

Gram-negative Problemkeime Neue Therapiemöglichkeiten

Rainer Gatringer/Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Infektiologie und Tropenmedizin



Aktuelle Situation

- Kopenhagen-Konferenz 1998: „The Microbial Threat“
- EU-Ratsbeschlüsse 2001:
 - „Prudent Use of Antimicrobial Agents in Human Medicine“
- 24. Juli 2015:
 - Die G7-Staats- und Regierungschefs haben gemeinsame Maßnahmen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen beschlossen
- EU fürchtet Folgen zunehmender Antibiotika-Resistenzen
 - Die EU-Kommission sprach sich außerdem dafür aus, mehr Anreize für Forschung und Wirtschaft für die Entwicklung neuer Antibiotika, Diagnosemethoden, Impfstoffe und alternative Therapien zu schaffen.
 - „Antimikrobielle Resistenz ist eine weltweit wachsende Bedrohung und wenn wir jetzt nicht mehr unternehmen, dann könnte sie bis 2050 mehr Todesfälle verursachen als Krebs“.

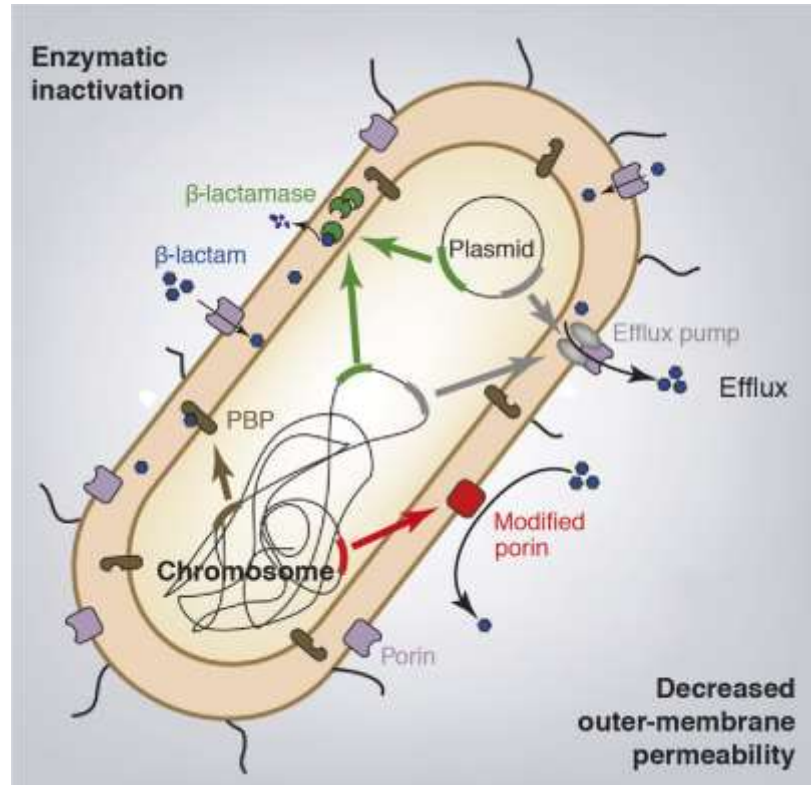
WHO-Liste

- WHO priority pathogens list for R(earch)&D(evelopment) of new antibiotics
- **Priority 1: CRITICAL**
 - **Acinetobacter baumannii**, carbapenem-resistant
 - **Pseudomonas aeruginosa**, carbapenem-resistant
 - **Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Multiresistente Erreger

- **Kumulation verschiedenster Resistenzmechanismen**
- **Resistenz gegenüber**
 - Penicilline/+ Lactamaseinhibitoren
 - Cephalosporine
 - Carbapeneme
 - Monobactame
- Sehr **oft kombiniert** mit einer Resistenz gegenüber
 - Chinolone

Resistenzmechanismen



Beta-Laktamasen

- **Beta-Laktamasen**
 - **bakterielle Enzyme**
die den **Beta-Laktamring von Beta-Laktamantibiotika hydrolysieren**
 - AmpC
 - ESBL
 - Carbapenemasen

Beta-Laktamasen

Einteilung nach Struktur: Ambler: A, B, C, D

- **Ambler Klasse A: Extended β -Lactamasen (ESBL)**
- **Ambler Klasse C: AmpC- β -Lactamasen**
- **Carbapenemasen**
 - **Ambler Klasse A (Serin-Carbapenemasen): KPC, IMI etc.**
 - Hydrolysieren so gut wie alle β -Laktame
 - Hemmung durch neue β -Laktamase Hemmer
 - **Ambler Klasse B (Metallo- β -Lactamasen): VIM, NDM etc.**
 - Hydrolysieren Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme
 - Keine Aktivität gegenüber Monobactamen
 - **Ambler Klasse D (Serin-Carbapenemasen): OXA-48**
 - Hydrolysiert Penicilline, Schmalspektrum-Cephalosporine und Carbapeneme
 - Oxymino β -laktame und Aztreonam: schlechte Hydrolyse
 - Hemmung durch neuen β -Laktamase Hemmer Avibactam

Resistenzmechanismen/Wirksamkeit/Hydrolyse

	C: AmpC	A: ESBL	A	B	D
Penicilline	Red	Red	Red	Red	Red
Cephalosporine I-II	Red	Red	Red	Red	Red
Cephalosporine III	Red	Red	Red	Red	Green
Cephalosporine IV	Green	Red	Red	Red	Green
Carbapeneme	Green	Green	Red	Red	Red
Monobactame	Green	Red	Red	Green	Red



Keine (schwache) Hydrolyse



Klinisch relevante Hydrolyse

Nordmann et al.;
 Clin Microbiol Infect 2014; 20: 821–830

Therapiemöglichkeiten

- „**Alte**“ Antibiotika
- **Neue Kombinationen:**
 - **Kombination** von Beta-Lactam-Antibiotika + Beta-Lactamaseinhibitoren
- **Neue** Substanzen
- **Vor der Therapie**
 - **Substanzen sollten getestet sein!**
 - **Mikrobiologische Diagnostik!!!!**

Alte Antibiotika

- **Polymyxine/Colistin**
- **Tigecyclin**
- **Fosfomycin**

Kombination von Beta-Lactam Antibiotika + Beta-Lactamaseinhibitoren

- **Beta-Lactamaseinhibitoren hemmen Beta-Laktamasen und stellen die Wirksamkeit des Betalaktam-Antibiotikums wieder her**
- **„Alte“ Beta-Laktamaseinhibitoren**
 - Sulbactam
 - Clavulansäure
 - Tazobactam
- **„Neue“ Non-Beta-Laktam Beta-Laktamaseinhibitoren**
 - Avibactam: Ambler Klasse A, C und teilweise D
 - Relebactam: Ambler Klasse A und C
- **Borsäure Beta-Laktamaseinhibitoren**
 - **Vaborbactam: Überwiegend Aktivität gegenüber Klasse A und C**
- **Cyclobutanon Beta-Laktamaseinhibitoren**
 - Potentiell Aktivität gegenüber allen 4 Ambler Klassen

Wong et al.;
Drugs 2017; 77(6): 615-628

Devi et al.;
ChemBioChem 2017; 18: 338-351

Verfügbare β -Lactame + Inhibitor und Neue Substanzen

- **Ceftolozan/Tazobactam**
 - Wirksamkeit wird durch für *P. aeruginosa* typische Resistenzmechanismen relativ gering beeinflusst (Upregulation von Effluxpumpen, Porinverlust, AmpC)
 - Tazobactam erweitert Spektrum von Ceftolozan auf einige ESBL-bildende Enterobacterales
- **Ceftazidim/Avibactam**
 - *P. aeruginosa*
 - TEM-, SHV-, CTX-M
 - KPC Carbapenemasen

- **Neu: Meropenem/Vaborbactam**

- **In näherer Zukunft: Imipenem/Cilastatin-Relebactam**
- **Neue Substanzen: Cefiderocol**

Neu Verfügbares β -Lactam AB + Inhibitor

MEROPENEM/VABORBACTAM

VABOREM®



Meropenem/Vaborbactam

- **Alt bekanntes Carbapenem:
Meropenem**
- **+ neuer β -Lactamaseinhibitor
Vaborbactam**

Meropenem/Vaborbactam

- **Indiziert für die Behandlung:**
 - Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis
 - Komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI)
 - Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP: hospital-acquired pneumonia) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP: ventilator associated pneumonia)
 - Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird
 - Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten indiziert

Meropenem/Vaborbactam

- **Dosierung:**
 - 2g / 2g alle 8 Stunden
 - Intravenöse Verabreichung

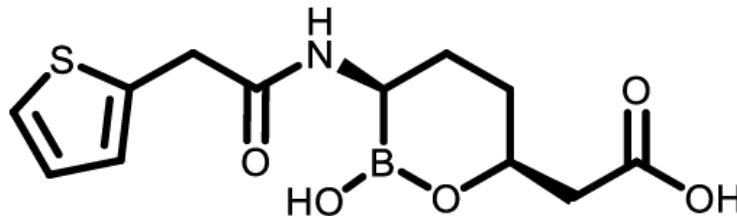
- **Bei eingeschränkter Nierenfunktion:**
 - Dosierung anpassen

Meropenem/Vaborbactam

- **Vaborbactam**

Hemmt Klasse A:Serin - β -Lactamasen, sodass Meropenem seine Wirksamkeit entfalten kann

- Zyklische Bor-Verbindung/Boronsäure-Derivat
- Stabil gegenüber der β -Lactamase-Hydrolyse
„Non-suicidal β -lactamase inhibitor“



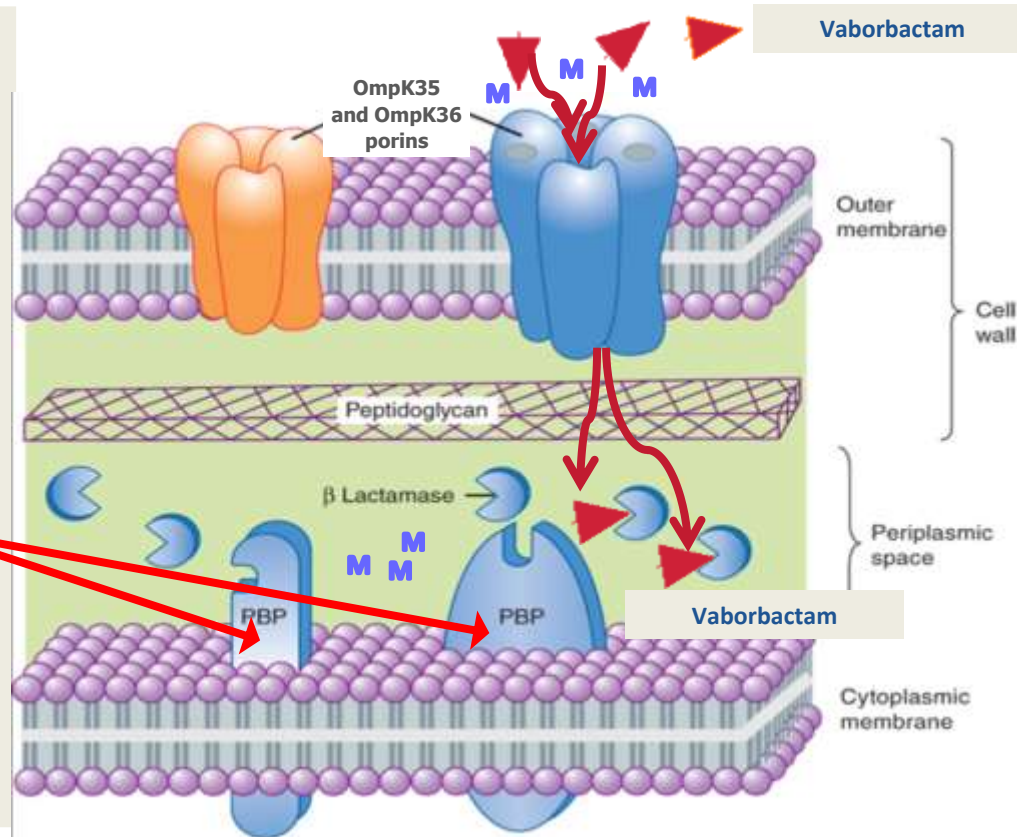
Meropenem/Vaborbactam

- **Vaborbactam**
 - Hemmt Serin-Carbapenemasen (Klasse A)
 - **KPC , auch genetische Varianten KPC-2 und KPC-3**
 - NMC-A und SME-2
 - BKC-1 and FRI-1
 - Klasse C
 - ESBL

 - Klasse B: Hemmt keine Metallo- β -Lactamasen (NDM, VIM)
 - Klasse D: Hemmt nicht OXA-48
 - Hat selbst keine antibakterielle Wirkung

Eintrittspforte Vaborbactam

PBPs in the periplasmic space ("Penicillin-Binding Proteins", various wild-type genetic classes) are the molecular targets of β -lactam antibiotics including meropenem. PBP binding leads to inhibition of peptidoglycan cross-linking and derangement of cell wall synthesis.¹



Meropenem/Vaborbactam

- Klinischen Studien
- **Tango I**
 - Vaborem vs. Piperacillin/Tazobactam
 - Effektivität und Sicherheit von Vaborem
 - Non- Inferiority
 - Phase III; Multicenter; Multinational; doppelt verblindet; randomisiert;
 - 545 Patienten
 - Success defined as: **Clinical cure or improvement**, and **eradication of baseline pathogen** to $<10^4$ CFU/ml at the End of i.v. treatment;

Meropenem/Vaborbactam

- Ergebnis Tango I – Studie
- FDA Endpunkt: **Nicht Unterlegenheit erfüllt**
- EMA Endpunkt: **Mikrobiologische Eradikation beim Test of Cure Visit erfüllt**
- *“Among patients with complicated UTI, including acute pyelonephritis and growth of a baseline pathogen, **meropenem-vaborbactam** vs piperacillin-tazobactam resulted in a composite outcome of **complete resolution or improvement** of symptoms along with **microbial eradication that met the noninferiority criterion**”*

Number of patients who experienced	Meropenem-Vaborbactam N=272 n (%)	Piperacillin-tazobactam N=273 n (%)	Total N=545 n (%)
Treatment emergent adverse events (TEAEs)	106 (39.0)	97 (35.5)	203 (37.2)
Drug-related TEAEs	41 (15.5)	35 (12.8)	76 (13.9)
Discontinuation of study drug due to an AE	7 (2.6)	14 (5.1)	21 (3.9)
Serious AE	11 (4.0)	12 (4.4)	23 (4.2)
Death	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)

Meropenem/Vaborbactam

- Klinischen Studien
- **Tango II**
 - **Effektivität und Sicherheit von Vaborem im Vergleich zur bestmöglichen Therapie bei Erwachsenen mit schweren Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien (CRE)**
 - Phase III; prospektiv, multicenter; multinational; open label; aktiv kontrolliert;
 - 77 Patienten mit gesicherter oder Vd. auf Infektion mit CRE
 - Der häufigste Resistenzmechanismus: KPC
 - Vergleichssubstanzen: Carbapeneme, Aminoglycoside, Polymyxin, Colistin, Tigecycline oder Ceftazidime/Avibactam

Meropenem/Vaborbactam

- Klinischen Studien
- **Tango II**
- **“The combination of the meropenem-vaborbactam higher cure rates, lower mortality, and reduced nephrotoxicity rates vs. BAT (Best available therapy) prompted the independent Data Safety Monitoring Board (DSMB) to recommend ending randomization to BAT following their review during an interim analysis”**

TANGO II Efficacy endpoints among all patients with confirmed CRE infection (mCRE-MITT)

	Meropenem-vaborbactam	BAT, n(%)	Difference*	P value	Relative difference †
	N=32 n (%)	N=15 n (%)	(95% CI)		
Efficacy endpoints	21 (65.6)	5 (33.3)	32.3 (3.3 to 61.3)	0.03	97.0
Clinical cure at end of therapy	19 (59.4)	4 (26.7)	32.7 (4.6 to 60.8)	0.02	122.5
Microbiological cure[‡] at end of therapy	21 (65.6)	6 (40.0)	25.6 (-4.1 to 55.4)	0.09	64.0
Microbiological cure[‡] at test of cure visit	17 (53.1)	5 (33.3)	19.8 (-9.7 to 49.3)	0.19	59.5
28-day mortality	5 (15.6)	5 (33.3)	-17.7 (-44.7 to 9.3)	0.20	-53.2
Exploratory analysis of risk-benefit profile of meropenem-vaborbactam					
Day-28 all cause mortality or nephrotoxicity	8 (25.0)	6 (40.0)	-15.0 (-44 to 14.0)	0.31	-37.5
Clinical failure or nephrotoxicity[§]	10 (31.3)	12 (80.0)	-48.7 (-74.6 to 22.9)	<0.001	-60.9
Day-28 all cause mortality or renal Aes^{**}	6 (18.8)	9 (60.0)	41.2 (-69.5 to -13.0)	0.004	-68.7
Clinical failure or renal AEs^{††}	9 (28.1)	12 (80.0)	-51.9 (-77.4 to 26.3)	>0.001	-64.9

*Data represent the difference in percentages for meropenem-vaborbactam and BAT (95% CI for that difference). †Data represent (difference in percentage for meropenem-vaborbactam and BAT)/BAT. ‡Composite of either microbiological eradication or presumed eradication at respective visit. §Composite outcome of either day-28 all-cause mortality or a post-baseline increase in serum creatinine ≥ 1.0 mg/dL. ¶Composite outcome of either clinical failure at test of cure or a post-baseline increase in serum creatinine ≥ 1.0 mg/dL. **Composite outcome of either day-28 all-cause mortality or AE of renal failure, renal failure acute or renal impairment. ††Composite outcome of either clinical failure at test of cure or AE of renal failure, renal failure acute or renal impairment.

AE, adverse event; BAT, best-available therapy; CI, confidence interval

Wunderink RG, et al. Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2018;7:439-455.

Adapted from table 2, ref. Wunderink RG, et al. *Infect Dis Ther.* 2018;7:439-455.

Zusammenfassung

- **Therapiemöglichkeiten bei multiresistenten Erregern**
 - Alte Substanzen
 - Neue Substanzen in Bälde
 - Kombination von Beta-Lactam-Antibiotika + Beta-Lactamaseinhibitoren

- **Neue Substanz verfügbar: Meropenem/Vaborbactam**
 - **VABOREM®**

 - **Alt bekanntes Breitspektrum-Antibiotikum**
+ neuer β -Lactamase-Inhibitor (Borsäurederivat)

 - **Klinische Effektivität eindrucksvoll in der Tango I und vor allem in der Tango II Studie bewiesen**

Herzlichen Dank !

*Berufung
Leben.*