



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
HELLENIC SOCIETY OF CHEMOTHERAPY

Σε συνεργασία με την

Παθολογική Κλινική του Γεν. Νοσοκομείου Δράμας



**22<sup>η</sup> ΗΜΕΡΙΔΑ**

Η ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟ ΙΑΤΡΟ

# Κινολόγες

Άγγελος Πεφάνης

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος

Παθολογική Κλινική ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

# Κινολόγες: Ομάδα Ι (1962.....)

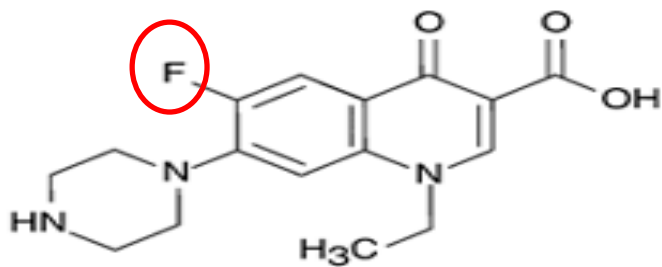
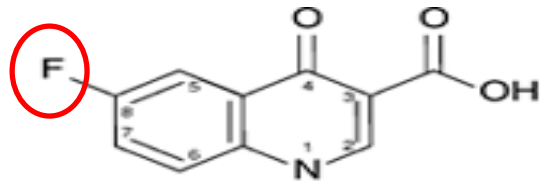
## Περιορισμένου φάσματος

- Ναλιδιξικό οξύ
- Σινοξασίνη

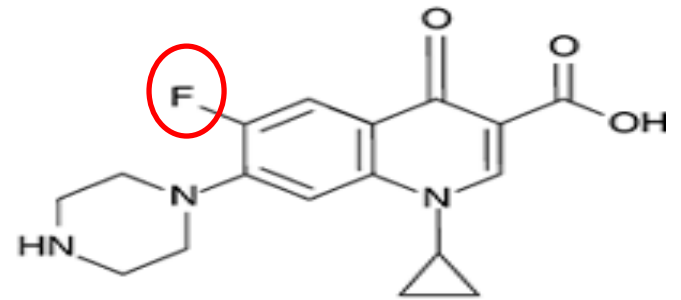
# Φθόριοκινολόνες

**Το επόμενο σημαντικό βήμα ήταν η τοποθέτηση φθορίου στη θέση 6 με αποτέλεσμα σημαντική ενίσχυση της αντιμικροβιακής δραστηκότητας**

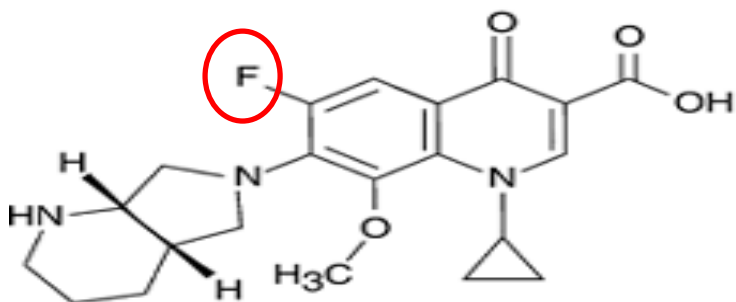
# Φθόριοκινολόνες



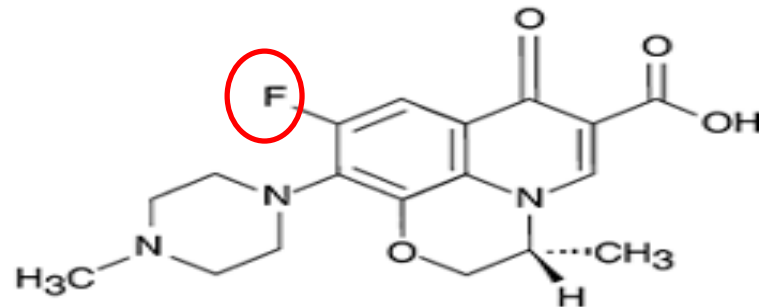
norfloxacin



ciprofloxacin



moxifloxacin



levofloxacin

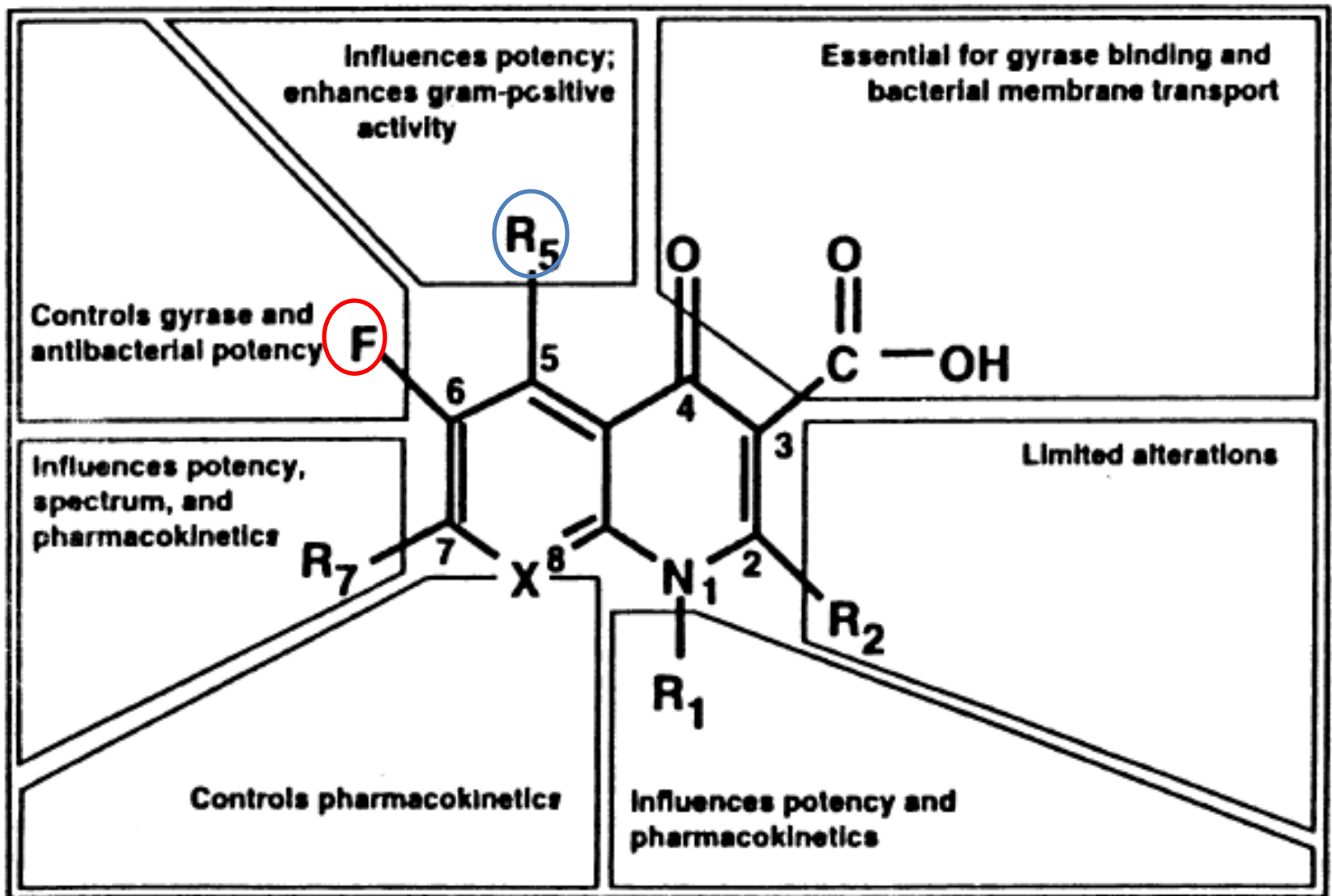


Fig. 1. Quinolone antibacterial structure-activity relationships. (From Domagala JM. Structure-activity and structure-side effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:685-806; with permission.)

# Ευρέος φάσματος φθοριοκινολόνες (1985....)

- Ενοξασίνη
- Νορφλοξασίνη
- Σιπροφλοξασίνη
- Οφλοξασίνη
- Πεφλοξασίνη
- Φλεροξασίνη

## Φθόριοκινολόνες: Ομάδα III (1996....)

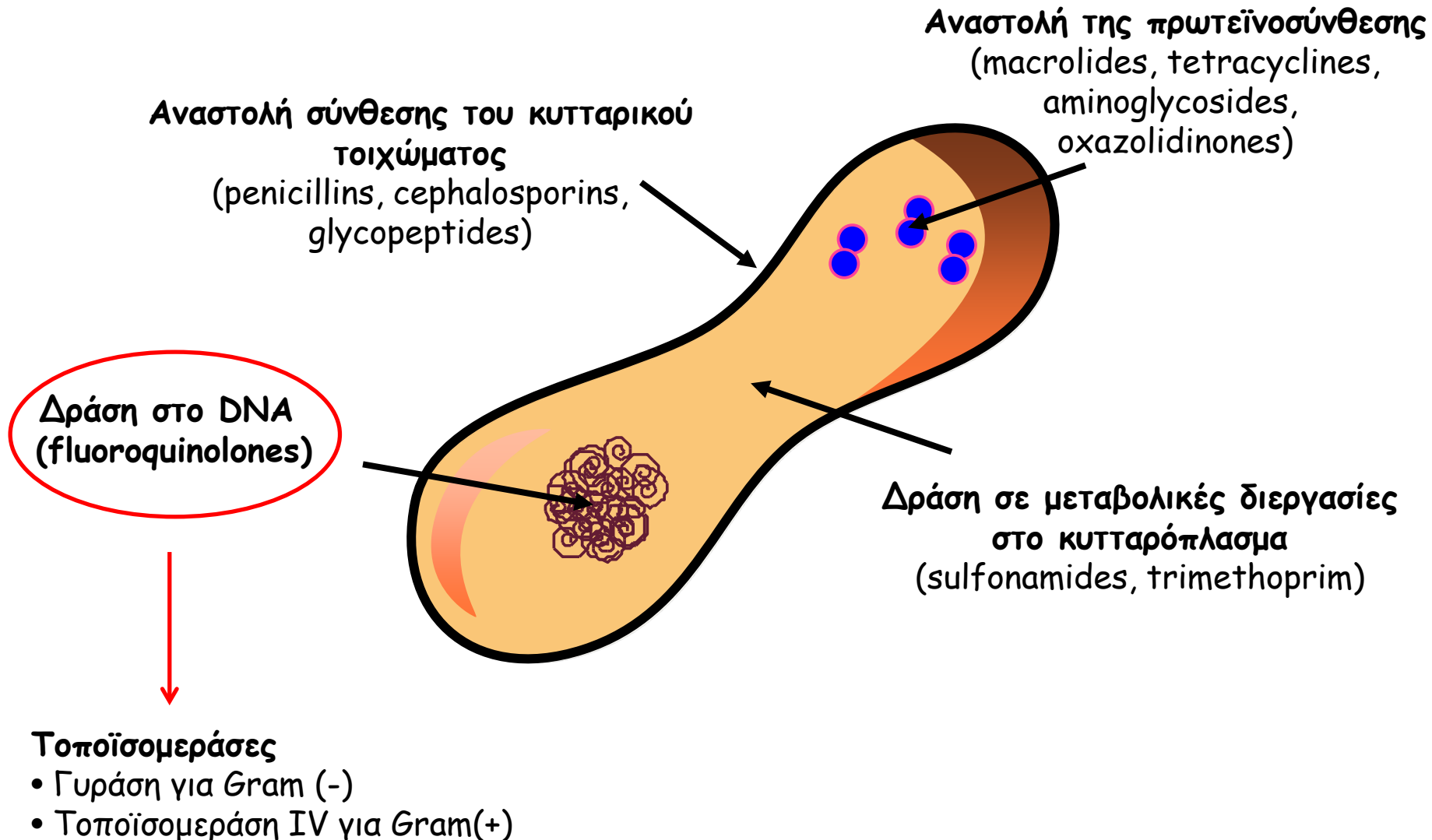
- Τροβαφλοξασίνη
- Γκρεπαφλοξασίνη
- Σπαρφλοξασίνη
- Λεβοφλοξασίνη
- Γκατιφλοξασίνη
- Κλιναφλοξασίνη
- Μοξιφλοξασίνη
- Σιταφλοξασίνη

# Φθόριοκινολόνες σε χρήση σήμερα στην Ελλάδα

- **Norfloxacin**
- **Ciprofloxacin**
- **Ofloxacin**
- **Levofloxacin**
- **Moxifloxacin**
- **Prulifloxacin**



# Θέσεις δράσης διαφόρων αντιμικροβιακών

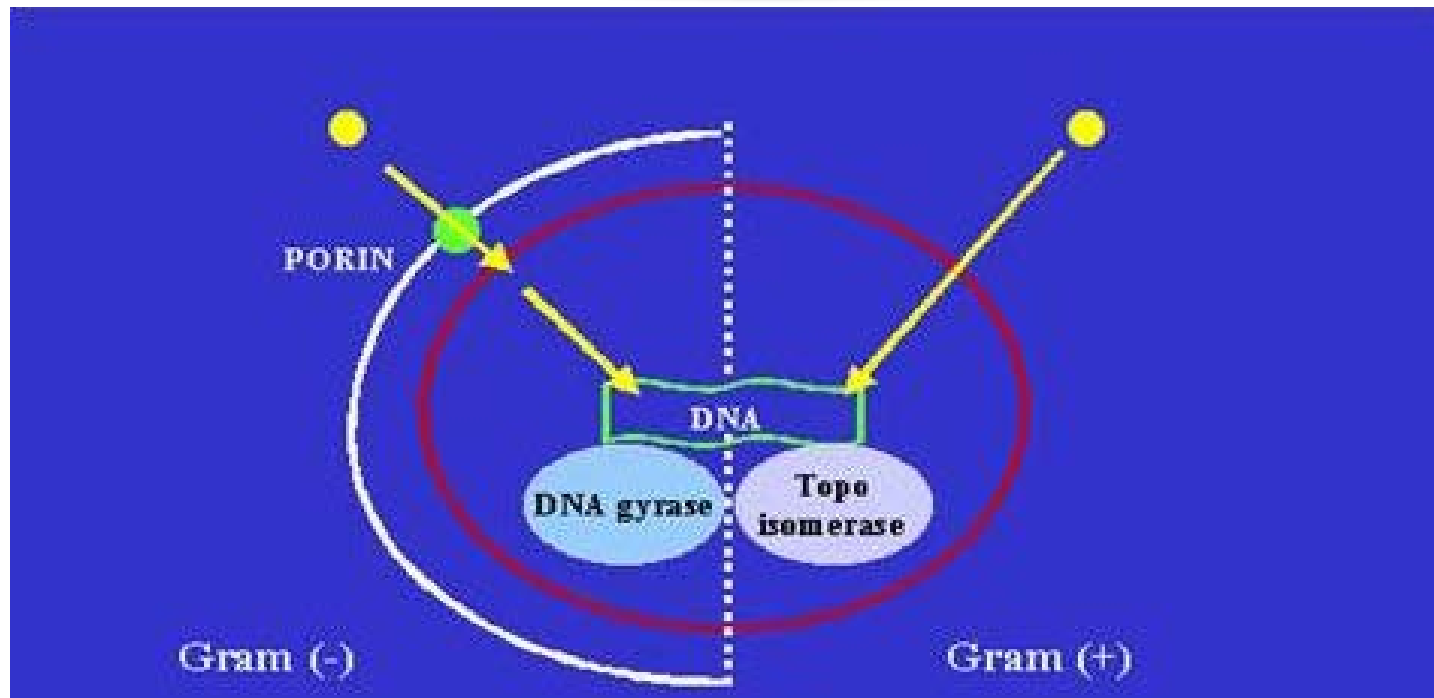


# Μηχανισμός δράσης των κινολονών

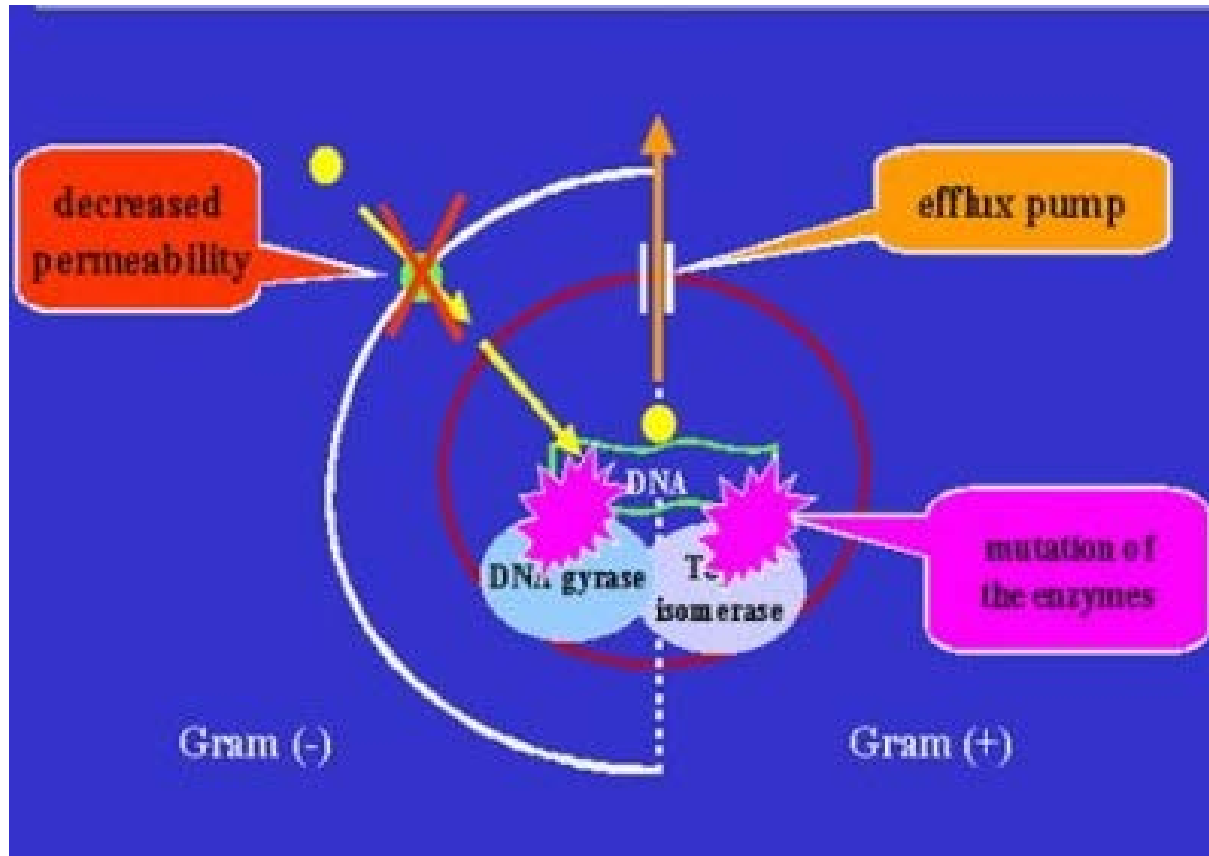
Η αναστολή της

- DNA-γυράσης (*gyrA*, *gyr B*) και της
- τοποϊσομεράσης IV (*parC*, *parE*)

οδηγεί σε αδυναμία συσπείρωσης της έλικας του DNA στο χρωμόσωμα, με αποτέλεσμα την επιμήκυνση του κυττάρου και τελικά τον θάνατό του.



# Μηχανισμοί αντοχής στις κινολόνες



A. Μειωμένη διαπερατότητα

B. Αντλίες εκροής

Γ. Μετάλλαξη στόχου δράσης κινολονών: DNA γυράση, τοποϊσομεράση IV

# 1<sup>η</sup> Άσκηση

Γυναίκα, 25 ετών, με δυσουρικά  
ενοχλήματα, χωρίς πυρετό

- γενική ούρων:  
πυουρία και νιτρώδη (+)
- καλλιέργεια ούρων:  
*Escherichia coli* >10<sup>5</sup> CFU/ml

- **Ampicillin:** A
- Amoxyclovan: E
- Cefoxitin: E
- Ceftriaxone: E
- Αμινογλυκοσίδες: E
- **Cotrimoxazole:** A
- Nitrofurantoin: E
- Pivcillinam: E
- **Nalidixic Acid:** A
- Norfloxacin: E
- Ciprofloxacin: E

# Ποια αγωγή προτείνετε;

## *E. coli*

- **Ampicillin:** A
- Amoxyclav: E
- Cefoxitin: E
- Ceftriaxone: E
- Αμινογλυκοσίδες: E
- **Cotrimoxazole:** A
- Nitrofurantoin: E
- Pivcillinam: E
- **Nalidixic Acid:** A
- Norfloxacin: E
- Ciprofloxacin: E

1. Nitrofurantoin
2. Pivcillinam
3. Norfloxacin
4. Το 1 ή το 2

# Nitrofurantoin ή Pivecillinam

- Nitrofurantoin
- Pivecillinam
- Norfloxacin

- Το 1 ή το 2

- Η χορήγηση κινολόνης ενέχει το κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής γιατί υπάρχει αντοχή στο Nalidixic Acid (αντιβιοτικό δείκτης)

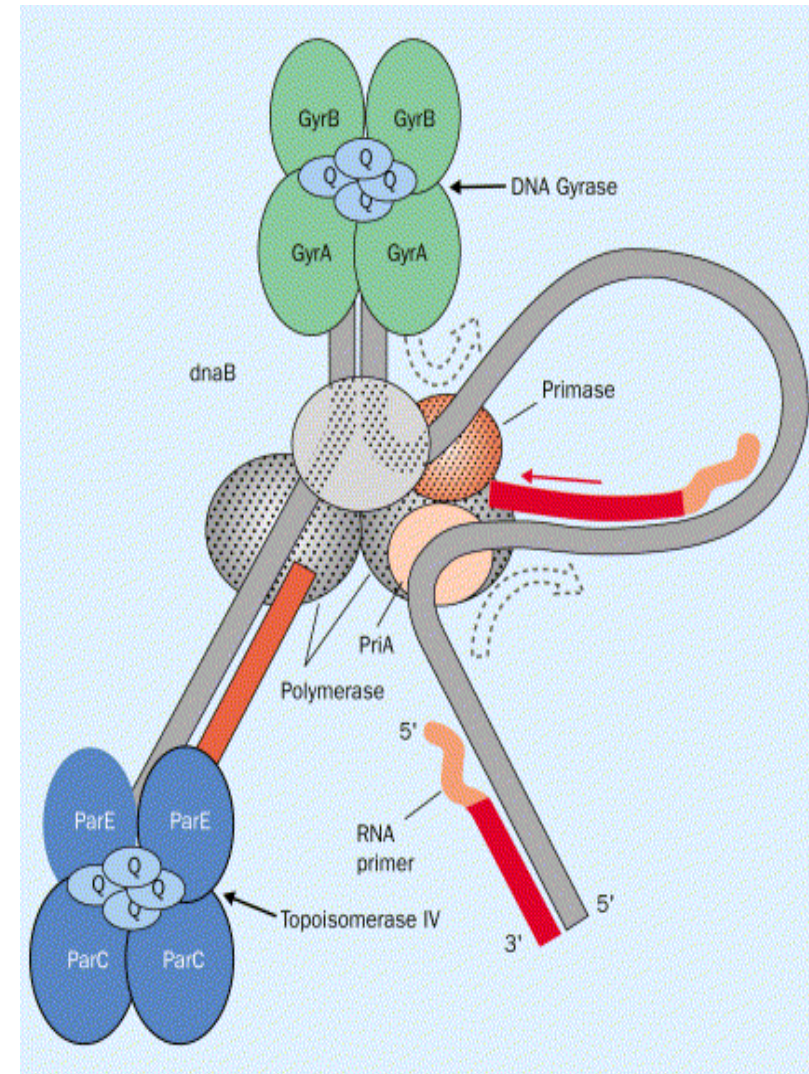
# *Escherichia coli*

- **Nalidixic Acid:** **A**
- **Norfloxacin:** **E**

Μεταλλαγές γυράσης/τοποϊσομεράσης  
(1 μεταλλαγή)

- **Nalidixic Acid:** **A**
- **Norfloxacin:** **A**

Μεταλλαγές γυράσης/τοποϊσομεράσης  
(πολλαπλές μεταλλαγές)



# Αντοχή στις φθοριοκινολόνες

- Το επίπεδο της αντοχής εξαρτάται από τον αριθμό των μεταλλαγών και το γονίδιο που επηρεάζεται.
- Μια μεταλλαγή σε ένα γονίδιο συνήθως οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία → προθάλαμο στην πλήρη αντοχή.
- Δύο ή περισσότερες μεταλλαγές σε ένα γονίδιο οδηγούν σε πλήρη αντοχή.
- Δύο ή περισσότερες μεταλλαγές σε πολλαπλά γονίδια οδηγούν σε υψηλού επιπέδου αντοχή.

Το ναλιδιξικό οξύ χρησιμοποιείται σαν δείκτης για τον έλεγχο της πρώτης μεταλλαγής

**Cip(E) + Nal(A) → “πιθανή αποτυχία θεραπείας με φθοριοκινολόνες”**



# Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αντοχής

- Πρόσφατη χρήση κινολονών
- Μακροχρόνια νοσηλεία
- Μεγάλη ηλικία
- Υποδοσολογία

# Κινολόνες

## Αντιμικροβιακό φάσμα

- Gram(-) αερόβια (*Pseudomonas*: Cipro, Pruli)
- Gram(+) αερόβια (αναπνευστικές κινολόνες)
- Αναερόβια (μοξιφλοξασίνη)
- Άτυπα
- Μυκοβακτηρίδια

# Η δράση των νεωτέρων κινολονών στα «άτυπα»

**Δραστικές έναντι “ατύπων” μικροοργανισμών:**

- *Legionella pneumophila*,
- *Mycoplasma pneumoniae*,
- *Chlamydophila spp*,
- *Mycoplasma hominis*,
- *Ureaplasma urealyticum*

## Κινολόνες: In vitro δραστηριότητα έναντι του *M. tuberculosis* (MIC<sub>90</sub>)

Σιπρο	0,5 - 4,0 mg/l
Οφλο	1,0 - 2,0mg/l
Λεβο	1,0mg/l
Μοξι	0,12 - 0,5mg/l

Η δραστηριότητα της Moxifloxacin είναι παρόμοια με αυτή της Ethambutol αλλά μικρότερη αυτής της INH

# Φαρμακοκινητική/ Φαρμακοδυναμική

PK/PD

# Φαρμακοκινητικές ιδιότητες φθοριοκινολονών

Κινολόνη	Δόση	C <sub>max</sub> μg/ml	T <sub>½</sub> (h)	Βιοδιαθεσιμότητα (%)
Νορφλοξασίνη	400 po	1.5	3.3	50
Σιπροφλοξασίνη	500 po 400 IV	2.4 4.6	4 5-6	70
Οφλοξασίνη	400 po 400 IV	4.6 5.5	4-5 6	>95
Λεβοφλοξασίνη	500 po 500 IV	5.7 6.4	6-8 6-8	99
Μοξιφλοξασίνη	400 po 400 IV	4.5 4.4	11-12 8-15	88

# Φαρμακοκινητικές ιδιότητες φθοριοκινολονών

- Πολύ καλή βιοδιαθεσιμότητα, Χαμηλή πρωτεϊνοσύνδεση
- Πολύ καλή κατανομή στους ιστούς
- Υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα \*
- ↑ Προστάτης, χοληφόρα, πνεύμονες, οστά, μακροφάγα
- ↑ Ουροποιητικό\* \*
- ↓ ΕΝΥ
- Διέρχονται ικανοποιητικά τον πλακούντα
- Συγκεντρώνονται στο γάλα θηλαζουσών γυναικών
- Η φαρμακοκινητική δεν μεταβάλλεται σε ινοκυστική νόσο

\* **ΕΞΑΙΡΕΣΗ:** νορφλοξασίνη  
\* \* **ΕΞΑΙΡΕΣΗ:** μοξιφλοξασίνη

## MIC<sub>90</sub> των κινολονών έναντι του Πνευμονιοκόκκου

Κινολόνη	MIC <sub>90</sub> (μg/ml) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Σιπροφλοξασίνη	2
Λεβοφλοξασίνη	1
Μοξιφλοξασίνη	0,12



# Φαρμακοκινητική των κινολονών στον πνεύμονα και στον ορό

Κινολόνη	Ορός (μg/ml)	Υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (μg/ml)	Κυψελιδικά μακροφάγα (μg/ml)
Σιπροφλοξασίνη	1.9 ± 0.1	3.0 ± 1.05	13.4 ± 3.5
Λεβοφλοξασίνη	4.1	10.9	27.7
Μοξιφλοξασίνη	3.2	20.7	56.7

## Προσαρμογή δοσολογίας στη νεφρική ανεπάρκεια

- **Μοξιφλοξασίνη:** καμία προσαρμογή

### Αναπροσαρμογή σε:

- **Λεβοφλοξασίνη:** 500mg/24h, αν  $Cl < 50 \text{ ml/min}$
- **Σιπροφλοξασίνη, Νορφλοξασίνη:** αν  $Cl < 30 \text{ ml/min}$

### Συνεχής αιμοδιήθηση(CVVH):

- ✓ Σιπροφλοξασίνη: 400mg/12-24h
- ✓ Λεβοφλοξασίνη: 250 mg/24h
- ✓ Μοξιφλοξασίνη: καμία αλλαγή

# Φθοριοκινολόνες – PK/PD Δοσοεξαρτώμενη δράση

Προϋποθέσεις καλύτερης δράσης και πρόληψη  
ανάπτυξης αντοχής

## ♦ AUC/MIC

Gram (-):  $\geq 125$

$\geq 250$  (πρόληψη ανάπτυξης αντοχής)

*S. pneumoniae*:  $\geq 30$  (δράση)

$\geq 50$  (πρόληψη ανάπτυξης αντοχής)

## ♦ Peak/MIC: $> 8 - 10$ (δράση)

$> 10$  (πρόληψη ανάπτυξης αντοχής)

# Ανεπιθύμητες ενέργειες κινολονών

## Cardiovascular

- Hypotension
- Torsades de pointes

## Dermatologic

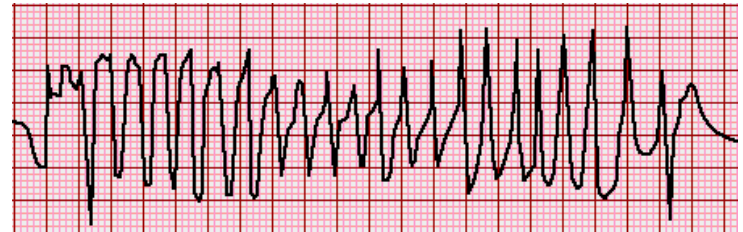
- Eruption (angioedema, pruritus, rash, urticaria)

# Παράταση του QT

- Παράταση χωρίς υποχρεωτικά υπέρβαση των φυσιολογικών ορίων
- Κυρίως η moxifloxacin αλλά όχι μόνο
- Σοβαρή αρρυθμία (**Torsades de pointes**) εξαιρετικά σπάνια.

## Προσοχή σε:

- Ηλικιωμένες γυναίκες
  - Διαταραχές K, Mg
  - Συγχορηγούμενα αντιαρρυθμικά
    - ομάδας IA: quinidine, procainamide
    - ομάδας III: **amiodarone, sotalol**
  - Άτομα με υποκείμενη καρδιοπάθεια
- Ο κίνδυνος μεγαλύτερος σε ταχεία ενδοφλέβια έγχυση



# Αλληλεπιδράσεις κινολονών με άλλα φάρμακα

## Drug-drug interactions

- Antacids (calcium carbonate, histamine-2 receptor antagonists)
- Antiarrhythmics
- Digoxin
- Ferrous sulfate
- Phenytoin
- Sucralfate
- Theophylline
- Warfarin<sup>†</sup>

## Αλληλεπιδράσεις κινολονών με άλλα φάρμακα

**Table 2. Interactions of fluoroquinolones with other drugs.**

Effect	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin
<i>Quinolones may interfere with the metabolism of the following:</i>			
<i>Increased levels of:</i>			
Theophylline	↑↑	0	0
Caffeine	↑↑	0	?
Warfarin	slight to ↑*	0	0

↑↑↑↑: > 75% change; ↑↑↑: 50 – 75% change; ↑↑: 25 – 49% change; ↑: < 25% change; 0: no significant effect was documented

\*The effect on warfarin metabolism is variable. †Absorption delayed with no effect on total bioavailability. ‡A decrease in absorption documented; however, the actual percentage decrease is not clear. Adapted from [41].

# Αλληλεπιδράσεις κινολονών με άλλα φάρμακα

**Table 2. Interactions of fluoroquinolones with other drugs.**

Effect	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin
<i>Absorption of the quinolones is affected when administered concomitantly with the following:</i>			
Aluminium- or magnesium- containing antacids	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Calcium-containing antacids	↓↓	↓	↓‡
Ferrous sulfate	↓↓↓	↓↓	↓↓↓
Sucralfate	↓↓↓↓	↓↓↓ <sup>§</sup>	↓↓↓ <sup>§</sup>

↑↑↑↑: > 75% change; ↑↑↑: 50 – 75% change; ↑↑: 25 – 49% change; ↑: < 25% change; 0: no significant effect was documented

\*The effect on warfarin metabolism is variable. ‡Absorption delayed with no effect on total bioavailability. §A decrease in absorption documented; however, the actual percentage decrease is not clear. Adapted from [41].



# Ανεπιθύμητες ενέργειες κινολονών

## Immunologic

- Anaphylactoid reaction
- Hypersensitivity reaction

## Musculoskeletal

- Arthralgias
- Myalgias
- Polyarthritis
- Tendinopathies

## Neurologic

- Confusion
- Dizziness
- Drowsiness
- Hallucinations
- Headaches
- Seizures

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

- ΚΝΣ (1-2%): **ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ**

αϋπνία, τρόμος, κεφαλαλγία, ζάλη, σύγχυση, ψύχωση, σπασμοί.  
Επιτείνονται με συγχορήγηση θεοφυλλίνης, NSAIDs.

- Άλγος και ρήξη Αχιλλείου τένοντα (πρώιμη και όψιμη)

*Προδιαθεσικοί παράγοντες:*

ΧΝΑ, κορτικοειδή, ηλικία >60 ετών

*Heidelbaugh JJ, et al. J Fam Practice 2014;62:191*

# Ανεπιθύμητες ενέργειες κινολονών

## Endocrine/Metabolic

- Glycosuria
- Hyper- and hypoglycemia

## Gastrointestinal

- Diarrhea
- Hepatotoxicity
- Nausea/Vomiting

## Hematologic

- Anemia
- Leukopenia
- Thrombocytopenia

## Ocular

- Diplopia
- Halos/hazy vision
- Photophobia
- Visual hallucinations

## Psychiatric

- Psychoses
- Suicidal ideation

## Respiratory

- Dyspnea

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Σπανίως λευκοπενία.
- Αιμόλυση σε ύπαρξη έλλειψης G-6-PD
- Σπανίως ήπια τρανσαμινασαιμία  
(δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας)

*Heidelbaugh JJ, et al. J Fam Practice 2014;62:191*



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma



28 Φεβρουαρίου 2008

## ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΡΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

*Απευθείας Επικοινωνία με τους Επαγγελματίες Υγείας αναφορικά με τη  
moxifloxacin (Avelox®/ Octegra®) και σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις και  
δερματικές αντιδράσεις φυσαλιδώδους τύπου*

Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας,

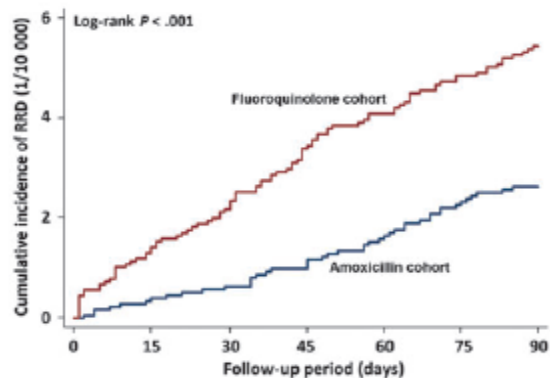
Σε συμφωνία με τις Αρχές Εγκρίσεων της Ευρώπης, συμπεριλαμβανομένου του ΕΟΦ, η Bayer θα ήθελε να σας ενημερώσει για σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας. Μία πρόσφατη αξιολόγηση ανεπιθύμητων ενεργειών που συνοδεύονται με τη χρήση της moxifloxacin οδήγησε στις παρακάτω πληροφορίες και συστάσεις:

- Η θεραπεία με τη moxifloxacin συνδέεται με έναν κίνδυνο ανάπτυξης κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, που οδηγεί, δυνητικά, σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια και κίνδυνο δυνητικά απειλητικών για τη ζωή, δερματικών αντιδράσεων φυσαλιδώδους τύπου όπως το Stevens-Johnson-Syndrome (SJS) ή η τοξική επιδερμική νεκρόλυσις (TEN).
- Λόγω περιορισμένων κλινικών δεδομένων, η moxifloxacin αντενδείκνυται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (Child Pugh C) και σε ασθενείς με επίπεδα τρανσαμινασών αυξημένα πάνω από 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου(ULN).

# Association Between Recent Use of Fluoroquinolones and Rhegmatogenous Retinal Detachment: A Population-Based Cohort Study

Shu-Chen Kuo,<sup>1,2,3,a</sup> Yung-Tai Chen,<sup>4,5,6,a</sup> Yi-Tzu Lee,<sup>1,7</sup> Nai-Wen Fan,<sup>8</sup> Shih-Jen Chen,<sup>8</sup> Szu-Yuan Li,<sup>1,4</sup> Chia-Jen Liu,<sup>9,10,11</sup> Te-Li Chen,<sup>1,3</sup> Tzeng-Ji Chen,<sup>12</sup> and Chang-Phone Fung<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Clinical Medicine, School of Medicine, National Yang-Ming University; <sup>2</sup>National Institute of Infectious Diseases and Vaccinology, National



No. of Events	0	15	30	45	60	75	90
Fluoroquinolone cohort	0	27	43	62	73	86	96
Amoxicillin cohort	0	9	13	22	30	41	46

**Figure 2.** Cumulative incidence of rhegmatogenous retinal detachment (RRD) among patients who were prescribed with oral fluoroquinolones or amoxicillin during 90-day follow-up.

- 178.179 pts on FQ vs same on Amoxicillin
  - Ρηγματογενή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (RRD) παρουσίασαν:
    - FQ: n = 96 (0.054%) vs
    - AMOX: n = 46 (0.026%)
- HR 2.07 (1.45 - 2.96)**
- Hazard Ratio:  
Cip (3.2) > Levo (2.4) > Moxi (2.0) > Oflo (1.1)

**Η επιπλοκή της ρηγματογενούς αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς έγινε 35 ημέρες μετά τη λήψη των κινολονών (14-57)**

# Fluoroquinolones and retinal detachment

- We found an increased risk of retinal detachment in the first 1–30 days following the initiation of fluoroquinolone therapy (**IRR 1.85**; 95% CI 1.71–1.95), which rose for the 31–60 days period (**IRR 2.05**; 95% CI 1.43–2.95) but remained constant after more than 60 days (**IRR 1.25**; 95% CI 0.75–2.10).
- However, the elevated risk was also found in the 1–30 day period prior to the initiation of fluoroquinolone therapy (**IRR 1.58**; 95% CI 1.49–1.68) and also 31–60 days before medication use (**IRR 1.11**; 95% CI 1.03–1.19).
- The risk profile before and after fluoroquinolone use means that **the association between fluoroquinolone use and retinal detachment might not be a causal relationship.**

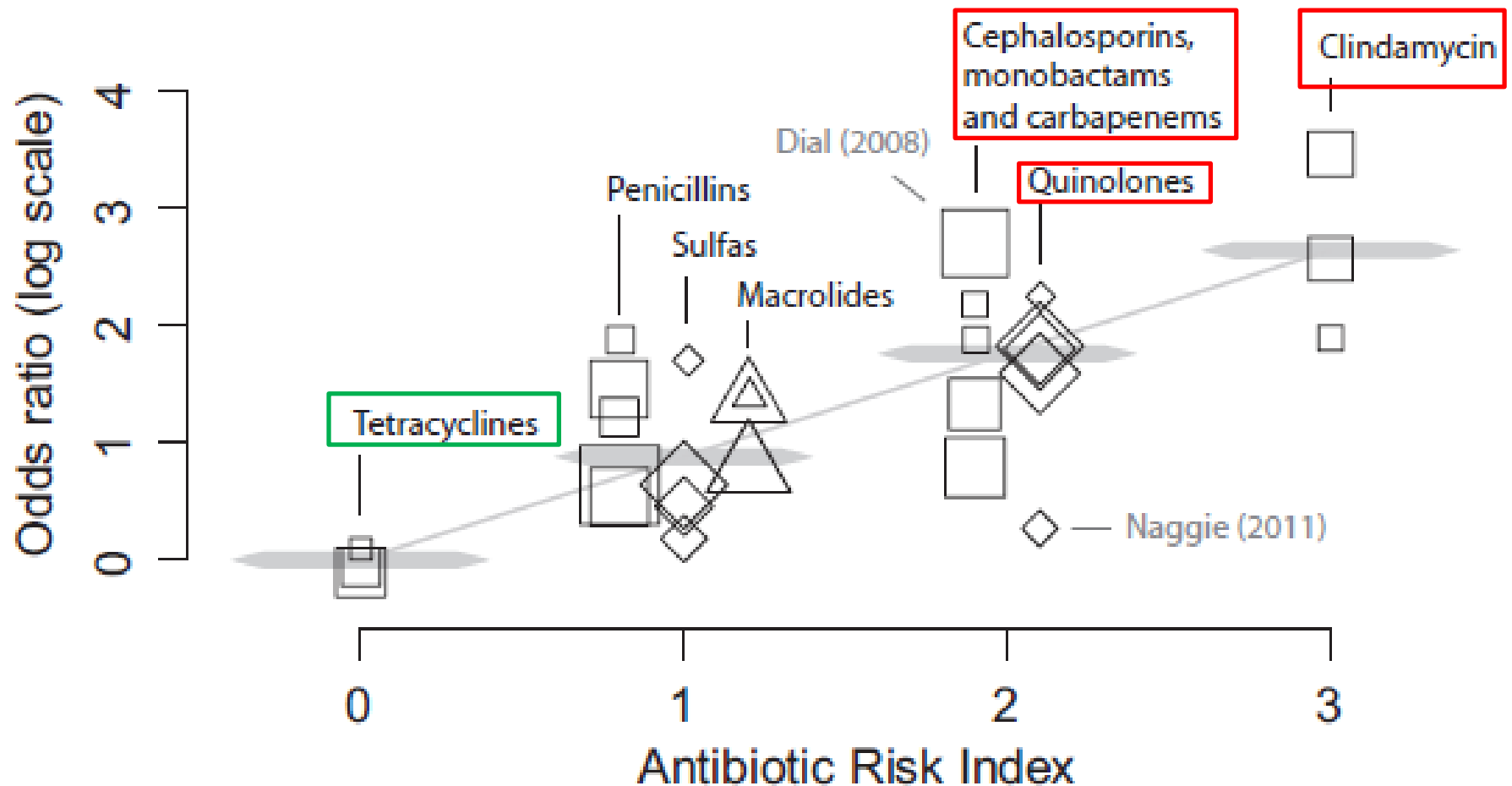
# *Clostridium difficile* and FQ

- Η προηγούμενη χρήση κινολονών είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας από στέλεχος 027 *Clostridium difficile* ( $p = 0,001$ ).
- Χαμηλότερα ποσοστά ίασης στους ασθενείς με στέλεχος 027.
- Αποδιδόμενη θνητότητα: 24% !!

**Η διάρροια μπορεί να εμφανιστεί έως και 20 - 30 ημέρες ΜΕΤΑ τη διακοπή του αντιβιοτικού**



# Αντιμικροβιακά που συνδέονται με πρόκληση CDI στη κοινότητα (μετανάλυση)



# Κινολόνες

- **Όχι στην εγκυμοσύνη – θηλασμό**

*The use of quinolones during the first trimester of pregnancy **does not** appear to represent an increased risk for major malformations recognized after birth, stillbirths, preterm births or low birth weight.*

*Bar-Oz B, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;143:75-8.*

- **Όχι σε παιδιά – εφήβους**

*Επιτρέπεται η χορήγηση τους σε παιδιά επί απολύτου ενδείξεως (π.χ. κυστική ίνωση)*

# Κινολόγες – Χρήση στην κλινική πράξη

## Θεραπεία λοιμώξεων

- Λοιμώξεις Ουροποιητικού (ανώτερου και κατώτερου)
- Λοιμώξεις Αναπνευστικού (ανώτερου και κατώτερου)
- Λοιμώξεις Γαστρεντερικού
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Λοιμώξεις οστών και μαλακών μορίων
- Ειδικές λοιμώξεις κ.α.

# Λοιμώδεις παροξύνσεις της ΧΑΠ

- Εάν αποτύχει το αρχικό σχήμα, *ή*
- Αν υπάρχει έστω και ένας παράγοντας κινδύνου για εμπλοκή ανθεκτικών παθογόνων.

# Εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα (CAP)

Λεβο, μοξιφλοξασίνη ως **ΕΝΑΛΑΚΤΙΚΑ** φάρμακα:

**Πότε;**

- Επί αλλεργίας στις β-λακτάμες
- Προηγούμενη χορήγηση άλλων αντιβιοτικών
- Επιδημιολογικά δεδομένα με υψηλή αντοχή στις β-λακτάμες

Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την εμπειρική  
θεραπεία πνευμονίας της κοινότητας

# Όχι μονοθεραπεία με κινολόνες σε σοβαρή CAP με:

- Σηπτική καταπληξία
- Βακτηριαμική πνευμονιοκοκκική πνευμονία
- Ανάγκη διασωλήνωσης

*Rello J. Annals of Intensive Care 2011;1:48*

«The pathogen spectrum covered by fluoroquinolones is considered unnecessarily broad in low-risk pneumonia»

*Thiem U et al, Drugs Aging 2011*

# Κινολόνες ως προφύλαξη από:

- Άνθρακα
- Μηνιγτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα
- Λοιμώξεις σε περίοδο ουδετεροπενίας
- Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα
- Βακτηριαμία σε κίρσοραγία

# Λοίμωξη από *Helicobacter pylori*

**American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection.**

- **Omeprazole (20 mg bid) +**
- **Levofloxacin (500 mg bid) +**
- **Amoxicillin (1 g bid), for 10 days**

**is more effective and better tolerated than bismuth quadruple therapy BQT.**



# Κινολόγες

**Κλινικές περιπτώσεις**

# Κλινική περίπτωση 1<sup>η</sup>

- Ασθενής 24 ετών
- Στις 10-3-2014 εμφανίζει θ: 37,5°C και δυσκαταποσία.
- Στη φυσική εξέταση τα παρίσθμια είναι εξέρυθρα.
- Την επομένη, προστίθενται: ρινικός κατάρρους, βήχας, και αίσθημα βάρους στο πρόσωπο.
- Την 4η ημέρα ο ασθενής δεν έχει πυρετό αλλά, εμφανίζει ελαφρά κεφαλαλγία και πυώδεις ρινικές εκκρίσεις.
- Δεν χορηγείται αντιβιοτικό παρά μόνο παρακεταμόλη

**Έκανε σωστά ο γιατρός που δεν χορήγησε  
αντιβιοτικό;**

- 1. Ναι**
- 2. Όχι**
- 3. Εξαρτάται και από άλλους παράγοντες**

# Κλινική περίπτωση 1<sup>η</sup> (συνέχεια)

- Την 9<sup>η</sup> ημέρα τα συμπτώματα επιμένουν.

# Τι θα χορηγούσατε κατά προτίμηση;

1. Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό
2. Κεφαλοσπορίνη β-γενεάς
3. Μακρολίδη
4. Αναπνευστική κινολόνη
5. Κανένα αντιβιοτικό

**IDSA Clinical Practice Guideline for  
Acute Bacterial Rhinosinusitis (ABRS)  
in Children and Adults**

***Chow AW, et al.***

***Clin Infect Dis 2012;54(8):e72–112***

# Αρχική εμπειρική θεραπεία σε οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα

	<b>First-line (Daily Dose)</b>
<b>Children</b>	<b>Amoxicillin-clavulanate 45 mg/kg/day, PO, bid</b>
<b>Adults</b>	<b>Amoxicillin-clavulanate 500 mg/125 mg, PO, tid, <i>or</i> 875 mg/125 mg, PO, bid</b>

# Respiratory Fluoroquinolone vs a b-lactam

A **b-lactam** agent (amoxicillin/clavulanate) rather than a respiratory fluoroquinolone is recommended for initial empiric antimicrobial therapy of ABRS

**weak, moderate**



# Κλινική περίπτωση 1<sup>η</sup> (συνέχεια)

- Ο ασθενής ανταποκρίνεται στη 10ήμερη θεραπεία με αντιβιοτικό.
- Ένα περίπου μήνα μετά παρουσιάζει υποτροπή των συμπτωμάτων.
- Τι αγωγή θα χορηγήσετε;

# Τι αγωγή θα χορηγήσετε;

1. Αναπνευστική κινολόνη
2. Συνδυασμό β-λακτάμης με κλινδαμυκίνη
3. Κανένα από τα ανωτέρω
4. Το 1 ή το 2

# Θεραπεία Ρινοκολπίτιδας

- Αποτυχία θεραπείας ή υποτροπή της νόσου
- Ιστορικό λήψης αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο
- Τοπική αντοχή πνευμονιοκόκκου >30%
- ✓ Αναπνευστική κινολόνη  
(λέβοφλοξασίνη, μόξιφλοξασίνη)
- ✓ Συνδυασμοί β-λακταμών με κλινδαμυκίνη
- ✓ Κεφτριαξόνη

## Second line antimicrobial regimens for ABR in adults

Risk for antibiotic resistance or failed initial therapy

- Amoxicillin-clavulanate (2000 mg/125 mg PO bid)

- Levofloxacin (500 mg PO qd)

- Moxifloxacin (400 mg PO qd)

Severe infection requiring hospitalization

- Ampicillin-sulbactam (1.5–3 g IV every 6 h)

- Levofloxacin (500 mg PO or IV qd)

- Moxifloxacin (400 mg PO or IV qd)

- Ceftriaxone (1–2 g IV every 12–24 h)

- Cefotaxime (2 g IV every 4–6 h)

# Κλινική περίπτωση 2<sup>η</sup>

- Άνδρας 60 ετών, καπνιστής 35ρ/γ
- Ιστορικό ΧΑΠ (σε σταθερή κατάσταση:  $FEV_1 = 45\%$ ) με βρογχεκτασίες
- Νοσηλεία λόγω έξαρσης ΧΑΠ προ διμήνου
- Από 2μέρου έχει δύσπνοια και πυώδη πτύελα
- $\Theta = 37,3^\circ \text{C}$
- Διάχυτοι μουσικοί ρόγχοι άμφω

# 1ο ερώτημα

**Χρειάζεται θεραπεία με αντιβιοτικά;**

# Χρειάζεται θεραπεία με αντιβιοτικά;

1. **Ναι**
2. **Όχι**
3. **Χρειάζομαι περισσότερα δεδομένα**

# Έχει λοιμώδη παρόξυνση της ΧΑΠ;

- Άνδρας 60 ετών, καπνιστής 35ρ/γ
- Ιστορικό ΧΑΠ (σε σταθερή κατάσταση:  $FEV_1 = 45\%$ ) με βρογχεκτασίες
- Νοσηλεία λόγω έξαρσης ΧΑΠ προ διμήνου
- Από 2μέρου έχει **δύσπνοια και πυώδη πτύελα**
- $\Theta = 37,3$
- Διάχυτοι μουσικοί ρόγχοι άμφω



## 2<sup>ο</sup> ερώτημα

**Έχει απλή ή επιπλεγμένη έξαρση;**

# Επιπλεγμένη έξαρση

Ασθενής που έχει  $\geq 1$  από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου για πτωχή πρόγνωση

## Αναζήτηση Παραγόντων κινδύνου

- **FEV<sub>1</sub> <50% (στη σταθερή κατάσταση)**
- **$\geq 4$  εξάρσεις το χρόνο**
- Καρδιοπάθεια
- Οξυγόνοθεραπεία κατ' οίκον
- Χρόνια ΡΟ λήψη κορτικοειδών
- **Χρήση αντιβιοτικών το προηγούμενο τρίμηνο**

# Τι αγωγή θα χορηγήσετε;

1. Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό
2. Λεβοφλοξασίνη
3. Μοξιφλοξασίνη
4. Προυλιφλοξασίνη
5. Σιπροφλοξασίνη

## Συνιστώμενη αγωγή σε επιπλεγμένη έξαρση

- **Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό:**

875/125 mg x 2 ή 500/125 mg x 3

- **Αμπικιλίνη/Σουλμπακτάμη:** 750 mg x 2

- **Μοξιφλοξασίνη:** 400 mg x 1

- **Λεβοφλοξασίνη:** 500 mg x 1

- **Σιπροφλοξασίνη:** 500 mg x 2

(μόνο για τους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για *Pseudomonas aeruginosa*. Πρέπει να ληφθούν καλλιέργειες)

## Παράγοντες κινδύνου για *P. aeruginosa* και άλλα *Enterobacteriaceae*

- $FEV_1 < 35\%$  του προβλεπομένου
- **Βρογχεκτασίες**
- Ανάγκη νοσηλείας (ιδιαίτερα σε ΜΕΘ)
- **Πρόσφατη νοσηλεία**
- Πρόσφατη λήψη πολλών αντιβιοτικών

## Κλινική περίπτωση 3<sup>η</sup>

Ασθενής ηλικίας 70 ετών με ατομικό αναμνηστικό υπέρτασης και ΣΔ2, προσέρχεται λόγω:

- πυρετού 38,5°C από 24ώρου
- βήχα και
- πλευριτικού τύπου άλγους αριστερά

# Κλινική περίπτωση 3<sup>η</sup> (συνέχεια)

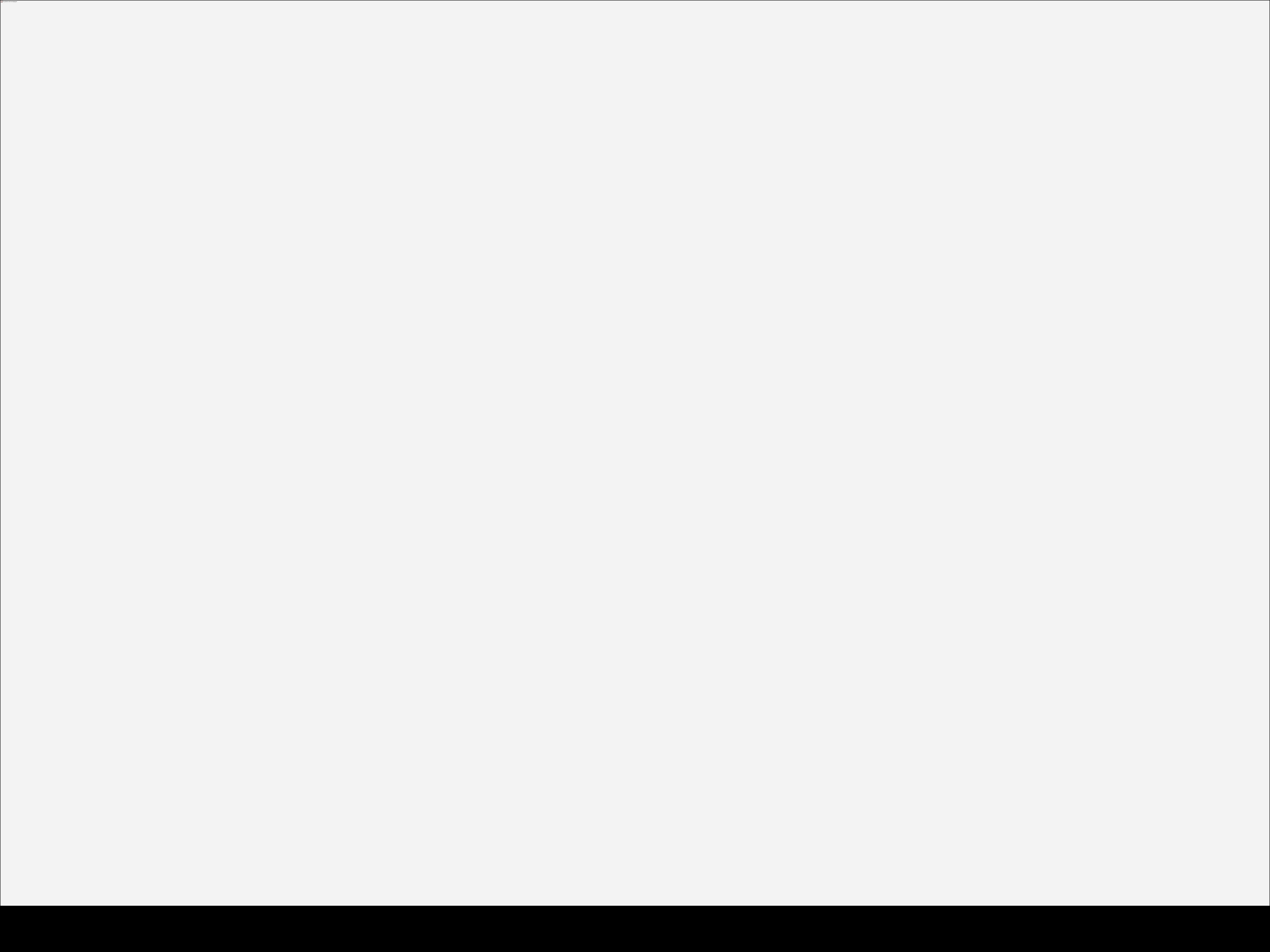
## Κλινική εξέταση:

- Καλό επίπεδο συνείδησης
- Μη μουσικοί ρόγχοι στην αριστερή βάση
- ΑΠ: 100/60
- Σφύξεις: 100/λεπτό
- Αναπνοές: 36/λεπτό

# Κλινική περίπτωση 3<sup>η</sup> (συνέχεια)

- **Ht: 38%,**
- **WBC: 13.000 (85% ουδετερόφιλα)**
- **PLT: 100.000**
- **Ουρία: 60mg/dl, Cr: 1,4 mg/dl**
- **Αέρια αίματος: pH: 7.46, PO<sub>2</sub>: 60, PCO<sub>2</sub>: 30**
- **A/α θώρακος: πύκνωση στην αρ. βάση**





# Κύριο ερώτημα

**Χρήζει εισαγωγής στο νοσοκομείο;**

Αλγόριθμος  
αξιολόγησης  
της βαρύτητας  
της πνευμονίας  
από τη  
κοινότητα

Σοβαρή κλινική εικόνα (αιμοδυναμική αστάθεια που απαιτεί ινότροπα),  
κακό προσδόκιμο επιβίωσης ή υποψία «δύσκολου» παθογόνου;

Ναι

Όχι

Εισαγωγή στο  
νοσοκομείο

Υπάρχουν προβληματισμοί όπως: αδυναμία  
κατάποσης, διανοητική στέρηση, ψυχική νόσος,  
χρήση ουσιών, έλλειψη υποστηρικτικού  
περιβάλλοντος, πτωχή πρόσβαση σε δομές υγείας,  
έλλειψη κατοικίας ή ανασφάλιστος ή σημαντικές  
συννοσηρότητες (κακοήθεια, χημειοθεραπεία,  
χρόνια νεφρική, καρδιακή, ηπατική νόσος κλπ)

Ναι

Όχι

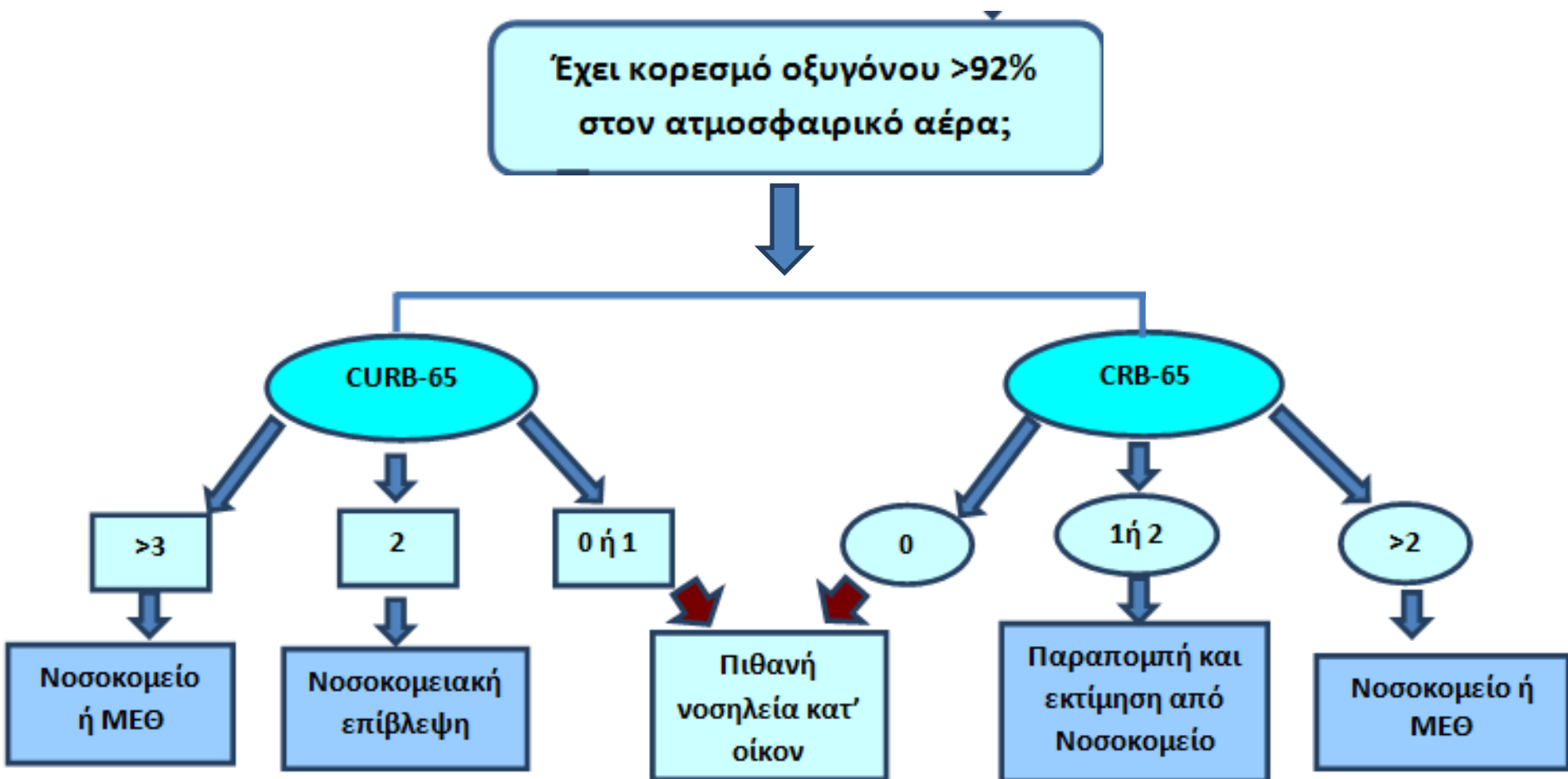
Έχει κορεσμό οξυγόνου <92%  
στον ατμοσφαιρικό αέρα;

Ναι

Όχι



# Αλγόριθμος αξιολόγησης της βαρύτητας της πνευμονίας από τη κοινότητα



# Εκτίμηση της βαρύτητας της CAP

## Κλίμακα εκτίμησης της βαρύτητα της πνευμονίας CURB-65

**C: Confusion:** Σύγχυση ή αλλαγή επιπέδου συνείδησης

**U: Urea** >40mg/dl

**R: Respiratory rate:** Ρυθμός αναπνοής  $\geq 30$ /λεπτό

**B: Blood pressure:** ΣΑΠ <90mmHg ή ΣΔΠ  $\leq 60$ mmHg

**65:** Ηλικία  $\geq 65$  ετών

# Εισάγεται στο Νοσοκομείο Ποίο αντιβιοτικό θα επιλέγατε;

1. Μακρολίδη
2. Κεφτριαξόνη
3. Αναπνευστική κινολόνη
4. Κεφτριαξόνη και μακρολίδη
5. Αμοξικιλίνη και μακρολίδη
6. Ένα εκ των: 3, 4, 5

# Νοσηλευόμενος, εκτός ΜΕΘ

1. **Αναπνευστική κινολόνη** (strong recommendation - level I)
2. **β-λακτάμη + μακρολίδη** (strong recommendation - level I)

## Προτεινόμενα β-λακταμικά αντιβιοτικά

- Cefotaxime
- Ceftriaxone
- Ampicillin
- Ertapenem (για επιλεγμένους ασθενείς)

## Για αλλεργικούς στη πενικιλίνη ασθενείς

- Αναπνευστική κινολόνη

# Συμπεράσματα

**Η χορήγηση αναπνευστικών FQ  
δικαιολογείται στις παρακάτω  
περιπτώσεις:**



# Οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα

- Ιστορικό πρόσφατης (το τελευταίο τρίμηνο) χρήσης αντιμικροβιακών, ιδιαίτερα αν υπάρχει ιστορικό υποτροπιαζουσών ρινοκολπιτίδων.
- **Δεν ενδείκνυνται ως θεραπεία πρώτης επιλογής σε οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα.**

# Λοιμώδεις παροξύνσεις της ΧΑΠ

- Εάν αποτύχει το αρχικό σχήμα, *ή*
- Αν υπάρχει έστω και ένας παράγοντας κινδύνου για εμπλοκή ανθεκτικών παθογόνων.

# Πνευμονία από τη κοινότητα

## Σε εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση, εάν:

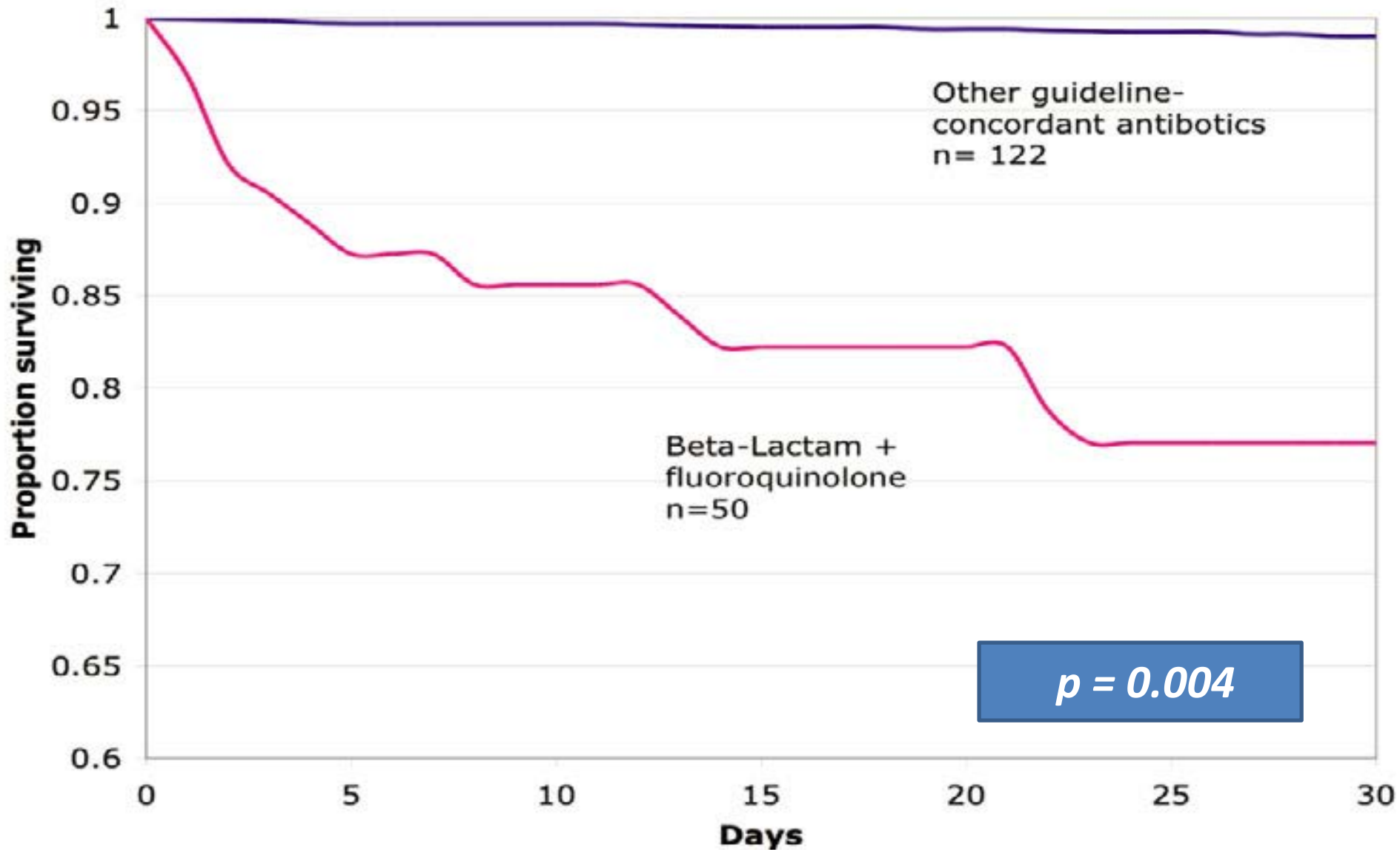
- έχει προηγηθεί χρήση αντιμικροβιακών το τελευταίο τρίμηνο,
- ή*
- υπάρχει συννοσηρότητα

# Πνευμονία από τη κοινότητα

## Σε ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση,

- Σε μέτριας βαρύτητας CAP
- Σε σοβαρή CAP,  
σε συνδυασμό με κεφαλοσπορίνες γ-γενεάς  
(αν και αυτός ο συνδυασμός φαίνεται να συνδέεται  
με αυξημένη θνητότητα, σε σχέση με τους  
συνδυασμούς κεφαλοσπορινών με μακρολίδες).

# Mortensen EM. Critical Care 2006, 10:R8



## CAP Rx: $\beta$ -lactam plus macrolide (BL + M) compared to a fluoroquinolone $\pm$ $\beta$ -lactam (FQ $\pm$ BL)

- Prospective observational cohort of patients with CAP, with known microbial cause, admitted to Hospital Clinic of Barcelona between 1996 to 2016.
- Of 1,715(29%) patients with known aetiology, a total of 932 patients (54%) received BL + M.

## **CAP Rx: $\beta$ -lactam plus macrolide (BL + M) compared to a fluoroquinolone $\pm$ $\beta$ -lactam (FQ $\pm$ BL)**

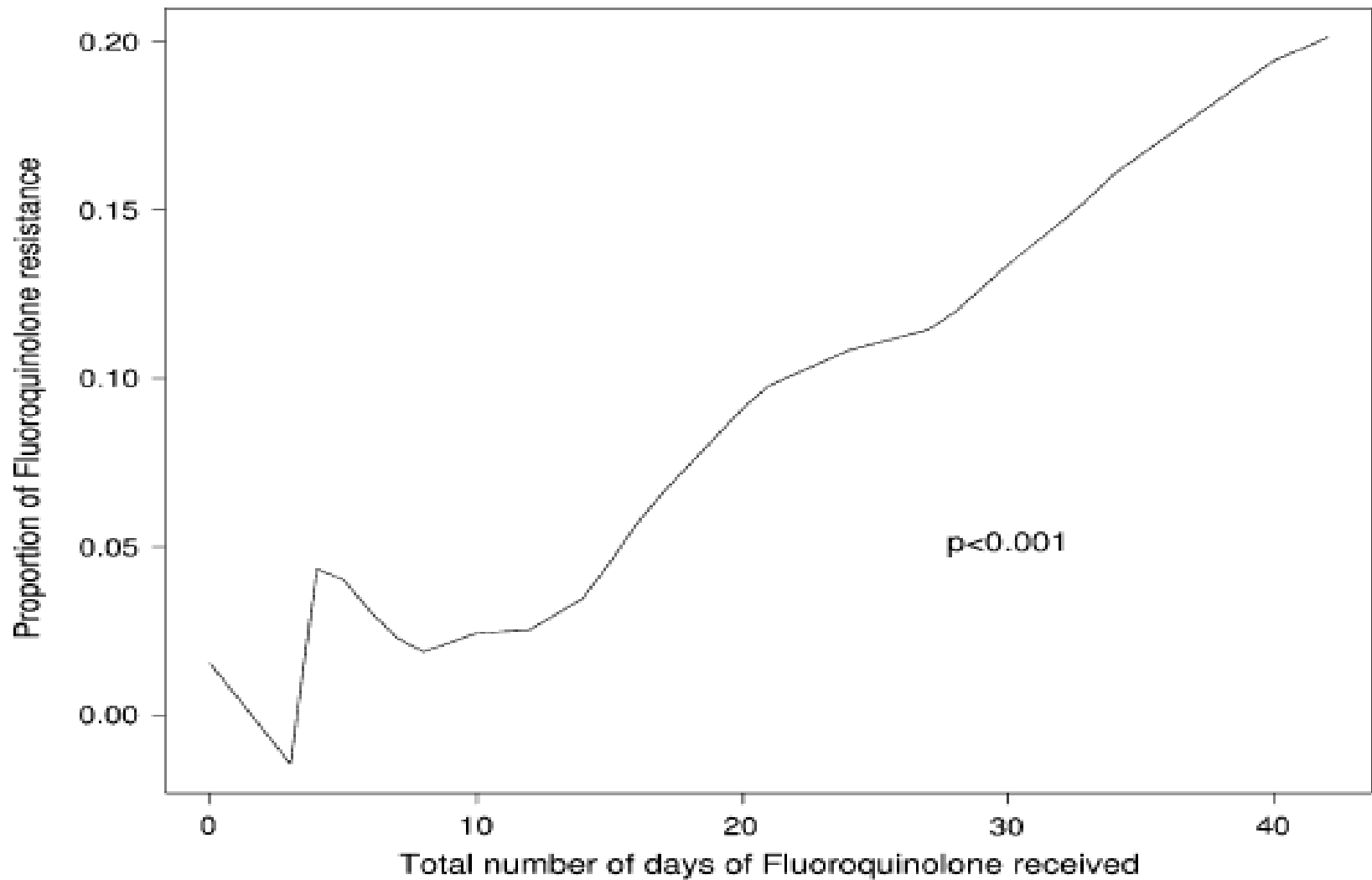
- Lower crude mortality in the BL+M group in the overall population (**BL + M 5% vs. FQ  $\pm$  BL 8% p=0.015**),
- However, after adjusted by a propensity score and baseline characteristics:
  - **The combination of BL + M had a protective effect on mortality only in patients with high inflammatory response (CRP >15 mg/dL) and pneumococcal CAP (adjOR 0.28, 95%CI 0.09 - 0.93).**
  - **No benefits on mortality were observed for the population without high inflammatory response and pneumococcal CAP or with other etiologies.**

# Κινολόνες στη θεραπεία της πνευμονίας:

## Προσοχή στη Φυματίωση

- Fluoroquinolone-resistant TB was most closely associated with **prolonged or recurrent use** of these antibiotics for infections where TB initially was not suspected.
- Receipt of quinolones for more than 10 days, particularly more than 60 days before the diagnosis of tuberculosis, was associated with a high risk of fluoroquinolone-resistant Tb.





Association between number of days of fluoroquinolones received and fluoroquinolone-resistant tuberculosis.

# New fluoroquinolones for treating RTIs:

## Do they mask tuberculosis?

- Metaanalysis: 9 studies
- The mean duration of delayed diagnosis and treatment of pulmonary TB in the fluoroquinolone prescription group was **19 days, vs 11 days** in the non-fluoroquinolone group (95% CI: 10.87 to 27.18,  $p < 0.001$ ).
- The pooled odds ratio of developing a fluoroquinolone-resistant *M. tuberculosis* strain was 2.70 (95% CI 1.30 to 5.60,  $p = 0.008$ )

*Chen TC, et al. Int J Infect Dis 2011;15:e211-6*

- Lower incidence and masking clinical and x-ray TB presentation in pts given moxifloxacin for CAP vs amox/clavulanate (66% vs 44%,  $p = 0.03$ )

*Chang KC, et al. Eur Resp J 2010,35:606*

# Οξεία κυστίτιδα και κινολόνες

- Οι κινολόνες δεν συνιστώνται ως αρχική εμπειρική θεραπεία στην οξεία κυστίτιδα λόγω του κινδύνου επιλογής ανθεκτικών στελεχών στις φυσ. χλωρίδες.
- Πρέπει να διαφυλαχθούν για επιπεπλεγμένες ουρολοιμώξεις ή λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα.
- Η μοξιφλοξασίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για λοιμώξεις ουροποιητικού γιατί δεν δημιουργεί επαρκείς στάθμες στα ούρα.
- Τριήμερα θεραπευτικά σχήματα

# Θεραπεία οξείας κυστίτιδας - Γυναίκες

## Θεραπεία Πρώτης Γραμμής<sup>α</sup>

- Νιτροφουραντοίνη (100mg x 3, po x 5-7 ημ.)<sup>β</sup>
- Τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη (160/800mg x 2 po x 3 ημ.)
- Φωσφομυκίνη (3g x 1, po εφάπαξ)
- Πιβμεκιλινάμη (400mg x 2, po x 5 ημ.)

## Θεραπεία Δεύτερης Γραμμής

- Φθοριοκινολόνες (3ημερα po σχήματα)  
Οφλοξασίνη 200mg x 2 ή  
Συπροφλοξασίνη 250mg x 2 ή 500mg XR x 1 ή  
Λεβοφλοξασίνη 250mg x 2 ή 500mg x 1 ή  
Προυλιφλοξασίνη 600mg x 1 ή  
Νορφλοξασίνη 400mg x 1
- β-Λακτάμες<sup>γ</sup> (π.χ. αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό, κεφακλόρη κ.ά.)



# Θεραπεία οξείας κυστίτιδας - Άνδρες

**Άνδρες<sup>δ</sup>**

(θεραπεία 1-2 εβδομάδες)

- Τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη (160/800mg x 2, po )<sup>ε</sup>
- Σιπροφλοξασίνη 500mg x 2, po ή  
Λεβοφλοξασίνη 500-750mg x 1, po
- Άμεσος απεικονιστικός έλεγχος ουροποιητικού και προστάτου

# Θεραπεία οξείας πυελονεφρίτιδας

<p>Καλή κλινική κατάσταση, &lt;60 ετών, χωρίς συνοδό νοσηρότητα, χωρίς ανάγκη νοσηλείας</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Συπροφλοξασίνη<sup>α</sup> (500mg x 2 ή 1000mg XR x 1, po x 7 ημ.), η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί iv ή Λεβοφλοξασίνη<sup>α</sup> (750mg x 1, po x 5 ημ.) ή Μία δόση κεφτριαξόνης 1g, iv, και μετά από 24 ώρες μία β-λακτάμη po<sup>β</sup>, ή Μία δόση αμινογλυκοσίδης, iv, και μία β-λακτάμη po<sup>β</sup></li></ul>
<p>Επί ανάγκης νοσηλείας (iv αγωγή)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Φθοριοκινολόνη<sup>α</sup>, ή αμπικιλίνη ± αμινογλυκοσίδα, ή κεφαλοσπορίνη ± αμινογλυκοσίδα, ή β-λακτάμη ευρέος φάσματος ± αμινογλυκοσίδα, ή καρβαπενέμη</li></ul>

<sup>α</sup> Να προτιμάται μόνο επί ενδημικής ανθεκτικότητας στις φθοριοκινολόνες <10%.  
Επι ανθεκτικότητας >10% ή προηγηθείσας χορήγησης κινολονών επιβάλλεται  
αρχική IV δόση 1g κεφτριαξόνης ή μία δόση αμινογλυκοσίδης.



# Συμπεράσματα

- Στην Ελλάδα, οι κινολόνες δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν εμπειρικά στη θεραπεία νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα.
- Ένα πολύτιμο και δραστικό φάρμακο έχει αχρηστευθεί.
- Είναι απαραίτητη η γνώση των επιδημιολογικών δεδομένων μικροβιακής αντοχής κάθε νοσοκομείου.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 October 2018  
EMA/668915/2018

## Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use

New restrictions follow review of disabling and potentially long-lasting side effects

EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)



# The review covered the following medicines:

- The review of fluoroquinolones and quinolones was initiated on 9 February 2017 at the request of the German medicines authority (BfArM), under Article 31 of Directive 2001/83/EC.
- The review concerned only medicines given systemically (by mouth or injection) and inhaled medicines.
- **Fluoroquinolone antibiotics:**  
ciprofloxacin, flumequine, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, prulifloxacin
- **Quinolone antibiotics:**  
rufloxacin cinoxacin, nalidixic acid, pipemidic acid

## The PRAC recommendation for quinolones

The committee concluded that marketing authorization for medicines containing:

- cinoxacin,
- flumequine,
- nalidixic acid, and
- pipemidic acid

**should be suspended.**

## The PRAC recommendation for fluoroquinolones

On the basis of available evidence, the EMA concluded that fluoroquinolones are associated:

- **with prolonged (up to months or years),**
- **serious,**
- **disabling, and**
- **potentially irreversible drug reactions**

affecting more than one and sometimes multiple systems, organ classes, and senses.

## The adverse effects include:

- tendonitis,
- tendon rupture,
- arthralgia,
- pain in the extremities,
- gait disturbance,
- neuropathies associated with paraesthesia, depression, fatigue, memory impairment, sleep disorders, and impaired hearing, vision, taste, and smell.

# Tendon damage

- Tendon damage (especially to the Achilles tendon but also other tendons) can occur within 48 hours of starting a fluoroquinolone, but the damage may be delayed several months after stopping treatment.

## The PRAC recommended that fluoroquinolones should not be used:

- to treat infections that might get better without treatment or are not severe.
- for preventing traveller's diarrhoea.
- for preventing recurring lower urinary tract infections.
- to treat patients who have previously had serious side effects with a fluoroquinolone or quinolone antibiotic.
- to treat mild or moderately severe infections unless other antibacterial medicines commonly recommended for these infections cannot be used.

**The PRAC recommended that fluoroquinolones should be used with caution especially for:**

- the elderly
- patients with kidney problems
- patients who have had an organ transplantation
- patients who are being treated with a systemic corticosteroid.

**These patients are at higher risk of tendon injury caused by fluoroquinolones**

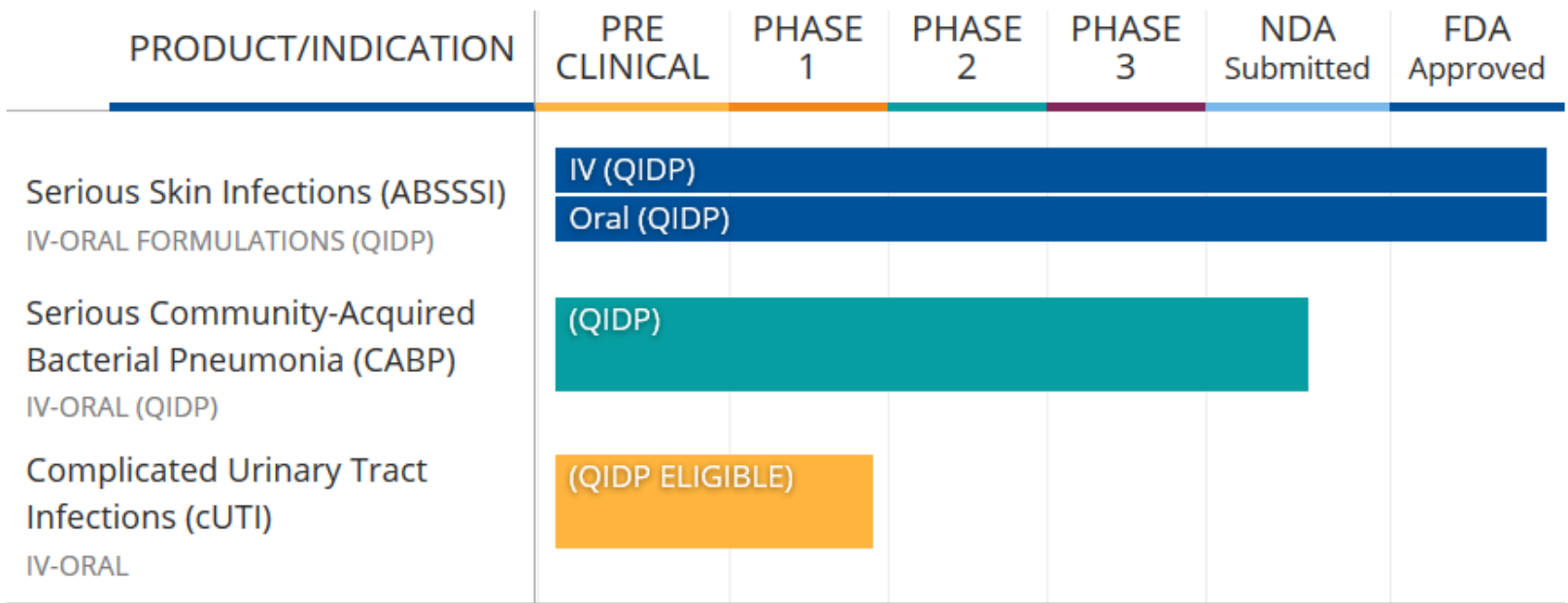
# PRAC recommendation

**Healthcare professionals should advise patients to stop treatment with a fluoroquinolone antibiotic at the first sign of a side effect involving:**

- **muscles, tendons or bones** (such as inflamed or torn tendon, muscle pain or weakness, and joint pain or swelling)
- **the nervous system** (such as feeling pins and needles, tiredness, depression, confusion, suicidal thoughts, sleep disorders, vision and hearing problems, and altered taste and smell).



# BAXDELA (DELAFLOXACIN): UNITED STATES



It has received Qualified Infectious Disease Product (QIDP) designation from the U.S. FDA for the ABSSSI and CABP indications, which provides Baxdela with priority review and extends its market exclusivity period by an additional 5 years beyond the 5 years provided by Hatch-Waxman legislation.



Ευχαριστώ

## 22<sup>Η</sup> ΗΜΕΡΙΔΑ

Η ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟ ΙΑΤΡΟ



## ΔΡΑΜΑ

ΣΑΒΒΑΤΟ 15 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2018

Ξενοδοχείο Hydrama