Neue Antiinfektiva 2020

Rosa Bellmann-Weiler

tirol kliniken
universitätskliniken
innsbruck

Universitätsklinik
für Innere Medizin II Innsbruck
(Infektiologie, Immunologie, Tropenmedizin, Rheumatologie, Pneumologie)

MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

Multiresistente Erreger

Deutliche Zunahme in den vergangenen 10 Jahren!

MRSA	Methicillin-Resistenter *Staphylococcus aureus*
VRE	Vancomycin-resistenter *Enterococcus (faecalis/faecium)*
GRE	Gylcopeptid-resistenter *Enterococcus (faecalis/faecium)*
PRSP	Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae*
MDR-TB	Multidrug-resistante *Mycobacterium tuberculosis*
ESBL	**Extended-Spektrum-Beta-Lactamase Bildner (*E. coli* – ESBL)**
CPE	**Carbapenemase-bildende Enterobakterien (*Klebsiella, Enterobacter*)**
	NDM-1– New-Delhi-metallo-β Lactamase-1
3MRGN	**Multiresistente Gram-negative Erreger, 3 AB-Gruppen**
	(Acylaminopenicillin, Cephalosporine, 3/4, Chinolone)
4MRGN	**Multiresistente Gram-negative Erreger, 4 AB-Gruppen**
	(Acylaminopenicillin, Cephalosporine, 3/4, Chinolone, Carbapeneme)

Therapieoptionen

Alte AB

Betalaktame + BLI

Carbapeneme

Tigecyclin

Fosfomycin, AG, Colistin (→ Nonfermenter)

Neue AB

Neue BLI/neue Ceph/Kombinationen

Carbapeneme +BLI

Neue Tetracycline, Chinolone, AG, Polymyxine, Siderophor-AB

Therapieoptionen bei ESBL-Bildnern

Carbapeneme gelten als Mittel der Wahl

Nicht-Betalaktam-Optionen: Tigecyclin, Aminoglykoside, Fosfomycin, Cotrimoxazol

Betalaktame mit Wirksamkeit gegenüber ESBL-Bildnern - Oxyiminocephalosporine

Cephamycine

Betalaktam-Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen - Temocillin

Antibiotika-Zulassungen/ Neueinführungen Stand 12/2019 Quelle: vfa. Die forschenden Pharmaunternehmen 2019				
Antibiotika				
Temocillin	**Temopen, Nagoban**	**Eumedica**	**EMA**	**ß-Lactam: Inf Erw +Kinder cUTI, Bakteriaemie, IRTI, SSTI**
Meropenem/Vaborbactam	Vabomere	Rempex	EMA	cUTI, cIAI, HAP
Relebactam	Recarbrio	Merck&Co	FDA	In Kombination mit Imi/Cila, Erw mit cUTI, cIAI (Inhibitor Klassen A und C)
Ceftarolin	Zinforo	Pfizer	EMA	I-Erweiterung Neugeb., Säuglinge Kinder und Jugendliche und Erw:cSSTI, CAP
Ceftolozan/Tazobactam	Zerbaxa	MSD	EMA	I-Erweiterung: HAP incl. VAP
Plazomicin	Zemdri		EMA	AG;cUTI, gg Mero nicht unterlegen, incl MRE
Delafloxacin	Quofenix	Menarini	EMA	FChinolon; ABSSSI
Oritavancin	Orbactiv	TMC	FDA	Glykopeptid; Erw: ABSSSI,, Zellulitis, Abszesse, Wundinfektion
Lefamulin	Xenleta	Nabriva	FDA	ABSSSI (wie Moxifloxacin)

Temocillin (Temopen®, Negaban®)

Breitspektrum-Betalaktamase-stabiles Carboxypenicillin

schmales Wirkspektrum

- **nur gegen Gram neg. Enterobakterien** (ESBL und AmpC produzierende Enterobateriaceae), auch gegen nahezu alle **multiresistenten Stämme**

Unwirksam gegen Gram pos. Bakterien, Anaerobier und P. aeruginosa

I: bei Erwachsenen **und Kindern:**
- komplizierte Harnwegsinfektionen (incl. Pyelonephritis)
- Bakteriämie
- Infektionen der unteren Atemwege und
- Wundinfektionen

Dosis: 2-3 x 2 g i.v.
NW: wie bei anderen β-Lactam-Antibiotika.

Temocillin (Temopen®, Negaban®)

Nationwide survey–ESBL producing Enterobacteriaceae in Norway

All isolates were susceptible to fosfomycin, temocillin (urinary tract breakpoint) and meropenem. For mecillinam and nitrofurantoin, 6% and 9% of the isolates, respectively, were non-susceptible.

Zikov et al. J Infect Dis 2016

Temocillin hat somit das Potenzial zur Einsparung der breiter wirksamen Carbapeneme.

Antibiotika-Zulassungen/ Neueinführungen Stand 12/2019 Quelle: vfa. Die forschenden Pharmaunternehmen 2019				
Antibiotika				
Temocillin	Temopen, Nagoban	Eumedica	EMA	ß-Lactam: Inf Erw +Kinder cUTI, Bakteriaemie, lRTI, SSTI
Meropenem/Vaborbactam	Vabomere	Rempex	EMA	cUTI, cIAI, HAP
Relebactam	Recarbrio	Merck&Co	FDA	In Kombination mit Imi/Cila, Erw mit cUTI, cIAI (Inhibitor Klassen A und C)
Ceftarolin	**Zinforo**	**Pfizer**	**EMA**	**I-Erweiterung Neugeb., Säuglinge Kinder und Jugendliche und Erw: cSSTI, CAP**
Ceftolozan/Tazobactam	Zerbaxa	MSD	EMA	I-Erweiterung: HAP incl. VAP
Plazomicin	Zemdri		EMA	AG;cUTI, gg Mero nicht unterlegen, incl MRE
Delafloxacin	Quofenix	Menarini	EMA	FChinolon; ABSSSI
Oritavancin	Orbactiv	TMC	FDA	Glykopeptid; Erw: ABSSSI,, Zellulitis, Abszesse, Wundinfektion
Lefamulin	Xenleta	Nabriva	FDA	ABSSSI (wie Moxifloxacin)

Ceftarolinfosamil *(Zinforo®)*

Aktive Form: Ceftarolin – verhindert Peptidoglykansynthese und damit Aufbau der Zellwand; gute Bindungsaktivität gegen PBP2A → korreliert mit Wirksamkeit gegen Gram-positive Erreger

Wirkspektrum: **Gram positive Kokken**, incl **MRSA, MRSE**, Pen- **resistente Pneumokokken**, die meisten Amp- sensiblen Enterokokken (gg E. faecalis, nicht VR E. faecium); zusätzlich Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella catarrhalis.

Kaum Wirkung gegen Enterobacter spp., Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, P. aeruginosa, St. maltophilia und A. baumannii.

nicht wirksam gegen ESBL, KPC, Klasse-B-Metallo-Beta-Laktamasen oder Klasse-C- (AmpC) Cephalosporinasen, nicht gegen Vancomycin resistente E. faecium!

Ceftarolinfosamil *(Zinforo®)*

Indikationserweiterung:

zur Behandlung der folgenden Infektionen **bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen**:

komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen (cSSTI),
ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Erweiterungen der Indikationen in Kombination von Ceftarolin mit Beta-Laktamasehemmern, wie etwa Tazobactam oder Avibactam,
→ deutlich bessere Wirkung im gramnegativen Bereich

Ceftarolinfosamil *(Zinforo®)*

Pharmakokinetik/Pharmakodynamik:

HWZ: 2,6h

Serum-Eiweiß-Bindung ist gering (weniger als 20 %).

Elimination hauptsächlich über die **Niere**

Dosierung: 2 x 600 mg i. v. über eine Stunde

Kreatinin-Clearance 30 -50 ml/min: 2 x 400 mg.

bei schweren und tiefen Infektionen (z. B. Bakteriämien, Endokarditis)

3 x 600 mg/Tag

Nebenwirkungen:

Durchfall, Kopfschmerzen, Übelkeit und Juckreiz. Ev. auch dosisabhängige Neutropenien.

Antibiotika-Zulassungen/ Neueinführungen Stand 12/2019 Quelle: vfa. Die forschenden Pharmaunternehmen 2019				
Antibiotika				
Temocillin	Temopen, Nagoban	Eumedica	EMA	ß-Lactam: Inf Erw +Kinder cUTI, Bakteriaemie, IRTI, SSTI
Meropenem/Vaborbactam	Vabomere	Rempex	EMA	cUTI, cIAI, HAP
Relebactam	Recarbrio	Merck&Co	FDA	In Kombination mit Imi/Cila, Erw mit cUTI, cIAI (Inhibitor Klassen A und C)
Ceftarolin	Zinforo	Pfizer	EMA	I-Erweiterung Neugeb., Säuglinge Kinder und Jugendliche und Erw: cSSTI, CAP
Ceftolozan/Tazobactam	**Zerbaxa**	**MSD**	**EMA**	**I-Erweiterung: HAP incl. VAP**
Plazomicin	Zemdri		EMA	AG;cUTI, gg Mero nicht unterlegen, incl MRE
Delafloxacin	Quofenix	Menarini	EMA	FChinolon; ABSSSI
Oritavancin	Orbactiv	TMC	FDA	Glykopeptid; Erw: ABSSSI,, Zellulitis, Abszesse, Wundinfektion
Lefamulin	Xenleta	Nabriva	FDA	ABSSSI (wie Moxifloxacin)

Ceftolozan und Tazobactam *(Zerbaxa®)*

Fixkombination aus Ceftolozan (bakterizid) und Tazobactam (Beta-Lactamase-Hemmer)

Wirksamkeit

multiresistente Gram neg. Stäbchenbakterien insbesondere ESBL-bildende Enterobacteriaceae oder P. aeruginosa (3-MRGN und 4-MRGN)

in vitro stabil gegen Klasse A (TEM, SHV, CTX-M), einige Klasse-C-(AmpC-) und -D-(OXA-)Beta-Laktamasen.

Schwach wirksam bei Staphylokokken und Anaerobiern.

keine Wirksamkeit gegen Metallo-Beta-Laktamasen (NDM-1, IMP, VIM) und Carbapenemasen (KPC).

Ceftolozan und Tazobactam *(Zerbaxa®)*

Anwendung:

komplizierte Harnwegsinfektionen

intraabdominelle Infektionen

Indikationserweiterung:

HAP incl. VAP

Entnahmedatum: 12.04.2017 BPDPE

Endbefund vom 15.04.2017 **Auftragsnr.: 17052581**

Material: Blutkultur aerob Vene

Mikroskopischer Erregernachweis:

Grampräparat aus Kulturflasche gramnegative Stäbchen

Kultureller Erregernachweis:

Blutkultur aerob positiv

1. Pseudomonas aeruginosa

Antibiotikum/Antimykotikum	1.
Amikacin	R
Aminopenicillin	R
Aminopenicillin + Clavulansäure	R
Azithromycin	R
Aztreonam	I
Cefazolin	R
Cefepim	**S**
Cefotaxim	R
Cefoxitin	R
Ceftazidim	**S**
Ceftolozan/Tazobactam	**S**
Ceftriaxon	R
Cefuroxim	R
Ciprofloxacin	R
Clindamycin	R
Ertapenem	R
Fosfomycin	R
Fusidinsäure	R
Gentamicin	**S**
Imipenem	**S**
Levofloxacin	R
Linezolid	R
Meropenem	**S**
Moxifloxacin	R
Penicillin G	R
Piperacillin-Tazobactam	**S**
Rifampicin	R
Tetracyclin	R
Tigecyclin	R
Trimethoprim + Sulfonamid	R
Vancomycin	R

S = sensibel, I = intermediär, R = resistent

Lancet 2015; 385(9981):1949–56, Clin Infect Dis 2015; 60(10):1462–71

Nicht Erreger-spezifische Antibiotika mit neuem Wirkstoff in klinischer Entwicklung, im Zulassungsverfahren oder vor Markteinführung (12/2019)

Kürzel: Gram(–) = Gram-negative Bakterien, Gram(+) = Gram-positive Bakterien; B = Bauchrauminfektionen, H = Hautinfektionen, K = Knocheninfektionen, L = Lungenentzündung, M = Mittelohrentzündung, U = Harnwegsentzündung, W = Weichteilinfektionen

Wirkstoff und Anwendung	Klasse	Unternehmen	Anwendungsgebiete	WHO-Priorität	Entwicklungs-Status
Meropenem + Vaborbactam, i.v.	**Carbapenem + Betalactamase-Inhibitor**	**Menarini**	**U, Gram(–), incl best. BL-Resistenzen, u.a. Enterobakterien**	**WHO 1**	**EU zugelassen seit 11/2018, aber noch nicht vermarktet (USA: seit 08/2017 für U zugelassen)**
Imipenem + Cilastatin + Relebactam	Carbapenem + Booster + neuer Betalactamase-Hemmer	MSD	B, U; Gram(–)	WHO 1	EU-Zulassungsverfahren seit 11/2018; zur Zulassung empfohlen seit 12/2019 (USA: seit 07/2019 gegen cUTI und cIAI zugelassen)
Eravacyclin, i.v./oral	Tetracyclin	Tetraphase	B, U inkl. MR Gram(–), Enterobakterien	WHO 1	EU zugelassen seit 09/2018, aber noch nicht vermarktet
Omadacyclin	Tetracyclin-Analogon	Paratek	H, L; auch gegen multiresistente Gram(–), MRSA, Enterobakterien, Hämophilus	WHO 1, 2, 3	Phase III (USA: seit 10/2018 zugelassen; in EU zeitweise im Zulassungsverfahren gewesen)

Meropenem + Vaborbactam (Vabomere)

Vaborbactam: zyklischer boronsäurebasierter LI

Wirksamkeit gg **Gramnegative, incl best. BL-Resistenzen, u.a. Enterobakterien,** viele Carbapenemasebildner (nicht MBL, Klasse D-BL OXA-48)

EU zugelassen seit 11/2018, aber noch nicht breit vermarktet, in Ö verfügbar (USA: seit 08/2017 für U zugelassen)

Jorgensen S, Pharmacother 2018

Kaye K, JAMA 2018

Wunderink R, Infect Dis Ther 2018

Meropenem + Vaborbactam (Vabomere)

Tango I: 545 Pat., cUTI, Mero/Vab vs. PipTaz → nicht-inferior

Tango II: 47 Pat: BSI, cUTI incl Pyelonephritis, HAP/VAP, cIAI mit bestätigten/vermuteten CRE (90%KPC);

Mero/Vab: Benefit bei klin Heilung, 28d-Mortalität, UAW (Ne[illegible]ox)

„Best available therapy“ bei CRE

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Early Experience With Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections

Twenty patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections were treated with meropenem-vaborbactam. Thirty-day clinical success and survival rates were 65% (13/20) and 90% (18/20), respectively. Thirty-five percent of patients had microbiologic failures within 90 days. One patient developed a recurrent infection due to meropenem-vaborbactam–nonsusceptible, *ompK36* porin mutant *Klebsiella pneumoniae*.

CID 2019

Nicht Erreger-spezifische Antibiotika mit neuem Wirkstoff in klinischer Entwicklung, im Zulassungsverfahren oder vor Markteinführung (12/2019)

Kürzel: Gram(–) = Gram-negative Bakterien, Gram(+) = Gram-positive Bakterien; B = Bauchrauminfektionen, H = Hautinfektionen, K = Knocheninfektionen, L = Lungenentzündung, M = Mittelohrentzündung, U = Harnwegsentzündung, W = Weichteilinfektionen

Wirkstoff und Anwendung	Klasse	Unternehmen	Anwendungsgebiete	WHO-Priorität	Entwicklungs-Status
Meropenem + Vaborbactam, i.v.	Carbapenem + Betalactamase-Inhibitor	Menarini	U, Gram(–), incl best. BL-Resistenzen, u.a. Enterobakterien	WHO 1	EU zugelassen seit 11/2018, aber noch nicht vermarktet (USA: seit 08/2017 für U zugelassen)
Imipenem + Cilastatin + Relebactam	**Carbapenem + Booster + neuer Betalactamase-Hemmer**	**MSD**	**B, U; Gram(–)**	**WHO 1**	**EU-Zulassungsverfahren seit 11/2018; zur Zulassung empfohlen seit 12/2019 (USA: seit 07/2019 gegen cUTI und cIAI zugelassen)**
Eravacyclin, i.v./oral	Tetracyclin	Tetraphase	B, U inkl. MR Gram(–), Enterobakterien	WHO 1	EU zugelassen seit 09/2018, aber noch nicht vermarktet
Omadacyclin	Tetracyclin-Analogon	Paratek	H, L; auch gegen multiresistente Gram(–), MRSA, Enterobakterien, Hämophilus	WHO 1, 2, 3	Phase III (USA: seit 10/2018 zugelassen; in EU zeitweise im Zulassungsverfahren gewesen)

Imipenem + Relebactam

Relebactam (neue „nicht-Betalaktam Betalaktamase- Inhibitor Kombination“, -BLI der Klassen A und C)

in Kombination mit Imipenem/Cilastatin

Anwendung für Erwachsene
mit cUTI und cIAI

i.v. Imipenem 500mg + 250mg Relebactam alle 6h (Dosierung in Phase III)

EU-Zulassungsverfahren seit 11/2018; zur Zulassung empfohlen seit 12/2019
(USA: seit 07/2019 gegen cUTI und cIAI zugelassen)

Imipenem + Relebactam: Restore – IMI 1

Phase III Studie

HAP/VAP/cUTI: Imi/Reli (31 Pat) vs Colistin+Imi (16 Pat)

Benefit Imi/Reli

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections

Johann Motsch,[1] Cláudia Murta De Oliveira,[2] Viktor Stus,[3] Iftihar Köksal,[4] Olexiy Lyulko,[5] Helen W. Boucher,[6] Keith S. Kaye,[7] Thomas M. File Jr,[8] Michelle L. Brown,[9] Ireen Khan,[9] Jiejun Du,[9] Hee-Koung Joeng,[9] Robert W. Tipping,[9] Angela Aggrey,[9] Katherine Young,[9] Nicholas A. Kartsonis,[9] Joan R. Butterton,[9] and Amanda Paschke[9]

[1]Universitätsklinikum Heidelberg, Germany; [2]Santa Casa de Misericórdia, Belo Horizonte, Brazil; [3]Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine; [4]Karadeniz Technical University School of Medicine, Trabzon, Turkey; [5]Department of Urology, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine; [6]Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; [7]University of Michigan, Ann Arbor Michigan; [8]Summa Health, Akron, Ohio; and [9]Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey

Background. The β-lactamase inhibitor relebactam can restore imipenem activity against imipenem-nonsusceptible gram-negative pathogens. We evaluated imipenem/relebactam for treating imipenem-nonsusceptible infections.

Methods. Randomized, controlled, double-blind, phase 3 trial. Hospitalized patients with hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia, complicated intraabdominal infection, or complicated urinary tract infection caused by imipenem-nonsusceptible (but colistin- and imipenem/relebactam-susceptible) pathogens were randomized 2:1 to 5–21 days imipenem/relebactam or colistin+imipenem. Primary endpoint: favorable overall response (defined by relevant endpoints for each infection type) in the modified microbiologic intent-to-treat (mMITT) population (qualifying baseline pathogen and ≥1 dose study treatment). Secondary endpoints: clinical response, all-cause mortality, and treatment-emergent nephrotoxicity. Safety analyses included patients with ≥1 dose study treatment.

Results. Thirty-one patients received imipenem/relebactam and 16 colistin+imipenem. Among mITT patients (n = 21 imipenem/relebactam, n = 10 colistin+imipenem), 29% had Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores >15, 23% had creatinine clearance <60 mL/min, and 35% were aged ≥65 years. Qualifying baseline pathogens: *Pseudomonas aeruginosa* (77%), *Klebsiella* spp. (16%), other Enterobacteriaceae (6%). Favorable overall response was observed in 71% imipenem/relebactam and 70% colistin+imipenem patients (90% confidence interval [CI] for difference, −27.5, 21.4), day 28 favorable clinical response in 71% and 40% (90% CI, 1.3, 51.5), and 28-day mortality in 10% and 30% (90% CI, −46.4, 6.7), respectively. Serious adverse events (AEs)

Wirkstoff und Anwendung	Klasse	Unternehmen	Anwendungsgebiete	WHO-Priorität	Entwicklungs-Status
Plazomicin	**Aminoglykosid**	**Achaogen**	**U, L, Sepsis, auch MRSA und best. MR Gram(–), Enterobakterien**	**WHO 1**	**EU-Zulassungsverfahren seit 10/2018 (USA: seit 06/2018 zugelassen)**
Cefiderocol, i.v.	Cephalosporin + Siderophor	Shionogi	Gram(–), u. a. Acinetobacter, Enterobakterien, Pseudomonas	WHO 1	EU-Zulassungsverfahren seit ca. 04/2019 (USA: seit 11/2019 zugelassen)
Lefamulin, i.v. und oral	Pleuromutilin	Nabriva Therapeutics	U, L; Gram(–)	–	EU-Zulassungsverfahren seit 06/2019 (USA: seit 08/2019 zugelassen)
Delafloxacin; i.v./oral	Fluorchinolon	Melinta Therapeutics und Menarini	H, L, B, U inkl. Gonorrhoe; inkl. MRSA	WHO 2	EU zugelassen seit 12/2019, aber noch nicht vermarktet (USA: seit 06/2017)

Plazomicin

Neues Aminoglykosid

Anwendung:

cUTI, incl Pyelonephritis, Pneumonie, Sepsis

auch MRSA und best. MR Gram(–), Enterobakterien incl KPC

EU-Zulassungsverfahren seit 10/2018 (USA: seit 06/2018 zugelassen)

Dosis: 1 x 15mg/kg i.v.

NW: Nephrotoxizität, Ototoxizität, Diarrhoe, Nausea, RR Schwankungen, Cephalea

Shaeer et al, Pharmakotherapy, 2019

Plazomicin - EPIC Studie

cUTI: Plazomicin vs Meropenem, 609 Pat

15mg/kg/d Plazomicin vs Meropenem 3 x 1g über 7d-10d;

Nach >4d step down

zu Levofloxacin oral

Plazomicin nicht inferior

Wagenlehner et al N EnglJMed 2019

Plazomicin - EPIC Studie

Follow up nach 24-31d:

Relapsrate: 3,7% (Plazomicin-Gruppe) vs 8,1% (Meropenem-Gruppe)

Crea Anstieg ≥ 0,5/dl: 7% (Plazomicin) vs 4% (Meropenem)

Wagenlehner et al N EnglJMed 2019

Plazomicin – CARE Studie

Plazomicin vs Colistin bei Carbapenem res. Gram- Erregern

Kombination mit Meropenem oder Tigecyclin

37 Pat. (29 BSI, 8 HAP/VAP)

Kohorte 1 (ohne Acinetobacter und Pseudomonas):

28d Letalität 11,8% (Plazomicin) vs 40% (Colistin)

Kohorte 2: 28d Letalität: 26,1% alle bei zusätzl Gram- Erregern

NW: Nierenfunktion

Plazomicin 16,7% vs 38,1% Colistin

McKinnel et al, NEnglJMed 2019

Wirkstoff und Anwendung	Klasse	Unternehmen	Anwendungsgebiete	WHO-Priorität	Entwicklungs-Status
Plazomicin	Aminoglykosid	Achaogen	U, L, Sepsis, auch MRSA und best. MR Gram(–), Enterobakterien	WHO 1	EU-Zulassungsverfahren seit 10/2018 (USA: seit 06/2018 zugelassen)
Cefiderocol, i.v.	**Cephalosporin + Siderophor**	**Shionogi**	**Gram(–), u. a. Acinetobacter, Enterobakterien, Pseudomonas**	**WHO 1**	**EU-Zulassungsverfahren seit ca. 04/2019 (USA: seit 11/2019 zugelassen)**
Lefamulin, i.v. und oral	Pleuromutilin	Nabriva Therapeutics	U, L; Gram(–)	–	EU-Zulassungsverfahren seit 06/2019 (USA: seit 08/2019 zugelassen)
Delafloxacin; i.v./oral	Fluorchinolon	Melinta Therapeutics und Menarini	H, L, B, U inkl. Gonorrhoe; inkl. MRSA	WHO 2	EU zugelassen seit 12/2019, aber noch nicht vermarktet (USA: seit 06/2017)

Cefiderocol (Shionogi)

- Highly stable to various types of carbapenemase
  KPC, OXA, IMP, VIM and NDM
- Potent activity against Gram-negatives including CR strains
  - ***A****cinetobacter baumannii*
  - ***P****seudomonas aeruginosa*
  - ***E****scherichia coli*
  - ***K****lebsiella pneumoniae*
  - ***S****tenotrophomonas maltophilia*

  } **APEKS**
- Not active against Gram-positives or anaerobes

T Ito et al. AAC 2016;60:4384, A Ito et al. JAC 2016;71:670, N Kohira et al. AAC 2016;60;729, I.M. Ghazi et al. ASM-Microbe2016 Poster, Y. Yamano et al. ECCMID2017 Poster #3221

Cefiderocol (Shionogi)

Phase II Studie: **cUTI**

Non inferiority Studie

448 Pat,

Cefiderocol 3x2g i.v. vs Imi/Cilast 3x1g i.v.

LID 2018

Cefiderocol (Shionogi)

Clinical Infectious Diseases

SUPPLEMENT ARTICLE

In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria

Yoshinori Yamano

Pharmaceutical Research Division, Shionogi & Co, Ltd, Osaka, Japan

Carbapenem-resistant gram-negative bacteria including Enterobacteriaceae as well as nonfermenters, such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, have emerged as significant global clinical threats. Although new agents have recently been approved, none are active across the entire range of resistance mechanisms presented by carbapenem-resistant gram-negative bacteria. Cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, has been shown in large surveillance programs and independent in vitro studies to be highly active against all key gram-negative causative pathogens isolated from patients with hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia, bloodstream infections, or complicated urinary tract infections. The improved structure, the novel mode of entry into bacteria, and its stability against carbapenemases enables cefiderocol to exhibit high potency against isolates that produce carbapenemases of all classes or are resistant due to porin channel mutations and/or efflux pump overexpression. Resistance to cefiderocol is uncommon and appears to be multifactorial.

Clinical Infectious Diseases® 2019;69(S7):S544–51

Wirkstoff und Anwendung	Klasse	Unternehmen	Anwendungsgebiete	WHO-Priorität	Entwicklungs-Status
Plazomicin	Aminoglykosid	Achaogen	U, L, Sepsis, auch MRSA und best. MR Gram(–), Enterobakterien	WHO 1	EU-Zulassungsverfahren seit 10/2018 (USA: seit 06/2018 zugelassen)
Cefiderocol, i.v.	Cephalosporin + Siderophor	Shionogi	Gram(–), u. a. Acinetobacter, Enterobakterien, Pseudomonas	WHO 1	EU-Zulassungsverfahren seit ca. 04/2019 (USA: seit 11/2019 zugelassen)
Lefamulin, i.v. und oral	**Pleuromutilin**	**Nabriva Therapeutics**	**U, L; Gram(–)**	**–**	**EU-Zulassungsverfahren seit 06/2019 (USA: seit 08/2019 zugelassen)**
Delafloxacin; i.v./oral	Fluorchinolon	Melinta Therapeutics und Menarini	H, L, B, U inkl. Gonorrhoe; inkl. MRSA	WHO 2	EU zugelassen seit 12/2019, aber noch nicht vermarktet (USA: seit 06/2017)

Lefamulin (ein Pleuromutilin)

Hemmung der 50S ribosomalen Untereinheit am Peptidyl-Transferase Zentrum

Lefamulin (BC-3781) von Nabriva Therapeutics, Wien

semisynthetisches Pleuromutilin gg Erreger der **CAP** (incl resistente *S. pneumoniae, S. aureus* und *M. pneumoniae)*

Pleuromutilin: first systemic formulation of this class, which has been used topically and in animals previously.

Nature Scientific Reports 2016; 6, 39004

Lefamulin (ein Pleuromutilin)

MRSA, ß-haemol. Streptokokken, PNS-SP

Nicht: *E. faecium*

Dosis: 150 mg/12 h (i.v.), 600 mg/12 h (p.o.)

Phase III: **Pneumonie, Hautinfektionen** (Potenzial auch gegen multires. Gram neg. Bakterien, u.a. Erreger von Gonorrhoe)

CAP: 551 Pat., Lefamulin nicht inferior gegenüber Moxifloxacin,
NW 2,9% vs 4,4% (Moxi)

Lefamulin (Xenleta)

J Antimicrob Chemother 2019; **74** Suppl 3: iii19–iii26
doi:10.1093/jac/dkz087

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Pharmacokinetics and tolerability of lefamulin following intravenous and oral dosing

Wolfgang W. Wicha[1]*, William T. Prince[1]†, Claudia Lell[1], Werner Heilmayer[1] and Steven P. Gelone[2]

[1]*Nabriva Therapeutics GmbH, Vienna, Austria;* [2]*Nabriva Therapeutics US, Inc., King of Prussia, PA, USA*

Single oder q12h Dosierung i.v. und p.o. vergleichbar i.v. und oral (nüchtern oder Mahlzeit nach 1h) → Bioaequivalenz

Antibiotika-Zulassungen/ Neueinführungen Stand 12/2019 Quelle: vfa. Die forschenden Pharmaunternehmen 2019				
Antibiotika				
Temocillin	Temopen, Nagoban	Eumedica	EMA	ß-Lactam: Inf Erw +Kinder cUTI, Bakteriaemie, IRTI, SSTI
Meropenem/Vaborbactam	Vabomere	Rempex	EMA	cUTI, cIAI, HAP
Relebactam	Recarbrio	Merck&Co	FDA	In Kombination mit Imi/Cila, Erw mit cUTI, cIAI (Inhibitor Klassen A und C)
Ceftarolin	Zinforo	Pfizer	EMA	I-Erweiterung Neugeb., Säuglinge Kinder und Jugendliche und Erw: cSSTI, CAP
Ceftolozan/Tazobactam	Zerbaxa	MSD	EMA	I-Erweiterung: HAP incl. VAP
Plazomicin	Zemdri		EMA	AG;cUTI, gg Mero nicht unterlegen, incl MRE
Delafloxacin	Quofenix	Menarini	EMA	FChinolon; ABSSSI
Oritavancin	**Orbactiv**	**TMC**	**FDA**	**Glykopeptid; Erw: ABSSSI, Zellulitis, Abszesse, Wundinfektion**
Lefamulin	Xenleta	Nabriva	FDA	ABSSSI (wie Moxifloxacin)

Oritavancin (Orbactiv®)

Vancomycinderivat

MRSA, CoNS, BHS, E. faecium (incl VRE)

Zulassung 2014 FDA, 2015 EMA

1200mg single dose in Glucose 5% über 3h

Keine Dosisanpassung bis GFR>30, und für milde und moderate Leberfunktionsstörung (Child B)

Elimination: 1-5% in Faeces und Urin nach 2 Wochen

terminale Eliminations-Plasma Halbwertszeit: 245h

N Engl J Med 2014;370:2180-90;
Clin Infect Dis 2015;60:254-62;
Expert Opin Pharmacother 2015;16:1091-8

Oritavancin (Orbactiv®)

nicht unterlegen ggüber Vancomycin bei **ABSSSI** (früher lokaler Response; 20% MRSA und bei 30% mit pos Kulturergebnis)

NW: SOLO 1+2 transiente Transaminasenerhöhung, tiefe Abszesse, Osteomyelitis

Red man Syndrom: 25 Meldungen

Interaktion mit Warfarin (Blutungsrisiko)

KI für iv unfraktioniertes Heparin (PTT ca 48h (PT/INR 24h) verlängert)

N Engl J Med 2014;370:2180-90;
Clin Infect Dis 2015;60:254-62;
Expert Opin Pharmacother 2015;16:1091-8

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Comparisons of 30-Day Admission and 30-Day Total Healthcare Costs Between Patients Who Were Treated With Oritavancin or Vancomycin for a Skin Infection in the Outpatient Setting

Thomas P. Lodise,[1] Christina Palazzolo,[1] Kerry Reksc,[1] Elizabeth Packnett,[2] and Mark Redell[3]

[1]Albany College of Pharmacy and the Health Sciences, Albany, New York; [2]IBM Watson Health, Bethesda, Maryland, and [3]Melinta Therapeutics, Medical Affairs, Morristown, New Jersey

Objective. Hospital admission is a key cost driver among patients with skin and soft tissue infections (SSTI). Data suggest that many SSTI patients are hospitalized unnecessarily and can be managed effectively and safely in an outpatient setting at a substantially lower cost. Oritavancin (ORI) is a single-dose treatment that has the potential to shift care from the inpatient to the outpatient setting. This study sought to compare the 30-day hospital admission rates and mean healthcare costs among SSTI patients who received outpatient ORI or vancomycin (VAN).

Method. Over a 1-year period, outpatient prescription claims for VAN and ORI among patients with SSTIs and no hospitalization in past 3 days were for VAN and ORI were analyzed using a retrospective cohort analysis of the Truven Health MarketScan Databases.

Results. During the study period, 120 and 6695 patients who received ORI and VAN, respectively, met inclusion criteria. Groups were well matched at baseline. After covariate adjustment, patients who received ORI had a significantly lower 30- day admission rate versus patients who received VAN (6.1% vs 16.2%, respectively; $P = .003$). Mean healthcare costs 30-day post index were comparable between ORI and VAN patients ($12 695 vs $12 717, respectively; $P = 1.0$).

Conclusions. Results suggest that ORI provides a single-dose alternative to multidose VAN for treatment of SSTI in the outpatient setting and may result in lower 30-day hospital admission rates.

Nicht Erreger-spezifische Antibiotika mit neuem Wirkstoff in klinischer Entwicklung, im Zulassungsverfahren oder vor Markteinführung (12/2019)

Kürzel: Gram(–) = Gram-negative Bakterien, Gram(+) = Gram-positive Bakterien; B = Bauchrauminfektionen, H = Hautinfektionen, K = Knocheninfektionen, L = Lungenentzündung, M = Mittelohrentzündung, U = Harnwegsentzündung, W = Weichteilinfektionen

Wirkstoff und Anwendung	Klasse	Unternehmen	Anwendungsgebiete	WHO-Priorität	Entwicklungs-Status
Meropenem + Vaborbactam, i.v.	Carbapenem + Betalactamase-Inhibitor	Menarini	U, Gram(–), incl best. BL-Resistenzen, u.a. Enterobakterien	WHO 1	EU zugelassen seit 11/2018, aber noch nicht vermarktet (USA: seit 08/2017 für U zugelassen)
Imipenem + Cilastatin + Relebactam	Carbapenem + Booster + neuer Betalactamase-Hemmer	MSD	B, U; Gram(–)	WHO 1	EU-Zulassungsverfahren seit 11/2018; zur Zulassung empfohlen seit 12/2019 (USA: seit 07/2019 gegen cUTI und cIAI zugelassen)
Eravacyclin, i.v./oral	**Tetracyclin**	**Tetraphase**	**B, inkl. MR Gram(–), Enterobakterien**	**WHO 1**	**EU zugelassen seit 09/2018, aber noch nicht vermarktet**
Omadacyclin	**Tetracyclin-Analogon**	**Paratek**	**H, L; auch gegen multiresistente Gram(–), MRSA, Enterobakterien, Hämophilus**	**WHO 1, 2, 3**	**Phase III (USA: seit 10/2018 zugelassen; in EU zeitweise im Zulassungsverfahren gewesen)**

Eravacyclin (Xerava)

Eravacyclin, i.v./oral (Tetracyclin/neues Fluorocyclin)

Wirkspektrum: Gram+, Gram-, anaerobe (nicht Pseudomonas)

Gram-: 2-8x potenter als Tigecyclin

i.v. und oral (28% Bioverfügbarkeit)

Anwendung:

Pneumonie, IAI, SSSI (incl. MR Gramneg Enterobakterien)

NW: Nausea, Vomitus

EU zugelassen seit 09/2018, aber noch nicht vermarktet

Zhanel et al, Drugs 2016

Omadacyclin (*Nuzyra®*)

Aminomythylcyclin und Tetracyclinanalogon,
hemmt bakterielle Proteinsynthese

MRSA, E. faecium (incl. VRE), PNS-SP, BHS

Im EU- Zulassungsverfahren seit 12/2018
in den USA seit 10/2018 zugelassen

2 x 100mg i.v. d1 - 100 mg/24 h (iv); 300 mg/24 h (p.o.)

Omadacyclin

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Omadacycline for Acute Bacterial Skin and Skin-Structure Infections

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 7, 2019 VOL. 380 NO. 6

Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia

1 x tgl Gabe i.v. oder oral;

orale Bioverfügbarkeit reduziert mit Nahrung, Milchprod., 2- u. 3-wertigen Kationen,

kaum Interaktionen, primär faecal ausgeschieden, keine Dosisanpassung,

für ABSSSI und CABP

N Engl J Med 2019;380:528-38.
DOI: 10.1056/NEJMoa1800170

Microorganisms 2019

Wirkstoff und Anwendung	Klasse	Unternehmen	Anwendungsgebiete	WHO-Priorität	Entwicklungs-Status
Plazomicin	Aminoglykosid	Achaogen	U, L, Sepsis, auch MRSA und best. MR Gram(–), Enterobakterien	WHO 1	EU-Zulassungsverfahren seit 10/2018 (USA: seit 06/2018 zugelassen)
Cefiderocol, i.v.	Cephalosporin + Siderophor	Shionogi	Gram(–), u. a. Acinetobacter, Enterobakterien, Pseudomonas	WHO 1	EU-Zulassungsverfahren seit ca. 04/2019 (USA: seit 11/2019 zugelassen)
Lefamulin, i.v. und oral	Pleuromutilin	Nabriva Therapeutics	U, L; Gram(–)	–	EU-Zulassungsverfahren seit 06/2019 (USA: seit 08/2019 zugelassen)
Delafloxacin; i.v./oral	**Fluorchinolon**	**Melinta Therapeutics und Menarini**	**H, L, B, U inkl. Gonorrhoe; inkl. MRSA**	**WHO 2**	**EU zugelassen seit 12/2019, aber noch nicht vermarktet (USA: seit 06/2017)**

Neue Chinolone

Delafloxacin und Nemonoxacin, Avarofloxacin

DNA Gyrase und bakterielle Topoisomerase Inhibitoren; keine neue Klasse, aber neue chem. Strukturen und unterschiedliche aber überlappende Bindestellen mit Fluorochinolonen ohne Kreuzresistenz

Beide oral verfügbar

Gram pos., RTI Erreger und *N. gonorrhoeae* (keine Kreuzresistenz von Zoliflodacin bisher)

in fortgeschrittenem Prüfprogramm und vor Einführung

Nemonoxacin ist in Taiwan bereits zugelassen.

Delafloxacin (Baxdela®)

MRSA, CoNS, BHS, PNS-SP, H. influenzae,
M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, Ureaplasma,
Mykoplasmen, Legionellen, Chlamydien

Biofilmwirkung wie Vanco und Daptomycin

EU-Zulassung seit 12/2019

in USA/FDA seit 06/2017 für **Haut- und Weichgewebeinfektionen** zugelassen

Open Forum Infectious Diseases 2018 DOI:
10.1093/ofid/ofy220

Delafloxacin

2 x 300 mg i.v.; oral 2 x 450mg;

Bioverfügbarkeit: 59%, reduziert durch Kationen wie Al Mg Fe Zn;

Hohes Verteilungsvolumen: 84% Albumin-gebunden

parenterales Delafloxacin 45% im Harn ausgeschieden

GFR<30ml/min: i.v. 200 mg (cave Akkumulation von Cyclodextrin in der Niere)

Keine Dosisreduktion wenn oral

Keine Empfehlungen für i.v. oder p.o. Dosierung bei GFR<15 mL/min.

Keine relevante Hemmung von Cytochrom P450 Enzymen

Keine Daten zu Schwangeren und Stillenden

Clinical Infectious Diseases® 2019;68(6):1058–62

Delafloxacin (Baxdela®)

Haut-, Lungen-, Bauch- und Harnwegsinfektionen durch
Gram neg und Gram pos Keime; auch ***MRSA***,
nosokomiale und atypische Infektionen

ABSSSI: Delafloxacin vs Vanco und Aztreonam
Erythemreduktion > =20%

NW: Nausea, Diarrhoe, Erbrechen, Kopfschmerzen, keine Tendinitis, Sehnenruptur oder Myopathie, Phototoxizität

Open Forum Infectious Diseases 2018 DOI:
10.1093/ofid/ofy220

Zusammenfassung

neue AB gegen MRGN sind in Entwicklung

Cetazidim/Avibactam und Meropenem/Vaborbactam gut verträgliche Substanzen gg Carbapenemase-Bildner

Cefiderocol neue Substanz gg Metallo-CP Bildner und CP res. Acinetobacter

Zusammenfassung

Kaum AB gg E. faecium

Die meisten Derivate von FCh, Tetracyclinen, Makroliden, Dihydrofolatreduktase Inhibitoren (TMP) und Oxazolidinone

Cefiderocol, Levamulin innovativ

Multidisziplinärer Approach zum sicheren und effektiven Einsatz neuer AB zur Behandlung komplexer Patienten

DANKE