

Gramnegatiivisten resistenssi – loppuvatko lääkkeet?

Ville Lehtinen

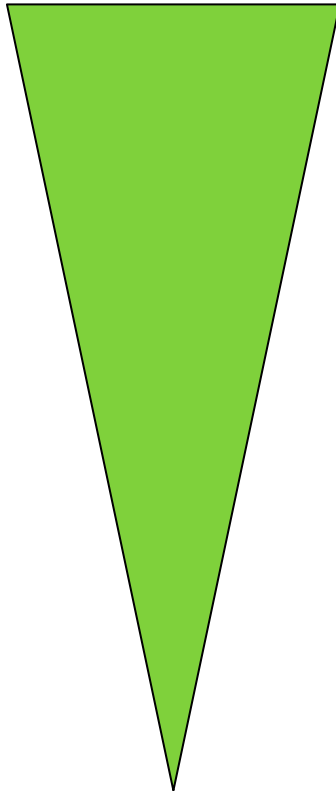
Infektiolääkäri

Päijät-Hämeen keskussairaala

Gramnegatiivisten bakteerien resistenssi

- Huomattavasti monimuotoisempi kuin grampositiivisella puolella
- Betalaktamaasien tuotanto
 - Betalaktamaasit
 - 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

Oma potilas

Saksassa sappipankreatiitti, jonka jälkeen intra-abdominaaliset absessit. Pitkä tehohoito Saksassa ja pidempi jatkohoito Suomessa.

Laboratorion VASTAUS: (27.01.07
10.07/LAAMAR)

AER.VILJ: POSITIIVINEN
1. PSEUDOMONAS
AERUGINOSA Moniresistentti

Laboratorion VASTAUS: (24.04.07
09.13/KIISAL)

AER.VILJ: POSITIIVINEN
1. PSEUDOMONAS
AERUGINOSA Moniresistentti

Laboratorion VASTAUS: (16.10.07
09.39/ESKEI)

AER.VILJ: POSITIIVINEN
1. PSEUDOMONAS AERUGINOSA
Moniresistentti

PIPERTAT	R	PIPERTAT	R	PIPERTAT	R
KEFTATSI	S	KEFTATSI	S	KEFTATSI	R
TOBRAMYS	R	TOBRAMYS	R	TOBRAMYS	R
SIPROFLO	R	SIPROFLO	R	SIPROFLO	R
IMIPENEE	S	IMIPENEE	R	IMIPENEE	R
MEROPENE	S	MEROPENE	R	MEROPENE	R
AMIKASIN	S	AMIKASIN	S	AMIKASIN	S
KEFEPiIM	I	KEFEPiIM	I	KEFEPiIM	R
KOLISTII 2	S	KOLISTII 2	S	KOLISTII	R
				ATSTREON	R

Gramnegatiivisten resistenssin merkitys

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² John S. Bradley,^{3,4} John E. Edwards, Jr,^{5,6,7} David Gilbert,⁸ Louis B. Rice,^{9,10} Michael Scheld,¹¹ Brad Spellberg,^{5,6,7} and John Bartlett¹²

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter species + E. coli

Resistentit gramnegatiiviset bakteerit

<i>E. coli</i>	ESBL (Karbapenemaasia tuottavat kannat)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL Karbapenemaasia tuottavat kannat
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Karbapeneemeille resistentit kannat Yleensä useita resistenssitekijöitä
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Metallobetalaktamaasia tuottavat kannat Effluxpumppu Yleensä useita resistenssitekijöitä
<i>Enterobacter</i> -lajit	AmpC ylituotanto ESBL/ karbapenemaasi kannat Yleensä useita resistenssitekijöitä

Interspecies Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Gene in a Single Patient

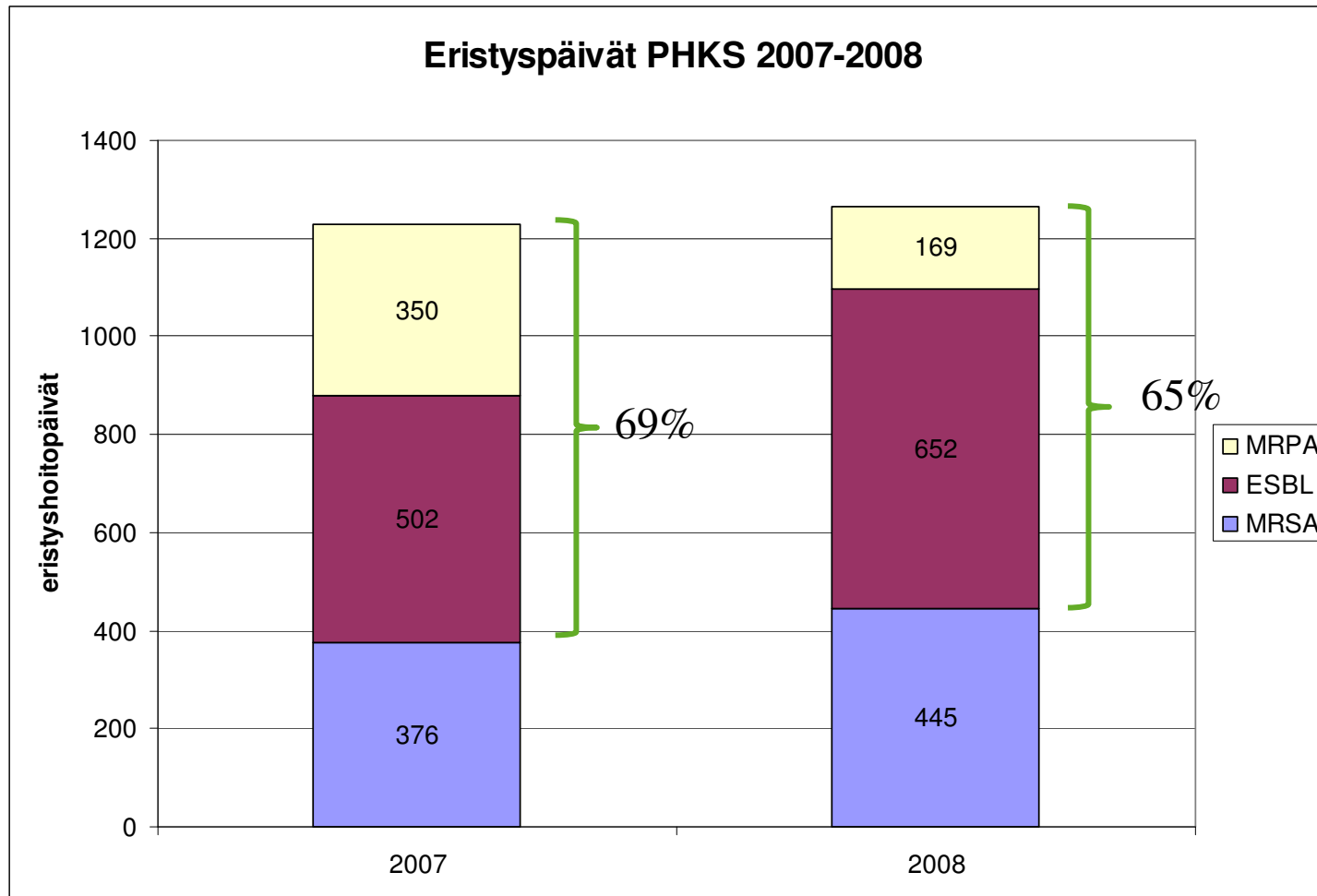
Hanna E. Sidjabat,^{1,4} Fernanda P. Silveira,¹ Brian A. Potoski,^{1,2}
Kareem M. Abu-Elmagd,³ Jennifer M. Adams-Haduch,¹
David L. Paterson,^{1,4} and Yohei Doi¹

¹Division of Infectious Diseases, ²Antibiotic Management Program, and ³Division of Transplant Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania; and ⁴University of Queensland Centre for Clinical Research and Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

(See the editorial commentary by Munoz-Price and Quinn, on pages 1739–41.)

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)–producing *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Serratia marcescens* were sequentially identified in a patient who underwent small bowel transplantation. Molecular typing and plasmid analysis suggested that the KPC gene was acquired by *E. coli*, most likely from *K. pneumoniae*, and was subsequently transferred to *S. marcescens*.

Kosketuseristyksen tarve PHKS



Moniresistenttien gramnegatiivisten bakteerien mikrobilääkehoito

- Karbapeneemit
- Anti-Pseudomonas kefalosporiinit

- Kolistiini
- Tigesykliini
- Fosfomysiini
- Sulbaktaami
- Atstreonaami

- Mikrobilääkekombinaatit

- 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 anestelu myös inhalaationa?
- Nykyiset annossuositukset liian pieniä annoksia? (Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:3430-6)
 - Ensimmäisen päivän annos suurempi 4 milj. ky x 3 ??
 - Jatko 2-3 milj ky x 3 iv.
- Heteroresistenssiä kehittyy nopeasti (liian matalat annokset?)
- Kombinaatio karbapeneemi/ rifampisiini, muut?

Tigesykliini

- Tehoa E.coli, Klebsiella, Acinetobacter
- P. aeruginosa resistentti
- Indikaatit:
 - Iho- ja pehmytkudosinfektiot
 - Intra-abdominaaliset infektiot
- Ongelmia:
 - Matala seerumipitoisuus (bakteremia)
 - Matala pitoisuus virtsassa
 - Pitoisuus keuhkoissa (ELF) 32% seerumista
- Sairaala-alkuinen pneumonia
 - Tigesykliini vs. IMP, tigesykliini huonompi kuin IMP (ICAAC 2007, Abstract L-730)
 - A. baumannii VAP (73 potilasta), Cure rate 70% (J Chemother. 2009;21:58-62.)

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 herkkyytestaus voi olla ongelmallinen (G6PG)
 - Hoitokokemuksia kystinen fibroosi 25/33 parani
 - Yleensä kombinaatiohoito

Int J Antimicrob Agents. 2009;34:111-2
ECCMID 2009; Abstract number: P750
J Cyst Fibr 2003; 2: 19-24
Int J Antimicrob Agents 2008;32:461-3.

Sulbaktaami

- Tehokkain betalaktamaasi-inhibiittori Akinetobakteereihin
- Teho kliinisisissä tutkimuksissa vastannut imipeneemiä
 - VAP (Clin Infect Dis 2002; 34: 1425–30)
 - Bakteremia (Clin Infect Dis 1996; 22: 1026–32)
- Ampisilliini-sulbaktaami tavallisin yhdistelmä
 - Annos 2g/1g x 6 iv.
 - Sulbaktaami annoksia ad 9-12 g /vrk käytetty. (J Infect. 2008;56:432; Scand J Infect Dis. 2007;39:38)

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

Mikrobilääke kombinaatiot

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

Mikrobilääke kombinaatit – synergia in vitro

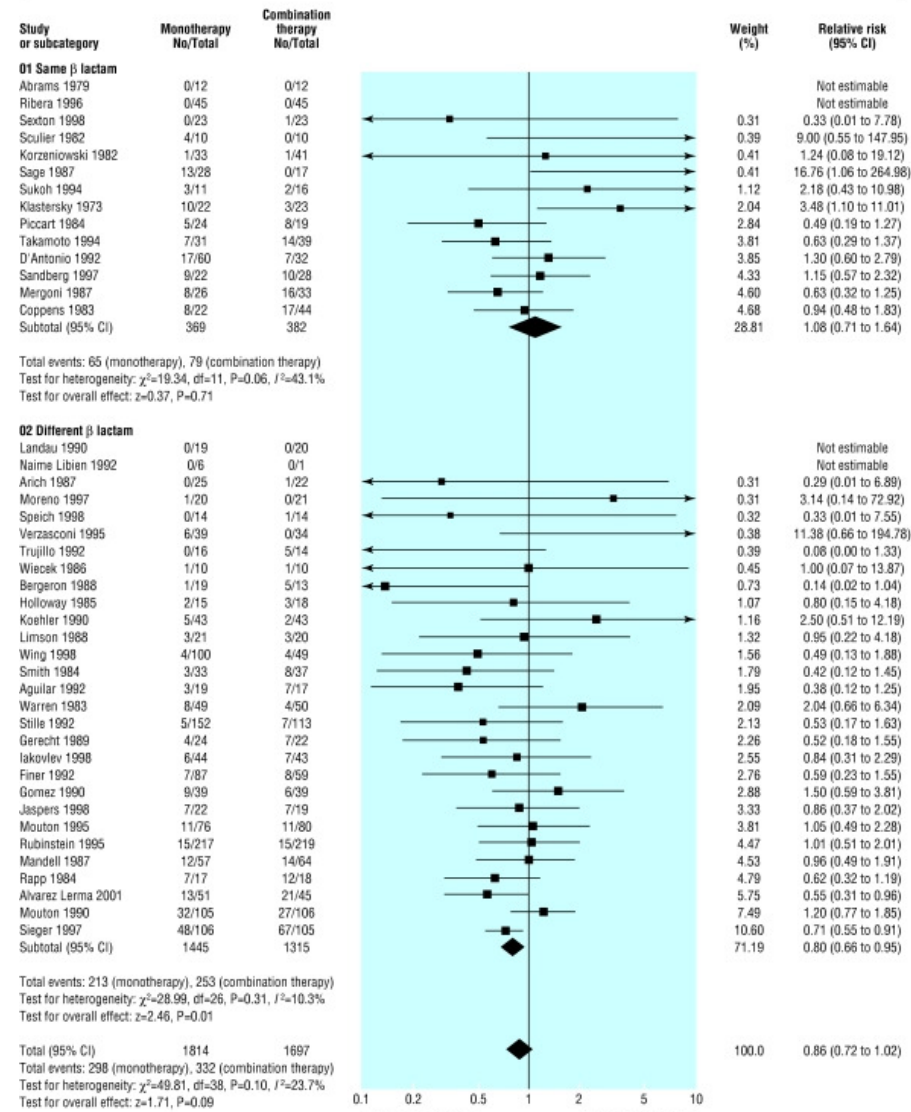
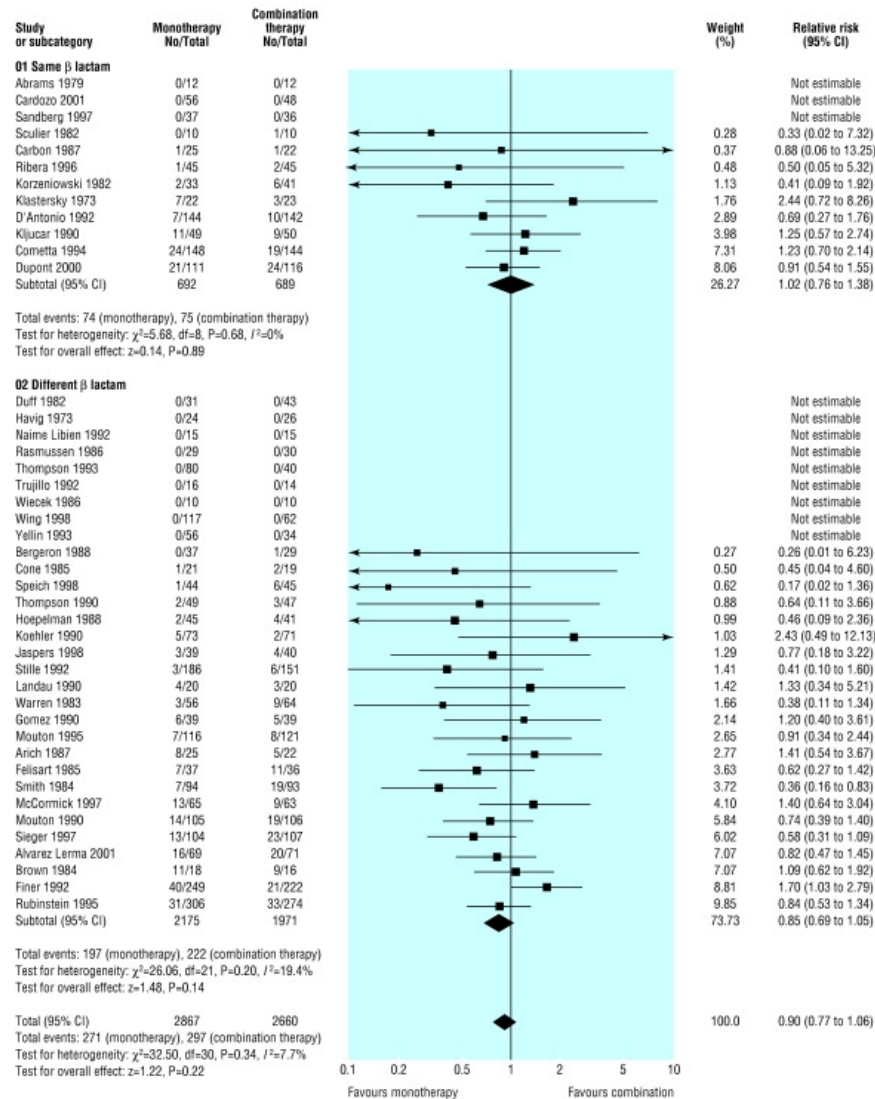
- *Acinetobacter baumannii*
 - Kolistiini + (Rifampisiini ja/tai imipeneemi) synergia MDR AB kantoihin
- Enterobakteerit
 - Aminoglykosidi + fluorokinoloni => ei synergiaa
 - Fluorokinoloni + betalaktaami => ei synergiaa
- *Pseudomonas aeruginosa*
 - Aminoglykosidi + fluorokinoloni => ei synergiaa
 - Fluorokinoloni + betalaktaami, synergia 10-60%:lla kannoista

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 infektioidissa (426)
 - Nefrotoksisuus yleisempi kombinaatiohoidossa
- Neutropenia:
 - Monoterapia vs. kombinaatioterapia mortaliteetti sama, haittavaikutuksia enemmän kombinaatiota saaneilla (Cochrane review 2003)
- VAP
 - Ei eroa monoterapia vs. kombinaatioterapia (Crit Care Med 2008; 36: 737)

Mortaliteetti

Mikrobiologinen vaste



Mikrobilääkekombinaatio ja resistenssin kehittymisen estäminen

- Toimii tuberkuloosissa
- Teho muissa indikaatioissa?
- Pseudomonas aeruginosa (AAC 1999;43:1379)
 - 10,8%:lle hoidon aikana resistenssi
 - **Aminoglycosides 13/77 RR 0.8 (0.4-2.0)**
 - Ceftazidime 10/125 RR 0.7 (0.3-1.7)
 - Ciprofloxacin 12/98 RR 0.8 (0.3-2.0)
 - Imipenem 11/37 RR 2.8 (1.2-6.6)
 - Piperacillin 9/91 RR1.7 (0.7-4.1)
- Meta-analyysit (BMJ 2004;328:668 ja Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD003344)
 - Ei eroa resistenssin kehittymisessä

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?

Pelastavatko uudet lääkkeet tilanteen?

Mikrobilääkkeiden pipeline

- ACHN-490 (Faasi II)
 - Neoglykosidi (seuraavan sukupolven aminoglykosidi)
 - Tehoa myös aminoglykosidi R gramnegatiivisiin enterobakteereihin, joilla aminoglykosidi modifioiva entsyymi
 - Tehokas myös ESBL/ karbapenemaasi kantoihin
 - Pseudomonas ja Acinetobacter teho huonompi (Effluxpumppu / permeabiliteetti)
 - Ei nefro- tai ototoksisuutta
- CXA-101, CXA-201, CXA-301 (Faasi II)
 - Anti-Pseudomonas kefalosporiini (CXA-101) + tatsobaktaami (CXA-201), inhaloitava muoto (CXA-301)
 - 1g x 3 iv.
 - CXA-101 Pseudomonas kannoista 98% S, ei ristiresistenssiä keftatsidiimiin tai karbapeneemeihin, myös MDR P. aeruginosa kantoihin
 - CXA-201 tehokas myös ESBL- E.coli MIC90 1-2

Mikrobilääkkeiden pipeline

- BAL30376
 - Dihydroxypyridone monobactam (BAL19764) + a bridged monobactam (BAL29880) and clavulanate.
 - Tehoa useimpiin MBL:a tuottaviin enterobakteerikantoihin, lisäksi suuri osa resistenteistä Pseudomonaksista ja akinetobakteereista ovat herkkiä
 - Kombinaatio karbapeneemiin?
- Uudet fluorokinolonit
 - Useita fluorokinoloneja tutkittavana, teho gram-neg puolella ei merkittävästi parempi kuin siprofloksasiinilla in vitro
- Uudet karbapeneemit
 - Doripeneemi
 - Ei lisätehoa gram-neg. puolella (MIC alhaisempi, mutta seerumipitoisuudet matalammat kuin meropeneemillä)

Mikrobilääkkeiden pipeline

- Uudet betalaktamaasi-inhibiittorit
 - BLI-489 karbapenemaasi inhibiittori
 - piperasilliini
 - NXL-104 ESBL ja karbapenemaasi inhibiittori
 - Keftatsidiimi, keftaroliini
 - ME-1071 Metallobetalaktamaasi inhibiittori

- Ei uusia merkittäviä lääkkeitä tulossa seuraavaan 5-8-10 vuoteen.

Mitä hoitomahdollisuuksia on jäljellä?

E. coli, Klebsiella pneumoniae ja Enterobakteerit

- ESBL kannat
 - Karbapeneemit
 - Tigesykliini
 - VTI: nitrofurantoiini, fosfomysiini, mesillinaami?
- Karbapenemaasia tuottavat kannat
 - Fluorokinolonit, minosykliini, aminoglykosidit
 - Tigesykliini
 - Kolistiini
 - Fosfomysiini

Pseudomonas aeruginosa

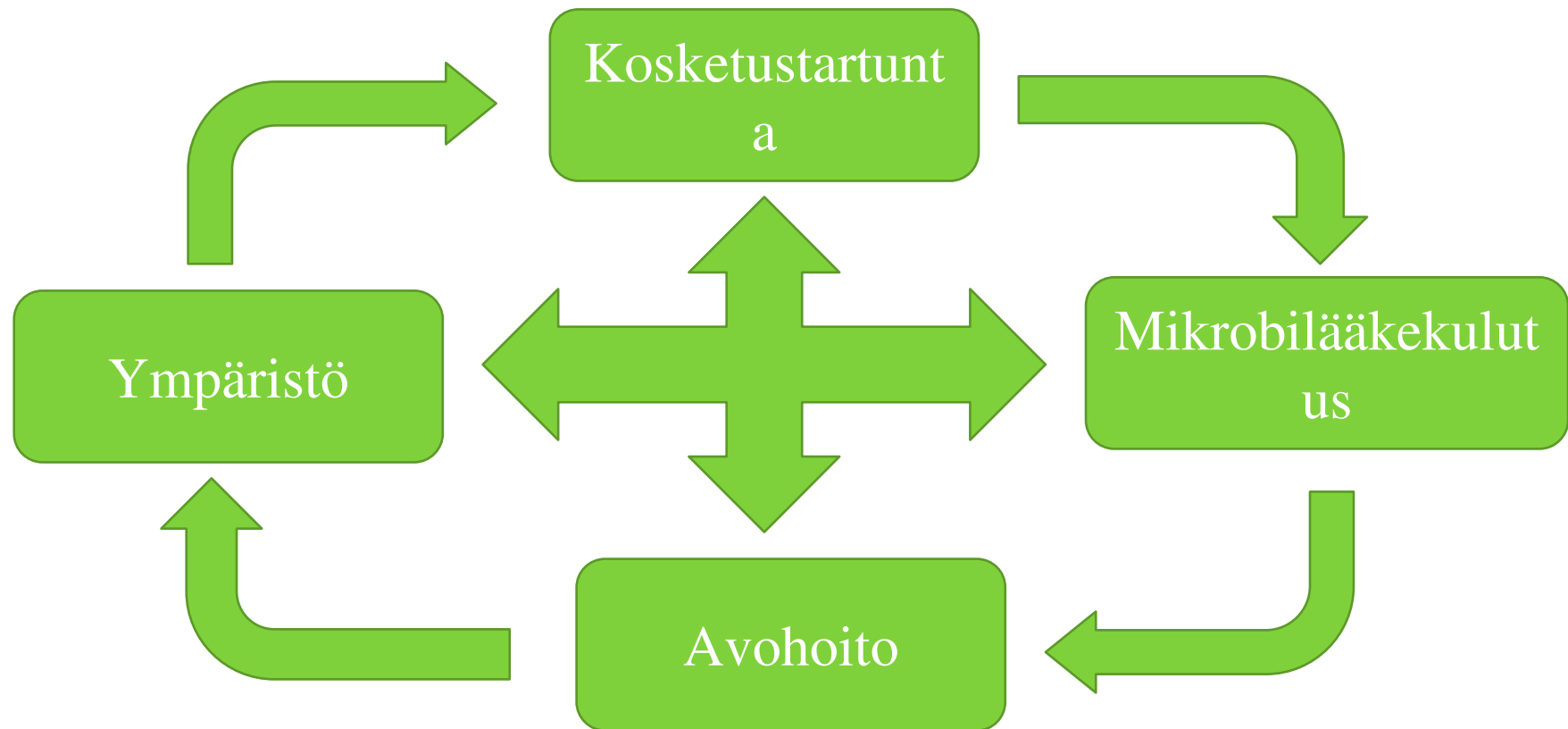
- MDR kannat
 - Herkkyysmäärityksen mukaan
 - Betalaktaami pitkänä/jatkuvana infuusiona
- XDR kannat
 - Kolistiini
 - Metallobetalaktamaasia tuottavat kannat atstreonaami
 - Fosfomysiini?
 - Kombinaatiot

Acinetobacter baumannii

- MDR kannat
 - Karbapeneemi
- Karbapeneemille resistentit kannat
 - Sulbaktaami
 - Kolistiini
 - Tigesykliini

Resistenssin kehittymisen ehkäisy

Resistenssin ehkäisy



Kosketustartunnan merkitys - ESBL

- Päijät-Hämeessä alueellinen epidemia (OIIVA)
 - 25/29 (86%) CTX-M-9
 - 21/25 kontakti terveystieteiden vuodeosastolle
 - 20/21 samanaikainen hoitajakso => tartuntaketju
 - 4/29 (14%) CTX-M-1
- Jakauma erilainen kuin muualla Suomessa
 - Suomessa 2 aiempaa selvitystä
 - Helsinki 2004-2005
 - Varsinais-Suomi 2007-2008
 - CTX-M-1 75 %
 - CTX-M-9 20%
- Pulssikenttäanalyysissä alustavasti yksi valtaklooni, joka levinnyt => kosketustartunta
- Klonaalinen leviäminen alueella => epidemia

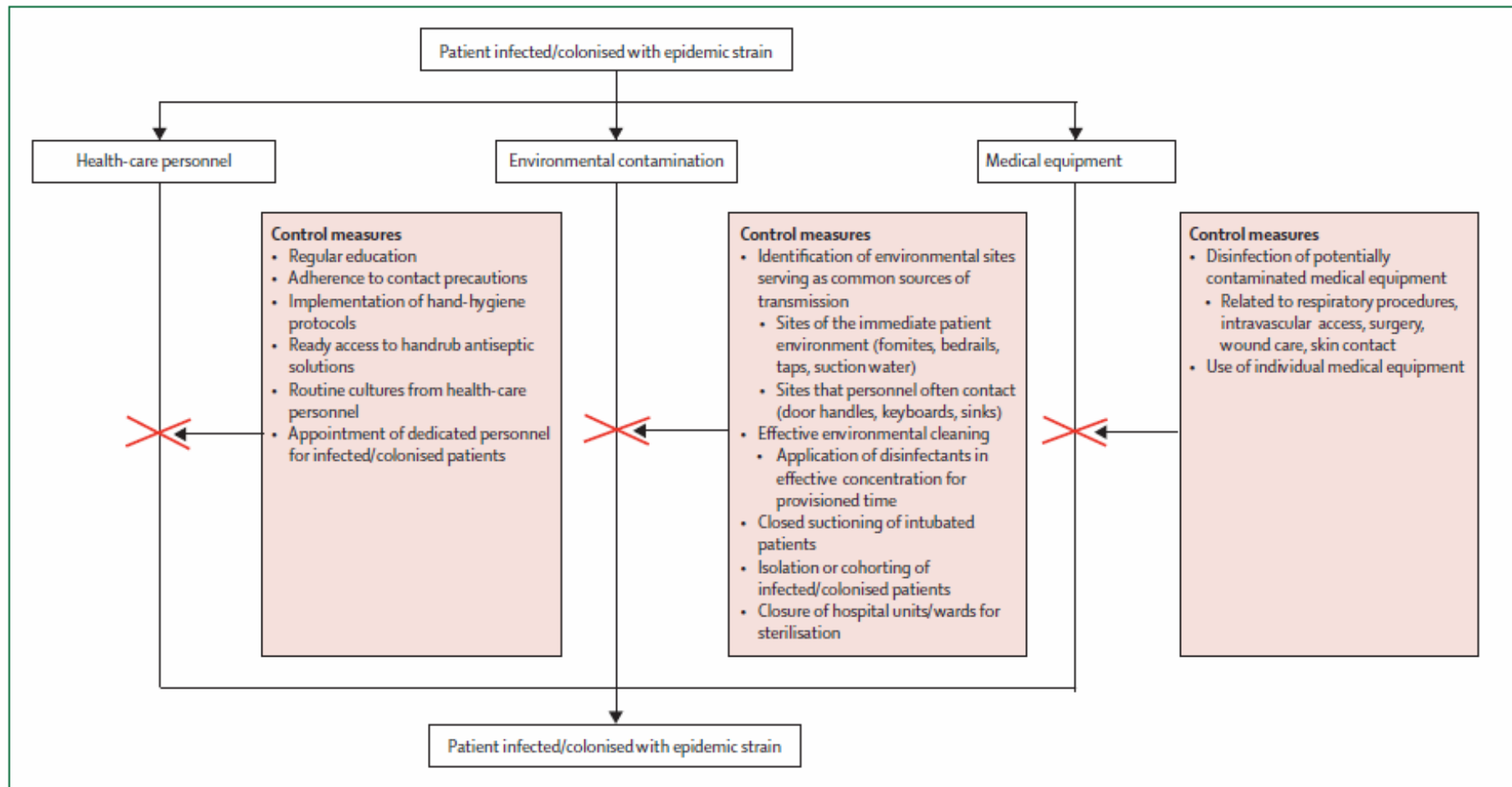
Kosketustartunnan merkitys – Pseudomonas aeruginosa

- Teho-osastolla seulonta IMP-R P. aeruginosa
- 300 IMP-R P aeruginosa
 - 149/300 (49,7%) todettiin P. aeruginosan hoidon aikana
 - 46/149 (31%) sama PFGE kanta ja yhtä aikaa hoidettavana =>transmissio
 - 28/149 (19%) sama PFGE kanta kuin sairaalaan tullessa todetulla IMP herkällä kannalla => resistenssin kehittyminen hoitojakson aikana

Mikrobilääkepolitiikka

- Mikroilääkkeiden käytön kohdentaminen niistä hyötyviin
- Mikroilääkkeiden kierrätys
 - Ei hyötyä
- Heterogeeninen käyttö tehokkain tapa vähentää resistenssin kehittymistä
 - Antibioottikeittokirjoissa pitää olla vaihtoehtoja
- 3. polven kefalosporiinit ja fluorokinolonit
 - Collateral damage

Infektioiden torjunta – Acinetobacter baumannii



Gramnegatiivisten resistenssi – loppuvatko lääkkeet?

Ovat jo loppuneet.

Onneksi Suomessa vasta harvoilta kannoilta.
Uusia lääkkeitä tulossa valitettavan vähän ja myöhään.
Resistenttien kantojen havaitseminen ja tartuntojen
ehkäisy tärkeää.