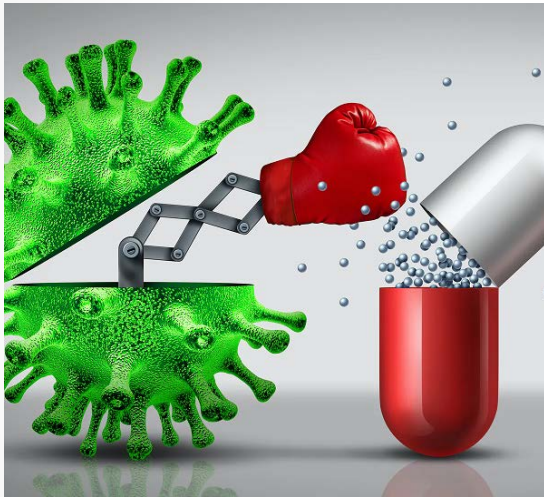


50% crestere a rezistentei ?
Despre ce combinatie este vorba
?

Elvira IANCULESCU, Bianca TRUSCA

Institutul Clinic Fundeni

REZISTENTA LA ANTIBIOTICE



- Nu este noua.....
- Antibioticele se schimba si schimba lumea.....

- Rezistenta la antibiotice a bacililor Gram negativi: crestere exponentiala (2000)



Antibiotice de
"salvare" ?

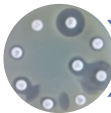
Problema globala a multirezistentei : ESKAPE



Enterococcus faecium (VRE)



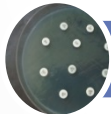
Staphylococcus aureus (MRSA)



Klebsiella sp. si *Escherichia coli* producatori de ESBL si carbapenemaze



Acinetobacter sp. multirezistent



Pseudomonas aeruginosa multirezistent



Enterobacterales cu rezistenta la carbapeneme

Monitorizare mai atenta a circulatiei clonelor rezistente, in spital si in mediu!!!

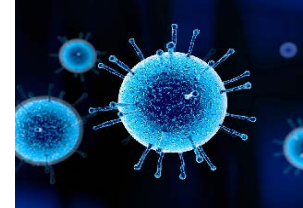
ANTIMICROBIENE

BACTERIE



ANTIBIOTICE
Impotriva bacteriilor

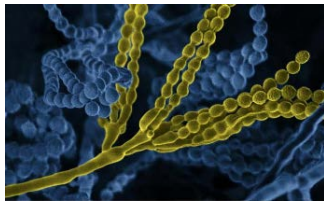
VIRUS



ANTIVIRALE
Impotriva virusurilor

Cand ?

FUNG



ANTIFUNGICE
Impotriva fungilor

PARAZIT



ANTIPARAZITARE
Impotriva parazitilor

Putin despre.....

-**Unul dintre cele mai mari spitale din tara**
 - Aproximativ 50000 pacienti internati (51.999 in 2016)
 - 70 % din afara capitalei, 30% din mediul rural
 - 1100 paturi, 24 de sectii (3 ATI)
 - Servicii medicale, cercetare stiintifica, invatamanat medical universitar si post-universitar, programe nationale de sanatate, terapii celulare, transplant de organe (350 in 2016)

Spital mare, rezistenta mare !

- **Cresterea rezistentei (R) la antibiotice: fenomen greu de stapanit**
 - Pacienti cu status imun deficitar, transplantati, oncologici
 - Numar mare de pacienti tratati cu antibiotice cu spectru larg
 - Manevre invazive de diagnostic si tratament
 - Patologie plurifactoriala
 - Posibilitati uneori limitate de izolare corespunzatoare
- **Sistem de alerta microbiologica**
- **Depistarea activa a pacientilor colonizati sau infectati cu bacterii multirezistente la antibiotice (BMR)**
 - Investigatii tip *screening* microbiologic
 - Transmiterea unor rezultate insotite de mesaje de alerta epidemiologica (POS)
 - (prezenta MRSA, VRE, BGN multirezistenti, etc)

(MRSA: *Methicilin Resistant Staphylococcus aureus*, VRE: *Vancomycin Resistant Enterococcus*, BGN : bacili Gram negativi)

Cu ce ne confruntam.....

- RAPORTUL ANUAL

- REZISTENTA LA ANTIBIOTICE A PRINCIPALELOR SPECII MICROBIENE IZOLATE IN CLINICA (grupul ESKAPE) in anul 2020

- Rezistente mari, in crestere, concomitenta la mai multe clase
 - Numar ridicat de tulpini MDR, XDR si PDR
- Rezistenta mare la carbapeneme
- Crestere a R pentru antibioticele "de salvare"
 - **ceftazidime/avibactam**, colistin, tigecyclina

MDR (multidrug-resiatant): izolate nonsensibile la cel puțin 1 agent din cel puțin 3 clase de antimicrobiene

XDR (extensively drug-resistant) (rezistenta extinsa) : izolate sensibile la doar una-doua categorii/clase de antimicrobiene

PDR (pandrug-resistant) izolate care nu sunt sensibile la nici un agent terapeutic din nici o clasa de antimicrobiene

(Magiorakos P.A. *et all.*, 2012)

OMS lanseaza in 2017
AWaRe Classification Antibiotics



AWaRe Classification Antibiotics

- 1. **ACCES antibiotics (48)**
 - Spectru îngust, disponibilitate, prima /a doua optiune de tratament empiric pentru majoritatea sindroamelor infectioase
- 2. **WATCH antibiotics (110)**
 - Spectru larg, potential de inducere a rezistentei, monitorizare
- 3. **RESERVED antibiotics (22)**
 - Ultima optiune de tratament, utilizate in infectii cu patogeni **MDR**

Ceftazidime-avibactam (2019)

Ceftolozane-tazobactam

Imipenem-relebactam

Meropenem-vaborbactam (2019)

Aztreonam

Colistin

Fosfomicin (IV)

Plazomicin (2019)

Tigecycline

Cefiderocol

Cefepime/zidebactam



Ce avem ?



- Rata de creștere a rezistenței dobândite – cu mult mai mare decât rata descoperirii de noi substanțe antimicrobiente
- - OMS: nici unul dintre cele **43** de antibiotice aflate in studii clinice nu se adreseaza suficient problemei rezistentei la antibiotice
 - Impact major asupra fenomenului si asupra managementului terapeutic
- - **Variatii** ale claselor de antibiotice descoperite in anii '80
 - Nu au un mecanism nou de actiune, spectru limitat
 - Beneficii clinice limitate fata de tratamentele existente
- - Raport OMS 2020: **alternative** la antibiotice: 27 de *antibacteriene nontraditionale*
 - Anticorpi, bacteriofagi

Antibiotice de “salvare” vechi.....

Colistin (polimixina E)

- Disponibil '60, abandonat '70, reinventat in ultimii ani (2010)
- Antibiotic polipeptidic cu actiune atat pe membrana externa cat si pe cea interna
- Activ pe majoritatea bacteriilor Gram negative (enterobacterii, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp.)
 - Rezistenta intrinseca: familia *Proteae*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia* sp., *Campylobacter* sp.
 - Inactiv impotriva bacteriilor GP, a cocilor GN si a bacteriilor anaerobe
- Sinergie buna *in vitro* cu β -lactaminele, rifampicina si fosfomicina
- The WHO List of *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine* (WHO CIA List):

Polimixinele – de importanta critica pentru Medicina Umana

Fosfomicina: un prieten vechi, nou ?

- Descoperita in 1969
 - EMA: **Administrare orala** (*watch* group)- infectii necomplicate ale tractului urinar
 - EMA: **Administrare venoasa** (*Reserved* group)- infectii severe cu **patogeni multirezistenti**, fara alte optiuni terapeutice cum ar fi infectiile abdominale, ale tractului urinar, SNC, oaselor si articulatiilor , ale pielii și ale țesuturilor moi, plamanilor si abceselor (penetrare extinsa la nivel tisular)

(European Commission final decision, 2020)

- **Spectru de actiune**
 - Activ : unele bacterii Gram negative si Gram pozitive
 - Rezistenta intrinseca: *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* cx., *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *Corynebacterium* sp.

Antibiotice de “salvare” vechi, noi ?

Tigecyclina

- **Indicatii:** infectii ale pielii si tesuturilor moi, cu exceptia infectiilor piciorului diabetic, infectii complicate intraabdominale, pneumonii comunitare la adulti
 - Adulti si copii > 8 ani
- **Activ in vitro:** *Acinetobacter* sp., *E. coli*, *Klebsiella* sp. VRE, MRSA, *B. fragilis*
- **Inactiv:** *Ps. aeruginosa*, *Proteus /Providencia* sp., *Morganella morganii*
- Tigecyclina si colistin sunt cele mai frecvente 2 antibiotice combinate cu Meropenem

New drugs for bad bugs

Antimicrobiene noi impotriva bacteriilor Gram negative MDR

Antibiotic	Clasa	Aprobat		Dezvoltator
		FDA	EMA	
Ceftazidime/avibactam	BLIBL	2015	2016	Pfizer
Ceftolozane/tazobactam	BLIBL	2014	2015	Merck
Meropenem/vaborbactam	BLIBL	2017	2018	Medicine Company
Imipenem/relebactam	BLIBL	2019	2020	Merck
Aztreonam/avibactam	BLIBL	Nu	Nu	Pfizer
Cefiderocol	Cefalosporina siderofoar	2019	2020	Shionogi
Plazomicin	Aminoglicozid	2018	Retras 2020	Achaogen
Eravacyclina	Tetraciclina	2018	2018	Tetraphase

BLIBL: β -lactam /inhibitor de β -lactamaza

FDA: *Food and drug Administration*

EMA: *European Medicines Agency*

MDR: *multi drug resistant*

Activitatea noilor antibiotice impotriva bacteriilor Gram negative MDR

Antibiotic	ESBL	CRE	<i>Ps. aeruginosa</i> MDR	<i>Acinetobacter</i> sp. MDR
Ceftazidime/avibactam	Da	KPC, OXA 48 (nu NDM)	Da	Nu
Ceftolozane/tazobactam	Da	Nu	Da	Nu
Meropenem/vaborbactam	Da	KPC (CZA R)	Nu	Nu
Imipenem/relebactam	Da	KPC (nu NDM, OXA 48)	Da	Nu
Aztreonam/avibactam	Da	MBL (NDM)	Da	Nu
Cefiderocol	Da	KPC, Oxa 48, NDM, IMP	Da	Da
Plazomicin	Da	KPC	Nu	Nu

ESBL: *extended spectrum β lactamases*

CRE: *carbapenem-resistant enterobacteriaceae*

Ceftazidime/avibactam (“vechi/nou”) ZAVICEFTA

- **Indicatii:** infectii intraabdominale complicate (+metronidazole), infectii ale tractului urinar complicate inclusiv pielonefrite, pneumonii intraspitalicesti, inclusiv pneumonia de ventilator (VAP), bacteriemii asociate cu una din conditiile de mai sus
- Avibactam: restabileste concentratia ceftazidimei

- **Rezistenta in crestere, in special dupa tratament**
 - Mai mare in general pentru *Ps. aeruginosa* decat pentru *K. pneumoniae*
 - primele 3 cazuri de *K. pneumonie* rezistentă la Ceftazidim/avibactam, **după un tratament** administrat timp de 10-19 zile
 - (Shields et al. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63:1615–1618.)

- **Sinergie buna *in vitro* cu β -lactaminele, rifampicina, fosfomicina**

Imipenem/relebactam (“vechi/nou”) RECARBRIO

- **Indicatii:** adulti si copii > 18 ani
 - pneumonie bacteriana dobandita in spital (inclusiv VAP) determinate de *Ps. aeruginosa* (mecanisme enzimaticice si non-enzimaticice) si *H. influenzae*,
 - infectii de tract urinar
 - infectii intrabdominale complicate, cu optiuni terapeutice limitate (+ *Bacteroides sp.*, *Fusobacterium nucleatum*)
- **Spectru de activitate**
 - Activ pe majoritatea enterobacteriilor si *Ps. aeruginosa*
 - Inactiv pe *Acinetobacter sp.* (OXA-23)

Cefiderocol (Fetcroja)

NOU !


- **Indicatii**

- infecții ale tractului urinar complicate inclusiv pielonefrite, infecții intraabdominale complicate, pneumonii intraspitalicești, inclusiv pneumonia de ventilator (VAP), bacteriemii asociate cu una din condițiile de mai sus

- **Spectru de activitate**

- **Primul antibiotic** care "depaseste" toate cele 3 mecanisme de R primara la β -lactami (defect de porine, inactivare de β -lactamaze si supraproductia pompei de efflux)
- **Cefalosporina siderofor** ("cal Troian"): patrunde in membrana celulara cu ajutorul sistemului de transport al Fe
- **Toate clasele de carbapenemaze ! (KPC, VIM, NDM, OXA)**
- Activ pe *Enterobacterales*, *Ps. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* si *Acinetobacter* sp. OXA 23

La ce ne asteptam ?

- Unele *trend* uri de rezistenta vor continua ??? **Da**
- Programe de tipul *Antibiotic stewardship* si controlul infectiilor vor avea succes ?? 
- Mutatii rezistente la noile combinatii cu inhibitori de β lactamaza ??

Da



