

Νέα αντιβιοτικά στη ΜΕΘ : πώς πρέπει να χρησιμοποιούνται;

Βασιλική Μαρκάκη

Διευθύντρια ΕΣΥ

Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ

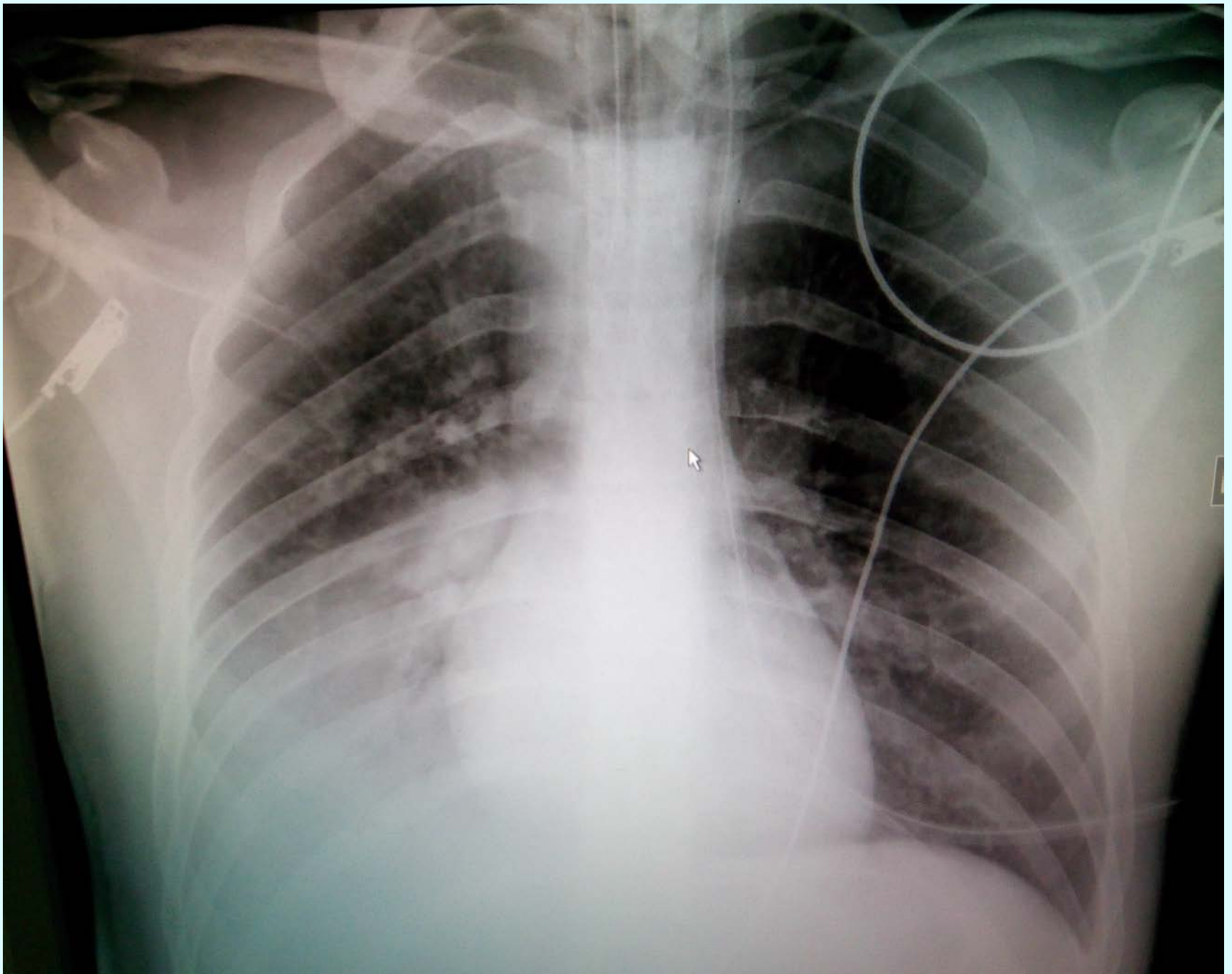
Σύντομη Παρουσίαση Περιστατικού

Ασθενής **25** ετών εισάγεται στη ΜΕΘ διασωληνωμένος υπό καταστολή και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής μετά από τροχαίο ατύχημα με δίκυκλο με τις εξής κακώσεις:

- Σοβαρή Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση
- Κατάγματα σπλαγχνικού κρανίου και ΑΜΣΣ
- Διάσπαρτα αμφοτερόπλευρα κυψελιδικά διηθήματα πνευμόνων

Την **5^η ημέρα** νοσηλείας, ενώ παραμένει υπό καταστολή και συνεχή παρακολούθηση της ενδοκρανίου πίεσεως, εμφανίζει:

- πυρετό,
- λευκοκυττάρωση,
- άφθονες πυώδεις εκκρίσεις κατά τις βρογχοαναρροφήσεις
- νέα σκίαση στην ακτινογραφία θώρακος

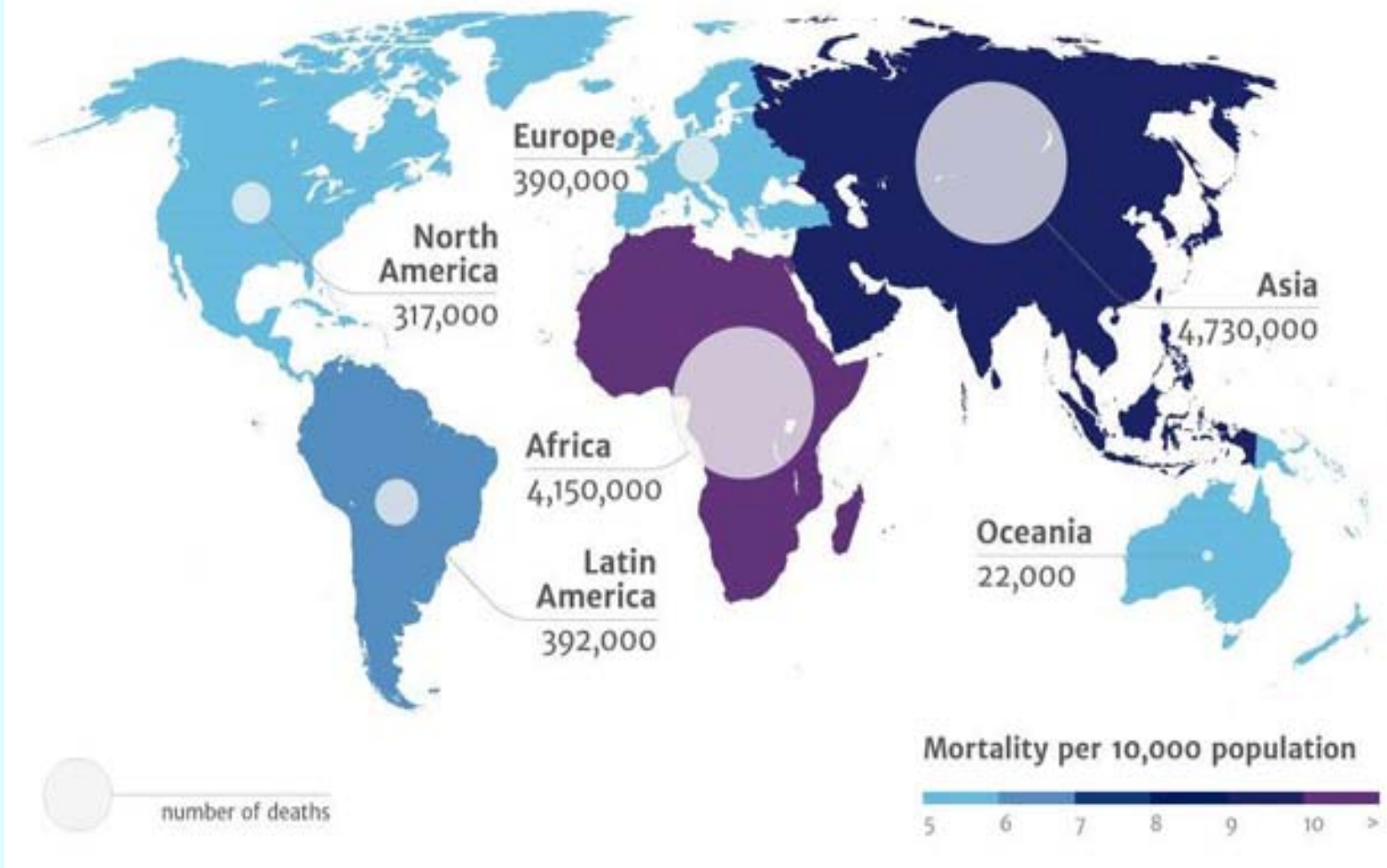


ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ

ΔΕΙΓΜΑ : Βρογχικές εκκρίσεις *Acinetobacter baumannii*

| αα | Chemotherapy | MIC |
|----|-------------------------------|--------------|
| 1 | Amikacin (Briklin) | 4 S |
| 2 | Ampicillin/Sulbactam | ≥ 32 R |
| 3 | Aztreonam (Azactam) | ≥ 64 R |
| 4 | Ceftazidime (Solvetan) | ≥ 64 R |
| 5 | Ciprofloxacin (Ciproxin) | ≥ 4 R |
| 6 | Colistin | 2 S |
| 7 | Ceftriaxone (Rocephin) | ≥ 64 R |
| 8 | Cefepime (Maxipime) | ≥ 64 R |
| 9 | Fosfomycin | ≥ 256 R |
| 10 | Cefoxitin (Mefoxil) | ≥ 64 R |
| 11 | Gentamicin (Garamycin)**) | ≥ 16 R |
| 12 | Imipenem (Primaxin) | ≥ 16 R |
| 13 | Levofloxacin (Tavanic) | ≥ 8 R |
| 14 | Meropenem (Meronem) | ≥ 16 R |
| 15 | Piperacillin/Tazobactam | ≥ 128 R |
| 16 | Trimethoprim/sulfamethoxazole | ≤ 20 S |
| 17 | Tigecycline | ≤ 2 S |

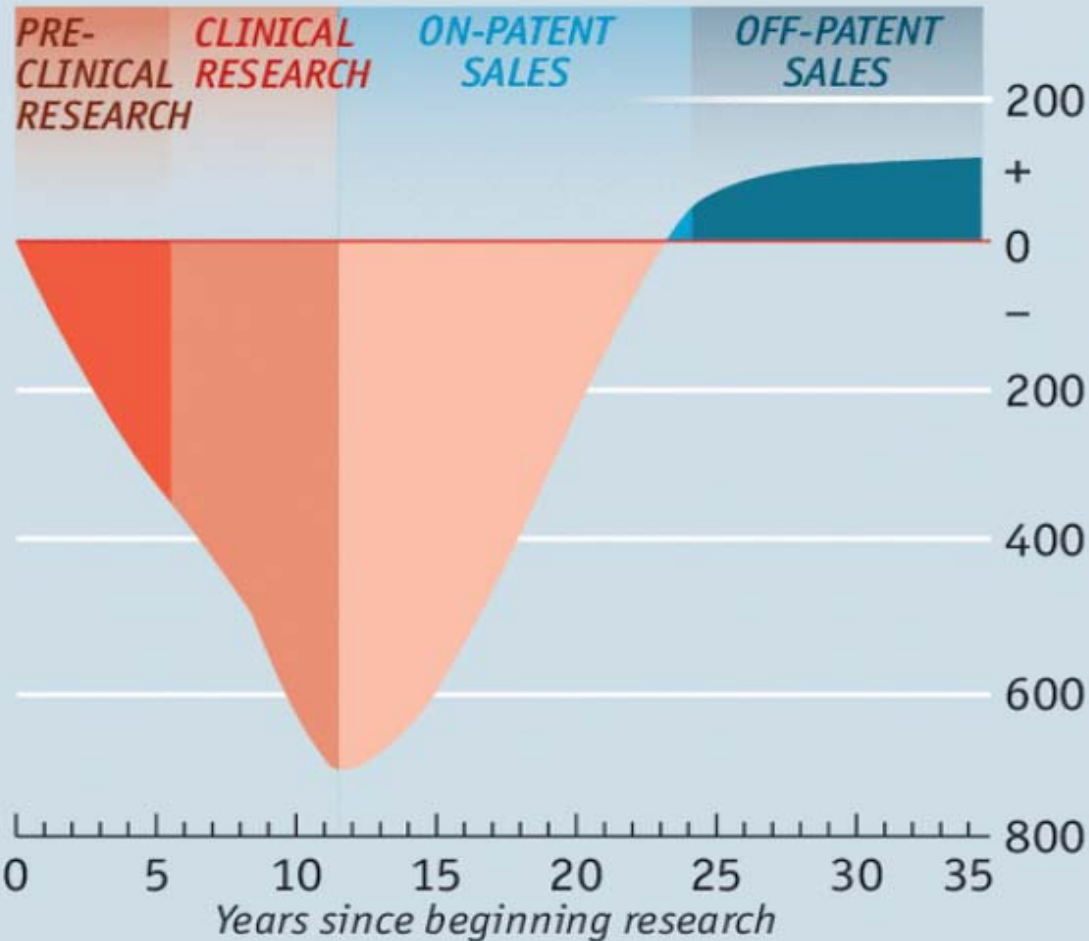
Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050



CBS news , Μάιος 2016

Breaking even

Cumulative profits from antibiotic research*, \$m



Source: Review on Antimicrobial Resistance

*Based on average of representative sample of R&D processes

ECDC/EMA JOINT TECHNICAL REPORT

The bacterial challenge: time to react

A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents

www.ecdc.europa.eu

www.emea.europa.eu

2009

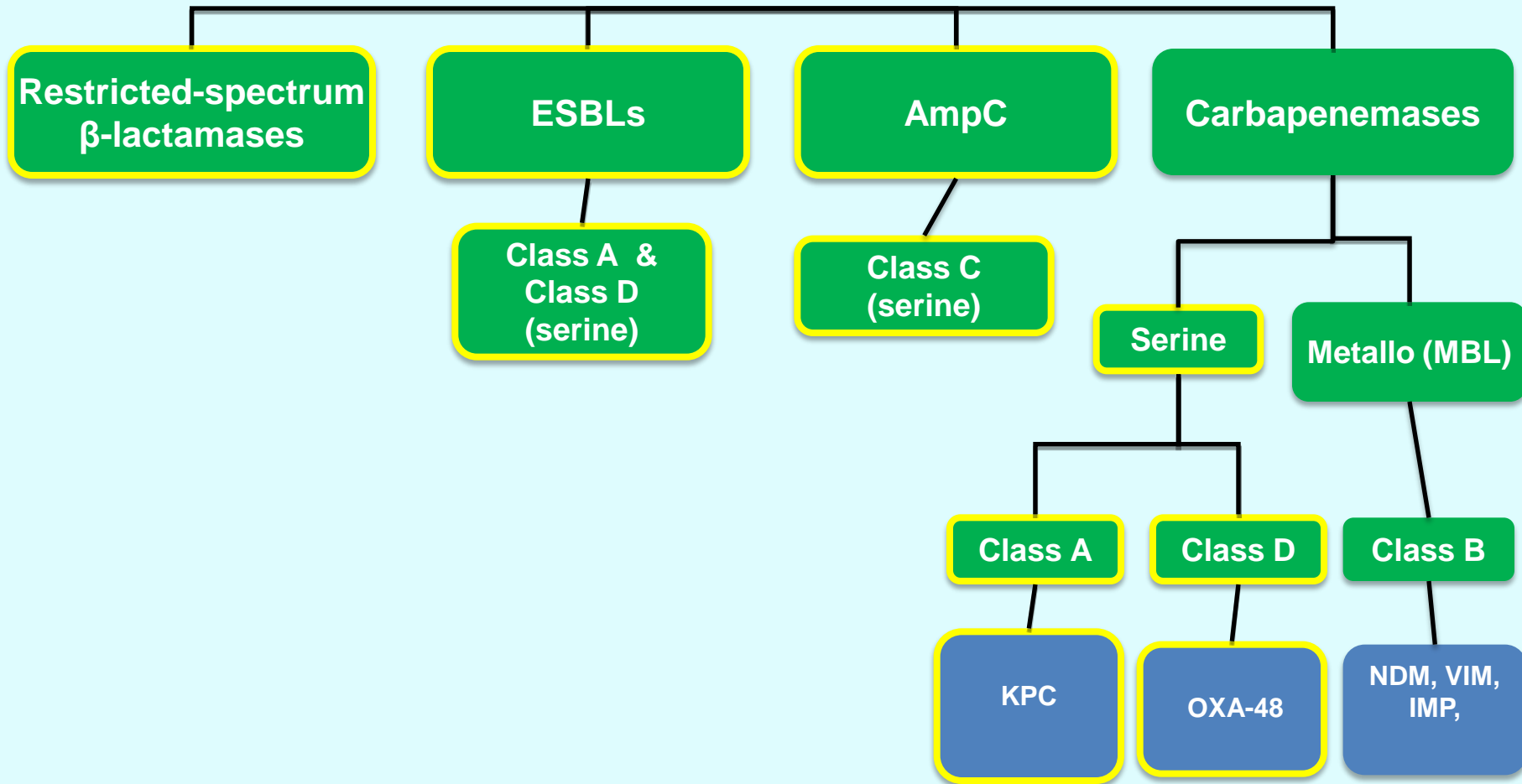
Bad Bugs Need Drugs



Ten new **ANTIBIOTICS** by 2020

IDSA Antimicrobial Availability Task Force .
Clinical Infectious Diseases 2010 ; 50 : 1081-83

Η οικογένεια των β-λακταμασών



Bradford PA. Clin Microbiol Rev 2001;14:933–51;
Jacoby GA. Clin Microbiol Rev 2009;22:161–82;
Stuart JC, Leverstein-Van Hall MA. Int J Antimicrob Agents
2010;36:205–10.

Gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν β-λακταμάσες

Παθογόνα, είδος λοίμωξης, κατανομή και αντοχή β-λακταμών

| | | Class A | | Class B | Class C | Class D | |
|--------------------|--|--|--|-----------------------------------|---|---|---|
| | | ESBLs | | KPCs | MBLs | AmpC | OXA |
| Pathogen | Infection type | TEM, SHV, CTX-M | KPC | IMP, VIM, NDM | CMY, FOX, ACT, MOX, ACC, DHA | OXA-48 OXA-18 | |
| Enterobacteriaceae | <i>E. coli</i> ¹ | UTIs, IAI, bacteraemia ² | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| | <i>Klebsiella</i> spp. <i>K. pneumoniae</i> ¹ | BSIs, UTIs, sometimes pneumonia ² | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| | <i>Enterobacter</i> spp. | UTIs, RTIs, BSIs | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| | Endemic areas ¹ | | Worldwide | USA, Italy, Greece, Israel, Spain | Greece, Japan, Taiwan, India, the Balkans | Worldwide | Turkey, Morocco, Spain |
| | <i>P. aeruginosa</i> ³ | Pneumonia, some UTIs, some skin, BSIs, bacteraemia | ✓ | ✓ ⁴ | ✓ | ✓ | ✓ |
| | β-lactams against which resistance is conferred ⁵ | | Penicillins, cephalosporins, monobactams, β-lactamase inhibitor combinations | All current β-lactams | β-lactams, except monobactams | Penicillins, cephalosporins (2° resistance: carbapenems, monobactams) | Penicillins, carbapenems, other β-lactams |

1. van der Bij A, et al. J Antimicrob Chemother 2012;67:2090–100 2. Decision Resources. Gram-negative Infections, 2009 3. Strateva T, Yordenov D. J Med Microbiol 2009;58:1133–48 4. Akpaka PE, et al. J Clin Microbiol 2009;47:2670–1 5. Bush K. Crit Care 2010;14:224

Κεφταρολίνη: Θεραπευτικές Ενδείξεις *

- **Νεώτερη Κεφαλοσπορίνη** ευρέος φάσματος με in vitro δραστικότητα έναντι **MRSA** και **PNSP**
- Θεραπευτικές Ενδείξεις:
 1. Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTIs) (CANVAS I & II)
 2. Πνευμονία της κοινότητας (CAP) (FOCUS I & II)

Κλινική αποτελεσματικότητα της κεφταρολίνης έναντι συγκεκριμένων παθογόνων

Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

Gram-positive

- *S. aureus*
(including MRSA)
- *S. pyogenes*
- *S. agalactiae*
- *S. anginosus group*
(includes *S. anginosus*, *S. intermedius* and
S. constellatus)
- *S. dysgalactiae*

Gram-negative (non-ESBL producers)

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *K. oxytoca*
- *Morganella morganii*

Η Κεφταρολίνη δεν είναι δραστική έναντι ESBL-producers και *Pseudomonas aeruginosa*

Κλινική αποτελεσματικότητα της κεφταρολίνης έναντι συγκεκριμένων παθογόνων

Πνευμονία από την κοινότητα*

Gram-positive

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
(μόνο στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)

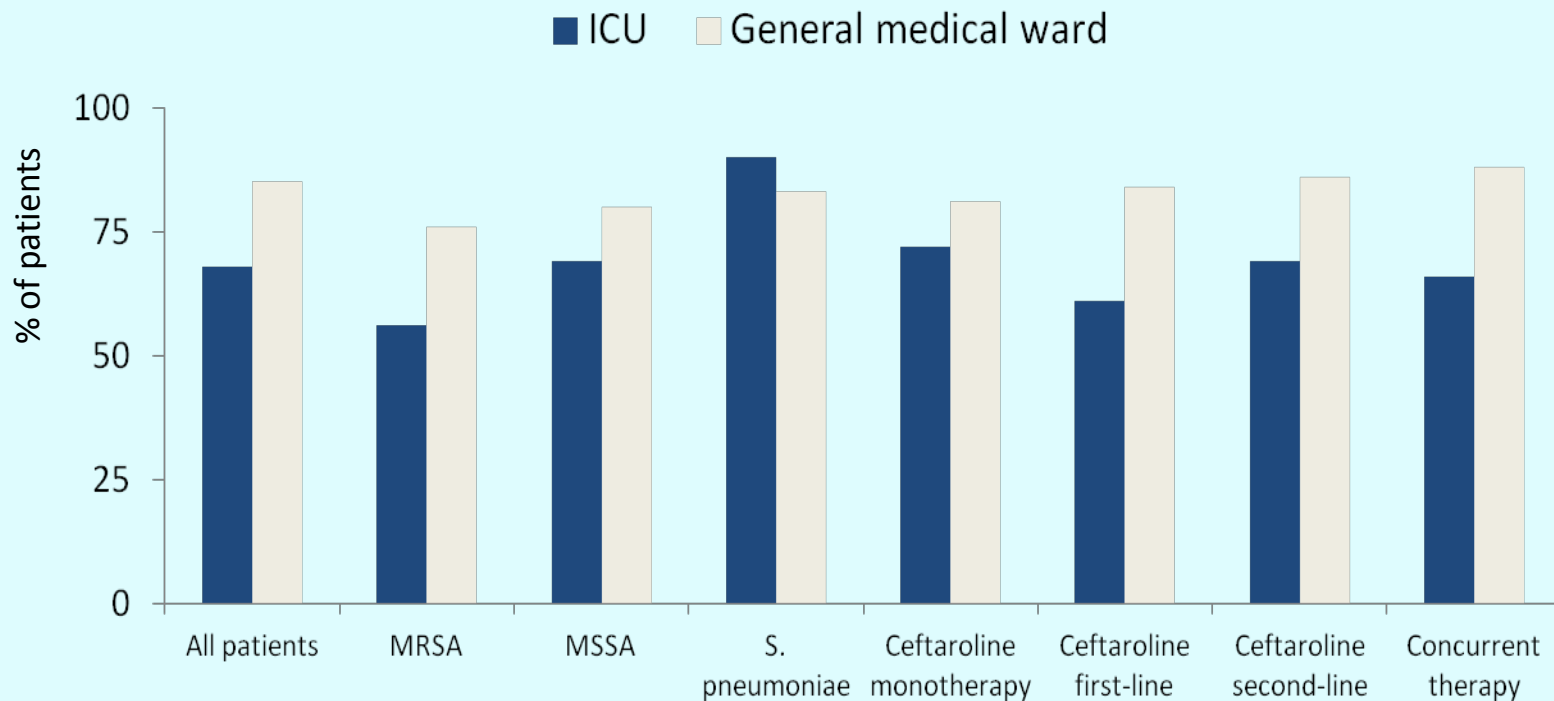
Gram-negative (non-ESBL producers)

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

* Δεν εντάχθηκαν στις μελέτες περιστατικά πνευμονίας από την κοινότητα οφειλόμενα σε MRSA. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν τεκμηριώνουν αποτελεσματικότητα έναντι των μη ευαίσθητων στην πενικιλίνη στελεχών του *S. pneumoniae*.

CAP στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ICU-ΜΕΘ): Κλινική Αποτελεσματικότητα της Κεφταρολίνης

•CAPTURE registry



Maggiore C, et al. Ther Clin Risk Manag 2015;11:557–63

Ceftolozane-Tazobactam

- Συνδυασμός μιας νεώτερης κεφαλοσπορίνης και ενός γνωστού αναστολέα των β-λακταμασών, κυρίως τάξης A και μερικών τάξης C (AmpC)
- Δραστική έναντι της Ψευδομονάδας (πλην των στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες) καθώς και αρκετών Εντεροβακτηριακών που παράγουν ESBL.
- Δεν έχει δραστικότητα έναντι των Gram αρνητικών που παράγουν KPC ή MBL καρβαπανεμάσες

Θεραπευτικές ενδείξεις ceftolozane-tazobactam*

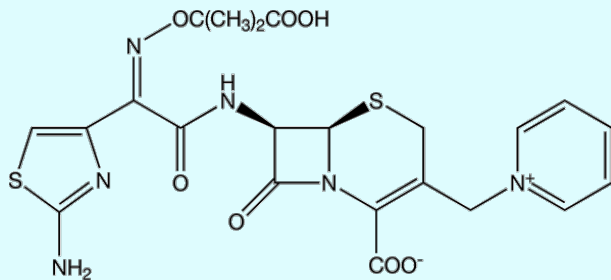
- Επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Επιπεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού

* Για την Νοσοκομειακή Πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας της σχετιζόμενης με αναπνευστήρα δεν έχει πάρει ακόμα έγκριση καθώς η αντιστοιχη κλινική μελέτη (ASPECT-NP) πρόκειται να ολοκληρωθεί μέσα στο 2018.

Ceftazidime-Avibactam

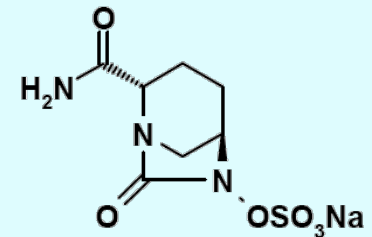
Ceftazidime

- Extended-spectrum cephalosporin with activity against Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa*¹
- Binds PBPs, leading to bacterial cell lysis¹



Avibactam

- Novel non- β -lactam β -lactamase inhibitor with a unique mode of action²
- High binding affinity for Class A, C and some Class D β -lactamases (ESBLs, KPCs and AmpC), some of which are resistant to current agents (e.g. KPCs)³



1. Hayes MV, Orr DC. J Antimicrob Chemother. 1983;12:119–126 2. Ehmann DE et al. Proc Natl Acad Sci. 2012;29:11663–11668 3. Aktaş Z et al. Int J
4. Kimura S et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:1454–1460 5. . Liscio et al Int journal of antimicrobial agents 2015

Note: PBP, penicillin binding proteins

Δραστικότητα της αβιμπακτάμης έναντι των β-λακταμασών σε σύγκριση με τους μέχρι τώρα υπάρχοντες αναστολείς

| | | Clavulanic acid | Tazobactam | Avibactam |
|---------|--|------------------------|-------------------------|------------------------|
| Class A | TEM, SHV | ✓ | ✓ | ✓ |
| | CTX-M | ✗ | ✓ | ✓ |
| | PER, VEB, GES | ✗ | ✓ | ✓ |
| | KPC | ✗ | ✗ | ✓ |
| Class B | IMP, VIM, NDM1 | ✗ | ✗ | ✗ |
| Class C | Chromosomal Enterobacteriaceae AmpC | ✗ | ✗ | ✓ |
| | Chromosomal Pseudomonas AmpC | ✗ | ✗ | ✓ |
| | Plasmid-encoded ACC, DHA, CMY, FOX, LAT, MOX, MIR, ACT | ✗ | ✗ | ✓ |
| Class D | OXA-1, -31, -10, -13 | Variable OXA-1, -10 | Variable | Variable OXA-1, -31 |
| | Carbapenemase-type OXA-23, -40, -48, -58 | Variable | Variable OXA-23, -48 | Variable OXA-48 |

Θεραπευτικές Ενδείξεις Κεφταζιδίμης/Αβιμπακτάμης

- Επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη (RECLAIM 1,2 και 3)
- Επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας (RECAPTURE 1 και 2)
- Νοσοκομειακή Πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας της σχετιζόμενης με αναπνευστήρα (REPROVE)
- Λοιμώξεις από Gram (-) μικρόβια σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (REPRISE)

Ceftazidime-avibactam phase III Clinical trial programme

Seven prospective, international, multicentre,
randomised Phase III studies

RECLAIM 1, 2 and 3: Adults with cIAI

- Double-blind randomisation (1:1)
 - **CAZ 2000 mg+AVI 500 mg**+metronidazole 500 mg IV q8h or
 - **MER 1000 mg** IV+placebo q8h
- Primary objective
 - RECLAIM 1 and 2
 - Assess non-inferiority of CAZ-AVI re: clinical cure at TOC visit in patients with ≥1 identified pathogen (mMITT populations)
 - RECLAIM 3:
 - Proportion of patients with clinical cure at TOC visit (CE populations)

RECAPTURE 1 and 2 Adults with cUTI (including acute pyelonephritis)

- Double-blind randomisation (1:1)
 - **CAZ 2000 mg+AVI 500 mg q8h IV** or
 - **DOR 500 mg**+placebo q8h IV
- Primary objective
 - Assess non-inferiority of CAZ-AVI on co-primary endpoints in mMITT analysis set:
 - Resolution of UTI-specific symptoms
 - Resolution/improvement of flank pain
 - Per-patient microbiol eradication and symptomatic resolution

REPRISE Adults with CAZ-resistant pathogens

- Open-label randomisation (1:1)
 - **CAZ 2000 mg+AVI 500 mg**+metronidazole 500 mg q8h IV or
 - **Best available therapy**
- Primary objective
 - Estimate per-patient clinical response to CAZ-AVI and best available therapy at TOC visit in cUTI and cIAI caused by CAZ-resistant Gram-negative pathogens

REPROVE Adults with HAP (including VAP)

- Double-blind randomisation (1:1)
 - **CAZ 2000 mg+AVI 500 mg q8h IV** or
 - **MER 1000 mg**+placebo q8h IV
- Plus open-label empiric linezolid+aminoglycoside
- Primary objective
 - Assess non-inferiority of CAZ-AVI on clinical cure rate at TOC visit in cMITT and CE populations

Note : CE, clinically evaluable; cMMIT, clinically modified intent-to-treat; mMIITT, microbiological modified intent-to-treat

Meropenem-vaborbactam

- Η vaborbactam είναι ένας ισχυρός μη-β-λακταμικός αναστολέας λακταμασών (τάξης A και C συμπεριλαμβανομένων των ESBL και KPC)
- Ο συνδυασμός αυτός δεν είναι δραστικός έναντι των στελεχών που παράγουν OXA και MBL
- Έχει πάρει ένδειξη για την επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονοφρίτιδας
- Μελέτη Φάσης III βρίσκεται σε εξέλιξη για την HAP/VAP

Ανάλογη είναι και η δράση και το φάσμα του συνδυασμού **Imipenem-relebactam**, του οποίου η μελέτη Φάσης III για την HAP/VAP έχει ολοκληρωθεί, αλλά δεν έχουν γίνει ακόμα γνωστά τα αποτελέσματα.

Cefiderocol

- Νέα σιδηροφόρος κεφαλοσπορίνη
- Συνδέεται με **ιόντα σιδήρου** και μεταφέρεται **ενεργητικά** μέσα στα βακτηριακά κύτταρα μέσω των μεταφορέων σιδήρου της εξωτερικής τους μεμβράνης και παθητικά μέσω των διαύλων πορίνης
- Είναι δραστική έναντι των εντεροβακτηριακών που παράγουν ESBL ή καρβαπενεμάσες (τάξεων A, B και D) καθώς και έναντι των πολυανθεκτικών στελεχών Ψευδομονάδας και Acinetobacter

Cefiderocol: Μελέτες Φάσης III

- APEKS-cUTI: Ολοκληρωμένη, η οποία ανέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα της cefidericol με την ιμιπενέμη σε νοσηλευόμενους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών βακτηρίων
- APEKS-NP: Σε εξέλιξη, περιλαμβάνει ασθενείς με VAP/HAP/ACAP (μαζί με λινεζολίδη)
- INCREDIBLE-CR: Ξεκίνησε το 2017 και θα συμπεριλάβει ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις (VAP/HAP/ACAP, cUTI, BSI) από Gram - αρνητικά μικρόβια ανθεκτικά στις καρβαπενέμες

Plazomicin

- Ημισυνθετική αμινογλυκοσίδη νέας γενιάς
- Αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση, άλλα έχει και δοσοεξαρτώμενη βακτηριοκτόνο δράση
- Ισχυρά δραστική έναντι Gram-θετικών, όπως των MRSA
- Έχει επίσης διαμορφωθεί το μόριο της, ώστε να αντιστέκεται στη δράση των ενζύμων που τροποποιούν τις αμινογλυκοσίδες, τα οποία παράγονται συχνά από τα εντεροβακτηριακά που είναι ανθεκτικά στις καρβαπενέμες
- Είναι δραστική έναντι των MDR εντεροβακτηριακών συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες (CRE) καθώς και έναντι των στελεχών *Acinetobacter* που παράγουν OXA-καρβαπενεμάσες

Plazomicin: Κλινικές Μελέτες*

- CARE (Φάσης III): φάνηκε αποτελεσματικότερη (lower rate of mortality) της κολιμυκίνης (σε συνδυασμό με μεροπενέμη ή τιγκεσυκλίνη και στις δυο ομάδες ασθενών) για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων από CRE ** (μικρός αριθμός περιστατικών λόγω αργού ρυθμού ένταξης ασθενών στην μελέτη)
- EPIC (Φάσης III): αναδείχτηκε εξίσου αποτελεσματική με την μεροπενέμη στην αντιμετώπιση ασθενών με επιπεπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας

* Μελέτες που έχουν υποβληθεί στο FDA

** Με χαμηλότερα ποσοστά νεφροτοξικότητας από την κολιμυκίνη

Eravacycline

- Συνθετική φλουороκυκλίνη (νέα τετρακυκλίνη) παρόμοια με την τιγκεσυκλίνη
- Αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση και είναι δραστική έναντι των Gram-θετικών και αρνητικών, όσο και των αναεροβίων με εξαίρεση την Ψευδομονάδα
- Σε εργαστηριακές μελέτες είναι δύο έως οκτώ φορές ισχυρότερη από την τιγκεσυκλίνη τόσο έναντι των Gram-θετικών όσο και έναντι των Gram-αρνητικών μικροβίων
- Από πειραματικές μελέτες σε ζώα φαίνεται να επιτυγχάνει υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης στον πνεύμονα
- Πιθανό πολύτιμο μελλοντικό όπλο έναντι των MDR στελεχών *Acinetobacter*

Eranacycline: Κλινικές Μελέτες

- IGNITE I (Φάση III): Ολοκληρωμένη. Παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ερταπενέμη στην αντιμετώπιση επιπεπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων.*
- IGNITE II (Φάση III): Ολοκληρωμένη. Παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ερταπενέμη στην αντιμετώπιση επιπεπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού.

* Συμμετρικά τυχαιοποιημένη μελέτη αλλά με χαμηλό APACHE II score και στις δυο ομάδες της μελέτης παρά την επιπεπλεγμένη λοίμωξη καθώς και χαμηλό ποσοστό εντεροβακτηριακών στελεχών ανθεκτικών στην καρβαπενέμη και στις δυο ομάδες

Συνοπτικός πίνακας του φάσματος δράσης των νέων αντιβιοτικών

Table 1. Spectrum of activity of new antibiotics for ventilator-associated pneumonia against multidrug-resistant pathogens

| | MRSA | ESBL | CRE-KPC | CRE-OXA48 | CRE-MBL | MDR pseudomonas | MDR acinteobater |
|------------------------|-------------|-------------|----------------|------------------|------------------|------------------------|-------------------------|
| Tedizolid | Yes | No | No | No | No | No | No |
| Cefiderocol | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Ceftaroline/avibactam | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | No |
| Ceftolozane/tazobactam | No | Yes | No | No | No | Yes | No |
| Ceftazidime–avibactam | No | Yes | Yes | Yes | No | Yes | No ^a |
| Meropenem–vaborbactam | No | Yes | Yes | No | No | No ^a | No ^a |
| Imipenem–relebactam | No | Yes | Yes | No | No | No ^a | No ^a |
| Aztreonam–avibactam | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | No |
| Plazomicin | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes ^b | Yes | No |
| Eravacyclin | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | No | Yes |
| Murepavadin | No | No | No | No | No | Yes | No |

CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MBL, metallo-β-lactamase; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MDR, multidrug-resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NDM, New Delhi metallo-beta-lactamase; OXA, oxacillinase.

^aActive against no MDR-resistant strains.

^bNot active against many NDMs.

Συμπεράσματα

- Την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί και μελετηθεί νέες (πέμπτης γενιάς) κεφαλοσπορίνες, νέοι αναστολείς β-λακταμασών καθώς και συνδυασμοί αυτών μεταξύ τους αλλά και με παλαιότερα ήδη γνωστά φάρμακα. Έχουν επίσης αναπτυχθεί νεώτερα φάρμακα από άλλες ήδη γνωστές κατηγορίες (αμινογλυκοσιδών, τετρακυκλινών κλπ.) Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, ιδιαίτερα έναντι των στελεχών που παράγουν ESBL και KPC.
- Λιγότερα από αυτά είναι εν δυνάμει δραστικά έναντι στελεχών που παράγουν οξακιλινάσες ή μεταλλοένζυμα. Ακόμα λιγότερα είναι τα φάρμακα που είναι δραστικά έναντι των MDR Acinetobacter.
- Η σωστή χρήση τους με την κατάλληλη εργαστηριακή και κλινική επιτήρηση θα τα διαφυλάξει, ώστε να παραμείνουν αποτελεσματικά και για τις επόμενες γενεές
- Η ανάγκη της πρόληψης και του ελέγχου εξάπλωσης των πολυανθεκτικών στελεχών παραμένει το ίδιο επιτακτικός

