

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

## *Ζητήματα ασφάλειας στην θεραπεία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας. Μέρος 2<sup>ο</sup>: Αντιβιοτικά εκτός «ταμπέλας».*

Κωνσταντίνος Σταματίου, Μιχάλης Καραμάνης, Μάριος Ιωάννου.

Ουρολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο».

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα (ΧΒΠ) είναι μια σχετικά συχνή πάθηση η θεραπεία της οποίας παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς που σχετίζονται με συγκεκριμένα βιοχημικά και φυσικά χαρακτηριστικά του προστάτη αδένου. Η τρέχουσα αντιβακτηριακή θεραπεία καθίσταται ολοένα και περισσότερο αναποτελεσματική λόγω της αύξησης του επιπολασμού ανθεκτικών παθογόνων μικροοργανισμών. Ωστόσο, καθώς η θεραπεία απαιτεί μακροχρόνια λήψη φαρμάκων (ένα μήνα και πλέον) και η πλειοψηφία των ασθενών ανήκει σε μια ηλικιακή ομάδα στην οποία η χρήση άλλων φαρμάκων είναι κοινή εγείρονται ανησυχίες για την ασφάλεια.

Υλικό & Μέθοδος: Στις βάσεις δεδομένων Medline, Pubmed, Cochrane Library, αναζητήθηκαν αναφορές χρήσης αντιβιοτικών εκτός «ταμπέλας» που έχουν δοκιμαστεί σε σειρές περιστατικών ή που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις για τη θεραπεία της ΧΒΠ. Αξιολογήθηκαν οι διαθέσιμες αναφορές σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών αυτών καθώς και παρενέργειες που μπορεί να προκύψουν από την συγχορήγησή τους με άλλα φάρμακα.

Αποτελέσματα και συμπεράσματα: Βρέθηκαν αναφορές για ορισμένες Αμινογλυκοσίδες καθώς και τη Φωσφομυκίνη, Λινεζολίδη, Τιγκεκυκλίνη, Δαπτομυκίνη, Κλινδαμυκίνη και Βανκομυκίνη. Η χρήση των περισσότερων από αυτές απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Καθώς η θεραπεία διαρκεί αρκετές εβδομάδες, μπορεί να εμφανιστούν μεσοπρόθεσμα ανεπιθύμητα συμβάντα και η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τη δόση και την τυχόν συγχορήγηση άλλων φαρμάκων.

Λέξεις κλειδιά: *Αντιβιοτικά, Αντιβακτηριδιακά Μέσα, Ανεπιθύμητες Επιδράσεις, Ασφάλεια, Προστατίτιδα, Χρόνια Βακτηριακή Προστατίτιδα*

---

Κ. Σταματίου, Μ. Καραμάνης, Μ. Ιωάννου. Ζητήματα ασφάλειας στην θεραπεία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας. Μέρος 2ο: Αντιβιοτικά εκτός «ταμπέλας». Επιστημονικά Χρονικά 2025; 30(1): 4-16

---

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα (ΧΒΠ) είναι μια σχετικά συχνή πάθηση η θεραπεία της οποίας παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς που σχετίζονται με συγκεκριμένα βιοχημικά και φυσικά χαρακτηριστικά του προστάτη αδένου [1]. Τις τελευταίες δεκαετίες η θεραπεία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας τείνει να συναντά πολλές και σημαντικές προκλήσεις όπως ευρείες διαφοροποιήσεις στη βακτηριακή αιτιολογία, ανεύρεση σημαντικού αριθμού πολυανθεκτικών παθογόνων και παθογόνων που παράγουν β-λακταμάσες και βακτηριακή βιομεμβράνη [2]. Με δεδομένους τους περιορισμούς στην επιλογή θεραπείας [1], ορισμένοι μόνο αντιμικροβιακοί παράγοντες έχουν δοκιμαστεί εναλλακτικά λιγότερο ή περισσότερο συστηματικά. Καθώς η νόσος αφορά κυρίως άτομα μέσης ηλικίας, σε ένα σημαντικό αριθμό αυτών συνυπάρχουν χρόνιες παθήσεις για τις οποίες λαμβάνουν φάρμακα. Επειδή λοιπόν η θεραπεία είναι μακροχρόνια ενδέχεται να προκύψουν ζητήματα δράσεων και αλληλεπιδράσεων που εγείρουν ανησυχίες για την ασφάλεια των ασθενών [3]. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται οι δυνητικοί κίνδυνοι από την χρήση και οι αλληλεπιδράσεις των αντιβιοτικών που έχουν χρησιμοποιηθεί εκτός «ταμπέλας» είτε σε σειρές περιστατικών είτε σε μεμονωμένες περιπτώσεις στη θεραπεία της ΧΒΠ.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Medline, Pubmed, Cochrane Library και άλλων βιβλιοθηκών χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά «θεραπεία χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας», σε διάφορους συνδυασμούς με

τους όρους «παρενέργειες», «αλληλεπιδράσεις» «αντενδείξεις». Συμπεριλάβαμε κλινικές μελέτες, επισκοπήσεις και αναφορές περιστατικών με διαθέσιμο κείμενο. Αξιολογήθηκαν όλες οι διαθέσιμες αναφορές σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αντιβιοτικών που δεν περιλαμβάνονται στα συνιστώμενα για τη θεραπεία της ΧΒΠ αλλά είτε έχουν δοκιμαστεί κλινικά είτε έχουν χρησιμοποιηθεί δοκιμαστικά σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Οι αναφορές στις επιλεγμένες δημοσιεύσεις ελέγχθηκαν για σχετικές εγγραφές που δεν περιλαμβάνονται στην αρχική αναζήτηση.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αντιβιοτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί εκτός «ταμπέλας» στην θεραπεία της ΧΒΠ είναι οι αμινογλυκοσίδες, η φωσφομυκίνη, η λινεζολίδη, η τιγκεκυκλίνη, καθώς και οι δαιπτομυκίνη, κλινδαμυκίνη και βανκομυκίνη.

### 1. Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες είναι υδρόφιλα αμινοσάκχαρα, που παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια για τα νουκλεϊκά οξέα, και ειδικότερα για το 16S ριβοσωμικό RNA (rRNA), που βρίσκεται στις μικρότερες (30S) υπομονάδες των βακτηριακών ριβοσωμάτων. Λόγω της δέσμευσής τους στο κύριο αυλάκι της έλικας 16S rRNA H44, δρουν ως αναστολείς του σχηματισμού πεπτιδικού δεσμού, αυξάνουν το ποσοστό σφάλματος της μετάφρασης και τελικά διαταράσσουν την πρωτεϊνοσύνθεση. Το βακτηριοκτόνο φάσμα τους περιλαμβάνει -με διαφορετικούς βαθμούς ισχύος- Gram-αρνητικά βακτήρια όπως τα *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* και

*Pseudomonas aeruginosa*, καθώς και θετικά κατά Gram παθογόνα όπως οι εντερόκοκκοι και οι σταφυλόκοκκοι [4].

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χορήγησή τους σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με οξεία βακτηριακή προστατίτιδα [5]. Αν και η χρήση τους στην χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα φαίνεται αβίασιμη λόγω της υδροφιλίας και της μεγάλης διάρκειας της θεραπείας, μια κλινική δοκιμή παρατήρησης αναφέρει μικροβιολογική εκκρίωση και ύφεση των κλινικών συμπτωμάτων σε περισσότερο από το 70% των ασθενών ενώ και μία αναφορά περιστατικού πιστοποιεί την επιτυχή χορήγηση σε ασθενείς με χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα [6,7]. Δεδομένου ότι η επιλογή τους σε μακροχρόνιες θεραπείες περιορίζεται από το στενό θεραπευτικό τους παράθυρο, η αντοχή σε αυτή την κατηγορία αντιβιοτικών εξακολουθεί να είναι περιορισμένη οπότε μπορεί να αποτελούν επιλογή σε περιπτώσεις χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας από παθογόνα ανθεκτικά στις φθοριοκινολόνες.

### 1.1 Θέματα ασφάλειας

Οι σοβαρότερες παρενέργειες που προκαλούνται από τις αμινογλυκοσίδες είναι η ωτοτοξικότητα και η νεφροτοξικότητα. Η πρώτη εμφανίζεται στο 7,5% περίπου των περιπτώσεων και αφορά σε βλάβη τόσο της κοχλιακής όσο και της αιθουσαίας λειτουργίας. Στο 20% περίπου των περιπτώσεων υπάρχει προδιαθεσικό υπόβαθρο συγγενούς αιτιολογίας (σημειακές μεταλλάξεις 1555A>G, 1494C>T και 1556C>T στον τόπο του ριβοσωμικού RNA 12S εντός του ανθρώπινου μιτοχονδριακού DNA) που καθιστά ευάλωτα στη δράση των αμινογλυκοσιδών τα ανθρώπινα

μιτοχόνδρια των τριχωτών κυττάρων του οργάνου του Corti. Η μερική ή πλήρης καταστροφή των μιτοχονδρίων μετά από βραχυπρόθεσμη ή ακόμη και μονή έκθεση μιας δόσης σε αμινογλυκοσίδες προκαλεί βαριά και μη αναστρέψιμη νευροαισθητήρια απώλεια ακοής [8]. Ένα στα 520 (1,9%) παιδιά στην Ευρώπη και 6 στα 865 νεογνά Κινέζων (7%) εκτιμάται ότι είναι φορείς της μετάλλαξης 1555A>G [9,10]. Για να αποφευχθεί η εμφάνιση μη αναστρέψιμης κώφωσης, οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με αμινογλυκοσίδες μπορεί να υποβληθούν σε έλεγχο για τις πιο διαδεδομένες προδιαθεσικές μεταλλάξεις, (1555 A>G και 1494 C>T). Τέτοια ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί γρήγορα και μη επεμβατικά σε κύτταρα του στοματικού βλεννογόνου πριν από την πρώτη δόση της αμινογλυκοσίδης. Για την πλειοψηφία (έως 80%) των περιπτώσεων ωτοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη δράση των αμινογλυκοσιδών, το αίτιο δεν είναι απολύτως διευκρινισμένο ωστόσο έχει ενοχοποιηθεί η αλληλεπίδρασή τους με τον σίδηρο. Πράγματι, οι αμινογλυκοσίδες είναι χηλικοί παράγοντες δηλαδή έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν μεταλλικά ιόντα (στην συγκεκριμένη περίπτωση με ιόντα σιδήρου) δημιουργώντας αδρανή σύμπλοκα σιδήρου. Αυτά αντιδρούν με δραστικές ρίζες οξυγόνου (όπως υπεροξειδία, υπερ-υπεροξειδία, ρίζες υδροξυλίου, μονήρες οξυγόνο). Το υπεροξειδίο του υδρογόνου, μετατρέπεται ταχέως σε ρίζα υδροξυλίου, η οποία είναι πολύ τοξική και προκαλεί απόπτωση των τριχωτών κυττάρων του έσω ωτός [11]. Η θεραπευτική χηλίωση του σιδήρου με χορήγηση ενός χηλικού παράγοντα σιδήρου όπως πχ ακετυλοσαλικυλικού οξέως προστατεύει εν μέρει τους ασθενείς από απώλεια

ακοής και μπορεί να θεωρηθεί ως μέτρο πρόληψης [12].

Καθότι οι αμινογλυκοσίδες συσσωρεύονται στους νεφρούς μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία. Έχει αποδειχθεί ότι, μετά από σπειραματική διήθηση, έως και 10% μιας παρεντερικής δόσης αυτών των αντιβιοτικών μπορεί να απορροφηθεί από τα εγγύς σωληνάρια στον νεφρικό φλοιό [13]. Τα κύτταρα υφίστανται διόγκωση, κενотоπίωση και τελικά νέκρωση ή απόπτωση μέσω της εγγενούς οδού που ενεργοποιείται στα μιτοχόνδρια των σωληναριακών κυττάρων. Έχει υπολογιστεί ότι μη φυσιολογικά επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης ορού μπορεί να βρεθούν σε έως και 20% των εκτεθειμένων ασθενών [14]. Για την πρόληψη της νεφροτοξικότητας προτείνεται η χορήγηση μιας ημερήσιας δόσης 500 ή 250 mg η οποία είναι εξίσου αποτελεσματική και πιθανώς λιγότερο νεφροτοξική από το συμβατικό σχήμα δύο δόσεων με ταυτόχρονη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας [15,16].

## 2. Φωσφομυκίνη

Η αυξανόμενη αντοχή των παθογόνων στα αντιμικροβιακά φάρμακα και η έλλειψη νέων αντιμικροβιακών παραγόντων έχουν οδηγήσει στην εκ νέου ανακάλυψη παλαιότερων όπως η φωσφομυκίνη, ένα αντιβιοτικό ευρέος φάσματος που ανακαλύφθηκε στην Ισπανία το 1969. Έχει χρησιμοποιηθεί για αρκετές δεκαετίες στη Δυτική Ευρώπη ως θεραπεία μιας δόσης για την μη επιπλεγμένη κυστίτιδα. Πρόσφατα έχει δοκιμαστεί ως προφύλαξη μιας δόσης για την διορθική υπερηχογραφικώς καθοδηγούμενη βιοψία προστάτη και τελευταία για τη θεραπεία της βακτηριακής προστατίτιδας [17].

Η φωσφομυκίνη τρομεθαμίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση και μετατρέπεται στο δραστικό συστατικό που έχει *in vitro* δράση έναντι ενός ευρέος φάσματος αερόβιων gram-θετικών και gram-αρνητικών μικροοργανισμών που σχετίζονται με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος [17]. Η ικανή βακτηριοκτόνος δράση της οφείλεται στην αδρανοποίηση της ενολοπυρουβουλτρανοφεράσης εμποδίζοντας έτσι με μη αναστρέψιμο τρόπο τη συμπύκνωση της διφωσφονικής ουριδίνης-N-ακετυλογλυκοζαμίνης με π-ενολοπυρουβλικό, ένα από τα πρώτα βήματα στη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Μειώνει επίσης την προσκόλληση των βακτηρίων στα ουροεπιθηλιακά κύτταρα. Παρότι μη λιπόφιλο επιτυγχάνει καλή διείσδυση στον προστάτη [18], και ως εκ τούτου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα [19-25].

### 2.1 Θέματα ασφάλειας

Η φωσφομυκίνη συγκεντρώνεται στα ούρα επιτυγχάνοντας σχετικά υψηλές θεραπευτικές συγκεντρώσεις που διατηρούνται για 36-48 ώρες (59). Θεωρείται καλώς ανεκτή ως μονοδοσιακό φάρμακο με σχετικά σπάνια και ήπια εμφάνιση διαταραχών από το γαστρεντερικό. Ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί η συχνότητα, το εύρος και η δριμύτητα των διαταραχών σε μακροχρόνια χορήγηση. Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα έδειξαν συχνά περιστατικά διάρροιας -ενίοτε παρατεταμένης, μη βελτιούμενης με διατροφικές παρεμβάσεις- κατά την μακροχρόνια έκθεση στην ουσία αυτή. Για την πρόληψη της εμφάνισης διαταραχών από το γαστρεντερικό έχει προταθεί η χορήγηση

φωσφομυκίνης σε μονή ημερήσια δόση 3 γραμμαρίων και επανάληψη της χορήγησης στο όριο της διατήρησης (48 ώρες) των θεραπευτικών συγκεντρώσεων [26].

### 3. Λινεζολίδη

Η οξαζολιδινόνη λινεζολίδη είναι ένας ικανός βακτηριοστατικός παράγοντας που εγκρίθηκε το έτος 2000 από τον FDA και στη συνέχεια από άλλους ρυθμιστικούς φορείς. Διατίθεται σε από του στόματος και ενδοφλέβια σκευάσματα και σε πολλές χώρες περιορίζεται στη νοσοκομειακή χρήση. Αυτό το ισχυρό αντιβιοτικό συνδέεται με το βακτηριακό 23S ριβοσωμικό RNA της υπομονάδας 50S για να εμποδίσει τη μετάφραση πρωτεΐνης. Η λινεζολίδη μπορεί να στοχεύσει θετικά κατά Gram παθογόνα όπως ο *Enterococcus faecium*, ο *Enterococcus faecalis* (ανθεκτικός στη βανκομυκίνη) και ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*, αλλά δεν έχει καμία δράση έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων [27]. Χαρακτηρίζεται από σχετικά σύντομη μετα-αντιβιοτική δράση, από σύντομη ημιζωή (5 ώρες) και από όγκο κατανομής περίπου 40 λίτρων [28]. Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου στην θεραπεία της βακτηριακής προστατίτιδας. Οι υπάρχουσες αναφορές επιτυχούς θεραπείας επλεγμένων λοιμώξεων αφορούν σε συνδυαστικές θεραπείες με άλλα αντιβιοτικά [29-31].

#### 3.1 Θέματα ασφάλειας

Το προφίλ τοξικότητας της λινεζολίδης είναι πολύπλοκο οι δε αναφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από αυτό το φάρμακο δεν είναι πάντα σαφείς. Οι πλέον

σοβαρές είναι τα σύνδρομα σεροτονίνης, τα οποία εμφανίζονται μετά από αρκετές ημέρες θεραπείας, η γαλακτική οξέωση που εμφανίζεται μετά από αρκετές εβδομάδες, η περιφερική και οπτική νευροπάθεια που παρατηρείται μετά από αρκετούς μήνες και η μυελοκαταστολή [32-34]. Η νευροπάθεια και η μυελοκαταστολή πιθανότατα οφείλονται στην δράση της η λινεζολίδης στο μιτοχονδριακό σύμπλεγμα IV, που παρεμποδίζει την πρωτεϊνική σύνθεση στα μιτοχονδριακά ριβοσώματα [35-39]. Όσον αφορά τη μεταβολική οξέωση, η σχετιζόμενη με χορήγηση λινεζολίδης διαταραχή των μιτοχονδριακών ενζύμων στο σύμπλοκο IV αλύσου μεταφοράς ηλεκτρονίων μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο την ίδια την αλυσίδα αλλά και τον κύκλο του Krebs προκαλώντας ταχεία ανώμαλη συσσώρευση πυροσταφυλικού οξέος, το οποίο με τη σειρά του μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ, που είναι τελικά υπεύθυνο για την έναρξη της οξέωσης [40].

Η τοξική δράση της λινεζολίδης στα μιτοχόνδρια μπορεί να έχει γενετική βάση καθώς ο πολυμορφισμός του μιτοχονδριακού DNA 2706A>G φαίνεται να εμπλέκεται στην έναρξη της μεταβολικής οξέωσης που προκαλείται από τη λινεζολίδη [41,42]. Σε ότι αφορά στα σχετιζόμενα με την λινεζολίδη σεροτονινικά σύνδρομα αυτά οφείλονται στις ανασταλτικές επιδράσεις της στις μονοαμινοξειδάσες MAO-A & MAO-B, παρεμποδίζοντας την σύνδεσή τους με τα μιτοχόνδρια που δρομολογούν την ενζυματική αποικοδόμηση της σεροτονίνης [43]. Προς το παρόν το μόνο μέτρο πρόληψης εμφάνισης των συνδρόμων σεροτονίνης είναι η αποφυγή της χορήγησης λινεζολίδης μαζί με τα φάρμακα που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις σεροτονίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα,

όπως αναστολείς ΜΑΟ ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης [44].

#### 4. Τιγεκυκλίνη

Το γλυκυλοκυκλικό αντιβιοτικό τιγεκυκλίνη είναι ένα ευρέως φάσματος, βακτηριοστατικό, συνθετικό παράγωγο της μινικοκυκλίνης. Αν και η πρόδρομη ουσία (μινικοκυκλίνη) επιτυγχάνει επίπεδα στον προστάτη αδένα που κυμαίνονται μεταξύ 40% και 100% της συγκέντρωσης στον ορό, η κατανομή της τιγεκυκλίνης στον ιστό του προστάτη δεν έχει διερευνηθεί πλήρως [45]. Ο μηχανισμός δράσης συνίσταται στην αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης σε προκαρυωτικά ριβοσώματα. Είναι αποτελεσματική έναντι μιας σειράς ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών όπως οι ανθεκτικοί στη βανκομικίνη εντερόκοκκοι, ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* και τα Gram-αρνητικά είδη που παράγουν ESBL, συμπεριλαμβανομένου της MDR *Klebsiella pneumoniae* [45]. Απεκκρίνεται από τη χολή, έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 36 ώρες και μεγάλο όγκο κατανομής (περίπου 7 L/Kg). Καθότι χορηγείται ενδοφλεβίως, δεν ενοείται η χρήση της στην χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα για πρακτικούς λόγους καθότι η θεραπεία είναι μακροχρόνια. Έχουν δημοσιευθεί μόνο αναφορές περιστατικών που αφορούν την επιτυχή χορήγηση τιγεκυκλίνης στο πλαίσιο απλών ή επιλεγμένων λοιμώξεων του προστάτη και του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος [45-48].

##### 4.1 Θέματα ασφάλειας

Η Τιγεκυκλίνη είναι καλά ανεκτή στην πλειονότητα των περιπτώσεων, με ήπια έως μέτριας εντάσεως γαστρεντερικές διαταραχές

(ναυτία, 26%, έμετος, 18%, διάρροια, 12%) που εμφανίζονται σε ένα ποσοστό ασθενών [49]. Ωστόσο, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αμυλάσης στο πλάσμα και ορισμένοι εξ αυτών αναπτύσσουν παγκρεατίτιδα. Στο πλαίσιο της σχέσης μεταξύ παγκρεατίτιδας - τετρακυκλινών αιτιολογείται η θνησιμότητα των ασθενών που εκτέθηκαν σε τιγεκυκλίνη [50]. Άλλες παρενέργειες είναι ο αυξημένος χρόνος προθρομβίνης και τα μειωμένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα που εμφανίζονται κλινικά σε ένα μικρό κλάσμα ατόμων που λαμβάνουν τιγεκυκλίνη [51]. Ωστόσο, μια αναδρομική μελέτη αποκάλυψε υποκλινικές μεταβολές του INR σε σημαντικό ποσοστό (περίπου 34%) ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τιγεκυκλίνη [52]. Επομένως, η παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης συνιστάται κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας.

#### 5. Δαπτομυκίνη, κλινδαμυκίνη, βανκομυκίνη

Αυτά τα τρία αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμό για τη θεραπεία προστατικού αποστήματος σε έδαφος χρόνιας, οξείας ή υποξείας προστατίτιδας. Ανέκδοτες, μεμονωμένες περιπτώσεις θεραπείας χρόνιας μη επιπλεγμένης προστατίτιδας με Δαπτομυκίνη και Κλινδαμυκίνη αναφέρουν επιτυχία στην εκρίζωση του παθογόνου μικροοργανισμού. Η δαπτομυκίνη είναι λιποπεπτίδιο το οποίο είναι δραστικό μόνο κατά των Gram θετικών βακτηρίων. Ο μηχανισμός δράσης είναι μερικώς επεξηγημένος και περιλαμβάνει τη δέσμευση ιόντων ασβεστίου στις μεμβράνες των βακτηριακών κυττάρων που οδηγεί σε

αποπόλωση η οποία με την σειρά της προκαλεί ταχεία αναστολή της σύνθεσης των πρωτεϊνών, του DNA και του RNA. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο των βακτηριακών κυττάρων. Έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα έναντι των εντερόκοκκων και χρησιμοποιείται σποραδικά για τη θεραπεία περιπλοκών περιπτώσεων προστατικού αποστήματος που προκαλείται από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) [53-55].

Η κλινδαμυκίνη είναι λινκοσαμίδα και ως εκ τούτου έχει βακτηριοστατική δράση ως αναστολέας της πρωτεϊνοσύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος. Έχει αποδεδειγμένη δραστηριότητα έναντι Gram-θετικών (αλλά όχι των Enterococci) και αναερόβιων Gram-αρνητικών παθογόνων [56,57]. Έχει χορηγηθεί επιτυχώς στην θεραπεία αποστημάτων του προστάτη από MRSA και σε συμπτωματικούς ασθενείς που διαγνώστηκαν με αναερόβια στελέχη στις προστατικές εκκρίσεις τους [58]. Αν και έχει αποτελεσματική κατανομή του στον προστάτη αδένα, με συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τα επίπεδα στο πλάσμα, συν-χορηγείται με άλλα αντιμικροβιακά που δεν διαπερνούν τον αιματοπροστατικό φραγμό.

Η βανκομυκίνη είναι ένα γλυκοπεπτιδίο με βακτηριοστατική δράση και έχει χορηγηθεί σε περιπτώσεις προστατικού αποστήματος που προκαλείται από MRSA [59,60]

### 5.1 Θέματα ασφάλειας

Κατά τη θεραπεία με τα παραπάνω μπορεί να εμφανιστούν γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, κοιλιακό άλγος και διάρροια. Πιο συγκεκριμένα, η δαπτομυκίνη μπορεί να προκαλέσει μεταβολές της αρτηριακής πίεσης

και μυοπάθεια με αυξημένα επίπεδα CPK στον ορό, περιφερική νευροπάθεια και ηωσινοφιλική πνευμονία [61]. Συνεπώς, η χρήση δαπτομυκίνης επιβάλλει προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε παρατεταμένη θεραπεία.

Η κλινδαμυκίνη είναι καλά ανεκτή. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα και οισοφαγίτιδα μετά την χρήση αυτού του φαρμάκου. Στην τελευταία περίπτωση η τοξικότητα μπορεί να εκδηλωθεί με τη μορφή σοβαρής, νεκρωτικής ή ανατομικής βλάβης του οισοφάγου [62,63]. Η παρακολούθηση της κατάστασης του οισοφάγου και η έγκαιρη διάγνωση των πρώιμων συμπτωμάτων της οισοφαγίτιδας (π.χ. δυσφαγία, πόνος και δυσφορία, σοβαρή παλινδρόμηση) μπορεί να κατευθύνει προς τη σε βάθος διερεύνηση και τη διακοπή ή την αποφυγή της θεραπείας.

Η βανκομυκίνη συσχετίστηκε με αναφορές ωτοτοξικότητας, νεφροτοξικότητας με αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού και, σε χειρότερες περιπτώσεις, νέκρωση των εγγύς νεφρικών σωληναριακών κυττάρων [64]. Συνεπώς, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε παρατεταμένη θεραπεία.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι περισσότεροι αντιβακτηριδιακοί παράγοντες που εξετάζονται σε αυτήν την ανασκόπηση δεν περιλαμβάνονται στις επίσημες κατευθυντήριες γραμμές και η χρήση τους απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Οι αναφορές στη χρήση πολλών από τα φάρμακα που εξετάζονται εδώ είναι ακόμη

λίγες και δεν επιβεβαιώνονται από κλινικές μελέτες που υποστηρίζουν τη θεραπεία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας με αυτούς τους παράγοντες. Καθώς η θεραπεία πρέπει να εκτείνεται σε αρκετές εβδομάδες, μπορεί να εμφανιστούν μεσοπρόθεσμα ανεπιθύμητα συμβάντα και η θεραπεία θα πρέπει να

εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τη δόση και την πιθανή τοξικότητα κάθε συγκεκριμένου αντιβιοτικού. Όσον αφορά τις επικίνδυνες αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος ECG-QT.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Trinchieri A, Abdelrahman KM, Bhatti KH, et al. Spectrum of Causative Pathogens and Resistance Rates to Antibacterial Agents in Bacterial Prostatitis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1333.
2. Kogan MI, Ibishev KS, Naboka YL, Gudima IA, Ismailov RS. Extended culture study as a keypoint to rethinking antibiotic therapy for chronic bacterial prostatitis. *Urologiia*. 2023;1:5-11.
3. Perletti G, Trinchieri A, Stamatiou K, Magri V. Safety considerations with new antibacterial approaches for chronic bacterial prostatitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(2):171-182
4. Seely SM, Parajuli NP, De Tarafder A, Ge X, Sanyal S, Gagnon MG. Molecular basis of the pleiotropic effects by the antibiotic amikacin on the ribosome. *Nat Commun*. 2023;14(1):4666.
5. Urological Infection Guidelines. [Internet] Aarnheim, The Netherlands: European Association of Urology; Year 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>
6. Goto T, Makinose S, Ohi Y, Yamauchi D, Kayajima T, Nagayama K, Hayami H. Diffusion of piperacillin, cefotiam, minocycline, amikacin and ofloxacin into the prostate. *Int J Urol*. 1998;5(3):243-6.
7. Magri V, Montanari E, Marras E, Perletti G. Aminoglycoside antibiotics for NIH category II chronic bacterial prostatitis: A single-cohort study with one-year follow-up. *Exp Ther Med*. 2016;12(4):2585-2593.
8. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Chaltraw WE, et al. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol*. 1997;18(3):173-8.
9. Bitner-Glindzicz M, Pembrey M, Duncan A, et al. Prevalence of mitochondrial 1555A-->G mutation in European children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):640-2.
10. Chen G, Wang X, Fu S. Prevalence of A1555G mitochondrial mutation in Chinese newborns and the correlation with neonatal hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:532-534
11. Lesniak W, Pecoraro VL, Schacht J. Ternary complexes of gentamicin with iron and lipid catalyze formation of reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol*. 2005;18:357-64
12. Sha SH, Qiu JH, Schacht J. Aspirin to prevent gentamicin-induced hearing loss. *N Engl J Med*. 2006;354:1856-7.

13. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011;79(1):33-45.
14. Galløe AM, Graudal N, Christensen HR, Kampmann JP. Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48(1):39-43.
15. Ferriols-Lisart R, Alós-Almiñana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53:1141-50
16. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ.* 1996;312:338-45
17. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis.* 2014;58(4):e101-5.
18. Abbott IJ, van Gorp E, van der Meijden A, et al. Oral Fosfomycin Treatment for Enterococcal Urinary Tract Infections in a Dynamic In Vitro Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e00342-20
19. Karaiskos I, Galani L, Sakka V, et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:1430-1437
20. Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral Fosfomycin for the Treatment of Acute and Chronic Bacterial Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2018;2018:1404813
21. Almeida F, Santos Silva A, Silva Pinto A, Sarmiento A. Chronic prostatitis caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* managed using oral fosfomycin-A case report. *IDCases.* 2019;15:e00493
22. Los-Arcos I, Pigrau C, Rodríguez-Pardo D, et al. Long-Term Fosfomycin-Tromethamine Oral Therapy for Difficult-To-Treat Chronic Bacterial Prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60:1854-8
23. Cai T, Tamanini I, Mattevi D, et al. Fosfomycin trometamol and N-acetyl-L-cysteine as combined oral therapy of difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis: Results of a pilot study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56:105935
24. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, et al. Fosfomycin for Treatment of Prostatitis: New Tricks for Old Dogs. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1141-3
25. Cunha BA, Gran A, Raza M. Persistent extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:427-9
26. Perletti G, Magri V, Trinchieri A, Stamatiou K. Usage and Dosage of Fosfomycin for NIH Category II Chronic Bacterial Prostatitis. *Hellenic Urology* 2019,31: 42-49
27. Onda H, Wagenlehner FM, Lehn N, Naber KG. In vitro activity of linezolid against Gram-positive uropathogens of hospitalized patients with complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18:263-6

28. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66S4:iv7-iv15
29. Carroll DE, Marr I, Huang GKL, Holt DC, Tong SYC, Boutlis CS. Staphylococcus aureus Prostatic abscess: a clinical case report and a review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):509
30. Walker B, Heidel E, Shorman M. Clinical Characteristics and Outcome of Staphylococcus aureus Prostate Abscess, Ten-Year Experience at a Tertiary Care Center. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(10):ofz372
31. Pronk MJ, Pelger RC, Baranski AG, van Dam A, Arend SM. Cure of chronic prostatitis presumably due to Enterococcus spp and gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:270-1
32. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy.* 2007;27:1189-97
33. Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8:485-91
34. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:528-531
35. Santini A, Ronchi D, Garbellini M, Piga D, Protti A. Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:833-843
36. Garrabou G, Soriano À, Pinós T, et al. Influence of Mitochondrial Genetics on the Mitochondrial Toxicity of Linezolid in Blood Cells and Skin Nerve Fibers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00542-17
37. Soriano A, Miró O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N Engl J Med.* 2005;353:2305-6
38. Javaheri M, Khurana RN, O'hearn TM, Lai MM, Sadun AA. Linezolid-induced optic neuropathy: a mitochondrial disorder? *Br J Ophthalmol.* 2007;91:111-5
39. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, Seneca S, Lovering A, Van Haute LL, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1111-7
40. Palenzuela L, Hahn NM, Nelson RP Jr, et al. Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? *Clin Infect Dis.* 2005;40:e113-6
41. Carson J, Cerda J, Chae JH, Hirano M, Maggiore P. Severe lactic acidosis associated with linezolid use in a patient with the mitochondrial DNA A2706G polymorphism. *Pharmacotherapy.* 2007;27:771-4
42. Del Pozo JL, Fernández-Ros N, Sáez E, Herrero JI, Yuste JR, Banales JM. Linezolid-induced lactic acidosis in two liver transplant patients with the mitochondrial DNA A2706G polymorphism. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:4227-9
43. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43:180-7
44. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1578-83

45. Bates D, Parkins M, Hellweg R, Gibson K, Bugar JM. Tigecycline treatment of urinary tract infection and prostatitis: case report and literature review. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65:209-15.
46. Geerlings SE, van Donselaar-van der Pant KA, Keur I. Successful treatment with tigecycline of two patients with complicated urinary tract infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2048-2049
47. Drekonja DM, Johnson JR. Tigecycline treatment for urinary tract infections: case report and literature review. *J Chemother.* 2011;23:168-170
48. Lo Priore E, Livermore DM, Buetti N, et al. Successful Treatment of Acute Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant *Escherichia coli* With Tigecycline Monotherapy. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofz551
49. Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline : a critical safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:335-42
50. Cai Y, Wang R, Liang B, Bai N, Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1162-72.
51. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis.* 2005;9:251-61
52. Akdağ D, Işıkgöz-Taşbakan M, Pullukcu H, Sipahi H, Sipahi OR. Tigecycline versus INR increase; more than expected? *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:335-337
53. Naboush A, Abou Yassine A, Yasmin M, Mobarakai N. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prostatic Abscess Presenting as Acute Urinary Retention: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Infect Dis.* 2013;2013:761793. Jana T, Machicado JD, Davogustto GE, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prostatic Abscess in a Liver Transplant Recipient. *Case Rep Transplant.* 2014;2014:854824
54. Lachant DJ, Apostolakos M, Pietropaoli A. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Prostatic Abscess with Bacteremia. *Case Rep Infect Dis.* 2013;2013:613961
55. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy.* 2003;49:269-279
56. Kasten MJ. Clindamycin, metronidazole, and chloramphenicol. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:825-33
57. Szöke I, Török L, Dósa E, Nagy E, Scultéty S. The possible role of anaerobic bacteria in chronic prostatitis. *Int J Androl.* 1998;21:163-168
58. Baker SD, Horger DC, Keane TE. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prostatic abscess. *Urology.* 2004;64:808-810
59. Pierce JR Jr, Saeed Q, Davis WR. Prostatic abscess due to community- acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med Sci* 2008;335:154-156
60. Suleyman G, Zervos MJ. Safety and efficacy of commonly used antimicrobial agents in the treatment of enterococcal infections: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:153-67

61. da Silva JR, Pinho R, Ponte A, Silva M, Furtado A, Carvalho J. Esophagitis dissecans superficialis associated with severe clindamycin toxicity. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2014;23:363
62. Stanić Benić M, Karlović K, Čubranić A. Clindamycin-induced necrotising oesophagitis. *Postgrad Med J.* 2016;92:741
63. Bassetti M, Righi E. Safety profiles of old and new antimicrobials for the treatment of MRSA infections. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:467-81
64. 127-van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:734-44

EDITORIAL

## *Safety issues in chronic bacterial prostatitis treatment. Part 2. Off-label antibiotics*

**Konstantinos Stamatiou, Michalis Karamanis, Marios Ioannou**

Urology Department, Tzaneio General Hospital

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Chronic bacterial prostatitis (CBP) is a relatively common condition whose treatment exhibits some limitations related to specific biochemical and physical characteristics of the prostate gland. Current licensed antibacterial therapy is increasingly hindered due to an increase in the prevalence of pathogen resistance. With limited treatment options, several alternative agents have been tested. However, as the treatment requires long-term therapy and the majority of patients belong to an age group in which the use of drugs is common, concerns are raised about safety.

**Material and Methods:** We evaluated available reports about the safety and efficacy of agents that have been clinically tested or agents that have been tentatively used to treat CBP in single cases.

**Results:** The usage of most antibacterial agents considered in this review requires particular caution. As treatment must extend over several weeks, medium-term adverse events may occur and therapy should be individualized, considering the dosage and the potential toxicity of each specific antibiotic. Regarding dangerous drug-drug interactions, particular attention should be paid to the risk of ECG-QT interval elongation.

*Keywords:* Antibiotics, Antibacterial Agents, Adverse Effects, Safety, Prostatitis, Chronic Bacterial Prostatitis

---

**K. Stamatiou, M. Karamanis, M. Ioannou. Safety issues in chronic bacterial prostatitis treatment. Part 2. Off-label antibiotics. Scientific Chronicles 2025; 30(1): 4-16**

---

---

Συγγραφέας αλληλογραφίας: Κωνσταντίνος Σταματιού, E-mail: [stamatiouk@gmail.com](mailto:stamatiouk@gmail.com)