

**ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ**

# Αντιμικροβιακά Χαρακτηριστικά

- Εξαιρετικά υψηλή ενδογενής δραστικότητα έναντι των εντεροβακτηριακών:
- Δεν είναι εξ' ορισμού δραστικές:
  - στους εντεροκόκκους
  - στους MRSA και MRSE
  - στα αναερόβια (εξαίρεση η κεφοξιτίνη)
- Η α' γενεά δεν είναι επιπλέον δραστική έναντι των αιμόφιλων.

# Αντιμικροβιακά Χαρακτηριστικά

- **Κεφταζιντίμη - Κεφεπίμη:**  
Οι μόνες αντιψευδομοναδικές.
- **Κεφταζιντίμη:**  
Δεν είναι δραστική έναντι αιμοφίλων, στρεπτοκόκκων.
- **Κεφοταξίμη - Κεφτριαξόνη - Κεφεπίμη:**  
Δραστικές στους Ελληνικούς πνευμονιοκόκκους τους ανθεκτικούς στην Πενικιλίνη.

# Αντιμικροβιακά Χαρακτηριστικά

Στελέχη εντεροβακτηριακών ανθεκτικά in vitro στη γ' γενεά είναι υποχρεωτικώς ανθεκτικά στην:

- α' και β' γενεά,
- την αζτρεονάμη,
- την αμπικιλίνη και τους αναστολείς.

# δ' γενεά - Κεφεπίμη

## Αντιμικροβιακό Φάσμα

- Όπως η γ' γενεά
- Ισχυρότερο για Gram θετικά  
(όχι MRSA, MRSE, VRE)  
και
- *Enterobacter spp*

# Φαρμακοκινητικά Χαρακτηριστικά

- Η κεφαμανδόλη και η κεφοξιτίνη λόγω βραχέως  $T_{1/2}$  ( $\sim 30$  min) δίδονται ανά 6ωρο.
- Η κεφορανίδη και η κεφτριαξόνη λόγω παρατεταμένου  $T_{1/2}$  (3 h και 9 h, αντίστοιχα) δίδονται ανά 12ωρο και 24ωρο. αντίστοιχως.
- Η  $\gamma'$  γενεά διέρχεται επιτυχώς τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

# Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- Αφυλακτικές αντιδράσεις σπανιότερες από την πενικιλίνη G.
- Διασταυρούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τις πενικιλίνες στο 5-7% των περιπτώσεων.
- Εκδηλώνονται κυρίως υπό μορφή εξανθημάτων.

# Ενδείξεις Χορήγησης

- **Νοσοκομειακές Gram (-) λοιμώξεις** με αποδεδειγμένη ευαισθησία *in vitro*  
π.χ μικροβαιμία-πνευμονία κ.λ.π.
- Για ψευδομοναδική λοίμωξη μόνον κεφταζιδίμη
- Σύφιλη (γ' σταδίου)
- Βλεννόρροια: εφ' άπαξ δόση κεφτριαξόνης
- Νόσος Lyme: κεφτριαξόνη
- **Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα και Πνευμονία της κοινότητας:** κεφοταξίμη - κεφτριαξόνη, **όχι η κεφταζιδίμη**



# Κεφαλοσπορίνες της γ' γενεάς από το Στόμα

## Στην Ελλάδα κυκλοφορούν:

- **Κεφιξίμη: Ceftriaxone**  
Συνέχιση κατ' οίκον νοσοκομειακής αγωγής  
(step-down therapy!)
- **Κεφντιτορέν: Spectracef (;**  
Θεραπεία πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων

# Κεφαλοσπορίνες και β-λακταμάσες

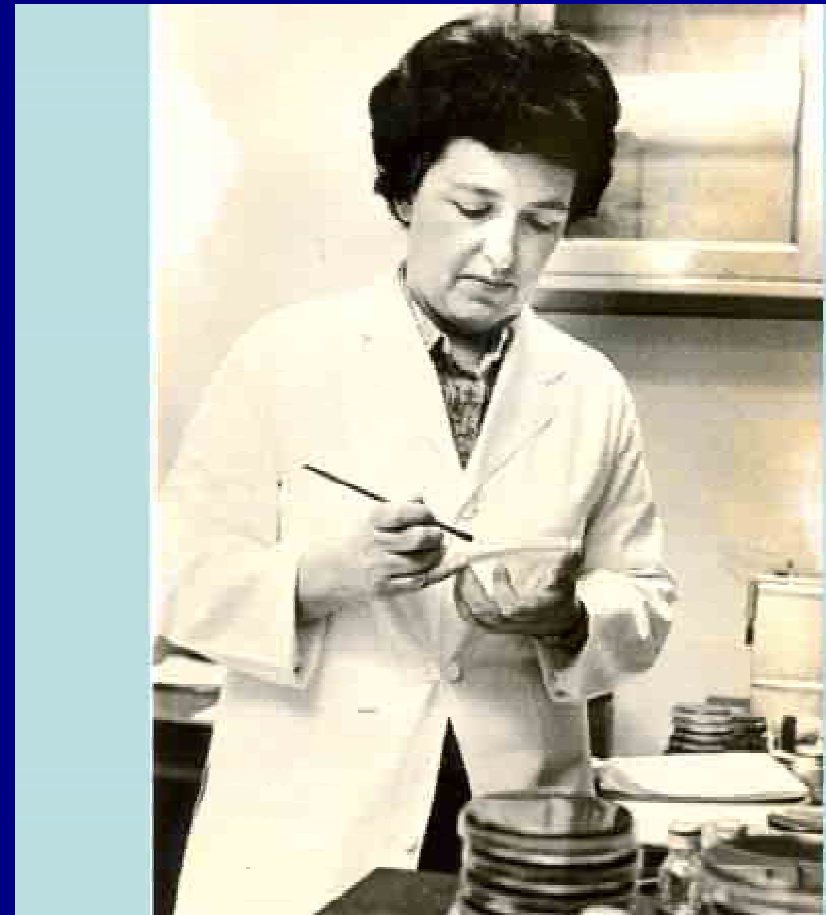
## Χρωμοσωματικές:

- Επαγώγιμες (Amp C) από στελέχη *Enterobacter spp*, *Citrobacter freundii*, *Morganella*, *Providencia spp*, *Serratia spp*, *P. aeruginosa*.
- Η **επαγωγή** και η σταθερή **αποκαταστολή** (derepression) των χρωμοσωματικών ενζύμων (ως συνέπεια προηγηθείσας έκθεσης στην κεφοξιτίμη ή στις κεφαλοσπορίνες της γ' γενεάς) έχει ως αποτέλεσμα την αντοχή σε όλες τις κεφαλοσπορίνες και την αζτρεονάμη, με αποτέλεσμα την τελική αποτυχία της θεραπείας.

# Κεφαλοσπορίνες και β-λακταμάσες

## Πλασμιδιακές

Η πρώτη, υδρολύουσα τις κεφαλοσπορίνες α' γενεάς (TEM-1), απομονώθηκε πριν 50 χρόνια από την Ξένη Κοντομιχάλου σε στέλεχος *E. coli* από Ελληνίδα ασθενή με βακτηραιμία, ονόματι Temoniera.



# Κεφαλοσπορίνες και β-λακταμάσες

## **ESBLs**

**Extended Spectrum β-Lactamases**

**Υδρολύουν όλες τις:**

- Πενικιλίνες
- Κεφαλοσπορίνες, και την
- αζτρεονάμη

# The beta-Lactamases and the ESBLs

**Έως τον 7ο/2006**

**>600 β-lactamases**

**ESBLs:335**

**TEM :155**

**SHV : 92\***

**CTX-M: 58**

**IRTs : 29**

**OXA : >6**

**VEB : 3**

**PER : 2**

# 2005

## EARSS: European Antibiotic Resistance Surveillance System

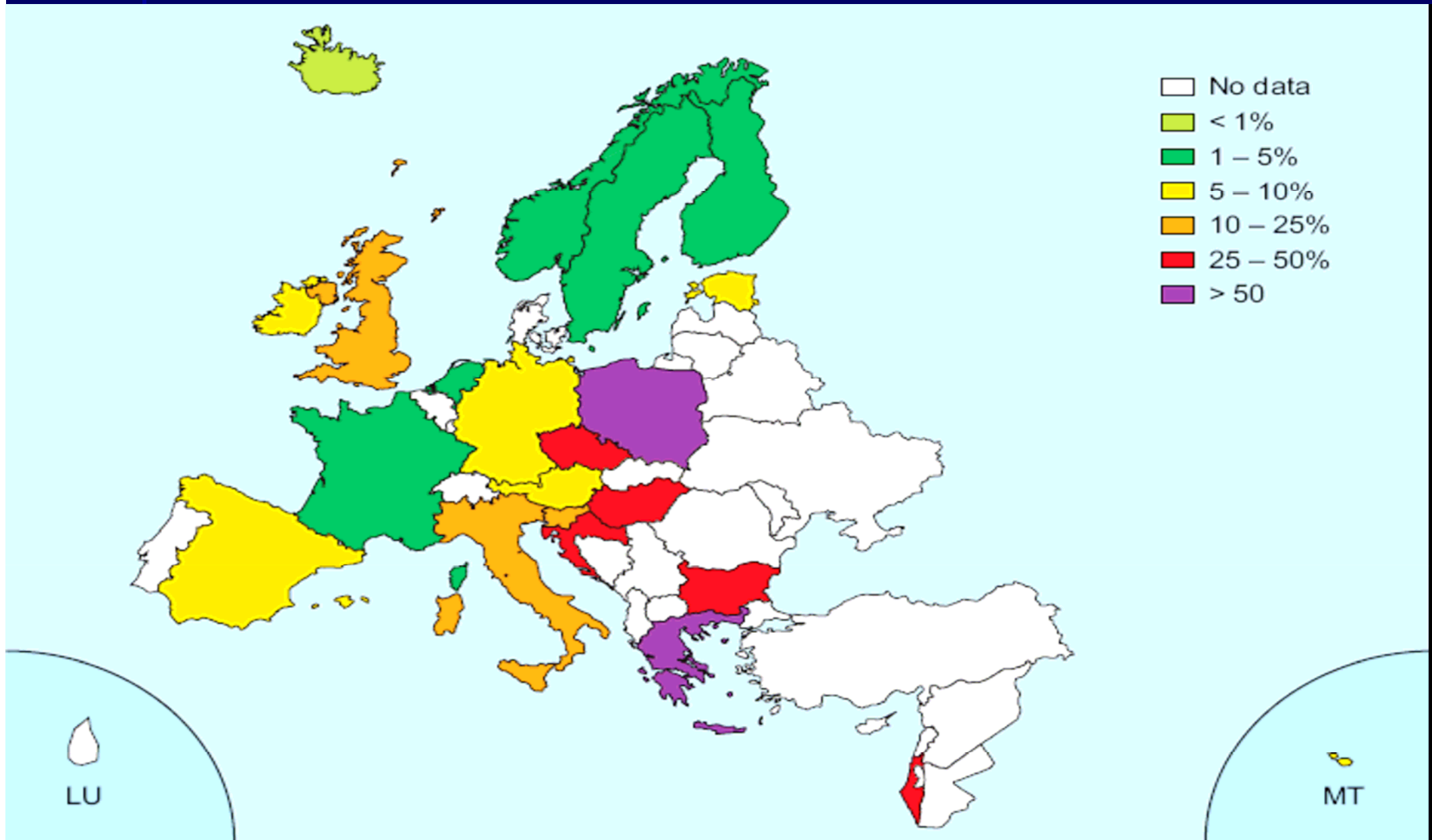


Figure 4.22. *Klebsiella pneumoniae*: proportion of invasive isolates resistant to third generation cephalosporins in 2005.

# 2005

## EARSS: European Antibiotic Resistance Surveillance System

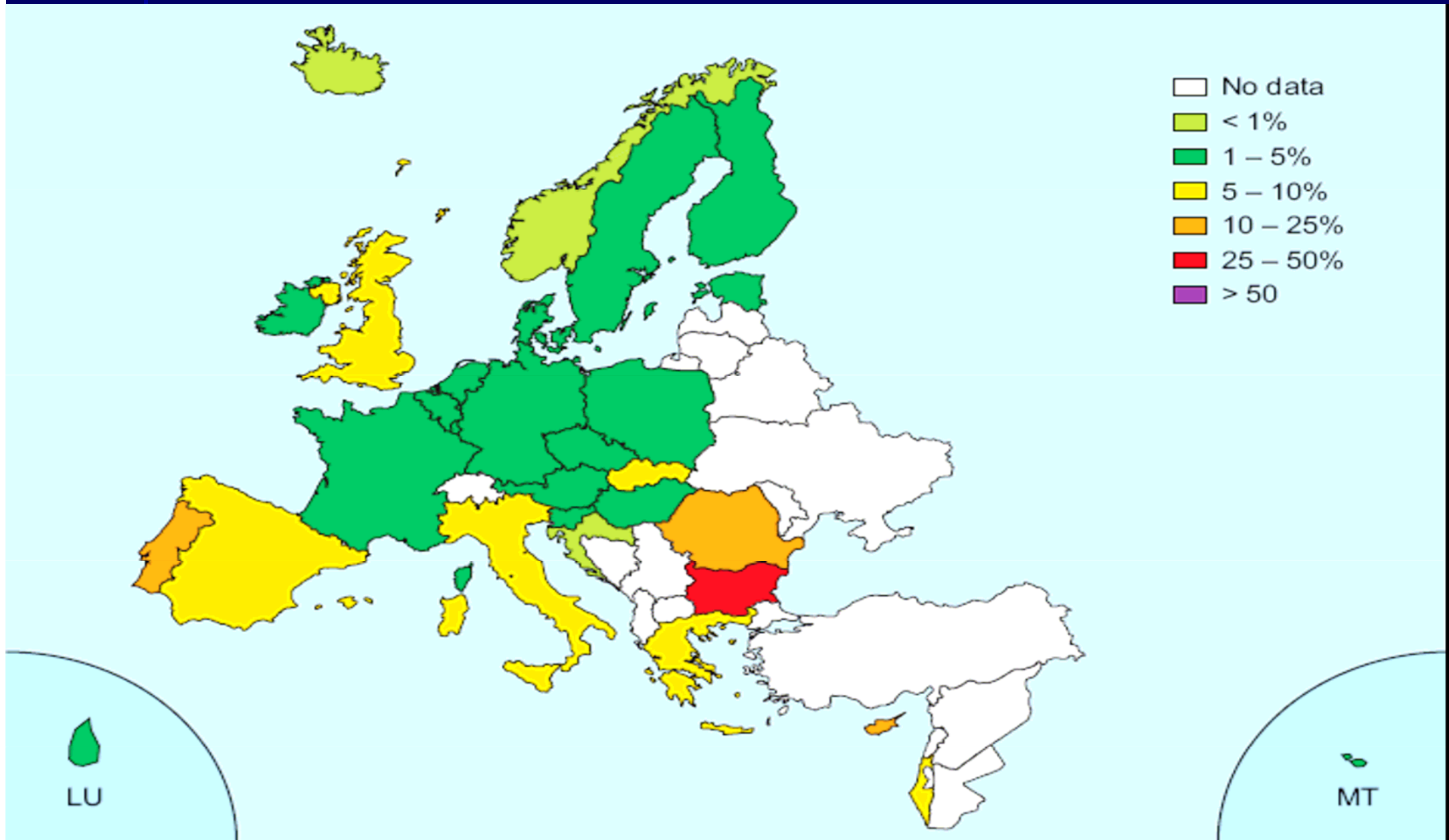


Figure 4.14. *Escherichia coli*: proportion of invasive isolates with resistance to third generation cephalosporins in 2005.

# WHONET GREECE: January-June 2006.

## Blood Culture Results in ICU Resistance Rates

### *Klebsiella pneumoniae*

**Pip/Tazo**

**80%**

**Ceftazidime**

**88.6%**

**Cefepime**

**68%**

**Imipenem**

**46.2%**

**Ciprofloxacin**

**68%**

**Amikacin**

**81%**



# **EUCAST Recommendation**

Any enterobacteriaceal strain  
with an **MIC of  $\geq 2\mu\text{g/ml}$**   
should be considered as  
an ESBL-producer.

# Μέθοδοι ρουτίνας για την ανίχνευση ESBL

## **I. The double disk approximation test**

- ❖ The disk test contains clavulanate plus ceftazidime or cefotaxime (10μg + 30μg).
- ❖ An increase of  $\geq 5\text{mm}$  in the inhibitory zone detects the presence of ESBL.

## **II. ESBL E-test**

# The double disk approximation test



# Laboratory Detection of ESBLs



# CLSI Recommended Test Interpretation for ESBL Producers

- Strains of *E. coli* and *Klebsiella* spp. that produce ESBLs may be clinically resistant to therapy with penicillins, cephalosporins, or aztreonam.
- Therefore for all ESBL-producing strains, the interpretation should be reported as resistant for all cephalosporins, penicillins, and aztreonam

## **ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**Still there is controversy:  
Can we treat ESBL(+) serious  
infections with an advanced  
cephalosporin ?**

# Response to Cephalosporin Therapy and ESBL Types

- Non-outbreak series of bloodstream infections caused by ceftazidime-resistant *E. coli* and *K. pneumoniae* over a 12-year period (n=36)
  - Ceftazidime treatment →  
**FAILED in ALL**

# Outcome of 3<sup>rd</sup> gen. Cephalosporin Treatment for Serious Bacteremic Infections Due to Apparently Susceptible Bacteria Producing ESBLs

## 32 patients

- MIC **16-32**µg/ml: → 4 patients > **100% failure**
- MIC **≤8**µg/ml → 28 patients → **54% failure**

*Paterson DL, et al. JCM 2001;39:2206*



# Outcome of Serious Infections Due to ESBL Producing Organisms is Inferior when the MIC of Cephalosporins is 2 to 8 $\mu$ g/ml

	% (no/total) of patients who:	
MIC ( $\mu$ g/ml)	Experienced failure of 3 <sup>rd</sup> gen cephalosporin therapy	Died within 14 days of bacteremia
8	100 (6/6)	33(2/6)
4	67(2/3)	0(0/3)
2	33(1/3)	0(0/3)
$\leq 1^*$	27(3/11)	18(2/11)
Total <sup>a</sup>	54(15/28)	

## Clinical Outcome in 42 Patients with ESBL-producing *Klebsiella spp.* or *E. coli* bacteraemia and treated with cephalosporin monotherapy

Outcome	MIC $\leq 1$ mg/L	MIC 2 mg/L	MIC 4 mg/L	MIC 8mg/L
Success	81%	67%	27%	11%
Failure	19%	33%	73%	89%