



Nová antiinfekční léčiva

Karolína Hronová, Ondřej Slanař
Farmakologický ústav 1.LFUK



Vývoj nových ATB

- Tlak na vývoj nových ATB-nárůst multirezistentních kmenů
- Vývoj nových léčiv-1 z 5ti léčiv, které dosáhnou **Fáze I KH** je ve výsledku schváleno FDA
- Limitace vývoje nového ATB účinného na multirezistentní kmeny-omezený počet pacientů
- **Generating Antibiotic Incentives Now, or GAIN, Act of 2012**

Michael Hay et al., "Clinical Development Success Rates for Investigational Drugs," Nature Biotechnology 32, (2014): 40–51.



| Antibiotic | Year deployed | Clinical resistance observed^a | Ref. |
|------------------------------|----------------------|---|-------------|
| Sulfonamides | 1930s | 1940s | 38 |
| Penicillin | 1943 | 1946 | 38 |
| Streptomycin | 1943 | 1959 | 38 |
| Chloramphenicol | 1947 | 1959 | 38 |
| Tetracycline | 1948 | 1953 | 38 |
| Erythromycin | 1952 | 1988 | 38 |
| Vancomycin | 1956 | 1988 | 38 |
| Methicillin | 1960 | 1961 | 38 |
| Ampicillin | 1961 | 1973 | 38 |
| Cephalosporins | 1960s | Late 1960s | 38 |
| Nalidixic acid | 1962 | 1962 | 39 |
| Fluoroquinolones | 1980s | 1980s | 40 |
| Linezolid ^b | 1999 | 1999 | 41 |
| Daptomycin ^b | 2003 | 2003 | 42 |
| Retapamulin ^{b,c,d} | 2007 | 2007 | 43 |
| Fidaxomicin | 2011 | 2011 | 44 |
| Bedaquiline ^{b,e} | 2013 | ? | 45 |

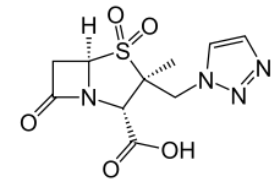
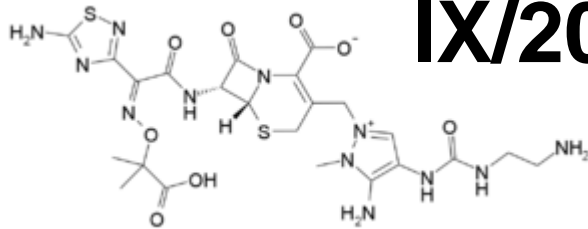
Walsh CT, Wencewicz TA: Prospects for new antibiotics: A molecule-centered perspective. *J Antibiot* 2014;67:7-22.



Vývoj nových ATB

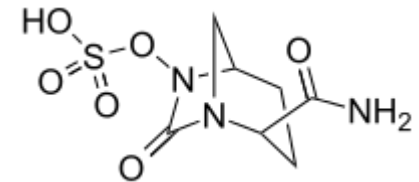
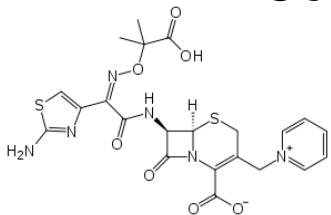
- IX/2014 pipeline:
 - 38 ATB ve vývoji
 - 11 ve **fázi I**
 - 18 ve **fázi II**
 - 7 ve **fázi III** KH-3 z toho s potenciálním efektem na **G-**
 - 2 ve stádiu **registrace**
- Průměrně 60% látek ve fázi III je nakonec schváleno
- *H.W. Boucher et al., "10 x '20 Progress-Development of New Drugs Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America," Clinical Infectious Diseases 56 (2013): 1685-94.*

IX/2014-před schválením



- **Ceftolozane + tazobactam**

- Cefalosporin 5. generace + inhibitor beta-laktamázy



- **Ceftazidime + avibactam (CAZ-AVI)**

- Cefalosporin 3. generace + nový inhibitor beta-laktamázy

Long, T. E.; Williams, J. T. Cephalosporins currently in early clinical trials for the treatment of bacterial infections". Expert Opinion on Investigational Drugs 23 (10): 1375. (2014)



ATB schválená v poslední dekádě

- 2003 - daptomycin-**CUBICIN 350 MG, CUBICIN 500 MG**-momentálně ne na trhu
- 2005 - tigecycline- **TYGACIL 50 MG**
- 2005 - doripenem-**ne u nás**, v USA ano
- 2009 - telavancin-**VIBATIV 250 MG, VIBATIV 750 MG**-momentálně ne na trhu
- 2010 - ceftaroline- **ZINFORO 600 MG**
- 2011 - fidaxomicin-**DIFICLIR 200 MG**
- 2012 - bedaquiline-**SIRTURO 100 MG**-momentálně ne na trhu, léčba TBC



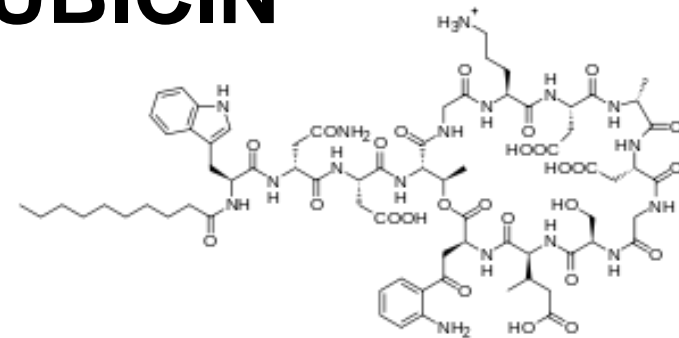
ATB schválená v poslední dekádě

- 2013-delamanid-**DELTYBA 50 MG**-momentálně ne na trhu, léčba TBC
- 2014 - tedizolid-**EU-registrace v běhu**, v USA ano, kožní infekce včetně MRSA
- 2014 - oritavancin-**ne u nás**, v USA ano, kožní infekce včetně MRSA
- 2014 - dalbavancin-**EU-registrace v běhu**, v USA ano, kožní infekce včetně MRSA



2003-Daptomycin-CUBICIN

- **Rezervní ATB**
- **U nás ne aktivně, registrován**
- **Interakce s plasmatickou membránou**
- **Indikace:**
 - Komplikované kožní infekce a infekce měkkých tkání
 - Pravostranná infekční endokarditida (RIE) vyvolaná *Staphylococcus aureus*
 - Bakteriémie způsobená *Staphylococcus aureus*, pokud je doprovázena RIE nebo infekcí měkkých tkání
- **Běžně citlivé druhy: pouze G+, sporná citlivost vůči enterokokům**
- **4-6 mg/kg 1x denně formou 30ti minutové intravenózní infuze**



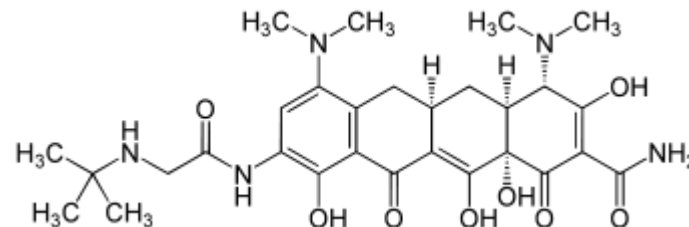


2003-Daptomycin-CUBICIN

- **Těhotenství:** FDA kategorie B
- **Kojení:** přechází do mateřského mléka
- **Renální dysfunkce:** eliminován ledvinami, nutná úprava dávky
- **Není účinný** v léčbě MRSA pneumonie
- **NÚ:** nárůst CK a myositida 1,9%, rabdomyolýza, eosinofilní pneumonie, renální poškození

2005-Tigecycline- TYGACIL 50 MG

- **Rezervní ATB**
- **Inhibice proteosyntézy**
- **Indikace:**
 - Komplikované infekce kůže a měkkých tkání s vyloučením infekcí diabetické nohy
 - Komplikované intraabdominální infekce
- **Běžně citlivé druhy: G+ i G-, vč. určitých anaerobů**
- **Iniciální dávka 100 mg, následně 50 mg 2x denně formou 30-60 min infúze**





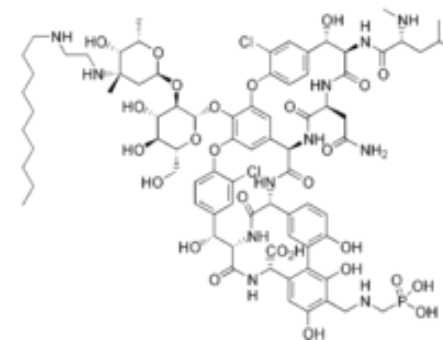
2005-Tigecycline- TYGACIL 50 MG

- **Těhotenství:** FDA kategorie C (tetracyklin-D)
- **Kojení:** u lidí není známo
- **Renální dysfunkce:** není třeba upravovat dávky, 50% eliminováno žlučí
- **NÚ:** možná zkřížená alergie na tetracykliny, zhoršené hojení operačních ran u pacientů s komplikovanými intraabdominálními infekcemi, případy fatálního jaterního selhání, akutní pankreatitida, nežádoucí účinky tetracyklinových antibiotik



2009 - telavancin-VIBATIV

- **Rezervní ATB**
- **U nás ne aktivně, registrován**
- **Interakce s plasmatickou membránou**
- **Indikace:**
 - Nozokomiální pneumonie způsobená MRSA
- **10 mg/kg 1x denně formou 60ti min infúze**



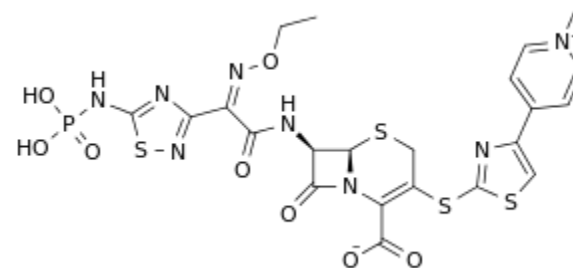


2009 - telavancin-VIBATIV

- **Těhotenství:** FDA kategorie C
- **Kojení:** není známo
- **Renální dysfunkce:** nutná úprava dávkování
- **NÚ:** renální poškození (3,8%), red man sy, prodloužení QT, ototoxicita

2010 - ceftaroline fosamil- ZINFORO 600 MG

- **Rezervní ATB**
- **Zábrana syntézy buněčné stěny**
- **Indikace:**
 - Komplikované infekce kůže a měkkých tkání
 - Komunitní pneumonie
- **Běžně citlivé druhy: MRSA, G+ i G-,
*ne pseudomonas a listerie***
- **600 mg 2x denně formou 60ti min intravenózní infuze**



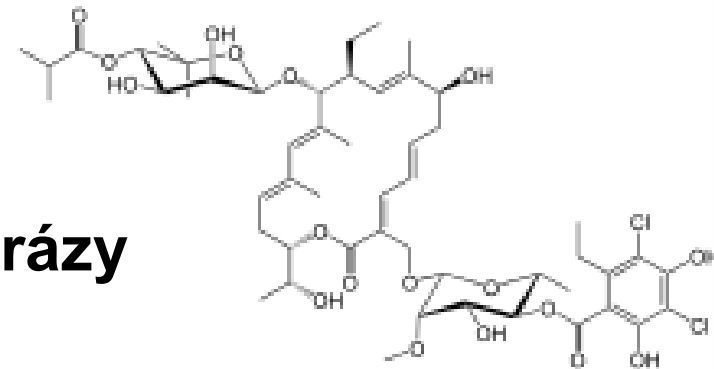


2010 - ceftaroline fosamil - ZINFORO 600 MG

- **Těhotenství:** FDA kategorie B
- **Kojení:** Není známo
- **Renální dysfunkce:** nutná úprava dávky
- **NÚ:** zkřížená hypersenzitivita na cefalosporiny, eventuelně penicilinová ATB, křeče

2011 - fidaxomicin-DIFICLIR 200 MG

- Perorální tablety
- Inhibice bakteriální RNA-polymerázy
- Indikace:
 - Infekce vyvolané *Clostridium difficile*
- Běžně citlivé druhy: *Clostridium difficile*, *in vitro* inhibuje tvorbu spór
- 200 mg (jedna tableta) 2x denně





2011 - fidaxomicin-DIFICLIR 200 MG

- **Těhotenství:** FDA kategorie B
- **Kojení:** Není známo
- **Renální dysfunkce:** minimální systémová absorpce
- **Užívat s opatrností u pacientů se známou alergií na makrolidy**
- **NÚ:** hypersenzitivní reakce, angioedém



Děkuji za pozornost