

# Onko valoa tunnelin päässä?

Resistentteihin gramnegatiivisiin  
bakteereihin  
tehoavat lääkkeet nyt ja tulevaisuudessa



Ville Lehtinen  
Infektiolääkäri  
PHKS

# Gramnegatiivisten bakteerien resistenssi

- Huomattavasti monimuotoisempi kuin grampositiivisella puolella
- Betalaktamaasien tuotanto
  - Betalaktamaasit
  - ampC kefalosporinaasit
  - ESBL
  - Karbapenemaasit
- Effluksipumput
- Bakteerin soluseinämän läpäisevyyden muutokset (alentunut permeabiliteetti)
- Mutaatiot antibioottien kohde-entsyymeissä (esim. fluorokinolonit)
- Lääkkeitä inaktivoivat entsyymit (esim. aminoglykosidit)

# Gramnegatiivisten bakteerien resistenssi - käsitteitä



- Multiresistant (MDR)
  - Kanta resistenti vähintään kolmelle eri mikrobilääkeryhmälle
- Extensively/Extremely drug resistant (XDR)
  - Kanta resistenti kaikille muille paitsi 1-2 mikrobilääkeryhmälle
- Panresistant (PDR)
  - Kanta resistenti kaikille mikrobilääkeryhmille

# Nykytilanne – resistentit gramnegatiiviset sauvat



# Moniresistenttien gramnegatiivisten bakteerien mikrobilääkehoito

Vakavat infektiot:

Karbapeneemit

Anti-Pseudomonas kefalosporiinit

Kolistiini

Tigesykliini

Fosfomysiini

(Sulbaktaami)

(Atstreonaami)

Lievät infektiot (kystiitti):

Nitrofurantoiini

Fosfomysiini

Mesillinaami

Mikrobilääkekombinaatiot

Tulossa olevat mikrobilääkkeet

# Kolistiini

- Tehokas Klebsiellat, E. coli, Acinetobacter, Pseudomonas
- Ei randomoituja tutkimuksia
- Nefrotoksisuus tutkimuksissa 8-31%
- Nefrotoksisuus liittyy kumulatiiviseen annokseen
  - Hypoalbuminemia, NSAID riskitekijä
- PK/PD vielä osittain avoin
  - AUC/MIC paras tehoon vastaava parametri?
- Ei penetroidu CNS
- Pneumoniassa annestelu myös inhalaationa?
- Nykyiset annossuositukset liian pieniä annoksia?
  - Ensimmäisen päivän annos suurempi 4 milj. ky x 3 ??
  - Jatko 2-3 milj ky x 3 iv.
- Heteroresistenssiä kehittyä nopeasti (liian matalat annokset?)
- Kombinaatio karbapeneemi/ rifampisiini, muut?

# Tigesykliini

- Tehoa E.coli, Klebsiella, Acinetobacter
- P. aeruginosa resistentti
- Indikaatiot:
  - Iho- ja pehmytkudosinfektiot
  - Intra-abdominaaliset infektiot
- Ongelmia:
  - Lisääntynyt kuolleisuus???
  - Ei monoterapiana?
  - Matala seerumipitoisuus (bakteremia)
  - Matala pitoisuus virtsassa
  - Pitoisuus keuhkoissa (ELF) 32% seerumista
- Sairaala-alkuinen pneumonia
  - Tigesykliini vs. IMP, tigesykliini huonompi kuin IMP
  - A. baumannii VAP (73 potilasta), Cure rate 70%

# Fosfomysiini

- Non-concentration dependant killing
- Tehoa
  - E. coli + Klebsiellat (karbapenemaasia tuottavat kannat 80-100% S )
  - MDR Pseudomonas ~30-90% kannoista herkkiä
  - MDR Acinetobacter yleensä resistentti
- Po. muoto 3 g kerran päivässä 1-3 vrk.
  - Kystiitti
- Iv. annostelu
  - Annos 2-4 g x 4 iv.
- KPC-Klebsiella pneumoniae
  - Vaste 11/11 potilaalle
  - Yhdistettynä kolistiiniin 6/11, gentamysiini 3/11, pip-tatso 1/11
- Moniresistentti Pseudomonas
  - In vitro herkkyystestaus voi olla ongelmallinen
  - Hoitokokemuksia kystinen fibroosi 25/33 parani
  - Yleensä kombinaatiohoito

# Sulbaktaami

- Tehoaa resistentteihin akinetobakteereihin
- Teho kliinisissä tutkimuksissa vastannut imipeneemiä
  - VAP
  - Bakteremia
- Ampisilliini-sulbaktaami tavallisin yhdistelmä
  - Annos 2g/1g x 6 iv.
  - Sulbaktaami annoksia ad 9-12 g /vrk käytetty.

# Atstreonaami

- Metallobetalaktamaasi ei hajota atstreonaamia
- Useimmat MBL+ Pseudomonas kannat herkkiä atstreonaamille
  - Osalla kannoista muita betalaktamaaseja => resistenssi
- Kombinaatiota piperasilliini-tatsobaktaami + atstreonaami käytetty menestyksekkäästi MDR Pseudomonas pneumoniassa pienessä potilassarjassa

# Mikrobilääkekombinaatit

- Indikaatit mikrobilääkkeiden yhdistämiseen
  - Kirjon laajentaminen
  - Tehon parantaminen
  - Resistenssin kehittymisen esto (TBC)

# Mikrobilääkekombinaatiot kliininen data

- Tutkimukset kombinaatioista lähinnä betalaktaami + aminoglykosidi
- Tutkimuksissa ei ole ollut pelkästään MDR-kantoja
- Meta-analyysit (BMJ 2004;328:668 ja Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD003344)
  - betalaktaami vs. betalaktaami+aminoglykosidi
  - Ei eroa mortaliteetissa, mikrobiologisessa vasteessa, ei eroa P. aeruginosa infektioiden osalta
  - Nefrotoksisuus yleisempi kombinaatiohoidossa
- Neutropenia:
  - Monoterapia vs. kombinaatioterapia mortaliteetti sama, haittavaikutuksia enemmän kombinaatiota saaneilla (Cochrane review 2003)
- VAP
  - Ei eroa monoterapia vs. kombinaatioterapia
  - Tuoreessa tutkimuksessa suositusten mukainen VAP kombinaatiohoito lisäsi kuolleisuutta

# Mikrobilääkekombinaatiot

- Pitkään suositeltu mm. Pseudomonas infektioiden hoidossa
- Näyttö kombinaatiohoidon eduista on puutteellinen
  - Itse asiassa meta-analyysit viittaavat lisääntyneisiin haittoihin
  - Aminoglykosidien nefrotoksisuus ja superinfektioiden lisääntyminen
- MDR gramnegatiivisten bakteerien hoidossa kombinaatiohoidon indikaatiot ??
  - Kolistiinin kanssa (rifampisiini ja/tai karbapeneemi)
  - Aminoglykosidi + betalaktaami, kun betalaktaami MIC korkea?
- Kun käytetään viimeisiä lääkkeitä, joille kanta on herkkä?
- Kombinaatioherkkyyksien testaus?
  - Vain synergististen yhdistelmien käyttö, miten tutkia?

# 2000-2011 uudet antimikrobit

**Table 1** New antibacterial drugs launched since 2000 divided into NP- and synthetically-derived listed by antibiotic class

<i>Year</i>	<i>Name</i>	<i>Class</i>	<i>Lead (source)</i>
<i>NP-derived</i>			
2002	Biapenem (4)	β-Lactam (carbapenem)	Thienamycin (actinomycete)
2002	Ertapenem (5)	β-Lactam (carbapenem)	Thienamycin (actinomycete)
2005	Doripenem (6)	β-Lactam (carbapenem)	Thienamycin (actinomycete)
2009	Tebipenem pivoxil (7)	β-Lactam (carbapenem)	Thienamycin (actinomycete)
2008	Ceftobiprole medocaril (8)	β-Lactam (cephalosporin)	Cephalosporin (fungus)
2010	Ceftaroline fosamil (9)	β-Lactam (cephalosporin)	Cephalosporin (fungus)
2001	Telithromycin (10)	Macrolide (ketolide)	Erythromycin (actinomycete)
2003	<u>Daptomycin (2)<sup>a</sup></u>	Lipopeptide	Daptomycin (actinomycete)
2005	Tigecycline (11)	Tetracycline	Tetracycline (actinomycete)
2007	<u>Retapamulin (3)<sup>a,b</sup></u>	Pleuromutilin	Pleuromutilin (fungus)
2009	Telavancin (12)	Glycopeptide	Vancomycin (actinomycete)
<i>Synthetically-derived</i>			
2000	<u>Linezolid (1)<sup>a</sup></u>	Oxazolidinone	Oxazolidinone
2002	Prulifloxacin (13)	Fluoroquinolone	Quinolone
2002	Pazufloxacin (14)	Fluoroquinolone	Quinolone
2002	Balofloxacin (15)	Fluoroquinolone	Quinolone
2004	Gemifloxacin (16)	Fluoroquinolone	Quinolone
2007	Garenoxacin (17)	Quinolone	Quinolone
2008	Sitafloxacin (18)	Fluoroquinolone	Quinolone
2009	Antofloxacin (19) <sup>c</sup>	Fluoroquinolone	Quinolone
2009	Besifloxacin (20)	Fluoroquinolone	Quinolone

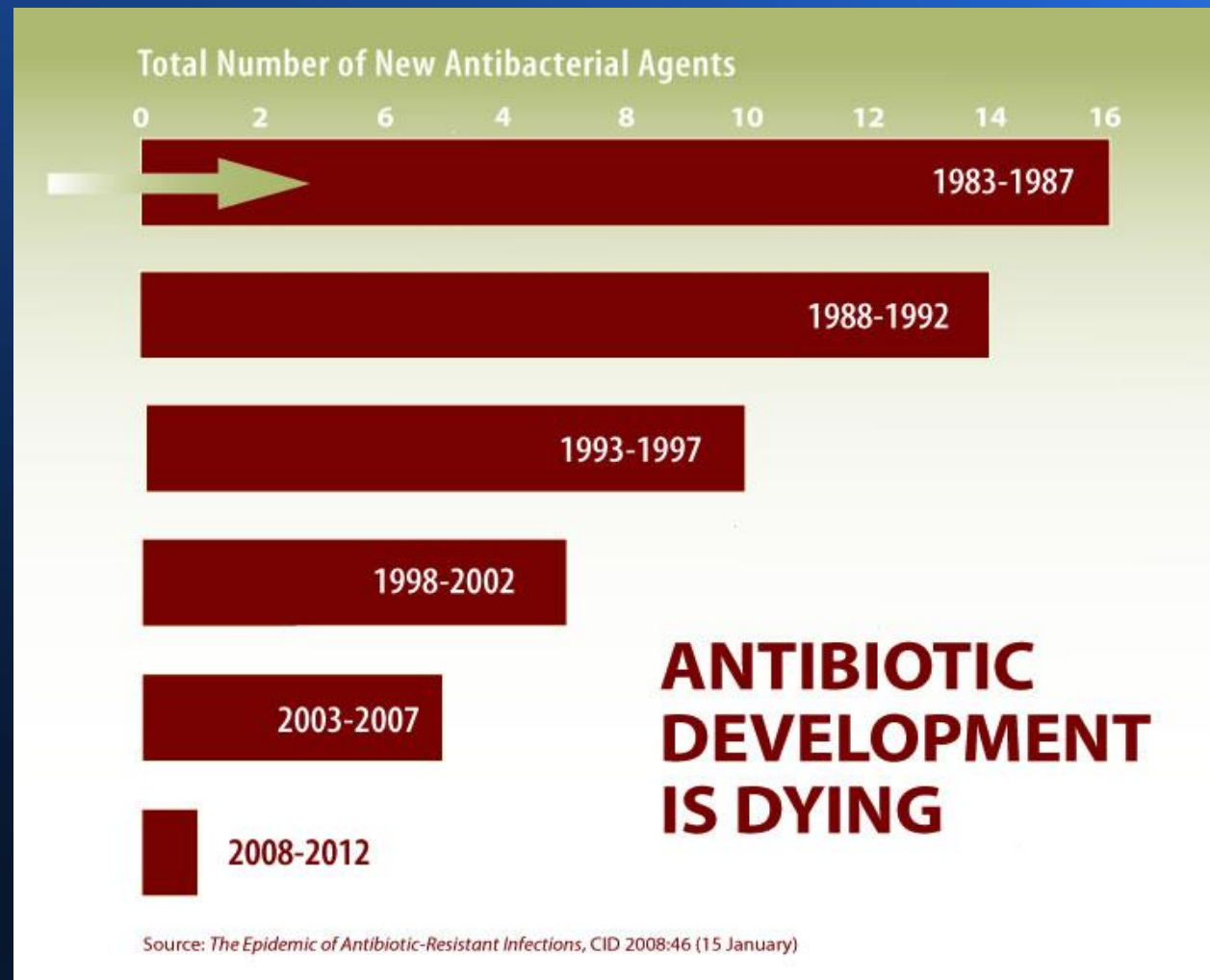
Abbreviation: NP, natural product.

<sup>a</sup>First member of a new antibiotic class approved for human use underlined. Please note that pleuromutilin derivatives had been previously used in animal health.<sup>132</sup>

<sup>b</sup>For topical use only.

<sup>c</sup>Jointly developed by the Shanghai Institute of Materia Medica and Anhui Global Pharmaceutical and approved for use in China in 2009.<sup>133-135</sup>

# Pelastavatko uudet antimikrobit?



# Minkä vuoksi ongelma?

- Taloudelliset insenttiivit
  - Uuden antimikrobin laskennallinen arvo on kolmasosa epilepsialääkkeen arvosta ja yhdeksäsosa kardiovaskulaarilääkkeen arvosta
- Gramnegatiivisten mikrobien monimuotoisuus
  - Mobiilit geneettiset yksiköt, joissa useita resistenssimekanismeja
  - Vaikea kiittää resistenssiä
  - Uusia vaikutusmekanismeja ei ole löydetty

# Tulossa olevat antimikrobit

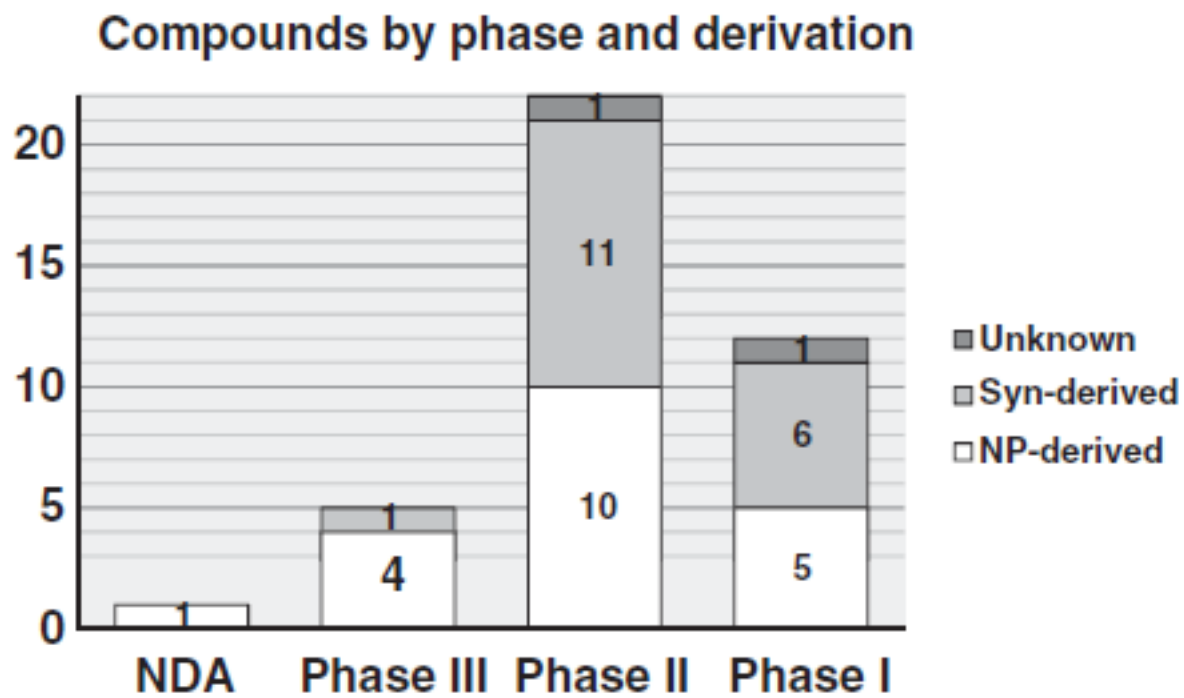


Figure 9 Compounds under clinical evaluation divided into development phases and their lead derivation source.

# Uudet antimikrobituokat

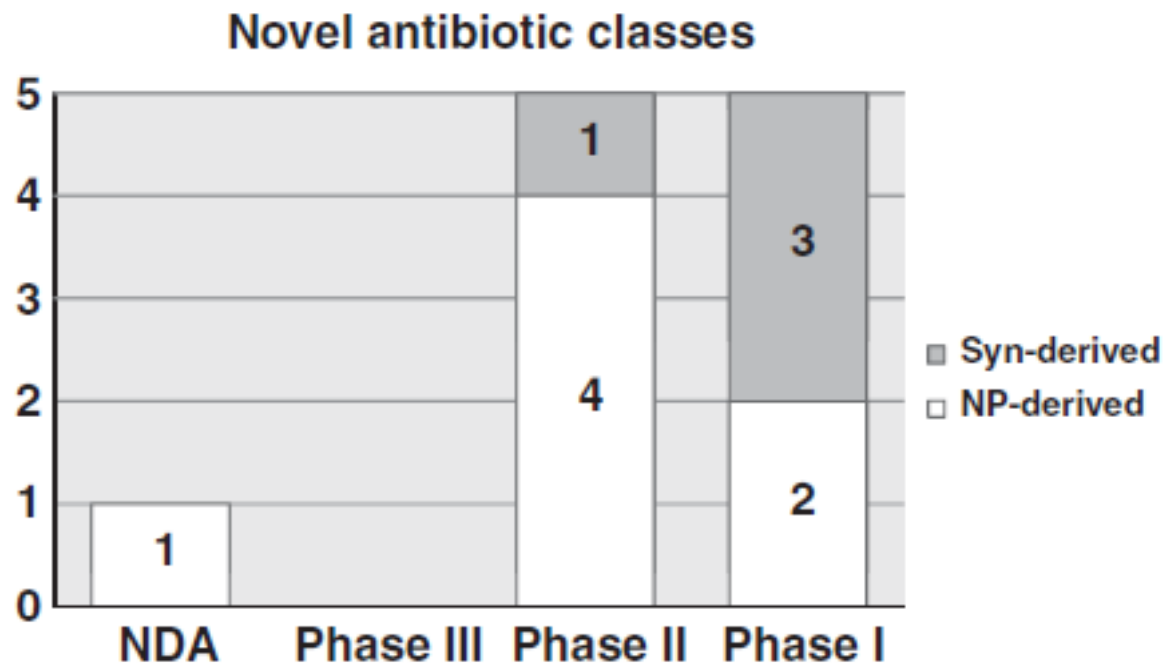
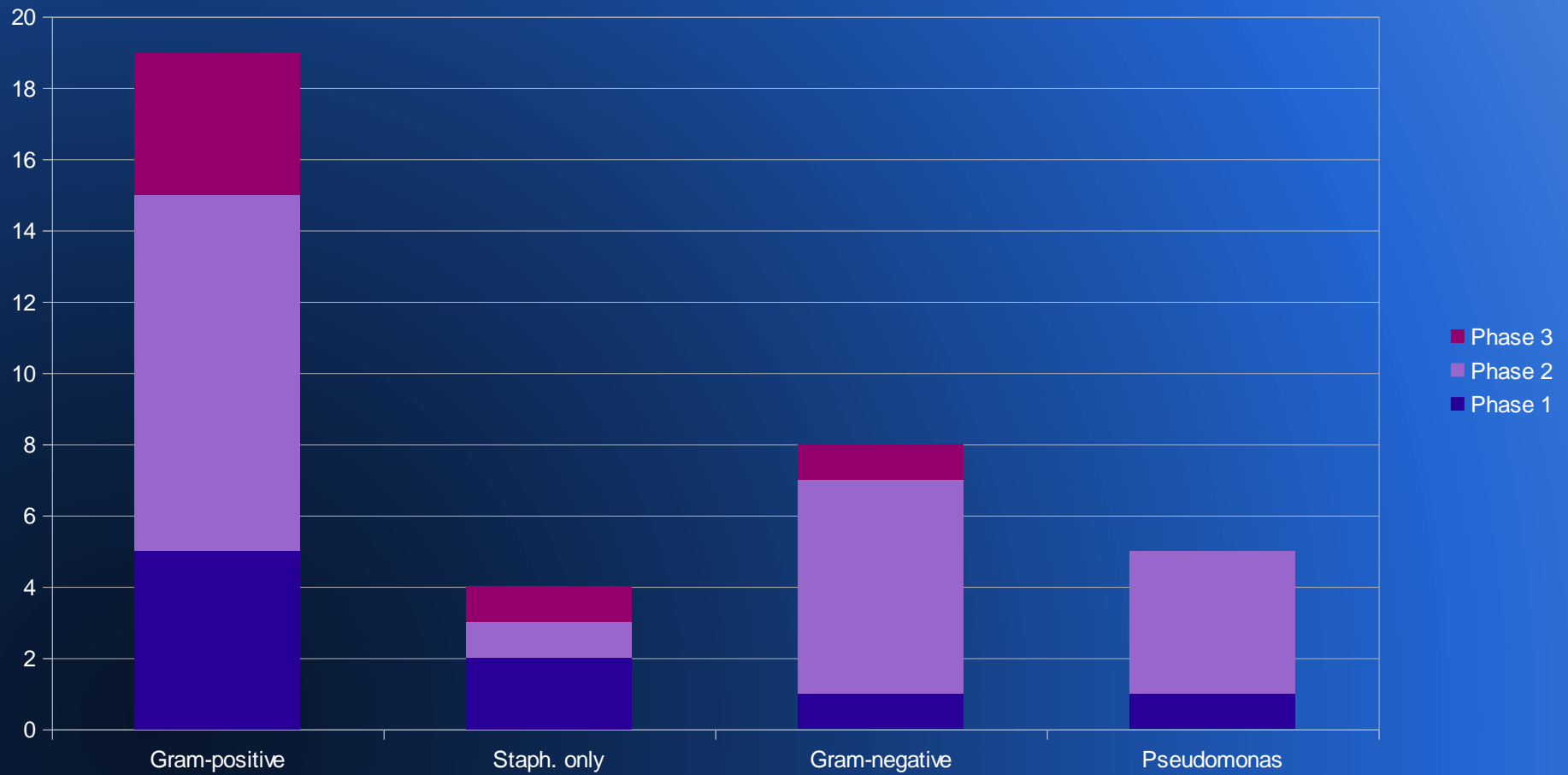
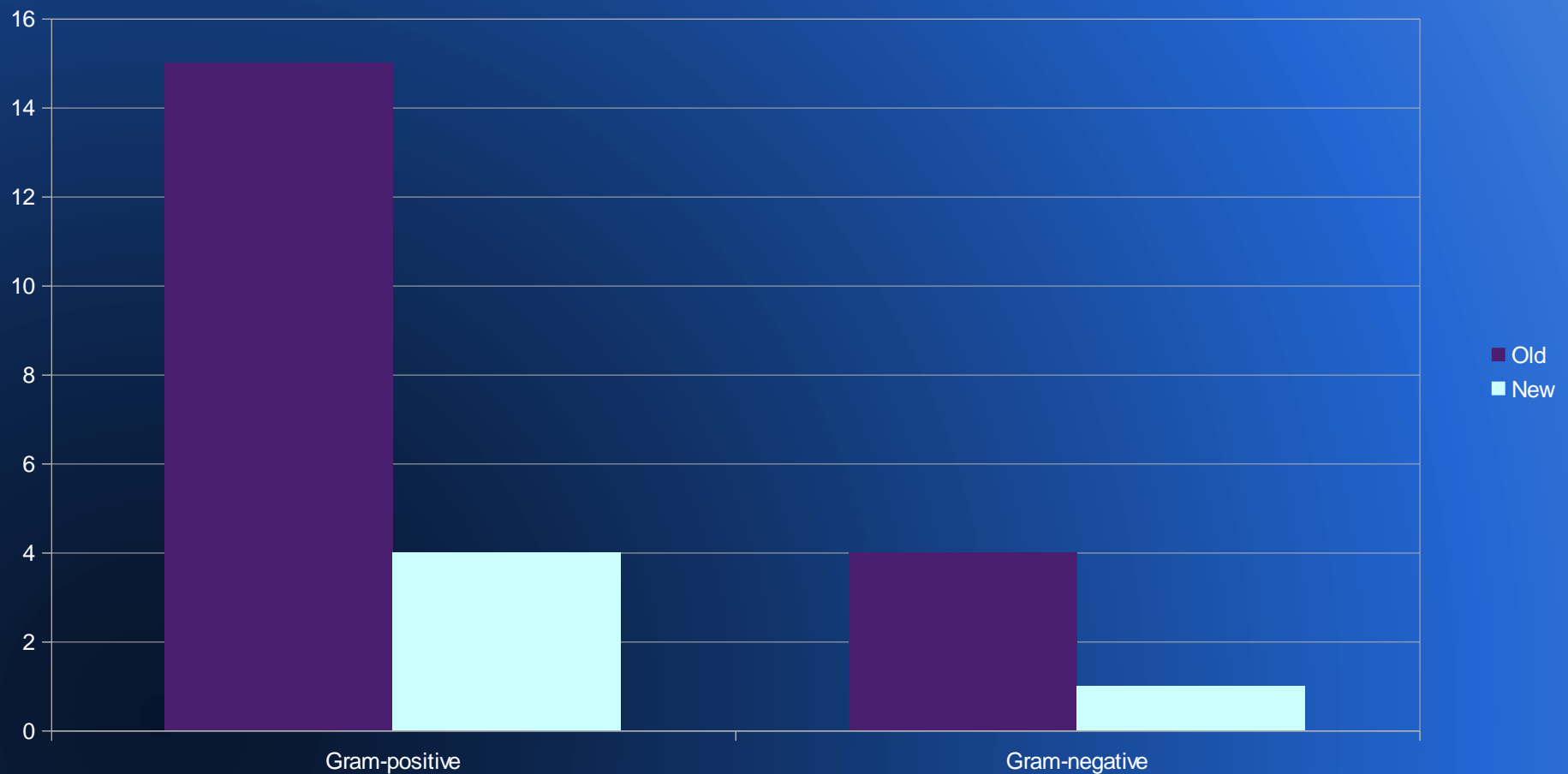


Figure 10 Compounds with new antibacterial templates divided into development phases and their lead derivation source.

# Pipeline



# Tutkimuksen alla olevat antimikrobilääkkeet – uusi vaikutusmenetelmä vai vanhan muokkaus



**Table 2 Compounds in phase-III clinical trials or under NDA/MAA evaluation**

<i>Name (synonym)</i>	<i>Lead compound (source)</i>	<i>Mode of action</i>	<i>Development status, indication (Developer)</i>
Fidaxomicin ( <b>21</b> ) (tiacumicin-B, difimicin, OPT-80) <sup>27-31,33,34,36,37,48</sup>	Tiacumicin-B ( <b>21</b> ) (NP)	RNA synthesis inhibition	CDI MAA in September 2010 and NDA November 2010 (Optimer)
→ Amadacycline ( <b>22</b> ) (PTK-0796; MK-2764) <sup>136,137</sup>	Tetracycline (NP)	Protein synthesis inhibition	Phase-III cSSSi (Paratek/Novartis)
Torezolid phosphate ( <b>23</b> ) (TR-701, DA-7218) <sup>138-140</sup>	Oxazolidinone (S)	Protein synthesis inhibition	Phase-III ABSSSi (Trius Therapeutics)
Oritavancin ( <b>24</b> ) <sup>141-145</sup>	Glycopeptide (chloroeremomycin) (NP)	Cell wall production inhibition	Phase-III ABSSSi (The Medicines Company)
Dalbavancin ( <b>25</b> ) <sup>145-149</sup>	Glycopeptide (A40926) (NP)	Cell wall production inhibition	Phase-III ABSSSi (Durata Therapeutics)
Cethromycin ( <b>26</b> ) (ABT-773) <sup>150-154</sup>	Erythromycin (NP)	Protein synthesis inhibition	CAP NDA submitted October 2008 but rejected due to "no efficacy" 2 June 2009 (Advanced Life Sciences )

Abbreviation: NDA/MAA, New Drug Application/Marketing Authorization Application.

**Table 3** Compounds in, or that have recently completed, phase-II clinical trials

<i>Name (synonym)</i>	<i>Lead compound (source)</i>	<i>Mode of action</i>	<i>Development status, indication (Developer)</i>
→ACHN-490 ( <b>27</b> ) <sup>155-157</sup>	Aminoglycoside (NP)	Protein synthesis inhibition	UTI and pyelonephritis (Achaogen)
BC-3781 ( <b>28</b> ) <sup>132,158-160</sup>	Pleuromutilin (NP)	Protein synthesis inhibition	ABSSSi (Nabriva)
CB-183,315 ( <b>29</b> ) <sup>161,162</sup>	Daptomycin (NP)	Membrane depolarization	CDAD (Cubist)
Ramoplanin ( <b>30</b> ) <sup>50-59</sup>	Ramoplanin (NP)	Cell wall production inhibition	CDAD completed (Nanotherapeutics)
→TP-434 ( <b>31</b> ) <sup>163,164</sup>	Tetracycline (NP)	Protein synthesis inhibition	clAI (Tetraphase)
Solithromycin ( <b>32</b> ) (CEM-101) <sup>165-168</sup>	Erythromycin (NP)	Protein synthesis inhibition	CABP (Cempra)
→CXA-101 ( <b>33</b> ) (FR264205) <sup>169-171</sup>	Cephalosporin (NP)	Penicillin-binding protein	clAI (Cubist)
GSK1322322 ( <b>34</b> ) <sup>60-64</sup>	Actinonin ( <b>49</b> ) (NP)	Peptide deformylase	cSSSi completed (GSK)
PMX-30063 <sup>81-86</sup>	Defensin (NP)	Bacterial cell membrane lysis	ABSSSi (PolyMedix)
<u>NVC-422</u> ( <b>35</b> ) <sup>75-78</sup>	<i>N</i> -chlorotaurine (NP)	Oxidation	Ophthalmic, impetigo, urinary catheter blockade and encrustation (Alcon/Galderma/Novabay)
ACT-179811 <sup>172</sup>	Unknown	Unknown	CDAD (Actelion)
<u>Bedaquiline</u> ( <b>36</b> ) (TMC207, R207910) <sup>87,89-94</sup>	Diarylquinoline (S)	FO subunit of mycobacterial ATP synthase	TB (Tibotec/Global Alliance for TB Drug Development)
SQ109 ( <b>37</b> ) <sup>173-175</sup>	Ethambutol (S)	Cell wall synthesis	TB, <i>H. pylori</i> associated duodenal ulcer (Sequella)
OPC-67683 ( <b>38</b> ) <sup>176,177</sup>	Nitroimidazole (S)	Mycolic acid inhibitor	TB (Otsuka Pharmaceutical)
PA-824 ( <b>39</b> ) <sup>178-181</sup>	Nitroimidazole (S)	DNA and cellular damage	TB (Global Alliance for TB Drug Development)
Delafloxacin ( <b>40</b> ) (RX-3341, ABT-492) <sup>182-184</sup>	Fluoroquinolone (S)	DNA gyrase and topolV	cSSSi completed (Rib-X)
Finafloxacin ( <b>41</b> ) (BAY 35-3377) <sup>185,186</sup>	Fluoroquinolone (S)	DNA gyrase and topolV	<i>H. pylori</i> and UTI completed (MerLion)
JNJ-32729463 ( <b>42</b> ) (JNJ-Q2) <sup>187,188</sup>	Fluoroquinolone (S)	DNA gyrase and topolV	CABP, cSSSi (Furiex)
Zabofloxacin ( <b>43</b> ) (PB-101, DW-224a) <sup>189,190</sup>	Fluoroquinolone (S)	DNA gyrase and topolV	CAP (IASO Pharma/Dong Wha)
Nemonoxacin ( <b>44</b> ) (TG-873870) <sup>191-194</sup>	Quinolone (S)	DNA gyrase and topolV	CAP, diabetic foot infection completed (TaiGen/Warner Chilcott)
Iclaprim ( <b>45</b> ) (AR-100, Ro 48-2622) <sup>195-198</sup>	Trimethoprim (S)	Dihydrofolate reductase	HAP, cSSSi completed (Acino Holding)
Radezolid ( <b>46</b> ) (RX-1741) <sup>199-202</sup>	Oxazolidinone (S)	Protein synthesis inhibition	uSSSi, CAP completed (Rib-X)

**Table 4 Compounds in phase-I clinical trials**

<i>Name (synonym)</i>	<i>Lead compound (source)</i>	<i>Mode of action</i>	<i>Development status, indication (Developer)</i>
BAL30072 ( <b>50</b> ) <sup>203-205</sup>	Monobactam (NP)	Penicillin-binding protein	Dosing studies, Gram-negative (Basilea)
BC-7013 ( <b>51</b> ) <sup>132,206</sup>	Pleuromutilin (NP)	Protein synthesis inhibition	Topical (Nabriva)
BC-3205 ( <b>52</b> ) <sup>132,207</sup>	Pleuromutilin (NP)	Protein synthesis inhibition	Oral (Nabriva)
Lotilibicin (WAP-8294A <sub>2</sub> ) ( <b>53</b> ) <sup>95-99</sup>	WAP-8294A <sub>2</sub> ( <b>53</b> ) (NP)	Phospholipid binding resulting in bacterial membrane damage	i.v. formulation (MRSA) (aRigen)
XF-73 ( <b>54</b> ) <sup>100-105</sup>	Porphyrin (NP)	Membrane-perturbing activity	Topical MRSA (Destiny Pharma)
AZD9742 <sup>208</sup>	Unknown	Unknown	i.v. dosing and metabolism studies (AstraZeneca)
GSK2251052 ( <b>55</b> ) (AN3365) <sup>106-112</sup>	AN2690 (S)	Aminoacyl-tRNA synthetase	Gram-negative systemic (GSK/ Anacor)
AZD5847 <sup>209</sup>	Oxazolidinone (S)	Protein synthesis inhibition	Dosing studies, TB (AstraZeneca)
PNU-100480 ( <b>56</b> ) (PF-02341272) <sup>209-212</sup>	Oxazolidinone (S)	Protein synthesis inhibition	Dosing studies, TB (Pfizer)
AFN-1252 ( <b>57</b> ) (API-1252) <sup>15,113-115,118</sup>	Synthetic lead <b>58</b> (S)	FabI inhibition	Oral formulation, MRSA (Affinium)
FAB-001 ( <b>59</b> ) (MUT056399) <sup>117,119</sup>	Triclosan ( <b>60</b> ) (S)	FabI inhibition	Entered phase-I September 2009 (FAB Pharma)
CG400549 ( <b>61</b> ) <sup>117,120-122</sup>	Triclosan ( <b>60</b> ) (S)	FabI inhibition	Dosing studies (CrystalGenomics)

# Uudet betalaktaamit

- Kefalosporiinit
  - Uudet kefalosporiinit (keftobiproli, keftaroliini) lähinnä kehitetty parempaan MRSA tehoon, ei hyötyä gramnegatiivisiin
  - CXA-101 parempi P. Aeruginosa teho, kombinoitu tatsobaktaamiin (CXA-201)
  - Faasi 3 menossa komplisoitunut VTI indikaatiolla
- Monobaktaamit
  - BAL30072
  - Tehoa akinetobakteerit, Stenotrophomonas, P. Aeruginosa, myös metallobetaalaktamasi kantoihin
  - Yhdistetty myös meropeneemiin
- Karbapeneemit
  - Uusia po karbapeneemejä tulossa – ei lisätehoa gram-neg. puolelle
  - FSI-1686 (beta-metyyli karbapeneemi) tehoa myös karbapeneemiresistteihin P. Aeruginosa ja Acinetobacter- kantoihin (faasi I)

# Betalaktaamasi-inhibiittorit

- ESBL ja karbapenemaasikantojen lisääntyä lisääntynyt kiinnostus laajakirjoisempiin inhibiittoreihin
- NXL-104 avibaktaami
  - Laajakirjoisempi inhibiittori, tehoaa myös ESBL, AmpC, KPC ja OXA entsyymeihin
  - Yhdessä keftatsidiimin kanssa (faasi 2) CAZ-104 komplisoitunut VTI, keftaroliinin kanssa iho- ja pehmytkudosinfektioissa
  - Pseudomonas-kantojen osalta teho heikompi (muut resistenssitekijät)
- BLI-489 piperasilliinin kanssa
- MK7655 imipeneemin kanssa
- Me1071 metallobetalaktamaasi-inhibiittori
- Lisäksi useita muita prekliinisessä vaiheessa
  - Betalaktamaasien monimuotoisuuden vuoksi haastavaa
  - Korjaavat vain osan resistenssiongelma

# Aminoglykosidit

- Platsomisiini (ACHN-490)
  - Modifioitu aminoglykosidi
  - Tehoaa myös aminoglykosideille resistentteihin kantoihin, mutta resistenssiä on kuvattu MDR *Acinetobacter* ja *P. aeruginosa* kannoilla
  - Vähemmän toksisuutta kuin vanhoilla aminoglykosideilla
  - Monoterapia?
  - Faasi 2 komplisoitunut VTI

# Tetrasykliinijohdokset

- Omadasykliini (PTK-0796)
  - Tehoaa myös gramnegatiivisiin, mukaanlukien MDR kannat
  - Faasi 2 + 3 iho- ja pehmytkudosinfektioissa
  - Pneumonia faasi 3 peruttu => molekyyli Novartikselta takaisin Paratekille, jatko?
- TP-434
  - Faasi 2 komplisoitunut intra-abdominaali infektio
  - Tehoaa myös tetrasykliini R kantoihin
  - Ei tehoa Pseudomonakseen
- Muita kehitteillä

# Fluorokinolonit

- Uusia fluorokinoloneja kehitetty lähinnä parannettua gram+ tehoa ajatellen
- Delafloksiini, JNJ-Q2
  - Tehoaa osaan fluorokinoloniresistenteistä grampositiivisista
  - Ei merkittävää hyötyä gramnegatiivisiin

# Uudet mekanismit

- Aminoacyl-tRNA Synthetase inhibitor
- GSK2251052
  - Tehoaa myös gramnegatiivisiin (MIC 0,25-4) bakteereihin (vs. mupirosiini)
  - Myös ESBL, karbapenemaasi tai metallobetalaktamaasituottajiin (eli MDR-kannat)
  - Faasi 2 käynnissä komplisoitunut intra-abdominaali infektiio ja VTI

# Uudet mekanismit

- RX-04
  - 50S ribosomiin sitoutuvia antibiootteja
  - Tehoavat laajakirjoisesti mukaanlukien MDR kannat
  - Välttävät efflux-pumput
  - Useita kandidaatteja faasi 1 alkamassa
- NXL105
  - Sitoutuu penisilliiniä sitovaan proteiiniin
  - Ei ole betalaktaami

# Yhteenveto

Vaihtoehdot moniresistenttien gramnegatiivisten hoidossa ovat käymässä vähiin

Vanhojen mikrobilääkeryhmien jatkokehittely käynnissä, mutta ei suuria edistysaskelia

Muutamia uusia lupaavia vaikutusmekanismeja tulossa

