

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»  
2022-2023**

**ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ  
- ΤΙΓΕΚΥΚΛΙΝΗ**

Μήνα Ψυχογυιού

Αναπλ. Καθηγήτρια Παθολογίας  
Λοιμώξεων

Α' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ

# Τετρακυκλίνες- Tigecycline – Νεότερα φάρμακα

❖ Chlortetracycline (1948)

❖ Doxycycline

❖ Minocycline

Ημισυνθετικά παράγωγα  
μακράς δράσης

❖ Tigecycline

Πρώτος εκπρόσωπος των γλυκυλοκυκλινών,  
παράγωγο της μινοκυκλίνης

❖ Eravacycline

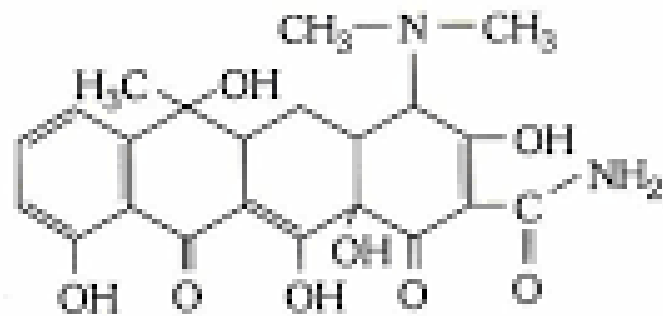
❖ Sarecycline

❖ Omadacycline

Νεώτερες  
τετρακυκλίνες (2018)

# Τετρακυκλίνες

- Ευρέως 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.  $\text{Ca}^{++}$ ) ή τρισθενή κατιόντα
- Αμφοτερικές ενώσεις που μπορούν να υπάρξουν ως όξινα ή βασικά άλατα

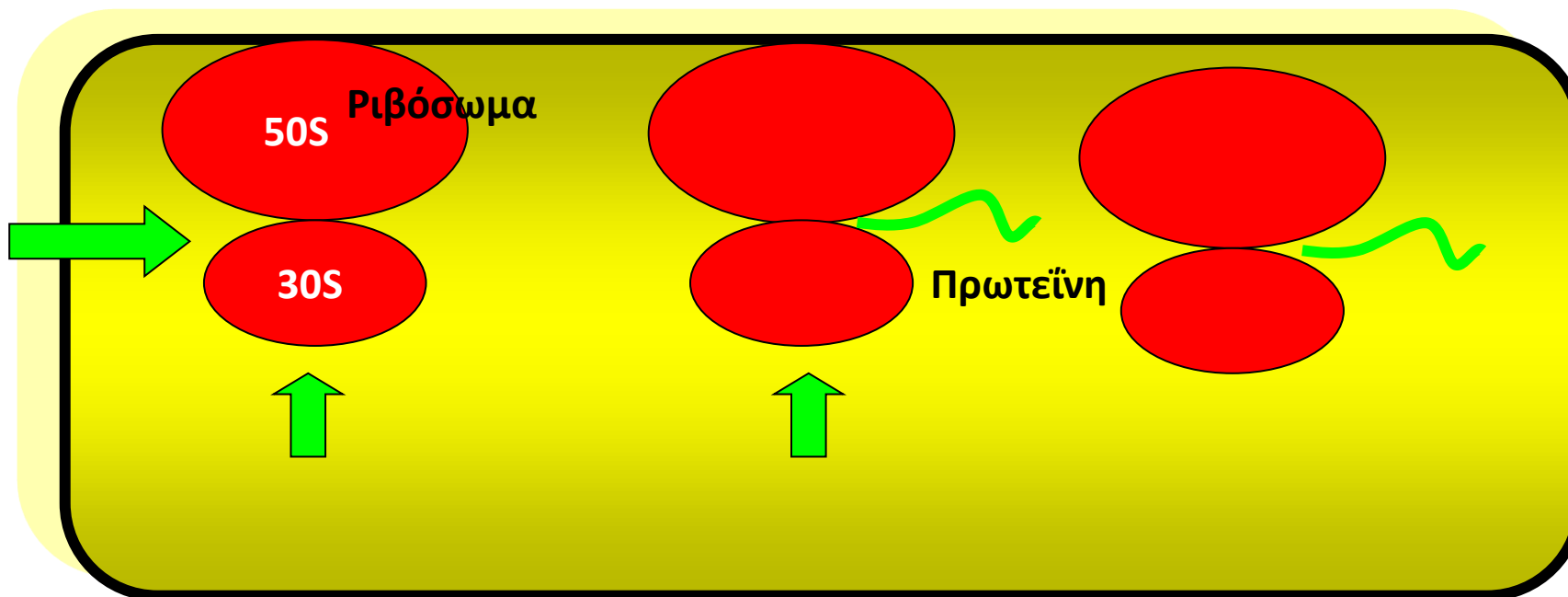
# Μηχανισμός δράσης και αντοχής των τετρακυκλινών

## Μηχανισμός δράσης

Είσοδος στο κύτταρο και  
πρόσδεση στο ριβόσωμα

Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης

- Παθητική διάχυση
- Ενεργητικό σύστημα μεταφοράς σχετιζόμενο με το pH



# Μηχανισμός δράσης και αντοχής των τετρακυκλινών

## Μηχανισμός δράσης

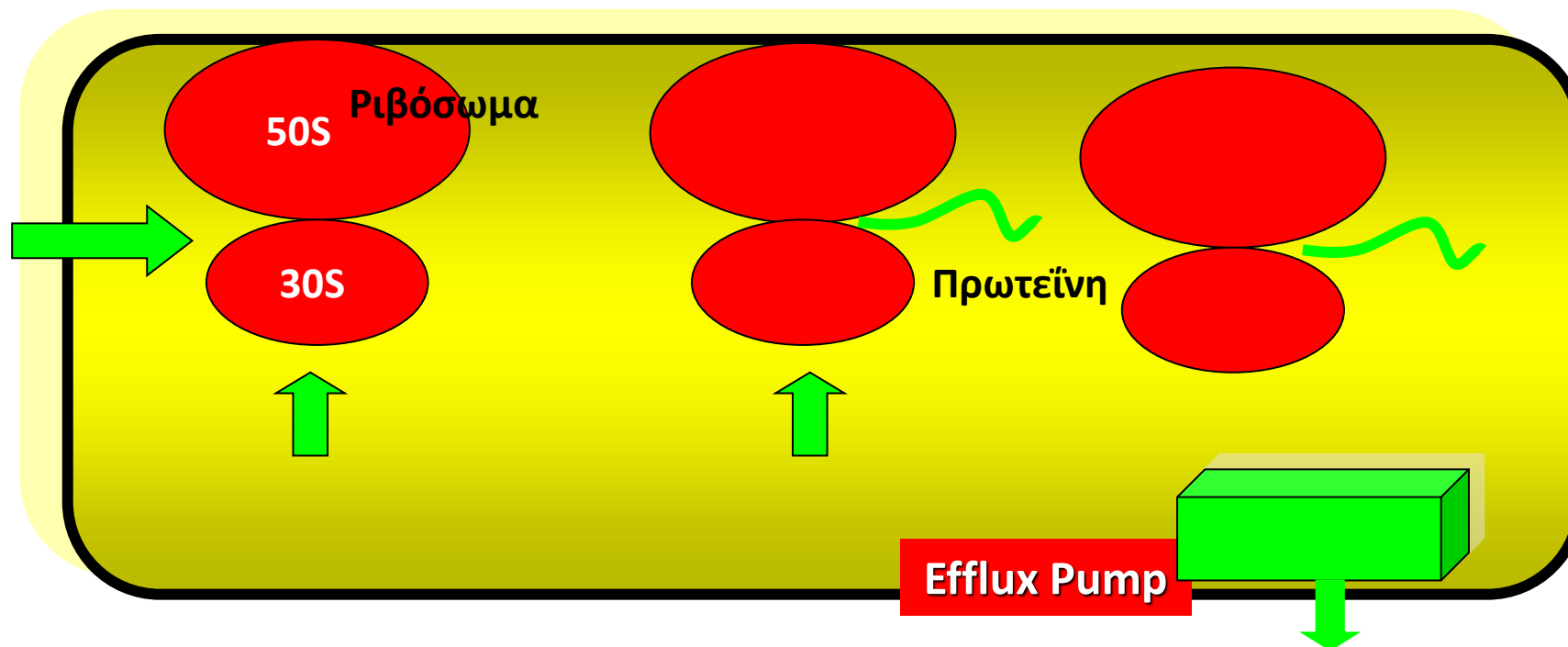
Είσοδος στο κύτταρο και πρόσδεση στο ριβόσωμα

Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης

## Μηχανισμός αντοχής

Ριβοσωματική προστασία μέσω κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης που αλληλεπιδρά με το ριβόσωμα επιτρέποντας την πρωτεϊνοσύνθεση παρουσία φαρμάκου, Βιολογική αδρανοποίηση, αλλαγή του στόχου, αντλίες efflux

- Παθητική διάχυση
- Ενεργητικό σύστημα μεταφοράς σχετιζόμενο με το pH



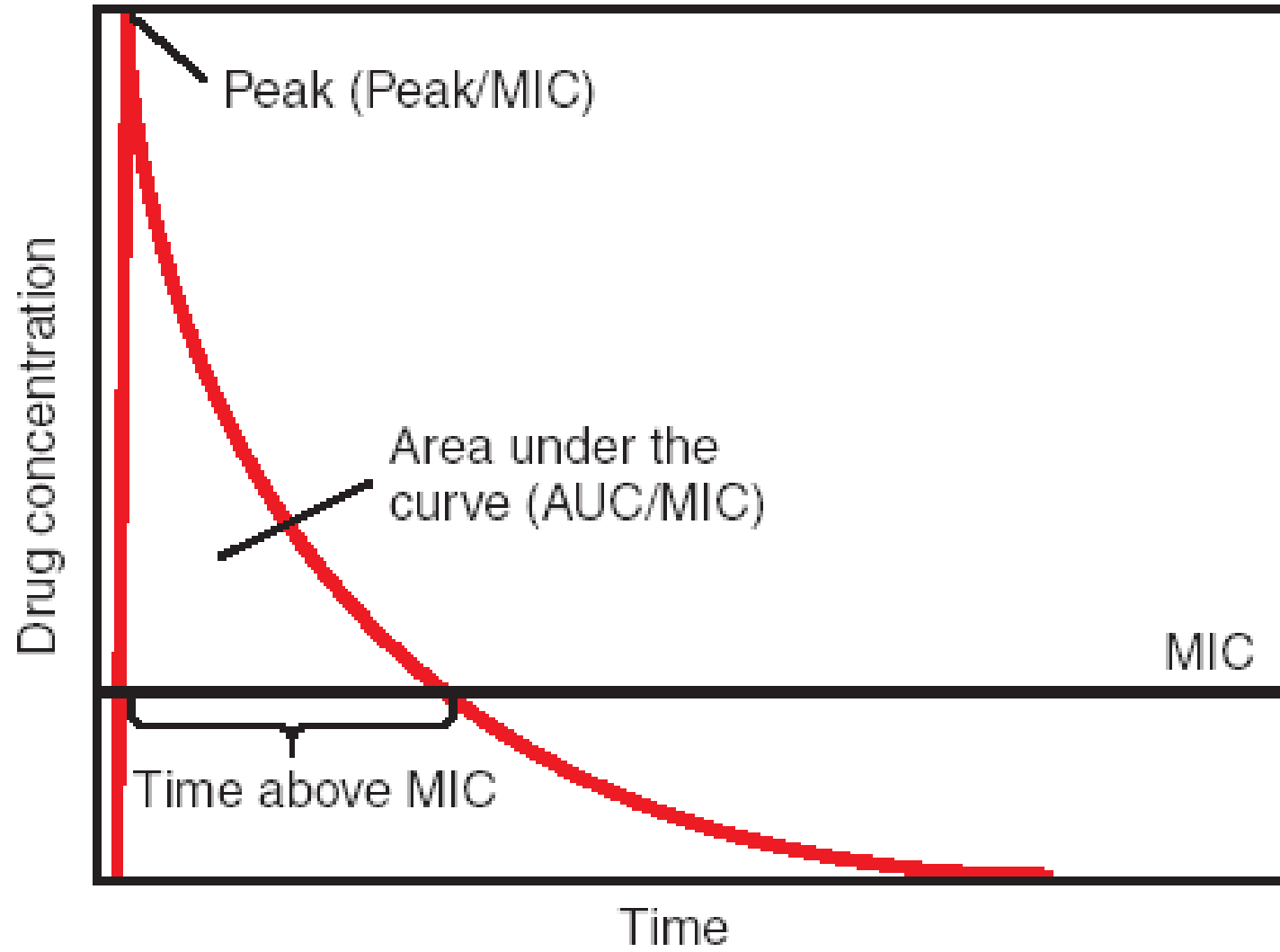
# Αντιμικροβιακό φάσμα

## Gram – θετικά :

- *Staphylococcus spp*
- *Streptococcus sp*
- *Enterococcus spp*
- *Listeria*
- *Bacillus anthracis*
  - *Rickettsia sp*
  - *Borrelia*
  - *Brucella*
  - *Coxiella*
  - *Treponema*
  - *Chlamydia, Mycoplasma*
  - *Ehrlichia*
  - *Leptospira*
  - *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 – 26% των επιπέδων του πλάσματος

## Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες (II)

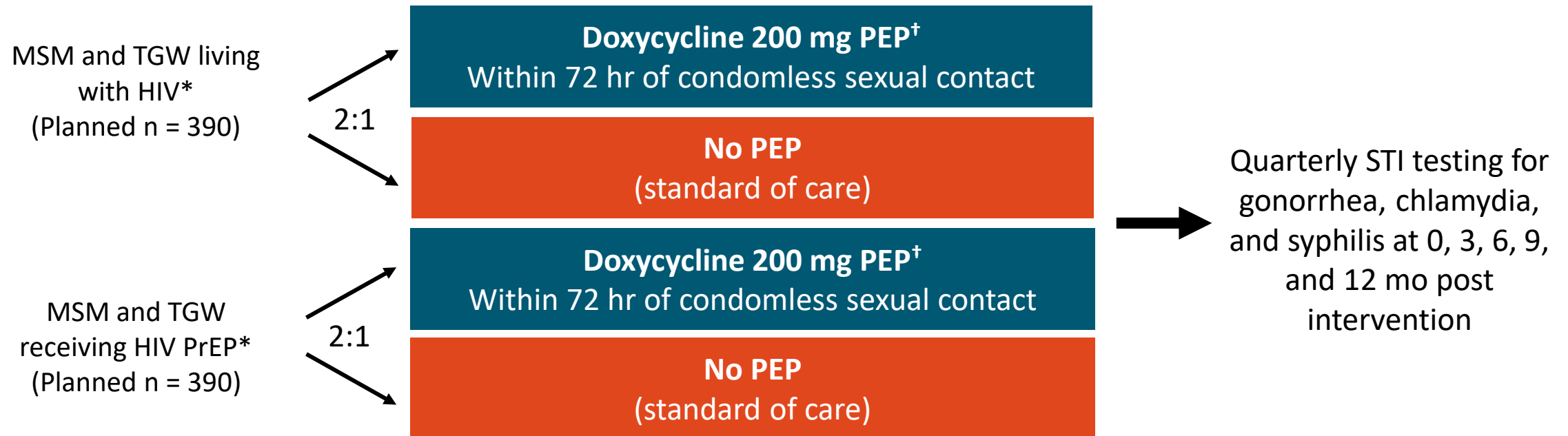
- Απορροφώνται καλύτερα με άδειο στομάχι. Όταν χορηγούνται με γάλα, αντιόξινα ή σίδηρο δεν απορροφούνται καλά γιατί γίνονται χηλικές ενώσεις. Γιαυτό χορηγούνται 1ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό, (λιγότερο επηρεάζονται από την τροφή και το γάλα η δοξυκυκλίνη και η μινοκυκλίνη)
- Αποβάλλονται από το έντερο (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

# Doxycycline Postexposure Prophylaxis for STI Prevention Among MSM and TGW With HIV or Receiving PrEP

- Randomized, open-label study conducted in San Francisco and Seattle

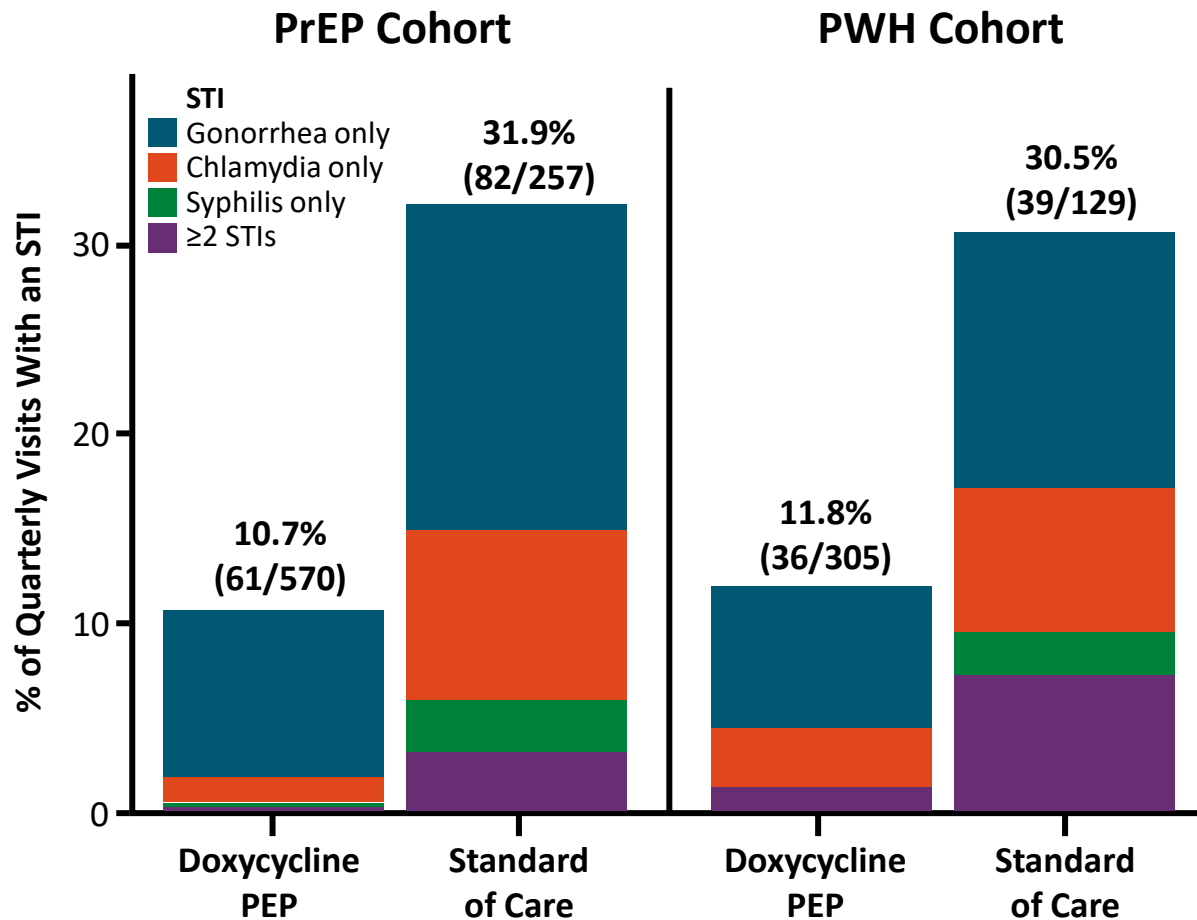


\*All participants were assigned male sex at birth, had  $\geq 1$  STI in past 12 mo, and had condomless sex with  $\geq 1$  partner in past 12 mo.

<sup>†</sup>Maximum dose of 200 mg/24 hr.

- Primary endpoint:**  $\geq 1$  incident STI (gonorrhea, chlamydia, or syphilis) during quarterly STI test

# Doxycycline PEP Primary Endpoint: STI Incidence per Quarter



Risk Reduction in STI Incidence per Quarter (95% CI)	Doxy PEP*
PrEP	0.34 (0.24-0.46)
PWH	0.38 (0.24-0.60)
Total	0.35 (0.27-0.46)

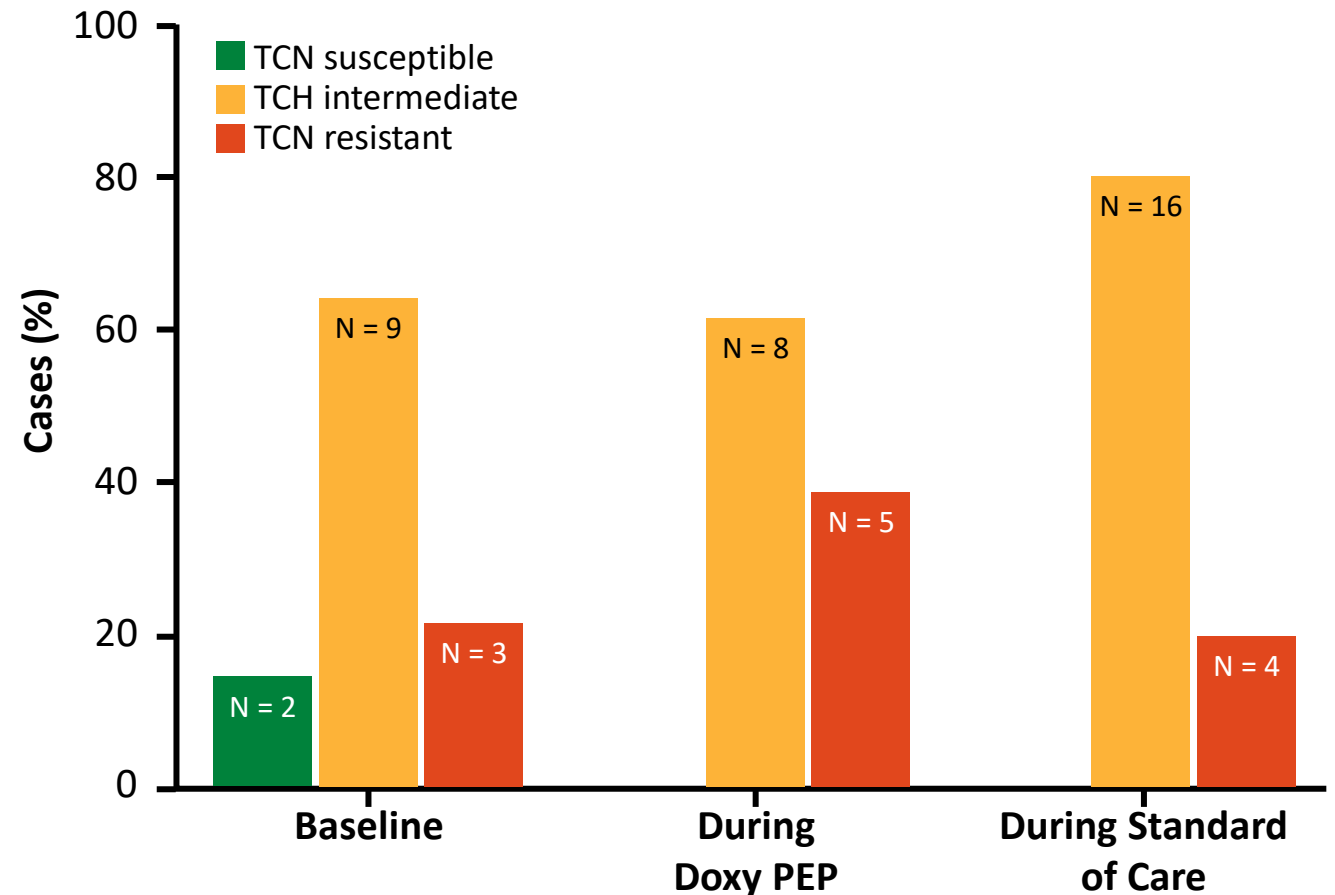
\*All  $P < .0001$

Risk Reduction per Quarter (95% CI)	PrEP	PWH
Gonorrhea	0.45 (0.32-0.65) $P < .0001$	0.43 (0.26-0.71) $P = .001$
Chlamydia	0.12 (0.05-0.25) $P < .0001$	0.26 (0.12-0.57) $P = .0007$
Syphilis	0.13 (0.03-0.59) $P = .0084$	0.23 (0.04-1.29) $P = .095$

# Doxycycline PEP: Safety, Adherence, and Tetracycline Resistance

- No grade  $\geq 3$  AEs, grade  $\geq 2$  lab abnormalities, or serious AEs with Doxy
  - Discontinuation rate: 1.5%
- Based on self-reported adherence, 87% of sexual acts covered by Doxy
- Tetracycline resistance data available for  $\sim 30\%$  of gonorrhea endpoints
- Tetracycline resistance cases during Doxy PEP thought to be due to lack of effect of Doxy against preexisting resistant gonorrhea

Gonorrhea Cases With Tetracycline Resistance



## Κύριες ενδείξεις χορηγήσεως τετρακυκλινών (2)

- Λοίμωξη Vincent (*fusobacterium fusiform*) όταν αντενδείκνυται η πενικιλίνη
- Ακτινομύκωση όταν αντενδείκνυται η πενικιλίνη
- Λιστερίωση όταν αντενδείκνυται η πενικιλίνη
- Ελονοσία από ανθεκτικό στη μεφλοκίνη *Plasmodium falciparum*
- Acne vulgaris, Rosacea, πομφολυγώδεις δερματικές νόσοι
- Λεπτοσπειρώσεις
- Βακτηριακή αγγειομάτωση 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 <8 ετών, με αποτέλεσμα μόνιμη κίτρινη χρώση δοντιών, υποπλασία αδαμαντίνης, προσωρινή καθυστέρηση της ανάπτυξης (δοσοεξαρτώμενη). Δοξυκυκλίνη ίσως λιγότερο σε περιορισμένη χρήση (<21 ημερών). [! Όφελος vs Βλάβη π.χ. Rocky Mounted Spotted fever]
- Υπέρχρωση ονύχων, δέρματος, σκληρών και ουλοοδοντικής 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, ουδετεροπενία
- 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)

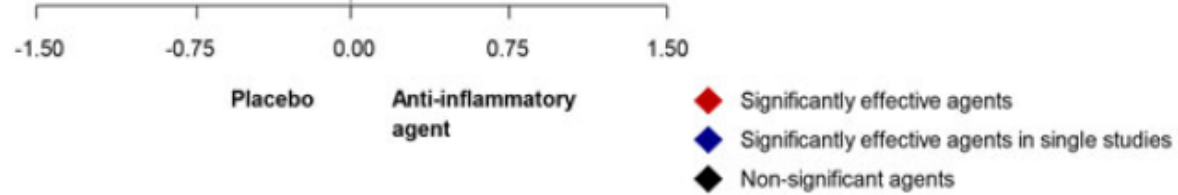
- 3<sup>η</sup> αιτία μετά την carbamazepine και την allopurinol για DRESS/DiHS
- Ορονοσία
- Stevens-Johnson
- Ηωσινοφιλική πνευμονία
- Drug-induced Lupus (!! 2-6 έτη μετά τη θεραπεία)

# An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis

N. Çakici<sup>1,2</sup>, N. J. M. van Beveren<sup>2,3,4</sup>, G. Judge-Hundal<sup>2,5</sup>, M. M. Koola<sup>6</sup> and I. E. C. Sommer<sup>5</sup>

**Minocycline**      **++**      **Microglia inhibition, IL-1β↓, IL-6↓, TNF-α↓, IFN-γ↓**

Anti-inflammatory agent	No. Analyses	Sample size, no.		Hedges' g	95% CI	Hedges' g and 95% CI	P value	Bonferroni*	I <sup>2</sup>
		Treatment	Control						
Aspirin	2	133	137	0.30	0.06 to 0.54		0.014	-	0.00
Bexarotene	1	45	45	0.37	-0.05 to 0.78		0.081	-	0.00
Celecoxib	5	236	229	0.15	-0.67 to 0.96		0.726	-	93.20
Davunetide	2	41	44	-0.24	-0.65 to 0.19		0.701	-	0.00
Dextromethorphan	1	74	75	0.11	-0.29 to 0.52		0.581	-	0.00
Estrogens	12	368	355	0.78	0.36 to 1.19		< 0.001	+	84.15
Fatty acids	14	333	319	0.19	-0.02 to 0.40		0.075	-	40.84
Melatonin	1	18	18	2.82	1.91 to 3.74		< 0.001	+	0.00
Minocycline	12	483	463	0.40	0.11 to 0.68		0.007	-	76.97
N-acetylcysteine	5	221	221	1.00	0.60 to 1.41		< 0.001	+	74.72
Pioglitazone	1	21	21	0.79	0.17 to 1.41		0.012	-	0.00
Piracetam	1	14	16	0.77	0.05 to 1.50		0.036	-	0.00
Pregnenolone	1	25	27	0.16	-0.34 to 0.66		0.528	-	0.00
Statin	2	63	63	0.50	-0.25 to 1.25		0.190	-	77.66
Varenicline	2	74	77	0.24	-0.13 to 0.61		0.201	-	23.86
Withania somnifera extract	1	34	34	0.81	0.32 to 1.30		0.001	+	0.00



# Αλληλεπιδράσεις Τετρακυκλινών με Άλλα Φάρμακα

- Μειωμένη απορρόφησή τους όταν συγχωρηγούνται 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

## **Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι σωστή για την μινοκυκλίνη;**

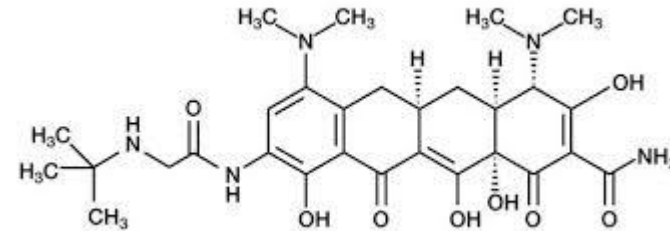
- 1. Συνδέεται με την υπομονάδα 50S του ριβοσώματος και αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση**
- 2. Η PK/PD παράμετρος που την χαρακτηρίζει είναι η AUC/MIC**
- 3. Είναι η λιγότερο λιποδιαλυτή σε σχέση με τις άλλες τετρακυκλίνες**
- 4. Μια από τις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπερευαισθησία αμέσου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

## **Ποια από τις παρακάτω προτάσεις ισχύει;**

- 1. Η δοξυκυκλίνη αποτελεί την 1<sup>η</sup> θεραπευτική επιλογή για την γονοκοκκική ουρηθρήτιδα**
- 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**

# Tigecycline

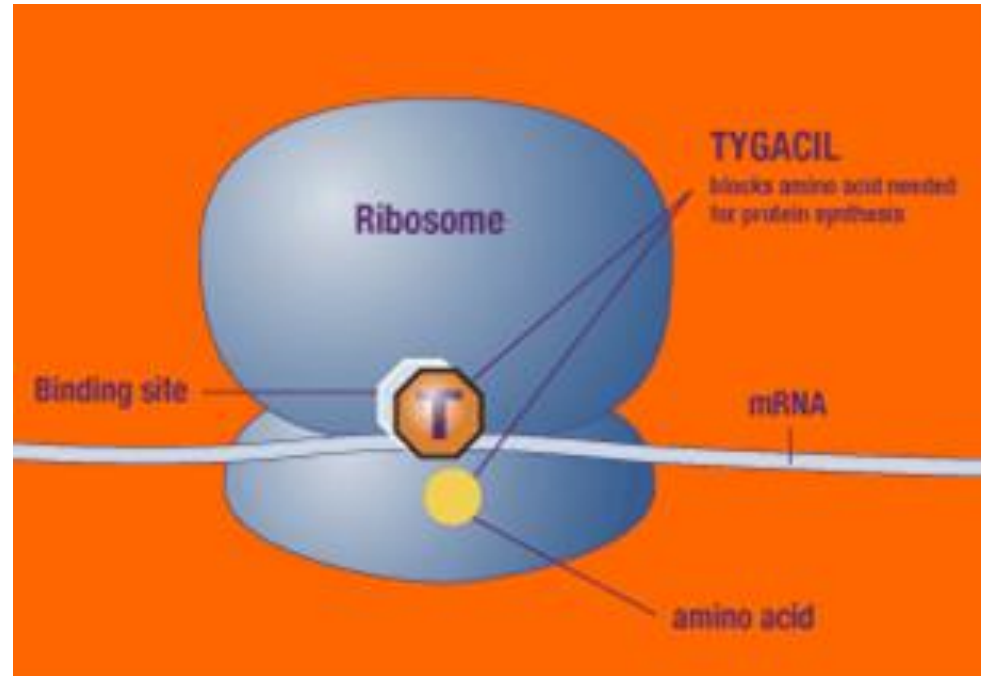
- (2005) για λοιμώξεις SSTI
- Πρώτη γλυκυλοκυκλίνη
  - Προέρχεται από την μινοκυκλίνη
- Σημαντική και ευρεία δράση έναντι Gram-αρνητικών και θετικών βακτηρίων
  - Ενεργό έναντι MRSA και VRE.
  - *Acinetobacter baumannii*
- Παρεντερική χορήγηση
- Βακτηριοστατικό φάρμακο





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*
- *Citrobacter*
- *Pasteurella multocida*
- *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<sub>max</sub> 0.87μg/mL
- V<sub>ss</sub> 639 lit
- T<sub>½</sub>=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)

# 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*

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

<b>Tissue</b>	<b>n</b>	<b>Compared With Serum Concentrations</b>
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



---

## 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<sup>a</sup> Wolfgang R. Heizmann<sup>b</sup> Christof von Eiff<sup>c</sup>  
Christian Petrik<sup>c</sup> Peter-Andreas Löschmann<sup>c</sup> Christian Eckmann<sup>d</sup>

**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%
<b>Σύνολο επιτυχίας</b>	<b>74.2%</b>

- 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

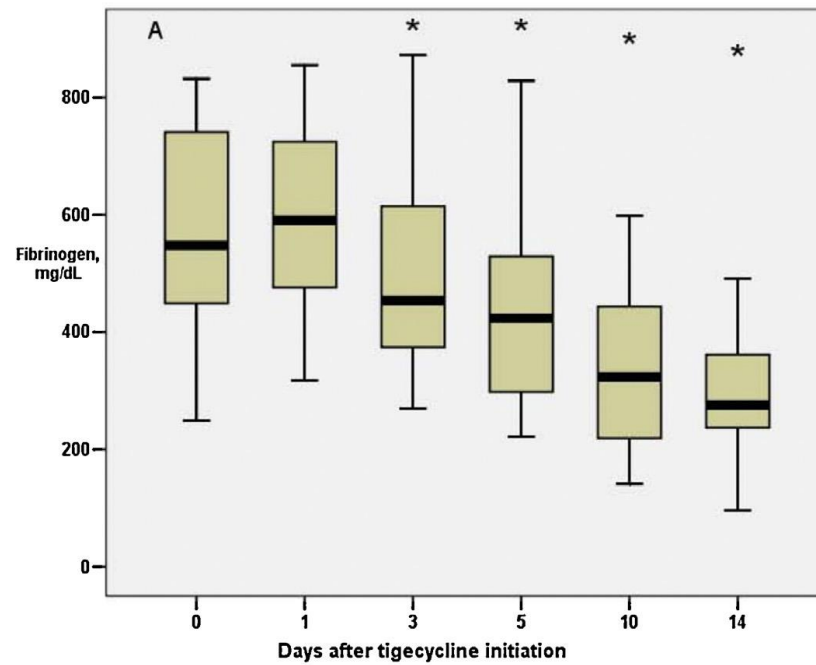
Μείωση με τη λήψη τροφής  
Υποχώρηση συνήθως μετά την  
3<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας

# Νεώτερες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών

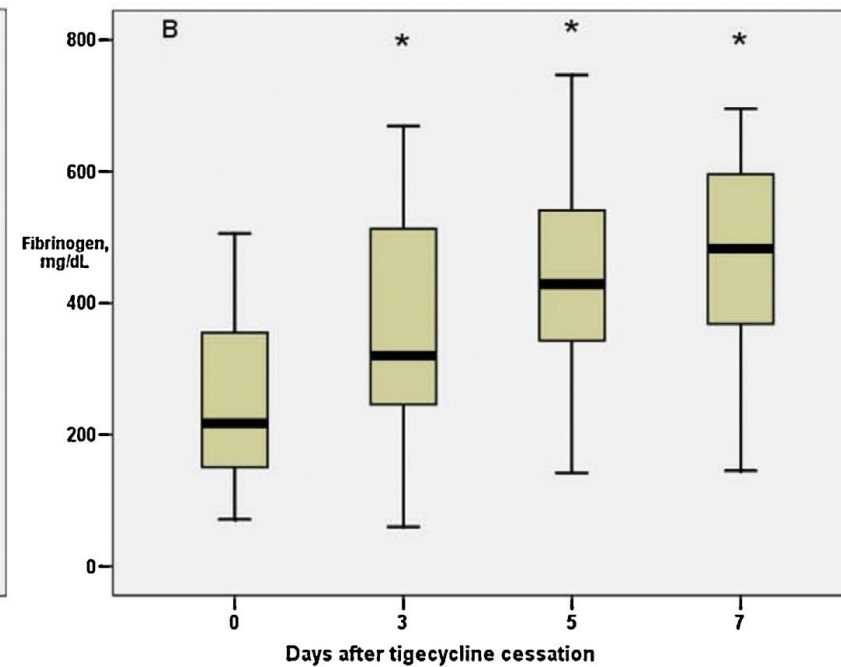
- Περιστατικά οξείας παγκρεατίτιδος
- Υπερχολερουθριναιμία, χολόσταση και αύξηση των τρανσαμινασών με την έναρξη της αγωγής
- Μείωση των τιμών του ινωδογόνου-προσοχή όταν χορηγείται στη διπλάσια δοσολογία για πολυανθεκτικά σε βαρέως πάσχοντες ( μέτρηση στην αρχή και ακολούθως εβδομαδιαίως )

# Plasma fibrinogen concentration after tigecycline initiation and cessation

## During treatment



## After treatment



# 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
<b>Responsible pathogens, n (%)</b>			
<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 <sup>a</sup>	8 (32)	23 (79.3)	<0.01
<b>Clinical and microbiological outcome, n (%)</b>			
<b>Clinical cure</b>	<b>33.3</b>	<b>57.5</b>	<b>0.05</b>
<b>Microbiological eradication</b>	<b>30.4</b>	<b>57.1</b>	<b>0.07</b>

## **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
- Fosfomicin
- Aztreonam?
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam

## Klebsiella

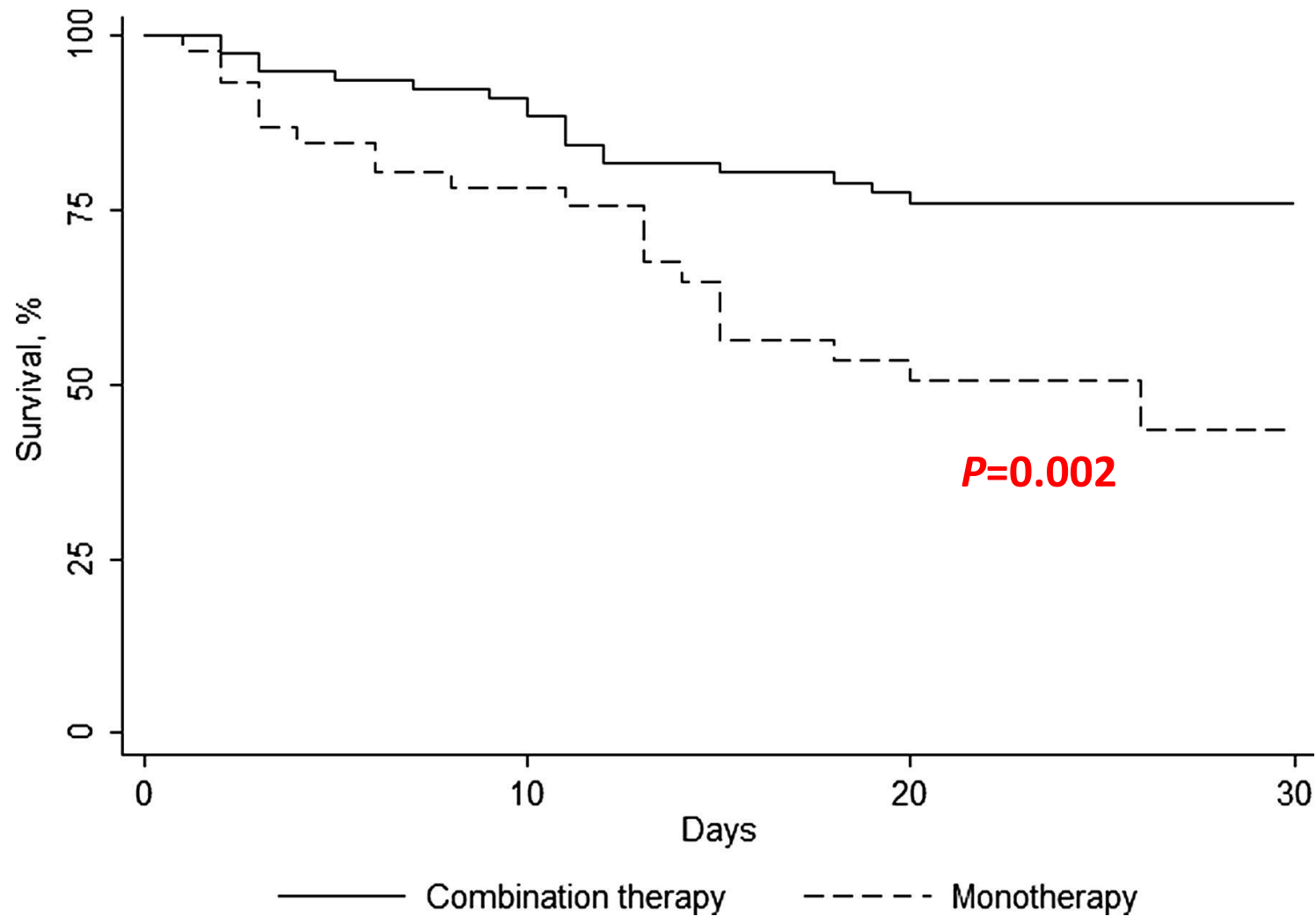
- Colistin
- Aminoglycosides
- **Tigecycline**
- Fosfomicin
- Aztreonam?
- Carbapenems?
- Ceftazidime/avibactam
- Meropenem/vaborbactam

## Acinetobacter

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



# Kaplan Meier Curves of Survival Probability 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)

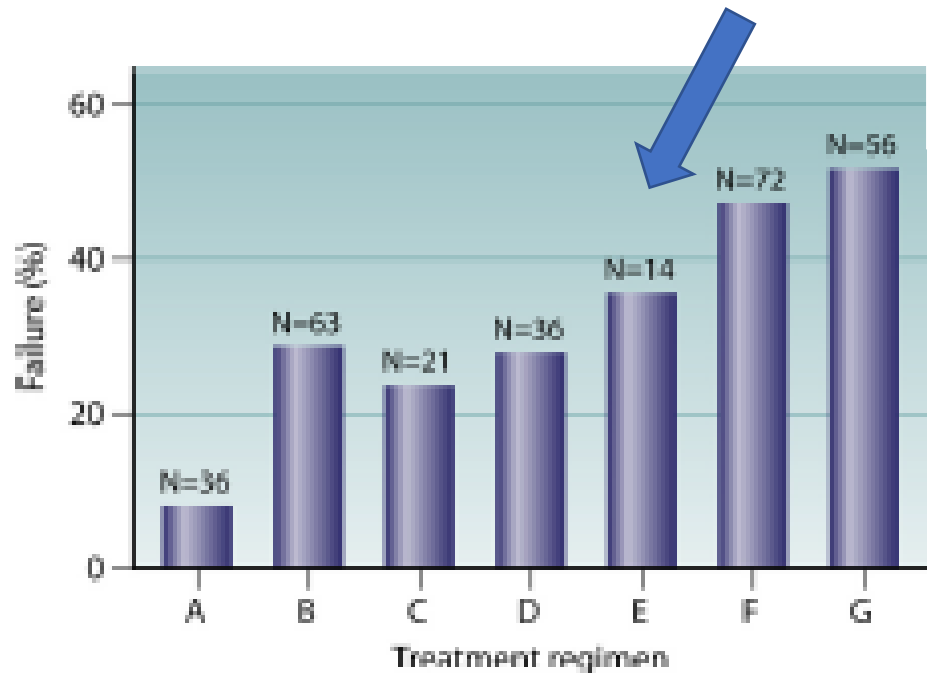
*Tumbarello M et al. CID 2012; 55: 943*

---

# 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,<sup>a</sup> A. Markogiannaki,<sup>b</sup> M. Psychogiou,<sup>c</sup> P. T. Tassios,<sup>a</sup> and G. L. Daikos<sup>c</sup>

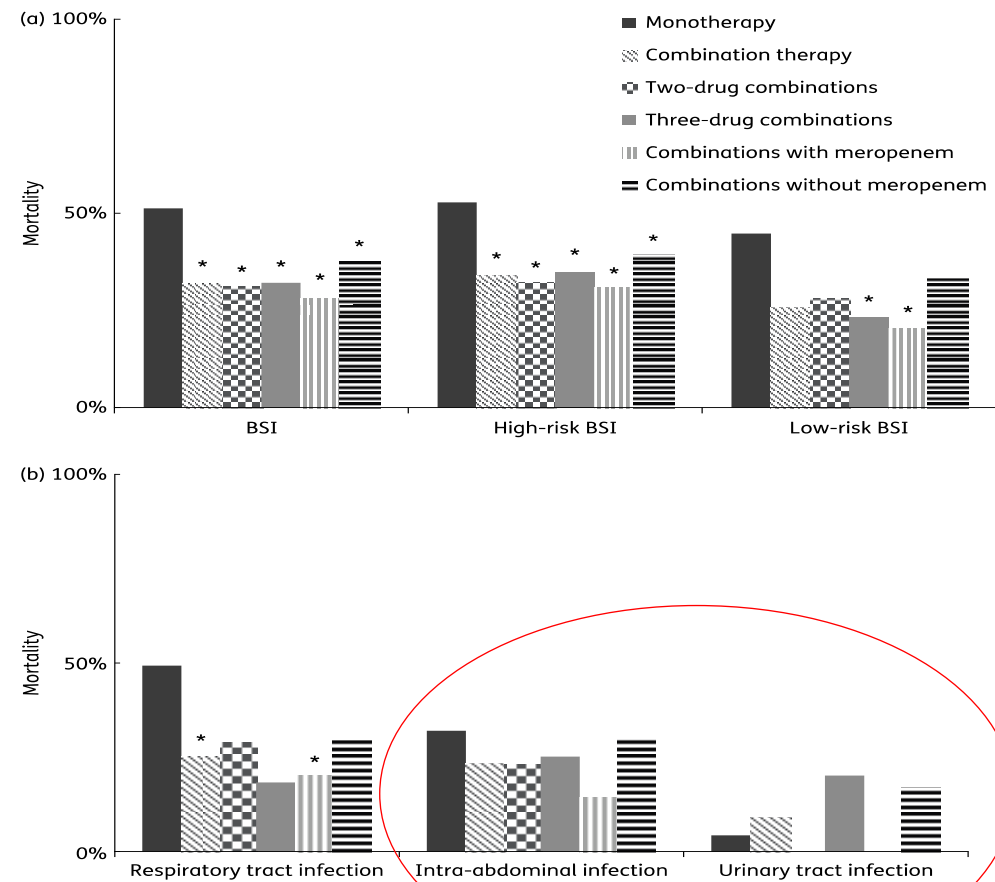


## Μονοθεραπεία ή συνδυασμός?

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  $\geq 2$  active drugs, one of which was a carbapenem; regimen B, combination therapy with  $\geq 2$  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



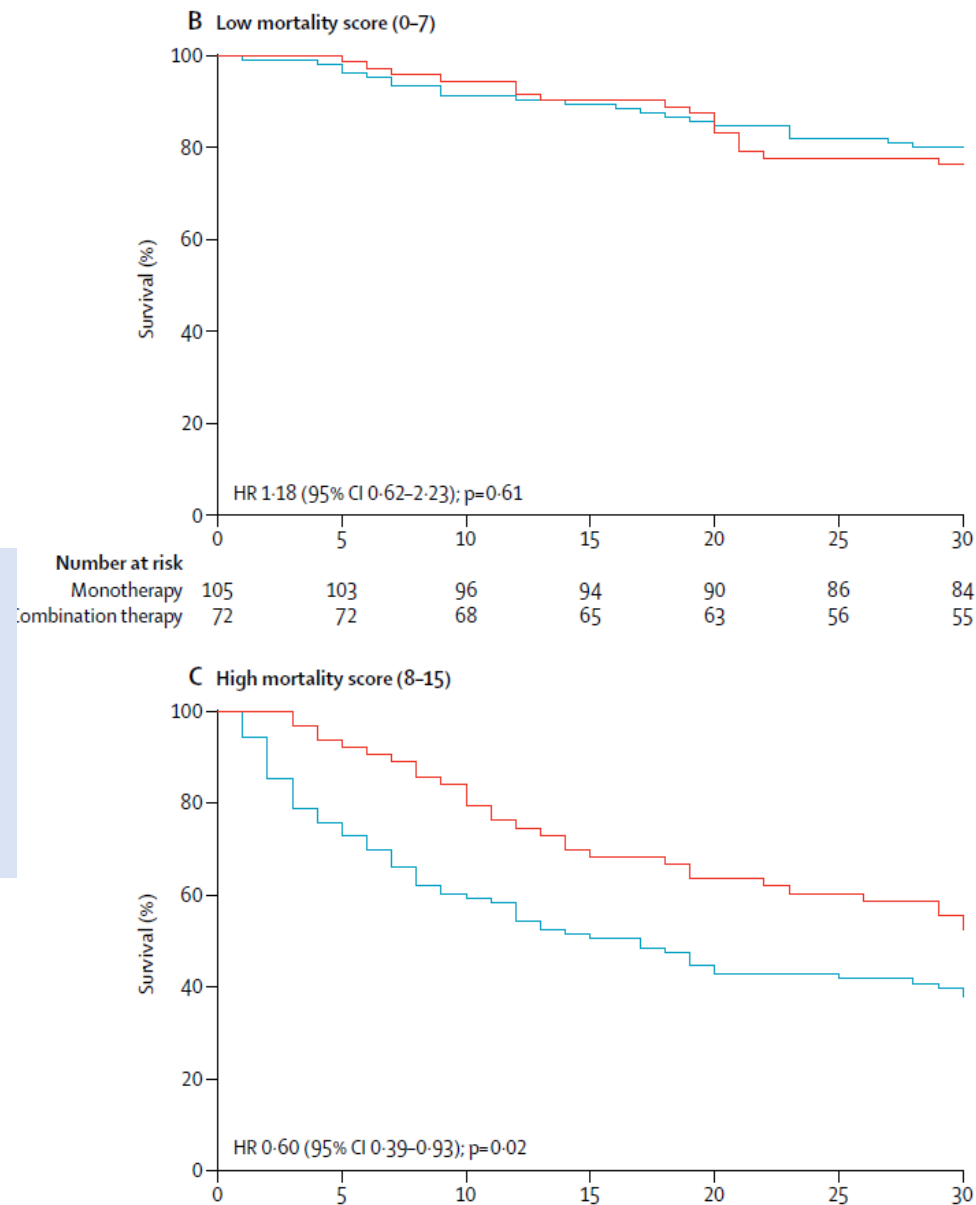
*Tumbarello M et al JAC 2015; 70: 2133*



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

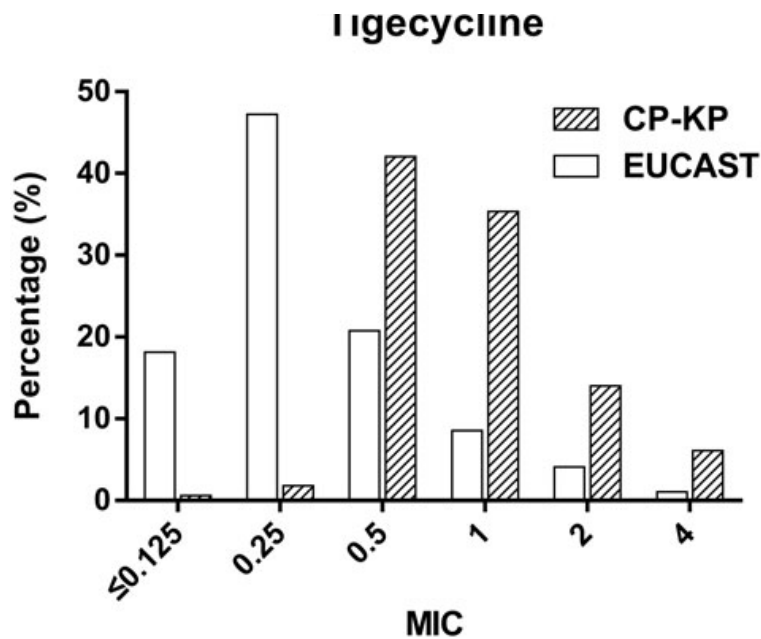
Belén Gutiérrez-Gutiérrez\*, Elena Salamanca\*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, 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])**

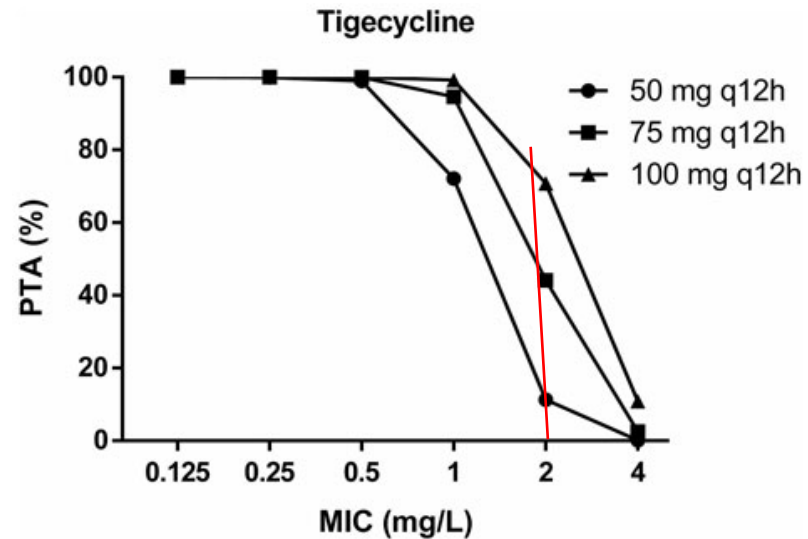


# Use of Monte Carlo simulation to evaluate the efficacy of tigecycline and minocycline for the treatment of pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

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, βακτηριαιμίες, και ενδαγγειακές λοιμώξεις και λιγότερο σε ιστικές λοιμώξεις με συνοδό βακτηριαιμία
- 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
- Fosfomicin
- Aztreonam?
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam

## Klebsiella

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

## Acinetobacter

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

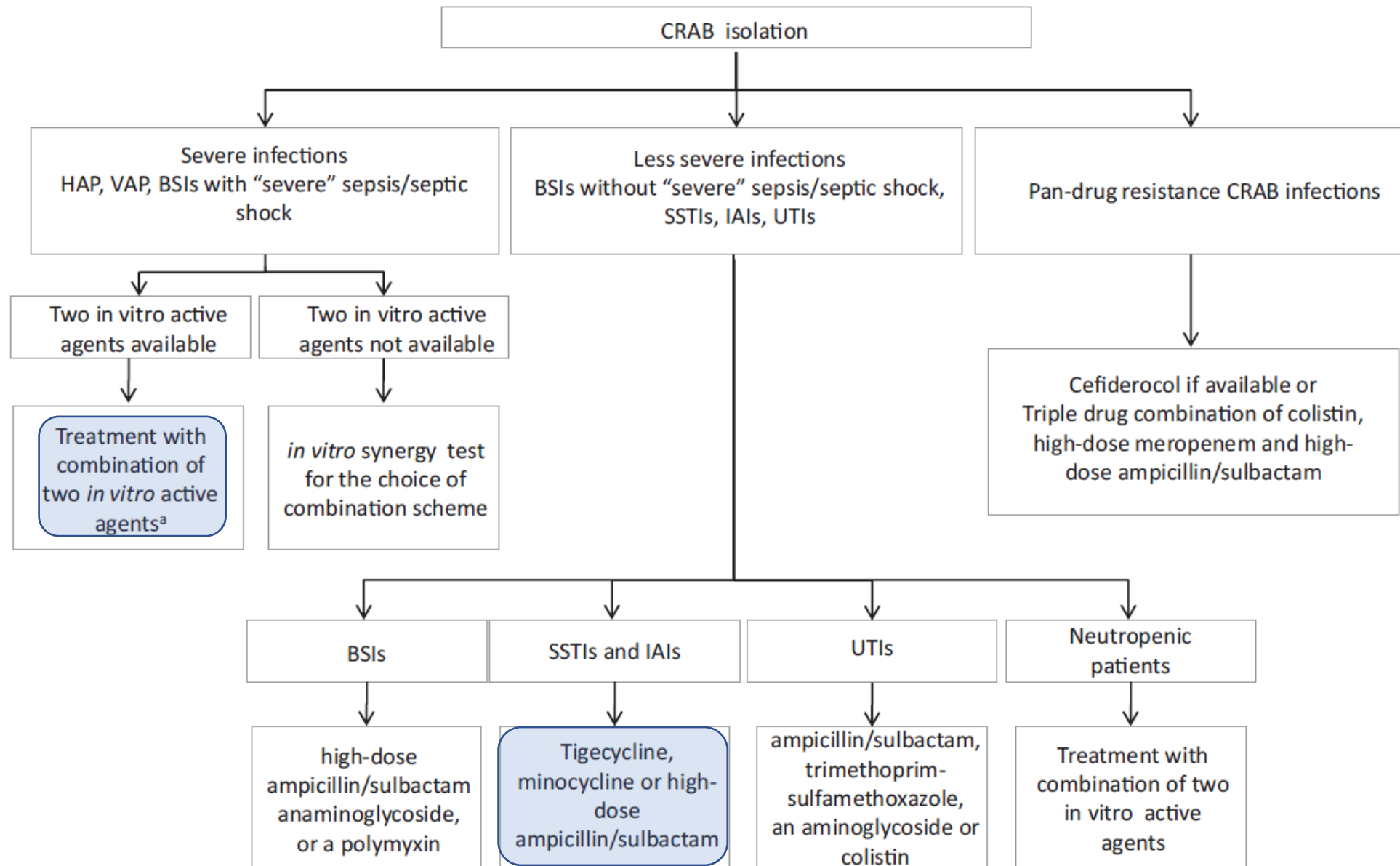
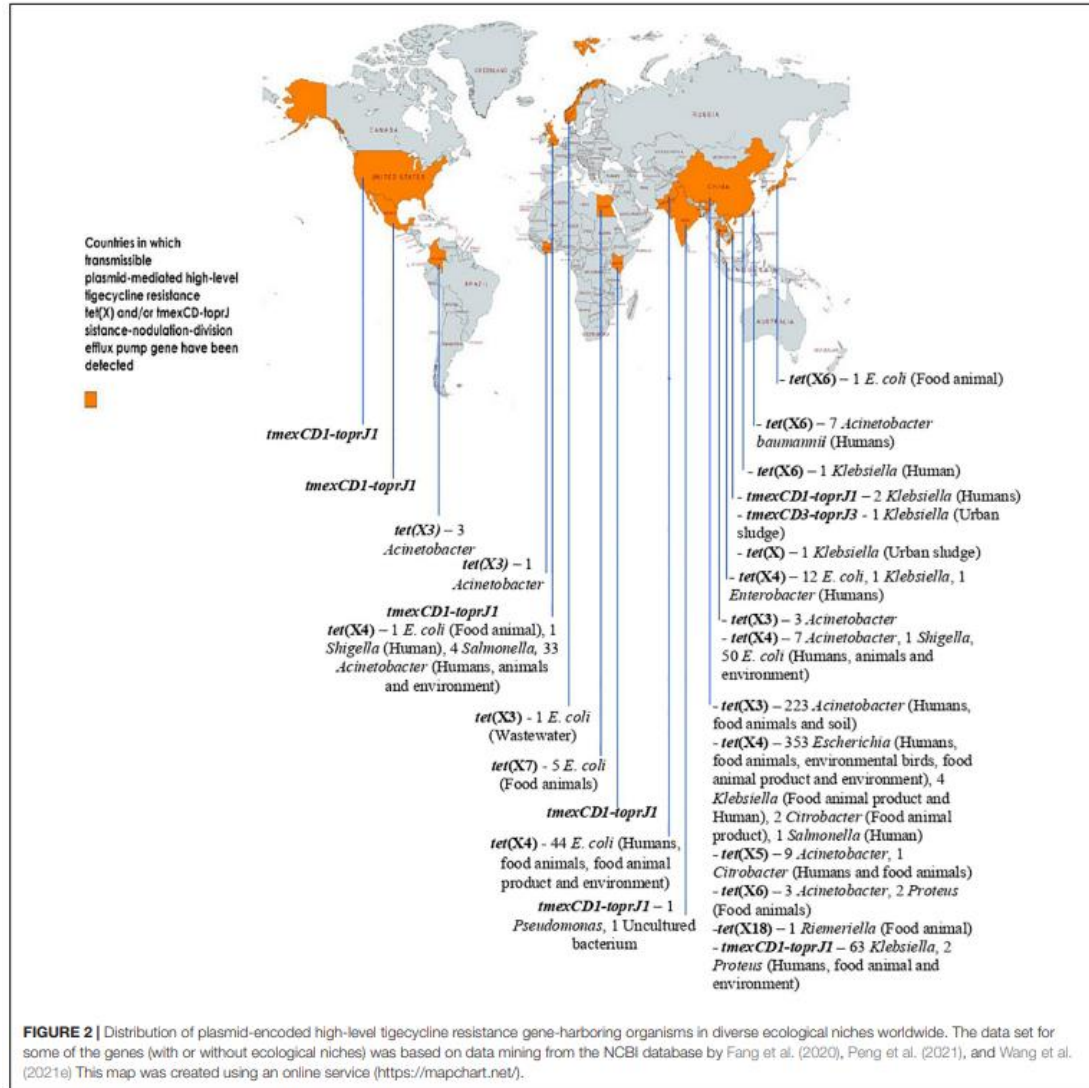


Fig. 1. Proposed therapeutic approach for carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections (CRAB). HAP, hospital-acquired pneumonia; VAP, ventilator-associated pneumonia; BSI, bloodstream infections; SSTI, skin and soft tissue infection; IA, intra-abdominal infection; UTI, urinary tract infection. <sup>a</sup> 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



## Mobile Tigecycline Resistance: An Emerging Health Catastrophe Requiring Urgent One Health Global Intervention

Madubuike Umunna Anyanwu<sup>1\*</sup>, Obichukwu Chisom Nwobi<sup>2</sup>, Charles Odilichukwu R. Okpala<sup>3\*</sup> and Ifeoma M. Ezeonu<sup>4</sup>

Πλασμίδιο *tet(X)* και *tmexCD1-toprJ* RND efflux pump

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

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

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*

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

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



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

1. Αμπικιλλίνη/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