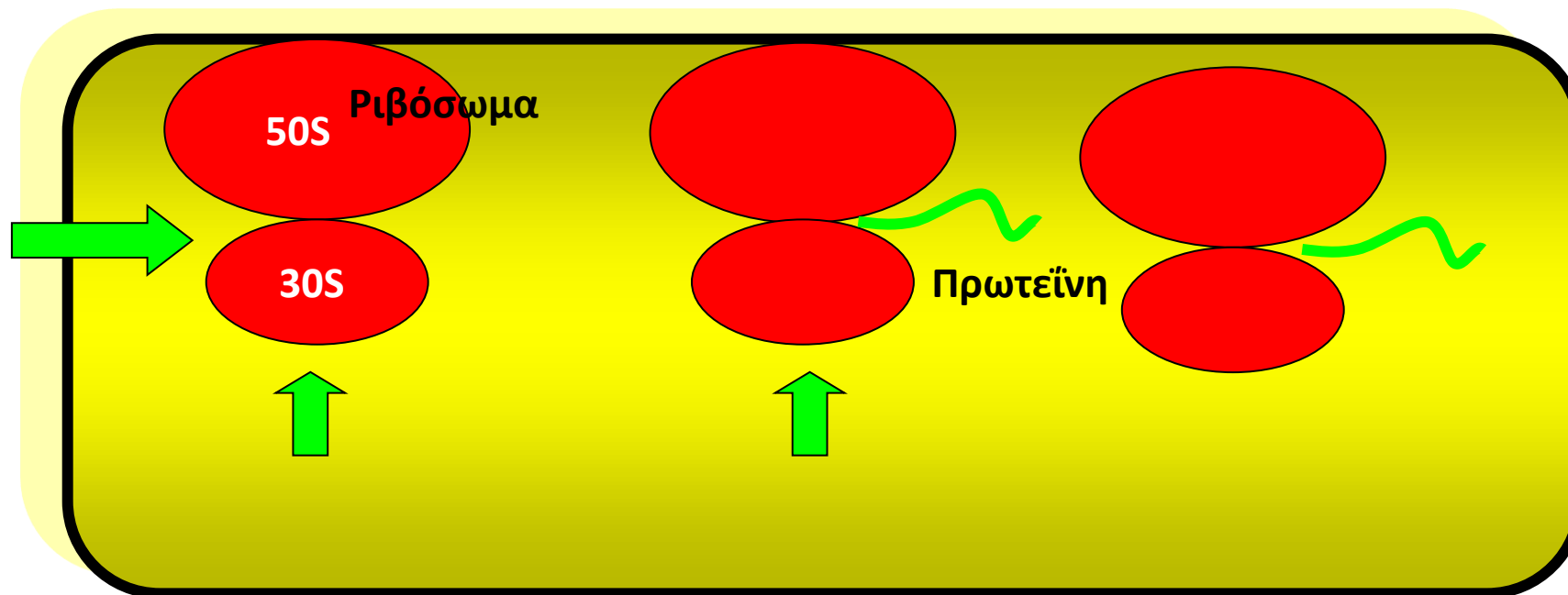
Μηχανισμός δράσης και αντοχής των τετρακυκλινών

Μηχανισμός δράσης

Είσοδος στο κύτταρο και
πρόσδεση στο ριβόσωμα

Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης

- Παθητική διάχυση
- Σύστημα μεταφοράς σχετιζόμενο με το pH



Μηχανισμός δράσης και αντοχής των τετρακυκλινών

Μηχανισμός δράσης

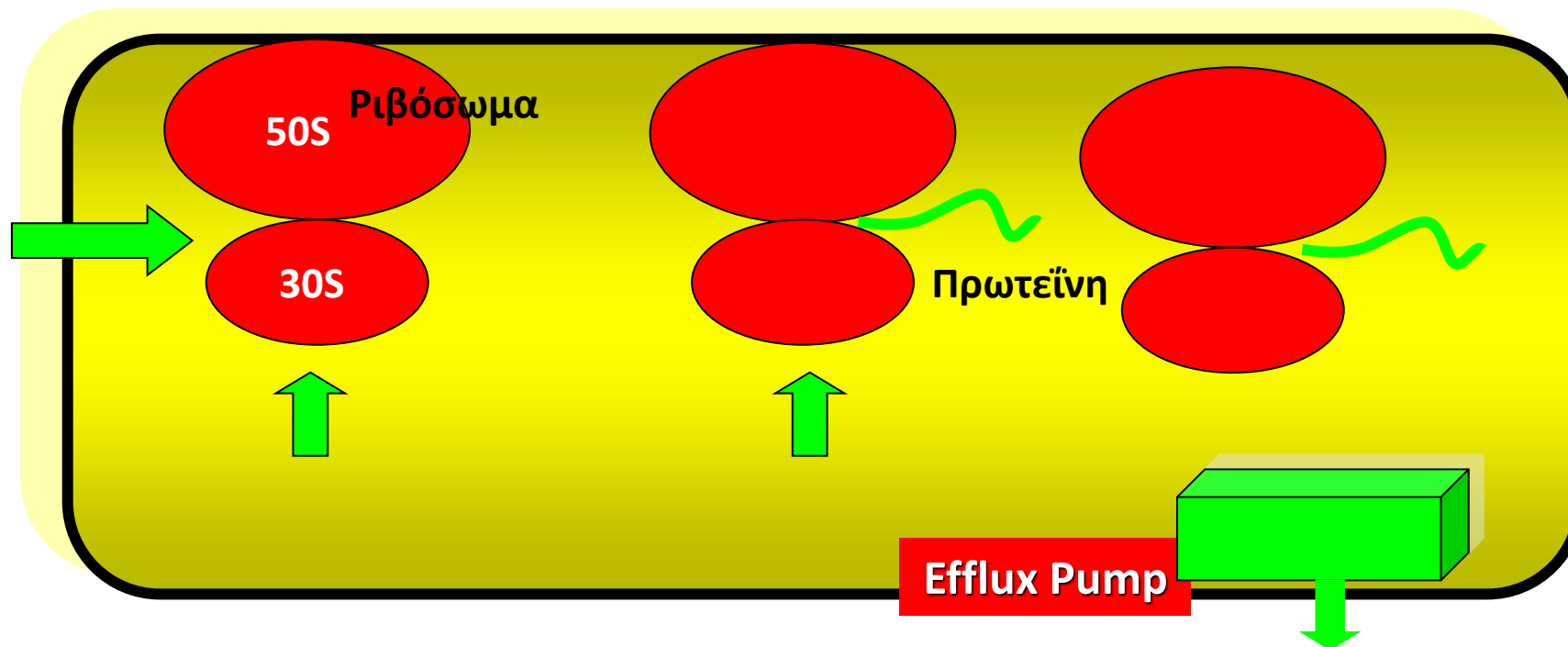
Είσοδος στο κύτταρο και πρόσδεση στο ριβόσωμα

Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης

Μηχανισμός αντοχής

Ribosomal protection, Βιολογική αδρανοποίηση, αλλαγή του στόχου, αντλίες efflux

- Παθητική διάχυση
- Σύστημα μεταφοράς σχετιζόμενο με το pH



Αντιμικροβιακό φάσμα

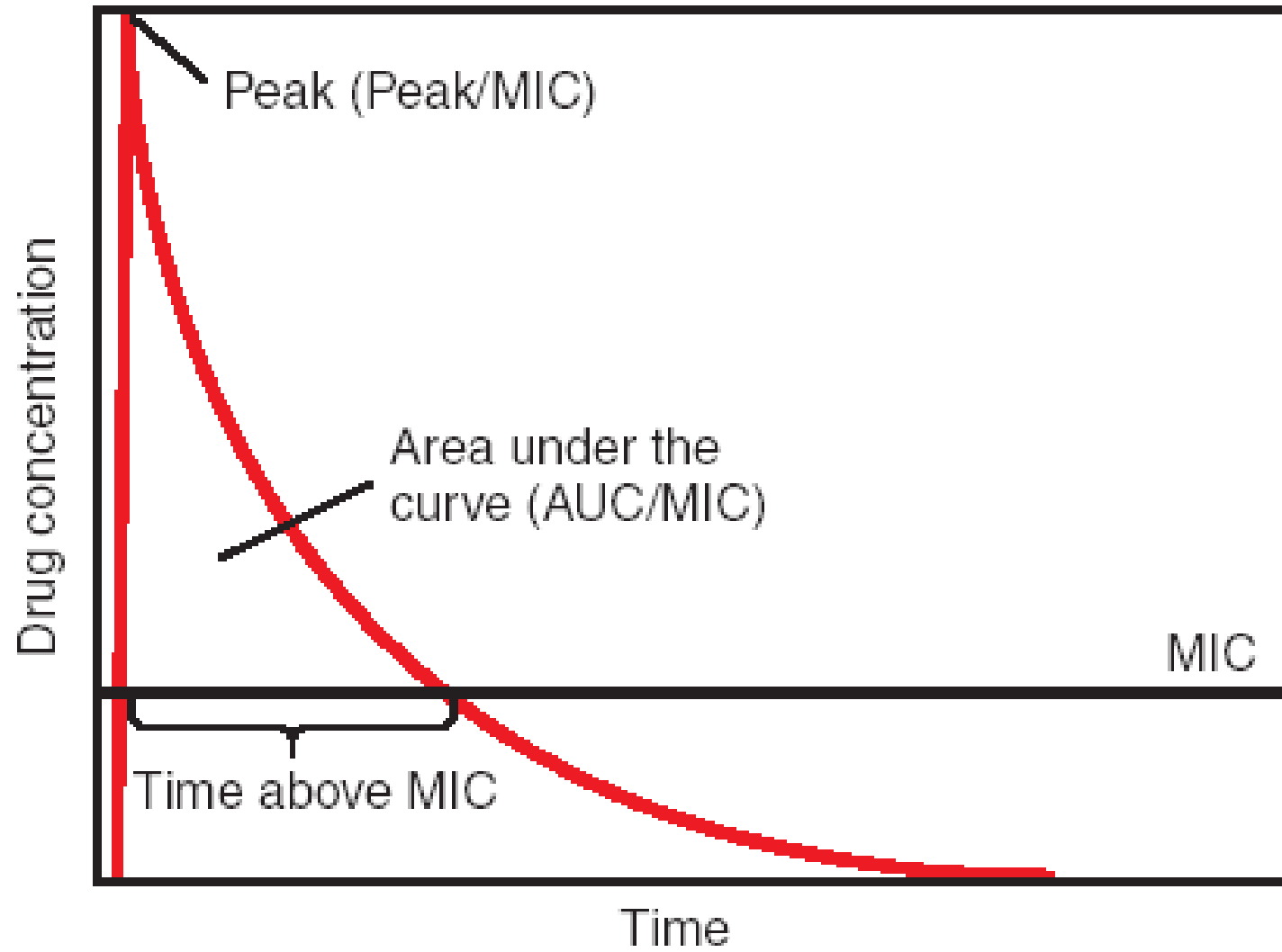
Gram – θετικά :

- *Staphylococcus spp*
- *Streptococcus sp*
- *Enterococcus spp*
- *Listeria*
- *Bacillus anthracis*
 - *Rickettsia sp*
 - *Borrelia*
 - *Brucella*
 - *Coxiella*
 - *Treponema*
 - *Chlamydia, Mycoplasma*
 - *Ehrlichia*
 - *Anaplasma*
 - *Mycobacterium marinum*
 - *Entamoeba histolytica, Plasmodium falciparum*

Gram – αρνητικά βακτηρίδια / Αναερόβια

- *Enterobacteriaceae*
- *Helicobacter pylori*
- *Enterobacter spp*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Burkholderia pseudomallei*
- *Bartonella spp*

- *Anaerobes*
(*Prevotella spp, Fusobacterium spp, Peptostreptococcus spp*)



Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες Tetracyclines (I)

- Λιποδιαλυτά μόρια (καθοριστικό για τη διάχυσή τους στους ιστούς)
 - minocycline>doxycycline>tetracycline
- Αρθρικό υγρό, παραρρίνια: ίδια με τα επίπεδα του πλάσματος
- Χολή: 5 – 20 φορές υψηλότερα τα επίπεδα από αυτά του πλάσματος
- Διέρχονται τον προστάτη

- Ανιχνεύονται ελάχιστα στους πνεύμονες, νεφρούς, έντερο, ήπαρ, εγκέφαλο
- ΕΝΥ: 10 – 20% των επιπέδων του πλάσματος

Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες (II)

- Απορροφώνται καλύτερα με άδειο στομάχι. Όταν χορηγούνται με γάλα, αντιόξινα ή σίδηρο δεν απορροφούνται καλά γιατί γίνονται χηλικές ενώσεις. Γιαυτό χορηγούνται 1ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό, (λιγότερο επηρεάζονται από την τροφή και το γάλα η δοξυκυκλίνη και η μινοκυκλίνη)
- Αποβάλλονται από το έντερο (doxycycline) και από τους νεφρούς (tetracycline) μέσω σπειραματικής διήθησης (20% της χορηγηθείσας δόσης)
- Διέρχονται τον πλακούντα (άθροιση στα οστά και τα δόντια του εμβρύου). Απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα (η δοξυκυκλίνη ασφαλής)

Κύριες ενδείξεις χορηγήσεως τετρακυκλινών (1)

- Βρουκέλλωση (doxycycline με ριφαμπικίνη ή αμινογλυκοσίδη)
- Λοίμωξη από *Bacillus anthracis*
- N. Lyme (*Borrelia burgdorferi*)
- Ρικετσιώσεις (Κηλιδώδης πυρετός βραχωδών ορέων)
- Λοιμώξεις από *Mycoplasma pneumoniae*
- Χλαμυδιακές λοιμώξεις (*Chlamydia pneumoniae, psittaci, trachomatis*)
- Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα, φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (*Chlamydia trachomatis*) [*tetracycline R Ureoplasma urealyticum*]
- Μη επιπεπλεγμένη ορθογεννητική γονόρροια (ΑΝΤΟΧΗ ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΥ tetM γονιδίου – 25.6%) Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2006. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, November 2007

Κύριες ενδείξεις χορηγήσεως τετρακυκλινών (2)

- Ελονοσία από ανθεκτικό στη μεφλοκίνη *Plasmodium falciparum*
- Acne vulgaris, Rosacea, πομφολυγώδεις δερματικές νόσοι
- Λεπτοσπειρώσεις
- Βακτηριακή αγγειωμάτωση και άλλες βαρτονελλώσεις (*B. hensellae*, *B. quintana* κά.)

Ενδείξεις χορηγήσεως τετρακυκλινών εναλλακτικά

- Λοιμώξεις από *Yersinia pestis*
- Τουλαραιμία (*Francisella tularensis*)
- Λοιμώξεις από *Vibrio cholerae*
- Σπειροχαιτώσεις (*Treponema pallidum*)
- Λοιμώξεις από *Helicobacter pylori*
- Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια (*M. marinum, M. fortuitum*)
- Λοιμώξεις από *Burkholderia spp*
- Βουβωνικό κοκκίωμα, αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα
- Επιδιδυμίτιδα
- Προστατίτιδα
- Παρόξυνση χρόνιας βρογχίτιδας, ιγμορίτιδα, πνευμονία της κοινότητας*

*Εξαρτάται από τα επιδημιολογικά δεδομένα της αντοχής του πνευμονιοκόκκου

Ανεπιθύμητες Ενέργειες (I)

- Εναπόθεση σε οστά και δόντια στα παιδιά με αποτέλεσμα μόνιμη κίτρινη χρώση δοντιών, υποπλασία αδαμαντίνης, προσωρινή καθυστέρηση της ανάπτυξης (δοσοεξαρτώμενη). Δοξυκυκλίνη ίσως λιγότερο.
- Υπέρχρωση ονύχων, δέρματος, σκληρών και ουλοδοντικής παρυφής
- Αλλεργικές εκδηλώσεις (αναφυλαξία, εξάνθημα)
- Φωτοευαισθησία!!
- Γαστρεντερικό (ναυτία, έμετος, οισοφαγίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα)



Ανεπιθύμητες Ενέργειες (II)

- Νεφροί: επιδείνωση νεφρικής ανεπάρκειας – Άποιος διαβήτης
- Ήπαρ: ηπατίτιδα, σταγονοειδής λιπώδης εκφύλιση (σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και εγκύους)
- Ηωσινοφιλία, αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία
- Αιμόλυση σε έλλειψη G6PD
- Νευρικό σύστημα: κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος (70% γυναίκες, 28% άνδρες), Pseudotumor cerebri syndrome από την μينوκυκλίνη
- Δευτερογενείς λοιμώξεις (πρωτεΐς, ψευδομονάδα)

Minocycline – αντιδράσεις υπερευαισθησίας (non-IgE αντιδράσεις)

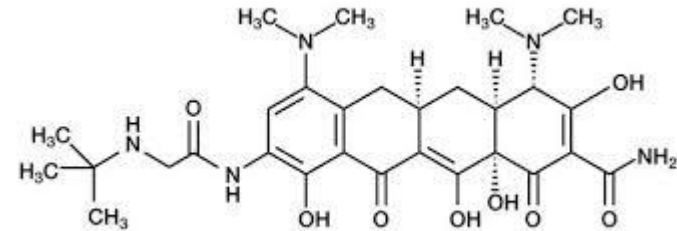
- 3^η αιτία μετά την carbamazepine και την allopurinol για DRESS/DiHS
- Ορονοσία
- Stevens-Johnson
- Ηωσινοφιλική πνευμονία
- Drug-induced Lupus (!!2-6 έτη μετά τη θεραπεία)

Αλληλεπιδράσεις Τετρακυκλινών με Άλλα Φάρμακα

- Μειωμένη απορρόφησή τους όταν συγχορηγούνται με σίδηρο, σιμετιδίνη, τροφή, δισθενή και τρισθενή κατιόντα, αντιόξινα
- Μείωση του χρόνου ημιζωής για: Καρβαμαζεπίνη-διφαινυλνταντοΐνη-βαρβιτουρικά
- Ενίσχυση της δράσης: διγοξίνη-αντιπηκτικά
- *In vitro* ανταγωνισμός με τις νεώτερες φθοριοκινολόνες

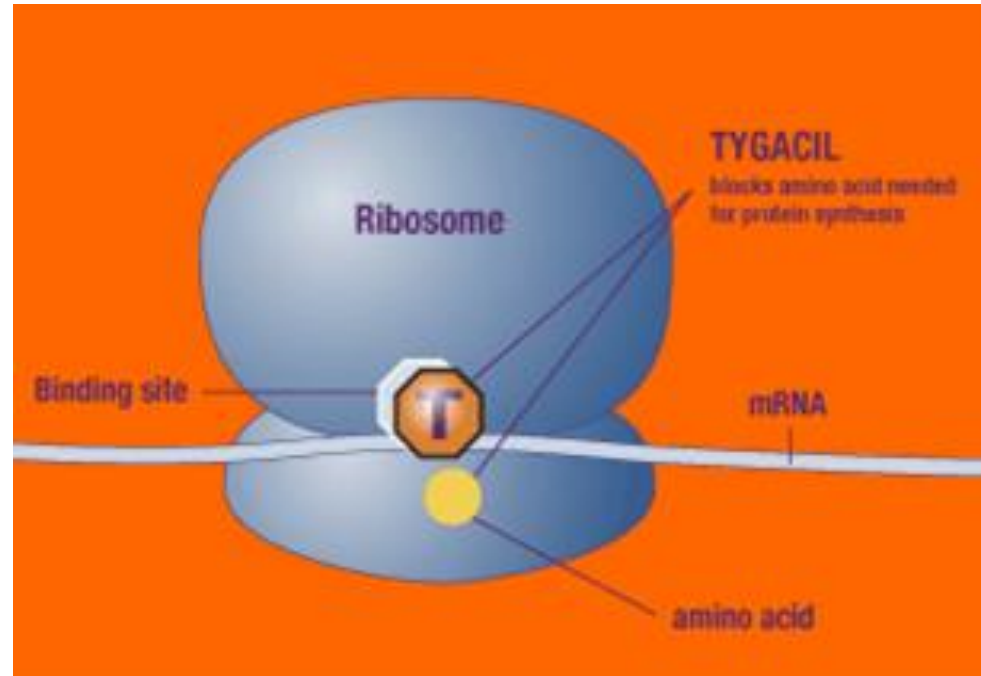
Tigecycline

- (2005) για λοιμώξεις SSTI
- Πρώτη γλυκυλοκυκλίνη
 - Προέρχεται από την μινοκυκλίνη
- Σημαντική και ευρεία δράση έναντι Gram-αρνητικών και θετικών βακτηρίων
 - Ενεργό έναντι MRSA και VRE.
 - *Acinetobacter baumannii*
- Παρεντερική χορήγηση
- Βακτηριοστατικό φάρμακο



Οι γλυκυλοκυκλίνες δεσμεύονται στην υποομάδα 30S του ριβοσώματος με 6 φορές μεγαλύτερη συνάφεια από την τετρακυκλίνη

Γλυκυλοκυκλίνες: ΤΙΓΕΚΥΚΛΙΝΗ



- Η τιγκεκυκλίνη υπερνικά τους δύο κύριους μηχανισμούς αντοχής στις τετρακυκλίνες

- (i) Ενεργητική αντλία απορροής «active efflux»
- (ii) Ριβοσωμική προστασία

- Η αντοχή βακτηρίων όπως το *Acinetobacter baumannii* στην τιγκεκυκλίνη επιτυγχάνεται με αντλίες απορροής πολυαντοχής [multi-drug resistant (MDR) efflux pumps]

Tigecycline :Αντιμικροβιακό φάσμα

Broad Spectrum of *in vitro* Activity:

- *Staphylococcus spp*
- *Enterococcus spp*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella spp*
- *Enterobacter spp*
- *Acinetobacter spp*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Anaerobes*

Active *in vitro* against a variety of “resistant” phenotypes :

- MRSA, MRSE
- VRE
- ESBL (+) *E. coli* and *Klebsiella spp*
- *Klebsiella spp* που παράγει καρμπαπενεμάσες
- *Acinetobacter R* σε καρμπαπενέμες

Ακόμη, στο φάσμα της τιγκεκυκλίνης περιλαμβάνονται

- Ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (*M. abscessus*, *M. chelonae*)
- Πλασμώδιο Ελονοσίας
- Βρουκέλλα
- *Legionella* sp, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma* sp, κά παθογόνα αναπνευστικού
- *Clostridium difficile*

Tigecycline :Αντιμικροβιακό φάσμα

- Δεν είναι δραστικό έναντι της *Pseudomonas aeruginosa*
- Ποικίλλει η ευαισθησία των *Proteus* sp, *Morganella* sp, *Serratia* sp
 - Κατά κανόνα μη ευαίσθητα

Φαρμακοκινητικές παράμετροι

- Βακτηριοστατικό
 - Βακτηριοκτόνο έναντι *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*
- Χρονοεξαρτώμενη θανάτωση
- Γραμμική φαρμακοκινητική
- C_{max} 0.87μg/mL
- V_{ss} 639 lit
- T_½=42 ώρες
- Απέκκριση χολή-κόπρανα
- Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια, προσαρμογή μόνο σε Child Pugh 3
- Μετα-αντιβιοτικό αποτέλεσμα: 8 φορές η MIC (μεγαλύτερο από τις παλιές τετρακυκλίνες)

Comparative Tissue Concentrations of Tigecycline After a Single 100-mg IV Dose

Tissue	n	Compared With Serum Concentrations
Gallbladder	6	38-fold
Lung	5	3.7-fold
Colon	6	2.3-fold
Synovial fluid	5	0.58-fold
Bone	6	0.35-fold

Ενδείξεις χορήγησης

- Επιπεπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων
- Επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Δοσολογία 100mg άπαξ και μετά 50mgX2

Νέες Ενδείξεις χορήγησης FDA 2009 αλλά όχι ΕΜΕΑ

Πνευμονία της κοινότητας από

- *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-susceptible isolates), περιλαμβανομένων και των βακτηριαμικών μορφών
- *Haemophilus influenzae* (beta-lactamase negative isolates)
- *Legionella pneumophila*

Therapy of 1,025 Severely Ill Patients with Complicated Infections in a German Multicenter Study: Safety Profile and Efficacy of Tigecycline in Different Treatment Modalities

Klaus-Friedrich Bodmann^a Wolfgang R. Heizmann^b Christof von Eiff^c
Christian Petrik^c Peter-Andreas Löschmann^c Christian Eckmann^d

**Πολυκεντρική, μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης (2006-2010)
137 κέντρα επί 1025 σοβαρά πασχόντων ασθενών με επιπλεγμένες λοιμώξεις**

Τιγκεκυκλίνη: αποτελέσματα θεραπείας επί 1025 ασθενών

Επιτυχές θεραπευτικό αποτέλεσμα

Περιτονίτιδα	75.4%
Μαλακά μόρια	82.2%
Άλλες λοιμώξεις	71.4%
Μεικτές λοιμώξεις	66.7%
Σύνολο επιτυχίας	74.2%

- 28% λοίμωξη από MRSA, και VRE παρόμοια αποτελεσματικότητα
- 7.7% ανεπιθύμητες ενέργειες, 2.5% σοβαρές

Τοξικότητα και ασφάλεια τιγκεκυκλίνης

- **Ναυτία (24.4-34.5%)-έμετος (19.5%)**
- **Διάρροια (8.5%)**
- Φλεβίτιδα
- Πονοκέφαλος
- Αύξηση τρανσαμινασών
- Κατηγορία D κύησης
- Αντενδείκνυται σε <18 ετών
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις αναμένονται όπως η κλάση των τετρακυκλινών
- Όχι τροποποίηση σε νεφρική δυσλειτουργία
- Τροποποίηση σε ηπατική ανεπάρκεια > Child Pugh 3

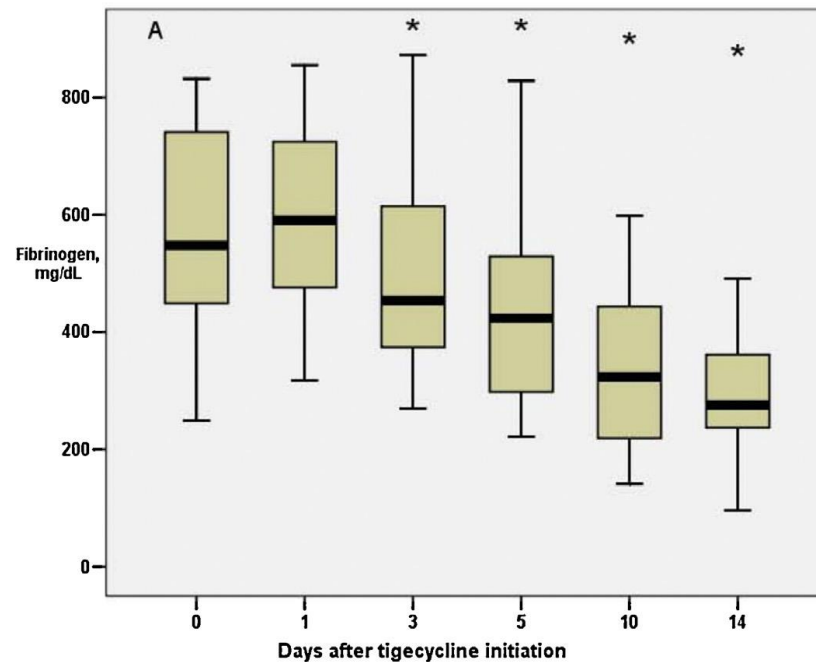
Μείωση με τη λήψη τροφής
Υποχώρηση συνήθως μετά την
3^η ημέρα θεραπείας

Νεώτερες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών

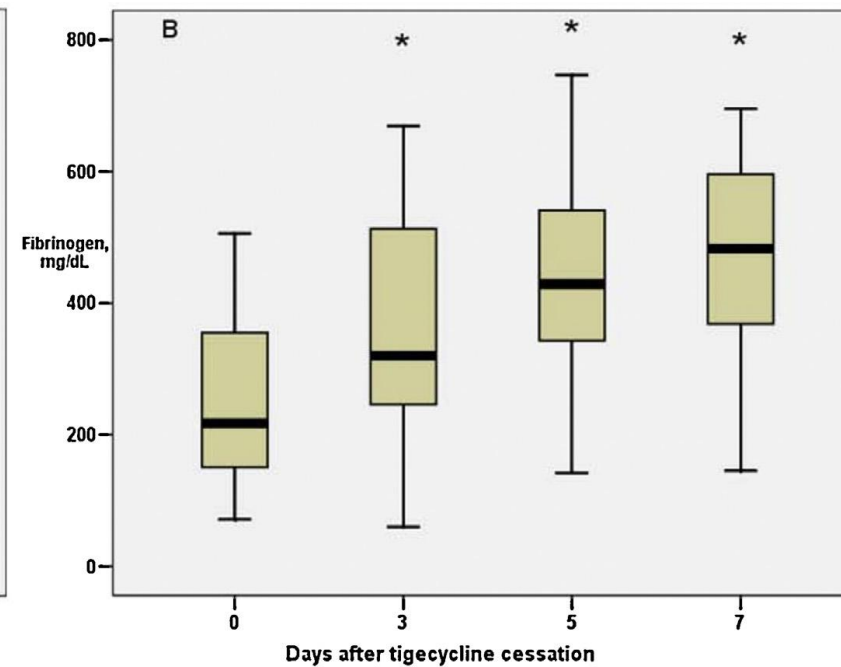
- Περιστατικά οξείας παγκρεατίτιδος
- Υπερχολερουθριναιμία, χολόσταση και αύξηση των τρανσαμινασών με την έναρξη της αγωγής
- Μείωση των τιμών του ινωδογόνου-προσοχή όταν χορηγείται στη διπλάσια δσολογία για πολυανθεκτικά σε βαρέως πάσχοντες

Plasma fibrinogen concentration after tigecycline initiation and cessation

During treatment



After treatment



Routsi C et al. IJAA 2015; 45:84–95

High doses tigecycline in clinical practice in VAP (50 vs 100 q12h)

Table 1 Clinical characteristics of the 63 patients with VAP in the standard-dose (SD) and high-dose (HD) tigecycline (TGC) groups

Variable	SD TGC group (n = 30)	HD TGC group (n = 33)	P-value
Age, years, mean ± standard deviation	64.5 ± 16.9	60.7 ± 12.5	0.31
Male, n (%)	17 (56.6)	24 (72.7)	0.18
SAPS II score, mean ± standard deviation	51.3 ± 14.4	48.5 ± 14.9	0.46
SOFA score at infection occurrence, mean ± standard deviation	7.8 ± 3.2	7.4 ± 2.7	0.49
Septic shock at infection occurrence, n (%)	10 (33.3)	18 (54.5)	0.09
ARDS at infection occurrence, n (%)	2 (6.6)	7 (21.2)	0.09
Responsible pathogens, n (%)			
<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR	13 (43.3)	15 (45.4)	0.86
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR/XDR	10 (33.3)	20 (60.6)	0.03
Other bacteria	14 (46.6)	6 (18.1)	0.01
MIC value 1 to 2 mcg/mL ^a	8 (32)	23 (79.3)	<0.01
Clinical and microbiological outcome, n (%)			
Clinical cure	33.3	57.5	0.05
Microbiological eradication	30.4	57.1	0.07

ALERT: US Boxed Warning Mortality (2010, 2013 US FDA)

- **An increase in all-cause mortality** in a meta-analysis of phase 3 and 4 clinical trials in tigecycline-treated patients versus comparator.
- The cause of this mortality risk difference of 0.6% (95% confidence interval [CI], 0.1 to 1.2) has not been established.
- Tigecycline should be reserved for use in situations when alternative treatments are not suitable.

Πολλές μεταanalύσεις υποστήριξαν ότι η πιθανή εξήγηση για την αυξημένη θνητότητα είναι η μειωμένη κλινική αποτελεσματικότητα

Θεραπευτικές επιλογές για λοιμώξεις από CR-GNB

Pseudomonas

- Colistin
- Fosfomycin
- Aztreonam?
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam

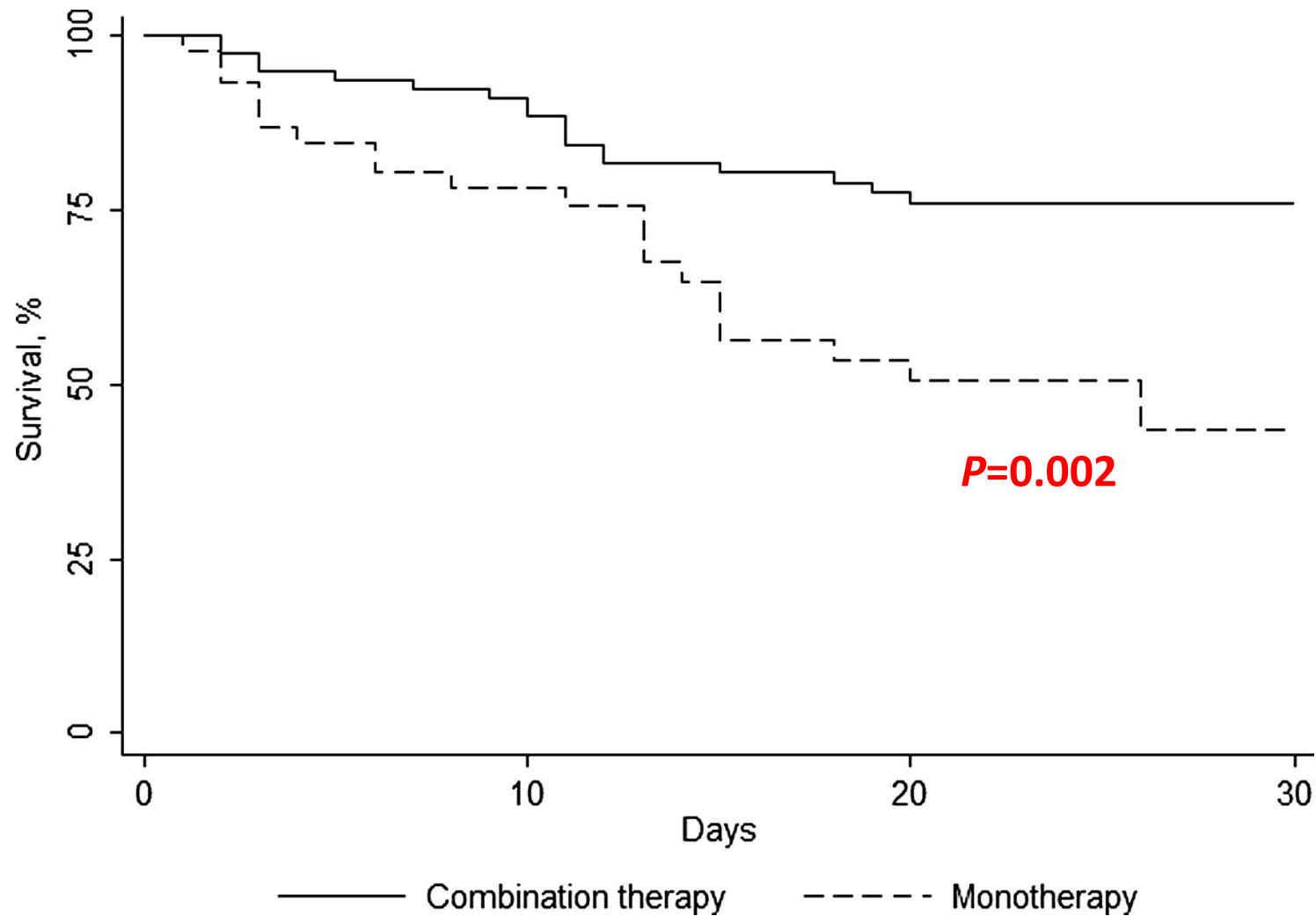
Klebsiella

- Colistin
- Aminoglycosides
- **Tigecycline**
- Fosfomycin
- Aztreonam?
- Carbapenems?
- Ceftazidime/avibactam

Acinetobacter

- Colistin
- **Tigecycline**
- Sulbactam
- Trimethoprim/sulfamethoxazol

Kaplan Meier Curves of Survival Propability of Patients with KPC BSIs According to Treatment



Tumbarello M et al. Clin Infect Dis. 2012;55:943-950

Multivariate Analysis of Factors Associated with all-cause 30-day Mortality of Patients with KPC BSIs

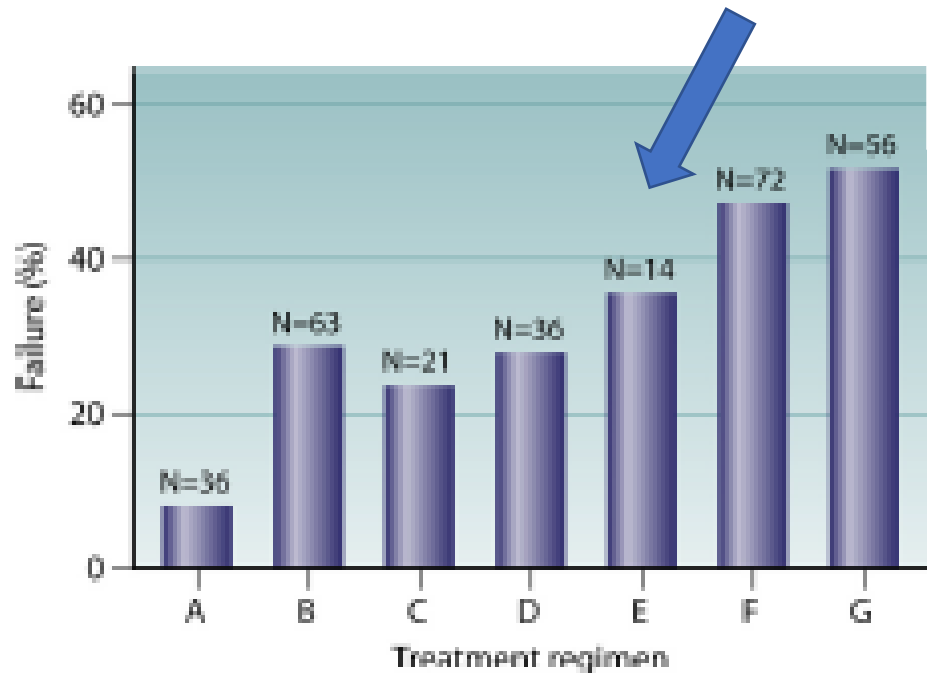
Variable	P	OR(95% CI)
Septic shock	0.008	7.17 (1.65-31.03)
APACHE	<0.001	1.04 (1.02-1.07)
Inadequate empirical Rx	0.003	4.17 (1.61-10.76)
Definitive Rx Col+tigecl+merop	0.01	0.11 (0.02-0.69)

Tumbarello M et al. CID 2012; 55: 943

Έκβαση σε λοιμώξεις από *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν καρμπαπενεμάσες, ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα

Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other *Enterobacteriaceae*: an Evolving Crisis of Global Dimensions

L. S. Tzouveleki,^a A. Markogiannaki,^b M. Psychogiou,^c P. T. Tassios,^a and G. L. Daikos^c

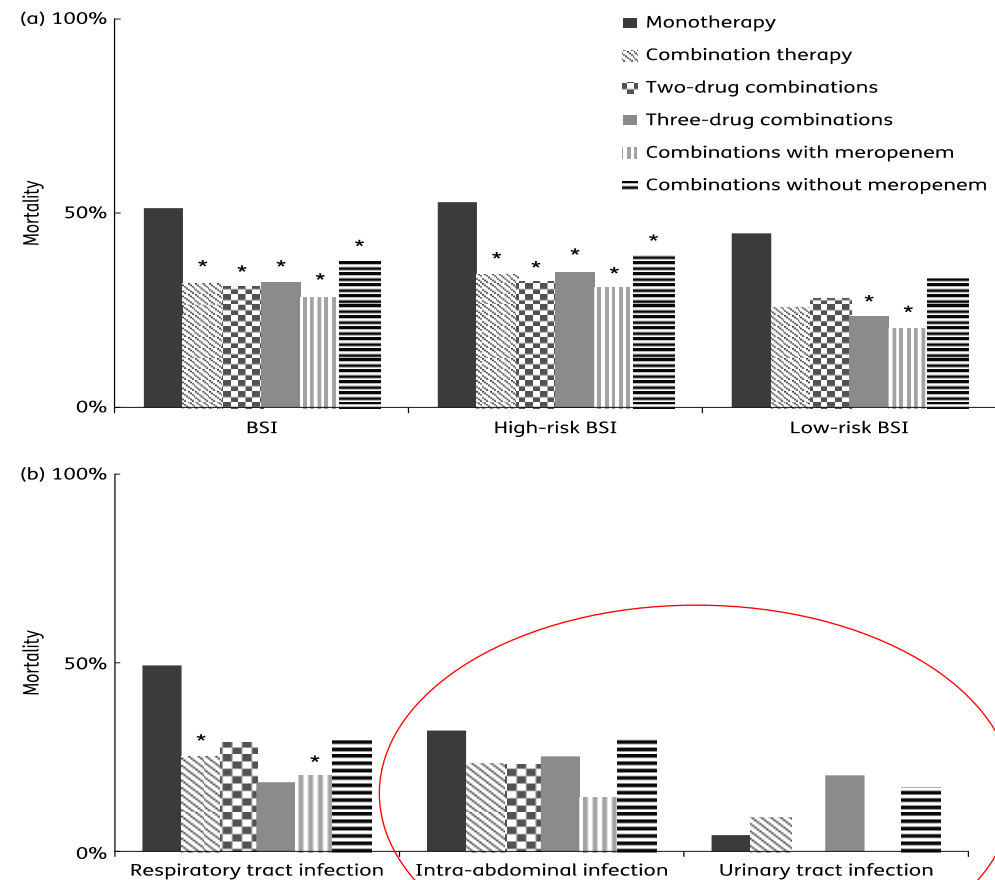


Μονοθεραπεία ή συνδυασμός?

8.3% συνδυασμός τουλάχιστον 2 δραστικών με καρμπαπενέμη
29% συνδυασμός 2 δραστικών χωρίς καρμπαπενέμη
35.7% μονοθεραπεία με τιγκεκυκλίνη
47.2% μονοθεραπεία με κολιμυκίνη
54.2% ακατάλληλη θεραπεία

FIG 2 Outcomes of infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, according to treatment regimen. Regimen A, combination therapy with ≥ 2 active drugs, one of which was a carbapenem; regimen B, combination therapy with ≥ 2 active drugs, not including a carbapenem; regimen C, monotherapy with an aminoglycoside; regimen D, monotherapy with a carbapenem; regimen E, monotherapy with tigecycline; regimen F, monotherapy with colistin; regimen G, inappropriate therapy. Regimen A was superior to regimens B, E, F, and G (for A versus B, E, F, and G, the *P* value was 0.02, 0.03, <0.0001 , and <0.0001 , respectively). Regimens B, C, and D were superior to regimen G (for B versus G, *P* = 0.014; for C versus G, *P* = 0.04; and for D versus G, *P* = 0.03).

Mortality rates associated with different antimicrobial drug regimen categories in patients with BSIs or non-bacteraemic infections



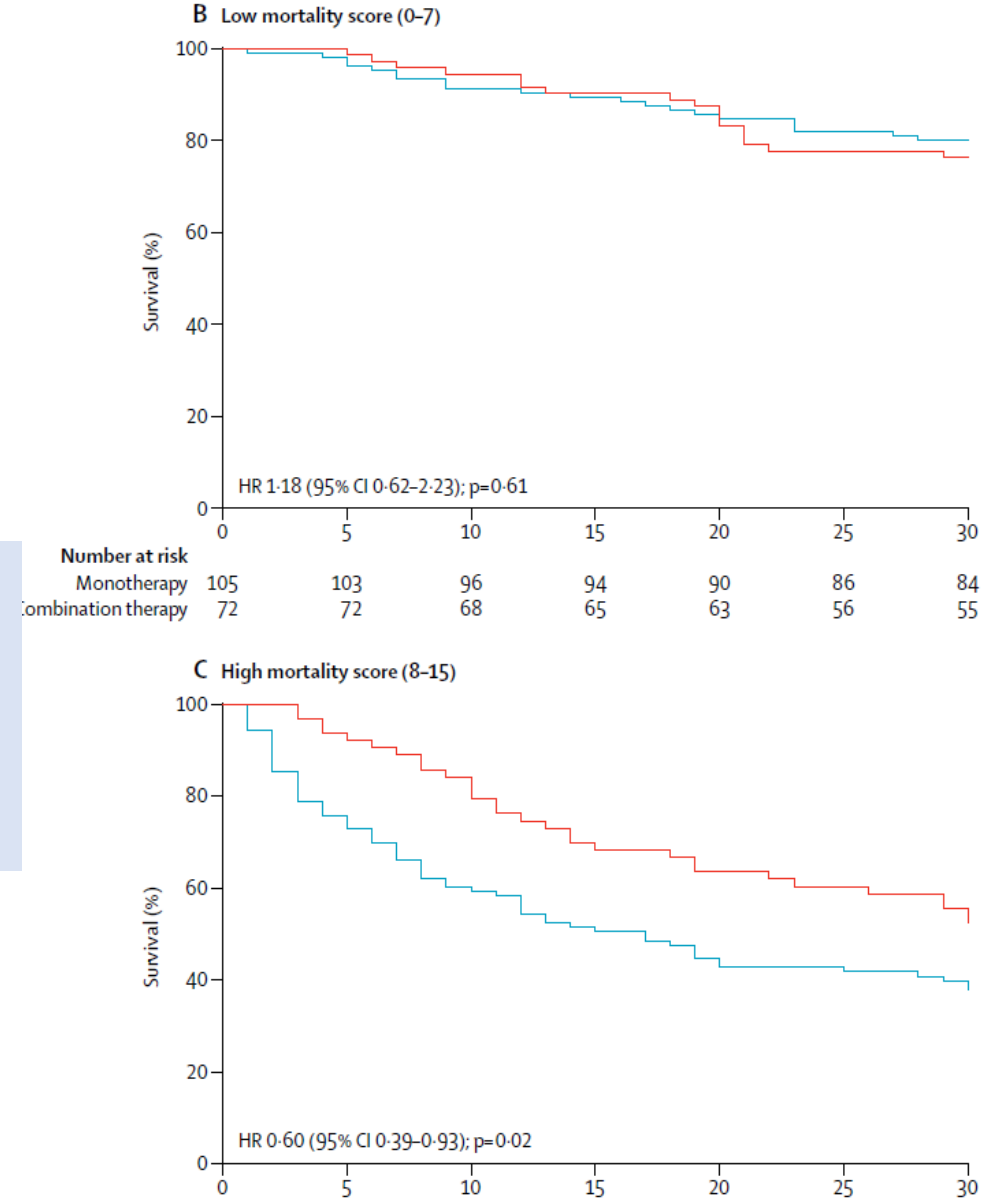
Tumbarello M et al JAC 2015; 70: 2133



Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

Belén Gutiérrez-Gutiérrez*, Elena Salamanca*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanuel Roilides, Spyros Pournaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, and the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators†

Combination therapy was associated with lower mortality than was monotherapy only in the high mortality score- stratum (48% vs 62%, HR 0.56 [0.34-0.91;p=0.02])

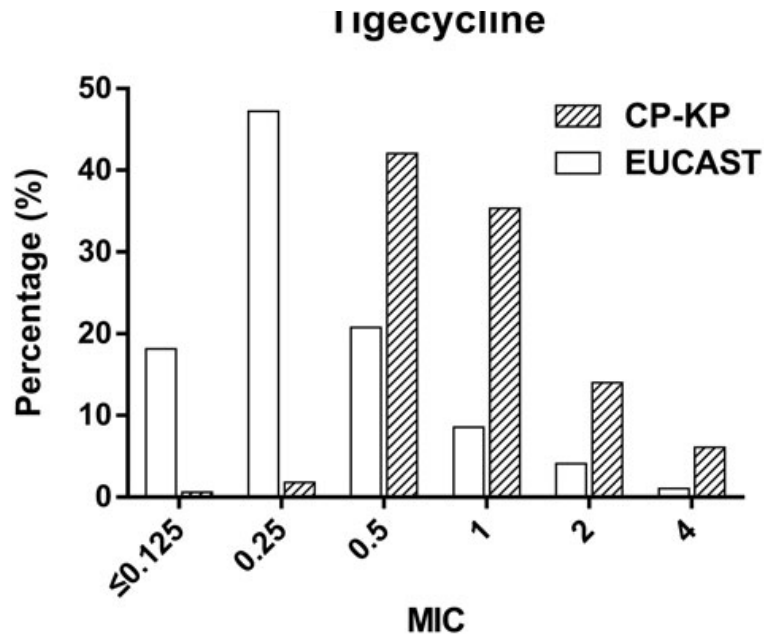


Όρια ευαισθησίας τιγεκυκλίνης για *Enterobacteriaceae* και *Acinetobacter baumannii*

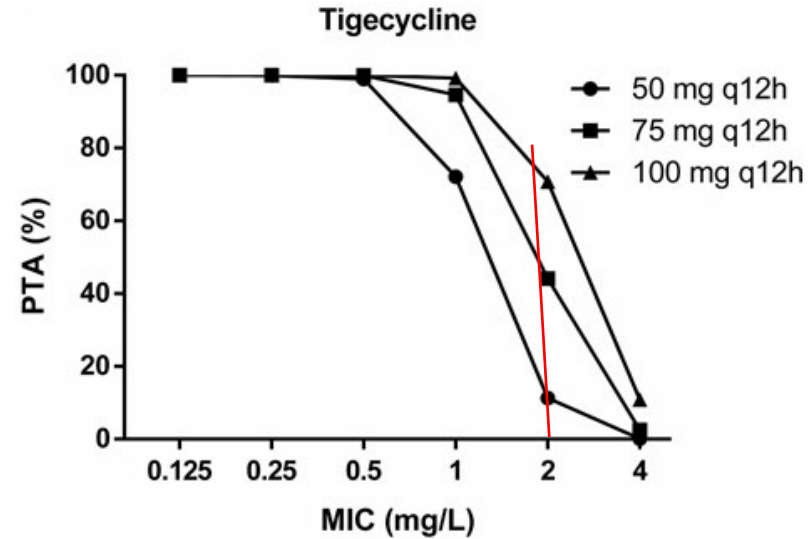
	MIC($\mu\text{g/ml}$)			Inhibition Zone (mm)			Implementing Organism
	S	I	R	S	I	R	
Enterobacteriaceae*	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	15-18	≤ 14	US FDA
	≤ 1	2	> 2	-	-	-	EUCAST
	≤ 1	2	> 2	≥ 24	20-23	≤ 19	BSAC
A.baumannii	-	-	-	-	-	-	US FDA**
	IE	IE	IE	-	-	-	EUCAST

Use of Monte Carlo simulation to evaluate the efficacy of tigecycline and minocycline for the treatment of pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Wentao Ni, Guobao Li, Jin Zhao, Junchang Cui, Rui Wang, Zhancheng Gao & Youning Liu



MIC distributions of 164 CP-KP strains
And KP from EUCAST MIC distribution



PTA ($fAUC/MIC > 0.9$) 10,000 simulated pts
given tigecycline at different dosages

Table 2. The cumulative fraction of response (CFR) for achieving PK/PD index with different antimicrobial regimens against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CP-KP) and *Klebsiella pneumoniae* strains from the EUCAST MIC distribution website.

PK/PD index	Antibiotic regimen	CFR (%)	
		CP-KP	EUCAST
$fAUC_{0-24h}/MIC > 0.9$	Tigecycline-50mg q12h	71.18	92.56
	Tigecycline-75mg q12h	84.29	96.07
	Tigecycline-100mg q12h	90.18	97.66
$fAUC_{0-24h}/MIC > 8.75$	Minocycline-100mg q12h	53.40	82.26
	Minocycline-150mg q12h	68.28	86.53
	Minocycline-200mg q12h	77.24	88.94

Τιγκεκυκλίνη

- Οι χαμηλές συγκεντρώσεις που επιτυγχάνει η τιγκεκυκλίνη στον ορό περιορίζουν την αποτελεσματικότητά της σε νοσοκομειακή πνευμονία σε διασωληνωμένους ασθενείς, βακτηραιμίες, και ενδαγγειακές λοιμώξεις και λιγότερο σε ιστικές λοιμώξεις με συνοδό βακτηραιμία
- Τα νεώτερα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι σαφώς υπέρ της αύξησης της δοσολογίας χορήγησης της τιγκεκυκλίνης (100-150mg/12hrs) ώστε να επιτευχθούν οι φαρμακοκινητικοί και φαρμακοδυναμικοί στόχοι, ιδίως στα δύσκολα διαμερίσματα όπως ο πνεύμονας
- Προσοχή σε πιθανή διαταραχή του αιμοστατικού μηχανισμού

Τιγκεκυκλίνη

- Ο κλινικός γιατρός οφείλει να χρησιμοποιεί την τιγκεκυκλίνη με περίσκεψη σε ενδείξεις εκτός αυτών για τις οποίες έχει άδεια κυκλοφορίας
 - Δεν έχει άδεια κυκλοφορίας για νοσοκομειακή πνευμονία
- Συνιστάται να μη χορηγείται ως μονοθεραπεία σε βαρέως πάσχοντες
- Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *P. aeruginosa*, συνιστάται η προσθήκη ενός αντιψευδομοναδικού παράγοντα στο εμπειρικό σχήμα
- Καλό μικροβιολογικό εργαστήριο και προσδιορισμό MIC!

Θεραπευτικές επιλογές για λοιμώξεις από CR-GNB

Pseudomonas

- Colistin
- Fosfomycin
- Aztreonam?
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam

Klebsiella

- Colistin
- Aminoglycosides
- **Tigecycline**
- Fosfomycin
- Aztreonam?
- Carbapenems?
- Ceftazidime/avibactam

Acinetobacter

- Colistin
- **Tigecycline**
- Sulbactam
- Trimethoprim/sulfamethoxazol

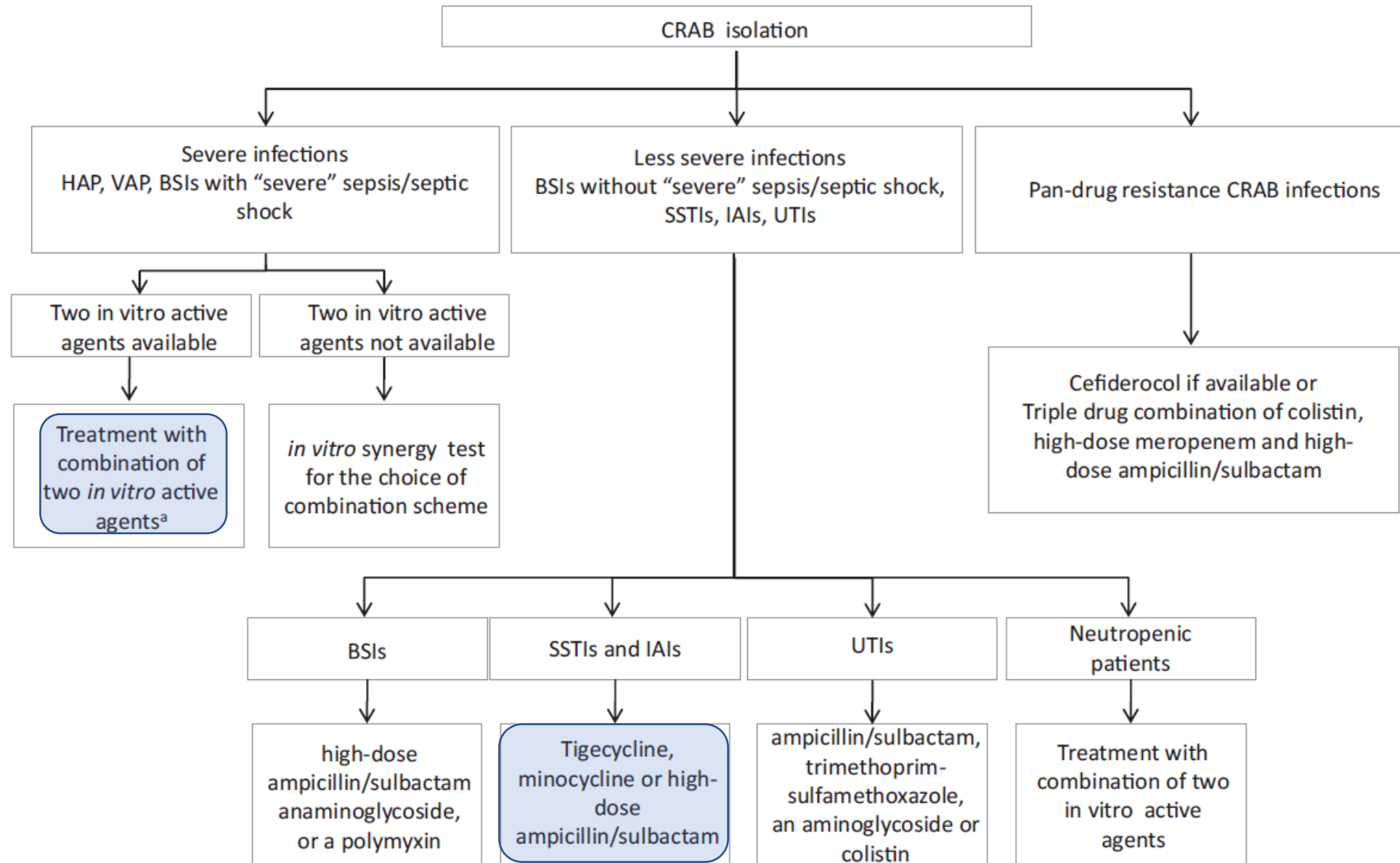


Fig. 1. Proposed therapeutic approach for carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections (CRAB). HAP, hospital-acquired pneumonia; VAP, ventilator-associated pneumonia; BSI, bloodstream infections; SSTI, skin and soft tissue infection; IA, intra-abdominal infection; UTI, urinary tract infection. ^a Preferable combinations: an aminoglycoside or a polymyxin with high-dose ampicillin–sulbactam or high-dose tigecycline or high-dose minocycline.

Η θέση της τιγκεκυκλίνης

- Ως προς τις ενδείξεις:
 - Επιπλεγμένες λοιμώξεις κοιλίας
 - Λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων ως εναλλακτική και επί αλλεργίας σε β- λακτάμες
- Σε χορήγηση εκτός ενδείξεων παραμένει πολύτιμο αντιβιοτικό σε λοιμώξεις από πολυανθεκτικά
 - Συγχορήγηση δεύτερου ή και τρίτου δραστικού αντιβιοτικού
 - Ανάγκη αυξημένης δοσολογίας για τη θεραπεία του *Acinetobacter baumannii*, VAP, βακτηριαιμίας
 - Ανάγκη προσθήκης αντιψευδομοναδικού στην εμπειρική αγωγή
- Σχήματα διαφύλαξης καρβαπενεμών?
- Σε επιπλεγμένες λοιμώξεις από *Clostridium difficile* όπου έχουν ένδειξη κοινά αντιμικροβιακά

Eravacycline

- Νεώτερη συνθετική τετρακυκλίνη
- Εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος, υπεροχή στο biofilm

Gram negative bacilli

ESBL KPC Enterobacteriaceae

MDR Acinetobacter baumannii

2- 4 φορές μεγαλύτερη in vitro
δραστικότητα σε σύγκριση με την
τιγκεκυκλίνη

Gram positive

Staphylococcus aureus MRSA

Vancomycin Resistant Enterococci

2- 8 φορές μεγαλύτερη in vitro
δραστικότητα σε σύγκριση με την
τιγκεκυκλίνη

Eravacycline: Key Efficacy and Safety Data From Phase III Studies

Study	Comparator	Key Efficacy vs Comparator	Key Safety
IGNITE1 ^[1] <ul style="list-style-type: none"> cIAI RCT; N = 541 	Ertapenem	<ul style="list-style-type: none"> Noninferior for clinical cure at TOC 	<ul style="list-style-type: none"> More TEAEs with eravacycline (41.9% vs 28.0%); TEAE profiles similar except nausea and phlebitis more common with eravacycline Number of severe TEAEs similar for both groups
IGNITE4 ^[2] <ul style="list-style-type: none"> cIAI RCT; N = 500 	Meropenem	<ul style="list-style-type: none"> Noninferior for clinical cure at TOC 	<ul style="list-style-type: none"> More TEAEs with eravacycline (37.2% vs 30.9%); no SAEs

- IGNITE2 and 3 phase III trials: eravacycline therapy in cUTI failed to show noninferiority to levofloxacin or ertapenem, respectively^[3]

1. Solomkin J, et al. JAMA Surg. 2017;152:224-232. 2. Tsai L, et al. ECCMID 2018. Abstract O0421. Abstract data only.
 3. Tsai L, et al. ASM Microbe 2016. Abstract 264.



Omadacycline

- Community-acquired bacterial pneumonia (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*)
- *Noninferior to moxifloxacin*

- Acute bacterial skin and skin structure infections (*S.aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *K.pneumoniae*)
- *As effective as linezolid*

Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι σωστή για την μινοκυκλίνη;

- 1. Συνδέεται με την υπομονάδα 50S του ριβοσώματος και αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση**
- 2. Η PK/PD παράμετρος που την χαρακτηρίζει είναι η AUC/MIC**
- 3. Είναι η λιγότερο λιποδιαλυτή σε σχέση με τις άλλες τετρακυκλίνες**
- 4. Μια από τις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπερευαισθησία αμέσου τύπου**

Ποια από τις παρακάτω προτάσεις ισχύει;

- 1. Η δοξυκυκλίνη αποτελεί την 1^η θεραπευτική επιλογή για την γονοκοκκική ουρηθρίτιδα**
- 2. Θεραπεία εκλογής για τη βρουκέλλωση είναι η δοξυκυκλίνη + γενταμυκίνη**
- 3. Συχνή παρενέργεια της χορήγησης δοξυκυκλίνης αποτελεί η μόνιμη κίτρινη χρώση δοντιών**
- 4. Η δοξυκυκλίνη λαμβάνεται με φαγητό για την καλύτερη απορρόφησή της**

Σε ασθενή 70 ετών με HAP απομονώνεται CR-KP, MBL+, με MIC στην tigecycline 1μg/ml. Ποια η κατάλληλη θεραπεία ;

- 1. Κολιστίνη+Μεροπενέμη**
- 2. Ceftazidim/Avibactam**
- 3. Τιγκεκυκλίνη 100x2+Κολιστίνη**
- 4. Τιγκεκυκλίνη 50x2+Κολιστίνη**

Ασθενής 57 ετών νοσηλεύεται στη ΜΕΘ μετά από τροχαίο ατύχημα. Την 3^η ημέρα νοσηλείας παρουσιάζει πυρετό. Τίθεται η διάγνωση της πνευμονίας του αναπνευστήρα. Από τις βρογχικές εκρίσεις απομονώνεται *Acinetobacter baumannii*. Ποια η κατάλληλη θεραπεία;

1. Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη σε υψηλές δόσεις
2. Κολιστίνη IV και κολιστίνη σε νεφελοποιητή
3. Τιγκεκυκλίνη μονοθεραπεία σε δόση φόρτισης 200mg και στη συνέχεια 100x2 IV
4. Τιγκεκυκλίνη+Κολιστίνη+Κολιστίνη σε νεφελοποιητή