



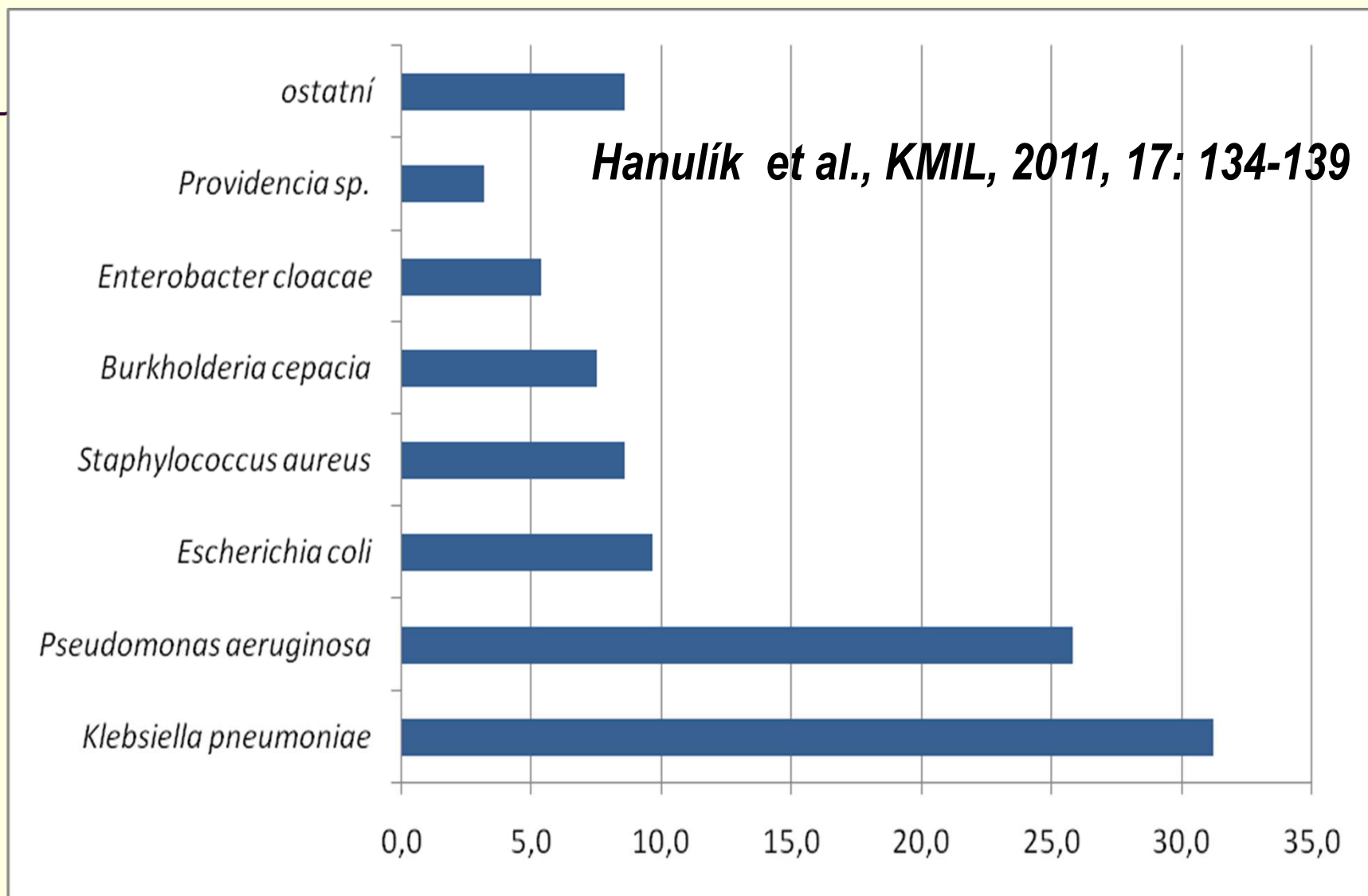
TIGECYKLIN

Milan Kolář, Miroslava Htoutou Sedláková
Ústav mikrobiologie, FNOL a LF UP

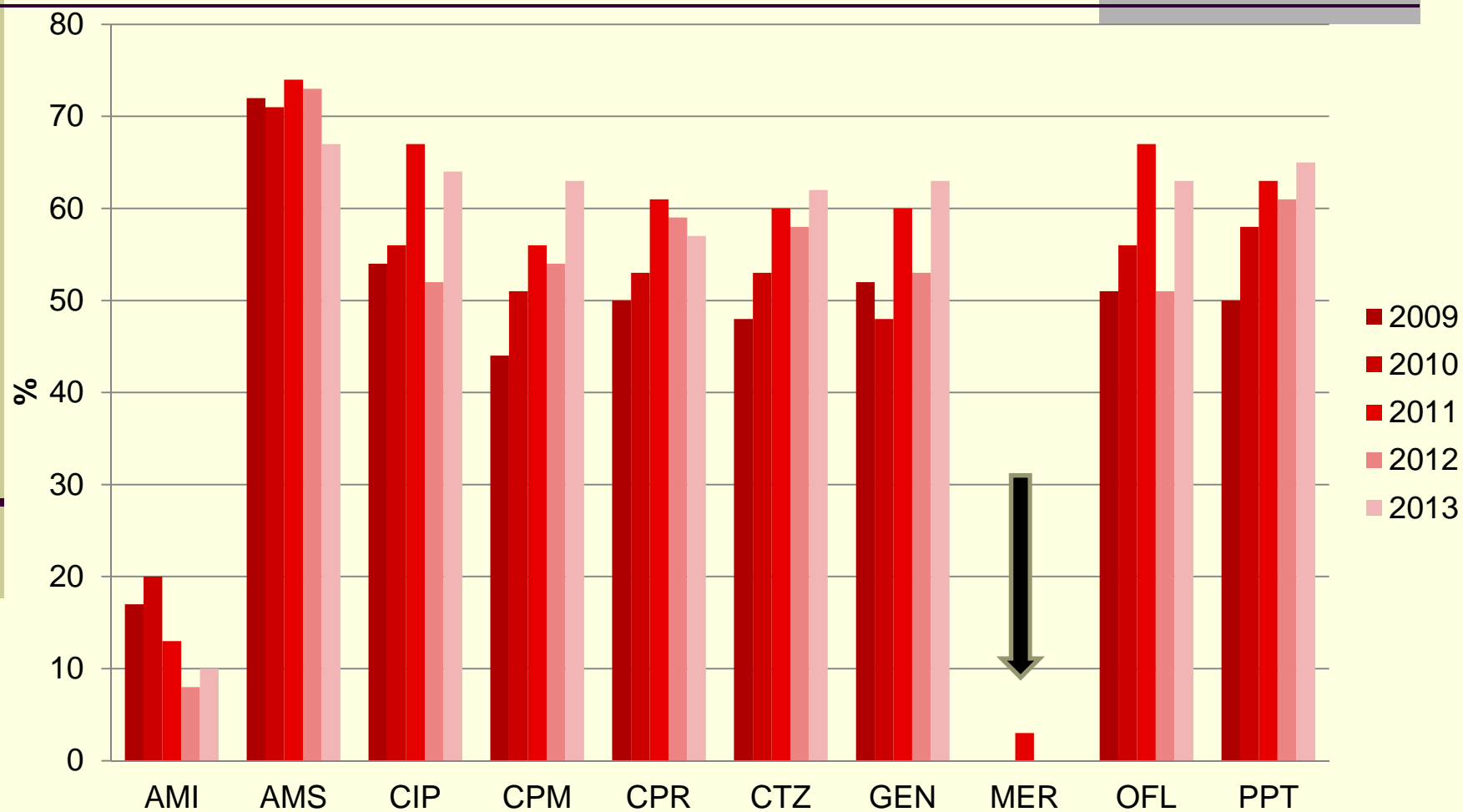
Odolnost bakterií k účinku antibiotické léčby patří k nejdůležitějším problémům současné medicíny

- Počet bakteriálních infekcí s etiologickou rolí multirezistentních bakterií se neustále zvyšuje.
- Spektrum antibiotik vhodných pro iniciační antibioterapii se postupně zužuje.
- Adekvátní antibiotická léčba závažných infekcí, především u pacientů v intenzivní péči, představuje stoupající problém.

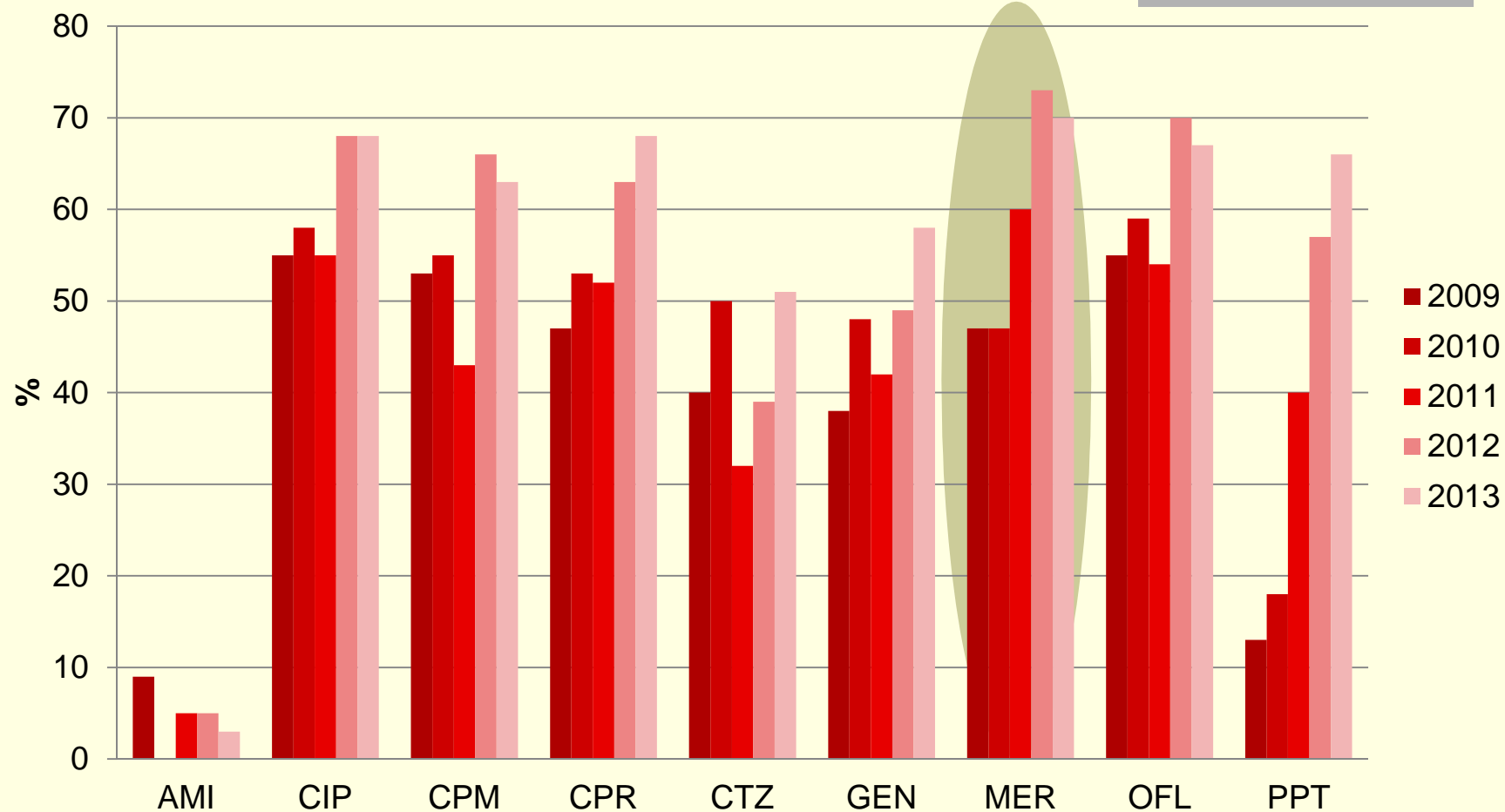
Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči ve FNOL (v %)



Rezistence *Klebsiella pneumoniae* na KARIM FNOL



Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* na KARIM FNOL





Zvyšující se bakteriální rezistence a skutečnost, že na obzoru nejsou nová antibiotika, představují „smrtící kombinaci“.



IDSA Public Policy Clin Infect Dis 2011, 52(Suppl. 5):S397



Zvyšující se bakteriální rezistence a skutečnost, že na obzoru nejsou nová antibiotika, představují „smrtící kombinaci“.





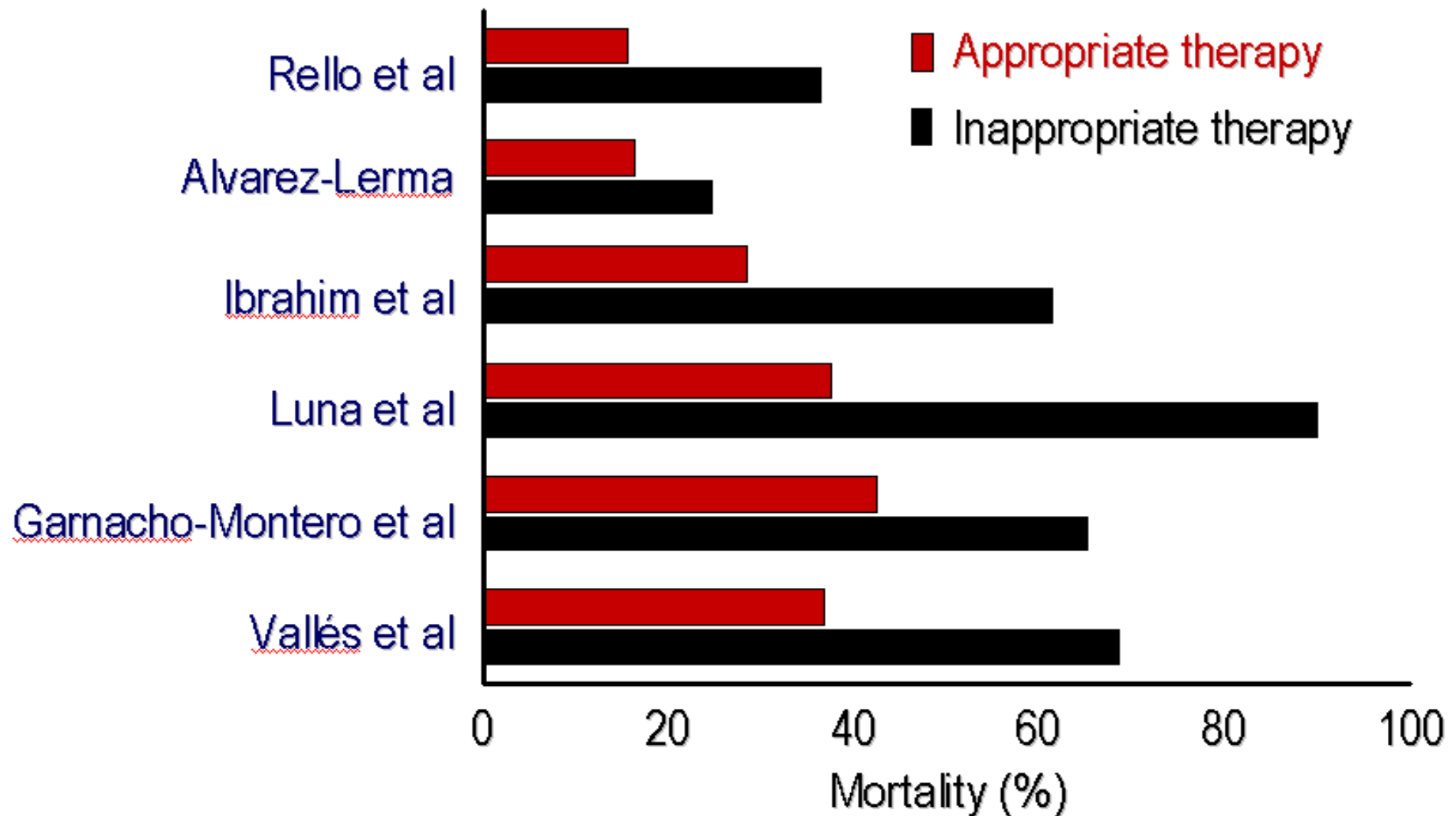
- Globální růst bakteriální rezistence.
- Multi - a panrezistence bakteriálních patogenů.
- Snižování klinické účinnosti – selhávání léčby, zvyšování morbidity a mortality.

U 15 % pacientů po exstirpaci jícnu a jeho náhradě došlo k rozvoji komplikující infekce s 31% letalitou. Nejčastěji se jednalo o pneumonie a infekce v místě operační rány.

Pacient	Infekční komplikace	Etiologické agens
1.	Pneumonie	<i>Enterobacter cloacae</i> (AmpC-pozitivní kmen) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (multiR kmen)
2.	Pneumonie	<i>Acinetobacter baumannii</i> (multiR kmen)
3.	Mediastinitida	<i>Escherichia coli</i> (ESBL-pozitivní kmen) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL-pozitivní kmen)
4.	Mediastinitida	<i>Enterobacter cloacae</i> (AmpC-pozitivní kmen) <i>Enterococcus faecium</i>

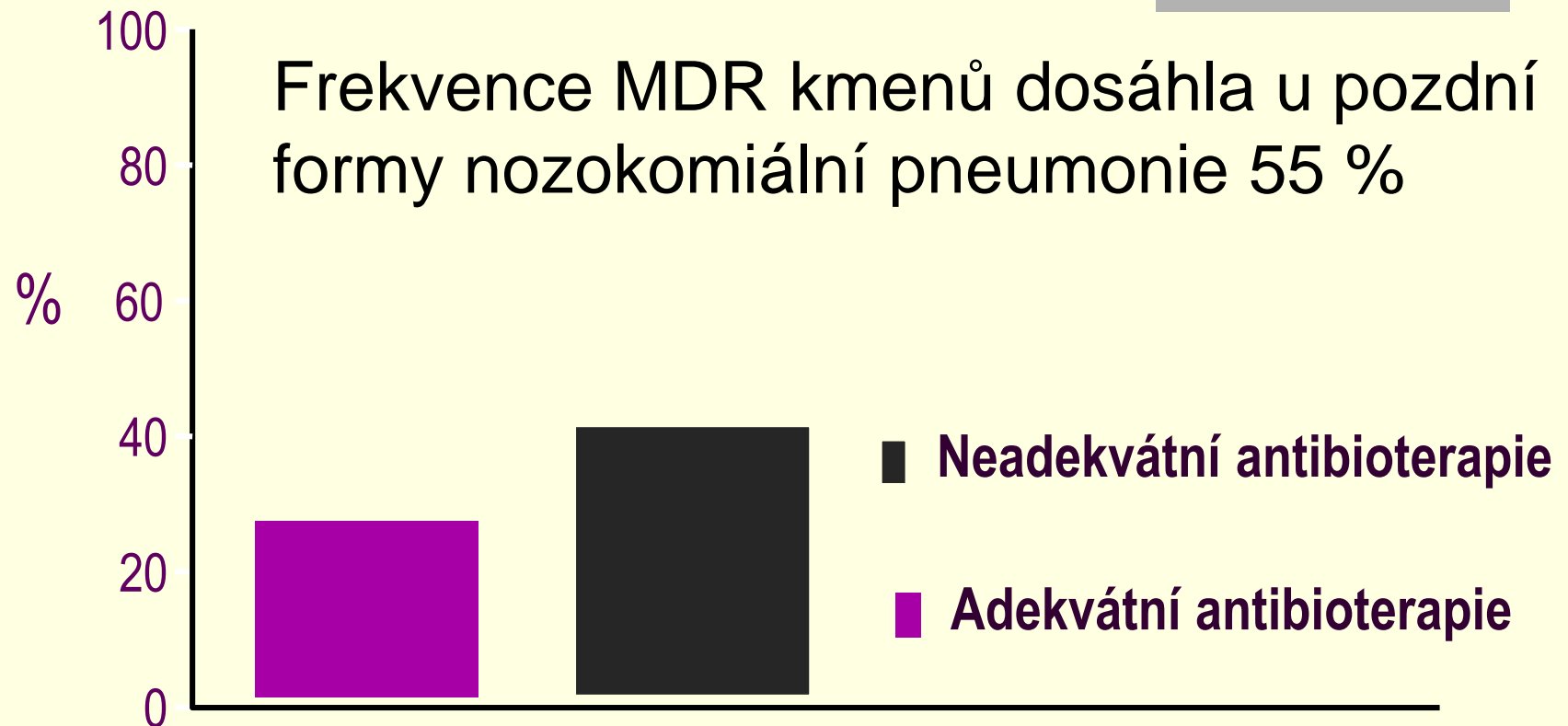
Neoral C. et al. Surgical Infections. 2012, 13:159-62.

Dopad neadekvátní ATB léčby na JIP



Kollef MH et al., Chest 1999., 115:462-74, Ibrahim EH et al., Chest 2000., 118:146-55, Harbarth S et al., Am J Med 2003., 115:529-35, Iregui M et al., Chest 2002., 122:262-68

Mortalita pacientů s nozokomiální pneumonií v závislosti na bakteriální rezistenci k ATB - olomoucká prospektivní studie 2009/2010



Možnosti řešení problému bakteriální rezistence

- Snížení spotřeby antibiotik
- Zvýšení kvality používání antibiotik
 - zpřesnění indikací
 - správné dávky, aplikační intervaly a doba podávání
 - preference cílené léčby
 - omezení necíleného podávání širokospektrých přípravků
 - realizace surveillance bakteriální rezistence
- **Vývoj nových molekul a jejich uplatnění v klinické praxi**

Tigecyklin



- K novějším antimikrobním přípravkům patří tigecyklin ze skupiny glycylycyklinů.
- Semisyntetický derivát minocyklinu s účinností na grampozitivní i gramnegativní bakterie, včetně multirezistentních kmenů.
- Jeho účinek je založen na inhibici translace proteinů vazbou na ribozomální podjednotku 30S.

Tigecyklin

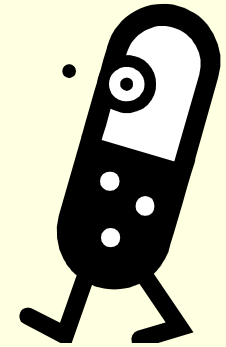


- Za velmi významný lze považovat jeho efekt na enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz ESBL a AmpC, methicilin-rezistentní kmeny *S. aureus* a vankomycin-rezistentní enterokoky.
- Nelze očekávat účinek v případě infekcí s etiologickou rolí *P. aeruginosa*, limitovaná účinnost je dále v případě kmenů *Proteus* sp., *Providencia* sp. a *Morganella* sp.

Rezistence vybraných bakteriálních patogenů k tigecyklinu ve FNOL (v %, počet testovaných kmenů je uveden závorce)

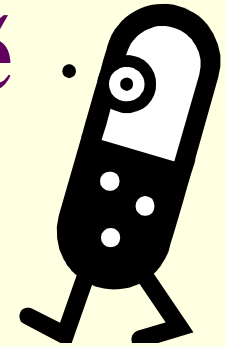
Bakteriální druh	2009	2010	2011	2012	2013
<i>E. coli</i>	1 (3697)	1 (4073)	1 (3449)	1 (3658)	4 (3021)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (3413)	4 (3386)	6 (2579)	9 (2746)	12 (2570)
<i>E. cloacae</i>	4 (351)	4 (460)	2 (366)	7 (345)	16 (239)
<i>C. freundii</i>	2 (238)	2 (238)	2 (198)	7 (237)	7 (152)
<i>E. faecalis</i>	0 (49)	0 (74)	0 (55)	0 (30)	0 (29)
<i>E. faecium</i>	0 (36)	0 (42)	0 (34)	0 (24)	0 (19)

Aktivita tigecyklinu



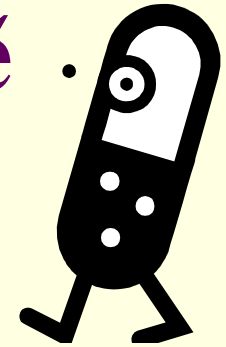
- Výsledky studií účinnosti tigecyklinu uveřejněné na 53. ročníku ICAAC rovněž potvrzují velmi dobrou aktivitu na enterobakterie, kmeny *Acinetobacter baumannii*, grampozitivní (včetně MRSA, VRE) a anaerobní bakterie.
- Citace: viz 53. ročník ICAAC, Denver, USA

Důležitým parametrem při volbě optimální antibiotické léčby je bakteriální rezistence



- K obávaným bakteriálním patogenům patří v současné době enterobakterie s produkcí karbapenemáz typu KPC, jejichž četnost se ve světě pomalu, ale neustále zvyšuje.
- V případě život ohrožující infekce s etiologickou rolí uvedených bakterií mohou zůstat k dispozici jen tigecyklin a kolistin.

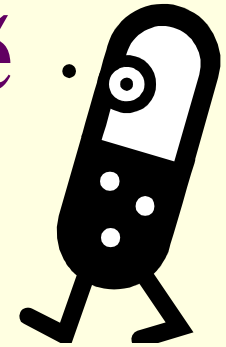
Důležitým parametrem při volbě optimální antibiotické léčby je bakteriální rezistence



- Jako velmi alarmující je nutné vnímat skutečnost, že rezistence ke karbapenemům podmíněná genem *blaNDM-1* je přenosná pomocí plazmidů mezi gramnegativními bakteriemi tvořícími normální mikroflóru gastrointestinálního traktu.
- Lze předpokládat, že 100 miliónů obyvatel indického subkontinentu je kolonizováno *blaNDM-1*-pozitivními gramnegativními bakteriemi, které jsou odolné vůči všem beta-laktamovým antibiotikům.

Kumarasamy KK et al. Lancet Infect Dis 2010, 10:597-602
Walsh TR, Toleman MA. J Antimicrob Chemother 2012, 67:1-3

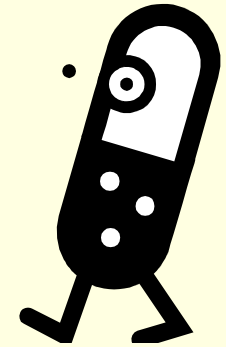
Důležitým parametrem při volbě optimální antibiotické léčby je bakteriální rezistence



- Infekce krevního řečiště nebo pozdní nozokomiální pneumonie s etiologickou rolí KPC-pozitivní enterobakterie – **kombinace 8-9 mil.j. kolistinu i.v. + 2x100 mg tigecyklinu i.v.**
- Tumbarello et al. hodnotili 125 pacientů s infekcemi krevního řečiště způsobenými KPC-pozitivními bakteriemi a dokumentují, že kombinace kolistinu, tigecyklinu a meropenemu byla asociována s nejnižší mortalitou.

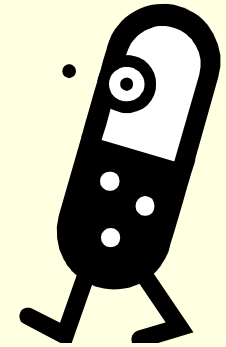
Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Clin Inf Dis 2012, 55:943-950

Tigecyklin patří k účinným alternativám antibiotické léčby



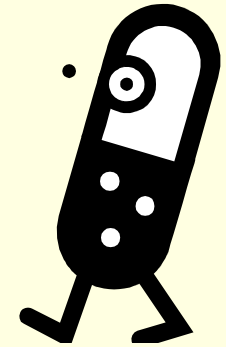
- A to především v případě infekcí s prokázanou nebo předpokládanou etiologickou rolí multirezistentních enterobakterií, grampozitivních koků a kmenů *Acinetobacter* sp.
- Indikace nemusí být omezena jen na infekce kůže, měkkých tkání a komplikované intraabdominální infekce, ale může být rozšířena.

Další indikace tigecyklinu



- Nozokomiální pneumonie a infekce krevního řečiště za předpokladu kombinace antibiotik.
- Katérové infekce (účinek na biofilm).
- Febrilní neutropenie za předpokladu kombinace antibiotik.
- Infekce CNS s etiologickou rolí multirezistentních bakterií.
- Močové infekce s etiologickou rolí multirezistentních bakterií.

Dávkování tigecyklinu



- 100 mg i.v. a následně 50 mg co 12h po dobu 5 až 14 dní.
- 2 x 100 mg i.v. po dobu 5 až 14 dní.
- Jsou k dispozici údaje o delší aplikaci – 28 dní.
- Děti nad 8 let: 2 x 1–1,2 mg/kg (maximálně 50 mg)

Děkuji

za

pozornost...

