

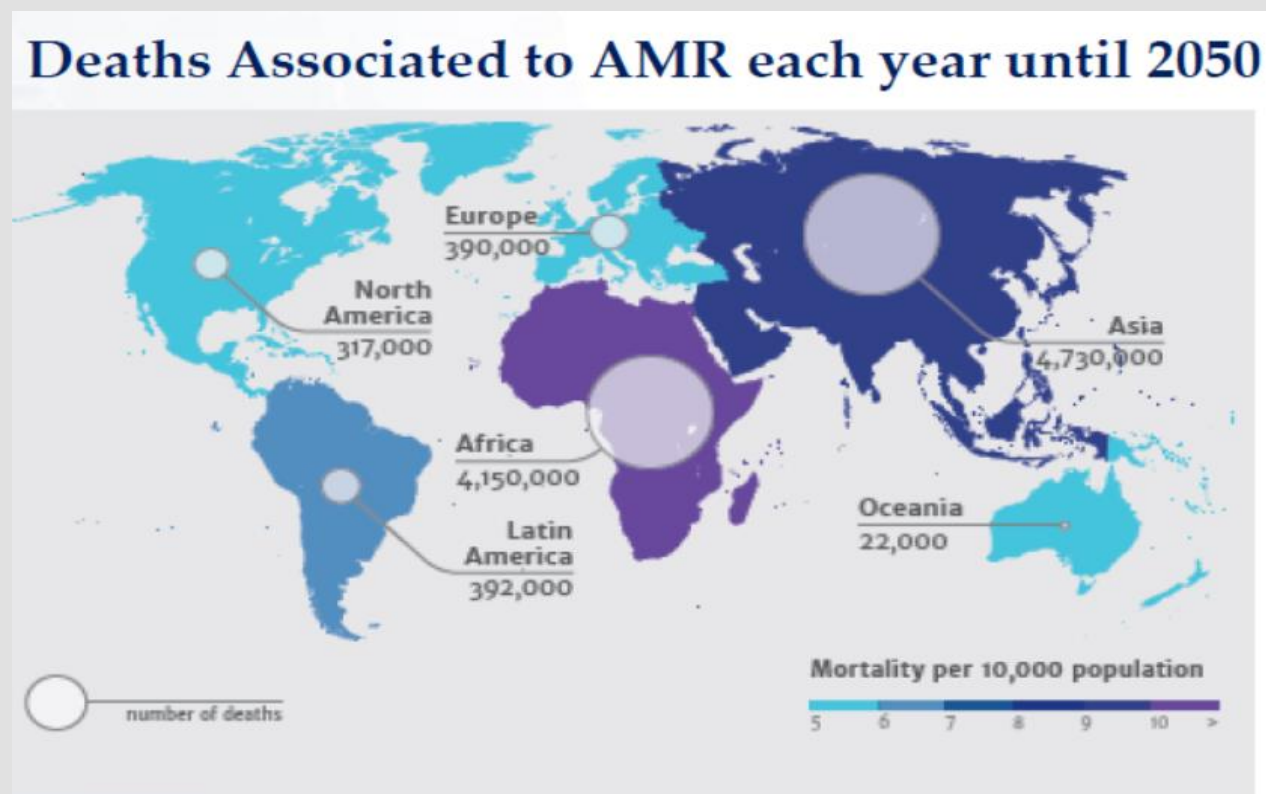
Multirezistence a nová antibiotika

Otakar Nyč

Ústav lékařské mikrobiologie FN Motol

Současná antibiotická léčba...

- Rychlá ztráta účinnosti základních i rezervních přípravků
- Jeden z nejzávažnějších medicínských problémů současnosti (WHO)
- Budoucnost ?



https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf

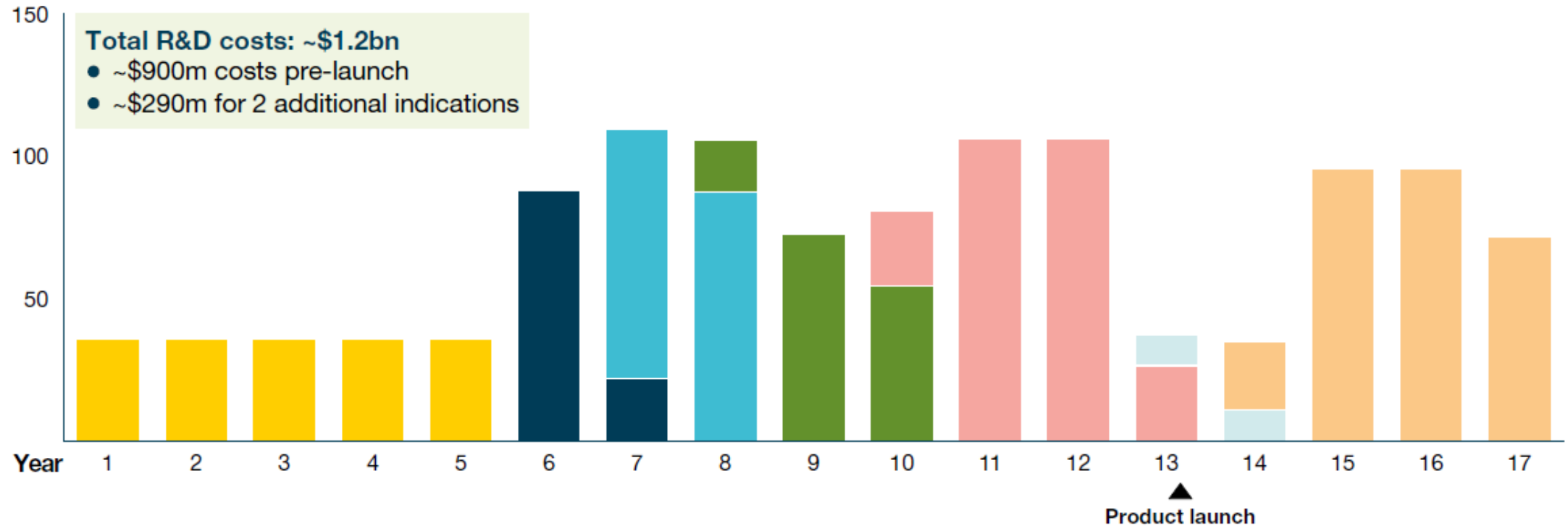
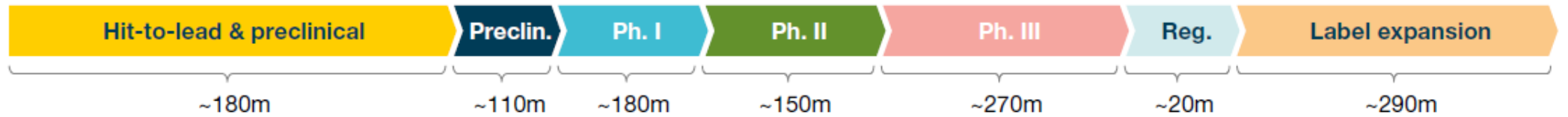
Nová antibiotika ?

- Naléhavá potřeba – účinnost na MDR, PDR mikroorganismy
- **Deriváty původních přípravků**
 - vyšší pravděpodobnost rychlejšího vzniku rezistence
- **Originální molekuly** – nové mechanismy účinku
 - z 10 000 molekul jen 1-2 k posouzení FDA
 - 10 -12 let trvání celého procesu
 - vysoké finanční nároky (1-2 mld. US)
 - v 90. letech investovalo do vývoje 18 farma firem, aktuálně už jen 4

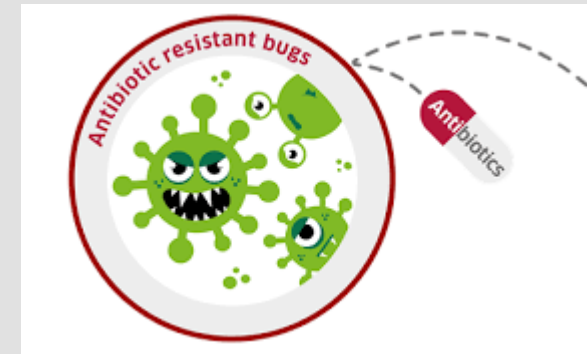
Vývoj nového antibiotika ...

R&D costs \$m

Hit-to-lead Preclinical Phase 1 Phase 2 Phase 3 Registration Expansion of indications



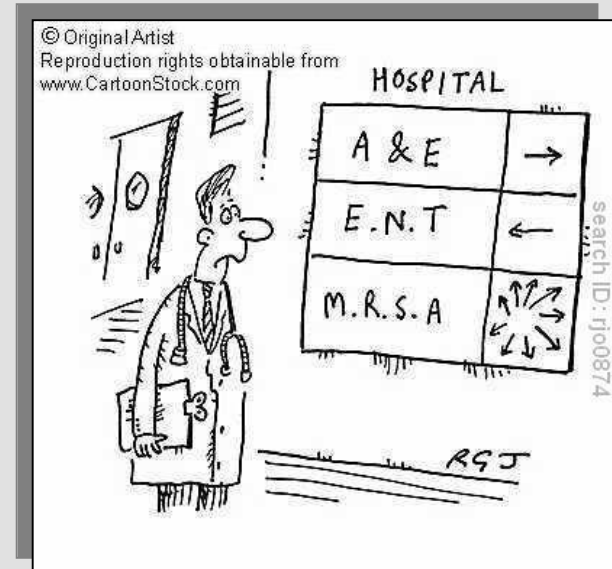
Rezistence - AMR



- Antimicrobial Resistance - AMR
- Laboratorně prokázaná ztráta účinnosti podle konsensuálních kritérií (EUCAST...)
- Multirezistence (MDR) - **Rezistence k ≥ 1 antibiotiku v ≥ 3 skupinách**
- Extensive drug resistance (XDR) - **Rezistence** na alespoň jednu látku ve všech kategoriích antimikrobiálních látek kromě jedné nebo dvou (tj. bakteriální izoláty zůstávají citlivé na léčiva z nejvýše dvou tříd antibiotik).
- Panrezistence (PDR)
- Většina nemocničních infekcí (cca 60- 70%) vyvolána MDR bakteriemi

Hlavní problémové bakterie v nemocnici...

- Stafylokoky – MRSA
- Enterokoky – VRE
- Enterobakterie – ESBL, CRE (karbapenem R)
.....MDR
- NF tyčky : *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*...MDR
- *Clostridium difficile*... následek častého používání zejména širokospektrých ATB



Mikroorganismy s nejkritičtějším výskytem rezistence k rezervním antibiotikům – deficit účinných přípravků

WHO 2017



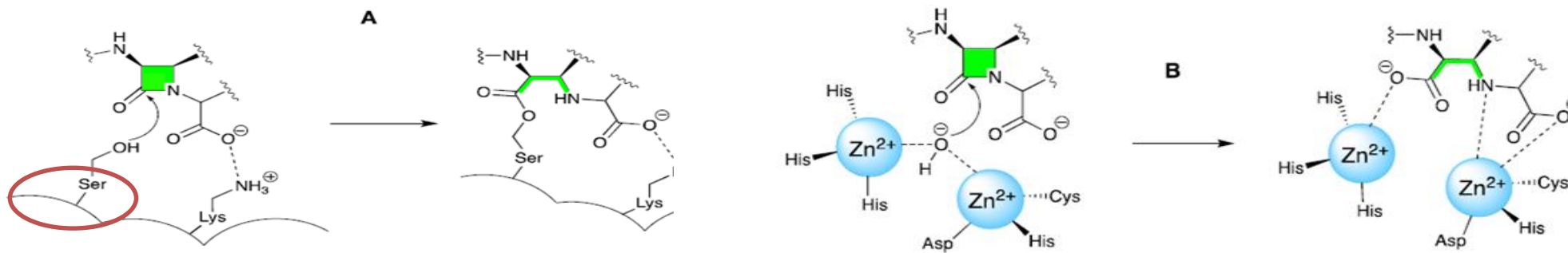
CDC 2019

Patogen	Rezistence
<i>Acinetobacter baumannii</i>	karbapenemy
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	karbapenemy
<i>Enterobacteriaceae</i>	karbapenemy, ESBL

Patogen	Rezistence
<i>Acinetobacter baumannii</i>	karbapenemy
<i>Enterobacteriaceae</i>	karbapenemy
<i>Clostridioides difficile</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	MDR, PDR
<i>Candida auris</i>	MDR

- Mechanismy rezistence....

Beta laktamázy



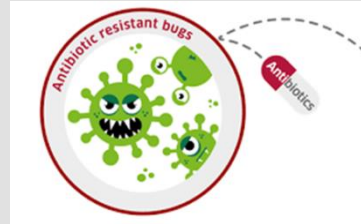
- Nejvýznamnější mechanismus rezistence k beta laktamům
- Cca 2 800 enzymů
- rozdílná afinita a spektrum aktivity
- nemocniční kmeny často produkují více druhů

ESBL

- Extended *plasmidický přenos*
 - Spectrum
 - Beta- *Klebsiella spp, E.coli,*
 - Lactamases *Enterobacter spp. ...*
-
- **Hydrolyzují cefalosporiny I,II,III. generace, omezená stabilita IV.generace**
 - **Hydrolyzují všechny peniciliny a aztreonam**
 - **Inhibitory (sulbaktam, klavulanát, tazobaktam) účinné jen částečně**
 - **Často sdružená R k aminoglykosidům, fluorochinolonům...**

Karbapenemová rezistence – enterobakterie a *P. aeruginosa*

Enterobaktérie – CRE



- Eflux
- Snížená permeabilita
- Beta laktamázy (AmpC...)
- **Karbapenemázy***

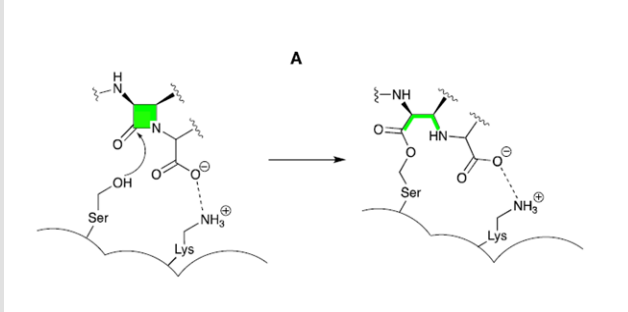
Pseudomonas aeruginosa

- Ztráta porinů (OprD)
- Eflux
- Beta laktamázy AmpC, PDC**
- Karbapenemázy : metalo – beta-laktamázy MBLs

* Horizontální i mezidruhový přenos - rychlé šíření !

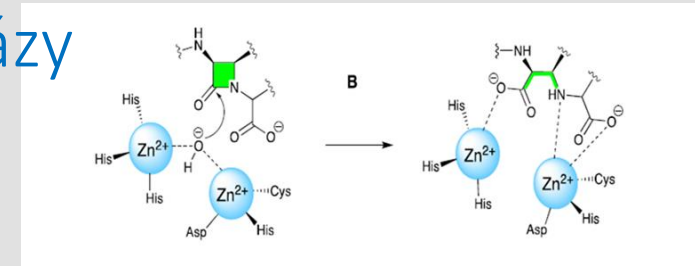
** PDC – pseudomonádová beta-laktamáza- cefalosporináza

Základní dělení beta laktamáz s ohledem na karbapenemázy



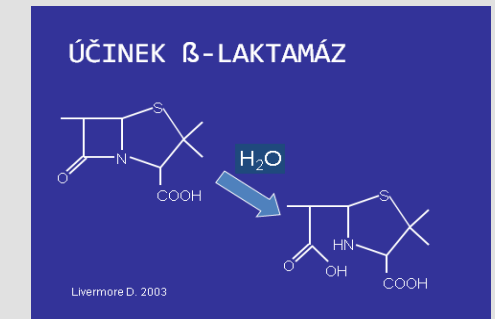
SERINOVÉ BETA LAKTAMÁZY

Třída A : **KPC, IMI, SME, CTX** –
M, SHV, TEM ... **ESBL**



METALO BETA TALAKTAMÁZY (MBL)

Třída B : **NDM, VIM, IMP**



Třída C : **AmpC, ACT, PDC...**

Třída D : **OXA- 48, OXA -181, OXA-23,**
OXA -40, OXA -58...OXA 1,2, 9,10...

Karbapenemázy

- cca 2 8000 zástupců
- rozdílná afinita a spektrum účinku
- nemocniční kmeny často produkují několik druhů včetně karbapenemáz

Nové inhibitory beta laktamáz

- Nová generace
- Diazabicyklooktany a deriváty kyseliny boronové
- Vyšší vazebná kapacita enzymů
- Široké spektrum inhibičního potenciálu včetně karbapenemáz
- **Avibaktam, vaborbaktam, relebaktam**

Účinnost registrovaných inhibitorů beta laktamáz v kombinaci s antibiotiky

Inhibitor	Antibiotikum	ESBL	AmpC	karbapenemázy		
				A	B	D
Klavulanát	amoxicilin	-/+	-	-	-	-
Sulbaktam	ampicilin	-/+	-	-	-	-
Tazobaktam	piperacilin	-/+	-	-	-	-
Tazobaktam	ceftolozan	+/-	+/-	-	-	-
Avibaktam	ceftazidim	+	+	+	-	+/-
Vaborbaktam	meropenem	+	+	+	-	-
Relebaktam	imipenem	+	+	+	-	-

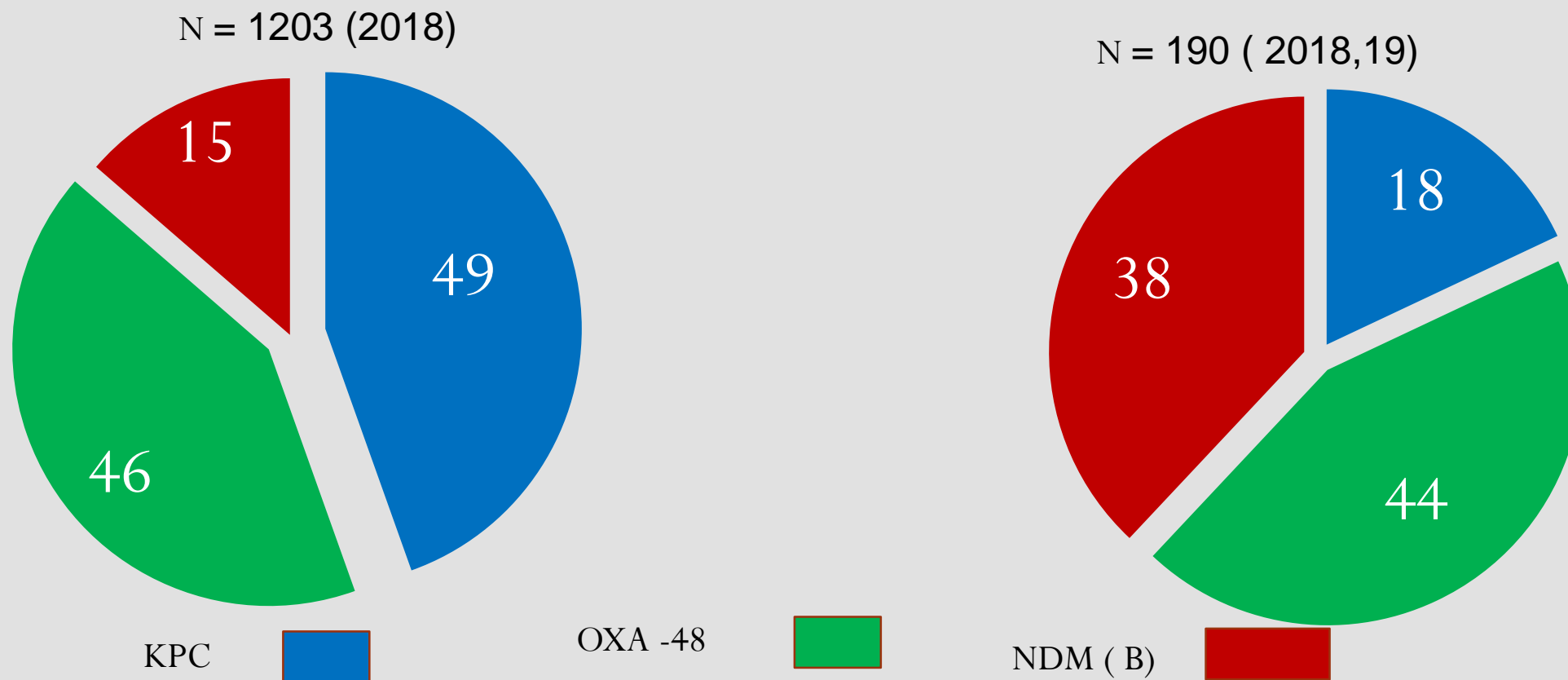
Ceftazidim/avibaktam a imipenem/relabaktam indikace

- Indikace (SPC) :
- komplikované intraabdominální infekce
- komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy
- HAP/VAP
- **infekce vyvolané gram negativními bakteriemi s omezenými možnostmi léčby**

Ceftazidim/avibaktam/, imipenem / relebaktam – klinické využití

- Infekce vyvolené MDR bakteriemi s produkcí širokospektrých beta laktamáz (ESBL, AmpC)
 - alternativa karbapenemů
- Infekce vyvolané bakteriemi s některými druhy karbapenemáz (KPC, OXA...)

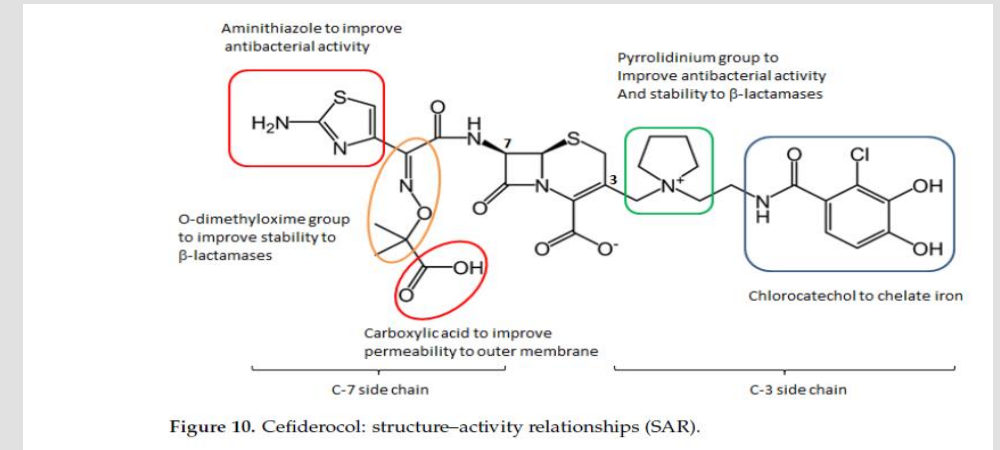
Struktura nejčastěji se vyskytujících karbapenemáz *K. pneumoniae* v Evropě (EuSCAPE) a ČR v % (2018)



NDM (MBL – metalo betalaktamáza) = neúčinnost všech dosud používaných inhibitorů

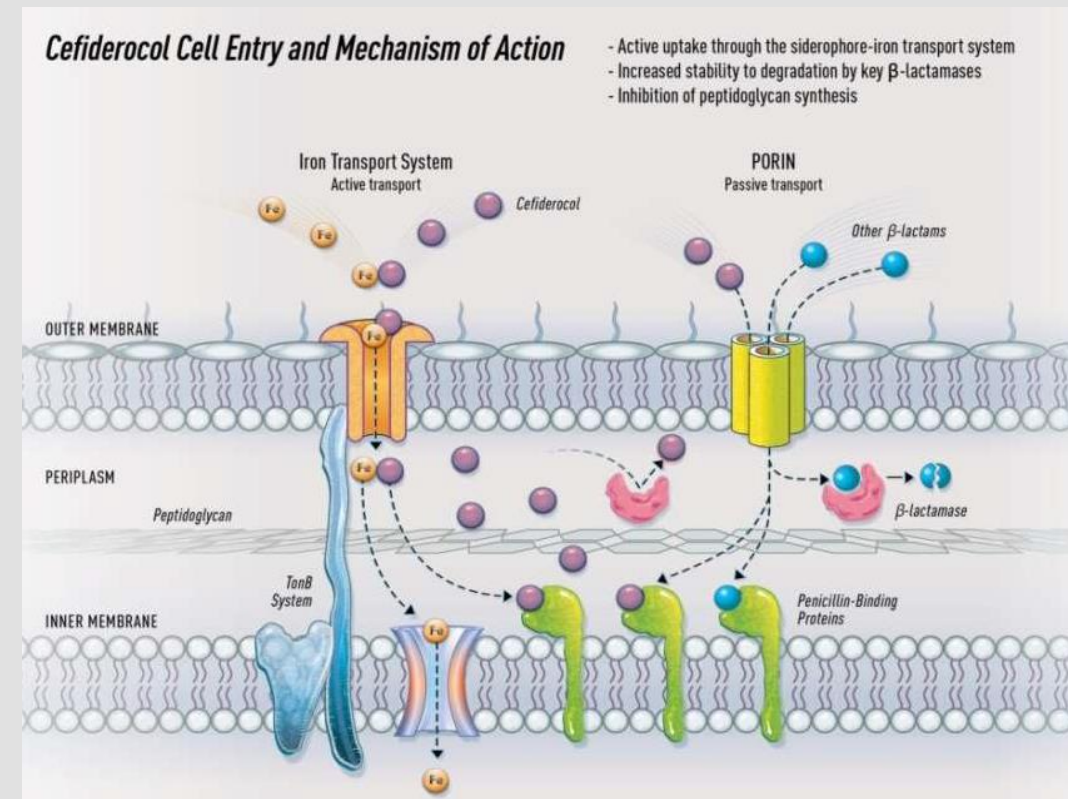
CEFIDEROKOL

- 1. cefalosporin + siderofor
- Širokospektrý konjugovaný cefalosporin
- Vysoká stabilita k enzymatickému mechanismu R včetně karbapenemáz (KPC, OXA, NDM...)
- Stabilita k dalším mechanismům R : eflux, ztráta porinů



CEFIDEROKOL – MECHANISMUS A SPEKTRUM ÚČINKU

- Aktivní transport a vysoká stabilita
- Aktivita : Gram negativní bakterie včetně NF tyčinek (*P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. baumannii*...)
- Bakterie aktivně transportuje železo v rámci sideroforu, v periplasmatickém prostoru se uvolní vysoce stabilní antibiotikum (trojský kůň) a začne účinkovat

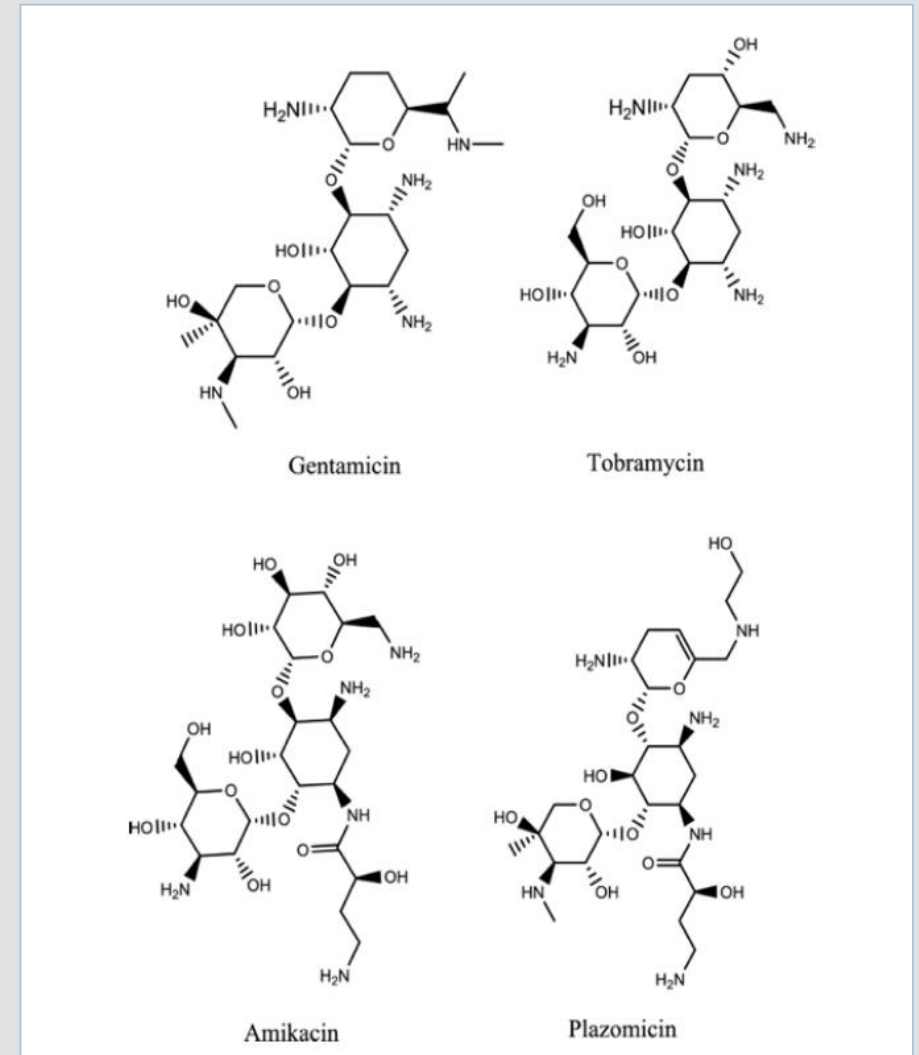


Antibiotika registrovaná od r. 2017 – aktivita na CRE

Účinná látka	třída	forma	Indikace
Cefiderocol	cefalosporin - siderofor	i.v.	A
Erevacyklin (tetracyklin)	tetracyklin	i.v.	cIAI
Omadacyklin (tetracyklin)	tetracyklin	i.v.; p.o.	CAP, ABSSSI
Plazomicin (aminoglykosid)	aminoglykosid	i.v.	cUTI
Relebaktam + imipenem	BLI + karbapenem	i.v.	A
Vaborbaktam + meropenem	BLI + karbapenem	i.v.	A

Plazomicin

- Aminoglykosid strukturou nejbliže k amikacinu
- Vyšší stabilita k enzymatické R ve srovnání ostatními
- Reversibilní ototoxicita
- FDA – komplikované uroinfekce



Shrnutí 1

- Nová ATB nestačí držet krok s rychlým vývojem R zejména u Gram negativních původců...
- Nová generace inhibitorů beta laktamáz přesto výrazně rozšiřuje možnosti léčby MDR kmenů, bohužel skupina B (metalo beta laktamázy, NDM ...) není dosavadními inhibitory ovlivněna, v ČR je právě tento druh karbapenemáz nejčastější
- Nejspolehlivější volbou na MDR kmeny jsou pak polymyxiny (kolistin) a částečně aminoglykosidy (amikacin, gentamicin...) a případně moderní deriváty tetracyklinů jako je tigecyklin...., ale k těmto ATB se může vyskytnou rezistence
- Velkou nadějí je pak tzv. hybridní ATB cefiderokol, zatím není v ČR běžně dostupný a extrémně drahý

Shrnutí 2

- U G+ je situace příznivější, stále k dispozici poměrně dost rezervních účinných ATB –MRSA - glykopeptidy (tigecyklin, vankomycin, teikoplanin, ceftarolin, kotrimoxazol...) , na VRE linezolid, tigecyklin...
- Na MRSA ještě navíc jediný betalaktam účinný na MRSA, MRSE – ceftarolin (někdy označovaný jako 5. generace cefalosporinů)
- Klostridiové kolitidy (CDI) – selektivní účinek - fidaxomycin, účinnější než vankomycin případně metronidazol
- **Nová ATB tedy řeší problém MDR jen částečně**
- **Je třeba omezit celkovou spotřebu ATB, používat ATB racionálně, pokud možno cíleně...**

Závěr

- Kritická situace v rezistenci gram negativních původců nemocničních infekcí,
- Klíčové je řešení výskytu CRE, CRBA, MDR PSAE především producentů karbapenemáz (MBL)
- Omezená perspektiva nových účinných molekul antibiotik
- Slibný vývoj ve skupině inhibitorů beta laktamáz

