

Β' Παθολογική Κλινική, Θριάσιο Γενικό Νοσοκομείο

Νέοι Αντιμικροβιακοί Παράγοντες για τη Θεραπεία Ανθεκτικών Gram – Θετικών Λοιμώξεων

Μέρος 2

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Χ. ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ

Η εμφάνιση νοσοκομειακών λοιμώξεων σε αυξημένη συχνότητα από Gram – θετικά βακτήρια στη βανκομυκίνη και τετρακυκλίνη αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Αντίσταση στη βανκομυκίνη εμφανίστηκε για πρώτη φορά έναντι του εντερόκοκκου αλλά η MIC της βανκομυκίνης είναι επίσης αυξημένη για το Staphylococcus aureus. Η έρευνα προχώρησε στην ανάπτυξη αντιμικροβιακών παραγόντων σε δραστικότητα έναντι των εν λόγω μικροοργανισμών. Αυτή η ανασκόπηση εστιάζει στην αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των νεότερων αντιβιοτικών με δραστικότητα έναντι των Gram – θετικών βακτηρίων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη και μεθικιλίνη. Αυτοί οι νέοι παράγοντες παρέχουν ελπίδες για καλύτερη αντιμετώπιση των εν λόγω λοιμώξεων.

Εισαγωγή

Ο επιπολασμός της αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά και ιδιαίτερα των κατά Gram βακτηρίων συνήθως επιπλεγμένες έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Οι Gram – θετικοί μικροοργανισμοί αποτελούν μεγάλη και συνεχώς αυξανόμενη αιτία πρόκλησης νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Η αντιμετώπιση των σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram – θετικά βακτήρια γίνεται ολοένα δυσκολότερη εξαιτίας της παρουσίας παθογόνων, όπως τα MRSA, VISA, hVISA και VRE. Η εξάπλωση της αντοχής έχει μειώσει την αποτελεσματικότητα των συμβατικών θεραπευτικών επιλογών, ενώ επιπλέον αυξάνεται ο αριθμός των αναφορών περί αντοχής στα νεότερα αντιβιοτικά, όπως η λινεζολίδα και η κουνινοπριστίνη/δαλφοπριστίνη. Επί πλέον, πολλές τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές συνδέονται με σύνθετα σχήματα χορήγησης και παρακολούθησης ή με ευνοϊκή μορφή ανοχής. Επομένως, προκύπτει επείγουσα ανάγκη για νέα αντιβιοτικά με κατάλληλες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και καλή ανοχή, καθώς και δραστικότητα έναντι των ανθεκτικών Gram – θετικών παθογόνων. Κατά τον Menichetti¹ είναι επείγουσα η κλινική ανάγκη για νέα αντιβιοτικά με δράση έναντι ανθεκτικών Gram – θετικών παθογόνων.

Λοιμώξεις οφειλόμενες σε Gram – θετικούς κόκκους

Η επανεμφάνιση των Gram – θετικών κόκκων έχει καλώς καταχωρηθεί σε ασθενείς με νοσοκομειακές λοιμώξεις, αλλά οι λοιμώξεις της κοινότητας οφειλόμενες στον MRSA έχουν καταστεί σημαντικός προβληματικός²⁻⁴. Οι λοιμώξεις από ξένα σώματα και βακτηριαιμία προκαλούμενες από κοαγκουάλαση –

αρνητικό σταφυλόκοκκου έχουν επίσης αυξηθεί⁵. Αυτά είχαν ως αποτέλεσμα την αυξημένη χρήση της βανκομυκίνης. Αν και το πλείστον στελέχη S. aureus εξακολουθούν να παραμένουν ευαίσθητα in vitro στην βανκομυκίνη αυτή είναι πλέον αποτελεσματική εναντίον του S. aureus ευαίσθητου στη μεθικιλίνη (MSSA) έναντι των πενικιλινών ανθεκτικών στην πενικιλιλίναση⁶.

Ο MRSA είναι πολυανθεκτικό παθογόνο. Αντίσταση του MRSA έχει περιγραφεί για τις μακρολίδες, λινκοσαμίδες, αμινογλυκοσίδες και όλες τις β – λακτάμες. Η ριφαμπικίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία λόγω της ταχείας εμφάνισης αντιστάσεως, ενώ η δοξκυκλίνη και τριμεθοπρίμη – σουλφαμεθοξαζόλη είναι βακτηριοστατικά παρά βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά⁷.

Ο Staphylococcus aureus είναι μολυσματικό και διεισδυτικό παθογόνο. Αυτός παράγει διάφορες πυογενείς τοξίνες και υπεραντιγόνα τα οποία συμβάλλουν στην κλινική μολυσματικότητα⁸. Η παρουσία της Panton – Valentine λευκοσιδίνης μπορεί να προδιαθέτει σε διεισδυτικές λοιμώξεις του δέρματος, μαλακού ιστού και νεκρωτικών πνευμονιών. Η λοίμωξη συχνά αρχίζει διά εντοπισμένης δερματικής λοίμωξης με επακόλουθη την τοπική ή αιματογενή διασπορά στους πνεύμονες, καρδιά (ενδοκαρδίτιδα), κεντρικό νευρικό σύστημα, οστά και αρθρώσεις⁹. Η παρατεταμένη διάρκεια χορηγήσεως της βανκομυκίνης για ενδοκαρδίτιδα και οστεομυελίτιδα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδιαίτερως ουδετεροπενία). Με την παρατεταμένη διάρκεια χορηγήσεως της βανκομυκίνης, ενώ σπανίως έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με VISA/GISA και VRSA, έχουν σημειωθεί ανθεκτικές περιπτώσεις με VISA (MIC>4-6mcg/ml).

Ο σταφυλόκοκκος- κοαγκουλάση αρνητικός έχει τη δυνατότητα να παράγει γλυκοσαλιζικό πράγμα που τον καθιστά ικανό να προσκολλάται στα προσθετικά υλικά. Ο σχηματισμός βιομεμβρανών στις επιφάνειες των προσθετικών συσκευών παρέχει περιβαλλοντική προστασία για τον σταφυλόκοκκος- κοαγκουλάση αρνητικό. Οι βιομεμβράνες εμποδίζουν την έκκριση των αντιβιοτικών και ελαττώνουν τον σχηματισμό της στοχευόμενης περιοχής¹⁰. Συνήθεις λοιμώξεις προκαλούμενες από τον σταφυλόκοκκος - κοαγκουλάση αρνητικό είναι οι λοιμώξεις των ενδαγγειακών καθετήρων, λοιμώξεις προσθετικών αρθρώσεων και ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας. Αυτοί οι οργανισμοί είναι ανθεκτικοί στην μεθικιλίνη. Σε αντίθεση με τον *S. aureus* οι λοιμώξεις από τον σταφυλόκοκκος - κοαγκουλάση αρνητικό στις προσθετικές μεταλλικών κατασκευών τείνουν να είναι ύπουλες και πλέον χρόνιες. Η θεραπεία συχνά χρειάζεται τον συνδυασμό παθολογικής και χειρουργικής προσεγγίσεως με αφαίρεση της συσκευής και στη συνέχεια παρατεταμένης διάρκειας (> 4 εβδομάδες) αντιβιοτικής θεραπείας.

Ο εντερόκοκκος ανθεκτικός στη βανκομυκίνη (VRE) προκαλεί κυρίως λοιμώξεις σε ασθενείς με σύνδεσ καταστάσεις. Αν και η μεγίστη επίπτωση υπήρξε το 2000, στην κλινική πράξη έχει εισαχθεί σειρά νέων αντιβιοτικών με εξαιρετική δραστικότητα εναντίον του VRE.

Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι η πλέον συχνή αιτία της πνευμονίας της κοινότητας και ενδεχομένως για τουλάχιστον του ενός τρίτου του ασθενών. Η συχνότητα αυξήθηκε και είναι μεγαλύτερη του 50% αν γίνεται εξέταση αναπνευστικών καλλιέργειών με Gram - χρώση και των ούρων για αντιγόνο του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας. Η πνευμονιοκοκκική πνευμονία συνδυάζεται με 20% βακτηριαιμία και η θνησιμότητα είναι υψηλότερη συγκριτικά με άλλα αναπνευστικά παθογόνα. In vitro έχει διαπιστωθεί αντίσταση του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας στην πενικιλίνη, αλλά αυτή δε σχετίζεται με κλινική αποτυχία. Ειδικότερα οι πενικιλίνες έχουν αποτελεσματικότητα για την πνευμονία προκαλούμενη από πνευμονιόκοκκο ανθεκτικό στην πενικιλίνη. Τα απομονωθέντα ανθεκτικά στελέχη είναι συχνά ανθεκτικά στις μακρολίδες και η in vitro αντίσταση στις μακρολίδες φαίνεται ότι σχετίζεται με την έκβαση. Στους ενήλικες ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι η πλέον συχνή αιτία της μηνιγγίτιδας. Διάφορα δεδομένα έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός της κεφτριαξόνης με βανκομυκίνη μπορεί να είναι ανώτερος της μονοθεραπείας¹¹.

Η ομάδα A του στρεπτόκοκκου (*Streptococcus pyogenes*) όπως επίσης βήτα αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι συχνά συνδέονται με επικίνδυνες επιπτώσεις για τη ζωή, ειδικότερα του δέρματος και μαλακού ιστού. Οι αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι των ομάδων B, C, F και G μπορεί επίσης να προκαλέσουν διεισδυτικές λοιμώξεις και βακτηριαιμία. Ο *S. agalactiae* (ομάδα B) είναι συνήθης αιτία της νεογνικής σήψεως. Ευτυχώς η ευαισθησία στην πενικιλίνη εξακολουθεί να παραμένει σταθερή για τους πλείστους των στρεπτόκοκκων.

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, τα Gram - θετικά βακτήρια έχουν καταστεί συχνές αιτίες των

νοσοκομειακών λοιμώξεων. Κατά τα τελευταία χρόνια, η αντίσταση στα αντιβιοτικά συνεχώς αυξάνεται με συνέπεια να περιορίζονται οι θεραπευτικές επιλογές. Αυτά οδηγούν στην εξαγωγή ορισμένων συμπερασμάτων¹².

1. Οι Gram - θετικοί μικροοργανισμοί αποτελούν μεγάλη και συνεχώς αυξανόμενη αιτία προκλήσεως νοσοκομειακών λοιμώξεων.
2. Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος (MRSA) και ο ανθεκτικός στην πενικιλίνη στρεπτόκοκκος της πνευμονίας (PRSP) εμφανίζονται ως σημαντικά παθογόνα παγκοσμίως.
3. Ανεπαρκής αντιβιοτική θεραπεία οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα.
4. Οι λοιμώξεις που οφείλονται σε ανθεκτικό σε μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκο (MRSA) μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερη θνητότητα απ' ό,τι σε λοιμώξεις που οφείλονται σε ευαίσθητο σε μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκο (M'SSA).
5. Η βακτηριαιμία που οφείλεται σε ανθεκτικό στη βανκομυκίνη εντερόκοκκο (VRE) μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα απ' ό,τι η βακτηριαιμία που οφείλεται σε ευαίσθητο στη βανκομυκίνη εντερόκοκκο.

Επομένως, η αντιμετώπιση των σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram - θετικά βακτήρια γίνεται ολοένα δυσκολότερη, η δε εξάπλωση της αντοχής έχει μειώσει την αποτελεσματικότητα των συμβατικών θεραπευτικών επιλογών. Όταν προκύπτει επείγουσα κλινική ανάγκη για νέα αντιβιοτικά με κατάλληλες φαρμακοκινητικές ιδιότητες, χαμηλή τοξικότητα και υψηλή δραστικότητα έναντι των ανθεκτικών Gram - θετικών παθογόνων¹.

Νεώτερα Αντιβιοτικά με Αυξημένη Δραστικότητα Έναντι των Gram - Θετικών Κόκκων

Αν και η βανκομυκίνη εξακολουθεί να παραμένει ανθεκτική, διάφορα νέα αντιβιοτικά είναι διαθέσιμα για να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των σοβαρών Gram - θετικών λοιμώξεων. Σε αυτό το άρθρο, θα προσπαθήσουμε να καλύψουμε τους νεοεισαχθέντες αντιμικροβιακούς παράγοντες και οι οποίοι είναι οι ακόλουθοι:

1. Λινεζολίδη
2. Δαπτομυκίνη
3. Τιγεγκλυκίνη
4. Κινουπριστίνη - Δαλφοπριστίνη
5. Τελαβασίνη

1. Λινεζολίδη

Η λινεζολίδη είναι συνθετικός αντιμικροβιακός παράγοντας που ανήκει σε μία νέα τάξη των αντιβιοτικών, των οξαζολιδινόνων.

Μηχανισμός Δράσεως και Αντίσταση

Η λινεζολίδη, από απόψεως δομής διαφέρει από τους υπόλοιπους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Αντιθέτως προς τους άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν τη βακτηριακή πρωτεϊνική σύνθεση, η λινεζολίδη δρα πρωίμως στη φάση της

μεταφράσεως διά ενώσεως κατά την περιοχή του βακτηριακού 23S ριβοσωμικού RNA της 50 S υποομάδας και προλαμβάνει το σχηματισμό του λειτουργικού 70 S αρχικού συμπλέγματος, το οποίο είναι ουσιώδες συστατικό της βακτηριακής μεταφραστικής εξεργασίας. Δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντίσταση με άλλα αντιβιοτικά.

Η λινεζολίδα είναι βακτηριοστατική έναντι του εντερόκοκκου και σταφυλόκοκκου και βακτηριοκτόνος έναντι των πλείστων στελεχών του στρεπτόκοκκου¹³.

Αντιμικροβιακό Φάσμα

Η λινεζολίδα έχει εξαιρετική in vitro δραστηριότητα έναντι των κυριότερων Gram – θετικών βακτηρίων και ορισμένων Gram – αρνητικών βακτηρίων τα οποία είναι παθογόνα στον άνθρωπο. Πλέον του 90% των ακολουθών Gram – θετικών βακτηρίων αναστέλλονται σε συγκεντρώσεις των ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ της λινεζολίδης: *Stafylococcus aureus*, *Listeria monocytogene*, *Corynebacteria species* και *Bacillus species*. Περίπου 90% των Gram – θετικών βακτηρίων αναστέλλονται σε συγκεντρώσεις ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ λινεζολίδης: *Stafgylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, βήτα αιμολυτικός στρεπτόκοκκος και ομάδα χρυσίζοντος (viridans) στρεπτόκοκκου. Για τον εντερόκοκκο, συγκεντρώσεις ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ δείχνουν ευαισθησία, 4 $\mu\text{g/ml}$ δείχνουν ενδιάμεση ευαισθησία και 8 $\mu\text{g/ml}$ ή μεγαλύτερες δείχνουν αντίσταση.

Η λινεζολίδα είναι in vitro – έναντι της *Neisseriae gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* και *Haemophilus influenzae* (οριακή). Δεν είναι δραστική έναντι της ψευδομόνωσης. Δεν υπάρχει συνεργασία με τις αμινογλυκοσίδες για τα Gram – θετικά βακτήρια.

Μετα – Αντιβιοτική Επίδραση

Η λινεζολίδα έχει βραχεία μετα – αντιβιοτική επίδραση περίπου 1 ώρα. Εν τούτοις, η αναστολή της εκφράσεως του λοιμογόνου παράγοντος από τον Gram – θετικό κόκκο συνεχίζεται με την έκθεση σε υποανασταλτικές συγκεντρώσεις της λινεζολίδης¹⁴.

Φαρμακοκινητική

Η λινεζολίδα είναι 100% βιοδιαθέσιμη όταν χορηγείται είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών μετά τη χορήγηση από το στόμα. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μόνο 31% και διανέμεται ελεύθερως στους καλώς αιματωμένους ιστούς²⁵. Η λινεζολίδα διαφέρει από τη βανκομυκίνη λόγω της αυξημένης απεκκρίσεως εντός των αναπνευστικών εκκρίσεων. Επίσης αναφέρθηκε ταχεία απέκκριση εντός των οστών, λίπους και μυών, επιτυγχάνουσα επίπεδα μεγαλύτερα εκείνων των 4 $\mu\text{g/ml}$, δηλαδή άνωθεν της MIC για τους περισσότερους ευαίσθητους μικροοργανισμούς¹⁶. Η λινεζολίδα απεκκρίνεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα ούρα (35%), επιτυγχανόμενη βακτηριοκτόνου δραστηριότητας έναντι των ουροπαθογόνων, όπως ο εντερόκοκκος, περιλαμβανομένων των ανθεκτικών στελεχών στις κινολόνες¹⁶. Δεν απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της λινεζολίδης δεν επηρεάζονται σημαντικώς σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λινεζολίδης σε ειδικές κατηγορίες ασθενών έχει ως ακολούθως:

Υπερήλικες ασθενείς: Δεν υπάρχει διαφορά στη φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λινεζολίδης στα υπερήλικα άτομα σχετικά με τους νέους ενήλικες και δεν απαιτείται τροποποίησης της δοσολογίας.

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας.

Περιτοναϊκή διάλυση: Η λινεζολίδα και οι δύο μεταβολίτες της απομακρύνονται διά της διαλύσεως¹⁶. Δεν υπάρχουν πληροφορίες όσον αφορά την επίδραση της περιτοναϊκής διαλύσεως επί των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών της λινεζολίδης, αλλά πρόσφατα στοιχεία από ασθενείς στους εφαρμόστηκε αιμοδιάλυση θα πρέπει να χορηγείται συμπληρωματικώς ή μετά τη διάλυση λινεζολίδης¹⁶.

Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας.

Κλινικές Μελέτες και Χρήση

Η λινεζολίδα χρησιμοποιείται από το στόμα και/ή ενδοφλεβίως για τη θεραπεία λοιμώξεων από τον *Enterococcus faecium* ανθεκτικό στη βανκομυκίνη και για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας, νοσοκομειακής πνευμονίας και μη επιπλεγμένων ή επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και δερματικών κατασκευών προκαλούμενες από τον σταφυλόκοκκο ή στρεπτόκοκκο. Η ταυτόχρονη χορήγηση άλλου αντιβιοτικού μπορεί να ενδείκνυται στη θεραπεία ορισμένων των εν λόγω λοιμώξεων (π.χ. νοσοκομειακή πνευμονία, επιπλεγμένες δερματικές λοιμώξεις) εάν στα κατοχυρωμένα ή υποτιθέμενα παθογόνα επίσης περιλαμβάνονται Gram – αρνητικά βακτήρια.

Τα τελευταία χρόνια έχει συσσωρευθεί σημαντική εμπειρία όσον αφορά την επιτυχή θεραπεία των λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικούς Gram – θετικούς μικροοργανισμούς στους οποίους περιλαμβάνονται GRE και ασθενείς με MRSA που απέτυχαν να ανταποκριθούν ή ανέχθηκαν τη βανκομυκίνη. Η υψηλή απέκκριση της λινεζολίδης εντός των αναπνευστικών εκκρίσεων θα πρέπει να καθιστά τη λινεζολίδα πολύ αποτελεσματικό παράγοντα για τη θεραπεία της πνευμονίας προκαλούμενης από τον *S. aureus*, και *S. Pneumoniae*¹⁷. Σε μία πρόσφατη μελέτη αναδρομική ανάλυση 339 ασθενών με κατοχυρωμένη πνευμονία από MRSA, βρέθηκε ότι η λινεζολίδα ήταν ανώτερη σε αποτελεσματικότητα έναντι της βανκομυκίνης¹⁷. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί παρόμοια αποτελέσματα στη θεραπεία της βακτηριακής πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας συγκριτικά με την κεφτριαζόνη.

Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία από τις μελέτες σε πειραματόζωο η λινεζολίδα δεν έχει επιτυχή απέκκριση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), αλλά η απέκκριση της λινεζολίδης στο κεντρικό νευρικό σύστημα φαίνεται επαρκής για τη θεραπεία των ENY παρακαμπτήριων λοιμώξεων.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της λινεζολίδης είναι η κυτταροπενία, ειδικότερα η θρομβοπενία (παρατηρείται στο 2,2% των ασθενών), και η οποία μπορεί να προληφθεί ή να μετριαστεί με την ταυτόχρονη χορήγηση πυριδοξίνης (βιταμίνης Β6)¹⁸. Και οι δύο, περιφερική και οπτική νευροπάθεια έχουν αναφερθεί με παρατεταμένη χρήση μεγαλύτερης των 28 ημερών¹⁸. Γαλακτική οξέωση έχει αναφερθεί και δεν συνδυάζεται με τη διάρκεια της χρήσεως¹⁸. Μπορεί να παρατηρηθούν αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της κρεατινίνης. Έχει αναφερθεί δερματικό εξάνθημα.

Αλληλεπιδράσεις

Η λινεζολίδα είναι ασθενής, μη εκλεκτικός, αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ). Η ασθενής μπορεί να αναπτύξουν το σύνδρομο σεροτονίνης (πυρετός, αναταραχή με μεταβολές της ψυχικής καταστάσεως και τρόμος). Γι' αυτό το λόγο δε θα πρέπει η λινεζολίδα να χρησιμοποιείται ταυτοχρόνως με παράγοντες όπως είναι η τραμαδόλη, πεθιδίνη, δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη, νινλασιπράμη, σιβουταμίνη, χλωρπενιραμίνη, βρώμφετιραμίνη, σιταλοπράμη, σιταλολπράμη και παροξετίνη¹⁹.

Δόση

Η λινεζολίδα χορηγείται από του στόματος και ενδοφλεβίως. Η συνιστώμενη δόση της λινεζολίδης είναι 600mg κάθε 12 ώρες στους ενήλικες για τη θεραπεία των πλέον σοβαρών λοιμώξεων εξαιρέσει των μη επιπλεγμένων δερματικών λοιμώξεων, για τις οποίες συνιστάται η χορήγηση από το στόμα δόσεως 400mg κάθε 12 ώρες²⁰.

Πρακτικά Σημεία

1. Πλήρης κάλυψη των Gram – θετικών παθογόνων βακτηρίων συμπεριλαμβανομένων και των ανθεκτικών στις άλλες θεραπείες.
2. Πρωτότυπος μηχανισμός δράσεως καθιστά απίθανη την ανάπτυξη διασταυρούμενης αντοχής.
3. Ιδανική συνέχιση της ενδοφλέβιας θεραπείας από του στόματος χορήγηση, χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
4. Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.
5. Διαφορετικά από τη βανκομυκίνη, η λινεζολίδα δεν αυξάνει την επίπτωση του VRE και είναι διαθέσιμη από το στόμα για τις MRSA, MRSE και Enterococcus faecium λοιμώξεις.

Λινεζολίδα – Εμπορικό όνομα: Zyvoxid – Διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση και δισκία από το στόμα.

ABSTRACT

New Antimicrobial Agents in the Treatment of Resistant Gram – Positive Bacterial Infections.

KARACHALIOS NG, GRIGORIADIS GCH, KARACHALIOS GN.

Vancomycin and methicillin resistance Gram – positive cocci have emerged as an increasingly problematic cause of hospital – acquired infections. Vancomycin resistance has emerged primarily among Enterococci

but the MIC's of vancomycin are also increasing for Staphylococcus species. Resource have been committed to the development of antimicrobial agents with activity against the organisms. This review will focus on the evaluation the safety and efficacy of newer antibiotics with activity against vancomycin – resistant and methicillin – resistant Gram – positive cocci. Included in this work are the agents linezolid, daptomycin, quinupristine – dalfopristine and tigecycline. These new compounds on the horizon promise to provide important new additions to our armamentarium in the fight against resistant Gram – positive bacteria.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Menichetti F. Current and emerging serious Gram – positive infections. Clin Microbial Infect 2005; 11 (suppl 3): 22-28.
2. Baquero F. Gram – positive resistance : challenge for the development of new antibiotics. J. Antimicrob Chemother 1997; 39 (suppl A): 1-6.
3. Witte W. Antibiotic resistance in Gram – positive bacteria: epidemiological aspects. J Antimicrob Chemother 1999; 44 (Topic A): 37-46.
4. Elsayed S, Laupland KB. Emerging gram – positive bacterial infections. Clin Lab Med 2004; 24: 587-603.
5. Rupp ME, Archer GL. Coagulase – negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. Clin Infect Dis 1994; 19: 231-243.
6. Moellering RC, Jr. The growing menace of community – acquired methicillin – resistant Staphylococcus aureus. An n Intern Med 2004; 144: 368-370.
7. Appelbaum PC. MRSA – the tip of the iceberg. Clin Microbial Infect 2006; 12(suppl 2): 3-10.
8. Chang FY, Peacock J, Jr, Musher DM, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicentre study. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 333-339.
9. Kollet MH. Broad – spectrum antibacterials and treatment of serious bacterial infections: Getting in right up front. Clin Infect Dis 2008; 47 (suppl 1): ss13.
10. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 167-193.
11. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? Clin Infect Dis 2006; 42: 224-233.
12. Maschmeyer G, Noskin GA, Riband P, et al. Changing patterns of infections and antimicrobial susceptibilities – oncology 2000; (suppl 6): 9-16.
13. Swaner SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3251-3255.
14. Brickner SJ. Oxazolidinone antibacterial agents. Curr Pharm Desing 1996; 2: 175-194.
15. Stalker DJ, Jungbluth CL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. Clin Pharmacokinetic 2003; 42: 1129-1140.
16. Clement D, Markham A. Linezolid. Drugs 2000; 59: 815-827.
17. Plouffe JE. Emerging therapies for serious gram – positive bacterial infections: a focus on linezolid. Clin Infect Dis 2000; 31(suppl 4): 144-149.
18. Young LS. Hematologic effects of linezolid versus vancomycin. Clin Infect Dis 2004; 38: 1065-1066.
19. Bernard L, Stern, Lew D, Hoffmeyer P. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. Clin Infect Dis 2003; 36: 1197.
20. Graig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical application to the use of β – lactam, glycopeptides and linezolid. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 479-501.

21. Kern WV. Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft – tissue infections. *Int T. Clin Pract* 2006; 60: 370-378.
22. Cottagnend P. Daptomycin : a new treatment for insidious infections due to gram – positive infections. *Swis Med Wkly* 2008; 138: 93-99.
23. Woodford N. Novel agents for the treatment of resistant gram – positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 117-137.
24. Abbanat D, Maclelag M, Bush K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious gram – positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 379-399.
25. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 280-287.
26. Friedman I, Alter JD, Silverman JA. Genetics changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2137-2145.
27. Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteraemia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-665.
28. Marry FM, Yeh WW, Wennersten CB, et al. Emergence of a clinical daptomycin - resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 595-597.
29. Wise R, Gee T, Andrews JM, et al. Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 31-33.
30. Thorne GM, Alder J. Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic. *Clin Microbiol Newslett* 2002; 24: 33-37.
31. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin – structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673-1681. □

Medical Annals