Update Bakteriologie: Neue Antibiotika ante Portas 2014?

Johannes Bogner, München

Disclosure:
Vortragshonorare durch:
Abbott, Astellas, AstraZeneca, Bayer, BI, Bund Dt. Internisten, BMS, Falk Foundation, Gilead, Hexal, Janssen, MAÄF, Novartis, MSD, Pfizer, Roche, ViiV, VUD

Die Probleme

- 3MRGN
- 4MRGN
- ESBL
- Carbapenemasen
- MRSA
- VRE

Die Lösung

- Alte Antibiotika geschickt neu einsetzen
- vgl SIS 2013

- Neue Antibiotika entwickeln und auf den Markt bringen
- SIS 2014

Antibiotika – molekulare Wirkmechanismen

Zellwandintegrität

Zyklisches Lipopeptid
Daptomycin
Polyene: Colistin

Interaktion mit Nukleinsäuren

Fluorchinolone
Sulfonamide
Metronidazol
Nitrofurantoin

Zellwandsynthese

Penicilline
Aminopenicilline
Cephalosporine
Carbapeneme
Vancomycin
Fosfomycin

50 S Untereinheit:
Makrolide,
Chloramphenicol,
Clindamycin
Linezolid (23S),

Ribosomale Proteinbiosynthese

30 S Untereinheit:
Aminoglykoside, Tetracycline

Antibiotika – alte und neue Substanzen

Zellwandintegrität

Zyklisches Lipopeptid
(Daptomycin)
Polyene
(Colistin)

Interaktion mit Nukleinsäuren

Fluorchinolone
Sulfonamide
Metronidazol
Nitrofurantoin

Cadazolid

Delafloxacin

Zellwandsynthese

Penicilline
Aminopenicilline
Cephalosporine
Carbapeneme
Vancomycin
Fosfomycin

Ceftolozan

Avibactam

BAL30072

Solithro-
mycin

50 S Untereinheit:
Makrolide
Chloramphenicol
Clindamycin
Linezolid

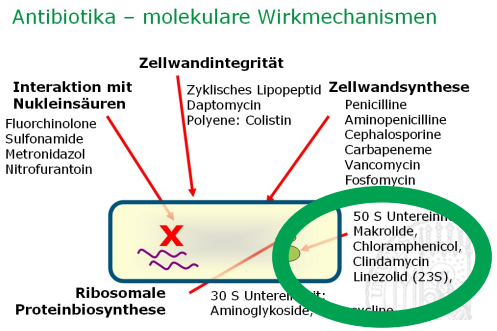
Tedizolid

Omadacyclin

Ribosomale Proteinbiosynsthese

30 S Untereinheit:
Aminoglykoside, Tetracycline

Tedizolid

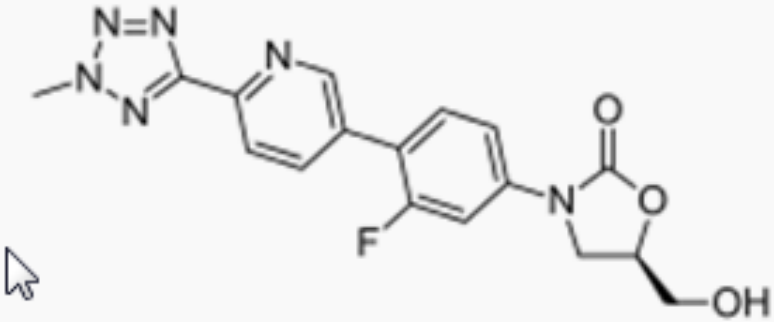


- Tedizolid – Phosphat = neues Oxazolidinon
- Wirkmechanismus eine Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese
- Blockade erfolgt durch Bindung an die 50S Untereinheit des Ribosoms
- Konformationsänderung: nächste tRNA kann nicht binden: Synthesestopps der Proteinbiosynthese (Flanagen, Liapikou)
- wirkt gegen grampositive Keime, insbesondere auch gegen resistente und multiresistente Staphylokokken
- Auch Vancomycin- und Linezolid- resistente Stämme sind auf Tedizolid empfindlich getestet worden Liapikou, Rybak

Flanagan S, Passarell J, Lu Q et al. (2014) Tedizolid Population Pharmacokinetics, Exposure-Response, and Target Attainment. Antimicrob Agents Chemother:Epub
Liapikou A, Cilloniz C, Mensa J et al. (2014) New antimicrobial approaches to gram positive respiratory infections. Pulm Pharmacol Ther:Epub ahead of print
Rybak JM, Marx K, Martin CA (2014) Early Experience with Tedizolid: Clinical Efficacy, Pharmacodynamics, and Resistance. Pharmacotherapy

US-Zulassung 6/2014: ABSSSI

Tedizolid



Systematic (IUPAC) name	
(5*R*)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one	
Clinical data	
Trade names	Sivextro

Tedizolid

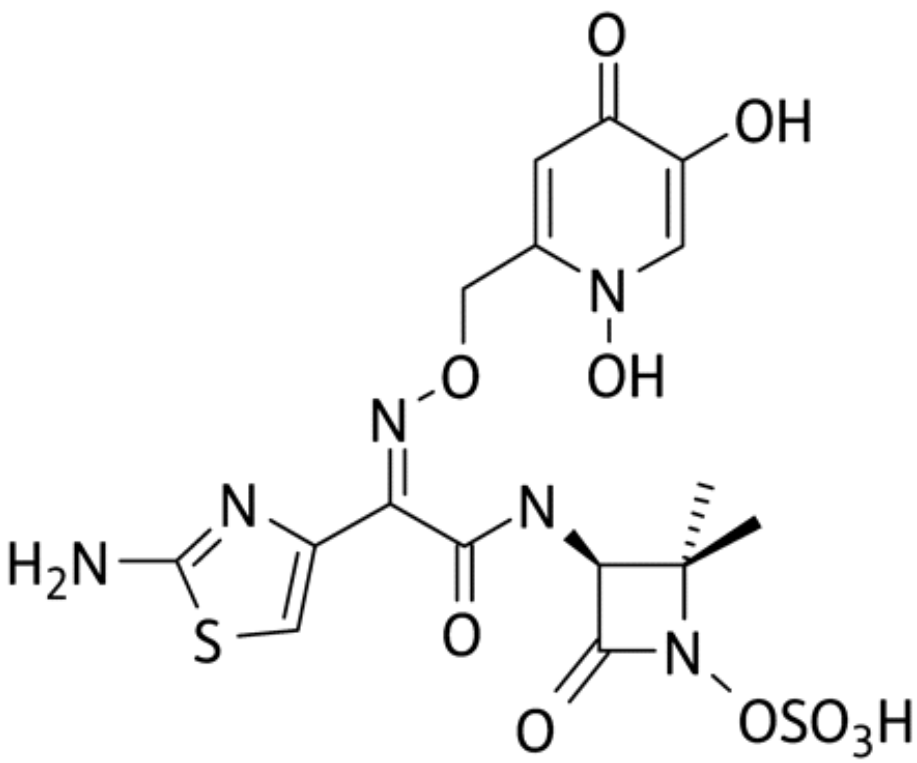
- Bioverfügbarkeit liegt bei über 80%
- gute Gewebegängigkeit bietet sich die Substanz hier zur Therapie an
- günstige Eigenschaften der neuen Substanz: im Gegensatz zu Linezolid müssen Interaktionen mit Hemmstoffen der Monoaminooxidase (MAO-Hemmer) nicht befürchtet werden
- Durch die hohe Bioverfügbarkeit und lange Halbwertszeit von 10 bis 12 Stunden ist eine einmal tägliche Dosierung gerechtfertigt

Flanagan S, Passarell J, Lu Q et al. (2014) Tedizolid Population Pharmacokinetics, Exposure-Response, and Target Attainment. Antimicrob Agents Chemother:Epub
Liapikou A, Cilloniz C, Mensa J et al. (2014) New antimicrobial approaches to gram positive respiratory infections. Pulm Pharmacol Ther:Epub ahead of print
Rybak JM, Marx K, Martin CA (2014) Early Experience with Tedizolid: Clinical Efficacy, Pharmacodynamics, and Resistance. Pharmacotherapy

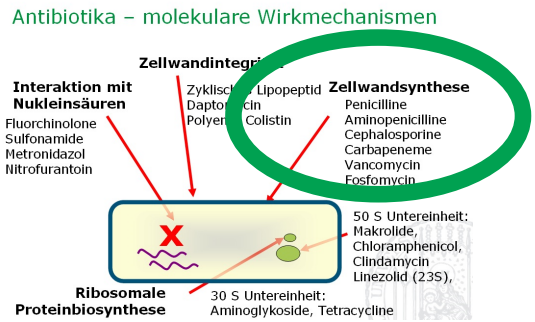
ESTABLISH - Studien

- In ESTABLISH-1 wurde die orale Formulierung von Tedizolid mit Linezolid verglichen
- Hier kam es zu einer Nicht- Unterlegenheit von Tedizolid
- In der ESTABLISH-2 Studie wurden insgesamt 666 Patienten mit ABSSSI in 58 Zentren in neun Ländern in einer doppelblinden Studie 1:1 randomisiert und initial intravenös behandelt
- Tedizolid wurde in einer Dosis von 200mg/d verabreicht und insgesamt 6 Tage lang gegeben während Linezolid mit der Standarddosis von 2 x 600mg für 10 Tage gegeben wurde
- Bei klinischer Besserung bestand für beide Behandlungsarme die Option des Übergangs auf orale Medikation
- früher klinischer Erfolg- definiert als mindestens 20%ige Verkleinerung der betroffenen Fläche innerhalb von 72 Stunden- wurde in beiden Gruppen etwa gleich häufig erreicht: im Tedizolid-Arm bei 85% und im Linezolid-Arm bei 83% der Patienten.
- Bezüglich der Nebenwirkungshäufigkeit ergab sich für Tedizolid eine geringere Frequenz an gastrointestinalen Nebenwirkungen (16% versus 20%)

BAL30072 (Basilea)



BAL30072



- Monosulbactam, das gegen Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae und Nonfermenter eingesetzt werden kann[6, 11, 19]
- Strukturell Verwandtschaft mit Aztreonam
- Wirkmechanismus ist wie bei den ß-Lactam-Antibiotika die Inhibition der Zellwandsynthese
- Kombinationen mit weiteren Betalaktamase - Inhibitoren wie Clavulansäure und BAL29880 beschrieben und getestet
- Bei Kombination von BAL30072 mit BAL29880 und Clavulansäure ergaben sich Suszeptibilitätsraten von über 90%

6. Flamm RK, Sader HS, Farrell DJ et al. (2014) Ceftazidime-avibactam and comparator agents tested against urinary tract isolates from a global surveillance program (2011). Diagn Microbiol Infect Dis:Epub ahead of print
11. Higgins PG, Stefanik D, Page MG et al. (2012) In vitro activity of the siderophore monosulfactam BAL30072 against meropenem-non-susceptible Acinetobacter baumannii. J Antimicrob Chemother 67:1167-9
19. Mima T, Kvitko BH, Rholl DA et al. (2011) In vitro activity of BAL30072 against Burkholderia pseudomallei. Int J Antimicrob Agents 38:157-9

Entwicklungsstand: Phase I

BAL30072

BAL30072 is an investigational intravenous (i.v.) monosulfactam antibiotic with bactericidal activity against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. It is currently in phase 1 clinical development.

The drug demonstrated *in-vitro* and *in-vivo* coverage of Gram-negative pathogens including multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* and it is active against strains that produce antibiotic-inactivating enzymes such as metallo-beta-lactamases.[1] *In-vitro* data showed synergistic or additive activity of BAL30072 with antibiotics from the carbapenem class.[2]

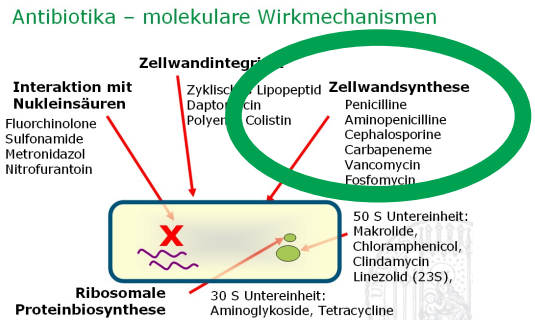
In June 2013, Basilea entered a contract for the development of BAL30072 with the Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), a division within the U.S. Department of Health and Human Services, which may provide development funding of up to USD 89 million.

Ongoing phase 1 program

In June 2014, a phase 1 clinical study was initiated, evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple-ascending doses of i.v. BAL30072 in combination with meropenem, a carbapenem antibiotic. Previous phase 1 studies determined the maximum tolerated dose for BAL30072, with reversible elevated liver enzyme levels as the dose-limiting factor.

http://www.basilea.com/Development/BAL30072/

Ceftolozane



- Cephalosporin, ähnlich dem Ceftazidim
- Kombination mit Tazobactam
- Geprüfte Indikationen
  - schwere Harnwegsinfektionen
  - komplizierte abdominelle Infektionen
  - Ventilator-assoziierte Pneumonie

Ceftolozane: Wirkung

- Ceftolozane hat Aktivität gegenüber Pseudomonas (auch gegen Ceftazidim-resistente P. aeruginosa)
- aktiv gegen Organismen, die klassische Betalaktamasen wie z.B. TEM-1 (TEM = Temoneira, = Name des ersten Patienten, in dem diese Betalaktamase 1965 gefunden wurde) und SHV-1 bilden (SHV = sulfhydryl – variabel)[4, 5, 26].
- nicht wirksam::
  - gegen ESBL-Bildner
  - Carbapenemase-Bildner
- Durch die Kombination mit Tazobactam entsteht jedoch Wirksamkeit gegenüber den meisten ESBL – Bildnern und einigen Anaerobiern

Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS et al. (2013) Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa with various resistance patterns isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). Antimicrob Agents Chemother 57:6305-10
Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK et al. (2014) Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). Int J Antimicrob Agents 43:533-9Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M et al. (2014) Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12). J Antimicrob Chemother 69:2713-22

Ceftolozane: Besonderheiten

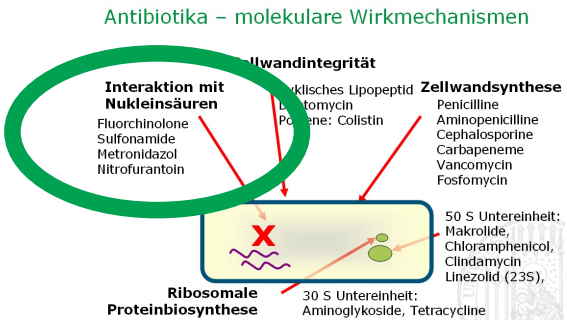
- Besondere Eigenschaft:
  - Resistenzmechanismen wie Effluxpumpen und Modifikation von PBPs (penizillinbindende Proteine) können überwunden werden
- Pharmakologisch
  - HWZ 2-3 Std.
  - Proteinbindung 20%

Phase II und III

- Studien der Kombination mit Tazobactam bei
- Harnwegsinfekten
- Abdominelle Infektionen
- Phase III Studien sind aktuell in der Durchführung
- Bisherige Ergebnisse zeigen eine ähnliche klinische und mikrobiologische Wirksamkeit im Vergleich mit den angewandten Komparatoren (Meropenem, Ceftazidim) [Lucasti, Maseda]

Lucasti C, Hershberger E, Miller B et al. (2014) Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 58:5350-7
Maseda E, Aguilar L, Gimenez MJ et al. (2014) Ceftolozane/tazobactam (CXA 201) for the treatment of intra-abdominal infections. Expert Rev Anti Infect Ther:1-15

Delafloxacin



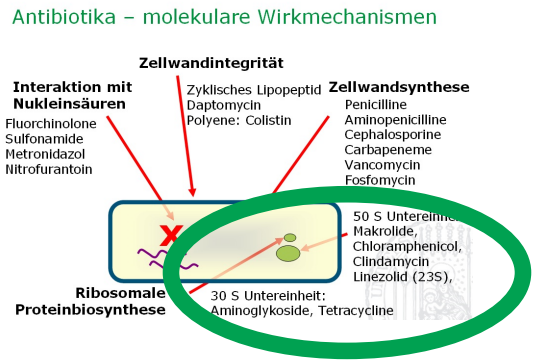
- molekularer Wirkmechanismus
  - Hemmung der bakteriellen Gyrase und
  - Topoisomerasen (Topoisomerase IV)
- bewährte Substanzen in vier Gruppen
- Weiterentwicklung z.B. durch eine zusätzliche MRSA-Aktivität oder durch noch bessere Gewebepenetration in neutralem wie auch saurem Milieu
- Unterschied zu anderen Quinolonen besteht in ein einer anderen Substitution an Position 7 des Quinolon – Ringsystems
- Verschiebung des pK: bei pH 7,4 liegen andere Quinolone als Zwitterionen vor
-

Delafloxacin: Wirkmechanismus

- Delafloxacin kann bei niedrigerem pH (wie er in entzündetem Gewebe vorliegt) nach intrazellulär penetriern
- Bei leicht saurem pH (z.B. zwischen 5,5 und 6) , wie er in inflammatorischen Bereichen bei Weichgewebeinfektionen, abdominellen Infektionen oder Harnwegsinfektionen vorherrscht, ist beispielsweise Moxifloxacin zu 90 Prozent kationisch und kann Membranen (inklusive die bakterielle Zellmembran) nicht passieren
- Delafloxacin ist jedoch bei diesem pH neutral und erreicht hohe Penetrationseigenschaften[Lemaire].
- Delafloxacin wurde bereits in Phase II Studien zur CAP und zu ABSSI geprüft. Die Ergebnisse waren so positiv, dass Phase III Studien gestartet wurden[clintrials.gov].

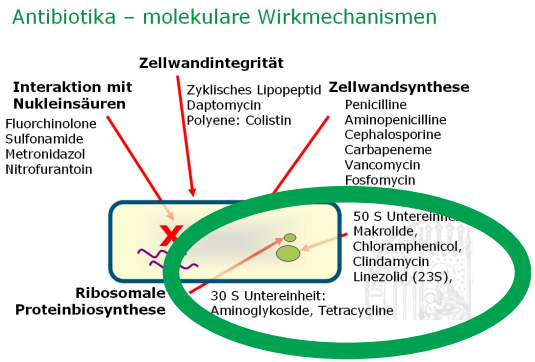
14. Lemaire S, Tulkens PM, Van Bambeke F (2011) Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram-positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 55:649-58
22. National_Institutes_of_Health_USA (2014) Registry of publicly and privately supported clinical trials. https://clinicaltrials.gov

Omadacyclin Wirkung



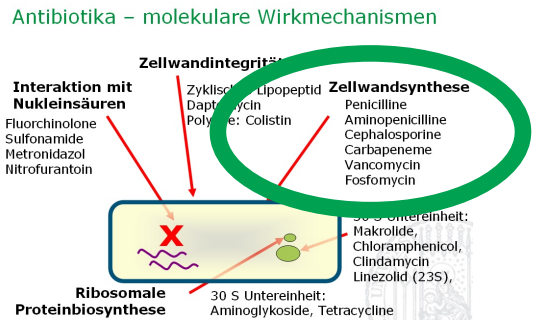
- Bindung an die 30S Untereinheit des bakteriellen Ribosoms
- Bakteriostatisch
- mikrobiologische Aktivität ähnlich wie Tigecyclin
- oral bioverfügbar
- Aktuell läuft eine Phase III Studie zu ABSSSI (acute bacterial skin and skin structure infections)
- Vergleich von Omadacyclin mit Linezolid
- Behandlungsbeginn parenteral
- Bei klinischer Besserung kommt ein Umsetzen auf die orale Form in Frage
- Omadacyclin kommen dabei 100 mg i.v. und 150mg oral

Solithromycin



- Solithromycin ist ein Ketolid und damit indirekt ein Derivat des Makrolid Erythromycin
- Wirkmechanismus basiert ähnlich wie bei Telithromycin auf einer Blockade der Proteinsynthese durch die Blockade eines Translokationskanals am Rimbosom
- Mikrobiologisch ist die Substanz von Makroliden unterschieden durch die Zusätzliche MRSA Aktivität und Aktivtät gegen resistente Streptokokken
- Aktuelle klinische Studien werden zur CAP (community acquired pneumonia) und zur Gonokokkenurethrithis durchgeführt.
- Komparatoren sind dabei Quinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin) und die Kombination von Ceftriaxon und Azithromycin (Gonorrhoe-Studie)[22].

Avibactam



- Chemisch gehört Avibactam in die Gruppe der Diazabicyclooctane
- Hemmung nahezu aller Klasse-C (AmpC)- und Klasse-A-Beta-Laktamasen
- Aufgrund des Profils von Wirkung gegen verschiedene Beta-Laktamasen eignet sich die Substanz zur klinischen Prüfung mit verschiedenen Cephalosporinen bei schweren Infektionen durch multiresistente gramnegative Keime

Avibactam

- Kombination wurden vorgenommen mit Ceftazidim und Ceftarolin
- Ceftazidim/Avibactam zeigt in-vitro Wirkung gegen multiresistente Enterobacteriaceae (z.B. Keime mit induzierbaren oder dereprimierten AmpC-Beta-Lactamasen, Klasse-A-Beta-Lactamasen, Carbapenemasen aus den Klasse A (z. B. KPC) und Klasse D (z. B. OXA-48).

Avibactam Studien

- klinische Effektivität und die Sicherheit von Ceftazidim/Avibactam wird aktuell in Phase-III-Studien geprüft:
- Urosepsis und schwere Harnwegsinfektionen
- Abdominelle Infektionen
- In Phase-II-Studien war bereits gezeigt worden, dass die Effektivität von Ceftazidim/Avibactam in derselben Größenordnung wie bei üblichen Komparatoren aus der Carbapenem – Klasse liegt[1, 2]

1) Actavis (2014) Actavis Announces Positive Topline Results From The Phase III Program Of Ceftazidime-Avibactam In Patients With Complicated Intra-Abdominal Infections(cIAI) http://www.actavis.com/news/news/thomson-reuters/actavis-announces-positive-topline-results-from-th
2) Flamm RK, Sader HS, Farrell DJ et al. (2014) Diagn Microbiol Infect Dis:Epub ahead of print

RECLAIM-1/2 Studie: Intraabdominelle Infektionen

- Sicherheit und die Wirksamkeit von intravenösem Ceftazidim-Avibactam plus Metronidazol im Vergleich mit Meropenem
- Ceftazidim-Avibactam (n=101): 2000mg/500mg i.v. über 2 Stunden infundiert
- Meropenem (n=102): 30-minütige Kurzinfusion von 1000mg
- Endpunkt der Studie: Nicht-Unterlegenheit bezüglich der klinischen Heilungsrate der Infektionen
- Mediane Behandlungsdauer 6 und 6,5 Tage
- „Favourable clinical response*" am TOC:
  - 91,2% (62/68) Ceftazidim/Avibactem + MNZ - Gruppe
  - 93,4% (71/76) Meropenem
- AE: „similar": 64,4% vs. 57,8%

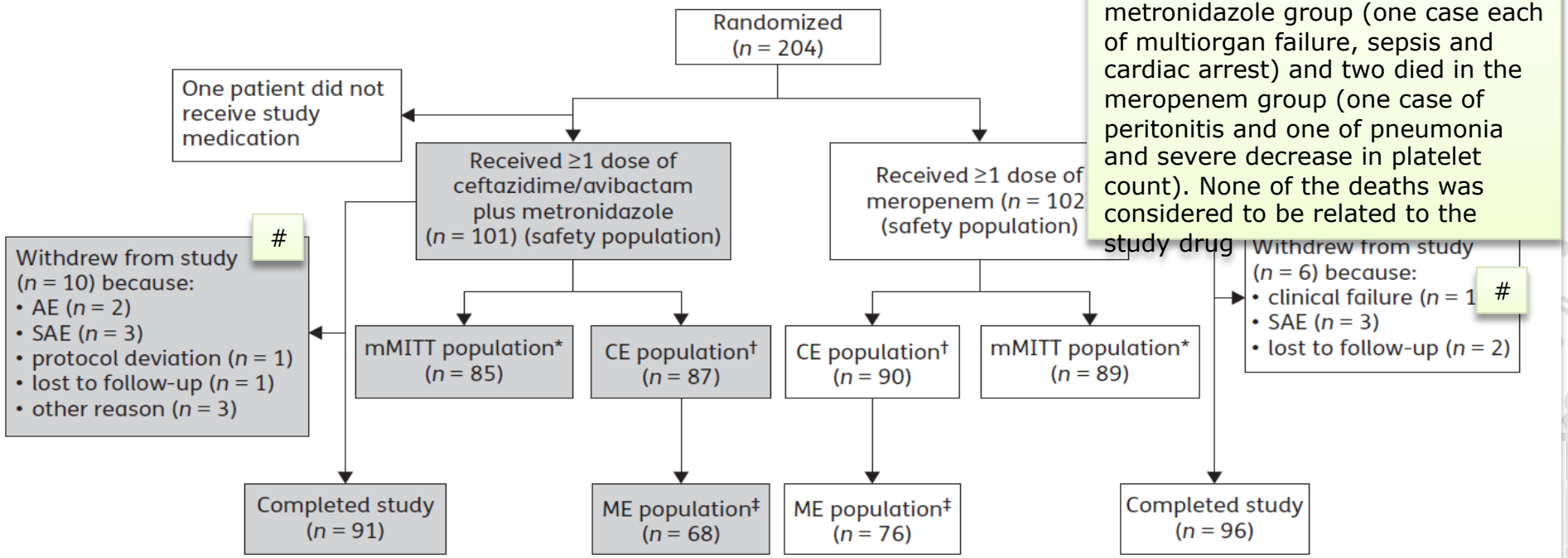
* A favourable clinical response was defined as complete resolution or significant improvement of signs/ symptoms of infection with no requirement for additional antibiotics or surgery. Clinical response in the ME population was also assessed at the end of iv therapy and at the LFU visit

Lucasti et al: J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1183–1192

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

Christopher Lucasti[1]*, Irinel Popescu[2], Mayakonda K. Ramesh[3], Joy Lipka[4]† and Carole Sable[4]‡

[1]South Jersey Infectious Diseases, Somers Point, NJ, USA; [2]Center of General Surgery and Liver Transplantation, Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania; [3]Victoria Hospital, Bangalore Medical College and Research Institute, Bangalore, India; [4]AstraZeneca, Wilmington, DE, USA



Three patients died in the ceftazidime/avibactam plus metronidazole group (one case each of multiorgan failure, sepsis and cardiac arrest) and two died in the meropenem group (one case of peritonitis and one of pneumonia and severe decrease in platelet count). None of the deaths was considered to be related to the study drug

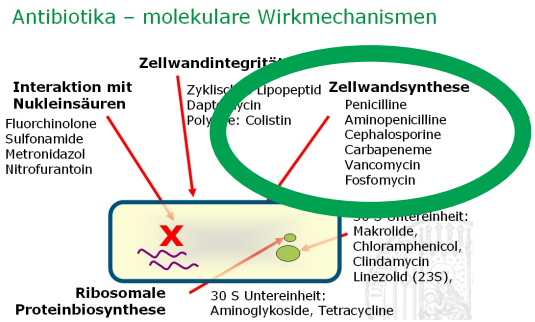
Lucasti et al: J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1183–1192

Studienpopulation

	Ceftazidime/avibactam plus metronidazole (n=101)	Meropenem (n=102)
Site of origin of current infection, n (%)[b]		
appendix	49 (48.5)	47 (46.1)
stomach/duodenum	29 (28.7)	23 (22.5)
colon	12 (11.9)	6 (5.9)
small bowel	4 (4.0)	13 (12.7)
gall bladder	5 (5.0)	9 (8.8)
parenchymal (liver or spleen)	2 (2.0)	3 (2.9)
other	0	2 (2.0)
Infection process, n (%)[b]		
peritonitis (localized or generalized)	84 (83.2)	89 (87.3)
visceral perforation	44 (43.6)	40 (39.2)
abscess (single or multiple)	26 (25.7)	28 (27.5)

Lucasti et al: J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1183–1192

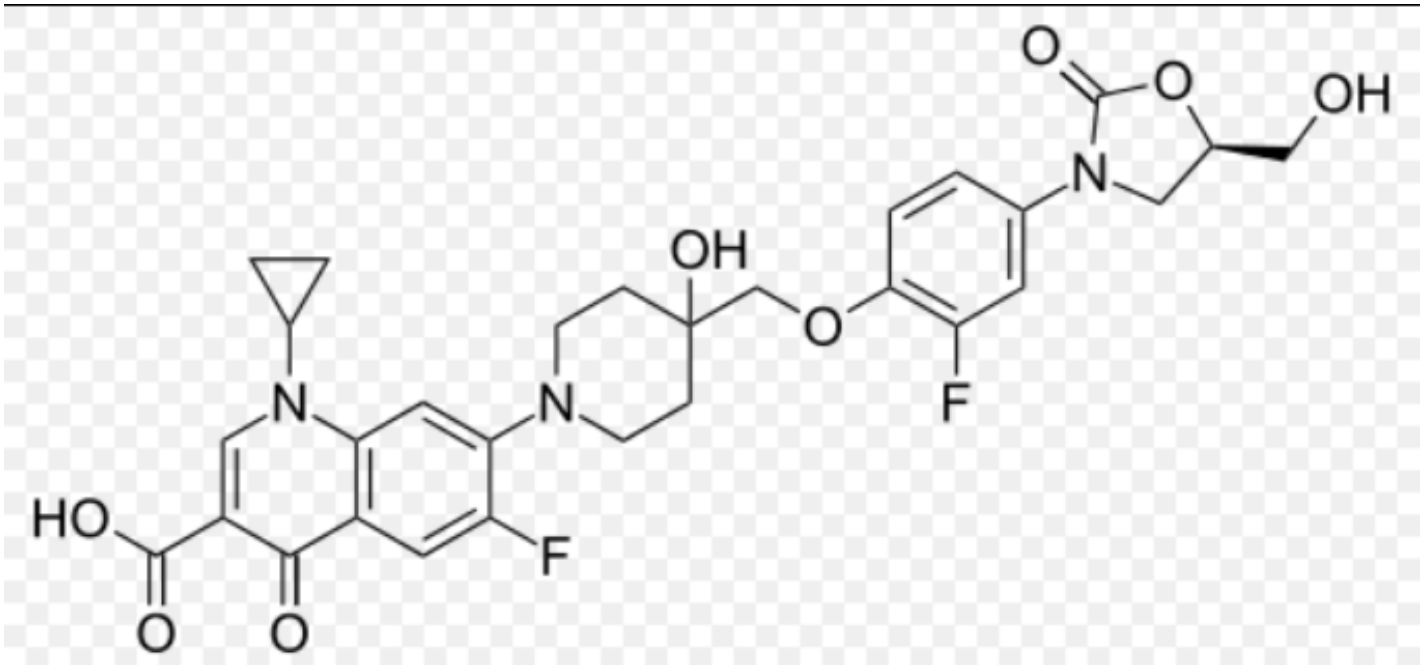
MK-7655



- vitro aktiv KPC-2 – produzierende Klebsiellen (Isolat KP6339) und gegen Pseudomonas aeruginosa – Isolate mit OprD Porin Deletionen und einer Überexpression von AmpC (Isolate PA24226, PA24227, and PA24228)
- in Kombination mit Imipenem Synergismus
- Aktuell Phase II Studie bei schweren Harnwegsinfektionen
- Studienziel: Nichtunterlegenheit von 125 mg oder 250 mg MK-7655 in Kombination mit Imipenem der alleinigen Imipenem-Therapie nicht unterlegen

Hirsch EB, Ledesma KR, Chang KT et al. (2012) In vitro activity of MK-7655, a novel beta-lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 56:3753-7

Cadazolid = Oxazolidinon + FQ



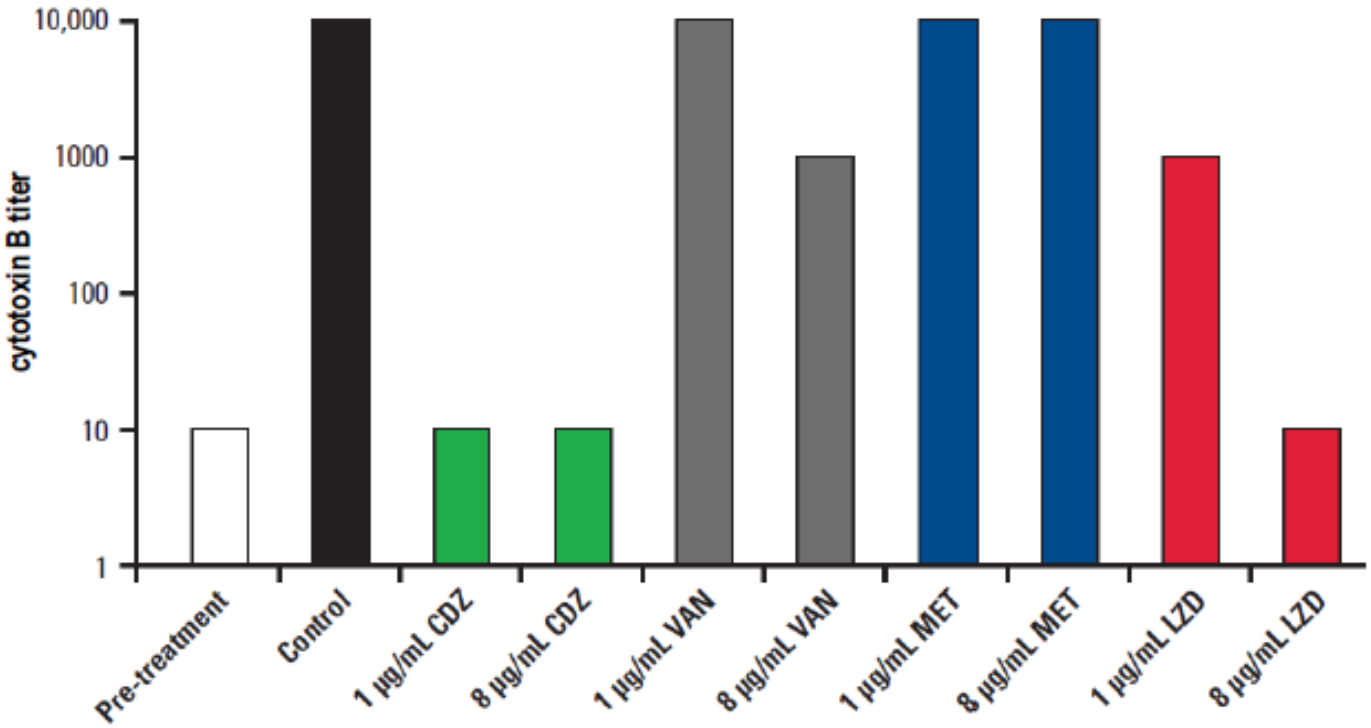
Chemical data	
Formula	$C_{29}H_{29}F_2N_3O_8$
Mol. mass	585.55 g/mol

Eigenschaften

- Keine Resorption
- Hohe Effektivität gegen C. difficile in vitro und in vivo
- Wenig Selektionsdruck

STRONG INHIBITION OF TOXIN PRODUCTION

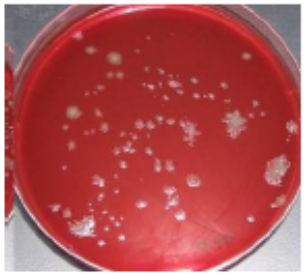
Effect of antibacterial treatment on cytotoxin B formation in stationary phase cultures of hypervirulent *C. difficile* NCTC 13366



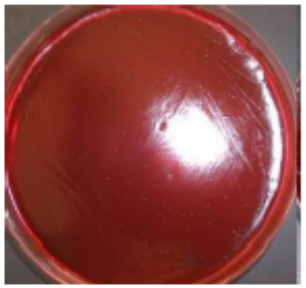
- Inhibition of protein synthesis directly leads to inhibition of de-novo toxin production

VERY LOW PROPENSITY FOR *IN VITRO* RESISTANCE DEVELOPMENT AND NO CROSS-RESISTANCE

Spontaneous resistance frequencies

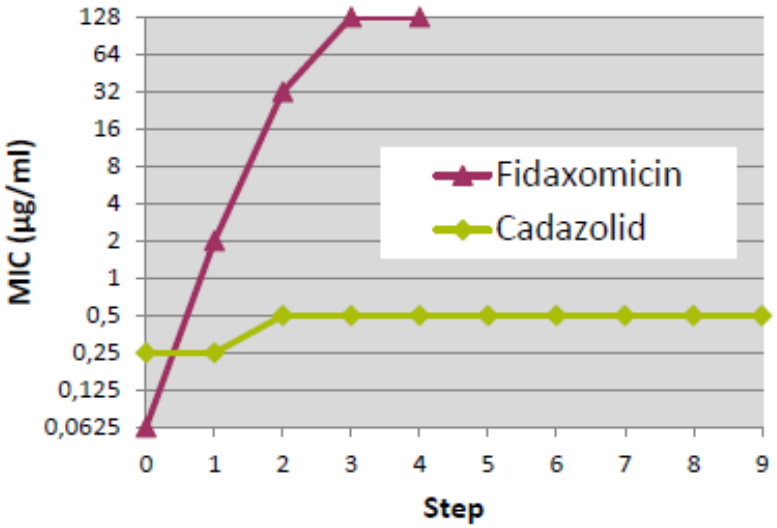


Fidaxomicin:
$1x10^{-7}$ – $1x\ 10^{-8}$



Cadazolid:
$<1x10^{-10}$

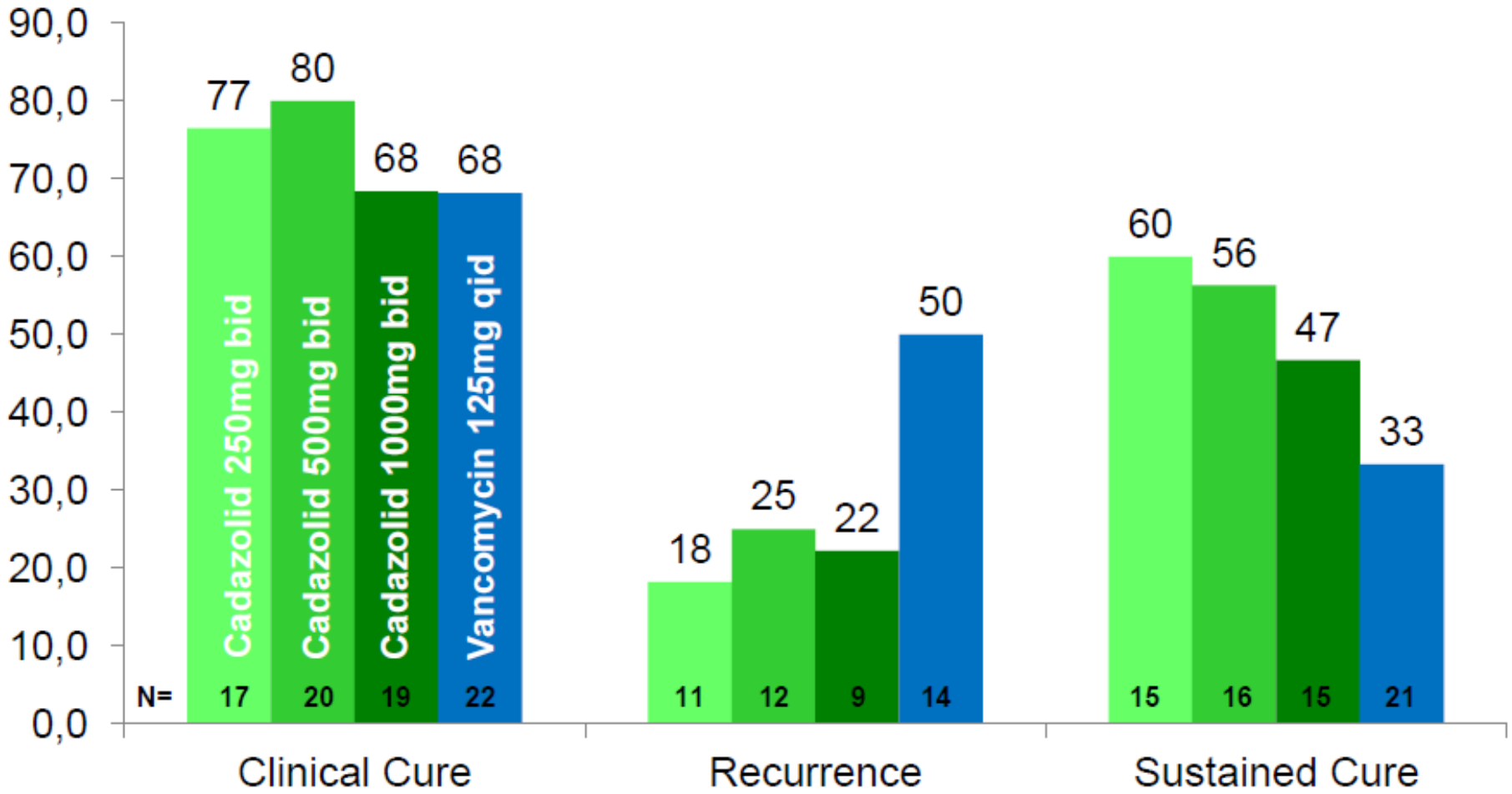
Serial passage experiments



- No mutations typical for linezolid or quinolone resistance were detected
- Cadazolid did not select for linezolid- and or quinolone-resistance *in vitro*.
- Spontaneous resistance development in other bacteria (*S. aureus*, Bacteroides and *E. coli*) was also low

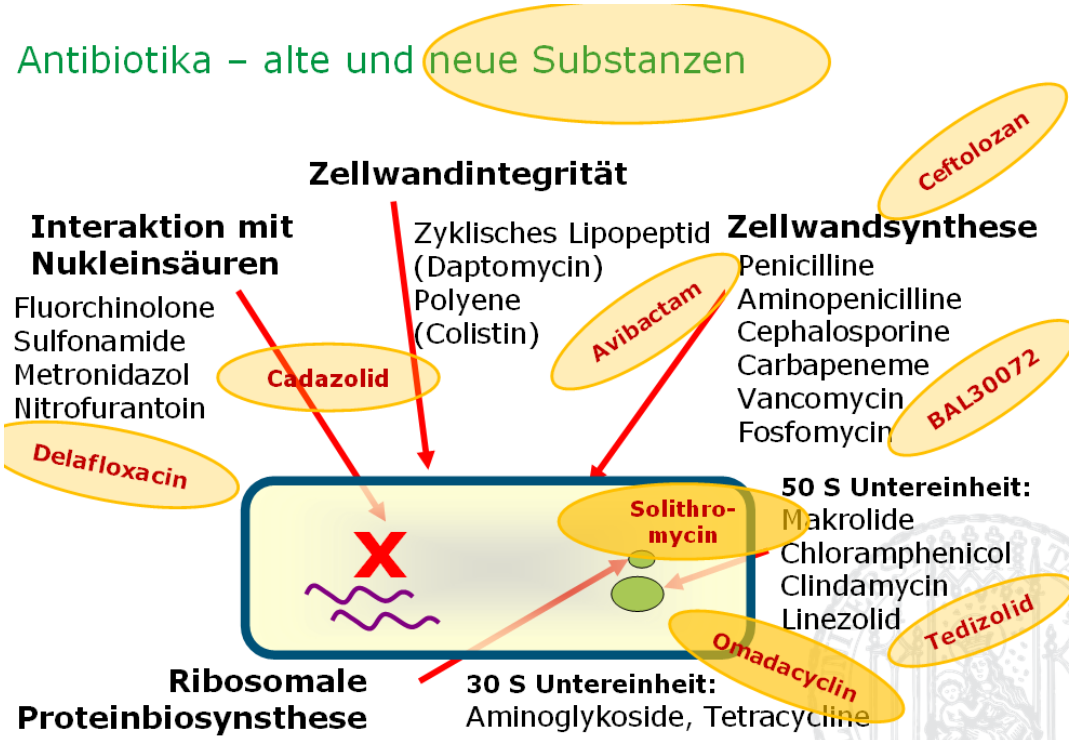
PHASE 2 EFFICACY ENDPOINTS

CURE RATE, RECURRENCE RATE, SUSTAINED CURE (MITT)



Zusammenfassung

- Pipeline wieder voll
- Etliche Substanzen in Phase III
- Mehrere Wirkmechanismen
- Innovative Ansaätze bei ß-LI



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
Med. IV Sektion Klinische Infektiologie, Campus Innenstadt
Leiter: Prof. Dr. J. Bogner