

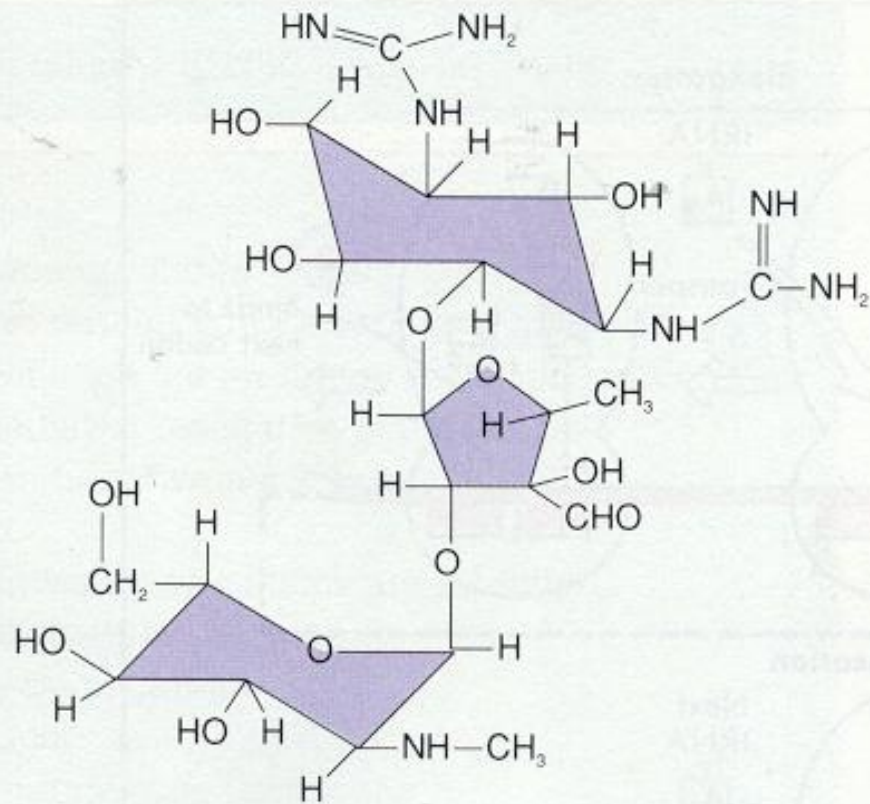
ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ



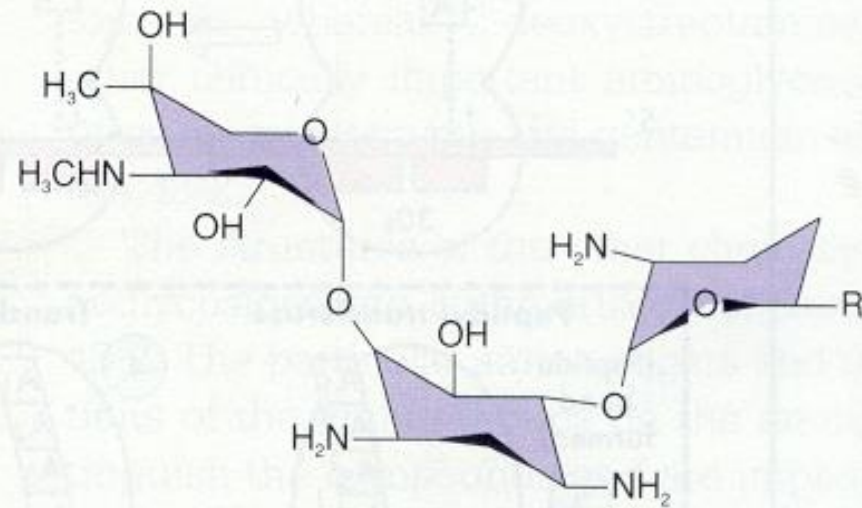
Δρ. Κωτσάκη Αντιγόνη
Παθολόγος – Επιμελήτρια Β'
Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή Παν/μίου Αθηνών

ΔΟΜΗ

- Δακτύλιος αμινοκυκλιτόλης: θετικό φορτίο
- 6μελής δακτύλιος με υποκατάστατα αμινο-ομάδων
- Αμινογλυκοσίδη: γλυκοσιδικοί δεσμοί μεταξύ δακτυλίου αμινοκυκλιτόλης και δύο ή περισσότερων σακχάρων με ή χωρίς αμινο-ομάδα



streptomycin



gentamicin C₁ R = CH(CH₃)NH(CH₃)

gentamicin C_{1a} R = CH₂NH₂

gentamicin C₂ R = CH(CH₃)NH₂

Όνομα	Πηγή	Έτος
Στρεπτομυκίνη	<i>Streptomyces griseus</i>	1943
Νεομυκίνη	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949
Καναμυκίνη	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1957
Γενταμικίνη	<i>Micromonospora purpurea</i>	1963
Τομπραμυκίνη	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	1967
Σισομικίνη	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1970
Αμικασίνη	Ημισυνθετικό παράγωγο καναμυκίνης Α	1972
Νετιλμικίνη	Ημισυνθετικό παράγωγο σισομικίνης	1975
Ισεπαμισίνη	Ημισυνθετικό παράγωγο γενταμικίνης Β	1990

ημισυνθετικές

Μικροβιοκτόνα



DOMAIN 11 ANTIBIOTIC MECHANISMS AND RESISTANCE

Aminoglycoside Revival: Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation

ALISA W. SERIO,¹ TIFFANY KEEPERS,¹ LOGAN ANDREWS,¹
AND KEVIN M. KRAUSE¹

¹Achaogen Inc., South San Francisco, CA 94080

ABSTRACT Aminoglycosides are bacterial inhibitors of bacterial protein synthesis that have been utilized for the treatment of serious bacterial infections for almost 80 years. There have been approximately 15 members of this class approved worldwide for the treatment of a variety of infections, many serious and life threatening. While aminoglycoside use declined due to the introduction of other antibiotic classes such as cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems, there has been a resurgence of interest in the class as multidrug-resistant pathogens have spread globally. Furthermore, aminoglycosides are recommended as part of combination therapy for empiric treatment of certain difficult-to-treat infections. The development of semisynthetic aminoglycosides designed to overcome common aminoglycoside resistance mechanisms, and the shift to once-daily dosing, has spurred renewed interest in the class. Plazomicin is the first new aminoglycoside to be approved by the FDA in nearly 40 years, marking the successful start of a new campaign to rejuvenate the class.

AMINOGLYCOSIDE HISTORY

Aminoglycoside antimicrobials were first discovered in the 1940s and originally isolated from actinomycetes. Streptomycin, isolated from *Streptomyces griseus*, was the first aminoglycoside introduced into clinical practice for the treatment of tuberculosis (1, 2). Selman Waksman (the first to coin the term “antibiotic”) won the Nobel Prize in 1952 for the discovery of streptomycin, along with Albert Schatz, who was eventually recognized as a co-discoverer. Since then, a number of aminoglycosides have been discovered as products from the *Streptomyces* group (“mycin” aminoglycosides, e.g., neomycin, kanamycin, tobramycin) or *Micromonospora* group (“micin”

Received: 25 January 2018

Accepted: 25 September 2018

Posted: 16 November 2018

Editor: Karen Bush, Department of Biology,
Indiana University, Bloomington, IN

Citation: EcoSal Plus 2018; doi:10.1128/
ecosalplus.ESP-0002-2018.

Correspondence: Alisa W. Serio, aserio@achaogen.com

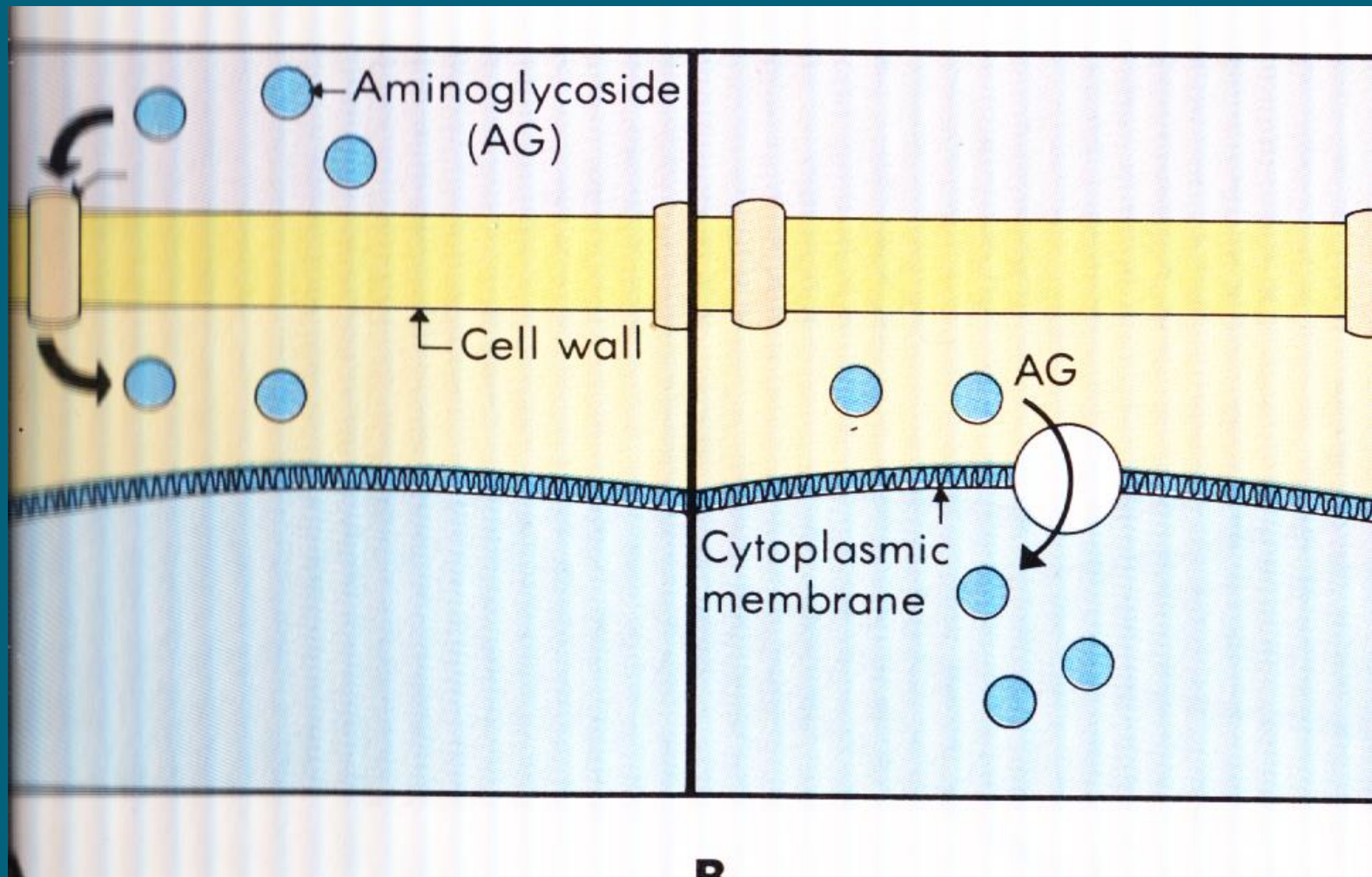
Copyright: © 2018 American Society for
Microbiology. All rights reserved.
doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0002-2018

ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ – ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

A. Διαδικασία εισόδου στο μικροβιακό κύτταρο

1. Σύνδεση με (-) φορτισμένα μόρια του κυτταρικού τοιχώματος (παθητική διάχυση-δεν απαιτεί ενέργεια)
2. Εξαρτώμενη από ενέργεια βραδεία είσοδος στο κύτταρο - σύνδεση με κυτταροπλασματικούς σχηματισμούς και αναπνευστικές κινόνες (απαιτεί ενέργεια)
3. Ταχεία φάση εισόδου (σύνδεση με κυτταροπλασματική μεμβράνη) (απαιτεί ενέργεια που παράγεται από κατανάλωση οξυγόνου-ανάγκη αεροβίων συνθηκών)

ΕΙΣΟΔΟΣ ΣΤΟ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ (1)



ΕΙΣΟΔΟΣ ΣΤΟ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ (2)

- Δίοδος από την κυτταρική μεμβράνη με ενεργό μεταφορά από αρνητικό δυναμικό που δημιουργείται από την αερόβιο αναπνοή
- ΔΕΝ δουν σε αναερόβια

Gilbert DN. Principles & Practice of Infectious Diseases 5th Ed. 2000

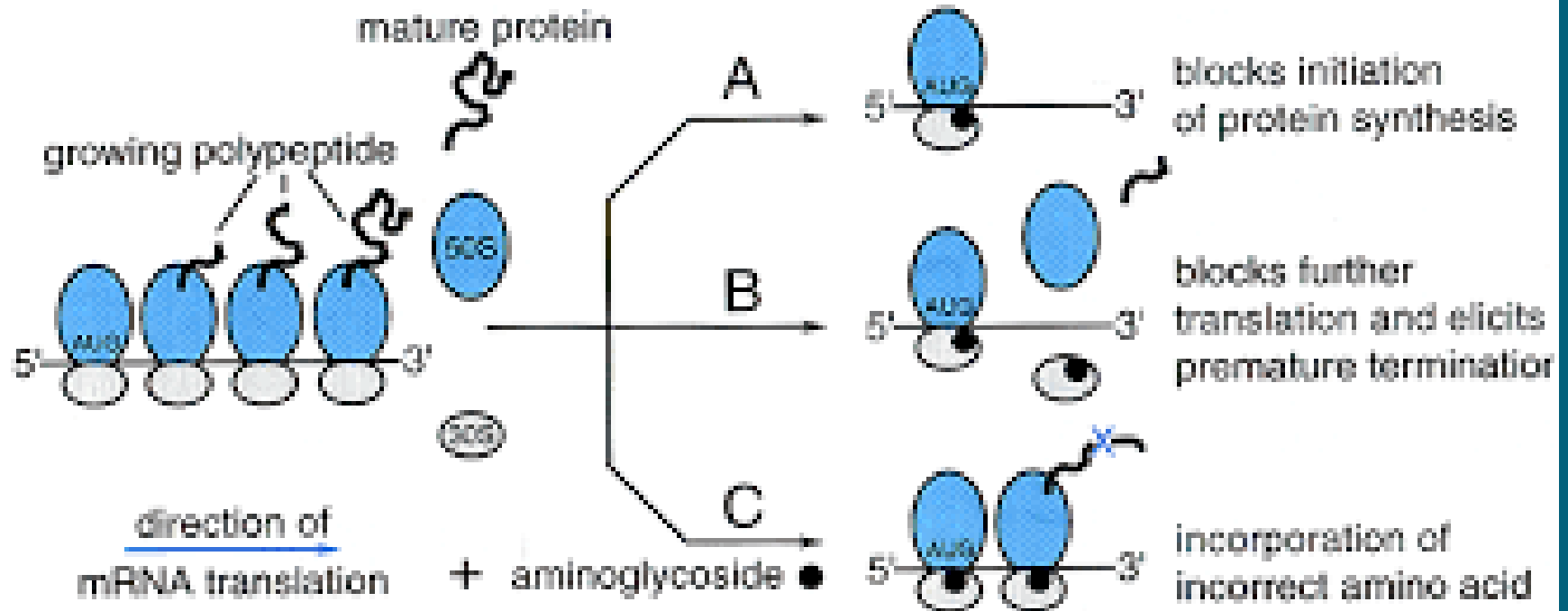
ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ – ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Β. Σύνδεση με την υπομονάδα 30S των ριβοσωμάτων

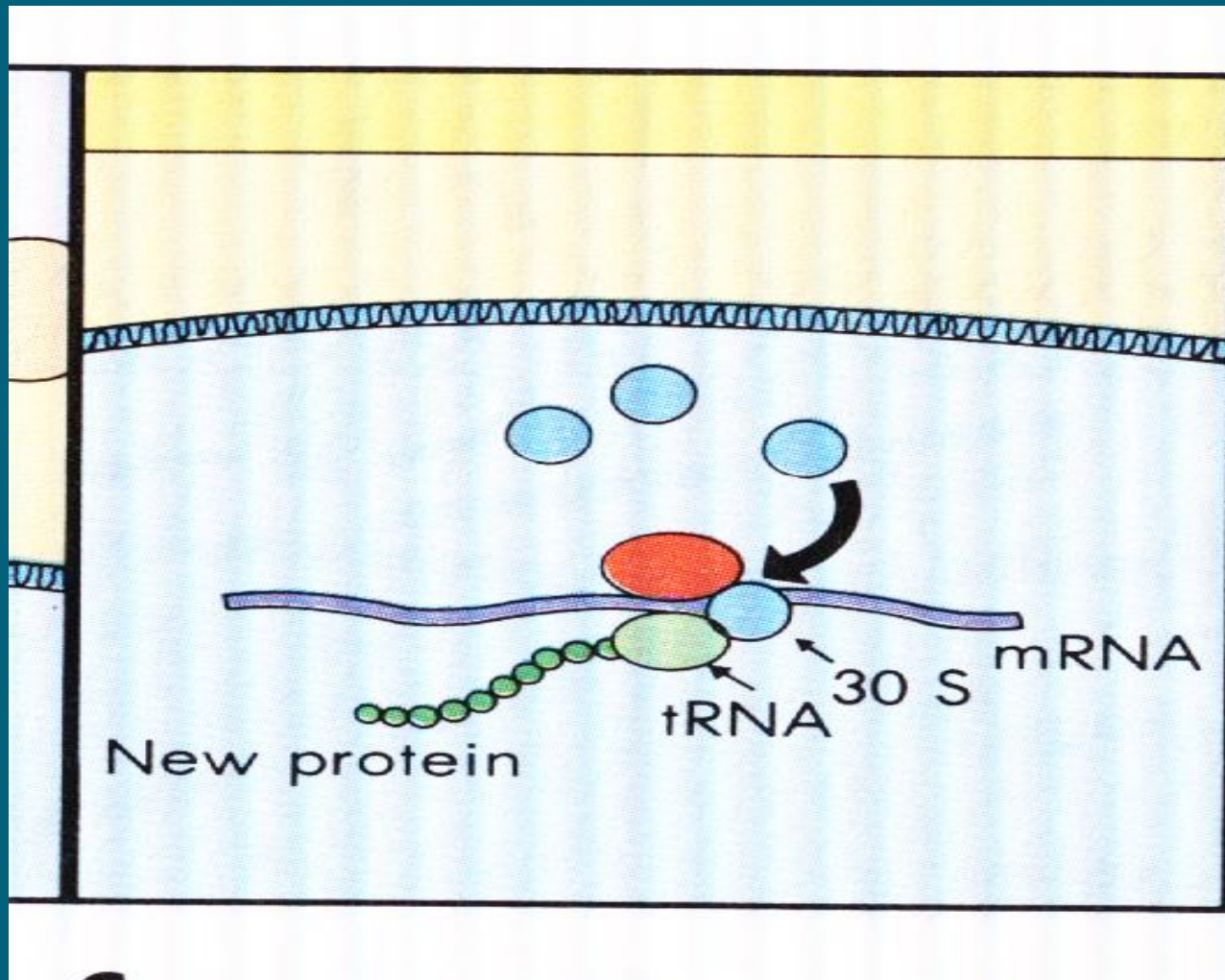
- Διαταραχή μετάφρασης mRNA - αποσύνδεση ριβοσωμάτων από mRNA
- Διαταραχή πρωτεϊνοσύνθεσης - παραγωγή λανθασμένης πρωτεΐνης
- Δυσλειτουργία κυτταρικής μεμβράνης (διαφυγή Na, K, αμινοξέων)



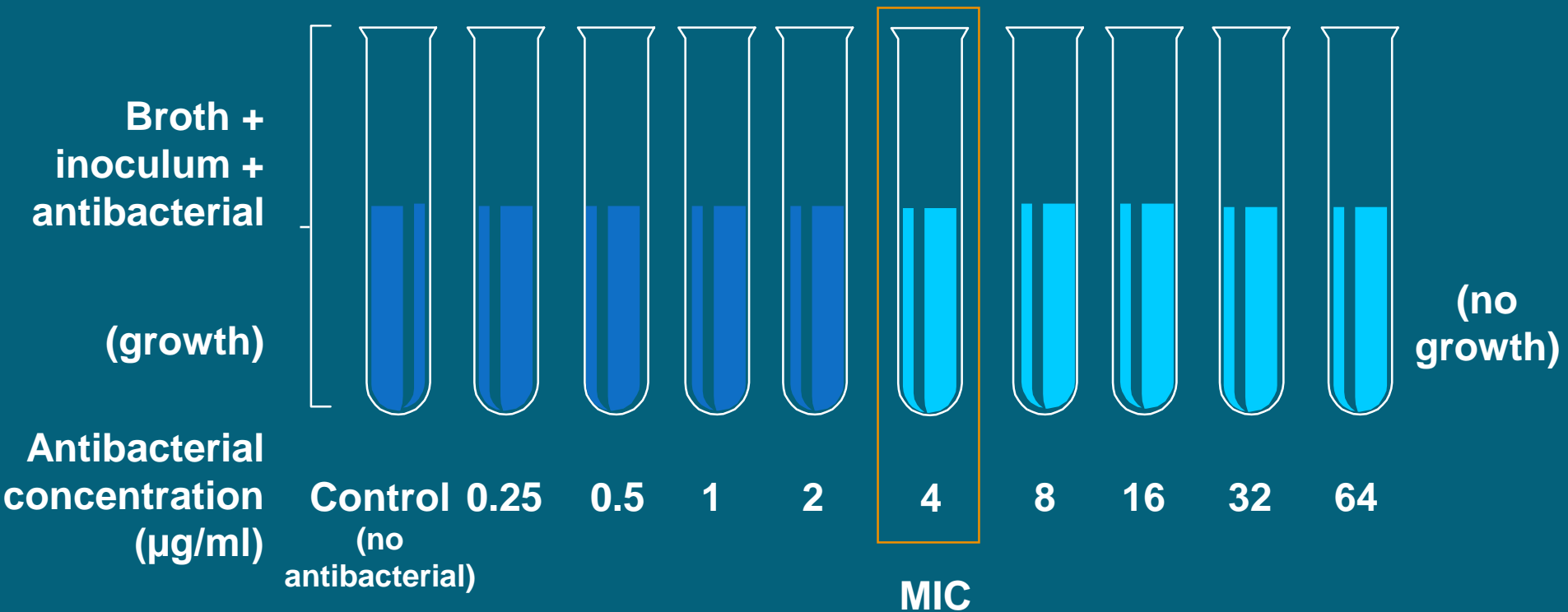
ΘΑΝΑΤΟΣ ΚΥΤΤΑΡΟΥ



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ: ΒΑΚΤΗΡΙΟΚΤΟΝΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ



The basic principle of an MIC test



ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ – ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

Gram(-) αερόβια (βακτηρίδια και κόκκοι)

E. coli
Proteus mirabilis
Klebsiella sp
Enterobacter sp
Morganella sp
Citrobacter sp
Serratia sp
Salmonella sp
Providencia sp
Aeromonas sp
Acinetobacter sp
Pseudomonas sp
H. influenzae

Neisseria gonorrhoea
Neisseria meningitidis
Yersinia pestis
Brucella sp.
Francisella tularensis

OXI ΑΝΑΕΡΟΒΙΑ

ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ – ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

Gram (+) κόκκοι: σταφυλόκοκκοι

Δραστικότητας
υπό
προϋποθέσεις

εντερόκοκκοι(ΜΕ)
στρεπτόκοκκοι

Ανεπαρκής δραστικότητας
μονοθεραπείας-
ανάπτυξη αντοχής υπό
αγωγή

ΑΛΛΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

❑ Μυκοβακτηρίδια

M. tuberculosis: Στρεπτομυκίνη, Καναμυκίνη, Αμικασίνη

M. avium-intracellulare : Αμικασίνη

❑ Παράσιτα

Entamoeba histolytica Παρομομυκίνη

Cryptosporidium parvum

Aminoglycosides with anti-MRSA activity: A concise review

Cheng-Jiao Yao ¹, Yi-Lin Li ¹, Meng-Jun Pu ², Li-Hong Luo ¹, Qin Xiong ¹, Feng-Jiao Xie ¹, Ting-Lin Li ¹, Pei-Min Feng ¹

Affiliations + expand

PMID: 34607544 DOI: [10.2174/1568026621666211004093647](https://doi.org/10.2174/1568026621666211004093647)

Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), a leading cause of infections in human being and is usually associated with a multidrug-resistant profile, represents a significant health threat and public burden globally. The limited options of effective antibiotics motivate the search for novel anti-MRSA agents. Aminoglycoside antibiotics have been extensively applied in the medical field due to their desirable broad-spectrum antibacterial activity, especially for systemic infections caused by Gram-negative organisms. Recent studies demonstrated that aminoglycosides also possessed potential activity against MRSA, so aminoglycosides may be useful weapons to fight against MRSA. The present work aims to summarize the current scenario of aminoglycosides with anti-MRSA potential, covering articles published between 2010 and 2020. The structure-activity relationship and the mechanism of action are also discussed for the further rational design of novel potential drug candidates.

Keywords: Gram-negative organisms; MRSA; *S. aureus*; SAR; aminoglycosides; drug resistance.

ΒΑΚΤΗΡΙΟΚΤΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ

- Ταχεία
- Δοσοεξαρτώμενη
- Συνέργεια με β-λακτάμες

Giamarellos-Bourboulis et al.

Diagn Microbiol Infect Dis 1997, 29: 81



ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ (1)

- Χορηγούνται IV, IM
- Δραστικές σε pH: 6.5-8.0
- Χαμηλή σύνδεση με λευκώματα (10%)
- Λόγω φορτίου δε διέρχονται στα δύσκολα διαμερίσματα
- Αποβολή 90% στα ούρα, 30% στη χολή

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ (2)

- Τρεις φάσεις
- 1η: μετά IV έγχυση διάρκειας 15-30min, peak σε μιά ώρα
- 2η: μεταφορά από τον ορό στους ιστούς
 $t_{1/2}$: 3-3.5h
- 3η: αποβολή στους νεφρούς

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ/ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

Συγκέντρωση ορού



- Βακτηριοκτόνος δράση εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση
- Μέγιστη όταν C_{max}/MIC : 8-10:1
- Μέγιστη όταν $\uparrow AUC/MIC$

ΠΡΟΣΟΧΗ

- Διαφορετικά breakpoints EUCAST CLSI
- Amikacin 8 versus 16mg/l
- Gentamicin 2 versus 4mg/l
- Δυσκολία πρόβλεψης PK/PD και επίτευξης θεραπευτικών στόχων στο πλάσμα

ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ – ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Post-antibiotic effect (μεταντιβιοτική επίδραση)

Καταστολή μικροβιακής ανάπτυξης μετά
αντιμικροβιακή έκθεση

1-3 ώρες για *P. aeruginosa*,

0.9 – 2.0 ώρες για εντεροβακτηριακά

Συνέργεια -ανταγωνισμός

- ❑ Συνεργική δράση με αντιμικροβιακά που δρουν στο κυτταρικό τοίχωμα όπως οι β-λακτάμες (= Ο ρυθμός θανάτωσης των δύο αντιμικροβιακών είναι μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο από κάθε ένα ξεχωριστά)
- ❑ Ανταγωνισμός με βακτηριοστατικά (τετρακυκλίνη, χλωραμφενικόλη)

ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ – ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

- Χαμηλή πρωτεϊνοσύνδεση (10%)
- Υψηλή υδατοδιαλυτότητα (Κατανομή κυρίως στον ενδαγγειακό και διάμεσο χώρο)
- Δεν απορροφούνται από το στόμα
- Δεν μεταβολίζονται. Απεκκρίνονται αναλλοίωτες από τους νεφρούς
- Δεν έχουν καλή διείσδυση σε δύσκολα διαμερίσματα
- Δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό
- Διέρχονται τον πλακούντα (αθροίζονται στο αμνιακό υγρό και το πλάσμα του εμβρύου)
- Επί ΧΝΑ, μεγάλη παράταση χρόνου ημισείας ζωής και ανάγκη τροποποίησης δόσης
- Απομακρύνονται με την αιμοκάθαρση
- Αδρανοποιούνται αν χορηγούνται ταυτόχρονα με τις β-λακτάμες

ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ – ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

- Πτωχή διαπερατότητα βιολογικών μεμβρανών
(εκτός νεφρικών σωληναρίων και κυττάρων έσω ωτός)
- Χαμηλή συγκέντρωση σε βρογχικές εκκρίσεις-πτύελα
(Υψηλή με αερόλυμα)
- Χαμηλή διαπερατότητα μηνιγγο- και αιματοεγκεφαλικού φραγμού
(Υψηλή συγκέντρωση μετά ενδοραχιαία ή ενδοκοιλιακή έγχυση)
- Υψηλή συγκέντρωση στα ούρα
(25-100 × συγκέντρωση πλάσματος)
- Καλές συγκεντρώσεις σε αρθρικό υγρό
- ΟΧΙ επαρκείς συγκεντρώσεις στα οστά
- 30% αντιστοίχου συγκέντρωσης πλάσματος στα χοληφόρα
- 40% αντιστοίχου συγκέντρωσης πλάσματος στο υδατοειδές υγρό
- δεν αθροίζονται στον προστάτη και στον σίελο

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

- Μειωμένη διαπερατότητα από το κυτταρικό τοίχωμα
- Τροποποίηση στο σημείο δράσης (πχ μετάλλαξη 16rRNA)
- Ενζυμική τροποποίηση (πλασμίδια)
 - ✓ Αδενυλίωση
 - ✓ Ακετυλίωση
 - ✓ Φωσφορυλίωση

Αντοχή των εντεροκόκκων στις αμινογλυκοσίδες

- Ενδογενής αντοχή – αναερόβιος μεταβολισμός εντεροκόκκων
- MIC: 4-256 $\mu\text{g/ml}$
- Συνέργεια με χημειοθεραπευτικά που δρουν στο κυτταρικό τοίχωμα (αμπικιλίνη, γλυκοπεπτίδια)

Υψηλή αντοχή στους εντεροκόκκους

- Τροποποίηση στόχου, διαβατότητας, τροποποιητικά ένζυμα
- MIC γενταμικίνη $\geq 500 \mu\text{g/ml}$
- MIC στρεπτομικίνη $\geq 2000 \mu\text{g/ml}$
- Απώλεια συνεργικού αποτελέσματος με β -λακτάμες, γλυκοπεπτίδια

Acinetobacter baumannii

Results from all hospitals

Blood isolates

(July - December 2020)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Piperacillin	143	46,2	44,8	1,4	22	54,5	54,5	0,0	155	47,7	47,7	0,0
Piperacillin/Tazobactam	250	50,4	46,0	4,4	75	60,0	52,0	8,0	379	49,9	47,0	2,9
Ampicillin/Sulbactam	172	50,6	37,8	12,8	30	70,0	43,3	26,7	222	61,3	43,2	18,0
Aztreonam	114	96,5	96,5	0,0	41	95,1	95,1	0,0	165	98,8	98,8	0,0
Ceftriaxone	128	89,8	85,9	3,9	41	92,7	90,2	2,4	186	97,8	94,6	3,2
Cefepime	173	86,7	80,3	6,4	47	91,5	83,0	8,5	233	91,0	87,6	3,4
Imipenem	325	91,4	91,4	0,0	86	95,3	95,3	0,0	447	96,6	96,6	0,0
Meropenem	335	90,1	89,9	0,3	89	95,5	94,4	1,1	470	97,4	97,0	0,4
Gentamicin	353	85,8	84,1	1,7	94	92,6	90,4	2,1	476	92,9	88,9	4,0
Tobramycin	240	83,3	82,9	0,4	63	81,0	81,0	0,0	316	88,6	88,3	0,3
Amikacin	342	86,3	84,8	1,5	86	91,9	91,9	0,0	451	94,2	94,0	0,2

Pseudomonas aeruginosa

Results from all hospitals

Blood isolates

(July - December 2020)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Piperacillin	123	41,5	35,0	6,5	35	34,3	25,7	8,6	84	38,1	31,0	7,1
Piperacillin/Tazobactam	241	32,0	25,3	6,6	59	27,1	23,7	3,4	169	38,5	28,4	10,1
Ticarcillin/Clavulanic acid	99	64,6	60,6	4,0	20	45,0	40,0	5,0	71	60,6	53,5	7,0
Ceftazidime	251	29,1	23,1	6,0	62	27,4	25,8	1,6	177	35,6	28,2	7,3
Cefepime	254	27,6	19,7	7,9	59	30,5	20,3	10,2	169	39,1	25,4	13,6
Aztreonam	201	27,9	13,9	13,9	38	34,2	18,4	15,8	136	36,8	18,4	18,4
Imipenem	244	34,0	33,6	0,4	60	31,7	31,7	0,0	172	40,7	39,0	1,7
Gentamicin	248	28,2	25,4	2,8	63	25,4	15,9	9,5	176	30,1	26,7	3,4
Tobramycin	216	26,9	26,4	0,5	53	22,6	22,6	0,0	134	24,6	24,6	0,0
Amikacin	262	27,5	21,8	5,7	63	22,2	19,0	3,2	179	25,7	22,3	3,4

Ενεργοποιήστε τα Windows

Μετάβαση στις ρυθμίσεις για ενεργοποίηση των Windows

Enterobacter spp

Results from all hospitals

Blood isolates

(July - December 2020)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Ampicillin	67	97,0	91,0	6,0	24	95,8	87,5	8,3	15	86,7	86,7	0,0
Ampicillin/Sulbactam	62	66,1	64,5	1,6	19	84,2	84,2	0,0	17	88,2	82,4	5,9
Piperacillin/Tazobactam	118	18,6	12,7	5,9	36	41,7	33,3	8,3	46	56,5	56,5	0,0
Cefoxitin	80	63,8	62,5	1,3	26	57,7	57,7	0,0	36	88,9	86,1	2,8
Ceftazidime	118	22,9	20,3	2,5	36	44,4	44,4	0,0	45	60,0	57,8	2,2
Ceftriaxone	83	28,9	27,7	1,2	18	44,4	44,4	0,0	34	52,9	50,0	2,9
Aztreonam	85	21,2	20,0	1,2	21	23,8	23,8	0,0	35	37,1	34,3	2,9
Cefotaxime	99	21,2	21,2	0,0	30	40,0	40,0	0,0	34	52,9	52,9	0,0
Cefepime	112	14,3	8,9	5,4	31	35,5	29,0	6,5	38	42,1	36,8	5,3
Imipenem	115	14,8	7,0	7,8	34	29,4	17,6	11,8	44	31,8	27,3	4,5
Gentamicin	119	6,7	5,9	0,8	36	5,6	5,6	0,0	46	15,2	10,9	4,3
Tobramycin	95	10,5	10,5	0,0	27	14,8	11,1	3,7	32	25,0	21,9	3,1
Amikacin	119	3,4	1,7	1,7	36	2,8	0,0	2,8	46	10,9	2,2	8,7

Ενεργοποιήστε τα Windows

Μετάβαση στις ρυθμίσεις για ενεργοποίηση των Windows

Klebsiella pneumoniae

Results from all hospitals

Blood isolates

(July - December 2020)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Ticarcillin/Clavulanic acid	117	66,7	59,8	6,8	30	70,0	60,0	10,0	52	94,2	92,3	1,9
Piperacillin/Tazobactam	428	56,3	52,1	4,2	130	70,0	69,2	0,8	282	90,4	88,7	1,8
Amoxicillin/Clavulanic acid	332	61,1	56,6	4,5	98	70,4	67,3	3,1	227	88,5	87,2	1,3
Cefoxitin	228	22,4	22,4	0,0	76	23,7	23,7	0,0	152	56,6	55,9	0,7
Cefotaxime	363	55,1	54,8	0,3	116	72,4	72,4	0,0	210	88,1	88,1	0,0
Ceftriaxone	269	59,5	59,1	0,4	83	67,5	67,5	0,0	231	90,0	90,0	0,0
Ceftazidime	428	57,0	54,2	2,8	131	69,5	68,7	0,8	283	88,0	87,6	0,4
Aztreonam	286	53,8	52,1	1,7	95	67,4	67,4	0,0	235	88,1	83,4	4,7
Cefepime	410	55,1	52,4	2,7	131	69,5	67,9	1,5	277	88,8	87,4	1,4
Imipenem	392	45,7	44,1	1,5	122	65,6	63,9	1,6	273	87,2	86,4	0,7
Meropenem	405	46,4	45,7	0,7	132	63,6	61,4	2,3	274	88,3	87,2	1,1
Amikacin	436	29,6	21,1	8,5	131	54,2	36,6	17,6	283	61,1	38,5	22,6

Ενεργοποίηση σε Windows

Μετάβαση στις ρυθμίσεις για ενεργοποίηση τ

Proteus mirabilis

Results from all hospitals

Blood isolates

(July - December 2020)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Ampicillin	119	51,3	51,3	0,0	20	55,0	55,0	0,0	21	61,9	61,9	0,0
Amoxicillin/Clavulanic acid	114	42,1	40,4	1,8	20	40,0	40,0	0,0	21	61,9	61,9	0,0
Piperacillin/Tazobactam	134	11,2	6,7	4,5	23	8,7	8,7	0,0	26	23,1	11,5	11,5
Cefoxitin	65	20,0	13,8	6,2	13	30,8	30,8	0,0	14	28,6	7,1	21,4
Ceftazidime	133	18,8	17,3	1,5	23	17,4	17,4	0,0	26	38,5	30,8	7,7
Cefotaxime	119	23,5	23,5	0,0	19	31,6	31,6	0,0	20	60,0	60,0	0,0
Ceftriaxone	84	20,2	20,2	0,0	15	40,0	40,0	0,0	16	31,3	25,0	6,3
Aztreonam	84	6,0	6,0	0,0	17	0,0	0,0	0,0	18	5,6	0,0	5,6
Cefepime	123	13,0	9,8	3,3	21	4,8	4,8	0,0	21	23,8	23,8	0,0
Gentamicin	141	31,2	22,0	9,2	22	9,1	9,1	0,0	26	34,6	19,2	15,4
Tobramycin	112	29,5	19,6	9,8	16	18,8	18,8	0,0	17	41,2	23,5	17,6
Amikacin	139	11,5	6,5	5,0	23	13,0	13,0	0,0	25	24,0	24,0	0,0

Ενεργοποιήστε τα Windows

Μεταβείτε στις ρυθμίσεις για Ενεργοποίηση των Windows.

Enterococcus spp

Results from all hospitals

Blood isolates

(July - December 2020)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Penicillin G	130	3,8	3,8	0,0	24	4,2	4,2	0,0	58	8,6	8,6	0,0
Ampicillin	522	49,4	48,5	1,0	125	54,4	53,6	0,8	405	53,8	53,3	0,5
Gentamicin-High	468	20,9	20,9	0,0	113	23,9	23,9	0,0	368	17,1	17,1	0,0
Streptomycin-High	371	15,1	15,1	0,0	90	15,6	15,6	0,0	331	13,3	13,3	0,0
Vancomycin	536	24,3	24,1	0,2	122	25,4	24,6	0,8	398	21,6	21,1	0,5
Teicoplanin	546	21,1	20,0	1,1	125	21,6	21,6	0,0	407	18,4	17,4	1,0
Linezolid	548	2,9	0,7	2,2	125	3,2	0,0	3,2	409	2,7	1,2	1,5

Escherichia coli
Results from all hospitals
Blood isolates
 (July - December 2020)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Ampicillin	558	55,9	55,2	0,7	85	56,5	55,3	1,2	38	57,9	57,9	0,0
Piperacillin/Tazobactam	599	7,3	3,5	3,8	93	8,6	2,2	6,5	39	17,9	15,4	2,6
Amoxicillin/Clavulanic acid	460	31,3	23,5	7,8	64	34,4	25,0	9,4	36	41,7	33,3	8,3
Cephalothin	65	73,8	47,7	26,2	9	66,7	44,4	22,2	7	71,4	57,1	14,3
Cefoxitin	355	5,1	0,8	4,2	65	3,1	3,1	0,0	30	23,3	16,7	6,7
Ceftazidime	599	17,7	14,0	3,7	93	25,8	21,5	4,3	39	33,3	28,2	5,1
Cefotaxime	543	21,4	21,4	0,0	75	29,3	28,0	1,3	34	35,3	35,3	0,0
Ceftriaxone	347	21,3	21,3	0,0	56	30,4	30,4	0,0	30	40,0	40,0	0,0
Aztreonam	369	19,5	15,7	3,8	60	26,7	23,3	3,3	32	37,5	34,4	3,1
Cefepime	538	19,5	16,0	3,5	88	22,7	20,5	2,3	38	36,8	31,6	5,3
Gentamicin	629	10,8	9,9	1,0	93	12,9	12,9	0,0	41	17,1	17,1	0,0
Tobramycin	523	16,6	14,9	1,7	77	22,1	18,2	3,9	32	31,3	25,0	6,3
Amikacin	629	4,8	1,1	3,7	93	1,1	1,1	0,0	43	7,0	4,7	2,3

Ενεργοποιήστε τα Windows
 Μετάβαση στις ρυθμίσεις για ενεργοποίηση των Windows

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ (1)

(Turnidge J. *Infect Dis Clin Nor Amer* 2003, 17: 503)

- Νοσοκομειακές λοιμώξεις ανώτερου ουροποιητικού.
- Βακτηραιμία
- Εμπύρετος ουδετεροπενία
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα (γενταμικίνη)
- Βρουκέλλωση, φυματίωση (στρεπτομυκίνη)
- Χορηγήση αμινογλυκοσιδων σε μορφη αερολυματος σε VAP απετυχε σε κλινικές μελέτες

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ (2)

(Paul M, et al. *Br Med J* 2004, March)

- Μετα-ανάλυση 80 μελετών
- 7586 ασθενείς
- β-λακτάμες # β-λακτάμες + αμινογλυκοσίδες
- Μονοθεραπεία ΜΟΝΟ στις λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού
- Η σήψη σε ανοσοεπαρκή ασθενή δεν απαιτεί τη συγχορήγηση αμινογλυκοσιδών και αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθυμητών ενεργειών

ΆΛΛΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ (3)

- Στρεπτομυκίνη, γενταμικίνη *Y. pestis* (πανώλης)
F. tularensis (τουλαραιμία)
- Σπεκτινομυκίνη *N. gonorrhoeae*
- Αμικασίνη *M. avium- intracellulare*
Nocardia
- Παρομομυκίνη *E. histolytica*
Cryptosporidium parvum

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

- Άπαξ ημερησίως
(ΕΚΤΟΣ: ενδοκαρδίτιδα)
- 5-7mg/kg γενταμικίνη, τομπραμυκίνη
νετιλμικίνη
- 15-30mg/kg αμικασίνη
- Τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια

Freeman et al. *J Antimicrob Chemother* 1997, 39: 677

ΓΙΑΤΙ ΑΠΑΞ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ;

(Aiken & Wetzstein. *Cancer Cont* 2002, 9: 426)

- Παρατεταμένο ΡΑΕ (postantibiotic effect)
- Μετά την αρχική έκθεση σε μια αμινογλυκοσίδη τα βακτηριακά στελέχη αποκτούν «προσαρμογή» (adaptive resistance) αποτέλεσμα της μειωμένης εισόδου στο βακτηριακό κύτταρο. Γίνεται μόνιμη όταν η έκθεση επαναληφθεί εντός διώρου

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Μικρό θεραπευτικό εύρος
- Νεφροτοξικότητα
- Ωτοτοξικότητα (μη αναστρέψιμη)
- Νευροτοξικότητα (σε ασθενείς με μυασθένεια ή που λαμβάνουν παράγωγα κουραρίου)

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΧΝΑ

Απέκριση αμινογλυκοσιδών ~ σπειραματική διήθηση

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{ηλικία}) \times (\text{βάρους})}{cr \times 72}$$

Χ 0.85 για
γυναίκες

Μείωση δόσης είτε Αύξηση μεσοδιαστήματος χορήγησης

Evaluation of amikacin dosing schedule in critically ill elderly patients with different stages of renal dysfunction

Saeideh Ghaffari ¹, Ali Mohammad Hadi ², Farhad Najmeddin ³, Bita Shahrami ³,
Mohammad-Reza Rouini ¹, Atabak Najafi ⁴, Mojtaba Mojtahedzadeh ⁵

Affiliations + expand

PMID: 34588225 DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002986

Abstract

Objectives: Amikacin is still a widely used aminoglycoside for the treatment of life-threatening infections. The pharmacokinetic parameters of this antibiotic may be altered in critically ill conditions. Moreover, in the elderly population, pathophysiological changes affect these pharmacokinetic variables, making it difficult to predict the appropriate dose and dosing schedule for amikacin. This study aimed to characterise the pharmacokinetics of amikacin in critically ill elderly patients with renal dysfunction, and to evaluate if the available dose adjustment schedules dependent on renal function would be appropriate for empirical dosing.

Methods: Critically ill patients aged >60 years with a creatinine clearance of >20 mL/min in need of treatment with amikacin were randomly enrolled. All the patients received approximately 25 mg/kg amikacin. The patients were then divided into three groups according to the stages of their renal dysfunction based on creatinine clearance, and the optimum time to re-dosing was calculated for each group. The pharmacokinetic parameters of the patients were calculated and estimated as population pharmacokinetic data.

Results: Of 30 patients, only 20% attained the target peak levels of amikacin of >64 mg/L. In addition, the mean volume of distribution was 0.47 L/kg. There was a poor correlation between amikacin clearance and creatinine clearance. The difference in amikacin half-life was not statistically significant among any of the stages of renal impairment.

Conclusions: The initial dosing of amikacin in critically ill elderly patients should not be reduced, even in the context of renal impairment. Regarding the dose adjustment in renal impairment, dosing intervals estimation, no decision can be made based on the creatinine clearance and the first dose individualisation method in terms of the two-sample measurements may be considered as an appropriate strategy.

Keywords: aminoglycoside; critical illness; elderly; pharmacokinetics; renal impairment; therapeutic drug monitoring.

© European Association of Hospital Pharmacists 2021. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

Απαιτείται παρακολούθηση με στάθμες (επίπεδα) φαρμάκου και έλεγχο νεφροτοξικότητας

- Μέγιστες στάθμες = αντιμικροβιακή αποτελεσματικότητα
- Ελάχιστες στάθμες = νεφρική κάθαρση του φαρμάκου

ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΡΟΥ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ

Φάρμακο	<u>Επιθυμητή στάθμη φαρμάκου (μg/dl)</u>	
	Μέγιστη	Ελάχιστη
• Γενταμικίνη	4-10	1-2
• Τομπραμυκίνη	4-10	1-2
• Νετιλμικίνη	4-10	1-2
• Αμικασίνη	15-30	5-10

Μέγιστη στάθμη=αποτελεσματικότητα

Ελάχιστη στάθμη =τοξικότητα

Λήψη σταθμών: μετά την πρώτη ή δεύτερη δόση συντήρησης

Χρόνος λήψης: μέγιστη στάθμη 30 min μετά το τέλος της iv έγχυσης, 1 h απο την im χορήγηση, ελάχιστη στάθμη πριν από την επόμενη δόση

ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Σύνδεση αμινογλυκοσιδών με ψηκτροειδή παρυφή εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων
- Κυλινδρουρία: 3η ημέρα
- Οξεία σωληναριακή νέκρωση: 7-10 ημέρες από την έναρξη
- Προδιαθεσικές καταστάσεις

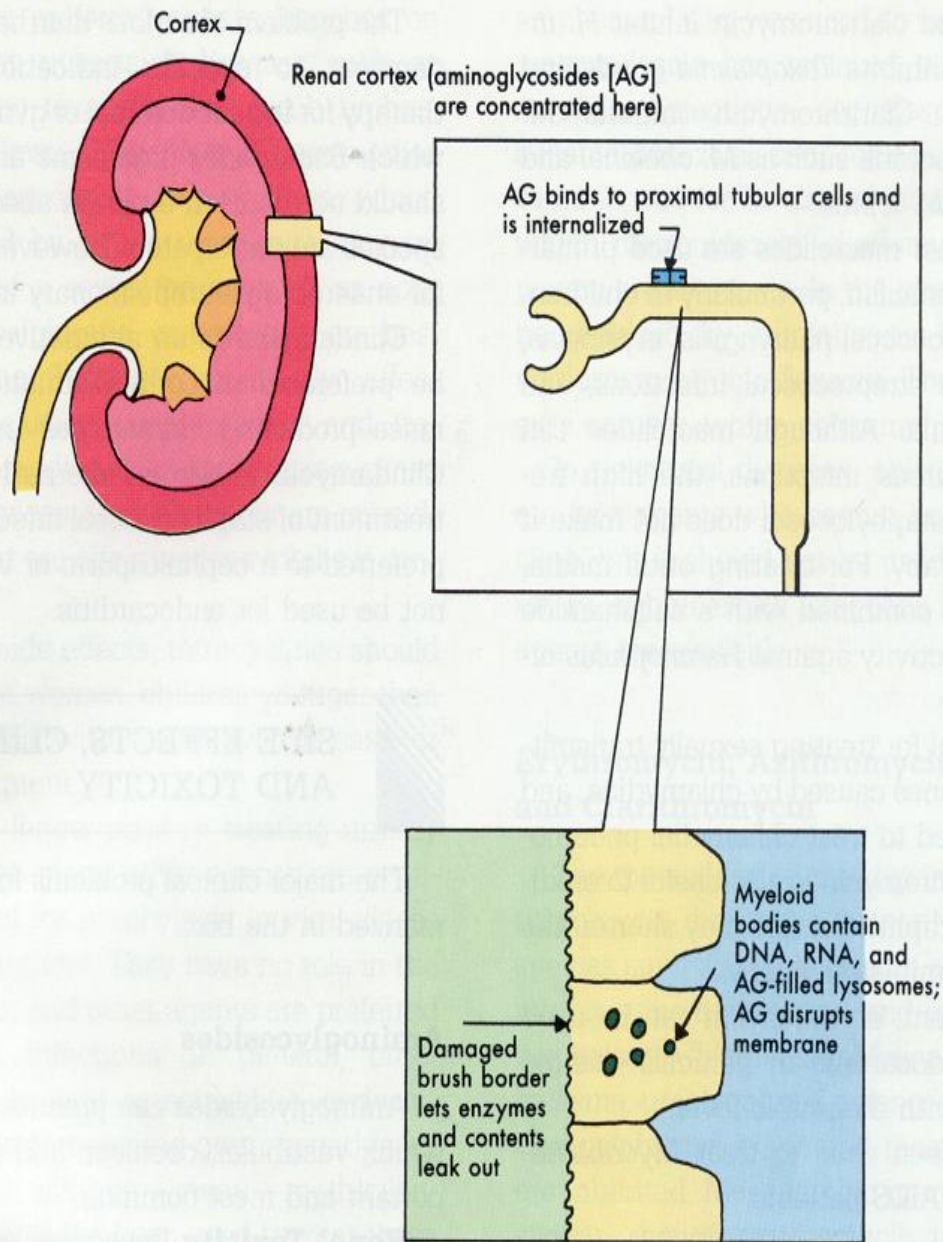


FIGURE 48-6 Schema of steps leading to nephrotoxicity caused by aminoglycosides. See the text for further information.

Παράγοντες κινδύνου νεφροτοξικότητας (1)

- Μεγάλη ηλικία
- Προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια
- Αφυδάτωση, υπόταση, σήψη
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Πρόσφατη χρήση αμινογλυκοσιδών
- Μεγαλύτερες δόσεις
- Θεραπεία παρατεταμένη (> 5, ιδιαίτερα 10 ημερών)
- Επιλογή αμινογλυκοσίδης (*νεομυκίνη > γενταμικίνη, αμικασίνη > τομπραμυκίνη > νετιλμικίνη > στρεπτομυκίνη*)
- Πολλαπλές δόσεις
- Συγχωρηγούμενα φάρμακα (βανκομυκίνη, σκιαγραφικά, κλ)

Παράγοντες κινδύνου νεφροτοξικότητας (2)

- Βανκομικίνη
- Αμφοτερικίνη Β
- Φουροσεμίδη
- Κλινδαμικίνη
- Πιπερακιλλίνη
- Κεφαλοσπορίνες
- Μεθοξυφλουράνιο
- Φοσκαρνέτη

ΩΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Κοχλιακή βλάβη (2-12%) (αμικασίνη, στρεπτομυκίνη)
- Αιθουσαία βλάβη (1-3%) (γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη, στρεπτομυκίνη)
- Συνήθως μη αναστρέψιμη η κοχλιακή βλάβη, βραδέως αναστρέψιμη η αιθουσαία)
- Πιθανή εμφάνιση μετά το τέλος της αγωγής(ακόμα και μήνες)
- Επαναλαμβανόμενη έκθεση
- Αύξηση κινδύνου όταν συγχορηγούνται άλλα ωτοτοξικά φάρμακα
- Άλλοι παράγοντες κινδύνου: ηλικία, ΝΑ, συνολική δόση, γενετική προδιάθεση

ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ

- Συνήθως όταν συνυπάρχει βλάβη της νευρομυϊκής σύναψης (π.χ. συγχορήγηση μυοχαλαρωτικών τύπου κουραρίου)
- Απόλυτη αντένδειξη η βαρεία μυασθένεια
- Αποφυγή ταχείας έγχυσης (χρόνος ενδοφλέβιας έγχυσης 30-60 min)
- Αναστρέψιμη με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου

TAKE HOME MESSAGES (1)

- Βακτηριοκτόνα αντιμικροβιακά με στενό θεραπευτικό εύρος
- Δρουν κυρίως στα Gram(-)
- ΟΧΙ στα αναερόβια
- Χορηγούνται με ΠΡΟΣΟΧΗ άπαξ ημερησίως
- Νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα

TAKE HOME MESSAGES (2)

Η σήψη σε ανοσοεπαρκή ασθενή
δεν απαιτεί τη συγχορήγηση
αμινογλυκοσιδών

TAKE HOME MESSAGES (3)

Μονοθεραπεία με αμινογλυκοσίδες
μόνο σε λοιμώξεις ανωτέρου
ουροποιητικού (πυελονεφρίτιδα)

MDR/XDR βακτήρια

- Αύξηση των XDR βακτηρίων και ιδιαίτερα των CRE
- Πρόσφατη μελέτη σε 396 CRKP στελέχη η γενταμικίνη παρουσιάζει ευαισθησία 61.9% συνολικά και ήταν υψηλότερη ανάμεσα σε KPC/KPC VIM στελέχη , χαμηλότερη στα NDM-1, VIM, και OXA-48 ρστελέχη 42.6, 38.2, και 28.6% αντίστοιχα
- PK/PD περιορισμοί στους βαρέως πάσχοντες
- Συνδυασμός καρβαπενέμης/αμινογλυκοσίδης σε KPC/KP λοιμώξεις σχετίζεται με χαμηλότερη θνητότητα

ΠΛΑΖΟΜΥΚΙΝΗ

- Νεώτερη αμινογλυκοσίδη
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού από MDR Enterobacteriaceae (EPIC STUDY)
- CARE STUDY, (CRE bacteremia), 37 ασθενείς, θετικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά θνητότητα στους 28 ημέρες και στη λύση της βακτηριαιμίας
- In vitro παρόμοια δραστηριότητα έναντι *Ps. aeruginosa* με την αμικασίνη αλλά κατώτερη στον MRSA
- 15mg/kg/24h

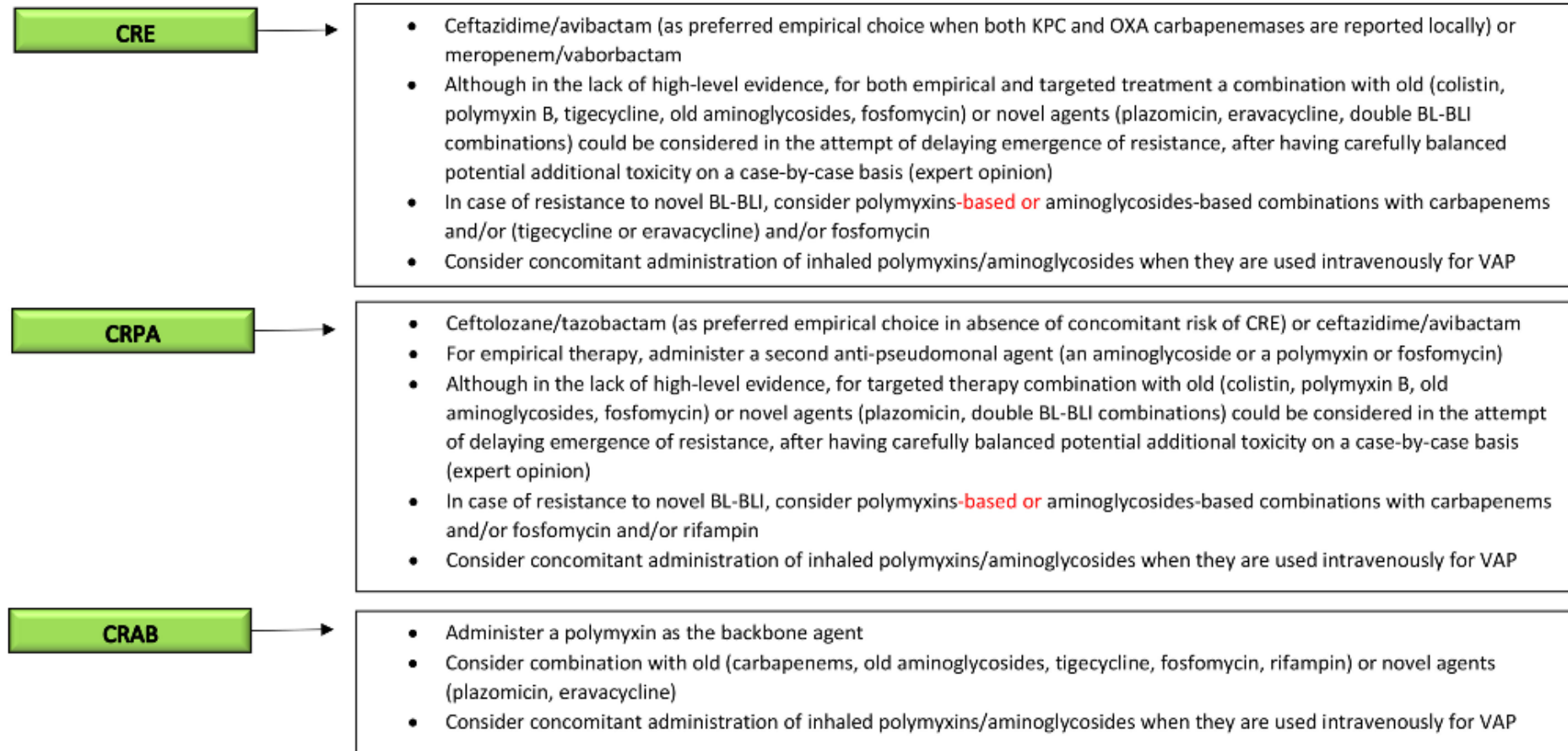


FIGURE 1 | Current clinical reasoning for the treatment of serious MDR-GNB infections in critically-ill patients. MDR-GNB, Multi-drug resistant Gram-negative bacteria; CRE, carbapenem-resistant *Enterobacteriales*; CRPA, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; BL-BLI, β -lactam/ β -lactamase inhibitors; VAP, ventilator-associated pneumonia.

ΚΕΦΤΑΡΟΛΙΝΗ

- 5^{ΗΣ} γενιάς κεφαλοσπορίνη
- MRSA, MRSE, *Streptococci*
- **ΟΧΙ** εντερόκοκκοι
- Φάσμα παρόμοιο με της κεφτριαξόνης (όχι *Ps. aeruginosa*)
- ABSSI σε έδαφος MRSA
- 600mg/12h
- Χρήζει τροποποίησης σε νεφρική ανεπάρκεια
- Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία, διάρροια, *C.difficile*, case report ηωσινοφιλικής πνευμονίας

ΚΕΦΤΑΡΟΛΙΝΗ

- Θεραπεία μέτριας έως σοβαρής CAP
- 2 μελέτες φάσης 3, FOCUS , FOCUS 2
- Μη κατωτερότητας σε σχέση με την κεφτριαζόνη
- Οι ασθενείς με MRSA είχαν αποκλειστεί από τις μελέτες FOCUS
- CAPTURE STUDY, 398 ασθενείς
- Δόκιμη επιλογή για MRSA CAP
- CAPTURE STUDY, 150 ασθενείς με οστεομυελίτιδα
- CAPTURE (phase 4 Clinical Assessment Program and Teflaro® Utilization Registry)

Off-label use of ceftaroline fosamil: A systematic review.

Pani A¹, Colombo F², Agnelli F³, Frantellizzi V⁴, Baratta F⁵, Pastori D⁶, Scaglione F⁷.

Author information

- 1 Clinical Pharmacology Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Italy; Department of Oncology and Onco-Hematology, Postgraduate School of Clinical Pharmacology and Toxicology University of Milan Statale, Italy. Electronic address: arianna.pani@unimi.it.
- 2 Internal Medicine Department, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Italy. Electronic address: fabrizio.colombo@ospedaleniguarda.it.
- 3 Internal Medicine Department, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Italy. Electronic address: francesca.agnelli@ospedaleniguarda.it.
- 4 Department of Radiological, Oncological and Anatomical Pathological Sciences, University of Rome Sapienza, Italy. Electronic address: viviana.frantellizzi@uniroma1.it.
- 5 Department of Internal Medicine and Medical Specialties, University of Rome Sapienza, Italy. Electronic address: francesco.baratta@uniroma1.it.
- 6 Department of Internal Medicine and Medical Specialties, University of Rome Sapienza, Italy. Electronic address: daniele.pastori@uniroma1.it.
- 7 Clinical Pharmacology Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Italy; Department of Oncology and Onco-Hematology, Postgraduate School of Clinical Pharmacology and Toxicology University of Milan Statale, Italy. Electronic address: francesco.scaglione@unimi.it.

Abstract

Ceftaroline fosamil is a fifth-generation cephalosporin with anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity. It has been approved by the EMA and FDA for the treatment of adults and children with community-acquired bacterial pneumonia (CABP) and acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). However, ceftaroline fosamil has a broad spectrum of activity, and a good safety and tolerability profile, so is frequently used off-label. The aim of this systematic review was to summarize the safety and efficacy of off-label use of ceftaroline. The review was conducted according to PRISMA guidelines. MEDLINE, EMBASE and CENTRAL databases (2010-2018) were searched using as the main term ceftaroline fosamil and its synonyms in combination with names of infectious diseases of interest. A total of 21 studies with 1901 patients were included: the most common off-label indications for ceftaroline use were bacteremia (n=595), endocarditis (n=171), osteoarticular infections (n=368), hospital-acquired pneumonia (n=115) and meningitis (n=23). The most common reasons for off-label use were persistent or recurrent infection after standard treatment or non-susceptibility to vancomycin and daptomycin. Clinical success was evaluated in 933 patients, and 724 (77%) of these reached this positive outcome. Incidence of adverse events (AEs) was reported in 11 studies. In 83 (9%) cases there were AEs related to the use of ceftaroline; the most common reported AEs were nausea, vomiting, diarrhea, rash and neutropenia. The review results show that ceftaroline may be used in clinical settings other than those currently approved; however, the use of ceftaroline in these contexts deserves further investigation.

I'M
TOTALLY
NON-INFERIOR!

ME
TOO!

ME
TOO!



Bastian