



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Β' Παιδιατρική Κλινική



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ ΑΘΗΝΩΝ
Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού

Νεότερα αντιβιοτικά για Gram θετικούς μικροοργανισμούς

Νίκος Σπυρίδης

Επικ. Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας

Αθήνα, 14/12/2018



Antibiotic resistance

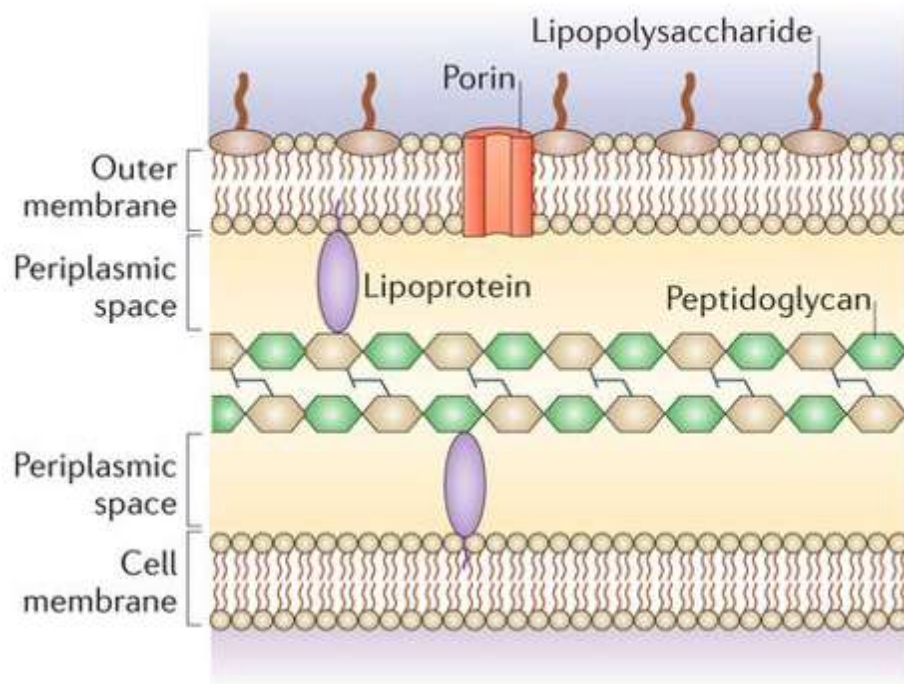
*...the race to stop the “silent tsunami”
facing modern medicine*

David Cox, The Guardian. 2015

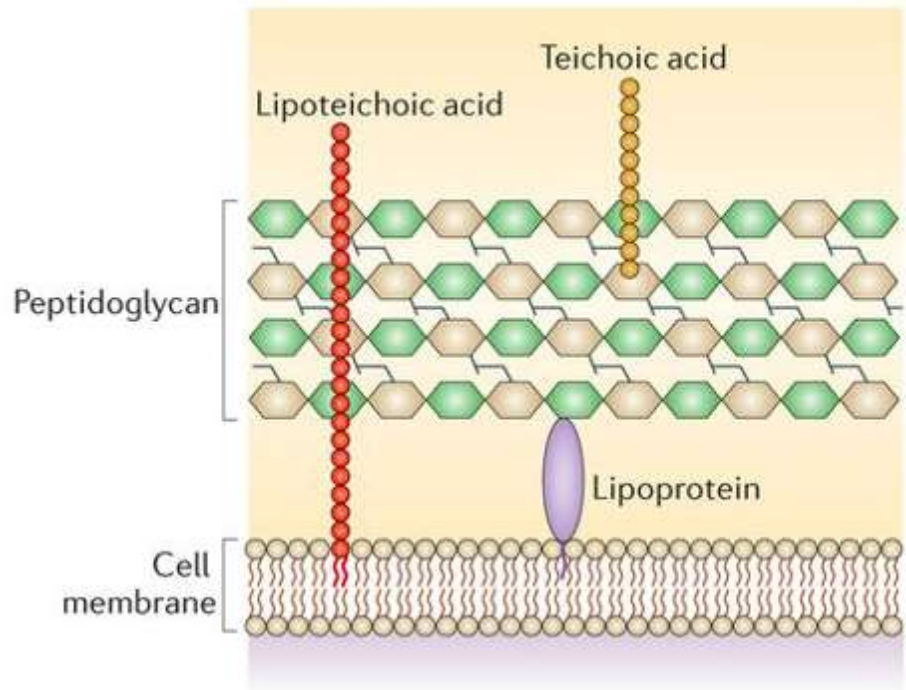


Gram negative Vs Gram positive

a Gram-negative bacteria



b Gram-positive bacteria



Τα Gram (+) βακτηρίδια δεν διαθέτουν εξωτερική μεμβράνη (λιποπολυσακχαρίτες)

Gram (+) βακτήρια που ενδιαφέρουν την παιδιατρική

- ***Streptococcus pneumoniae***

- **Enterococcus**

Ampicilline

- ***Staphylococcus aureus***

Flucloxacilline
Cloxacilline

- ***Clostridium difficile***

Metronidazole
Vancomycin

Νεότερα αντιβιοτικά: Γιατί;

- Λοιμώξεις από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς
- Εναλλακτικές επιλογές σε αλλεργία, ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια
- Καλύτερες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ανθεκτικοί Gram (+) μικροοργανισμοί

- ***Streptococcus pneumoniae***
 - Αντοχή στην πενικιλίνη
 - Αντοχή στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς
- ***Staphylococcus aureus***
 - **MRSA** (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*)
 - **VISA, GISA** (Vancomycin/Glycopeptide Intermediately Susceptible *S. aureus*)
 - **VRSA** (Vancomycin Resistant *S. aureus*)
 - **hVRSA** (heteroresistant VRSA)
- ***Enterococcus***
VRE (Vancomycin resistant enterococcus)

Μηχανισμοί αντοχής

- ***Streptococcus pneumoniae***

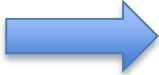
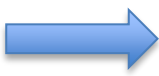
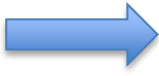
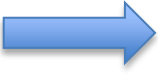
- τα β-λακταμικά παρεμβαίνουν στη δημιουργία της πεπτιδογλυκάνης στο κυτταρικό τοίχωμα
- Τα 6 ένζυμα (Penicillin binding proteins, PBPs) απαραίτητα στη δημιουργία της πεπτιδογλυκάνης είναι:
 - PBPsA (PBP1a, PBP1b, PBP2a)
 - PBPsB (PBP2x, PBP2b)
 - PBPsC

Μηχανισμοί αντοχής

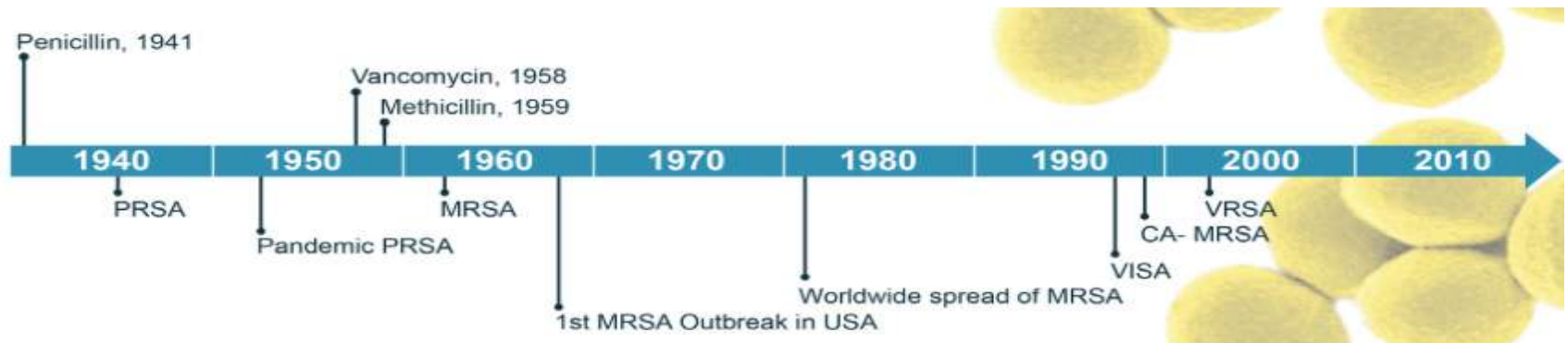
- *Streptococcus pneumoniae*

- τα β-λακταμικά παρεμβαίνουν στη δημιουργία της πεπτιδογλυκάνης στο κυτταρικό τοίχωμα
- Τα 6 ένζυμα (Penicillin binding proteins, PBPs) απαραίτητα στη δημιουργία της πεπτιδογλυκάνης είναι:
 - PBPsA (PBP1a, PBP1b, PBP2a)
 - **PBPsB (PVP2x, PBP2b)**
 - PBPsC

Μηχανισμοί αντοχής- *Pneumococcus*

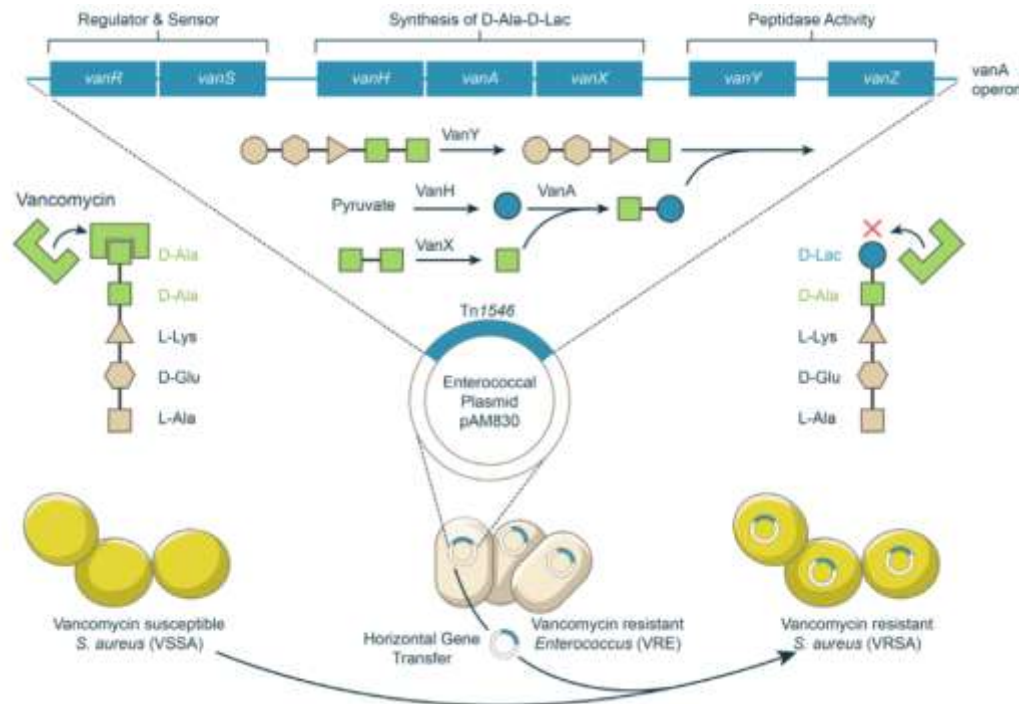
- Penicillin  Μεταλλάξεις στις PBP2b
- Cefotaxime  Μεταλλάξεις στις PBP2x
- Clindamycin 
 - *erm(B)*, *MLSB* φαινότυπο (αντοχή σε macrolide, lincosamide, streptogramin B)
- Clarithromycin 
 - *mef(E)* (μηχανισμός αντλίας)
 - *erm(B)* ή *erm(B) + mef(E)*
- Fluoroquinolones 
 - Μεταλλάξεις στο *gyrA* (DNA gyrase)
 - *parC*, *parE* (topoisomerase IV)
 - *PmrA*, *PatA*, *PatB* (μηχανισμοί αντλίας)
 - Πλασμίδια

Μηχανισμοί αντοχής- *Staph. aureus*



Μηχανισμοί αντοχής- *Staph. aureus*

- MRSA →
 - Cefoxitin resistant
 - Κωδικοποιείται μέσω του *mecA* γονιδίου (χαμηλή σύνδεση με PBP2a)
 - 9 τύποι SCCmec έχουν αναγνωριστεί
- hVISA/VISA/VRSA → VanA operon
(MIC: 4μg/ml, 4-8μg/ml, >16 μg/ml)



Μηχανισμοί αντοχής- *Enterococcus*

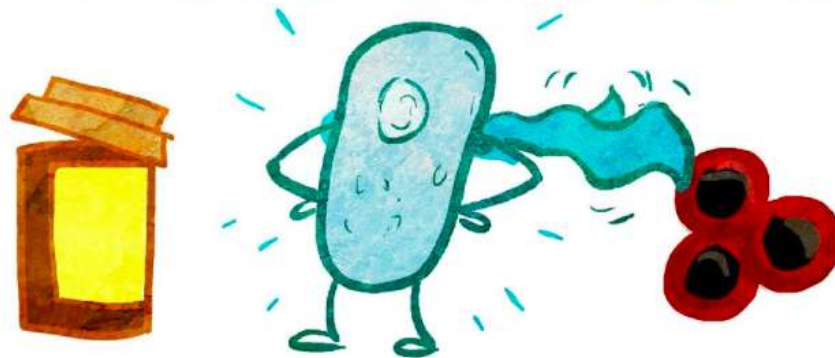
- Vancomycin resistant enterococcus (VRE)
 - *faecium* (77%), *faecalis* (9%)
- *Aminoglycoside resistance*
 - *High level resistance*  μέσω πλασμιδίου
- *b-lactam resistance*
 - >90% ευαισθησία του *faecalis* στην αμπικιλίνη
 - <20% ευαισθησία του *faecium* στην αμπικιλίνη
 - Αντοχή στις κεφαλοσπορίνες

Μηχανισμοί αντοχής Vancomycin Resistant *Enterococcus*

- Vancomycin resistant operon (οπερόνιο)- Van
- Μεταφέρεται μέσω πλασμιδίου
- Εμπεριέχει 9 γονίδια (Van A-E, G,L,M,N)
- VanA κωδικοποιεί υψηλή αντοχή, είναι η συχνότερη
- Horizontal gene transfer (HRT) μεταφορά
γονιδίων σε άλλα βακτήρια

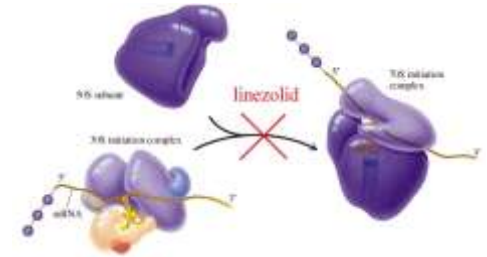
Νεότερα αντιβιοτικά (ή λιγότερο γνωστά..) στη Παιδιατρική

The Search For ANTIBIOTICS



Oxazolidinones (οξαζολιδινόνες)

- Linezolid (πρώτη οξαζολιδινόνη)
- Tedizolid



- Αναστέλλει το αρχικό στάδιο της πρωτεϊνοσύνθεσης
- Δραστική σε MRSA, VRSA, VRE, MDRSP
- Βακτηριοστατικό έναντι σταφυλοκόκκου, εντεροκόκκου
- Βακτηριοκτόνο έναντι των περισσότερων στρεπτοκόκκων

Πλεονεκτήματα Λινεζολίδης

- 100% βιοδιαθεσιμότητα
- Άριστη διείσδυση στους ιστούς
- Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Ενδείξεις Λινεζολίδης στα παιδιά

- Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων από MRSA (AII)
- Βακτηραιμία (BIII) *(μόνο εάν αποκλειστεί ενδοκαρδίτιδα ή ενδαγγειακή πηγή λοίμωξης)*
- Επιπλεγμένη πνευμονία από Gram (+) (AII)
- Οστεοαρθρικές λοιμώξεις (CIII)
- Λοίμωξη ΚΝΣ από MRSA (BII)

Δοσολογικό σχήμα

- Νεογέννητα < 7 ημερών : 10mg/kg IV ανά 12ωρο
- Παιδιά (>1 έτους) : 10mg/kg IV, po ανά 8ωρο
- Έφηβοι (≥ 12 ετών), ενήλικοι: 600mg IV/po ανά 12h

Ανεπιθύμητες ενέργειες Λινεζολίδης

- Μυελοκαταστολή, θρομβοπενία (αναστρέψιμη)
- Κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, διάρροια, εξάνθημα
- Οπτική νευρίτιδα
- Παροδικός αποχρωματισμός γλώσσας/δοντιών

Javaheri et al. Br J Ophthalmol 2007

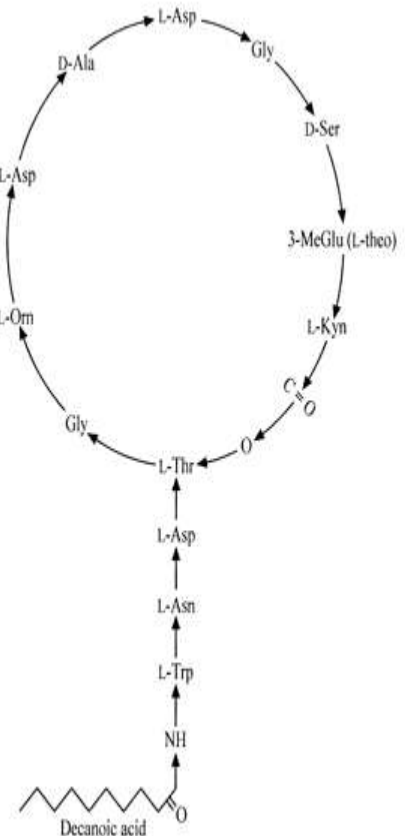
Petropoulou T, et al. PIDJ 2013

Tedizolid

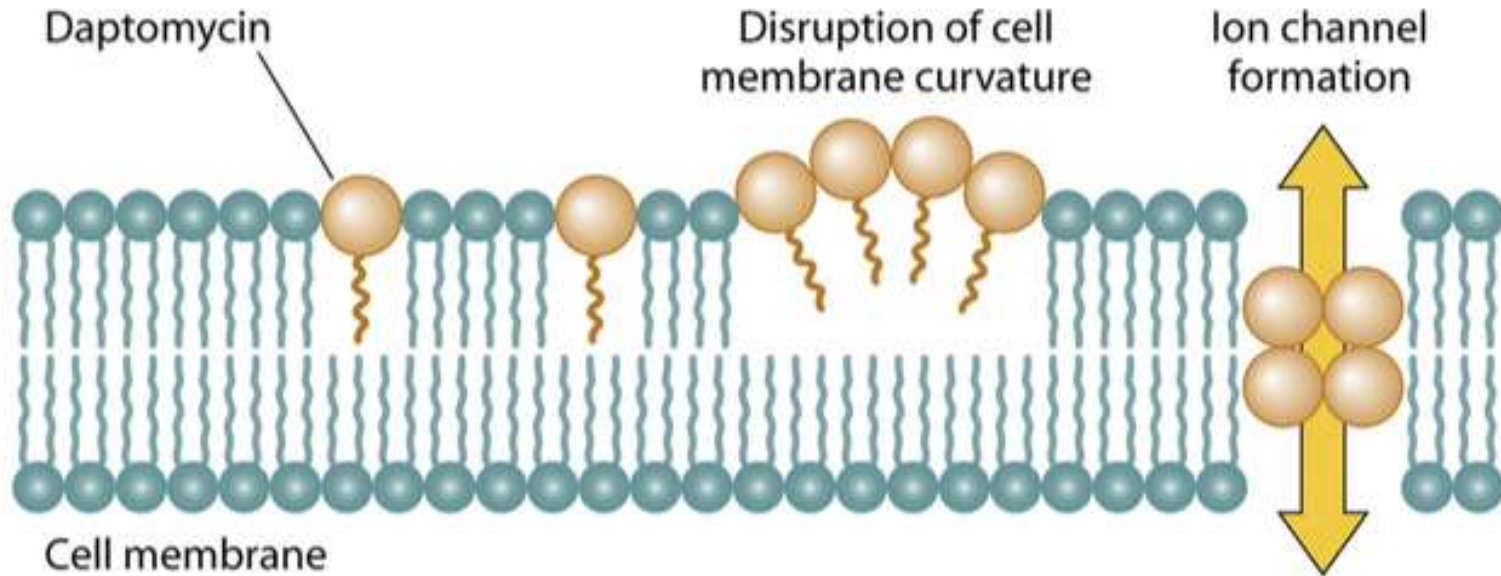
- 2^{ης} γενιάς οξαζολιδινόνη
- Αναστέλλει πρωτεϊνοσύνθεση- βακτηριοστατικό
- Αναφέρεται 4-16 φορές πίο δραστικό από τη Λινεζολίδη στον MSSA και MRSA
- Εγκριση από FDA για ABSSTIs σε ενηλίκους
- Μελέτες φάσης III σε ABSSTIs σε παιδιά
- Χορήγηση εφάπαξ ημερησίως (200mg o.d)
- Δεν προκαλεί καταστολή μυελού

Λιποπεπτίδια (lipopeptides)

- ✓ **Δαπτομυκίνη (Daptomycin)**
- ✓ Κυκλικό λιποπεπτίδιο
- ✓ Προϊόν ζύμωσης *Streptomyces roseosporus*
- ✓ Βακτηριοκτόνο
- ✓ Εγκριση χρήσης στις ΗΠΑ το 2004



Μηχανισμός δράσης της Δαπτομυκίνης



- Επαναπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης
- Εξοδος ιόντων K από το κύτταρο
- Διαταραχή της πρωτεϊνοσύνθεσης και αποδιοργάνωση των νουκλεϊκών οξέων ➡ θάνατος του βακτηριδίου χωρίς λύση της κυτταρικής μεμβράνης

Βασικά χαρακτηριστικά Δαπτομυκίνης

- Βακτηριοκτόνο (concentration dependent - C_{max}/MIC)
- Μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής- 8 ώρες
- Ισχυρή σύζευξη με πρωτεΐνες (>90%)
- Χορηγείται μία φορά ημερησίως σε δόση 4-12mg/kg/d
- Απεκκρίνεται από τους νεφρούς

Αντιμικροβιακό φάσμα Δαπτομυκίνης

- Σταφυλόκοκκος (MSSA, MRSA, VRSA)
- Εντερόκοκκος (VRE)
- Πνευμονιόκοκκος (MDRSP)
- Αναερόβια Gram (+): *C. difficile*, *C. perfringens*, *Propionibacterium spp.*

Sader HS, et al. Int J Antimicrob Chemother 2015
Principi N, et al. J Antimicrob Chemother 2015

Ενδείξεις χρήσης Δαπτομυκίνης

- **Ενήλικοι (FDA):**
 - Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων από Gram (+)
 - Έγκριση για **θεραπεία ABSSTIs** (4mg/kg/d), **δεξιάς ενδοκαρδίτιδας** (6mg/kg/d) και **βακτηραιμίας από *Staph. aureus***
- **Παιδιά:**
 - έγκριση από FDA, EMA για **cSSTI**
 - **Βακτηραιμία από *Staph. aureus* συνδεόμενη με cSSTI (2017)**

Δοσολογικά σχήματα Δαπτομυκίνης

- **Μεγαλύτερες δόσεις απαιτούνται στα παιδιά για ABSSTIs**
 - 12-17 ετών 5mg/kg/d
 - 7-11 ετών 7mg/kg/d
 - 2-6 ετών 9 mg/kg/d
 - 1-2 ετών 10 mg/kg/d
- **IDSA guidelines για MRSA**
 - χορήγηση στα παιδιά (δόση 6-10mg/kg/d) σε MRSA βακτηριαιμία (CIII), ενδοκαρδίτιδα (CIII) , οστεομυελίτιδα και σηπτική αρθρίτιδα (CIII)

Liu C. et al. CID 2011

Daptomycin for Injection. Cubist Pharmaceuticals 2010

Abdel-Rhaman SM et al. PIDJ 2008

Ανεπιθύμητες ενέργειες Δαπτομυκίνης

- Μυοσίτιδα (αναστρέψιμη)
παρακολούθηση CPK/ εβδομάδα
- Ναυτία, έμετοι, διάρροια, εξάνθημα

Δεν χρησιμοποιείται σε

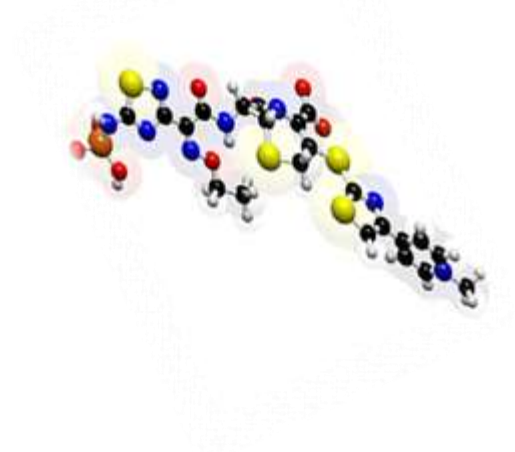
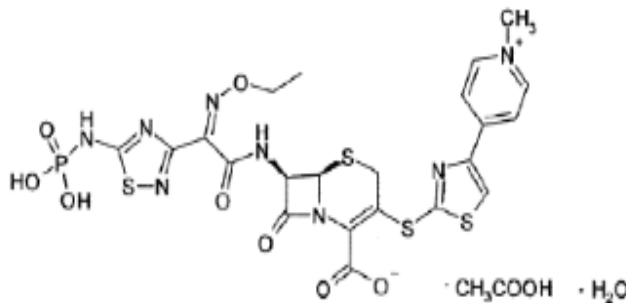
- Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού
(απενεργοποιείται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα -surfactant)
- Λοιμώξεις του ΚΝΣ (δεν περνάει τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό)

Ceftaroline

- 5^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη
- β-λακταμικό με αποτελεσματικότητα έναντι
 - MRSA
 - Ανθεκτικού πνευμονιοκόκκου
 - Εντερόκοκκου και
 - Gram (-): *H. influenzae*, *E.coli* (όχι ESBL+), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*
- Απεκκρίνεται από τους νεφρούς
- $T_{1/2}=2.5h$

Ceftaroline

- Συνδέεται με τις PBP 1-4
- Η κεφταρολίνη παρουσιάζει υψηλή σύνδεση με PBP2a (MRSA) και PBP2x (PRSP)



Ενδείξεις

Παιδιά: Έγκριση FDA, EMA (2016) :

- **Πνευμονία της κοινότητας (CAP)** *Strep. pneumoniae*, *Staph. aureus* (MSSA), *H. influenzae*, *Kleb. pn*, *Klebsiella oxytoca*, *E. coli*
- **ABSSTIs**: *Staph. aureus* (MSSA, MRSA) *Strep. pyogenes*, *Strep agalactiae*, *E. coli*, *Klebsiella pn*, *Klebsiella oxytoca*.

Προτεινόμενες δόσεις Ceftriaxone (στόχος C_{max} 15+/-6μg/ml)

	ABSSTIS, CABP (έγκριση FDA)	Άλλες λοιμώξεις* (βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα, cCABP)
2 μηνών έως <2 ετών	8mg/kg ανά 8ωρο	<6μ: 10mg/kg ανά 8ωρο 6μ - <2ετ: 15mg/kg ανά 8ωρο
2ετ έως <18 ετ	12mg/kg ανά 8ωρο Max 1200mg/ημ σε 2-3 δόσεις	15mg/kg ανά 8ωρο Max 1800mg/ημ σε 3 δόσεις

ABSSTIS: Οξεία βακτηριακή λοίμωξη δέρματος και μαλακών μορίων

CABP: Community Acquired Bacterial Pneumonia

cCABP: complicated Community Acquired Bacterial Pneumonia

***Αναφορές περιπτώσεων – δεν έχει μελετηθεί συστηματικά**

Yim J et al. Infect Dis Ther 2016

Ceftaroline

- Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Καλά ανεκτό, μη ειδικές σε <5% των ασθενών
 - Ναυτία, διάρροια, εξάνθημα
 - Θετικοποίηση της Coombs (χωρίς εικόνα αιμόλυσης)
- Δε απαιτείται τροποποίηση δόσης σε ηπατική ανεπάρκεια ή χορήγηση φαρμάκων που μεταβολίζονται στο P450
- Σε νεφρική ανεπάρκεια τροποποίηση δόσης

Blumer J, et al. PIDJ 2016

Korczowski B, et al. PIDJ 2016

Γλυκοπεπτίδια

■ Παλαιότερα

- Βανκομυκίνη
- Τεϊκοπλανίνη

■ Νεότερα

- Dalbavancin (Durata™)
- Telavancin (Vibativ™)
- Oritavancin (Orbactiv™)



Δεν έχουν
έγκριση
χρήσης στα
παιδιά

Λιπογλυκοπεπτίδια

- Αναστέλλουν τον σχηματισμό της πεπτιδογλυκάνης στο κυτταρικό τοίχωμα
- Προκαλούν εκπόλωση και αυξάνουν την διαπερατότητα της βακτηριακής μεμβράνης

	EMA	FDA
Telavancin	Adults with nosocomial pneumonia, including VABP, known or suspected to be caused by MRSA	cSSSIs; HABP/VABP caused by susceptible isolates of <i>Staphylococcus aureus</i>
Dalbavancin	ABSSSIs in adults	Adult patients with ABSSSIs caused by designated susceptible strains of Gram-positive micro-organisms
Oritavancin	ABSSSIs in adults	Adult patients with ABSSSIs caused or suspected to be caused by susceptible isolates of designated Gram-positive micro-organisms

	Telavancin 10mg/kg/d (2h)	Dalbavancin (εφάπαξ/εβδ 1g και 0,5 g σε 7 ημ) (IV 30')	Oritavancin 1200mg εφάπαξ (IV 3-4h)
Δράση κατά	MRSA, στρεπτόκοκκοι, εντεροκόκκων (<i>E. faecalis</i>)	MRSA, VISA, αλλά όχι κατά VRSA, εντεροκόκκων (αλλά όχι κατά Van A)	MRSA, VISA, VRSA, VRE
Διαπερατότητα	καλή – όχι ENY	Καλή σε υγρό φυσαλίδων, οστά	Υψηλές ενδοκυττάρειες συγκ., δραστική σε βιομεμβράνες
Αποβολή	νεφρική	Ούρα και κόπρανα	Δεν μεταβολίζεται αποβάλλεται σε ούρα, κόπρανα
T1/2	6-8h	148-258h	245h
Ανεπιθύμητες ενέργειες	ΓΕΣ, αντιδρ. κατά την έγχυση, Θνητότητα ↑ σε	ΓΕΣ, αντιδρ. κατά την έγχυση	ΓΕΣ, αντιδρ. κατά την έγχυση, όχι σε οστεομυελίτιδα,

	Telavancin 10mg/kg/d (2h)	Dalbavancin (1-1,5g εφάπαξ/εβδ ή 1g και 0,5 g) (30')	Oritavancin 1200mg εφάπαξ (3-4h)
Χρήση	MRSA λοιμώξεις που δεν ανταποκρίνονται στη Vanco	Μία μόνο δόση σε ABSSTIs. Θεραπεία οστεομυελίτιδας?	Μία μόνο δόση σε ABSSTIs
Μελέτες	Φάσης III σε ABSSTIs, HAP, VAP	φάσης III σε ABSSTIs (σύγκριση με vancomycin linezolid) Φάσης II σε CLABSI	Φάσης III σε ABSSTIs και βακτηριαιμία
Έγκριση (FDA) (Και EMA το 2015)	ABSSTIs, VAP και HAP (2013) VAP που δεν ανταποκρίνεται (EMA)	(2014) ABSSTIs	(2014) ABSSTIs
Οφέλη	Μείωση διάρκειας θεραπείας	Μείωση διάρκειας θεραπείας	Μείωση διάρκειας θεραπείας

Θεραπεία για *Clostridium difficile*

- Metronidazole
- Vancomycin

Θεραπεία πρώτης γραμμής

- **Fidaxomicin**

- Δεύτερης γραμμής σε σοβαρή λοίμωξη
- Πολλαπλές λοιμώξεις

- **Bezlotoxumab**

- Μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1) έναντι της τοξίνης
- Συμπληρωματική θεραπεία σε σοβαρή λοίμωξη
- ½ T: 19 ημέρες
- FDA approved

Fidaxomicin

- Πρώτο μακροκυκλικό αντιβιοτικό
- Εμποδίζει την RNA πολυμεράση στην έναρξη της μεταγραφής (δεσμεύει την σ υποομάδα)
- Εκλεκτική δράση έναντι του *C. difficile*
- Χαμηλή απορρόφηση στη συστηματική κυκλοφορία
- Λόγω της εκλεκτικής δράσης δεν επάγει αντοχές
- Υψηλό κόστος θεραπείας!!

*Είναι απαραίτητα αυτά τα αντιβιοτικά
στη Παιδιατρική?*



Ναι, υπό προϋποθέσεις...

Δεδομένα αντοχής σε αιμοκαλλιέργειες-2017 (Νοσ. Παίδων Π&Α Κυριακού)

Παθογόνο	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (%)	<i>Staphylococcus aureus</i> (%)	<i>Enterococcus spp</i> (%)
Penicillin	14,3	92,9	
Ampicilline			33,3
Oxacillin		28	
Clindamycin	0	0	
Cefotaxime	0		
Vancomycin	0	0	0

- 14,3% **ενδιάμεση** αντοχή του πνευμονιοκόκκου στη Πενικιλίνη
- MRSA 28%

Δεδομένα αντοχής σε πύα, ωτικά, φαρυγγικά-2017 (Νοσ. Παίδων Π&Α Κυριακού)

Παθογόνο	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (%)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (%)	<i>Staphylococcus aureus</i> (%)
Amoxicilin	11,8	0	
Oxacillin			14,5
Clindamycin	15,7	18,3	11,6
Cefotaxime	2,8	0	
Vancomycin	0		0
Mupirocin			49,5

- 2,8% **ενδιάμεση** αντοχή του πνευμονιοκόκκου στη Κεφοταξίμη
- MRSA 14,5%

Συμπεράσματα

- Η εμπειρική θεραπεία για λοιμώξεις από gram (+) πρέπει να περιλαμβάνει αντιβιοτικά με περιορισμένο φάσμα
- Νεότερα ή λιγότερα γνωστά στη Παιδιατρική αντιβιοτικά αφορούν ειδικές περιπτώσεις και δεν πρέπει να χορηγούνται χωρίς τη συμβουλή λοιμωξιολόγου
- Τα νεότερα αντιβιοτικά παρουσιάζουν εξαιρετικές ιδιότητες σε ανθεκτικά στελέχη και η χρήση τους εκτιμάται κατά περίπτωση



ΚΑΛΕΣ ΓΙΟΡΤΕΣ !!