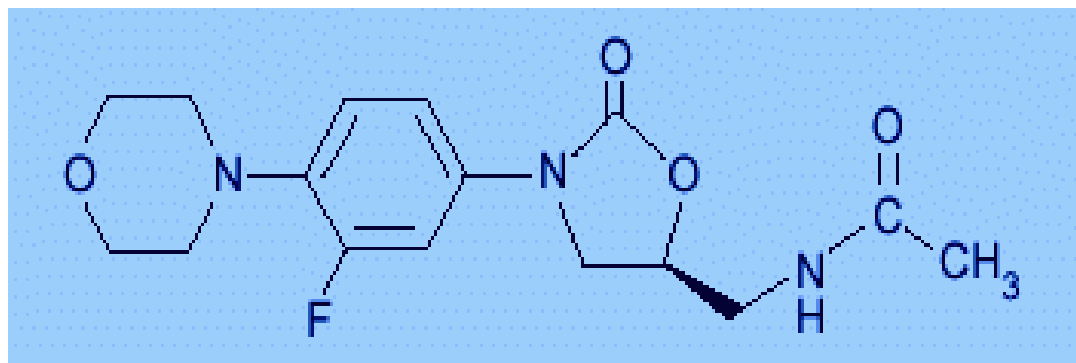


# Οξαζολιδινόνες

## Λινεζολίδα

### Zynoxid®

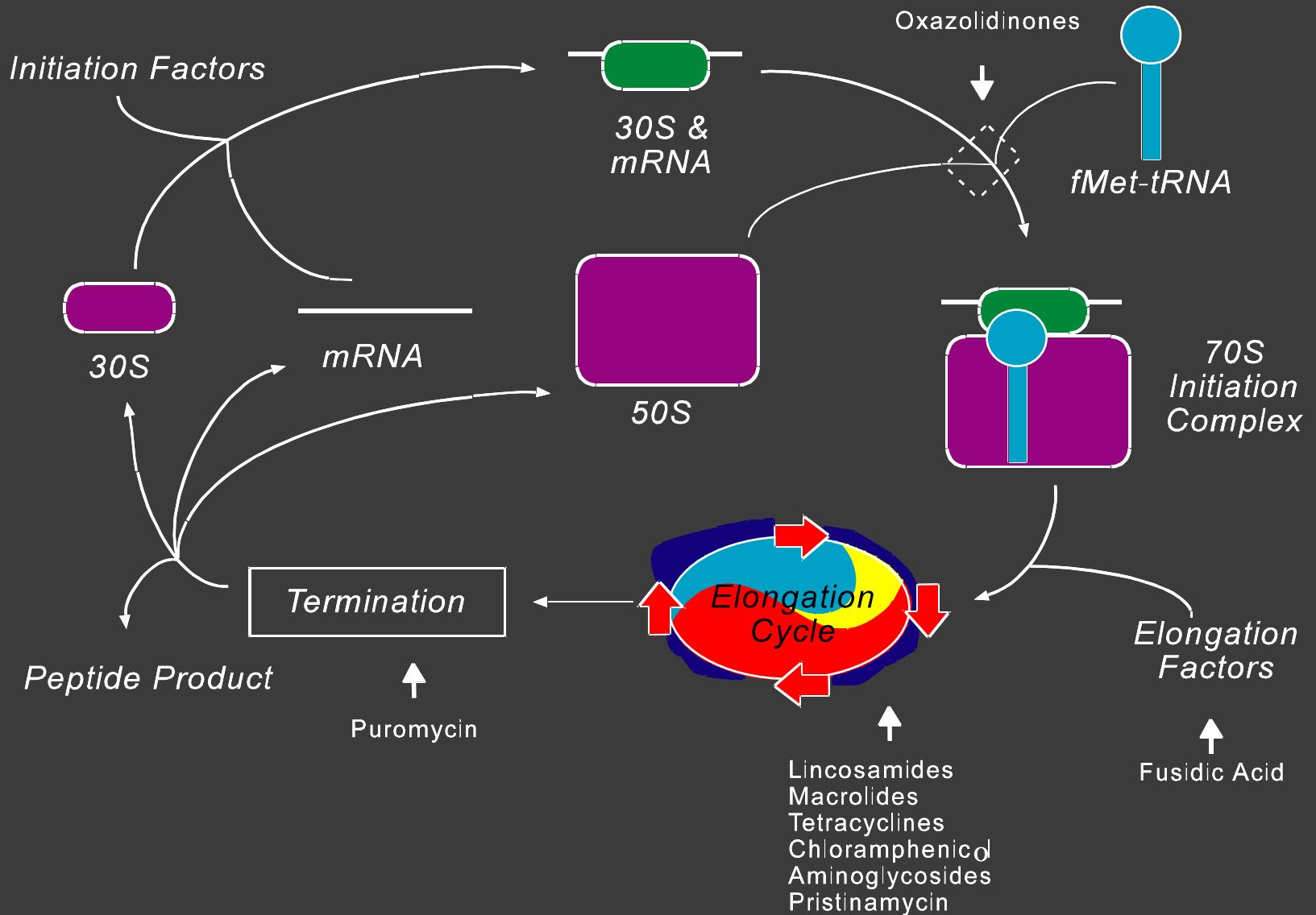


## Τρόπος δράσης

Σύνδεση με 23S rRNA της υπομονάδας 50S των ριβοσωμάτων και αναστολή του σχηματισμού του λειτουργικού συμπλόκου έναρξης και επομένως αναστολή της έναρξης της πρωτεϊνοσύνθεσης

Ο τρόπος δράσης είναι μοναδικός και δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντοχή με άλλες ομάδες αντιβιοτικών

# The Ribosome Cycle



# Αντιμικροβιακό φάσμα

Ανεξαρτήτως αντοχής σε άλλες ομάδες αντιβιοτικών

*S.aureus*, CNS

ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΙ

Πνευμονιόκοκκοι

*Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp, *Listeria* spp.,  
*C.difficile*, *C.perfringens*, *B.fragilis*, *F.nucleatum*,  
*Peptostreptococcus* spp, *Prevotella* spp

*M.tuberculosis* και ατύπων μυκοβακτηριδίων

**Δεν είναι δραστική έναντι** Εντεροβακτηριακών,  
*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

Δράση βακτηριοστατική έναντι εντεροκόκκων και σταφυλοκόκκων

Δράση βακτηριοκτόνος έναντι πολλών στελεχών στρεπτοκόκκων, *B.fragilis*, *C.perfringens*

$AUC_{24}/MIC$  η παράμετρος που καλύτερα συσχετίζεται με την αντιμικροβιακή δράση

## Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δόση	600mg X 2 p.o ή i.v.
Βιοδιαθεσιμότητα	100%
$t_{\max}$	0,5-1ώρα
$C_{\max} / C_{\min}$	21,2/ 6,15 $\mu\text{g/ml}$ (p.o) 15/3,7 $\mu\text{g/ml}$ (i.v)
$V_{\text{ss}}$	50L
$T_{1/2}$	5,5 ώρες (p.o) & 4,5ώρες (i.v)
Πρωτεϊνοδέσμευση	30%
ΡΑΕ	0,5-1 ώρα για <i>S.aureus</i> , VRE in vitro 3-4 ώρες για <i>S.aureus</i> in vivo

## Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Epithelial lining fluid	30/26,6 µg/ml	Chest, 2002
	64/24 µg/ml	AAC, 2002
Υγρό φυσαλλίδας	16,4 µg/ml	
Εγκέφαλος & οστά *	14-23% του πλάσματος	
Οστά	50% του πλάσματος	JAC, 2002
Μύς	70% του πλάσματος	
Οφθαλμός & όρχεις *	40% του πλάσματος	
ΕΝΥ	70% του πλάσματος σε υγιείς	

\* Σε πειραματόζωα

## Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- ★ Αποβάλλεται από το ήπαρ (70%) και τους νεφρούς (30%)  
⇒ δεν απαιτείται τροποποίηση δόσης σε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια
- ★ Απαιτείται πρόσθετη δόση 200mg μετά την αιμοκάθαρση
- ★ Δεν απαιτείται τροποποίηση δόσης σε CVVH
- ★ Δεν μεταβολίζεται από το σύστημα CytP450



## Ανεπιθύμητες ενέργειες από μελέτες φάσης II/III

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Επίπτωση (%)
Διάρροια	8,3
Κεφαλαλγία	6,5
Ναυτία	6,2
Εμετοι	3,7
Αϋπνία	2,5
Δυσκοιλιότητα	2,2
Εξάνθημα	2,0
Ζάλη	2,0
Πυρετός	1,6
Διαταραχές ηπατικών ενζύμων	1,0

## Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η καταστολή του μυελού

- ❖ Επίπτωση **0,3-10%** από τις κλινικές μελέτες φάσεως III αλλά **30%** από δημοσιεύσεις μετά την εισαγωγή της στην κλινική πράξη
- ❖ Κατά σειρά συχνότητας: θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, πανκυτταροπενία
- ❖ Εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας (>14 ημέρες)
- ❖ Κατά κανόνα αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας
- ❖ Συχνότερη σε αιματολογικούς ασθενείς, ηλικιωμένους & άτομα που λαμβάνουν και άλλα μυελοτοξικά φάρμακα

# Λινεζολίδη: Ανεπιθύμητες Ενέργειες

## □ **Αναιμία: ~4%**

### Παράγοντες Κινδύνου

- Ηλικία >58
- Προϋπάρχουσα αναιμία (CHb<10.5%g)
- Διάρκεια θεραπείας (>4εβδομάδες)

## □ **Θρομβοπενία: 0-60% (!)**

### Παράγοντες κινδύνου:

- Παρατεταμένη θεραπεία (>4 εβδομάδες)
- Προηγούμενη θεραπεία με βανκομυκίνη (2 εβδομάδες)
- Νεφρική ανεπάρκεια (διπλός κίνδυνος)

Συνιστάται παρακολούθηση γενικής  
αίματος ανά εβδομάδα μετά την 14η  
ημέρα θεραπείας

## **Λινεζολίδα: αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της ΜΑΟ πιθανές αλληλεπιδράσεις**

- 1) με αδρενεργικά και ντοπαμινεργικά φάρμακα όπως ψευδοεφεδρίνη, φαινυλπροπανολαμίνη, ντοπαμίνη, αντιπαρκινσονικά, επινεφρίνη (κίνδυνος υπέρτασης)
- 2) με σεροτονινεργικά φάρμακα όπως δεξτρομεθορφάνη, αντικαταθλιπτικά (κίνδυνος σεροτονινεργικού συνδρόμου με υπερπυρεξία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, διέγερση, εφίδρωση, τρόμο)

## Προσοχή!

- ★ Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις ανεξήγητης μεταβολικής οξέωσης

Ασθενείς με ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος, διαταραχές επιπέδου συνείδησης λόγω γαλακτικής οξέωσης κατά τη διάρκεια θεραπείας με λινεζολίδη (>2 εβδομάδες αγωγής)

NEJM 2003, 348:86

CID 2005, 40

- ★ Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας – ενίοτε μη αναστρέψιμης και αναστρέψιμης οπτικής νευρίτιδας (>6 μήνες αγωγής)

CID 2003, 36:159

J Neuroophthalmol 2005, 25:18

# Λινεζολίδη

## **Πλεονεκτήματα**

Δραστικότητα έναντι πολυανθεκτικών Gram-θετικών μικροοργανισμών (MRSA, MRSE, VISA, hVISA, VRSA, VRE, Pen-R SP...)

Δυνατότητα για p.os και i.v. χορήγηση με την ίδια βιοδιαθεσιμότητα

Απουσία νεφροτοξικότητας

Πλεονεκτική φαρμακοκινητική σε ορισμένους ιστούς (70% εισέρχεται στο ΕΝΥ και τα οστά)

## **Μειονεκτήματα**

Βακτηριοστατική δράση

Τοξικότητα

## Κλινικές ενδείξεις

- Λοιμώξεις από VRE, VISA, VRSA
- Επιπεπλεγμένες και μη λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
- Νοσοκομειακή πνευμονία από MRSA
- Λοιμώξεις από πολυανθεκτικό πνευμονιόκοκκο



# Λινεζολίδα

Εξίσου αποτελεσματική με τη βανκομυκίνη και την τεϊκοπλανίνη για ποικίλες λοιμώξεις από MRSA

*Clin Infect Dis 2002; 34:1481*

*Pharmacotherapy 2001; 21:263*

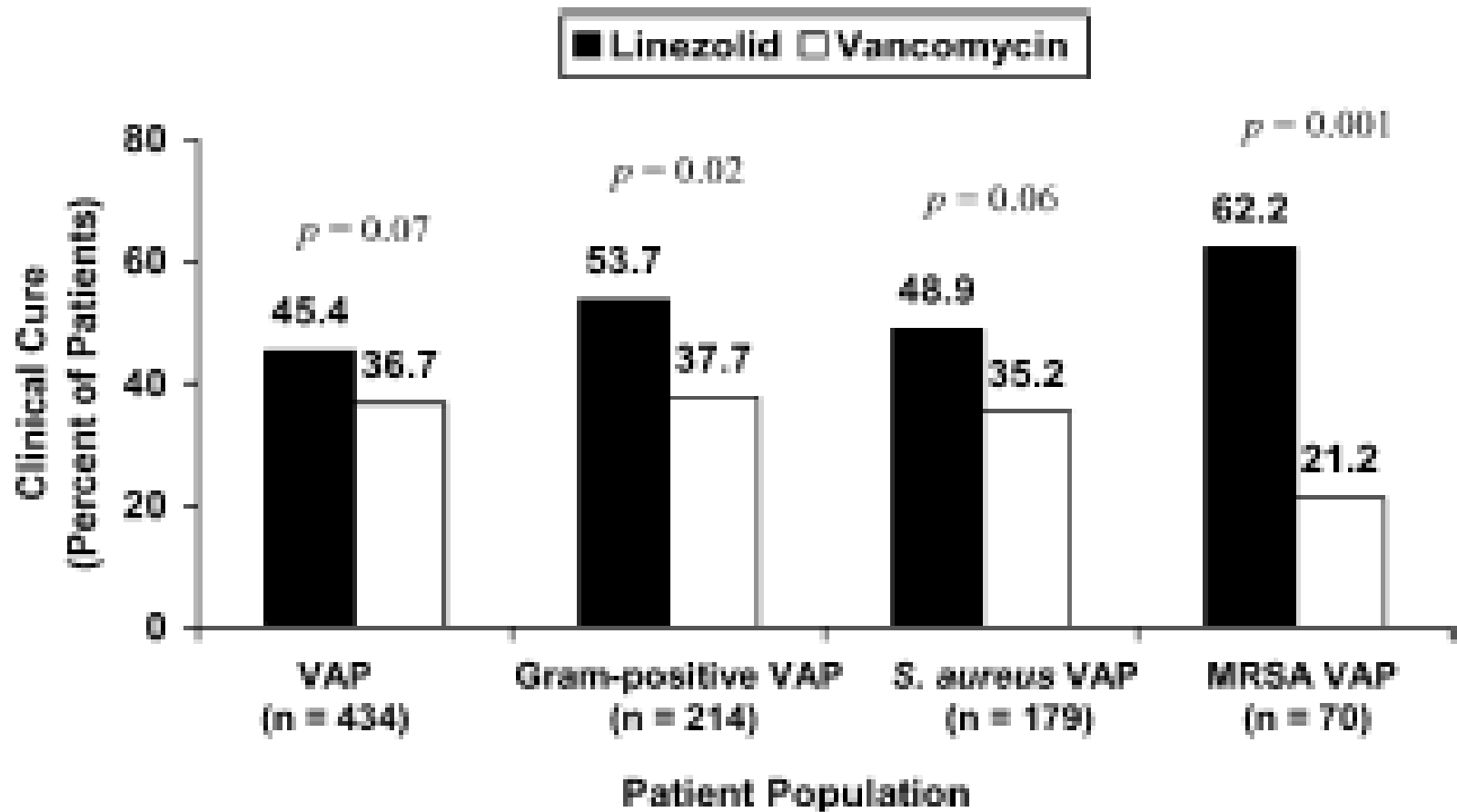
*J Antimicrob Chemother 2004; 53:345*

Εξίσου ή πιο αποτελεσματική από τη βανκομυκίνη για λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και χειρουργικές λοιμώξεις από MRSA

*Am J Surg 2005; 189:425*

*Am J Surg 2004; 188:760*

*Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:2260*



VAP, ventilator-associated pneumonia; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

<sup>a</sup>Data from patients with indeterminate or missing clinical outcomes were excluded.

# Σταφυλοκοκκική πνευμονία και Λινεζολίδη

Υπεροχή της λινεζολίδης έναντι της βανκομυκίνης λόγω καλής φαρμακοκινητικής στον πνευμονικό ιστό (υψηλότερο ποσοστό κλινικής ανταπόκρισης χωρίς διαφορά στη θνητότητα)

FDA ένδειξη λινεζολίδης για πνευμονία από MRSA

ATS/IDSA συνιστούν λινεζολίδη ή βανκομυκίνη για νοσοκομειακή πνευμονία από MRSA

*AM J RESPIR CRIT CARE MED 2005; 171:388*

# Τοξινογόνα στελέχη και Λινεζολίδη

**Λινεζολίδη, κλινδαμυκίνη και φουσιδικό οξύ  
αναστέλλουν την παραγωγή τοξινών του  
σταφυλοκόκκου (PVL, TTS-toxin, α-  
hemolysin)**

**Βανκομυκίνη δεν έχει καμία επίδραση**

**Οξακιλλίνη αυξάνει την παραγωγή τοξινών**

*AAC 2007;51:1515*

*J Infect Dis 2007; 195:202*

*CID 2006;*

# Οστεομυελίτις και Λινεζολίδη

Θεραπεία με λινεζολίδη σε 50 περιπτώσεις οστεομυελίτιδας για  $9.6 \pm 14$  εβδ. σε συνδυασμό με χειρουργική θεραπεία ή χρονία καταστολή όπου δεν μπορούσε να γίνει αφαίρεση υλικών- Μόνο 1 περιστατικό υποτροπής !

*Rao et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2007*

Σε 198 ασθενείς με ορθοπεδικές λοιμώξεις από διάφορες μελέτες – ποσοστό επιτυχούς θεραπείας ~80%

*J Chemother 2005*

*J Antimicrob Chemother*

*Clin Ther 2006*

**Τοξικότητα ??**

## Λινεζολίδη

Βακτηριοστατικό αντιβιοτικό –  
Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε  
πρωτοπαθή βακτηριαιμία ή  
ενδοκαρδίτιδα

# Ενδοκαρδίτις και Λινεζολίδη

Αντιφατικά αποτελέσματα από πειραματικά μοντέλα με

MRSA  $\Lambda < B$

*Chiang et al.*

*AAC 2003*

$\Lambda = B$  αλλά πολύ υψηλές στάθμες  $\Lambda$  στο πλάσμα !

*Dailey et al. AAC 2001, Jacqueline et al. AAC 2002*

42 ασθενείς με MRSA, MRSE, VISA ή VRE 79%

θεραπεύθηκαν με λινεζολίδη

*Munoz et al. CMI 2007;13:211*

Εναλλακτική επιλογή για ασθενείς  
με δυσανεξία ή αποτυχία ή αντοχή σε πρώτης γραμμής  
αντιβιοτικά

*Am. Heart Assoc. 2005*

# Λοιμώξεις ξένων σωμάτων και Λινεζολίδη

In vitro δεδομένα για τη δραστικότητα της λινεζολίδης επί παρουσίας biofilm

ταχύτερη εκρίζωση των σταφυλοκόκκων μέσα σε slime σε σχέση με βανκομυκίνη

Μείωση του biofilm που παράγει ο *S. lugdunensis*

*Frank et al. AAC 2007*

## Αντίλογος

Μειωμένη δραστικότητα σε σχέση με δαπτομυκίνη στην θανάτωση σταφυλοκόκκων μέσα σε slime

*Raad et al. AAC 2007,*

*Edmiston et al. Am J Surg 2006*





# Μηνιγγίτις και Λινεζολίδα

Από 42 ασθενείς με λοίμωξη ΚΝΣ που έλαβαν  
λινεζολίδα

~90% ίαση ή βελτίωση

*Ntziora et al. Ann Pharmacother 2007; 41:296*

Εναλλακτική επιλογή για μηνιγγίτιδα από  
MRSA, MRSE ή πολυανθεκτικό  
εντερκόκκο

*IDSA Clin Infect Dis 2004*

## **Πλεονεκτήματα έναντι των γλυκοπεπτιδίων**

- ✓ από του στόματος χορήγηση
- ✓ καλύτερη φαρμακοκινητική σε ορισμένα διαμερίσματα
- ✓ δεν έχει ενοχοποιηθεί για επιλογή VRE στις χλωρίδες

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με λινεζολίδη, ανάπτυξη αντοχής σε στελέχη εντεροκόκκων

ενώ σε στελέχη σταφυλοκόκκων είναι εξαιρετικά σπάνια

### **Προδιαθεσικοί παράγοντες**

- η παρουσία ξένων σωμάτων
- η μακροχρόνια θεραπεία
- η χορήγηση μειωμένης δόσεως φαρμάκου και
- η παρουσία αποστημάτων που δεν παροχετεύθηκαν.

Η αντοχή οφείλεται στη μετάλλαξη G2576T στο γονίδιο που κωδικοποιεί την περιοχή V του 23S rRNA

Αντοχή έχει περιγραφεί σε εντεροκόκκους και σταφυλοκόκκους (παραμένει σπάνια σε *S.aureus*, συχνές επιδημίες από Coagulase-negative staphylococci σε νοσοκομεία)

**Αντοχή χρωμοσωμιακή ⇒ απαιτείται αυστηρή εφαρμογή κανόνων υγιεινής και προσοχή στη χρήση της λινεζολίδης**

**Τελευταία περιγράφεται πλασμιδιακά μεταφερόμενο γονίδιο (cfr) που ευθύνεται για αντοχή στη λινεζολίδα**