

**ΑΝΤΙΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΑ**

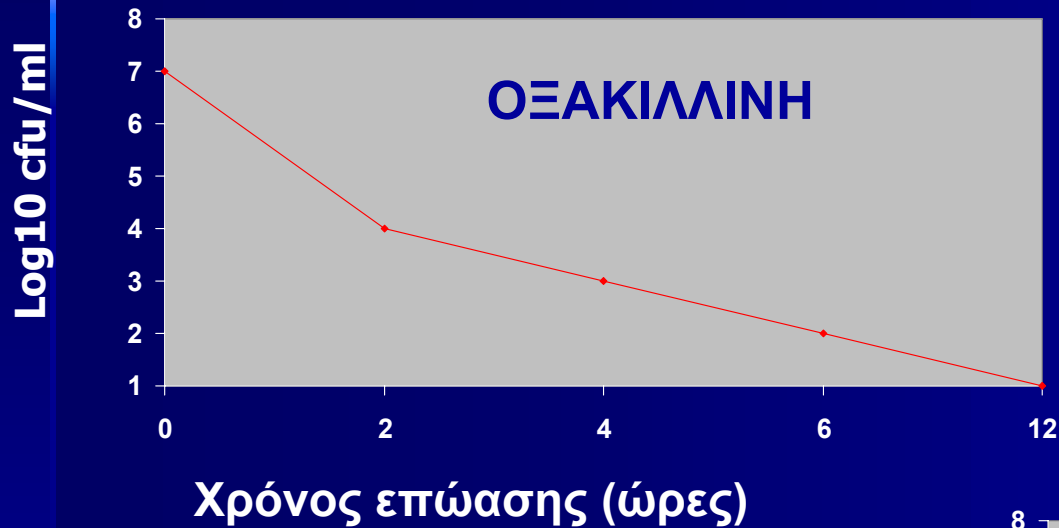
# ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

Άγγελος Β. Πεφάνης

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος

ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

# ΠΩΣ ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ Ο ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΕΝΟΣ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ *Staphylococcus aureus*;



**ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ MSSA  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΛΟΓΗΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ  
ΑΝΤΙΣΤΑΦΥΛΟΚΚΟΙΚΕΣ  
ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ**

# ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

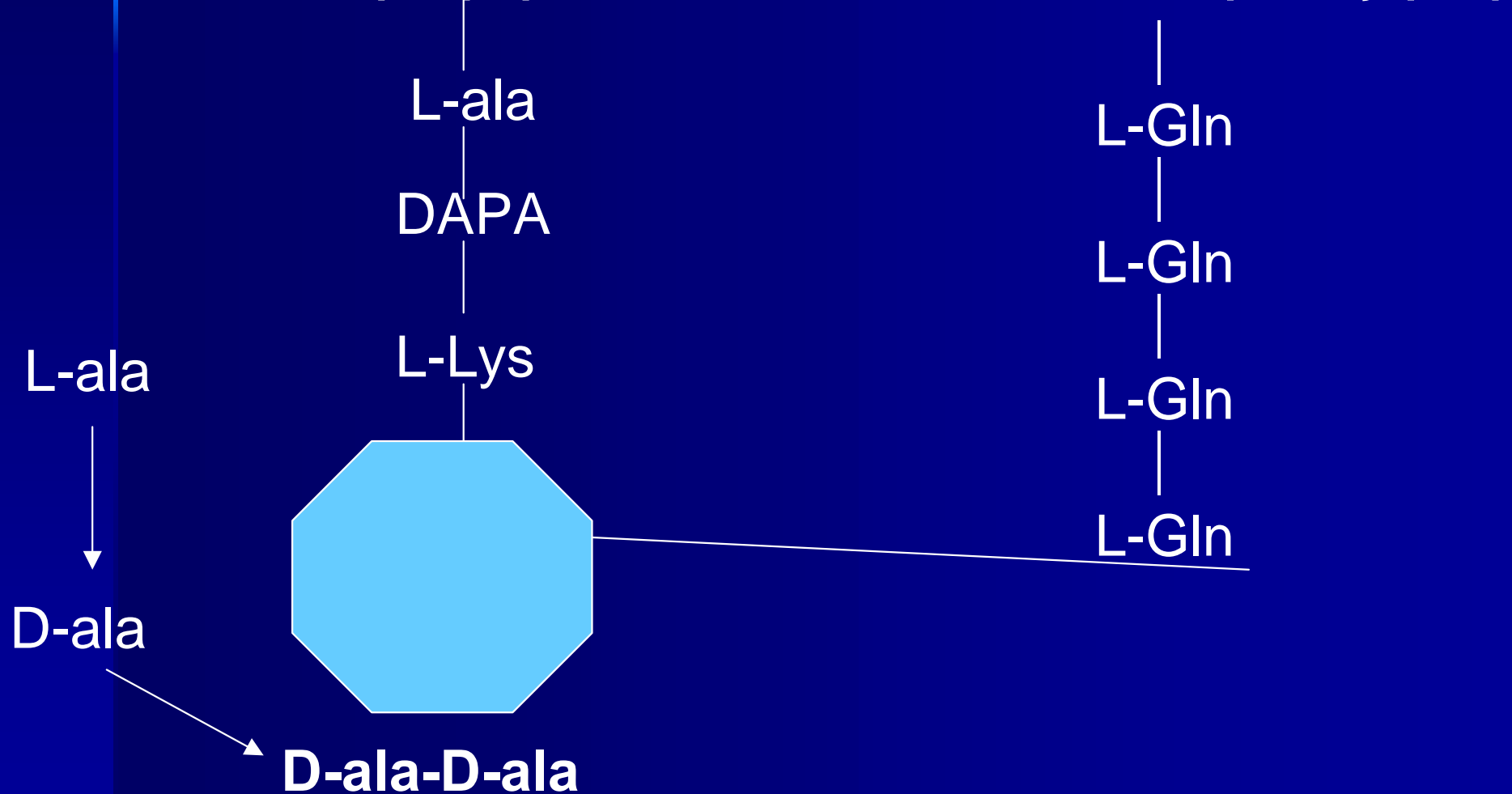
- Βανκομυκίνη
- Τειϊκοπλανίνη

# ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

UDP-N-ακετύλο-μουραμικό

UDP-N-ακετύλο-γλυκοζαμίνη



# ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

## ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

- MSSA
- MRSA
- MSSE
- MRSE
- *S. haemolyticus*
- *S. pneumoniae*
- *S. viridans*
- *L. monocytogenes*
- *E. faecalis*
- *E. faecium*
- *Corynebacterium JK*
- *Peptostreptococcus* spp
- *C. difficile*

# ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

- Μεγάλος όγκος κατανομής
- 7-21% στο ΕΝΥ επί φλεγμονής
- 20-30% στα οστά επί φλεγμονής
- Πρωτεϊνοσύνδεση 62%
- Δραστικότητα σε pH 6.5-8
- Είσοδος σε αποστηματικές κοιλότητες
- $t_{1/2}$ : 4-8 h
- Αποβολή 80-90% με σπειραματική διήθηση



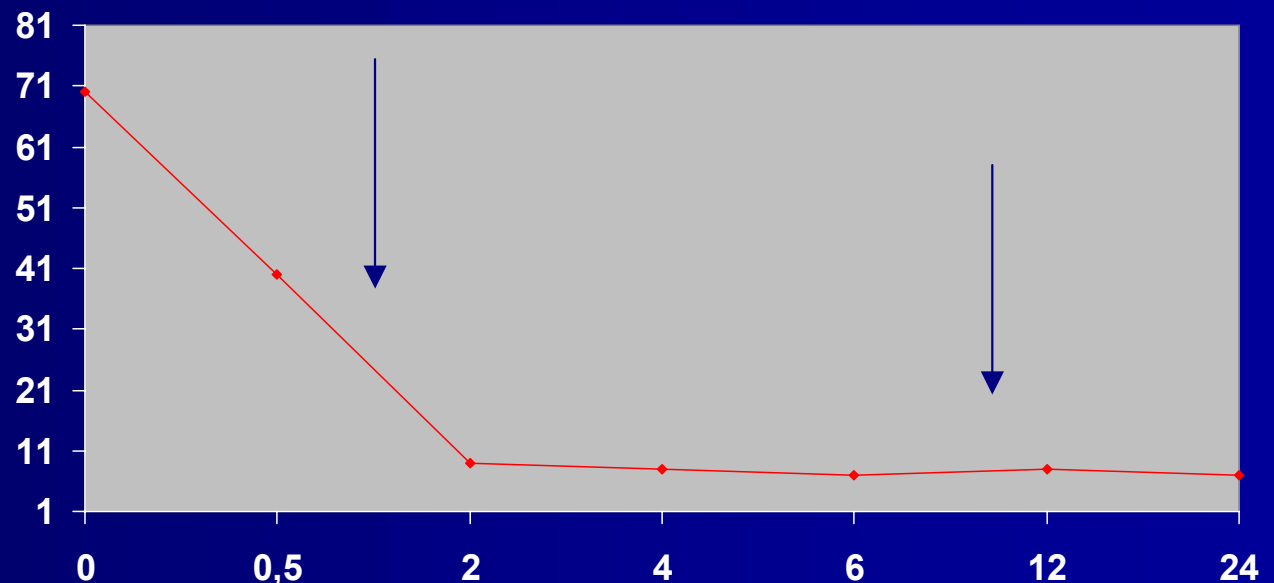
# ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ

## ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

- Δοσολογία 15mg/kg ανά 12ωρο σε αργή IV έγχυση 60-90 min.
- Μείωση επί νεφρικής ανεπάρκειας.
- Επί αιμοκάθαρσης 500mg ανά εβδομάδα

# ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

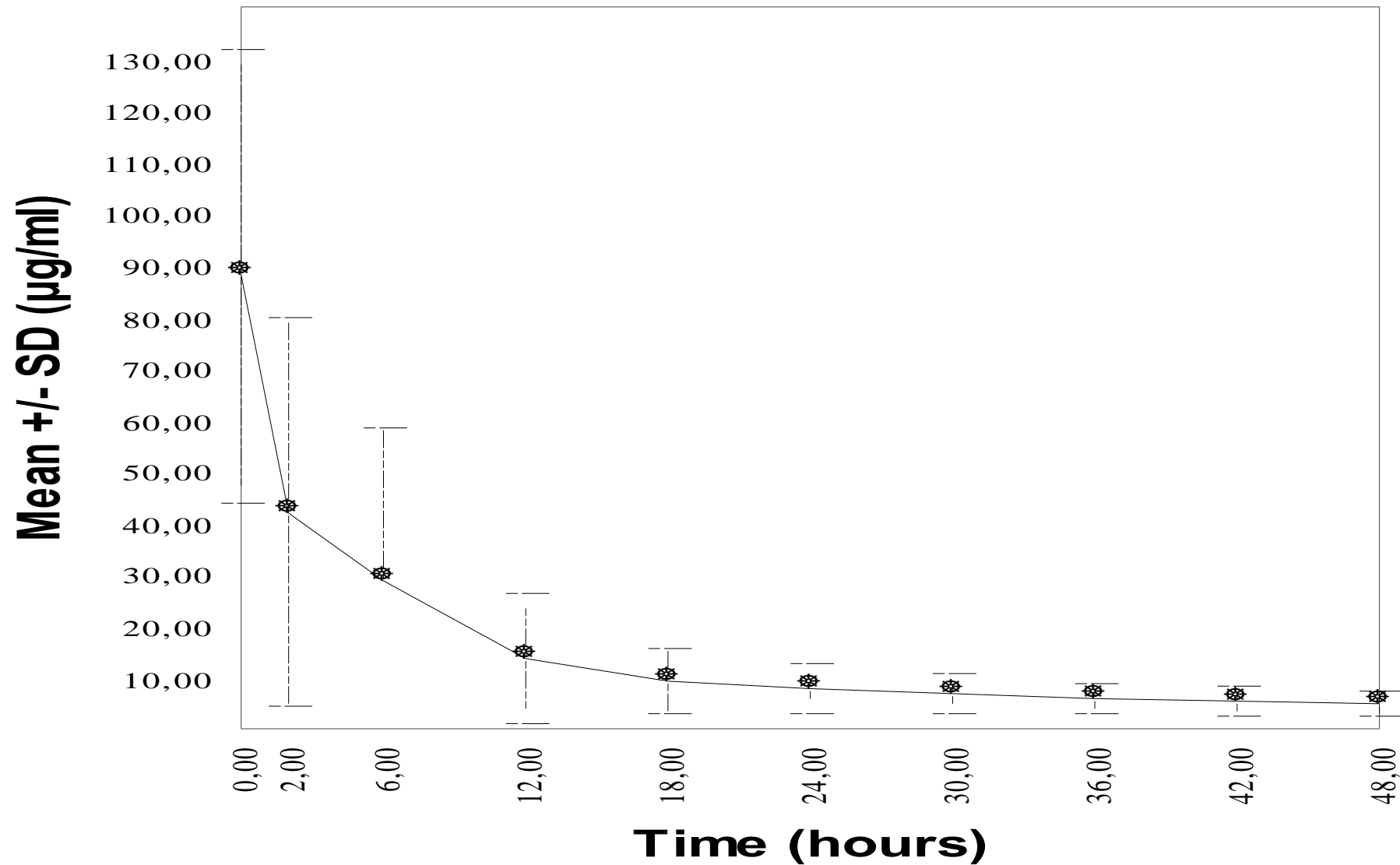
- Μέγιστα επίπεδα: **30-40 $\mu$ g/ml**
- Ελάχιστα επίπεδα: **5-10 $\mu$ g/ml**
- ΠΟΤΕ πρέπει να λαμβάνονται;



# ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΙΝΕΤΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗΣ;

- Σε συγχορήγηση με αμινογλυκοσίδες
- Σε ανουρικούς
- Σε χορήγηση μεγαλύτερης δοσολογίας από τη συνήθη
- Σε ασθενείς με μεταβαλλόμενη νεφρική λειτουργία
- Σε μακροχρόνια θεραπεία

# ΤΕΪΚΟΠΛΑΝΙΝΗ: ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ



# ΤΕΪΚΟΠΛΑΝΙΝΗ

## ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

- 6 έως 12 mg/kg ημερησίως
- Μείωση επί νεφρικής ανεπάρκειας
- Ανά εβδομάδα σε αιμοκαθαιρόμενους
- Φόρτιση με τρεις δόσεις σε 12ωρα διαστήματα και ακολούθως μία δόση ημερησίως

# **ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

- **Πυρετός, ρίγος, φλεβίτιδα**
- **Red man syndrome**  
αιμωδίες, ερυθρότητα κεφαλής-τραχήλου-  
άνω ημιμορίου θώρακα μετά ταχεία IV έγχυση  
(έκλυση ισταμίνης χωρίς υπερευαισθησία)
- **Λευκοπενία**
- **Ηωσινοφιλία**
- **Διάμεση νεφρίτιδα**
- **Ωτοτοξικότητα**

# ΤΕΪΚΟΠΛΑΝΙΝΗ

## ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

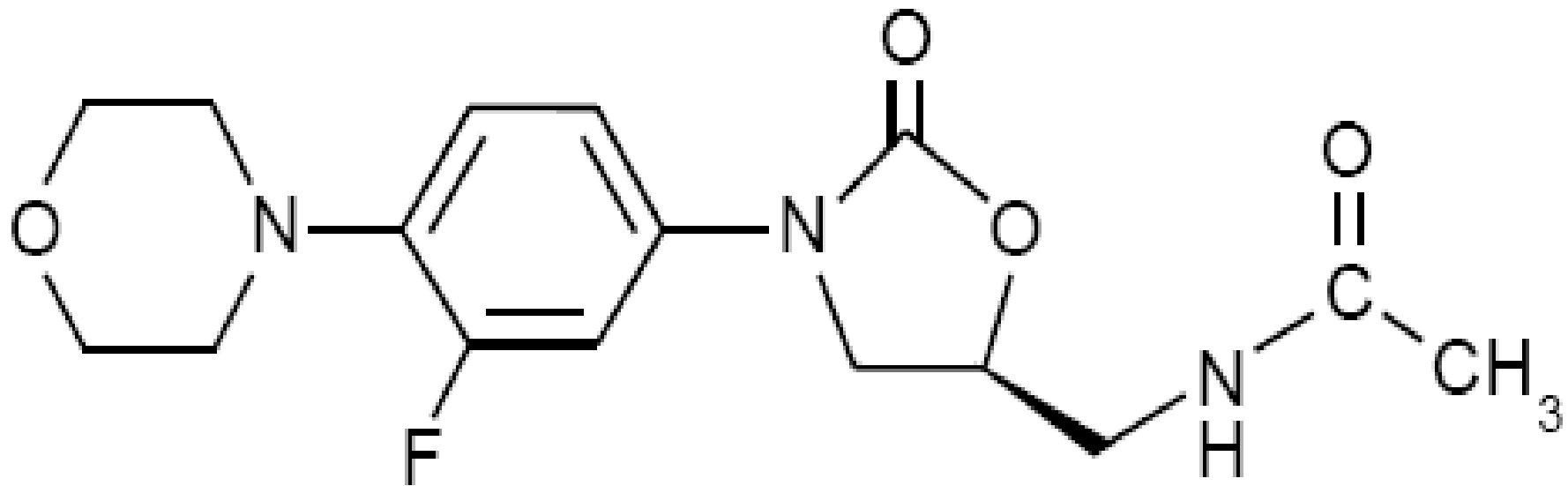
- Φαρμακευτικός πυρετός ( $>39^{\circ}\text{C}$ )
- Τοπική ευαισθησία
- Δερματικό εξάνθημα
- Θρομβοπενία

# LINEZOLID

Άγγελος Β. Πεφάνης  
Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος  
ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»



# ΧΗΜΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Dose of Linezolid	$C_{max}$ μg/mL	$C_{min}$ μg/mL	$T_{max}$ hrs	$AUC^{\ddagger}$ μg • h/mL	$t_{1/2}$ hrs	CL mL/min
600 mg tablet single dose	12.70 (3.96)	---	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
every 12 hours	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)
600 mg IV injection <sup>†</sup> single dose	12.90 (1.60)	---	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
every 12 hours	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)

# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

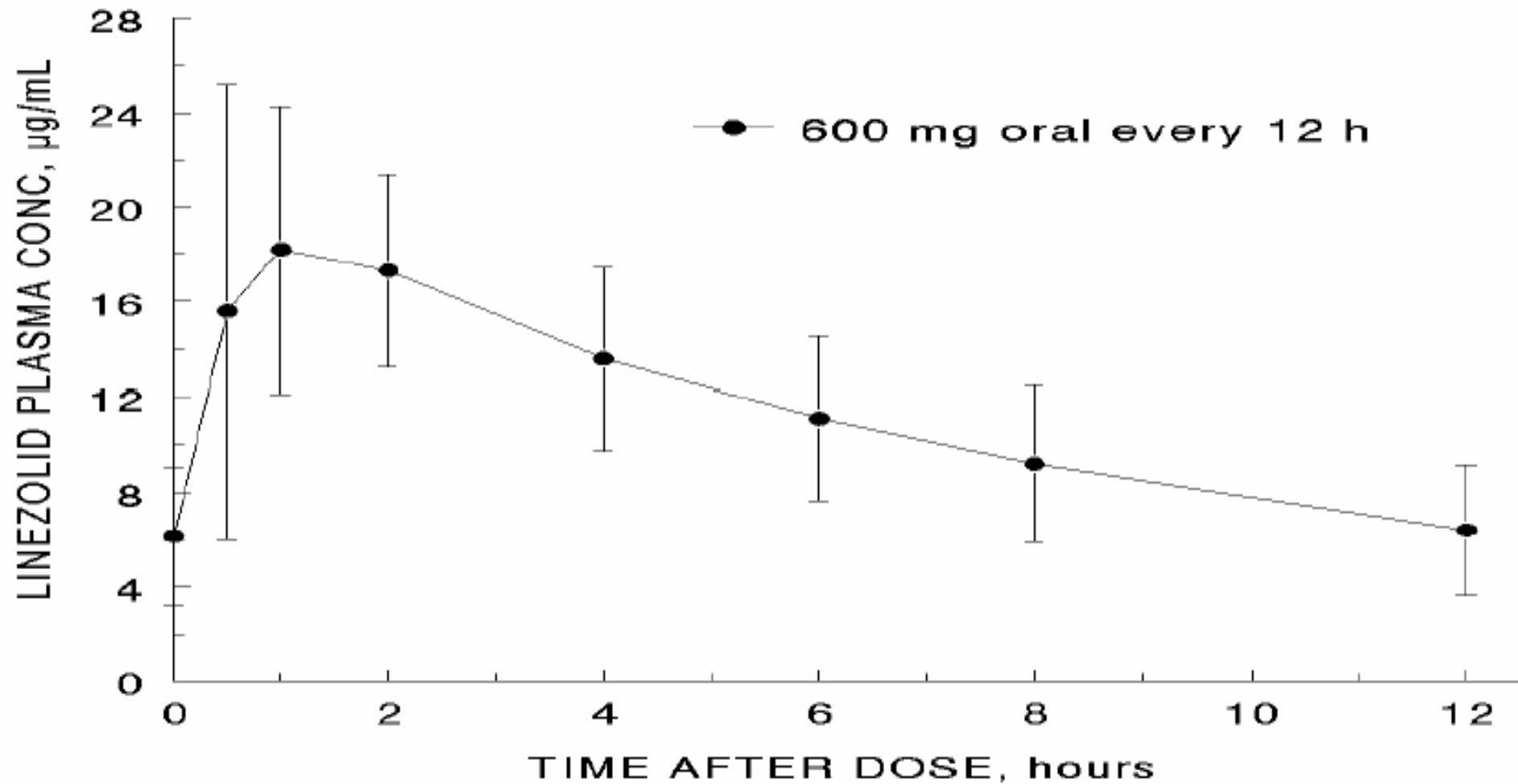


Figure 1. Plasma Concentrations of Linezolid in Adults at Steady-State Following Oral Dosing Every 12 Hours (Mean  $\pm$  Standard Deviation, n=16)

# Vancomycin

*At ~6 h post dose*

**CSF 0 mg/L**

**Lung 2.4 mg/kg**

**ELF 0.4-8.1 mg/L**

**Muscle 1.2 mg/kg**

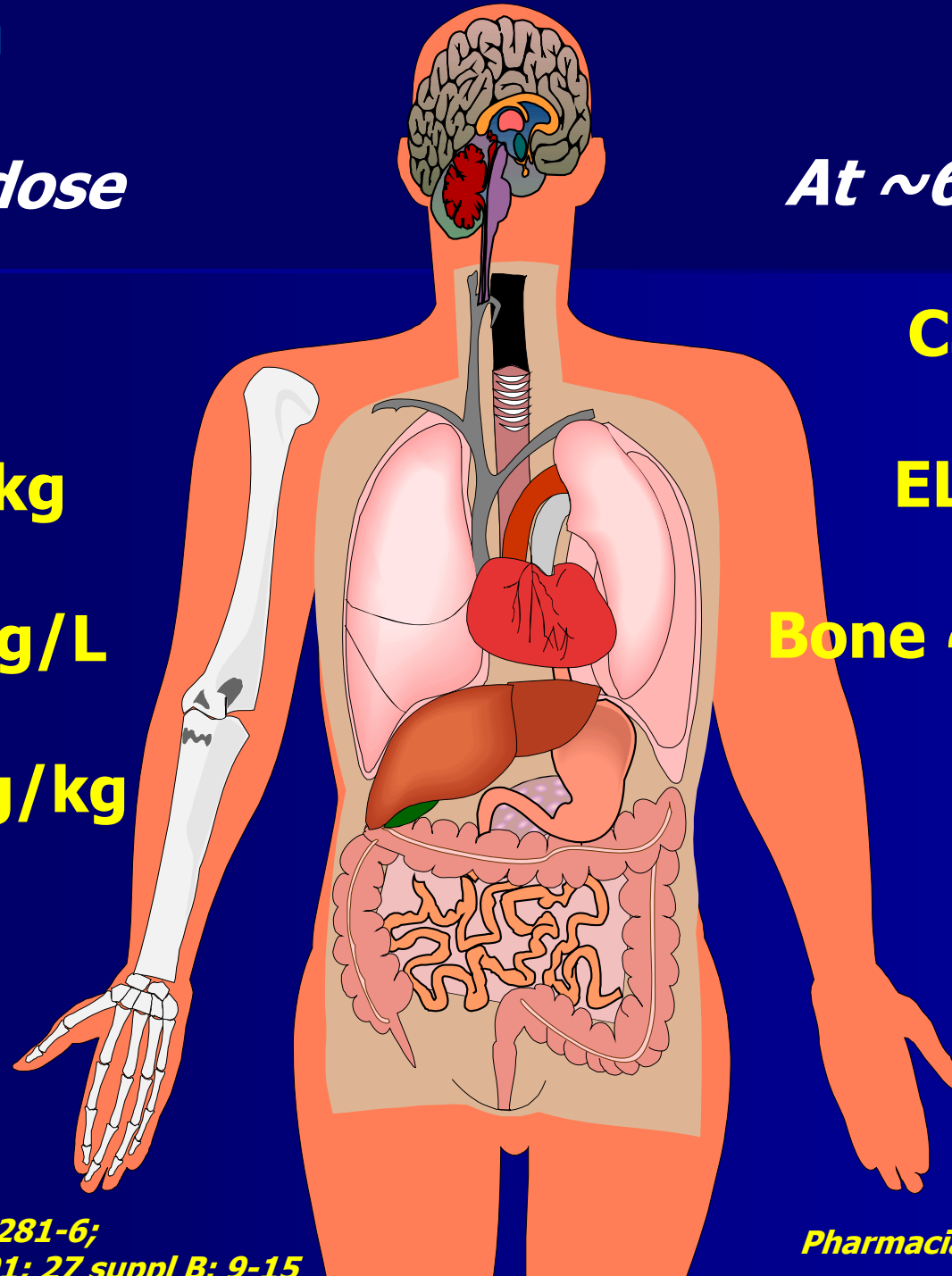
# Linezolid

*At ~6 h post dose*

**CSF ~6 mg/L**

**ELF >30 mg/L**

**Bone ~8.5 mg/kg**



*Lamer et al. AAC 1993; 37: 281-6;  
Kropec & Daschner JAC 1991; 27 suppl B: 9-15*

*Pharmacia; data on file*

# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- **Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* infections,**  
(including cases with concurrent bacteremia)
- **Uncomplicated skin and skin structure infections** caused by:
  - ***Staphylococcus aureus***  
(methicillin-susceptible only), *or*
  - ***Streptococcus pyogenes.***

# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- **Complicated skin and skin structure infections, including diabetic foot infections, without concomitant osteomyelitis, caused by:**
  - ***Staphylococcus aureus***  
(methicillin-susceptible and -resistant strains),
  - ***Streptococcus pyogenes*, or**
  - ***Streptococcus agalactiae*.**
- Linezolid has not been studied in the treatment of decubitus ulcers.

# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- **Nosocomial pneumonia** caused by:
  - Staphylococcus aureus***  
(methicillin-susceptible and resistant strains), *or*
  - Streptococcus pneumoniae***  
(including multi-drug resistant strain.
- **Community-acquired pneumonia** caused by:
  - ***Streptococcus pneumoniae***  
(including multi-drug resistant strains,  
including cases with concurrent bacteremia), *or*
  - ***Staphylococcus aureus***  
(methicillin-susceptible strains only).

# Cure Rates at the Test-of-Cure Visit for Microbiologically Evaluable Adult Patients with Nosocomial Pneumonia

Pathogen	Cured	
	Linezolid n/N (%)	Vancomycin n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	23/38 (61)	14/23 (61)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	13/22 (59)	7/10 (70)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9/9 (100)	9/10 (90)



# Clinical cure rates for microbiologically-evaluatable patients with Community Acquired Peumonia due to MDRSP\*

Susceptibility Screening	Clinical Cure	
	n/N <sup>a</sup>	(%)
Penicillin-resistant	14/16	88
2 <sup>nd</sup> generation cephalosporin-resistant <sup>b</sup>	19/22	86
Macrolide-resistant <sup>c</sup>	29/30	97
Tetracycline-resistant	22/24	92
Trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant	18/21	86

\* MDRSP: Πολυανθεκτικός πνευμονιόκοκκος

# ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Infection <sup>‡</sup>	Dosage and Route of Administration		Recommended Duration of Treatment (consecutive days)
	Pediatric Patients <sup>†</sup> (Birth through 11 Years of Age)	Adults and Adolescents (12 Years and Older)	
Complicated skin and skin structure infections	10 mg/kg IV or oral <sup>‡</sup> q8h	600 mg IV or oral <sup>‡</sup> q12h	10 to 14
Community-acquired pneumonia, including concurrent bacteremia			
Nosocomial pneumonia			
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> infections, including concurrent bacteremia	10 mg/kg IV or oral <sup>‡</sup> q8h	600 mg IV or oral <sup>‡</sup> q12h	14 to 28
Uncomplicated skin and skin structure infections	<5 yrs: 10 mg/kg oral <sup>‡</sup> q8h 5-11 yrs: 10 mg/kg oral <sup>‡</sup> q12h	Adults: 400 mg oral <sup>‡</sup> q12h Adolescents: 600 mg oral <sup>‡</sup> q12h	10 to 14

# ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Event	Linezolid (n=2046)	All Comparators * (n=2001)
Diarrhea	8.3	6.3
Headache	6.5	5.5
Nausea	6.2	4.6
Vomiting	3.7	2.0
Insomnia	2.5	1.7
Constipation	2.2	2.1
Rash	2.0	2.2
Dizziness	2.0	1.9
Fever	1.6	2.1

\* Comparators included cefpodoxime proxetil 200 mg PO q12h; ceftriaxone 1 g IV q12h; clarithromycin 250 mg PO q12h; dicloxacillin 500 mg PO q6h; oxacillin 2 g IV q6h; vancomycin 1 g IV q12h.

# Percent of Adult Patients who Experienced at Least One Substantially Abnormal Hematology Laboratory Value

Laboratory Assay	Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections		All Other Indications	
	<b>Linezolid</b> 400 mg q12h	Clarithromycin 250 mg q12h	<b>Linezolid</b> 600 mg q12h	All Other Comparators <sup>†</sup>
Hemoglobin (g/dL)	0.9	0.0	7.1	6.6
Platelet count (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.7	0.8	3.0	1.8
WBC (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.2	0.6	2.2	1.3
Neutrophils (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.0	0.2	1.1	1.2

# Πότε πρέπει να χρησιμοποιείται η λινεζολίδη;

## Οπωσδήποτε

- **VRE (Vancomycin Resistant Enterococci)**
- **GISA (Glycopeptide intermediate Res. *S. aureus*)**
- Αποτυχία, κακή ανοχή, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής με γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη, τεϊκοπλανίνη).

# **Use of Linezolid in Nosocomial Pneumonia (NP) and VAP**

**What is the evidence?**

# VANCOMYCIN *vs* LINEZOLID

## CLINICAL CURE RATES OF TWO

### RETROSPECTIVE ANALYSIS

	MSSA <sup>1</sup> <b>NP</b> (n= 272)	MRSA <sup>1</sup> <b>NP</b> (n=123)	MSSA <sup>2</sup> <b>VAP</b> (n=175)	MRSA <sup>2</sup> <b>VAP</b> (n=70)
LZD	51.5%	59%	48.9%	62.2%
VAN	43.4 <i>p=0.182</i>	35.5% <i>p=0.001</i>	35.2% <i>p=0.06</i>	21.2% <i>p=0.001</i>

<sup>1</sup> Wunderink RG et al. Chest 2003; 124:1789-1797; <sup>2</sup> Kolleff M et al. ICM 2004; 30: 388-394.

# VANCOMYCIN vs LINEZOLID

## BACTERIAL ERADICATION RATES

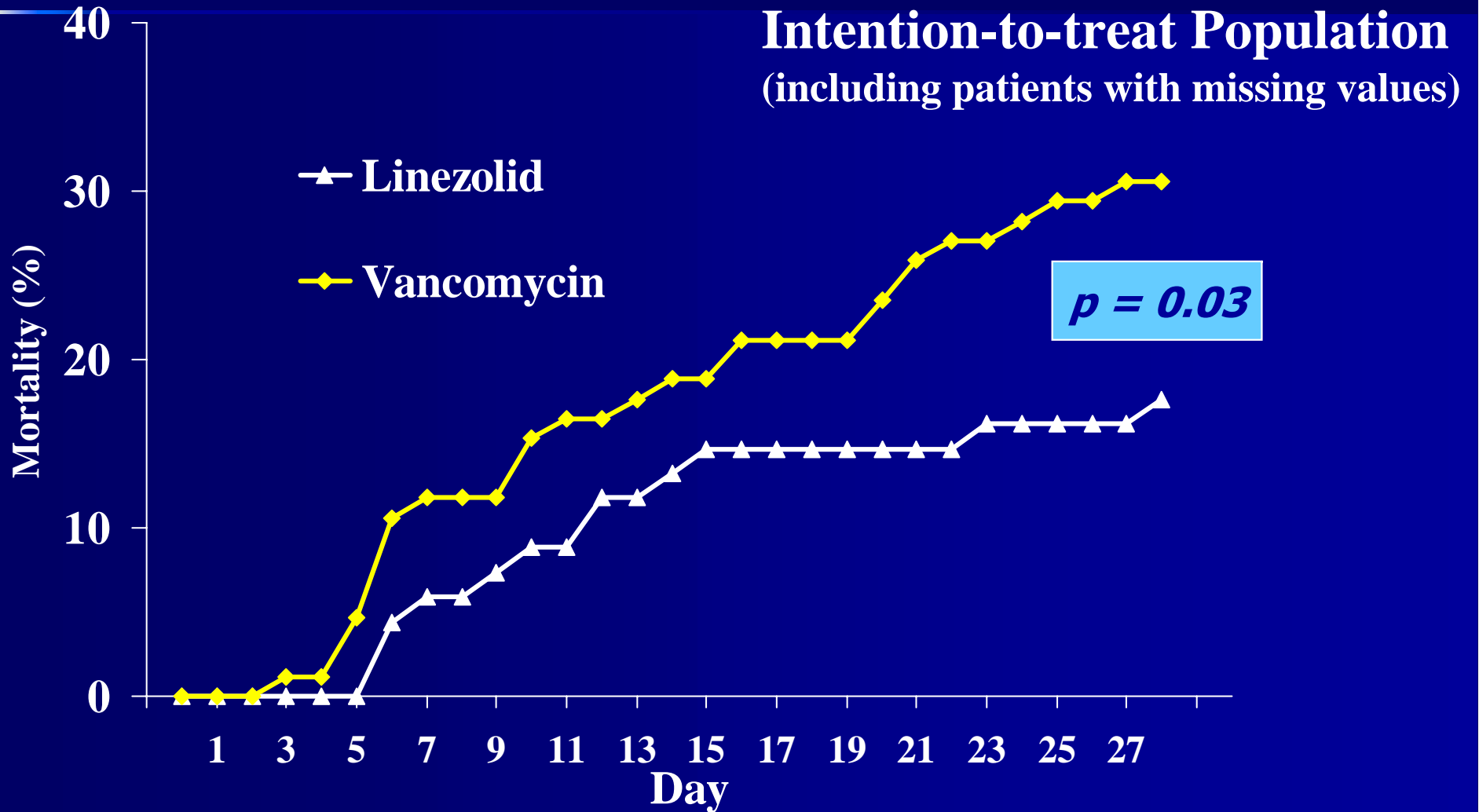
### OF ONE RETROSPECTIVE ANALYSIS

	MSSA <b>VAP</b> (n=93)	MRSA <b>VAP</b> (n=38)
VANCOMYCIN	33.3%	22.9%
LINEZOLID	45.6% <i>p=0.091</i>	60.5% <i>p=0.001</i>



# Mortality in MRSA VAP Patients

<sup>1</sup> Wunderink RG et al Chest 2003; 1789-1797.



NNT for MRSA VAP = TREAT 5 PATIENTS WITH VAP TO SAVE ONE LIFE

# Πότε άλλοτε πρέπει να χρησιμοποιείται η λινεζολίδη;

- Αποδεδειγμένη MRSA VAP/HAP αντί της βανκομυκίνης (⚡) ή σε περίπτωση μη ανταπόκρισης σε αυτή (⚡)
- Όταν η PO αγωγή αποτελεί μόνη επιλογή ή όταν IV  $\Rightarrow$  PO
- Βακτηραιμία από IV γραμμή, όταν IV  $\Rightarrow$  PO
- PO αγωγή σε σοβαρές λοιμώξεις, αντί των συνδυασμών trimethoprim/minocycline/fusidic acid + rifampicin (⚡)
- PO αγωγή σε λοιμώξεις διαβητικού ποδός (⚡)
- Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων (+ προθέσεων), όταν έχουν αποτύχει άλλες PO επιλογές (επί παρατεταμένης αγωγής πρέπει να συγχορηγείται πυριδοξίνη).

# Η ΛΙΝΕΖΟΛΙΔΗ ΣΕ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

**Razonable et al. (Mayo Clinic), αναδρομική ανάλυση**

- **20** pts θεραπεύθηκαν: **5-422** ημ. (MT = 32 ημ.)
- **2** pts διέκοψαν λόγω AEs (πανκυττοπενία, urticaria)
- **8** pts – αναστρέψιμη μυελοκαταστολή
- **1** pt – μη αναστρέψιμη επώδυνη περιφερική νευροπάθεια (>6 μήνες θεραπείας). **2003 IDSA**

“Similar haematological effects of long term (<10 months) linezolid vs vancomycin in a prospective observational study of patients with orthopaedic infections”

***Rao et al. CID 2004;38:1058-64.***

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΙΝΕΖΟΛΙΔΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ

- Σε >3000 ασθενείς με σταφυλοκοκκικές και στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις δεν αναπτύχθηκε αντοχή (μελέτες φάσης II/III).
- Αντοχή αναπτύχθηκε σε **8** ασθενείς με MRSA, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.
- Υπάρχουν αναφορές για αντοχή και σε CNS.
- **Αντοχή αναπτύχθηκε σε 15 από 832 ασθενείς με εντεροκοκκικές λοιμώξεις.**