

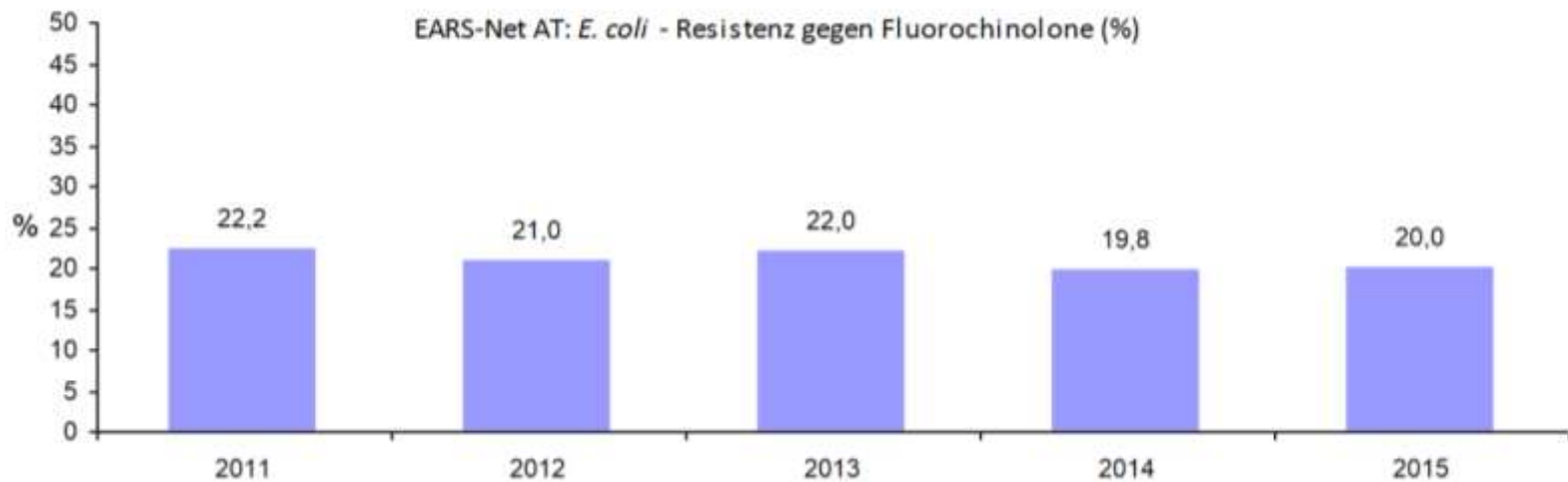
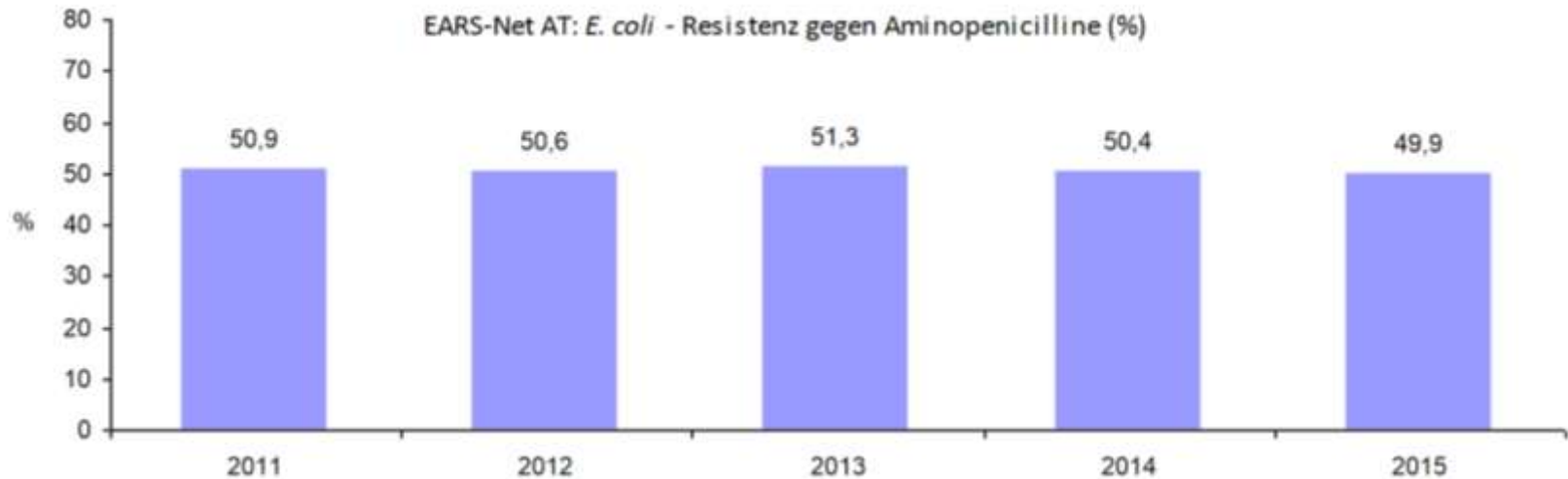
Therapieoptionen bei multiresistenten Enterobakterien

Matthias G. Vossen

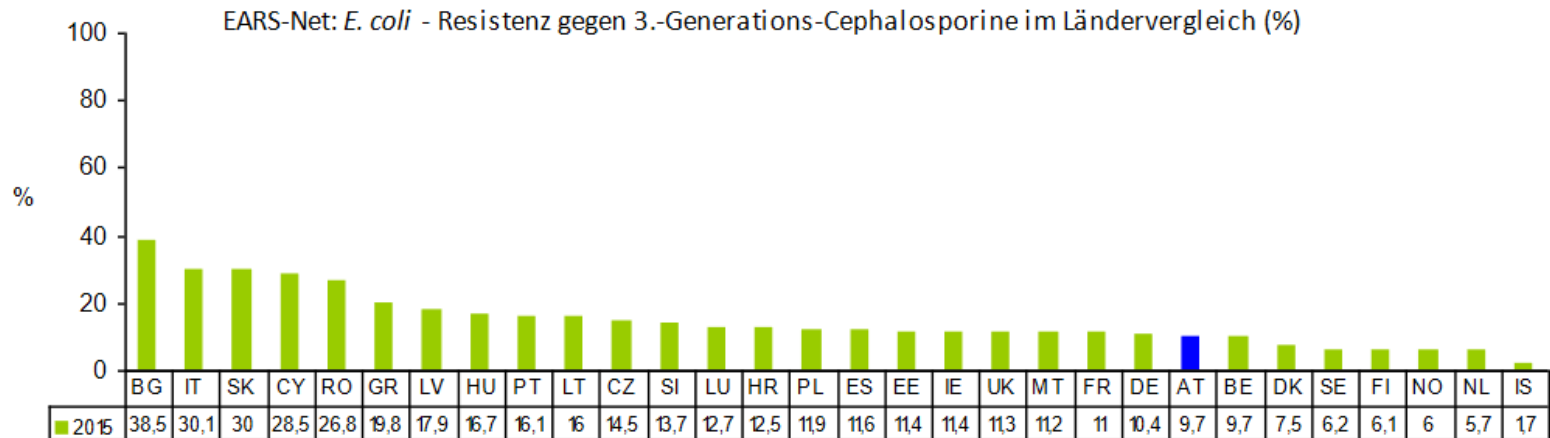
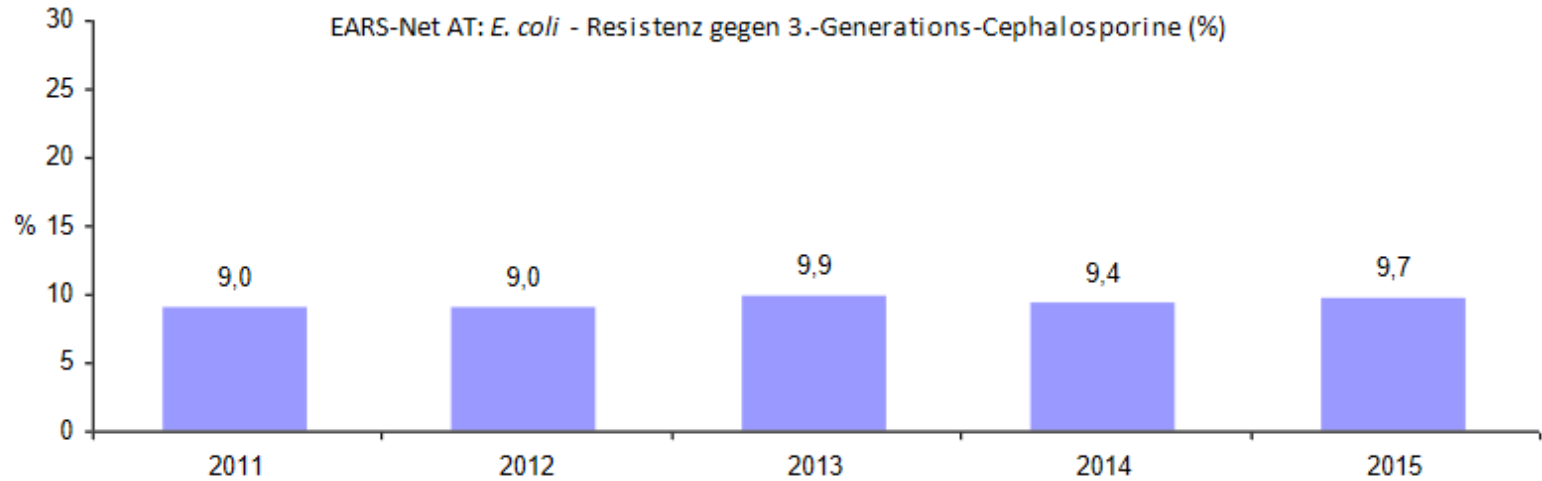
Universitätsklinik für Innere Medizin I

Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin

E. Coli Resistenzraten

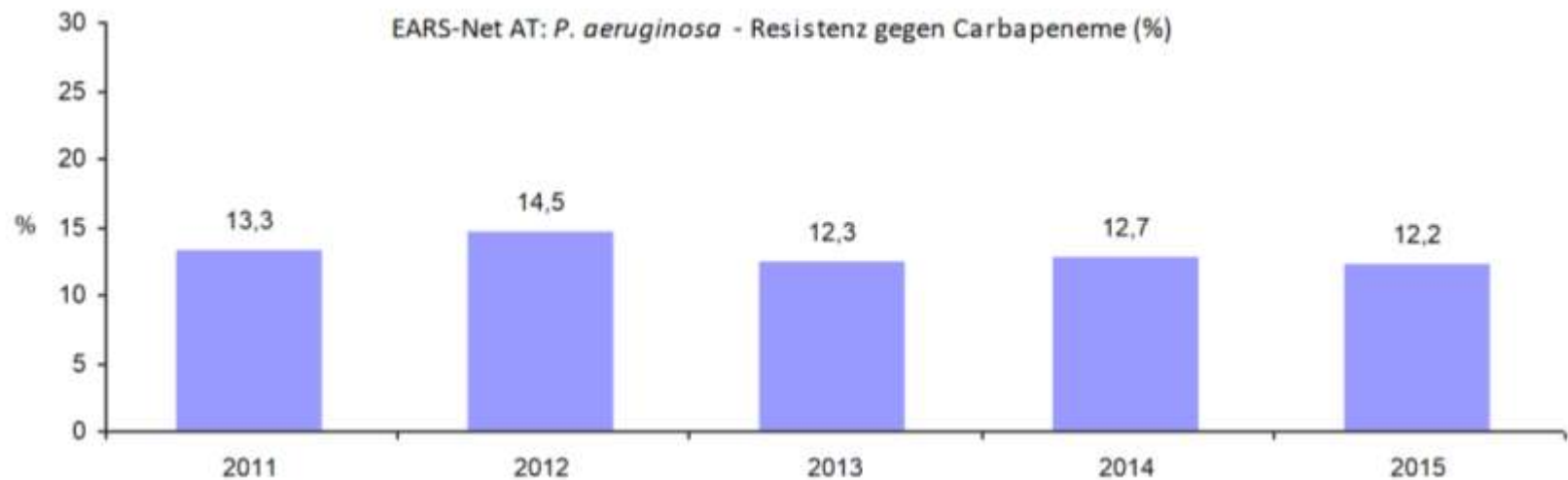


E. Coli Resistenzraten



Quelle: TESSy – The European Surveillance System, Stand: 16. 08. 2016

Pseudomonas aeruginosa Resistenzraten



EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE (ESBL) PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE



26,000
DRUG-RESISTANT
INFECTIONS



1,700
DEATHS



140,000
ENTEROBACTERIACEAE
INFECTIONS PER YEAR

THREAT LEVEL
SERIOUS



This bacteria is a serious concern and requires prompt and sustained action to ensure the problem does not grow.



\$40,000

IN EXCESS MEDICAL COSTS PER YEAR
FOR EACH INFECTION



CDC 2013

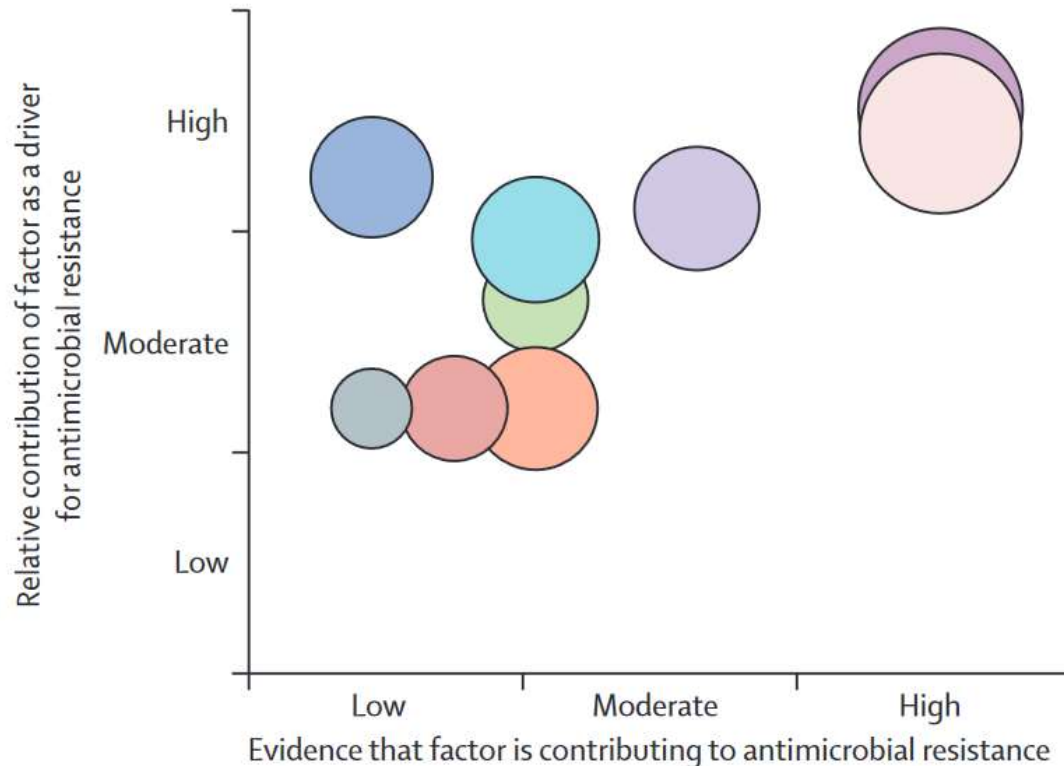
Ursachen für Resistenzausbildung

- Mensch bezieht Flora aus der Umgebung
- Natürliches Gleichgewicht zwischen resistenten und empfindlichen Bakterien
 - Indien: 41.5 % aller Neugeborenen am Tag 60 mit ESBL Bildnern besiedelt
 - Bei Einsatz von Antibiotika Selektion resistenter Bakterien
 - Bis zu 50% der Antibiotika werden unnötig verschrieben
 - Antibiotika Missbrauch in der Tierhaltung (>50% der Gesamtproduktion)
- Gleichzeitig “Hypermuation” der empfindlichen Flora
 - > Ausbildung neuer Resistenzen
- Austausch plasmidcodierter Resistenzgene über Speziesgrenzen hinweg

Holmes, Lancet 2016

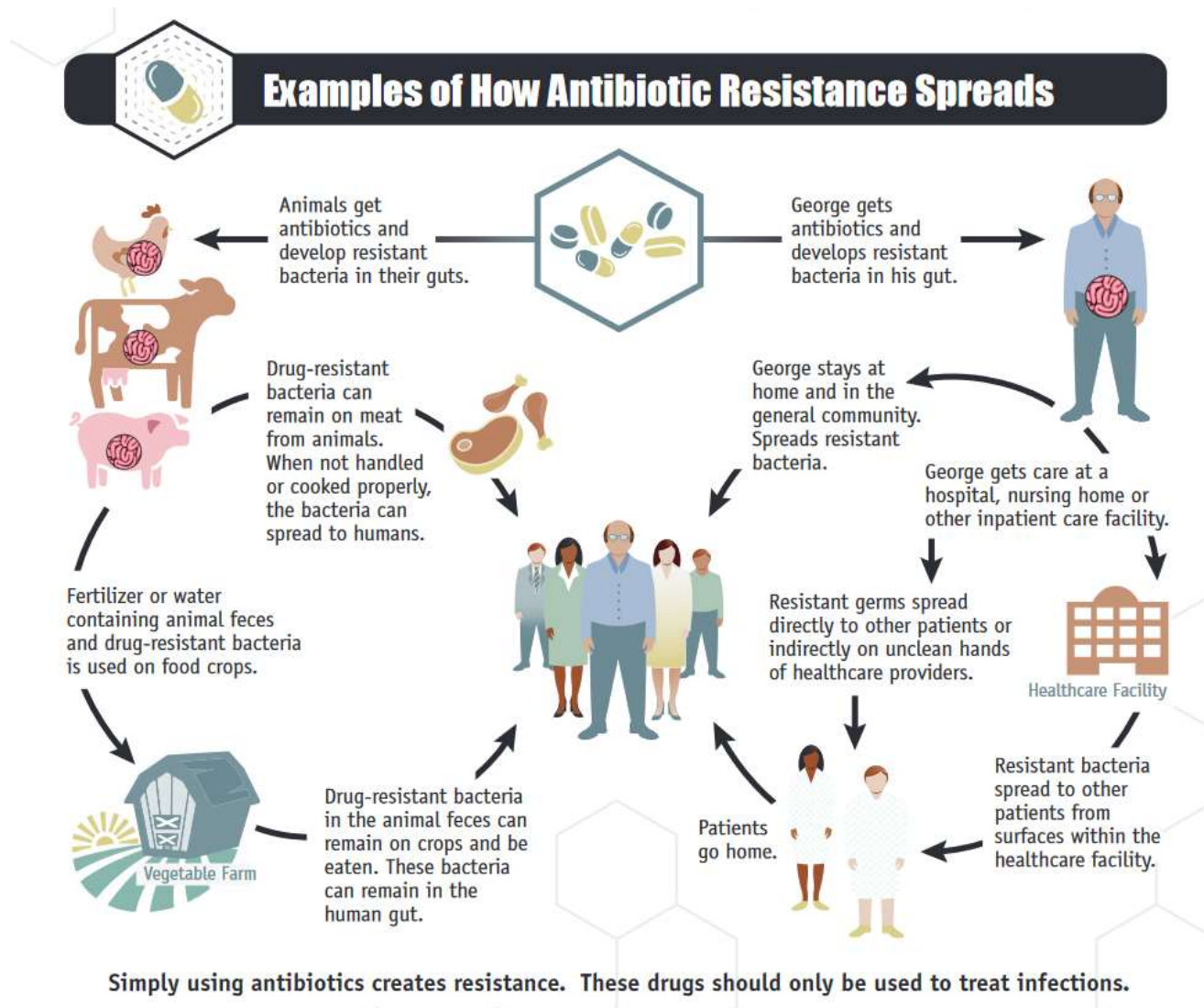
Ursachen für Resistenzausbildung

- Human antimicrobial misuse or overuse
- Animal antimicrobial misuse or overuse
- Environmental contamination
- Health-care transmission
- Suboptimal rapid diagnostics
- Suboptimal vaccination
- Suboptimal dosing, including from substandard and falsified drugs
- Travel
- Mass drug administration for human health



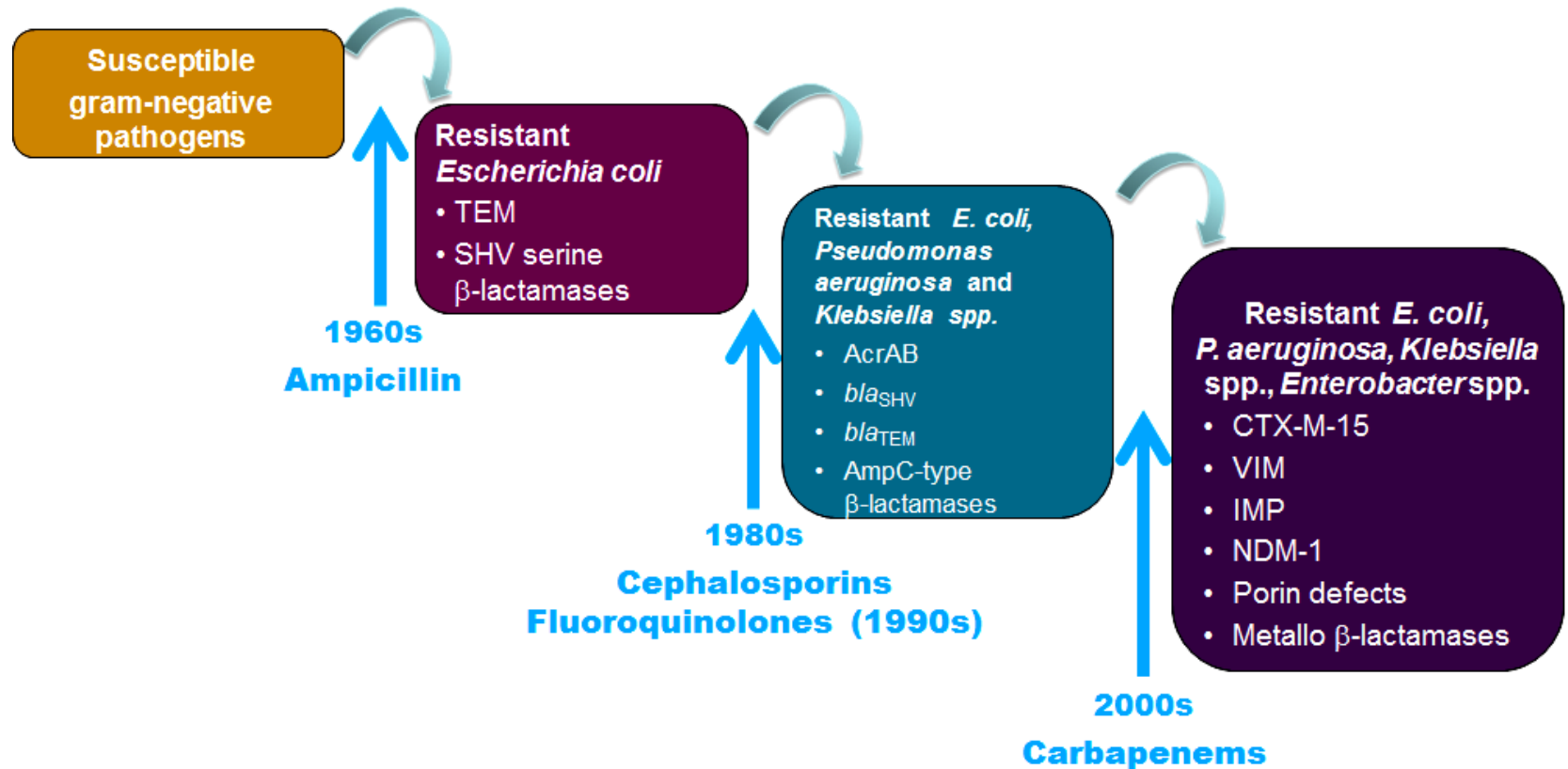
Holmes, Lancet 2016

Verbreitung resistenter Keime



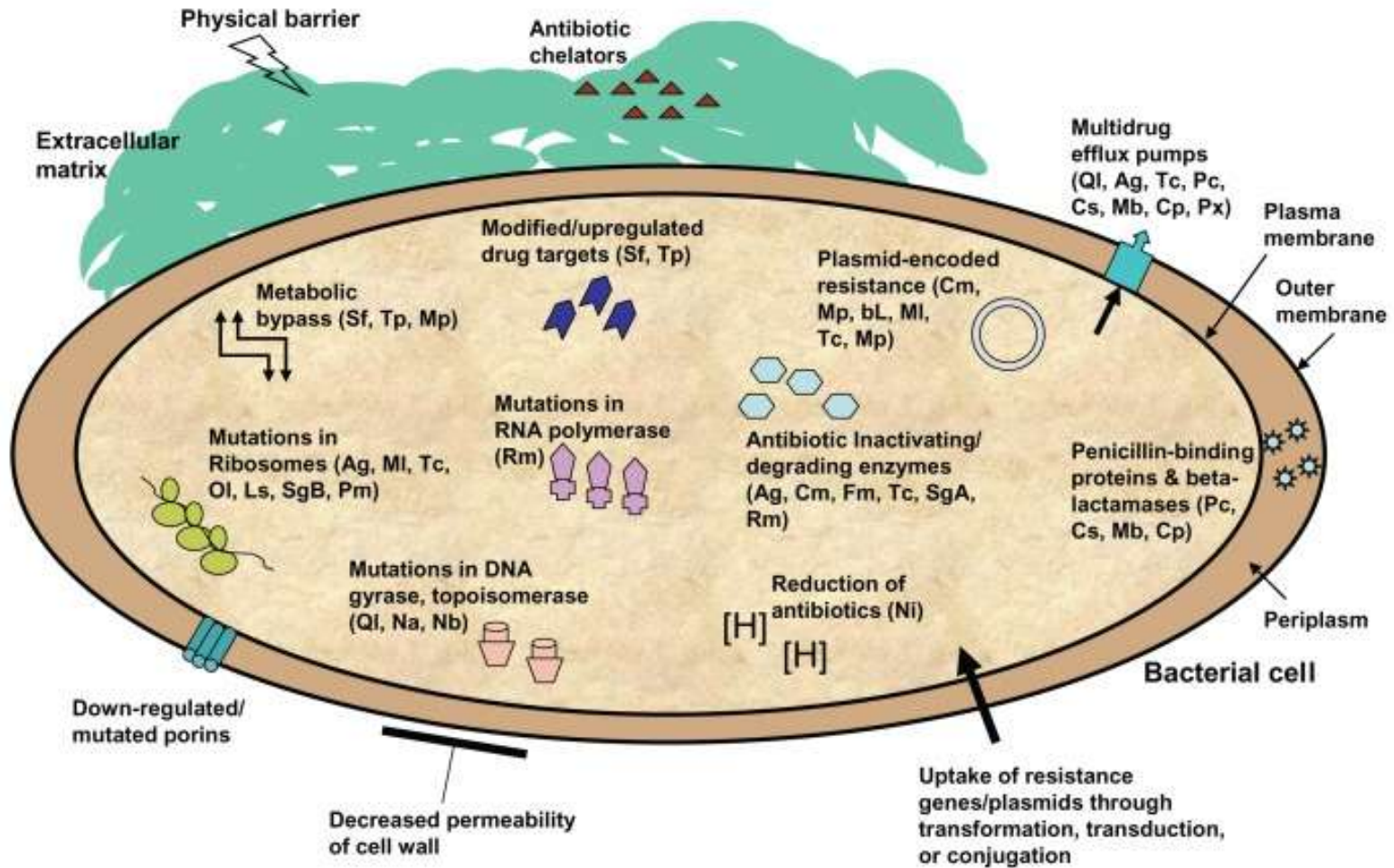
CDC 2013

Entwicklung von Betalaktam Resistenzen



Hammer, 2016, nach Livermore, CID 2002, Hawkey, AAC 2008, Hawkey, JAC 2009, Bush, AAC 2010, Olivares, Front Microbioal 2013

Resistenzmechanismen



Betalaktamresistenz bei Gram negativen

- Häufig
 - *Klebsiella spp.*
 - *Escherichia coli*
 - *Proteus mirabilis*
- Selten
 - *Enterobacter spp.*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Citrobacter freundii*
 - *Morganella morganii*
 - *Serratia marcescens*

Harnwegsinfekte als häufigste Gram negative Infektion

- HWI: Zweithäufigste Infektionskrankheit
 - 1 % aller Hausarztbesuche
 - Frauen > 65a: 9 %; Männer > 65: 2,5-11 %
 - Hohe Dunkelziffer
 - Enormer Antibiotikaverbrauch -> Hoher Resistenzselektionsdruck
- Pyelonephritis: 15-17/10.000 Einwohner/Jahr bei Frauen
 - Im Allgemeinen aus Harnwegsinfekten entwickelnd
- Urosepsis
 - Ca. 25% aller Septitiden -> 12,5-23,74/100.000 Einwohner/Jahr
 - Mortalität: 20-40%

Dreger N. Dtsch Ärzteblatt 2012; Konsultationsfassung S3 LL Harnwegsinfekte 2016,
<http://www.infektionsnetz.at/InfektionenHarnwegsinfektionen.phtml>

Therapieentscheidend: (Un)komplizierter Harnwegsinfekt?

- Harnwegsinfektion ohne
 - funktionelle oder anatomische Anomalien
 - Stenosen, Divertikel, Phimosen, Lithiasis, Schwangerschaft, Entleerungsstörungen...
 - Nierenfunktionseinschränkung
 - Begleiterkrankung die einen HWI oder Komplikation begünstigt
 - HIV, Leberinsuffizienz, schlecht eingestellter DM, ChemoTx, Immunsuppressiva...
- Unabhängig von Infektionsort (Zystitis vs Pyelonephritis)

Konsultationsfassung S3 LL Harnwegsinfekte 2016

Asymptomatische Bakteriurie

- Nachweis von Bakterien im Harn ohne Beschwerden
- Besonders hohe Prävalenz bei bestehenden Uropathologien
- Keine Therapieindikation außer bei
 - Schwangeren, da erhöhte Pyelonephritisinzidenz
 - Nierentransplantierten in den ersten 3-6 Monaten nach NTX
 - Geplanter Urologischer Intervention

Konsultationsfassung S3 LL Harnwegsinfekte 2016

Therapie von Harnwegsinfekten

Bei kalkulierter Therapie muss die lokale Resistenzsituation beachtet werden

	Ampicillin	Aminopen + BLI	Pivmecillinam	3. Gen. Ceph	Fluorchinolone	Aminoglycoside	Vancomycin	Nitrofurantoin	Trimethoprim	TMP/SXT
<i>E. coli</i>	38,9	10,8	6,5	7,2	15,4	5,2	-	1,8	24,6	23,3
<i>K. pneumoniae</i>	-	15,2	10,9	9,5	10,1	5,1	-	-	-	17,3
<i>E. faecalis</i>	0,6	-	-	-	-	33,7	0,0	-	-	-
<i>E. faecium</i>	91,5	-	-	-	-	51,4	3,1	-	-	-

Resistenzraten in Prozent bei Harnisolaten aus dem niedergelassenen Bereich, AURES 20

ESBL wirksame Penicilline

- (Piv)Mecillinam
 - Keine Gewebespiegel -> nur für Zystitis, hier 1. Linien Therapie
 - *Enterobacter cloacae*, *E.coli* (auch ESBL falls ausgetestet), *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*
 - Harnausscheidung: 45% der oralen Dosis
 - Cave: 3x 400 mg p.o. bei ESBL auch höher
 - Gute Verträglichkeit

Nitrofurantoin

- Aktiv gegen *E.coli*, *K. pneumonia*, *E. faecalis*, *S. aureus* und *saprophyticus*, and *Citrobacter spp.*
- **Erstlinientherapie der Zystitis**
- Gute orale Bioverfügbarkeit, kein Gewebespiegel
- 3x 50-100 mg über 5 - 7 Tage (3 Tage Hochdosistherapie ist schlechter)
- Klinische Heilung zwischen 79% und 92%
 - Kein Unterschied zu (co-)trimethoprim, ciprofloxacin or amoxicillin
 - Mikrobiologisch allerdings schlechtere Heilungsraten
- **Geringe Resistenzinduktion!**

Syed H, BMJ Case Rep 2016; 2016:b20160244. Antimicrob Chemother 2015; 70: 2456-64.

Nitrofurantoin

- Viele PK/PD Details unklar
 - Klinische Studie Nitrofurantoin 100 mg q8 vs. Fosfomycin-trometamol 3g single dose läuft und ist auf Überlegenheit von Nitrofurantoin angelegt (AIDA Studiengruppe)
- Cave:
 - Kontraindiziert in Niereninsuffizienz, vermutlich aber bis 40 ml/min sicher, Effektivität aufgrund der geringeren Filtration aber schlechter
 - Gefahr der Entwicklung einer Lungenfibrose (0,001%) bei Langzeittherapie pulmonary fibrosis in long term use
 - **Bei Kurzzeitverwendung keine Probleme**

Syed H, BMJ Case Rep 2016; 2016.2. Huttner A, J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2456–64.

Nitroxolin

- Breitspektrum Harnantiseptikum
 - *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, and *S. saprophyticus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*
 - *S. aureus*, *beta-hemolytic streptococci*
 - *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*
 - *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*
- **Erstlinientherapie Zystitis** – cave, keine Gewebespiegel
- Keine Kreuzresistenzen, Non-inferiority vs. Norfloxacin und co-Trim
- Reduziert Bakteriellles Adhesin -> geringere Anhaftung
- **Therapeutisch 250 mg q8, prophylaktisch 250 mg q12-24**
- **99% of der Dosis wird über den Harn ausgeschieden**

Nepesko BMC System Dis 2014; 4: 105-114. Klesker SM, Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 2019-223. Wagenlehner FME, Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 713-21.

Therapieoptionen systemischer Infektionen mit hoch resistenten Enterobacteriaceae

Carbapeneme

- Ertapenem
 - Lange Halbwertszeit – 1 x tgl. Dosierung
 - APAT für systemische Infekte mit ESBL Produzenten
 - Rezidivierende HWI
 - Pyelonephritiden
 - Osteomyelitiden (selten durch MRGN)
 - Keine *Pseudomonas* Aktivität
 - Cave ZNS Nebenwirkungen!

Carbapeneme

- Meropenem
 - Gute Wirkung gegen alle ESBL Produzenten, inkl. Non-fermentern
 - Stationäre Aufnahme notwendig, da 3x tägliche Dosierung
- Imipenem/Cilastatin
 - In einigen selektierten Fällen höhere Carbapenemasen Stabilität
 - Hohe Epileptogenität

Ceftolozan / Tazobactam

- Reservemedikament für Penem-resistente *Pseudomonas spp.*
 - Wirksam gegen 72 % (vs 62% bei CTZ/AVI) Beta-Laktam resistenter Pseudomonaden
 - Ceftolozan mono sehr empfindlich gegenüber ESBL -> theoretisch kein Benefit von Cef/Taz gegenüber ESBL
 - *In-vitro* geringere Aktivität gg ESBL als CTZ/AVI, aber effektiv
- De-Novo Resistenzentwicklung durch KPC Überexpression
- Klinisch sonst ähnliche Aktivität wie Ceftazidim
 - Keine Anti-Staphylokokken Aktivität
- 3x 1,5g bis zu 3x 3g

Haidar, Clin Infect Dis. 2017; MacVane SH, AAC 2017; Alatoon A, Int J Infect Dis. 2017; Humphries, AAC 2017

Ceftazidim / Avibactam

- Reservemedikament für hoch resistente Enterobacteriaceae (CRE)
 - Besserer Behandlungserfolg, geringere Toxizität als andere Therapieoptionen
- Keine Gram positive Aktivität (gering geg. Streptokokken)
- Inaktivierung von Ambler “A” Serin Proteasen durch Avibactam
 - Wirkung gegen resistente Gram-negativen Bakterien (ESBL, KPC, OXA-48, MDR)
 - Keine Wirkung gegen Metallo Beta-laktamasen (NDM, VIM, IMP)
- Plasmidcodierte Resistenz beschrieben (*bla*_{KPC-3}) -> Transfer!
 - Resistenzentwicklung während 10 Tagen Therapie möglich
 - Kann Empfindlichkeit gegenüber Penemen wieder herstellen

Humphries, AAC, 2015; Shields AAC 2016

Aztreonam / Avibactam

- Erweiterte Aktivität auf ESBL und Metallo Beta-Laktamasen
- Größere Potenz als Ceftazidim Avibactam
 - Keine verbesserte Aktivität gegen *Acinetobacter* und *Pseudomonas*
 - Aztreonam mono jedoch bereits gegen MDR *Pseudomonas* aktiv
- Inaktiv gegen ESBL, AmpC, KPC und OXA-48
- NDM-1 hydrolisiert beide Wirkstoffe langsam -> klin. Relevanz?
- Noch nicht zugelassen – Ceftazidim/Avibactam plus Aztreonam?

Potter, Drug Resistance Updates, 2016; Lohans, AAC, 2017; Davido, AAC, 2017

Aztreonam / Avibactam

Table 3. In vitro activity of aztreonam and aztreonam-avibactam activity tested against 130 metallo- β -lactamase producing strains grouped by organisms and enzyme families (*P. fluorescens/pulida* isolates were not included in this analysis).

Antimicrobial agent/ group/enzyme (no. tested)	No. of organisms (cumulative %) inhibited at MIC (mg/L) of:												
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64
Enterobacteriaceae (68)													
IMP-producers (17)													
Aztreonam	-	2(11.8)	0(11.8)	4(35.3)	1(41.2)	0(41.2)	0(41.2)	0(41.2)	0(41.2)	2(52.9)	1(58.8)	4(82.4)	3(100.0)
Aztreonam-avibactam	1(5.9)	5(35.3)	4(58.8)	0(58.8)	4(82.4)	3(100.0)	-	-	-	-	-	-	-
NDM-producers (25)													
Aztreonam	1(4.0)	0(4.0)	0(4.0)	0(4.0)	0(4.0)	0(4.0)	0(4.0)	0(4.0)	0(4.0)	0(4.0)	0(4.0)	5(24.0)	19(100.0)
Aztreonam-avibactam	3(12.0)	2(20.0)	3(32.0)	9(68.0)	2(76.0)	4(92.0)	1(96.0)	0(96.0)	1(100.0)	-	-	-	-
VIM-producers (26)													
Aztreonam	-	5(19.3)	2(26.9)	1(30.8)	1(34.6)	2(42.3)	0(42.3)	1(46.2)	0(46.2)	3(57.7)	2(65.4)	3(76.9)	6(100.0)
Aztreonam-avibactam	3(11.5)	7(38.5)	5(57.7)	4(73.1)	4(88.5)	1(92.3)	2(100.0)	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i> (44)													
IMP-producers (21)													
Aztreonam	-	-	-	-	-	-	1(4.8)	4(23.8)	2(33.3)	4(52.4)	3(66.7)	6(95.3)	1(100.0)
Aztreonam-avibactam	-	-	-	-	-	-	2(9.5)	5(33.3)	2(42.9)	5(66.7)	2(76.2)	3(90.5)	2(100.0)
VIM-producers (23)													
Aztreonam	-	-	-	-	-	-	-	1(4.3)	2(13.0)	11(60.9)	1(65.2)	1(67.6)	7(100.0)
Aztreonam-avibactam	-	-	-	-	-	-	1(4.3)	2(13.0)	4(30.4)	10(73.9)	4(91.5)	0(91.5)	2(100.0)
<i>Acinetobacter</i> spp. (18)													
IMP-producers (12)													
Aztreonam	-	-	-	-	-	-	1(8.3)	0(8.3)	3(33.3)	2(50.0)	6(100.0)	-	-
Aztreonam-avibactam	-	-	-	-	-	-	2(16.7)	1(25.0)	0(25.0)	3(50.0)	0(50.0)	3(75.0)	3(100.0)
NDM-producers (6)													
Aztreonam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3(50.0)	3(100.0)	-
Aztreonam-avibactam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(16.7)	3(66.7)	2(100.0)	-

Beta-lactam plus BLI – neue Generationen

Pathogen	Ceftazidime–		Ceftaroline–				(MIC ₉₀ µg/mL)	Imipenem- MK7655
	Ceftazidime	avibactam	Ceftaroline	avibactam	Ceftolozane	Ceftolozane–tazobactam	Imipenem	
<i>E. coli</i> ESBL	32	0.5	>32	0.25	>32	16		
<i>K. pneumoniae</i> ESBL	>32	2	>32	1	>32	>16		
<i>K. pneumoniae</i> NS to carbapenem	>32	2	>32	2	>32	>16	64	1
<i>E. cloacae</i> Ceftazidime-R	>32	2	>32	1	>32	>16		
Enterobactereaceae Multiple β-lactamases	>256	4	>64	0.5				
CTX-M (538)			>32	0.25				
KPC (118)			>32	1				
SHV (50)			>32	0.5				
AmpC + CTX-M (43)			>32	2				
SHV + CTX-M (28)			>32	0.25				
SHV + KPC (18)			>32	4				
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	32	8	Not expected	Not expected	8	8	32	4

Shlaes, Annals of the New York Academy of Sciences, 2013

Fosfomycin

- Rasch bakterizid gegen *Streptococcus spp.*, *S. aureus* (incl. MRSA), *E.coli*, *Haemophilus*, *Neisseria spp.* und *Proteus mirabilis*.
 - Höhere MICs in *Enterobacter*, *Klebsiella* and *Serratia spp*
 - Hohe MHKs bei *Pseudomonas spp.*, falls empfindlich aber „add-on“ erwägen
 - Aktivität bei sonst hoch resistenten Bakterien
 - 78% von 107 Carbapenem empfindlichen Stämmen
 - 54.2% “successful clinical outcome” in gram negativen XDR Infektionen
- Sehr gute Gewebepenetration
 - Hirn, Auge, Lunge, Muskel; Abszesse, Ascites, Sputum
 - Akkumulation im Knochen (hohe Affinität zu Hydroxylapatit)
 - Ideale “add-on” Therapie bei Abszessen und Septitiden

Kaase W, Journal of Clinical Microbiology 2004; Razak S, ZMC 2007; Poole K, et al. Journal of Antimicrobial Agents 2014

Fosfomycin

- In-vitro: Rasche Resistenzinduktion bei Monotherapie
 - Bislang trotzdem in-vivo geringe Resistenzen
 - Eventuell reduzierte “Fitness” der resistenten Stämme?
- Oral: Fosfomycin-trometamol
 - Bioverfügbarkeit 40%
 - Empfohlene HWI Erstlinientherapie (ESCMID und IDSA)
 - Klinischer Erfolg: (48 h), 1-3 Gaben: 74.8% von 119 Patienten
 - Erfolgsrate bei 1x3g/d über 3d: klinisch 94.3%, mibi 78.5%
 - Aber: Aufgrund der Notwendigkeit in Intensivmedizin und der raschen Resistenzinduktion lieber nicht für Zystitis verwenden

Sastry S Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015; Pullukcu H, Int J Antimicrob Agents 2007; Kaase M, Journal of Clinical Microbiology 2014; Raz R, Clinical Microbiology and Infection 2012

Tigecyclin

- Last-line Option bei therapierefraktären MRGN Infektionen
- Breits Spektrum – “alles bis auf *Pseudomonas* und *Proteus*”
- Hepatotoxizität – cave Hypofibrinogenämie
- Nausea, teilweise therapielimitierend – nicht dosisabhängig
 - Individuell verschiedenes Ansprechen auf Ondansetron und oder MCP, teilweise Emend refraktär
- 1x200-300 mg

Colistin

- Rasch bakterizide Wirkung in fast allen Gram-negativen Bakterien
 - *Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp, Acinetobacter spp. Haemophilus influenza, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Legionella, Aeromonas, Citrobacter, Bordetella pertussis, Campylobacter spp.*
- Bei hoch resistenten Bakterien Kombination mit zweiter Substanz empfohlen
 - Auch bei Penem Resistenz Kombination mit Meropenem erwägen
- Ausgeprägte Nephrotoxizität beachten (bis zu 44% ANV)
- Sputum Konzentrationen << Serum Konzentration – Inhalation

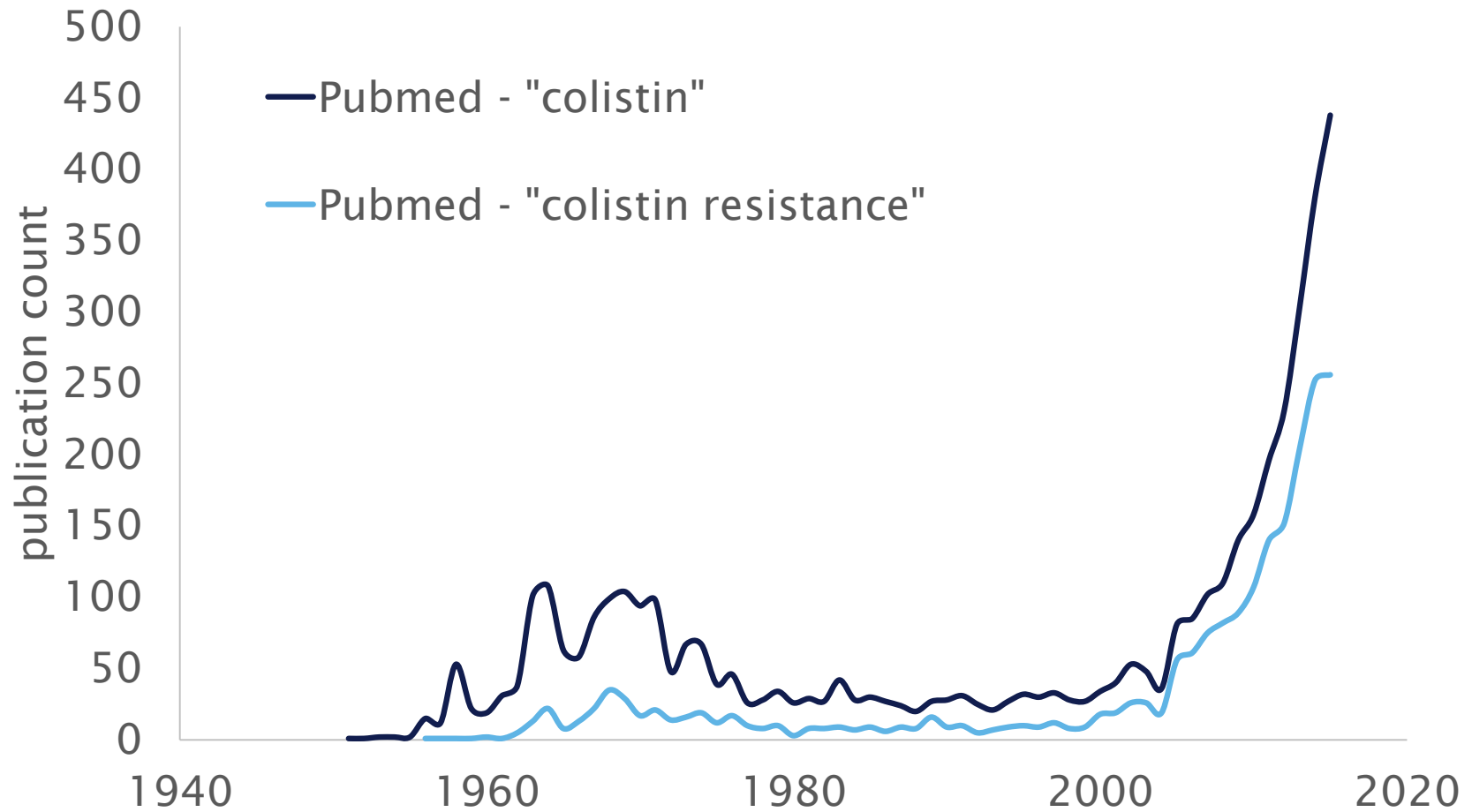
additiv Journal of Clinical Microbiology 2014; Raz R, CMI 2012; Pontikis K, International Journal of Antimicrobial Agents 2014

Colistin Dosierung

- Klassisches Schema: CMS: 2x 3-5 mg/kg, LD 9-12 MIU
- Garonzik/Nation formula zur CBA dosis Berechnung:
 - Loading dose: target $C_{ss,avg} \times 2.0 \times \text{body weight (kg)}$
 - Maintenance dose: target $C_{ss,avg} \times (1.50 \times \text{CrCL} + 30)$
 - Nur bei Patienten mit CrCl < 70 ml/min
 - Bei übergewichtigen Patienten das ideale Körpergewicht zur Berechnung verwenden
 - LD maximal 300 mg CBA (=690 mg CMS)
- PK Modelle bevorzugen 9 MIU LD plus 4.5 MIU q12 MD für alle

Eliakim-Raz N, J Antimicrob Chemother 2015; Livermore DM, International Journal of Antimicrobial Agents 2011, Lautenbach E, Clin Infect Dis 1998, Garonzik SM, Antimicrob Agents Chemother 2011, Mohamed AF, J Antimicrob Chemother 2014

Colistin Resistenzentwicklung



Medline citation report for keywords "colistin" and "colistin resistance", accessed 02/21/2020

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

matthias.vossen@meduniwien.ac.at