

Alternative Kombinations- therapien bei MRGN

PD Dr. med. univ. Christina Forstner

-Institut für Infektionsmedizin und
Krankenhaushygiene, Uniklinikum Jena

-Medizinische Universität Wien, Univ. Klinik für
Innere Medizin I, Klinische Abteilung für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistenten (CPR-) MRGN - Was ist die Realität?

- Internet basierte internationale Umfrage der ESCMID
- 115 Krankenhäuser haben teilgenommen
 - 99% setzen zumindest gelegentlich **Kombinationstherapie** ein
 - Unabhängig welcher MRGN-vorliegt Kombinationstherapie für BSI, Pneumonie und ZNS-Infektionen
 - **am häufigsten Kombination Colistin + Carbapenem**
 - Andere häufige Kombinationen:
Colistin + Tigecyclin/Aminoglykosid/Fosfomycin/Rifampicin
- Monotherapie für cUTI mit entweder Aminoglykosid od. Colistin

Papst et al. Clin Microbiol Infect 2018 Oct;24(10):1070-1076.

Who benefits from antimicrobial combination therapy?



Does combination therapy have an advantage compared with monotherapy when antibiotics are used? Four main reasons exist for why to use multiple antibiotics. Sometimes, combination therapy is needed to avoid resistance development in difficult-to-treat infections, such as tuberculosis or biofilm-associated infections treated with rifampin or fosfomycin. Other reasons apply to certain antibiotics like macrolides, which are able to attenuate severe inflammation, or clindamycin, which is able to inhibit bacterial toxin production.¹ In some cases, combinations act synergistically (eg, ampicillin plus gentamicin against enterococci) and might therefore accelerate pathogen clearance in patients with high bacterial loads. However, mostly the intention is to broaden the antimicrobial spectrum and decrease the risk of initial inappropriate treatment that is associated with increased mortality.

However, the broader the better would be the wrong conclusion, not only from the perspective of antibiotic

pneumonia. Does this finding mean that all patients with bloodstream infections due to CPE should be given targeted combination therapy?

This question is addressed by an international study published in *The Lancet Infectious Diseases* by Belén Gutiérrez-Gutiérrez and colleagues⁷ including some of the same authors who reported the advantage of combination therapy in the aforementioned studies. They show in a retrospective cohort of patients with bloodstream infections due to CPE that appropriate treatment (ie, including an active drug against the blood isolate and started in the first 5 days after infection) was associated with reduced 30 day mortality. 132 (38.5%) of 343 patients who received appropriate treatment died compared with 57 (60.6%) of 94 in those who received inappropriate treatment (adjusted hazard ratio [HR] 0.45 [0.33–0.62]; $p < 0.0001$). In the subgroup of patients who received appropriate treatment, overall mortality was not different between



Science photo library

Lancet Infect Dis 2017

Published Online

April 22, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30233-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30233-5)

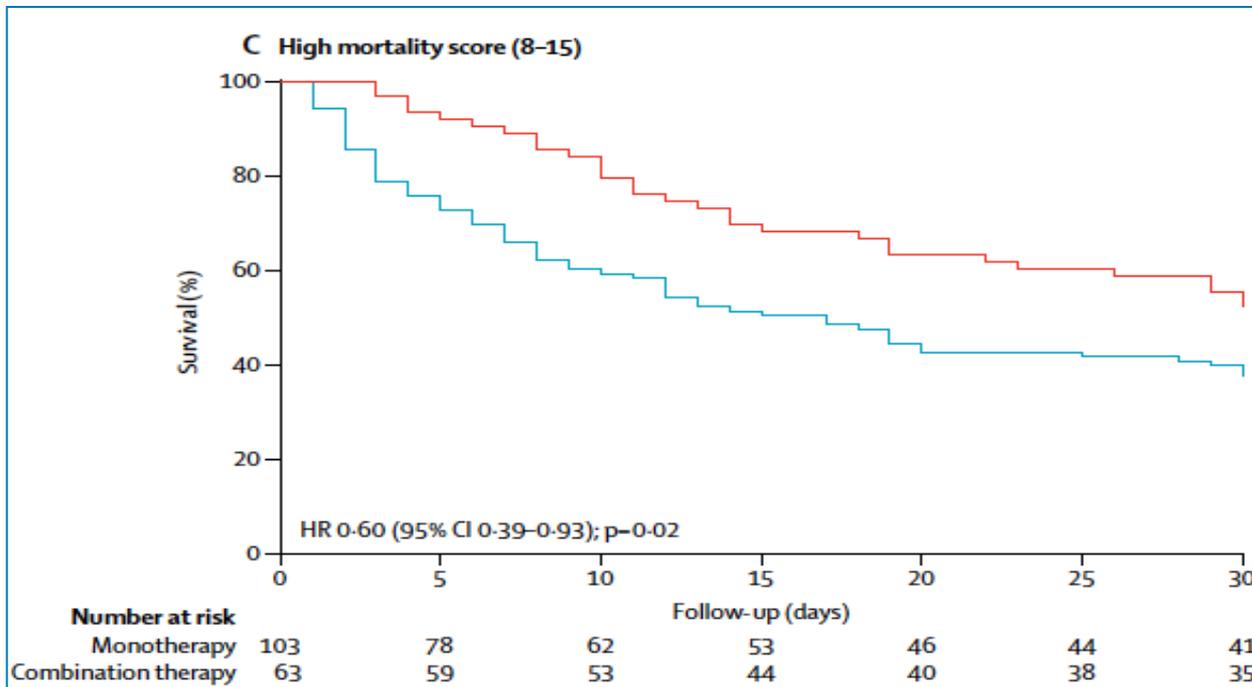
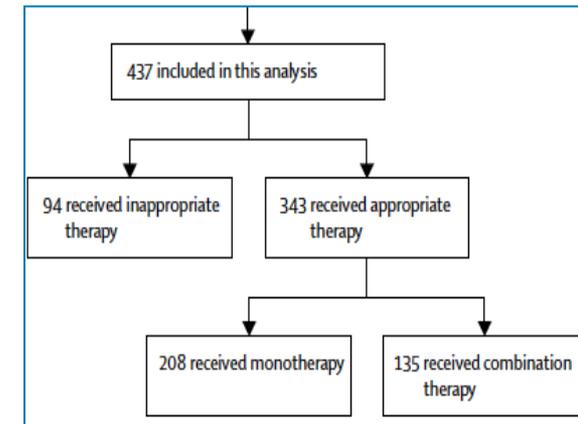
See Online/Article

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30228-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1)

*Mathias W Pletz, Stefan Hagel, Christina Forstner

Mono- versus Kombitherapie bei Blutstrominfektionen (BSI) durch Carbapenemase (CPE)+ Enterobacteriaceae

- Internationale retrospektive Kohortenstudie
- 437 BSI durch CPE+ Enterobacteriaceae
- v.a. KPC+ K. pneumoniae (75%)



- Modifizierter Increment-CPE Mortalitätsscore**
- schwere Sepsis/Schock (5P)
 - Pitt Bakteriämie Score ≥ 6 (4P)
 - Charlson Komorbiditäts-Score ≥ 2 (3P)
 - Bakteriämiequelle nicht Harn- od. Gallenwege (3P)

„Alte“ Therapieoptionen bei Infektionen durch Carbapenem resistenten (CPR) MRGN

- **Colistin**
- Carbapeneme (MHK ≤ 8 mg/l*)
- Tigecyclin (nicht bei *Pseudomonas* wirksam, Hochdosis, keine Monotherapie bei Bakteriämie)
- Fosfomycin (keine Monotherapie wg. rascher Resistenzentwicklung zumindest in vitro)

Wenn „S“ gelistet auch:

- Aminoglykoside (schlechte Gewebepenetration)
- Ciprofloxacin
- Aztreonam bei Metallobetalaktamase

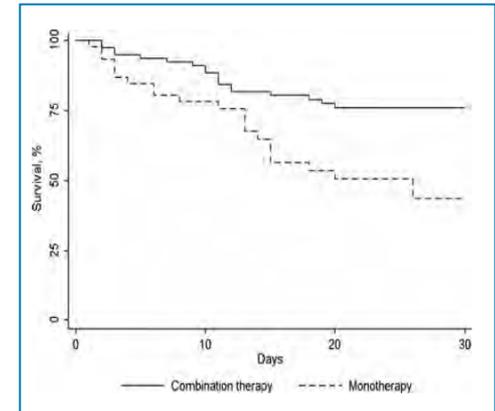


Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Mortality in Patients With Bloodstream Infection Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*

Variable	P Value	OR (95% CI)
Presentation with septic shock	.008	7.17 (1.65–31.03)
Inadequate initial antimicrobial treatment	.003	4.17 (1.61–10.76)
High APACHE III score	<.001	1.04 (1.02–1.07)
Postantibiogram therapy with tigecycline + colistin + meropenem	.01	0.11 (.02–.69)

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

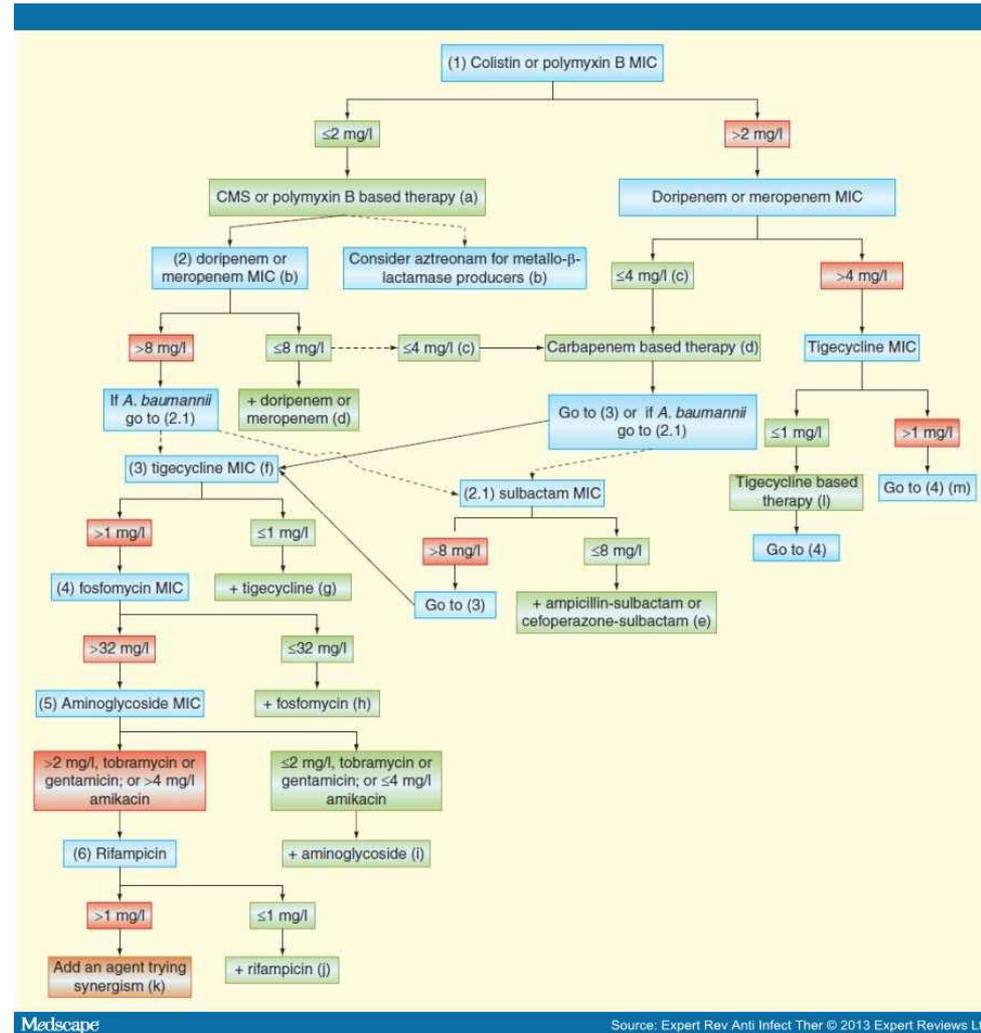
Tumbarello M et al, Clin Infect Dis 2012; 55: 943-50.

Forstner C et al. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2016; 51:126-34.

*Tumbarello M et al. J Antimicrob Chemother 2015; 70:2133-43.

Was ist der richtige Kombinationspartner?

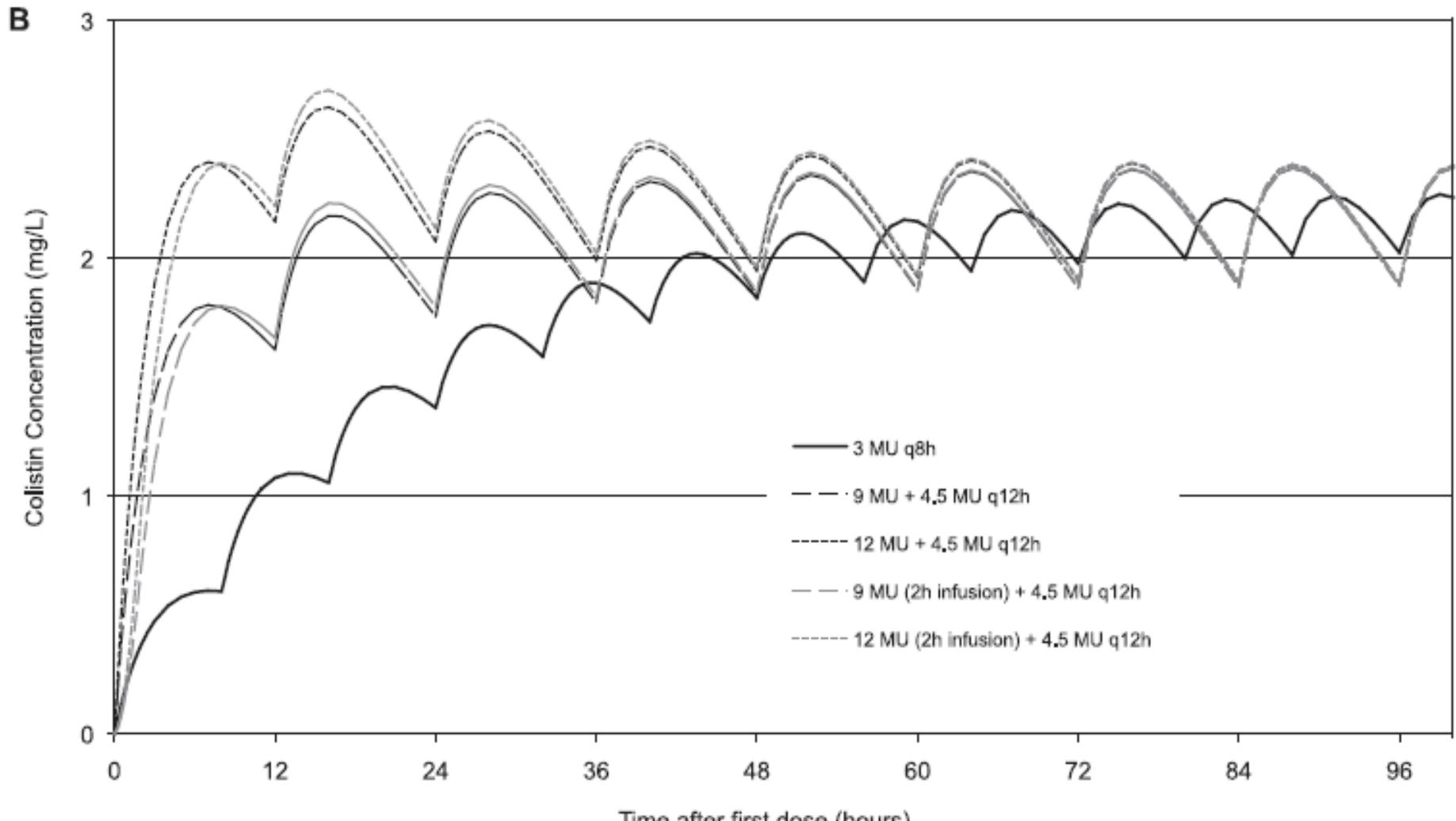
- mindestens ein Partner zu Colistin
- **abhängig von Spezies und MHK**
- Vorschlag Zavascki et al.
- Carbap.>Tigecyclin>Fosfomycin >AG
- bei *A. baumannii* + Sulbactam
- Bei MBL + Aztreonam



COLISTIN - Steckbrief

Plachouras et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(8): 3430-6.

○ Alte Antibiotikaklasse – Polymyxine



Continuous Renal Replacement Therapy-Related Strategies to Avoid Colistin Toxicity: A Clinically Orientated Review

Patrick M. Honoré^a Rita Jacobs^a Olivier Joannes-Boyau^d Stijn Lochy^a
Willem Boer^c Elisabeth De Waele^a Viola Van Gorp^a Jouke De Regt^a
Vincent Collin^b Herbert D. Spapen^a

^aDepartment of Intensive Care Medicine, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, and
^bClinique de L'Europe St. Michel, Brussels, and ^cDepartment of Anesthesiology and Critical Care Medicine,
Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk, Belgium; ^dHaut Leveque University Hospital of Bordeaux, University of
Bordeaux 2, Pessac, France

A Retrospective Cohort Analysis Shows that Coadministration of Minocycline with Colistin in Critically Ill Patients Is Associated with Reduced Frequency of Acute Renal Failure

Thomas P. Lodise,^a Weihong Fan,^b David C. Griffith,^c Michael N. Dudley,^c Katherine A. Sulham^b



Article

Intravenous Colistin Monotherapy versus Combination Therapy against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Infections: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

I-Ling Cheng ¹, Yu-Hung Chen ¹, Chih-Cheng Lai ² and Hung-Jen Tang ^{3,*}

Received: 24 July 2018; Accepted: 9 August 2018; Published: 10 August 2018

5 RCTs mit 791 Patienten

- 88% Infektionen durch CPR-Acinetobacter baumannii (Acb)

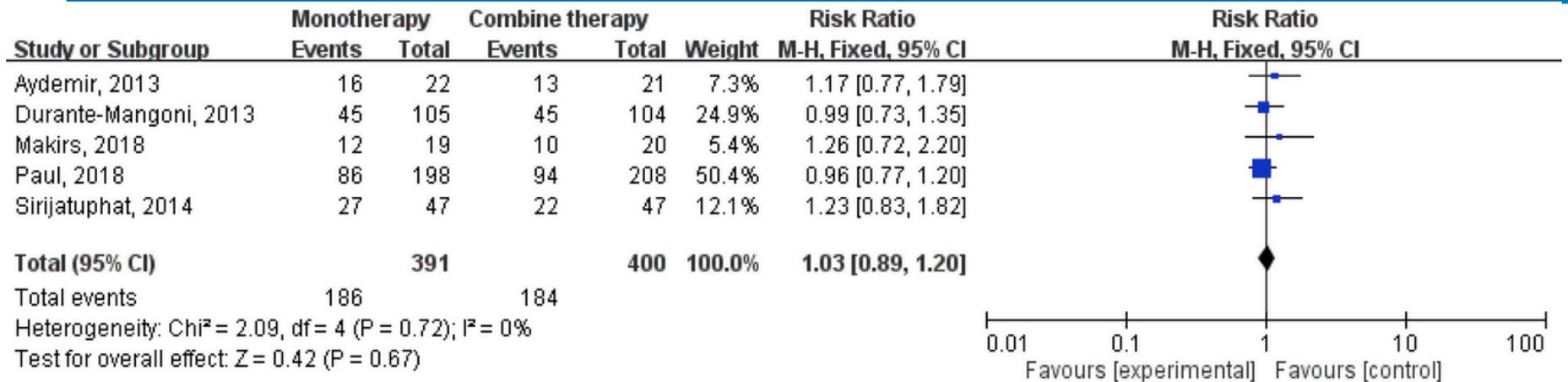
RCTs: Colistin Mono- versus Kombinationstherapie

Studie (Pat.)	Erreger	Infektionen	Colistin Dosis i.v.	Kombi-therapie	Mortalität	
					Mono	Kombi
¹ Italien (n=210)	XDR-Acb	BSI, HAP, VAP, cIAI	3x2MioIE	Rifampicin 2x600mg i.v.	43% (30d)	43% (30d)
² Türkei (n=43)	CPR-Acb	VAP	300mg/d Base (9MioIE)	Rifampicin 600mg nasogastr.	72,7% (Kranken haus-)	61,9% (Kranken haus-)
³ Thailand (n=94)	CPR-Acb	v.a. Pneumonien	Base 5 mg/kg/d	Fosfomycin 2x4g i.v.	57,4% (28d)	46,8% (28d)
⁴ Multinational (n=406)	CPR-Acb/ Enterobacteriaceae/Pseudomonas	BSI HAP, VAP Urosepsis	9 MioIE LD, 2x4,5 Mio IE/d	Meropenem 3x2g i.v. über 3h	43% (28d)	45% (28d)
⁵ Griechenland (n=39)	CPR-Acb	VAP	3x3MioIE	Ampicillin/ Sulbactam 4x4/2g i.v.	63% (28d)	50% (28d)

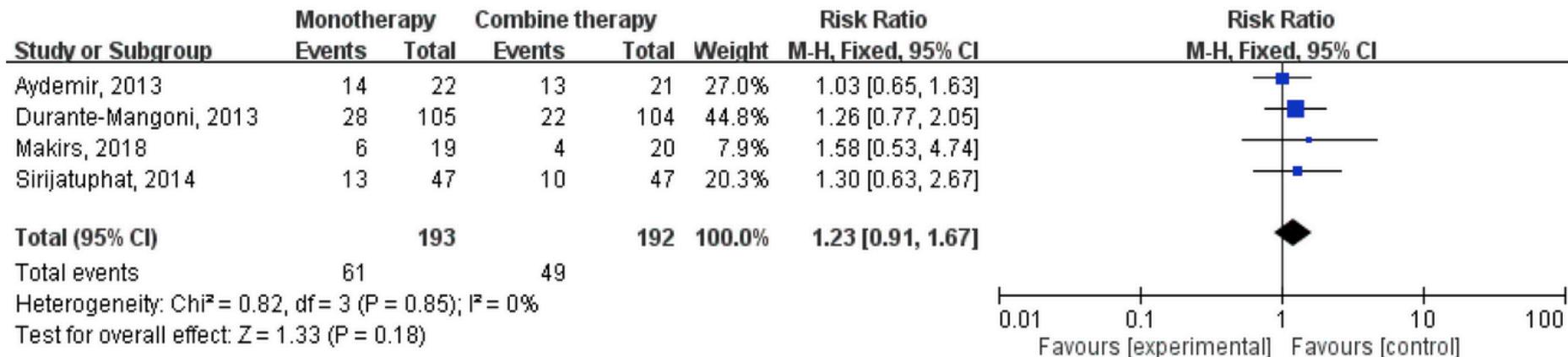
¹Durante-Mangoni et al. Clin Infect Dis 2013; 57(3):349-58. ²Aydemir et al. Epidemiol Infect 2013; 141, 1214-22. ³Sirijatuphat et al. AAC 2014; 58(9):5598-601. ⁴Paul et al. Lancet Infect Dis 2018; 18(4):391-400. ⁵Makris et al. Indian J Crit Care Med 2018; 22(2): 67-77.

Kein Überlebensvorteil für Colistin-basierter Kombi in RCTs

Cheng et al. *J Clin Med.* 2018 Aug 10;7(8).



Colistin monotherapy versus colistin-based combination therapy, all-cause mortality

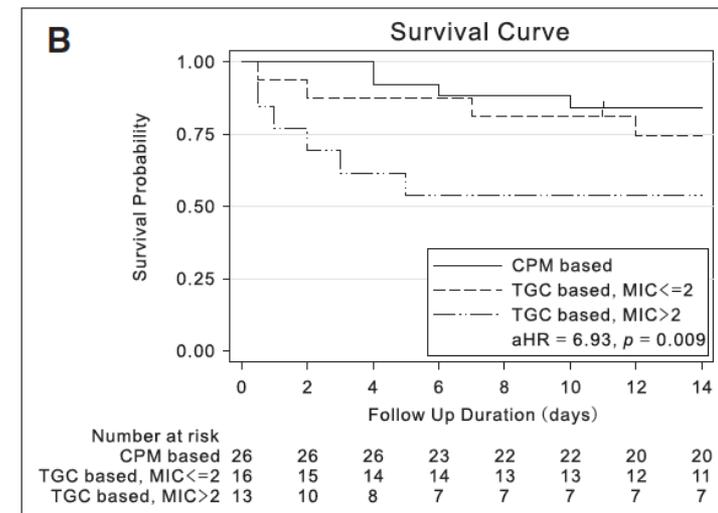


Colistin monotherapy versus colistin-based combination therapy, infection-related mortality

Colistin-Tigecyclin bei *Acinetobacter baumannii*?

Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study*

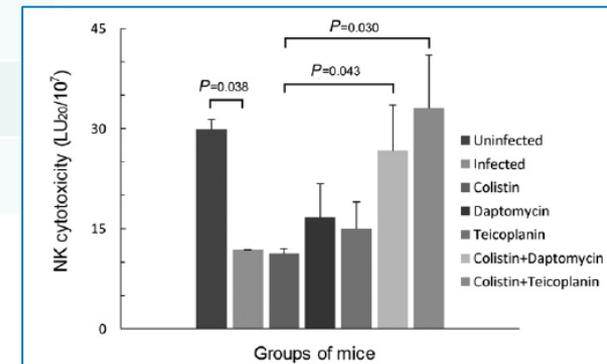
- Pat. mit XDR-Acb BSI mit Colistin-Kombi (TIGE od. Carbapenem)
 - Low dose Colistin (Base 2,5-5 mg/kg/d)
 - Standard(low) dose Tigecyclin
- Primäres Outcome: 14d Mortalität
 - (11/29) 35% in Colistin-Tigecyclin
 - (6/26) 15% in Colistin-Carbapenem



Colistin + Daptomycin oder Teicoplanin: eine unkonventionelle Kombination für *Acinetobacter baumannii*

- In vitro synergistische Wirksamkeit
- Mausmodell mit intraperitonealer Sepsis mit MDR *Acb*

Therapie	Letalität	KBE/ml Peritonealflüssigkeit
Keine Therapie	10/10 (100%)	9×10^9
COL 1 mg/kg	5/10 (50%)	9×10^4
DAP 7 mg/kg	9/10 (90%)	8×10^9
Teico 7 mg/kg	8/10 (80%)	9×10^9
COL+DAP	1/10 (15%)	$7,5 \times 10^2$
COL + Teico	2/10 (20%)	9×10^2



Tigecyclin zur Therapie von CPR-Enterobacteriaceae Infektionen

- Schwäche: niedrige Serumspiegel (C_{\max} 1 µg/ml), niedrige Harnkonzentrationen (22% unverändert im Urin ausgeschieden), erhöhte Mortalitätsraten bei VAP
- Häufige NW: Übelkeit (26%), Erbrechen (18%), Durchfall (12%)
- **Systematischer Review** (Ni et al. 2016)
 - 26 Studien, keine RCTs:
 - Vorteil für **Tigecyclin-Kombinationstherapie vs. Monotherapie**
 - Vorteil **Hochdosis (200 mg LD, 2x100mg) vs. Standarddosis**

Intravenöses Fosfomycin

- Gute Gewebegängigkeit (Lunge, Knochen, Herzklappen, Liquor)
- Systematischer Review/Metaanalyse¹ (128 Studien, 5527 Pat)
- 1-16g/d aufgeteilt auf 2-4 Gabe (wenige Studien >20g)
- cave: Hybernatriämie und Hypokaliämie

- Begrenzte Datenlage zur Therapie von schweren Infektionen durch CPR-Acinetobacter² bzw. CPR-Klebsiella pneumoniae^{3,4}

¹Grabein et al. *Clin Microb Infect* 2017;23(6):363-372. ²Sirijatuphat et al. *AAC* 2014; 58(9):5598-601.
³Michalopoulos et al. *Clin Microb Infect* 2010; 16:184-6. ⁴Liao et al. *Exp Ther Med* 2017; 13:1003-10.

“Alte” Aminoglykoside

Gute Wirksamkeit in Harnwegen und Blutstrom aber eingeschränkte Gewebepenetration

- NW: Nephrotoxizität und Ototoxizität
- CPR-MRGN haben häufig eine MHK nahe am EUCAST Breakpoint¹
→ **Hochdosis-Therapie empfohlen**: Gentamicin oder Tobramycin 1x7-10 mg/kg i.v. bzw. Amikacin 1x15 mg/kg KG i.v.
- Signifikant erhöhte Mortalität bei Sepsis durch CPR-Pseudomonas bei Aminoglykosid-Monotherapie²

¹Zavascki et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 5(6):519-526.

²Britt et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(4).

A high-dose aminoglycoside regimen combined with renal replacement therapy for the treatment of MDR pathogens: a proof-of-concept study

Alexandre Brasseur¹, Maya Hites², Sandrine Roisin³, Frédéric Cotton⁴, Jean-Louis Vincent¹, Daniel De Backer¹,
Frédérique Jacobs² and Fabio Silvio Taccone^{1*}

Hochdosis-AGe → Ziel: $C_{\max}/\text{MHK} \geq 8$

+ High flow (>45 ml/kg/h) CVVHDF

bei 15 Pat. mit abdominellen Infektionen od. Pneumonien

Table 3. Characteristics of aminoglycoside dosing

Drug	Initial dose (mg/kg)	Maximal daily dose (mg/kg)	Initial peak (mg/L)	Number of patients with optimal $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$ on day 1	Total dose (mg)
Amikacin ($n=11$)	29 (25–37)	29 (26–67)	77 (66–89)	8	22 500 (14 250–37 875)
Gentamicin ($n=3$)	11 (10–18)	13 (11–18)	27 (21–39)	2	14 400 (7900–16 800)
Tobramycin ($n=1$)	16	20	15	0	12 480

Data are expressed as median (range).

O0046 A meta-analysis for the beneficial role of aminoglycosides in combined regimens against carbapenemase-producing colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections

Önder Ergönül*², Duygu Ucku¹, Cem Tanrıöver¹, Yusuf Mert Demirlenk¹, Zeynepgül Kalay¹, Erinç Barçın¹, Merve Akyol¹, Lal Sade Güçer¹, Mehmet Gönen¹, Fusun Can¹

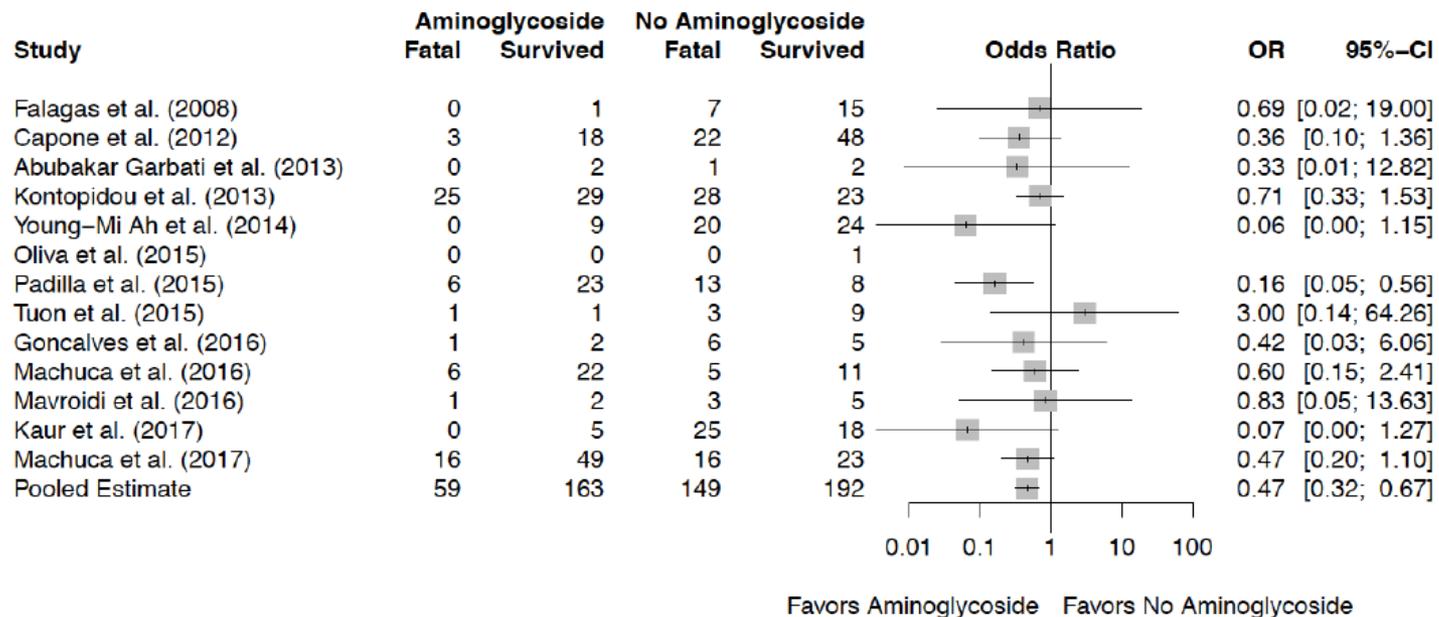


Figure 1. The outcome of adding aminoglycoside to the existing therapeutic regimen

Colistin versus Colistin + Meropenem gegen CPR-MRGN

Paul et al. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(4):391-400.

	Colistin	Colistin and meropenem	Risk ratio (95% CI) for outcome with combination	p value
Main pathogen				
n	198	208
Clinical failure				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	125 (83%), n=151	130 (81%), n=161	0.97 (0.87-1.09)	0.643
Enterobacteriaceae†	23 (68%), n=34	18 (46%), n=39	0.78 (0.54-1.13)	0.185
<i>Pseudomonas</i> or others‡	8 (62%), n=13	4 (50%), n=8	0.81 (0.36-1.84)	0.673
28-day mortality				
<i>A baumannii</i>	70 (46%), n=151	84 (52%), n=161	1.11 (0.87-1.41)	0.404

- Niedrige Anzahl von Enterobacteriaceae, somit keine Antwort für Klebsiellen und E. coli-Infektionen
- 97% der Erreger in der Colistin- sowie der Kombi-Gruppe hatten eine Meropenem MHK >8 mg/l!

Pseudomonas aeruginosa and *A baumannii* polymicrobial infections; 19 of 21 patients had *P aeruginosa* infections.
Unstratified analysis due to small numbers.

Table 4: Subgroup analyses

Colistin: Kombinierte inhalativ-systemische Therapie bei VAP

Design

Retrospektive Fall-Kontroll-Studie aus Italien

Patienten

208 Pat. mit VAP durch nur mehr Colistin-empfindliche Erreger
(*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*)

1:1 gemacht (104 Pat. Kombi vs. 104 Pat. nur i.v.)

Ergebnisse – Signifikante Unterschiede

Klinische Heilungsraten: 69,2% (Kombi) versus 54,8% Mono (p=0,03)

Dauer der invasiven Beatmung: 8d (Kombi) vs. 12d (Mono) (p=0,001)

Doppel-Carbapenem (DC)-Kombi bei Infektionen durch Carbapenem-resistenten (CR)- *K. pneumoniae*

Design

Gemachte (1:2) Fall-Kontrollstudie aus Italien – retrospektiv analysiert

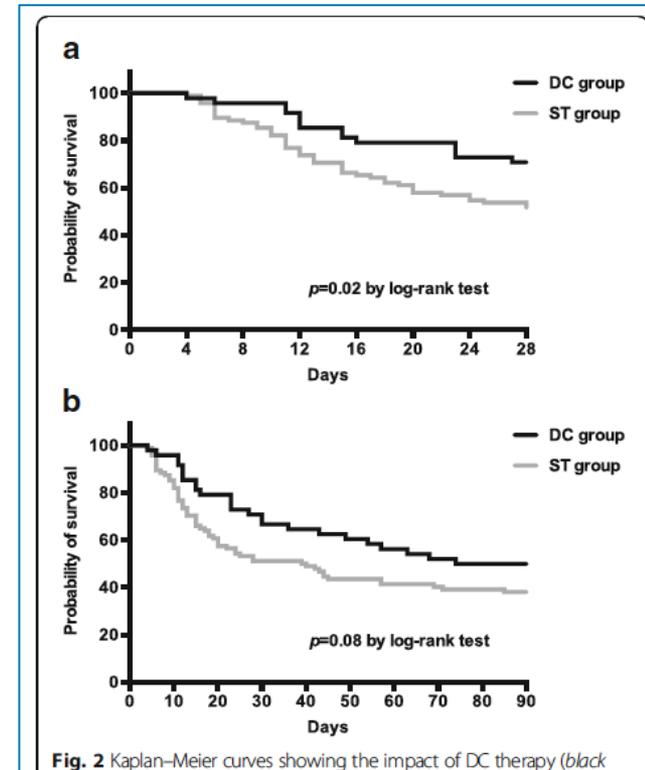
Patienten

ITS Pat. mit invasiven Infektionen durch CR-*K. pneumoniae*

- Fälle: Ertapenem 2g i.v. + Meropenem 3x2g i.v. über zumindest 3h (n=48)
- Kontrollen: 2-3 fach Kombination v. Hochdosis-Colistin/Tigecyclin/Gentamicin (n=96)

Ergebnisse - signifikant

- 28d-Mortalität: 47,9% (ST) vs. 29,2% (DC)
- Höhere klinische und mikrobiologische Heilungsrate bei Colistin-resistenten Erregern

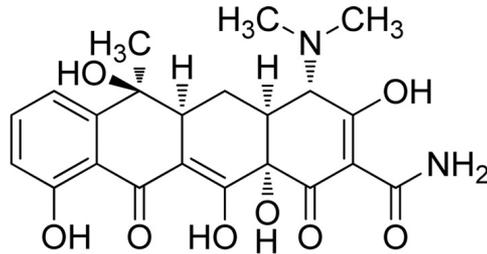


Zukünftige Therapieoptionen für MRGN

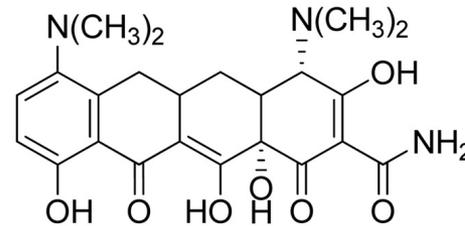
	Entwicklungsphase	Zusatznutzen ¹					Inhibition			
		gram-positive MRE		gram-negative MRE			β-Laktamase-Gruppe nach Ambler			
		MRSA	VRE	Acinetobacter baumannii	Pseudomonas aeruginosa	Enterobacteriaceae	A	B	C	D
							ESBL	Carbapenemase	Metallo-β-Laktamase	AmpC-Cephalosporinase
Cefiderocol	Phase II	r	r	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Aminoglykoside										
Plazomicin	Phase III	ja	? ³	ja	ja	ja				
Tetrazykline										
Eravacyclin	Phase III	s	s	-	-	ja				

Probst-Kepper M et al. Anästhesiol Intensivmed Notfall Schmerzther 2018; 53:529-42.

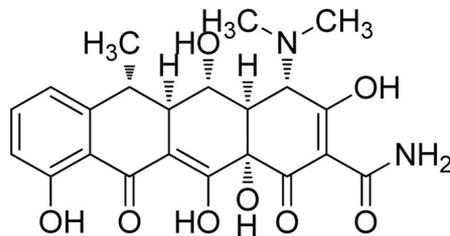
Eravacyclin (TP-434, Xerava)



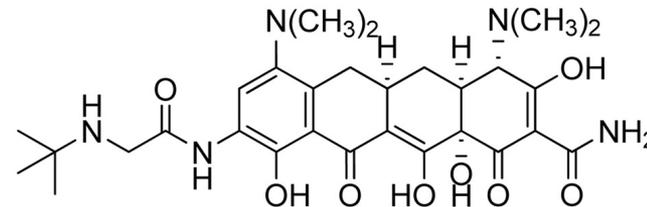
Tetracycline



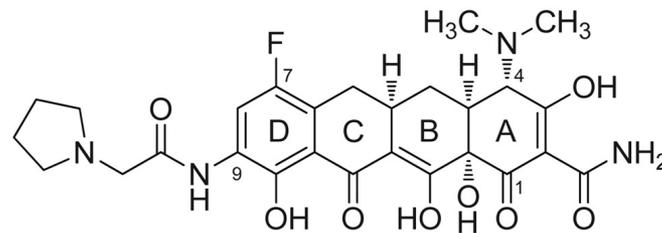
Minocycline



Doxycycline



Tigecycline



TP-434

Vollsynthetisches Fluorcyclin aus der Gruppe der Tetracycline

Trudy H. Grossman et al. Antimicrob Agents Chemother 2012; doi:10.1128/AAC.06187-11

Eravacyclin (TP-434, Xerava)

- Stabil gegen häufige Tetrazyklin-spezifische Resistenzmechanismen:
 - Tetrazyklin-spezifische Effluxpumpen (Tet A, Tet B)
 - Ribosomale Protektionsproteine (RPPs) (Tet M, Tet O)
- **Spektrum:** aerobe und anaerobe gram+ und gram- MRE inkl. (ESBL- und Carbapenem-resistente) Enterobacteriaceae,
Lücke: *Pseudomonas* und *Burkholderia cepacia*
- 2-4 fach höhere in vitro Aktivität als Tigecyclin gg. MRGN
- i.v. und orale Gabe möglich
- Phase 3 Studien für cIAI und cUTI abgeschlossen
- **FDA Zulassung für cIAI**

Grossmann et al. AAC 2012; 56: 2559-2564. Sutcliffe et al. AAC 2013; 57(11):5548-58. Zhanel et al. Drugs 2016;76(5):567-88. Solomkin et al. JAMA Surg 2017;152:224-232.

Nicht-Unterlegenheit: Eravacyclin vs. Ertapenem- cIAI (IGNITE1)

Solomkin et al. JAMA Surg 2017 Mar 1;152(3):224-232.

Table 4. Clinical Cure at the TOC Visit by Baseline Pathogen (Micro-ITT Population, With ≥10 Patients/Isolate)

Baseline Pathogen ^a	No./Total No. (%)	
	Eravacycline, 1.0 mg/kg Every 12 h (n = 220)	Ertapenem, 1.0 g Every 24 h (n = 226)
Gram-negative aerobes	155/182 (85.2) ^b	162/186 (87.1)
Enterobacteriaceae	142/168 (84.5)	147/171 (86.0)
CEPH-R ^c	18/20 (90.0)	18/22 (81.8)
Confirmed ESBL	19/21 (90.5) ^d	15/18 (83.3) ^e
CP-R ^f	1/1 (100.0)	4/5 (80.0)
Confirmed carbapenemase	1/1 (100.0) ^g	0/1 (0.0) ^h
MDR ⁱ	14/16 (87.5)	11/12 (91.7)
<i>Escherichia coli</i>	109/127 (85.8)	112/132 (84.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16/18 (88.9)	19/23 (82.6)
<i>Proteus mirabilis</i>	13/14 (92.9)	10/11 (90.9)
Gram-negative aerobes (other)	37/44 (84.1)	32/34 (94.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15/18 (83.3)	18/20 (90.0)
Acinetobacter species	8/8 (100)	6/6 (100)
CEPH-R ^c	8/8 (100)	5/5 (100)
Confirmed ESBL	5/5 (100) ^j	1/1 (100) ^k
CP-R ^f	3/3 (100)	4/4 (100)
Confirmed carbapenemase	2/2 (100) ^l	4/4 (100) ^m
MDR ⁱ	7/7 (100)	4/4 (100)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/3 (33.3)	1/1 (100)
Gram-positive aerobes	101/117 (86.3)	105/120 (87.5)
Streptococcus species	58/65 (89.2)	54/64 (84.4)

Patienten mit Organdysfunktionen waren ausgeschlossen!

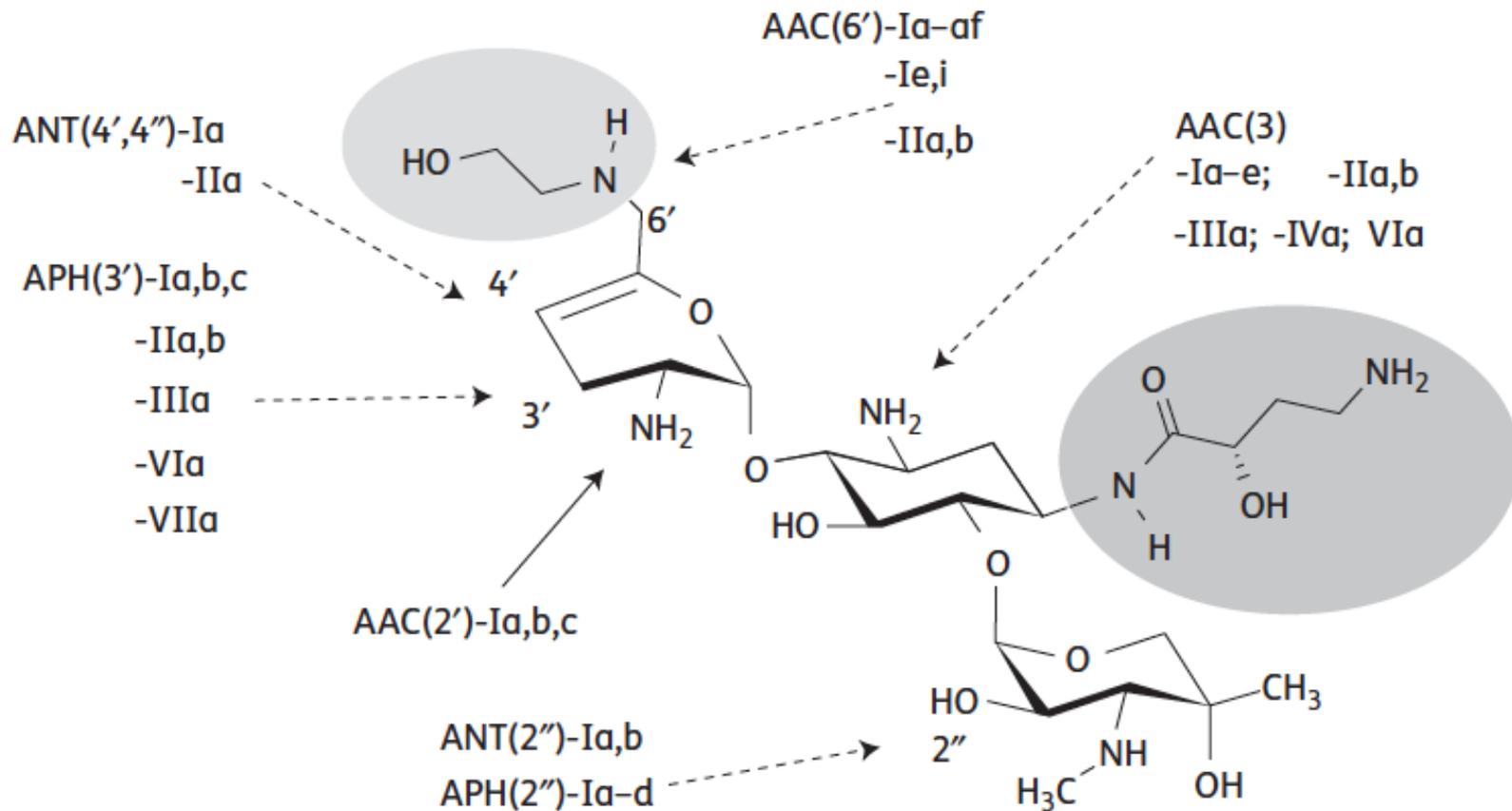
<i>Bacteroides fragilis</i>	39/44 (88.6)	38/42 (90.5)
<i>Bacteroides ovatus</i>	13/19 (68.4)	15/17 (88.2)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	23/26 (88.5)	17/20 (85.0)

Sicherheit von Eravacyclin versus Ertapenem (IGNITE 1)

Dokumentierte AEs	Eravacyclin-Gruppe (n=270)	Ertapenem-Gruppe (n=268)
AEs insgesamt	42%	28%
SAEs	5,6%	6%
Übelkeit	8,1%	0,7%
Phlebitis	3%	0,4%
Erbrechen, Anämie, Fieber und Diarrhoe	Kein Unterschied in beiden Gruppen	

Solomkin et al. JAMA Surg 2017 Mar 1;152(3):224-232.

Plazomicin (ACHN-490, Zemdri)

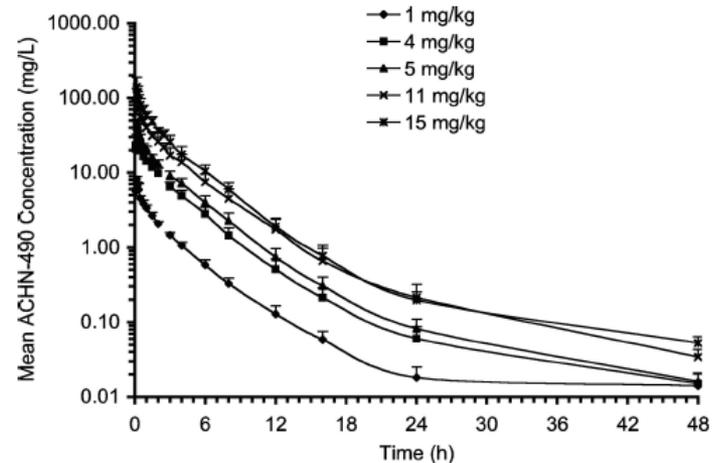


Neues Aminoglykosid synthetisch abgeleitet von Sisomycin

Livermore et al. J Antimicrob Chemother 2011; 66(1):48-53.

Plazomicin (ACHN-490, Zemdri)

- Erhöhte Stabilität gegenüber Aminoglykosid-modifizierende Enzyme
- Spektrum: gram+ MRE (MRSA) und gram- MRE inkl. CPR-MRGN (Enterobacteriaceae, Pseudomonas und Acinetobacter)
- Reduzierte Aktivität gegen Stämme mit NDM-1
- Gute Verträglichkeit (weniger Nephro- und Ototoxizität)
- 1xtägliche i.v. Gabe
15 mg/kg KG (GFR >60 ml/min)



Livermore et al. J Antimicrob Chemother 2011; 66(1):48-53. Landman et al. J Antimicrob Chemother 2011;66(2):332-4. Cass et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(12):5874-80.

In vitro Wirksamkeit gegenüber CPR-Enterobacteriaceae

Enzymes produced (no. isolates)	MIC (mg/L)											
	≤0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256
ACHN-490												
KPC (12)	1	5	6									
SME-1				1								
IMP (13)	1	9	3									
NDM-1 (17)		1								1	5	10
VIM (5)		3	1	1								
OXA-48 (19)	1	17			1							
ESBL+impermeability (10)	1	8	1									
AmpC+impermeability (5)		3	2									
Amikacin												
KPC (12)					2	2	1			1	2	4
SME-1					1							
IMP (13)					2	1	4		3	3		
NDM-1 (17)											1	16
VIM (5)				1	2					1	1	
OXA-48 (19)				6	6	6	1					
ESBL+impermeability (10)					6	1	2			1		
AmpC+impermeability (5)				1	4							
Gentamicin												
KPC (12)		1	5	1	3	1				1		
SME-1				1								
IMP (13)						2	1	4	1	3	2	
NDM-1 (17)										1		16
VIM (5)				2	2						1	
OXA-48 (19)		2	11			1			1	1	3	
ESBL+impermeability (10)			3	3							1	3
AmpC+impermeability (5)			5									

In vitro Synergietestung gegen CPR-MRGN

Enterobacteriaceae

In vitro Synergismus:

Plazomicin + Colistin: 60%

Plazomicin + Meropenem: 20%

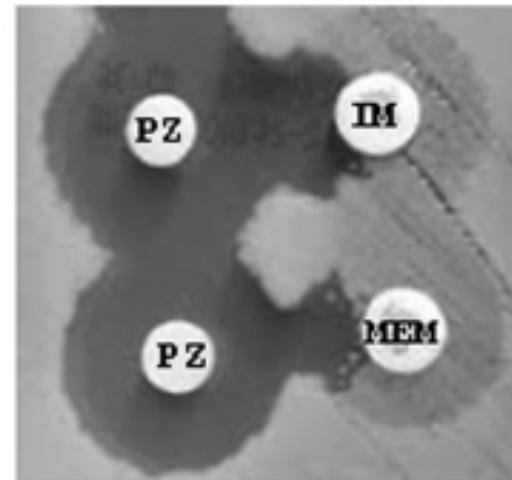
Plazomicin + Fosfomycin: 25%

Plazomicin + Tigecyclin: 0%

Kein Antagonismus

Acinetobacter baumannii

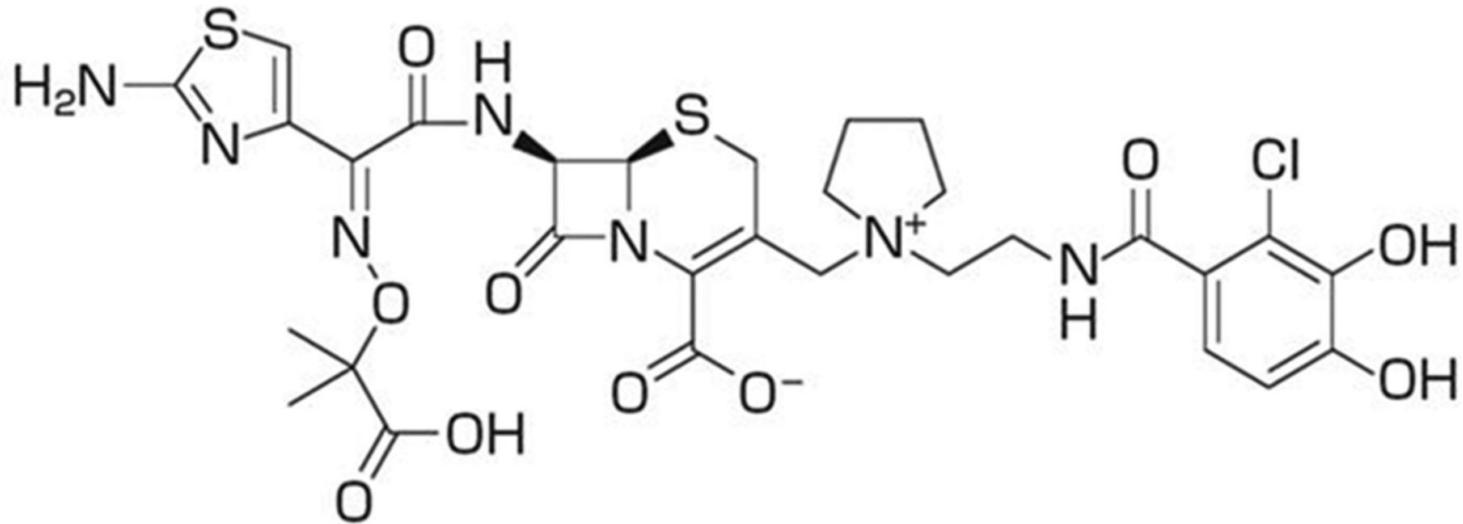
Beste Wirksamkeit Kombination
von Plazomicin + Carbapenem



Plazomicin – Zulassung und Phase 3 Studien

- 06/18 **FDA Zulassung** für **cUTI, inkl. Pyelonephritis** gg. E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis mit begrenzten bzw. fehlenden anderen Therapieoptionen
 - Nicht-Unterlegenheit in Phase 3 **EPIC** Studie (Evaluating Plazomicin In cUTI): PLAZO 1x15mg/kg vs. Meropenem 3x1g i.v.
- *Zulassung für Bakteriämie von FDA abgelehnt*
- **Phase 3 CARE** Studie abgeschlossen: PLAZO für schwere Infektionen (BSI, HAP und VAP) mit CPR-Enterobacteriaceae
 - Kohorte 1: RCT Plazomicin (n=18) vs. Colistin (n=21) *in Kombination mit Meropenem od. Tigecyclin*

Cefiderocol (S-649266)



1. Vertreter der neuen Gruppe der Siderophor-Cephalosporine

Kohira et al. Antimicrob Agents Chemother 2015;60(2):729-34.

Cefiderocol (S-649266)

- Durch Bildung eines Eisen (III)-Chelat Komplexes Transport über aktiven Eisentransporter in den periplasmatischen Raum. Durch dieses Prinzip “trojanisches Pferd” hohe Konzentration am Wirkort.
- **Hohe Stabilität** gegenüber ESBL und **Carbapenemasen** inkl. Metallo-Betalaktamasen
- Spektrum: gram- inkl. **Enterobacteriaceae**, **Pseudomonas sp.**, **Acinetobacter sp.**, **Stenotrophomonas maltophilia**, **Burkholderia sp.**
- i.v. Gabe: 3x2g bei normaler Nierenfunktion

In vitro Wirksamkeit von Cefiderocol gegen CPR-MRGN

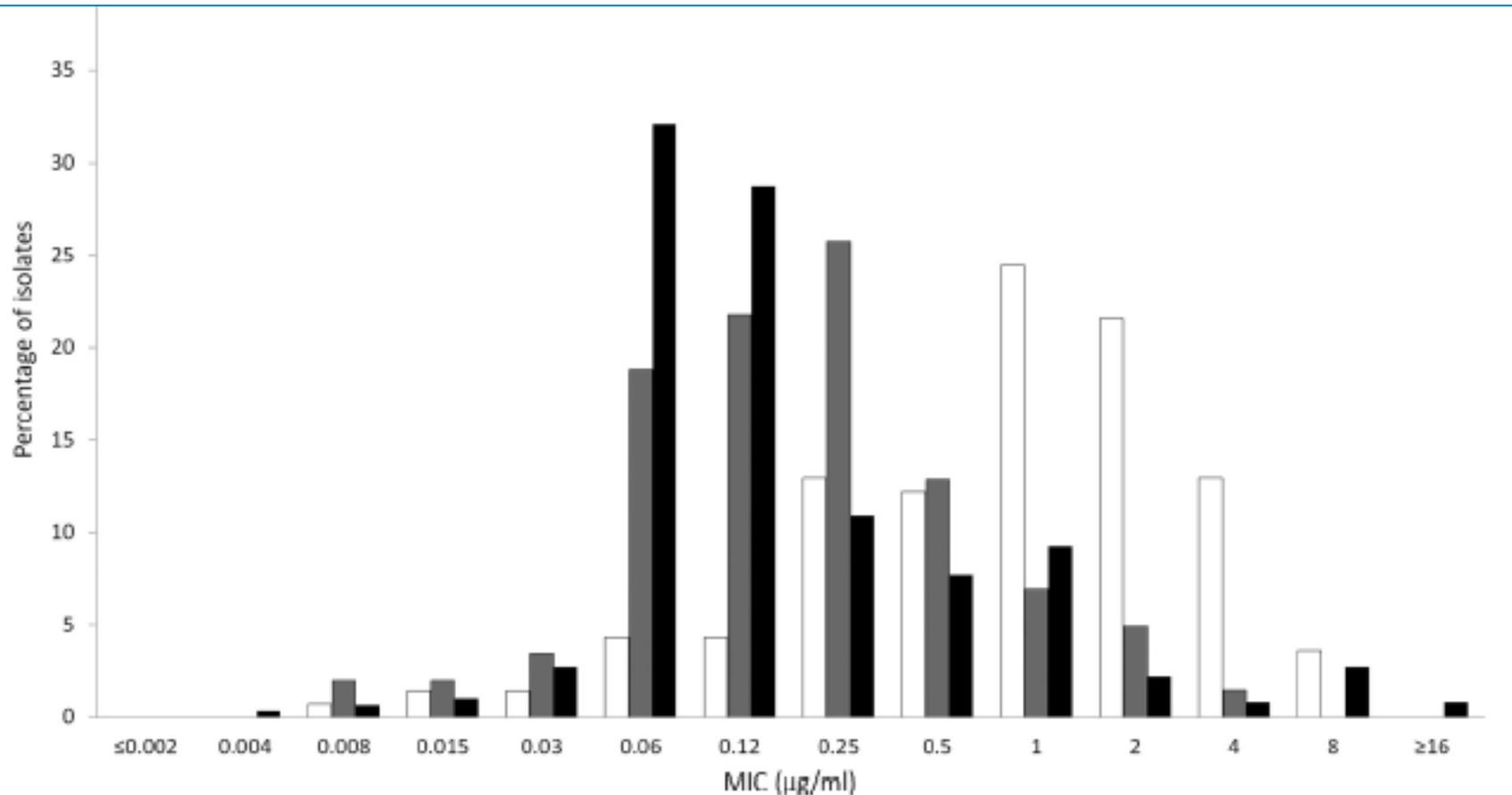


FIG 2 Cefiderocol MIC distributions for meropenem-nonsusceptible *Enterobacteriaceae* (white bars; $n = 139$), *P. aeruginosa* (gray bars; $n = 202$), and *A. baumannii* (black bars; $n = 595$) isolates collected by European medical center laboratories.

Cefiderocol – Klinische Studien

- **Zulassungsstudie zur cUTI (APEKS-cUTI):** Nicht-Unterlegenheit von Cefiderocol 3x2g i.v. versus Imipenem/Cilastatin 3x1/1g i.v. 95% CI schloss 0 aus → Cefiderocol war sogar überlegen
- **Phase III Studien** zur nosokomialen Pneumonie (APEKS-NP) versus Meropenem bzw. bei schweren Infektionen durch CPR-Pathogene im Vergleich zur bestmöglichen Therapie (CREDIBLE-CR) **laufen**

Murepavadin (POL7080)

- **Pseudomonas**-spezifisches Peptidomimetic
 - Hemmung LPS-Transport zur Zelloberfläche
 - Hemmung der LPS-Synthese an der Außenmembran
- Bakterizid wirksam, nicht beeinflusst durch Surfactant
- wird entwickelt für HAP und VAP durch Pseudomonas (Phase III)
- bei XDR-Pseudomonas $MHK_{50/90}$ 0,12/0,25 mg/l
(8fach niedriger als für Colistin)