ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΓΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

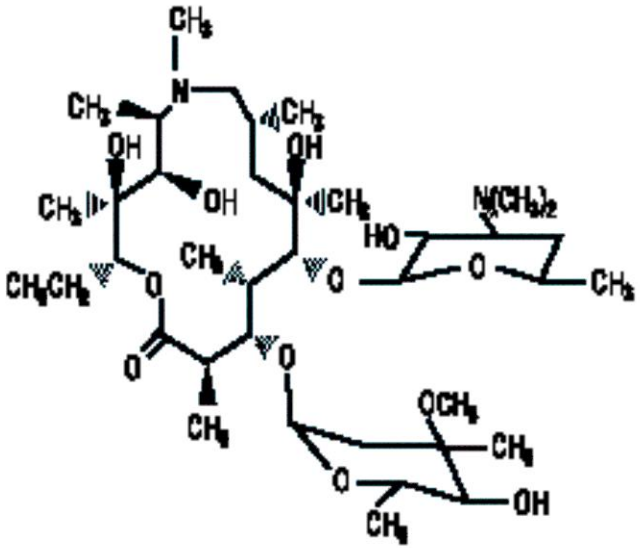
Καθηγητής Παθολογίας
Δ΄Παθολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Διευθυντής Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία»

Gastprofessor, Center for Sepsis Control and Care,
Jena University Hospital, Deutschland

Center for Sepsis Control & Care

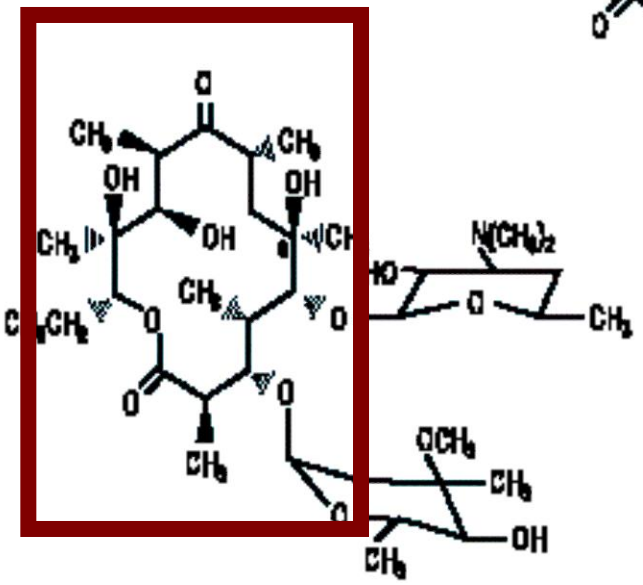
President-Elect: *European Shock Society*

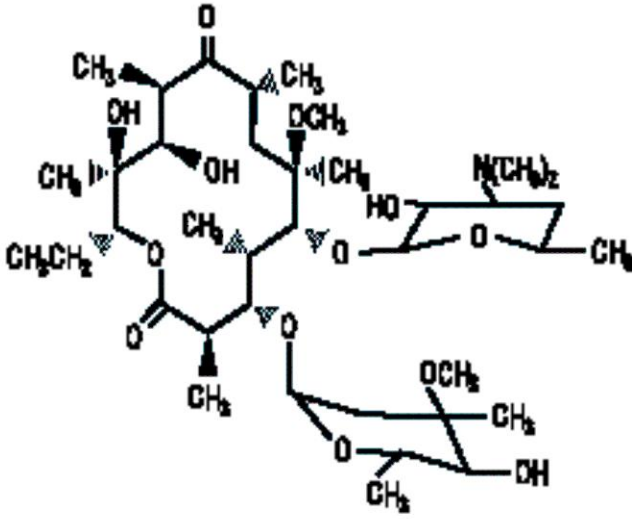
ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ



Αζιθρομυκίνη

Ερυθρομυκίνη

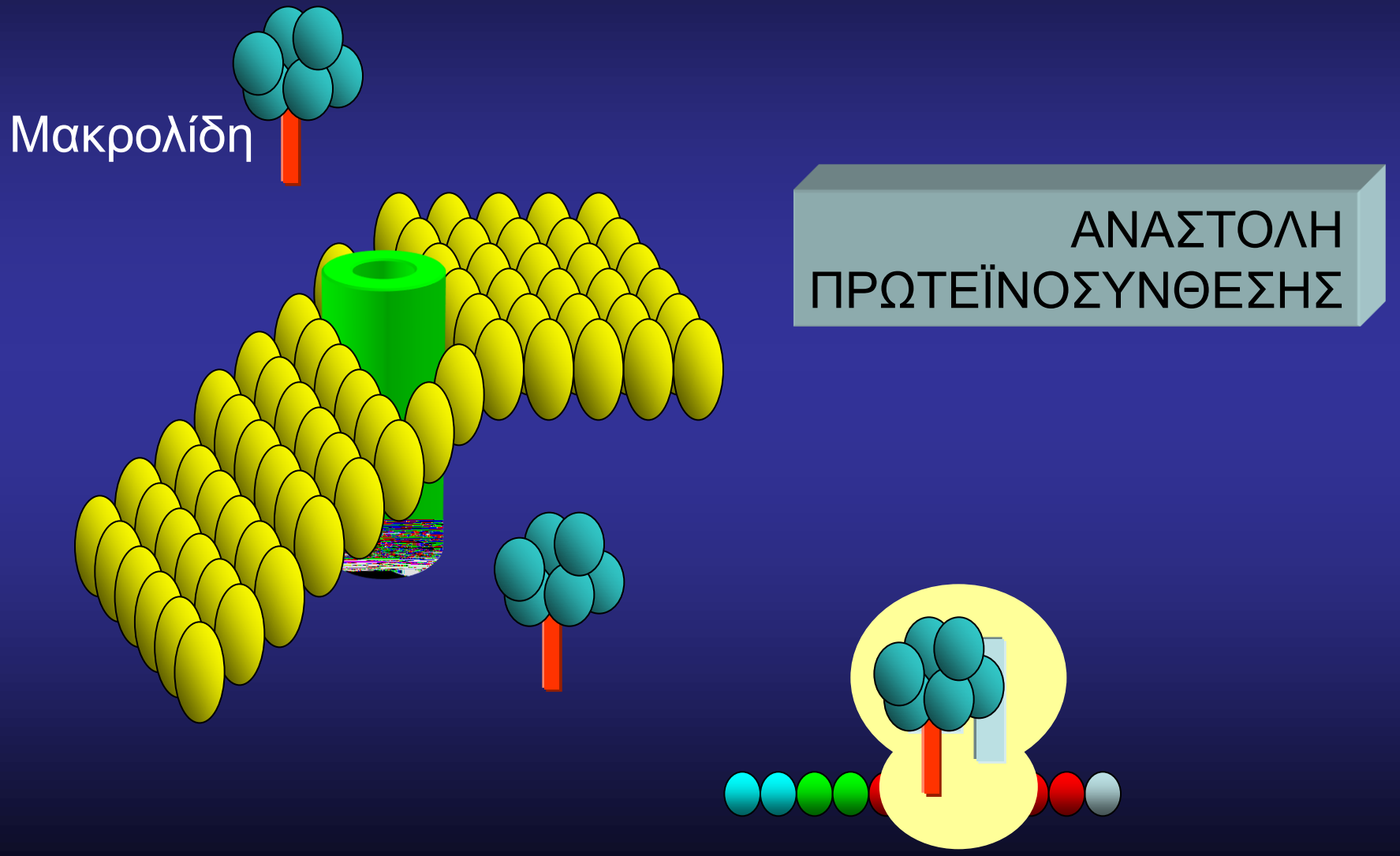




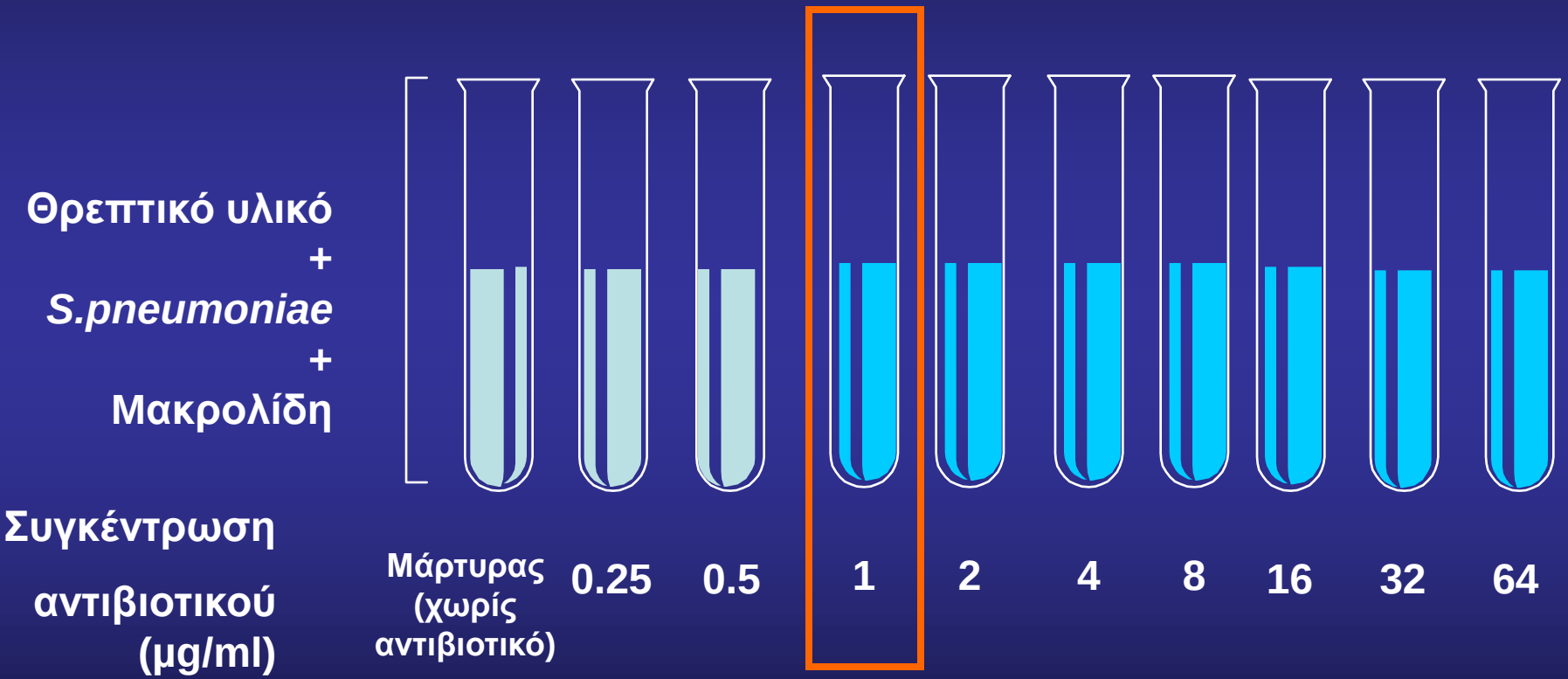
Κλαριθρομυκίνη

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ

(Jacobs MR. *Am J Med* 2004; 117: 3S)



ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ



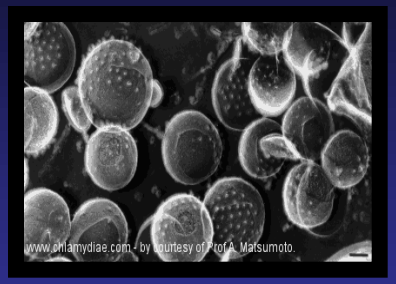
ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ (1)

	Ερυθρομυκίνη	Κλαριθρομυκίνη	Αζιθρομυκίνη
S.pyogenes	↑	↑↑	↑
S.agalactiæ	↑	↑↑	↑
S.pneumoniæ			
PenS	↑	↑↑	↑
PenI	-	-↑	-
PenR	-	-	-
MSSA	↑	↑↑	-
MRSA	-	-	-

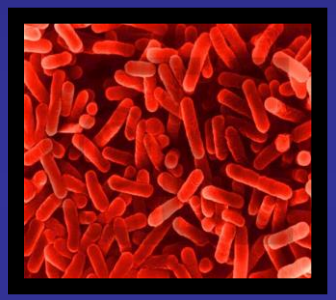
ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ (2)

	Ερυθρομυκίνη	Κλαριθρομυκίνη	Αζιθρομυκίνη
H.influenzæ	-	↑	-
M.catarrhalis	↑	↑	↑↑
L.pneumophila	-↑	↑↑	↑
N.gonorrhoeæ	↑	↑↑	↑
C.pneumoniæ	↑↑	↑↑	↑
M.pneumoniæ	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
C.trachomatis	↑↑	↑↑↑	↑↑
H.pylori	-	↑↑	-
MAC	-	↑↑	↑↑

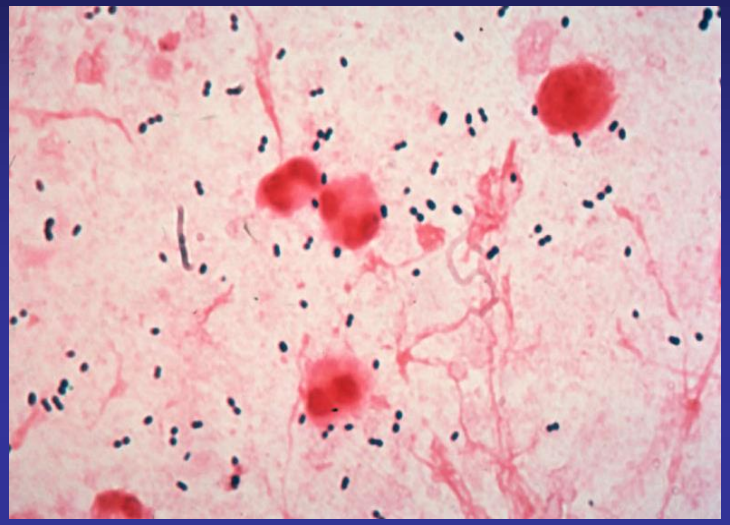
ΣΥΝΗΘΩΣ!!!



Chlamydophila pneumoniae



Legionella pneumophila



Streptococcus pneumoniae

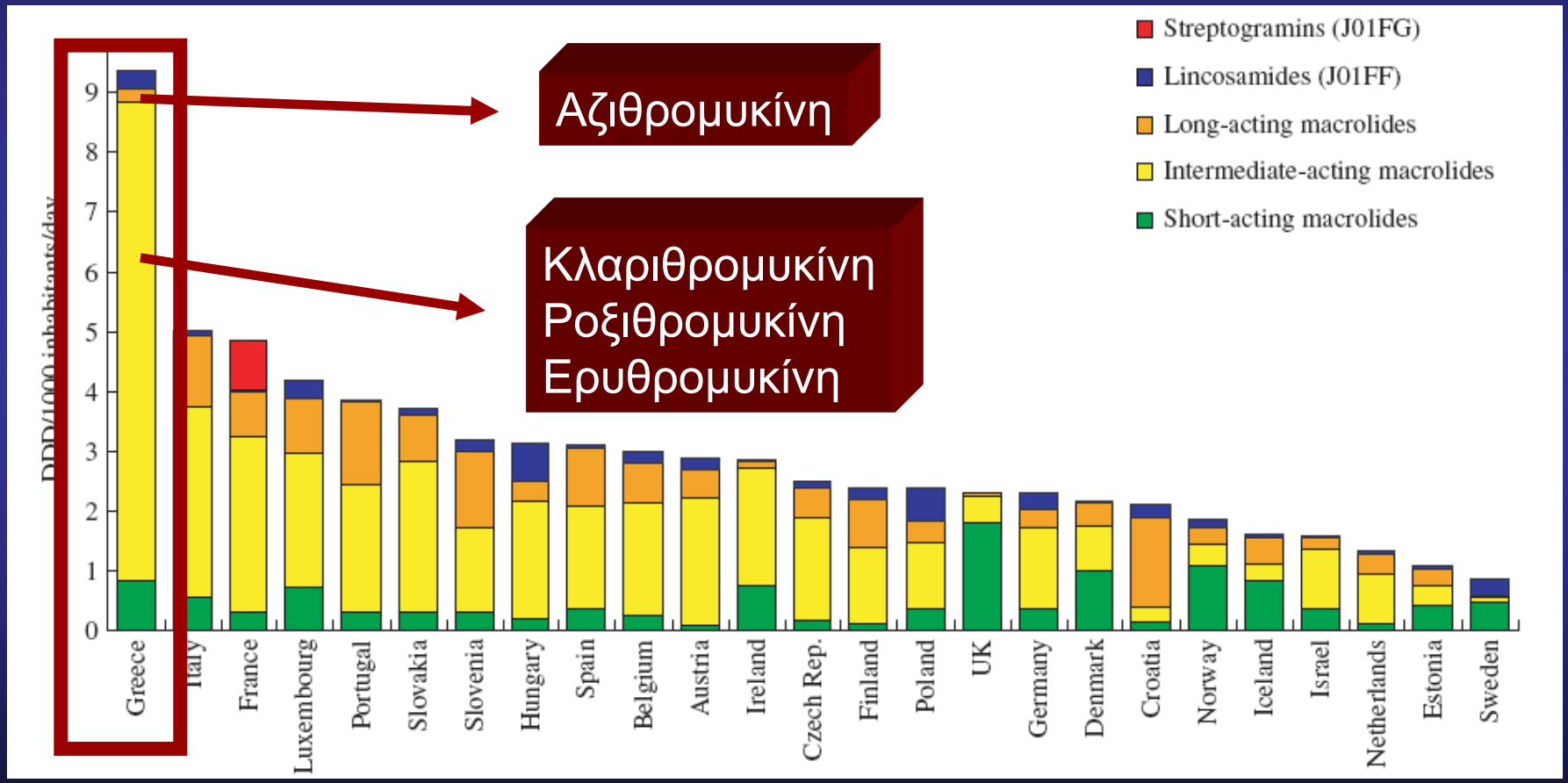
Mycoplasma pneumoniae

ΑΤΥΠΑ

(ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΙ Β-ΛΑΚΤΑΜΕΣ)

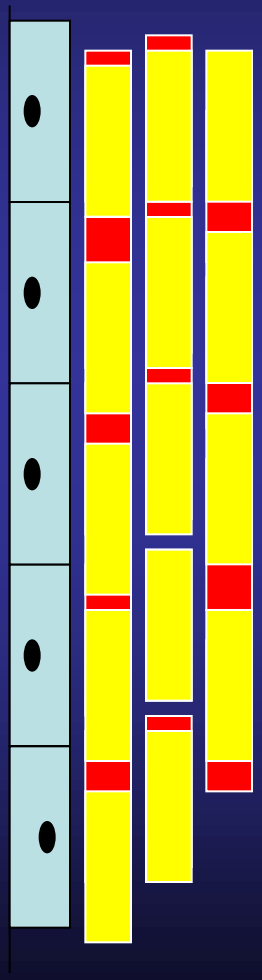
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ ΣΕ 25 ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΧΩΡΕΣ: 2003

(Coenen S, et al. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 418)



ΠΩΣ ΕΝΑ ΒΑΚΤΗΡΙΟ ΓΙΝΕΤΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ;

ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΣ



ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΣ ΜΙΚΡΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ

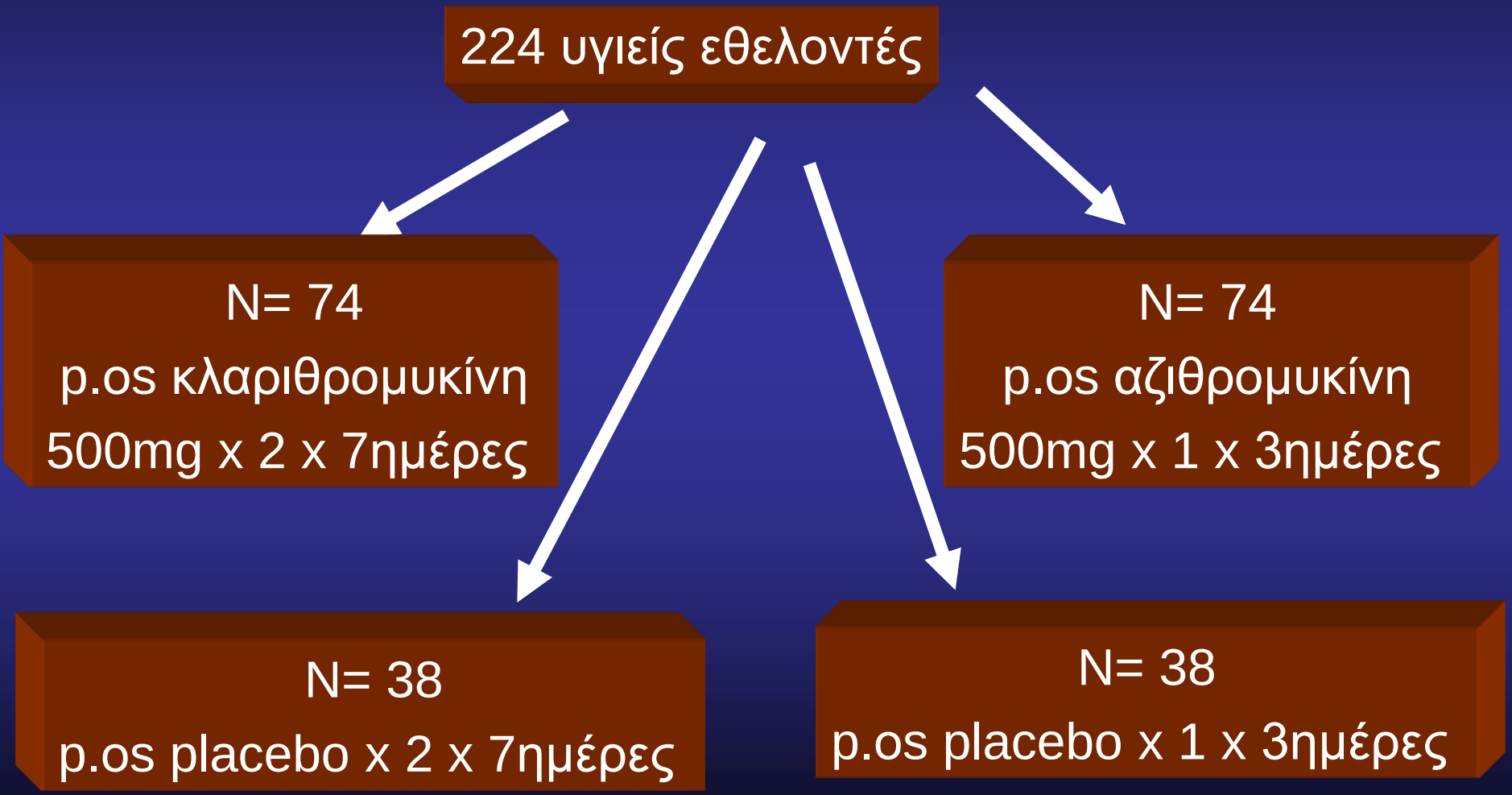
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΤΗΣ ΙΔΙΑΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΕΧΟΥΝ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ;

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ

ΜΙΑ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

(Malhotra-Kumar S, et al. *Lancet* 2007; 369: 482)



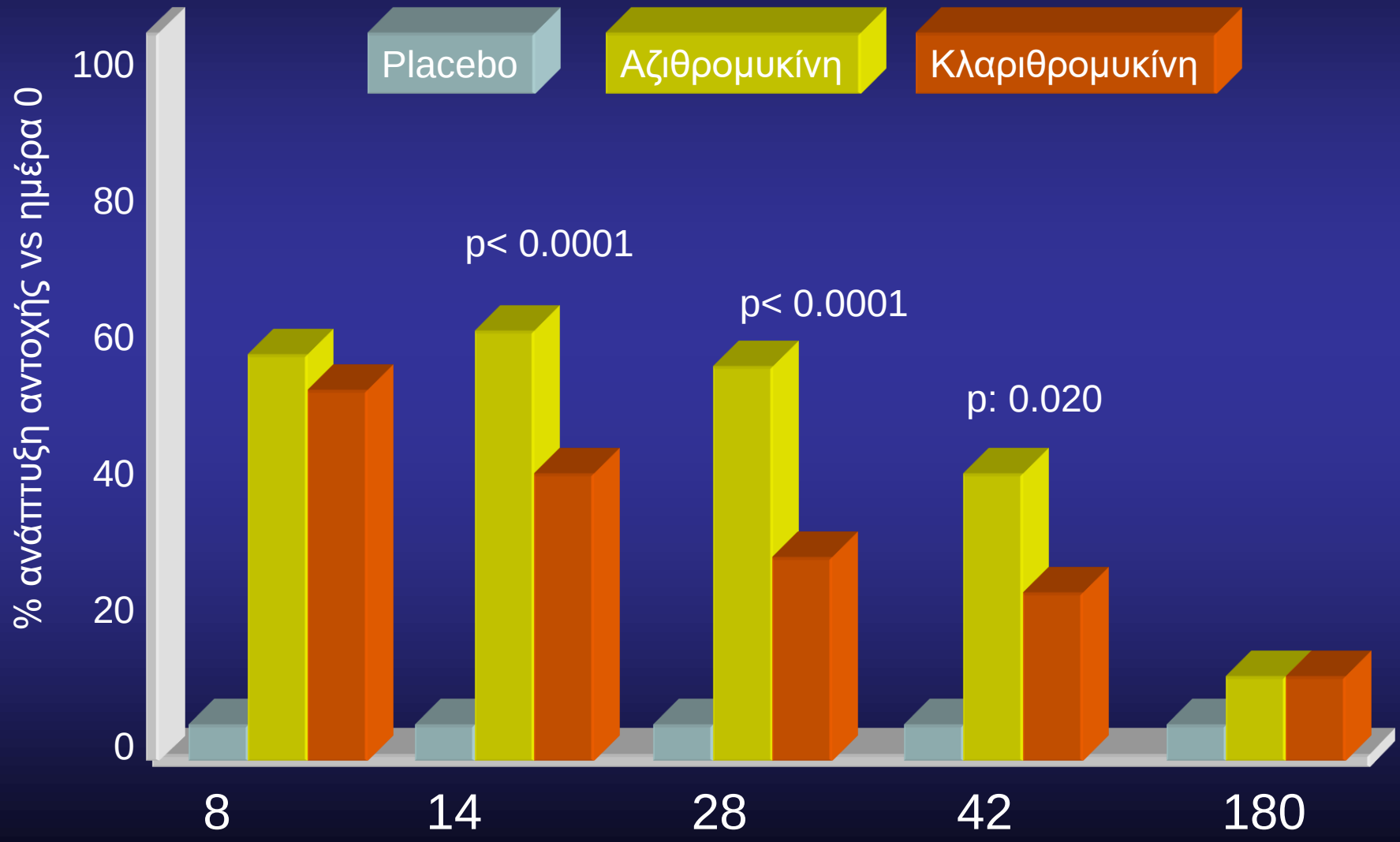
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

(Malhotra-Kumar S, et al. *Lancet* 2007; 369: 482)

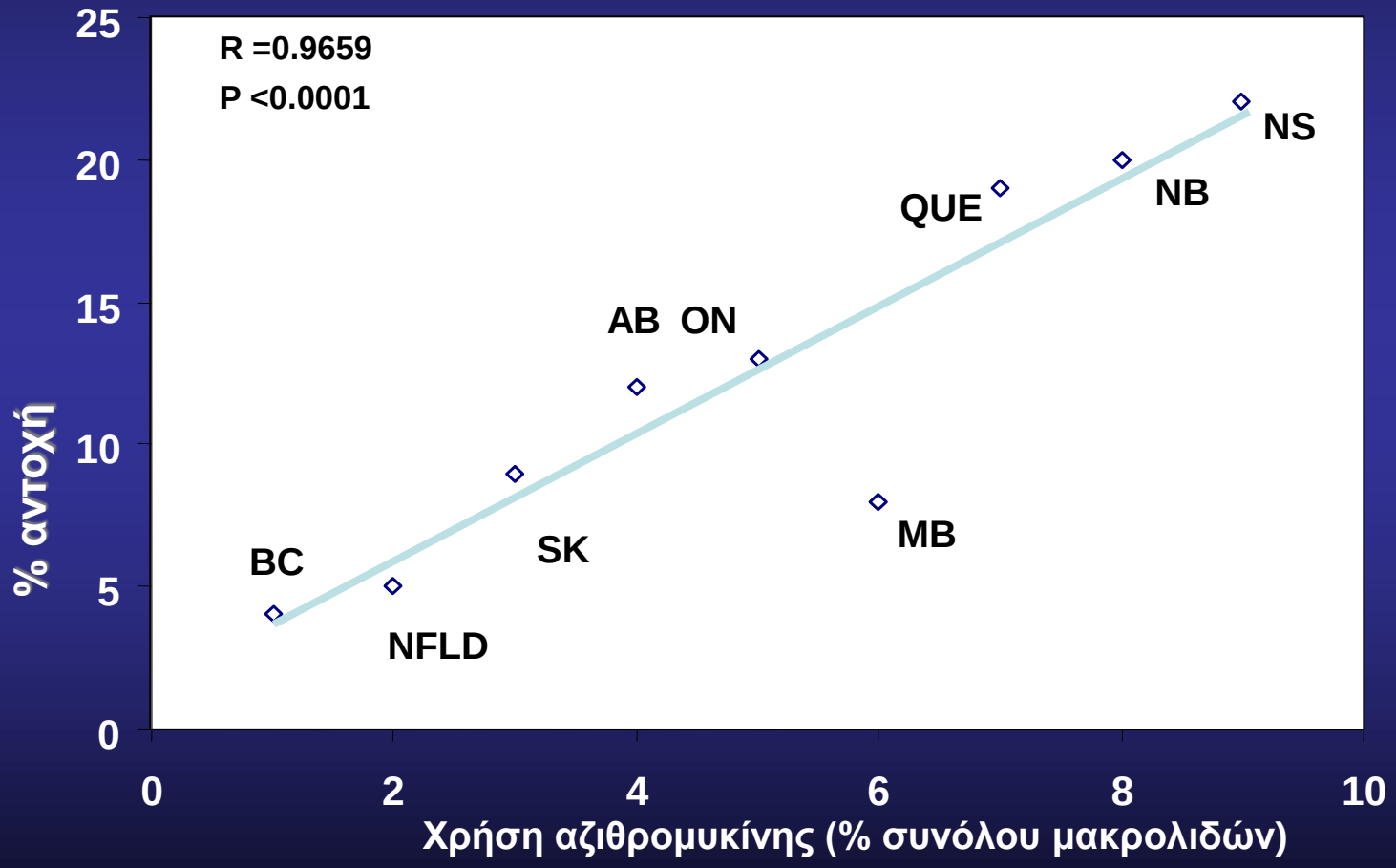
- Καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος
- Ποσοστό ανάπτυξης αντοχής στρεπτοκόκκων

ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ VS ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ

(Malhotra-Kumar S, et al. *Lancet* 2007; 369: 482)



ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΤΟΧΗΣ-ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ



Halpern MT, et al. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 748.

ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ *S.PNEUMONIAE* ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Ιανουάριος-Μάρτιος 2000

- 460 απομονώσεις από ρινική φορεία
- 20.2% αντοχή στις μακρολίδες

Volonakis K, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 297

Ιανουάριος-Μάρτιος 2003

- 485 απομονώσεις από ρινική φορεία
- 30.3% αντοχή στις μακρολίδες
- 26.9% σε ενήλικες με πνευμονιοκοκκική πνευμονία

Poulakou G, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 87

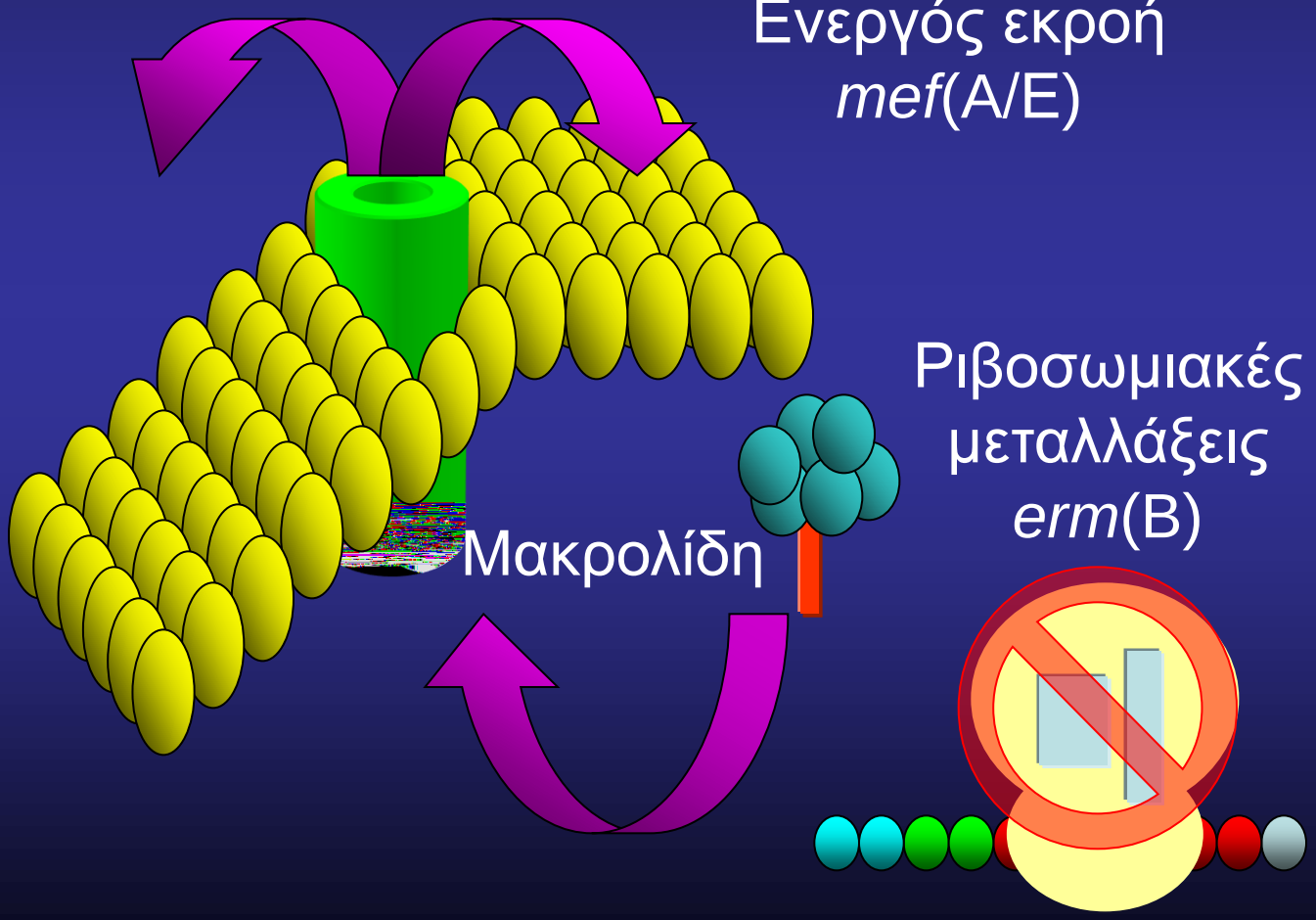
ΚΥΡΙΟΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

- Κατανάλωση μακρολιδών <6 μήνες (ΣΚ: 2.7, p: 0.0004)
- Κατανάλωση αζιθρομυκίνης
- Ιστορικό ΧΑΠ (ΣΚ: 2.0, p: 0.017)

Daneman N, et al. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 342
Iannini PB, et al. *J Chemother* 2007; 19: 536
Metlay JP, et al. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1223

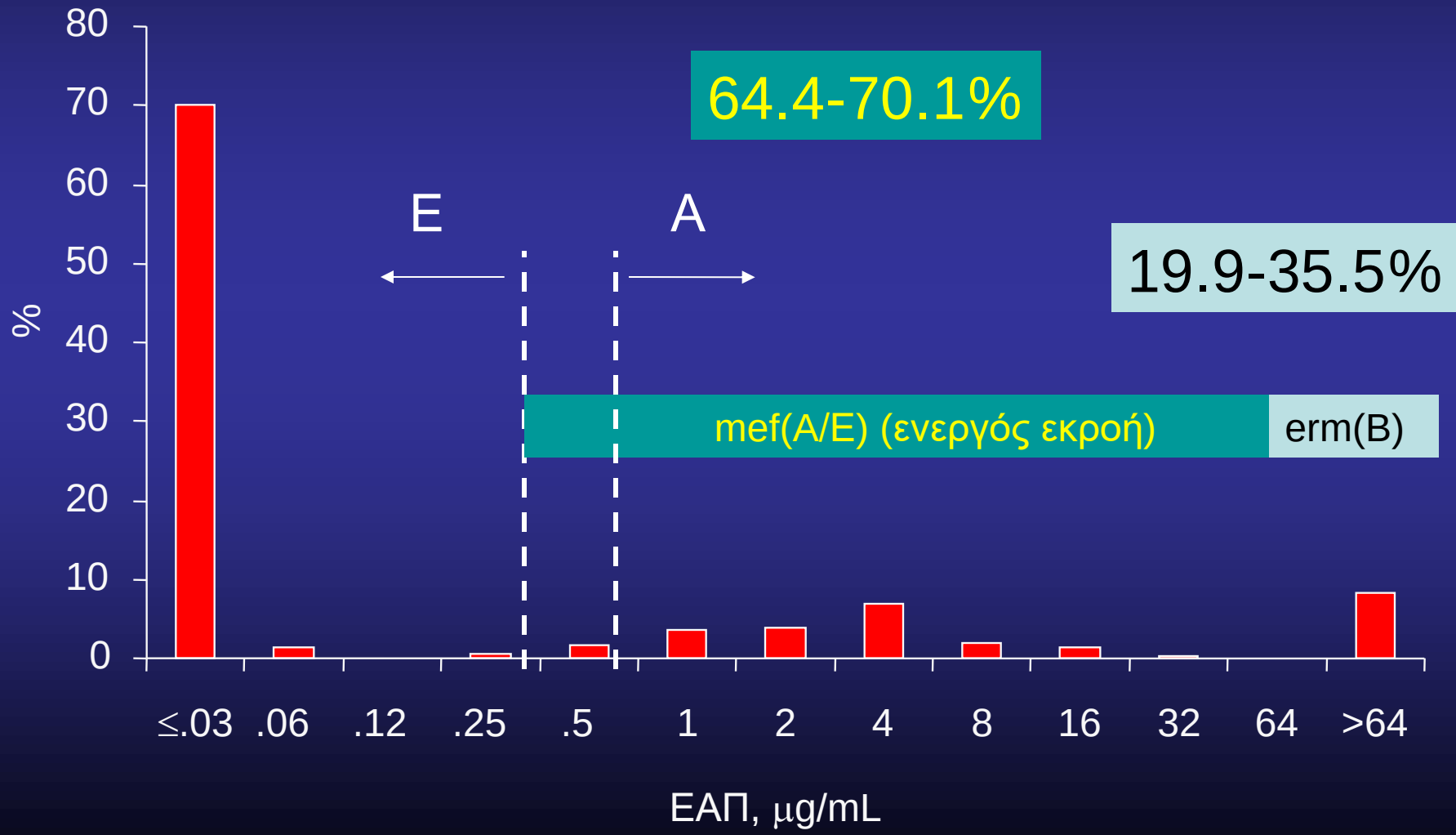
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

(Jacobs MR. *Am J Med* 2004; 117: 3S)



Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

(Daikos GL, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 393
Souli M, et al. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 70)



ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

	Ερυθρομυκίνη	Κλαριθρομυκίνη	Αζιθρομυκίνη
Βιοδιαθεσιμότητα	25%	55%	37%
C_{max} (mg/l)	2	2.4	0.4
$t_{1/2}$ (h)	2	4.9	40
Ιστός/πλάσμα		2-20	100

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

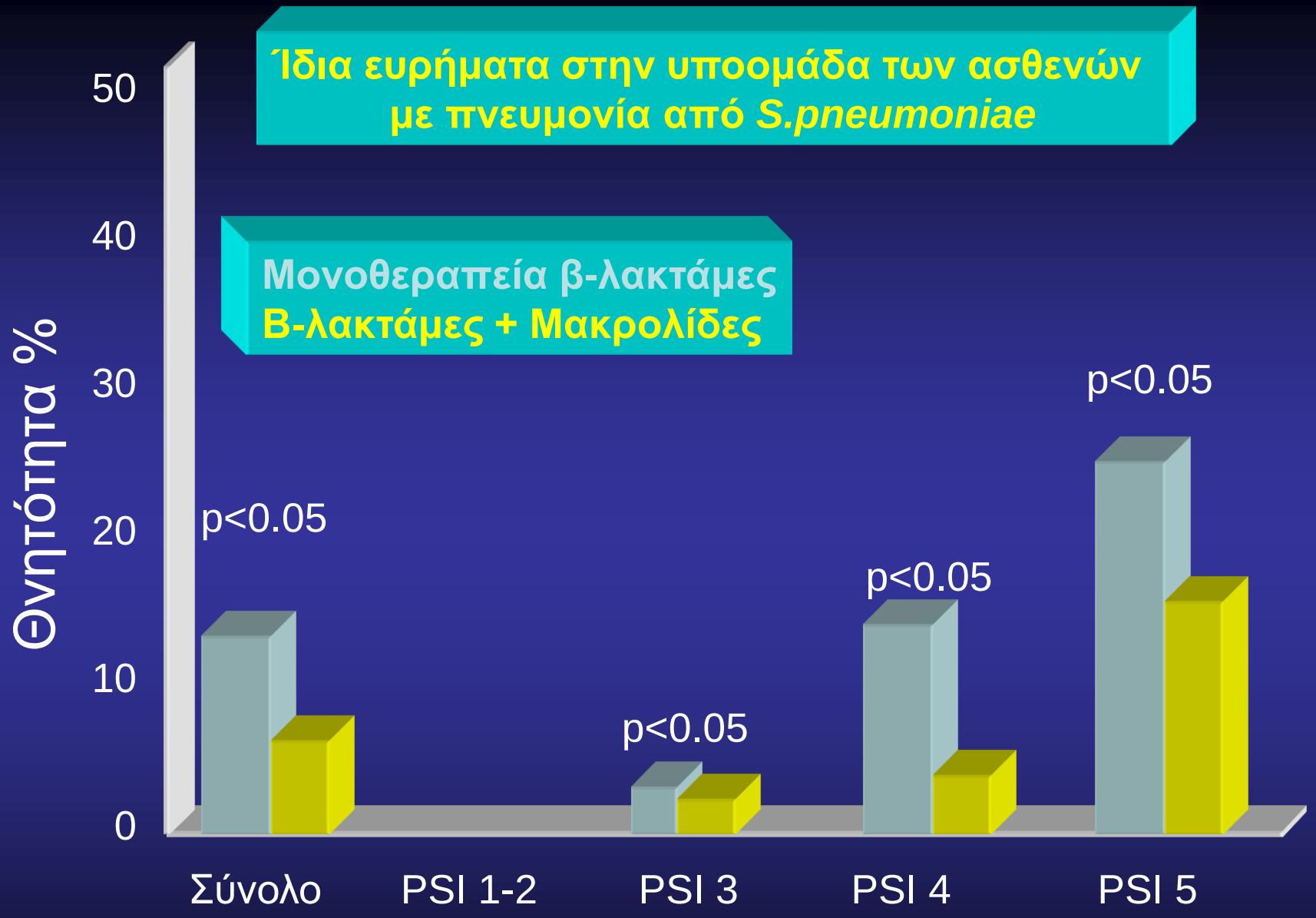
- Ερυθρομυκίνη: per os 500mg x 4,
  iv 1g x 3
- Κλαριθρομυκίνη: per os 500mg x 2
- Αζιθρομυκίνη: per os 500mg x 1/3ημ.
- SOS Ηπατικός μεταβολισμός

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Μεταλλική γεύση στο στόμα 2.6%
- Διάρροια 3.6%
- Ναυτία 2.6%
- Κοιλιακό άλγος 2.5%
- Κεφαλαλγία-ίλιγγος 1.3%
- Ηπατοτοξικότητα 1.5%

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Στρεπτοκοκκική κυνάγχη (αλλεργία στις β-λακτάμες)
- LRTIs
- STDs
- Αγωγή εκρίζωσης για *H.pylori* (κλαριθρομυκίνη)
- Νόσος Lyme
- Χημειοπροφύλαξη για MAC και τοξοπλάσμωση



García-Vásquez E, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 190

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

β-λακτάμη + μακρολίδη (v= 238) >>> β-λακτάμη (v= 171)

↓ΣΚ θανάτου*
2.5 φορές (p: 0.03)

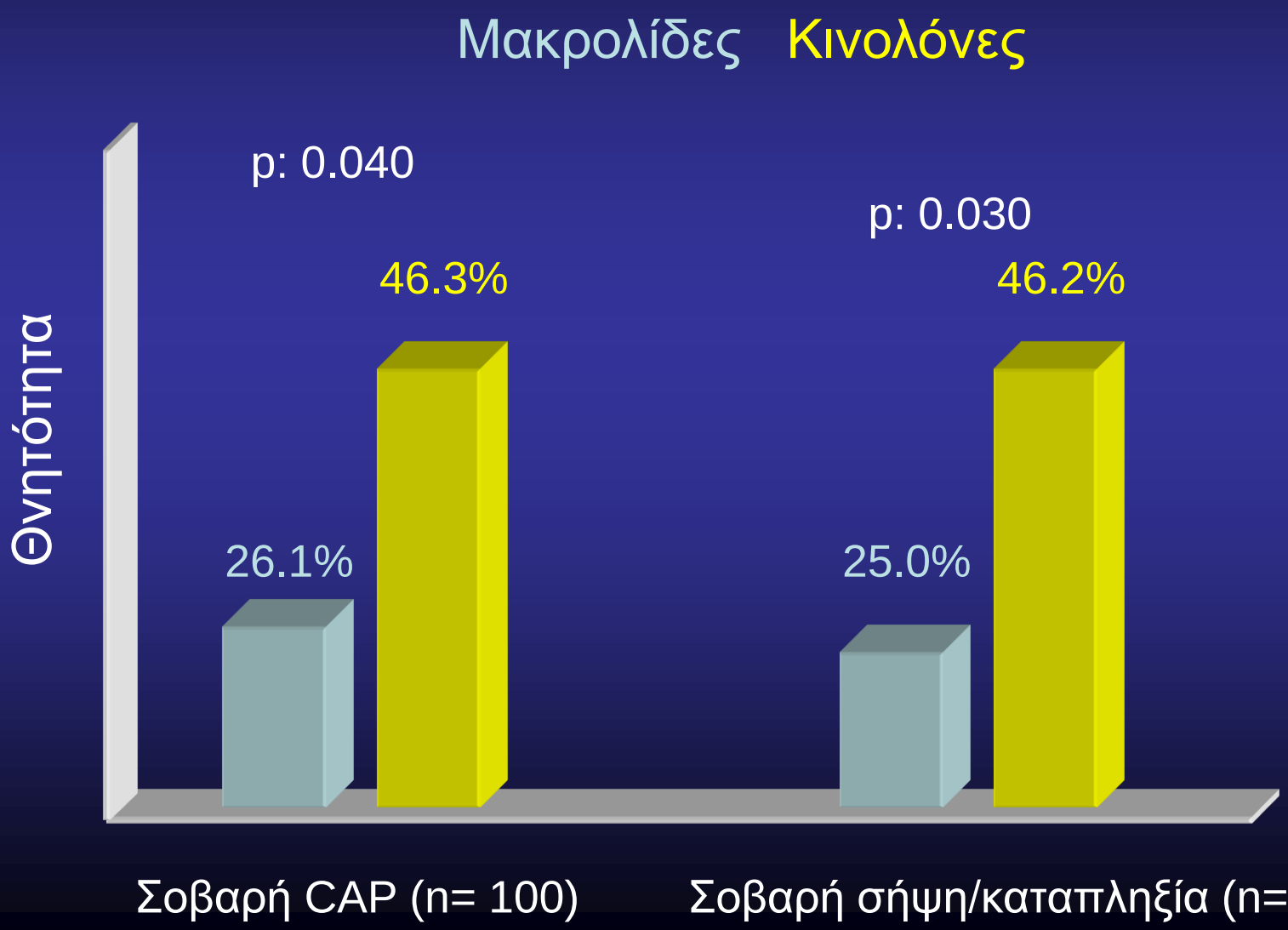
β-λακτάμη + μακρολίδη >>> Λεβοφλοξασίνη /μοξιφλοξασίνη

↓ΣΚ θανάτου**
2.94 φορές (p: 0.034)
2209 ασθενείς συνολικά

*Martínez JA, et al. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389
**Matersky ML, et al. *Chest* 2007; 131: 466

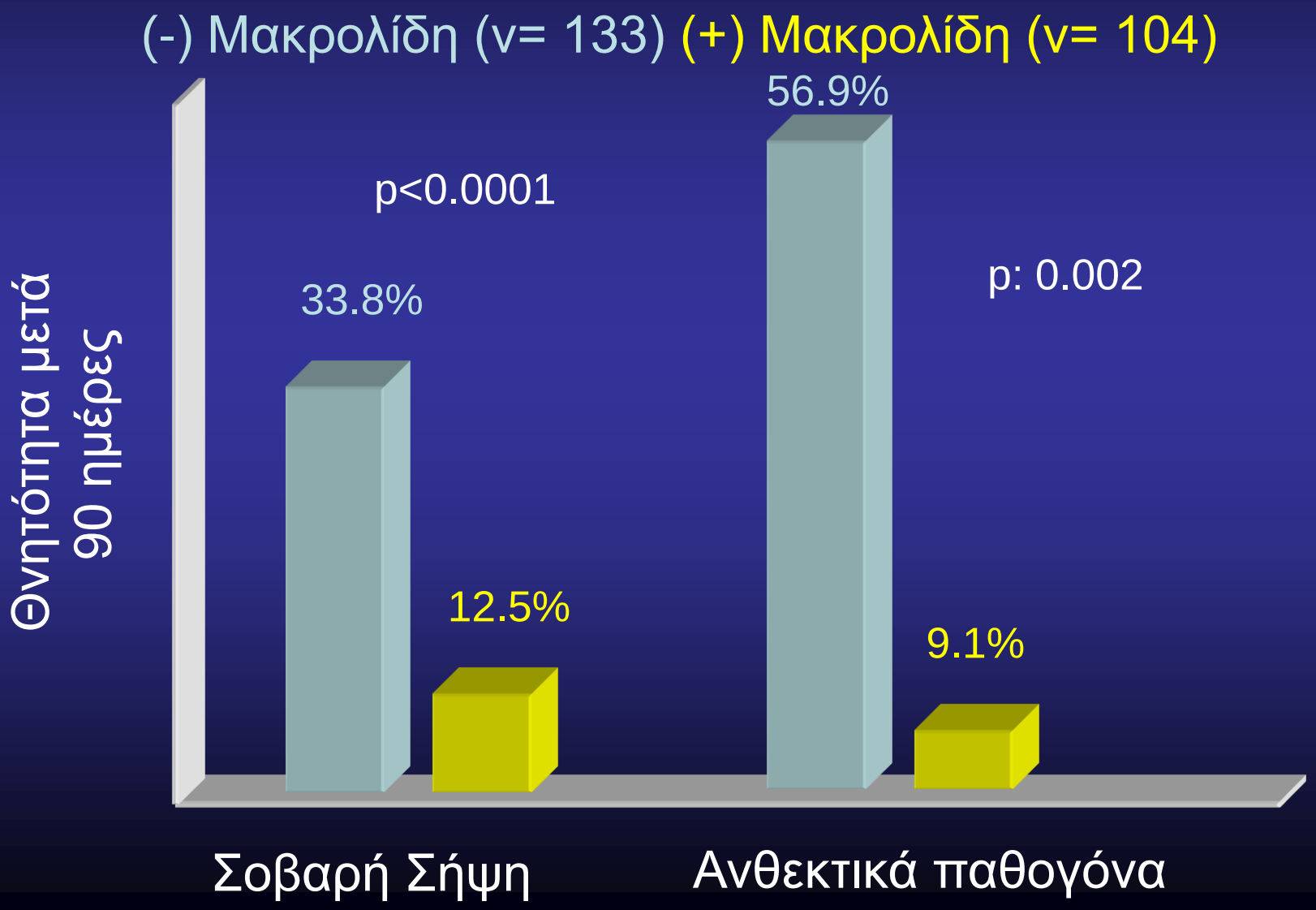
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ 2007 IDSA/ATS ΟΔΗΓΙΕΣ

(Martin-Loeches I, et al. *Intensive Care Med* 2010; 36: 612)



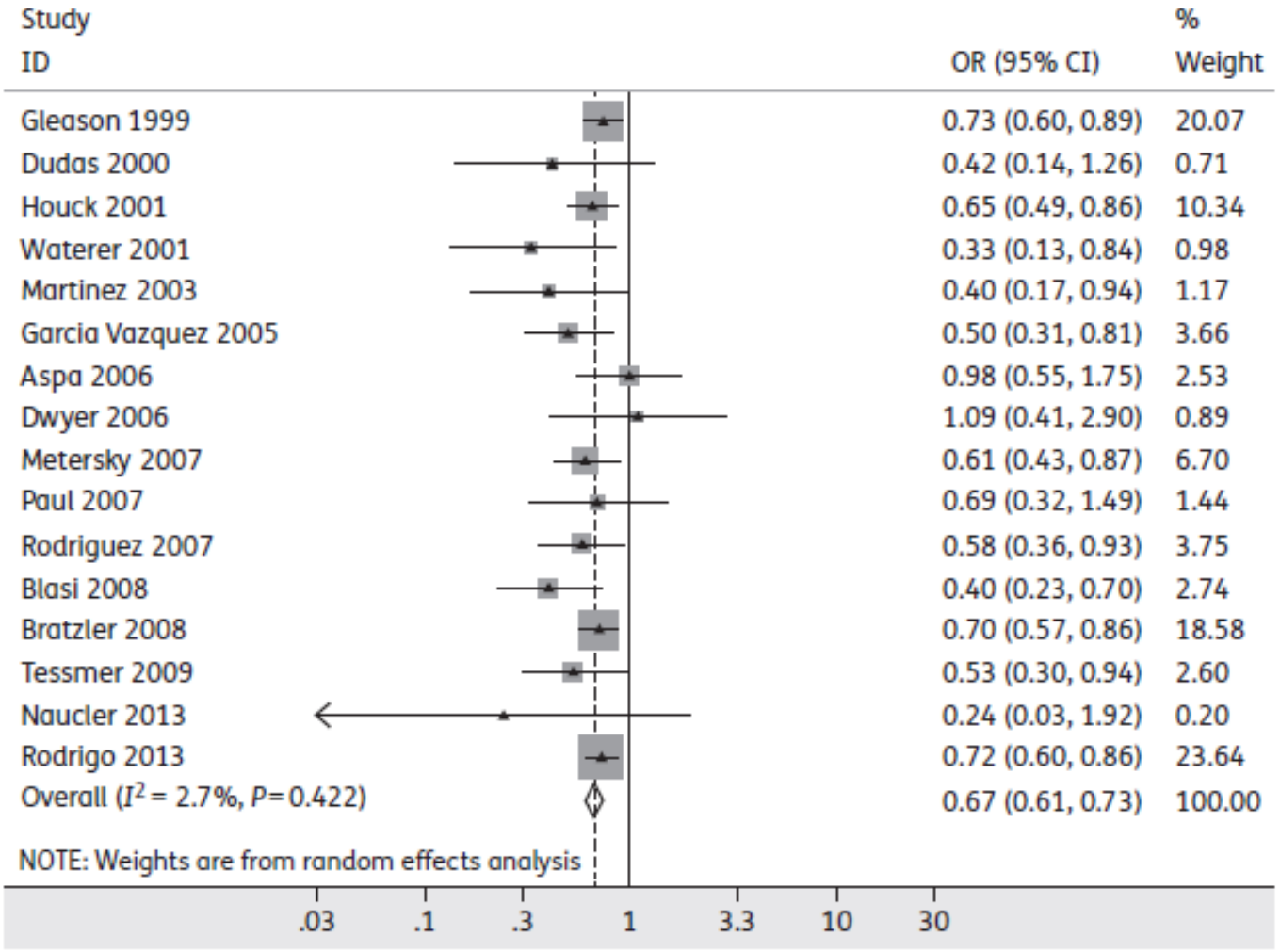
ΒΑΡΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

(Restrepo MI, et al. *Eur Resp J* 2009; 33: 153)



ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ 16 ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

(Nie W, et al. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1441)



Η ΜΟΝΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

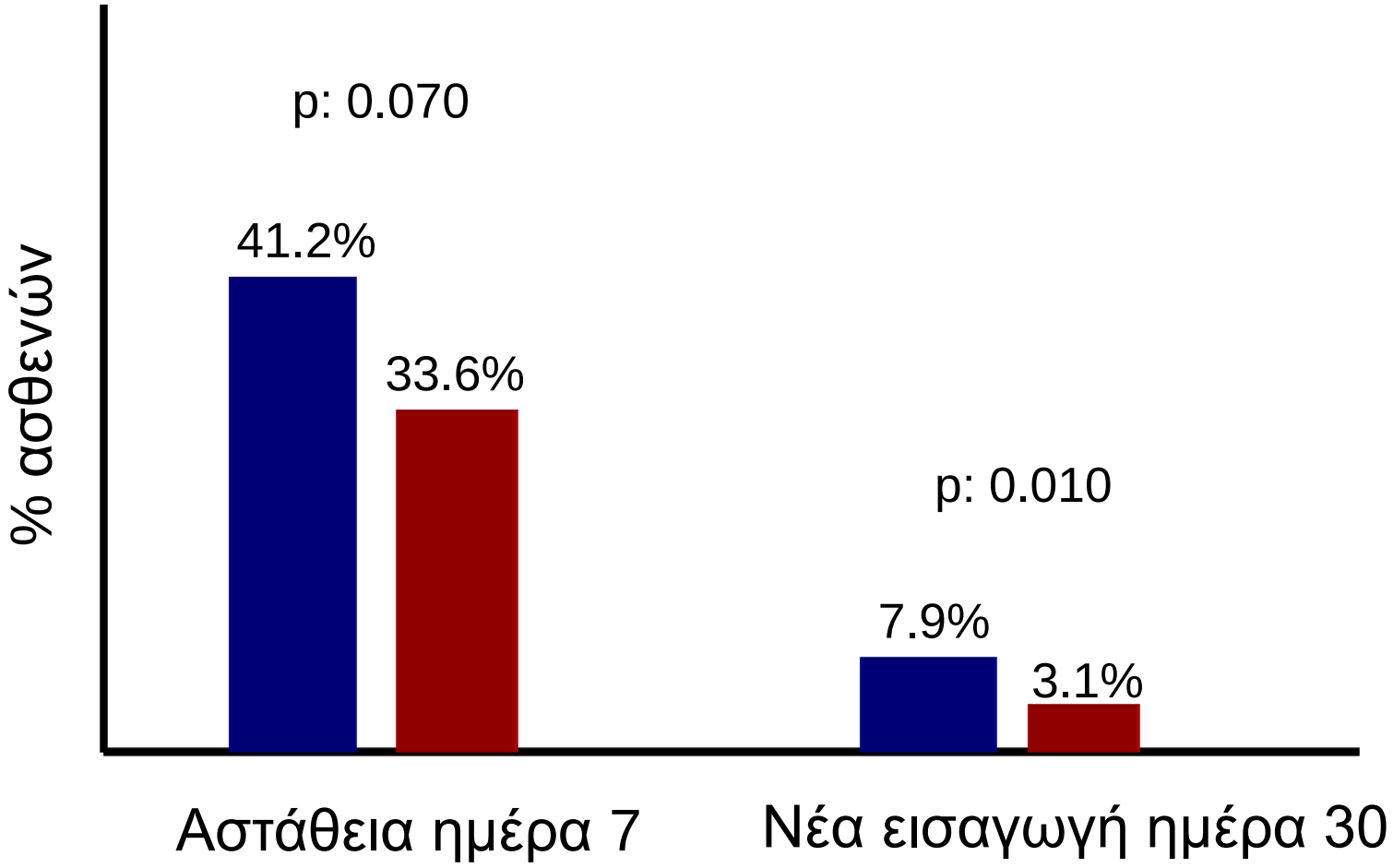
(Garin N, et al. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1894)

- Πνευμονία της κοινότητας
- Κεφουροξίμη ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό
- Κλαριθρομυκίνη 500mg x 2 iv ή από του στόματος
- Εικονικό + β-lactam / κλαριθρομυκίνη + β-lactam
- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: απουσία κλινικής σταθερότητας την ημέρα 7
- Υπολογισμός ισχύος για μη-κατωτερότητα

Η ΩΦΕΛΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΘΗΚΗ ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ

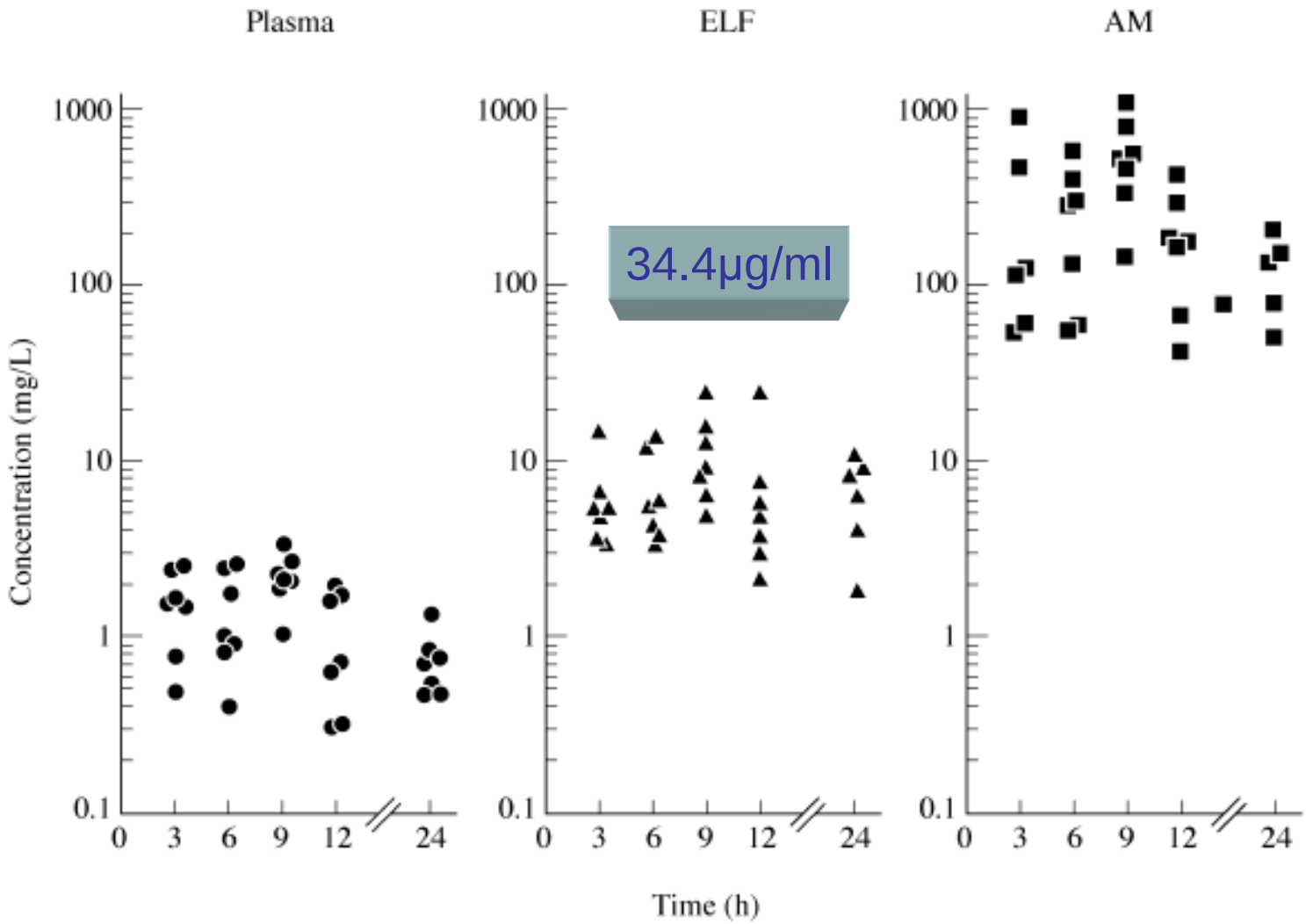
(Garin N, et al. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1894)

Μονιθεραπεία (v= 291) Συνδυασμός (v= 289)



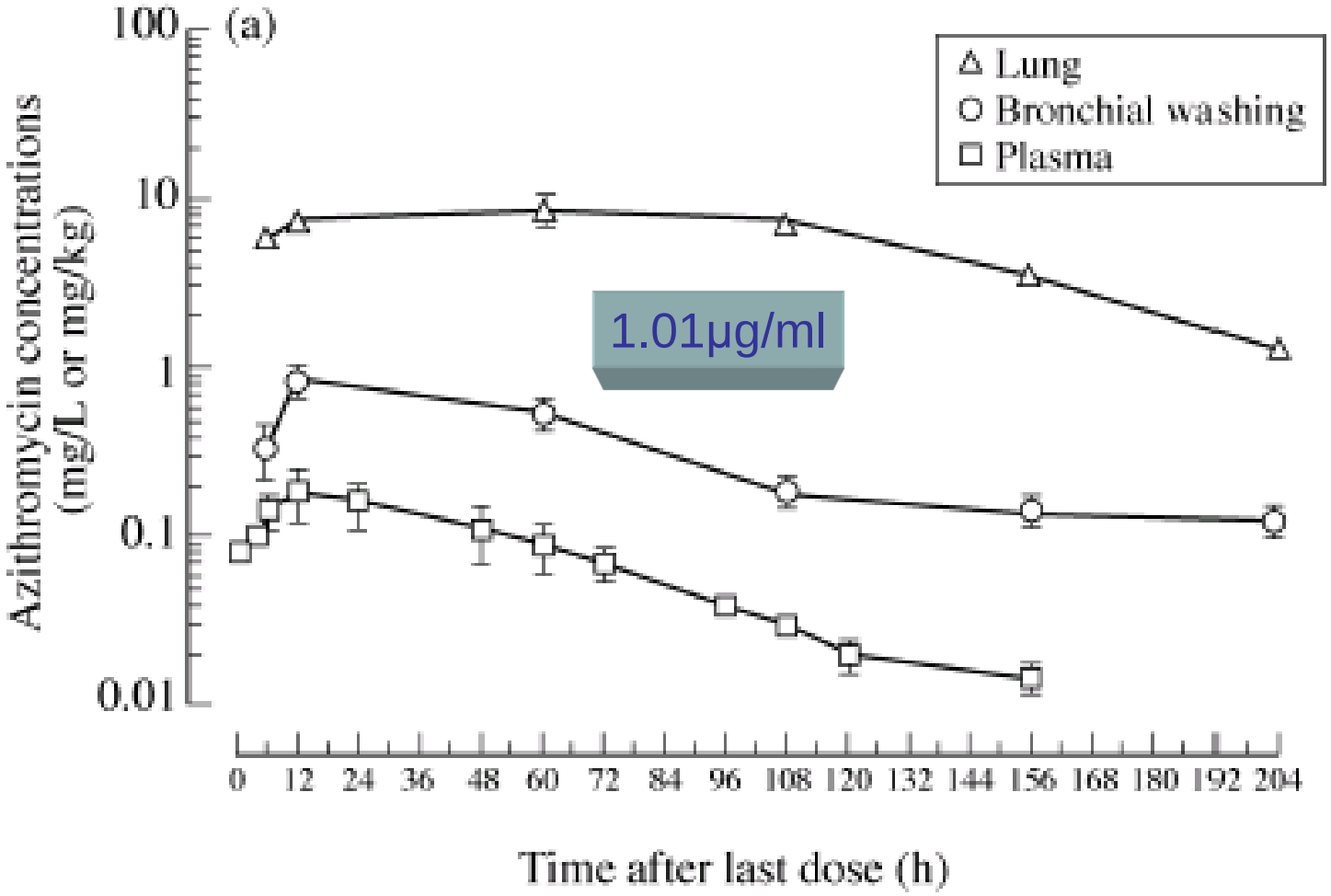
PER OS ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΙΣΤΟ

(Gotfried MH et al. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 450)



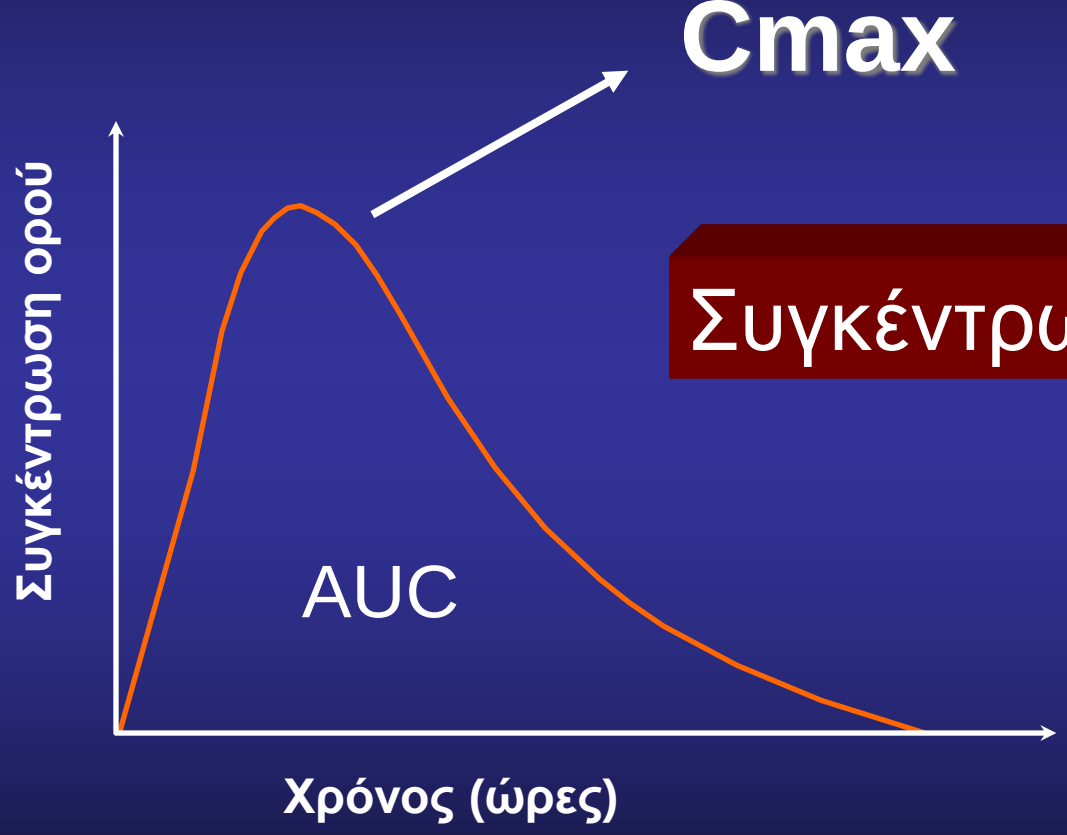
PER OS ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΙΣΤΟ

(Danesi R et al. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 939)



ΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΣΤΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

(Roberts & Lipman. *Crit Care Med* 2009; 37: 840)



Συγκέντρωση ιστού/ΕΑΠ

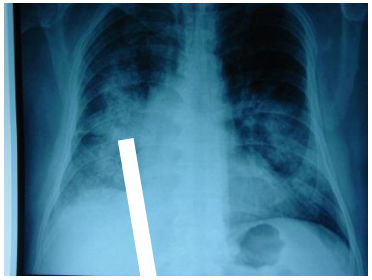
AUC/ΕΑΠ
>30 αζιθρομυκίνη
>40 κλαριθρομυκίνη

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ/ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ ΕΠΙ ΤΟΥ *S. pneumoniae*

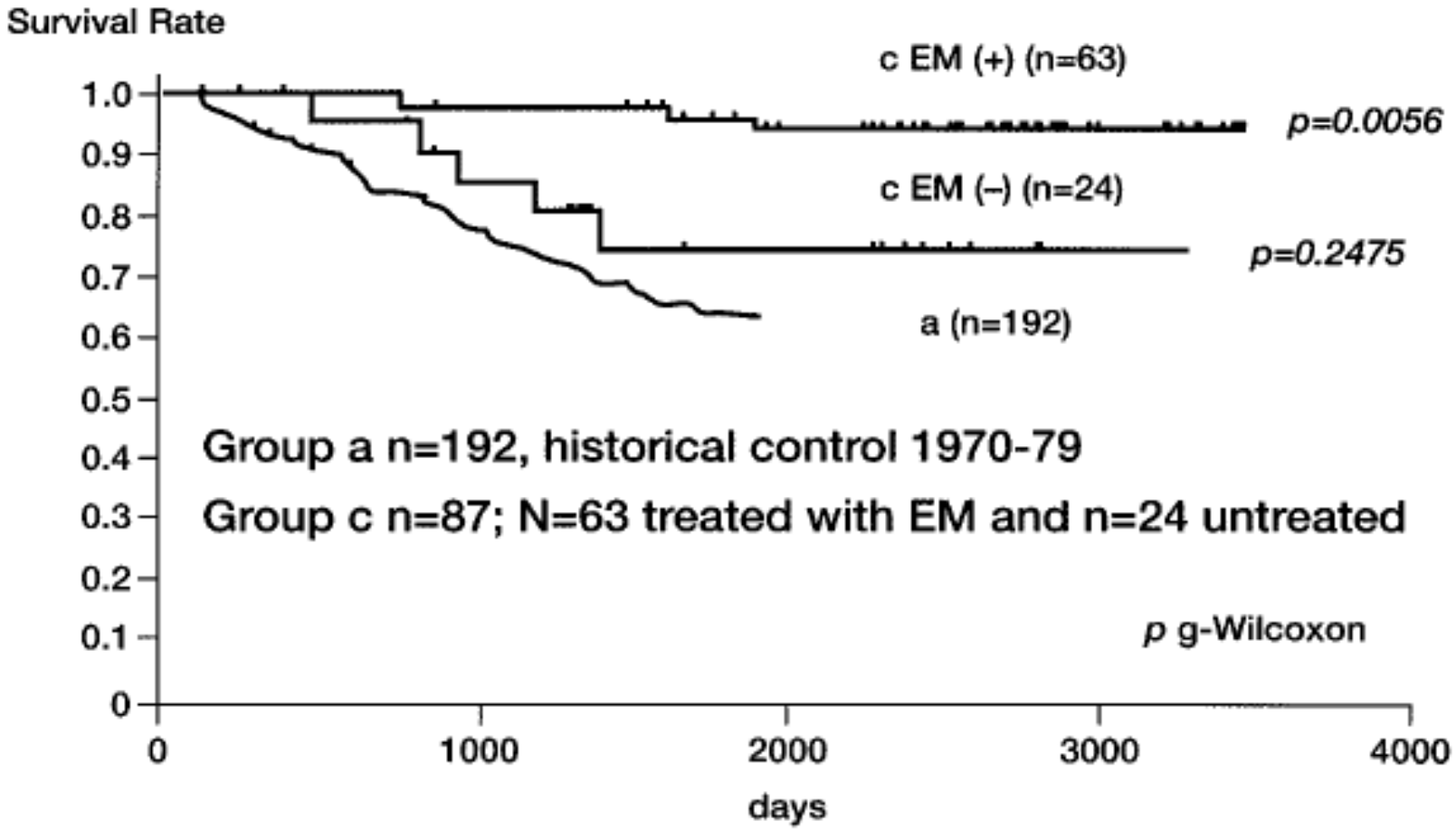
	$\Sigma_{\text{πνεύμονα}}$/ΕΑΠ	$\Sigma_{\text{αίμα}}$/ΕΑΠ
Στελέχη ευαίσθητα στις μακρολίδες		
Κλαριθρομυκίνη	1000	20
Αζιθρομυκίνη	4	1
Στελέχη με μηχανισμό αντοχής mef (A/E)		
Κλαριθρομυκίνη	8.5	0.5
Αζιθρομυκίνη	0.15	0.1

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ: Η ΘΕΩΡΙΑ

(Friedlander & Albert. *Chest* 2010; 138: 1202)



Diffuse panbronchiolitis – effects of macrolides on survival



ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ 500 MG Χ 1 ΕΦΟΡΟΥ ΖΩΗΣ

Rubin & Henke. *Chest* 2004; 125: 70S

ΒΡΟΓΧΟΙ ΚΑΙ *P. AERUGINOSA*

(Giamarellos-Bourboulis EJ. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 12)

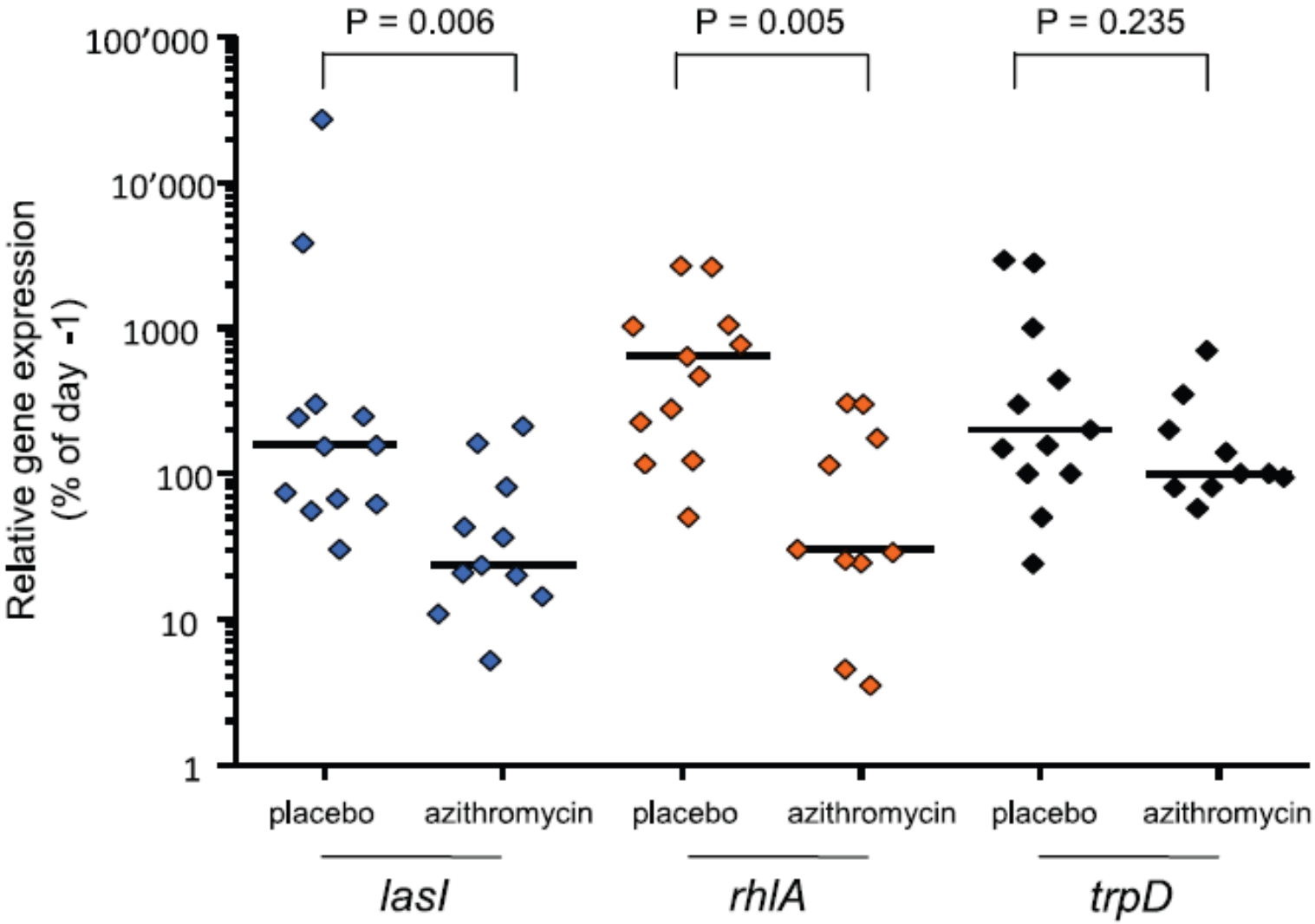
ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ & ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Βιβλ.	Δόση	Ομάδες	Αποτέλεσμα
1	250 mg x 1 x 3mo	Placebo= 30 AZM= 29	↑FEV1, ↓ λοιμώξεις
2	250-500mg x 1 x 6mo	Cross-over	↑FEV1
3	250-500mg x 1 x 6mo	Placebo= 97 AZM= 87	↑FEV1, ↓ λοιμώξεις
4	250-500mg x 1 x 12mo	Placebo= 37 AZM= 35	↑FEV1, ↓ λοιμώξεις

1. **Wolter J, et al. *Thorax* 2002; 57: 212**
2. **Equi A, et al. *Lancet* 2002; 360: 978**
3. **Saiman L, et al. *JAMA* 2003; 290: 1749**
4. **Clement A, et al. *Thorax* 2006; 61: 61: 895**

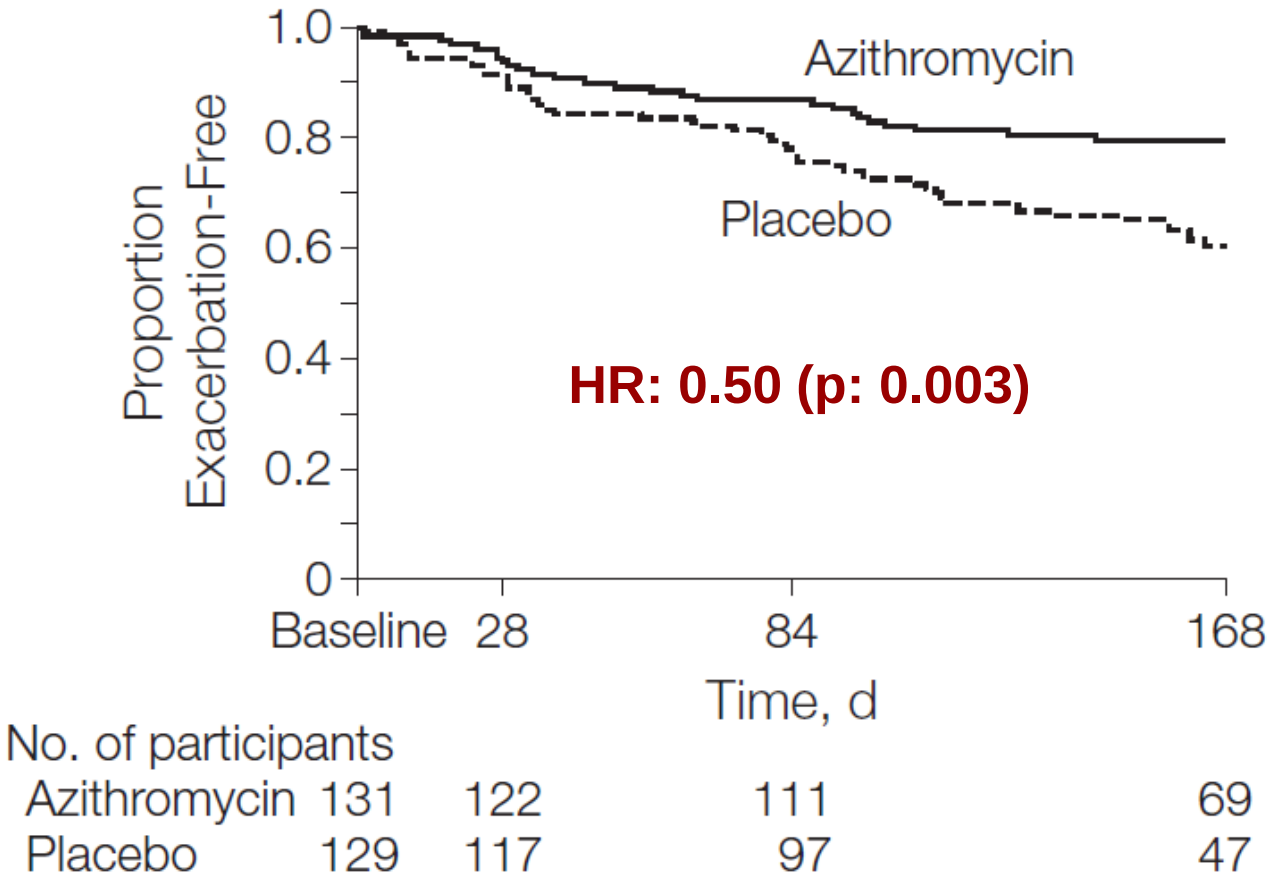
ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ: RCT

(Köhler T, et al. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000883)



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΚΑΙ *P.AERUGINOSA* (-)

(Saiman L, et al. *JAMA* 2010; 303: 1707)

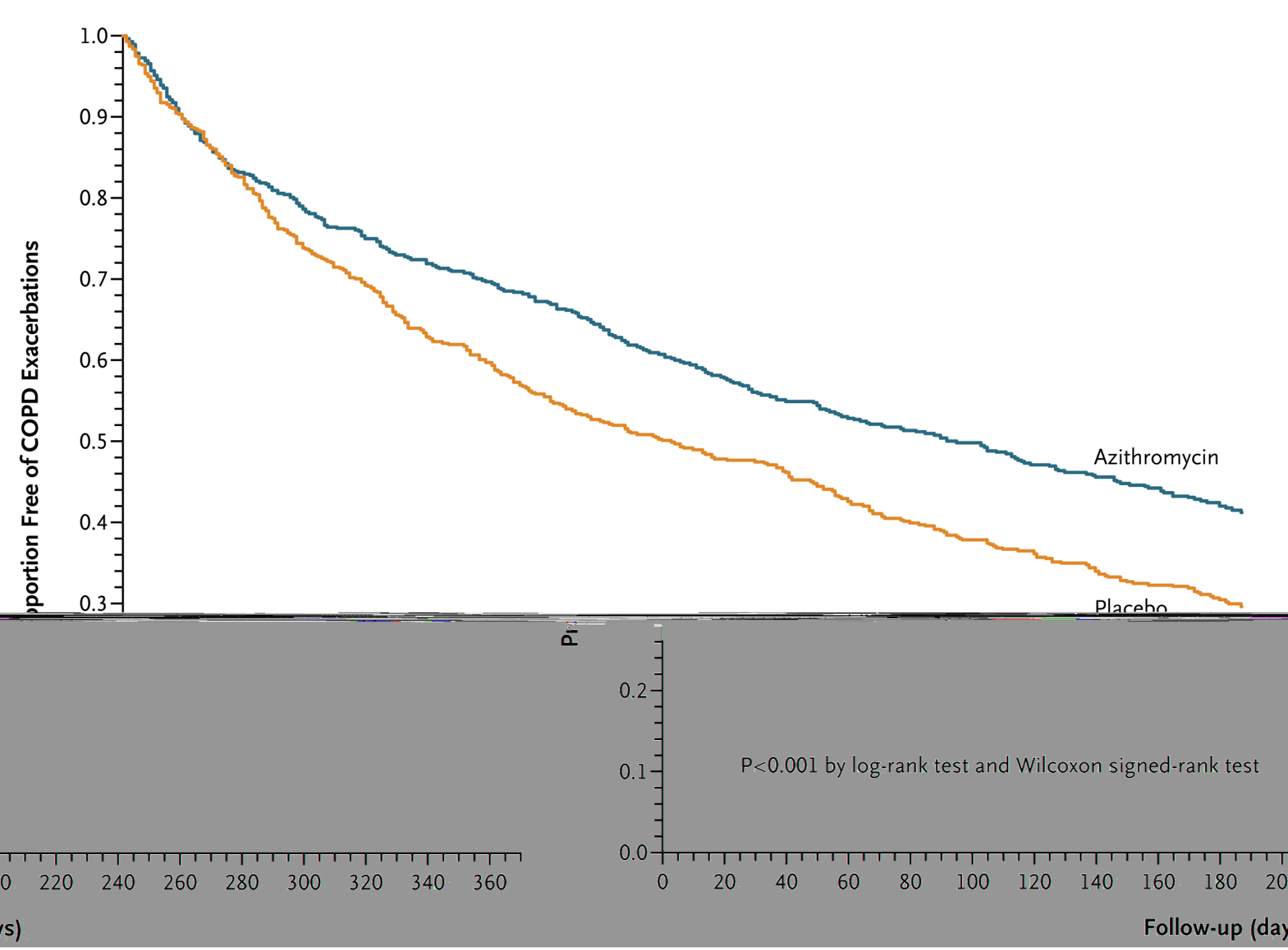


ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ (1)

(Albert RK, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 689)

- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- >40 έτη, με ΧΑΠ, ≥10 πακέτα-έτη, FEV1<70%
- +οξυγόνο ή συστηματικά γλυκοκορτικοειδή x 1 έτος
- Εικονικό ή αζιθρομυκίνη 250mg/ημέρα x 1 έτος

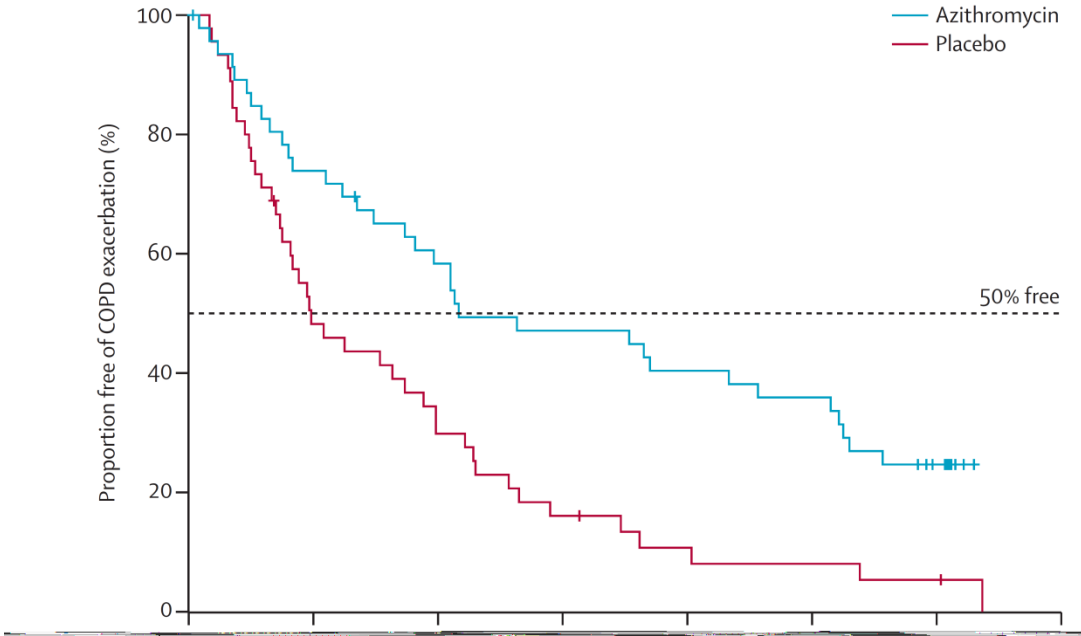
	Εικονικό (v=558)	Αζιθρομυκίνη (v =559)
FEV1/FVC (%)	42 ± 13	43 ± 13
Στάδιο κατά Gold (%)		
II	26	26
III	40	40
IV	34	33


1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
portion Free of COPD Exacerbations
Azithromycin
Placebo
0.2
0.1
0.0
P<0.001 by log-rank test and Wilcoxon signed-rank test
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
220
240
260
280
300
320
340
360
Follow-up (day
ys)

ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ (2)

(Albert RK, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 689)

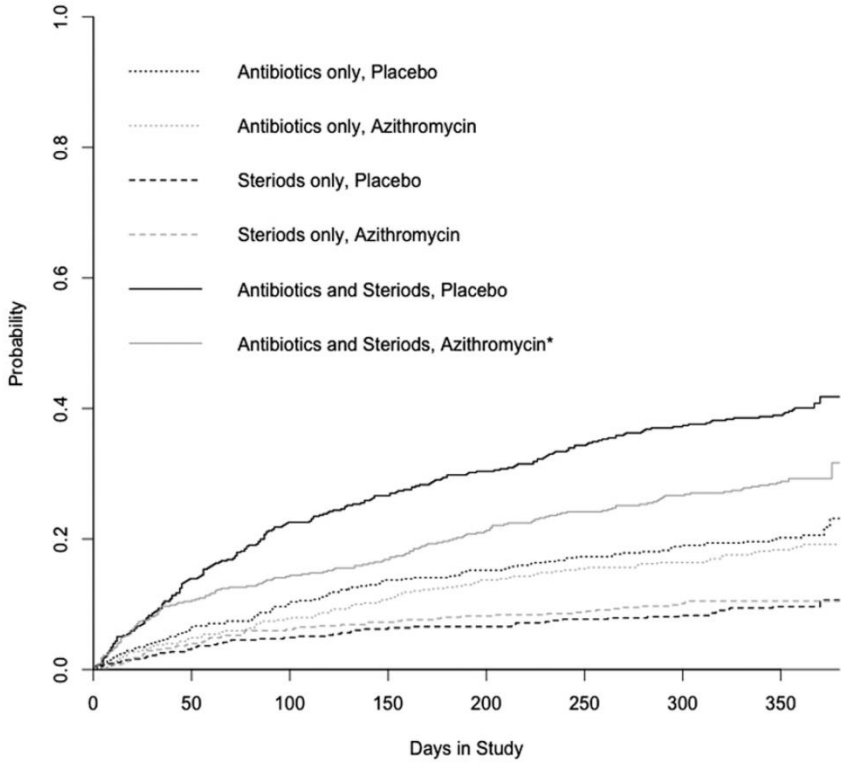
- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- ≥18 έτη, με ΧΑΠ κατά Gold, ≥3 εξάρσεις/έτος
- Εικονικό (v= 47) ή αζιθρομυκίνη (v= 45) 500mg/2η ημέρα x 1 έτος



ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ

(Han MK, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2014; 189: 1503)

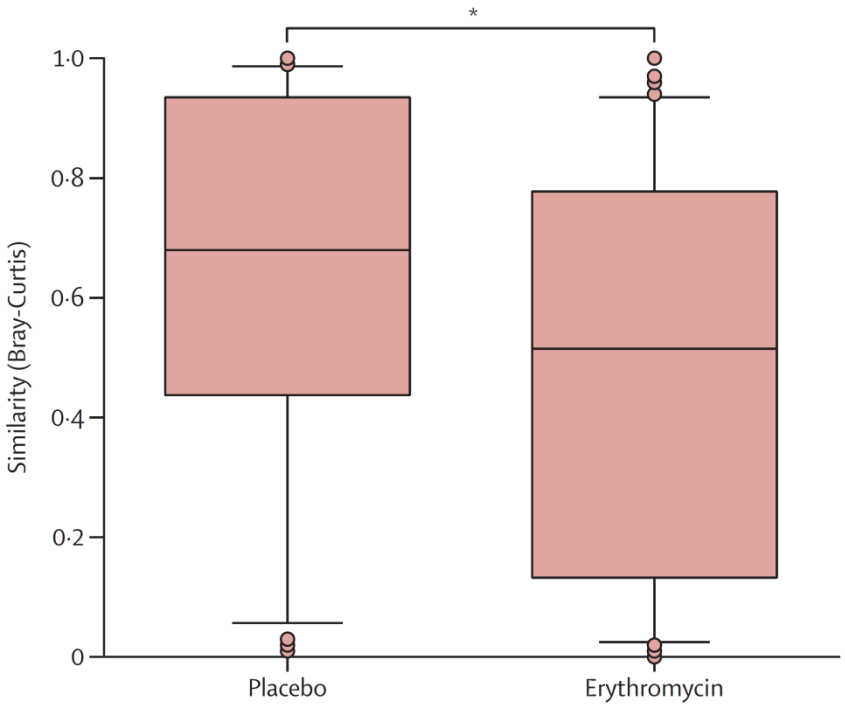
- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- >40 έτη, ΧΑΠ, νοσηλεία σε νοσοκομείο ή επίσκεψη σε ΤΕΠ ή χρήση O_2 κατά το τελευταίο έτος
- Εικονικό (v=556) ή αζιθρομυκίνη (v=557) 250mg/ημέρα x 1 έτος

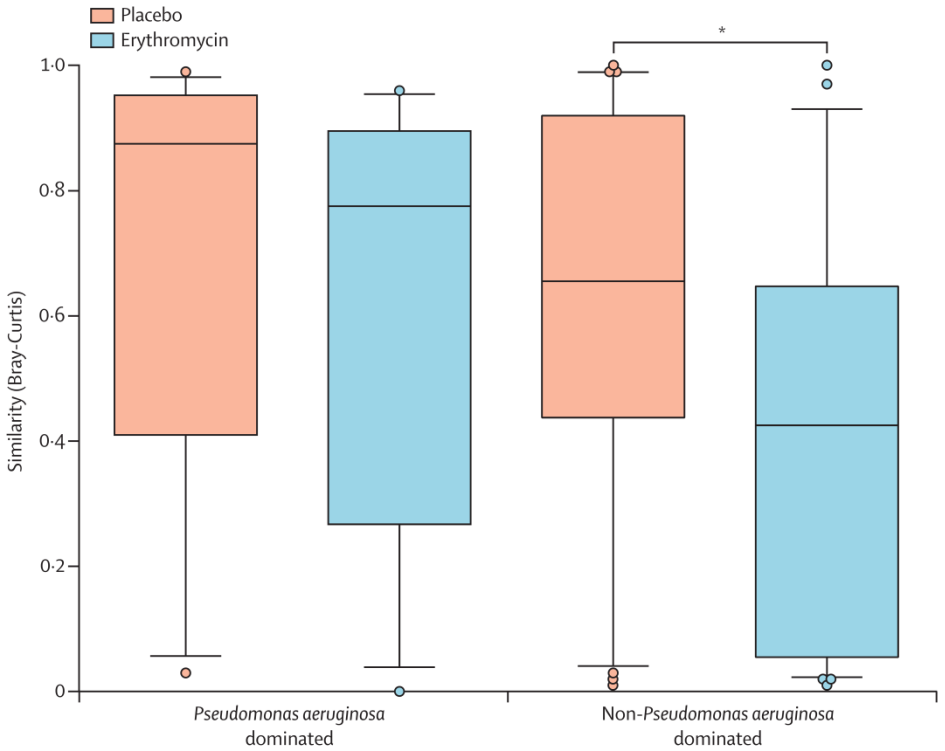


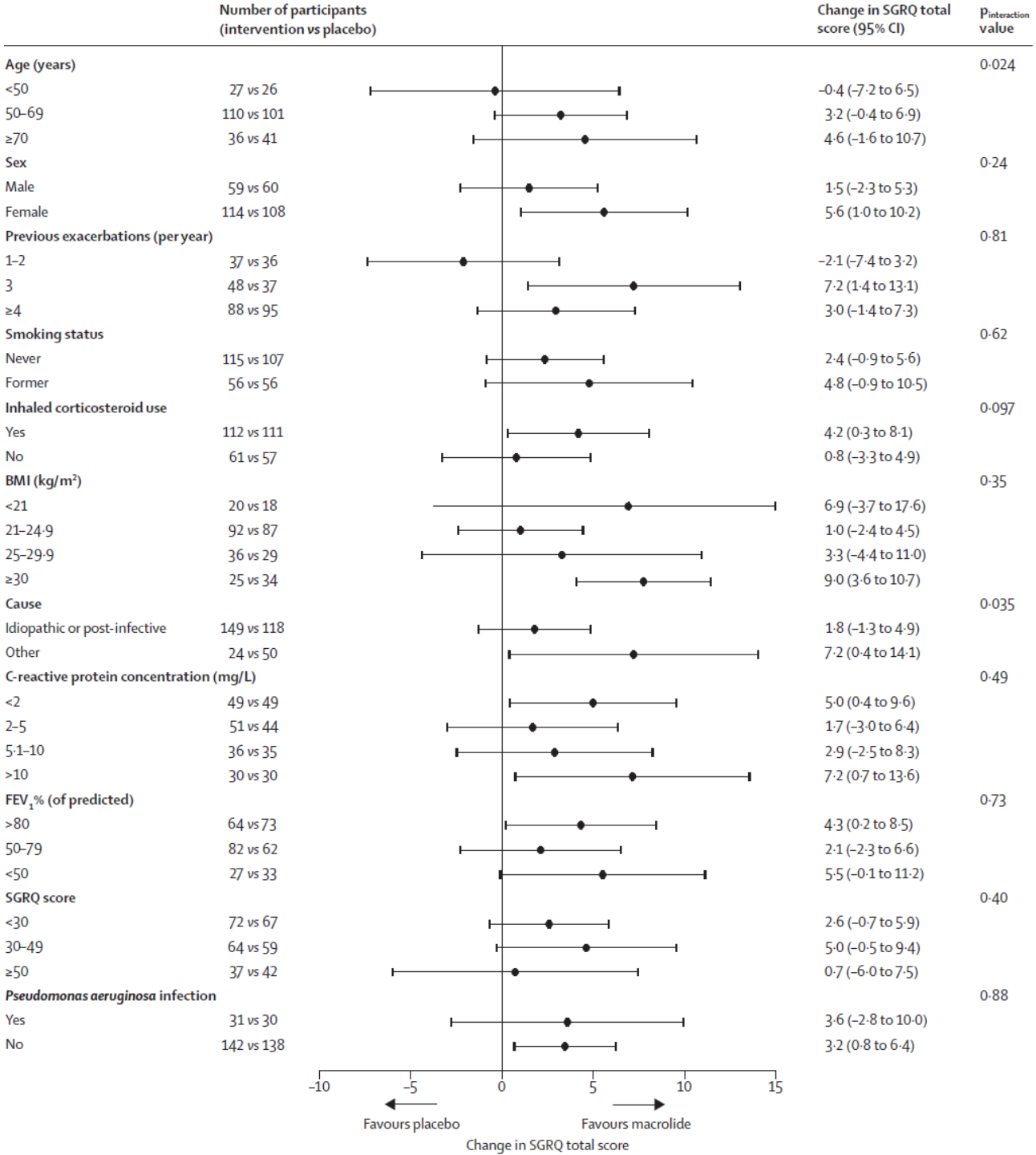
ΕΡΥΘΡΟΜΥΙΚΗ & ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

(Rogers GB, et al. *Lancet Resp Med* 2014; 2: 988)

- Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη BLESS
- Ενήλικοι με βρογχιεκτασίες (HRCT) χωρίς κυστική ίνωση
- Εικονικό (v= 42) ή ερυθρομυκίνη (v= 44) 400mg x 2/ημέρα







ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΡΙΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΕΚΤΑΣΙΕΣ

(Chelmers JD, et al. *Lancet Resp Med* 2019; 7: 845)

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΕΙΧΘΕΙ Η ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ;

- Πνευμονία με υψηλή θνητότητα
- Στελέχη εκτός του αντιμικροβιακού φάσματος των μακρολιδών

ΑΝΟΣΟΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΣΗΨΗΣ ΑΠΟ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ (VAP)

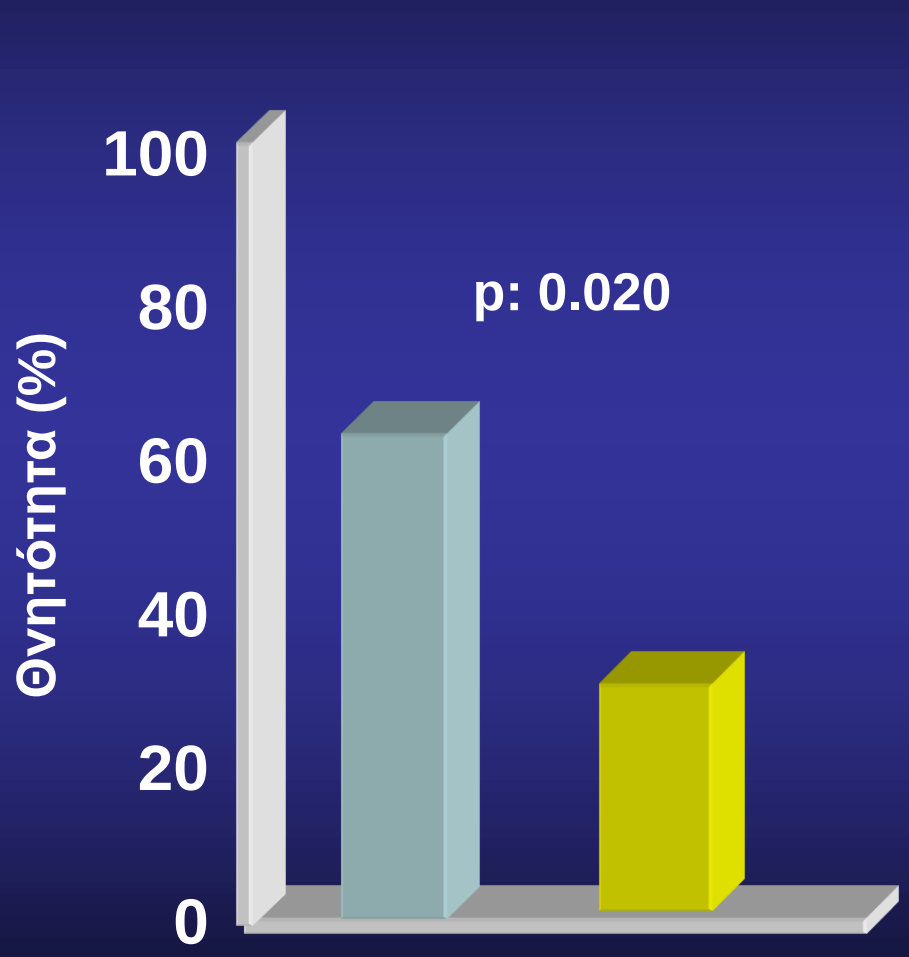
www.clinicaltrials.gov (NCT 00297674)

Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Clin Infect Dis* 2008; 46; 1157

200 ασθενείς
(VAP + σήψη/σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία)

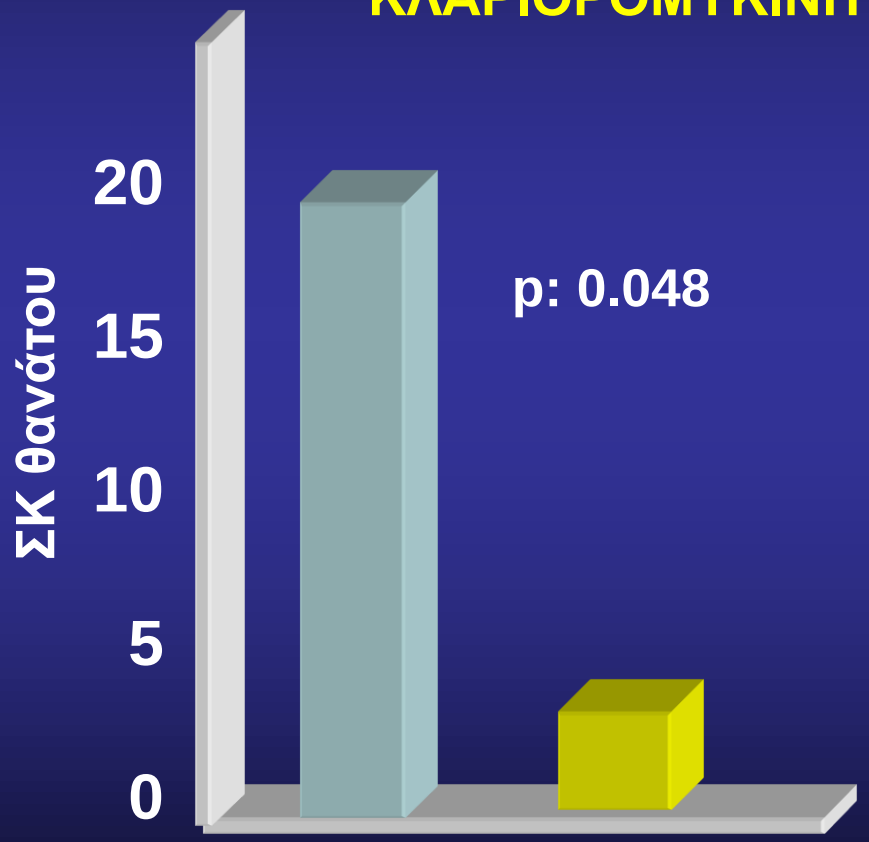
64% τεκμηρίωση παθογόνων
ΟΛΑ πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ ΚΑΙ MODS

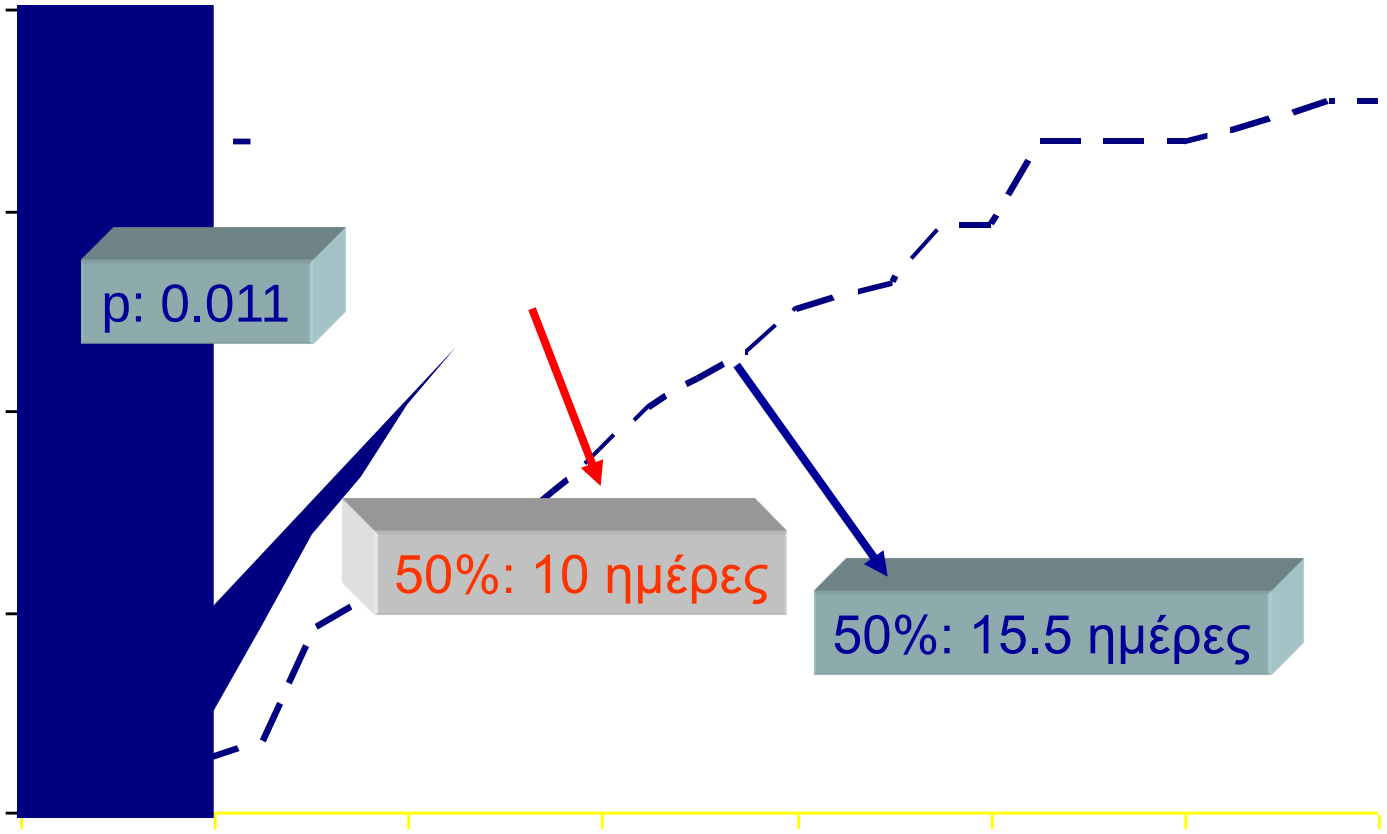


PLACEBO

ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΛΥΣΗ ΤΗΣ VAP



ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ΠΑΝΤΑ στη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας
- Νοσοκομειακή πνευμονία
- Ημερήσια χρόνια χορήγηση σε πάσχοντες από βρογχιεκτασίες, κυστική ίνωση