

Finns det några "nya" antibiotika på gång?

SFOG-veckan, 24/8 2009

Charlotta Edlund

WHITewater: ANGUISH INSIDE THE WHITE HOUSE

Newsweek

March 28, 1994

\$2.95

ANTIBIOTICS

THE END OF MIRACLE DRUGS?

WARNING

**NO LONGER
EFFECTIVE
AGAINST
KILLER
BUGS**



Brist på nya preparat/klasser!

Year Introduced	Class of Drug
1935	Sulfonamides
1941	Penicillins
1944	Aminoglycosides
1945	Cephalosporins
1949	Chloramphenicol
1950	Tetracyclines
1952	Macrolides/ Lincosamides/ Streptogramins
1956	Glycopeptides
1957	Rifamycins
1959	Nitroimidiazoles
1963	Quinolones
1968	Trimethoprim
2000	Oxazolidinones
2003	Lipopeptides

Ökande resistens - brist på nya antibiotika!

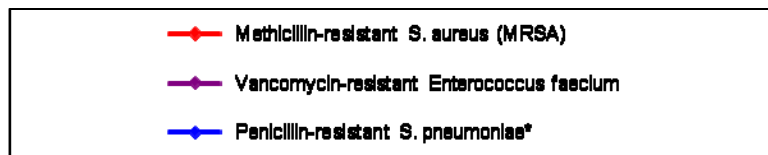
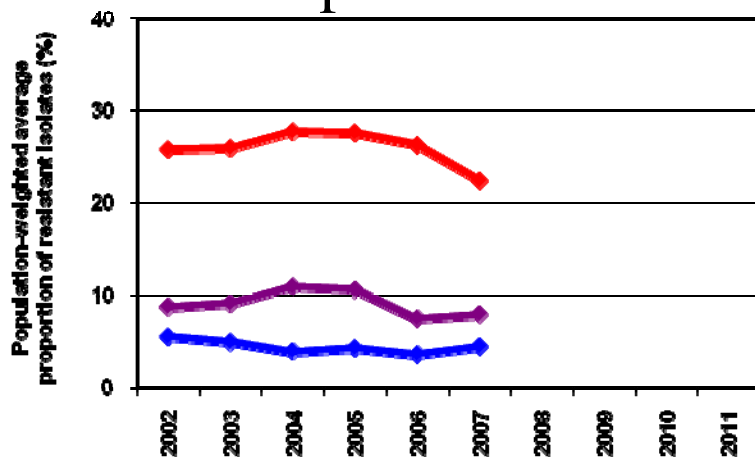
GAP – analys 2009 (ECDC och EMEA)

Huvudbudskap

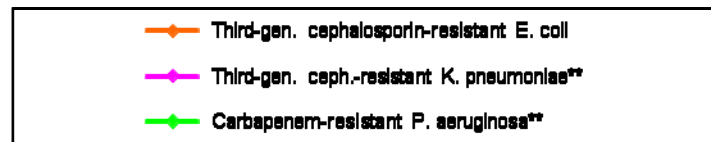
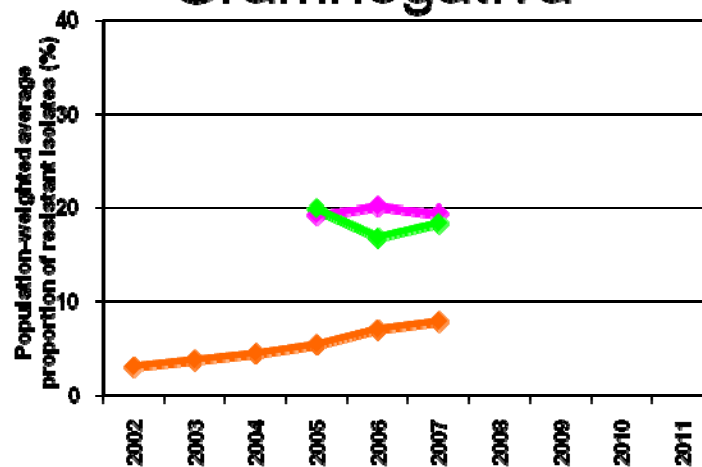
- "Gap" mellan behov av effektiva antibiotika och utveckling av nya preparat
 - Ökande resistens, speciellt hos gramnegativa bakterier (ESBL, *P. aureginosa*, *Acinetobacter* spp. mm).
 - Infektioner med multiresistenta bakterier orsakar ökad morbiditet och mortalitet samt stora extra kostnader (€1.6 miljarder/år).
 - Mycket få preparat med nya verkningsmekanismer är under utveckling.
 - Speciellt saknas antibiotika med god effekt på multiresistenta gramnegativer.
 - En enad europeisk strategi är nödvändig.

% Resistenta blodisolat i EU

Grampositiva

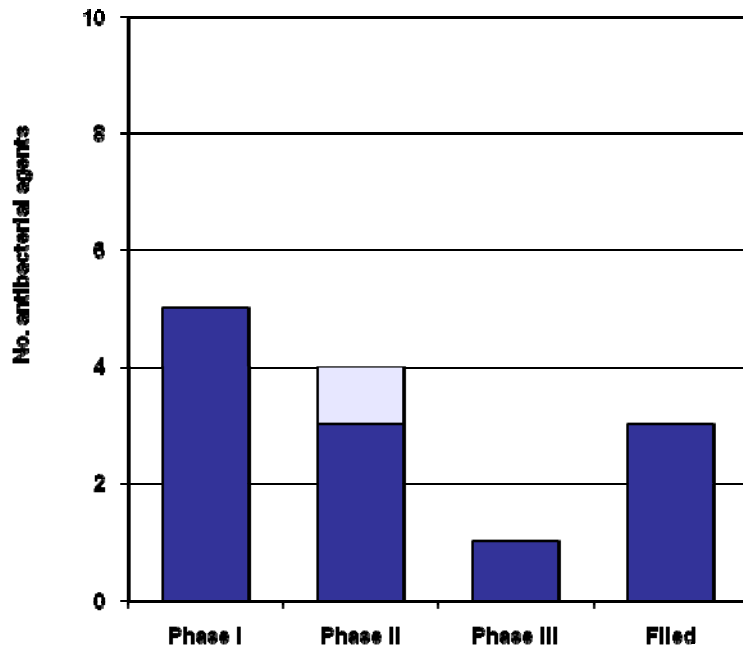


Gramnegativa

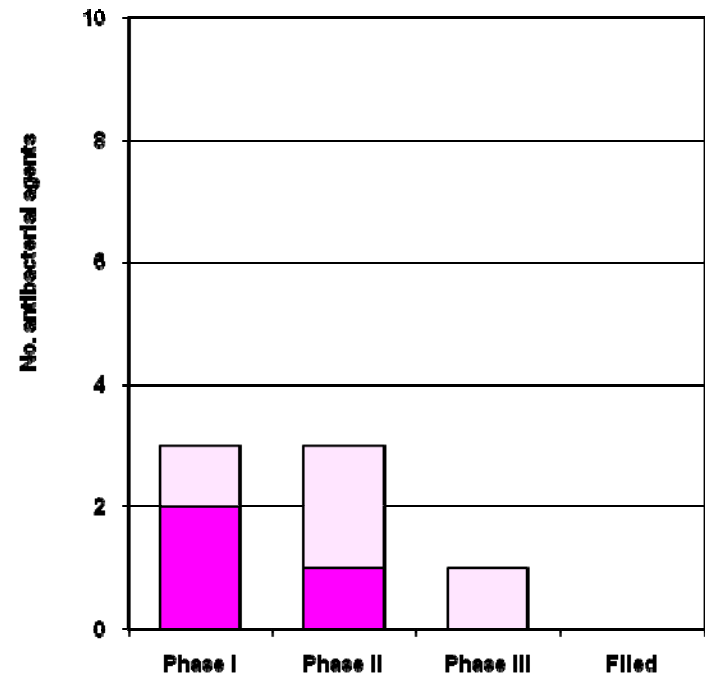


Nya systemiska antibiotika med nytt target eller ny mekanism

Grampositiva



Gramnegativa



"Incitament för att stimulera utveckling av nya antibiotika"

GAP- analys
(ECDC, EMEA)

Forsknings-
rapport:
European
Observatory for
Health Systems
and Policies

Vinnova



Rådsslutssatser

EU-konferens
inklusive workshops
16-17/9 2009

Nya modeller för
läkemedels-
utveckling?

"Nya" godkännande av antibiotika för behandling av bakteriella infektioner:

Linezolid (2001)

Ketek (2001)

Invanz (2002)

Cubicin (2006)

Tygacil (2006)

Altargo (2007)

Doribax (2008)

Cayston (2009)

Zyvoxid

(linezolid, en oxazolidinon)

Linezolid (Zyvoxid)

- Ny grupp av preparat, oxazolidinoner.
- Interfererar med ett tidigt steg i proteinsyntesen.
- Aktivitet mot de flesta grampositiva bakterier, inkl. MRSA.
- Saknar aktivitet mot gramnegativa bakterier.
- Peroralt och parenteralt bruk.

Zyvoxid

Flertal säkerhetsproblem, skärpning av indikationerna 2007

Indikationer:

- Nosokomial pneumoni
- Samhällsförvärvad pneumoni

*när dessa med **säkerhet eller sannolikt orsakas av känsliga grampositiva bakterier.***

Specifik behandling mot gramnegativa organismer ska sättas in samtidigt om en gramnegativ patogen har dokumenterats eller misstänks.

Zyvoxid

Indikationer forts.

- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Om möjlig samtidig infektion av gramnegativa organismer, skall Zyvoxid användas endast om annan behandling inte finns tillgänglig. Behandling mot gramnegativer skall då sättas in samtidigt.

Zyvoxid

Säkerhetsproblem:

*Myelosuppresion
Allvarliga anemier*

*– noggrann övervakning av
blodstatus*

Mjölksyraacidosis

Perifer neuropati, opticusneuropati, kramper

Försiktighet vid svår njur- och leverinsufficiens

Överdödlighet vid samtidig gramnegativ infektion (enl en studie)

Zyvoxid

LVs värdering:

- ett värdefullt antibiotikum för behandling av grampositiva bakteriella infektioner med komplicerat (eller avancerat) resistensmönster. Det är det första **orala läkemedlet** för behandling av VRE och ett oralt alternativ för behandling av MRSA, särskilt när multipel antibiotikaresistens föreligger.
- Ej förstahandspreparat
- Behandling skall endast inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist.

Ketek

(telitromycin, en ketolid)

Ketek (telitromycin)

Indikationer:

- **Samhällsförvärvad pneumoni, mild eller måttlig** (se avsnitt 4.4)
- Behandling av infektioner orsakade av bakterier med *påvisad eller misstänkt betalaktam och/ eller makrolidresistens*
 - **Akut exacerbation av kronisk bronkit**
 - **Akut sinuit**

Hos patienter 12 år och äldre:

- **Tonsillit/faryngit**, orsakad av *Streptococcus pyogenes*, som *alternativ när betalaktamantibiotika inte är lämpliga*

Ketek

LVs värdering:

För bakteriella luftvägsinfektioner i allmänhet **bedöms inte telitromycin tillföra något väsentligt nytt** till terapiarsenalen. Telitromycin bedöms dock kunna vara ett värdefullt tillskott för behandling av luftvägsinfektioner orsakade av **penicillin- och erytromycinresistenta pneumokocker**, men erfarenheten är ännu begränsad.

Säkerhetsproblem:

risk för ökat QT-intervall, fall av svår hepatit och leversvikt, synstörningar, övergående medvetslöshet, interaktioner.

- Sällan befogat i Sverige

Invanz (ertapenem)

Invanz (ertapenem)

Saknar vanligen effekt mot *Pseudomonas*

Indikationer

- Intraabdominella infektioner
- Samhällsförvärvade pneumonier
- Akuta gynekologiska infektioner
- Fotinfektioner i hud och mjukdelar hos diabetiker

Profylax

I samband med planerad kolorektalkirurgi hos vuxna är Invanz indicerat som profylax mot infektioner i operationsområdet.

Rekommenderas vid måttligt svåra infektioner.

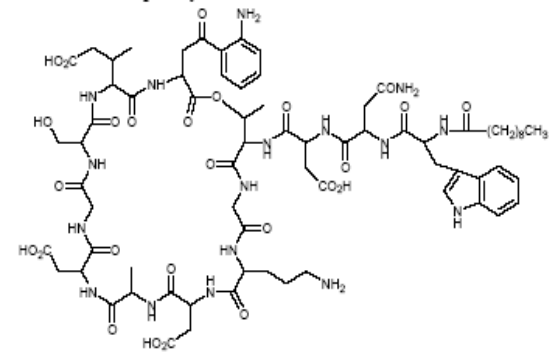
RAFs bedömning

Tillgängliga data talar för att ertapenem i vissa situationer (t ex hög cefalosporin- och/eller piperacillin/tazobactam-resistens hos *Enterobacteriaceae*) kan vara ett alternativ vid behandling av samhällsförvärvade bukinfektioner av måttlig svårighetsgrad (APACHE II < 15), där *P. aeruginosa* och/eller enterokocker inte misstänks.

Cubicin (daptomycin)

Daptomycin

Figure 3.1 Structure of daptomycin



Cyklisk lipopeptid, **unik verkningsmekanism**

Tidigare utvecklat av Lilly men las ner
pga muskelbiverkningar

Nu "ny" doseringsregim 4-6 mg/kg en gång dagligen

God aktivitet mot stafylokocker (inklusive MRSA), streptokocker,
enterokocker

Utsöndras främst i urinen. Daptomycin metaboliseras inte och
påverkar inte cytokrom P450 systemet.

Cubicin (daptomycin)

Godkända indikationer (2006):

- **Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI).**
- **Högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *S. aureus*.**
- ***S. aureus* bakteriemi (SAB) i samband med ovanstående (RIE eller cSSTI)**

Cubicin

- Data är otillräckliga avseende möjlig klinisk effekt mot enterokockinfektioner.
- Ej effektivt vid behandling av pneumoni.

Säkerhet: Muskelrelaterade biverkningar
Få interaktionsproblem
Resistens rapporterad

Cubicin

LVs bedömning:

- Cubicin bedöms vara ett **värdefullt alternativ till vankomycin** vid behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner orsakade av meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA). Preparatet har en **unik verkningsmekanism** och hittills är ingen korsresistens mot andra antibiotikagrupper påvisad.

Behandling skall endast inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist.

Tygacil (tigecyklin)

Tygacil (tigecyclin)

Godkänt av EMEA 2006



Indikationer:

- Komplexerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Komplexerade intraabdominella infektioner

Tigecyklin

Första glycylycyklinantibiotikum (≈3:e gen tetracyklin).

Brett spektrum inkl:

- MRSA, VRE, ESBL-producerande bakterier, *Acinetobacter* spp.

OBS: Pseudomonas och Proteus-gruppen resistent.

- Bakteriostatiskt.
- Viss effluxmedierad resistens

Tygacil

Ansökan om samhällsförvärvad pneumoni drogs tillbaka

Ytterligare studier behövs för sjukhus-(IVA)-förvärvade infektioner orsakade av

- Acinetobacter
- ESBL
- VRE
- Anaerobier

Tygacil

Säkerhetsproblem:

Gastrointestinala besvär, sekundära infektioner, pankreatit

Begränsad erfarenhet hos immunosupprimerade och svårt sjuka patienter

Samtidig adm. av warfarin ökar wafarin AUC

Påverkar ej CYP450

Tygacil

LVs värdering:

Tygacil bedöms vara ett värdefullt alternativ vid behandling av allvarliga infektioner orsakade av multiresistenta bakterier, då **täckning mot både MRSA och gramnegativa bakterier** är nödvändig.

Behandling skall endast inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist.

Altargo (retapamulin)

Altargo

(retapamulin) salva

Indikation (2007):

Ytliga hudinfektioner

Läkemedelsverkets värdering:

Retapamulin utgör ett värdefullt topikalt alternativ till annan antibiotikaterapi främst vid behandling av **impetigo**, i de fall där antibiotikabehandling anses motiverad. Preparatet har **en för humanläkemedel ny verkningsmekanism**, vilket förväntas medföra en minskad risk för utveckling av korsresistens mot andra antibiotikaklasser.

Doribax (doripenem)

Doribax (doripenem)

Karbapenem, mycket likt meropenem

Möjligen något bättre effekt på *Pseudomonas aeruginosa*

Doseras 500 mg var 8e timme. Infusionstid 1 alternativt 4 timmar (förlänger T > MIC)

Nu pågår studier med 1g x 3, infusionstid 4 h.

Känsligt för karbapenemaser och effluxmedierad resistens

Doribax

Indikationer (2008)

- Nosokomial pneumoni (inklusive VAP)
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Komplicerade urinvägsinfektioner

Säkerhetsprofil

Liknande andra karbapenemer

Begränsad erfarenhet från immunosupprimerade patienter.

Cayston (aztreonam inhalation)

Aztreonam lysinat (Cayston)

Inhalation vid cystisk fibros, ny preparatgrupp för denna indikation.

Resultat lovande med endast korttidsstudie hittills.

Villkorligt godkännande rekommenderas av CHMP juni 2009, efter re-examination och utlåtande av scientific advice group (SAG).

Ceftobiprole (Zevetra)

Ceftobiprole (Zevetra)

Cefalosporin med brett spektrum, inkl MRSA, VISA, VRSA, PRSP, ampicillinkänsliga *E. faecalis*, *Pseudomonas* m fl.

Ej aktivt mot *E. faecium*, *Proteus vulgaris*, betalaktamas-producerande anaerober

Ej stabilt mot ESBL, karbapenemaser

Sökt indikation cSSTI

Säkerhetsproblem: Inga "allvarliga"

Positiv rekommendation från EMEA 2008. Kommissionen avvaktar godkännande pga signaler från FDA.

Antibiotika i "pipeline" för behandling av allvarliga infektioner:

Dalbavancin

Telavancin

Oritavancin

Iclaprim

Gemifloxacin

Garenoxacin

C. difficile preparat

mm. ???

3 "Vanciner"

Dalbavancin

Telavancin

Oritavancin

Lipoglykopeptider med utökad verkningsmekanism jmf. med vankomycin

Spektrum: grampositivt, inkl MRSA, **VISA, VRSA, VRE (vanB)**

Sökt indikation cSST

Ansökan tillbakadragen för samtliga, nya studier pågår

Gemifloxacin (Factive)

Ny fluorokinolon , oral administrering

Sökt indikation: mild till måttligt svår CAP, AECSB, ABS

Ansökan drogs tillbaka i CHMP juni 2009. Nyttå-risk negativ.

Gdk av FDA 2003

Garenoxacin

Ny desfluorokinolon , iv och *oral administrering*

Sökta indikationer: mild till måttligt svår CAP, (AECB, ABS)

EU ansökan drogs tillbaks 2008. Nu pågår nya studier.

Iclaprim (Mersarex)

Dihydrofolatreduktasinhibitor (ny trimetoprim generation)

Parenteral formulering, doseringsfrekvens oklar.

Grampositiv (inklusive multiresistenta) och viss gramnegativ aktivitet, samt mot atypiska

Sökt indikation: cSSTI

studier mot CAP, HAP och VAP pågår/planeras

Säkerhetsprofil: *QT-förlängning, ev. levertox*

Utredning pågår, beslut troligen oktober 09.

Preparat mot *Clostridium difficile*

Flera på gång, ansökningar väntas under hösten.

Substanser i tidig fas

Nya karbapenemer (iv och orala)

Nya cefalosporiner (ceftaroline m fl)

Aminomethylcyclin

(brett spectrum, inkl. *Acinetobacter* spp. iv och oral)

Betalaktamasinhibitorer

T ex: BAL30376 (klass A, B och C enzymer)

ME1071 (metallo-betalaktamasinhibitor)

Oberoende information

Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se

Monografier, produktresuméer, behandlingsrekommendationer
mm.

**EPAR (European public assessment report) finns för alla
ärenden**

<http://www.emea.europa.eu>

RAF www.srga.org