



PREVISÃO PARA 2024: UM GUIA PARA COMBATER A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Novos antimicrobianos: o que você precisa saber

Quando novos antimicrobianos chegam ao mercado, a equipe do laboratório de microbiologia precisa saber quando esses medicamentos serão usados e quando pode ser esperado que ocorra resistência ao medicamento. Vários novos antimicrobianos chegaram ao mercado recentemente e este documento ajudará os laboratórios a resolver essas questões importantes.

Para algumas infecções por MDRO, como infecções por CRE-NDM, existem poucas opções de tratamento. Especialmente para essas infecções, é importante obter uma prévia de quais terapias estão em fase de desenvolvimento. Este documento destaca como alguns medicamentos antigos são usados de novas maneiras. Com uma frequência crescente, Enterobacterales produtoras de ESBL (anteriormente Enterobacteriaceae) são a causa de infecções do trato urinário (ITU) na comunidade. Essas infecções podem precisar de tratamento com medicamentos que raramente foram usados para tratamento ambulatorial de ITU (por exemplo, ertapeném).

A Beckman Coulter está empenhada em estabelecer parcerias com profissionais de saúde para combater a resistência antimicrobiana. Juntos, podemos lidar melhor com essa crescente crise global de saúde.

Com isso em mente, atualizamos nossa previsão anterior de perfis de resistência antimicrobiana e as opções de terapia combinada para promover novas considerações para o tratamento de infecções em desenvolvimento. Esperamos que este guia apoie seus esforços ao explorar novos agentes para combater organismos resistentes a múltiplos medicamentos.



Novos antimicrobianos: o que você precisa saber



Infecções bacterianas difíceis de tratar	Antimicrobianos aprovados recentemente ou recomendações recentes*	Antimicrobianos promissores nas fases finais de desenvolvimento	O que mais você precisa saber?
INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO CAUSADAS POR:			
Enterobacterales produtoras de ESBL[†]	Esses medicamentos não são novos, mas foram raramente usados para o tratamento de ITU: ITU não complicada: > Fosfomicina oral (apenas <i>E. coli</i>) ITU complicada: > Ertapeném > Imipeném > Meropeném	> Tebipeném > Sulopeném > Cefepima-enmetazobactam	Com uma frequência crescente, as ITUs causadas por Enterobacterales produtoras de ESBL são observadas em pacientes ambulatoriais sem exposições anteriores nos ambientes de assistência médica. A inclusão de medicamentos que são ativos contra bactérias produtoras de ESBL em um painel de AST para ITU será importante. Novos medicamentos como ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam, meropeném-vaborbactam e imipeném-relebactam podem ser ativos para essas infecções, mas esses medicamentos podem ser reservados para infecções graves com opções de tratamento limitadas.
INFEÇÕES GRAVES CAUSADAS POR:			
MRSA	> Eravaciclina > Omadaciclina > Lefamulina	> Ceftobiprol > Contezolida > Gepotidacina	Consulte a tabela de Perfis resistentes para obter mais informações.
VRE	> Eravaciclina > Omadaciclina	> Contezolida	O CLSI revisou os limites de suscetibilidade da daptomicina em 2019 para considerar o tratamento com altas doses de daptomicina de infecções por VR- <i>E. faecium</i> . <i>E. faecium</i> são as espécies de VRE mais comuns.
CRE-KPC (a carbapenemase de classe A mais comum)	> Ceftazidima-avibactam > Meropeném-vaborbactam > Imipeném-relebactam > Plazomicina	> Cefepima-taniborbactam > Aztreonam-avibactam	N/A
Carbapenemase semelhante a CRE-OXA 48 (a carbapenemase de classe C mais comum)	> Ceftazidima-avibactam > Imipeném-relebactam > Plazomicina > Cefiderocol	> Cefepima-taniborbactam > Aztreonam-avibactam	N/A
CRE-NDM (a carbapenemase de classe D mais comum)	> Plazomicina [‡] > Cefiderocol	> Cefepima-taniborbactam > Aztreonam-avibactam	[‡] Com uma frequência crescente, os isolados de CRE-NDM também carregam uma 16S rRNA metilase que confere resistência a todos os aminoglicosídeos, incluindo a plazomicina.
CR-<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> Ceftolozana-tazobactam > Cefiderocol	> Cefepima-taniborbactam	A maioria das CR- <i>P. aeruginosa</i> não produz uma carbapenemase, mas com uma frequência crescente as CR- <i>P. aeruginosa</i> produtoras de VIM são a causa de surtos em unidades de assistência médica. A VIM é uma carbapenemase de classe D e, como a NDM, não é inibida pela maioria dos inibidores da β-lactamase.
CR-<i>Acinetobacter</i> spp.	> Cefiderocol > Sulbactam-durlobactam		A minociclina pode ser ativa.

*Consulte as diretrizes de tratamento para obter o uso recomendado de antimicrobianos por tipo de infecção.

[†]O termo Enterobacterales é usado em vez de Enterobacteriaceae porque esse novo nome foi adotado tanto pelo CLSI (documentos de 2020) quanto pelo EUCAST.

Antimicrobiano	Organismos-alvo	Resistência	Outros comentários
Cefepima-taniborbactam	<ul style="list-style-type: none"> › Enterobacterales › <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	A resistência pode ocorrer através de vários mecanismos, incluindo expressão de IMP, algumas alterações em PBP3 e alterações de permeabilidade (porina).	N/A
Cefiderocol	<ul style="list-style-type: none"> › Enterobacterales › <i>Pseudomonas aeruginosa</i> › <i>Acinetobacter</i> spp. 	Isolados com carbapenemases NDM e PER ESβLs podem ser resistentes, mas a enzima sozinha não é suficiente para obter a resistência. Outros fatores provavelmente contribuem para a CIM elevada do cefiderocol.	O PER ESβL é relativamente incomum. É encontrado em <i>P. aeruginosa</i> e <i>Acinetobacter</i> spp.
Ceftazidima-avibactam[§]	<ul style="list-style-type: none"> › Enterobacterales 	Podem ocorrer mutações no gene KPC que conferem resistência a ceftazidima-avibactam.	A combinação ceftazidima-avibactam não é ativa contra bactérias Gram-negativas produtoras de carbapenemases de classe B. Essas são as metalo-β-lactamases como NDM, IMP e VIM.
Delafloxacino	<ul style="list-style-type: none"> › Enterobacterales › <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	Como outras fluoroquinolonas, a resistência ao delafloxacino é comum entre as bactérias Gram-negativas.	N/A
	<ul style="list-style-type: none"> › <i>Staphylococcus</i> spp. › <i>Streptococcus</i> spp. › <i>Enterococcus</i> spp. 	Requer mutações duplas no <i>gyrA</i> e no <i>parC</i> para obter resistência. As outras fluoroquinolonas são resistentes após uma mutação em cada gene.	Como o número de mutações necessárias para obter a resistência difere entre as fluoroquinolonas, os isolados podem ser resistentes a medicamentos como ciprofloxacino e levofloxacino, mas serem suscetíveis ao delafloxacino.
Eravaciclina[§]	<ul style="list-style-type: none"> › Enterobacterales 	A resistência à eravaciclina ocorre em isolados de Enterobacterales, <i>S. aureus</i> e <i>Enterococcus</i> spp.	A resistência cruzada ocorre entre tigeciclina e eravaciclina em Enterobacterales, <i>Staphylococcus</i> e <i>Enterococcus</i> .
	<ul style="list-style-type: none"> › <i>Staphylococcus aureus</i> › <i>Enterococcus</i> spp. › Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> 		
Imipeném-relebactam	<ul style="list-style-type: none"> › Enterobacterales 	Imipeném-relebactam é mais ativo contra CRE com enzimas de classe A (por exemplo, KPC).	O imipeném-relebactam reduziu a atividade para isolados que produzem carbapenemases de classe D (por exemplo, semelhantes a OXA-48) e carbapenemases de classe B produtoras de CRE (por exemplo, NDM, IMP e VIM).
Lefamulina	<ul style="list-style-type: none"> › <i>Staphylococcus aureus</i> (isolados suscetíveis à meticilina) › <i>Streptococcus pneumoniae</i> 	A resistência à lefamulina ocorre em bactérias Gram-positivas, mas é incomum, e é mais provável de ocorrer em isolados de origem animal do que em isolados de origem humana.	N/A
Meropeném-vaborbactam[§]	<ul style="list-style-type: none"> › Enterobacterales 	Meropeném-vaborbactam é ativo contra carbapenemases de classe A que produzem CRE, como KPC. Nenhuma resistência relatada.	O meropeném-vaborbactam não é ativo contra carbapenemases de classe D produtoras de CRE (por exemplo, semelhantes a OXA-48) ou classe B (por exemplo, NDM, IMP e VIM).
Omadaciclina	<ul style="list-style-type: none"> › Enterobacterales 	Alguns, mas não todos, os mecanismos de resistência à tetraciclina também podem conferir resistência à omadaciclina.	Isolados Gram-positivos resistentes à tetraciclina podem ser suscetíveis à omadaciclina. Enterobacterales resistentes à tetraciclina são mais propensos a serem resistentes à omadaciclina.
	<ul style="list-style-type: none"> › <i>Staphylococcus</i> spp. › <i>Enterococcus</i> spp. › <i>Streptococcus</i> spp. 		
Plazomicina	<ul style="list-style-type: none"> › Enterobacterales 	A resistência ocorre em isolados portadores de genes mediados por plasmídeo que codificam 16S metilases. Esses genes também conferem resistência a todos os aminoglicosídeos.	Os genes da 16S metilase são mais comumente encontrados em isolados de CRE-NDM e apenas raramente em outros tipos de CRE.
Sulbactam-durlobactam	<ul style="list-style-type: none"> › <i>Acinetobacter</i> spp. 	O aumento da expressão de TEM-1, ADC-30 e metalo-β-lactamases pode causar resistência em espécies de <i>Acinetobacter</i> .	N/A

Acrônimos

ESBL	β-lactamase de espectro estendido	NDM	New Delhi Metallo-β-lactamase
CR	Resistente a carbapenêmicos	OXA	Oxacilinase
CRE	Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos	PER	<i>Pseudomonas</i> com resistência prolongada
CRPA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenêmicos	ITU	Infeção do trato urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de carbapenemase	VIM	Metallo-β-lactamase Verona advinda de integron
MDRO	Organismo resistente a múltiplos medicamentos	VRE	<i>Enterococcus</i> resistente à vancomicina
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina		

Carbapenemases adquiridas em Enterobacterales

Classe molecular	Tipos de exemplo	Atividade
A	KPCs Outros também, mas não comuns	Maior número, geralmente no plasmídeo, mais inativado pelo ácido clavulânico
B	NDM, VIM, IMP Enterobacterales, <i>P. aeruginosa, Acinetobacter</i>	Metallo-β-lactamases (MBL): Resistente a muitos medicamentos, incluindo carbapenêmicos <ul style="list-style-type: none"> › A enzima não hidrolisa o aztreonam › Pode exigir zinco para a expressão
C	—	Nenhuma aqui
D	Enzimas OXA	<i>K. pneumoniae</i> (OXA-48) OXA-23, -40, -51, -58 em <i>Acinetobacter</i> Outras em <i>Pseudomonas</i> e outras não-Enterobacterales

Referências e recursos

Limites de suscetibilidade (ou seja, critérios interpretativos)

CLSI M100: <https://clsi.org/standards/products/free-resources/access-our-free-resources/>

EUCAST Clinical Breakpoints: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf

FDA Antibacterial Susceptibility Test Interpretive Criteria: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/antibacterial-susceptibility-test-interpretive-criteria>

Pipeline de desenvolvimento antimicrobiano

The Antibiotic Pipeline: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>

Dados de vigilância

- Canver MC, et al. 2019. Activity of imipenem-relebactam and comparator agents against genetically characterized isolates of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol 63(9).
- Carvalhoes, CG, et al. 2020. In vitro activity and potency of the novel oxazolidinone contezolid (MRX-1) tested against Gram-positive clinical isolate from the United States and Europe. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol 64(11).
- Castanheira M, et al. 2018. Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates from European and adjacent countries, including Enterobacteriaceae molecularly characterized for aminoglycoside-modifying enzymes and other resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73(12).
- Flamm RK, et al. 2017. Gepotidacin (GSK2140944) in vitro activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol 61(7).
- Jorgensen SCJ, et al. 2018. Delafloxacin: Place in Therapy and Review of Microbiologic, Clinical and Pharmacologic Properties. *Infectious Diseases and Therapy* Vol 7(2).
- Karlowsky JA, Hackel MA, Wise MG, Six DA, Uehara T, Daigle DM, Cusick SM, Pevear DC, Moeck G, Sahm DF. In Vitro Activity of Cefepime- Taniborbactam and Comparators against Clinical Isolates of Gram-Negative Bacilli from 2018 to 2020: Results from the Global Evaluation of Antimicrobial Resistance via Surveillance (GEARS) Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 Jan 24;67(1):e0128122. doi: 10.1128/aac.01281-22. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36541767; PMCID: PMC9872668.
- Kohira N, et al. 2020. Reduced susceptibility mechanism to cefiderocol, a siderophore cephalosporin, among clinical isolates from a global surveillance programme (SIDERO-WT-2014). *Journal of Global Antimicrobial Resistance* Vol22.
- Mendes RE, et al. 2019. Low prevalence of Gram-positive isolates showing elevated lefamulin MIC results during the surveillance program for 2015 to 2016 and characterization of resistance mechanisms. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* Vol 63(4).
- Pana ZD, et al. 2018. Treatment of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: what have we learned until now? *FI000Research*1347.
- Papp-Wallace KM, Sarah M McLeod, Alita A Miller, Durlobactam, a Broad-Spectrum Serine β-lactamase Inhibitor, Restores Sulbactam Activity Against *Acinetobacter* Species, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 76, Issue Supplement_2, 1 May 2023, Pages S194–S201, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad095>
- Petty LA, et al. 2018. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Infection and Drug Resistance* Vol 11. 9. Pfaller MA, et al. 2018. Surveillance of omadacycline activity tested against clinical isolates from the United States and Europe as part of the 2016 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* Vol 62(4).
- Pfaller MA, et al. 2019. Ceftobiprole activity against Gram-positive and -negative pathogens collected from the United States in 2006 and 2016. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol 63(1).
- Seifert H, et al. 2020. In vitro activity of sulbactam/durlobactam against global isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* Vol 75.
- Shields RK, et al. 2017. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* Vol 61(3).
- Sutcliffe JA, et al. 2013. Antibacterial Activity of Eravacycline (TP-434), a Novel Fluorocycline against Hospital and Community Pathogens. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* Vol 57(11).

Nem todos os produtos estão disponíveis em todos os países.

© 2024 Beckman Coulter, Inc. Todos os direitos reservados. Beckman Coulter, o logotipo estilizado e as marcas de produtos e serviços da Beckman Coulter contidos neste documento são marcas comerciais ou marcas comerciais registradas da Beckman Coulter, Inc. nos Estados Unidos e em outros países.

Para consultar as localizações dos escritórios e os números de telefone da Beckman Coulter a nível global, visite www.beckmancoulter.com/contact

2023-12227 PT-BR

