

# **ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ**

**Ντοξυκυκλίνη**

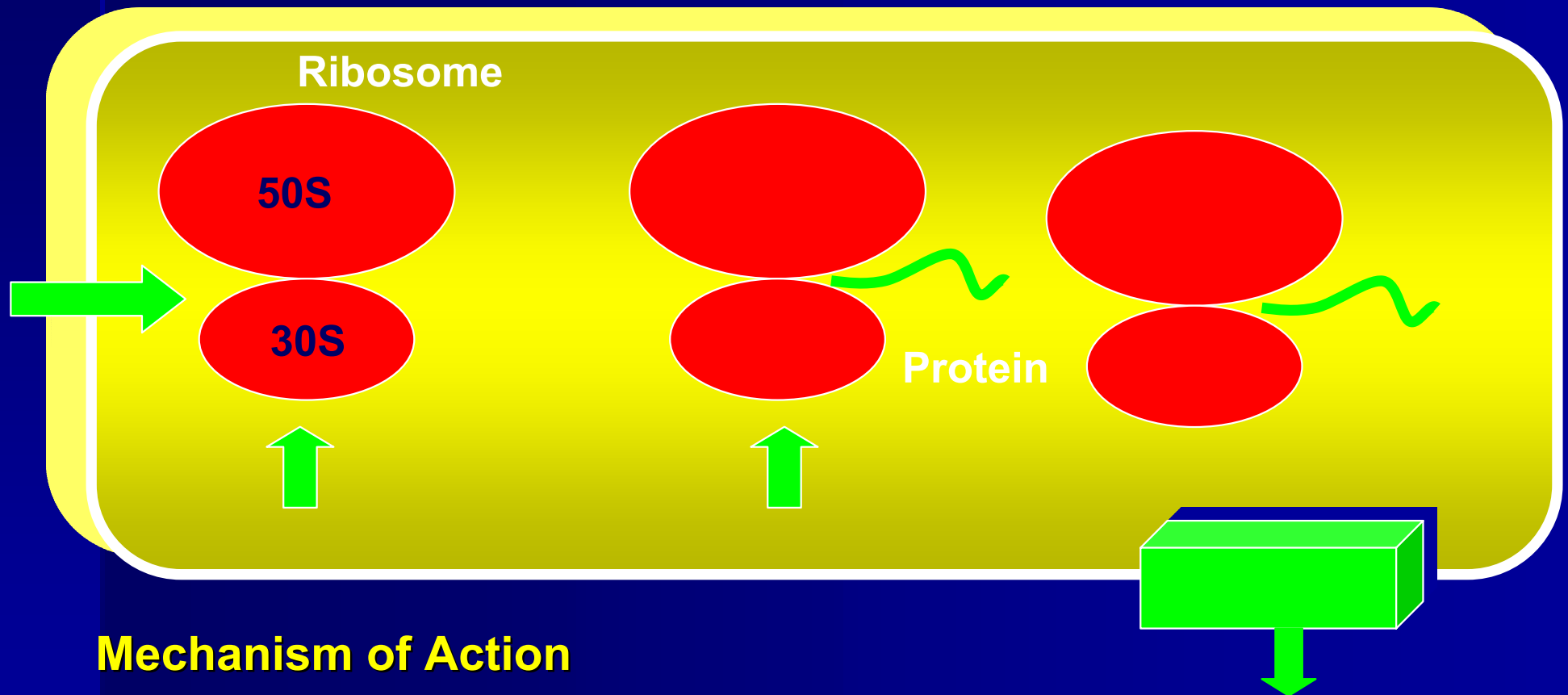
**Μινοκυκλίνη**

# 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

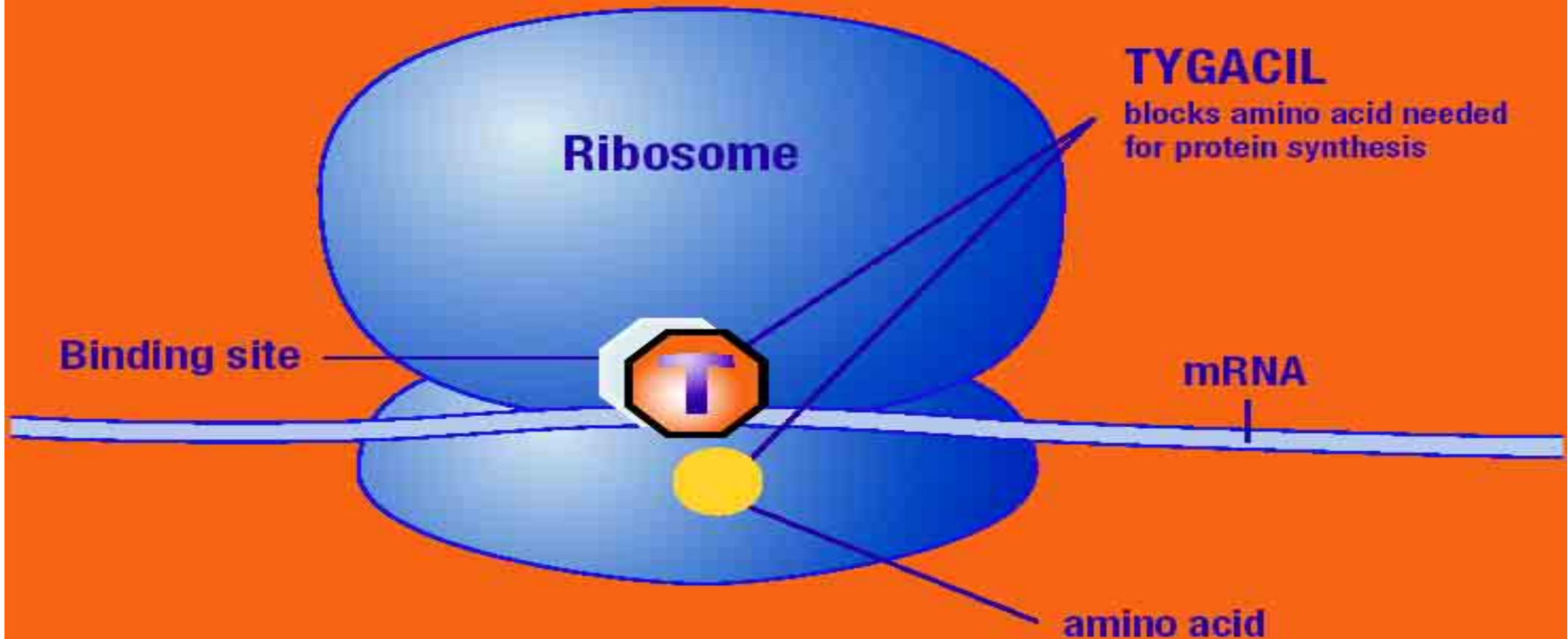
# **TIGECYCLINE**

**Glycylcycline Class**

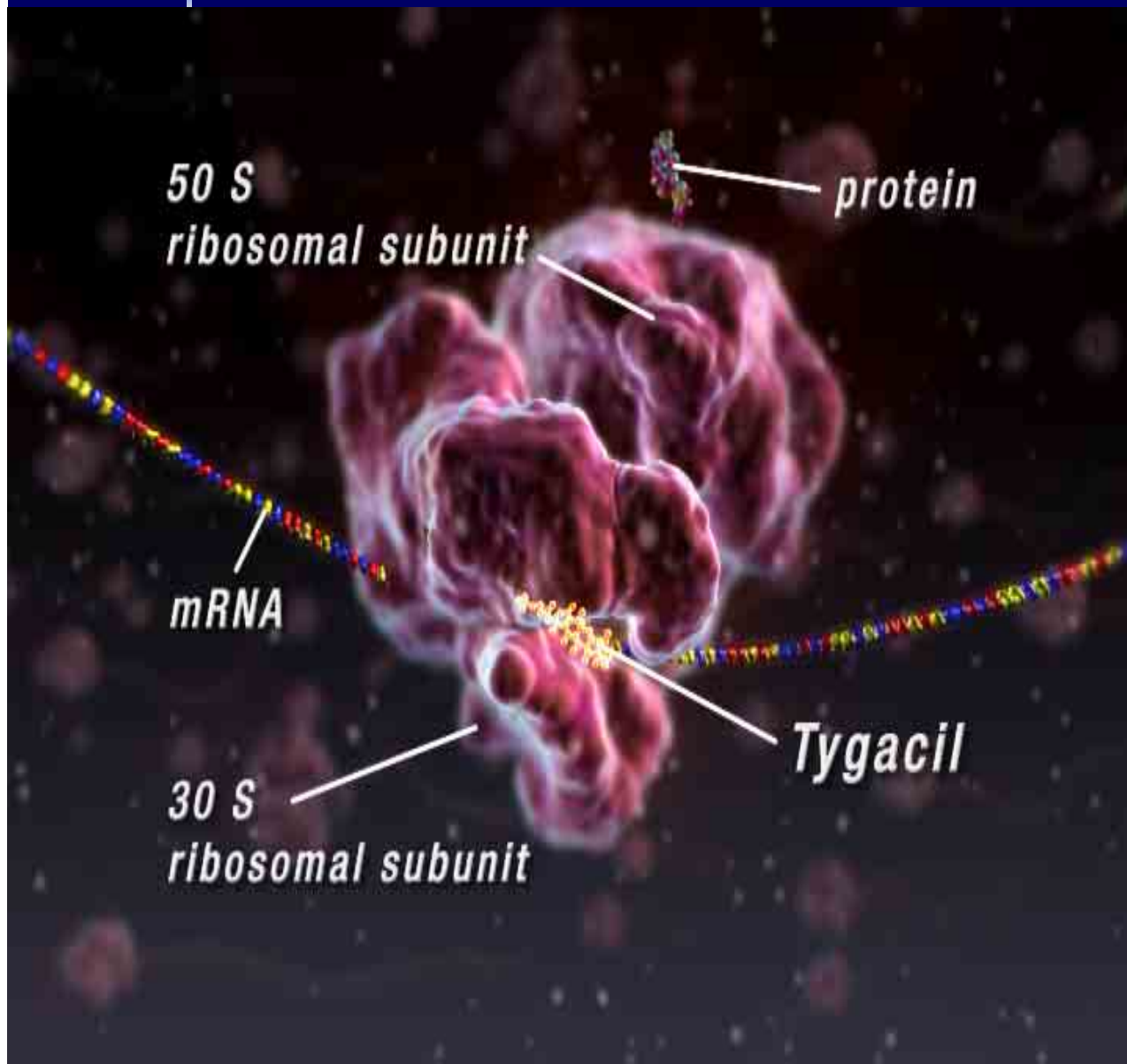


# Τιγκεκυκλίνη:

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



# Τιγεκυκλίνη



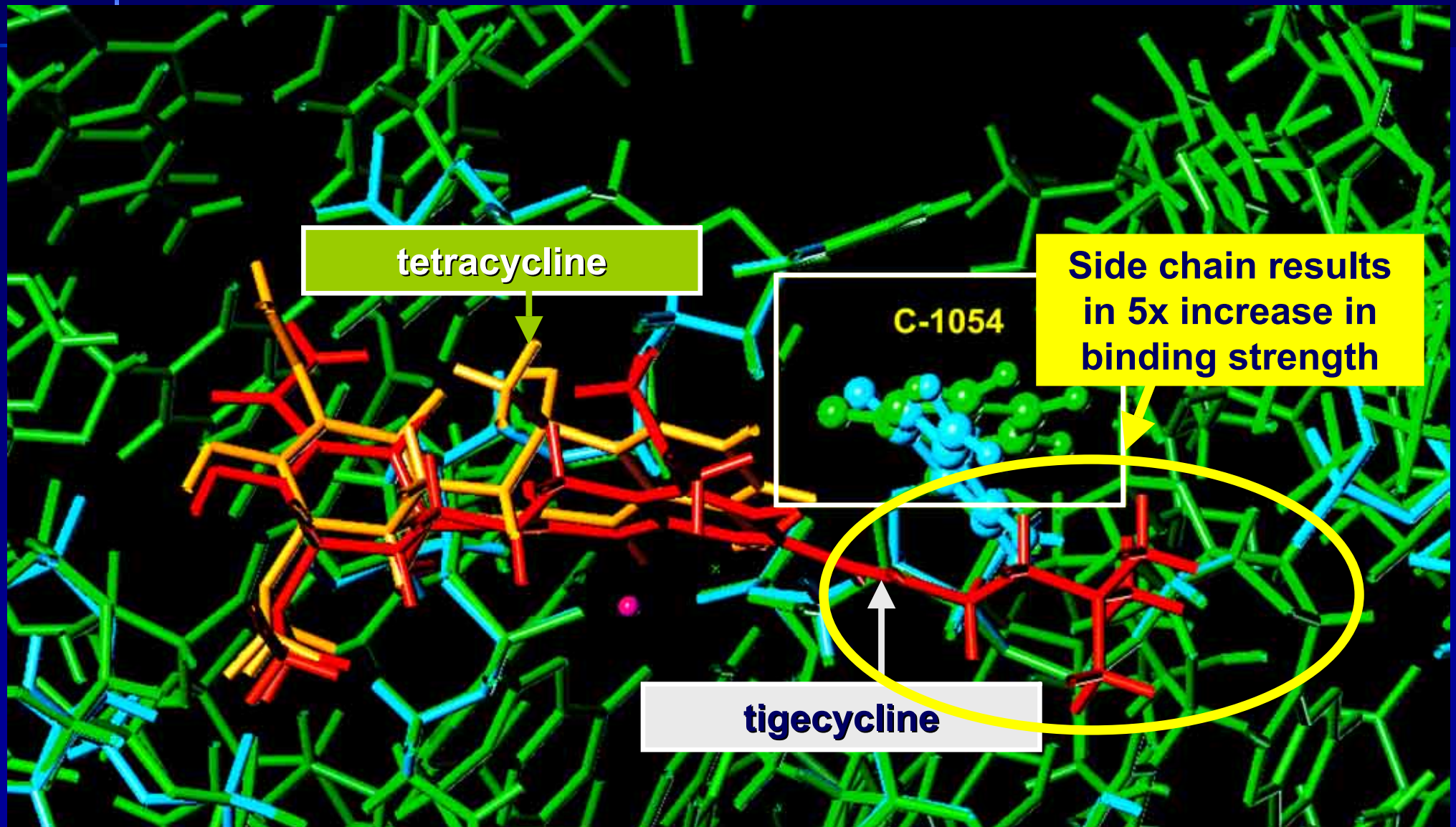
## Tigecycline

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



# Τιγεκυκλίνη

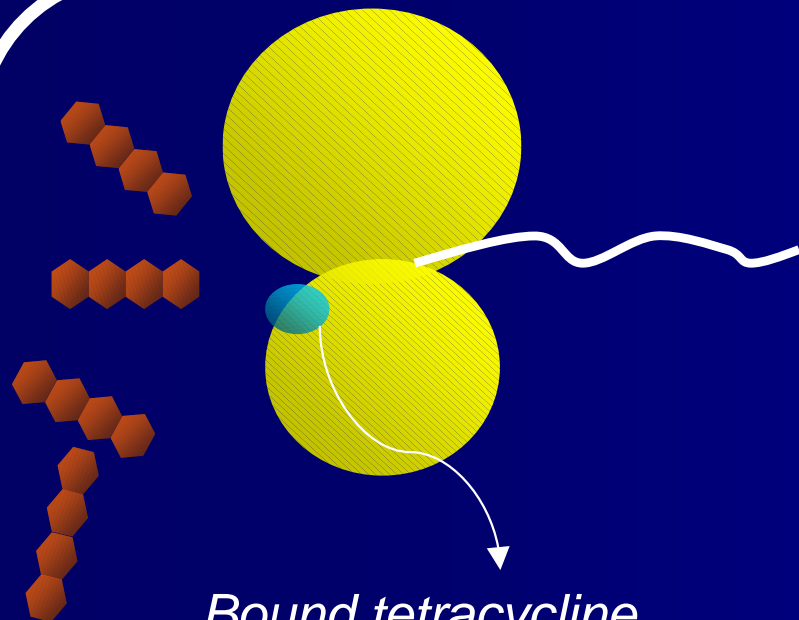
## Comparison of Tetracycline and Tigecycline docking



# 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**

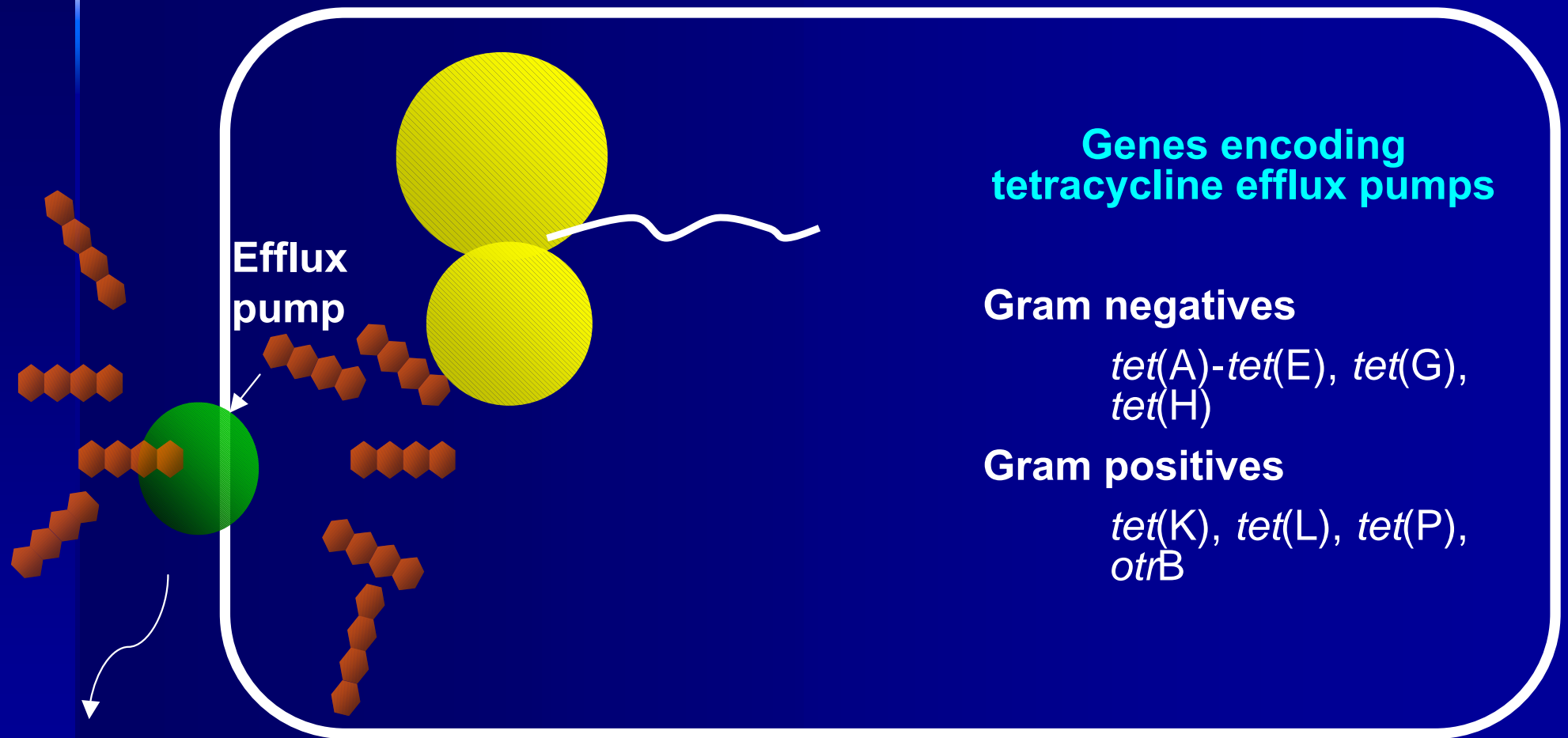
**Gram negatives**

*tet(M), tet(Q)*

**Gram positives**

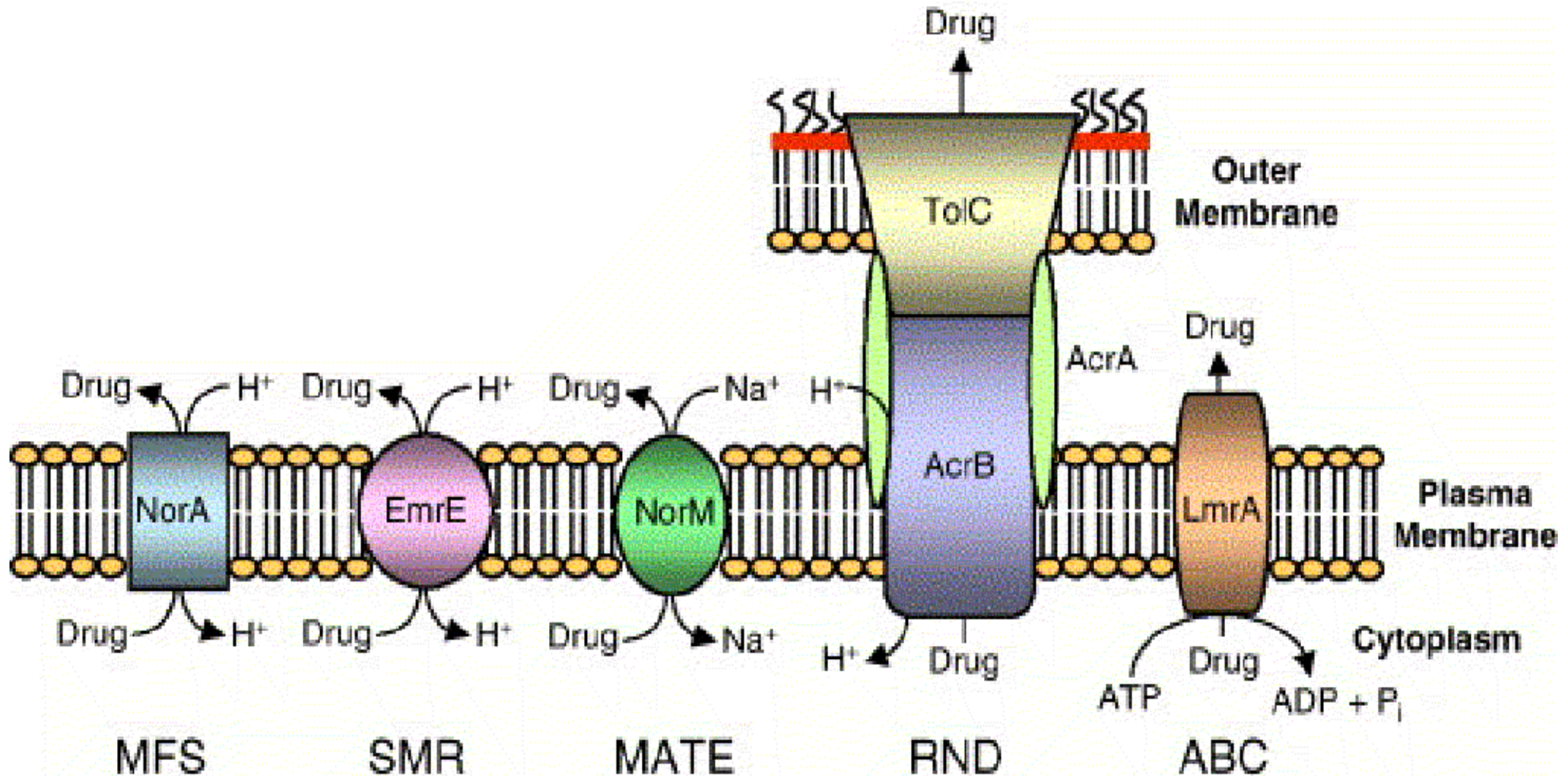
*tet(M), tet(O), tet(P),  
tet(S), otrA*

# Αντλίες εξώθησης ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΩΝ



*Tetracycline pumped out of cell*

# Overview of efflux pumps



# Η Τιγκεκυκλίνη δεν επηρεάζεται από τους κλασικούς μηχανισμούς αντοχής των τετρακυκλινών

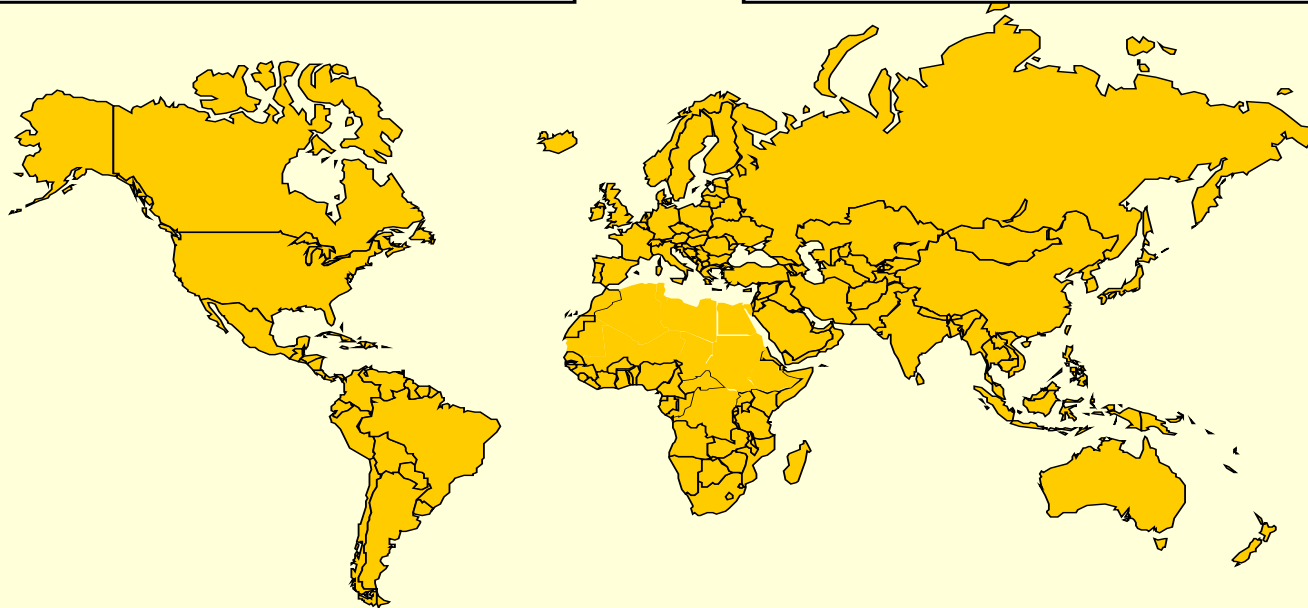
Organism	Phenotype	MIC (μg/ml)		
		Tigecycline	Minocycline	Tetracycline
<i>E. coli</i>	<i>tet(A)</i>	0.5	4	32
<i>E. coli</i>	<i>tet(B)</i>	0.5	16	>32
<i>E. coli</i>	<i>tet(C)</i>	0.25	4	>32
<i>E. coli</i>	<i>tet(D)</i>	0.25	8	>32
<i>E. coli</i>	<i>tet(M)</i>	0.25	>32	>32
<i>E. coli</i>	sensitive	0.25	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)

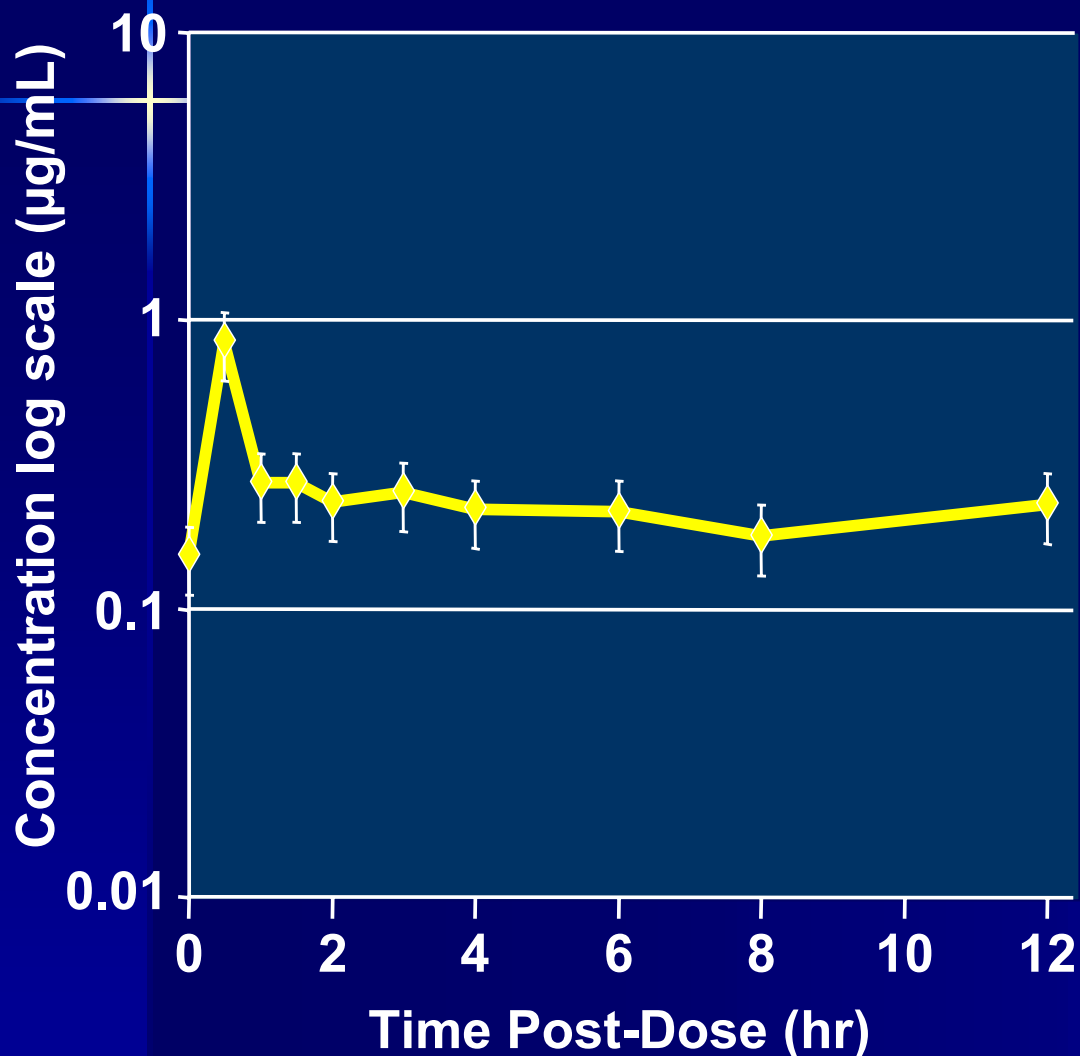
# Τιγεκυκλίνη: Αντιμικροβιακό φάσμα

## 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

■  $C_{\max} = 0.87 \mu\text{g}/\text{mL}$

■  $C_{\min} = 0.13 \mu\text{g}/\text{mL}$

■  $\text{AUC}_{0-24\text{h}} = 4.7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$

■  $t_{1/2} = 42 \text{ hours}$

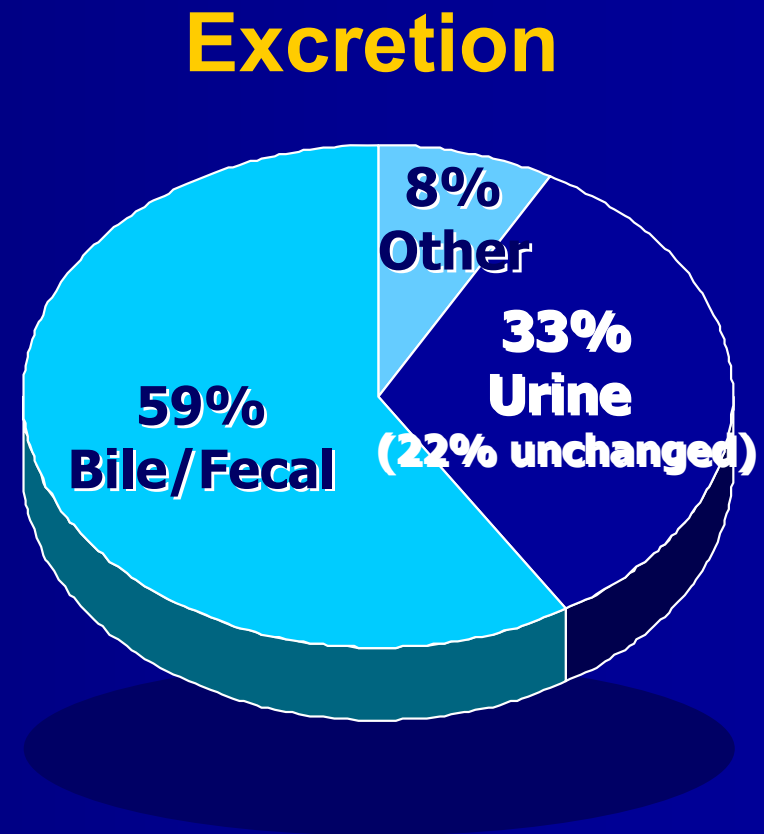
■  $V_{\text{ss}} = 639 \text{ L},$

significant tissue uptake

The clinical significance of pharmacokinetic parameters is unknown.

# Τιγκεκυκλίνη: 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
<b>Gallbladder*</b>	<b>38-fold</b>
<b>Colon*</b>	<b>2.1-fold</b>
<b>Skin blister fluid<sup>†</sup></b>	<b>26% lower than serum</b>
<b>Alveolar cells<sup>†</sup></b>	<b>78-fold</b>
<b>Epithelial lining fluid<sup>†</sup></b>	<b>32% greater than serum</b>
<b>Lung*</b>	<b>8.6-fold</b>
<b>Synovial fluid*</b>	<b>0.58-fold</b>
<b>Bone*</b>	<b>0.35-fold</b>

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

<sup>†</sup> 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  $\geq$  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: Ενδείξεις

## 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
<b>Nausea</b>	<b>29.5</b>	<b>15.8</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Vomiting</b>	<b>19.7</b>	<b>10.8</b>	<b>&lt;0.001</b>
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
<b>Infection</b>	<b>8.3</b>	<b>5.4</b>	<b>0.003</b>
<b>Bilirubinemia</b>	<b>2.3</b>	<b>0.9</b>	<b>0.004</b>
↑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

