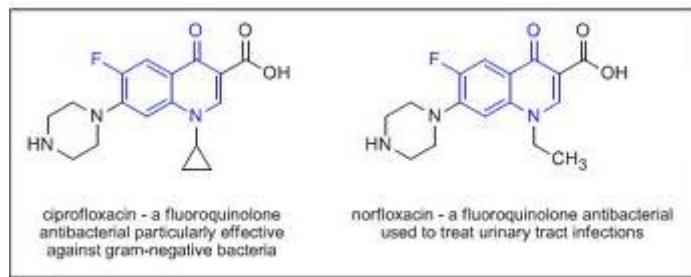


Antibiotiki: 3. del

Bojana Beovic

UKC Ljubljana

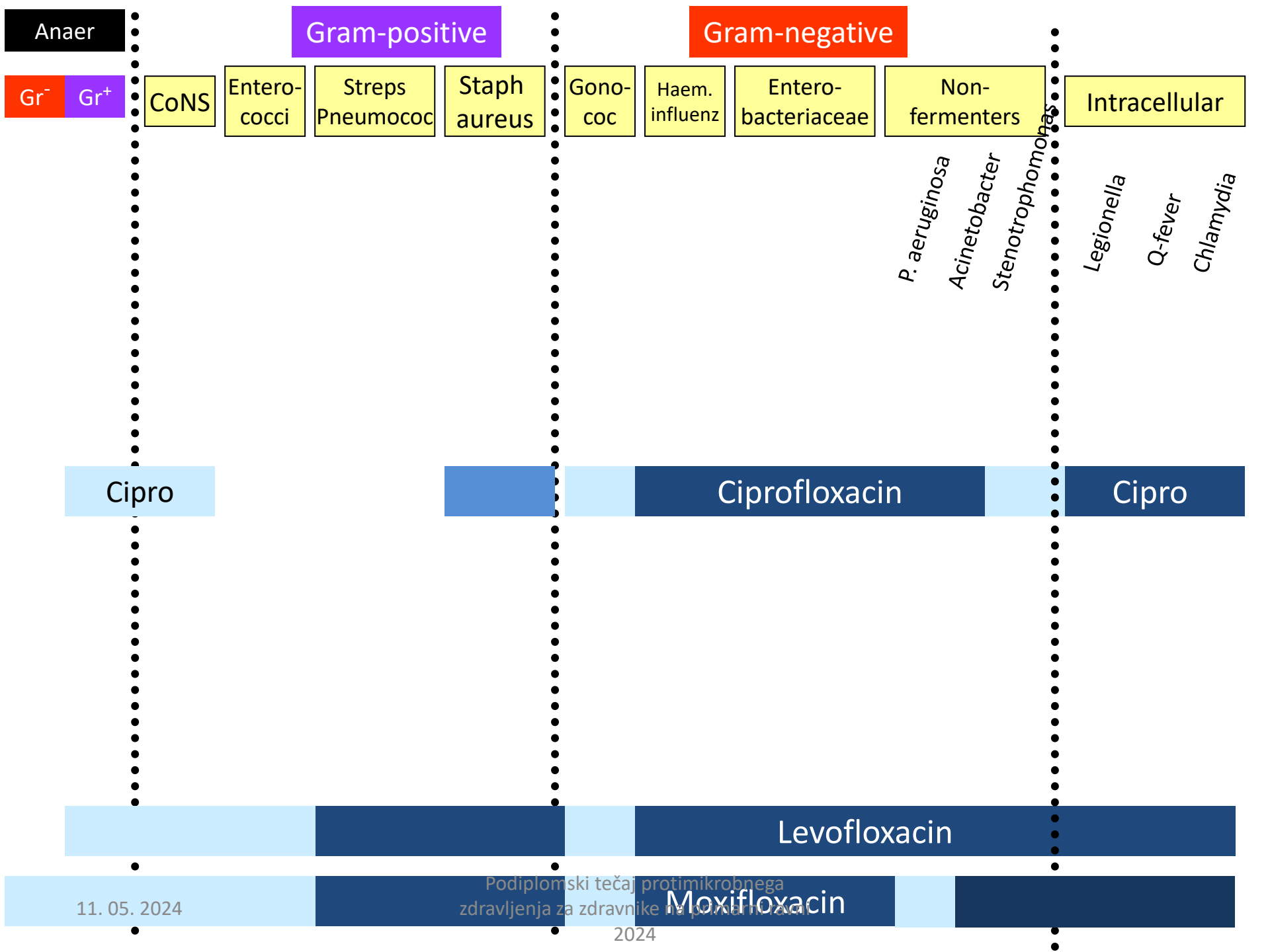
Fluorokinoloni



„generacija“	predstavnik	posebnosti protimikrobnega spektra
1	nalidiksična kislina, norfloksacin	po Gramu negativni bacili (uroantispetik)
2A	pefloksacin, ofloksacin, ciprofloksacin	po Gramu negativni bacili (ciprofloksacin: <i>P. aeruginosa</i>)
2B	levofloksacin	nekoliko bolj aktiven proti po Gramu pozitivnim kokom (pnevmokom), v višjih odmerkih učinkovit proti <i>P. aeruginosa</i>
3	moksifloksacin	boljša učinkovitost proti po Gramu pozitivnim kokom in anaerobom

Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti

- Ciprofloksacin, levofloksacin in moksifloksacin so v peroralni in IV obliki, zelo dobra biološka uporabnost levofloksacina in moksifloksacina
- Na biološko uporabnost vplivajo nekatere snovi, ki zmanjšujejo želodčno kislost: odmerki ob različnem času
- Prirejanje odmerkov levofloksacina in ciprofloksacina pri ledvični insuficienci
- Delovanje fq je odvisno od maksimalne koncentracije in AUC



Občutljivost tarčnih bakterij za fluorokinolone v Sloveniji 2017(%)

	ciprofloksacin	levofloksacin	moksifloksacin
<i>S. aureus</i>	91		
MRSA	27		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	>99	>99
<i>Enterococcus faecialis</i>	99,5		
<i>Enterococcus faecium</i>	5,7		
<i>E. coli</i>	78,1		
<i>E. coli</i> ESBL	8,5		
<i>K. pneumoniae</i>	75,8		
<i>K. pneumoniae</i> ESBL	5,7		
<i>P. aeruginosa</i>	83,0		
<i>Acinetobacter spp.</i>	53,9		
<i>Salmonella spp.</i>	89,5		
<i>Campylobacter jejuni</i>	25,2		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	57,9		

Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, Grmek Košnik I, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Matos T, Mioč V, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdolšek B, Žolnir - Dovč M. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

Občutljivost izolatov iz seča bolnic z nezapletenim cistitisom v Sloveniji!

Table 4: Antimicrobial susceptibility of isolates from urine samples in women with acute uncomplicated cystitis.

Bacteria / antibiotic	No of isolates	Prevalence of the bacterial species or group	Proportion of susceptible strains among all isolates in percent								
			nitrofurantoin	trimethoprim/ sulfamethoxazole	ampicillin and amoxicillin	amoxicillin with clavulanic acid	fosfomicin tro metamol	cefadroxil	cefuroxime axetil	cefixime	ciprofloxacin
<i>Escherichia coli</i>	62	0.738	72.6	63.1	53.6	72.6 ⁽¹⁾	73.8	73.8	73.8	73.8	72.6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8	0.095	9.5	9.5	9.5	9.5 ⁽⁵⁾	0 ⁽²⁾	9.5	9.5	9.5	9.5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	0.036	3.6	3.6	3.6 ⁽⁴⁾	3.6 ⁽⁴⁾	0 ⁽⁶⁾	3.6	3.6	3.6	0 ⁽⁶⁾
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0.048	0 ⁽²⁾	3.6	3.6	4.8	0–4.6 ⁽³⁾	4.8	4.8	4.8	2.4
<i>Klebsiella spp.</i>	3	0.036	0–3.6 ⁽³⁾	3.6	0	3.6	0 ⁽⁶⁾	3.6	3.6	3.6	3.6
<i>Citrobacter koseri</i>	2	0.024	0–2.4 ⁽³⁾	2.4	0	2.4	0–2.4 ⁽³⁾	2.4	0 ⁽⁶⁾	2.4	2.4
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0.024	2.4	0–2.4 ⁽³⁾	2.4	2.4 ⁽⁵⁾	0 ⁽⁶⁾	0 ⁽⁶⁾	0 ⁽⁶⁾	0 ⁽⁶⁾	2.4
Total	84	1	88.1– 95.2	85.8 – 88.2	72.6	98.9	73.8 – 80.8	97.7	95.3	97.7	92.9

Občutljivost izolatov iz seča bolnic z nezapletenim cistitisom v Sloveniji (2)!

Table 3: Antimicrobial susceptibility and resistance of *E. coli* isolates from urine samples in women with acute uncomplicated cystitis.

Antibiotic	No. of tested <i>E. coli</i> isolates	Proportion of <i>E. coli</i> isolates susceptible to the antibiotic %	Proportion of <i>E. coli</i> isolates resistant to the antibiotic
trimethoprim/sulfamethoxazole	62	85.5	14.5
nitrofurantoin	62	98.4	1.6
fosfomicin trometamol	58	100	0
norfloxacin	53	98.1	1.9
ciprofloxacin	62	98.4	1.6
ampicillin (and amoxicillin)*	62	72.6	27.4
amoxicillin with clavulanic acid – interpretation for uncomplicated cystitis	62	98.4	1.6
amoxicillin with clavulanic acid – interpretation for systemic infections	62	95.2	4.8
cefadroxil	58	100	0
cefuroxime axetil	62	100	0
cefixime	58	100	0

Anaer

Gram-positive

Gram-negative

Gr⁻ Gr⁺

CoNS

Entero-cocci

Streps Pneumococ

Staph aureus

Gono-coc

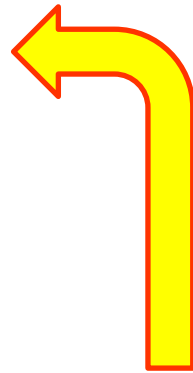
Haem. influenz

Entero-bacteriaceae

Non-fermenters

Intracellular

- pielonefritis, prostatitis
- peroralno ob urosepsi
- spolmo prenosljive okužbe
- atipične pljučnice
- po Gramu negativne okužbe
- včasih: *S. aureus* okužbe



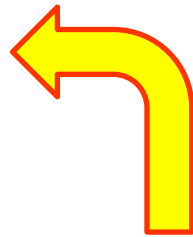
P. aeruginosa
Acinetobacter
Stenotrophomonas
Legionella
 Q-fever
Chlamydia

Cipro

Ciprofloxacin

Cipro

- pljučnica
- atipična pljučnica
- 2. izbira za *Stenotrophomonas* infection
- koža, mehka tkiva, kosti



Levofloxacin

Moxifloxacin

11. 05. 2024

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja za zdravnike na primarni ravni

2024

Posebni stranski učinki in součinkovanja fluorokinolonov

- epileptični krči, še posebej sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki ali teofilinom.
- podaljševanje QT dobe, zato je potrebna pazljivost pri srčnih bolnikih, še posebej tistih, ki jemljejo antiaritmike (amiodaron, prokainamid).
- hemoliza in huda okvara jeter.
- fotosenzitivnost
- ruptura Ahilove tetive (kortikosteroidi).
- povečan učinek varfarina
- ciprofloksacin in pefloksacin inhibirata metabolizem teofilina
- dajanju otrokom, nosečnicam in doječim materam se izogibamo, ker pri poskusnih živalih vplivajo na razvoj hrustanca. Prehajajo tudi v mleko.
- aplikacija dvo- in trivalentnih kationov (npr. pripravkov, ki vsebujejo kalcijeve ali železove soli, nekateri antacidi) skupaj s ciprofloksacinom, moksifloksacinom ali levofloksacinom pomembno zmanjša njune koncentracije, zato ju dajemo nekaj ur pred ali pa šele nekaj ur po jemanju teh pripravkov. Podoben vpliv imajo mlečni izdelki na ciprofloksacin, zato morajo miniti vsaj 2 uri med aplikacijo antibiotika in uživanjem take hrane.

Evropska agencija za zdravila 2018:

Flurokinoloni so povezani s prolongiranimi (lahko več mesecev trajajočimi) resnimi, onesposobljujočimi in potencialno ireverzibilnimi neželenimi učinki, ki prizadenejo predvsem gibala in živčevje.

Flurokinolonov naj zato ne uporabljamo pri:

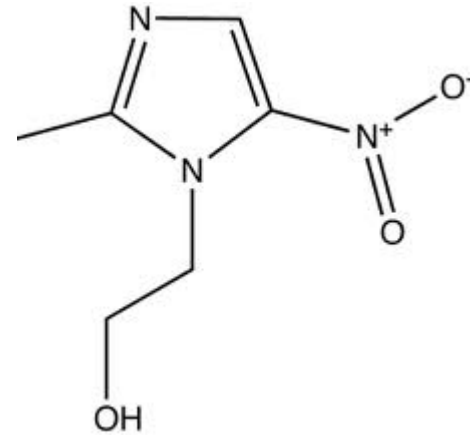
- zdravljenju okužb, ki se pozdravijo spontano (vneto žrelo)
- zdravljenju vnetij, ki niso bakterijske etiologije (npr kronični nebakterijski prostatitis)
- preprečevanju popotniške driske ali okužb spodnjih sečil
- zdravljenju blagih do zmerno hudih okužb razen, če ni možno uporabiti drugih zdravil

FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients

FDA Drug Safety Communication

- FDA opozarja na možnost disekcije aorte zaradi jemanja fluorokinolonov pri določenih bolnikih: bolniki z zaporo ali anevrizmo aorte, povišanim krvnim tlakom, z določenimi genetskimi motnjami in starostniki
- FDA opozarja na možnost resne hipoglikemije ob fluorokinolonskih antibiotikih
- FDA ponovno opozarja na onesposobljujoče varnostne zaplete zdravljenja s fluorokinoloni

Metronidazol



Farmakokinetika

- dobra peroralna absorpcija
- dobro prehaja v vsa tkiva, tudi osrednje živčevje in v abscese,
- metabolizem pa poteka v jetrih

Protimikrobni spekter

- po Gramu negativne in nekatere po Gramu pozitivne anaerobne bakterije
- zajedavci: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*

Antibiotics Active against Enteric Anaerobes

Look at your local susceptibility

- Difficulty to find up to date susceptibility reports, low number of isolates in many centres decreases the reliability of the data.
- A decrease in susceptibility to co-amoxiclav: what does it mean for piperacillin-tazobactam?
- Metronidazole remains the most reliable antibiotic.
- Good susceptibility to carbapenems.
- The susceptibility to clindamycin is too low for empirical therapy.

Susceptibility (%)	co-amoxiclav		imipenem		clindamycin		metronidazole	
	SI (2015)	ES (2018-19)	SI	ES	SI	ES	SI	ES
Bacteroides spp.	92	51-71	99	92-95	73	48-59	100	97-98
Prevotella spp.	100	100	100	100	64	65	100	95
Clostridium spp.	99	63-95	99	78-100	82	84-89	100	90-100

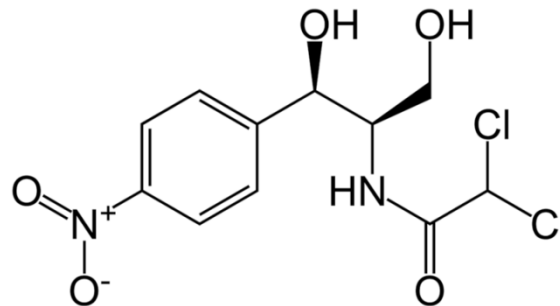
Klinična uporaba metronidazola

- skupaj z aminoglikozidnimi ali betalaktamskimi antibiotiki za zdravljenje in preprečevanje (ob kirurškem posegu) mešanih okužb v trebušni votlini,
- zdravljenje blagih do zmernih okužb, ki jo povzroča *C. difficile*
- skupaj z drugimi antibiotiki za zdravljenje okužb s *H. pylori*
- zdravljenje bakterijske vaginoze
- nekatere druge okužb z zajedavci.

Stranski učinki metronidazola

- kovinski okus v ustih
- nevropatija, ki se lahko pojavi po večkratnih kratkotrajnih terapijah, opisani pa so tudi primeri psihoze
- če ob jemanju metronidazola uživamo alkohol, se pojavi disulfiramski učinek

Kloramfenikol



Farmakokinetika

- Zelo dobra absorpcija peroralno in *per rectum*, tudi iv, mazila, kapljice...
- Dobro prehajanje prav v vsa tkiva

Protimikrobni spekter

- izredno širok
- med grampozitivnimi koki ne deluje le na enterokoke in stafilokoke, zelo je učinkovit tudi proti gramnegativnim bacilom.
- rikecije, klamidije in mikoplazme

Klinična uporaba kloramfenikola

- klinična raba kloramfenikola je omejena zaradi hudih stranskih učinkov.
- okužbe osrednjega živčevja (gnojni meningitis, absces) pri bolnikih, ki so preobčutljivi na druge antibiotike
- zdravljenje rikecioz pri bolnikih, ki so preobčutljivi na druge antibiotike
- v deželah tretjega sveta ga še vedno uporabljajo pogosteje, saj omogoča enostavno peroralno ali celo rektalno zdravljenje hudih okužb, npr. gnojnega meningitisa pri otrocih.

Stranski učinki kloramfenikola

- aplazija kostnega mozga
 - od odmerka odvisna zavora, ki je pogosta in reverzibilna po ukinitvi zdravila
 - idiosinkrastična oblika: gre za ireverzibilno aplastično anemijo, ki se lahko pojavi še mesece po koncu zdravljenja in po kateremkoli načinu aplikacije zdravila, tudi po kapljicah za oči, čeprav je najpogostejša po peroralnem zdravljenju. Smrtnost je velika, pri tistih, ki okrevajo pa se v večjem številu pojavlja akutna levkemija.
- sindrom sivega otroka. Smrtnost je 40%. Podoben učinek so opazili pri odraslih, ki so prejeli previsoke odmerke kloramfenikola.

Rifampicin

- **Farmakokinetika**
- Dobra peroralna absorpcija, parenteralna oblika na voljo le izjemoma
- Izločanje v žolč, nato zapade enterohepatični cirkulaciji (iz črevesa se ponovno absorbira, nato ponovno izloči).

- **Protimikrobni spekter**
- Rifampicin je zelo širokospektralni antibiotik.
- Po Gramu pozitivne bakterije: stafilokoki, streptokoki, nekoliko manj enterokoki, *Bacillus* spp, listerija, nokardija, klostridiji.
- Po Gramu negativna bakterije: neiserije, *H. influenzae*, enterobakterije razen salmonel in šigel, tudi *P. aeruginosa* je odporen.
- legionele, *H. pylori* in bartonele.
- različne vrste mikobakterij,
- rikecije, klamidije in anaplazme, neglerije, lišmenije in plazmodije.

- **Slovenija 2013:** 3% MRSA R, drugi *S. aureus* občutljivi, prav tako *M. tuberculosis*

Štrumbelj I, et al. SKUOPSZ

Podiplomski tečaj protimikrobnega
zdravljenja za zdravnike na primarni ravni

2024

Klinična uporaba rifampicina

Rifampicin navadno uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili, deloma zaradi **sinergističnega** učinka, ki ni vedno dobro dokazan, predvsem pa zaradi hitrega razvoja odpornosti, če uporabljamo rifampicin kot monoterapijo

KOMBINACIJE

- **tuberkuloza** in okužbe z nekaterimi drugimi mikobakterijami (z izoniazidom, pirazinamidom, etambutolom in drugimi protituberkuloznimi zdravili)
- **lepra** (z dapsonom in klofaziminom)
- hude stafilokokne okužbe (z vankomicinom in gentamicinom ali s ciprofloksacinom- **okužbe umetnih sklepov** – prehajanje v biofilm, vpliv na bakterije v stacionarni fazi)
- **bruceloza** (s tetraciklini, streptomycinom in/ali trimetoprimom s sulfometoksazolom)

MONOTERAPIJA

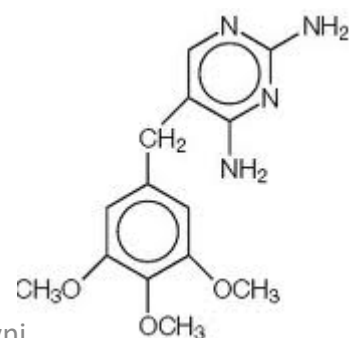
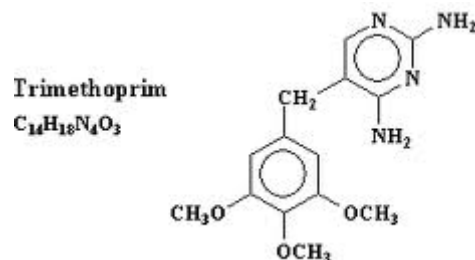
- **preprečevanje meningitisa**, ki ga povročata *H. influenzae* in *N. meningitidis* (kot monoterapija)

Součinkovanja in stranski učinki rifampicina

- hepatotoksičnost, zato je treba spremljati aktivnost jetrnih encimov med terapijo
- oranžno obarvanje tekočin, tudi solzne tekočine (kontaktnih leč!)
- indukcija jetrnih mikrosomalni encimov, kar povzroča zmanjšanje učinka varfarina, hormonskih kontraceptivov in glukokortikoidov in drugih zdravil, ki se metabolizirajo v jetrih s pomočjo družine encimov CYP 450 **zelo težavno**
- gripi podobno stanje

Sulfonamidi in trimetoprim

- Trimetoprim in sulfametoksazol zavirata dve zaporedni mest v sintezi folne kisline
- Najbolj učinkovito je masno razmerje 5:1 = =400 mg SMX + 80 mg TMP



Farmakokinetika TMP-SMX

- Dobra peroralna absorpcija
- Visoke koncentracije v seču
- Dobro prehajanje v OŽS
- Presnova poteka v jetrih z acilacijo

Protimikrobni spekter TMP-SMX

- sulfametoksazol v kombinaciji s trimetoprimom ali samostojno deluje na številne po Gramu pozitivne in negativne mikroorganizme, mnogi pa so v dolgih letih uporabe zdravila postali nanj odporni.
- *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*

Občutljivost izolatov iz seča bolnic z nezapletenim cistitisom v Sloveniji (2)!

Table 3: Antimicrobial susceptibility and resistance of *E. coli* isolates from urine samples in women with acute uncomplicated cystitis.

Antibiotic	No. of tested <i>E. coli</i> isolates	Proportion of <i>E. coli</i> isolates susceptible to the antibiotic %	Proportion of <i>E. coli</i> isolates resistant to the antibiotic
trimethoprim/sulfamethoxazole	62	85.5	14.5
nitrofurantoin	62	98.4	1.6
fosfomicin trometamol	58	100	0
norfloxacin	53	98.1	1.9
ciprofloxacin	62	98.4	1.6
ampicillin (and amoxicillin)*	62	72.6	27.4
amoxicillin with clavulanic acid – interpretation for uncomplicated cystitis	62	98.4	1.6
amoxicillin with clavulanic acid – interpretation for systemic infections	62	95.2	4.8
cefadroxil	58	100	0
cefuroxime axetil	62	100	0
cefixime	58	100	0

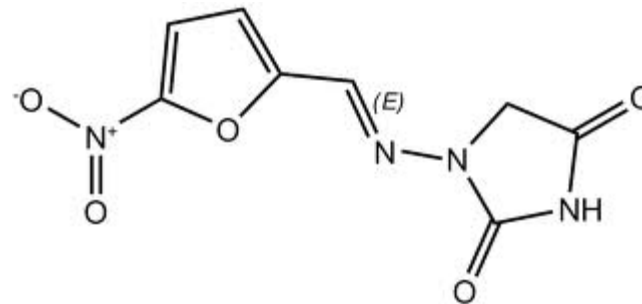
Klinična uporaba TMP-SMX

- **TMP** samostojno uporabljamo predvsem za zdravljenje **okužb sečil**.
- TMP-SMX lahko uporabljamo za zdravljenje številnih pogostih okužb, če so povzročitelji za kombinacijo občutljivi, **najpogosteje za zdravljenje okužb sečil**.
- v okoljih, v katerih je *Escherichia coli*, najpogostejši povzročitelj okužb sečil, vsaj v 80% za kombinacijo ali za TMP občutljiva, sta tako kombinacija ali TMP sam (odvisno od razpoložljivosti na trgu) zdravilo izbire za izkustveno zdravljenje okužb sečil.
- zdravljenje okužb z zgoraj omenjenimi **redkimi** povzročitelji (nokardija, listeria, pneumocista)

Stranski učinki TMP-SMX

- kristalurija, tubulna nekroza (slaba topnost)
- hematološke motnje: purpura, koagulacijske motnje, hemolitična anemija, ki se pojavi predvsem pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
- slabost, bruhanje, prehodna zlatenica
- depresija, in halucinacije
- povečan učinek varfarina
- izpuščaj, nevtropenija, Stevens-Johnson sindrom, Sweet sindrom in pljučni infiltrati (posebno pri bolnikih z AIDS).
- pri novorojenčkih, še posebej nedonošenih možen kernikterus

Nitrofurantoin



Farmakokinetika.

- absorpcija nitrofurantoina iz prebavil je zadovoljiva in se zveča, če ga jemljemo s hrano
- v serumu ne dosega terapevtskih koncentracij.

Protimikrobni spekter

- *E. coli*, *Citrobacter spp.*, stafilokoki in enterokoki, tudi VRE.
- Občutljivost bakterije *Klebsiella spp.* in *Enterobacter spp.* je slabša.
- *Proteus spp.*, *Providentia spp.*, *Serratia spp.* in *Morganella spp.* so redko občutljive za nitrofurantoin.

Slovenija 2013:

E. coli: 98% občutljivost

E. coli ESBL: 92% občutljivost

K. pneumoniae: 60% občutljivost

K. pneumoniae ESBL: 31% občutljivost

E. faecalis: 99% občutljivost

E. faecium: 55% občutljivost

Štrumbelj I, Berce I, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Kolman J, Lorenčič-Robnik S, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Pirš M, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdošek B, Žolnir - Dovč M. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2013. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2014. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

Klinična uporaba in stranski učinki nitrofurantoina

Nitrofurantoin uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje okužb (spodnjih) sečil pri otrocih in odraslih.

Stranski učinki

- najpogostejše so prebavne motnje
- okvara jeter
- periferna nevropatija
- preobčutljivostna reakcija pljuč, ki je v kronični obliki lahko ireverzibilna
- hemolitična anemija, ki se pojavi predvsem pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Katero zdravilo najpogosteje predpišete za zdravljenje nezapletenega cistitisa pri ženski (interaktivno vprašanje)

1. TMP-SMX
2. ciprofloksacin
3. levofloksacin
4. norfloksacin
5. nitrofurantoin

Fosfomicin

- Fosfonski antibiotik
- Zelo širok protimikrobni spekter, nekoliko slabše delovanje proti *Pseudomonas aeruginosa*
- Dobra porazdelitev v vsa tkiva, tudi v cerebrospinalni likvor
- Neželeni učinki niso pogosti

Raz R. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 4–7.

Fosfomicin: indikacije

- **Nezapletene okužbe sečil pri ženskah: en odmerek 3g!**
- Opisano je zdravljenje vnetja srčnih zaklopk, pljučnice, pljučnih abscesov, okužb pri bolnikih s cistično fibrozo, osteitisa in okužb mehkih tkiv
- In vitro deluje sinergistično z več antibiotiki, klinično sinergizem ni prepričljivo dokazan

Raz R. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 4–7., Wagelehner RME, et al. Urologe. 2011; 50: 153–69.,

Gupta K, et al. Clin Infect Dis 2011; 52: 103–120.

Pivmecilinam

- Predzdravilo, po absorpciji nastane učinkovina mecilinam
- Soroden betalaktamom, a z drugačnim načinom delovanja
- Predvsem deluje na enterobakterije, klinična učinkovitost proti *Staphylococcus saprophyticus*, pogostim povzročiteljem cistita, je posledica velike koncentracije v seču
- Deluje na bakterije, ki izločajo ESBL (predvsem CTX-M)
- Uporablja se za zdravljenje akutnega cistitisa pri otrocih in odraslih, v Skandinaviji predstavlja 30% antibiotikov za to področje
- Ugoden varnostni profil in počasen razvoj odpornosti

Fusidna kislina

- **tetraciklični triterpenoid, ki ga izločajo nekateri dermatofiti in zavira elongacijo beljakovinske molekule**
- **deluje na po Gramu pozitivne mikroorganizme, posebej *S. aureus*, tudi MRSA, betahemolitični streptokoki so iz neznanega razloga za fusidno kislino slabše občutljivi.**
- **mazila, tablete, kapsule, suspenzije, parenteralna oblika**
- **opisana uporaba za zdravljenje stafilokoknih okužb kože in mehkih tkiv, osteomielitisa, topično v oftalmologiji**
- **med neželenimi učinki izstopajo prebavne motnje, opisana je odpoved jeter**

Golledge C. Int J Antimicrob Agents 1999; 12: S11-5.

Kraus CN, et al. Clin Infect Dis 2011; 52: Suppl 7: 527-37.

Podiplomski tečaj protimikrobnega

zdravljenja za zdravnike na primarni ravni

2024

Malo ponovimo:

(interaktivno vprašanje)

- Na bakterijo *P. aeruginosa* delujeta med peroralnimi antibiotiki:

- a) ciprofloksacin
- b) moksifloksacin
- c) levofloksacin
- d) cefiksim

- 1. a, c
- 2. a, b
- 3. a, d

Na bakterije, ki izločajo ESBL, delujejo

(interaktivno vprašanje)

- a. ertapenem
- b. temocilin
- c. piperacilin/tazobaktam
- d. fosfomicin
- e. cefotaksim

- 1. a,b,c,d
- 2. a,c,e
- 3. a,b,e