

Antimicrobial Agents on Demand

ผศ. นพ. กำธร มลารธรรม

สาขาวิชาโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี



การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
ระหว่างวันที่ 22-23 ตุลาคม 2558 ณ โรงแรมดิเอ็มโพเรียม กรุงเทพมหานคร

Inside from NLED committee

- ▶ ยาที่จะเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติใหม่ มีน้อยมาก
- ▶ Antibacteria - ไม่มีเข้าใหม่
- ▶ Antifungal - candins เสนอเข้า จ 2 แต่ไม่กำหนดตัวใดตัวหนึ่ง
- ▶ Antiviral - มีแค่ ARV (abacavir, rilpivirine, raltegravir, maraviroc, tenofovir+FTC, tenofovir+FTC+efavirenz, abacavir+3TC
- ▶ Valganciclovir เสนอเข้า จ 2



การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
ระหว่างวันที่ 22-23 ตุลาคม 2558 ณ โรงแรมดิเอ็มโพเรียม กรุงเทพมหานคร

Challenging infectious diseases

- ▶ XDR pathogens
 - ▶ Carbapenem-resistant non-fermenter: *A. baumannii*, *P. aeruginosa*
 - ▶ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
- ▶ MDR Gm +ve: VRE



การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
ระหว่างวันที่ 22-23 ตุลาคม 2558 ณ โรงแรมดิเอ็มโพเรียม กรุงเทพมหานคร

Challenging infectious diseases

- ▶ *Clostridium difficile* infection
- ▶ Emerging infections
 - ▶ Variety of respiratory tract virus
 - ▶ MERSCoV
 - ▶ Avian flu
 - ▶ Ebola



การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
ระหว่างวันที่ 22-23 ตุลาคม 2558 ณ โรงแรมดิเอ็มโพเรียม กรุงเทพมหานคร

Challenging infectious diseases

5

- ▶ Virus that are harmful to immunocompromised hosts
 - ▶ CMV
 - ▶ Adenovirus
 - ▶ Parainfluenza virus
 - ▶ RSV

Most common Gram-negative organisms whose susceptibility data were submitted to NARST

6

Organism	Total isolates
<i>Escherichia coli</i>	36,756
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24,049
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	19,816
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,599
<i>Proteus mirabilis</i>	4,781
<i>Enterobacter cloacae</i>	4,752
<i>Acinetobacter</i> spp.	3,172
<i>Enterobacter</i> spp.	1,494
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,491
<i>Salmonella</i> , Non-typhoidal	1,220

Percent susceptibility of major pathogens

7

Organism	AMC	PTZ	CPZ	CAZ	CTX	MER	PF	AMK
<i>E. coli</i>	62.4	90.1	87.7	61	54.2	99.3	97.3	97.2
<i>K. pneumoniae</i>	61.7	73	74.7	61.4	59.7	97	94	96.1
<i>A. baumannii</i>	-	27.9	40.9	29.1	3.8	29.9	16	44.7
<i>P. aeruginosa</i>	-	79.9	75	78.2	-	78.3	1	86.5
<i>P. mirabilis</i>	84.5	96.1	95.4	91.6	88.1	98.5	96	98.6
<i>E. cloacae</i>	5.8	79.1	81.2	64	60.9	95.2	99	93.8

Ceftazadime/Avibactam (Cephalosporin/Inhibitor)

8

- Approved for:
 - IAI, cUTI
 - Ongoing – HAP/VAP (ELF 30%)
- GNB coverage:
 - ESBL-producing Enterobacteriaceae including class A and class C
 - CREs – KPCs and others
 - Pseudomonas with class A/C beta-lactamases
 - Gaps: ESBL Acinetobacter, Burkholderia, Stenotrophomonas (NDM), Pseudomonas with ceftaz-efflux pumps, Anaerobes, MRSA
- Advantages: Safe, Broad-spectrum, very good ESBL coverage, good Pseudomonas coverage
- Disadvantages: Inhibited by class B and D B-lactamases or other mechanisms of bacterial protection (e.g. efflux pumps, porin size, cell wall alteration)

MIC >32 or >128 µg/ml against NDM-1 producing *K. pneumoniae* (Sader HS et al AAC 2014, Wang X et al AAC 2014, & Castanheira M et al AAC 2014)

Ceftolozane/Tazobactam (Cephalosporin/Inhibitor)

- Approved for:
 - cIAI, cUTI
 - Ongoing HAP/VAP (ELF 50%)
- GNB coverage:
 - Pseudomonas* MIC_{50/90} = 0.5/2 mg/L
 - Enterobacteriaceae - inhibits most class A and some class C β -lactamases
 - Gaps: MRSA, VRE, most anaerobes, KPC, some ESBLs
- Advantages:
 - Safety similar to other β -lactams (cephalosporins)
 - Potent in vitro activity against *Pseudomonas* including drug-resistant strains
 - Improved in vitro ESBL coverage compared to existing β -lactams/inhibitor combinations
- Disadvantages:
 - Not active against bacteria that produce certain serine carbapenemases (KPC), and metallo-beta lactamases (MBL)
 - Not active against stably derepressed ampC (*Enterobacter* spp.)

ID Week 2015 slide



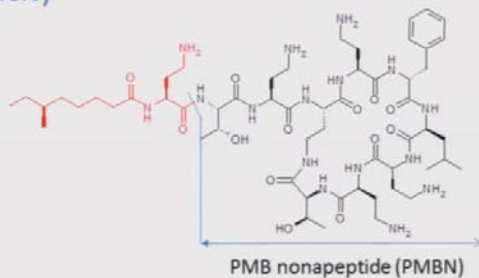
การประชุมวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เมื่อวันที่ 22-23 กุมภาพันธ์ 2558 ณ โรงแรมอิมพีเรียล แกรนด์ สุขุมวิท กรุงเทพมหานคร

Colistin: the last resort anti-carbapenem-R GNR

11

The N-terminal acyl chain is a key determinant of toxicity



PMB nonapeptide retains ability to bind LPS and permeabilise OM but is 20 – 50x less cytotoxic

Can we replace the moiety in red with alternatives that will confer activity but with reduced cytotoxicity?

Michael J Dawson, ICAAC 2015



การประชุมวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เมื่อวันที่ 22-23 กุมภาพันธ์ 2558 ณ โรงแรมอิมพีเรียล แกรนด์ สุขุมวิท กรุงเทพมหานคร

Meropenem/ RPX7009 (Carbapenem/inhibitor)

- Development Stage:
 - Phase III – cUTI, CRE (multiple indications – 150 pts)
- GNB coverage:
 - Most ESBLs
 - Significant number of carbapenemase producing GNRs especially KPCs
 - Pseudomonas*/Acinetobacter MICs not improved with MPX7009
 - Gaps: Staph, Acinetobacter
- Advantages:
 - Safety
 - KPC inhibition
- Disadvantages: Good but not great *Pseudomonas* activity

ID Week 2015 slide



การประชุมวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เมื่อวันที่ 22-23 กุมภาพันธ์ 2558 ณ โรงแรมอิมพีเรียล แกรนด์ สุขุมวิท กรุงเทพมหานคร

Colistin: the last resort anti-carbapenem-R GNR

12

Cyclic aminoacyl nonapeptides

CA	-R	AA-3	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		HK-2 IC ₅₀
			NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747	
PMB		Dab	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	15
CA842		Dab	0.125	0.06	0.125	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06	74
CA900		Dap	0.06	0.03	0.125	0.03	0.5	0.25	0.125	0.06	167
CA964		Dap	ND	0.06	0.06	0.06	0.5	0.25	0.06	0.06	>1000
CA824		Dab	0.125	0.25	0.125	0.125	1	0.5	0.5	0.5	148

MIC values or IC₅₀ μ g/ml; ND not determined

Michael J Dawson, ICAAC 2015



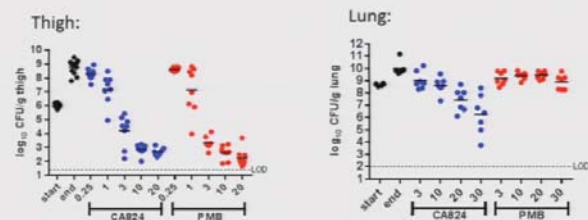
การประชุมวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เมื่อวันที่ 22-23 กุมภาพันธ์ 2558 ณ โรงแรมอิมพีเรียล แกรนด์ สุขุมวิท กรุงเทพมหานคร

Colistin: the last resort anti-carbapenem-R GNR

13

Activity of CA824 against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in thigh and lung models



For the thigh model neutropenic (cyclophosphamide 150mg/kg d-4, 100mg/kg d-1) CD-1 mice (n=4) were inoculated in each thigh with 1.5×10^5 cfu *Acinetobacter baumannii* NCTC13301. Mice were dosed sc with 0.25, 1, 3, 10, 20mg/kg of PMB sulphate or CA824 (equivalent weight free base as acetate salt) after 2, 6, 10hr. Mice were euthanised after 16hr and thighs prepared for colony counts. Each thigh was treated as an independent data point. The lung model was carried out in similar neutropenic mice (n=7) inoculated intranasally with 3.5×10^7 cfu *A. baumannii* per lung and with the same dosing regime and harvesting schedule. Evotec, Manchester, UK.

Michael J Dawson, ICAAC 2015

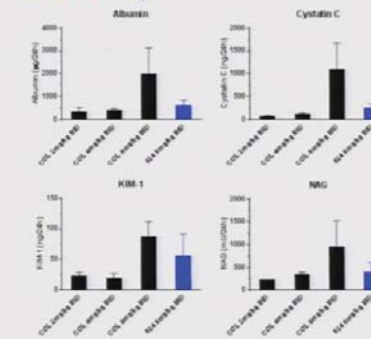


การประชุมวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดต่อแห่งประเทศไทย

Colistin: the last resort anti-carbapenem-R GNR

14

CA824 – reduced toxicity compared with colistin in rat model of renal toxicity



Groups of 5 male Sprague-Dawley rats were dosed iv twice daily for 7 days with colistin sulfate or CA 824. Colistin was administered following an escalating dose regimen that reached a top dose of 2, 4 or 8mg/kg on day 4 and gave a cumulative dose of 20.25, 40.5 and 81mg/kg respectively. CA824 was administered using the high dose regime only. Urine was collected on day 7 for determination of urinary biomarkers (Pharmidex, ABS).

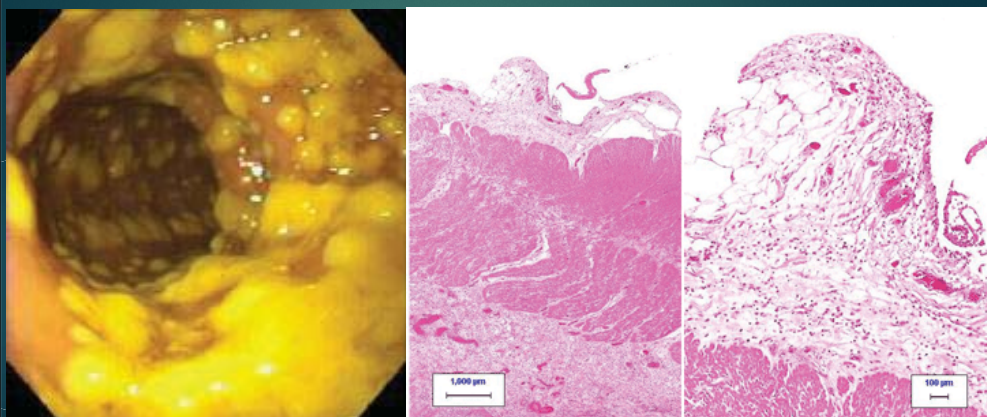
Michael J Dawson, ICAAC 2015



การประชุมวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดต่อแห่งประเทศไทย

Clostridium difficile infection

15



การประชุมวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดต่อแห่งประเทศไทย

Clostridium difficile infection

16

Severity	ANTIBIOTIC	ALTERNATIVES
Mild to moderate	Metronidazole 500 mg PO tid x 10-14 days	Vancomycin, 125 mg PO qid x 10-14 days
Severe	Vancomycin 125 mg PO qid x 10-14 days	Fidaxomicin, 200 mg PO bid x 10 days
Severe complicated or fulminant	Vancomycin 500 mg PO qid x 10-14 days + Metronidazole 500 mg IV tid x 10-14 days	Tigecycline, 50 mg IV bid x 10-21 days in place of metronidazole or vancomycin Additional vancomycin via rectal retention enema, 500 mg in 100 mL normal saline q6h if complete ileus present Colectomy or ileostomy

Gerding DN. & Young VB. Mandell 8th edition



การประชุมวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดต่อแห่งประเทศไทย

Clostridium difficile infection

17

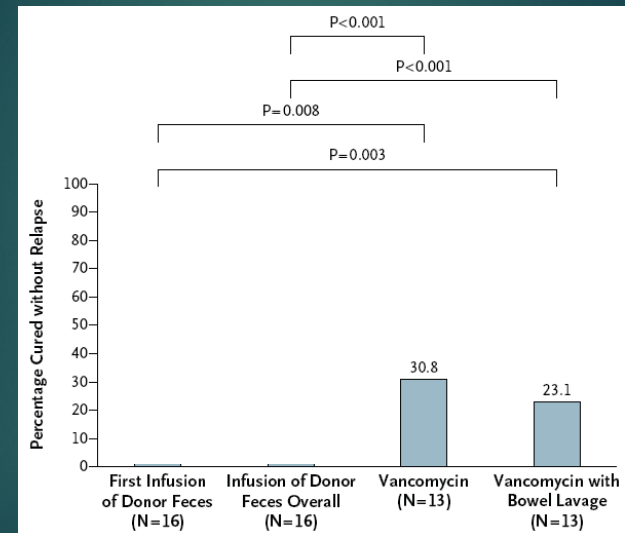
Severity	ANTIBIOTIC	ALTERNATIVES
First recurrence	Same as primary infection based on severity of disease	Fidaxomicin, 200 mg PO bid x 10 days Fecal transplant
>One recurrence	Vancomycin taper 125 mg PO qid x 10 days, then 125 mg PO bid x 7 days, then 125 mg PO qd x 7d, then 125 mg PO qod or q3d x 14-28 days, then stop	Vancomycin, 125 mg PO qid x 10 days, followed by rifaximin, 400 mg PO bid x 14 days Fidaxomicin, 200 mg PO bid x 10 days Fecal transplant



การประเมินผลของยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ ครั้งที่ 41 สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

Fecal Microbiota Transplantation

18



van Nood E., et al. N Engl J Med 2013;368:407-15



การประเมินผลของยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ ครั้งที่ 41 สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

Fecal Microbiota Transplantation

19

- ▶ Questionnaire addressing risk factors for potentially transmissible diseases.
- ▶ Donor feces screening for parasites (including *Blastocystis hominis* and *Dientamoeba fragilis*), *C. difficile*, and enteropathogenic bacteria.

van Nood E., et al. N Engl J Med 2013;368:407-15



การประเมินผลของยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ ครั้งที่ 41 สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

Fecal Microbiota Transplantation

20

- ▶ Blood screening for antibodies to HIV; HTLV 1 and 2; hepatitis A, B, and C; CMV; EBV; syphilis; *S. stercoralis*; and *E. histolytica*.
- ▶ Screening q 4 months + pre-donation questionnaire

van Nood E., et al. N Engl J Med 2013;368:407-15



การประเมินผลของยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ ครั้งที่ 41 สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

Fecal Microbiota Transplantation

21

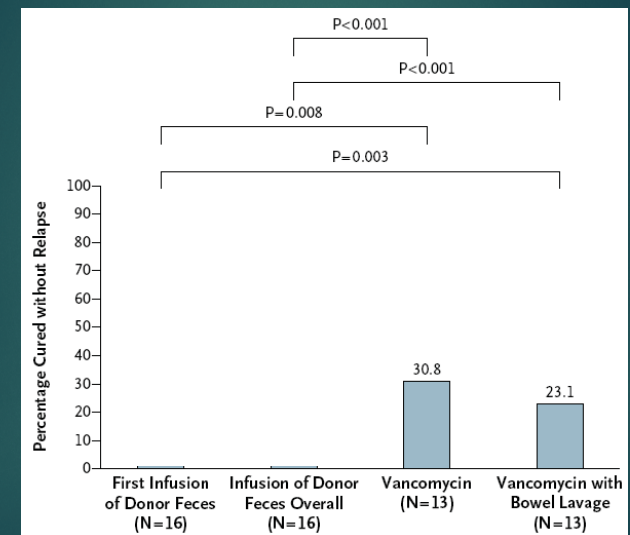
- ▶ Dilute feces in 500 ml NSS, stir, and keep only supernatant
- ▶ Infuse through a nasoduodenal tube 2-3 minutes/50 ml
- ▶ Remove ND tube 30 min after infusion; observe pt. 2 h

van Nood E., et al. N Engl J Med 2013;368:407-15

การประจุจุลินทรีย์จากธรรมชาติ ครั้งที่ 41 สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

Fecal Microbiota Transplantation

22



van Nood E., et al. N Engl J Med 2013;368:407-15

การประจุจุลินทรีย์จากธรรมชาติ ครั้งที่ 41 สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

Where to find such feces?

23

Google FMT provider

เว็บ ข่าวสาร ค้นรูป วิดีโอ แผนที่ เติบโตขึ้น เครื่องมือค้นหา

ผลการค้นหาประมาณ 303,000 รายการ (0.30 วินาที)

Where to get a Fecal Transplant The Power of Poop
thepowerofpoop.com/epatients/where-to-get-fecal-transplant/ ▼ แปลงหน้า
 As at April 2013 the US FDA has classified fecal microbiota transplant (FMT) as ... or are doctor who would like to be listed as a **FMT provider**, please email us.

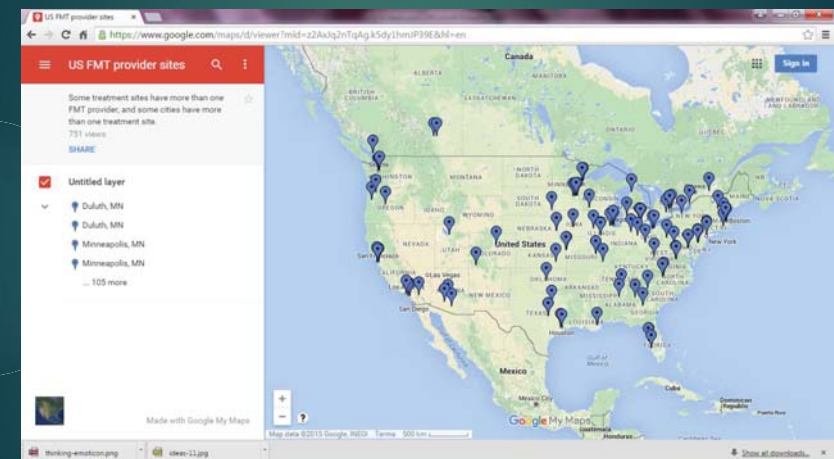
US FMT provider sites - Google
<https://www.google.com/maps/viewer?mid...hl=en> ▼ แปลงหน้า
 Some treatment sites have more than one **FMT provider**, and some cities have more than one treatment site.

Providers & Trials | The Fecal Transplant Foundation
thefecaltransplantfoundation.org/providers-trials/ ▼ แปลงหน้า
Providers. Below is a list of all known current **providers of FMT** in the U.S. and internationally. If you are a **provider** and would like to be added to this list, or you ...

การประจุจุลินทรีย์จากธรรมชาติ ครั้งที่ 41 สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

Where to find such feces?

24



การประจุจุลินทรีย์จากธรรมชาติ ครั้งที่ 41 สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

Instant fecal capsule, ideally disintegrate in colon?



คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright © 2015. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

pinu

THANK YOU

FOR YOUR ATTENTION

DIYLOL.COM