

PREGLED PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN 1

doc. dr. Mateja Logar, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Konflikt interesov

- ▶ Predavanja: Astellas, Krka, MSD, Pfizer
- ▶ Svetovalni odbor: MSD
- ▶ Delnice: Krka

POMEMBNO!!!

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

 - ▶ Podrobnejše informacije
 - ▶ SMPC posameznega zdravila
 - ▶ www.zdravila.net
 - ▶ www.drugs.com
 - ▶ Register zdravil: <https://mediately.co/si/drugs>
-



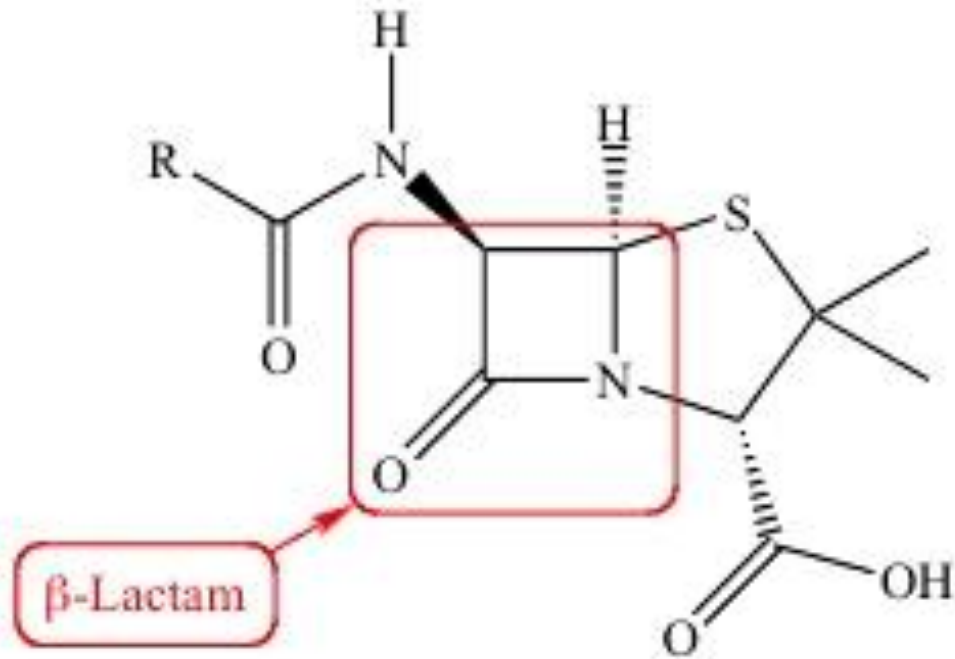
PREGLED

- ▶ **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:
 - ▶ zaviranje delovanje PBP ⇒ ni prečnega povezovanja peptidoglikanov ⇒ motena sinteza bakterijske celične stene ⇒ avtoliza ⇒ propad bakterij
- ▶ Razvoj odpornosti
 - ▶ betalaktamaze ⇒ razgradijo betalaktame
 - ▶ sprememba vezavnega mesta na PBP ⇒ ne prepoznajo betalaktamov



PENICILINI

- ▶ Naravni
- ▶ Pólsintetični



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 and etakrinska kislina
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B



Naravni penicilini

▶ Spekter delovanja:

- ▶ po Gramu pozitivni koki
 - ▶ streptokoki
 - V zadnjih letih slabšo občutljivost pri *Streptococcus pneumoniae*
 - ▶ stafilokoki
 - Samo okrog 10% *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 canimursus*
 - ▶ *Eikenella corrodens*



Naravni penicilini

▶ **Benzilpenicilin – penicilin G**

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

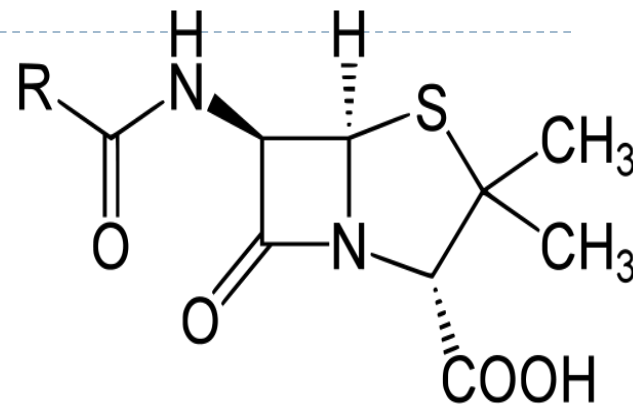
▶ parenteralno

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

▶ intramuskularna uporaba

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

▶ peroralno



OBČUTLJIVOST SLOVENSКИH IZOLATOV NA PENICILIN

	S (%)	I(%)	R(%)	Št. izolatov
<i>S. pneumoniae</i>				
Penicilin i.v.	84	/	16	1364
Penicilin p.o.	84	/	16	1364
<i>S. pyogenes</i>	100	/	0	1200
<i>S. aureus</i>	12	/	88	8339
<i>N. meningitidis</i>	92	8	0	12

Vir: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2015.pdf>



OBČUTLJIVOST SLOVENSКИH IZOLATOV NA PENICILIN

Streptococcus pneumoniae - občutljivost za betalaktamske antibiotike

Antibiotik	% S	% I	% R	Število prvih izolatov
Penicilin i.v., meningitis	84	/	16	1364
Penicilin oralno, ne-meningitis	84	/	16	1364
Penicilin i. v., ne-meningitis ^(Op.1)	84	15	<1	1364
Cefotaksim i.v.	97	3	<1	1364

^{Op.1} Pri pljučnici se z opombo v izvidu rezultat i.v. penicilina zrna občutljivost (»«) interpretira kot občutljivost pri določenem odmerku – glej tabelo spodaj.

Deleži občutljivosti / odpornosti pri zdravljenju pljučnice s penicilinom - analiza 1364 izolatov *Streptococcus pneumoniae*

Občutljivost / odpornost pri različnih odmerkih penicilina - v oklepaju je največja MIK penicilina, pri kateri je izolat uvrščen v populacijo	Delež izolatov ^{Op.1}
Občutljivost za oralni penicilin ali i.v. penicilin v odmerku 1 milijon IE x 4 (MIK ≤ 0,06 mg / L)	84
Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 2 milijona IE x 4 (MIK ≤ 0,5 mg / L)	93
Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 4 milijone IE x 4 ali 2 milijona IE x 6 (MIK ≤ 1 mg / L)	97
Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 4 milijone IE x 6 (MIK ≤ 2 mg / L)	>99
Odpornost proti i.v. penicilinu ne glede na odmerek. (MIK >2 mg / L)	<1

^{Op.1} Delež občutljivih izolatov v populaciji je odvisen od maksimalne MIK v populaciji izolatov in od odmerka penicilina^(1,12).

Z ampicilinom smo testirali 819 izolatov, rezultati so naslednji: S - občutljivost 94 %, I - zrna občutljivost 5 % in R - odpornost 1 %. Rezultat ampicilina velja tudi za amoksisilin – pri kategoriji »S« je ustrezna uporaba oralnega amoksisilina, pri sevih v kategoriji »« pa oralni antibiotik ni primeren ⁽¹⁾.

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
 - ▶ izpuščaji
 - ▶ anafilaktična reakcija
 - ▶ 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

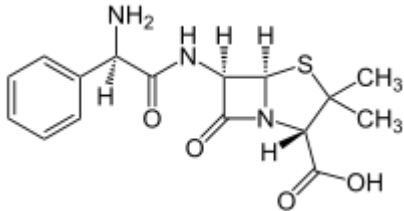
- ▶ Razpolovni čas: 1,3 ure
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
 - ▶ **NE** oblik s podaljšanim sproščanjem pri napredovali ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ v večino organov in tkiv, slabo v OŽ razen ob okužbi
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ kloramfenikol, eritromicin, 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

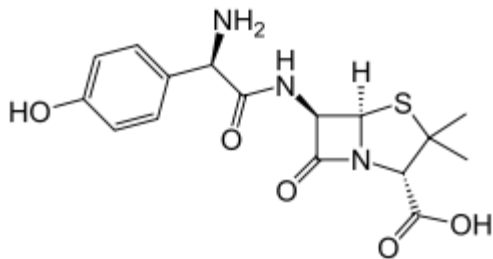
- ▶ **Ampicilin** (Pan-ampicilin[®], Standacillin[®], Gobemicin[®])

- ▶ parenteralno, peroralno



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

- ▶ peroralno



- ▶ **Ampicilin/sulbaktam** (Ampiplus[®], Unasyn[®], Bitammon[®])

- ▶ parenteralno

- ▶ **Amoksicilin/klavulanska kislina** (Amoksiklav[®],

Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer[®], Amoksicilin/klavulanska kislina Bluefish[®], Augmentin[®], Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo[®], Betaklav[®])

- ▶ parenteralno, peroralno



Aminopenicilini

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



OBČUTLJIVOST SLOVENSКИH IZOLATOV NA AMINOPENICILINE

ampicilin	S (%)	I(%)	R(%)	Št. izolatov
<i>E. coli (ESBL)</i>	51 (0)	/	49 (100)	22588 (1876)
<i>K. pneumoniae (ESBL)</i>	0 (0)	/	100 (100)	4395(715)
<i>H. influenzae</i>	79	/	21	1612
<i>E. faecalis</i>	99	<1	<1	6925
<i>E. faecium</i>	8	<1	92	1869
<i>Salmonella spp.</i>	85	0	15	403
amoksi/klav.ksl				
<i>E. coli (ESBL)</i>	81 (23)	12 (47)	7 (30)	13992 (1064)
<i>K. pneumoniae (ESBL)</i>	76 (10)	/	24 (90)	4115(685)
<i>H. influenzae</i>	90	/	10	1612

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 sečil povzročene z *Enterococcus faecalis*



Aminopenicilini

- ▶ **V kombinaciji z zaviralci betalaktamaz**
 - ▶ doma pridobljena pljučnica
 - ▶ zunajbolnišnične okužbe v trebušni votlini
 - ▶ ugrizne rane
 - ▶ zapletene okužbe sečil



Aminopenicilini

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



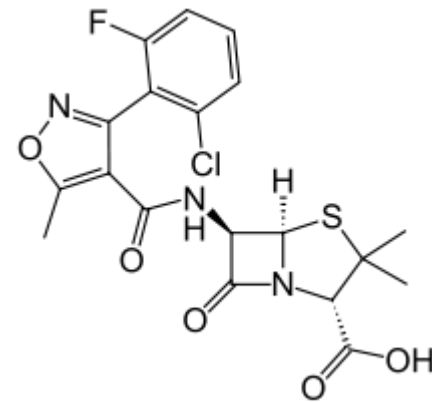
Protistafilokokni penicilini

- ▶ 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 (Anaclosil[®], Cloxacilin Stragen[®])
 - ▶ flukolksacilin (Flucolox Stragen[®])



Protistafilokokni penicilini

▶ Spekter delovanja

- ▶ stafilokoki

▶ Občutljivost

- ▶ oksacilin : S (%) 92 I (%) 0 R (%) 8 št.838 I

- ▶ http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/novo_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2015_final.pdf

▶ 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

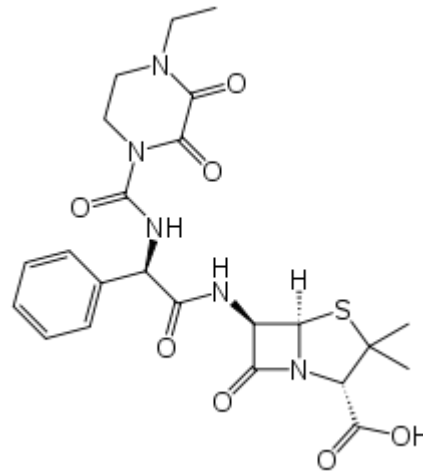
- ▶ Derivati ampicilina
- ▶ Večinoma v kombinaciji z zaviralcem betalaktamaz
- ▶ Razpolovni čas: 0,5 – 1 ura
- ▶ Izločanje: izločanje preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ v večino organov in tkiv, slabo v OŽ razen ob okužbi
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ piperacilin in vitro zmanjša učinek aminoglikozidov
- ▶ Višja serumska koncentracija
 - ▶ probenicid
- ▶ 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 Mylan[®], Piperacilin/tazobaktam Pharmaswiss[®], Piperacilin/tazobaktam Teva[®], Tazocin[®], Tazoprox[®])

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



OBČUTLJIVOST SLOVENSКИH IZOLATOV NA UREIDOPENICILINE

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>E. coli</i>	93	4	3	19006
<i>E. coli</i> - ESBL	69	19	12	1838
<i>K. pneumoniae</i>	81	8	10	4055
<i>K. pneumoniae</i> - ESBL	29	32	39	674
<i>P. aeruginosa</i>	90	/	9	4508

Vir: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2015.pdf>



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



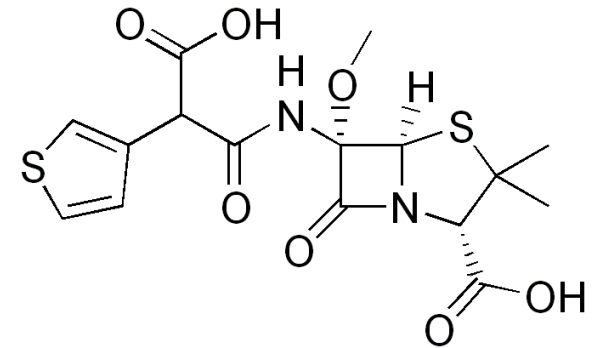
Ureidopenicilini

- ▶ **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



Karboksipenicilin

- ▶ Starejši karboksipenicilini (tikarcilin, karbenicilin) v Sloveniji niso več registrirani
- ▶ Temocilin (Negaban[®])
 - ▶ Novejši karboksipenicilin
 - ▶ Odporen proti β -laktamazam
 - ▶ Deluje proti po Gramu negativnim odpornim bakterijam
 - ▶ Ni učinkovit proti po Gramu pozitivnim
 - ▶ Enak profil neželenih učinkov kot ostali penicilini
 - ▶ Odmerjanje: 2g/12 ur i.v.



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
- ▶ zaradi širokega spektra zelo vplivajo na črevesno floro: *C. difficile!*



PENICILINI – na kratko

▶ **Protistafilokoni penicilin**

- ▶ zdravilo izbire za okužbe s stafilokoki, ki niso odporni proti meticilinu
- ▶ 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



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 na *P. aeruginosa*
 - ▶ 4. generacija: združuje učinkovitost vseh prejšnjih generacij
 - ▶ 5. generacija: učinkovita tudi proti MRSA
- ▶ NE delujejo na enterokoke!!!!
- ▶ 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. generacija (ceftriakson in cefotaksim) sorazmerno dobro v OŽ
- ▶ **Izločanje**
 - ▶ **večina:** preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
 - ▶ ceftriakson in cefoperazon
 - ▶ preko žolča



CEFALOSPORINI

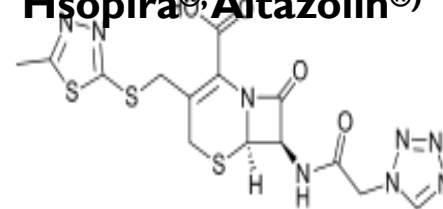
- ▶ **Neželeni učinki**
 - ▶ **preobčutljivostne reakcije (1- 3%)**
 - ▶ **1 – 7 % z alergijo na peniciline tudi na cefalosporine – več 1. generacija**
 - ▶ **NE pri anafilaktični reakciji na peniciline**
 - ▶ **tromboflebitis**
 - ▶ **starejši cefalosporini (cefotetan, cefoperazon), ki vsebujejo metiltiotetrazolno (MTT) skupino:**
 - ▶ **hipoprotrombinemijo in posledične krvavitve**
 - ▶ **zavira metabolizem etanola ⇒ kopičenje acetaldehida: rdečica, tahikardija, potenje, slabost, bruhanje, hipotenzija in motnja vida (disulfiramska reakcija)**



Cefalosporini 1. generacije

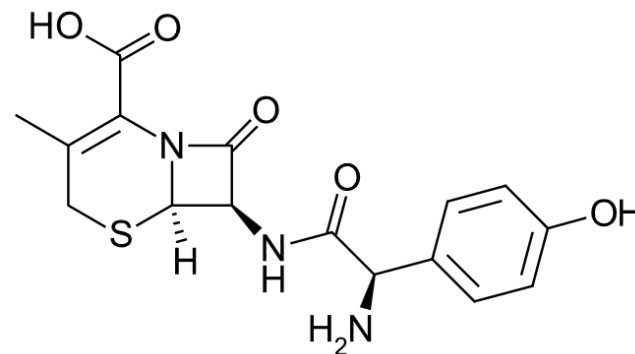
▶ **Cefazolin** (Cefamezin[®], Cefazolin Actavis[®], Cefazolin Hsopira[®], Altazolin[®])

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 2 uri



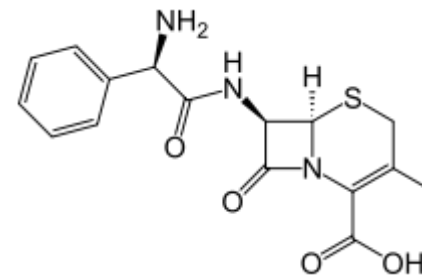
▶ **Cefadroksil** (Valdiocef[®])

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



▶ **Cefaleksin** (ni registriranega preparata)

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



Cefalosporini 1. generacije

▶ Spekter delovanja

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



Cefalosporini 1. generacije

▶ Uporaba

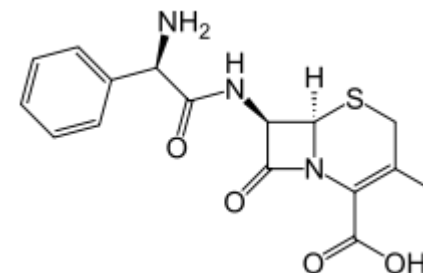
- ▶ doma pridobljene nezapletene okužbe kože, sečil
- ▶ stafilokokne in streptokokne okužbe pri bolnikih preobčutljivih na penicilin (ne pri anafilaktični reakciji)
- ▶ cefamezin: za kirurško profilakso



Cefalosporini 2. generacije

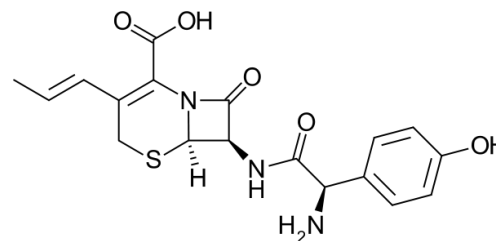
▶ **Cefaklor (Ceclor[®], Cefaklor Medis[®])**

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



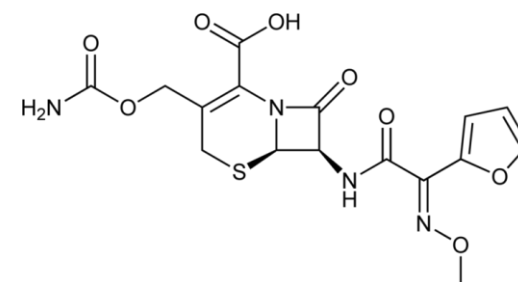
▶ **Cefprozil (Cefzil[®])**

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



▶ **Cefuroksim (aksetil) (Zinacef[®]/Zinnat[®], Cefuroksim Actavis[®], Cefuroksim Alkalkaloid[®], Ricefan[®])**

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



Cefalosporini 2. generacije

▶ Občutljivost

- ▶ streptokoki
 - ▶ stafilokoki občutljivi na meticilin
 - ▶ *Hemophilus influenzae*
 - ▶ *Moraxella catarrhalis*
 - ▶ *Neisseria meningitidis*
 - ▶ nekatere *Enterobacteriaceae*
-
- ▶ cefamicini (cefoksiten, cefprozil, cefuroksim) dobro delujejo na vse ustne in večino črevesnih anaerobov



OBČUTLJIVOST SLOVENSКИH IZOLATOV NA CEFALOSPORINE 2. GENERACIJE

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>E. coli</i> cefuroksim i.v.	90	0	10	21575
<i>E. coli - ESBL</i> cefuroksim i.v.	0	0	>99	1748
<i>K. pneumoniae</i> cefuroksim i.v.	80	0	20	4193
<i>K. pneumoniae - ESBL</i> cefuroksim i.v.	<1	0	>99	678



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

- ▶ **Cefiksim** (Pancef[®])

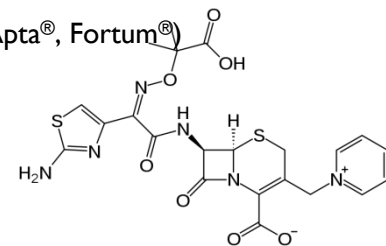
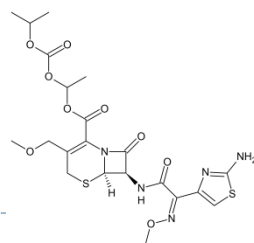
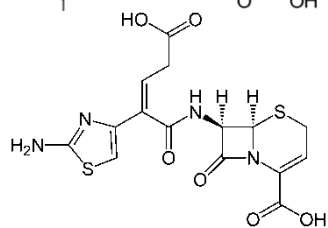
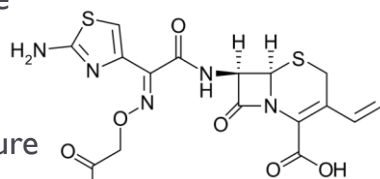
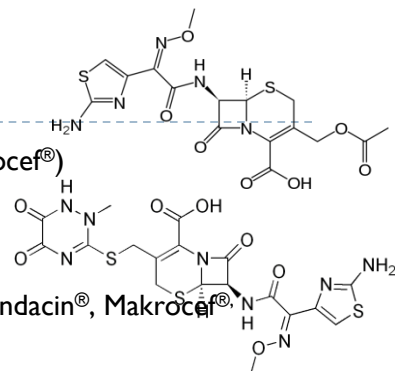
- ▶ **peroralno**
- ▶ razpolovni čas: 3 – 4 ure

- ▶ **Ceftibuten** (Cedax[®])

- ▶ **peroralno**
- ▶ razpolovni čas: 2,4

- ▶ **Cefpodoksime** (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 (slabše kot 1. in 2. generacija)
- ▶ *Hemophilus 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
-



Občutljivost slovenskih izolatov na

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>S. pneumoniae</i> cefotaksim	97	3	0	1364
<i>N. meningitidis</i> cefotaksim/ceftriakson	100	0	0	12
<i>N. gonorrhoeae</i> ceftriakson	100	0	0	109
<i>H. Influenzae</i> cefotaksim	100	0	0	1389
<i>E. coli</i> (ESBL) cefotaksim/ceftriakson	91 (1)	0 (1)	9 (97)	22589(1876)
<i>E. coli</i> (ESBL) ceftazidim	92 (15)	1 (12)	7 (73)	22415 (1864)
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL) cefotaksim/ceftriakson	83(1)	0 (1)	17 (98)	4395 (715)
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)ceftazidim	84 (8)	1 (4)	15 (88)	4245 (710)
<i>Salmonella</i> spp.	100	0	0	403
<i>P. aeruginosa</i> ceftazidim	92	0	8	4500

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**

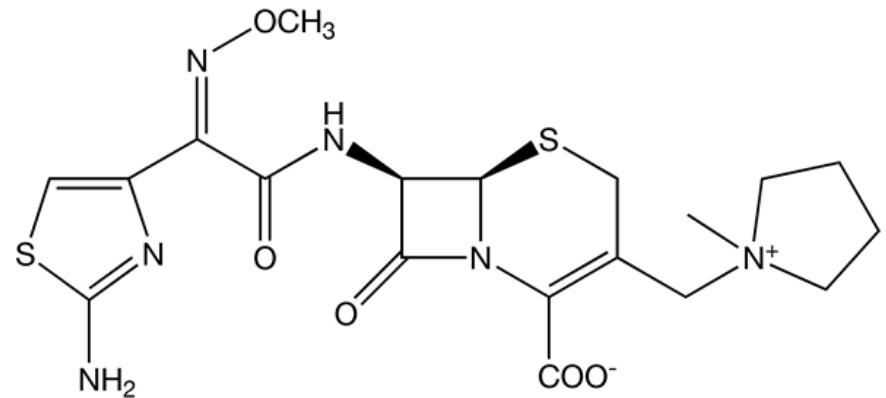
- ▶ ceftriakson

- ▶ biliarna psevdolitiiza, 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.)
- ▶ anaerobi (NE *Bacteroides* spp.)



Cefalosporini 4. generacije

▶ Občutljivost:

▶ *P. aeruginosa* S (%) 95 R (%) 5 Št. izolatov: 45 | 4

▶ Vir: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2015.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

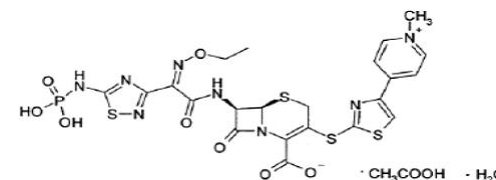
▶ učinkovit proti:

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

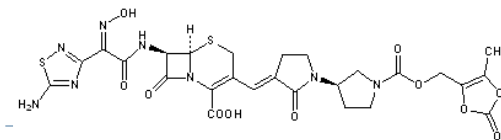
▶ po Gramu negativni organizmi: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morgani*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*

▶ NE proti *P. aeruginosa*

▶



Cefalosporini 5. generacije



▶ ceftobiprol (Mabelio/Zevtera[®])

- ▶ težave pri registraciji -24. 06. 2010: zavrnjeno s strani EMEA, trenutno registriran v Avstriji, Nemčiji, VB, Franciji Italiji
- ▶ 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

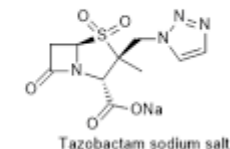
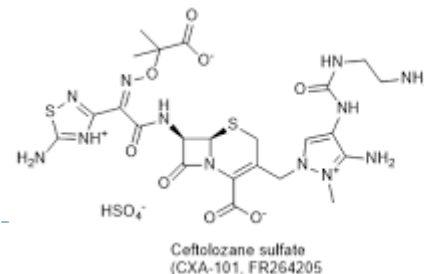
- ▶ Uporaba
 - ▶ doma pridobljena pljučnica- ceftarolin in ceftobiprol
 - ▶ HAP brez VAP - ceftobiprol
 - ▶ zapletene okužbe kože in podkožja - ceftarolin
 - ▶ v fazi kliničnih poizkusov za druge indikacije
- ▶ neželeni učinki: slabost, driska, glavobol, srbenje



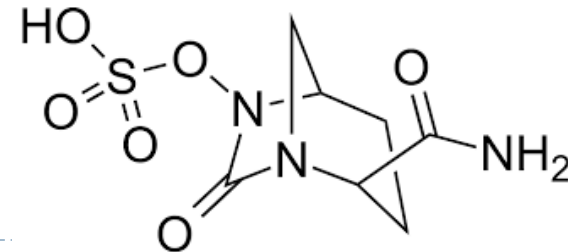
Cefalosporini - novosti

▶ 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
- ▶ Odmerjanje: 1/0,5g /8 ur
- ▶ Izločanje: preko ledvic – prilagajanje pri ledvičnem odpovedovanju
- ▶ Neželeni učinki: prebavne težave, izpuščaji



Cefalosporini - novosti



▶ 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

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



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ **Cefalosporini I. generacije**

- ▶ delujejo predvsem na grampozitivne 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 zunajbolnišnične po Gramu - bakterije
- ▶ kot zamenjava za peniciline pri preobčutljivih bolnikih
- ▶ zdravljenje 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 + kokom in po Gramu - bakterijam vključno s *P. aeruginosa*
- ▶ za zdravljenje najhujših bolnišničnih okužb, febrilne nevtropenije



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ Cefalosporini 5. generacije

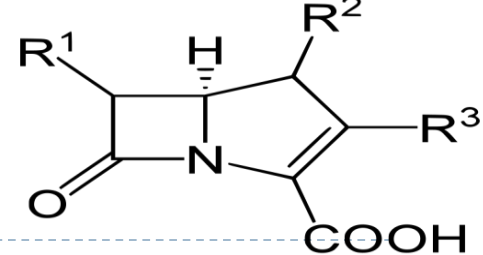
- ▶ Podoben spekter kot 4. generacija (razen *P. aeruginosa*) + MRSA
- ▶ Doma pridobljena pljučnica
- ▶ Bolnišnična pljučnica ±VAP
- ▶ Zapletene okužbe kože in podkožja

▶ Cefalosporini + zaviralci betalaktamaz

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



KARBAPENEMI

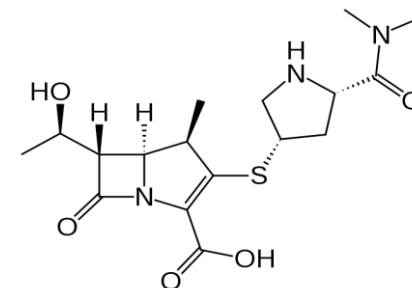
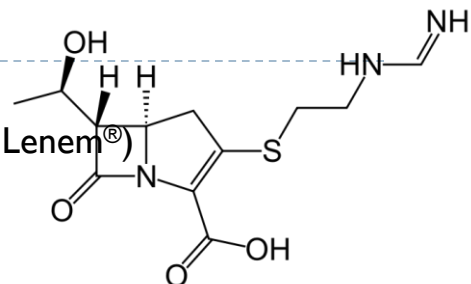


- ▶ Delovanje: baktericidno
 - ▶ Struktura omogoča odpornost proti betalaktamazam
 - ▶ Najširši spekter delovanja med betalaktamskimi antibiotiki
 - ▶ **Samo parenteralna oblika**
 - ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpoved
 - ▶ Razporeditev: seč, izmeček, plevralna tekočina, kosti, delno tudi v OŽ
 - ▶ Stranski učinki
 - ▶ podobni kot pri ostalih betalaktamskih antibiotikih
 - ▶ generalizirani krči
 - ▶ okvara OŽ
 - ▶ ledvična odpoved (kopičenje)
 - ▶ najpogosteje imipenem
-

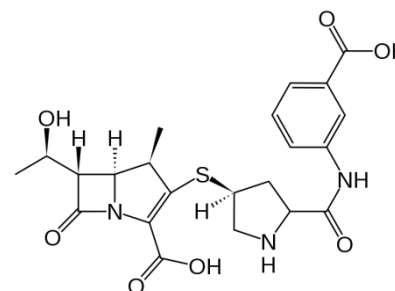


KARBAPENEMI

- ▶ **Imipenem** (Imipene/cilastatin Actavis[®], Imipene/cilastatin Hospira[®], Conet[®], Lenem[®])
 - ▶ razpolovni čas: 1 ura
- ▶ **Meropenem** (Meronem[®], Meropenem GSK[®], Meropenem Hospira[®], Meropenem Kabi[®], Meropenem Lek[®], Meropenem Polfa Lodž[®],)
 - ▶ razpolovni čas: 1 ura



- ▶ **Ertapenem** (Invanz[®])
 - ▶ razpolovni čas: 4 ure
 - ▶ ne deluje proti *P.aeruginosa*



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, meropenem**

- ▶ najhujše bolnišnične okužbe



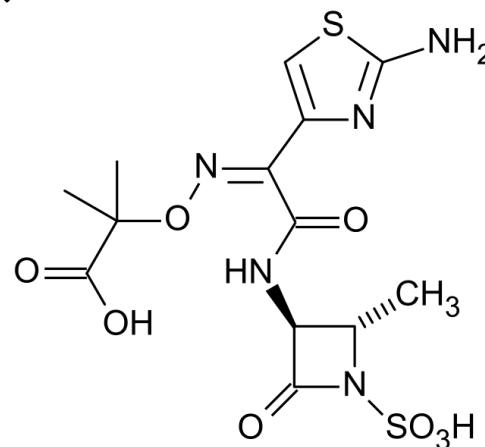
KARBAPENEMI – na kratko

- ▶ zelo širokspektralni antibiotiki, delujejo na po Gramu + koke, po Gramu - bacile, anaerobe, z izjemo ertapenema tudi na *P. aeruginosa*
- ▶ najhujše bolnišnične okužbe, predvsem tiste, ki jih povzroča mešana bakterijska flora
- ▶ med stranskimi učinki izstopajo epileptični krči



MONOBKTAMI

- ▶ Samo na po Gramu negativne bakterije
- ▶ Samo en predstavnik
 - ▶ aztreonam (Azactam®)
 - ▶ 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
- ▶ Uporaba
 - ▶ zapletene bolnišnične okužbe povzročene z odpornimi sevi
 - ▶ huda alergija na penicilin



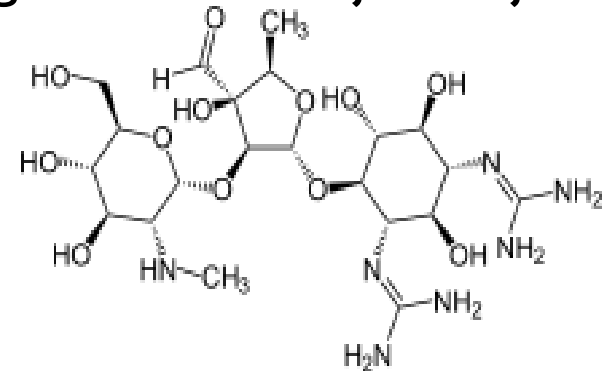
MONOBAKTAMI – na kratko

- ▶ delujejo le na po Gramu - bakterije
- ▶ majhna verjetnost navzkrižnih alergijskih reakcij z drugimi betalaktamskimi antibiotiki



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)



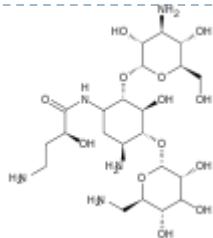
AMINOGLIKOZIDI

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



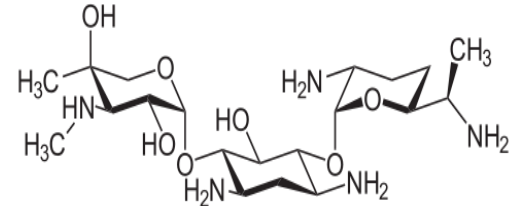
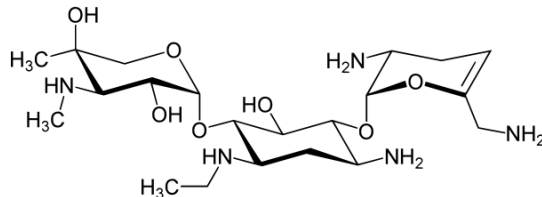
AMINOGLIKOZIDI

▶ Amikacin



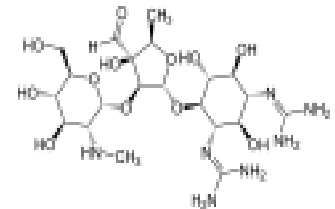
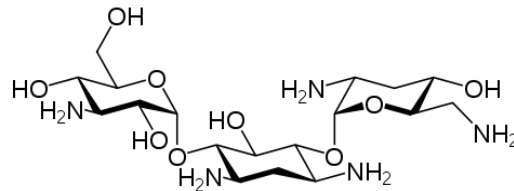
▶ Gentamicin (Garamycin®, Gentamicin B. Braun®, Gentamicin Krka®, Gentamicin Lek®)

▶ 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 na meticilin

▶ znotrajcelične bakterije

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

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

- ▶



Občutljivost slovenskih izolatov na aminoglikozide

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>S. aureus</i> gentamicin*	95	0	5	8292
<i>S. aureus</i> - MRSA gentamicin*	92	0	8	656
<i>E. coli</i> gentamicin	91	<1	9	22585
<i>E. coli</i> amikacin	99	<1	<1	16523
<i>E. coli</i> - ESBL gentamicin	46	1	54	1876
<i>E. coli</i> - ESBL amikacin	93	5	2	1699

Občutljivost slovenskih izolatov na aminoglikozide

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>K. pneumoniae</i> gentamicin	89	1	10	4395
<i>K. pneumoniae</i> amikacin	98	1	1	3558
<i>K. pneumoniae</i> - ESBL gentamicin	40	6	54	688
<i>K. pneumoniae</i> - ESBL amikacin	94	5	1	661
<i>P. aeruginosa</i> gentamicin	91		9	4516
<i>P. aeruginosa</i> amikacin	92	3	5	4509

AMINOGLIKOZIDI

- ▶ **Uporaba – najpogosteje v kombinacijah!**
 - ▶ okužb v trebušni votlini (+ zdravila, ki delujejo na anaerobe)
 - ▶ streptokokni in enterokokni endokarditis (+ pencilin/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

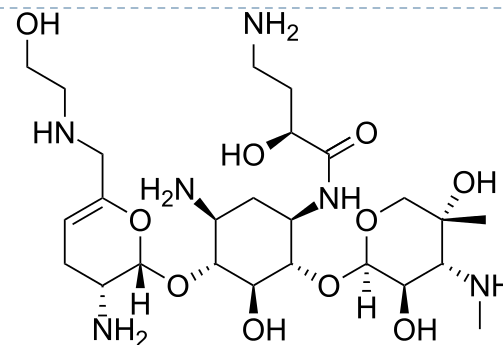


AMINOGLIKOZIDI

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



AMINOGLIKOZIDI - NOVOSTI



▶ Plazomicin

- ▶ Učinkovit proti enterobakterijam, ki izločajo ESBL, CRE,
 - ▶ 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



... se nadaljuje

