

# ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΓΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

***Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης***

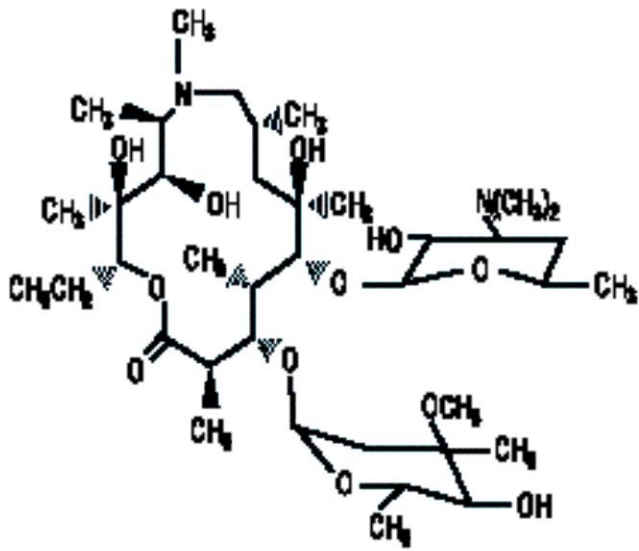


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

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

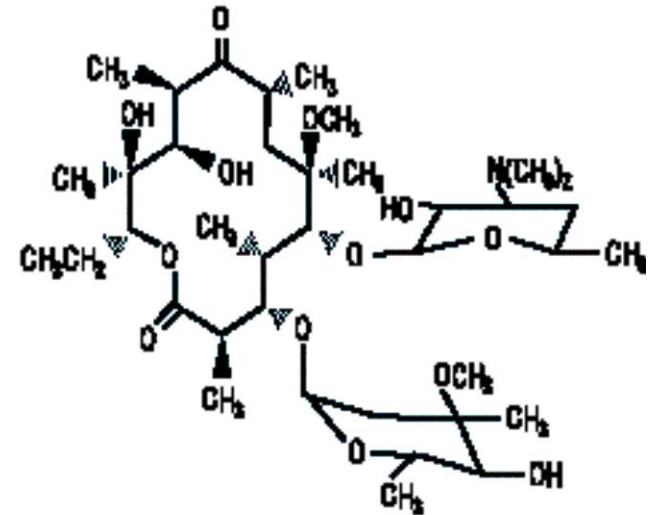
President: European Sepsis Alliance

# ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

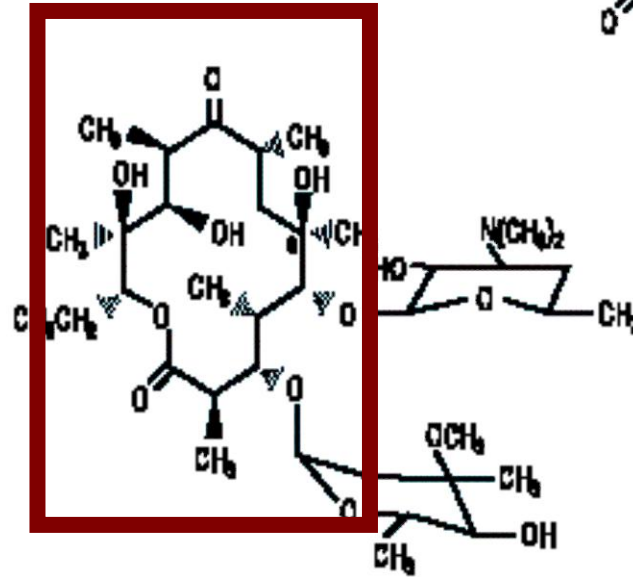


Αζιθρομικίνη

Ερυθρομικίνη

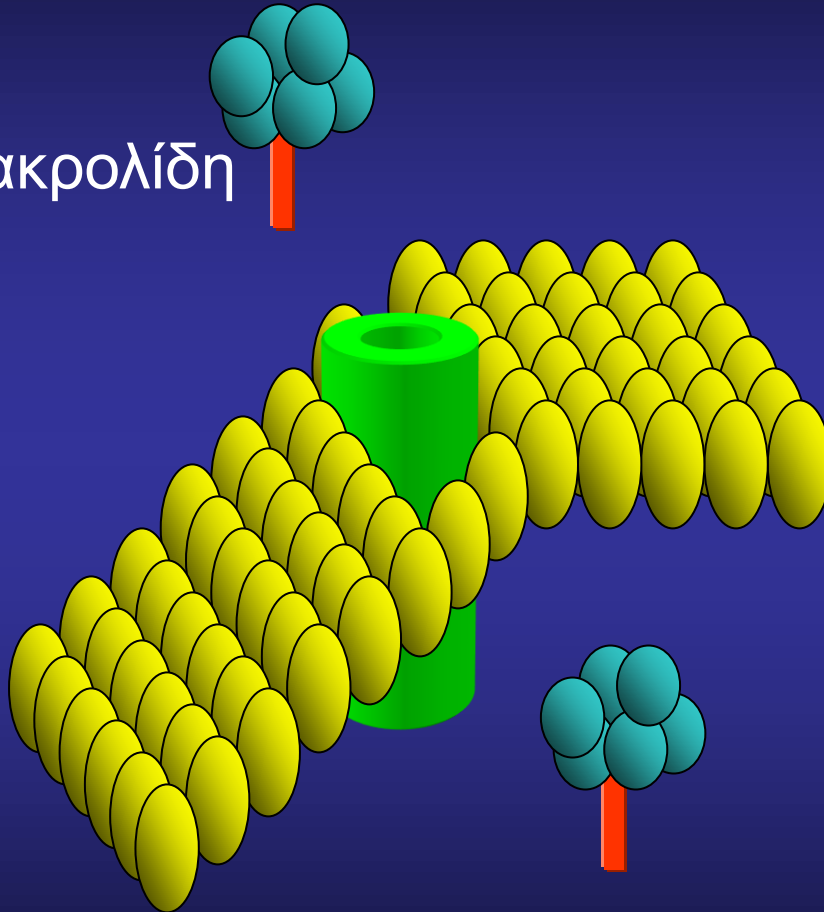


Κλαριθρομικίνη

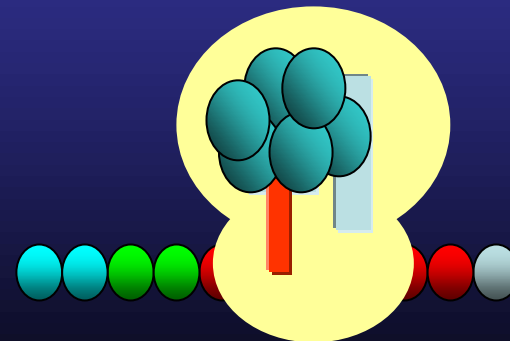


# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ (Jacobs MR. *Am J Med* 2004; 117: 3S)

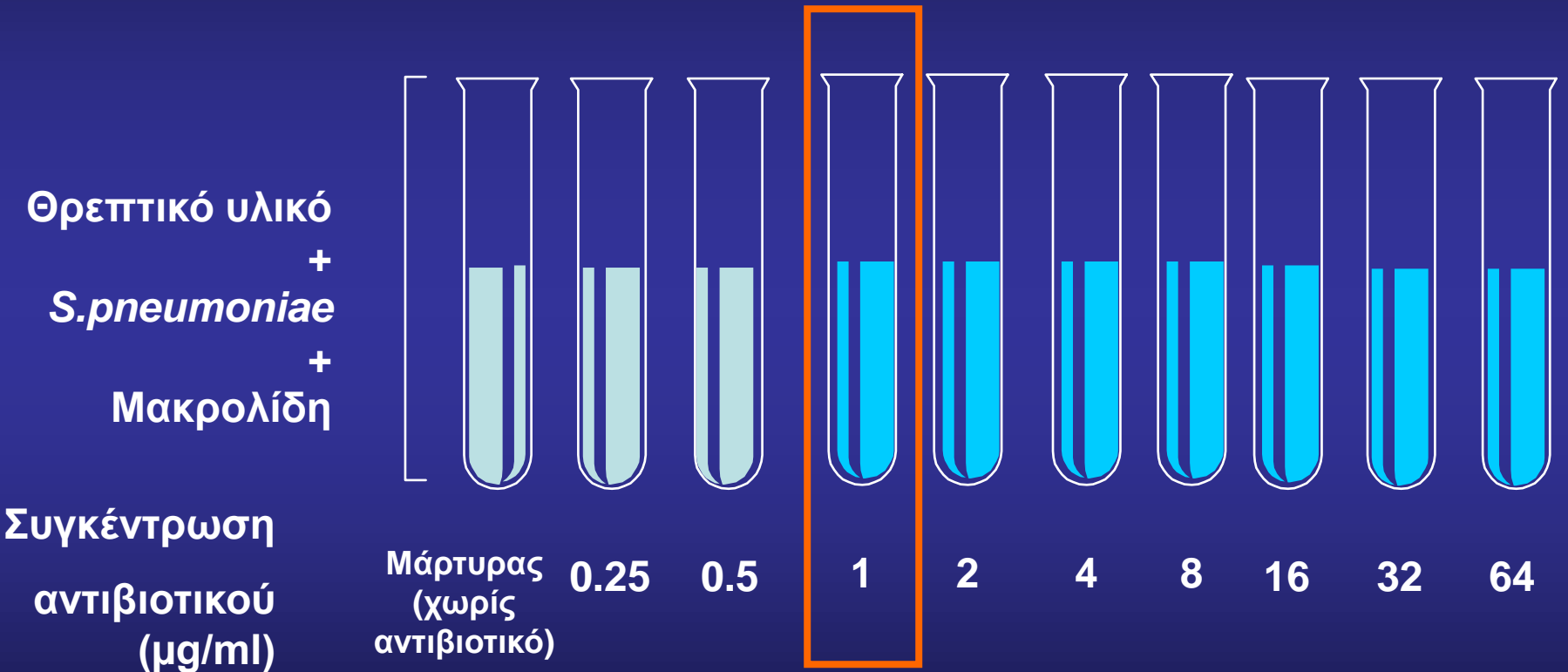
Μακρολίδη



ΑΝΑΣΤΟΛΗ  
ΠΡΩΤΕΪΝΟΣΥΝΘΕΣΗΣ



# ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ



# ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ (1)

	Ερυθρομυκίνη	Κλαριθρομυκίνη	Αζιθρομυκίνη
<i>S.pyogenes</i>	↑	↑↑	↑
<i>S.agalactiæ</i>	↑	↑↑	↑
<i>S.pneumoniæ</i>			
PenS	↑	↑↑	↑
PenI	-	-↑	-
PenR	-	-	-
MSSA	↑	↑↑	-
MRSA	-	-	-

# ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ (2)

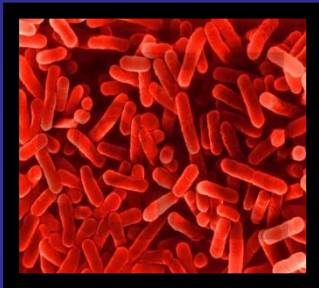
Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Αζιθρομυκίνη

<i>H.influenzæ</i>	-	↑	-
<i>M.catarrhalis</i>	↑	↑	↑↑
<i>L.pneumophila</i>	-↑	↑↑	↑
<i>N.gonorrhoeæ</i>	↑	↑↑	↑
<i>C.pneumoniæ</i>	↑↑	↑↑	↑
<i>M.pneumoniæ</i>	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
<i>C.trachomatis</i>	↑↑	↑↑↑	↑↑
<i>H.pylori</i>	-	↑↑	-
MAC	-	↑↑	↑↑

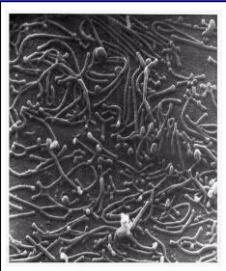
# ΣΥΝΗΘΩΣ!!!



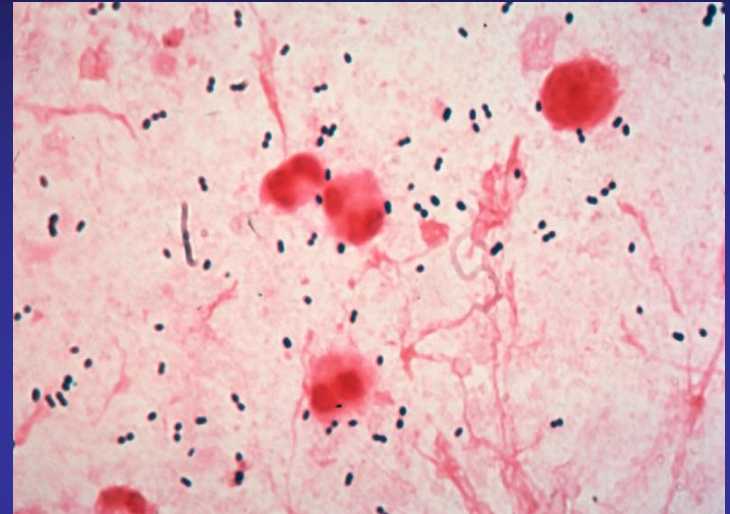
*Chlamydomonas pneumoniae*



*Legionella pneumophila*



*Mycoplasma pneumoniae*



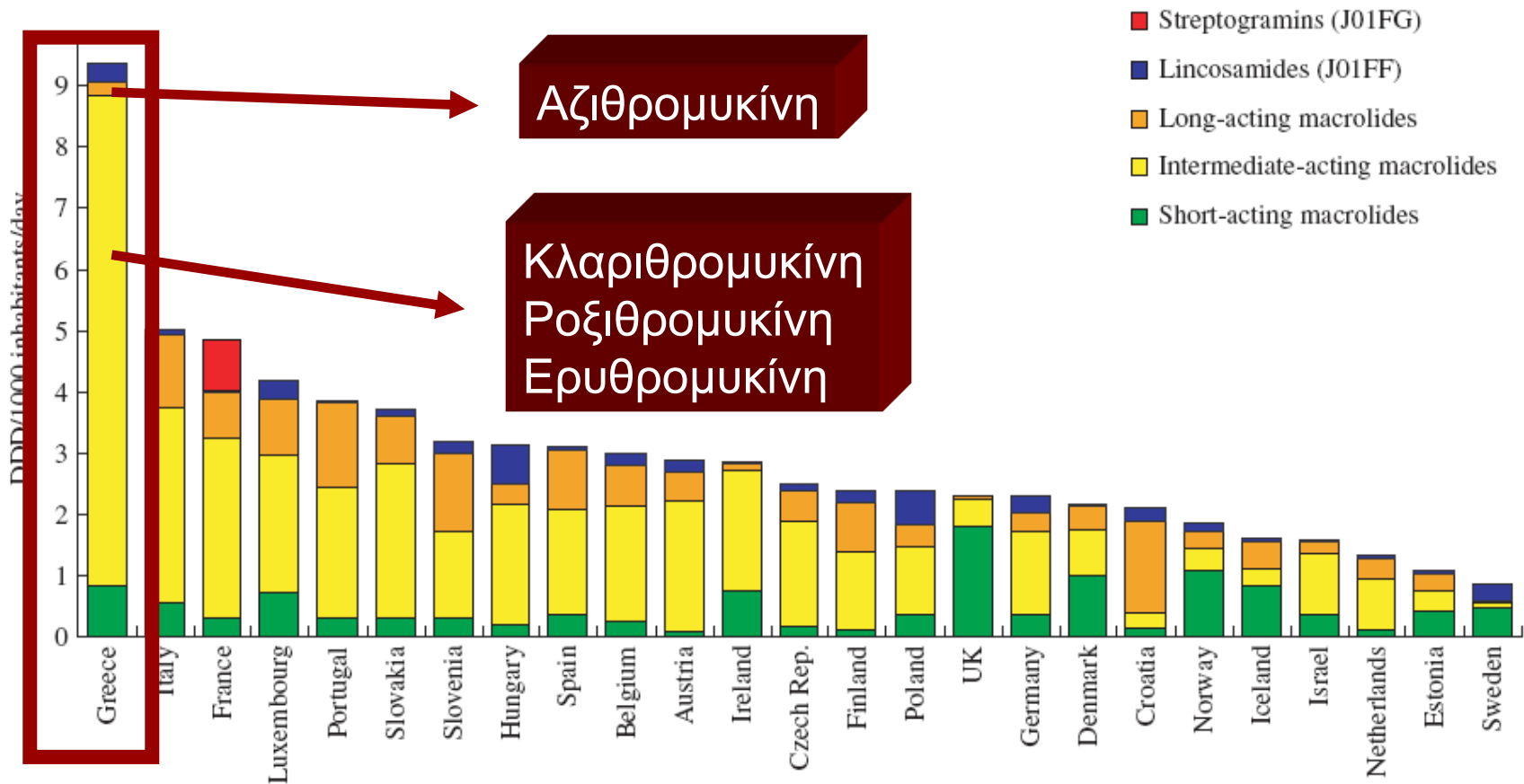
*Streptococcus pneumoniae*

**ΑΤΥΠΑ**

(ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΙ Β-ΛΑΚΤΑΜΕΣ)

# ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ ΣΕ 25 ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΧΩΡΕΣ: 2003

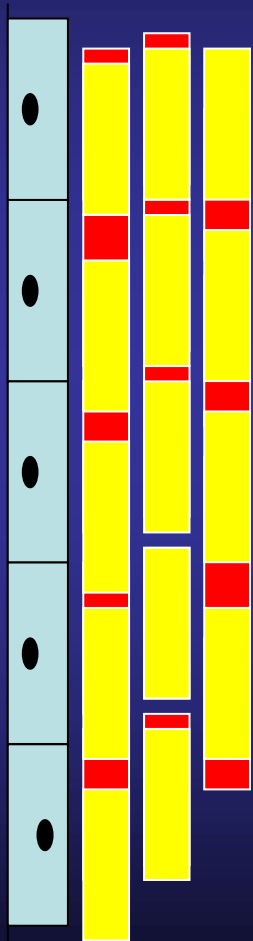
(Coenen S, et al. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 418)





# 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)

224 υγιείς εθελοντές

```
graph TD; A[224 υγιείς εθελοντές] --> B["N= 74  
p.os κλαριθρομυκίνη  
500mg x 2 x 7ημέρες"]; A --> C["N= 74  
p.os αζιθρομυκίνη  
500mg x 1 x 3ημέρες"]; A --> D["N= 38  
p.os placebo x 2 x 7ημέρες"]; A --> E["N= 38  
p.os placebo x 1 x 3ημέρες"];
```

N= 74

p.os κλαριθρομυκίνη  
500mg x 2 x 7ημέρες

N= 74

p.os αζιθρομυκίνη  
500mg x 1 x 3ημέρες

N= 38

p.os placebo x 2 x 7ημέρες

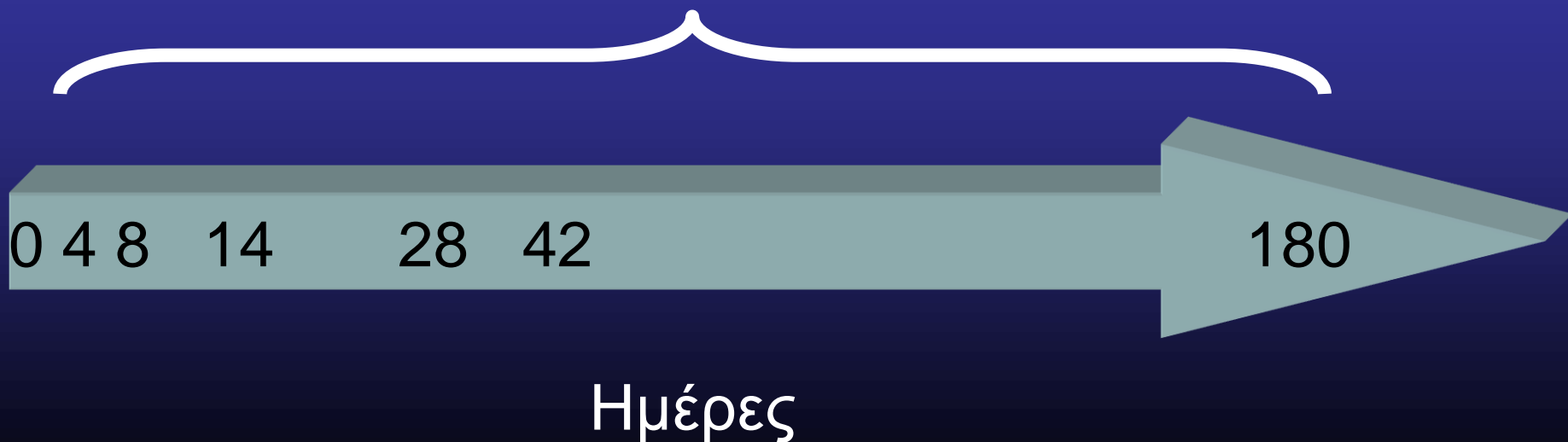
N= 38

p.os placebo x 1 x 3ημέρες

# ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

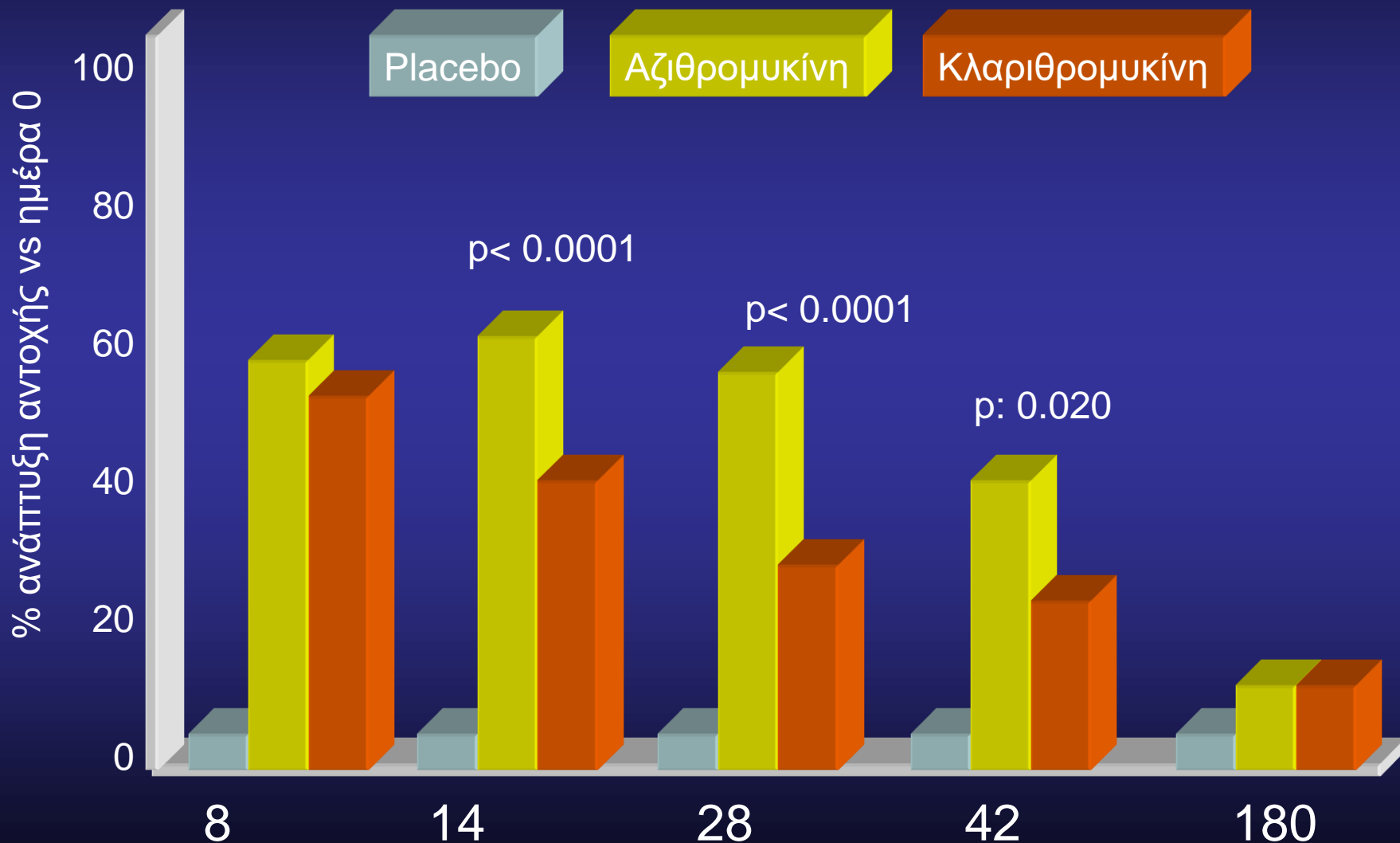
(Malhotra-Kumar S, et al. *Lancet* 2007; 369: 482)

- Καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος
- Ποσοστό ανάπτυξης αντοχής στρεπτοκόκκων

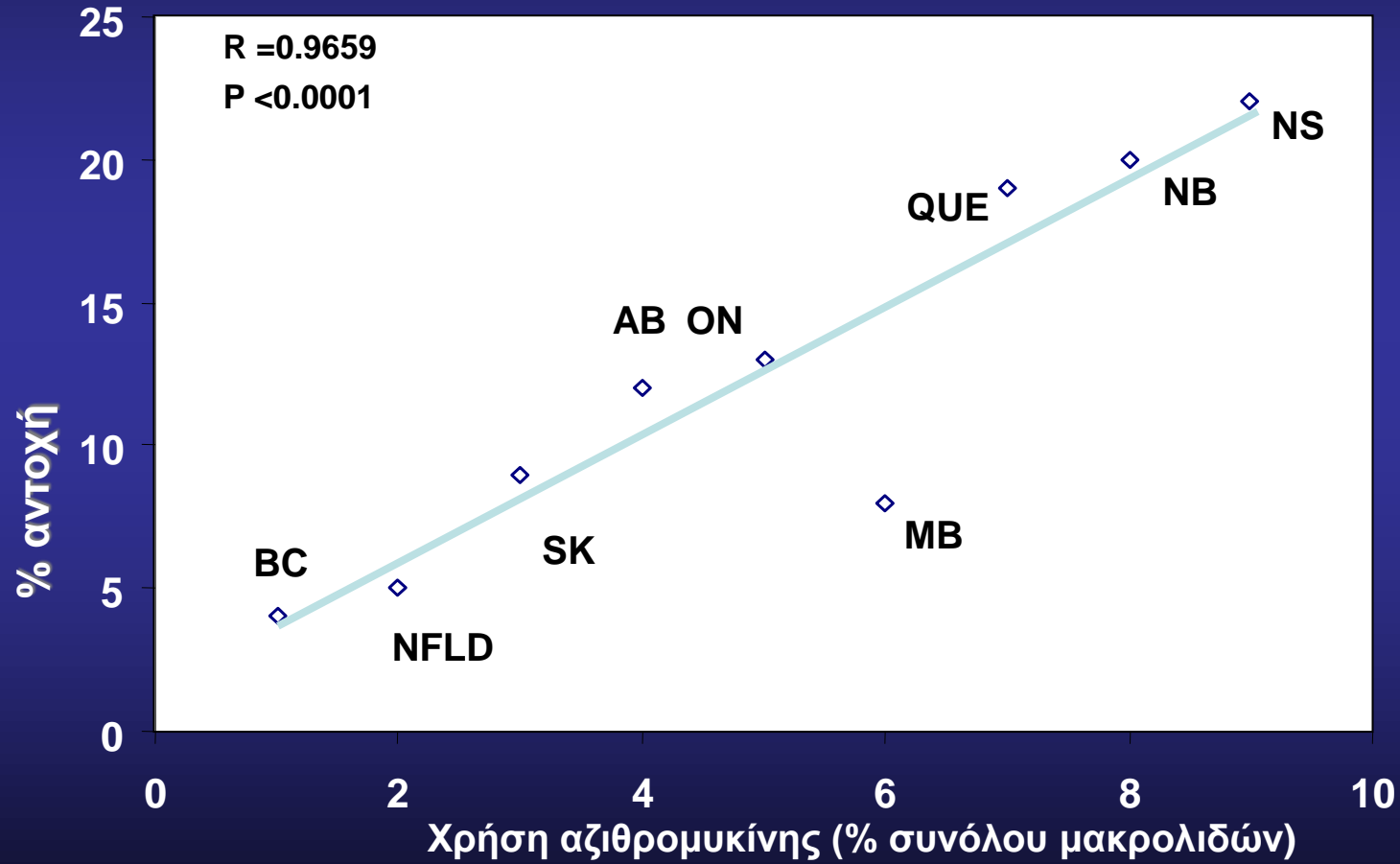


# ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ VS ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ

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



# ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΤΟΧΗΣ- ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ



# ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ S.ΡΝΕΥΜΟΝΙΑΕ 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*

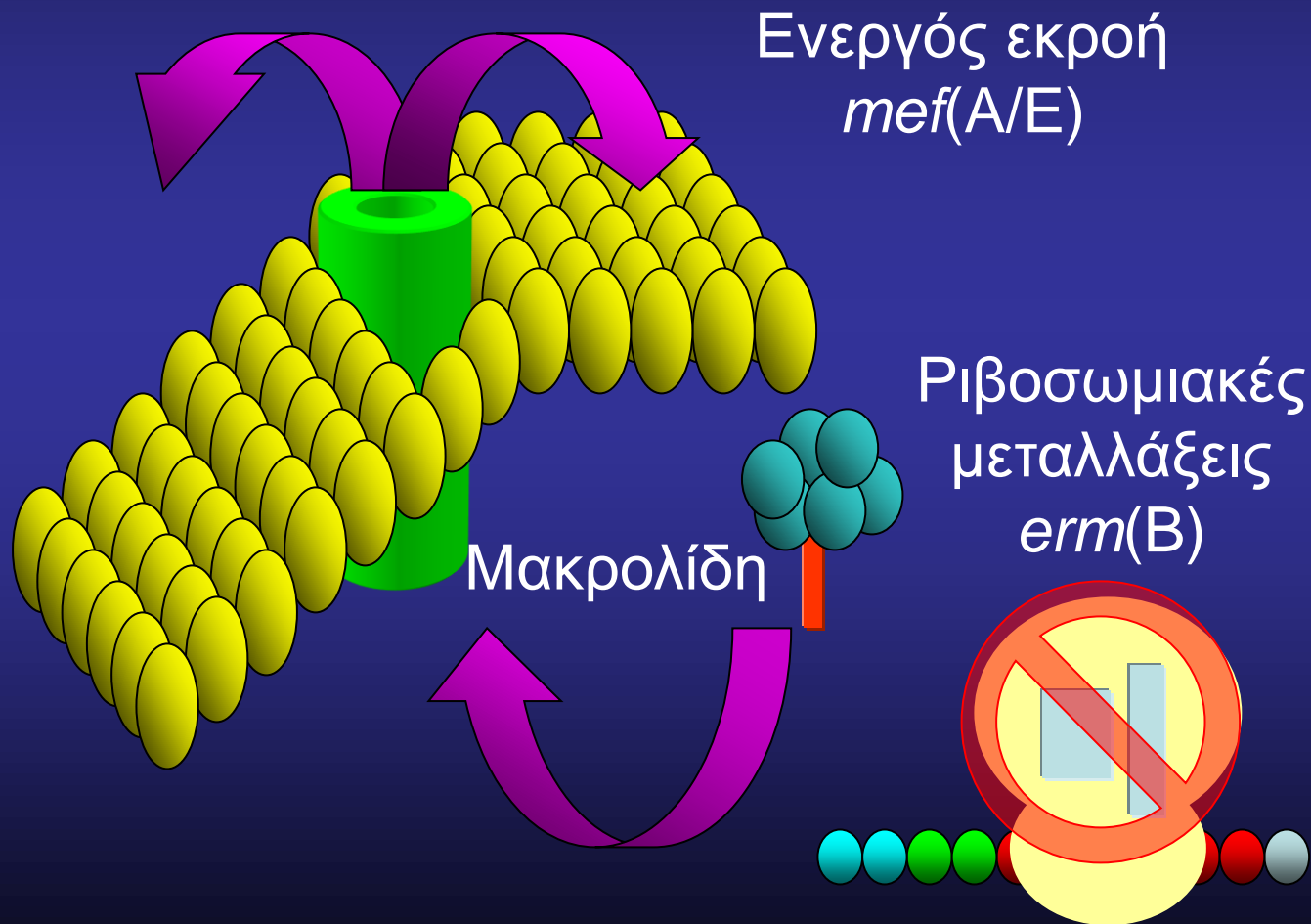
# ΚΥΡΙΟΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

- 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)

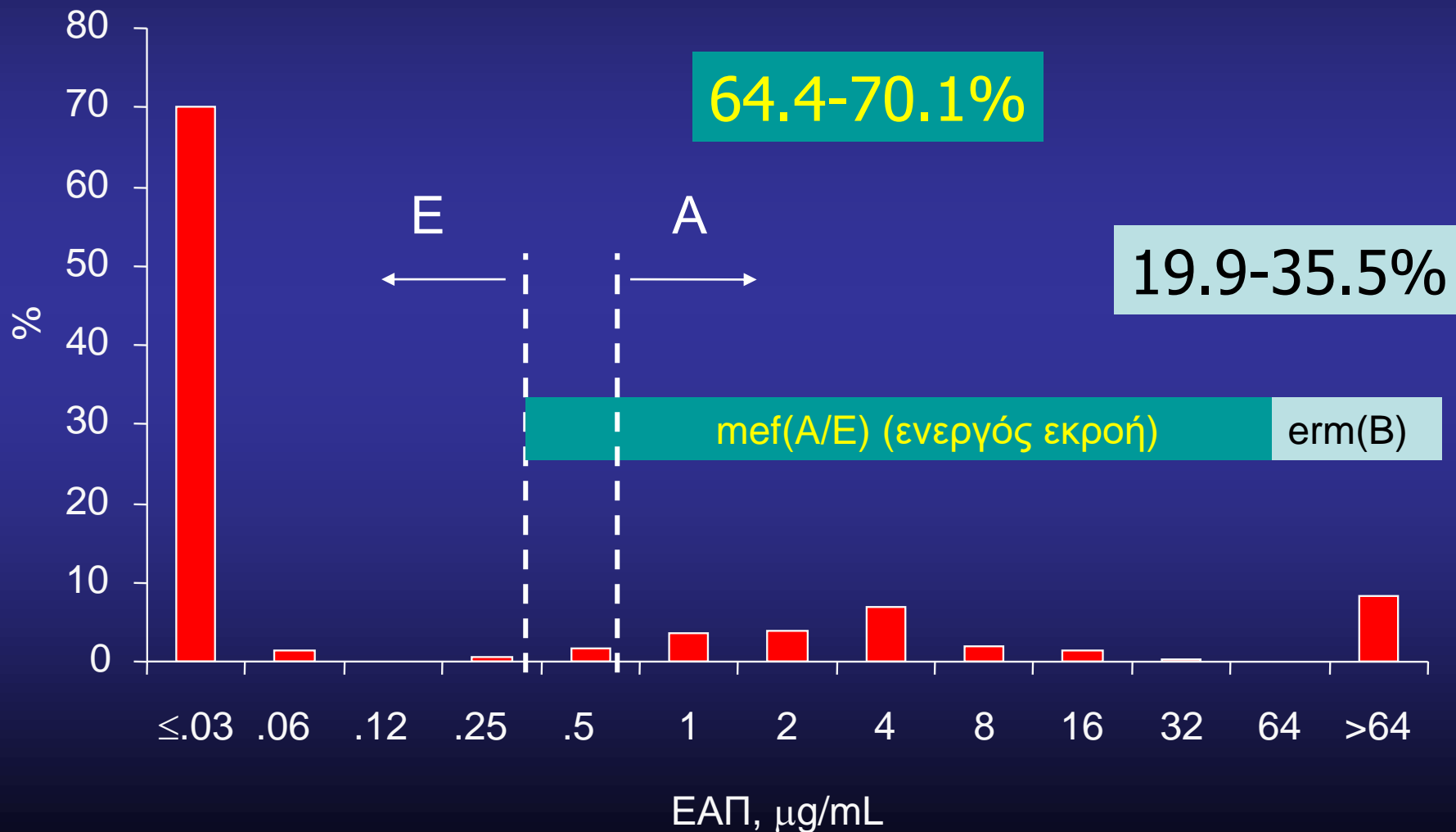




# Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

(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

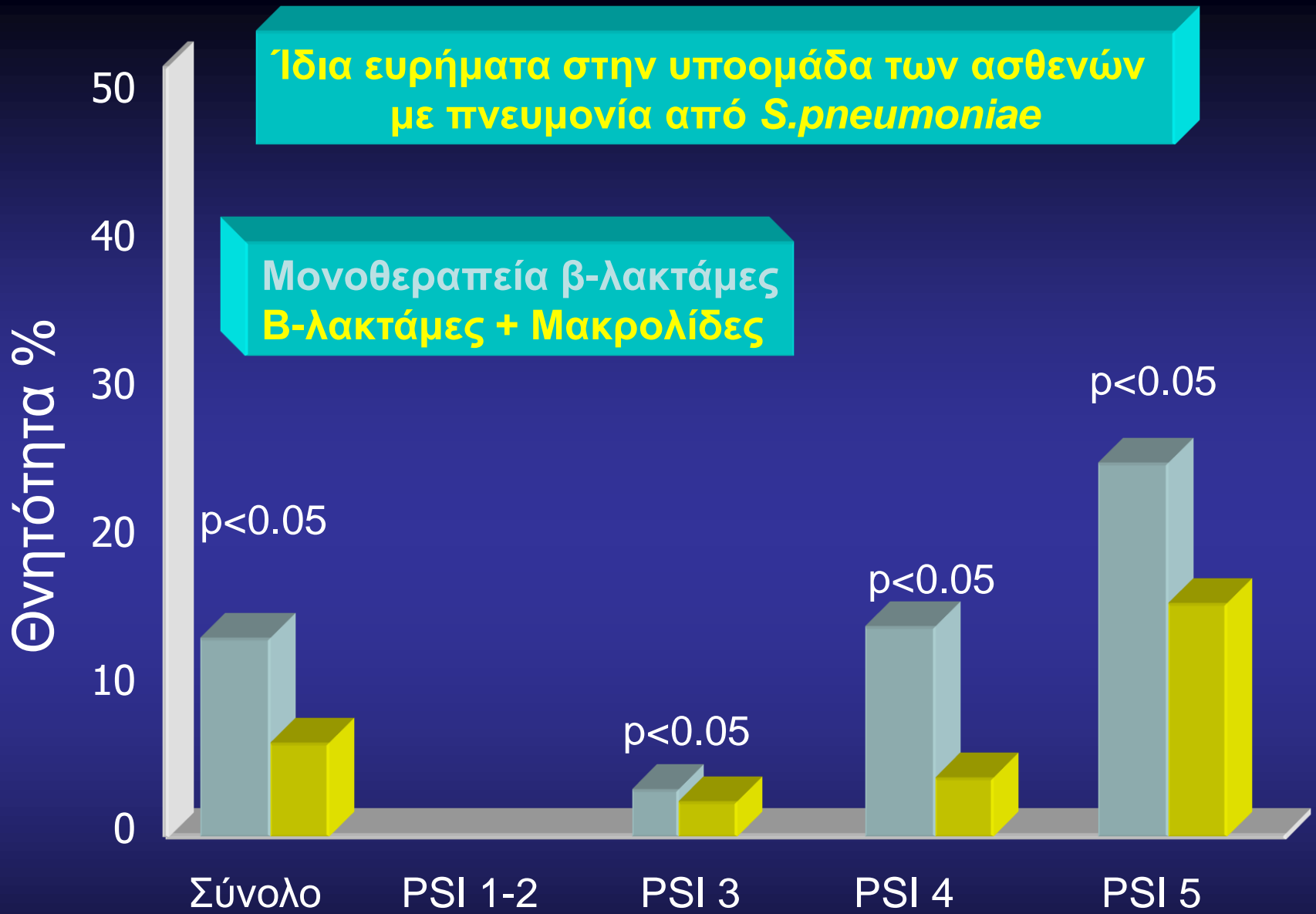


# ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- 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



# ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

β-λακτάμη + μακρολίδη  
(n= 238)

>>>

β-λακτάμη  
(n= 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

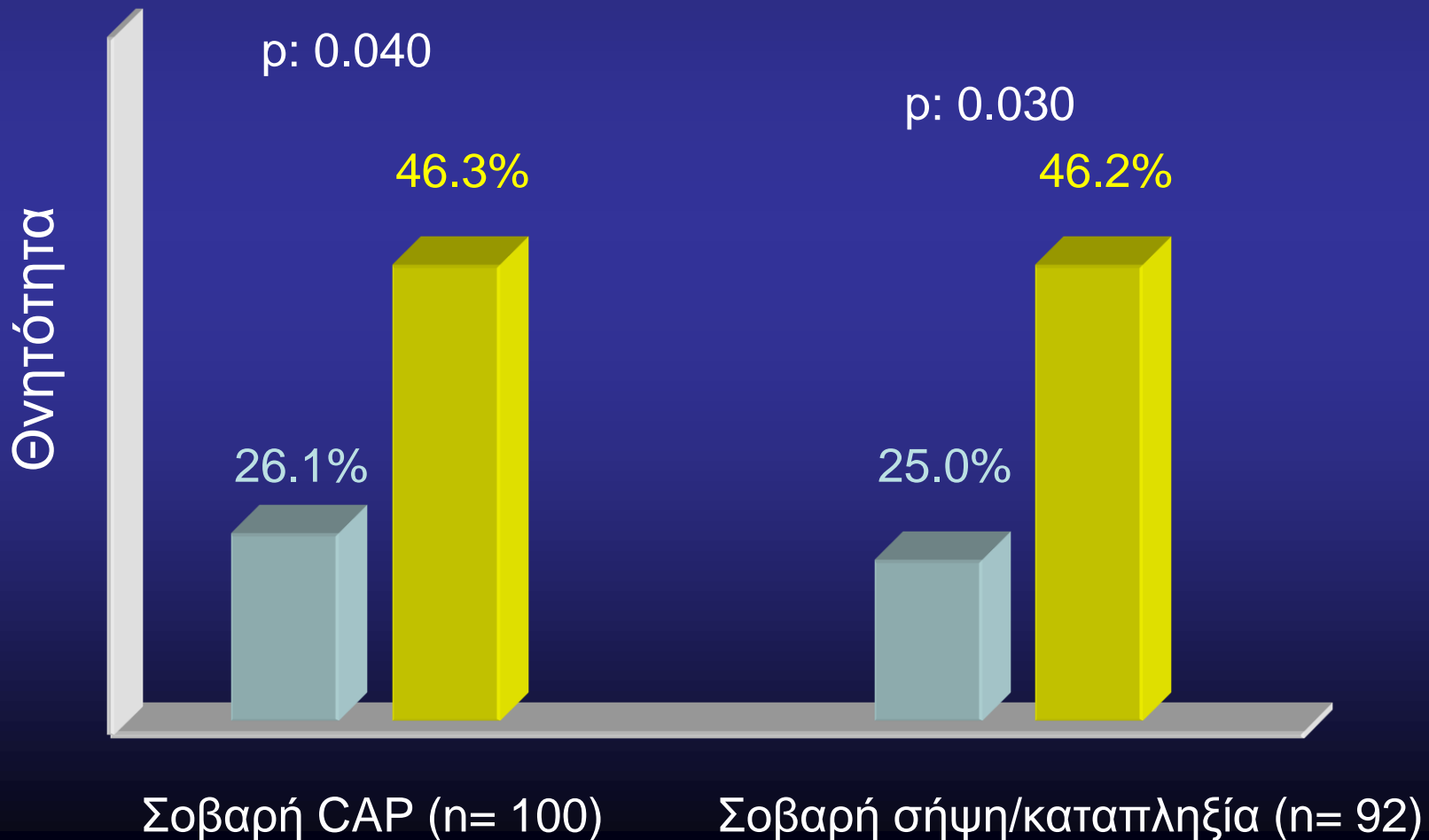
\*Martínez JA, et al. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389

\*\*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)

Μακρολίδες Κινολόνες

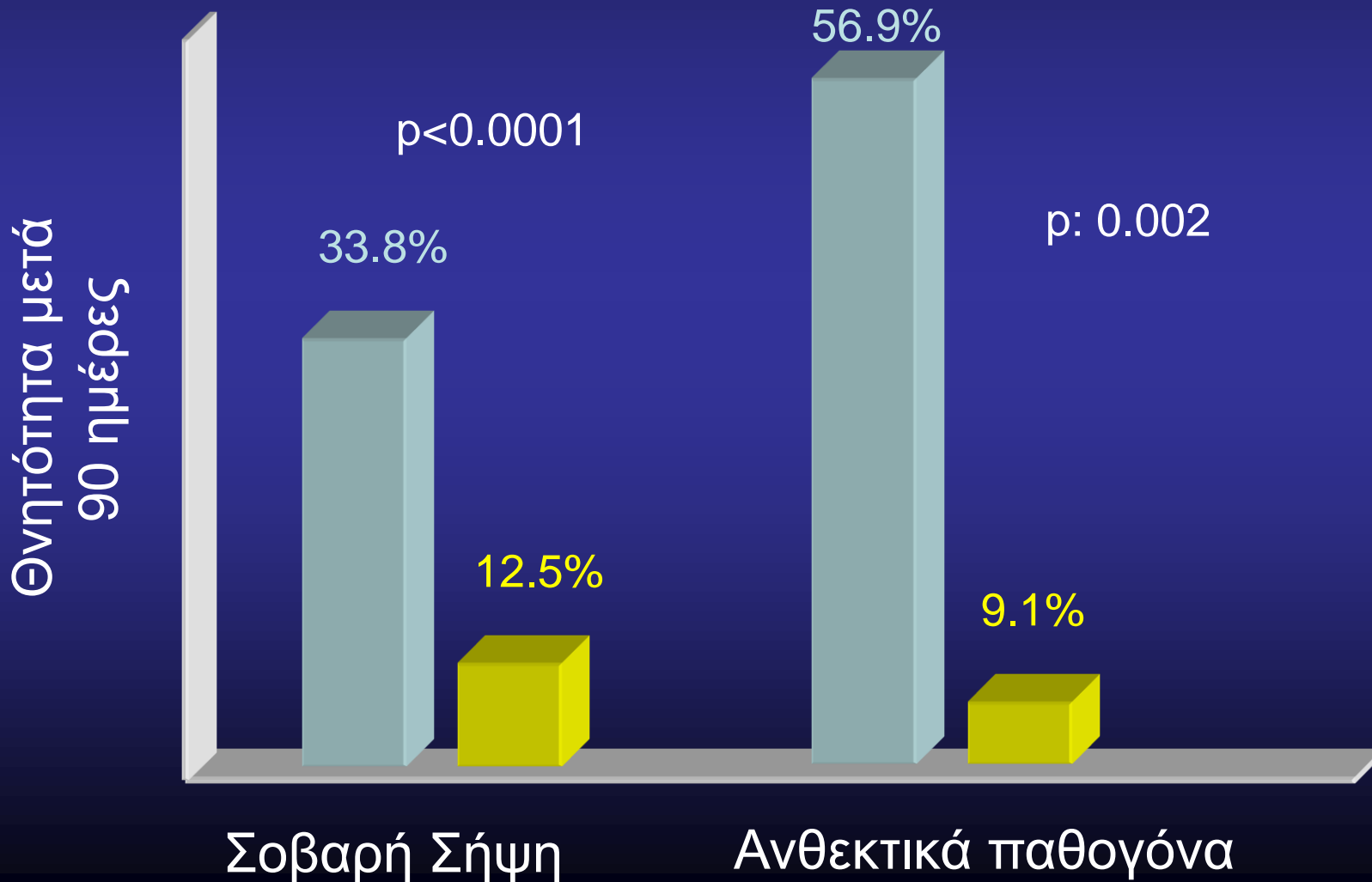




# ΒΑΡΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

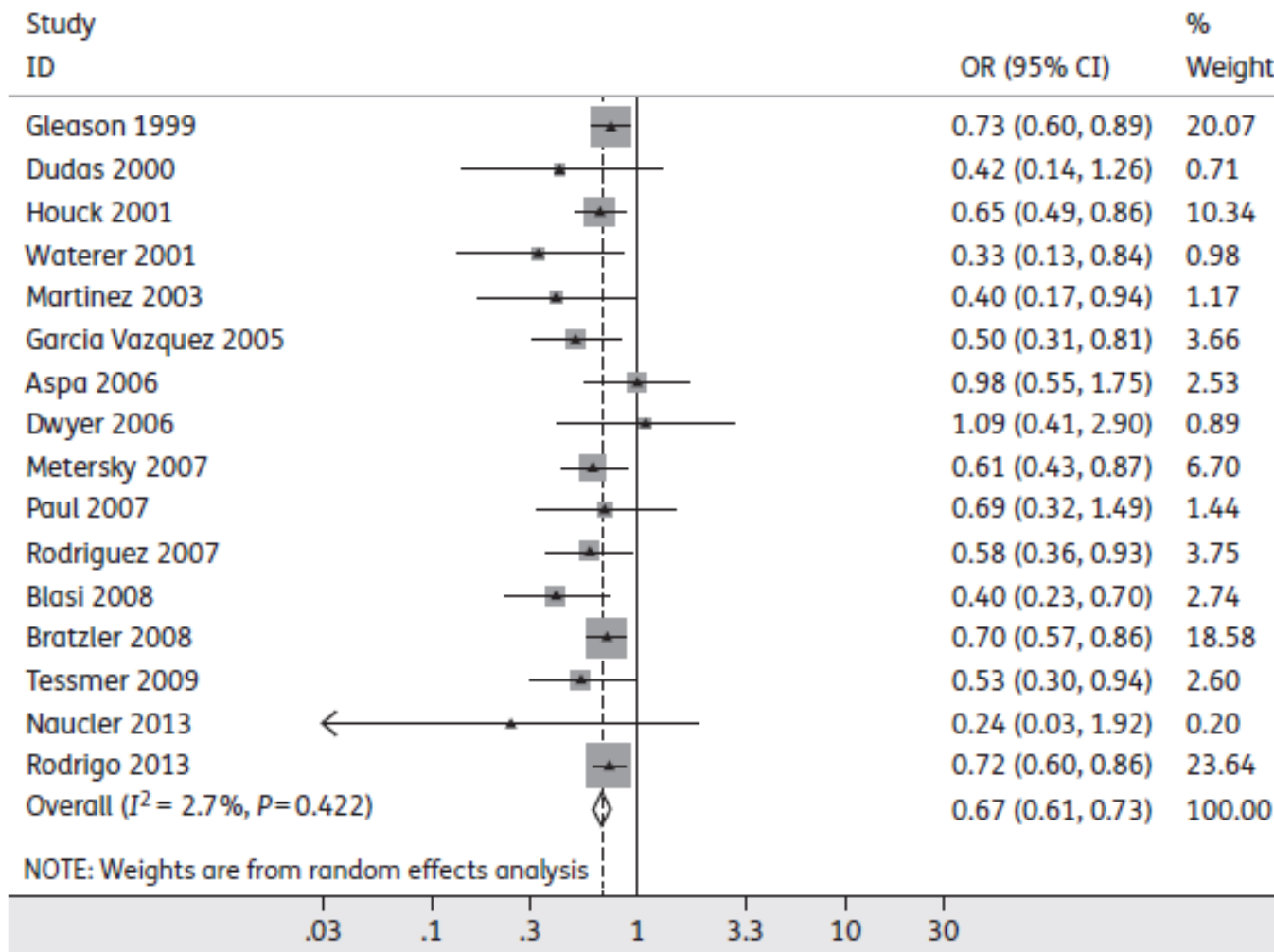
(Restrepo MI, et al. *Eur Resp J* 2009; 33: 153)

(-) Μακρολίδη (n= 133) (+) Μακρολίδη (n= 104)



# ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ 16 ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

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



# Η ΜΟΝΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

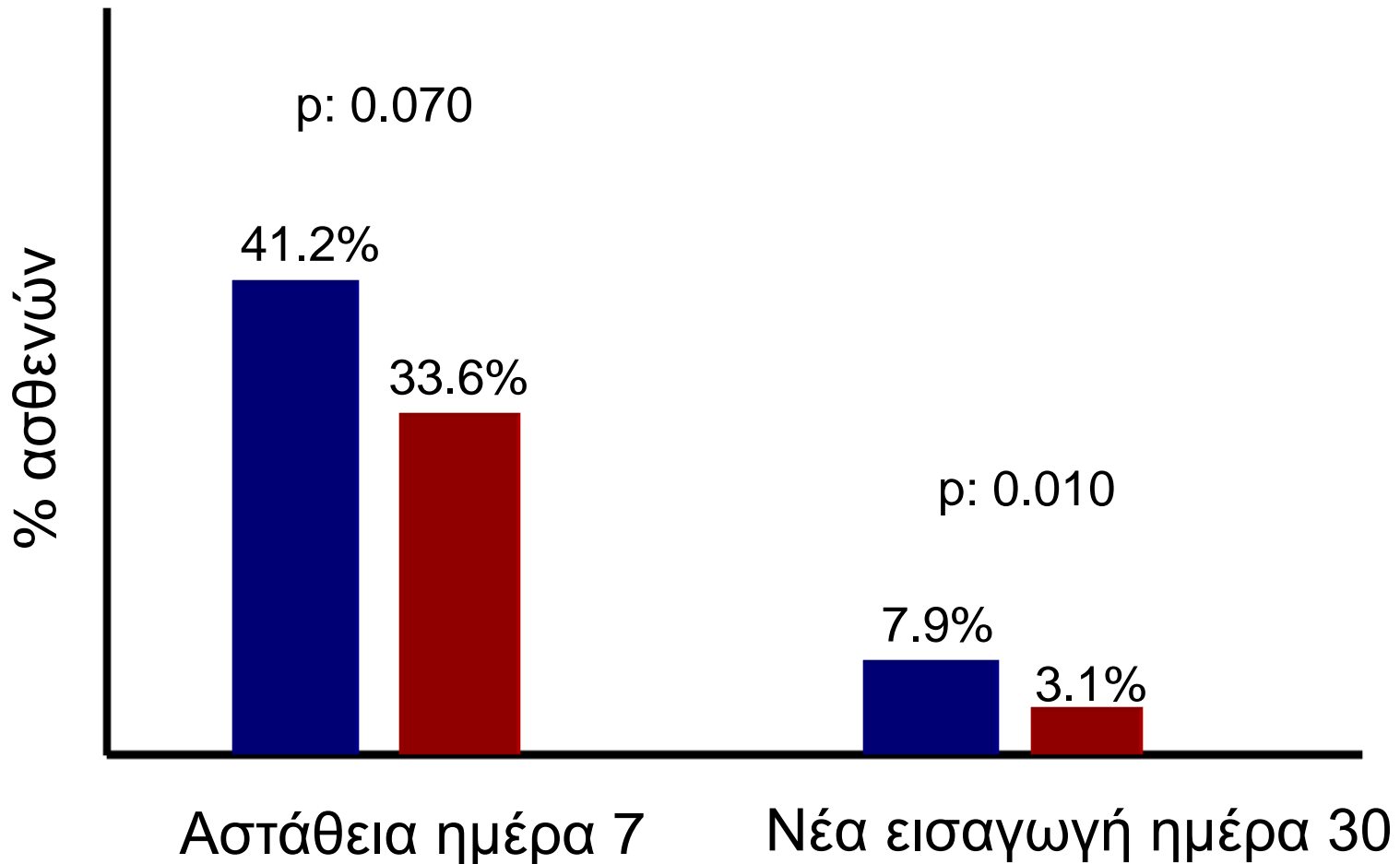
(Garin N, et al. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1894)

- 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)

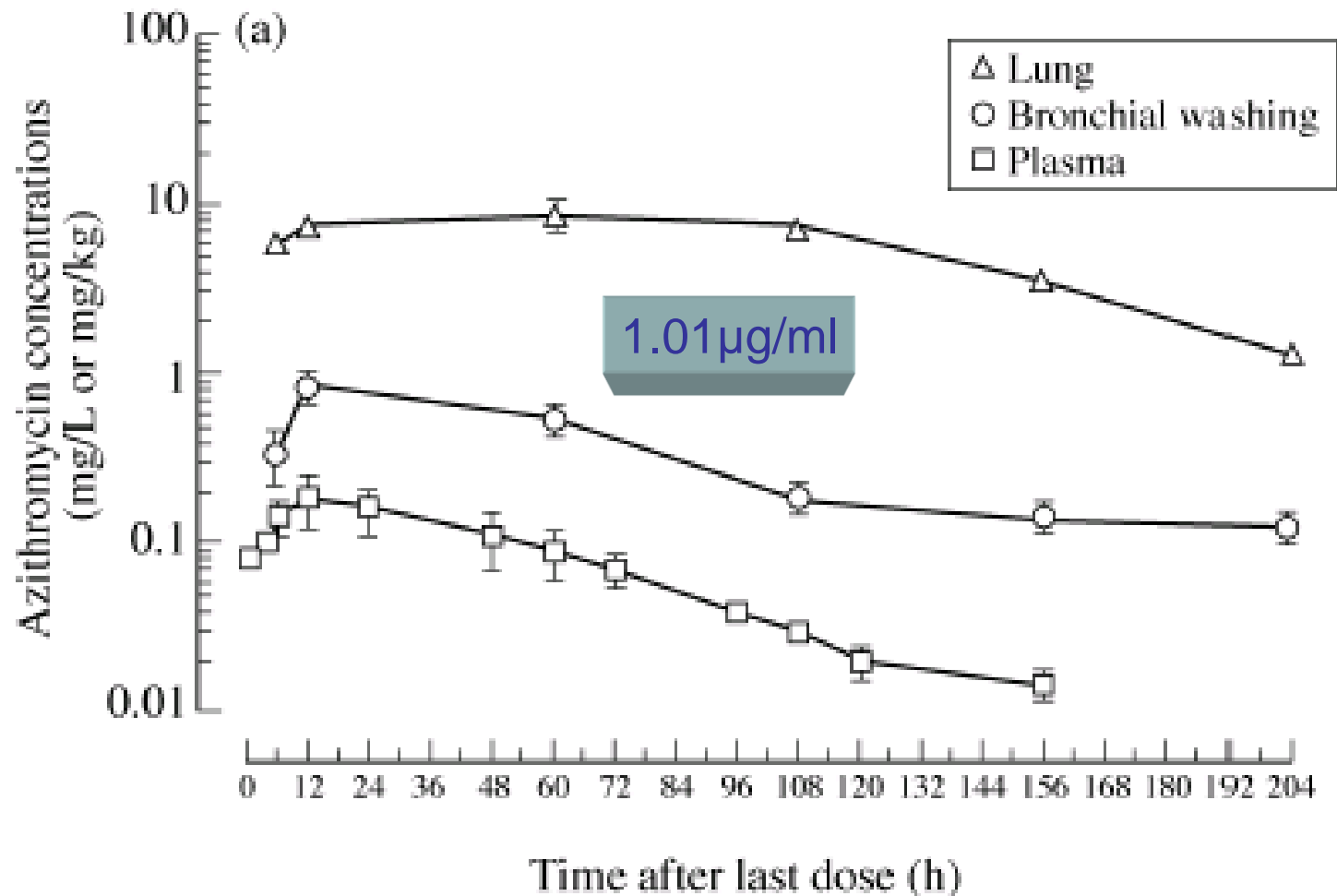
Μονιθεραπεία (n= 291) Συνδυασμός (n= 289)





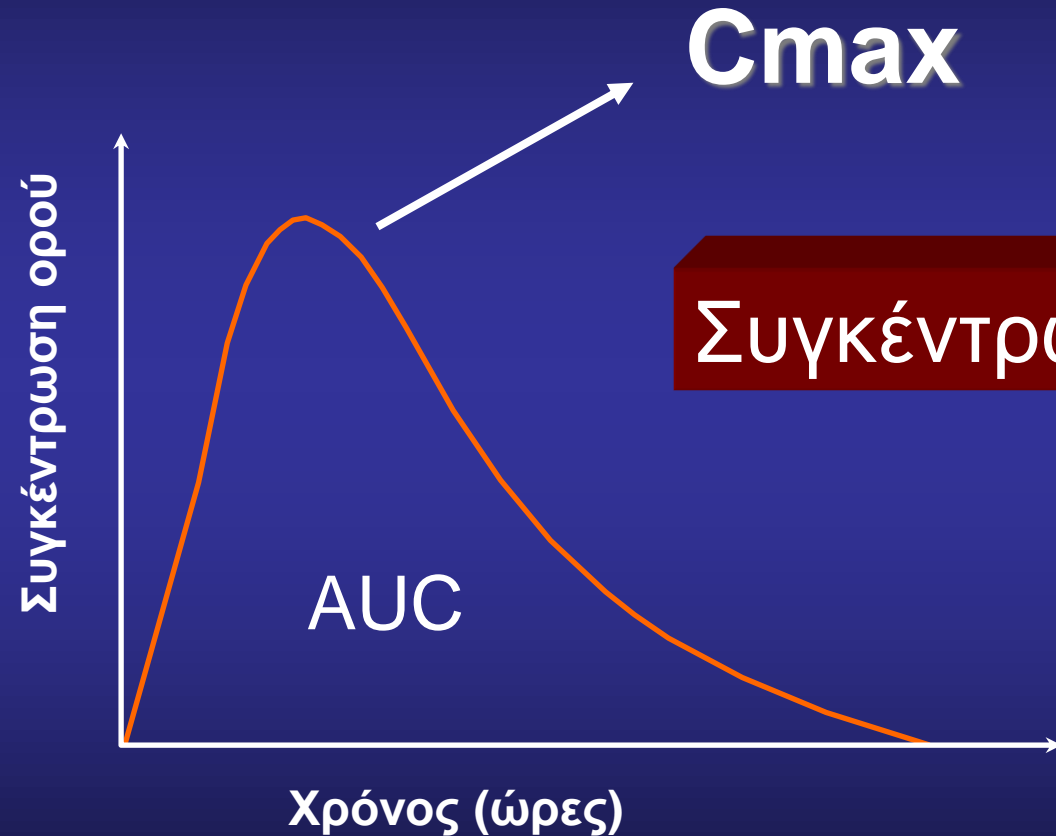
# PER OS ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΙΣΤΟ

(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*

Στελέχη ευαίσθητα στις μακρολίδες

	$\Sigma_{\text{πνεύμονα}}/\text{ΕΑΠ}$	$\Sigma_{\text{αίμα}}/\text{ΕΑΠ}$
Κλαριθρομυκίνη	1000	20
Αζιθρομυκίνη	4	1

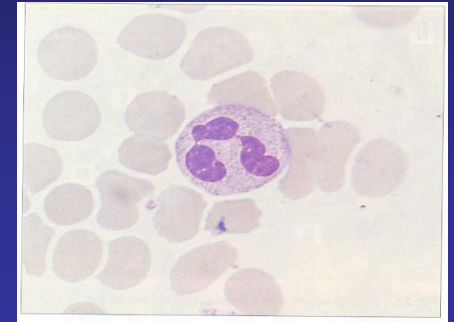
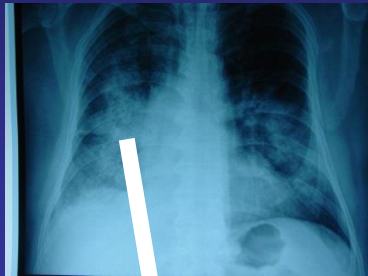
Στελέχη με μηχανισμό αντοχής *mef* (A/E)

Κλαριθρομυκίνη	8.5	0.5
Αζιθρομυκίνη	0.15	0.1



# ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ: Η ΘΕΩΡΙΑ

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



ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟ  
ΜΑΚΡΟΦΑΓΟ

IL-8

Χυμοκίνες  
Ιστική βλάβη

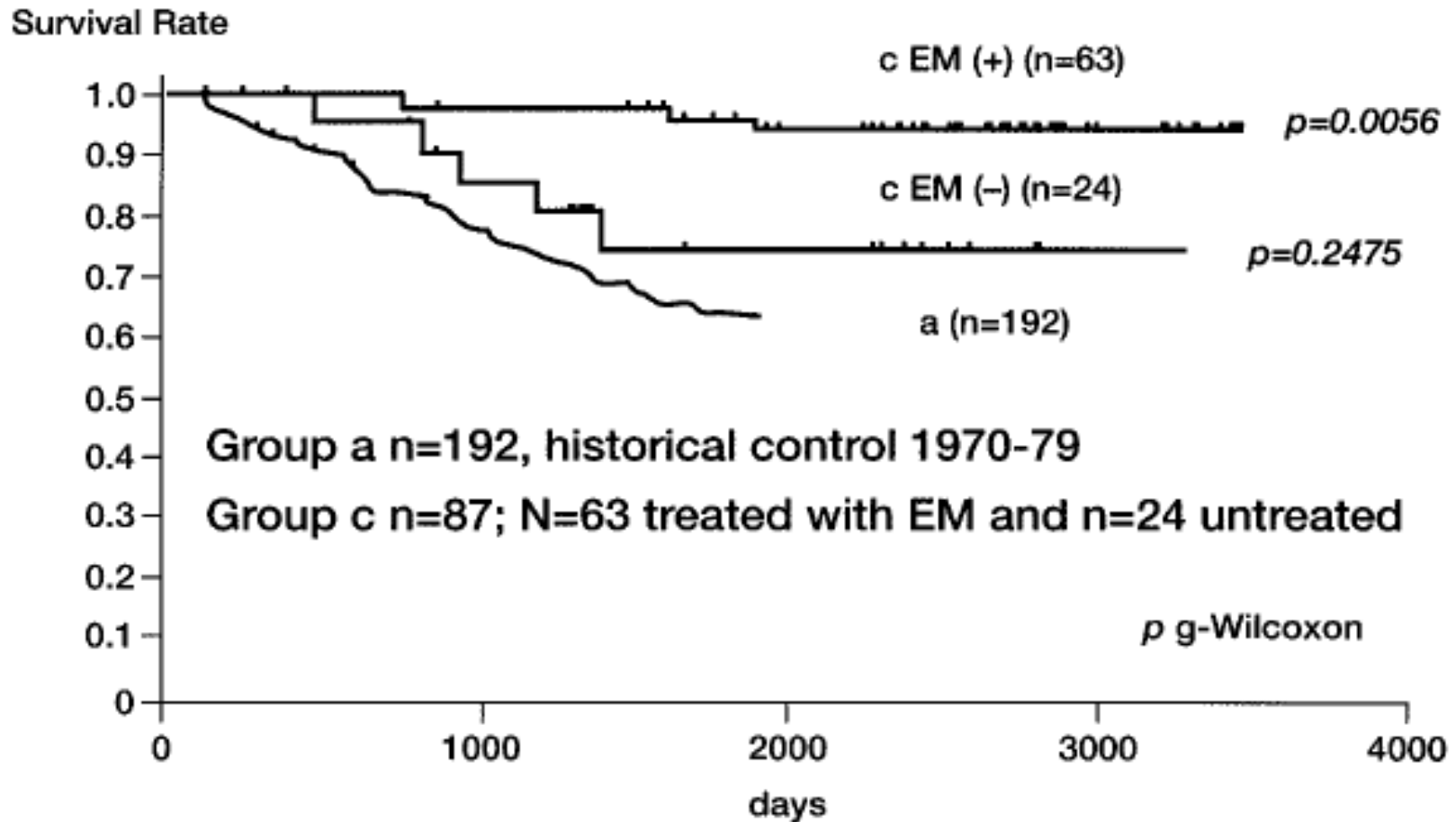
↓ Συλλογή πύου  
↓ Απόχρεμψη  
↓ Ίνωση

~~Streptococcus pneumoniae~~  
+ πνευμονολυσίνη

# **ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ**

**ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ  
ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ  
ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ**

# Diffuse panbronchiolitis – effects of macrolides on survival



ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ 500 MG X 1 ΕΦΟΡΟΥ ΖΩΗΣ  
Rubin & Henke. *Chest* 2004; 125: 70S

# ΒΡΟΓΧΟΙ ΚΑΙ *P. AERUGINOSA*

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



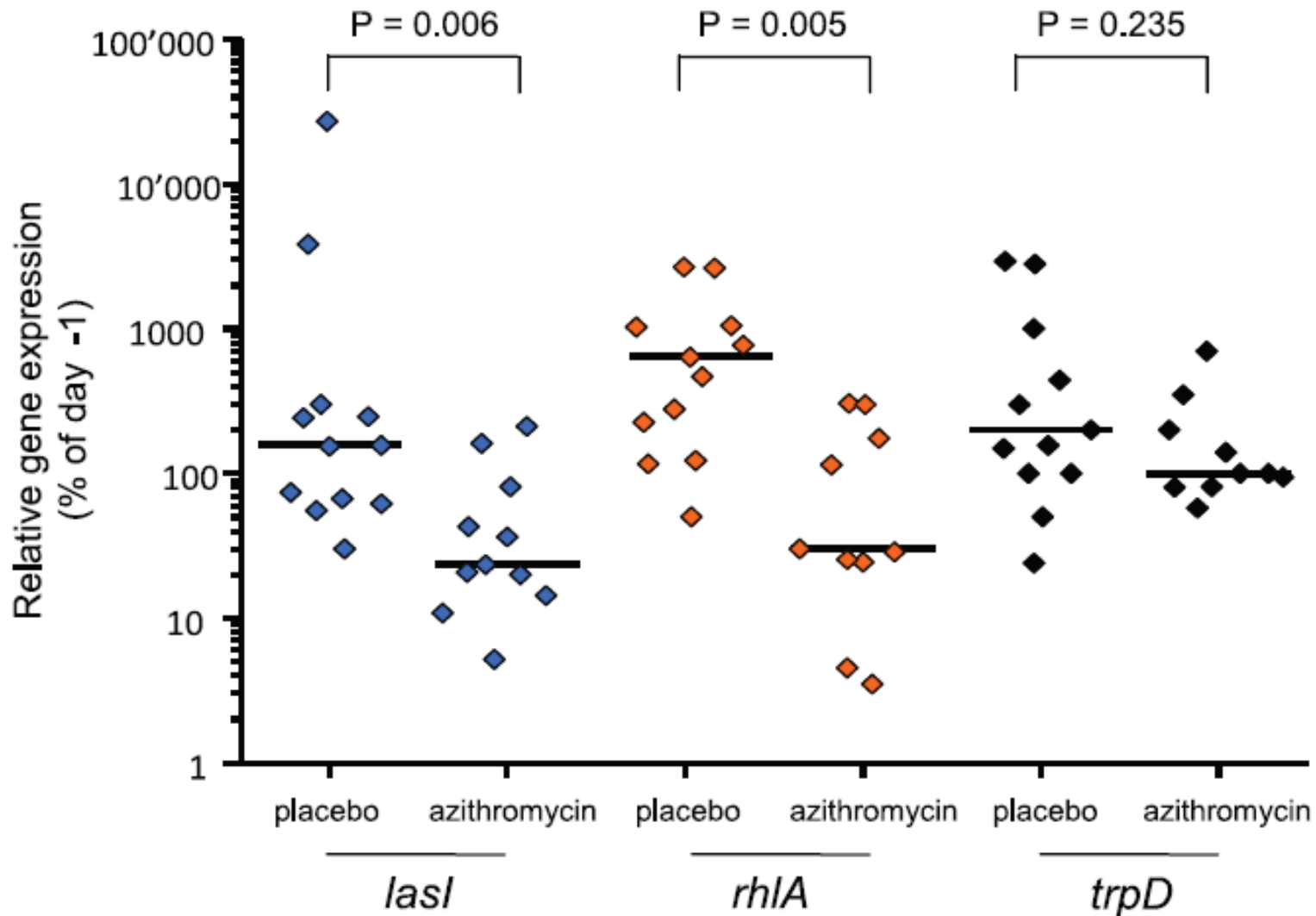
# AZIΘΡΟΜΥΚΙΝΗ & ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

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

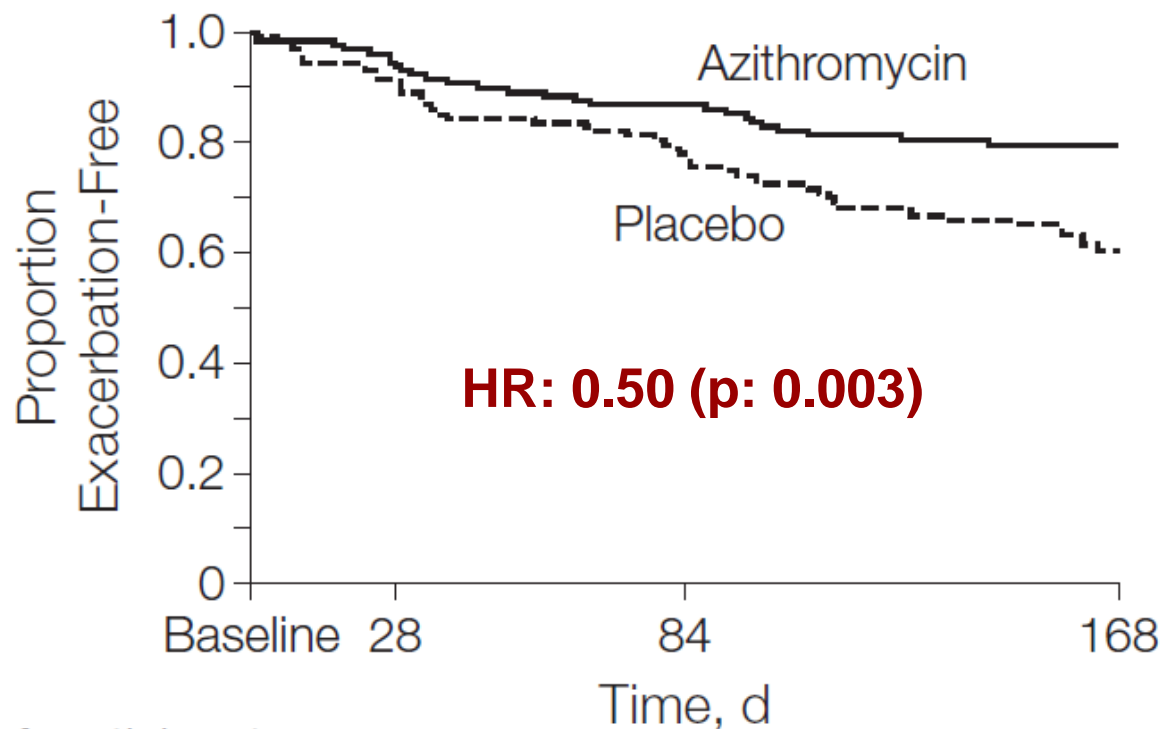
# ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ: RCT

(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)



No. of participants	Baseline	28	84	168
Azithromycin	131	122	111	69
Placebo	129	117	97	47

# ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ (1)

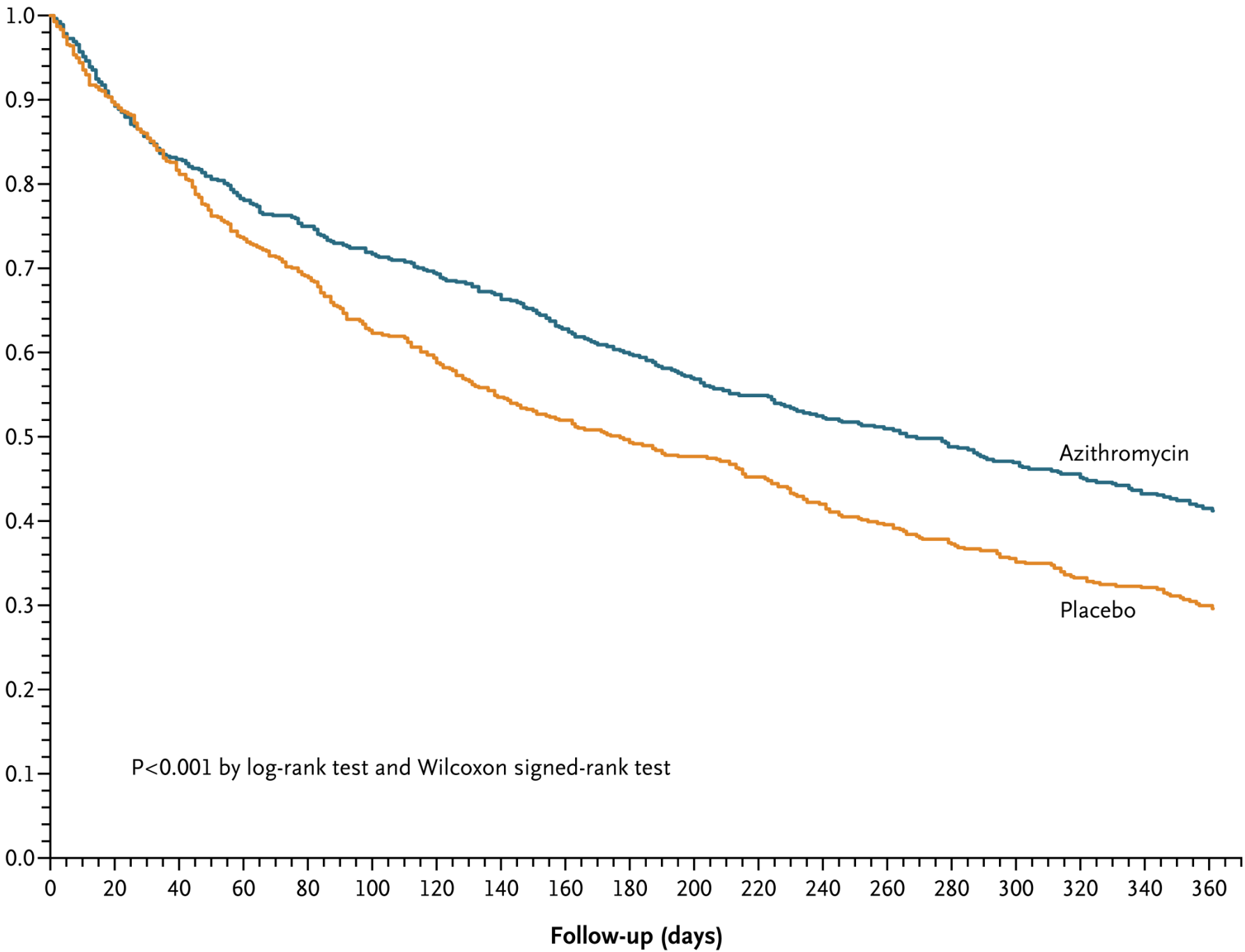
(Albert RK, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 689)

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



Proportion Free of COPD Exacerbations



Azithromycin

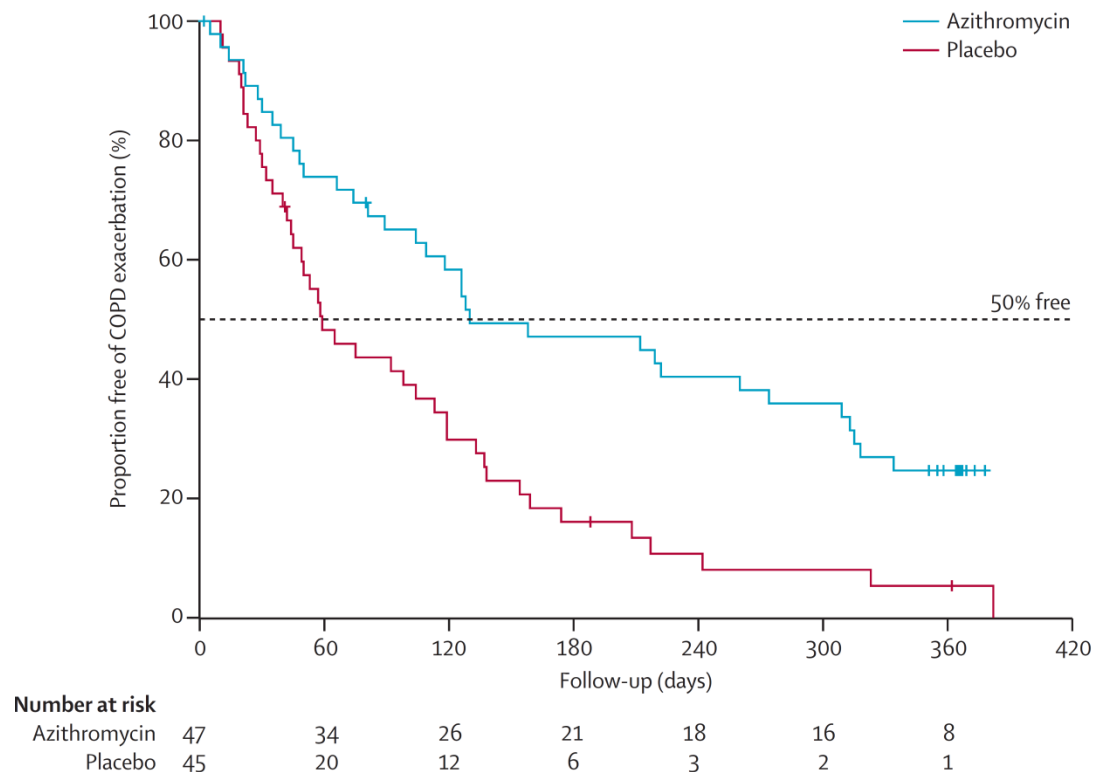
Placebo

P<0.001 by log-rank test and Wilcoxon signed-rank test

# ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ (2)

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

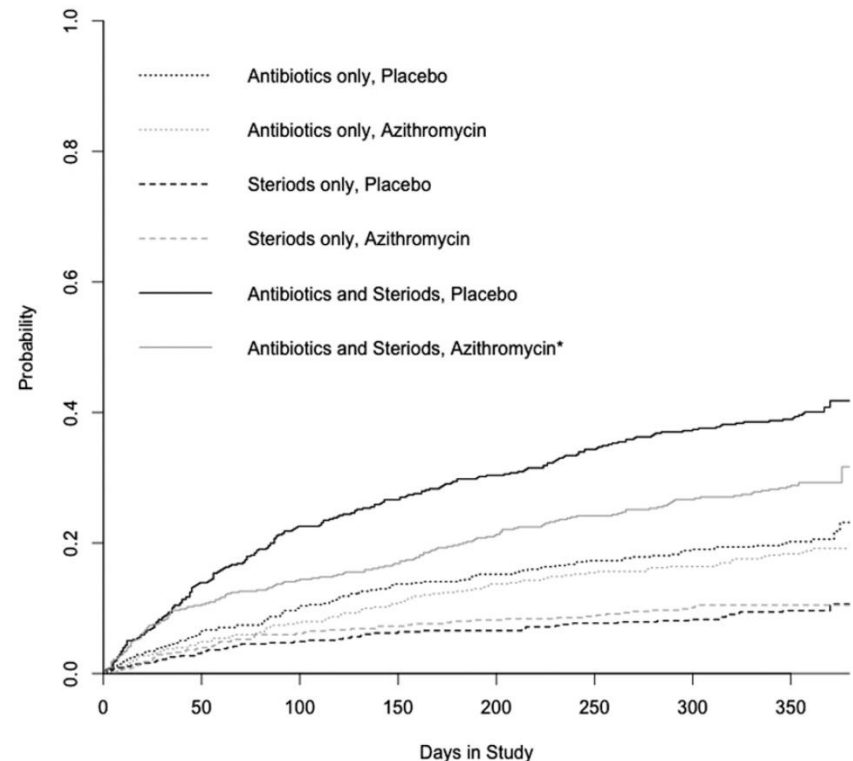
- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- $\geq 18$  έτη, με ΧΑΠ κατά Gold,  $\geq 3$  εξάρσεις/έτος
- Εικονικό (n= 47) ή αζιθρομυκίνη (n= 45) 500mg/2<sup>η</sup> ημέρα x 1 έτος



# ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ

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

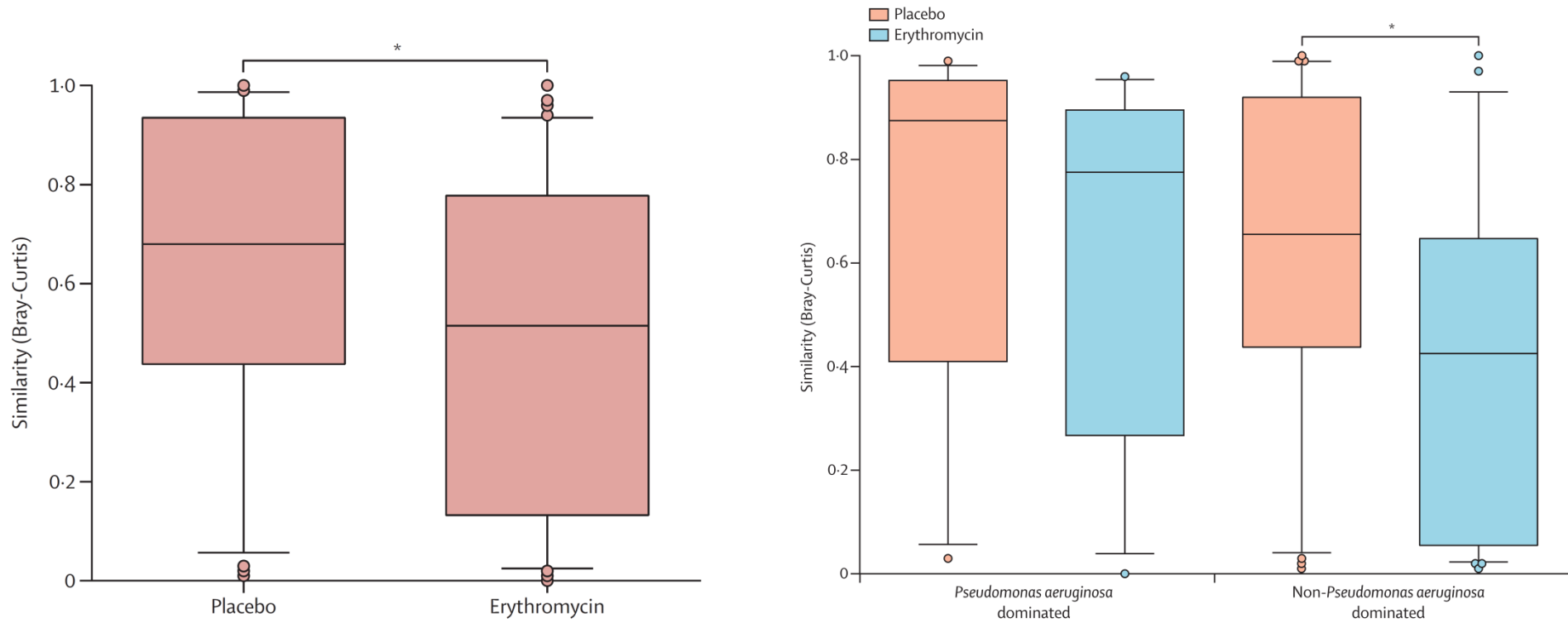
- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- >40 έτη, ΧΑΠ, νοσηλεία σε νοσοκομείο ή επίσκεψη σε ΤΕΠ ή χρήση O<sub>2</sub> κατά το τελευταίο έτος
- Εικονικό (n=556) ή αζιθρομυκίνη (n=557) 250mg/ημέρα x 1 έτος

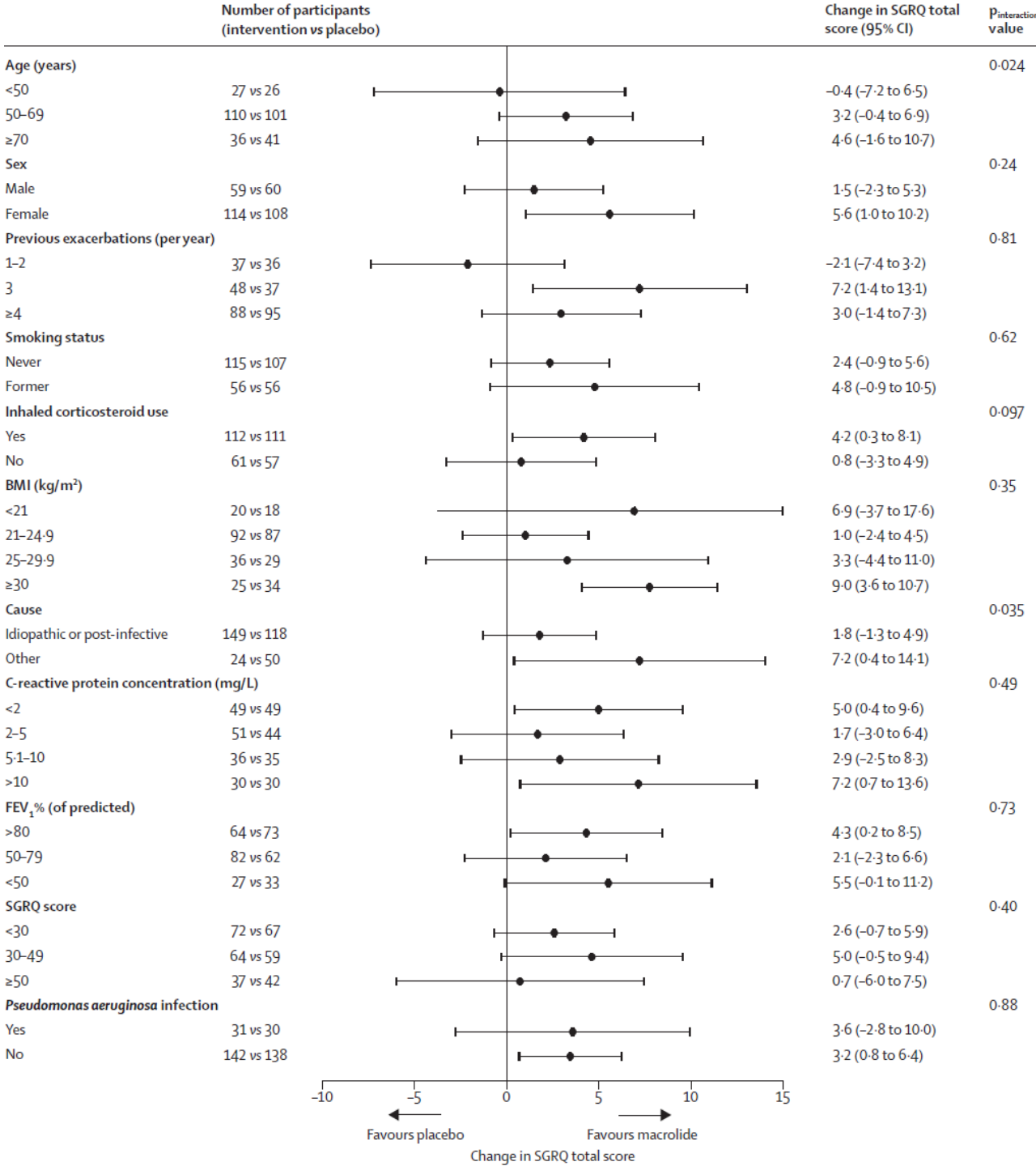


# ΕΡΥΘΡΟΜΥΙΚΗ & ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

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

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





# ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΡΙΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΕ ΚΤΑΣΙΕΣ

(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 (VAR)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT 00297674)

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

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

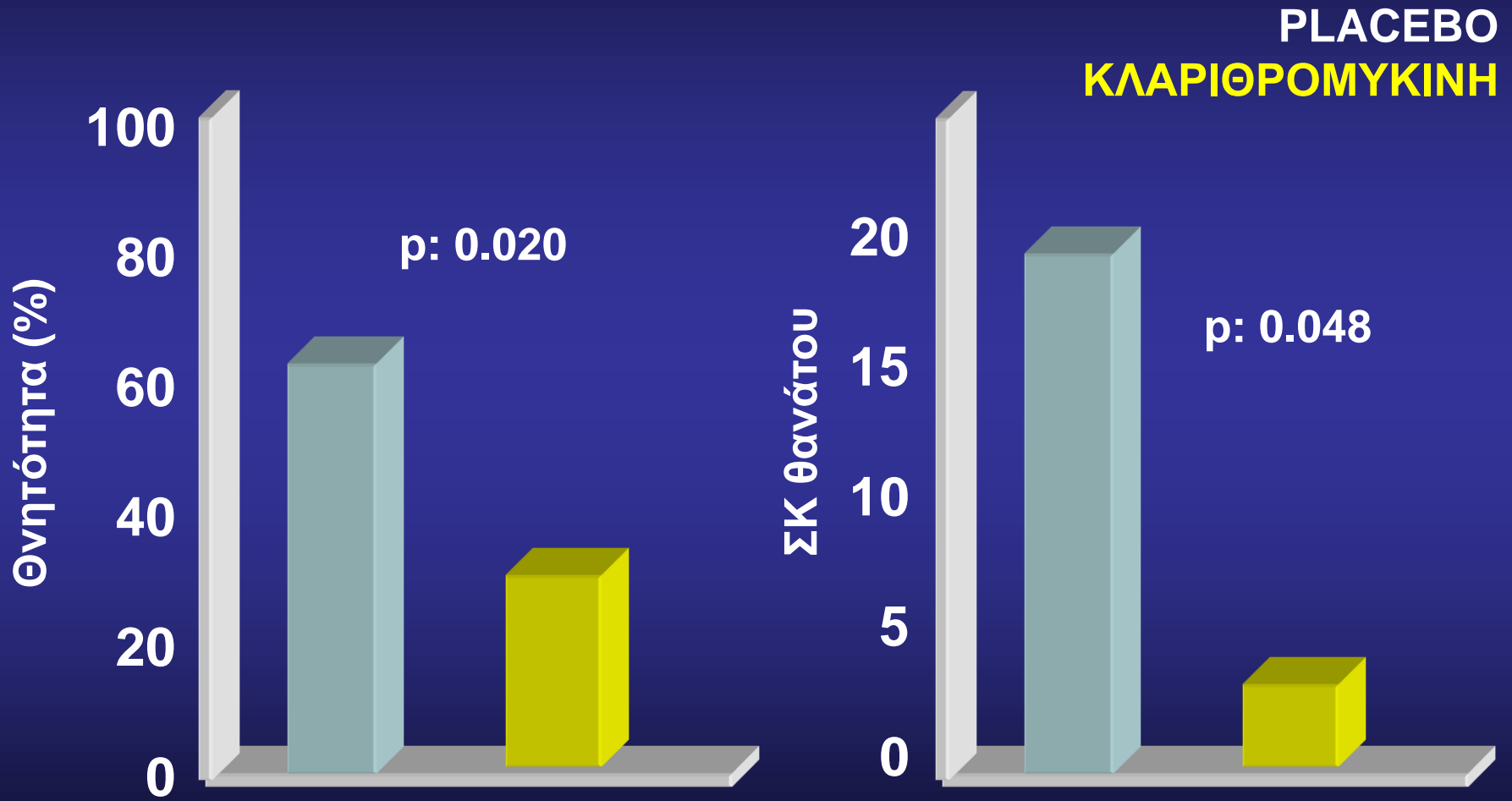
```
graph TD; A[200 ασθενείς (VAP + σήψη/σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία)] --> B["(100) PLACEBO + ANTIBIOTIKA"]; A --> C["(100) ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ + ANTIBIOTIKA"];
```

(100) PLACEBO + ANTIBIOTIKA

(100) ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ + ANTIBIOTIKA

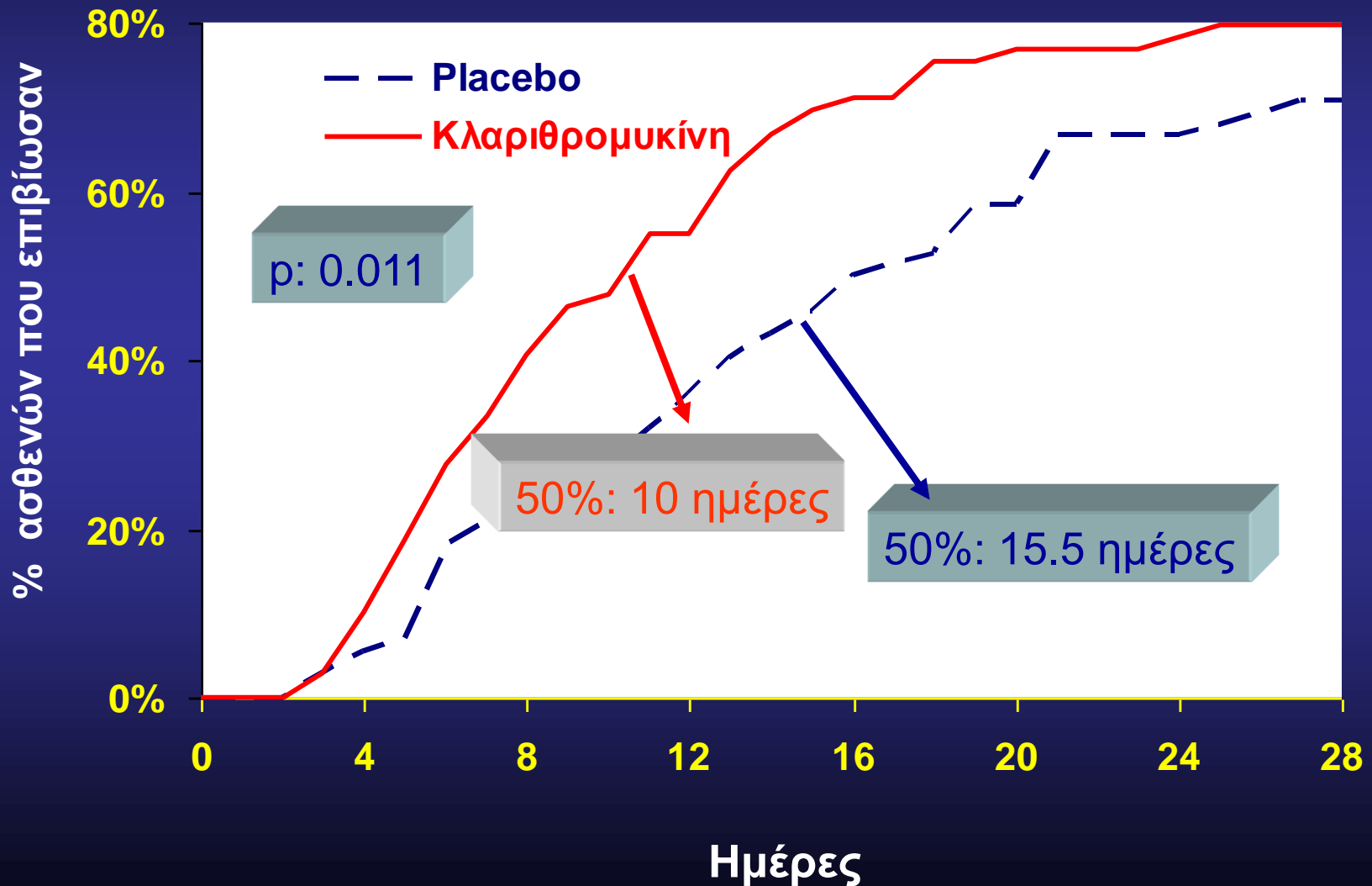
64% τεκμηρίωση παθογόνων  
ΟΛΑ πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ ΚΑΙ MODS





# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΛΥΣΗ ΤΗΣ VAR



# ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

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

