



Nowe antybiotyki i nowe wskazania dla „starych”

Waleria Hryniewicz

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej

Narodowy Instytut Leków



Wynik mikrobiologiczny

Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku

Nazwisko i imię: ██████████
PESEL: ██████████
Data ur. (płeć): ██████████
Adres: ██████████
Miejscowość: ██████████
Gmina/Powiat: ██████████

Nr historii choroby: ██████████
Nr wyk. głównego: ██████████
W szpitalu: od ██████████ do ██████████
Nr wyk. oddziałowego: ██████████
Na oddziale: od ██████████ do ██████████

Dane skierowania:
Data zlecenia: 2024-11-20 00:00
Jednostka kierująca: Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku
Lekarz kierujący: ██████████ specjalizacja CHOROBY WEWNĘTRZNE II, HEMATOLOGIA II
Tryb: Standard
Cel i kierunek badania: posiew łusocowy w kierunku bakterii tlenowych i grzybów
Miejsce pobrania materiału: -
Stan próbki: prawidłowy

Materiał

Nazwa	Data pobrania	Data przyjęcia	Data wykonania
Aspirat z drzewa łuszczywo-oskrzelowego - tlenowo	2024-11-20 06:00	2024-11-20 07:34	2024-11-26 10:49

Pobrat Kłwczyk Katarzyna

Wyniki

Numer izolacji	Organizm	Opis	Ilość
1	Acinetobacter baumannii Alert patogen!	Wynik epidemiologiczny: PATOGEN ALARMOWY. Szczep wytwarza karbapenemazę typu OXA-40. WSKAZANIA DO IZOLACJI.	10 ⁵ CFU/ml
2	Żadnych grzybów nie wyhodowano	wynik po 5 dobach inkubacji	

Antybiogram

Lek	1
Ampicylina/subaktam	Oporny
EUCAST - brak wartości granicznych. Wynik interpretowano wg standardu CLSI.	
Piperacylina / tazobaktam	Oporny
EUCAST - brak wartości granicznych. Wynik interpretowano wg standardu CLSI.	
Cefazydym	Oporny
MIC: 64, BS<=4,0 BR>6,0	
EUCAST - brak wartości granicznych. Wynik interpretowano wg standardu CLSI.	
Cefepim	Oporny
MIC: 16, BS<=4,0 BR>6,0	
EUCAST - brak wartości granicznych. Wynik interpretowano wg standardu CLSI.	
Imipenem	Oporny
MIC: >32 BS<=2,0 BR>4,0	
Meropenem	Oporny

UCK WUM
IDENTYFIKATOR dokumentu zlecenia: ██████████
Nadawa w centralnej kasy: ██████████
Nr w kasie: 7-Mocze: ██████████
Data i godz. rejestracji zlecenia: 20-11-2024 07:37
Jednostka kierująca: 507-3684106 Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej
Miejsce odesłania wyniku: Zielonolądzka

UZUPELNIENIE SPR
Lekarz Zlecający: lek. ██████████
PESEL: ██████████
Adres: I ██████████
Data urodzenia: ██████████
Wiek: 86 lat

Posiew moczu metodą Hoepri
Materiał: Mocz (m), pobrany: 30-11-2024 07:38 (c)
Data zakończenia badania: 01-12-2024
Wynik badania: DODATNI
Uwagi: Uzupełnienie wyniku z dnia 30-11-2024

Identyfikacja
Mechanizm oporności: ESBL+ MBL+
Liczność kolonii: 10⁴ CFU/ml
Uwagi: Szczep wytwarza karbapenemazę typu M
Szczep wytwarza ESBL (beta-laktamaza)

Lekowrażliwość
W - wrażliwy przy standardowym dawkowaniu WZE - wrażliwy przy z
* WZE - sukces terapeutyczny może być osiągnięty pod warunkiem zwiększenia
antybiotyku, zmianę sposobu podania leku lub w wyniku akumulacji leku w miejscu

Nazwa antybiotyku	1	2
	Wrażliwość	MIC
Ampicylina i.v.	0	>=32
Amoksylicyna p.o. ZUM niepowikłany	0	
Amoksylicyna/klawulanowy i.v.	0	
Amoksylicyna/klawulanowy p.o. ZUM niepowikłany	0	
Piperacylina/tazobaktam	0	>=128
Cefaleksyma - ZUM niepowikłany	0	>=64
Cefuroksym i.v.	0	>=64
Cefuroksym p.o. ZUM niepowikłany	0	
Cefotaksym	0	
Ceftriaksion	0	
Cefazydym/awibaktam	0	256 mg/L
Cefepim	0	>=32
Imipenem	0	
Meropenem	0	
Ertapenem	0	>=8
Amikacyna	0	>=64
Gentamycyna	0	4
Nieftoksacylina - ZUM niepowikłany	0	
Ciprofloksacyna	0	>=4
Posofloksym i.v.	0	
Posofloksym p.o. ZUM niepowikłany	0	
Trimetoprim - ZUM niepowikłany	0	
Trimetoprim/sulfametoksazol	0	>=20
Aztreonam	0	256 mg/L
Kolisztyna	W	<=0,5
Cefazydym/awibaktam + Aztreonam	X ¹	FIC<=0,19

Uwagi do antybiogramu (opis)
1 Interpretacja lekowrażliwości wg EUCAST wersja 14.0. Wartości graniczne odnoszą
Wartości MIC oznaczono metodą rozcieńczeń w bulionie (Thermo Scientific SensiTr
2 FIC - ang. fractional inhibitory concentration - współczynnik frakcyjny stężenia hamu
FIC <= 0,5 - synergizm - spotęgowanie synergistycznej skuteczności zastosowanych leków
koniec wyników

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

UCK WUM
IDENTYFIKATOR dokumentu zlecenia: 2189748@CN
Nadawa w centralnej kasy: 301 / 25-11-2024
Nr w kasie: 9-Mocze: n/909524
Data i godz. rejestracji zlecenia: 25-11-2024 12:14
Jednostka kierująca: 504-1094130 - Oddział Kliniczny Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Miejsce odesłania wyniku: Zielonolądzka

UZUPELNIENIE SPR
Lekarz Zlecający: ██████████
PESEL: ██████████
Adres: ██████████
Data urodzenia: 08-01-1973
Wiek: 51 lat

Posiew moczu (pojemnik)
Materiał: Mocz (m), pobrany: 25-11-2024 12:12 (karczak pęcherz) przyjeźdźca 25-11-2024 13:13

Identyfikacja
Mechanizm oporności: ESBL+ MBL+
Liczność kolonii: >10⁵ CFU/ml
Uwagi: Szczep wytwarza ESBL (beta-laktamaza o rozszerzonym spektrum
Szczep wytwarza karbapenemazę typu MBL (NDM)
UWAGA! PATOGEN ALARMOWY

Lekowrażliwość
W - wrażliwy przy standardowym dawkowaniu WZE - wrażliwy przy zwiększonej ekspozycji na lek
* WZE - sukces terapeutyczny może być osiągnięty pod warunkiem zwiększenia ekspozycji na lek poprzez z
antybiotyku, zmianę sposobu podania leku lub w wyniku akumulacji leku w miejscu zakażenia.

Nazwa antybiotyku	1	2
	Wrażliwość	MIC
Piperacylina/tazobaktam	0	>=64
Imipenem	0	8 mg/L
Meropenem	0	16 mg/L
Amikacyna	0	>=32
Gentamycyna	0	>=8
Ciprofloksacyna	0	
Trimetoprim/sulfametoksazol	0	>=160
Aztreonam	X ¹	FIC=0,19
Kolisztyna	0	16
Cefiderocol	0	
Cefazydym/awibaktam + Aztreonam	X ²	FIC=0,19

Uwagi do antybiogramu (opis)
1 W oznaczeniu in vitro wykazano synergizm działania aztreonamu i cefazydymu z awibaktamem, leki w skojarzeniu
skuteczność in vivo.
2 FIC - ang. fractional inhibitory concentration - współczynnik frakcyjny stężenia hamującego
FIC <= 0,5 - synergizm - spotęgowanie synergistycznej skuteczności zastosowanych leków
koniec wyników

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Adres: ██████████
Ident. pacjent: ██████████

Posiew tlenowy żółci
Materiał: Żółć wymaz, pobrany: 09-09-2024 12:10 (pęcherz) przyjeźdźca 09-09-2024 14:49

Data zakończenia badania: 13-09-2024
Wynik badania: DODATNI

Identyfikacja
1 **Identyfikacja**: Pseudomonas aeruginosa
Mechanizm oporności: ESBL- KPC- MBL-
Liczność kolonii: dość liczne
Uwagi: Wykryto oporność na karbapenemy.

2 **Identyfikacja**: Enterococcus faecium
Mechanizm oporności: GRE LRE
Liczność kolonii: liczne
Uwagi: Oporność na glikopeptydy
Oporność na linezolid
UWAGA! PATOGEN ALARMOWY

Lekowrażliwość
W - wrażliwy przy standardowym dawkowaniu WZE - wrażliwy przy zwiększonej ekspozycji na lek*, O - oporny
* WZE - sukces terapeutyczny może być osiągnięty pod warunkiem zwiększenia ekspozycji na lek poprzez zastosowanie wysokiej dawki
antybiotyku, zmianę sposobu podania leku lub w wyniku akumulacji leku w miejscu zakażenia.

Nazwa antybiotyku	1 Pseudomonas aeruginosa		2 Enterococcus faecium	
	Wrażliwość	MIC	Wrażliwość	MIC
Ampicylina i.v.	0		0	
Piperacylina/tazobaktam	0	>=128	0	
Cefazydym	0	>=64	0	
Cefazydym/awibaktam	W		0	
Cefotaksym/awibaktam	W	4 mg/L	0	
Cefepim	0	16	0	
Imipenem	0	>=16	0	
Meropenem	0	32 mg/L	0	
Amikacyna	W	<=2	0	
Gentamycyna	W	2	0	
Ciprofloksacyna	0	>=4	0	
Linezolid	0		0	8 mg/L
Teikoplanina	0		0	
Wankomycyna	0		0	
Kolisztyna	W _t	1 mg/L	0	
Gentamycyna - wysokie stężenia	0		0	
Tigecykliny	0		0	2 mg/L
Cefiderocol	0		0	

Uwagi do antybiogramu (opis)
1 Aminoglikozydy muszą być stosowane w leczeniu skojarzonym z innym aktywnym lekiem. Najlepiej stosować w pojedynczej wysokiej dawce dobowej.
2 Antybiotyk musi być stosowany w leczeniu skojarzonym z innym aktywnym lekiem.
3 Interpretacja lekowrażliwości wg EUCAST wersja 14.0. Wartości graniczne odnoszą się do dawek opublikowanych w tabelach EUCAST. Oznaczenie metodą automatyczną. Podane wartości oznaczają wartości graniczne (breakpoint).
4 Interpretacja lekowrażliwości wg EUCAST wersja 14.0. Wartości graniczne odnoszą się do dawek opublikowanych w tabelach EUCAST.

Dlaczego problem?

Oporność na antybiotyki – definicje epidemiologiczne

- **MDR (multidrug resistance) oporność na co najmniej trzy grupy terapeutyczne**
- **XDR (extensive resistance) wrażliwość na jedną grupę terapeutyczną**
- **PDR (pandrug resistance) oporność na wszystkie dostępne antybiotyki**

Wszystkie typy oporności obecne wśród patogenów bakteryjnych izolowanych z zakażeń w Polsce

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Lancet 2022; 399: 629–55

Published Online

January 20, 2022

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

[S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

1

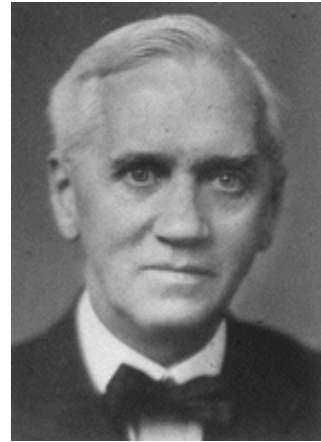
W międzynarodowym badaniu w 2019, analizującą sytuację antybiotykoopornych zakażeń na świecie odnotowano stosując różne modele statystyczne :

1. 4,95 milionów (3·62–6·57) zgonów na świecie powiązanych z zakażeniami wywołanymi przez bakterie odporne na antybiotyki , w tym
2. 1,27 miliona (95% UI 0·911–1·71) zgonów spowodowanych przez patogeny bakteryjne odporne na wszystkie dostępne antybiotyki.

4. Najwięcej zgonów odnotowano w zakażeniach dolnych dróg oddechowych, 1·5 miliona zgonów w 2019 r. powiązanych z opornością

5. Wiodącymi patogenami były wielooporne *Escherichia coli*, a następnie *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*

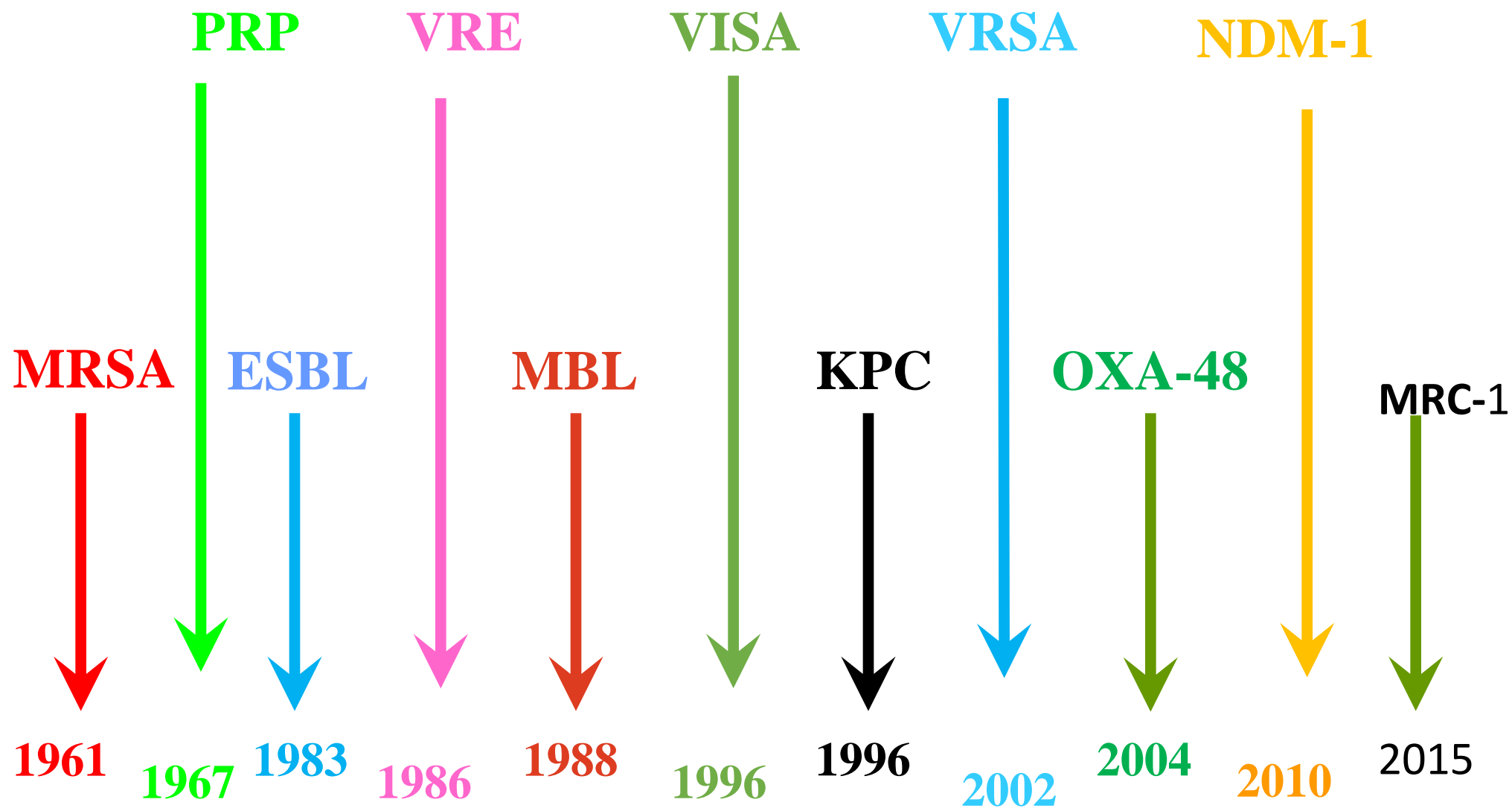
Alexander Fleming



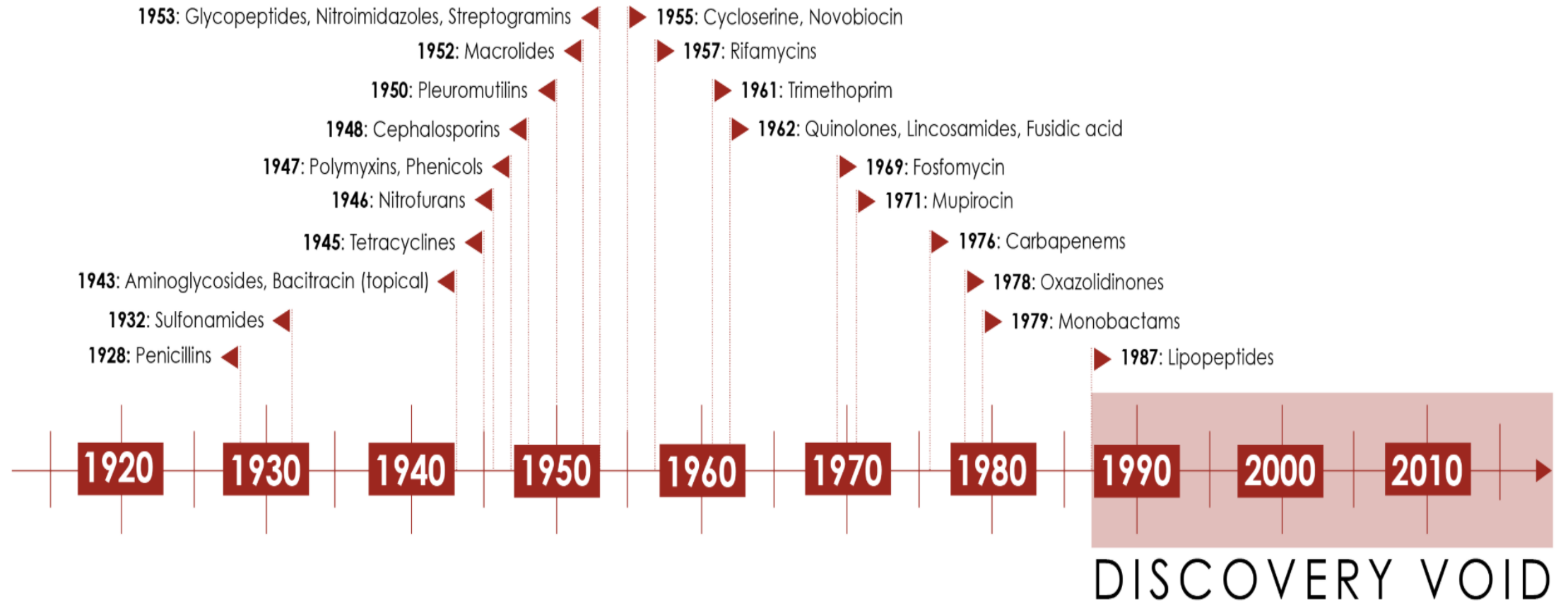
„(...) Mogą nadejść czasy gdy penicylina będzie mogła być kupiona przez każdego w sklepie. Istnieje więc niebezpieczeństwo, że niewykształcony (nieświadomy) człowiek będzie ją przyjmował w zbyt niskiej dawce i drobnoustroje poddawane subletalnym dawkom leku staną się oporne. (...)”

A. Fleming, Penicillin, Nobel Lecture, December 11, 1945

Wielooporne bakterie rozprzestrzeniające się globalnie –alarmowe



Rejestracja antybiotyków

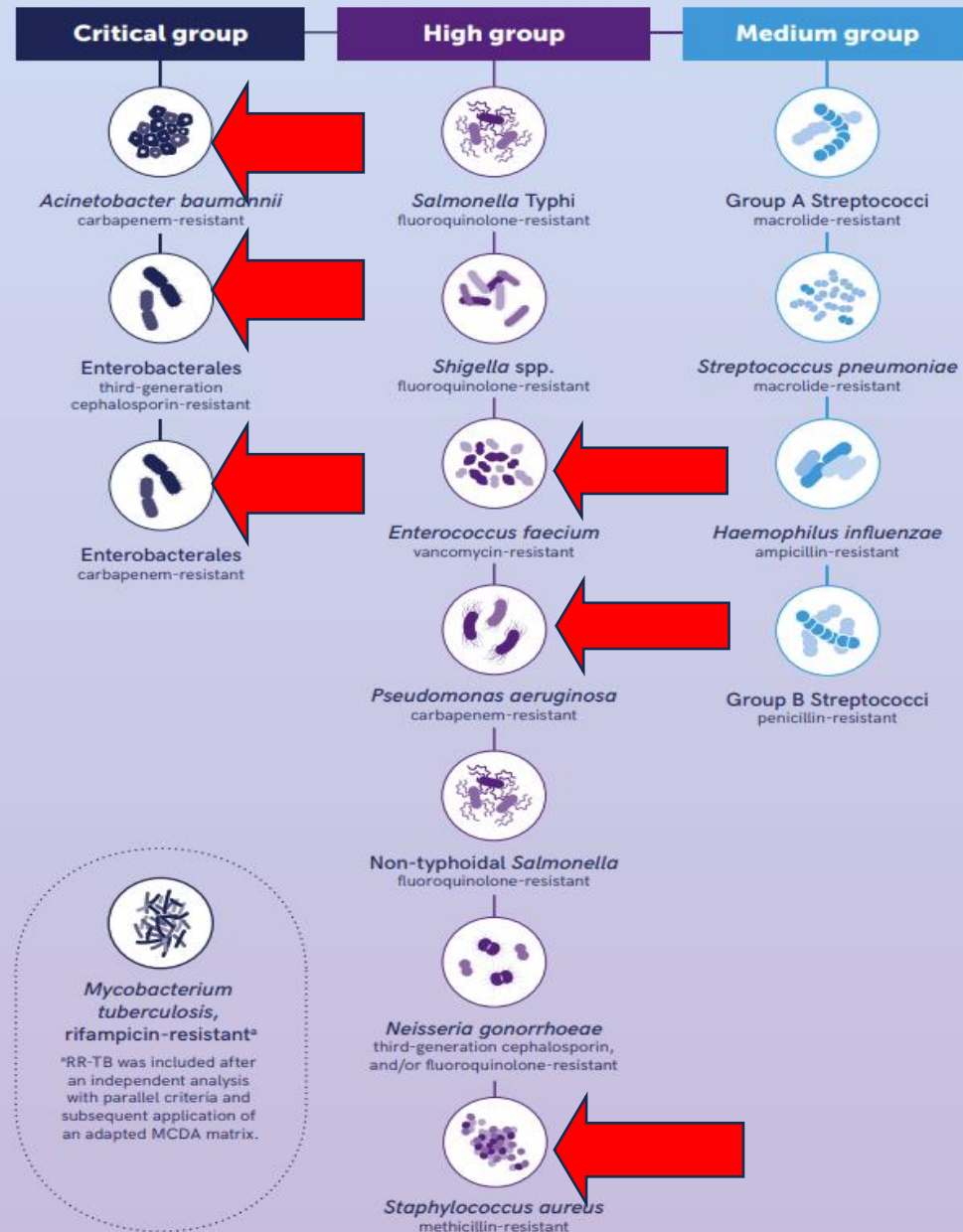


- **Poszukiwania nowych leków koncentrują się wokół wieloopornych gatunków (MDR,XDR,PDR), które znalazły się na liście WHO - PRIORITY LIST**
- **Uzyskano dowody na nowe wskazania dla „starych” leków**

WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024

Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance

Fig. 1. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024 update



Co rozumiemy przez nowy antybiotyk?

- **Wprowadzony pół roku temu? rok temu, dwa lata temu, nowy na naszym rynku?**
- **Nowe wskazania?**
- **Nowy schemat dawkowania ?**
- **Nowa klasa ?**
- **Nowy mechanizm działania (cel)?**
- **Nowe inhibitory?, nowe połączenia?**

Ziarenkowce Gram-dodatnie - wielooporne

- *Staphylococcus aureus* (MRSA, hVISA, VISA, VRSA)
- *Streptococcus pneumoniae* (PRP)
- *Enterococcus faecium* (HLAR, VRE, LR)

CEFTAROLINA

- Jest dowodem nowej koncepcji w poszukiwaniu antybiotyków
- Wykazuje wysokie powinowactwo do zmienionego lub nowego PBP (celu) w komórce, warunkującego oporność na dotychczas stosowane leki
- W przypadku MRSA – nowe białko PBP2a
- W przypadku *S. pneumoniae* zmienione białko 2x, nadające pneumokokom oporność na cefalosporyny III gen.

Ceftarolina

- Aktywność wobec *Staphylococcus aureus* opornego na metycylinę. Wysokie powinowactwo do PBP1-4 i szczególnie wysokie do PBP2a (MRSA, VISA, VRSA)
- Aktywność wobec *Streptococcus pneumoniae* (MDR, XDR). Wysokie powinowactwo do wszystkich 6-u białek PBP (1A, 1B, 2x, 2A, 2B i 3). Szczególnie ważne powinowactwo do zmienionego białka 2x.
- Aktywność wobec tlenowych pałeczek Gram-ujemnych (ESBL- i AmpC ujemnych)

Rejestracja FDA i EMA:

Skomplikowane zakażenia skóry i tkanki podskórnej -

S. aureus, w tym MRSA, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* (nie działa na szczepy ESBL+)

Pozaszpitalne zapalenie płuc - *S. pneumoniae* (także z bakteremią), *S. aureus* (tylko MSSA), *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* ((nie działa na szczepy ESBL+)

- Dawkowanie 600 mg co 12 godz. w powolnym wlewie (1 godz.)
- Wyższa dawka (600 mg co 8 godz), **terapia ratunkowa** +/- daptomycyna (bakteriemia MRSA)

Ceftobiprol – rejestracja

- **Pozaszpitalne zapalenie płuc (dorośli i dzieci ≥ 3 ż)** spowodowane przez wrażliwe szczepy *S. aureus* (MRSA i MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*.
- **Skomplikowane zakażenia skóry i tkanki podskórnej**, spowodowane przez wrażliwe szczepy *S. aureus* (MSSA, MRSA), *Streptococcus pyogenes* i *Klebsiella pneumoniae*.
- **Zapalenie wsierdza**

Nowe lipoglikopeptydy - półsyntetyczne

Dalbawancyna (czas połowicznego rozpadu 346 godz)

skomplikowane zakażenia skóry i tkanki podskórnej
wywołane przez: *Staphylococcus aureus*
(MSSA, MRSA, CNS)

*Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus
anginosus (grupa)*

Enterococcus faecalis wrażliwy na wankomycynę

Orytawancyna (czas połowicznego rozpadu 245 godz)

skomplikowane zakażenia skóry i tkanki podskórnej
wywołane przez: *Staphylococcus aureus*
(MSSA, MRSA, CNS)

*Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae,
Streptococcus anginosus (grupa)*

Enterococcus faecalis oporny na wankomycynę

Wykazano skuteczność terapii zakażeń poza wskazaniami
rejestracyjnymi - off-label

Osteomyelitis

Arthritis septica

Endocarditis

Bacteremia

Możliwość podawania raz w tygodniu, w tzw terapii OPAT stanowi
znaczącą korzyść i dla pacjenta i dla systemu opieki zdrowotnej



International Journal of Antimicrobial Agents
Volume 63, Issue 6, June 2024, 107165



Short Communication

**Head-to-head comparison of multi-dose
oritavancin and dalbavancin for complicated
infections: A propensity score-matched
analysis**

Taylor D. Steuber ^a, Hannah Gipson ^b, Brian Boyett ^b, Madeline Belk ^b, Blain Thayer ^c,
Jonathan Edwards ^b

Daptomycyna - naturalny cykliczny lipopeptyd *S. roseosporus*

Wskazania rejestracyjne

- **Skomplikowane zakażenia skóry i tkanek miękkich**, wywoływane przez *Staphylococcus sp.* (4mg/kg/dz)
- **Prawostronne infekcyjne zapalenie wsierdza** wywoływane przez *S.aureus* (6mg/kg/dz)
- **Bakteriemia** o etiologii *S.aureus* związana z prawostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza lub zakażeniem skóry i tkanek miękkich (6mg/kg/dz)

Wskazania porejestracyjne

- **Zapalenie stawów (MSSA, MRSA)**
- **Zakażenie endoprotezy (*Enterococcus spp*, MSSA, MRSA)**
- **Osteomyelitis (MRSA, MSSA)**
- **Dawkowanie 6mg/kg/dz**
- **Ciężkie zakażenia dawkowanie (10mg/kg/dz)**

Lefamulina - naturalna pleuromutylicyna (*Pleurotus mutilus*) !!!

- Lefamulina hamuje syntezę białek bakteryjnych przez wiązanie z miejscami A i P centrum transferazy peptydylowej w dużej podjednostce rybosomu bakteryjnego
- **Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane przez:**
Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*
- *Postać iv i po*

- **Nowe antybiotyki wobec pałeczek Gram-ujemnych**

Pałeczki Gram-ujemne - Enterobacterales

- **Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, AmpC)**
- **Karbapenemazy (klasy A, B, D)**
- Najczęściej *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*
- Obecność wielu genów oporności warunkujących oporność na wiele grup antybiotyków

Ceftazydym/awibaktam

- Aktywny wobec pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających ESBLs, AmpC i karbapenemazy klasy A (KPC) i niektóre klasy D (OXA-48)
- Brak aktywności wobec metalobetalaktamaz (Klasa B - np. NDM, IMP, VIM)
- Wskazania:
- Skomplikowane zakażenia w obrębie jamy brzusznej + metronidazol
- Skomplikowane zakażenia dróg moczowych, w tym *pyelonephritis*
- Szpitalne zapalenie płuc (HAP) i respiratorowe zapalenie płuc (VAP)
- Terapia ratunkowa

Meropenem/waborbaktam

Aktywny wobec pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających ESBLs, AmpC i karbapenemazy klasy A (KPC)

Brak aktywności wobec metalobetalaktamaz (Klasa B - np. NDM, IMP, VIM) i OXA-48

Wskazania:

- skomplikowane zakażenia wewnątrzbrzuszne
- szpitalne zapalenie płuc
- respiratorowe zapalenie płuc
- w terapii ratunkowej

Imipenem- cylastatyna/relebactam

Wskazania:

- szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną, u dorosłych pacjentów
- bakteremia, gdy stwierdzono lub podejrzewa się, że występuje ona w związku ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną, u dorosłych pacjentów.
- leczenie zakażeń wywoływanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u dorosłych pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia
- Brak aktywności wobec metalobetalaktamaz (Klasa B - np. NDM, IMP, VIM) i OXA-48

Aztreonam plus awibaktam – zarejestrowany przez EMA, ciągle niedostępny

- Aktywność wobec szczepów wytwarzających metalokarbapenemazy (NDM,VIM, IMP)

Wskazania

- Skomplikowane zakażenia wewnątrzbrzuszne + metronidazol
 - Szpitalne zapalenia płuc, w tym odrespiratorowe
 - Skomplikowane zakażenia dróg moczowych (w tym *pyelonephritis*)
 - Terapia ratunkowa
-
- **Rejestracja tylko EMA**

Ceftolozan/tazobaktam

- Aktywność wobec wielu pałeczek *Enterobacterales* i *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzających β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym – ESBLs

ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek

- powikłane zakażenia dróg moczowych

- szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną

- Brak aktywności wobec bakterii wytwarzających karbapenemazy

- Jest aktywny wobec *P. aeruginosa* opornego na karbapenemy w innym mechanizmie niż wytwarzanie karbapenemaz

Cefiderokol









- Cefiderokol – cefalosporyna o cechach sideroforu. Używa drogi transportu żelaza w komórkach Gram-ujemnych pałeczek („strategia konia trojańskiego”)
- Posiada aktywność wobec pałeczek *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzających karbapenemazy i wieloopornych *Acinetobacter spp*
- Rejestracja (EMA): leczenie zakażeń wywoływanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u osób dorosłych, u których możliwości leczenia są ograniczone Skomplikowane zakażenia dróg moczowych (w tym *pyelonephritis*) 2g co 8 godz (7-14 dni)
- Rejestracja (FDA): szpitalne zapalenie płuc w tym respiratorowe - *Acinetobacter baumannii* complex, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Serratia marcescens*, u pacjentów ≥ 18 r.ż.
- Skomplikowane zakażenia dróg moczowych (w tym *pyelonephritis*) - *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* complex, u chorych ≥ 18 r.ż.

Sulbactam/durlobactam (sul-dur), niedostępny

- Aktywność TYLKO wobec *Acinetobacter baumannii* (CRAB)
- Połączenie 2-ch inhibitorów β -laktamaz
- Rejestracja: szpitalne zapalenie płuc
odrespiratorowe zapalenie płuc

β-laktamy plus inhibitory β-laktamaz -aktywność

	Drug Pair		BLI Activity by Ambler Class				Comments FDA Approval Status
	BLI	BL	A	B	C	D	
	Enmetazobactam	Cefepime	+	-	+/-	+/-	Approved for cUTI Feb 2024
	Avibactam	Ceftazidime	+	-	+	+/-	Approved for cUTI, cIAI, HABP/VAP
	Avibactam	Aztreonam	Zrejestrowany przez EMA – NDM +				In development; aztreonam stable to B; avibactam inhibits ACD
	Relebactam	Imipenem-cilastatin	+	-	+	+/-	Approved for cUTI, cIAI, HABP/VAP
	Durlobactam	Sulbactam	+	-	+	+	CRAB activity; sulbactam inhibits PBP3; durlobactam inhibits PBP2 
	Zidebactam	Cefepime	+	+	+	+	In phase 3 trials vs. meropenem for cUTI; active against CRAB when combined with durlobactam 
	Nacubactam	Meropenem	+	-	+	+/-	Trials enrolling: nacubactam plus either meropenem or cefepime vs. BAT to treat CRE
	Nacubactam	Cefepime					
	ETX0282	Cefpodoxime	+	-	+	+	Oral diazabicyclooctane BLI in development
	ARX1796	Ceftibuten	+	-	+	+	Absorbable oral prodrug of avibactam
	Vaborbactam	Meropenem	+	+/-	+	-	Approved for cUTI
	Taniborbactam	Cefepime	+	+	+	+	Application denied due to manufacturing issues; superior to meropenem for cUTI (CERTAIN-1 trial)
	VNRX-7145	Ceftibuten	+	-	+	+	Orally available boronic acid BLI
	QPX7728	Ceftibuten	+	+	+	+	Broad-spectrum boronic acid BLI; preclinical, multiple antibiotic pairings under consideration

Renesans tetracyklin

- **Tygecyklina, iv:** zakażenia w obrębie j. brzusznej; skomplikowane zakażenia skóry i tk. podskórnej
- **Erawacyklina, iv:** zakażenia w obrębie j. brzusznej
- **Omadacyklina iv.po:**
pozaszpitalna pneumonia,
skomplikowane zakażenia skóry i tk. podskórnej



Nie stosować w monoterapii ciężkich zakażeń (bakteriemia/sepsa)

Nie stosować w gorączce neutropenicznej

Aktywność bakteriostatyczna

Aktywność wobec *A. baumannii*

Aktywność wobec

Enterobacterales CPE+

Niski potencjał wywoływania biegunki *CD*

Aktywne wobec szczepów opornych na stare tetracykliny

Rejestracja >8 r.ż.

Brak aktywności wobec *P. aeruginosa*

Plazomycyna

- Nowy aminoglikozyd, pochodna sisomycyny
- Łączy się z podjednostką 30S rybosomu i hamuje biosyntezę białek
- Jej aktywność nie ulega zahamowaniu przez bakteryjne enzymy modyfikujące aminoglikozydy (AME) takie jak acetyltransferazy (AAC), fosfotransferazy (APH) i nukleotydotransferazy ANT)
- Nie działa na szczepy wytwarzające 16S rRNAmetylotransferazy
- Dawka : iv:15mg/kg raz na dobę przez 4-7 dni, wlew 30 min.
- Rejestracja: skomplikowane zakażenia dróg moczowych wywołane przez wielooporne *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*
- Podawać gdy inne opcje terapeutyczne są znacznie ograniczone
- U chorych otyłych (25% zwiększona waga od IBW) , dawki zwiększone

Nowe antybiotyki doustne (POZ)

- **Piwmecylinam - nieskomplikowane zum** (*E.coli* ESBL+, *K.pneumoniae* ESBL+)

Lefamulina - pneumonia (*S. pneumoniae*, *S.aureus* MSSA, *H.nfluenzae*, *L. pneumophila*, *M.pneumoniae* *C.pneumoniae*)

- **Sulopenem etzadoksyl+probenecid - nieskomplikowane zum** (*E.coli* ESBL+, *K. pneumoniae* ESBL+)

- **Nowe miejsce w terapii „starych” antybiotyków**

Kolistyna (kolistimetat)

- **Antybiotyk polipeptydowy**
- **Wskazania: ciężkie zakażenia układowe wywoływane przez pałeczki Gram-ujemne (*E.coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp)**
- **Brak aktywności wobec *Proteus* spp, *Providencia*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens***
- **Podawana w dużych dawkach w b. ciężkich zakażeniach i.v. w dawce nasycającej 9mln, a nawet -12mln, a następnie 2x 4,5mln/dobę**
- **Może być podawan wziewnie i dokanałowo**

Fosfomycyna sodowa iv

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Escherichia coli

Zazwyczaj wrażliwe



Enterobacter cloacae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa*
Serratia marcescens

Często odporne



Zawsze w terapii skojarzonej

Table 1 – dosing in adults and adolescents with CrCl >80 ml/min

Indication	Daily dose
Complicated urinary tract infection	12–24 ^a g in 2–3 divided doses
Infective endocarditis	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Bone and joint infections	12–24 g ^a in 2–3 divided doses

35

Hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Complicated skin and soft tissue infections	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Bacterial meningitis	16–24 g ^a in 3–4 divided doses
Complicated intra-abdominal infections	12–24 g ^a in 2–3 divided doses
Bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above	12–24 g ^a in 2–3 divided doses

Individual doses must not exceed 8 g.

^a The high-dose regimen in 3 divided doses should be used in severe infections expected or known to be caused by less susceptible bacteria.

There are limited safety data in particular for doses in excess of 16 g/day. Special caution is advised when such doses are prescribed.

Co udało się osiągnąć?

- **Nowe leki**
- **Nowe leki ze „starymi” inhibitorami (β -laktamaz)**
- **„Stare” leki z nowymi inhibitorami**
- **Modyfikacja znanych leków**
- **Nowe wskazania (porejestracyjne) dla starych leków**
- **Nowe schematy dawkowania**
- **Nowe właściwości leków**

Podsumowanie

- Obserwuje się włączenie (powrót) wielu firm farmaceutycznych do badań nad nowymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi
- Większość nowych leków to β -laktamy a drobnoustroje wiedzą jak się przed nimi bronić
- Czekamy na antybiotyki z nowych grup terapeutycznych, o nowych mechanizmach działania
- Ten optymizm nie powinien zastąpić racjonalnej terapii opartej na EBM
- Kryzys antybiotykoterapii powinien być nauką dla wszystkich

Nowe antybiotyki

- Powinny być stosowane wtedy gdy nie można zastosować dotychczas skutecznej terapii
- Należy dążyć aby były podawane w terapii celowanej po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego
- Tylko w udowodnionych wskazaniach i właściwych dawkach
- Wprowadzono szereg antybiotyków do leczenia iv ciężkich zakażeń leczonych w szpitalu
- Nowe antybiotyki do stosowania doustnego (POZ)

Estimating the impact
of vaccines in reducing
antimicrobial resistance
and antibiotic use

**A może szczepionki w
walce z
antybiotykoopornością?**

•Dziękuję za uwagę