



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Β-λακταμικά αντιβιοτικά για λοιμώξεις της κοινότητας

Νικόλαος Ι. Αντωνάκος
Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών -
Ιατρική Σχολή



Ορισμένες από τις μεγαλύτερες ανακαλύψεις προέκυψαν τυχαία...





Προς όφελος όλης της ανθρωπότητας...



Sir Howard Florey



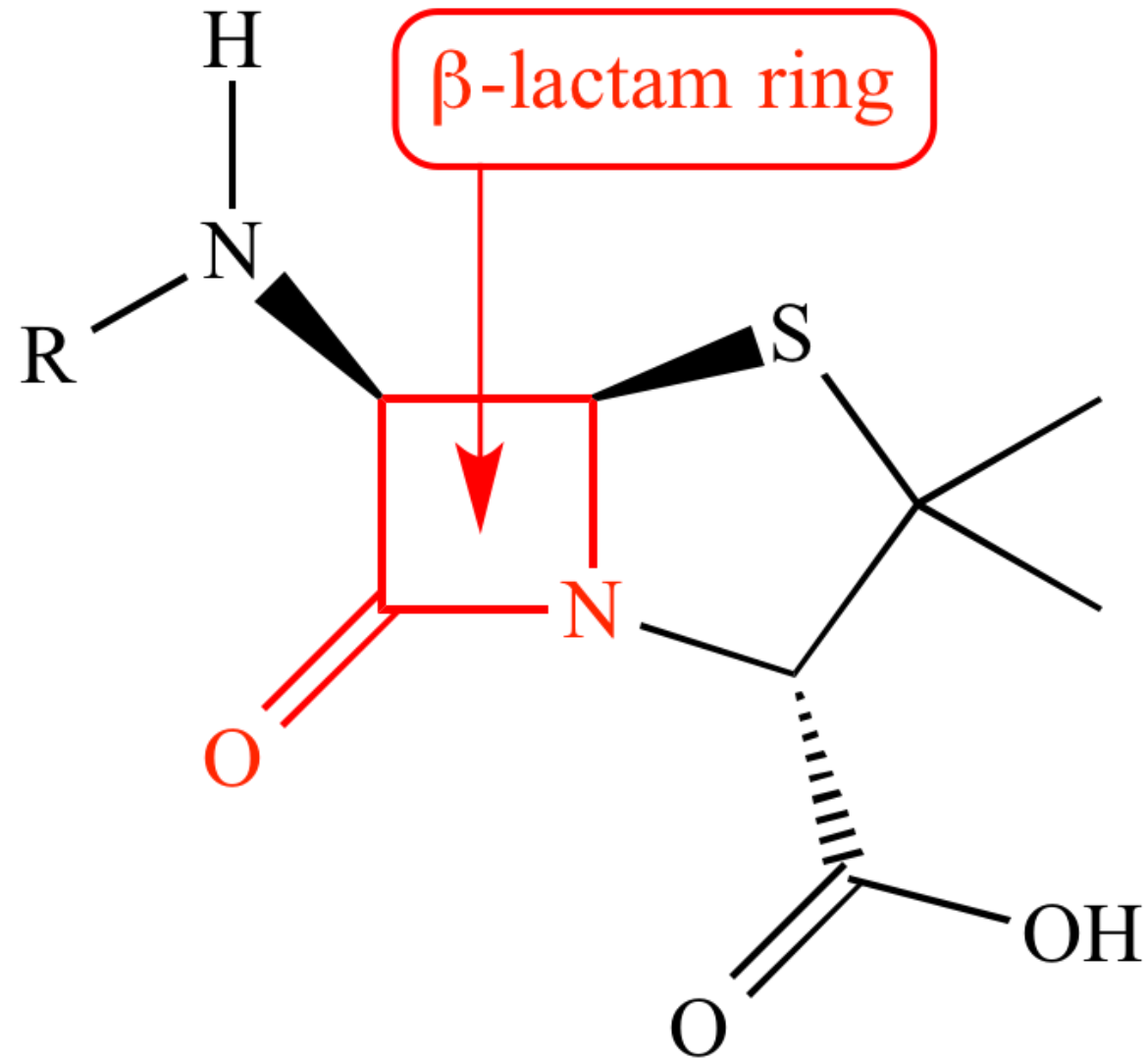
Sir Alexander Fleming

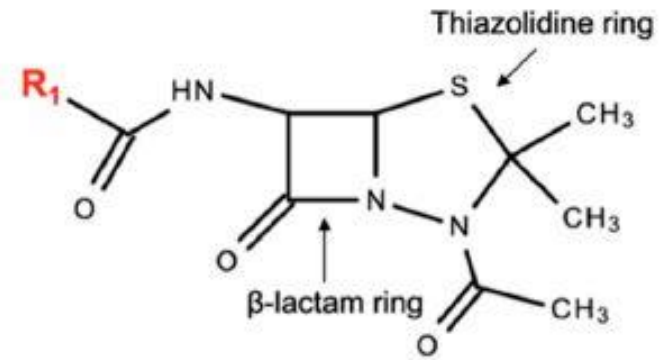


Ernst Boris
Chain

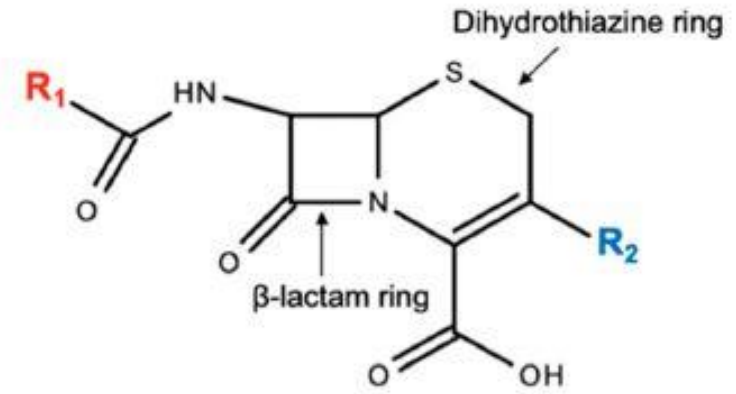




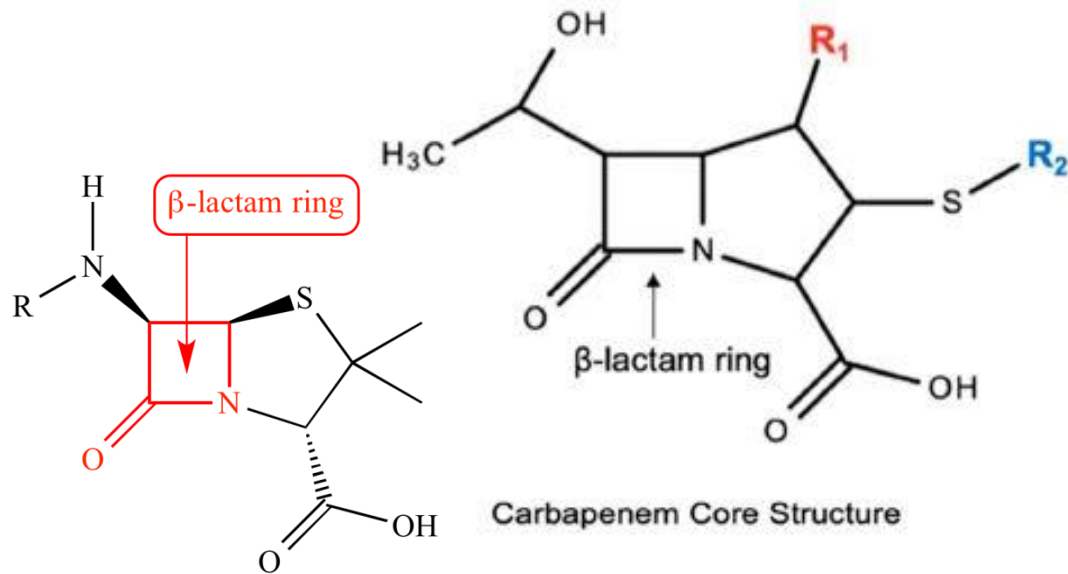




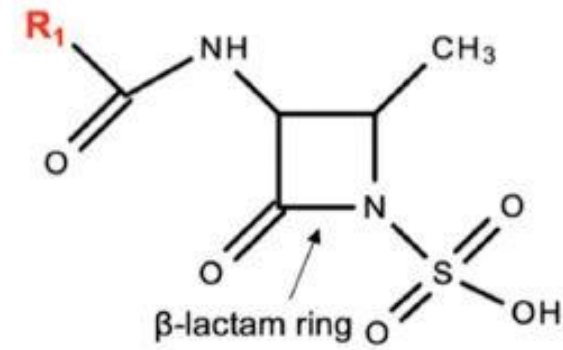
Penicillin Core Structure



Cephalosporin Core Structure



Carbapenem Core Structure

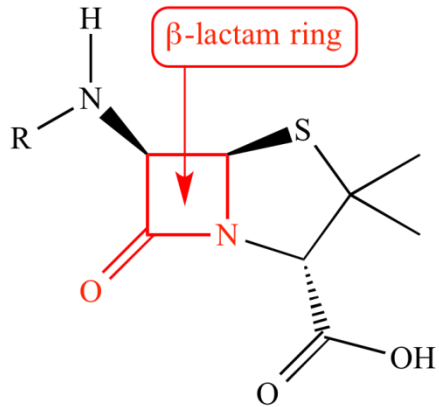
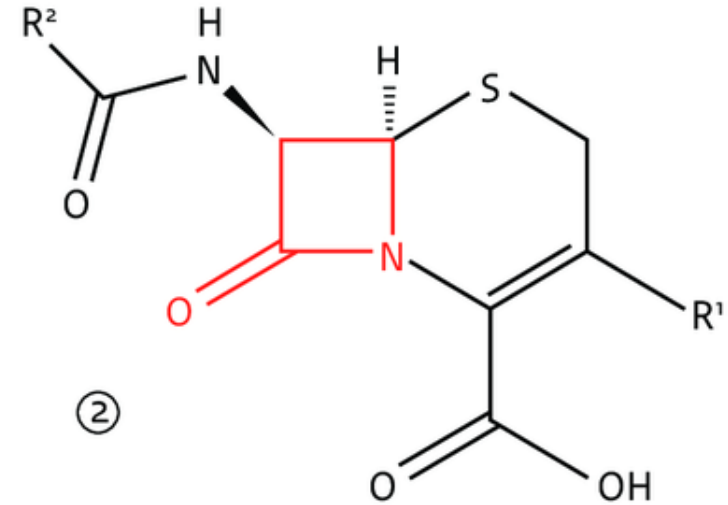
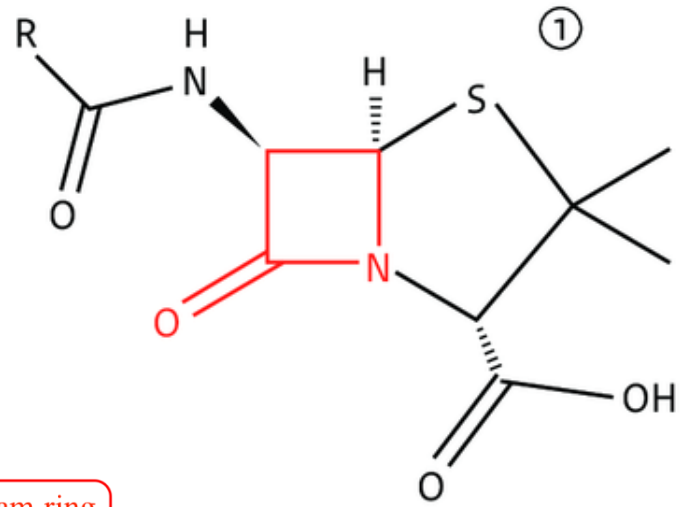


Monobactam Core Structure



Penicillin

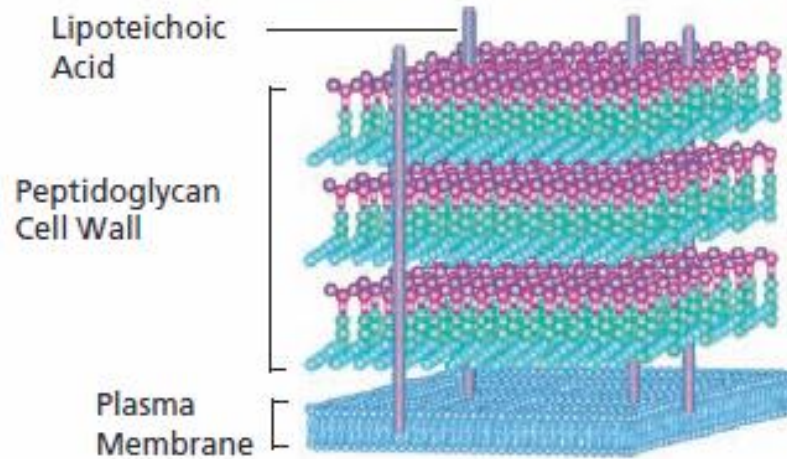
Cefalosporin



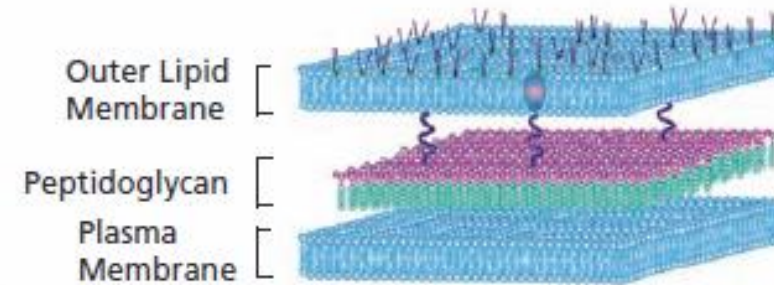


Μηχανισμός δράσης

Gram-Positive Bacterial Cell Wall

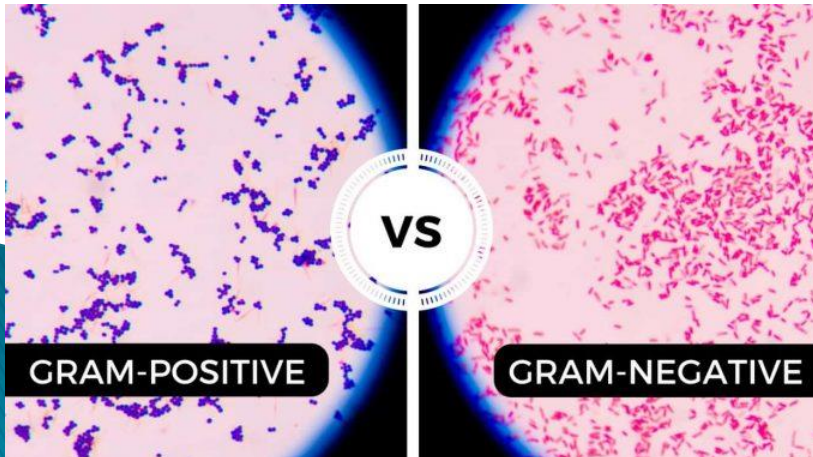
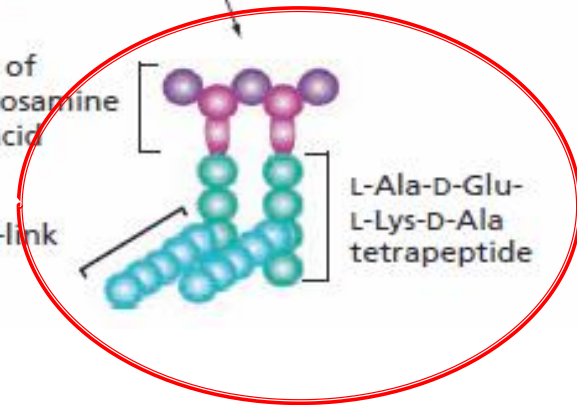


Gram-Negative Bacterial Cell Wall



Alternating copolymer of $\beta(1\rightarrow4)$ -N-acetyl-D-glucosamine and N-acetylmuramic acid

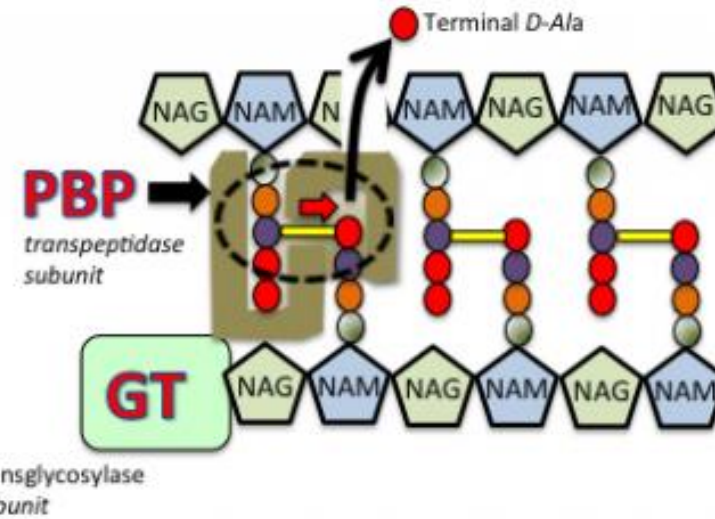
Pentaglycine cross-link





β -lactam mechanism of action

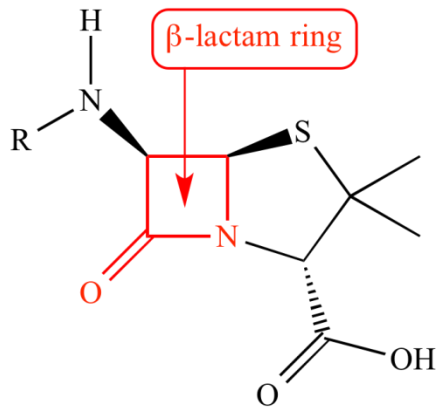
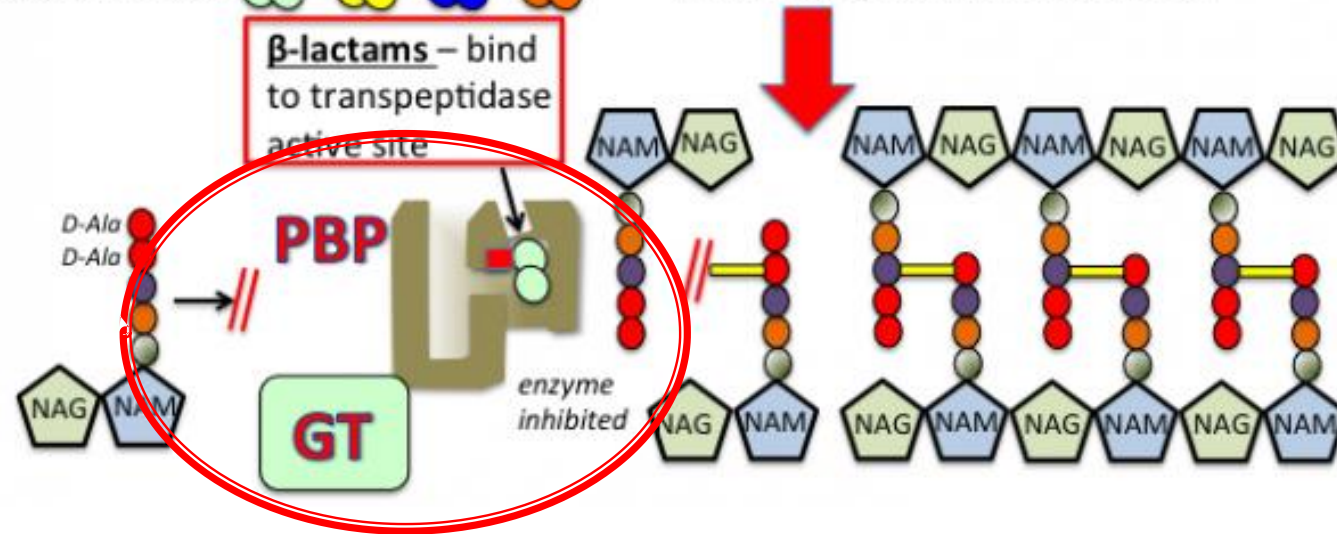
ABX-free
Cell Wall
Synthesis



D-Ala-D-Ala structural mimics: Pen Ceph Mono Carba

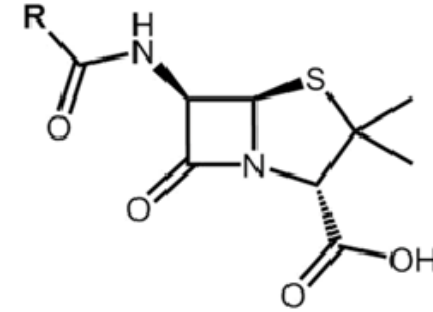
β -lactams – bind to transpeptidase active site

Block of transpeptidase activity interrupts cross-linking & cell wall synthesis





Penicillins



Penicillin G	Penicillin V	Phenethicillin	Propacillin
Ampicillin	Amoxicillin	Carbenicillin	Methicillin
Oxacillin	Cloxacillin	Dicloxacillin	Flucloxacillin
Sulbenacillin	Penicillin O	Nafcillin	Oxacillin



Ταξινόμηση Πενικιλινών

«Φυσική» πενικιλίνη (Πενικιλίνη G)	Νατριούχος (ή καλιούχος) βενζυλοπενικιλίνη, Προκαϊνική πενικιλίνη
Φαινοξυπενικιλίνες (Οξεάντοχες)	Φαινοξυμεθιλική πενικιλίνη (Πενικιλίνη V), Φαινεθικιλίνη
Αμινοπενικιλίνες	Αμπικιλίνη, Αμοξυκιλλίνη, Εστέρες αμπικιλίνης (ετακιλλίνη, μπαμπικιλίνη, πιβ-αμπικιλίνη, ταλαμπικιλίνη)
Καρβοξυπενικιλίνες	Τικαρκιλλίνη, Καρμπενικιλίνη, Ινδανυλο-καρμπενικιλίνη
Ακυλαμινοπενικιλίνες (Ουρεΐδοπενικιλίνες)	Πιπερακιλλίνη, Αζλοκιλλίνη, Μεζλοκιλλίνη
Πενικιλινασοάντοχες (Αντισταφυλοκοκκικές)	Οξακιλλίνη, Κλοξακιλλίνη, Δικλοξακιλλίνη, Φλουκλοξακιλλίνη, Ναφκιλλίνη, Μεθικιλίνη
Μεκιλλινάμη (και εστέρες)	Μεκιλλινάμη, Πιβ-μεκιλλινάμη
Αναστολείς β-λακταμασών	Κλαβουλανικό οξύ, Σουλμπακτάμη, Ταζομπακτάμη, Αβιμπακτάμη, Βαμπορβακτάμη, Ρελεμπακτάμη

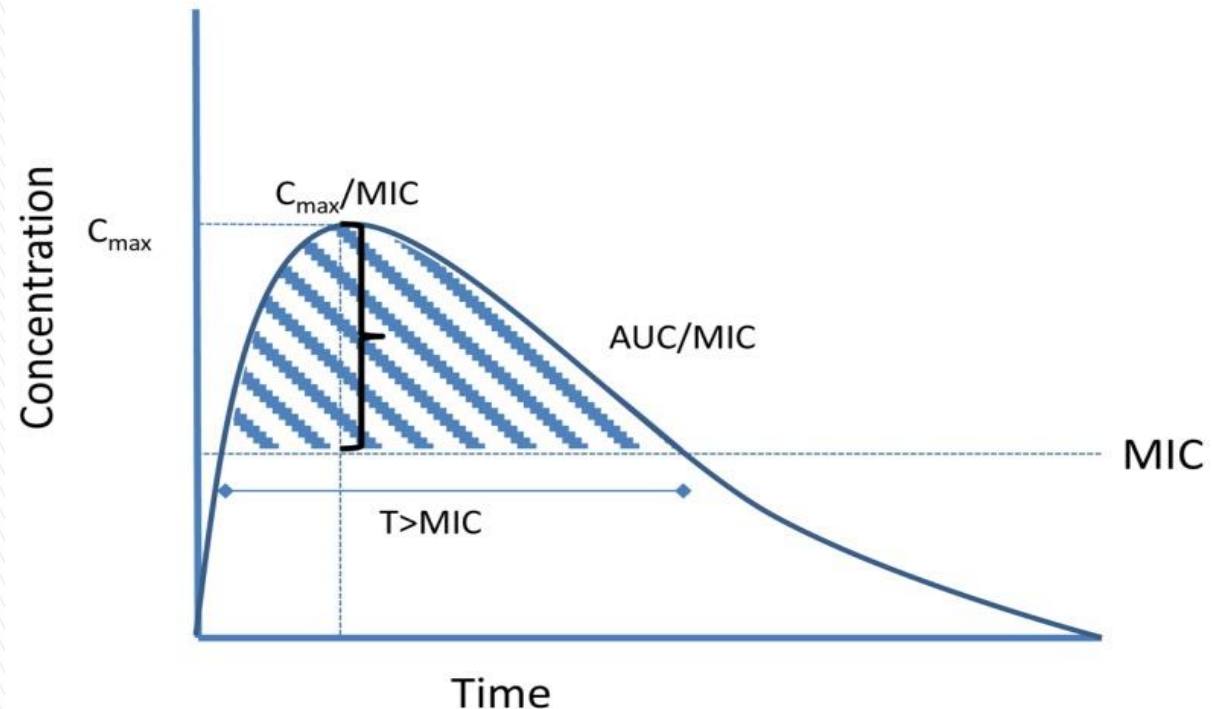


Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική

- ▶ Κρυσταλλική Πενικιλίνη G: $T_{1/2} = 30 \text{ min}$
- ▶ Βενζαθινική Πενικιλίνη G: IM χορήγηση (παρατεταμένος $T_{1/2}$)
- ▶ Προκαΐνική Πενικιλίνη G: IM χορήγηση ημερησίως (βραχύτερος $T_{1/2}$)
- ▶ Πενικιλίνη V: $T_{1/2} = 30 \text{ min}$, βέλτιστη απορρόφηση με κενό στομάχο

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Pandey N, Cascella M, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Sep 9

Χρονοεξαρτώμενη δράση (time dependent)
Απουσία post antibiotic effect



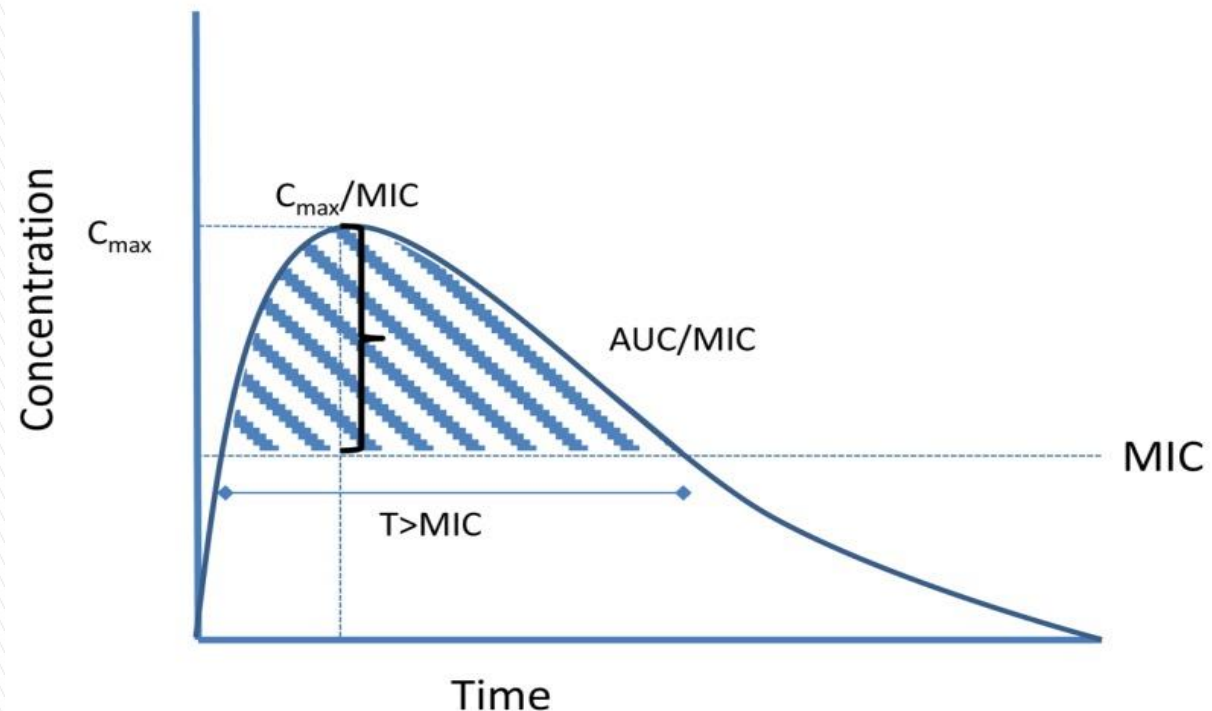


Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική

- ▶ Νεφρική (κυρίως) απέκκριση (Πενικιλίνη G: 70% εντός 6 ωρών)
- ▶ Επαρκείς συγκεντρώσεις σε αρθρικό, ασκитικό, πλευριτικό υγρό
- ▶ ΕΝΥ: Μόνο επί φλεγμαινουσών μηνίγγων
- ▶ Πτωχή συγκέντρωση σε πολυμορφοπύρηνα & μακροφάγα

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

Χρονοεξαρτώμε
νη δράση (time
dependent)
Απουσία post
antibiotic effect





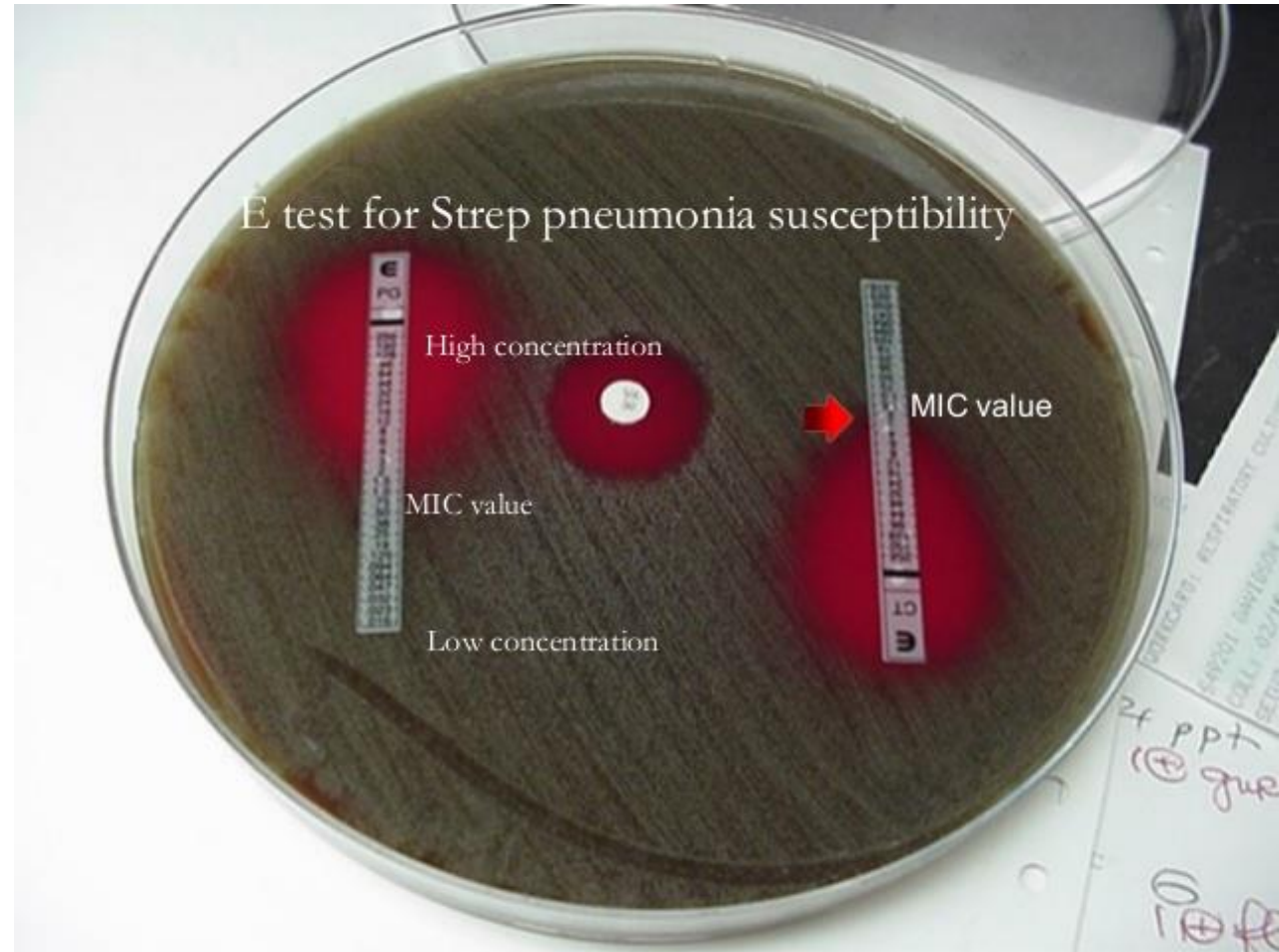
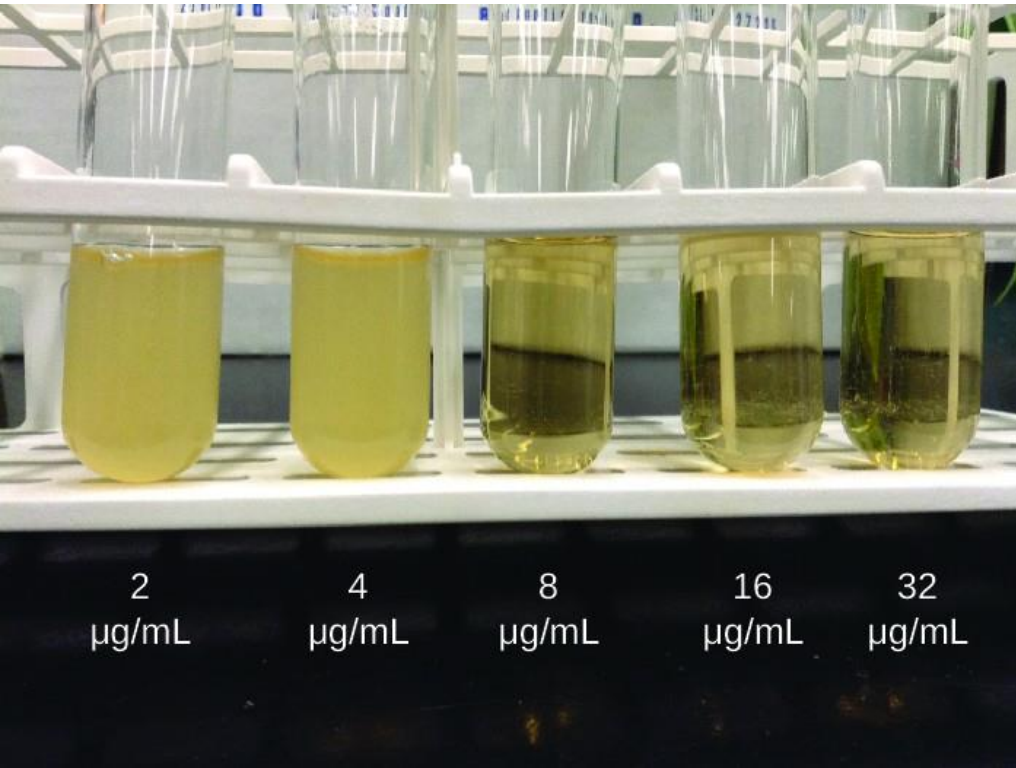
Αντιμικροβιακό φάσμα Πενικιλινών

Βενζυλοπενικιλίνη
(Πενικιλίνη G) &
Φαινοξυ-μεθυλο-
πενικιλίνη
(Πενικιλίνη V)

- Στρεπτόκοκκοι: β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι ομάδας A (GABHS), ομάδας B (λιγότερο ευαίσθητοι), ομάδων C, G, F (συνήθως ευαίσθητοι).
- *Streptococcus pneumoniae* (πνευμονιόκοκκος)
- *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*
- Αναερόβια σπορογόνα βακτήρια: *Clostridium spp* (*C.perfringens*, *C.botulinum*, *C.tetani*, *C.dificille*, *C.septicum*)
- Αναερόβια μη σπορογόνα βακτήρια: *Actinomyces spp*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium spp*, *Eubacterium spp*
- Gram-αρνητικοί κόκκοι: *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*
- Σπειροχαίτες (πχ *Treponema pallidum*), Λεπτόσπειρες, Μπορέλιες
- *Cardobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*



Έλεγχος ευαισθησίας αντιμικροβιακών





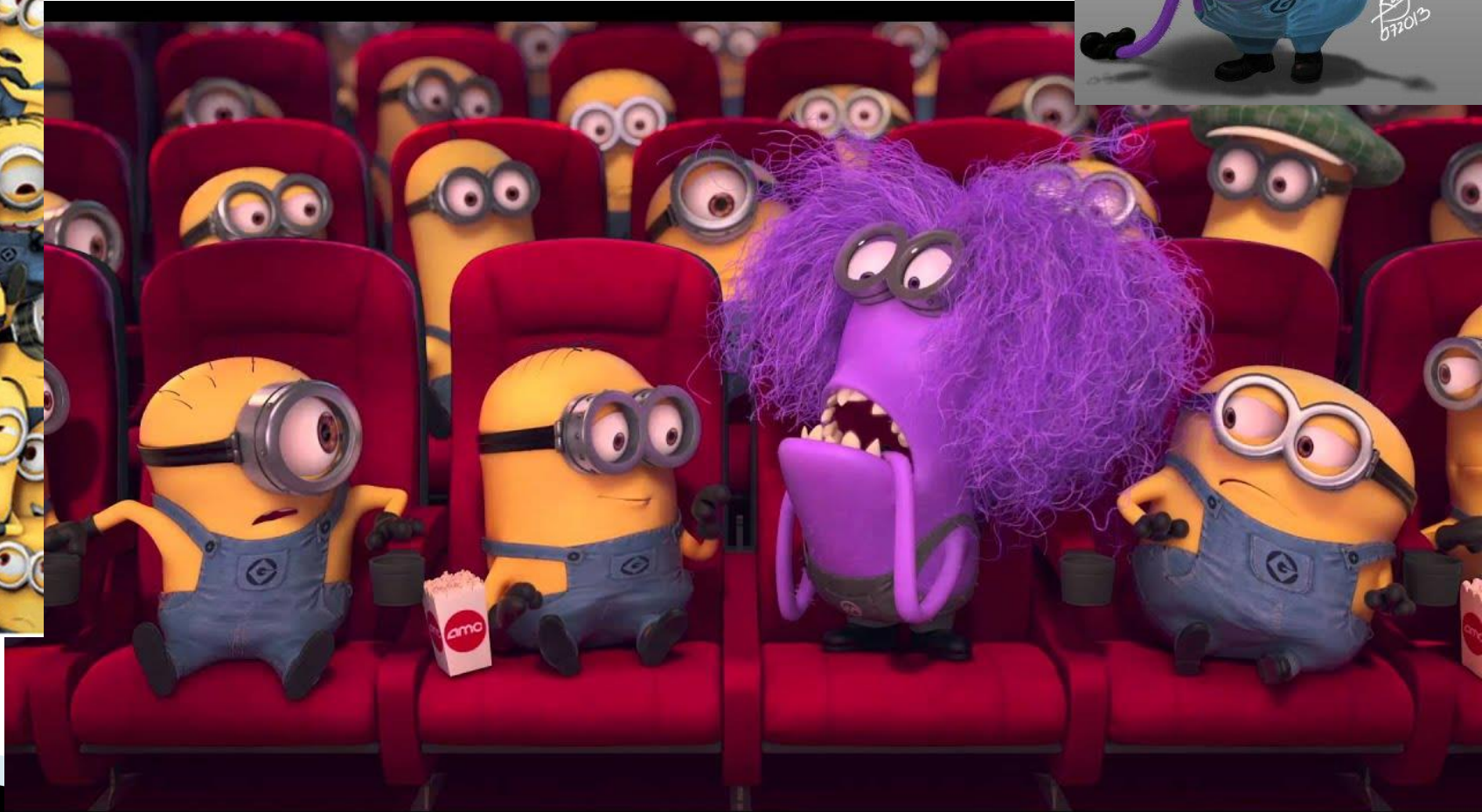
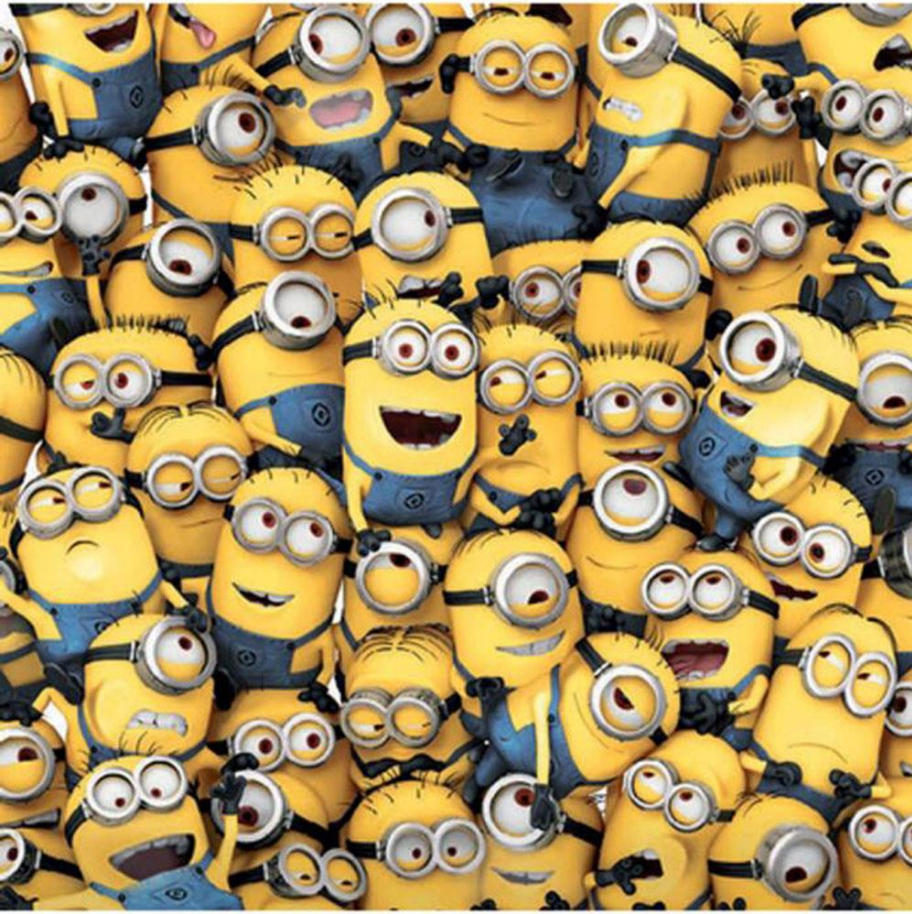
ΠΟΣΟΣΤΑ ΜΗ-ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΑΠΟΜΟΝΩΘΕΝΤΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΑΠΟ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΙΚΗ ΦΟΡΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟ 2010 ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΕΤΟΣ 2004

	2004	2010
Πενικιλίνη	34,7/3,9%*	0,3%*
Αμοξυκιλλίνη	-	0,0%
Ερυθρομυκίνη	33,5%	21,4%
Κεφουροξίμη (oral)	25,1%	1,5%
Τετρακυκλίνη	26,4%	12,4%
Κοτριμοξαζόλη	44,2%	62,5%
Κεφτριαξόνη	1%	0%
Μοξιφλοξασίνη	0%	0%

* Νέα κριτήρια CLSI

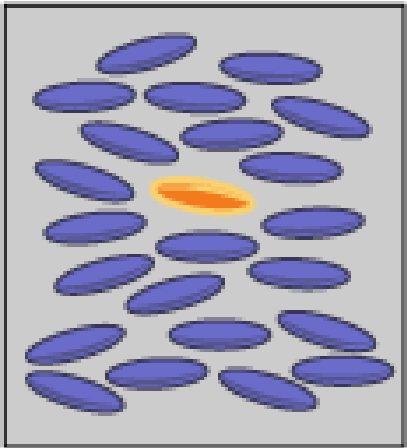


Ανάπτυξη αντοχής

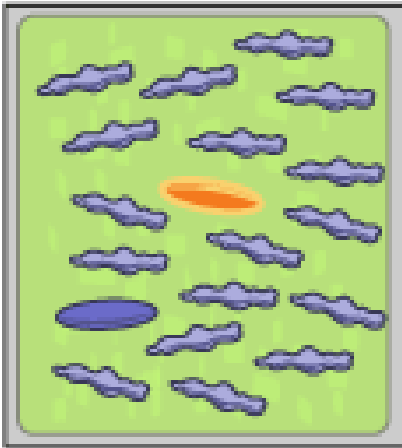




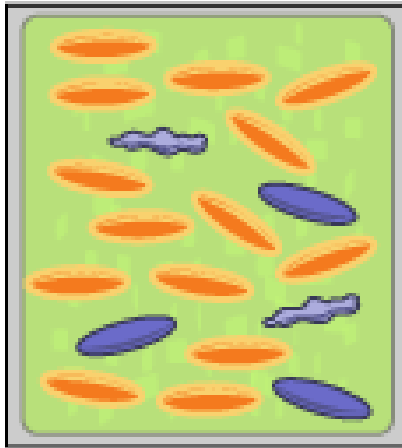
1 A bunch of bacteria, including a resistant variety...



2 ...get bathed in antibiotics. Most of the normal bacteria die.



3 The resistant bacteria multiply and become more common.



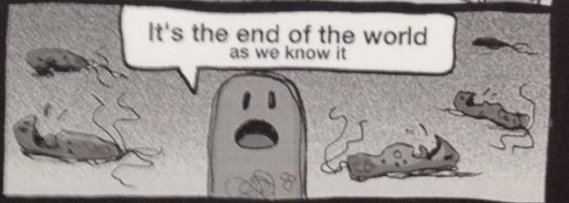
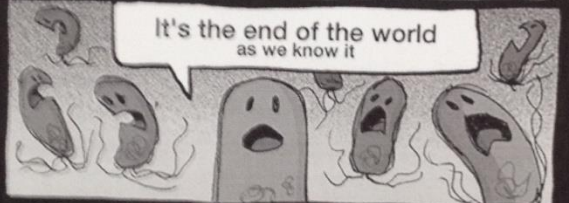
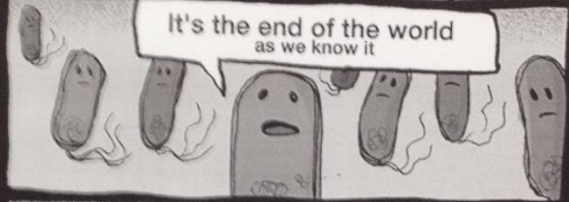
4 Eventually the entire population evolves resistance.



normal bacterium dead bacterium
resistant bacterium



SELECTION

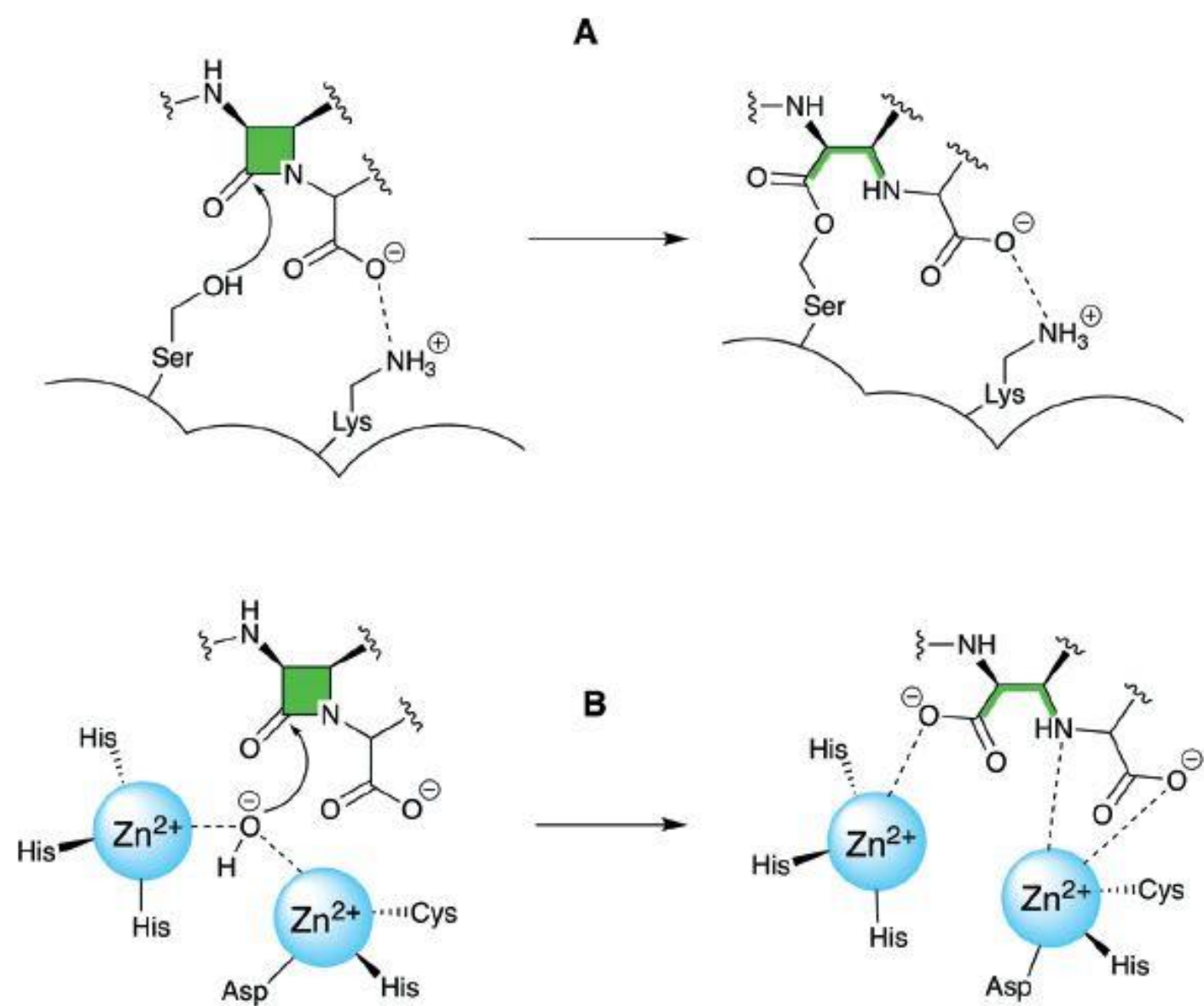


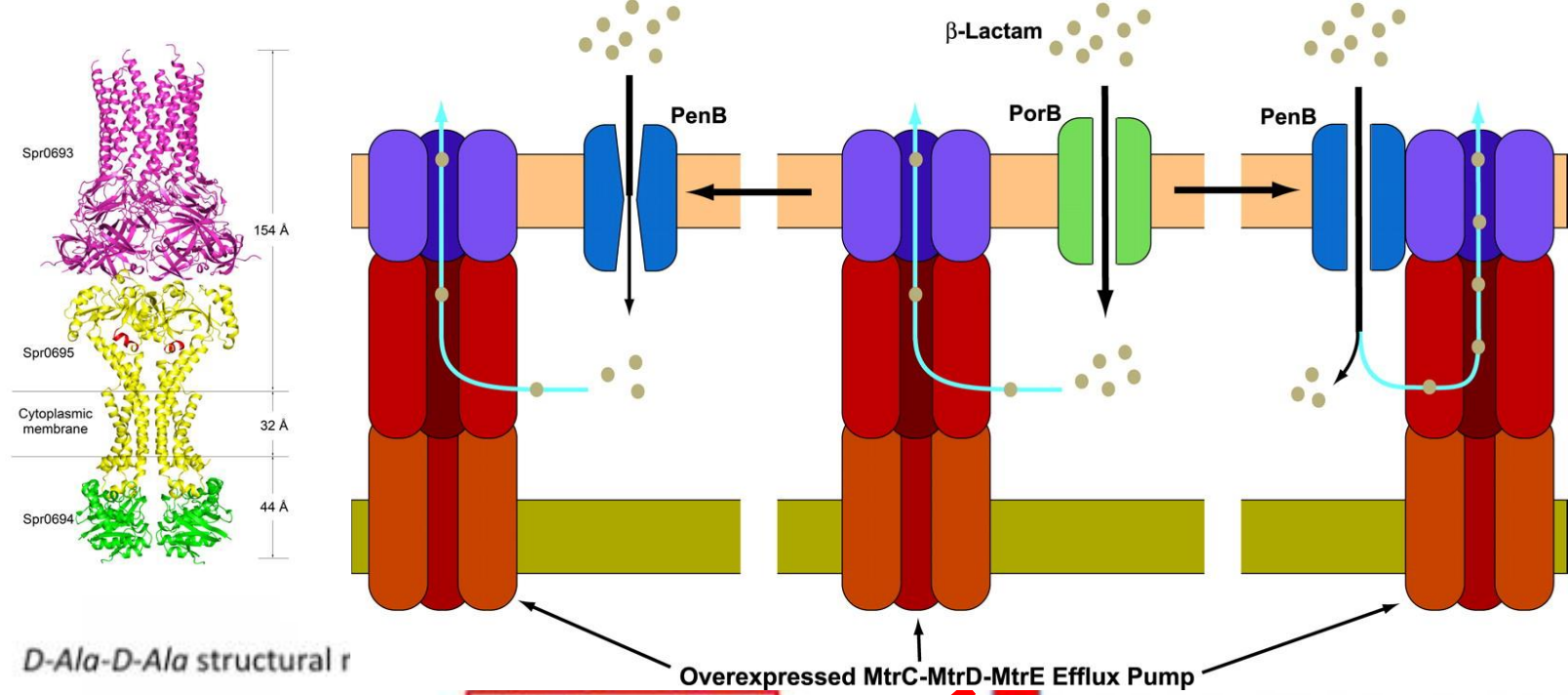
facebook.com/pedromics



Μηχανισμοί αντοχής έναντι β-λακταμών

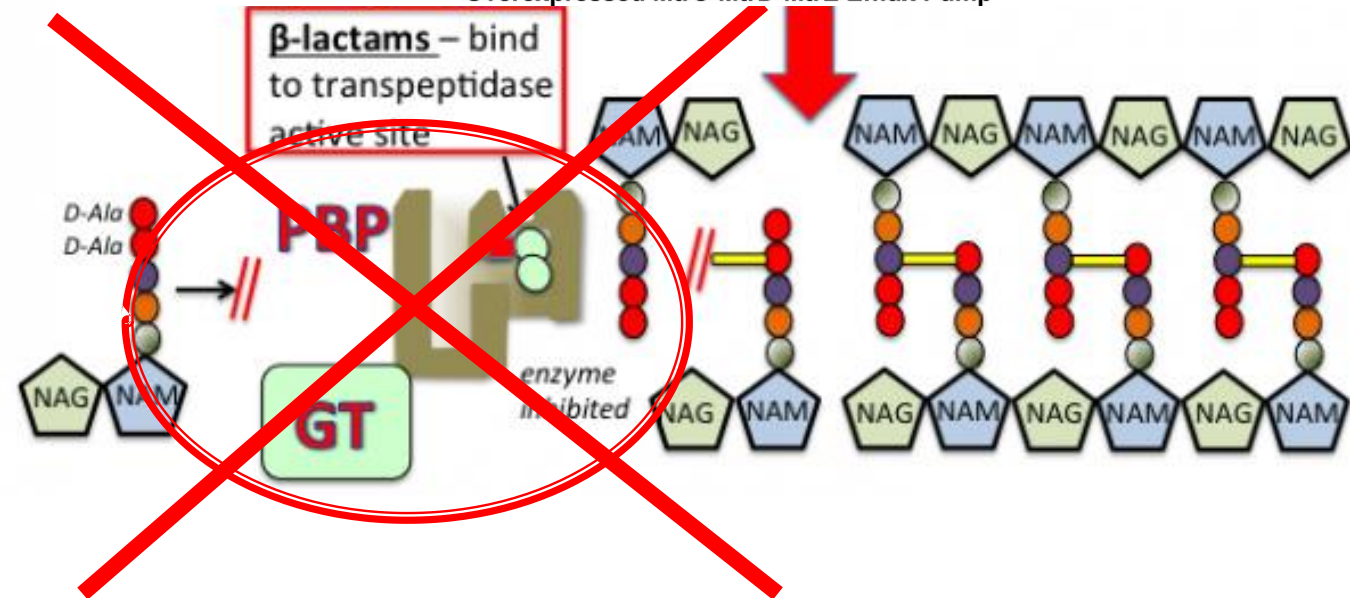
Ενζυμική αδρανοποίηση	Παραγωγή β-λακταμασών
Τροποποίηση στόχου	Τροποποίηση PBPs → Παράκαμψη στόχου (γονίδιο <i>mecA</i> του <i>S.aureus</i>)
Μεταβολή εισόδου	<ul style="list-style-type: none">•Αντλίες ενεργητικής εκροής•Μειωμένη πρόσληψη (πορίνες)





D-Ala-D-Ala structural r

Overexpressed MtrC-MtrD-MtrE Efflux Pump





ΑΝΤΙΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

- ▶ Μεθικιλλίνη
- ▶ Οξακιλλίνη
- ▶ Κλοξακιλλίνη
- ▶ Δικλοξακιλλίνη
- ▶ Φλουκλοξακιλλίνη
- ▶ Ναφκιλλίνη

Δε συνίσταται η χρήση τους έναντι άλλων παθογόνων ακόμη και αν φέρονται ευαίσθητα

Λοιμώξεις από **MSSA** στελέχη *Staphylococcus*

- ▶ Λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων:
 - Θυλακίτιδα
 - Δοθιήνες & ψευδάνθρακας
 - Μολυσματικό κηρίο
 - Κυτταρίτιδα
 - Μαστίτιδα
- ▶ Σύνδρομο τοξικής καταπληξίας
- ▶ Πνευμονία
- ▶ Αρθρίτιδα
- ▶ Οστεομυελίτιδα
- ▶ Βακτηριαμία
- ▶ Ενδοκαρδίτιδα



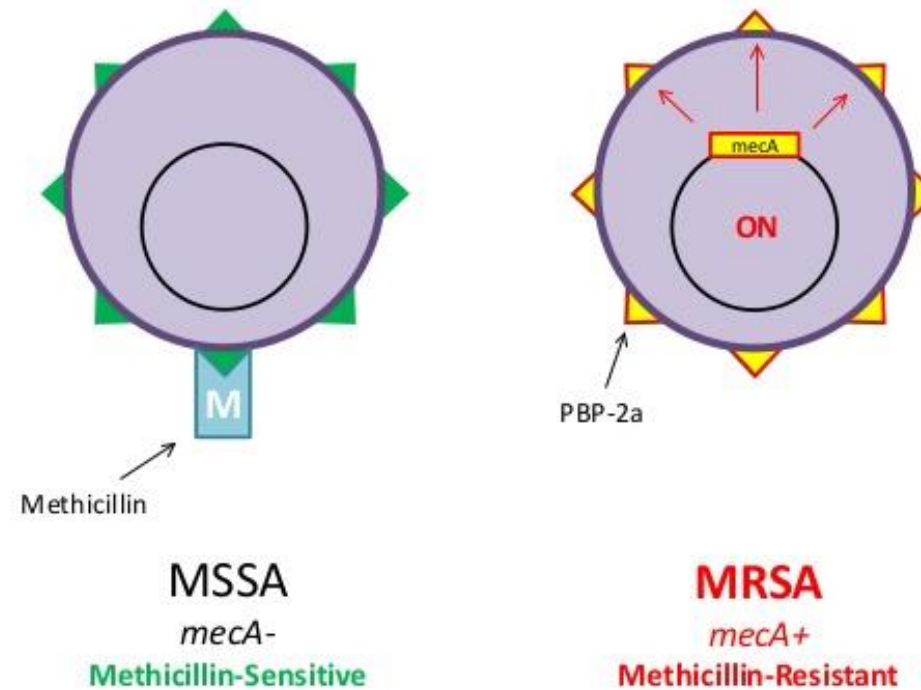
Staphylococcus aureus





Μηχανισμοί αντοχής έναντι β-λακταμών

mecA-encoded Methicillin Resistance



Staphylococcus aureus MRSA είναι εξ'ορισμού ανθεκτικός σε ΟΛΕΣ τις β-λακτάμες!
(Μια-δυο εξαιρέσεις...)



Staphylococcus aureus MRSA



S. aureus

Results from all hospitals

Blood isolates

(July - December 2018)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	% NS	% R	% I	Isolates Tested	% NS	% R	% I	Isolates Tested	% NS	% R	% I
Penicillin G	171	76,6	76,6	0,0	25	76,0	76,0	0,0	17	64,7	64,7	0,0
Oxacillin	356	33,1	33,1	0,0	58	41,4	41,4	0,0	40	20,0	20,0	0,0



Staphylococcus aureus MRSA



ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ
ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
-
ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

S. aureus

Results from all hospitals

Blood isolates

(July - December 2021)

Drug	Medical Wards				Surgical Wards				ICU			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Oxacillin	380	35,0	35,0	0,0	74	35,1	35,1	0,0	75	38,7	38,7	0,0



Αμινοπενικιλίνες

- ▶ Αμπικιλίνη
- ▶ Αμοξυκιλλίνη

Καλή δραστηριότητα
έναντι Gram (-)
βακτηρίων

ΠΡΟΣΟΧΗ!
Υψηλά ποσοστά αντοχής
σε *E.coli*, *H.influenzae* και
Salmonella spp
**ΑΠΟΦΥΓΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Αντιμικροβιακό φάσμα

Ίδιο με της πενικιλίνης ΚΑΙ
ΕΠΙΠΛΕΟΝ:

- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Proteus mirabilis*
- ▶ *Enterococcus spp*
- ▶ *Salmonella spp*
- ▶ *Shigella spp*
- ▶ *Campylobacter spp*
- ▶ *Listeria monocytogenes*



Ελληνική πραγματικότητα



Escherichia coli
Outpatients from all hospitals
Isolates from urine cultures
(July - December 2018)

Drug	Outpatient Departments			
	Isolates tested	%NS	%R	%I
Ampicillin	5431	47,5	44,6	2,9
Ampicillin/Sulbactam	2701	33,7	20,8	12,9
Amoxicillin/Clavulanic acid	3821	17,3	6,6	10,6
Ticarcillin/Clavulanic acid	496	19,6	9,5	10,1
Piperacillin/Tazobactam	5192	4,1	2,0	2,2



Ελληνική πραγματικότητα



ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ
ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
-
ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Escherichia coli

Outpatients from all hospitals
Isolates from urine cultures
(July - December 2021)

Drug	Outpatient Departments			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Ampicillin	4938	46,9	45,7	1,2
Ampicillin/Sulbactam	2036	36,9	24,7	12,2
Amoxicillin/Clavulanic acid	3592	22,5	16,4	6,1
Ticarcillin/Clavulanic acid	341	15,0	8,2	6,7
Piperacillin/Tazobactam	5165	5,4	3,5	1,9



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY FOR CHEMOTHERAPY



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ



WHONET
Greece



σταματήστε
τη σήψη
σώστε
ζωές

Επιμέλεια έκδοσης

Ευάγγελος Ι. Παμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

Συντακτική επιτροπή

Σουζάνα Ανίσογλου
Αναστασία Αντωνιάδου
Ελένη Αντωνιάδου
Απόστολος Αρμαγανίδης
Γλυκερία Βλαχογιάννη
Ελένη Γιαμαρέλλου
Γεώργιος Δημόπουλος
Δήμητρα Καββαθά
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Βασίλειος Κουλούρας

Αναστασία Κοτανίδου
Κωνσταντίνος Μανδραγός
Στυλιανός Ορφανός
Αντώνιος Παπαδόπουλος
Ιωάννης Πνευματικός
Αθανάσιος Πρεκατές
Χριστίνα Ρούτση
Κωνσταντίνος Τούτουζας
Ηρακλής Τσαγκάρης

ΑΘΗΝΑ 2017



Αντοχη (%) κυριότερων παθογόνων από καλλιέργειες ούρων σε ασθενείς με επεισόδιο σήψης που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY FOR CHEMOTHERAPY

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ
ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ

σταματήστε τη σήψη
σώστε ζωές

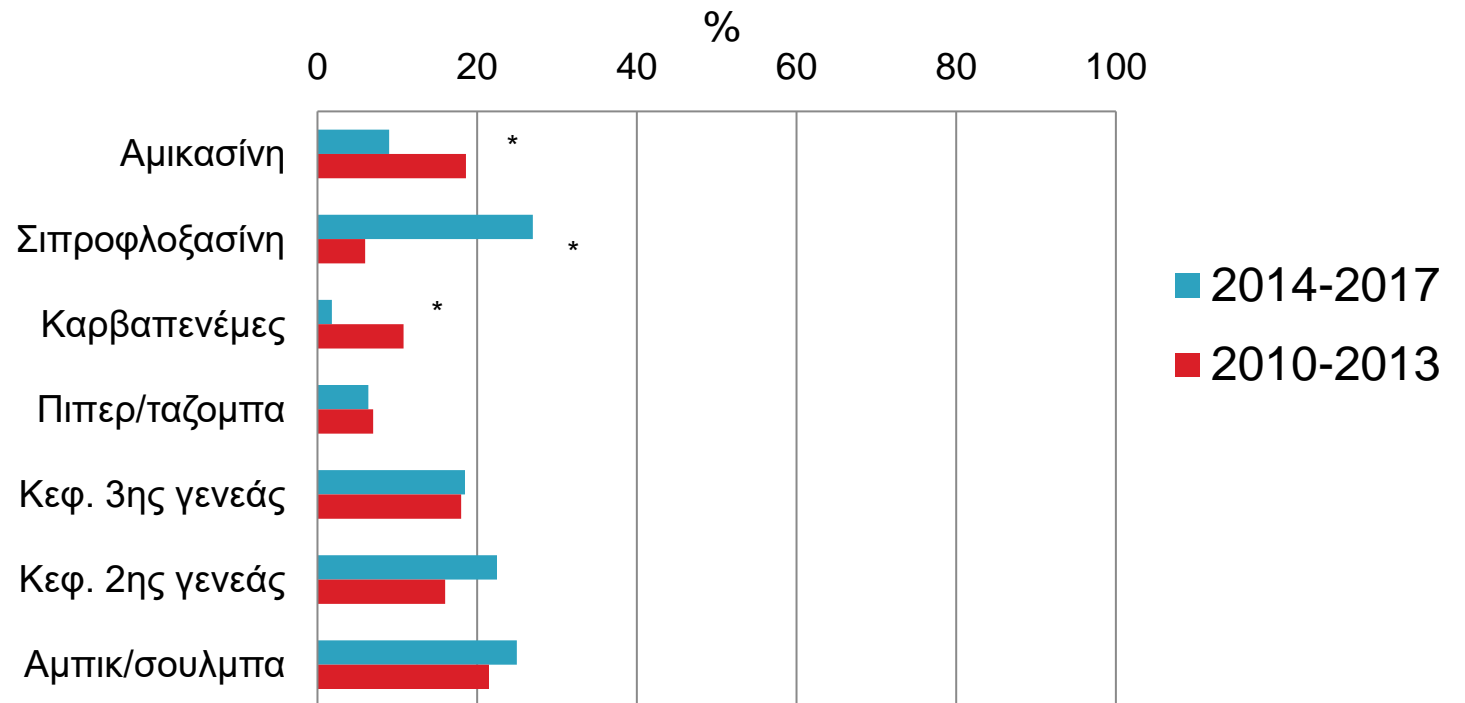
Επιμέλεια έκδοσης
Ευάγγελος Ι. Παμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

Συντακτική επιτροπή
Σουζάνα Αντισούλου
Αναστασία Αντωνιάδου
Ελένη Αντωνιάδου
Απόστολος Αρμαγανίδης
Γλυκερία Βλαχογιάννη
Ελένη Παμαρέλλου
Γεώργιος Δημόπουλος
Δήμητρα Καββαθά
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Βασίλειος Κουλούρας

Αναστασία Κοτανίδου
Κωνσταντίνος Μανδραγός
Στυλιανός Ορφανός
Αντώνιος Παπαδόπουλος
Ιωάννης Πνευματικός
Αθανάσιος Πρεκατές
Χριστίνα Ρούτση
Κωνσταντίνος Τούτουζας
Ηρακλής Τσαγκάρης

ΑΘΗΝΑ 2017

Escherichia coli



*στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο περιόδων καταγραφής



Αντοχη (%) κυριότερων παθογόνων από καλλιέργειες ούρων σε ασθενείς με επεισόδιο σήψης που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY FOR CHEMOTHERAPY

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ
ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ

σταματήστε
τη σήψη
σώστε
ζωές

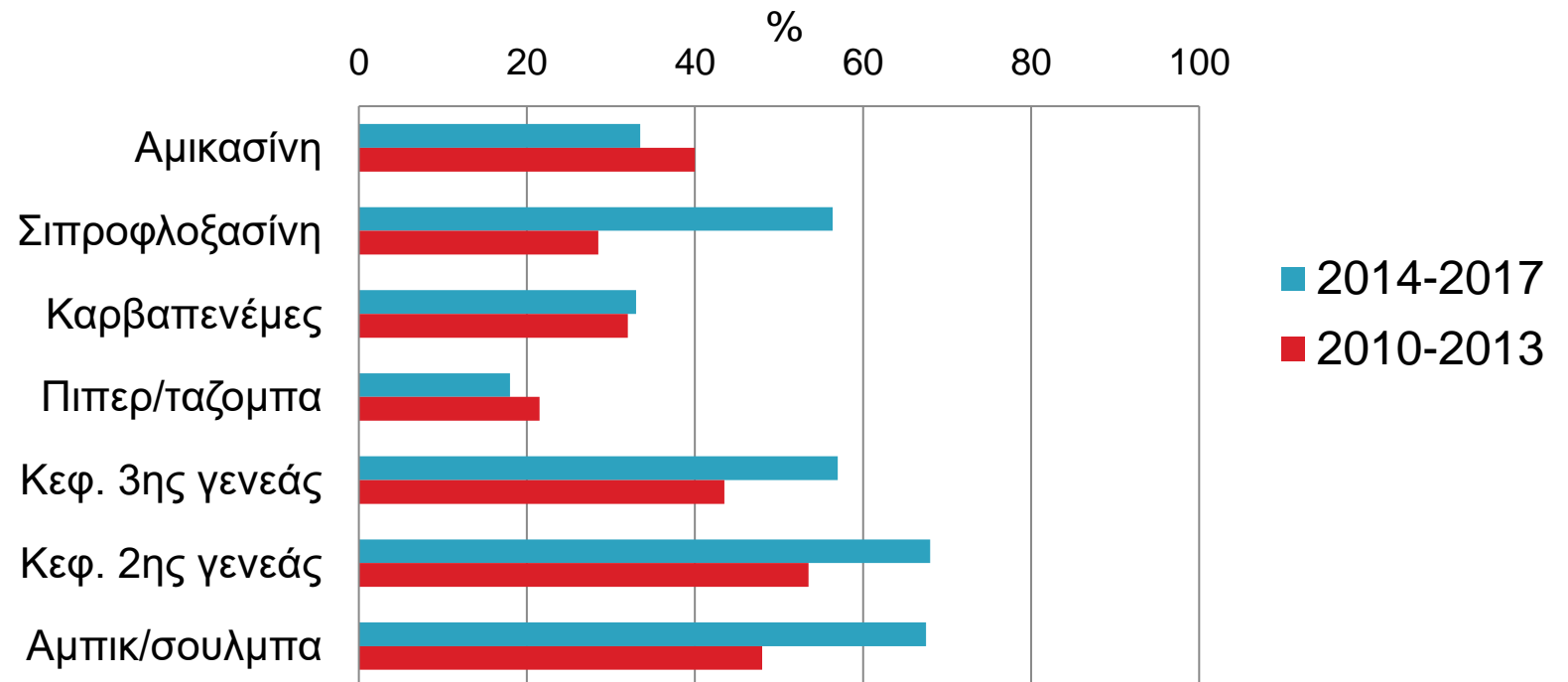
Επιμέλεια έκδοσης
Ευάγγελος Ι. Παμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

Συντακτική επιτροπή
Σουζάνα Ανισογίου
Αναστασία Αντωνιάδου
Ελένη Αντωνιάδου
Απόστολος Αρμαγανίδης
Γλυκερία Βλαχογιάννη
Ελένη Γιαμαρέλλου
Γεώργιος Δημόπουλος
Δήμητρα Καββαθά
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Βασίλειος Κουλούρας

Αναστασία Κοτανίδου
Κωνσταντίνος Μανδραγός
Στυλιανός Ορφανός
Αντώνιος Παπαδόπουλος
Ιωάννης Πνευματικός
Αθανάσιος Πρεκατές
Χριστίνα Ρούτση
Κωνσταντίνος Τούτουζας
Ηρακλής Τσαγκάρης

ΑΘΗΝΑ 2017

Klebsiella pneumoniae



Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο περιόδων καταγραφής



Αμινοπενικιλίνες

Ενδείξεις χορήγησης

- ▶ Λοιμώξεις ουροποιητικού (ευαίσθητα παθογόνα, αντιβιογράμμα απαραίτητο)
- ▶ Λοιμώξεις από *Enterococcus faecalis*
- ▶ Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού
- ▶ Λοιμώξεις από *Listeria monocytogenes*
- ▶ Σπανιότερα έναντι *Haemophilus influenzae* και *Salmonella spp* (αντιβιογράμμα απαραίτητο)

- ▶ Αμπικιλίνη: κακή P.O. απορρόφηση (30-40%), IV χορήγηση, $T_{1/2} = 90 \text{ min}$
- ▶ Αμοξικιλίνη: άριστη P.O. απορρόφηση (60-90%), $T_{1/2} = 78 \text{ min}$, ΟΧΙ δραστική in vivo έναντι *Shigella spp*

Συνήθεις συνδυασμοί με αναστολείς β-λακταμασών



Ταξινόμηση Αναστολέων

Αναστολέας	Συνήθεις συνδυασμοί
Κλαβουλανικό οξύ	Αμοξυκιλλίνη, Τικαρκιλλίνη
Σουλμπακτάμη	Αμπικιλλίνη
Ταζομπακτάμη	Πιπερακιλλίνη, Κεφτολοζάνη
Αβιμπακτάμη	Κεφταζιδίμη
Βαμπορβακτάμη	Μεροπενέμη
Ρελεμπακτάμη	Ιμιπενέμη



Ταξινόμηση Αναστολέων

	ESBL	KPC	OXA-48	MBL	CRPA	CRAB	Phase
β-lactam/β-lactamase inhibitors							
Meropenem/vaborbactam	✓	✓	–	–	–	–	Postmarket
Meropenem/nacubactam	✓	✓	✓	–	–	–	Phase I
Meropenem/QPX7728	✓	✓	✓	✓	±	✓	Preclinical
Imipenem/relebactam	✓	✓	–	–	✓	–	Postmarket
Ceftazidime/avibactam	✓	✓	✓	–	✓	–	Postmarket
Ceftolozane/tazobactam	✓	–	–	–	✓	–	Postmarket
Cefepime/tazobactam (2 g/2 g)	✓	–	✓	–	–	–	Phase III ^a
Cefepime/enmetazobactam	✓	–	–	–	–	–	Phase III
Cefepime/zidebactam	✓	✓	✓	✓	±	±	Phase I
Cefepime/VNRX5133	✓	✓	✓	±	±	–	Phase III
Cefepime/QPX7728	✓	✓	✓	✓	±	–	Preclinical
Ceftibuten/VNRX-7145	✓	–	–	–	–	–	Phase I
Ceftibuten/QPX7728	✓	✓	✓	–	–	–	Preclinical
Cefpodoxime/ETX-0282	✓	–	–	–	–	–	Phase I
Aztreonam/avibactam	✓	✓	✓	✓	–	–	Phase III ^b
Sulbactam/durlobactam	✓	✓	✓	✓	–	✓	Phase III



Συνδυασμοί με αναστολείς

Αμοξικιλίνη-Κλαβουλανικό οξύ

Ενδείξεις

- ▶ Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού (μέσου ωτός ή παραρρινίων, υποτροπιάζουσα φαρυγγοαμυγδαλίτιδα)
- ▶ Λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων (SSTIs) – ΠΡΟΣΟΧΗ: MSSA ή άλλα ευαίσθητα παθογόνα
- ▶ Λοιμώξεις ουροποιητικού (επιπλεγμένες ή επί αντοχής σε ενδεδειγμένη αγωγή πρώτης επιλογής)
- ▶ Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (χολοκυστίτιδα, εκκολπωματίτιδα)

PO χορήγηση: Διαθέσιμο ως 500/125 mg & 875/125 mg



Συνδυασμοί με αναστολείς

Αμπικιλίνη-Σουλμπακτάμη

Ενδείξεις

- ▶ Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού ΕΠΙ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ Ή ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΥΠΟΨΙΑΣ ΕΙΣΡΟΦΗΣΗΣ
- ▶ Λοιμώξεις ουροποιητικού (επιπλεγμένες ή επί αντοχής σε ενδεδειγμένη αγωγή πρώτης επιλογής)
- ▶ Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (χολοκυστίτιδα, εκκολπωματίτιδα)

IV χορήγηση: Διαθέσιμο ως 1/0,5 gr & 2/1 gr



Συνδυασμοί με αναστολείς

Πλεονεκτήματα

- ▶ Διεύρυνση αντιμικροβιακού φάσματος έναντι στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες:
 - *Staphylococcus spp*
 - Πλασμιδιακές Gram (-) βακτηρίων (τύπος TEM): *Haemophilus spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp*, *Enterobacteriaceae*
- ▶ Ενίσχυση δραστηριότητας έναντι αναεροβίων

Μειονεκτήματα

- ▶ Λανθασμένη χρήση ή/και κατάχρηση από κλινικούς ιατρούς και κοινότητα





Συνδυασμοί με αναστολείς – Νοσοκομειακές Λοιμώξεις

Τικακιλλίνη-Κλαβουλανικό οξύ

- ▶ Φάσμα παρόμοιο με τον συνδυασμό Αμπικιλλίνη-Σουλμπακτάμη
- ▶ Ίδιες κλινικές εφαρμογές
- ▶ Μέτρια δράση έναντι *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ IV χορήγηση: Διαθέσιμο (...) ως 5/0,2 gr & 3/0,2 gr

Πιπερακιλλίνη-Ταζομπακτάμη

- ▶ Σημαντική δράση έναντι *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ Αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων σε ανοσοκατεσταλμένους, βαρέως πάσχοντες οφειλόμενες σε πολυανθεκτικά παθογόνα
- ▶ IV χορήγηση: Διαθέσιμο ως 2/0,25 gr & 4/0,5 gr



Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με Πενικιλίνες – Β-λακτάμες

Τοπικές	Πόνος, ευαισθησία στη θέση IM χορήγησης, κάσος κατά την IV χορήγηση
Υπερευαισθησία	<u>Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αναφυλακτικό shock, Τοξική επιδερμόλυση – σύνδρομο Stevens-Johnson</u>
Γαστρεντερικό	Διαρροϊκές κενώσεις, ναυτία, έμετοι, Γαστρεντερίτιδα/διάρροια λόγω προσβολής από <i>Clostridium difficile</i>
Αιμοποιητικό	Ηωσινοφιλία, λευκοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία, θρομβοκυττάρωση – θρομβοπενία, παράταση χρόνων πήξης, διαταραγμένη συγκόλληση αιμοπεταλίων
Ήπαρ	Άνοδος τιμών SGOT, SGPT, ALP, χολερυθρίνης, φαρμακευτική ηπατίτιδα
Νεφροί	Άνοδος τιμών ουρίας & κρεατινίνης, κυλινδρουρία – διάμεση νεφρίτιδα
Κεντρικό νευρικό σύστημα	Κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, σύγχυση, τρόμος, μυοκλονίες, επιληπτική κρίση, εγκεφαλοπάθεια

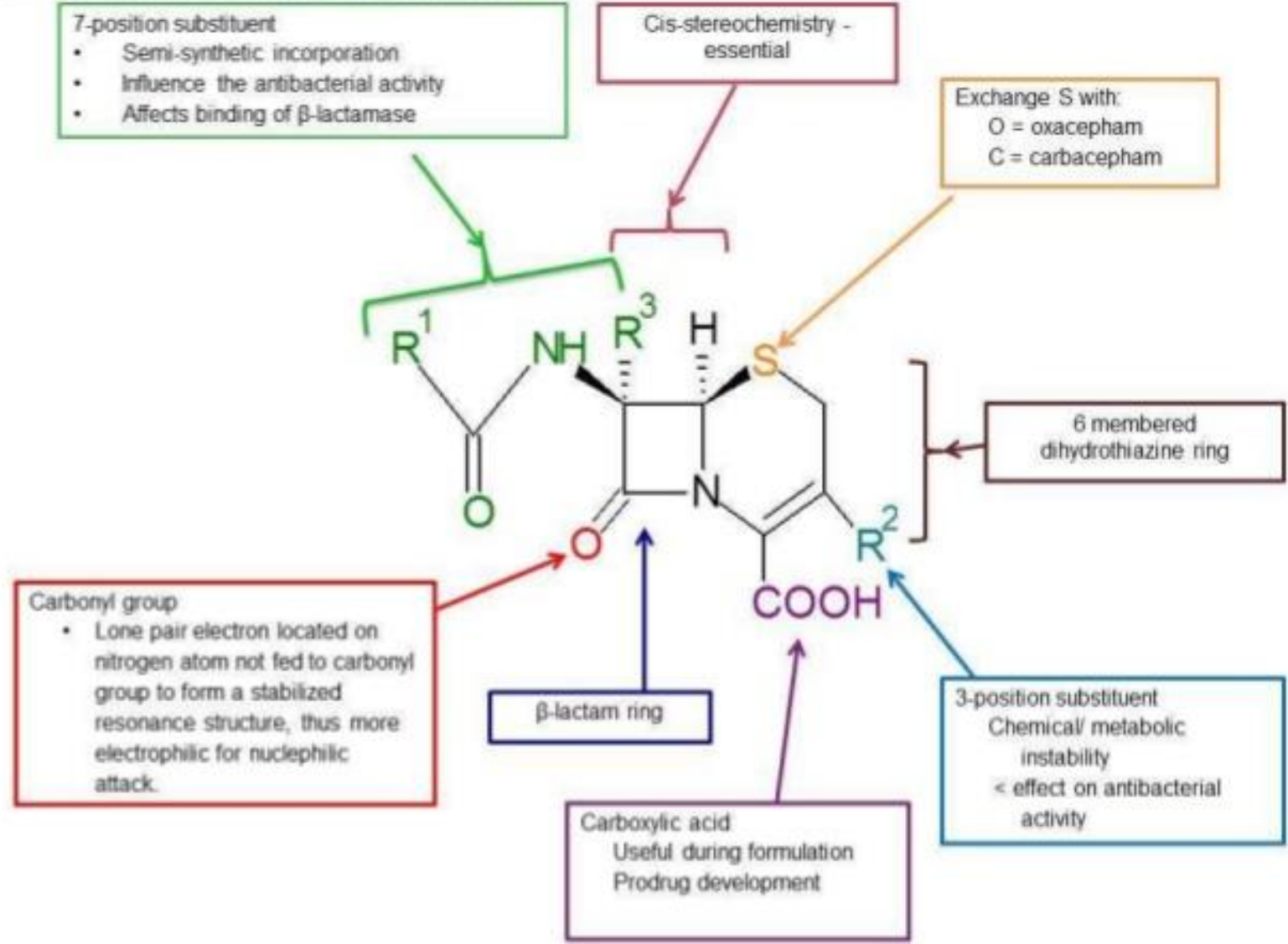




Κεφαλοσπορίνες



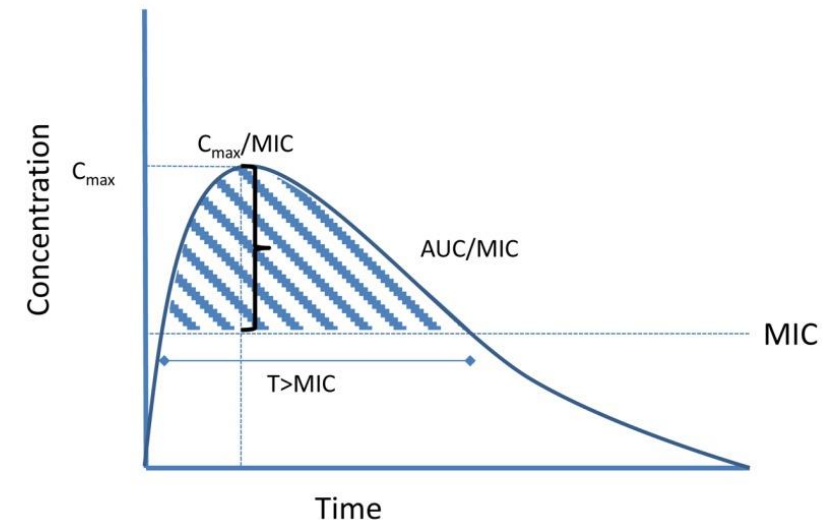
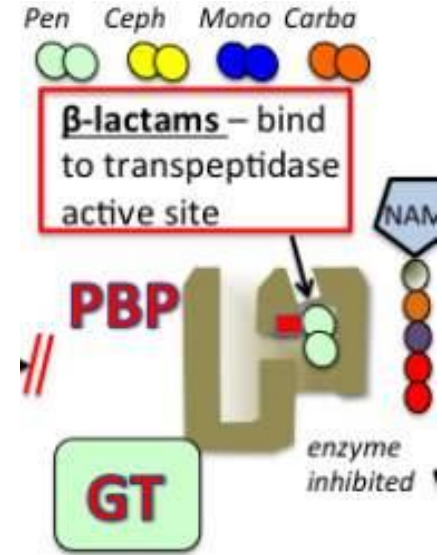
STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP OF CEPHALOSPORIN





Κεφαλοσπορίνες – Γενικά σημεία

- ▶ Δράση μέσω αναστολής σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος (σύνδεση με PBPs)
- ▶ Βακτηριοκτόνος δράση εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση (μέγιστη αν 4-5x MIC εκάστου μικροοργανισμού)
- ▶ Απουσία post-antibiotic effect





Κεφαλοσπορίνες

Α' ΓΕΝΕΑ

Β' ΓΕΝΕΑ

Γ' ΓΕΝΕΑ

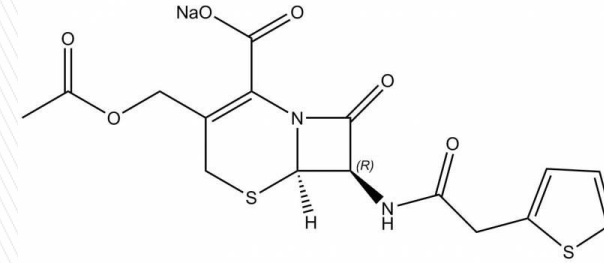
Δ' ΓΕΝΕΑ

ΝΕΟΤΕΡΗ ΓΕΝΕΑ
(E;)





Κεφαλοσπορίνες Α' γενεάς



- ▶ Κεφαζολίνη
- ▶ Κεφραδίνη
- ▶ Κεφαδροξίλη
- ▶ Κεφαλεξίνη
- ▶ Κεφαλοθίνη
- ▶ Κεφαπιρίνη



CEFAZOLIN

Can work versus "PEcK" (Proteus, E. coli, Klebsiella)



Κεφαλοσπορίνες Α' γενεάς – Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (+)

- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
(Ευαίσθητα στελέχη)
- ▶ *Streptococcus* β-αιμολυτικοί
πρασινίζοντες
- ▶ *Staphylococcus aureus*
MSSA

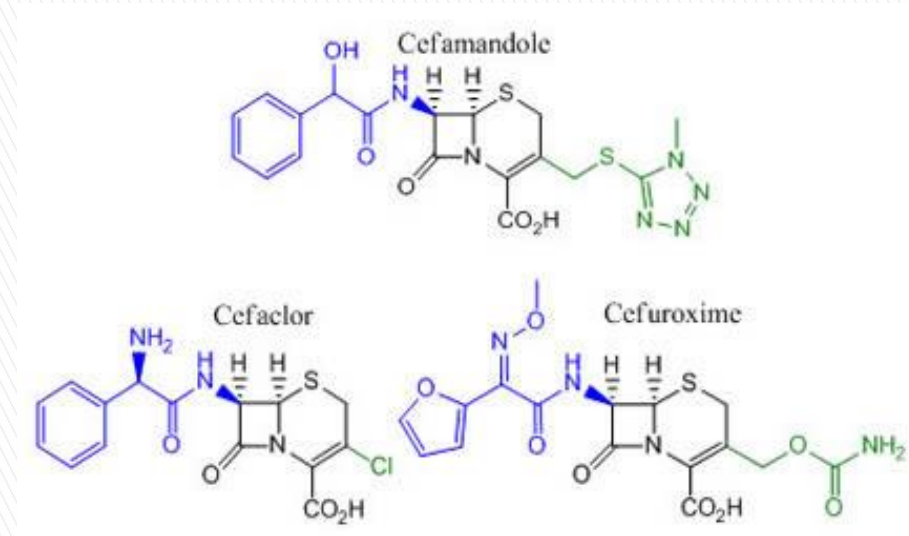
Gram (-)

- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Klebsiella* spp
- ▶ *Proteus mirabilis*
- ▶ *Salmonella* spp
- ▶ *Neisseria* spp



Κεφαλοσπορίνες Β' γενεάς

- ▶ Κεφακλόρη
- ▶ Κεφαμανδόλη
- ▶ Κεφοξιτίνη
- ▶ Κεφουροξίμη
- ▶ Κεφπροζίλη
- ▶ Κεφορανίδη
- ▶ Λορακαρμπέφη





Κεφαλοσπορίνες Β' γενεάς – Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (+)

- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
(Ευαίσθητα στελέχη)
- ▶ *Streptococcus* β-αιμολυτικοί
πρασινίζοντες
- ▶ *Staphylococcus aureus* MSSA

Gram (-)

- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Haemophilus* spp
- ▶ *Klebsiella* spp
- ▶ *Proteus mirabilis*
- ▶ *Salmonella* spp
- ▶ *Neisseria* spp
- ▶ *Serratia* spp
- ▶ *Enterobacter* spp



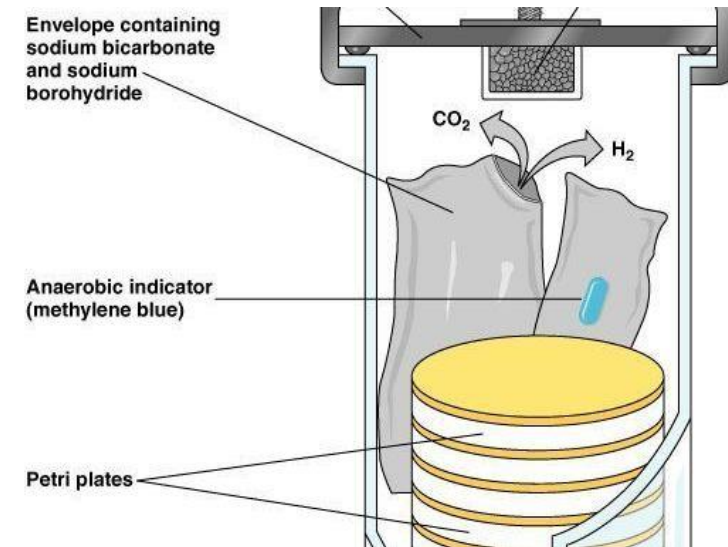
Κεφαλοσπορίνες Β' γενεάς – Ενδείξεις

- ▶ Λοιμώξεις ουροποιητικού (ανώτερου και κατώτερου – πυελονεφρίτιδα)
- ▶ Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού: Παροξύνσεις ΧΑΠ
- ▶ ΟΧΙ χρήση για θεραπεία Πνευμονίας
- ▶ Λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων (SSTIs) από Gram (-) στελέχη ευαίσθητα (αλλά με αντοχή στις Κεφαλοσπορίνες Α' γενεάς)
- ▶ Βακτηραιμία από Gram (-) στελέχη ευαίσθητα



Κεφοξιτίνη

- ▶ ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΑΝΑΕΡΟΒΙΩΝ
- ▶ Ένδειξη για μεικτές χειρουργικές λοιμώξεις κοιλίας και για διαβητικό πόδι
- ▶ Σπανιότερη χρήση: Πνευμονία από εισρόφηση
- ▶ Δραστική έναντι *Neisseria gonorrhoeae* – Θεραπεία γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας





Κεφαλοσπορίνες Γ' γενεάς

- ▶ Κεφτριαξόνη
- ▶ Κεφοταξίμη
- ▶ Κεφταζιδίμη

- ❖ Κεφιξίμη
- ❖ Κεφτιντορένη
- ❖ Κεφποντοξίμη
- ❖ Κεφεταμέτη
- ❖ Κεφτιμπιουτένη

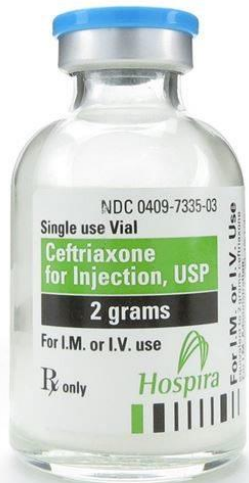




Κεφαλοσπορίνες Γ' γενεάς

- ▶ Κεφτριαξόνη
- ▶ Κεφοταξίμη

- Ενδείξεις (Νοσοκομειακή αντιμετώπιση):
- ▶ Πνευμονία της κοινότητας
 - ▶ Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα
 - ▶ Λοιμώξεις από Gram (-) παθογόνα (πυελονεφρίτιδα, μικροβιαμία, ενδοκαρδίτιδα, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις)
 - ▶ Νόσος Lyme (*Borrelia burgdorferi*)



Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
(γονοκοκκική ουρηθρίτιδα): 250 mg IM ΑΠΑΞ



Κεφαλοσπορίνες – Τα «ισχυρά χαρτιά»

Κεφαλοσπορίνες Δ' γενεάς

- ▶ Κεφιπίμη
- ▶ Κεφπιρόμη

Δράση έναντι *Pseudomonas aeruginosa*
Αντιμετώπιση σοβαρών
λοιμώξεων σε
ανοσοκατεσταλμένους, βαρέως
πάσχοντες οφειλόμενες σε
πολυανθεκτικά παθογόνα

Νεότερες Κεφαλοσπορίνες
(Ε' γενεάς;)





Κεφαλοσπορίνες – Τα «ισχυρά χαρτιά»

Κεφαλοσπορίνες Δ' γενεάς

- ▶ Κεφιπίμη
- ▶ Κεφπιρόμη

Δράση έναντι *Pseudomonas aeruginosa*
Αντιμετώπιση σοβαρών
λοιμώξεων σε
ανοσοκατεσταλμένους, βαρέως
πάσχοντες οφειλόμενες σε
πολυανθεκτικά παθογόνα

Νεότερες Κεφαλοσπορίνες (Ε' γενεάς;)

- ▶ Κεφτολοζάνη/ Ταζομπακτάμη
- ▶ Κεφταρολίνη
- ▶ Κεφταζιδίμη/ Αβιμπακτάμη
- ▶ Cefiderocol («Σεφιδεροκόλη»);
Σιδηροφόρος Κεφαλοσπορίνη

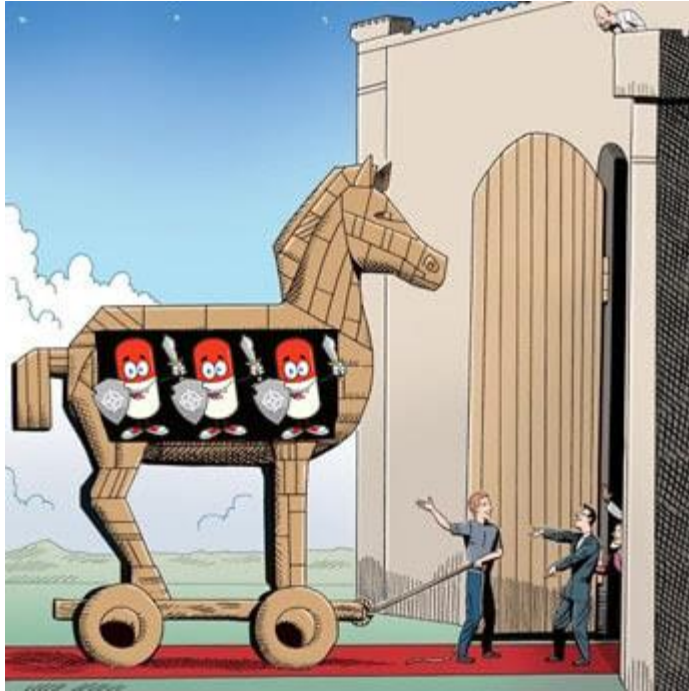


Κεφταρολίνη

- ▶ Δράση έναντι Gram (+): *Staphylococcus aureus* (και MRSA), *Streptococcus spp*
- ▶ Δράση έναντι Gram (-): *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Haemophilus spp*, *Morganella morganii*
- ▶ Δράση έναντι αναεροβίων: Περιορισμένη
- ▶ ΟΧΙ δράση: ESBL-producers, *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ Ενδείξεις: Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων (ABSSSI), πνευμονία κοινότητας (μέτριας βαρύτητας)
- ▶ Προσαρμογή δόσης στη νεφρική λειτουργία



Cefiderocol



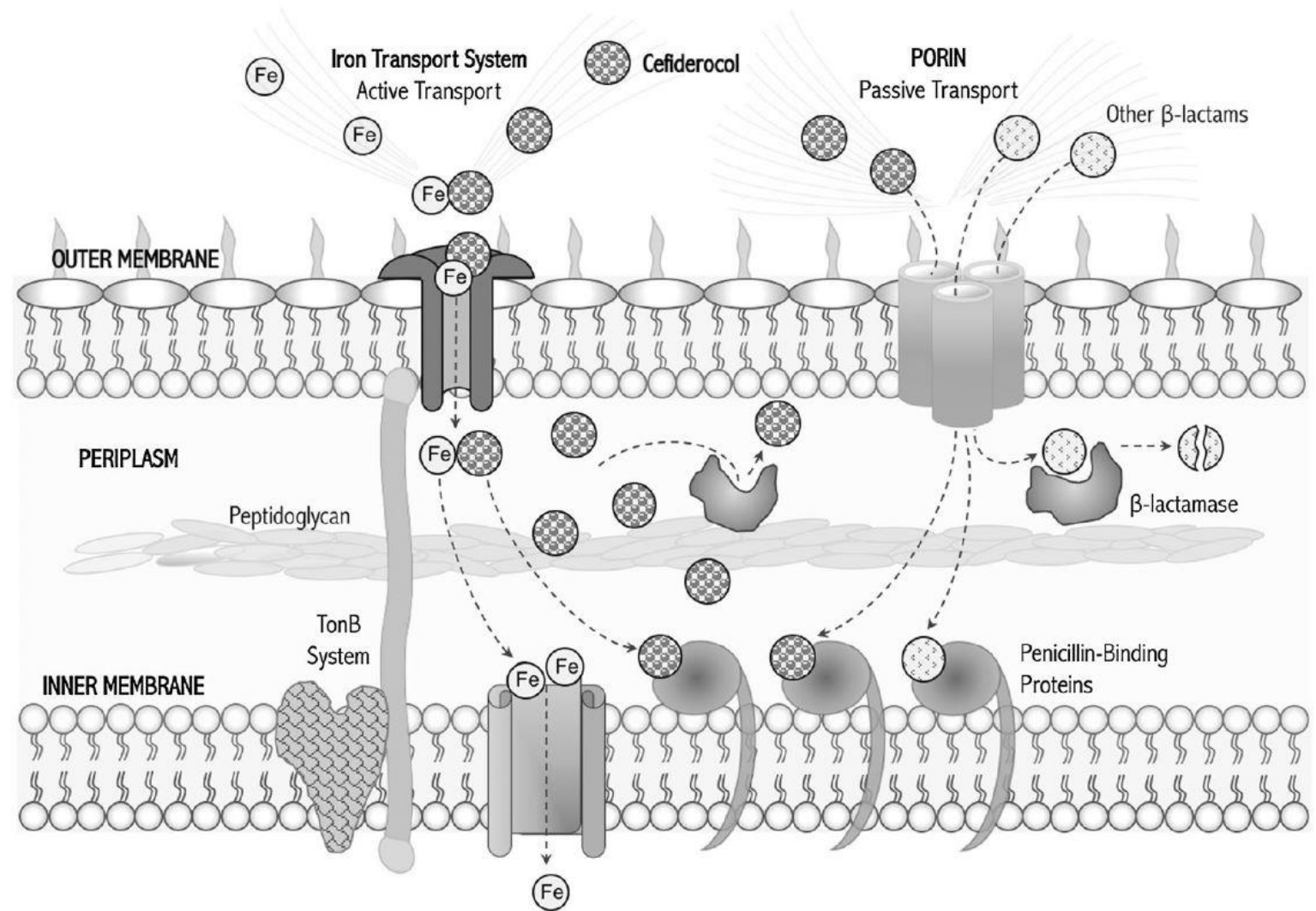
A Micro-Comic, Journal of Clinical Microbiology

Setting: the outer membrane of a Gram-negative bacterium.





Cefiderocol





Προσαρμογή στη νεφρική λειτουργία

ΟΝΟΜΑ	T _{1/2} (GFR ΚΦ)	NORMAL	50-90	10-50	<10
Πενικιλίνη G	0,5	4MU q4h	4MU q4h	4MU q8h	4MU q12h
Πενικιλίνη V	0,5	1gr q6h	1gr q6h	1gr q6h	1gr q6h
Αμοξικιλίνη	1,2	1gr q8h	1gr q8h	1gr q12h	1gr q24h
Αμοξικιλίνη/ Κλαβουλανικό	1,4/1	625mg q8h	625mg q8h	625mg q12h	625mg q24h
Αμπικιλίνη	1,2	2gr q6h	2gr q6h	2gr q8h	2gr q12h
Δικλοξακιλλίνη	0,7	0,5gr q6h	0,5gr q6h	0,5gr q6h	0,5gr q6h
Κεφοξιτίνη	0.8	2gr q8h	2gr q8h	2gr q12-24h	2gr q24-48h
Κεφουροξίμη	1,5	1,5gr q8h	1,5gr q8h	1,5gr q12h	1,5gr q24h
Κεφτριαζόνη	8	2gr q24h	2gr q24h	2gr q24h	2gr q24h
Κεφταρολίνη	2,7	0,6gr q12h	0,6gr q12h	0,4gr q12h	0,2gr q12h
Κεφακλόρη	0,8	0,5gr q8h	0,5gr q8h	0,5gr q12h	0,5gr q12h
Κεφουροξίμη αξετίλ	1,5	0,5gr q8h	0,5gr q8h	0,5gr q12h	0,5gr q24h



Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με Κεφαλοσπορίνες

- ▶ Διασταυρούμενες αλλεργικές αντιδράσεις με πενικιλίνη: 8% κατά Μ.Ο. (6 – 25%)
- ▶ Κύριες αλλεργικές εκδηλώσεις: κνησμός, εξάνθημα, κνιδωση (σπανιότερα αγγειοοίδημα & αναπνευστικά συμπτώματα)
- ▶ Διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά
- ▶ Προσβολή από *Clostridium difficile* – Πιθανότητα εκδήλωσης Ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας
- ▶ Ηωσινοφιλία
- ▶ Άμεση αντίδραση Coombs (+) – Χωρίς απαραίτητη εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας
- ▶ Οξεία διάμεση νεφρίτιδα



TAKE HOME MESSAGES (1)

- ▶ Ευρεία κατηγορία αντιμικροβιακών
- ▶ Β-λακταμικός δακτύλιος
- ▶ Σύνδεση με PBP_s – αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος
- ▶ Βακτηριοκτόνα
- ▶ Χρονο-εξαρτώμενη δράση, AUC over MIC
- ▶ Ανάπτυξη αντοχής



TAKE HOME MESSAGES (2)

- ▶ Πενικιλίνη G, Πενικιλίνη V
- ▶ Αντισταφυλοκοκκικές Πενικιλίνες
- ▶ Αμινοπενικιλίνες, συνδυασμοί με αναστολείς
- ▶ Κεφαλοσπορίνες: (4+1...;) γενεές
- ▶ Α' γενεά: Ελάχιστη πλέον χρήση λόγω αντοχής
- ▶ Β' γενεα: Ευρεία χρήση για ανεπίπλεκτες λοιμώξεις κοινότητας – ΠΡΟΣΟΧΗ!
- ▶ Γ' γενεά (Κεφτριαξόνη): Ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση Πνευμονίας της κοινότητας και Μηνιγγίτιδας

