

MO@NOSTI NA ANTIBIOTSKA TERAPIJA SO LINEZOLID

Z. Nikolova Todorova
OE KARIL,
Medicinski fakultet, Skopje

MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

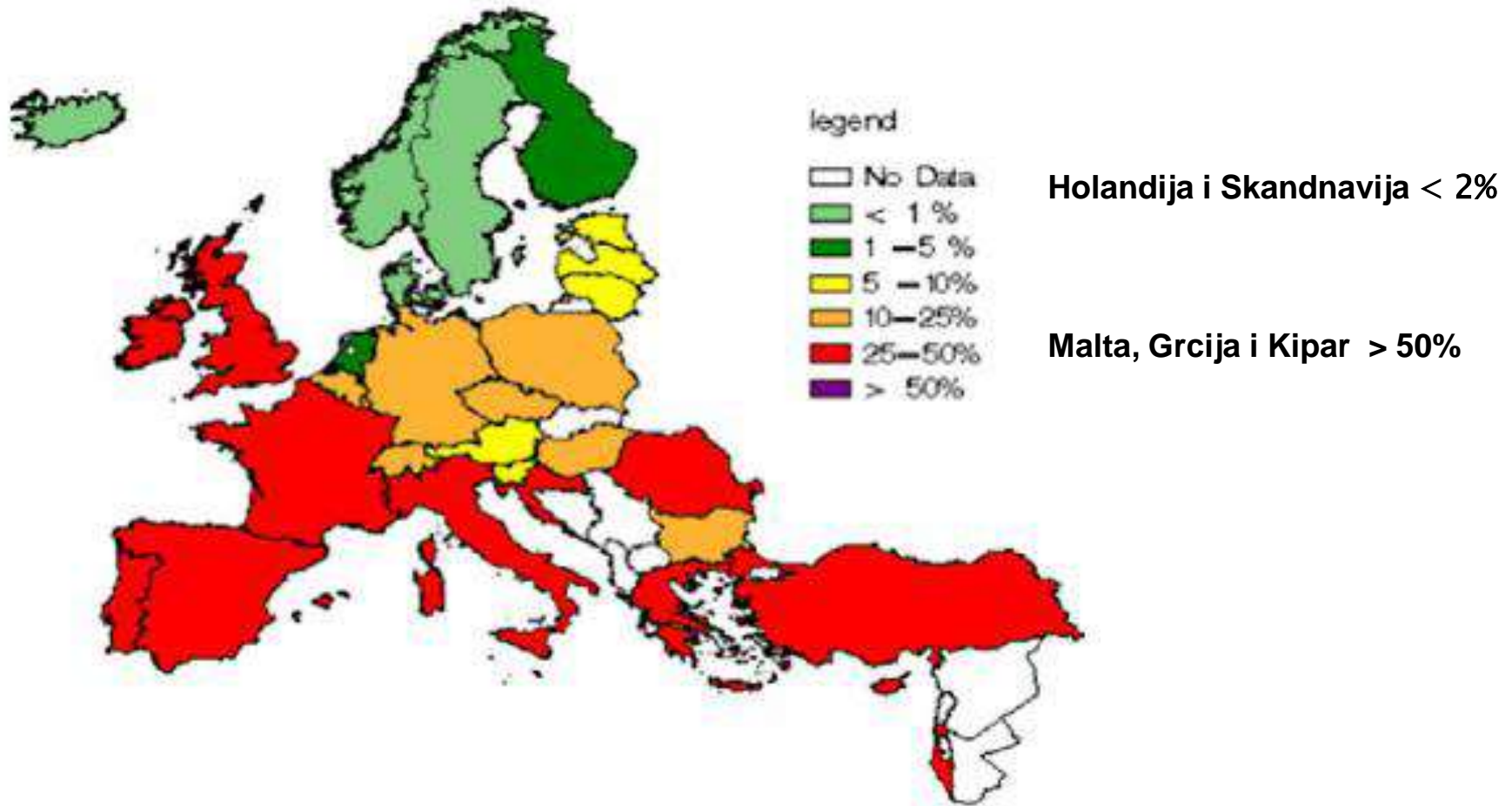
Problem i Odgovornost



- ▶ za pacientite ,
- ▶ (a za bolnicite obrska za prijavuvawe)
- ▶ 1997g. Prijaven e prv slu~aj na namalena osetlivost na vankomicin
- ▶ 2002g. Prv slu~aj na VRSA vo Mi~igen kaj pacient so dijabeti~no stopalo

2006g. Slovenija

MRSA izolirani kaj bakterijemii vo tekot 2007



Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. *Journal of Infection* 2009;59(1):S4-S16

Alarmantna sestojba za bolnice se Bakteriite, koi stanaa isključitelno rezistentni

Pričina: promenet odnos na D-Alanil:D-Alanin vo yidot na bakteriite na mestoto kade se vrzuvaat glikopeptidite, [to predizvikuva nivno zasileno razgraduvawe

MRSA >> VRSA



VRE



**MRSA (Methicillin-resistant
Staphylococcus aureus)**



**VRE (Vancomycin-resistant
Enterococcus faecium)**

GRAM POZITIVNI

KOKI

BACILI

Corynebacterium
Clostridium
Listeria
Bacillus

Katalaza pozitivni

Staphylococcus

Koagulaza+

S. Aureus

Koagulaza-

S. epidermis *S. saprophiticus*

Katalaza negativni

Streptococcus

β - Hemoliti~ki

Strept. pyogenes

Strept. agalactiae

γ -Hemoliti~ki

Enterococcus

E. faecalis

E. faecium

α -Hemoliti~ki

Strept. pneumoniae

Strept. viridans

Multi rezistentni *Enterococci* :

- ▶ *Enterococci* se normalen del na florata na digestivniot trakt i ne se problemeti~ni za zdravi lu`e
- ▶ Najopasni se:
 - ▶ *E. faecalis* – ima pomala rezistencija
 - ▶ *E. faecium* – ima pogolema rezistencija
 - ▶ Rezistentni na site Cefalosporini.
- ▶ Rezistencija na aminoglikozidi vo Evropa: od 25–50% za dvata soja
- ▶ Rezistencija na Vankomicin vo Evropa: za *E. faecalis* – 2,8% *E. faecium* – 32,1%
- ▶ Rezistencija na vankomicin vo SAD: za *E. faecalis* – 9,6 % *E. faecium* – 72,4%

*Brown DFJ et al. Non-susceptibility trends among enterococci and nonpneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. J Antimicrob Chemother 2008;62(Suppl 2):ii75–85.

*Draghi DC et al. In vitro activity of linezolid against key Gram-positive organisms isolated in the United States: results of the LEADER 2004 surveillance program. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:5024–32.

Izolati na *Enterococcus* vo 2012 vo organski sistemi

	<i>Enterococcus</i>	
	Vkupno 891	Hospitalni 301
Urina	558	135
Genitalii	99	2
Hemokultira	57	54
Likvor	5	5
Rani	172	105

Izvorni neobraboteni podatoci od
Institut za mikrobiologija

Antibiogrami za izolirani *Enterococcus* vo 2012

	Urina (553 primeroci)			Hemokultura (56 primeroci)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicill.	371	8	174	20	2	34
Amoxicl.	371	8	174	21	2	33
Vancom.	540	3	9	44		12
Gentam.	90	53	405	12	4	38

	Likvor (5 primeroci)			Rana (41 primeroci)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicill.	0	0	5	24		17
Amoxicl.	1		4	24		17
Vancom.	4		1	36		5
Gentam.	1		4	16	3	20

	Tubusi (9 primeroci)		
	S	I	R
Ampicillin	1	1	7
Amoxiclav	2	1	6
Vancomycin	9		
Gentamycin		2	7

Odgovor na savremenata nauka na sposobnosta na bakteriiite da razvivaat razli~ni (ponekoga[i fascinantni) mehanizmi na rezistencija se:

novi generaciji na antibiotici



Oksazolidini:

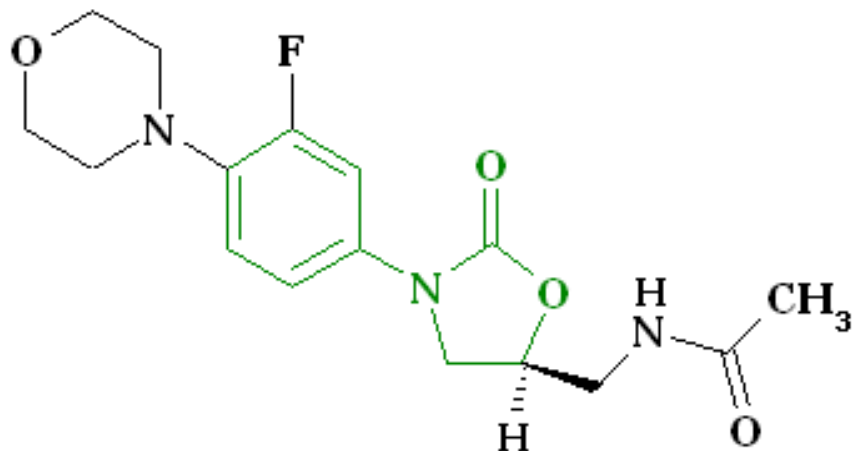
Nova Klasa Antimikrobni Agenasi

- ▶ 1987: Prvi referencii za oksazolidinski molekuli.
- ▶ 1995: 25 prezentacii, vključitelno i rezultati na prvite studii od faze I
- ▶ 2000: FDA, odobrenie za registracija na osnov na 9 studii i primena kaj pove]e od 90000 pacienti

Linezolid: prvi antibakterijski lek od novata klasa na oksazolidini

Mala molekula so sposobnost za dobra penetracija vo tkivoto na

- Belite drobni
- Ko`ata i
- Podko`noto tkivo



(S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morpholinylphenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl] acetamide

Antimikrobi: Mesto na dejstvo

Kleto~en yid

- Beta-Laktami
- Glikopeptidi

Kleto~na membrana

- Daptomycin

DNK Inhibitori

- Fluorokinoloni
- Metronidazol



Citoplazma

23 S Ribozomska RNK

- Linezolid

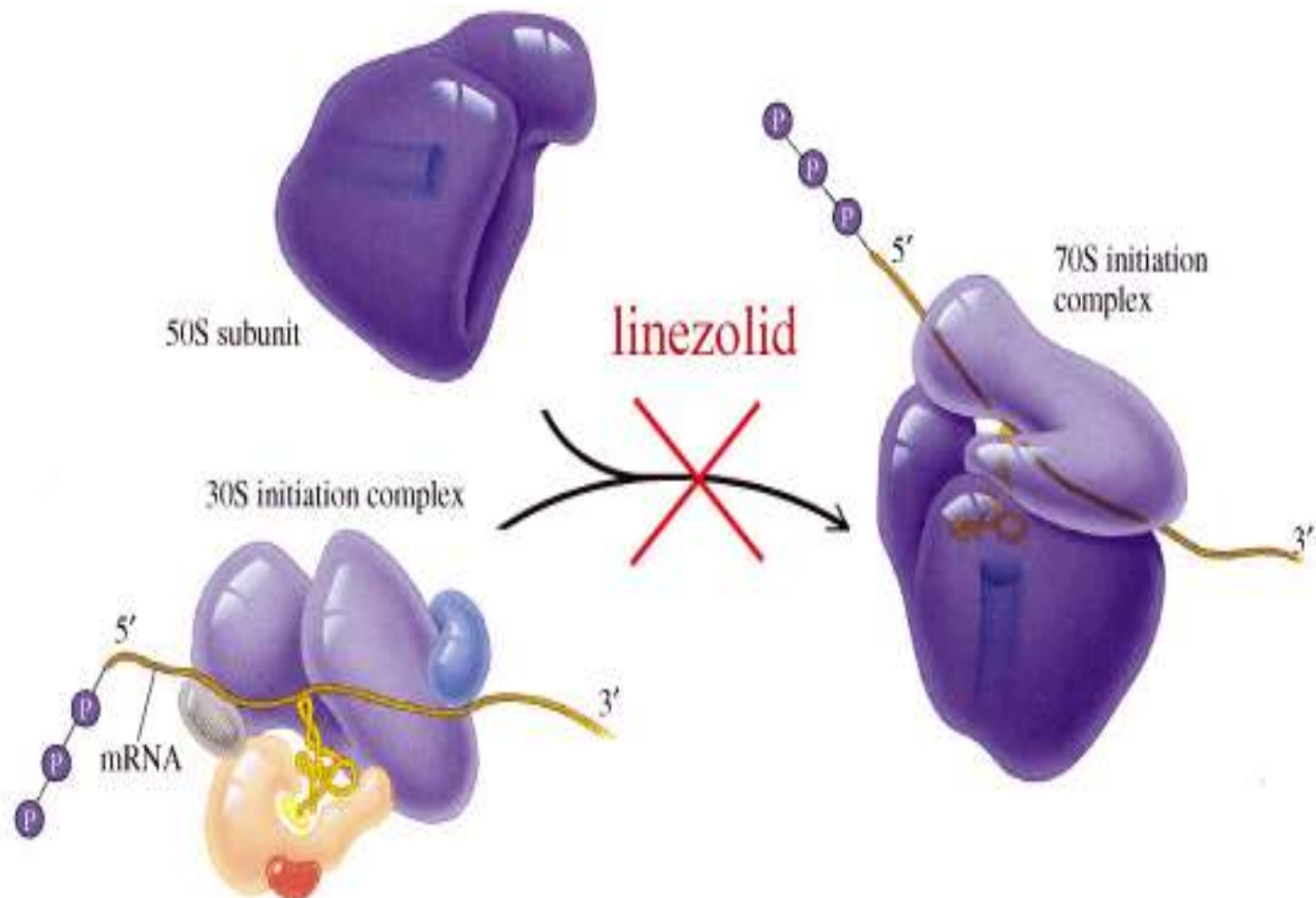
30S Ribozom

- Aminoglikozidi
- Tetraciklini

50S Ribozom

- Makrolidi/Ketolidi
- Klindamicin
- Hloramfenikol

Antibiotik so:
edinstven mehanizam na dejstvo i
edinstven spektar na dejstvo



Edinstven mehanizam na dejstvo:

ja inhibira sintezata na proteini vo bakteriite vo inicijalnata faza

- ▶ Izvonredno prodirawe vo tkivata
- ▶ Izvanredna bioraspolo`ivost
 - *Mo`no e rano preminuvawe od parenteralna na oralna terapija (poran ispis od bolnica, smaleni tro[oci za lekuvawe)*
- ▶ Nema “vkrstena rezistencija”
- ▶ {irok spektar na aktivnosti (MDR Gram-pozitivni bakterii)
- ▶ Mala sklonost kon razvoj na rezistencija (Staphylococci ≤ Enterococci)

Linezolid: osnovni farmakokinetiski parametri

Dozni oblici	I. V. Tableti, Oralna suspenzija
Oralna bioraspolo`ivost	100%
Ingestija na hrana	Bez dozno prilagoduwane
Distribucija	Brza vo dobro perfundirani tkiva
Vrzuvawe za proteini	31% nezavivсно od koncentracija
Poluvreme na eliminacija	5-7 ~asa
MIK	1-2μgr/ml


Metabolizam i eliminacija na linezolid

- ▶ Linezolid ne e, inhibitor ili induktor citohrom P450
- ▶ Polu`ivotot na linezolid e aproksimativno 6 h
- ▶ Dva primarni metaboliti
 - Oksidacioni produkti na linezolid
- ▶ Eliminacija
 - 35 % kako osnovno soedinenie preku urinata
 - 50% kako dva primarni metaboliti preku urinata
 - 10% kako dva primarni metaboliti peku fecesot
- ▶ Primarnite metaboliti se akumuliraat kaj pacientite so $CLCR < 30$ mL/min
- ▶ Linezolidot i metabolitite se dijaliziraat

Interakcii lek-lek

- **Dopamin, epinefrin i pseudoefedrin** primeneti istovremeno so linezolid mo`e da dovedat do porast na krvniot pritisok (rast na sistolniot pritisok za 32 mm Hg kaj zdravi dobrovolci), ne e zabele`ano vlijanie vrz srceviot ritam, no se prepورا~uva vnimatelno titrirawe na dozata vo kombinacija so ovie lekovi.
- **Serotoninski sindrom** ne e zabele`an kaj istovremena primena na linezolid so **fluoksetin, paroksetin i sertralin**

Interakciji lek-lek

- Ne se zabele`ani farmakokinetiski interakciji kaj pacienti na terapija so **varfarin** i **fenitoin**, bidejki ne e zabele`an metabolizam preku citohrom P450 (CYP450)
 - Linezolid e neselektiven, reverzibilen MAO inhibitor – **mo`ni interakciji so adrenergi~ni ili serotoninski agensi**
 - Da se izbegnuvaat namirnici so **tiramin**
- 

Indikacii (osetlivi soevi)

- ▶ **Voglavno za lekuvawe na gram-pozitivni infekci.**

***Staphylococci** (Staphylococcus aureus i coagulase negative staphylococci- CoNS), **Enterococci** i **Streptococci** (Vklučitelno i MDR soevi)*

- ▶ **Anaerobni bakterii**

(Clostridium soevi, Peptostreptococci soevi, Prevotella soevi, Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum i F. meningosepticum)

- ▶ Brojni drugi, klinički značajni bakterii kako što se *mycobacteria* i *Nocardia* soeve može da se osetlivi

- ▶ **Linezolid ne se preporučava za Gram negativni infekcii.**

Mestoto na linezolid:

- “Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired , Ventilator Associated , and Health Care Associated Pneumonia”- The Official Statement of the American Thoracic Society (ATS) 2004

TABLE 4. INITIAL EMPIRIC THERAPY FOR HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA, VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA, AND HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA IN PATIENTS WITH LATE-ONSET DISEASE OR RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGENS AND ALL DISEASE SEVERITY

Potential Pathogens	Combination Antibiotic Therapy*
Pathogens listed in Table 3 and MDR pathogens <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL ⁺) [†] <i>Acinetobacter</i> species [†]	Antipseudomonal cephalosporin (cefepime, ceftazidime) <i>or</i> Antipseudomonal carbapenem (imipenem or meropenem) <i>or</i> β-Lactam/β-lactamase inhibitor (piperacillin–tazobactam) <i>plus</i> Antipseudomonal fluoroquinolone [†] (ciprofloxacin or levofloxacin) <i>or</i> Aminoglycoside (amikacin, gentamicin, or tobramycin)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Legionella pneumophila</i> [†]	<i>plus</i> Linezolid or vancomycin [†]

Mestoto na linezolid:

Potencialni patogeni	Prepora~ani antibiotici
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<p>Antipseudomonasni cefalosporini (<i>cefepim, caftazisim</i>)</p> <p>Antipseudomonasni karbapenemi (<i>meropenem, imipenem</i>)</p> <p>Antipseudomonasni kinoloni (<i>ciprofloxacin, levofloxacin</i>)</p> <p>Aminoglikozidi (<i>amikacin, gentamycin, tobramycin</i>)</p>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	<p>Karbapenemi ili βlaktam/βlaktam inhibitori (<i>piperacillin-tazobaktam</i>)</p>
<i>Acinetobacter species</i>	Karbapenemi so ili bez Aminoglikozidi
<i>MRSA, Enterobacter</i> (VRE)	Vankomycin, ili Linezolid

•Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children Clin Infect Dis 2011; 52: e 18-e55

Linezolid – (klinički indikaciji)

- **Nozokomijalna pneumonija**
- **Vonbolnička pneumonija**
- **Komplicirani infekcii na koža i mekita tkiva**

**STROGO SELEKTIVEN -
RESTRIKTIVEN**

- **Samo koga e dokazana ili suspektna infekcija so gram-pozitivni bakterii**
 - ▶ **Pred ponuwanje so terapija so linezolid neohodno e da ima dokaz so antibiogram**

Linezolid ; Dozirawe i vremetraewe na terapija

Infekcija	Doza	Vremetraewe na terapijata
Nozokimijalna pneumonija	600mg X 2 dnevno	10 – 14 dena
Vonbolni~ka pneumonija	600mg X 2 dnevno	10 – 14 dena
Te[ka infekcija na mekite tkiva	600mg X 2 dnevno	10 – 14 dena

**Na~in na intrevenska primena:
vo infuzija za 30 do 120min**