

Nya antibiotika med aktivitet mot multiresistenta tarmbakterier

Kombinationspreparat prövas nu kliniskt



EVANGELOS ALEXANDROS PETROPOULOS, specialistläkare i infektionsmedicin, klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
alexandros.petropoulos@karolinska.se



HÅKAN HANBERGER, professor, överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset i Linköping



CHRISTIAN G GISKE, docent, överläkare, klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Betalaktamantibiotika, dvs penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer, är oftast förstahandsval vid behandling av såväl okomplicerade som svårare infektionstillstånd. Den vanligast förekommande resistensmekanismen mot betalaktamer hos gramnegativa tarmbakterier är betalaktamaser, enzymer som bryter ned betalaktamantibiotika.

ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) är en typ av betalaktamaser som inaktiverar penicilliner, de flesta cefalosporiner och i vissa fall även karbapenemer.

Växande problem

Infektioner orsakade av tarmbakterier som producerar ESBL är ett växande problem. Statistik från Folkhälsomyndigheten visar en ökning av inrapporterade fall av ESBL-producerande tarmbakterier (Figur 1) [1]. De vanligaste ESBL-enzymerna (ESBL_A) (Tabell I) bryter ned penicilliner och cefalosporiner men inte karbapenemer.

ESBL_{CARBA}-producerande tarmbakterier är resistenta mot i princip samtliga betalaktamer. Under 2012 rapporterades 7 225 och under 2013 8 131 fall av ESBL-producerande tarmbakterier, varav 23 (2012) respektive 38 (2013) ESBL_{CARBA}-producerande [2].

Utöver karbapenemer kan man i vissa fall använda kombinationsantibiotika i form av betalaktam-betalaktamshämmare som piperacillin/tazobaktam

mot infektioner med ESBL_A-producerande tarmbakterier, under förutsättning att resistensbestämning visar känslighet för dessa preparat [3]; de för närvarande godkända betalaktamshämmarna kan ofta inaktivera ESBL_A. Detsamma gäller tyvärr inte ESBL_{CARBA}, vilket innebär att antalet effektiva antibiotika är kraftigt begränsat. I de flesta fall är ESBL_{CARBA}-producerande tarmbakterier känsliga enbart för kolistin, tigeicyclin och fosfomycin [4].

Flera rapporter har påpekat vikten av att använda kombinationsbehandlingar som inkluderar en karbapenem och/eller kolistin vid behandling av infektioner orsakade av ESBL_{CARBA}-producerande stammar [5-7]. Men komplikationer (tex njurtoxicitet) till följd av kolistinbehandling är vanliga, och mortaliteten vid dessa infektioner är fortfarande hög [8].

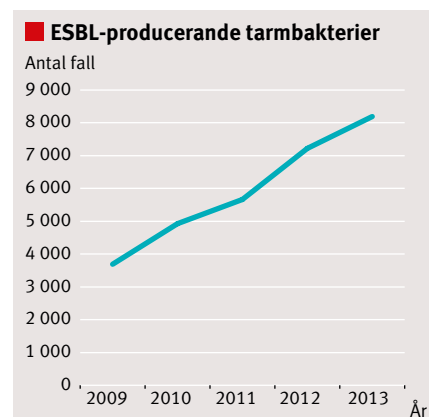
Samma behandlingsproblem som vid ESBL_{CARBA} gäller även multiresistenta Acinetobacter-arter och Pseudomonas aeruginosa, vilka oftast orsakar nosokomiala infektioner hos svårt sjuka patienter [9]. Dessa två bakteriearter har flera mekanismer utöver betalaktamaser som medför resistens mot karbapenemer och övriga betalaktamer.

Orsakar 25 000 dödsfall per år i Europa

Bristen på nya antibiotika mot tarmbakterier är mycket allvarlig med hänsyn till den snabba globala ökningen av multiresistenta bakterier. Sedan 1980-talet då karbapenemerna godkändes har det bara kommit ett nytt preparat för intravenöst bruk på marknaden (tigeicyclin) som har effekt mot multiresistenta tarmbakterier. Det har dock rapporterats terapivikt vid tigeicyclinbehandling av allvarliga infektioner orsakade av karbapenemresistenta tarmbakterier [8].

I en rapport från den europeiska smittskyddsmyndigheten ECDC uppskattades att 25 000 patienter/år dör på grund av infektioner med multiresistenta bakterier i Europa [10].

Under de senaste åren har dock några nya antibiotika utvecklats för behandling av multiresistenta tarmbakterier (Tabell II). Preparaten är ännu



Figur 1. Antal fall av ESBL-producerande tarmbakterier rapporterade i Sverige per år.

inte godkända av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA och är därmed inte tillgängliga för allmänt bruk.

Nya kombinationsantibiotika på väg

Ceftazidim-avibaktam och ceftolozan-tazobaktam, som har kommit längst i utvecklingsprocessen (fas 3), har god aktivitet mot gramnegativa tarmbakterier (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae osv) inklusive bakteriestammar som producerar bla ESBL_A-enzymer. De har dock ingen aktivitet mot metallo betalaktamaser.

Ceftazidim och ceftolozan har aktivitet mot Pseudomonas aeruginosa, och därför tillför dessa kombinationspreparat en alternativ behandling för multiresistenta Pseudomonas när resistensen

SAMMANFATTAT

I hela världen inklusive Sverige ökar förekomsten av ESBL-producerande tarmbakterier.

Framför allt multiresistenta ESBL_{CARBA}-producerande tarmbakterier utgör ett stort behandlingsproblem på grund av brist på effektiva antibiotika. Samma problem gäller dock även multiresistenta Pseudomonas aeruginosa och Acinetobacter-arter.

Nya antibiotika (betalaktamshämmare i kombination med betalaktamantibiotika) som nu genomgår kliniska prövningar kan bli behandlingsalternativ inom några år.

Utöver nya läkemedel behövs det omfattande vårdhygieniska insatser för att bekämpa resistensspridningen.

»ESBL_{CARBA}-producerande tarmbakterier är resistenta mot i princip samtliga betalaktamer.«

KLINIK & VETENSKAP KOMMENTAR

TABELL I. Olika kategorier av ESBL (extended-spectrum beta-lactamases)-enzymer.

Kategorier av ESBL	Vanliga enzymnamn	Antibiotika som inaktiveras	Hämmas av klavulansyra
ESBL _A (klassiska ESBL)	CTX-M, SHV(ESBL)	Penicilliner, cefalosporiner	Ja
ESBL _M	CMY, DHA	Cefalosporiner	Nej
ESBL _{CARBA-A} (serina penicillinaser)	KPC	Penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer	Variérande effekt
ESBL _{CARBA-B} (metallobetalaktamaser)	IMP, VIM, NDM	Penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer	Nej
ESBL _{CARBA-D} (oxacillinaser)	OXA-23,-24,-40,-58-gruppen ¹ , OXA-48-gruppen	Penicilliner, karbapenemer	Variérande effekt

¹ Gäller Acinetobacter-arter.**TABELL II.** Nya preparat och deras aktivitet mot olika ESBL-enzymer.

Kategori av ESBL	Preparat (klinisk fas)			
	Ceftazidim-avibaktam ¹ (fas 3)	Ceftolozan-tazobaktam ¹ (fas 3)	Meropenem-BAL30072 ² (fas 1)	Biapenem-ME1071 (fas 1)
ESBL _A	+	+	+	+
ESBL _{CARBA-A}	+	-	Variabel	-
ESBL _{CARBA-B}	-	-	+	+
ESBL _{CARBA-D}	+	-	+	-

¹ Aktivitet mot Pseudomonas aeruginosa.² Aktivitet mot Pseudomonas aeruginosa och Acinetobacter-arter.

inte beror på metallobeta-laktamaser.

Ceftolozan, som är en ny bredspektrumcefalosporin, är i högre grad än ceftazidim, imipenem och piperacillin/tazobaktam stabil mot de kromosomala resistensmekanismer som kan finnas hos Pseudomonas [11]. Båda preparaten har när de kombinerats med metronidazol visats vara likvärdiga med meropenem vid behandling av komplicerade bukinfektioner, och de skulle kunna bli alternativ till karbapenemer vid behandling av akuta bukinfektioner [12, 13].

De medel som har effekt mot metallobeta-laktamaser befinner sig i ett tidigt utvecklingsstadium (fas 1). Ett av dem, ME1071, är en selektiv metallobeta-laktamashämmare, dvs har ingen aktivitet mot andra ESBL_{CARBA}-enzymer [14]. I kombination med karbapenem (biapenem) är preparatet effektivt mot både tarmbakterier och Acinetobacter-arter som producerar metallobeta-laktamaser [14].

BAL30072, som är ett monobaktamderivat, har aktivitet mot samtliga ESBL-enzymer, undantaget KPC. Därför kan det bli ett alternativ vid behandling av infektioner orsakade av bakterier som producerar flera olika typer av ESBL. I kombination med meropenem har medlet aktivitet även mot multiresistenta Acinetobacter-arter och Pseudomonas aeruginosa [15, 16].

Goda hygienrutiner avgörande

Med tanke på att många bakterier ofta har flera resistensmekanismer verkar det som om kombinationsbehandling med ytterligare antibiotika kommer att bli oundviklig i framtiden.

Utveckling av nya antibiotika kräver dock lång tid. Det behövs därför ytterli-

gare insatser för att bemöta detta problem. Goda och väl implementerade hygienrutiner i vården är avgörande. Det behövs även fortsatt minskning och optimering av användning av bredspektrumantibiotika samt övervakning av resistensläget på nationell och lokal nivå för att åstadkomma en förbättrad antibiotikapolicy. Tidig diagnostik inklusive aktiv screening är viktiga faktorer som bör effektiviseras och utvecklas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Christian G Giske har mottagit föreläsararvode från AstraZeneca och Meda.*

■ *Håkan Hanberger och Christian G Giske representerar Referensgruppen för antibiotikafrågor.*

SUMMARY

Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae, including ESBL_{CARBA}, has been reported in Sweden during the last five years. This increase of multidrug resistant bacteria (including Acinetobacter spp and Pseudomonas aeruginosa) poses a challenge for physicians due to the few effective antibiotics available. Some new antibiotics are in the process of clinical trials and they could be used as treatment alternatives pending their approval. Four combinations of beta-lactam plus beta-lactamase inhibitor are being reviewed in this article. Ceftolozane plus tazobactam is effective against ESBL_A but not against ESBL_{CARBA}-producing Gram-negative bacilli. It also has good activity against multidrug resistant Pseudomonas. Ceftazidime plus avibactam has a very similar activity spectrum, but it is also effective against ESBL_{CARBA} except for metallo-beta-lactamases (MBL). Biapenem plus ME1071, a selective MBL inhibitor, can be used against Gram-negative bacilli producing such enzymes. BAL30072 plus meropenem has a broad spectrum of activity including ESBL_A, multidrug resistant Pseudomonas and Acinetobacter, and ESBL_{CARBA} except for Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC). New antibiotics provide treatment solutions in specific cases but in the battle against multidrug resistant bacteria there are other equally important aspects that should be considered, like adherence to infection control in health-care settings and antimicrobial stewardship.

REFERENSER

1. Folkhälsomyndigheten. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) [citerat 13 feb 2014]. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/statistik-och-undersokningar/sjukdomsstatistik/extended-spectrum-beta-lactamase-esbl>
2. Folkhälsomyndigheten. ESBLcarba [citerat 13 feb 2014]. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/statistik-och-undersokningar/sjukdomsstatistik/esblcarba>
3. Gavin P, Suseno M, Thomson R, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2244-7.
4. Berçot B, Poirel L, Dortet L, et al. In vitro evaluation of antibiotic synergy for NDM-1-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2295-7.
5. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2108-13.
6. Tascini C, Tagliaferri E, Giani T, et al. Synergistic activity of colistin plus rifampin against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(8):3990-3.
7. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):682-707.
8. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):654-63.
9. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 1:1-55.
10. ECDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react [citerat 3 feb 2014]. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
11. Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y, et al. Activity of cephalosporin CXA-101 (FR264205) against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* group strains and isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:402-6.
12. Cubist. Cubist announces positive top-line results from phase 3 trial of ceftolozane/tazobactam in intra-abdominal infections [citerat 6 maj 2014]. <http://cubist.com/news/117-cubist-announces-positive-top-line-results-from-phase-3-trial-of-ceftolozane-tazobactam-in-intra-abdominal-infections>
13. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1183-92.
14. Livermore D, Mushtaq S, Morinaka A, et al. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):153-8.
15. Mushtaq S, Woodford N, Hope R, et al. Activity of BAL30072 alone or combined with beta-lactamase inhibitors or with meropenem against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and non-fermenters. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1601-8.
16. Russo TA, Page MG, Beanan JM, et al. In vivo and in vitro activity of the siderophore monosulfactam BAL30072 against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:867-73.