

Глобальные и региональные вопросы
антибиотикорезистентности грамположительных
бактерий.

Тактика антибактериальной терапии

Сергей Сидоренко

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Кафедра медицинской микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург

Ведущие грамположительные патогены

Традиционные

- Высоковирулентные с естественным уровнем устойчивости
 - Пневмония
 - *S. pneumoniae*
- Инфекции кожи и мягких тканей
 - *S. pyogenes*
 - *S. aureus*

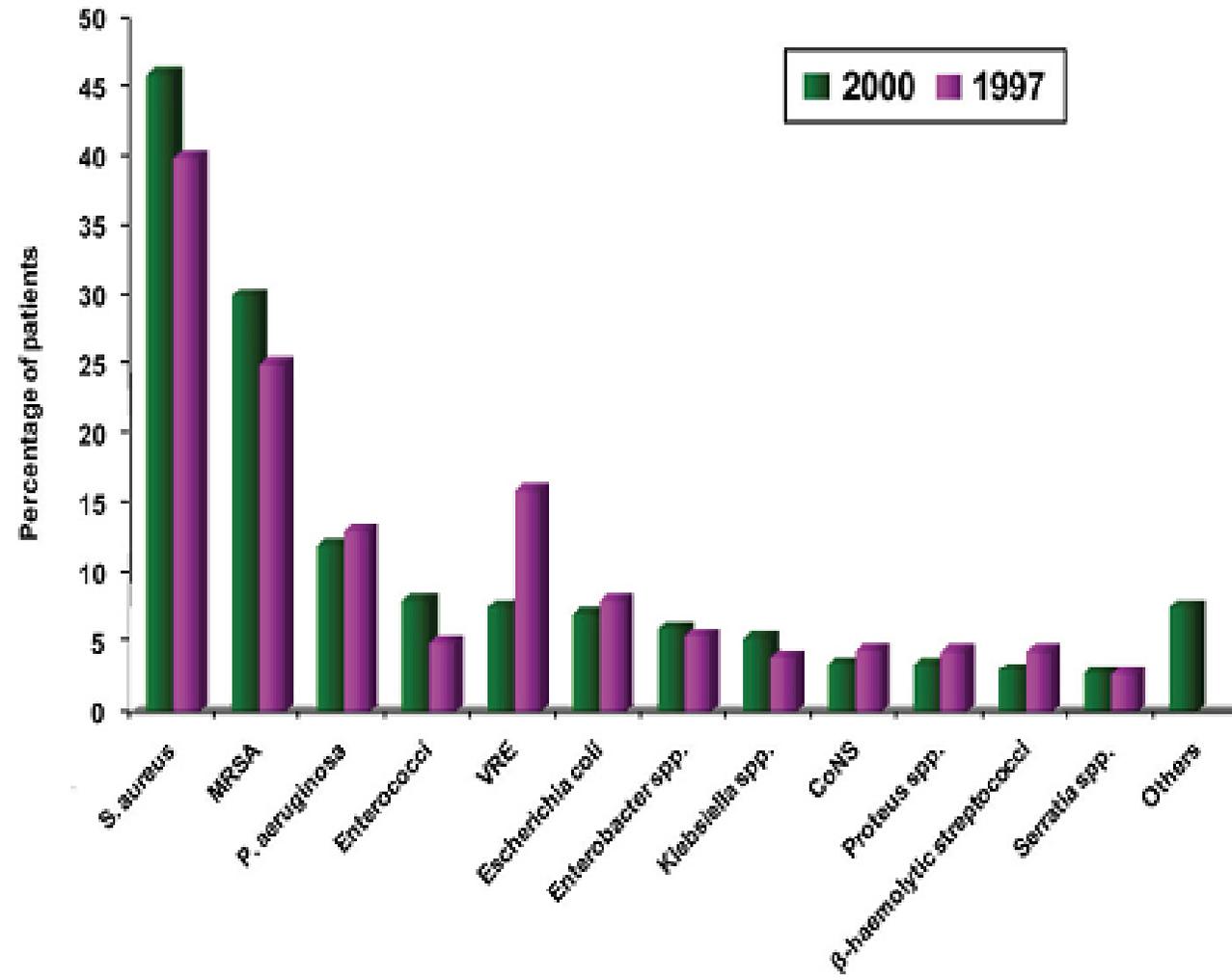
«Относительно новые»

- С вариабельной вирулентностью и высоким уровнем приобретенной устойчивости
 - Широкий круг инфекций различной локализации
 - MRSA
- Маловирулентные
 - Широкий круг инфекций различной локализации у пациентов экстремальных возрастных групп и иммунокомпрометированных
 - Энтерококки (в том числе VRE)
 - Коагулазонегативные стафилококки

Этиология ИКМТ

Нозологическая форма	Ведущие патогены
Абсцесс	<u><i>S. aureus</i></u> <i>S. pyogenes</i>
Фурункул и карбункул	<u><i>S. aureus</i></u>
Целлюлит	<u><i>S. aureus</i></u>
Целлюлит, связанный с повреждениями в воде	<i>Aeromonas. hydrophylia</i> <i>Vibrio vulnificus</i> <i>Streptococcus iniae</i>
Укусы человека	Оральная микробиота
Укусы животных	<i>Pasteurella multocida</i>
Инфекции области хирургического вмешательства	<u><i>Staphylococcus</i></u> spp. Gram-negative bacilli <i>Streptococcus</i> spp Anaerobes <i>Enterococcus</i> spp.
Некротизирующий фасциит	<u><i>S. aureus</i></u> <i>S. pyogenes</i> Полимикробный

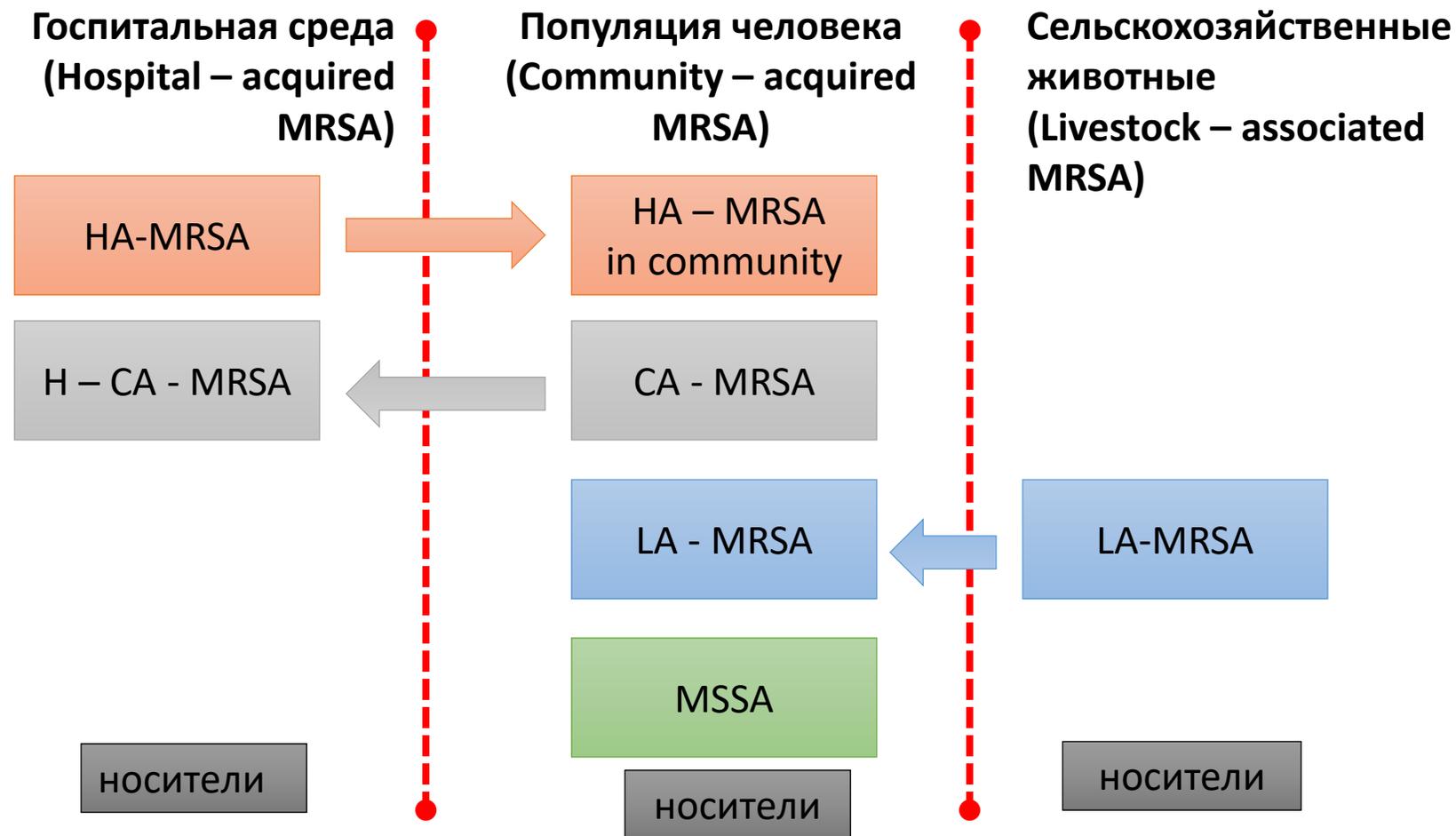
Роль MRSA в этиологии ИКМТ



Dryden MS, IJAA, 2009

Новые тенденции в распространении MRSA в России

Группы MRSA: современная классификация



HA-MRSA в России

99% всех циркулирующих в России MRSA

- **ST8** (t008, t024) – доминируют на территории всей России с 1990-х
 - возможное происхождение клон Lyon
- **ST239** – широко распространены на всей территории России
 - ST239 – spa t030/t037 (1980, Азия)
 - ST239_{Kras} (*tst+*) – Красноярск (фатальные пневмонии)
 - ST239 – spa t632 (Спб, Москва, Мурманск, возможное происхождение ближний восток)

Romanov, AV et al Molekulyarnaya Meditsina 2013, 55-64

Khokhlova OE et al PLOS One 2015

Gostev et al. Infect. Genetics. Evol. №9, 2017

HA-MRSA: Устойчивость к АБ

Antibiotic	SCCmec III.1 (ST239)	SCCmec IVсе (ST8)
Oxacillin	100	98
Ceftaroline	7	1
Ciprofloxacin	99.4	93
Moxifloxacin	69*	42
Gentamicin	94	84
Chloramphenicol	77	86
Tetracycline	90*	35
Erythromycin	80*	42
Clindamycin	50	41.3
iMLS	30*	0.4
cMLS	50	41.3
Rifampicin	75*	18
Mupirocin	17*	3
Daptomycin	2.5	3
Fusidic acid	5.5*	0.4
Co-trimoxazole	3.1	1.3
Vancomycin	0.6	0.8
% MIC = 2	22	35*
Tigecycline	0	0
Linezolid	0	0

- 500 изолятов
- 15 центров
- 10 городов РФ

Южно-Германский эпидемический клон (ST228 – t041 – SCC $_{mec}$ IA)

Ранее не описывался в России

- Госпитальный клон, циркулируют в Европе (Швейцария, Германия, Испания, Италия) с 2000-х
- Чрезвычайно быстро распространяются в госпитальной среде
- Обнаруживается у носителей (мед персонал, пациенты)
- В России выделены в центральных регионах (Москва, Санкт-Петербург, Мурманск) при инфекциях кровотока, пневмонии, остеомиелите
- Устойчивость к FQ, ERY/CLI, AMINO и часто к мупироцину, несут гены устойчивости к антисептикам
- Ассоциированная устойчивость к цефтаролину
 - Мутации в *mecA*

MRSA у животных

Livestock - associated MRSA (LA-MRSA)

1972 – первое сообщение о выделения MRSA от животного

- Вызывают инфекции у животных – маститы, инфекции кожных покровов
- CC398 – эпидемический клон – инфекции свиней, контаминация пищевых продуктов
- Дания, Нидерланды, Германия, Юго-Восточная Азия (высокий % LA-MRSA)
- Передаются человеку
- Источник новых генов резистентности

Meekman et al 2009 and van Duijkeren et al 2007

S.aureus у животных

Animal	%MSSA	%MRSA
Собаки	1-6	1,5
Кошки	10	0,5
Лошади	8	0-10
Птица	5	5
Свиньи	5-15	2-44
Крупный рогатый скот	0,3	0-30

Smith, TC et al 2011 V Bor Zoonotic Dis

Первые случаи инфекций LA-MRSA в России

- Единичные изоляты **ST97** выделены при остеомиелитах в Санкт-Петербурге и Кургане, а также при носительстве
 - Низкие МПК к ОХА
 - Чувствительность к не b-lactam
- Единичные изоляты **ST398**
 - Выделены в Санкт-Петербурге, Москве при остеомиелите, ИКМТ, носителей
 - Устойчивость к FQ, AMINO, TET, ERY/CLI

Gostev et al Int J Antimicrob Agent 2015 (ISAAR 2015 P1-SP16)

Gostev et al. Infect. Genetics. Evol. №9, 2017

CA-MRSA в России

Не описано циркуляции важнейших международных клонов CA-MRSA :

- (ST8 - USA300, ST80, ST772);

До 2007 в России не описывались MRSA (PVL+)

- 2007 - Первое сообщение о CA-MRSA, ST30-SCCmec IVc (PVL+); устойчивость только к бета-лактамам; ИКМТ (Владивосток) [Baranovich T. et al Eurosurveillance, March 2007]
- 2007 – 2009 Владивосток [Baranovich T. et al CMI, 2009]:
 - ST8-t826-SCCmec IVc (PVL-)
 - ST30-t019-SCCmec IVc (PVL+)

Красноярск – 4 летальных случая ВБП (2007-2008), связанных с ST8

- Описан уникальный ST8_{Kras} вариант (геномная инверсия) [Wan T-W et al PloS one October 14, 2016]
Гиперэкспрессия факторов вирулентности

Исследование назального носительства MRSA у здоровых людей

- работники (42 ± 20 лет) сети продуктовых магазинов в Москве
- Отсутствие госпитализации в течение года

Количество обследованных	2053
Количество (%) носителей S.aureus	426 (21%)
Количество (%) носителей MSSA	413 (20,1%)
Количество (%) носителей MRSA	13 (0,6%)
% MRSA среди S. aureus	3,1%

Клоны у носителей

- ST22 – t223 – SCCmec IVa (Gaza/Middle East carrier clone)
 - *tst* – положительные (ген обуславливает развитие токсического шока)
 - 2 изолята имели энтеротоксин В (*seb*)
 - Чувствительность к не бета-лактамам
 - BORSA фенотип (низкая МПК к ОХА)
- ST2704 (CC5)
 - PVL – позитивный (!!!)

Механизмы устойчивости к бета-лактамам

Известные

- Синтез бета-лактамазы (*blaZ*)
 - Пенициллин R
- Изменение мишени действия АБ – приобретение альтернативного дополнительного *pbp2a* (*mecA*)
 - Низкая аффинность к β – лактамам (кроме цефтаролина и цефтабипрола)
- Мутации в транспептидазном домене *pbp2a* (*mecA*)
 - Цефтаролин, цефтабипрол – R

Новые

- Мутации и изменение экспрессии *pbp4* (Hamilton SM et al, AAC, 2017)
 - Устойчивость к β – лактамам и цефтаролину
- Повышение концентрации внутриклеточных мессенджеров c-di-AMP (Corrigan RM, et al Nat Rev Microbiol 2013)
 - Устойчивость к β – лактамам и цефтаролину

Резюме: MRSA

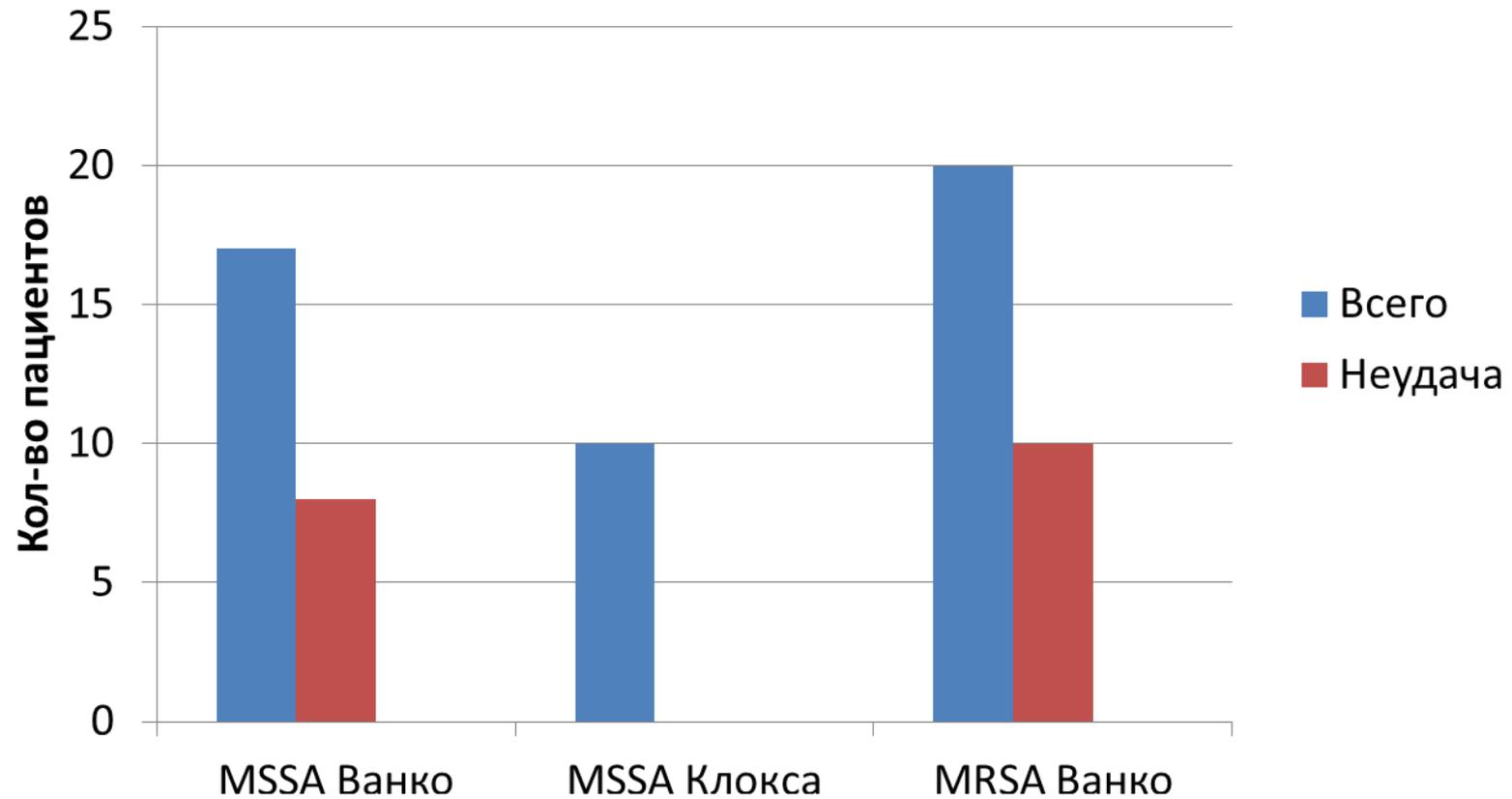
- Эпидемиология MRSA изменяется
 - ST228
 - ST8Kras, ST239Kras
 - ST239 – t632
 - LA-MRSA (ST398, ST97)
 - Носительский клон ST22-t223-IVa (Gaza strain)

Традиционное лечение MRSA инфекций

На фоне высокой частоты ассоциированной устойчивости к антибиотикам других групп

- Гликопептиды: ванкомицин, тейкопланин
 - Ванкомицин.
 - Продуцент *Streptomyces orientalis* выделен из образца почвы с острова Борнео в 1952 г.
 - Разрешен к медицинскому применению в 1958 г. как препарат для лечения *Sau*, продуцирующих бета-лактамазы
 - Первоначально был потеснен метициллином
 - С начала 80-х потребление начало быстро возрастать

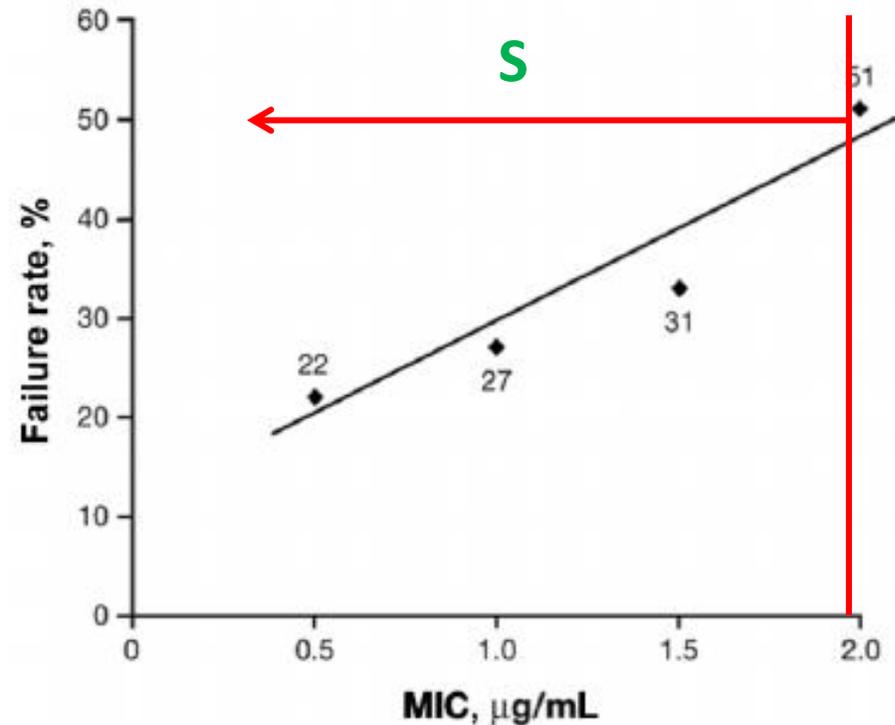
При стафилококковых инфекциях ванкомицин субоптимальный препарат



Ванкомицин – неоднозначность критериев чувствительности

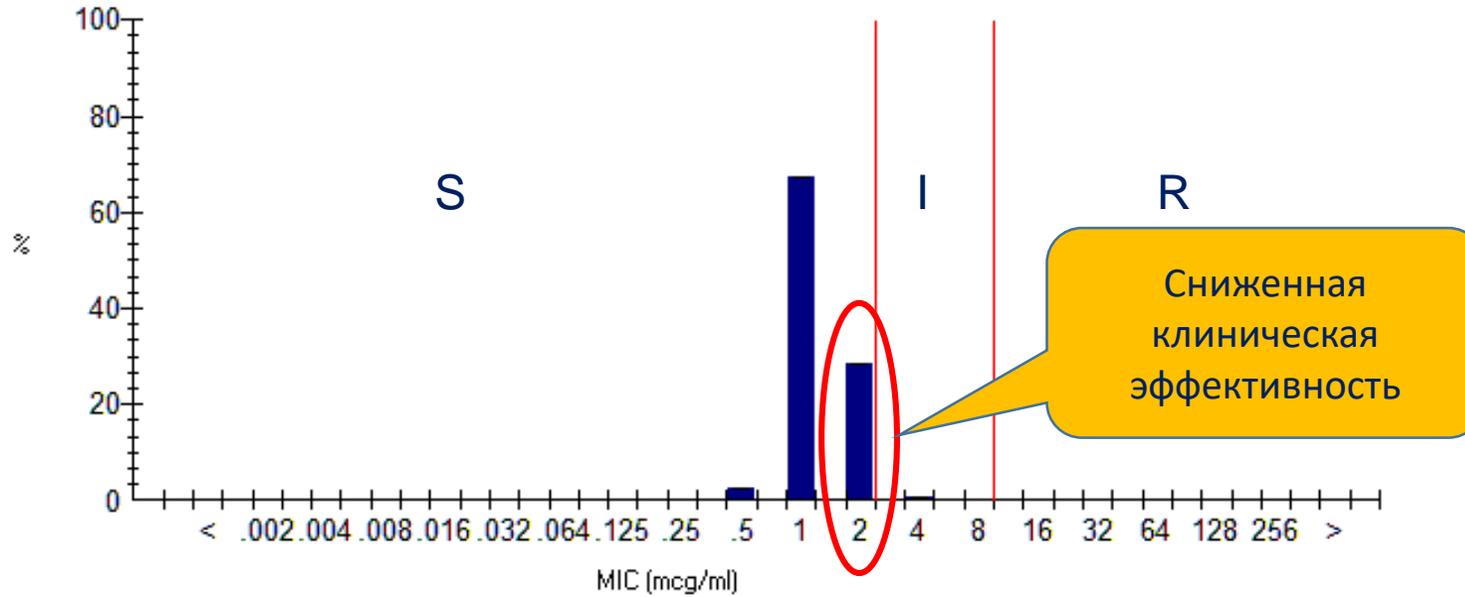
Критерии чувствительности

- CLSI, 2006
 - чувствительные ≤ 2 мкг/мл
 - промежуточные 4-8 мкг/мл
 - Устойчивые ≥ 16 мкг/мл
- EUCAST
 - чувствительные ≤ 2 мкг/мл
 - устойчивые > 2 мкг/мл



Чувствительность MRSA (n=316) к ванкомицину

Vancomycin



Санкт-Петербург

Москва

Ярославль

Пермь

Челябинск

Курган

Красноярск

Снижение чувствительности к ванкомицину

- VRSA – Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*
 - МПК $\geq 16 \mu\text{g/mL}$
- VISA – Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*
 - МПК 4–8 $\mu\text{g/mL}$
- hVISA – hetero- Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*
 - Гетерогенная популяция, содержащая VISA штаммы с частотой 10^{-5} – 10^{-6}

hVISA не выявляются в рутинных тестах



Vancomycin MIC, 0.5 µg/mL
Zone diameter, 17 mm

Vancomycin MIC, 2 µg/mL
Zone diameter, 17 mm

Vancomycin MIC, 8 µg/mL
Zone diameter, 17 mm

Альтернативы ванкомицину

Оксазолидиноны

Даптомицин

Тигециклин

Цефтаролин

Новые гликопептиды

Лечение MRSA - инфекций

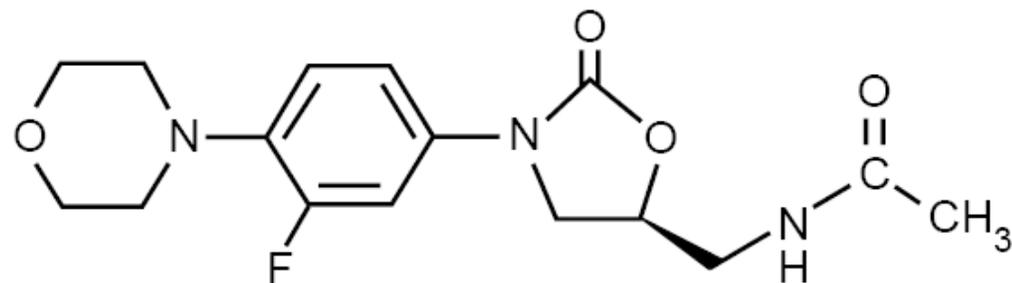
Антибиотики	ИК	ИКМТ	ИАИ	Нозоком. пневм	Внебол. пневм.	Дети
Ванкомицин (только при МПК=<1)	+	+	+	+	-	Р
Линезолид	-	+	-	+	+	Р
Тедизолид	-	+	-	-	-	-
Даптомицин	+	+	-	-	-	-
Тигециклин	-	+	+	-	-	-
Цефтаролин	-	+	-	-	+	-
Далбаванцин	-	+	-	-	-	-
Телаванцин	-	+	-	+	+	-

Частота применения антибиотиков в ЕС при cSSTI вызванных MRSA

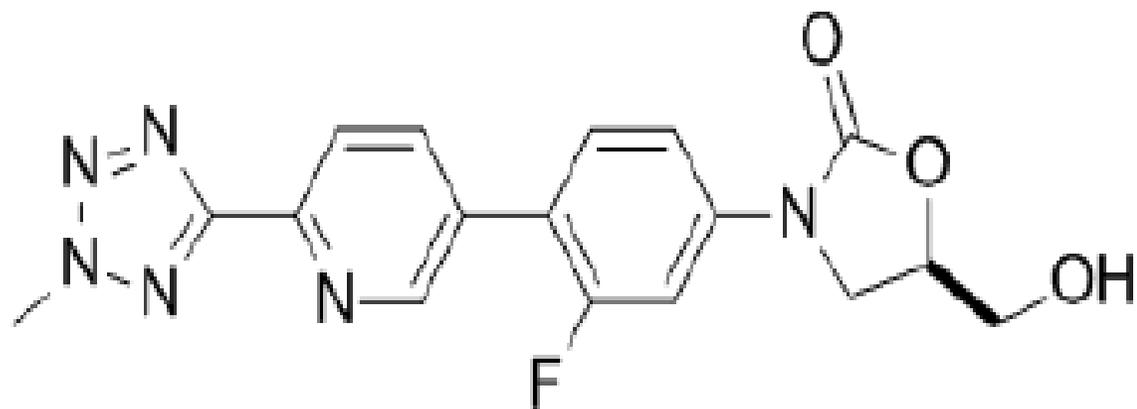
Vancomycin	737 (50.2)
Linezolid	222 (15.1)
Clindamycin	159 (10.8)
Teicoplanin	153 (10.4)
Fluoroquinolones ^d	106 (7.2)
Daptomycin	87 (5.9)
Rifampicin	62 (4.2)
Tigecycline	48 (3.3)
SXT	45 (3.1)
Other ^e	44 (3.0)

Оксазолидиноны

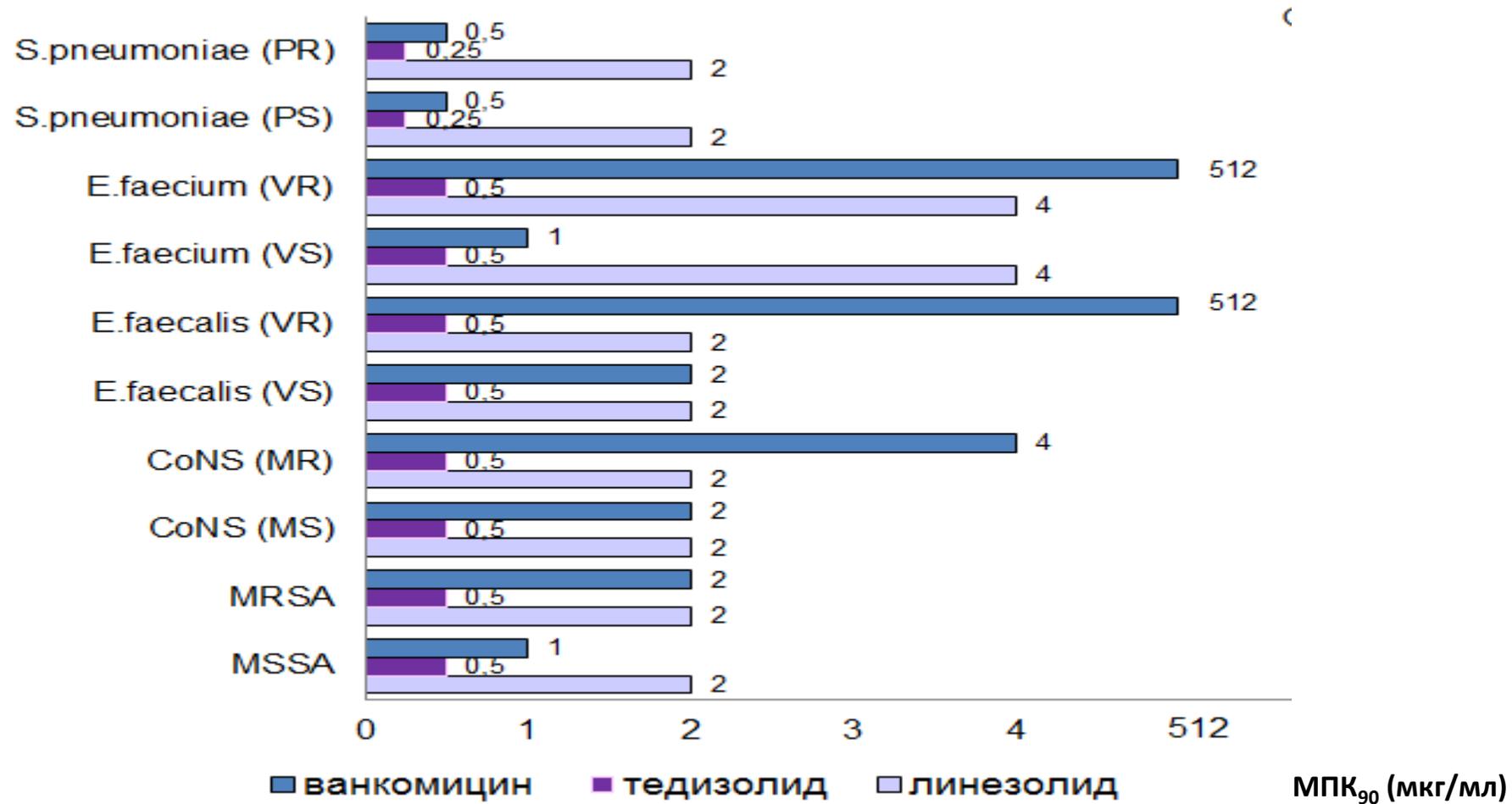
Линезолид



Тедизолид

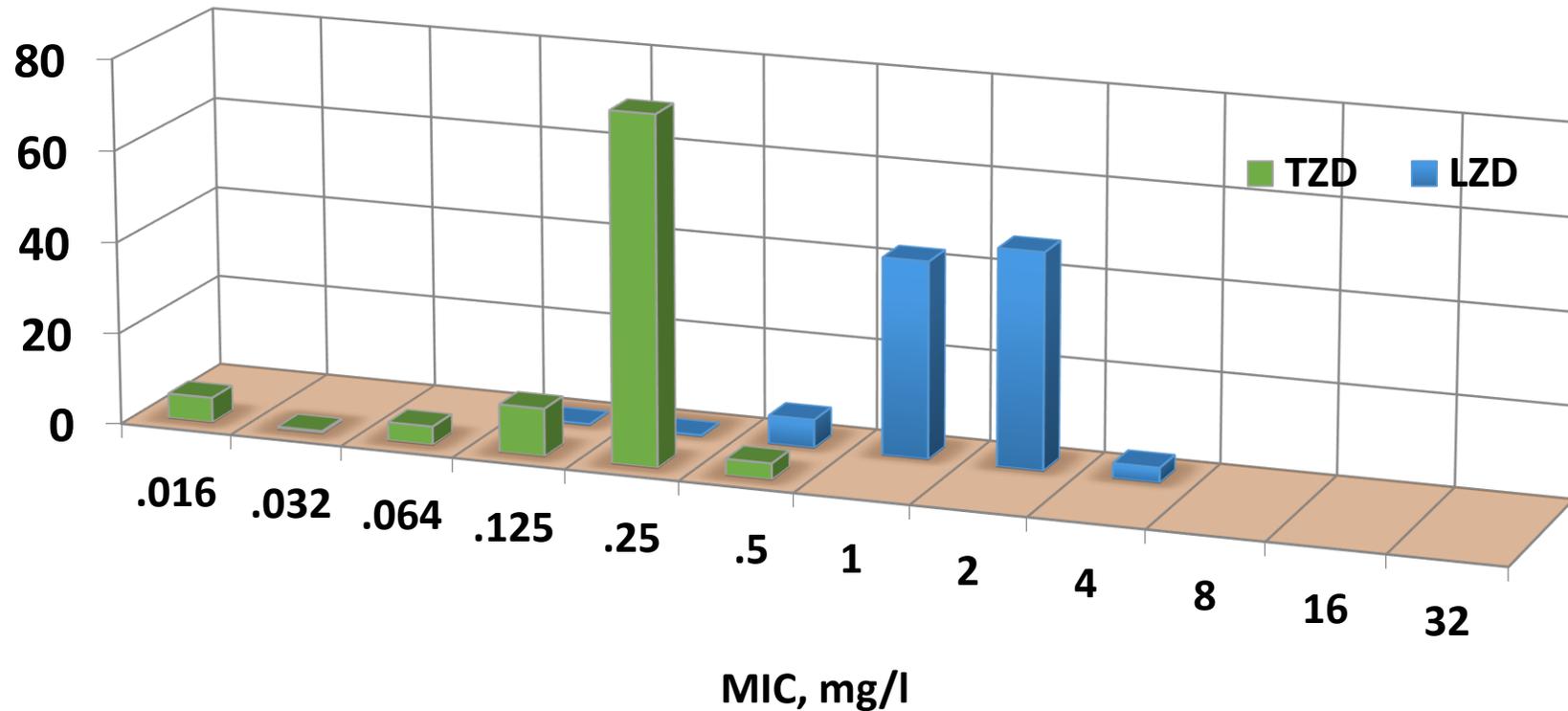


Сравнительная активность оксазолидинонов *in vitro*

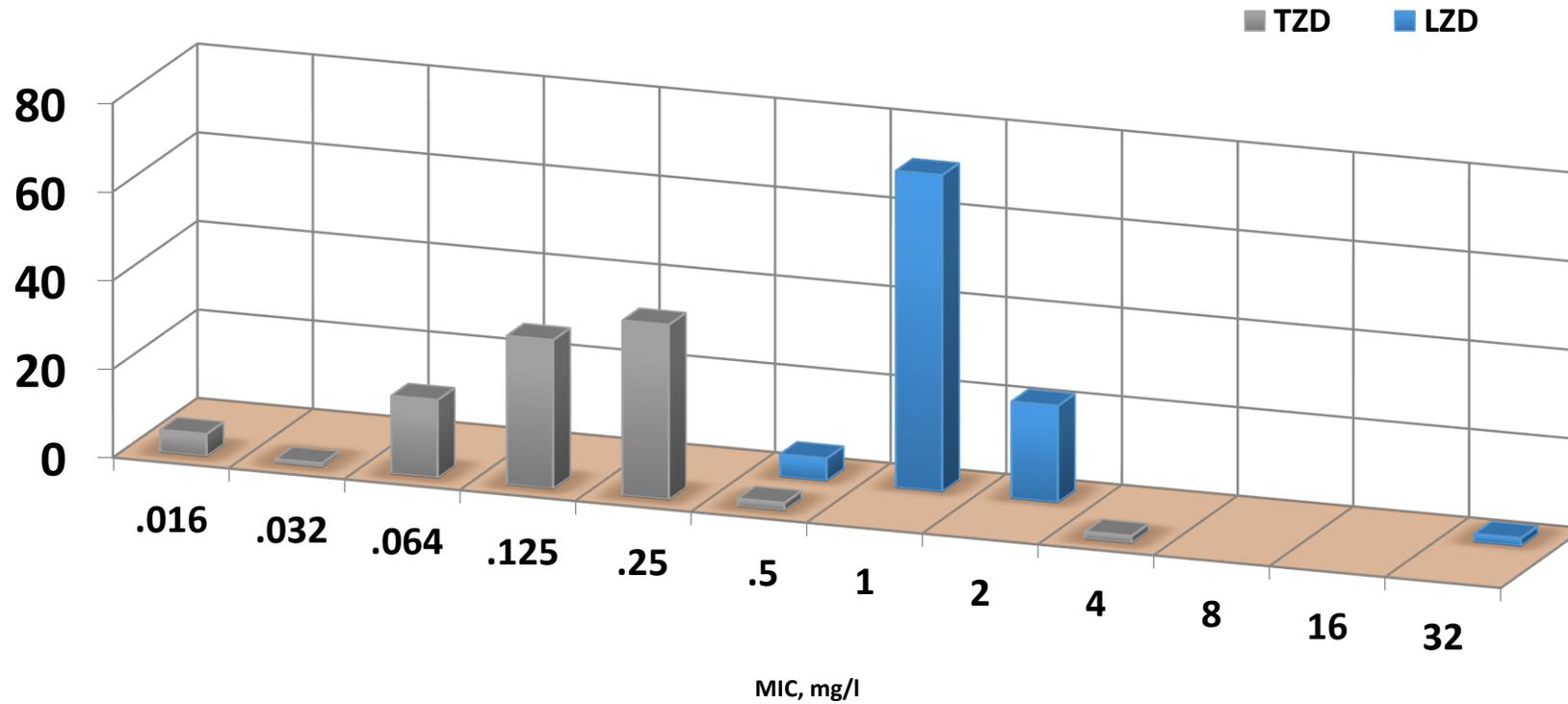


CoNS – коагулазонегативные стафилококки; PS/PR – чувствительные/резистентные к пенициллину; VR/VS – резистентные/чувствительные к ванкомицину; MR/MS – резистентные/чувствительные к метициллину, МПК – минимальная подавляющая концентрация

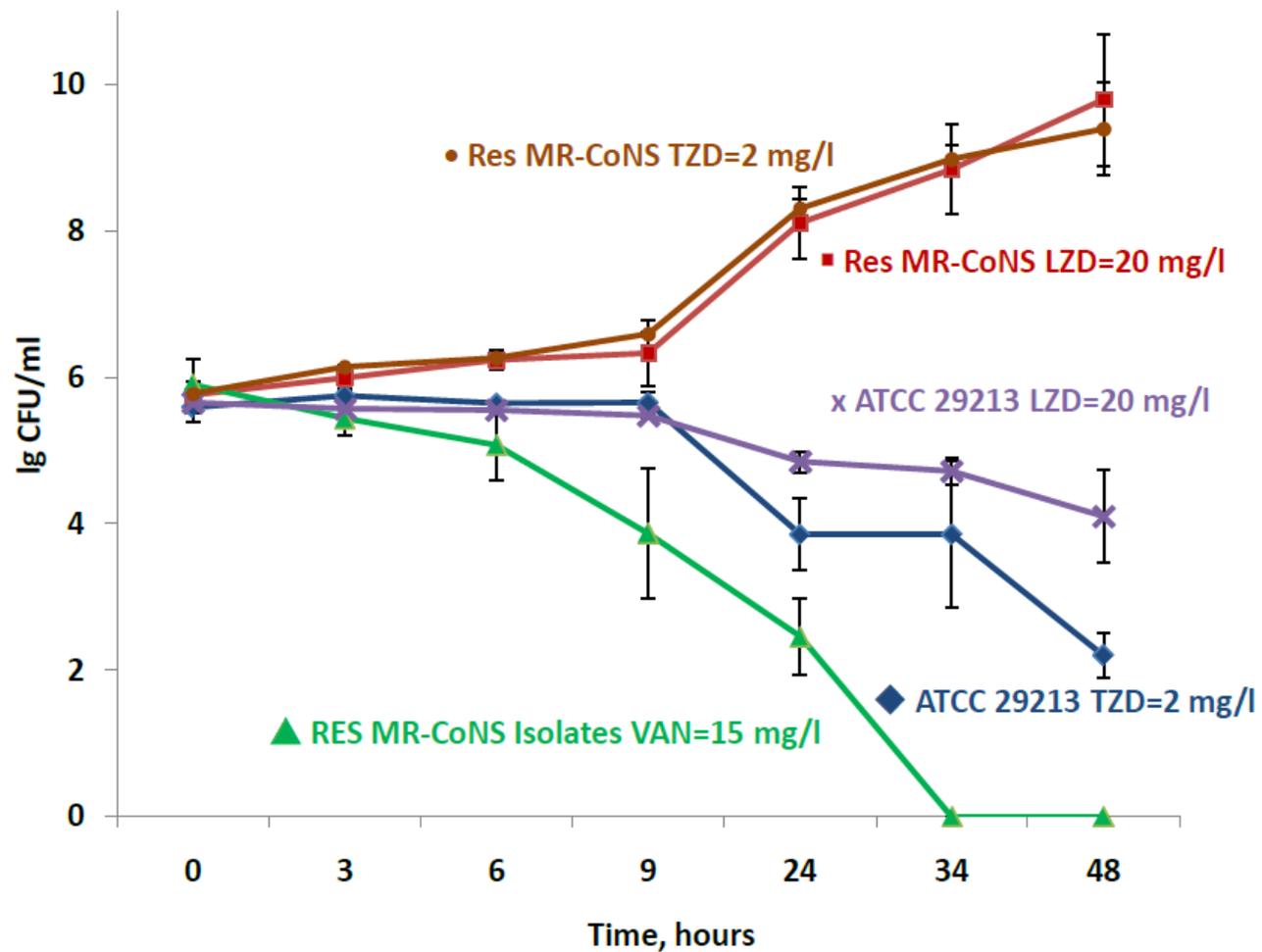
Активность оксазолидинонов в отношении MRSA из России (n=202)



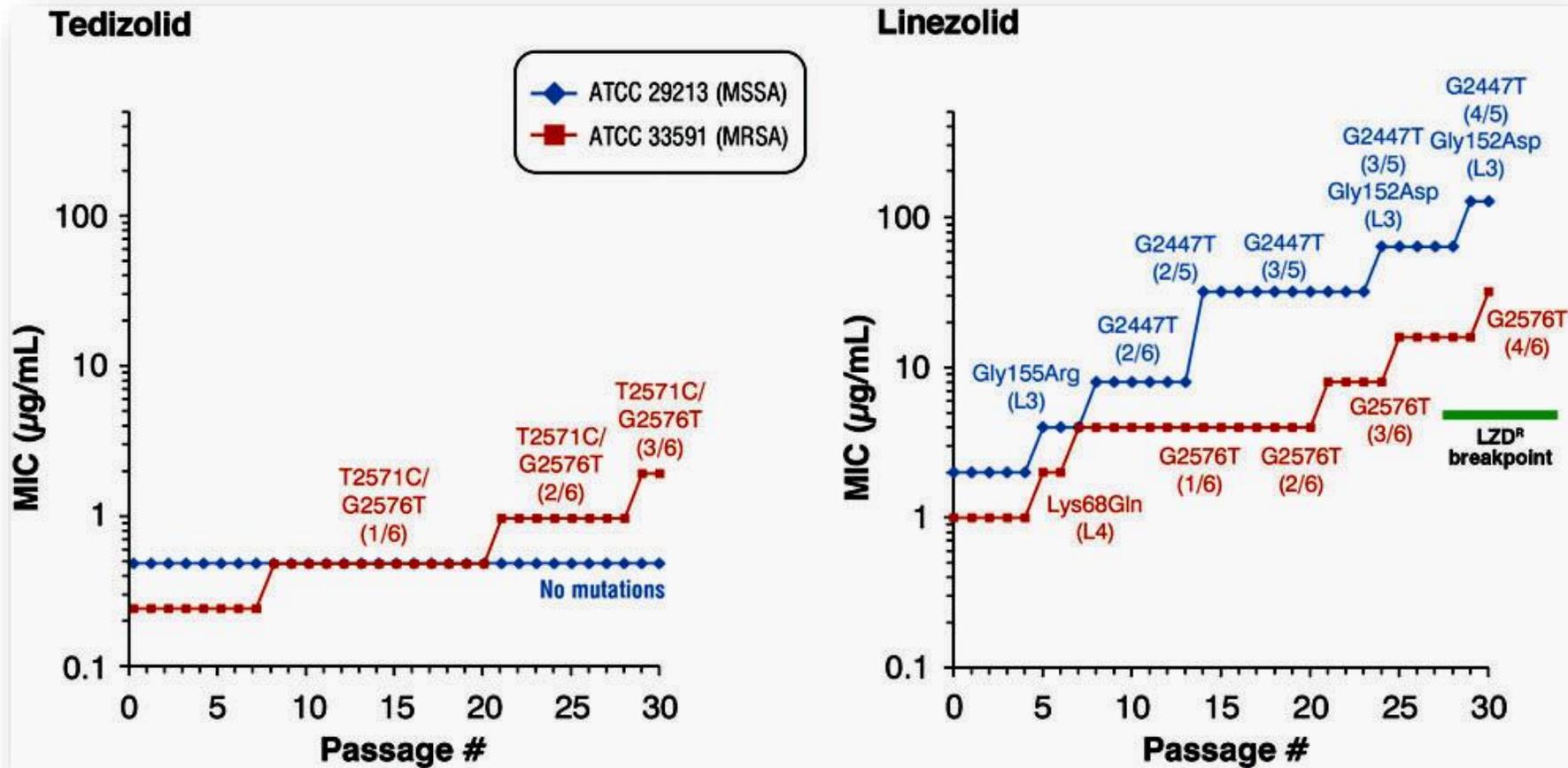
Активность оксазолидинонов в отношении MRConS из России (n=202)



Бактерицидная активность



Селекция резистентности in vitro: линезолид VS тедизолид

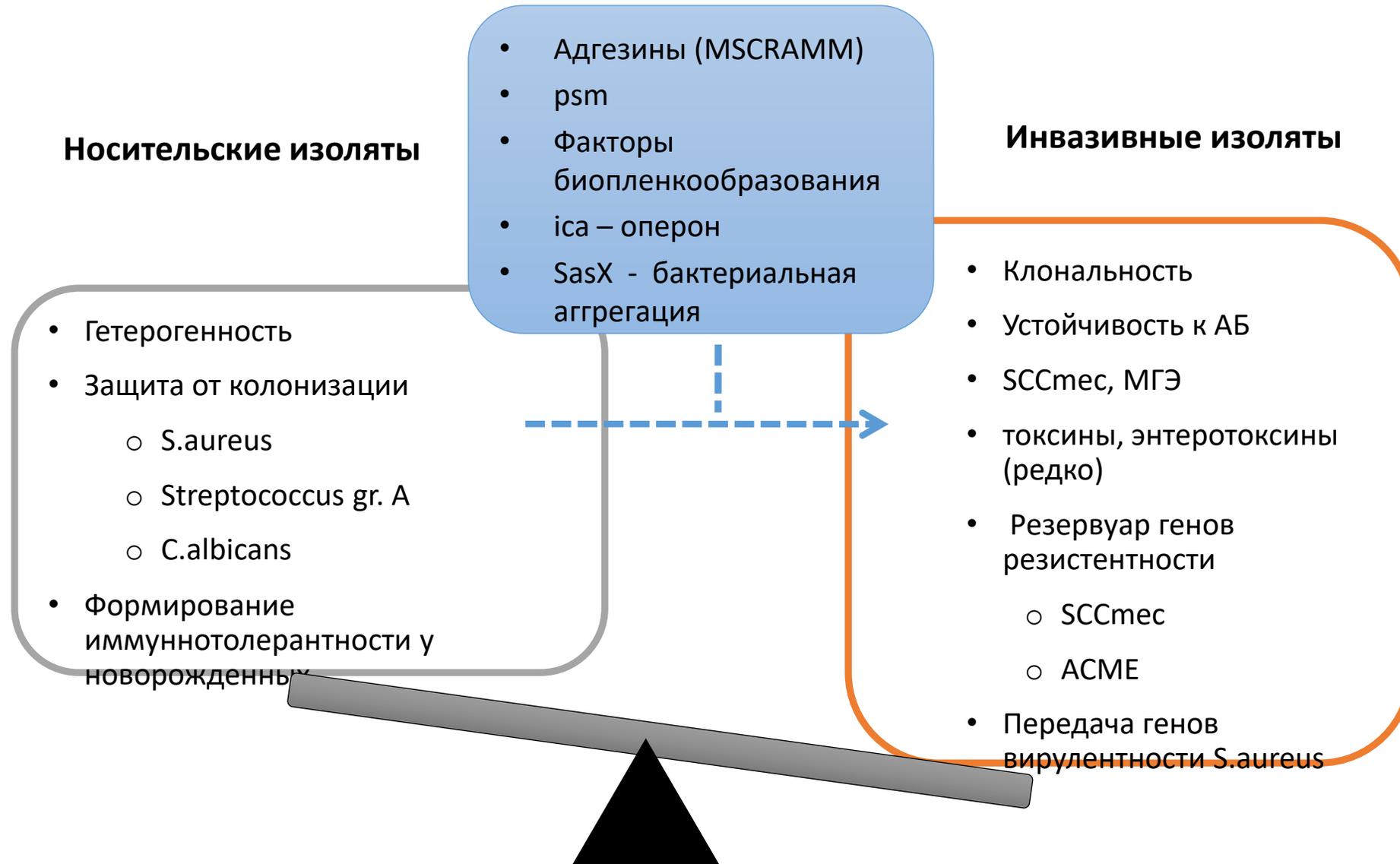


Клиническое значение коагулазоотрицательных стафилококков (CNS)

S.epidermidis, S.haemolyticus, S.capitis, S.hominis, S.lugdunensis, S.saprophyticus

- Инфекции у людей с иммунодефицитом
- Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (США: 250.000 случаев/год):
 - Смертность 1-25%
 - Затраты 25000\$ / случай
- Эндокардит при протезировании клапана 15 - 40% случаев
- Группа риска – неонатальный период:
 - CNS: 31% от всех инфекций
 - CNS: 73% неонатальных бактериемий
- Формирование биопленок
- Метициллинрезистентный фенотип

S.epidermidis: комменсал или патоген ?



linezolid - Resistant Staphylococcus epidermidis (LRSE) - новая угроза?

Наиболее распространенный фенотип среди гр+ бактерий, устойчивых к линезолиду

- 5 -20% (США, Греция, Германия), MLST – ST2, ST22, ST23, ST186
- Характер вспышек
- Механизмы устойчивости: *cfr* (+) и/или мутации в 23S рРНК, *rpl*
- Высокий риск летальности при бактериемиях

Высокий риск формирования LRSE при:

- Длительном пребывании в стационаре (39±3,2сутки)
- Предшествующей терапии линезолидом
- Длительном парентеральном введении линезолида (16±6 суток)

Linezolid vs Tedizolid: перекрестная устойчивость

	LNZ	TDZ
Мутации в 23S	R	R
<i>cfr</i> (плазмида)	R	S 
<i>cfr</i> (хромосома)	R	R
Мутации (<i>rpl</i>)	R	?
Эффлюкс (<i>optrA</i>)	R	R
комбинация механизмов	R	R

LRSE (linezolid - Resistant Staphylococcus epidermidis) в России

2014 – 2015 Москва, **два** изолята, центр **A**, ОРИТ, кровь

- *S.epidermidis* клон **ST23 (mecA+)**, **линезолид - R**

2016 - 2017, Москва, **18** изолятов, центры **A, B, D**, ОРИТ, кровь

- *S.epidermidis*, клон **ST22 (mecA+)**, **линезолид - R**

2017, Москва, **6** изолятов из центра **E** (ОРИТ)

- *S.epidermidis* (**mecA**), **линезолид - R**

Staphylococcus haemoliticus

<u>Антибиотик</u>	<u>МПК, мкг/мл</u>
Оксациллин	128
Цефокситин	512
Эритромицин	16
Клиндамицин	64
Ципрофлоксацин	64
Моксифлоксацин	4
Тетрациклин	2
Тигециклин	0.25
Гентамицин	128
Мупирацин	2
Фузидин	0.06
Рифампицин	>4
Ванкомицин	1
Линезолид	>32
Тедизолид	0.25

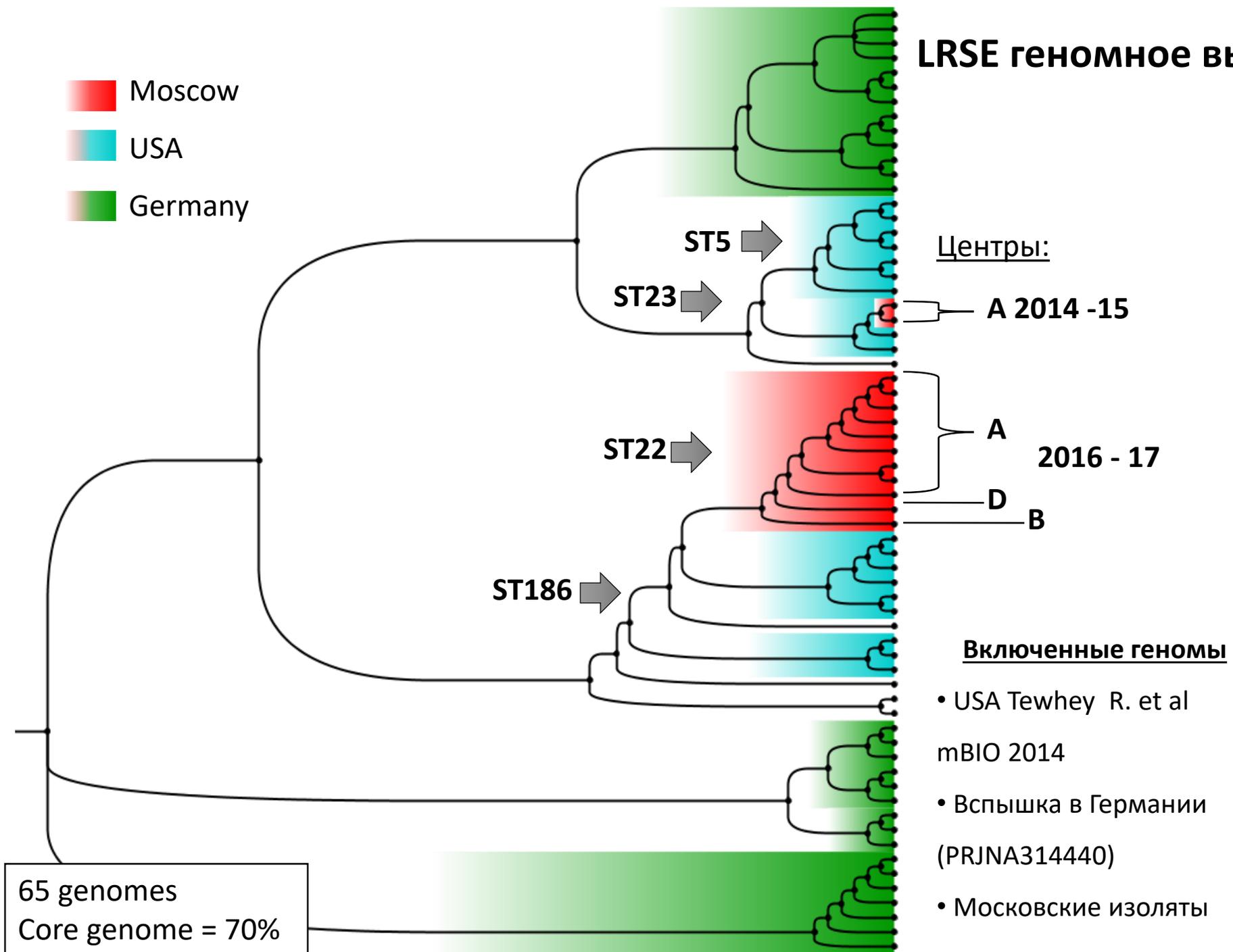
- Выделен из плевральной жидкости
- *cfr* +

Мутации в рибосомальных белках – основной механизм устойчивости у
Московских изолятов

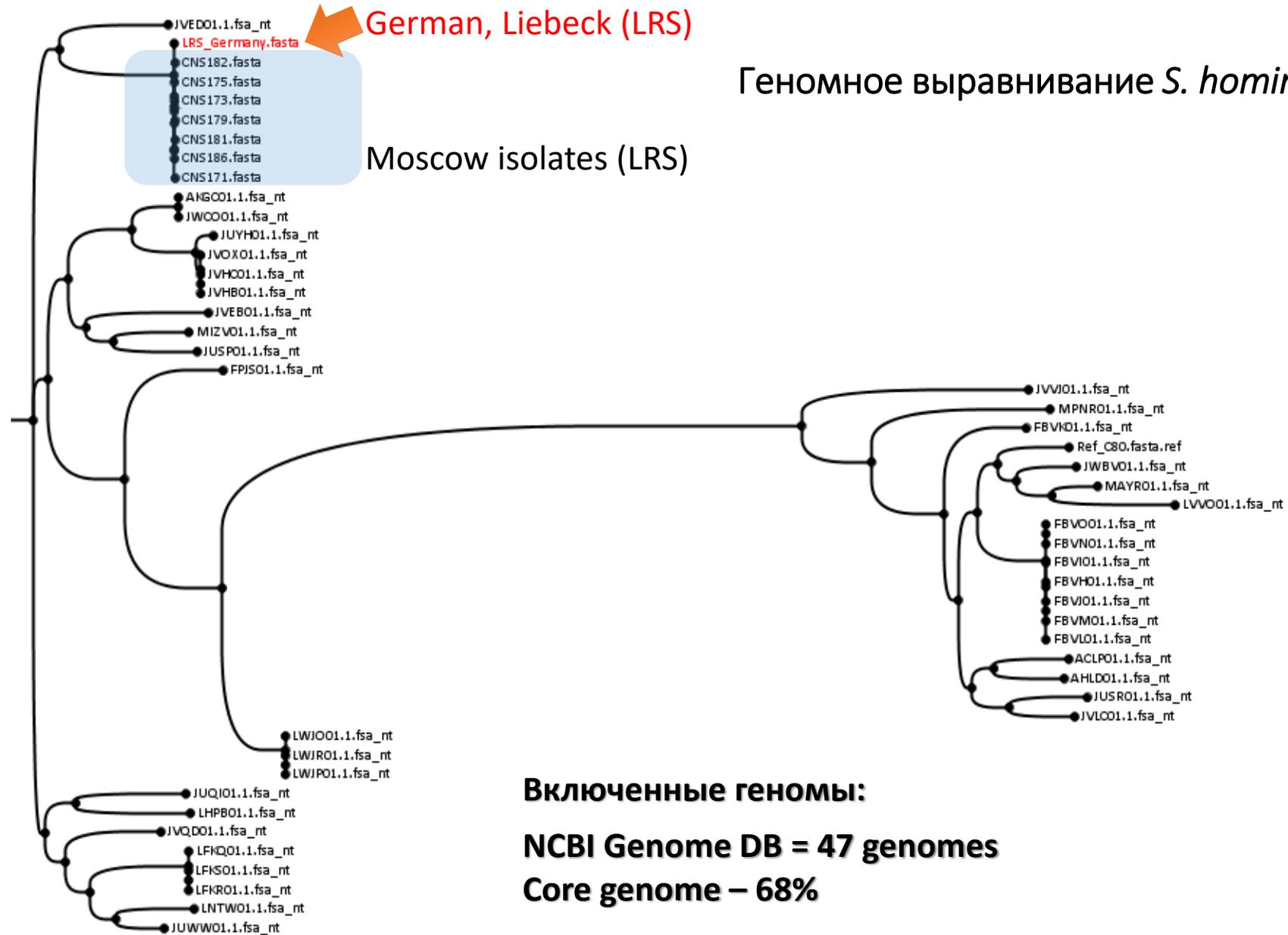
BioProject PRJNA384130			V PTC		Рибосомальные белки				
Species (n=)	MLST	Центры	МПК, LNZ	МПК, TDZ	23S rRNA	rpl2	rpl3	rpl4	<i>cfr</i>
LRSE (2) 2014 -15	ST23	A	>32	2	G2576T	I22T, V112T	L101V	N158S	-
LRSE (14) 2016 - 17	ST22	A,B,D,E	>32	16-32	T2504A, A2534T	I22T, V112T	L101V, G152D, D159Y	N158S	-
S.hominis (7), 2016	ST2	A,C,D	>32	4-8	G2576T	V95I	M156T, V154L	-	-
S.haemolyt icus, 2017	ST1	A	>32	0,5	-	-	-	-	+

LRSE геномное выравнивание

- Moscow
- USA
- Germany



Геномное выравнивание *S. hominis*



Фармакокинетика: период полувыведения тедизолида допускает режим дозирования *1 раз в сутки*

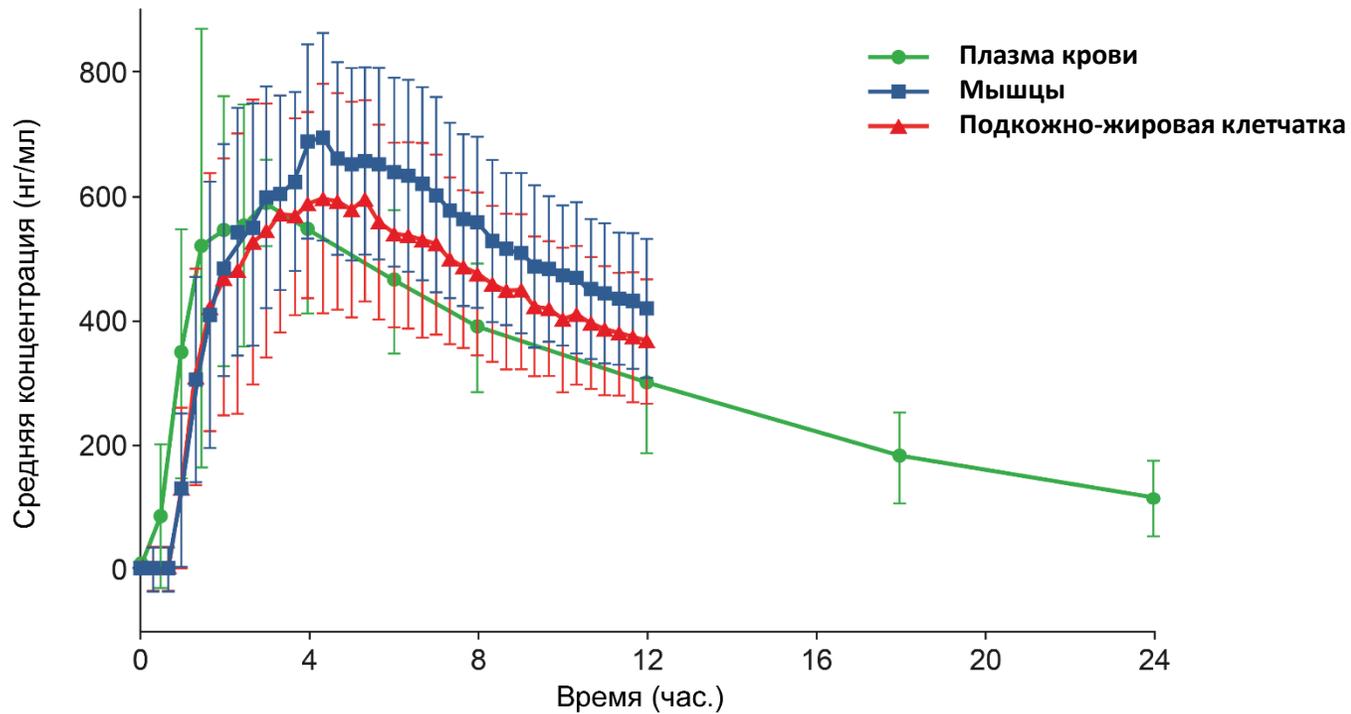
- **Минимальная кумуляция препарата** при многократном применении и **предсказуемый фармакокинетический профиль** с 1го дня
- **Высокая биодоступность** пероральной лекарственной формы (**91,5%**), что позволяет проводить ступенчатую терапию (в/в→п/о) без корректировки дозы
- Период полувыведения тедизолида составляет ~ 12 часов

ФК параметры тедизолида (в/в 200мг 1 раз в день)	1 день	7 день
C_{\max} , мкг/мл, среднее (СО)	2,3 (0,6)	3,0 (0,7)
T_{\max} , ч, медиана (диапазон)	1,1 (0,9–1,5)	1,2 (0,9–1,5)
ПФК ₀₋₂₄ , мкг•ч/мл, среднее (СО)	22,3 (4,2)	29,2 (6,2)
Линейное отношение (ПФК ₀₋₂₄ день 7/ПФК ₀₋₂₄ день 1), среднее (СО)	1,08	
CL, л/ч, среднее (СО)	6,4 (1,2)	5,9 (1,4)
V_{ss} , л, среднее (СО)	77,6 (15,9)	80,1 (21)

ПФК = площадь под кривой «концентрация – время»; CL = общий клиренс; C_{\max} = максимальная (пиковая) концентрация лекарственного вещества в плазме крови ; СО = стандартное отклонение; T_{\max} = время достижения максимальной (пиковой) концентрации лекарственного вещества в плазме крови после его введения; V_{ss} = кажущийся объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения

Тедизолид характеризуется одинаковым распределением в мышечной ткани и подкожно-жировой клетчатке

Микродиализ



Соотношения медиан fПФКО-12 в ткани/fПФКО-12 в плазме крови составили **1,1 (0,2)** для подкожно-жировой клетчатки и **1,2 (0,2)** для мышечной ткани, соответственно

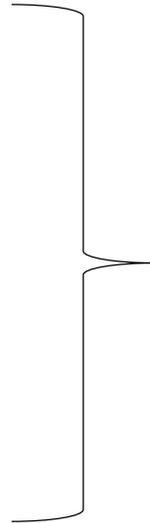
Доклинические исследования

- Более высокая**, по сравнению с линезолидом, **активность** в отношении **MRSA** (штаммы дикого типа и мутантные)
- Сохраняет **активность** в отношении **штаммов** с геном ***cfr+***
- Линейная фармакокинетика, минимальная кумуляция и высокая биодоступность** при пероральном введении обеспечивают сопоставимую концентрацию и действие между внутривенной и пероральной формами
- Период полувыведения позволяет принимать препарат **один раз в сутки**
- Высокая концентрация** в подкожно-жировой клетчатке и мышечной ткани
- Не требует коррекции дозы** при использовании у особых групп пациентов
- Не выявлено *in vivo* клинически значимое подавление** системы **моноаминоксидазы**

Клинические данные

Острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур

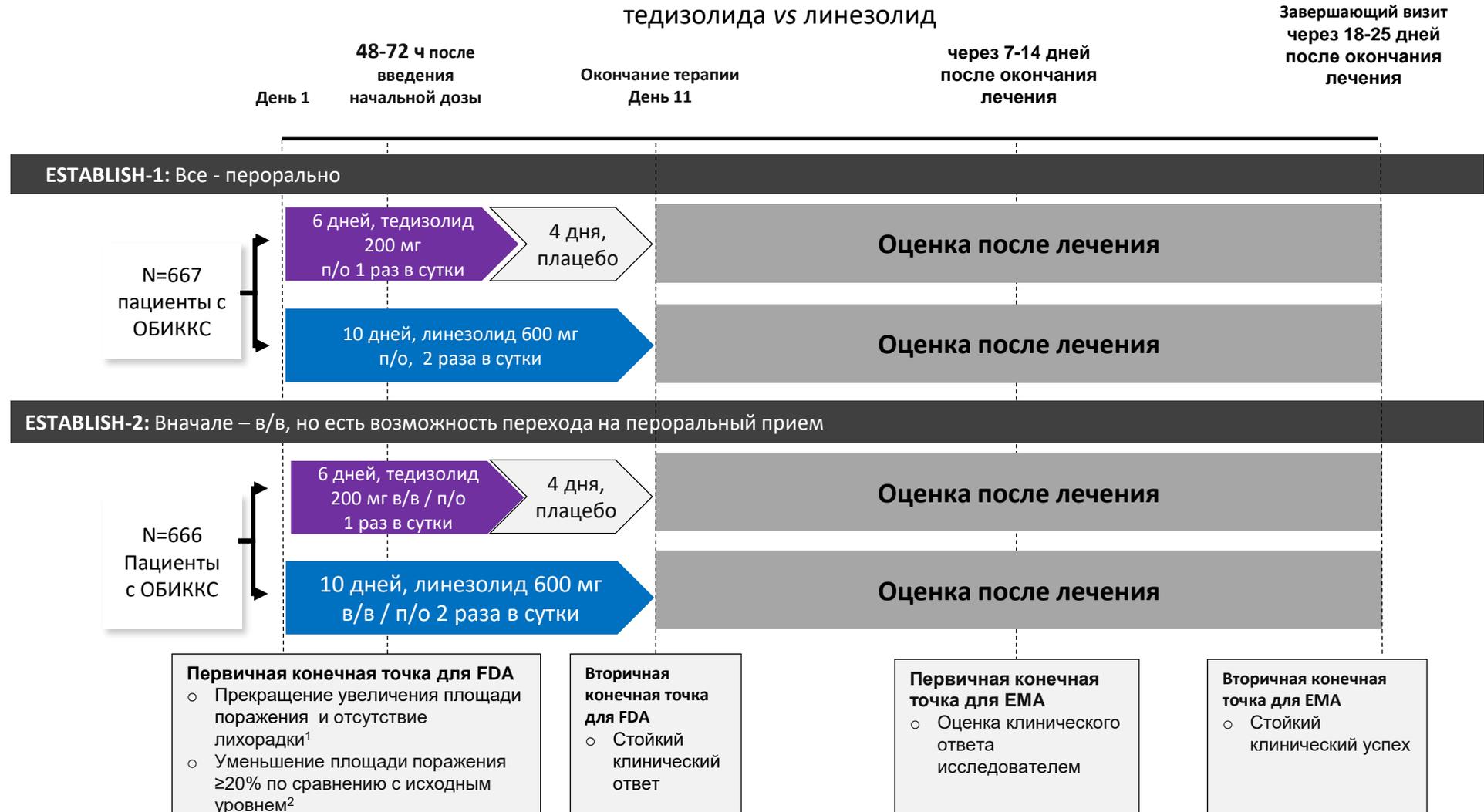
- **Целлюлит**
- **Рожа**
- **Раневая инфекция**
- **Обширный кожный абсцесс**



Площадь поражения должна составлять не менее 75 см²

Исследования 3 фазы ESTABLISH-1 и -2: дизайн и конечные точки эффективности

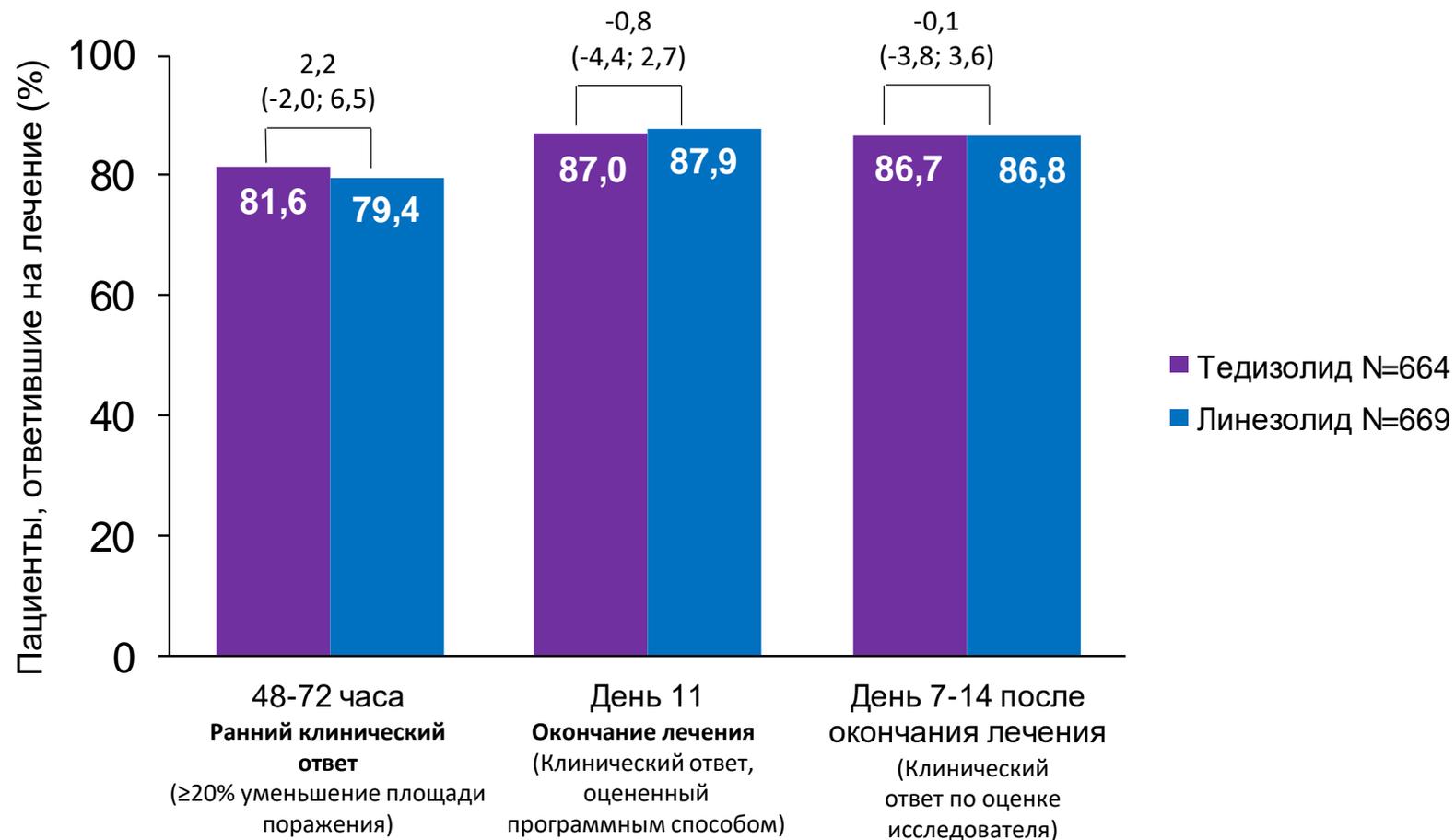
Двойное слепое многоцентровое исследование с дизайном не меньшей эффективности
тедизолида vs линезолид



ОБИККС – острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур

EMA – Европейское агентство лекарственных средств

6-дневный курс терапии тедизолидом продемонстрировал сопоставимый профиль эффективности по сравнению с 10-дневным курсом терапии линезолидом

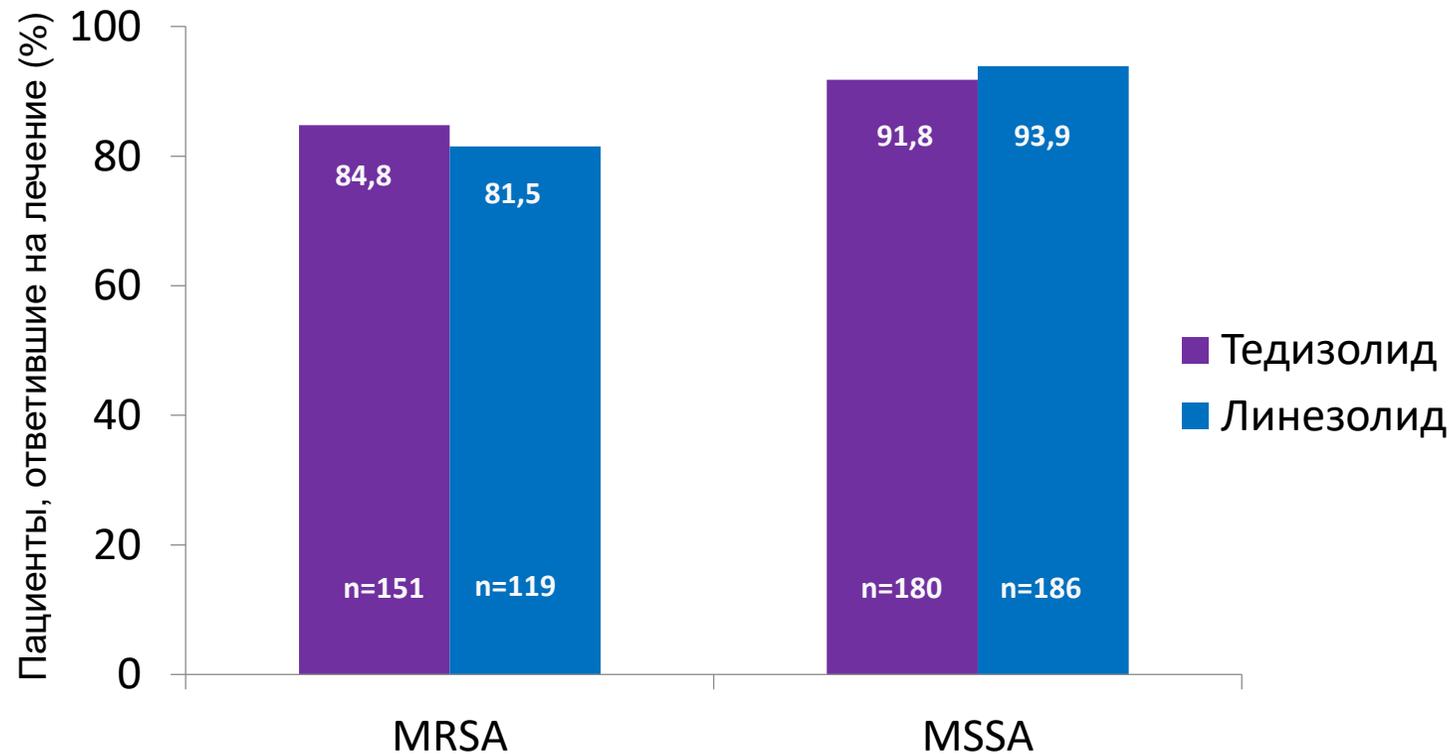


Показатель эффективности тедизолида был не ниже линезолида во всех временных точках исследования

На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2: объединенная ИТТ-популяция; точечная оценка и 95% ДИ

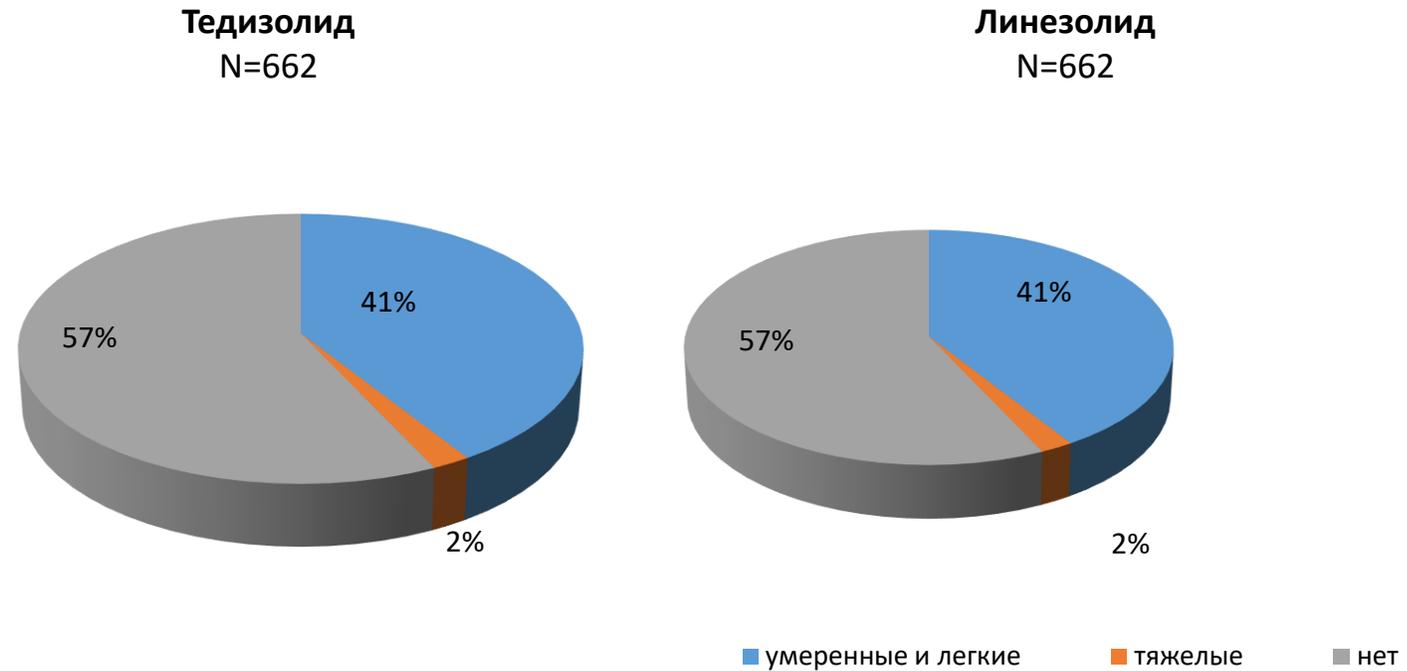
Доля пациентов, ответивших на лечение, была одинаково высокой в группах тедизолида и линезолида, независимо от типа возбудителя

Оценка в период после окончания лечения



На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2: объединенная mITT: микробиологическая популяция в соответствии с исходно назначенным лечением

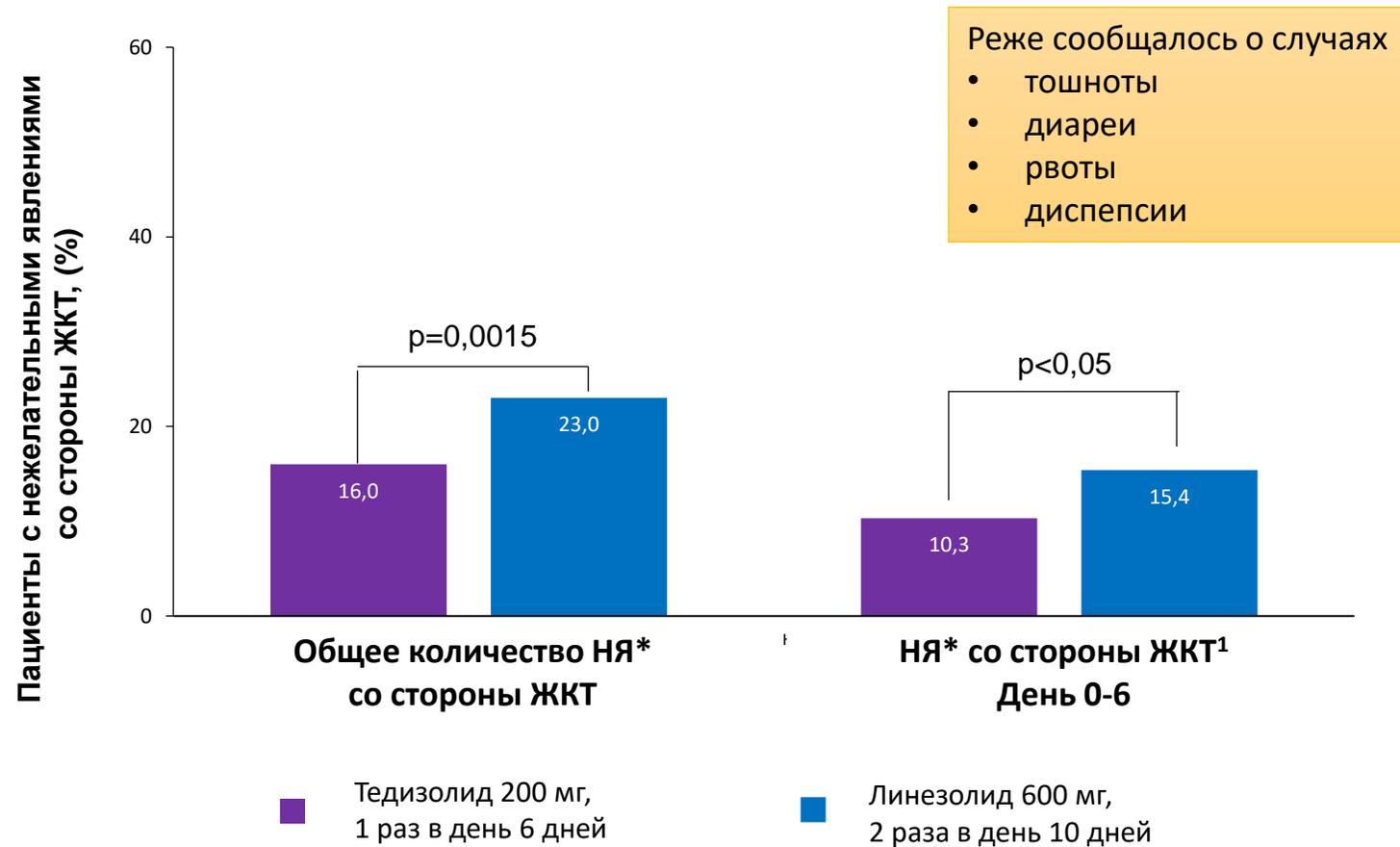
Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренно выраженными



Распределение по тяжести нежелательных явлений в группах тедизолида и линезолида было сопоставимым

На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2; n=количество пациентов в популяции для оценки безопасности

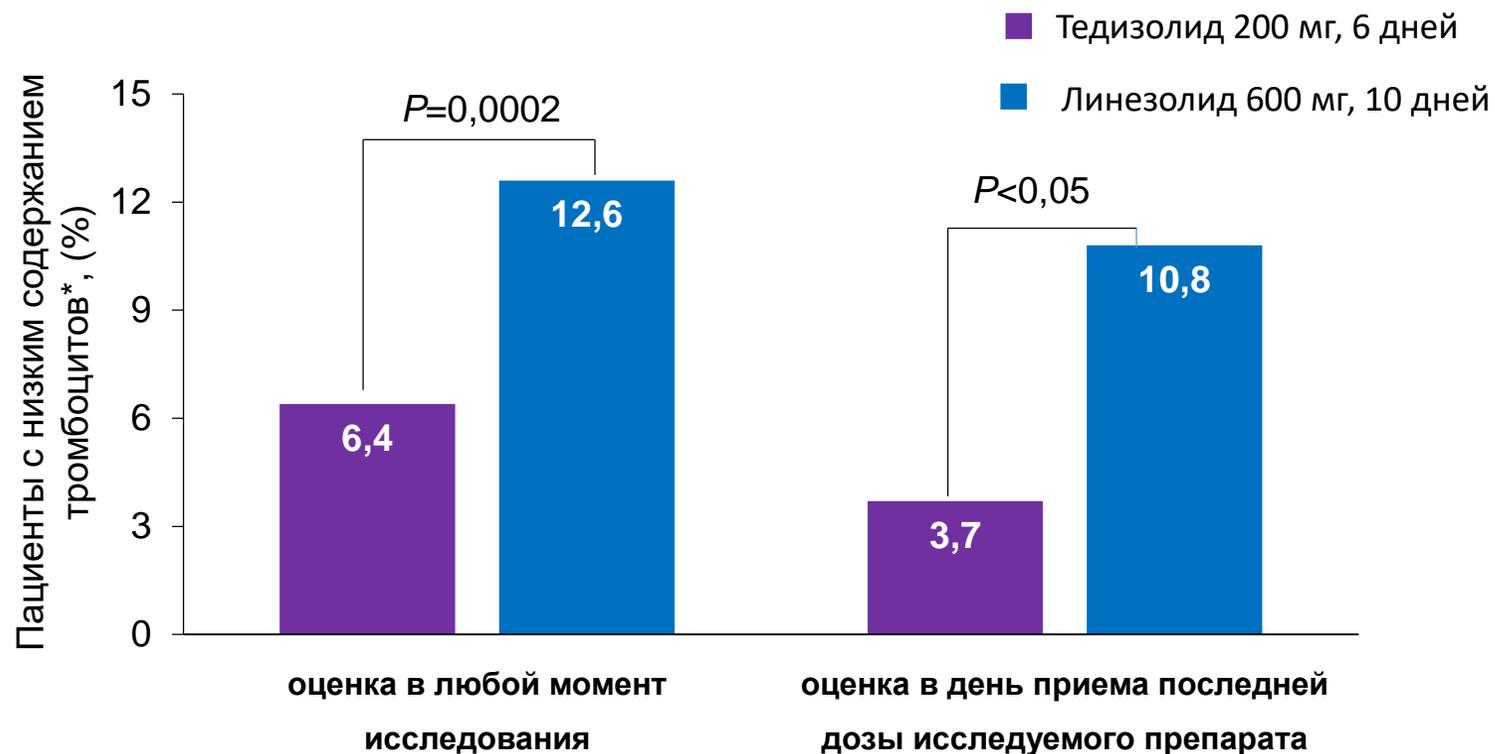
Тедизолид лучше переносился со стороны ЖКТ, по сравнению с линезолидом



*нежелательные явления, возникшие во время лечения; ЖКТ- желудочно-кишечный тракт
На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2 в популяции для оценки безопасности

1- тошнота, рвота, диарея

Терапия тедизолидом характеризовалась статистически значимо более низкой частотой развития тромбоцитопении



*-ниже нижней границы нормы

На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2 в популяции для оценки безопасности

Заключение

- MRSA сохраняет роль ведущего патогена при ИКМТ
- Ванкомицин остается наиболее распространенным антибиотиком для лечения осложненных ИКМТ
- Субоптимальная эффективность и тенденция к формированию резистентности требует применения альтернативных препаратов
- Ко всем альтернативным препаратам возможно формирование резистентности, что требует качественной микробиологической диагностики
- Оксазолидиноны наиболее изученная группа альтернативных антибиотиков
- Новый представитель группы оксазолидинонов - тедизолид обладает рядом преимуществ по уровню микробиологической активности и переносимости