

PREGLED PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN 1

doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Razkritje

- ▶ Predavanja: Lenis, MSD, Novartis (Lek), Pfizer, Pharmamed, SOBI
- ▶ Delnice: Krka

POMEMBNO!!!

- ▶ Samo kratek pregled
 - ▶ Najpomembnejše farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti
 - ▶ Najpomembnejši stranski učinki
 - ▶ Najpogostejša uporaba

 - ▶ Podrobnejše informacije
 - ▶ SMPC posameznega zdravila
 - ▶ [Centralna baza zdravil 2 - Iskanje \(cbz.si\)](http://cbz.si)
 - ▶ www.drugs.com
 - ▶ Mediatelly
-



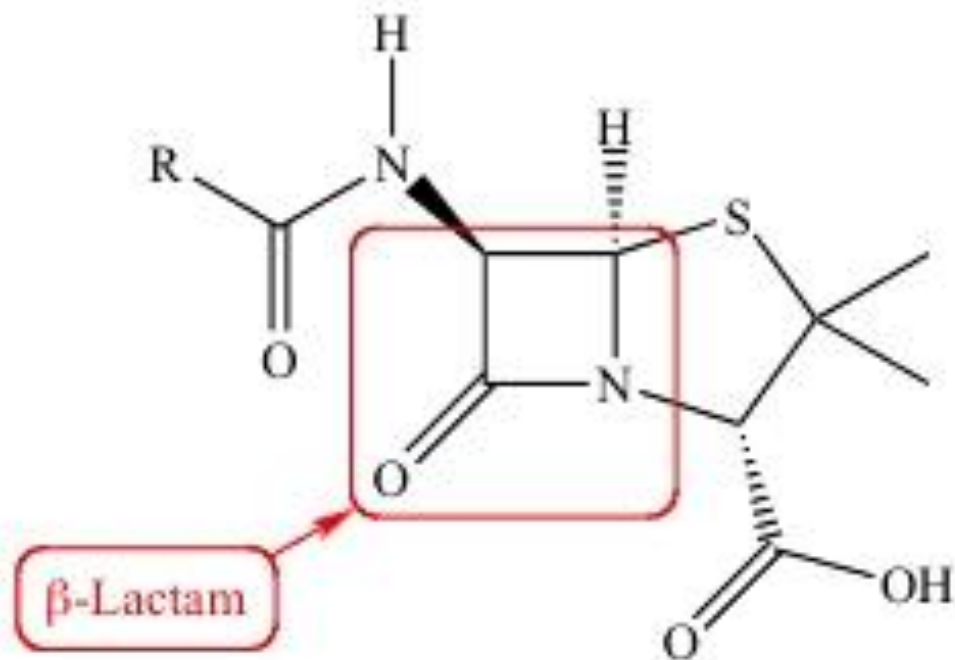
PREGLED

- ▶ Betalaktamski antibiotiki
- ▶ Aminoglikozidi



BETALAKTAMSKI ANTIBIOTIKI

► Četverokoten betalaktamski obroč



BETALAKTAMSKI ANTIBIOTIKI

- ▶ Penicilini – tiazolidni obroč
- ▶ Karbapenemi - tiazolidni obroč
- ▶ Cefalosporini – dihidrotiazidni obroč
- ▶ Monobaktami – samo betalaktamski obroč, drugi obroč vezan na stransko verigo



BETALAKTAMSKI ANTIBIOTIKI

- ▶ Učinkovitost odvisna od čas > MIK
- ▶ Mehanizem delovanja:
 - ▶ Ireveribilna vezava na PBP (transpeptidaze) ⇒ ni prečnega povezovanja peptidoglikanov ⇒ motena sinteza bakterijske celične stene ⇒ avtoliza ⇒ propad bakterij
- ▶ Razvoj odpornosti
 - ▶ betalaktamaze ⇒ razgradijo betalaktame
 - ▶ Povečana tvorba PBP
 - ▶ PBP z manjšo afiniteto
 - ▶ sprememba vezavnega mesta na PBP ⇒ ne prepoznajo betalaktamov
 - ▶ Izčrpalne črpalke



PENICILINI

- ▶ Naravni
- ▶ Polsintetični



Naravni penicilini

- ▶ Kratek razpolovni čas: 0,5 ure
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ večina organov
 - ▶ ob vnetju tudi v abscese, plevralno, peritonealno tekočino, OŽ, oko
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi ali tetraciklini
 - ▶ Izničijo baktericidni učinek
- ▶ Podaljšujejo izločanje (kompeticija v ledvičnih tubulih)
 - ▶ aspirin, fenilbutazon, sulfonamidi, indometacin, tiazidni diuretiki, furosemid in etakrinska kislina
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B



Naravni penicilini

▶ Spekter delovanja:

▶ po Gramu pozitivni koki

- ▶ streptokoki
 - V zadnjih letih slabša občutljivost pri *Streptococcus pneumoniae*

▶ stafilokoki

- Okrog 10-18 % *Staphylococcus aureus* še občutljivih

▶ enterokoki

- predvsem *Enterococcus faecalis*

▶ po Gramu pozitivni bacili

- ▶ *Corynebacterium diphtheriae*
- ▶ *Bacillus anthracis*

▶ po Gramu negativni bacili

- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*

▶ Spekter delovanja:

▶ spirohete

- ▶ *Leptospira* spp.
- ▶ *Treponema pallidum*
- ▶ *Borrelia burgdorferi*

▶ ostalo

- ▶ ustni anaerobi in fakultativni anaerobi
- ▶ aktinomicete
- ▶ fuzobakterije
- ▶ *Capnocytophaga canimorsus*
- ▶ *Eikenella corrodens*



Naravni penicilini

▶ **Benzilpenicilin – penicilin G**

(Penicillin G[®], Pan peni G[®], Penicillin G natrium Sandoz[®], Penilevel[®], Penicillin Grunenthal[®])

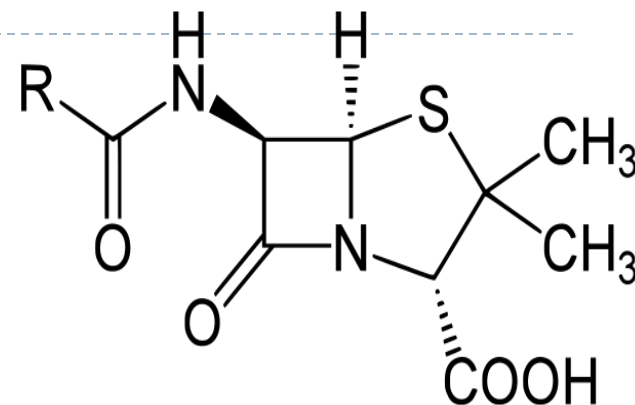
▶ parenteralno

▶ **Benzatin benzilpenicilin (Retarpen[®], Benzetacil[®])**

▶ intramuskularna uporaba

▶ **Fenoksimetilpenicilin – penicilin V (Ospen[®])**

▶ peroralno



Naravni penicilini

▶ Uporaba

- ▶ streptokokna angina
- ▶ šen (erizipel)
- ▶ pnevmokokna pljučnica
- ▶ bakterijski meningitis, če ga povzročajo za penicilin občutljive bakterije
- ▶ okužb v ustni votlini
- ▶ sifilis
- ▶ aktinomikoza
- ▶ hude oblike leptospiroze



Naravni penicilini

▶ Neželeni učinki

- ▶ 3 – 10 % ljudi alergičnih na peniciline
- ▶ 90 % verjetno napačno zabeleženih neželenih učinkov, izpuščajev ob okužbah
 - ▶ Izpuščaji
 - ▶ IgE protitelesa izginejo po cca 10 letih
 - ▶ anafilaktična reakcija 0,02 – 0,04 %
- ▶ Navzkrižna preobčutljivost
 - ▶ Manj kot 3 % cefalosporini (predvsem 1. in 2. generacija)
 - ▶ Manj kot 2 % aminopenicilini
 - ▶ Manj kot 1 % karbapenemi

Naravni penicilini

▶ Neželeni učinki

- ▶ ostali pogostejši stranski učinki
 - ▶ driska
 - ▶ slabost, bruhanje
 - ▶ vaginalna kandidoza
 - ▶ soor
 - ▶ nevtropenija
 - ▶ hemolitična anemija
- ▶ generalizirani krči pri visokih odmerkih
- ▶ Jarisch-Herxheimerjevo reakcijo
 - ▶ sekundarni sifilis
 - ▶ borelioza



Aminopenicilini

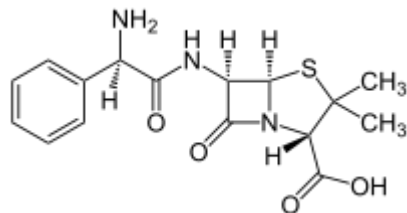
- ▶ Razpolovni čas: 1,3 ure
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
 - ▶ **NE** oblik s podaljšanim sproščanjem pri napredovali ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ v večino organov in tkiv, slabo v OŽ razen ob okužbi
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi ali tetraciklini
 - ▶ izničijo baktericidni učinek
- ▶ Podaljšujejo izločanje (kompeticija v ledvičnih tubulih)
 - ▶ aspirin, fenilbutazon, sulfonamidi, indometacin, tiazidni diuretiki, furosemid and etakrinska kislina
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B



Aminopenicilini

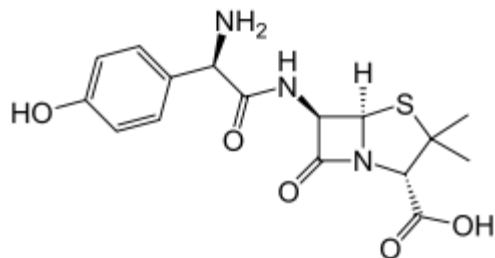
- ▶ **Ampicilin** (Britapen[®], Ampicilina ATB[®], Pamecil[®])

- ▶ parenteralno, peroralno



- ▶ **Amoksicilin** (Amoksicilin Belupo[®], Hiconcil[®], Ospamox[®])

- ▶ peroralno



- ▶ **Ampicilin/sulbaktam** (Ampicilin/sulbaktam AptaPharma[®])

- ▶ parenteralno

- ▶ **Amoksicilin/klavulanska kislina** (Amoksicilin klavulanska kislina AptaPharma[®], Amoksiklav[®], Augmetnin[®], Betaklav[®], Zacivon[®])

- ▶ parenteralno, peroralno



Aminopenicilini

- ▶ **Spekter delovanje**
 - ▶ podobno kot naravni pencilini
 - ▶ **po Gramu negativne bakterije**
 - ▶ Enterobakterije
 - ▶ *Haemophilus* spp.
 - ▶ *Moraxella catharrhalis*
 - ▶ *Listeria monocytogenes*



Aminopenicilini

- ▶ Uporaba (**ampicilin** za parenteralno in **amoksicilin** za peroralno zdravljenje)
 - ▶ akutno vnetje obnosnih votlin
 - ▶ akutno vnetje srednjega ušesa
 - ▶ zunajbolnišnična pljučnica
 - ▶ akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni
 - ▶ gnojni meningitis, ki ga povzroča *Listeria monocytogenes*
 - ▶ okužbe povzročene z *Enterococcus faecalis*



Aminopenicilini z zaviralci betalaktamaz

▶ Amoksicilin s klavulansko kislino

- ▶ doma pridobljena pljučnica – ob dejavniki tveganja za odpornost
- ▶ zunajbolnišnične okužbe v trebušni votlini
- ▶ ugrizne rane
- ▶ zapletene okužbe sečil

▶ Ampicilin s sulbaktamom

- ▶ okužbe rodil – suma na ESBL, kritje anaerobov
- ▶ okužbe kosti in sklepov
- ▶ okužbe v trebušni votlini – tudi bolnišnične okužbe, ESBL, anaerobi
- ▶ okužbe kože in podkožja – mešana bakterijska flora, diabetično stopalo



Aminopenicilini

- ▶ Neželeni učinki
 - ▶ podobni kot pri naravnih penicilinih
 - ▶ pogosteje driska
 - *Clostridioides difficile*
 - ▶ **ampicilin**
 - ▶ izpuščaj pri virusnih okužbah (EBV)



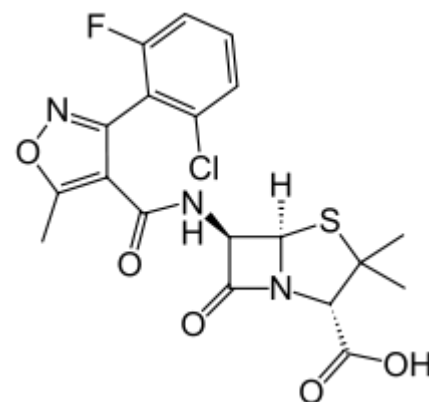
Protistafilokokni penicilini

- ▶ Odporen proti penicilinazam
- ▶ Razpolovni čas: 0,5 – 1 ura
- ▶ Izločanje: 65 – 75 % nespremenjenega preko ledvic
 - ▶ ni potrebno prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ v večino organov in tkiv, slabo v OŽ razen ob okužbi
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi ali tetraciklini
 - ▶ Izničijo baktericidni učinek
- ▶ Podaljšujejo izločanje (kompeticija v ledvičnih tubulih)
 - ▶ aspirin, fenilbutazon, sulfonamidi, indometacin, tiazidni diuretiki, furosemid in etakrinska kislina
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B



Protistafilokokni penicilini

- ▶ Izoksazolilpenicilini: parenteralno in peroralno
 - ▶ kloksacilin (/)
 - ▶ flukloksacilin (Flukolksacilin[®], Flukolksacilin Altamedics[®], Flukolksacilin Kabi[®])



Protistafilokokni penicilini

- ▶ **Spekter delovanja**
 - ▶ stafilokoki
- ▶ **Občutljivost 2019-2023 (673 invazivnih izolatov)**
 - ▶ oksacilin : S (%) 89,9
- ▶ **Uporaba**
 - ▶ staifilokokne okužbe kože in podkožja (celulitis, impetigo, turi, abscesi)
 - ▶ mastitis
 - ▶ septični artritis
 - ▶ osteomielitis
 - ▶ spondilodiscitis
 - ▶ usmerjeno zdravljenje stafilokonih okužb, če so stafilokoki S na meticilin/oksacilin (sepsa, endokarditis, bolnišnična pljučnica)



Protistafilokokni penicilini

▶ Neželeni učinki

- ▶ alergija
 - ▶ izpuščaj
 - ▶ anafilaktična reakcija
- ▶ driska
- ▶ slabost, bruhanje
- ▶ **vnetje na mestu parenteralnega dajanja**
- ▶ prehoden porast transaminaz in bilirubina
- ▶ holestatska zlatenica



Ureidopenicilini

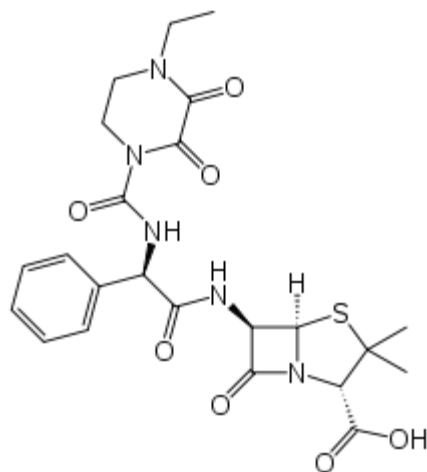
- ▶ Derivati ampicilina
- ▶ Večinoma v kombinaciji z zaviralcem betalaktamaz
- ▶ Razpolovni čas: 0,5 – 1 ura
- ▶ Izločanje: izločanje preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ v večino organov in tkiv, slabo v OŽ
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ piperacilin in vitro zmanjša učinek aminoglikozidov
- ▶ Višja serumska koncentracija
 - ▶ probenacid
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B



Ureidopenicilini

▶ Piperacilin

- ▶ samo parenteralno



Ureidopenicilini

Spekter delovanja – piperacilin

- ▶ streptokoki
- ▶ *Enterococcus faecalis*
- ▶ enterobakterije
- ▶ *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ anaerobi

Spekter delovanja – piperacilin/tazobaktam

(Piperacilin/tazobaktam Actavis®, Piperacilin/tazobaktam Aurobindo®, Piperacilin/tazobaktam Hikma®, Piperacilin/tazobaktam Mylan®, Piperacilin/tazobaktam Pharmaswiss®, Piperacilin/tazobaktam Teva®, Tazocin®, Tazoprox®)

- ▶ streptokoki
- ▶ stafilokoki
- ▶ *Haemophilus spp.*
- ▶ *Moraxella catharrhalis*
- ▶ enterobakterije
- ▶ *Pseudomonas aeruginosa* in drugi nefermentativni G-bacili
- ▶ anaerobi



Ureidopenicilini

▶ Uporaba

- ▶ bolnišnične okužbe
- ▶ okužbe v trebušni votlini
- ▶ okužbe sečil, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije
- ▶ okužbe notranjih rodil
- ▶ okužbe kože in podkožja
- ▶ bolnišnična pljučnica



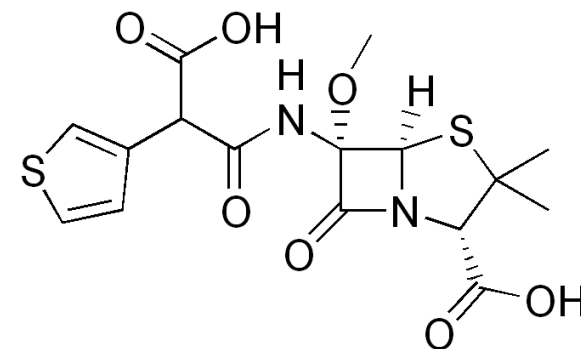
Ureidopenicilini

- ▶ **Neželeni učinki**
 - ▶ lokalne reakcije na mestu aplikacije
 - ▶ driska
 - ▶ slabost, bruhanje
 - ▶ alergične reakcije
 - ▶ izpuščaj
 - ▶ anafilaktična reakcija
 - ▶ reverzibilna levkopenija, trombocitopenija, eozinofilija
- ▶ **Lažno pozitiven izvid galaktomananskega testa**
 - ▶ Ne z novejšo tehnologijo
- ▶ **Povečajo nefrotoksičnost vankomicina**



Karboksipenicilin

- ▶ Starejši karboksipenicilini (tikarcilin, karbenicilin) v Sloveniji niso več registrirani
- ▶ **Temocilin (Negaban®)**
 - ▶ V Sloveniji ni registriran
 - ▶ Novejši karboksipenicilin
 - ▶ Odporen proti β -laktamazam
 - ▶ Deluje proti po Gramu negativnim odpornim bakterijam
 - ▶ Ni učinkovit proti po Gramu pozitivnim bakterijam
 - ▶ Enak profil neželenih učinkov kot ostali penicilini
 - ▶ Odmerjanje:
 - ▶ 2g/12 ur i.v.
 - ▶ 2g/8 ur i.v. pri septičnem šoku – kontinuirana infuzija



PENICILINI – na kratko

▶ **Naravni penicilini**

- ▶ delujejo na streptokoke, enterokoke, neiserije, ustne anaerobe, klostridije
- ▶ zdravilo izbire za pnevmokokno pljučnico
- ▶ zdravilo izbire za okužbe, ki jih povzroča *S. pyogenes*: angina, šen, škrlatinka
- ▶ najpomembnejši stranski učinek je preobčutljivost: anamneza!
 - ▶ **Testiranje**
 - ▶ **Odstranitev oznake o alergiji**



PENICILINI – na kratko

▶ **Aminopenicilini**

- ▶ zdravila izbire za okužbe obnosnih votlin, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, zunajbolnišnično pljučnico
- ▶ pogosto kombiniramo z zaviralci betalaktamaze: klavulanska kislina, sulbaktam
- ▶ v kombinaciji z zaviralcem betalaktamaz širokospektralna zdravila, primerna za izkustveno zdravljenje številnih zunajbolnišničnih okužb, tudi tistih, ki jih povzročajo odporni sevi zunajbolnišničnih povzročiteljev
 - ▶ tudi za zdravljenje bolnišničnih okužb (visoki domerki pri odpornih sevih)
- ▶ zaradi širokega spektra zelo vplivajo na črevesno floro: *C. difficile*!



PENICILINI – na kratko

▶ **Protistafilokoni penicilin**

- ▶ zdravilo izbire za okužbe s stafilokoki, ki so občutljivi za meticilin
- ▶ kratek razpolovni čas: pogosto odmerjanje
- ▶ slaba peroralna absorpcija



PENICILINI – na kratko

▶ **Ureidopenicilin**

- ▶ piperacilin navadno uporabljamo skupaj z zaviralcem betalaktamaze - tazobaktam
- ▶ zelo širok protimikrobni spekter: po Gramu + in -bakterije, anaerobi
- ▶ za zdravljenje hudih bolnišničnih okužb

▶ **Karboksipenicilin**

- ▶ temocilin
- ▶ Samo po Gramu -, tudi MDR



CEFALOSPORINI

- ▶ 5 generacij
- ▶ Glede na spekter delovanja
 - ▶ 1. generacija: po Gramu pozitivne bakterije
 - ▶ 2. generacija: po Gramu pozitivne in negativne bakterije
 - ▶ cefamicini: delujejo na anaerobe
 - ▶ 3. generacija: poudarjen učinek na po Gramu negativne bakterije, slabši učinek na po Gramu pozitivne pri tistih, ki delujejo proti *P. aeruginosa*
 - ▶ 4. generacija: združuje učinkovitost vseh prejšnjih generacij
 - ▶ 5. generacija: učinkovita tudi proti MRSA
 - ▶ „novejše“ kombinacije cefalosporinov z zaviralci betalaktamaz
- ▶ NE delujejo proti enterokokom!!!!
- ▶ Vplivajo na pojav sevov ESBL bakterij!!!



CEFALOSPORINI

- ▶ Delovanje: baktericidno
- ▶ Manj občutljivi na betalaktamaze
- ▶ Učinek odvisen: čas > MIK
- ▶ Razporejanje
 - ▶ pljuča, ledvice, urin, sinovialna, pelvralna in periakrdialna tekočina.
 - ▶ 3. in 4. generacija (ceftriakson in cefotaksim, cefepim) sorazmerno dobro v OŽ
- ▶ **Izločanje**
 - ▶ **večina:** preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
 - ▶ ceftriakson in cefoperazon
 - ▶ preko žolča



CEFALOSPORINI

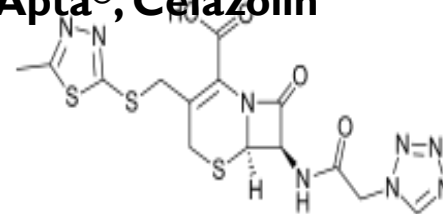
- ▶ **Neželeni učinki**
 - ▶ **preobčutljivostne reakcije (1- 3 %)**
 - ▶ **Do 3% z alergijo na peniciline tudi na cefalosporine – več 1.in delno 2. generacija**
 - ▶ **NE pri anafilaktični reakciji na peniciline**
 - ▶ **tromboflebitis**
 - ▶ **starejši cefalosporini (cefotetan, cefoperazon), ki vsebujejo metiltiotetrazolno (MTT) skupino:**
 - ▶ **hipoprotrombinemijo in posledične krvavitve**
 - ▶ **zavira metabolizem etanola $\Rightarrow$ kopičenje acetaldehida: rdečica, tahikardija, potenje, slabost, bruhanje, hipotenzija in motnja vida (disulfiramska reakcija)**



Cefalosporini 1. generacije

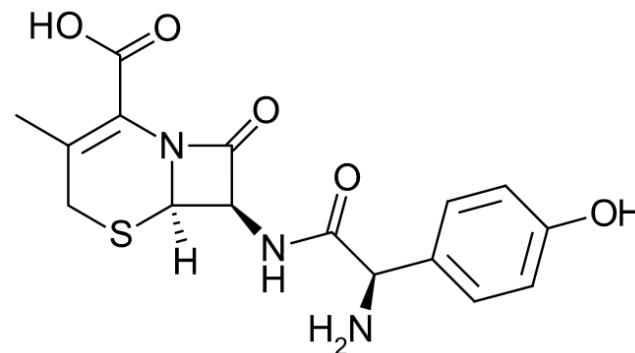
▶ **Cefazolin** (Cefamezin[®], Cefazolin Actavis[®], Cefazolin Apta[®], Cefazolin Hsopira[®], Altazolin[®], Zepilen[®])

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 2 uri



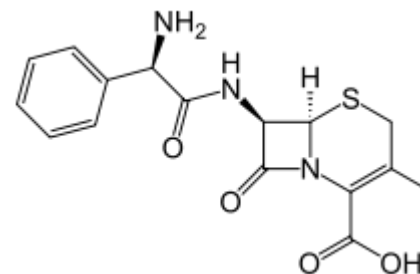
▶ **Cefadroksil** (Valdiocef[®])

- ▶ Peroralno
- ▶ Razpolovni čas: 1,4 – 2,6 ure



▶ **Cefalekssin** (ni registriranega preparata)

- ▶ peroralno
- ▶ razpolovni čas: 0,9 ure



Cefalosporini 1. generacije

▶ Spekter delovanja

- ▶ *Streptococcus pyogenes*,
- ▶ *Streptococcus agalactiae*
- ▶ zeleneči (viridans) streptokoki
- ▶ za meticilin občutljivi stafilokoki
- ▶ anaerobi občutljivi za penicilin – razen *Bacteroides fragilis*
- ▶ delno tudi za
 - ▶ *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*



Cefalosporini 1. generacije

▶ Uporaba

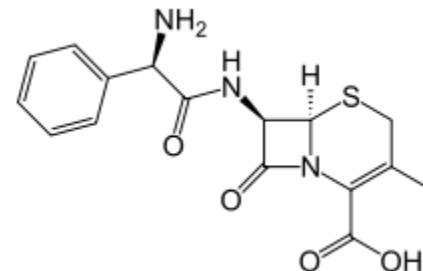
- ▶ doma pridobljene nezapletene okužbe kože, sečil
- ▶ stafilokokne in streptokokne okužbe pri bolnikih preobčutljivih na penicilin (ne pri anafilaktični reakciji)
- ▶ cefazolin: za kirurško profilakso



Cefalosporini 2. generacije

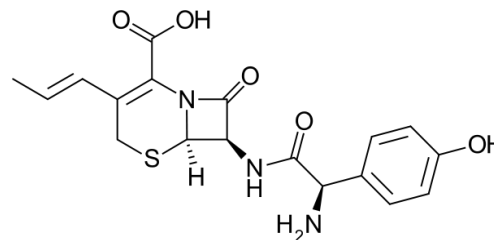
▶ **Cefaklor (Ceclo[®])**

- ▶ peroralno
- ▶ razpolovni čas: 0,7 ure



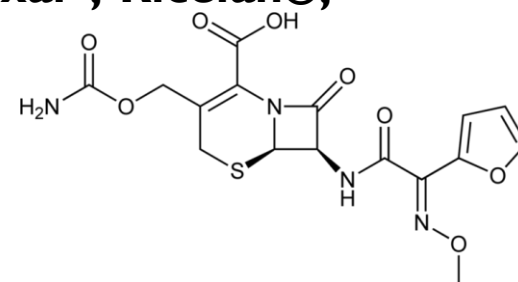
▶ **Cefprozil (Cefzil[®])**

- ▶ peroralno
- ▶ razpolovni čas: 1,3 ure



▶ **Cefuroksim (aksetil) (Zinacef[®]/Zinnat[®], Cefuroksim Actavis[®], Cefuroksim Alkaloid[®], Cefuroksim Apta[®], Cefuhexal[®], Ricefan[®], Zanetin[®])**

- ▶ parenteralno in peroralno
- ▶ razpolovni čas: 1,7 ure



Cefalosporini 2. generacije

▶ Občutljivost

- ▶ streptokoki
- ▶ stafilokoki občutljivi za meticilin
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ nekatere *Enterobacteriaceae*

- ▶ **cefamicini** (cefoksiten, cefprozil, cefuroksim) dobro delujejo na vse ustne in večino črevesnih anaerobov (razen *B. fragilis*)



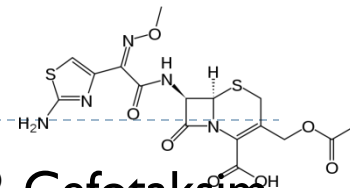
Cefalosporini 2. generacije

► Uporaba

- cefaklor je zelo podoben peroralnim cefalosporinom prve generacije
 - okužbe dihal (slabo proti *H. influenzae*)
 - okužbe sečil (povzročitelji odporni proti drugim antibiotikom)
- cefuroksim v peroralni ali parenteralni obliki
 - zdravilo druge izbire pri okužbah dihal namesto penicilinskih antibiotikov
 - okužbe sečil
- uporaba drugih peroralnih cefalosporinov 2. generacije je podobna



Cefalosporini 3. generacije

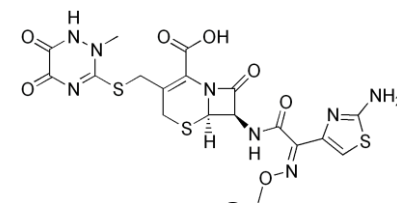


- ▶ **Cefotaksim** (Alatcef[®], Cefotaksim Lek[®], Cefotaksim Actavis[®], Cefotaksim Apta[®], Cefotaksim Stragen[®], Makrocef[®])

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 1,1 ure

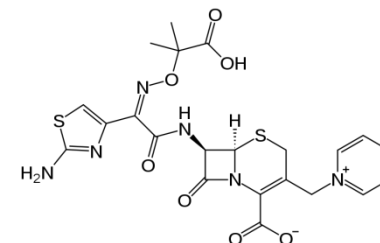
- ▶ **Ceftriakson** (Altaxon[®], Ceftriakson Actavis[®], Ceftriakson Apta[®], Ceftriakson Hospira[®], Ceftriakson Lek[®], Lendacin[®], Makrocef[®], Olicef[®])

- ▶ parenteralo
- ▶ razpolovni čas: 8 ur



- ▶ **Ceftazidim** (Ceftazidim Kabi[®], Ceftazidim Mylan[®], Ceftazidim Actavis[®], Ceftazidim Hospira[®], Ceftazidim Apta[®], Fortum[®])

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 1,8 ure

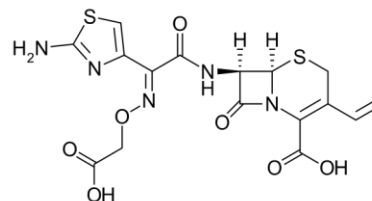


Cefalosporini 3. generacije

- ▶ **Cefiksim (Pancef®)**

- ▶ **peroralno**

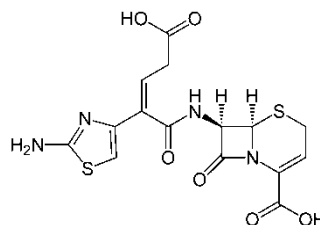
- ▶ razpolovni čas: 3 – 4 ure



- ▶ **Ceftibuten (Cedax®)**

- ▶ **peroralno**

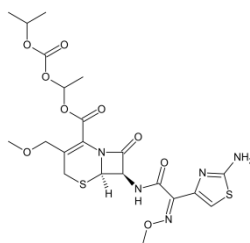
- ▶ razpolovni čas: 2,4



- ▶ **Cefpodoksim (Trexodo®)**

- ▶ **Peroralno**

- ▶ Razpolovni čas: 2,4 ure



Cefalosporini 3. generacije

▶ Spekter delovanja

▶ cefotaksim in ceftriakson:

- ▶ streptokoki skupine A in B
- ▶ *Streptococcus pneumoniae* (vključno s sevi, ki so intermidarno občutljivi na penicilin!)
- ▶ *Staphylococcus aureus* občutljiv na oksacilin (slabše kot 1. in 2. generacija)
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp.)
- ▶ spirohete (leptospire, *T. pallidum*, *B. burgdorferi*)
- ▶ ustni anaerobi

▶ ceftazidim:

- ▶ *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ slabša učinkovitost na po Gramu pozitivne bakterije



Cefalosporini 3. generacije

▶ Uporaba

- ▶ hude zunajbolnišnične okužbe
- ▶ ceftriakson in cefotaksim
 - ▶ huda doma pridobljena pljučnica
 - ▶ sepsa
 - ▶ gnojni meningitis
- ▶ ceftriakson
 - ▶ diseminirana zgodnja in kasna lymfska borelioza, gonoreja
- ▶ ceftazidim
 - ▶ bolnišnične okužbe, kjer sumimo ali dokažemo *P. aeruginosa*
- ▶ cefiksim in ceftibuten
 - ▶ okužbe sečil povzročene z odpornimi sevi
 - ▶ nezapletene gonokokne okužbe (cefiksim S 99% R 1%, 73) http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/novo_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2013_final.pdf



Cefalosporini 3. generacije

- ▶ Specifični stranski učinki

- ▶ ceftriakson

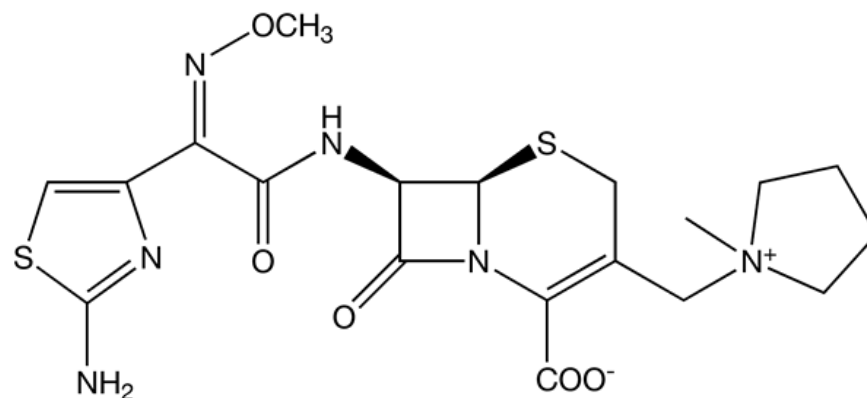
- ▶ biliarna psevdolitiaz, zapora žolčnih poti, vnetje žolčnika ali celo vnetje trebušne slinavke



Cefalosporini 4. generacije

▶ **Cefepim** (Cefepim Hospira,[®] Cefepim Kabi,[®] Maxipime[®])

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 2 uri



Cefalosporini 4. generacije

▶ Spekter delovanja

- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
- ▶ streptokoki skupine A in B
- ▶ *Staphylococcus aureus* (slabše kot 1. in 2. generacija)
- ▶ *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ enterobakterije (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp.) – tudi nekateri ESBL
- ▶ anaerobi (NE *Bacteroides* spp.)



Cefalosporini 4. generacije

► Občutljivost:

► *P. aeruginosa* S (%) 95,4 R (%) 4,6 Št. izolatov: 4382

► Vir: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2017.pdf>

► Uporaba

- hude bolnišnične okužbe
- febrilna nevtropenija
- okužbe povzročene s *P. aeruginosa*



Cefalosporini 5. generacije

▶ Podoben spekter delovanja kot 4. generacija + MRSA!!!

▶ fosamil ceftarolin (Zinforo®)

▶ parenteralno

▶ razpolovni čas: 2,66 ure

▶ izločanje: ledvice – prilaganje pri ledvični odpovedi

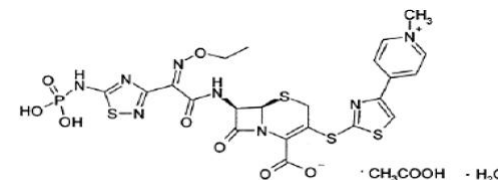
▶ učinkovit proti:

▶ po Gramu pozitivni organizmi: *S. aureus* (vključno z MRSA), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. dysgalactiae*

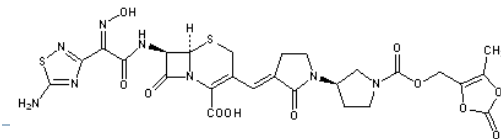
▶ po Gramu negativni organizmi: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morganii*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*

▶ **NE proti** *P. aeruginosa*

▶



Cefalosporini 5. generacije



▶ ceftobiprol (Mabelio/Zevtera®)

- ▶ težave pri registraciji -24. 06. 2010: zavrnjeno s strani EMA, trenutno registriran v Avstriji, Nemčiji, VB, Franciji Italiji in ZDA
- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 3-4 ure
- ▶ izločanje: ledvice – prilaganje pri ledvični odpovedi
- ▶ učinkovit proti:
 - ▶ po Gramu pozitivni organizmi: *S. aureus* (vključno z MRSA), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. dysgalactiae*, *E. faecalis*
 - ▶ po Gramu negativni organizmi: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morganii*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* ,
 - ▶ **Slabo učinkovit proti** *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. cloacae*
 - ▶ NI učinkovit proti ESBL, proti penicilinu odpornim pnevmokokom



Cefalosporini 5. generacije

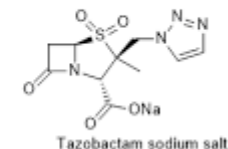
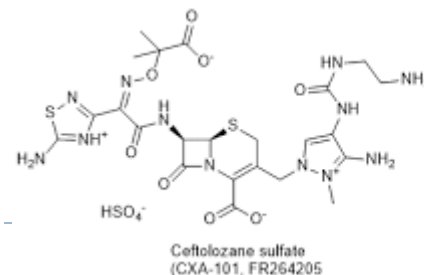
- ▶ Uporaba
 - ▶ doma pridobljena pljučnica- ceftarolin in ceftobiprol
 - ▶ HAP brez VAP - ceftobiprol
 - ▶ zapletene okužbe kože in podkožja - ceftarolin
 - ▶ v reševalno zdravljenje za ostale okužbe
- ▶ neželeni učinki: slabost, driska, glavobol, srbenje



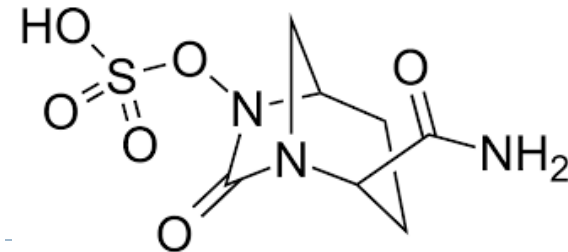
Cefalosporini - ostalo

▶ Ceftolozan/tazobaktam (Zerbaxa®)

- ▶ 5. generacija
- ▶ Spekter podoben ceftazidimu+ ESBL
 - ▶ Odporni sevi *P. aeruginosa*
- ▶ Parenteralno
- ▶ Razpolovni čas: 2,8 ure
- ▶ Odobrene indikacije
 - ▶ Zapletene okužbe sečil
 - ▶ Zapletene okužbe v trebuhu
 - ▶ HAP/VAP
- ▶ Odmerjanje: 1/0,5g /8 ur; 2/1g/8 ur za pljučnice
- ▶ Izločanje: preko ledvic – prilagajanje pri ledvičnem odpovedovanju
- ▶ Neželeni učinki: prebavne težave, izpuščaj



Cefalosporini - ostalo



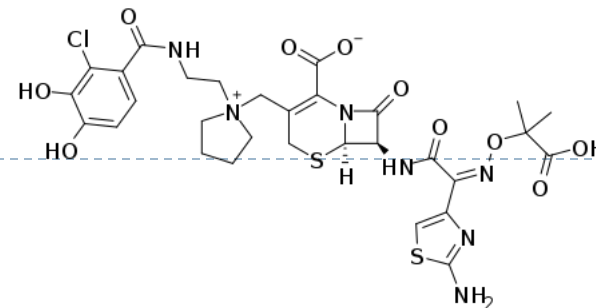
▶ Ceftazidim/avibaktam (Zavicefta[®], Avycaz[®])

- ▶ Razširjen spekter proti ESBL, nekaterim karbapenemazam, AmpC
 - ▶ Odporni sevi *P. aeruginosa*
- ▶ Parenteralno
- ▶ Odmerjanje 2g/0,5g /8ur
- ▶ Indikacije
 - ▶ zapletene okužbe sečil
 - ▶ zapletene okužbe v trebušni votlini +/- metronidazol
 - ▶ bolnišnična pljučnica vključno s pljučnico pri mehanskem predihavanju (VAP)
 - ▶ okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami, pri bolnikih, kjer so druge možnosti zdravljenja omejene

- ▶ Neželeni učinki: bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtje



Cefalosporini - ostalo



- ▶ **Cefiderokol (Fetroja®)**
 - ▶ Sideroforni cefalosporin
 - ▶ Parenteralna oblika
 - ▶ VOB po Gramu negativne bakterije, vključno z MDR *P. aeruginosa*
 - ▶ Okužbe sečil
 - ▶ ZDA 11/19,
 - ▶ Zdravljenje odraslih, kjer so druge možnosti zdravljenja omenejene
 - ▶ EU 4/20
- ▶ Slabši izid pri VAP/HAP



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ **Cefalosporini I. generacije**

- ▶ delujejo predvsem na po Gramu + bakterije
- ▶ cefazolin uporabljamo predvsem za kirurško profilakso
- ▶ peroralne oblike uporabljamo predvsem za okužbe kože in mehkih tkiv pri bolnikih, preobčutljivih za penicilin
- ▶ kratek razpolovni čas



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ **Cefalosporini 2. generacije**

- ▶ delujejo na po Gramu + in po Gramu – bakterije
 - ▶ NE *P. aeruginosa*
- ▶ kot zamenjava za peniciline pri preobčutljivih bolnikih
- ▶ zdravljenje doma pridobljenih okužb dihal, sečil
- ▶ delovanje proti pnevmokokom, slabše občutljivim za penicilin, je manj učinkovito



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ **Cefalosporini 3. generacije**

- ▶ delujejo na po Gramu + in - bakterije
- ▶ nekateri cefalosporini 3. generacije tudi na *P. aeruginosa* (ceftazidim, cefoperazon)
- ▶ zdravila izbire za izkustveno zdravljenje bakterijskega meningitisa (cefotaksim, ceftriakson)
- ▶ zdravila izbire za izkustveno zdravljenje zunajbolnišnične sepse in hude zunajbolnišnične pljučnice
- ▶ cefalosporinie 3. generacije s protipsevdomonasnim delovanjem: zdravljenje febrilne nevtropenije, hude bolnišnične okužbe



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ **Cefalosporini 4. generacija**

- ▶ učinkoviti proti po Gramu + in po Gramu - bakterijam vključno s *P. aeruginosa*
- ▶ za zdravljenje najhujših bolnišničnih okužb, febrilne nevtropenije



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ **Cefalosporini 5. generacije**

- ▶ Podoben spekter kot 4. generacija (razen *P. aeruginosa*) + MRSA
- ▶ Doma pridobljena pljučnica
- ▶ Bolnišnična pljučnica $\pm$ VAP
- ▶ Zapletene okužbe kože in podkožja

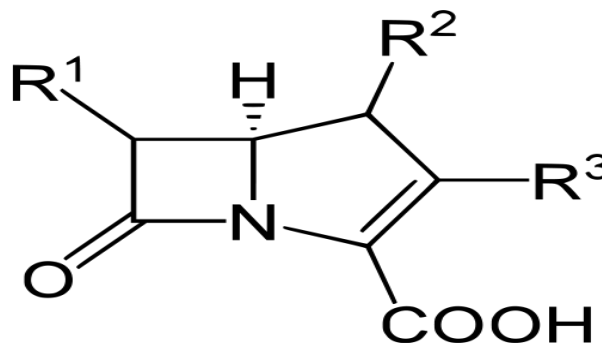
▶ **Cefalosporini + zaviralci betalaktamaz**

- ▶ Razširitev spektra proti ESBL in nekaterim karbapenemazam
- ▶ Okužbe v trebuhu
- ▶ Zapletene okužbe sečil
- ▶ Pljučnice
- ▶ Okužbe s po Gramu - brez drugih možnosti zdravljenja (ceftazidim/avibaktam)



KARBAPENEMI

- ▶ Struktura omogoča odpornost proti betalaktamazam
- ▶ Baktericidno

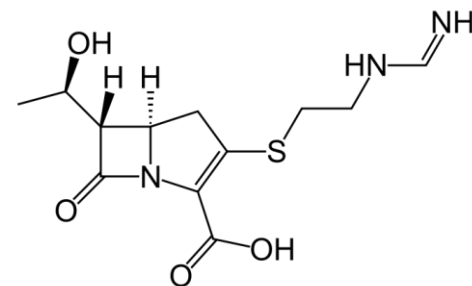


- ▶ Najširši spekter delovanja med betalaktamskimi antibiotiki
- ▶ Samo parenteralna oblika
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpoved
- ▶ Razporeditev: seč, izmeček, plevralna tekočina, kosti, delno tudi v OŽ

KARBAPENEMI

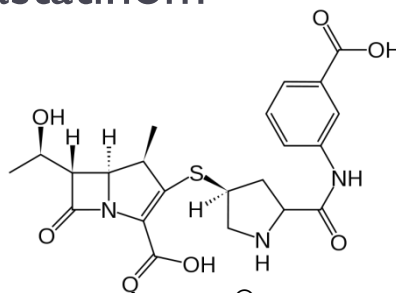
▶ Imipenem (Imipene/cilastatin Actavis®, Imipene/cilastatin Hospira®, Conet®, Lenem®)

- ▶ razpolovni čas: 1 ura
- ▶ hitro razgradi dihidropeptidaza v ledvicah
- ▶ vedno v kombinaciji s cilastatinom



▶ Ertapenem (Invanz®)

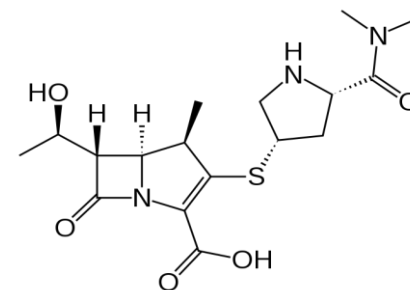
- ▶ razpolovni čas: 4 ure



▶ Meropenem (Meronem®, Meropenem Actavis®,

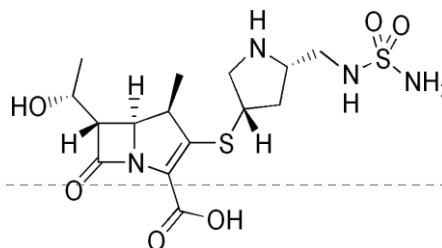
Meropenem Hospira®, Meropenem Kabi®)

- ▶ razpolovni čas: 1 ura



▶ Doripenem (Doribax®)

- ▶ razpolovni čas: 1 ura



KARBAPENEMI

▶ Spekter delovanja

- ▶ vsi delujejo na po Gramu negativne bakterije, ki izločajo ESBL
 - ▶ problem karbapenemaz
- ▶ po Gramu pozitivni in negativni koki, po Gramu negativni bacili, anaerobi, *Nocardia* spp. in *Actinomyces* spp, mikobakterije (odvisno od vrste)
- ▶ **imipenem/cilistatin** bolj učinkovit proti po Gramu pozitivnim bakterijam
- ▶ **meropenem in ertapenem**
 - ▶ bolj učinkovita proti po Gramu negativnim mikroorganizmom
 - ▶ slabše proti enterokokom
- ▶ **ertapenem**
 - ▶ **NE** proti *P. aeruginosa*
- ▶ **meropenem in imipenem** tudi na *P. aeruginosa* in druge nefermentativne gramnegativne bacile.
- ▶ **doripenem**
 - ▶ zelo podoben imipenemu in meropenemu in ima nekoliko nižje MIK za *P. aeruginosa*
- ▶ *Stenotrophomonas maltophilia* in *Burkholderia cepacia* sta proti karbapenemom **primarno odporna**



KARBAPENEMI

▶ Uporaba

- ▶ izkustveno zdravljenje

- ▶ **ertapenem**

- ▶ okužbe z mešano bakterijsko floro v trebušni votlini in notranjih rodilih
- ▶ pljučnica in okužba sečil povzročene z odpornimi bakterijami (predvsem ESBL)

- ▶ **imipenem/cilastatin, meropenem**

- ▶ bolnišnične okužbe – predvsem EIZ



KARBAPENEMI

▶ Neželeni učinki

- ▶ podobni kot pri ostalih betalaktamskih antibiotikih
- ▶ 1 do 3 % ljudi je preobčutljivih
- ▶ navzkrižna preobčutljivost s penicilini je do 1 %
- ▶ Patološke vrednosti jetrnih testov
- ▶ slabost, driska, bruhanje
 - ▶ *Clostridioides difficile*
- ▶ generalizirani krči
 - ▶ okvara OŽ
 - ▶ ledvična odpoved (kopičenje)
 - ▶ najpogosteje imipenem (0,4 – 1,5 %), najredkeje doripenem



Karbapenemi - novosti

- ▶ Imipenem/cilistatin/relebaktam (Recarbrio®)
 - ▶ Spekter delovanja
 - ▶ enterobakterije odporne proti karbapenemom
 - ▶ MDR *P. aeruginosa*
 - Ne metelobetalaktamaze (VIM, NDM)
 - Ne razred D (OXA)
 - Ne proti karbapenemom odporni *A. baumannii*
 - ▶ Uporaba
 - ▶ HAP in VAP
 - ▶ Bakteriemija zaradi HAP ali VAP
 - ▶ Okužbe s po Gramu negativnimi povzročitelji, kjer so možnosti drugega zdravljenja omejene
 - ▶ Neželeni učinki: podobni kot pri ostalih karbapenemih



Karbapenemi - novosti

▶ Meropenm/vaborbaktam (Vaborem[®])

▶ Spekter delovanja

- ▶ Zavira delovanje betalaktamaz razreda A in C
 - CRE/CPE in CRPs (če ni VIM ali OXA)
 - Ne proti karbapenemom odporni *A. baumannii*

▶ Uporaba

- ▶ zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom,
 - ▶ zapletene intraabdominalne okužbe,
 - ▶ HAP in VAP
 - ▶ Bakteriemija
 - ▶ Okužbe s po Gramu negativnimi povzročitelji, kjer so možnosti drugega zdravljenja omejene
- ▶ Neželeni učinki: podobni kot pri ostalih karbapenemih



KARBAPENEMI - NOVOSTI

UČINKOVINA	ESBL	KPC	OXA-48	MBL	MDR-PA	MDR-AB
Imipenem/relebactam	✓	✓				
Meropenem/varborbactam	✓	✓				
Meropenem/necubactam	✓	✓		✓		

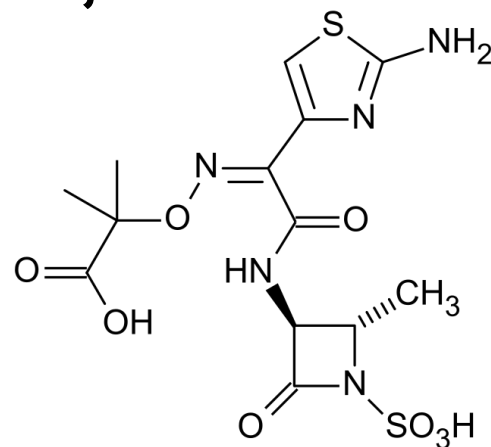
KARBAPENEMI – na kratko

- ▶ zelo širokspektralni antibiotiki, delujejo na po Gramu +, po Gramu - bakterije, anaerobe
- ▶ ertapenem NE *P. aeruginosa*
- ▶ hude bolnišnične okužbe (mešana bakterijska flora)
- ▶ epileptični krči



MONOBKTAMI

- ▶ Samo na po Gramu negativne bakterije
- ▶ Samo en predstavnik
 - ▶ aztreonam (Azactam[®], Cayston[®])
 - ▶ parenteralno
 - ▶ razpolovni čas: 1,7 ure
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje po telesu: v večino tkiv, dobro tudi v likvor in OŽ
- ▶ Ni navzkrižne alergije s penicilinom



MONOBAKTAMI

▶ Spekter delovanja

- ▶ enterobakterije
- ▶ *P. aeruginosa* (vključno z MBL)
- ▶ *Yersinia* spp.
- ▶ aeromonade
- ▶ *Haemophilus* spp.
- ▶ *Neisseria* spp.

- ▶ Večina sevov *S. maltophilia* in *B. cepacia* odpornih
- ▶ *Acinetobacter* spp. pogosto odporen



MONOBAKTAMI

▶ Uporaba

- ▶ zapletene bolnišnične okužbe povzročene z odpornimi sevi
- ▶ huda alergija na penicilin

▶ Neželeni učinki

- ▶ izpuščaj
- ▶ patološki jetrni testi



MONOBAKTAMI

▶ Aztreonam-/avibaktam

▶ Fiksna kombinacija: 3 : 1

- „skupna verjetnost doseganja cilja“ (PTA), pri več kot 90 % bolnikov

▶ Indikacije

- Zapletene okužbe v trebuhu
- HAP/VAP
- Zapletene okužbe sečil
- Okužbe z VOB po Gramu negativnimi mikrobi pri odraslih bolniki, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene



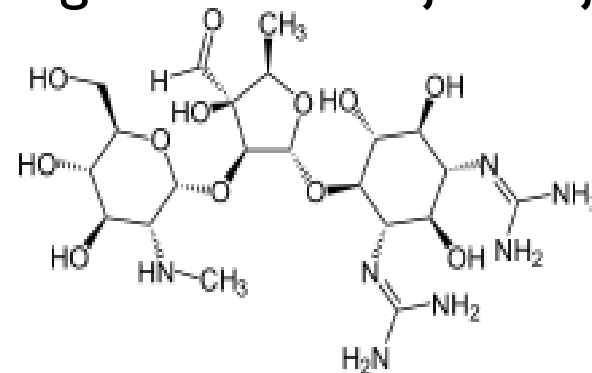
MONOBAKTAMI – na kratko

- ▶ delujejo le na po Gramu - bakterije
- ▶ majhna verjetnost navzkrižnih alergijskih reakcij z drugimi betalaktamskimi antibiotiki
- ▶ Možnost zdravljenja VOB vključno s tistimi, ki izločajo MBL (aztreonam/avibaktam)



AMINOGLIKOZIDI

- ▶ Šesterokotni obroč – aminociklitol - in z glikozidno vezjo nanj vezani sladkorji



- ▶ Mehanizem delovanje: ni povsem jasno
 - ▶ zavirajo sintezo beljakovin
 - ▶ motijo preverjanje pravilnosti sinteze $\Rightarrow$ večje število napak v sintezi, prehiter zaključek
 - ▶ zavirajo translokacijo na ribosomih
 - ▶ okvarjajo integriteto bakterijske stene
 - ▶ vežejo se na 30S bakterijsko ribosomsko podenoto (nekateri na 50S podenoto)

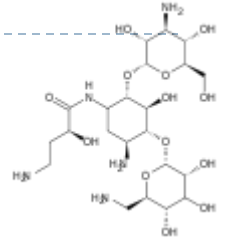
AMINOGLIKOZIDI

- ▶ Učinkovitost: maksimalna serumsko koncentracija – $c_{\max}$
- ▶ Postantibiotičen učinek
- ▶ **Enkrat dnevno odmerjanje**
- ▶ Slaba absorpcija iz črevesa
 - ▶ parenteralno
 - ▶ topično
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razpolovni čas: 2 – 3 ure



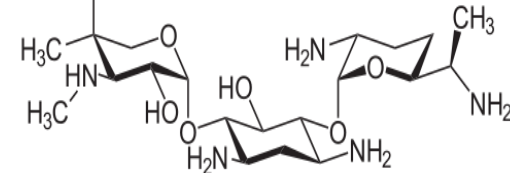
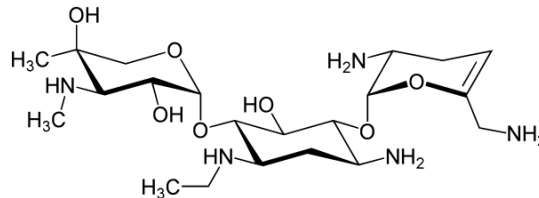
AMINOGLIKOZIDI

- ▶ **Amikacin** (Amikacin[®], Amikacina Normon[®], Amikacin Merck[®], Kamina[®], Uzix[®])

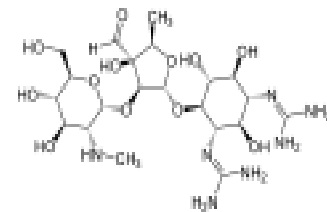


- ▶ **Gentamicin** (Garamycin[®], Gentamicin B. Braun[®], Gentamicin Krka[®], Gentamicin Lek[®])

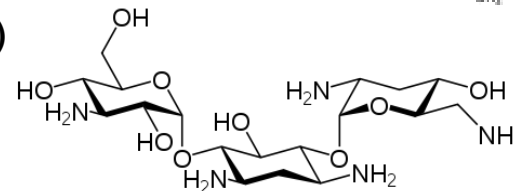
- ▶ **Netilmicin**



- ▶ **Streptomycin** (Streptomycinum TZF[®], Streptomycin sulfat[®])



- ▶ **Tobramycin** (Gernebicin[®], Tobramycin[®])



AMINOGLIKOZIDI

- ▶ **Spekter delovanja**

- ▶ po Gramu negativne bakterije

- ▶ enterobakterije

- ▶ *P. aeruginosa*

- ▶ *Acinetobacter* spp.

- ▶ *Yersinia* spp.

- ▶ *S. aureus* občutljiv za meticilin

- ▶ znotrajcelične bakterije

- ▶ *Brucella* spp., *Bartonella* spp., *Mycobacterium* spp (*M. tuberculosis*-streptomycin, *Mycobacterium avium* intracelulare complex – amikacin)

- ▶ *S. maltophilia* in *B. cepacia* sta odporna

- ▶



AMINOGLIKOZIDI

- ▶ **Uporaba – najpogostejše v kombinacijah!**
 - ▶ okužb v trebušni votlini (+ zdravila, ki delujejo na anaerobe)
 - ▶ streptokokni in enterokokni endokarditis (+ penicilin/ampicilin)
 - ▶ izkustveno zdravljenje hudih okužb (+ širokospektralnimi betalaktamskimi antibiotiki)
 - ▶ razširimo spekter
 - ▶ sinergističen učinek – *P. aeruginosa*
 - ▶ okužbe zgornjih sečil
 - ▶ **streptomycin:TBC**
 - ▶ streptomycin ali gentamicin: tularemija, kuga, v kombinaciji z doksiciklinom: bruceloza
- ▶ Spremljanje serumske koncentracije (pred naslednjim odmerkom)
- ▶ Večinoma enkrat dnevno
 - ▶ izjema: enterokokni endokarditis

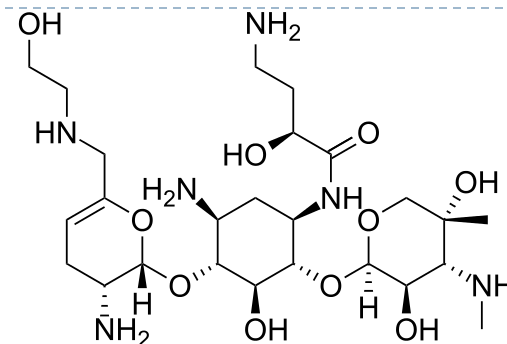


AMINOGLIKOZIDI

- ▶ Neželeni učinki
 - ▶ **najbolj toksična protimikrobna zdravila**
 - ▶ ledvice
 - ▶ kombinacija z drugimi nefrotoskičnimi zdravili
 - ▶ potencialno reverzibilno
 - ▶ hipotenzija
 - ▶ starost
 - ▶ sladkorna bolezen
 - ▶ notranje uho
 - ▶ ireverzibilna okvara
 - ▶ sluh
 - ▶ ravnotežje



AMINOGLIKOZIDI - NOVOSTI



▶ Plazomicin (Zemdri®)

- ▶ Učinkovit proti enterobakterijam, ki izločajo ESBL, CRE, CPE (KPC in OXA)
 - ▶ V kombinaciji s karbapenemi, pip/tazo, cefepimom učinkovit proti MDR sevom *P. aeruginosa*
 - ▶ Z daptomicinom sinergistično proti MRSA, VISA, VRSA
- ▶ Parenteralno
- ▶ Registriran v ZDA
 - ▶ Zapletene okužbe sečil
 - ▶ Zdravljenje okužb krvi z odpornimi sevi bakterij, kjer ni na voljo drugo zdravilo

AMINOGLIKOZIDI – na kratko

- ▶ delujejo predvsem na po Gramu - bakterije
- ▶ možna parenteralna in topična uporaba
- ▶ posamezni aminoglikozidi so učinkoviti pri zdravljenju nekaterih redkejših okužbe: kuge, bruceloze, tularemije, mikobakterioz
- ▶ aminoglikozidi so toksični za ledvice, notranje uho in ravnotežni organ



Active Variable Not recommended		Enterobacterales					Lactose non-fermenting organisms	
	Typical dosing regimen for serious infections ^{11,12,13}	Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales	AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales	Ambler class A carbapenemases (eg, KPC and IMI)	Metallo- β -lactamases (eg, NDM, VIM, and IMP)	Ambler class D carbapenemases (eg, OXA-48)	Difficult-to-treat resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
β-lactam								
Ceftolozane-tazobactam	3 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Variable	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Active	Not recommended
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Active	Active	Not recommended	Active	Variable	Not recommended
Meropenem-vaborbactam	4 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Active	Active	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended
Imipenem-relebactam	1.25 g IV every 6 h, infused over 30 min	Active	Active	Active	Not recommended	Not recommended	Variable	Not recommended
Cefiderocol	2 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Active	Variable	Variable	Variable	Not recommended	Variable
Ceftazidime-avibactam and aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h plus aztreonam: 2 g IV every 8 h, infused over 3 h*	Active	Active	Active	Active	Active	Variable	Not recommended
Aztreonam-avibactam	2 g/0.67 g loading dose then 1.5 g/0.5 g every 6 h, infused over 3 h	Active	Active	Active	Active	Active	Variable	Not recommended
Cefepime-enmetazobactam	2 g/0.5 g every 8 h, infused over 4 h	Active	Active	Not recommended	Not recommended	Variable	Variable	Not recommended
Sulbactam-durlobactam†	1 g of each drug IV every 6 h, infused over 3 h†	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Active
Tetracycline derivative								
Eravacycline	1 mg per kg IV every 12 h	Active	Active	Variable	Variable	Variable	Not recommended	Variable

Figure 3: Summary of new antibiotic agents for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections

... se nadaljuje

