

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

Ντοξυκυκλίνη

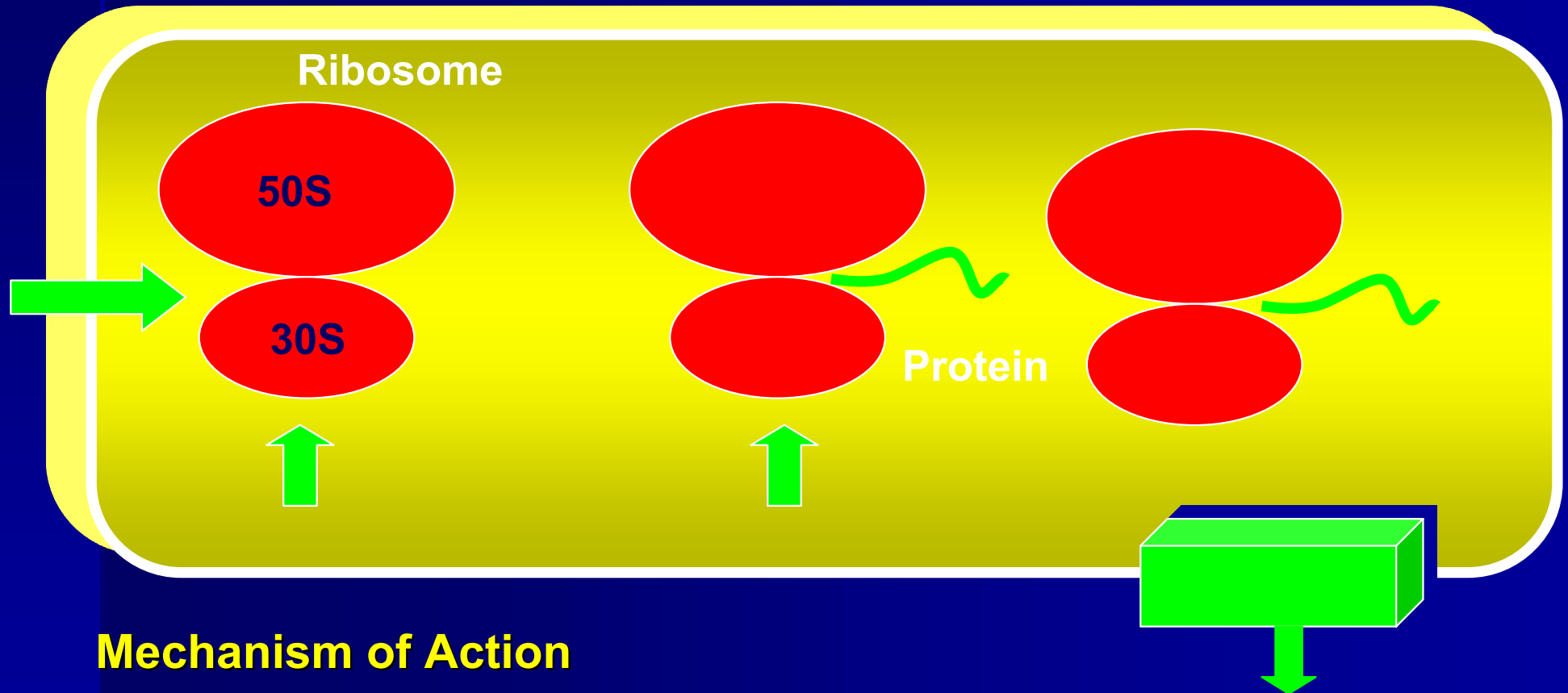
Μινοκυκλίνη

Tetracycline Mechanism of Action and Mechanism of Resistance

Uptake and Ribosome Binding

Ribosomal Protection

Efflux Pump



Mechanism of Action

Mechanism of Resistance

Αντιμικροβιακό Φάσμα Τετρακυκλινών

Gram αρνητικά βακτήρια

- *E. coli*
- *Enterobacter*
- *Klebsiella*
- *Shigella*
- *Yersinia*
- *Serratia marcescens*
- *Campilobacter jejuni*
- *Helicobacter spp*

Αντιμικροβιακό Φάσμα Τετρακυκλινών

Gram αρνητικά βακτήρια

- *Aeromonas hydrophila*
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae*
- *H. ducreyi*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Brucella*
- *Burkholderia pseudomallei*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Αντιμικροβιακό Φάσμα Τετρακυκλινών

Gram αρνητικά βακτήρια

- *Legionella pneumophila*
- *Bartonella spp*
- *Prevotella spp*
- *Fusobacterium spp*
- *Rickettsiae*
- *Chlamydia*
- *Spirochetes (Borrelia burgdorferi – Treponema pallidum)*
- *Mycoplasma*
- *Ureaplasma urealyticum*

Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

- Απορροφώνται από την αρχική μοίρα του λεπτού εντέρου.
- Η λιποδιαλυτότητά τους καθορίζει την ικανότητα της διάχυσης στους διάφορους ιστούς.
- Ανιχνεύονται ελάχιστα στους πνεύμονες, νεφρά έντερο, ήπαρ, εγκέφαλο, πτύελα.
- Διέρχονται τον πλακούντα (άθροιση στα οστά και τα δόντια του εμβρύου).

Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

- Διέρχονται στο μητρικό γάλα και τον προστάτη.
- Αθροίζονται σε νεφρική ανεπάρκεια εκτός της δοξουκυκλίνης
- Μπορεί να χορηγούνται προσεχτικά και επί ηπατικής βλάβης.
- Απορροφούνται καλύτερα με άδειο στομάχι.
- Αποβάλλονται μέσω σπειραματικής διήθησης (20%) και από τα κόπρανα.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

- **Δοξυκυκλίνη: 100 mg ανά 12ωρο**
- **Μινοκυκλίνη: 100 mg ανά 6ωρο**

Ενδείξεις Χορηγήσεως

- Βρουκέλωση
- Χλαμυδιακές λοιμώξεις
- Ρικετσιώσεις
- Μυκοπλασματικές λοιμώξεις
- Χολέρα – Υπόστροφος πυρετός – Πανώλη
- Λεπτοσπειρώσεις
- Ακμή (μινοκυκλίνη)
- Βρογχίτιδα - Ιγμορίτιδα

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- **Αλλεργικές εκδηλώσεις (αναφυλαξία, εξάνθημα)**
- **Φωτοευαισθησία**
- **Εναπόθεση σε οστά και δόντια στα παιδιά**
- **Γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, οισοφαγίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα)**
- **Ήπαρ: σταγονοειδής λιπώδης μεταμόρφωση (σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, εγκύους)**

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- **Νεφροί:** επιδείνωση νεφρικής ανεπάρκειας
- **Νευρικό σύστημα:** κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος
- **Επιλοιμώξεις:** μυκητιάσεις στόματος – κόλπου
- **Θρομβοφλεβίτιδα**
- **Αιμόλυση σε έλλειψη G6PD**

Αλληλεπιδράσεις Τετρακυκλινών με άλλα φάρμακα

Ελαττωμένη απορρόφηση:

Τροφή

Αντιόξινα

Σίδηρος

Διτανθρακικό Na

Σιμετιδίνη

Μείωση χρόνου υποδιπλασιασμού:

Καρβαμαζεπίνη

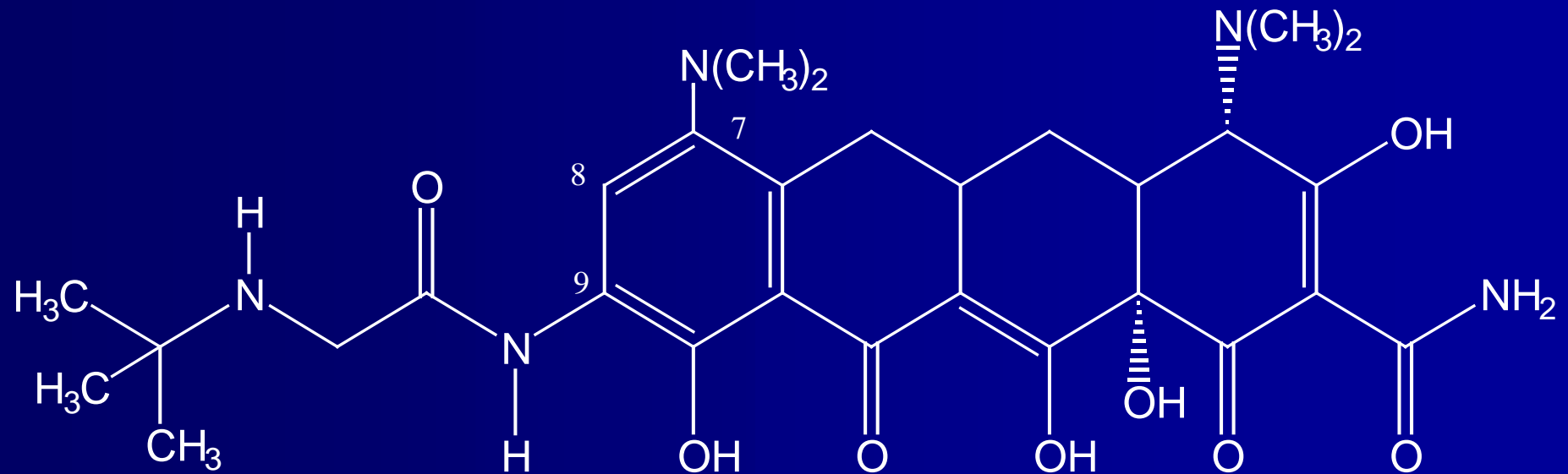
Διφαινολοϋδαντοΐνη

Βαρβιτουρικά

TIGECYCLINE

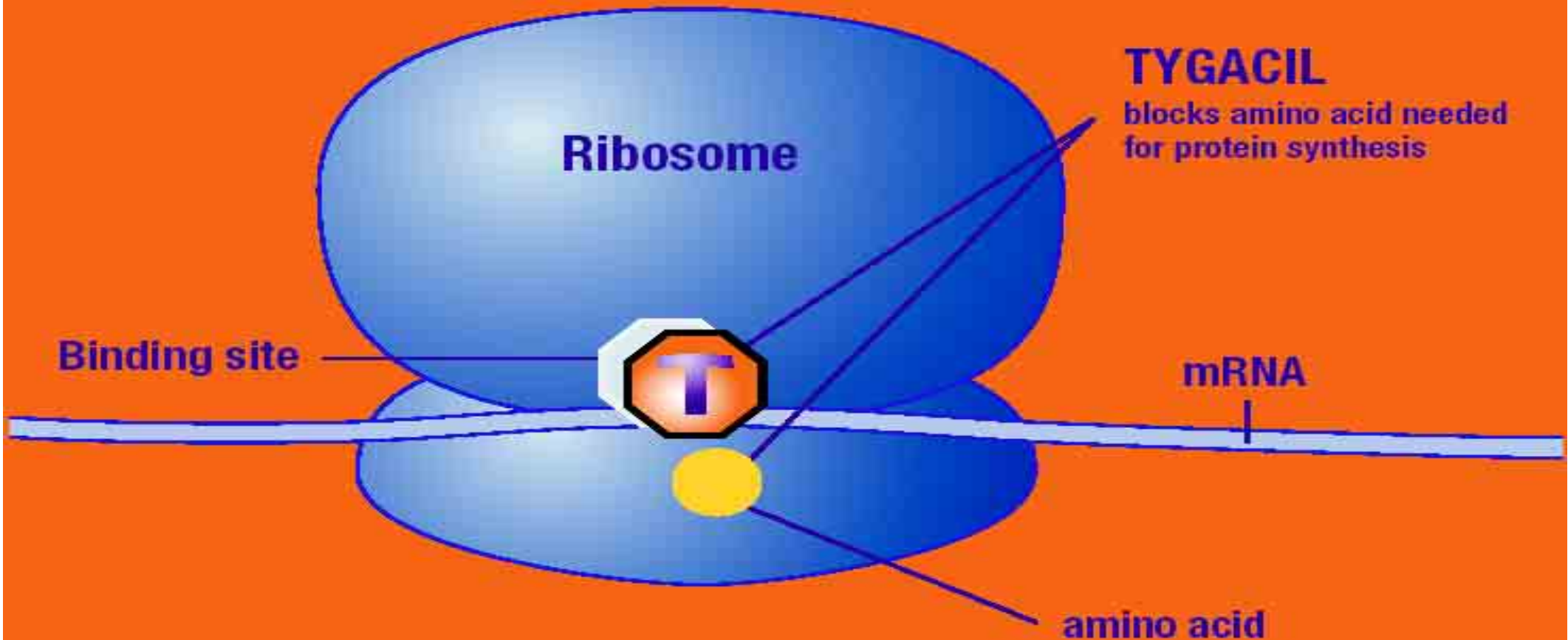
Glycylcycline Class

Tigecycline: Η πρώτη γλυκοκυκλίνη

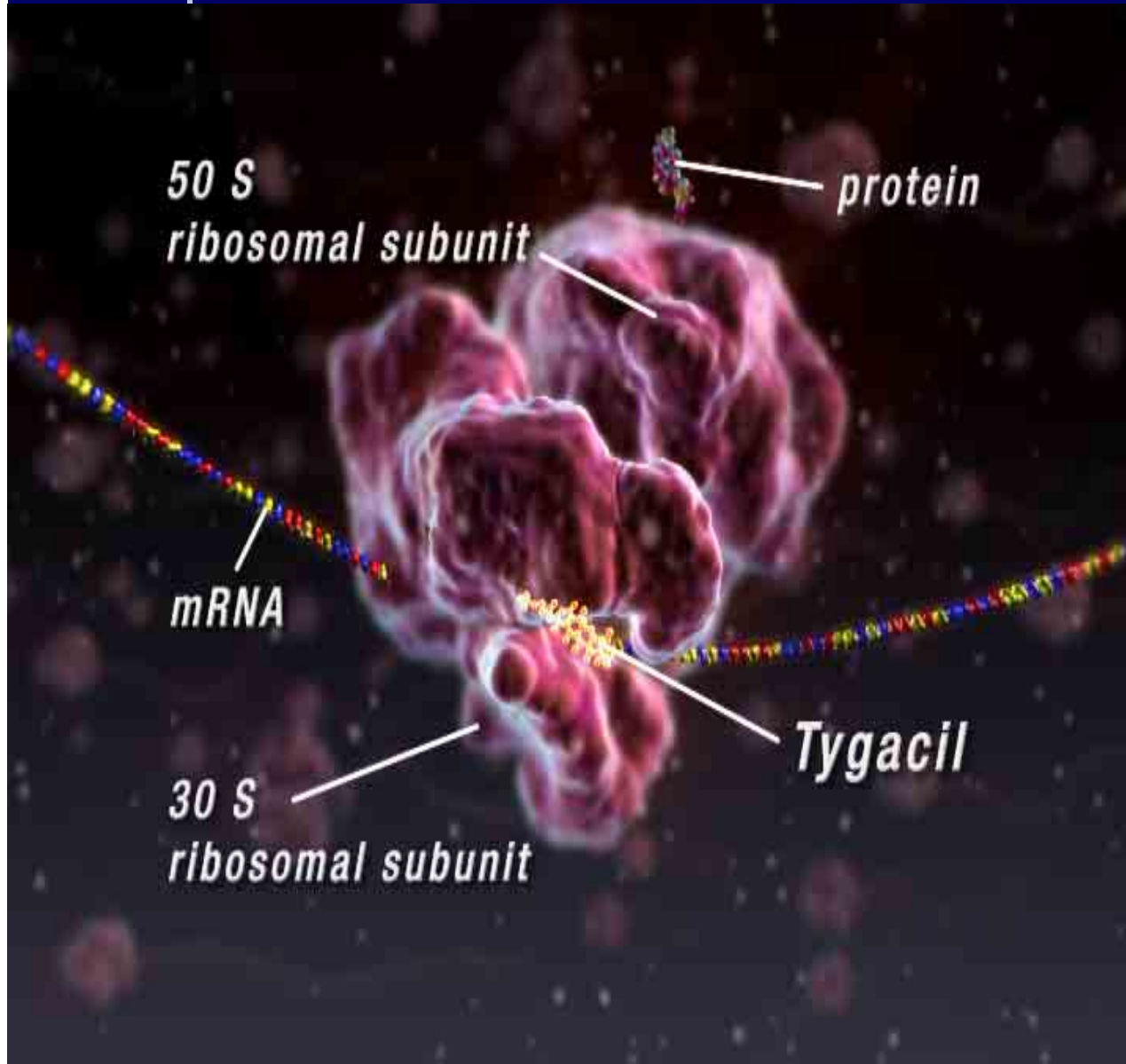


Τιγκεκυκλίνη:

Ενώνεται με την 30S υπομονάδα των ριβοσωμάτων
και αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση.



Τιγεκυκλίνη

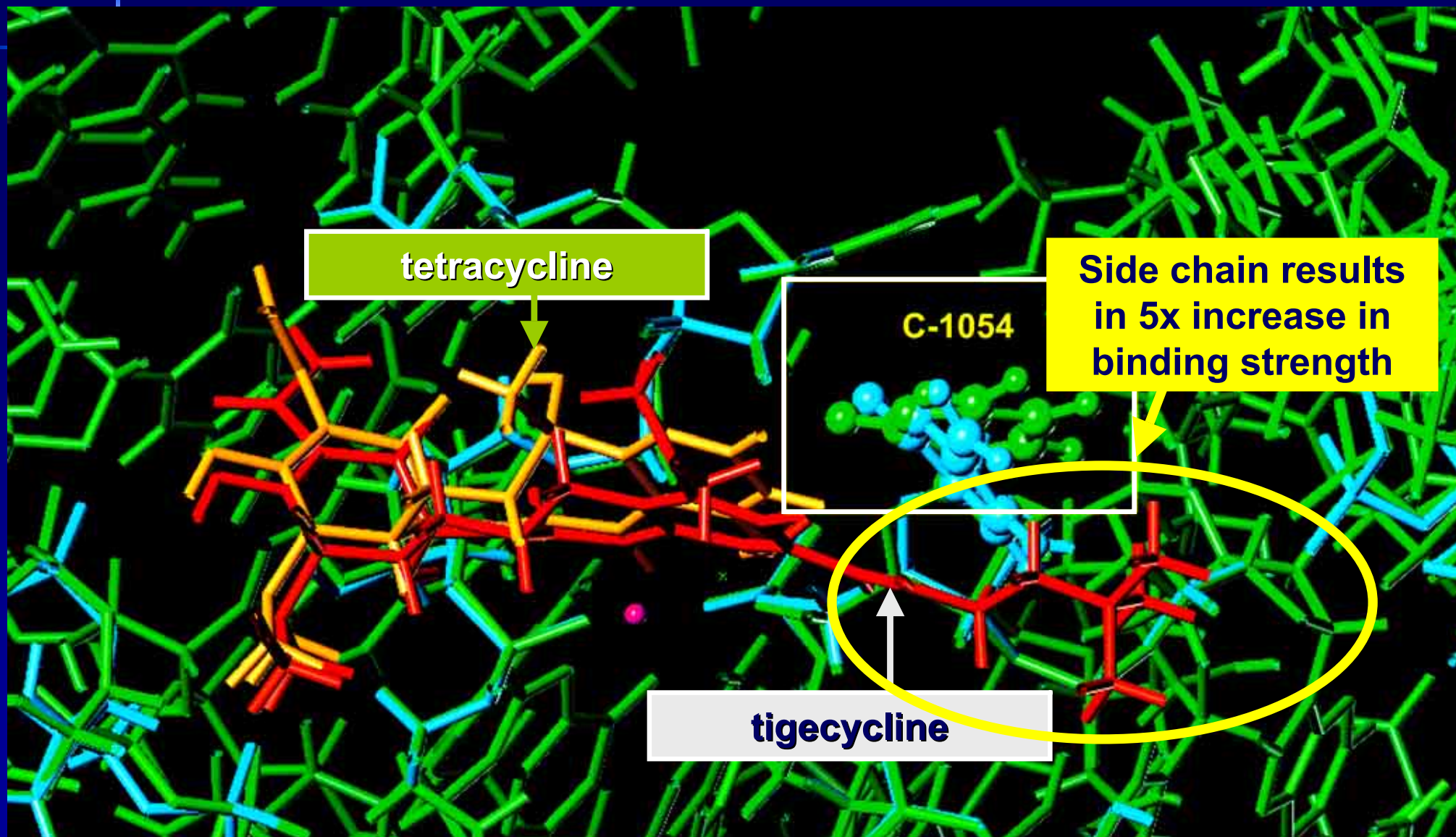


Tigecycline

- Developed to evade the classic mechanisms of tetracycline resistance
- Inhibitor of protein synthesis
- **Generally bacteriostatic**
- Binds with 5x greater avidity

Τιγεκυκλίνη

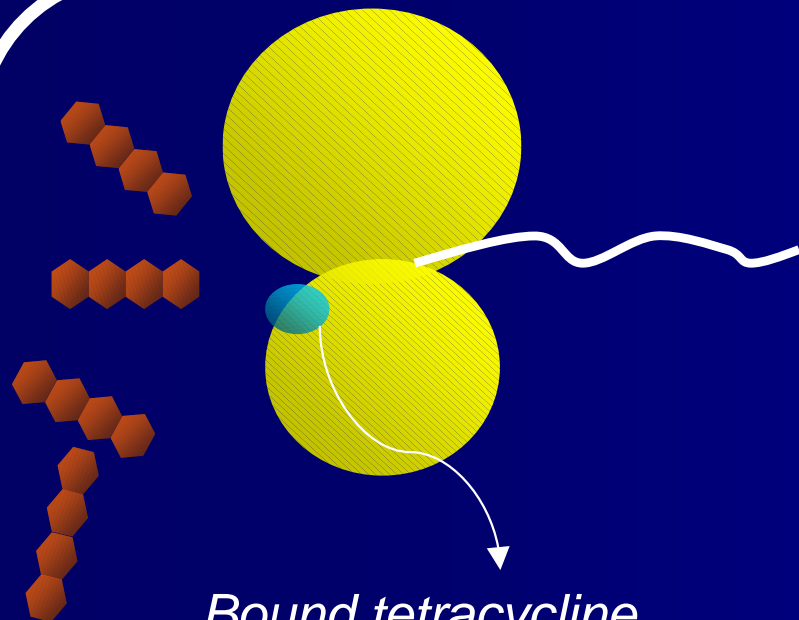
Comparison of Tetracycline and Tigecycline docking



Η μικροβιακή αντοχή στις τετρακυκλίνες προκαλείται από διάφορους μηχανισμούς

- **Προστασία του ριβοσώματος (στόχου)**
 - Διαδεδομένος μηχανισμός στα Gram θετικά μικρόβια, λιγότερο συνηθισμένος στα Gram αρνητικά μικρόβια.
- **Αντλίες εξώθησης τετρακυκλινών**
 - Διαδεδομένος μηχανισμός σε Gram θετικά/αρνητικά μικρόβια
- **Τροποποίηση του στόχου**
- **Δεν διασπάται από ESBLs ή άλλες β-λακταμάσες**

Προστασία του ριβοσώματος



*Bound tetracycline
released from ribosome*

**Genes encoding
ribosomal protection**

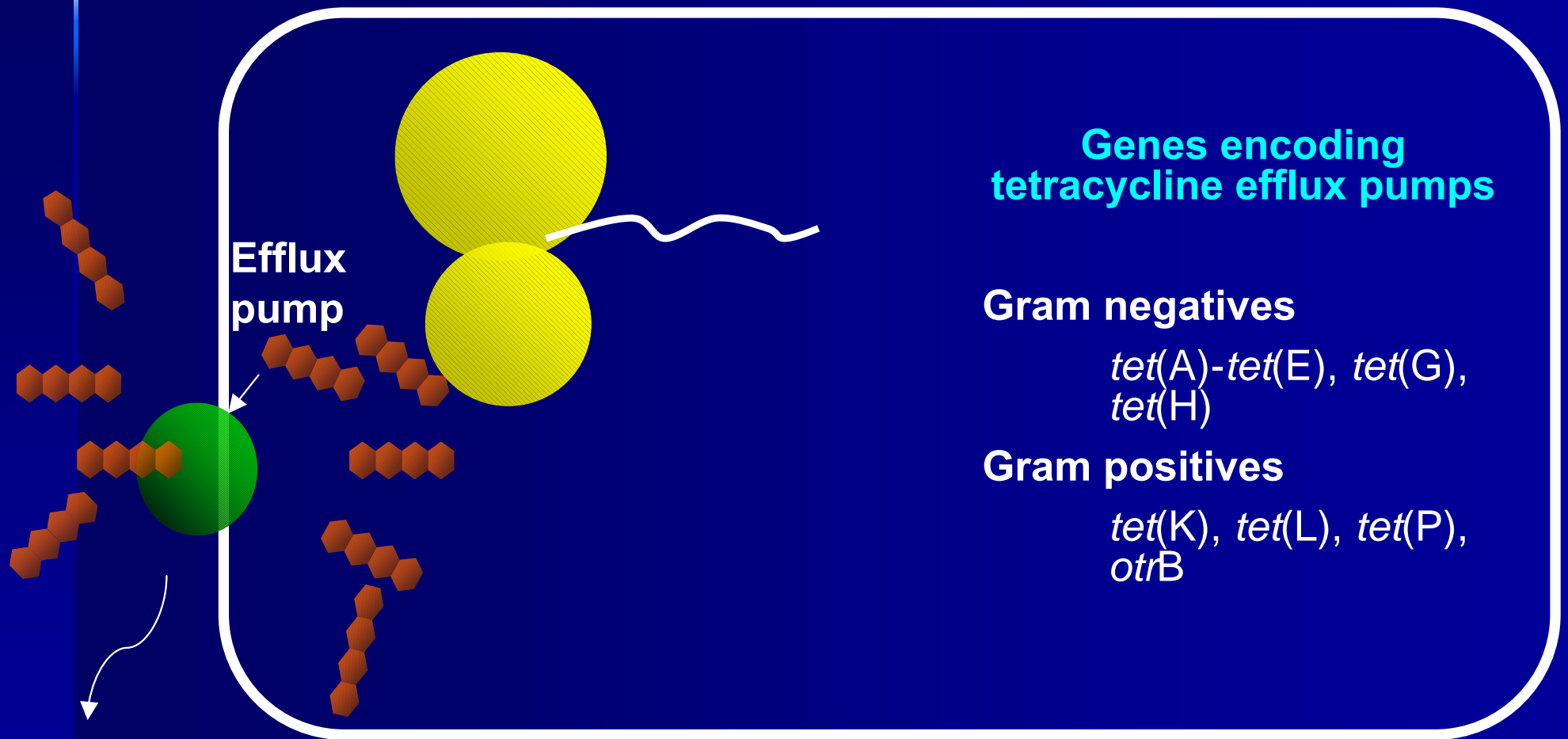
Gram negatives

tet(M), tet(Q)

Gram positives

*tet(M), tet(O), tet(P),
tet(S), otrA*

Αντλίες εξώθησης τετρακυκλινών



Genes encoding
tetracycline efflux pumps

Gram negatives

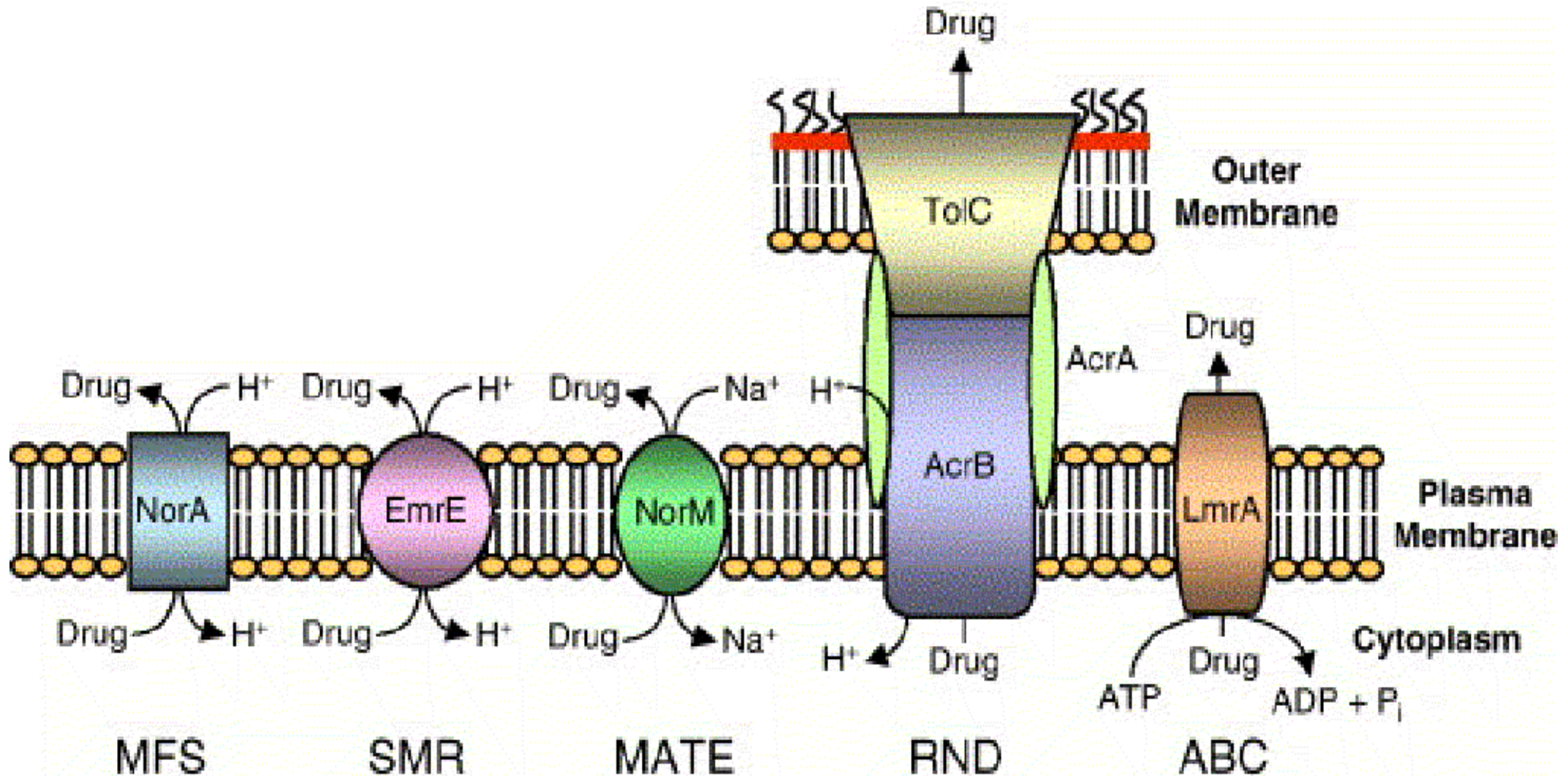
*tet(A)-tet(E), tet(G),
tet(H)*

Gram positives

*tet(K), tet(L), tet(P),
otrB*

*Tetracycline pumped
out of cell*

Overview of efflux pumps



Η Τιγκεκυκλίνη δεν επηρεάζεται από τους κλασικούς μηχανισμούς αντοχής των τετρακυκλινών

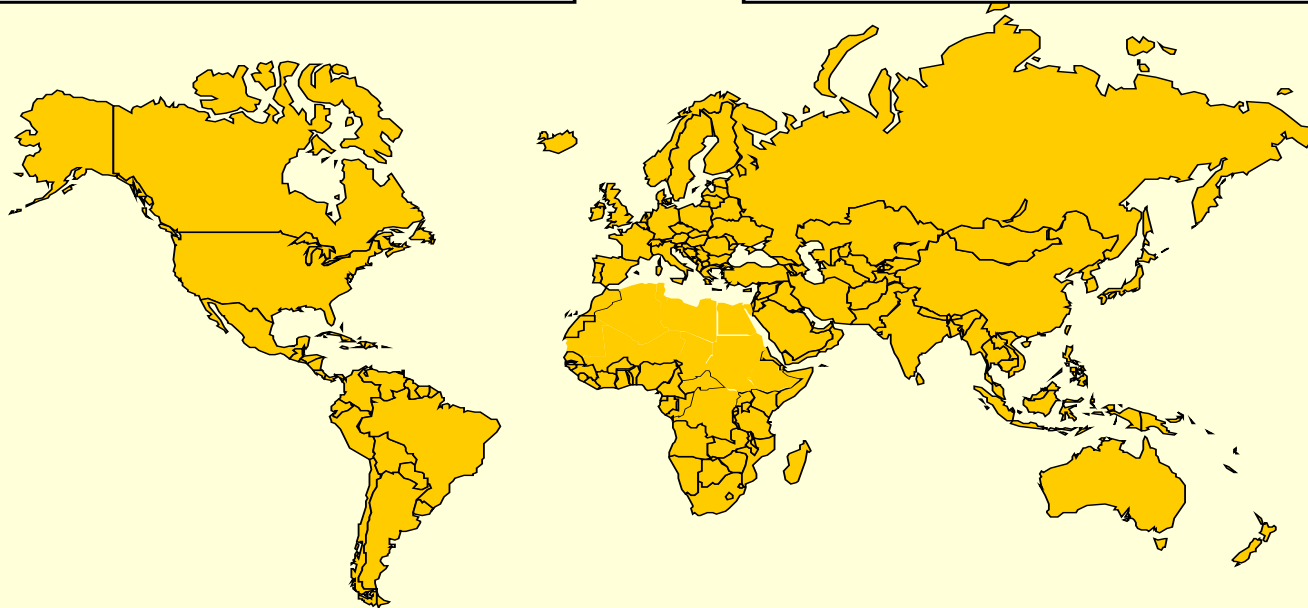
Organism	Phenotype	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Tigecycline	Minocycline	Tetracycline
<i>E. coli</i>	<i>tet(A)</i>	0.5	4	32
<i>E. coli</i>	<i>tet(B)</i>	0.5	16	>32
<i>E. coli</i>	<i>tet(C)</i>	0.25	4	>32
<i>E. coli</i>	<i>tet(D)</i>	0.25	8	>32
<i>E. coli</i>	<i>tet(M)</i>	0.25	>32	>32
<i>E. coli</i>	sensitive	0.25	1	1
<i>S. aureus</i>	<i>tet(K)</i>	0.5	0.25	>32
<i>S. aureus</i>	<i>tet(M)</i>	0.5	4	>32
<i>S. aureus</i>	sensitive	0.25	0.06	0.12
<i>E. faecalis</i>	<i>tet(M)</i>	0.25	16	>32

Emerging Resistance Rates Significant in all Regions

Hospital-Wide Resistance Rates

United States	
MRSA	34.2 %
VRE	17.0 %
ESBL (<i>K.pneumoniae</i>)	7.6 %

Europe	
MRSA	26.3 %
VRE	1.0 %
ESBL (<i>K.pneumoniae</i>)	22.6 %



Latin America	
MRSA	34.9 %
VRE	2.0 %
ESBL (<i>K.pneumoniae</i>)	45.4 %

Asia Pacific	
MRSA	46.0 %
VRE	1.0 %
ESBL (<i>K.pneumoniae</i>)	24.6 %

Τιγεκυκλίνη: Αντιμικροβιακό φάσμα

- **Gram θετικά**

S. aureus (MRSA, GISA), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*,
S. pneumoniae (PRSP), *E. faecalis* and *E. faecium* (VRE)

- **Gram αρνητικά**

Εντεροβακτηριακά : *E. coli* (ESBL+), *K. pneumoniae* (ESBL, AmpC, carbapenem-R), *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp, *Serratia marcescens* spp.

Μη εντεροβακτηριακά : *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*, *H. influenzae*,
M. catarrhalis

- **Αναερόβια**

B. fragilis group, *Prevotella* spp, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.

- **Άτυπα μυκοβακτηρίδια, *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp.**

Τιγεκυκλίνη: Αντιμικροβιακό φάσμα

- Μικροοργανισμοί στους οποίους η ανάπτυξη αντοχής μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα :

Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia, Morganella morganii, Providencia spp., Proteus spp., Stenotrophomonas maltophilia.

- Εγγενώς ανθεκτικοί μικροοργανισμοί :

Pseudomonas aeruginosa

Τιγεκυκλίνη: Αντιμικροβιακό φάσμα

GRAM ΘΕΤΙΚΑ

- *Staphylococcus aureus*
(methicillin-susceptible & -resistant and glycopeptide-resistant)
- Coagulase-negative staphylococci
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-susceptible & -resistant)
- *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible & -resistant)
- *Enterococcus faecium* (vancomycin-susceptible & -resistant)

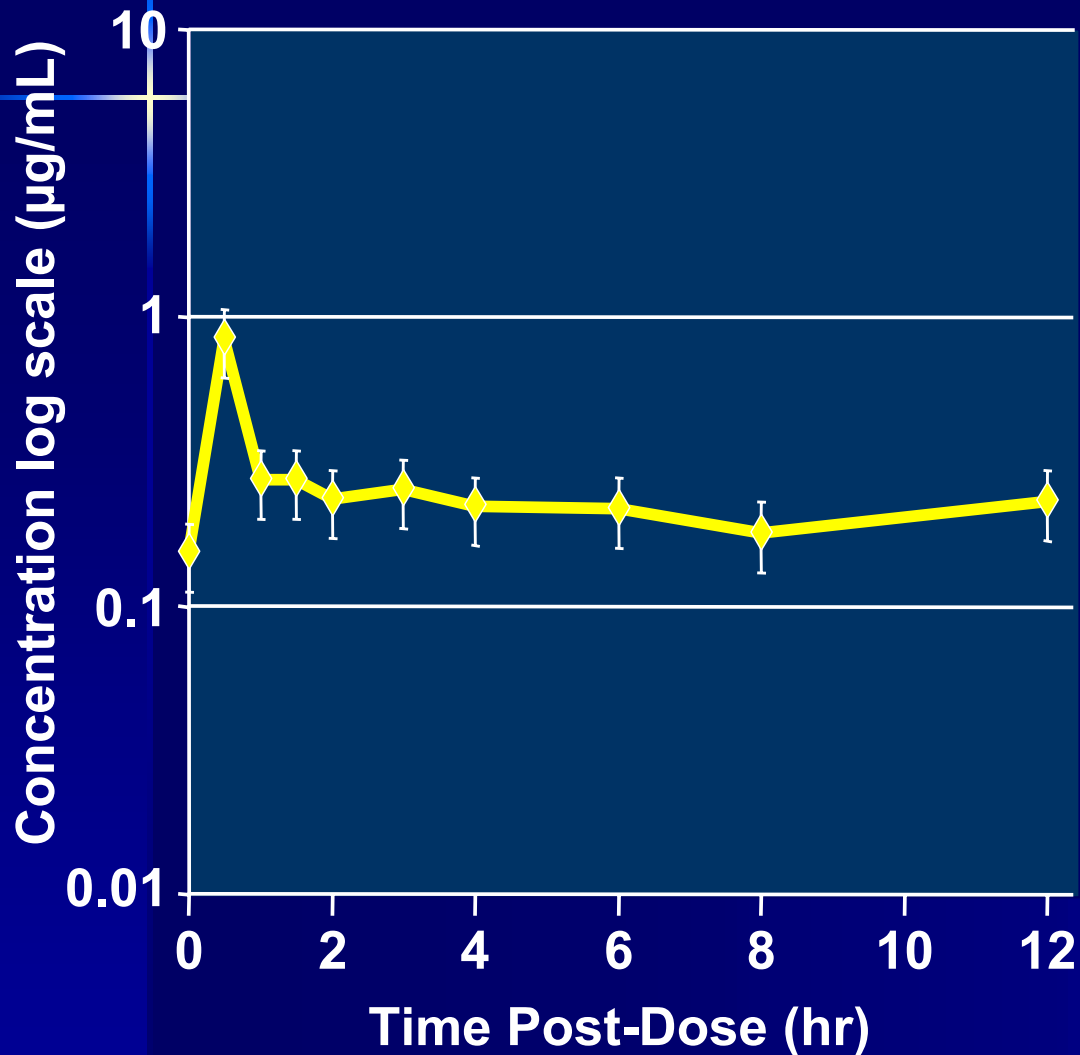
Τιγεκυκλίνη: Αντιμικροβιακό φάσμα

GRAM ΑΡΝΗΤΙΚΑ

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter diversus*
- *Enterobacter cloacae*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Salmonella* spp.
- *Shigella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Eikenella corrodens*
- *Pasteurella multocida*

Τιγεκυκλίνη: PK - PD

Steady-State Serum Concentrations



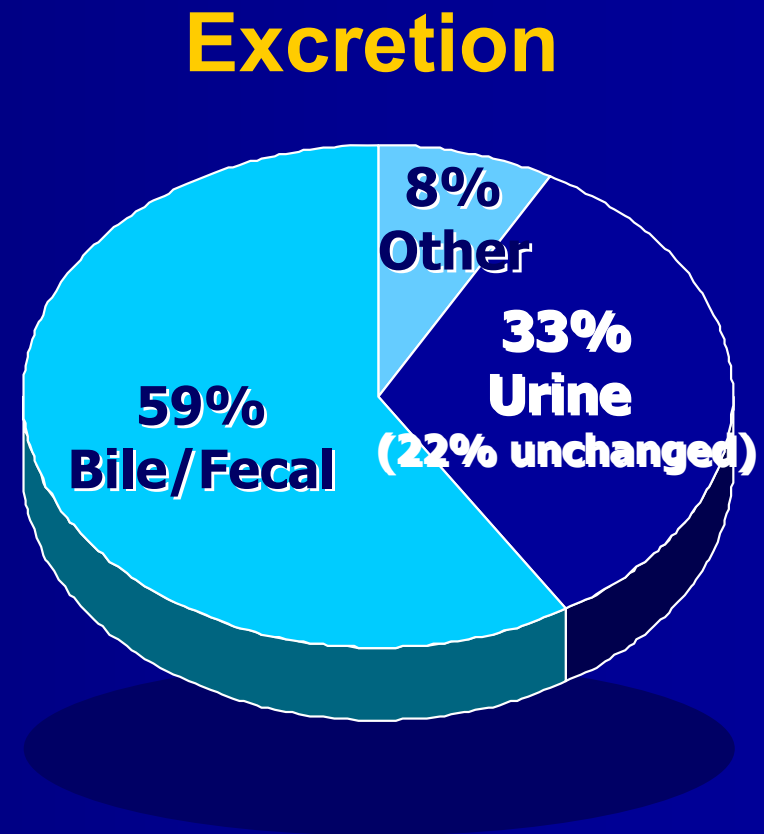
- Linear pharmacokinetics
- $C_{\max} = 0.87 \mu\text{g}/\text{mL}$
- $C_{\min} = 0.13 \mu\text{g}/\text{mL}$
- $\text{AUC}_{0-24\text{h}} = 4.7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$
- $t_{1/2} = 42 \text{ hours}$
- $V_{\text{ss}} = 639 \text{ L},$

significant tissue uptake

The clinical significance of pharmacokinetic parameters is unknown.

Τιγεκυκλίνη: Μεταβολισμός και απέκκριση

- **Eliminated unchanged primarily by the biliary/fecal route**
- **Does not affect the activity of cytochrome P450 (CYP) isoforms**
- **Has a low potential for drug interactions**
- **Not metabolized by and does not inhibit or induce CYP450**



Τιγεκυκλίνη: Συγκεντρώσεις στον ορό και στους ιστούς

Tissue/Fluid	Conc. in Tissue <i>vs</i> Serum
Gallbladder*	38-fold
Colon*	2.1-fold
Skin blister fluid[†]	26% lower than serum
Alveolar cells[†]	78-fold
Epithelial lining fluid[†]	32% greater than serum
Lung*	8.6-fold
Synovial fluid*	0.58-fold
Bone*	0.35-fold

* Patients received a single 100-mg IV dose of tigecycline prior to surgery.
Has not been evaluated in multiple-dose studies.

[†] Healthy subjects received a single 100-mg IV dose of tigecycline followed by 50 mg IV q12h.

Τιγεκκυκλίνη: Δοσολογία

■ Standard dose

- **Initial dose of 100 mg IV followed by 50 mg IV q12h**
- Indicated in patients ≥ 18 years of age
- PK not altered by age, sex, or race

■ Renal impairment

- No dosage adjustment necessary
- Not dialyzable

■ Hepatic impairment

- No dosage adjustment necessary in patients with mild to moderate impairment
- In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), the initial dose is 100 mg IV followed by 25 mg IV q12h

ΤΥΓΕΚΥΚΛΙΝΗ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

cSSSI

- Complicated skin and skin structure infections in adults caused by susceptible strains of:
 - *Escherichia coli*
 - *Enterococcus faecalis**
 - *S. aureus* (including MRSA)
 - *Streptococcus agalactiae*
 - *S. anginosus* group
 - *S. pyogenes*
 - *Bacteroides fragilis*

cIAI

- Complicated intra-abdominal infections in adults caused by susceptible strains of:
 - *Citrobacter freundii*
 - *Enterobacter cloacae*
 - *E. coli*
 - *Klebsiella oxytoca*
 - *K. pneumoniae*
 - *E. faecalis**
 - *S. aureus*†
 - *S. anginosus* group
 - *Bacteroides* group
 - *Clostridium perfringens*
 - *Peptostreptococcus micros*

* Vancomycin-susceptible isolates only.

† Methicillin-susceptible isolates only.

Τιγκεκυκλίνη: Ανεπιθύμητες ενέργειες (μελέτες φάσης III)

ADVERSE EVENT	Tigecycline (N = 1415)	Comparator* (N = 1382)	P value
Nausea	29.5	15.8	<0.001
Vomiting	19.7	10.8	<0.001
Diarrhea	12.7	10.8	0.127
Thrombocythemia	6.1	6.2	0.937
Phlebitis	1.8	3.8	0.002
Rash	2.4	4.1	0.011
Infection	8.3	5.4	0.003
Bilirubinemia	2.3	0.9	0.004
↑ALT	5.6	4.7	0.305
↑AST	4.3	4.4	0.926

*Vancomycin plus aztreonam (cSSSI), imipenem-cilastatin (cIAI), or linezolid (resist. pathogens).

Discontinuation Rates due to Adverse Events

