

NOVÉ CEFALOSPORINY A INHIBITORY BETA LAKTAMÁZ

Otakar Nyč

Ústav lékařské mikrobiologie FN Motol Praha



Antibiotika

ohrožený poklad lidstva

GLOBAL

A failure to address the problem of antibiotic resistance could result in:



10m
deaths
by 2050

Costing
£66
trillion

From Public Health England | Guidance – Health Matters: Antimicrobial Resistance

They thought she was invincible.
They thought she would last forever.
That's what some people
think about antibiotics.

**TITANIC DISASTER
GREAT LOSS
OF LIFE
EVENING NEWS**

*APUA Celebrating
20 Years of Preserving
the Power of Antibiotics.*



Our time with
ANTIBIOTICS
is running out.

Antibiotics are in danger of losing their effectiveness due to misuse and overuse, and in many cases they won't even be needed.

Always seek the advice of a healthcare professional before taking antibiotics.



Záchrana antibiotik ?

- Racionální podávání (spotřeba, cílená léčba, dávka, délka podávání...): „ antibiotic stewardship“

- Nové přípravky



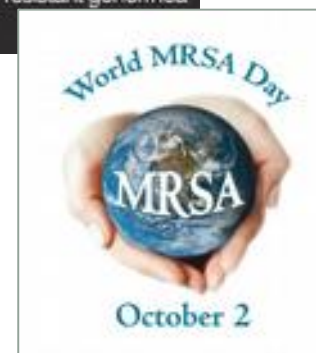
Vláda radí lékařům psát méně antibiotik



Novinky.cz

Kde chybí účinná antibiotika

- Účinnost na MDR a PDR původce
...
- Enterobakterie (CPE...),
P.aeruginosa a další NF tyčinky
- MRSA, VRE
- *Neisseria gonorrhoeae*...



Nově registrovaná antibiotika

- **Ceftarolin** 2010
- **Fidaxomycin** 2011
- Tedizolid 2014
- Dalbavancin 2014
- **Ceftolozan**/ tazobaktam 2014
- **Ceftazidim**/**avibaktam** 2015
- Meropenem/**vaborbaktam** 2018



cefalosporin



nová molekula

Ceftarolin

- jediné registrované cefalosporinové/beta laktamové ATB s účinností na **MRSA**
- Indikace :
 - komplikované infekce kůže a měkkých tkání (cSSTI)
 - komunitní pneumonie

Ceftarolin – spektrum účinku

Haemophilus influenzae, H. parainfl.

Neisseria, Moraxella

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae

Shigella, Salmonella, E.coli

Morganella morganii

Staphylococcus aureus

MRSA

Klebsiella pneumoniae, K. oxytoca

Serratia, Proteus mirabilis, P. vulgaris

Citrobacter freundii

Klebsiella oxytoca typ K1, Enterobacter cloacae

Acinetobacter baumannii

Burkholderia

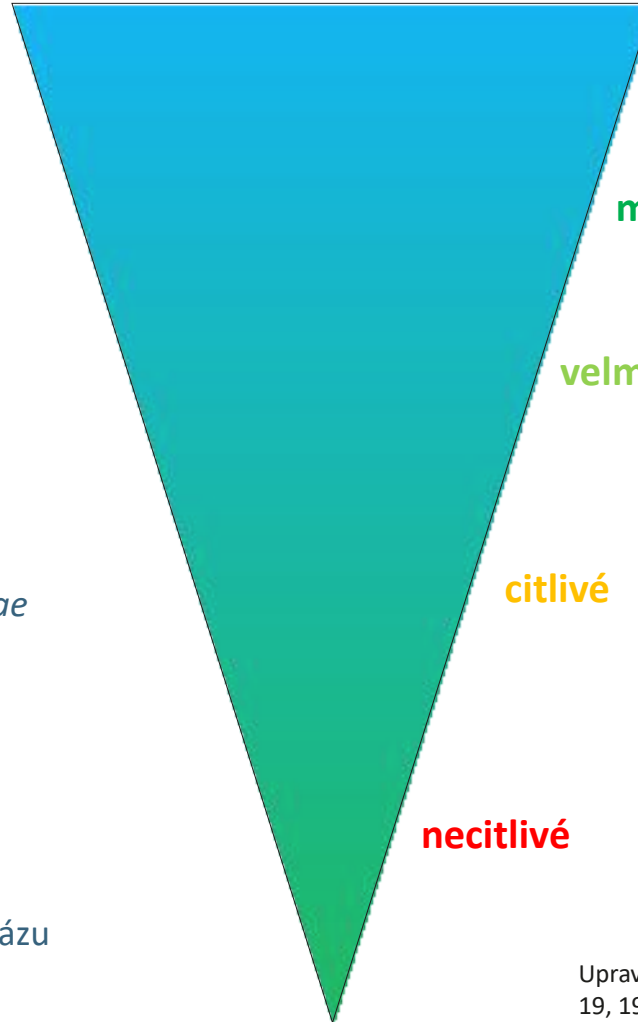
Enterokoky

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

kmeny produkující ESBL, AmpC, karbapenemázu

chlamydie, legionely, mykoplasmata



mimořádně citlivé

velmi citlivé

citlivé

necitlivé

Ceftarolin „off label“

- IE^{1,6}
- Sepse^{2,6}
- Spondylodiscitida, osteomyelitida ^{3,6}
- Spontánní peritonitida⁴
- CF⁵
- Meningitida, epidurální absces⁶
- Infekce shuntu⁶



1. Tran KN, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018
2. Cies JJ, et al. Pediatr Crit Care Med. 2018
3. Watkins RR, et al. J Glob Antimicrob Resist. 2018
4. Fiore M, et al. World J Hepatol. 2017
5. Barsky EE, et al. J Cyst Fibros. 2017
6. Cosimi RA, et al.. Open Forum Infect Dis. 2017

Ceftarolin – dávkování

Dospělí : 600 mg každých 12 hodin

Děti ve věku od 2 měsíců do < 12 let a dospívající ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností < 33 kg a s CrCl > 50 ml/min:

Věk a tělesná hmotnost	Dávka	Frekvence	Doba infuze (minuty)
≥ 12 let až < 18 let a tělesná hmotnost < 33 kg	12 mg/kg	každých 8 hodin	60
2 roky až < 12 let	12 mg/kg	každých 8 hodin	60
≥ 2 měsíce až < 2 roky	8 mg/kg	každých 8 hodin	60

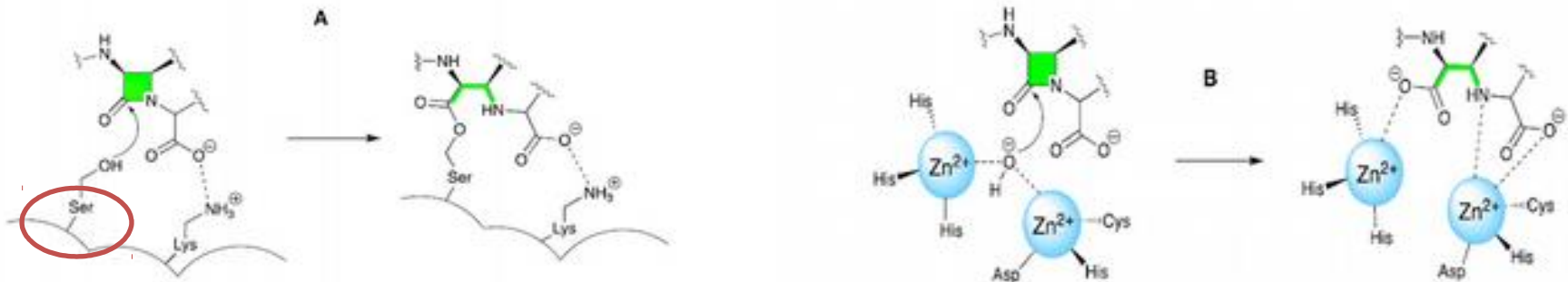
Ceftarolin – dávkovací interval

- 600 mg každých 12 hod.- MIC (stafylokok) ≤ 1 mg /l; > 90 % PTA (probability of target attainment)
- **600 mg každých 8 hod.** – MIC 2- 4 mg/l; > 90 % PTA ¹
- COVERS : komplikované cSSTI, SIRS, komorbidita, bakterémie
- **ceftarolin 600 mg každých 8 hod.** x vankomycin (15 mg/kg) každých 12 hod. + aztreonam 3x1g
- non -inferiorita ²

1.Cheng K et.al. J Antimicrob Chemother. 2018

2 Dryden M et al. J Antimicrob Chemother.2016

Beta laktamázy



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

Klasifikace podle Amblera

- A : vázané na plasmid nebo chromosom – TEM, SHV..**ESBL...KPC**
- B : metalo - beta laktamázy – **MBL**
- C: cefalosporinázy – chromozomálně (inducibilní) nebo plasmidicky vázané – **AmpC**
- D: oxacilinázy - OXA -10...**OXA -23, 48**

ESBL, AmpC



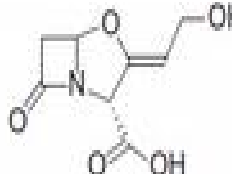
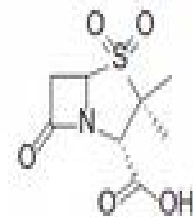
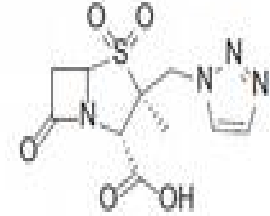
- SHV, TEM, CTX – M, OXA ...
- rezistence k penicilinům a cefalosporinům I – III
- beta – laktamy kombinované s inhibitory a cefalosporiny IV – omezená stabilita
- lékem volby u těžkých infekcí - karbapenemy

Spektrum beta
laktamáz – izoláty
z klinického
materiálu (JIP FN
Motol)

<i>K. pneumoniae</i> MLST 14 catether	blaTEM-1B blaCTX-M-15 blaOXA-1 blaSHV-28
<i>K. pneumoniae</i> MLST 14 Lower respiratory tract - aspirate	blaTEM-1B blaSHV-28 blaOXA-1 blaCTX-M-15
<i>K. pneumoniae</i> MLST 11 Blood	blaDHA-1 blaCTX-M-15 blaOXA-1 blaSHV-182
<i>K. pneumoniae</i> MLST 323 Sputum	blaSHV-99 blaCTX-M-15 blaTEM-1B blaOXA-1
<i>K. pneumoniae</i> MLST 45 rectal swab	blaTEM-1B blaSHV-1 blaLEN12 blaOXA-1 blaCTX-M-15
<i>K. pneumoniae</i> MLST 45 Blood	blaCTX-M-15 blaSHV-1 blaLEN12 blaTEM-1B blaOXA-1
<i>E. coli</i> MLST 131/43 rectal swab	blaTEM-1B blaCTX-M-15 blaOXA-1

Inhibitory I

- Přirozený původ
- analogická struktura s beta laktamy
- minimální antibakteriální aktivita
- ireversibilní vazba enzymem
- omezená inhibice širokospektrých enzymů : (ESBL, AmpC, KPC, MBL)

Name	Structure	Subclass	Partner β -lactam	Approval date ^a
Clavulanic acid ^b		Clavam	Amoxicillin	1984
Sulbactam ^c		Penicillanic acid sulfone	Ampicillin	1986
Tazobactam		Penicillanic acid sulfone	Piperacillin Ceftolozane	1993 2014

Ceftolozan/tazobaktam

- Cefalosporin s vysokou aktivitou na *P.aeruginosa* a enterobakterie
- 8-16 x vyšší aktivita na *P.aeruginosa* ve srovnání s ceftazidimem
- Vysoká stabilita k AmpC, některým ESBL, effluxu
- V kombinaci s tazobaktamem (2:1) účinek na některé MDR kmeny (*P.aeruginosa*, *E.coli*..)

Farrel DJ et al. AAC 2013

Gentile I. et. al. Rev Anti Infect Ther. 2016

Ceftolozan/tazobaktam indikace

◆ indikace (SPC) :

- komplikované intraabdominální infekce (+ metronidazol)
- akutní pyelonefritida;
- komplikované infekce močových cest
- HAP/VAP

Dávkování :

- 1,5 (3) g po 8 hodinách

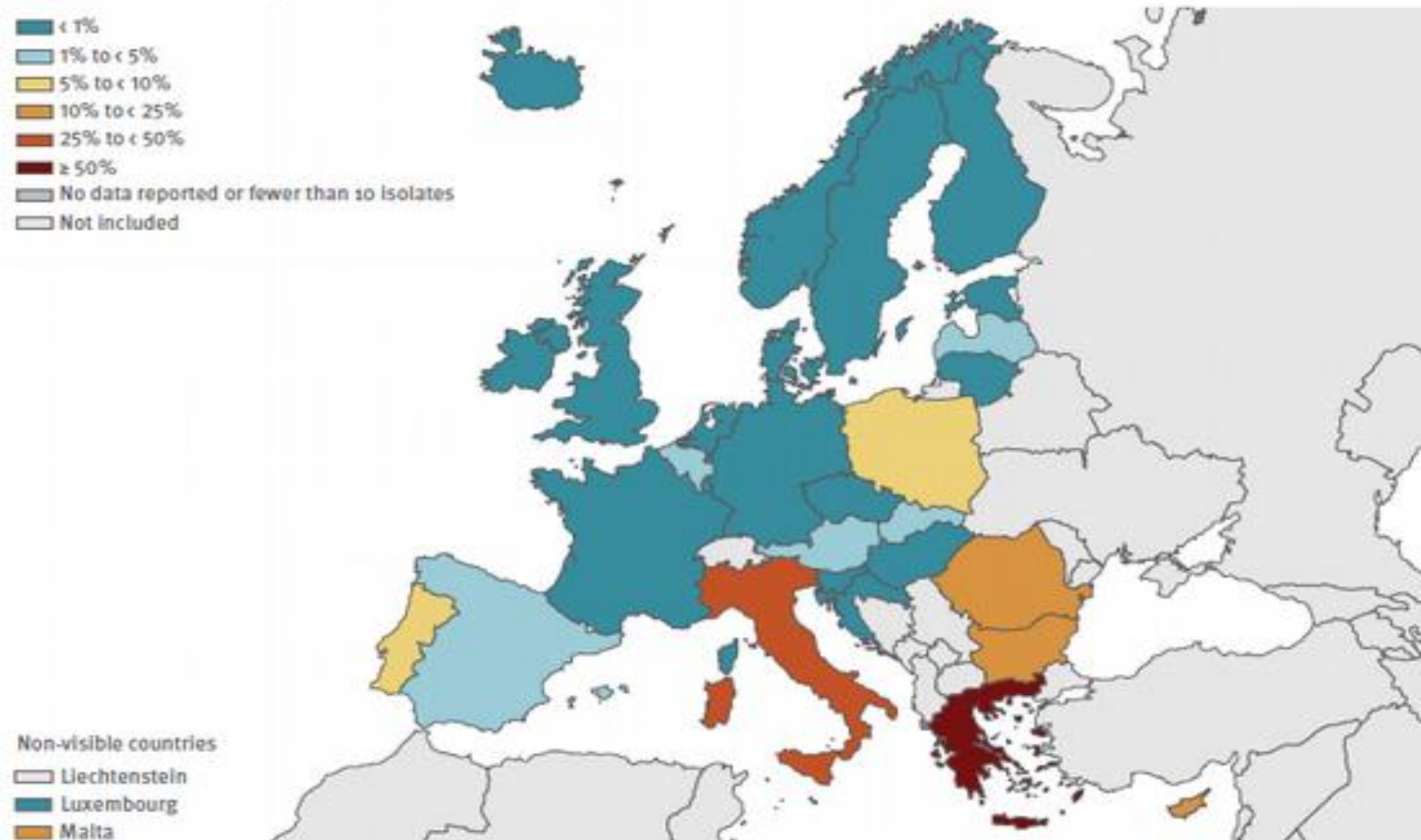
Enterobakterie s produkcí karbapenemáz - CPE

- A- KPC, SME, IMI
- B (metalo - MBL) – NDM-1, IMP, VIM
- D – OXA 48,54.....



Invazivní izoláty *K. pneumoniae* s karbapenemovou rezistencí 2017

Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017



<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>

Inhibitory II

- Nová generace, nové molekuly
- Diazabicyklooktany a deriváty kyseliny boronové
- Vyšší vazebná kapacita beta laktamáz
- Široké spektrum inhibičního potenciálu včetně karbapenemáz
- Reversibilní vazba (A)
- **Avibaktam, vaborbaktam, ...zidebaktam , nacubaktam ...**

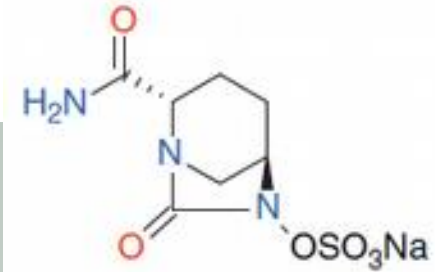
Avibaktam

- Ne – beta laktamový inhibitor

Účinnost :

- ☐ A : včetně KPC a ESBL
- ☐ C : AmpC
- ☐ D: částečně, vč. OXA-48
- ☐ **B : MBL - X**

Kombinace : **ceftazidim**, aztreonam, ceftarolin



Ceftazidim/avibaktam – klinické využití

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

Ceftazidim/avibaktam indikace

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

Dávkování :

- 2,5 g po 8 hodinách

Meropenem /vaborbaktam

- 1 + 1
- FDA 2017 : komplikované uroinfekce
- EMA 2018 :
- Komplikované uroinfekce
- Nitrobřišní infekce
- Pneumonie
- Seps
- Všechny infekce, kde není možnost jiné volby

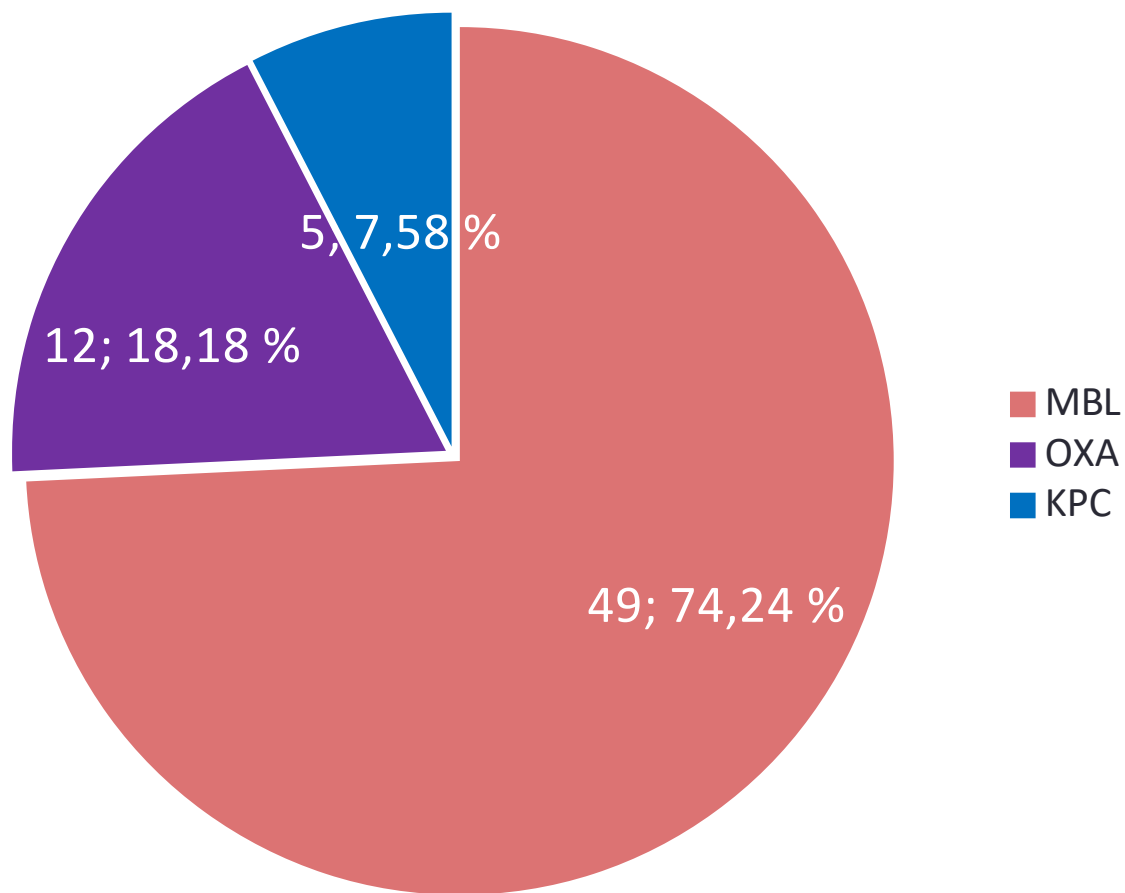


Inhibitory beta laktamáz

inhibitor	antibiotikum	ESBL	AmpC	karbapenemázy		
				A	B	D
Klavulanát	amoxicilin	-/+	-	-	-	-
Sulbaktam	ampicilin	-/+	-	-	-	-
Tazobaktam	piperacilin	-/+	-	-	-	-
	ceftolozan	+/-	-	-	-	-
Avibaktam	ceftazidim	+	+	+	-	+
	aztreonam	+	+	+	+	+
Vaborbaktam	meropenem	+	+	+	-	-
Relebaktam	imipenem	+	+	+	-	+
Zidebaktam	cefepim	+	+	+	+	+

Struktura karbapenemáz FN Motol 2010 - 2018

MBL	49
OXA	12
KPC	5



Závěr

- Kritická situace v rezistenci gram negativních původců nemocničních infekcí
- Omezená perspektiva nových molekul antibiotik
- Slibný vývoj ve skupině inhibitorů beta laktamáz
- Naděje zůstává...

