Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

Therapieoptionen bei multiresistenten Krankenhaus-Keimen

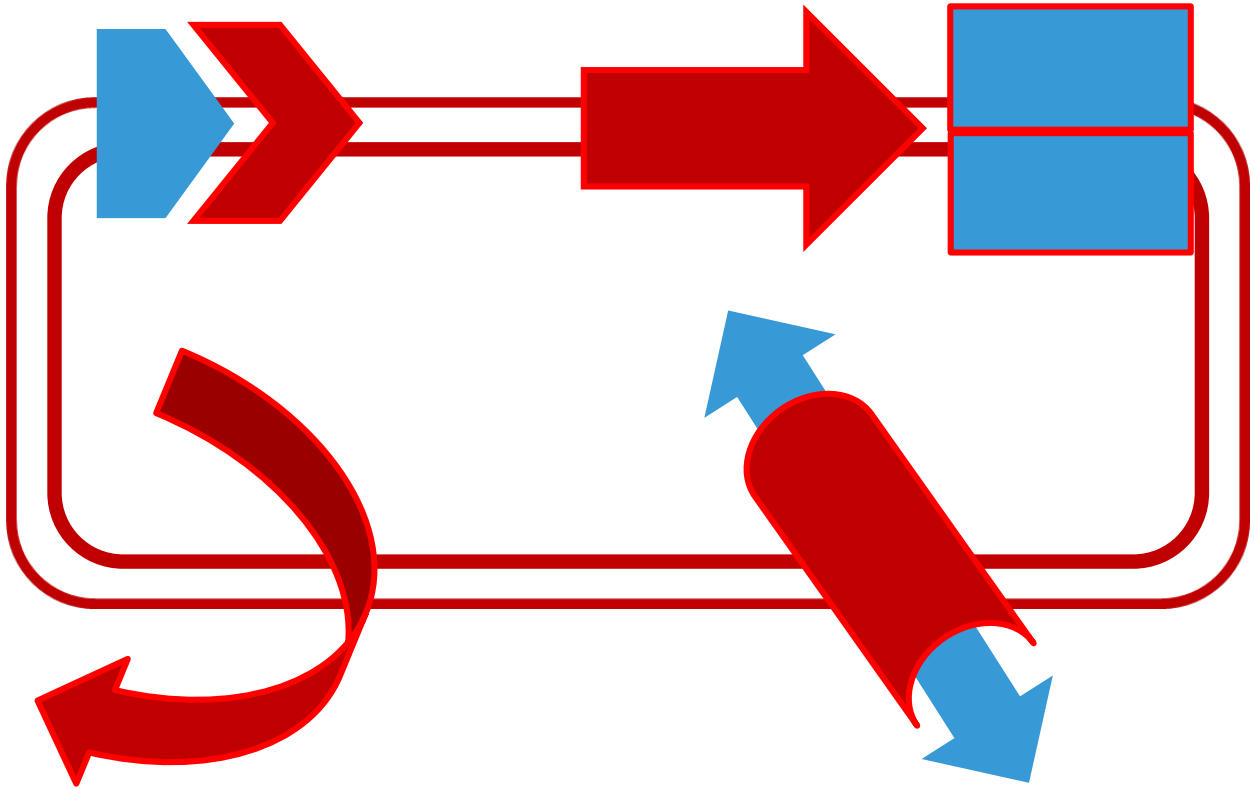
MRGN

Rainer Hartl
Nationales Referenzzentrum für
Antimikrobielle Resistenzen
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin
Ordensklinikum Linz Elisabethinen

Bakterielle Resistenzmechanismen Gramnegative Erreger

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Modifikation des Angriffspunktes für das Antibiotikum
- Herabsetzung der Permeabilität für das Antibiotikum
- Effluxpumpen, die Antibiotikum aus Zelle herauspumpen
- Produktion von Enzymen, die das Antibiotikum inaktivieren



Multiresistenz bei gramnegativen Krankenhaus-Erregern

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- „Reine“ Resistenzphänotypen sind bei multiresistenten gramnegativen Erregern selten
- Meist treten Kombinationen unterschiedlicher Resistenzmechanismen auf
- Unterschiedliche genetische Elemente mobilisieren Beta-Laktamase-Gene und führen zu einer Kumulation mit Resistenzmechanismen gegenüber anderen Antibiotikagruppen
- In Kombination ergibt sich dann oft ein multiresistenter (MDR) Phänotyp

World Health Organization

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL#

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS 2017 http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1

MRGN-Klassifikation

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Die MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen) Klassifikation ist eine praktikable Klassifikation für ein klar strukturiertes krankenhaushygienisches Vorgehen, hat aber keinen Einfluss auf therapeutische Belange

- Definierte 2 Ausprägungsgrade von Multiresistenz (unabhängig vom eigentlich zugrundeliegenden Mechanismus) für *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* und den *Acinetobacter baumannii* Komplex
  - **3 MRGN:** Resistenz gegen 3 der 4 klinisch relevanten Antibiotikagruppen
  - **4 MRGN:** Resistenz gegen 4 der 4 klinisch relevanten Antibiotikagruppen

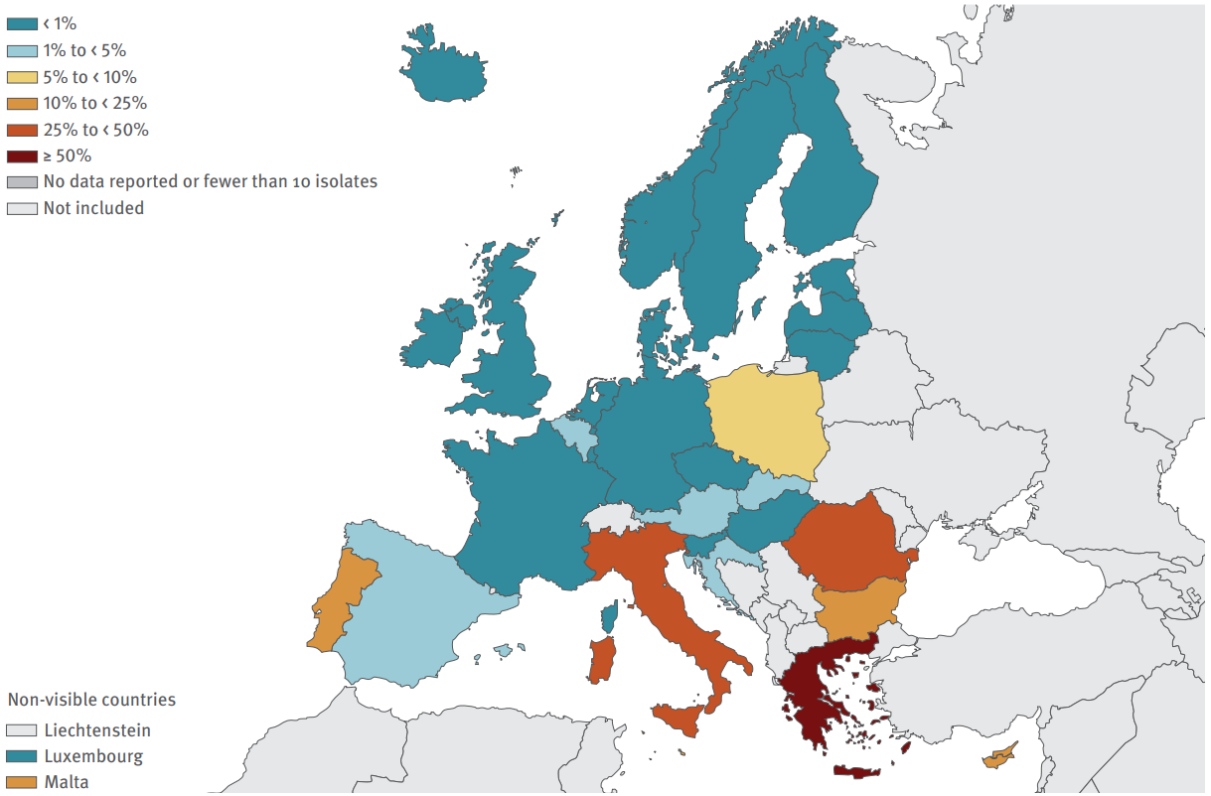
- Aktualisiert 2019:
  - Neudefinition I wurde berücksichtigt
  - Carbapenemasenachweis bedeutet 4 MRGN

KRINKO: Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaß-nahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gram-negativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. Epid Bull 2019;9:82 – 83 | DOI 10.25646/5916

Epidemiologie MRGN - EARS-Net Daten
Carbapenem-resistente K. *pneumoniae* 2018

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018

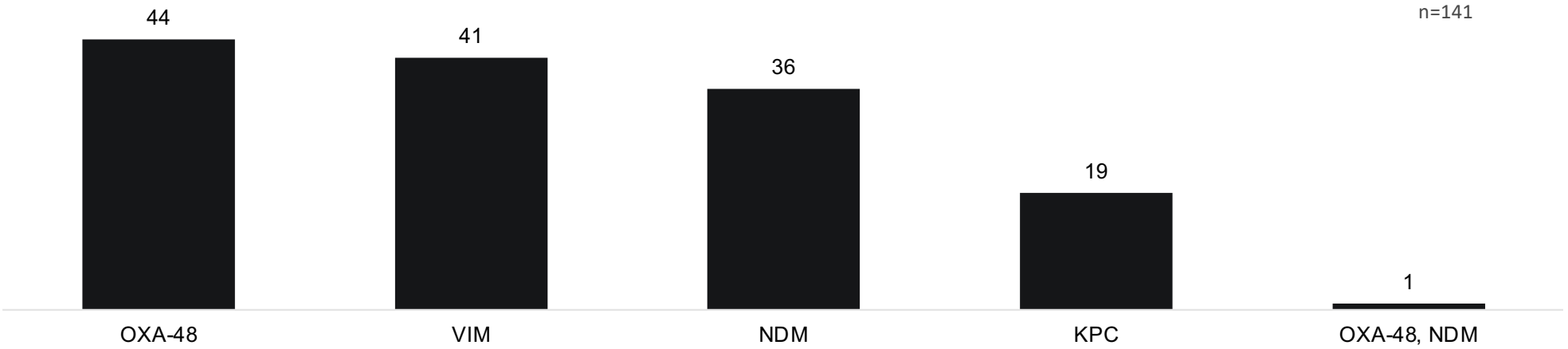


European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.

Epidemiologie Österreich Carbapenemase produzierende Enterobakterien (CPE) 2019

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

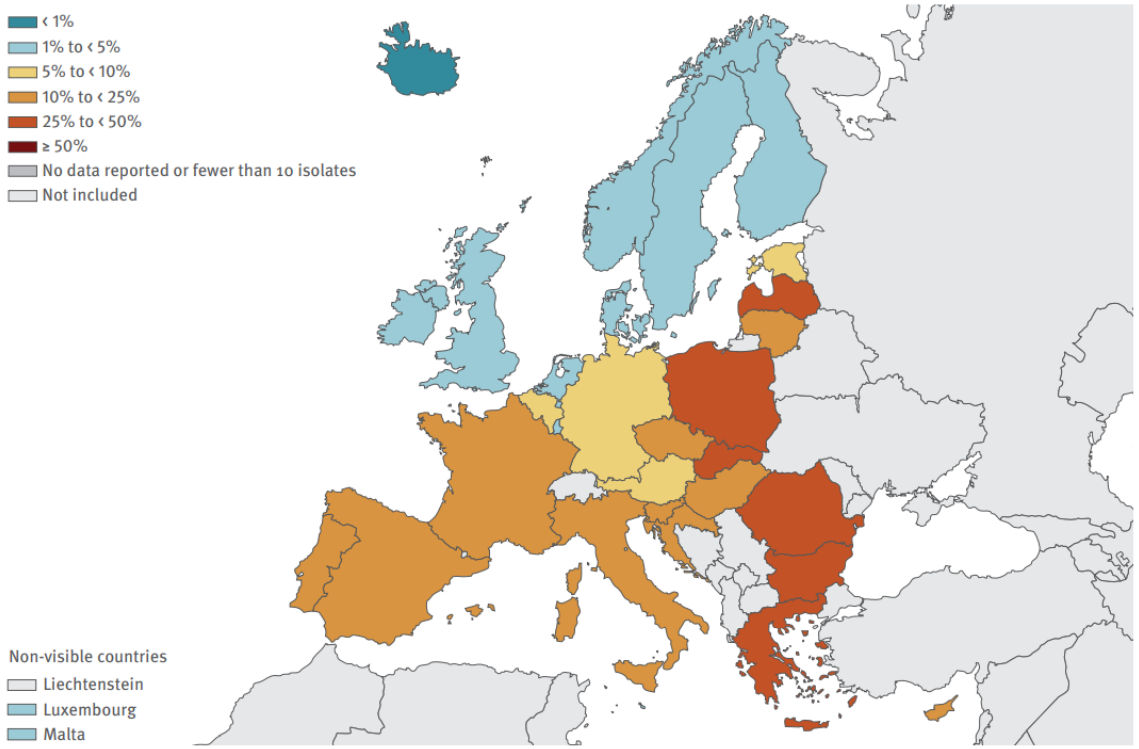
- Surveillance System CARBA-Net seit 2015
- 2019 wurden 208 Isolate mit Verdacht auf Carbapenemase-Produktion am nationalen Referenzzentrum für Antibiotikaresistenz abgeklärt
- Bei 141 Isolaten (67,8%) konnte das Vorliegen eines Carbapenemase-Gens molekularbiologisch bestätigt werden



Epidemiologie EARS-Net Daten
Multiresistenz bei *P. aeruginosa* 2018

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

Figure 3.18. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin ± tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2018



European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.

Neue IDSA Guideline 2020

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

– Seit September 2020 verfügbar:

Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections

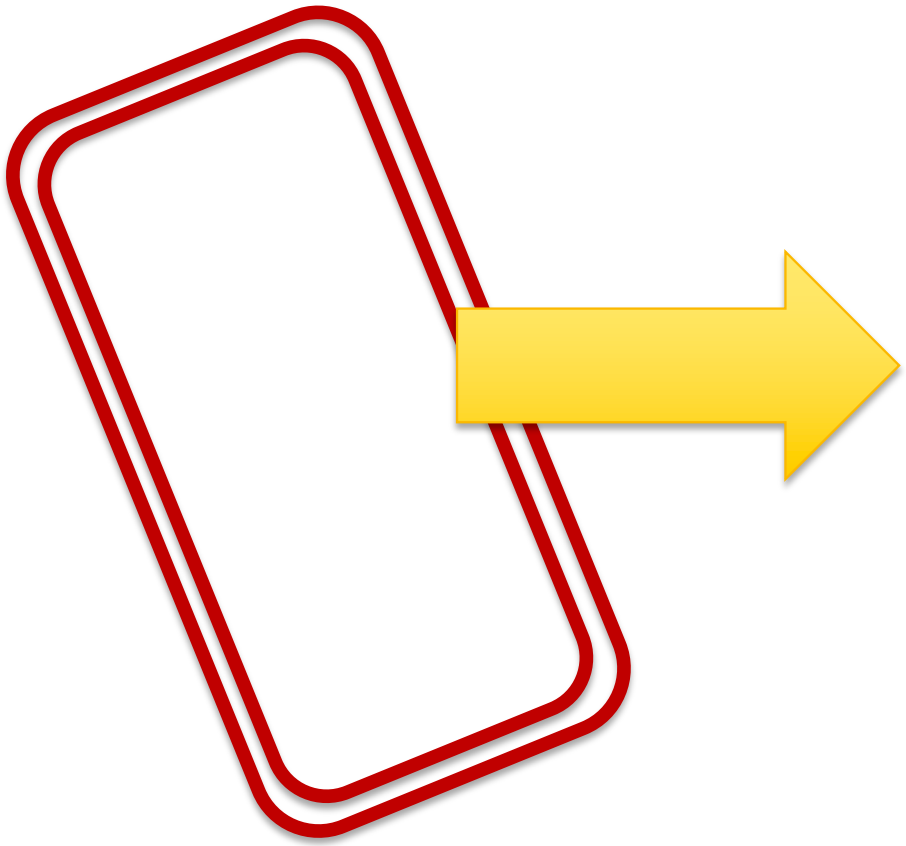
A Focus on Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Authors:

Pranita D. Tamma,[1] Samuel L. Aitken,[2] Robert A. Bonomo,[3] Amy J. Mathers,[4] David van Duin,[5] Cornelius J. Clancy[6]

Clinical Infectious Diseases, ciaa1478, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1478

„Neue Therapieoptionen“



Beta-Laktamase-Hemmer:

- Avibactam
- Vaborbactam
- Relebactam

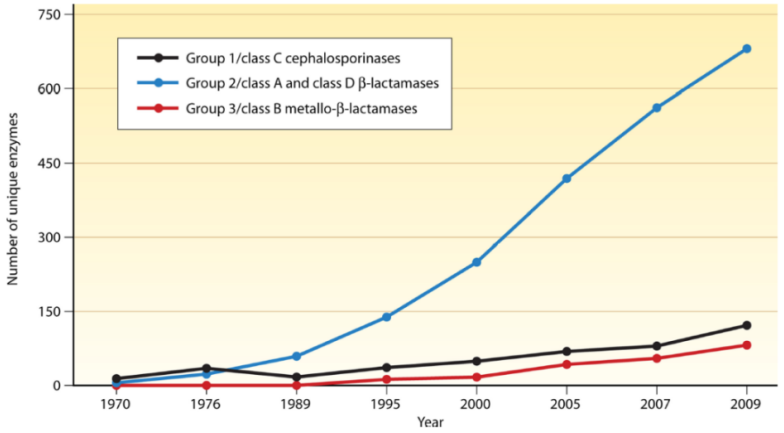
Beta-Laktame:

- Ceftolozan
- Cefiderocol

Beta-Laktamasen

- **Beta-Laktamasen: bakterielle Enzyme, die den Beta-Laktam-Ring von Beta-Laktam-Antibiotika hydrolysieren können**

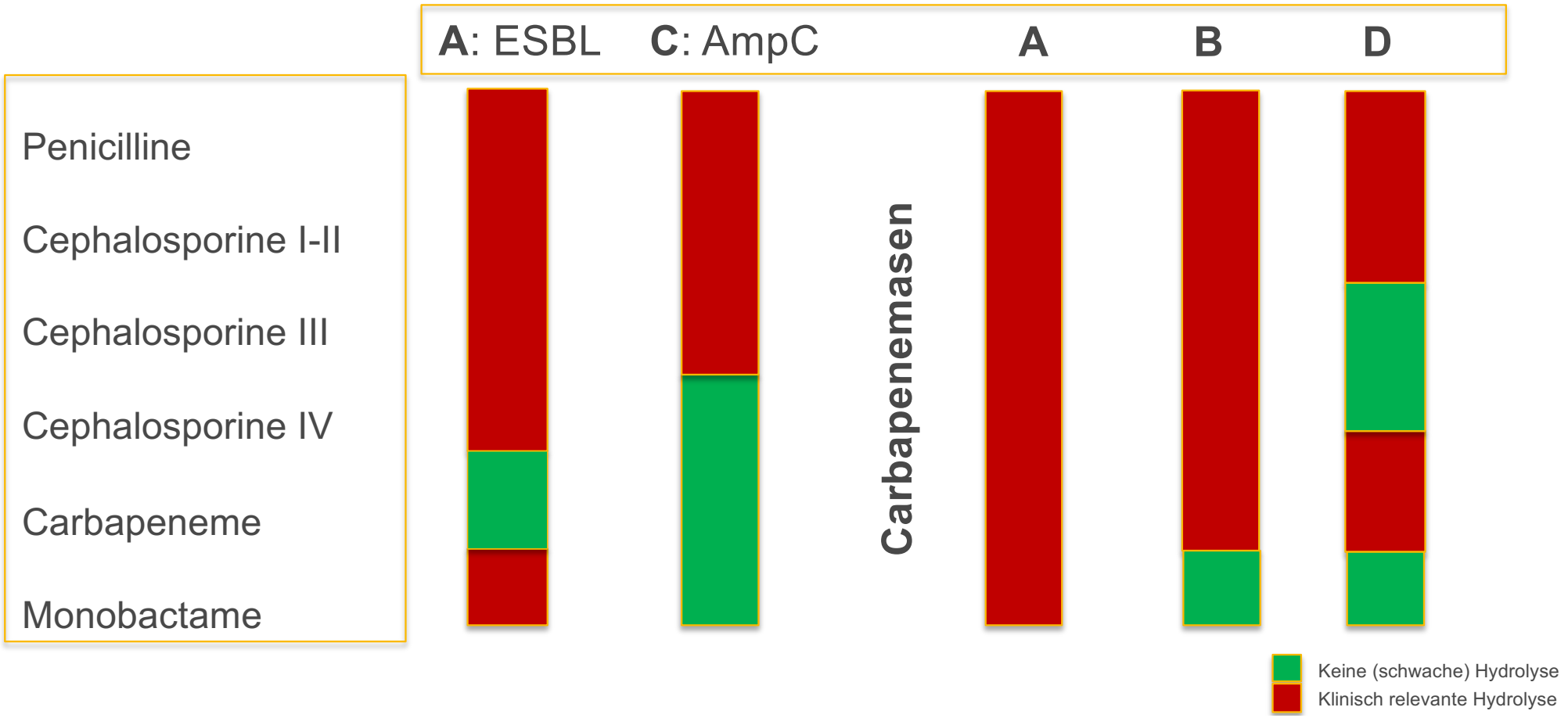
- **Starke Zunahme bei gramnegativen „Krankenhaus-Keimen “**
  - ***Enterobacterales*** **(EB)**
  - ***P. aeruginosa*** **(PAE)**
  - ***Acinetobacter baumannii*** **Komplex (ABK)**



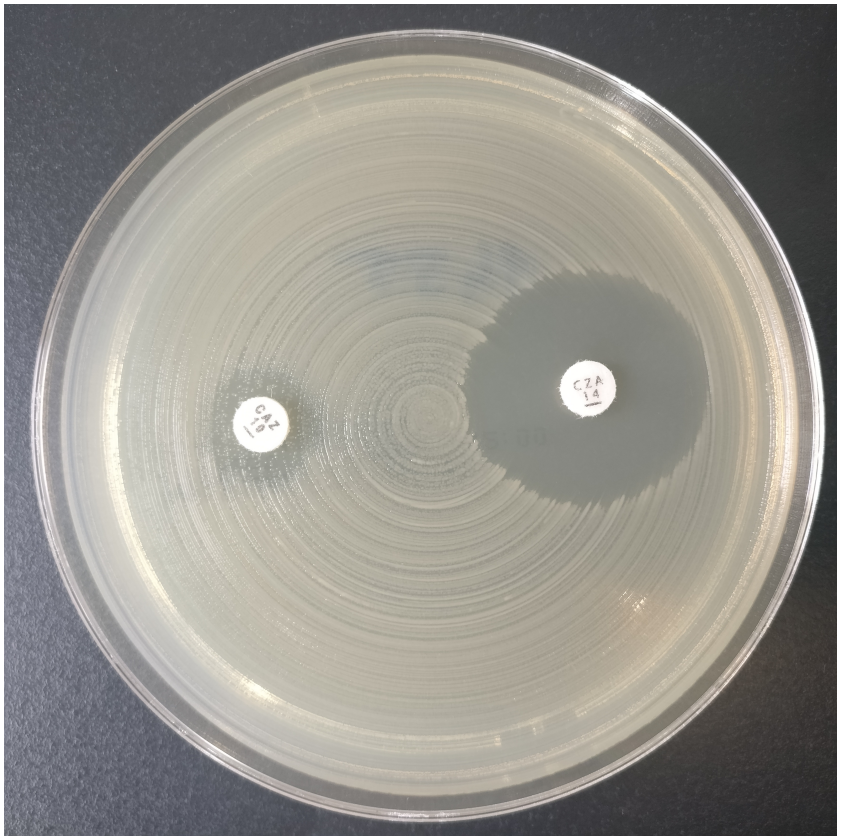
AAC 2010 54(3) 969–976

Beta-Laktamasen
Hydrolytisches Spektrum

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen



Beta-Laktamase-Inhibitoren



M. morganii AmpC Hyperproduktion

Beta-Laktamase-Inhibitoren I

- Hemmen Beta-Laktamasen und stellen dabei die Wirksamkeit des Beta-Laktam-Antibiotikums wieder her
- „Alte“ Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI) haben ein gemeinsames Beta-Laktam-Rückgrat:
  - Sulbactam
  - Clavulansäure
  - Tazobactam

Zeitachse 1974/75 1982 1986

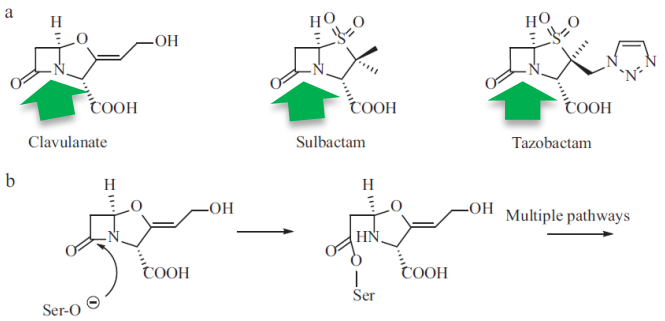


FIG 1 (a) Chemical structures of current clinically available β-lactamase inhibitors. (b) Acylation step in general mechanism of inhibition of a class A β-lactamase by a β-lactamase inhibitor, illustrated here for clavulanic acid (4).

Schmales Spektrum
Teilweise schwache Aktivität gegenüber bestimmten Erregern

AAC 2014 58 (4) 1835-1846

Ceftolozan-Tazobactam Zerbaxa®

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

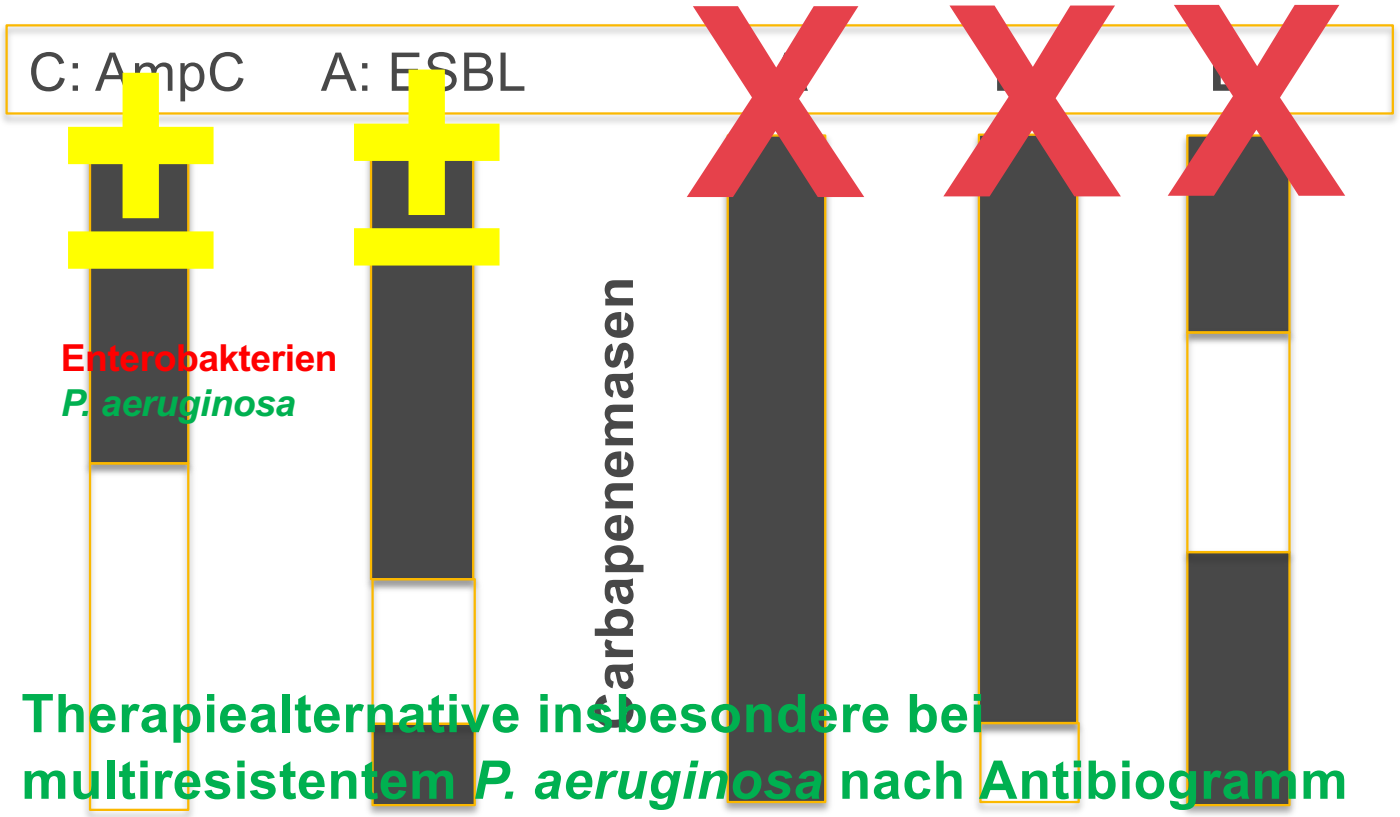
- Ceftolozan: Oxyimino-aminothiazolyl-Cephalosporin mit ähnlichem Spektrum wie Ceftazidim
- Wirksamkeit wird durch für *P. aeruginosa* typische Resistenzmechanismen relativ gering beeinflusst (Upregulation von Effluxpumpen, Porinverlust, AmpC)
- Tazobactam erweitert Spektrum von Ceftolozan auf einige ESBL-bildende *Enterobacterales*
- Empfindlichkeitstestung notwendig. EUCAST: Blättchen und MHK BB verfügbar (EB, PAE)
- Zulassung Zerbaxa® bei Erwachsenen:
  - Komplizierte intraabdominelle Infektionen, Pyelonephritis, komplizierte Harnwegsinfektionen. Dosierung: 3 x 1 / 0,5g i. v. über 60 min
  - Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie. Dosierung: 3 x 2 / 1g i. v. über 60 min

Fachinformation Zerbaxa 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ceftolozan-Tazobactam

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Penicilline
- Cephalosporine I-II
- Cephalosporine III
- Cephalosporine IV
- Carbapeneme
- Monobactame



Therapiealternative insbesondere bei multiresistentem *P. aeruginosa* nach Antibiogramm

Beta-Laktamase-Inhibitoren II

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- **„Neue“ Non-Beta-Laktam Beta-Laktamase-Inhibitoren**
  - Avibactam: Aktivität gegenüber Ambler Klasse A, C und teilweise D
  - Relebactam: Aktivität gegenüber Ambler Klasse A und C

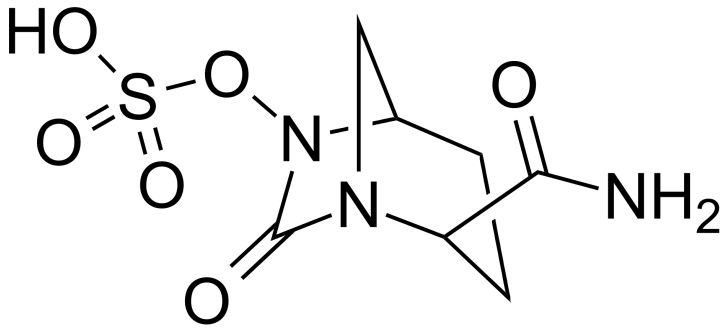
- **Borsäure Beta-Laktamase-Inhibitoren**
  - Vaborbactam: Überwiegend Aktivität gegenüber Klasse A und C

AAC 2014 58 (4) 1835-1846

Annals of Pharmacotherapy 2015 49(1) 86 –98

Avibactam

- **$C_7H_{11}N_3O_6S$**
  - Strukturelle Ähnlichkeit zu Beta-Laktamen
  - Es werden stabile Acyl-Komplexe zwischen dem Inhibitor und der aktiven Enzym Site gebildet
  - Reversibler Wirkmechanismus: Aktiver Inhibitor wird permanent regeneriert



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9a/Avibactam_structure.svg

- **Keine antimikrobielle Wirksamkeit**
- **Keine Enzyminduktion (z.B. AmpC) beschrieben**

Kombinationspräparate
Cephalosporin mit neuem BLI

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- **Ceftazidim-Avibactam (Zavicefta®)**
  - Cephalosporin-Antibiotikum mit schlechter Abdeckung im grampositiven Bereich und „Anaerobier-Lücke“
  - Gramnegative Erreger: relativ gute Abdeckung inkl. *P. aeruginosa*
  - Zulassung für Erwachsene:
    - Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI), Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI) einschließlich Pyelonephritis, Nosokomiale Pneumonien (HAP) einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
    - Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen
  - Dosierung: 3 x 2 / 0,5 g i. v. über 2h

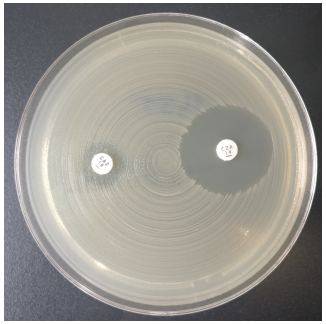
AAC 2014 58 (4) 1835-1846

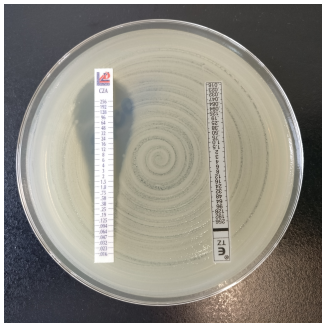
Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ceftazidim-Avibactam Empfindlichkeitstestung EUCAST 2020

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- **Clinical Breakpoints (BB) verfügbar für:**
  - Enterobakterien
  - *Pseudomonas aeruginosa*
- **MHK- und Blättchen BB**
- **Empfindlichkeitstestung notwendig**





Kultur :
nachgewiesene Keime :
1. Klebsiella pneumoniae
Modifizierter Hodge-Test positiv für Imipenem, Ertapenem und Meropenem.
Meropenem-Borsäure Synergismus nachgewiesen.
Phänotypisch Hinweis auf Vorliegen einer Carbapenemase der Klasse Ambler A.
Mittels Betalaktamase-Assay (CARBA-NP Test 1) hydrolytische Aktivität des Isolats gegenüber Imipenem nachweisbar.
Carbapenemasebildung molekularbiologisch bestätigt (Nachweis von KPC). Weiters Nachweis einer SHV Betalaktamase.

4 MRGN: Krankenhaushygiene kontaktieren!

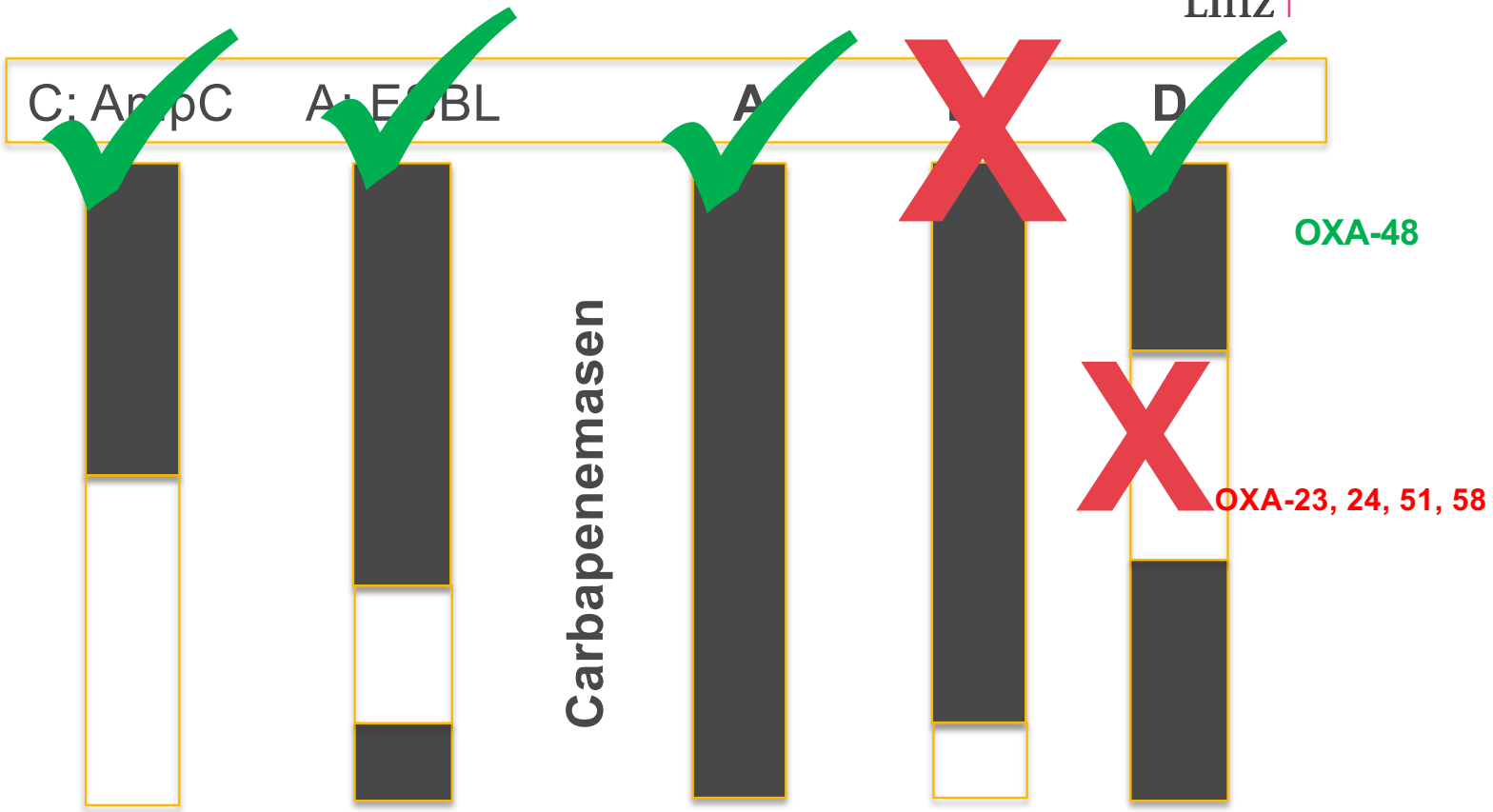
Antibiogramm	1
Ampicillin	R
Amoxicillin + Clavulansäure	R
Cefuroxim	R
Cefotaxim	R
Ceftazidim	R
Cefepim	R
Meropenem	R [>32]
Gentamicin	R
Tobramycin	R
Amikacin	R
Ciprofloxacin	R
Tigecyclin	S [1]
Trimethoprim + Sulfonamid	I
Fosfomycin	R [256]
Ceftolozan-Tazobactam	R
Colistin	S [2]
Ceftazidim-Avibactam	S

S = sensibel, I = intermediär,R = resistent
[] minimale Hemmkonzentration in mg/L
Bei Fällen ohne Interpretation sind derzeit keine Grenzwerte festgelegt. Eine sichere Beurteilung des Therapieerfolges ist daher nach heutigem Wissensstand nicht möglich.

Avibactam

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Penicilline
- Cephalosporine I-II
- Cephalosporine III
- Cephalosporine IV
- Carbapeneme
- Monobactame

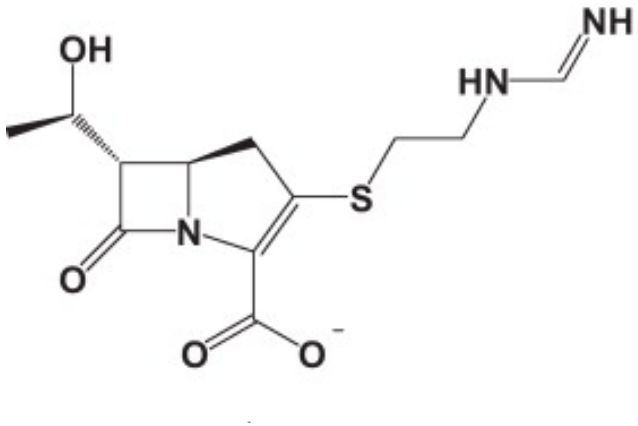


Kombinationspräparate
Carbapenem mit neuem BLI

- **Deutlich erweitertes Wirkspektrum im Vergleich zu Ceftazidim als Kombinationspartner**
  - Gramnegative und grampositive Erreger
  - Anaerobier
  - Teilweise Enterokokken

- **Meropenem-Vaborbactam (VABOREM®)**

- **Imipenem-Cilastatin-Relebactam (RECARBRIO®)**



Thermochimica acta 2012 539: 67-70

Carbapeneme mit neuem BLI

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

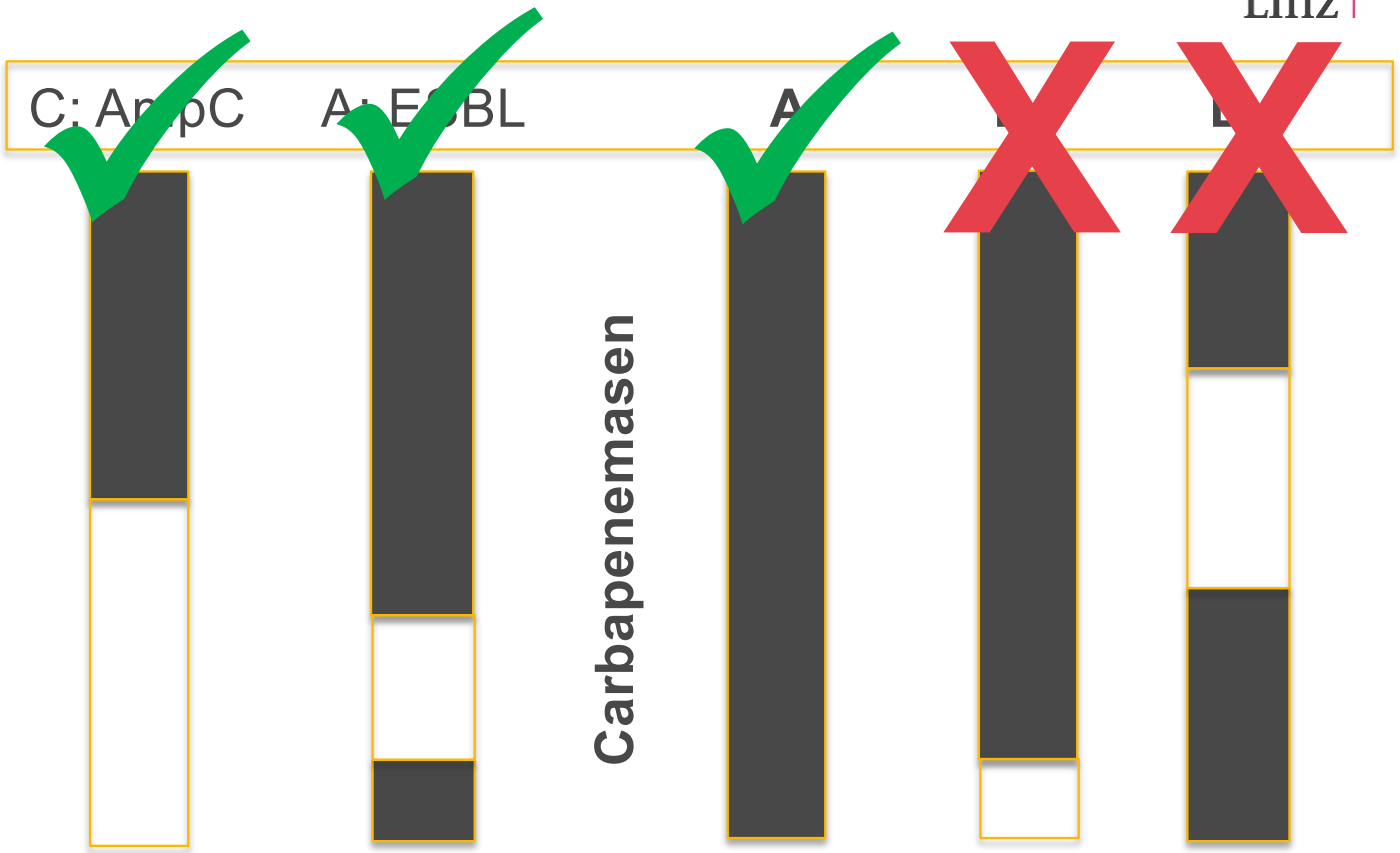
- **Meropenem-Vaborbactam (VABOREM®)**
  - Vaborbactam hat als Borsäure Beta-Laktamase-Inhibitor ein ähnliches Inhibitionsspektrum wie Avibactam (Keine Klasse B, D Enzyme!)
  - Zulassung für Erwachsene:
    - Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI), Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI) einschließlich Pyelonephritis, Nosokomiale Pneumonien (HAP) einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP), Bakteriämie in Assoziation mit o.a. Erkrankungen
    - Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen
  - Empfindlichkeitstestung notwendig. MHK BB für EB und PAE verfügbar
  - Dosierung: 3 x 2 / 2 g i. v. über 3 h!

Fachinformation Vaborem 1 g/1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Vaborbactam

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Penicilline
- Cephalosporine I-II
- Cephalosporine III
- Cephalosporine IV
- Carbapeneme
- Monobactame



Carbapeneme mit neuem BLI

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

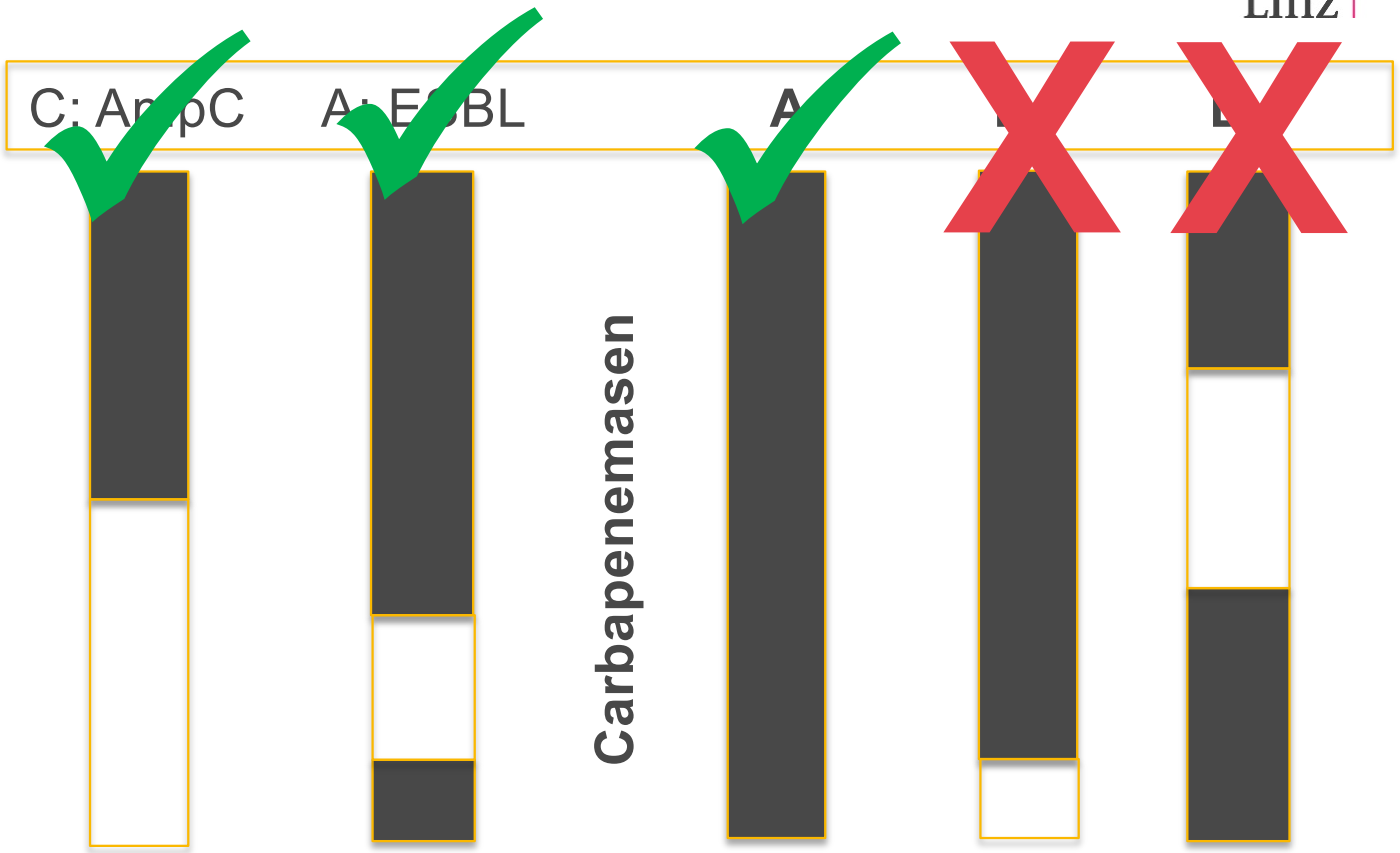
- **Imipenem-Cilastatin-Relebactam (RECARBRIO®)**
  - Relebactam chemisch verwandt mit Avibactam mit ähnlichem Wirkspektrum (Keine Klasse B, D Enzyme!)
  - Cilastatin: Dehydropeptidase-I Hemmer zum „Schutz“ für Imipenem
  - Zulassung: Infektionen mit aeroben gramnegativen Erregern bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen
  - Empfindlichkeitstestung notwendig. MHK Breakpoints verfügbar für:
    - Enterobacterales mit Ausnahme von *Morganella spp.*
    - *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter spp.*
  - Dosierung: 4 x 0,5g / 0,5g / 0,25g i. v. über 30 min

Fachinformation Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Relebactam

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Penicilline
- Cephalosporine I-II
- Cephalosporine III
- Cephalosporine IV
- Carbapeneme
- Monobactame



Cefiderocol
Fetcroja®

- Siderophor-Cephalosporin, das an Penicillin Bindeprotein 3 (PBP 3) bindet
- Benzen-1,2-diol Substitution
- Diese funktioniert als Siderophor und bildet einen Eisen(III)-Chelat-Komplex
- Dadurch kann Cefiderocol (CFDC) mit aktivem bakteriellem Eisentransporter durch die äußere Membran gramnegativer Erreger gelangen („trojanisches Pferd“)

Cefiderocol Fetcroja®

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Beschleunigte Aufnahme und deutlich erhöhte Konzentration im periplasmatischen Raum von gramnegativen Erregern
  - Antimikrobielle Aktivität im Vergleich zu Cephalosporinen, Carbapenemen und BL/BLI Kombinationen erhöht

- Stabilität gegenüber zahlreichen Enzymen der Ambler Klassen A, B, C und D (inkl. Carbapenemasen)
  - Aktivität gegenüber *Enterobacterales, P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* Gruppe
  - Aktivität gegenüber „selteneren“ Nonfermentern wie *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacia*…

Cefiderocol
Fetcroja®

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Zulassung: Behandlung von Infektionen bei Erwachsenen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen

- Seit 30.4.2020 EUCAST Breakpoints (BB) verfügbar
  - Spezies: *Enterobacterales, P. aeruginosa*
  - Non species related: PK/PD

- Empfindlichkeitstestung notwendig. Breakpoints für BMD und Blättchendiffusion
  - MHK Bestimmung mit Bouillon-Mikrodilution (BMD) bedarf einer Eisen-depletierten und Kationen-adjustierten Müller-Hinton Bouillon (ID-CAMHB)
  - Gute Korrelation zwischen BMD und Blättchendiffusion. Daher einfache Testung in der Laborroutine mit raschen und zuverlässigen Ergebnissen

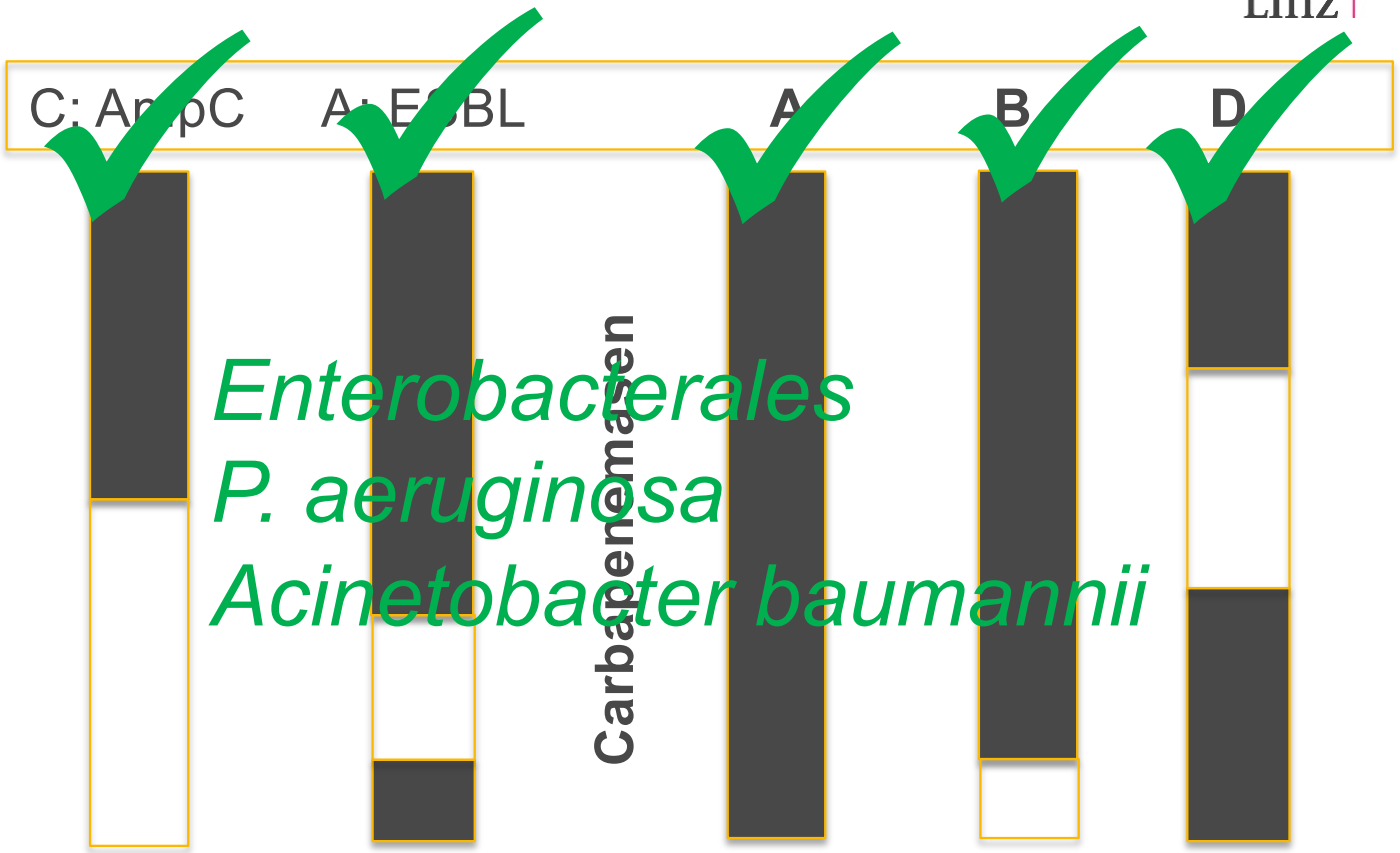
- Dosierung bei normaler Nierenfunktion: 3 x 2g i. v. (bei erhöhter renaler Clearance [CrCL ≥120 ml/min] 4 x 2g i. v.) über 3h

Fachinformation Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Neue Beta-Laktame
Cefiderocol

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Penicilline
- Cephalosporine I-II
- Cephalosporine III
- Cephalosporine IV
- Carbapeneme
- Monobactame



Colistin

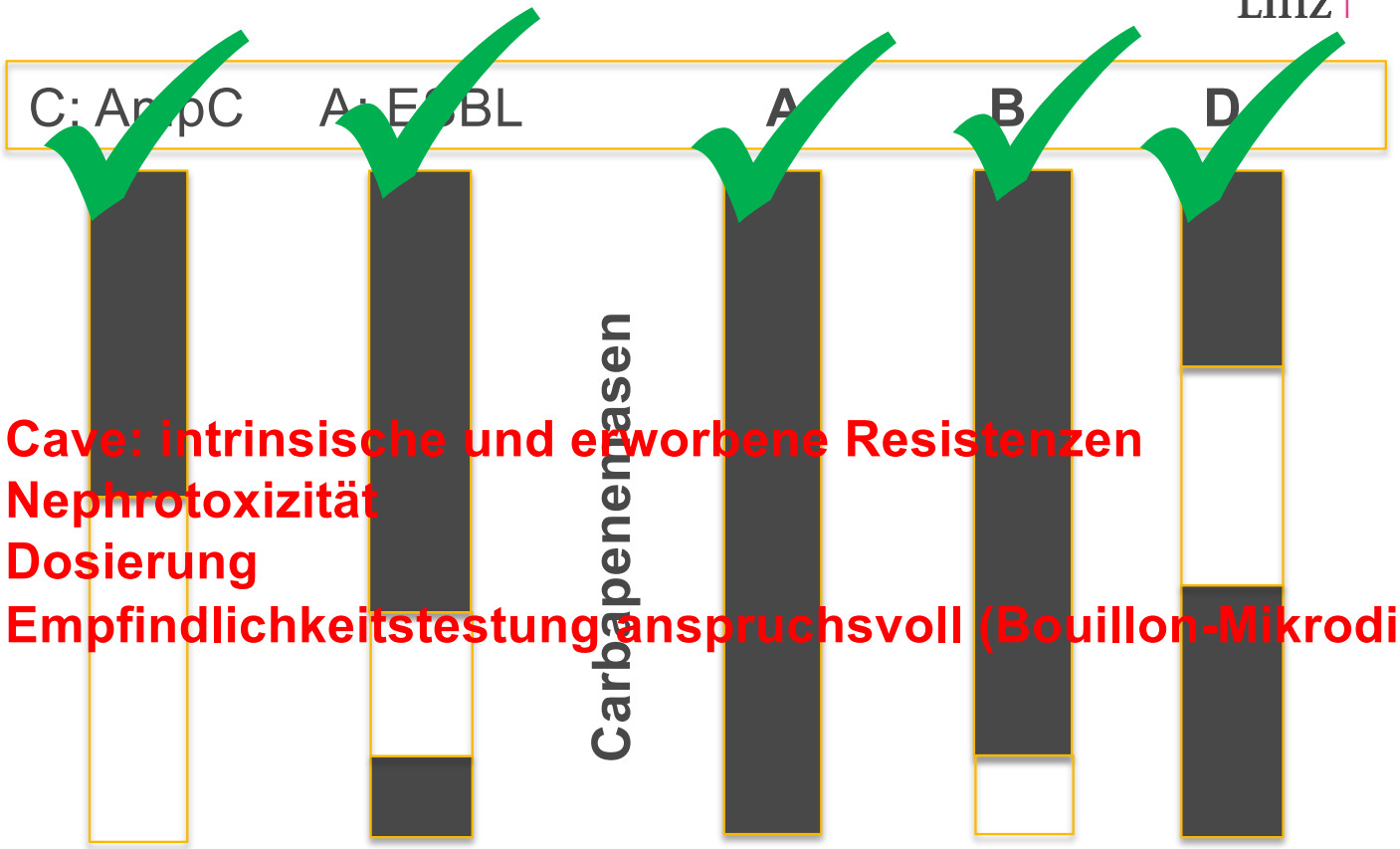
Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

- Colistin = Polymyxin E
- Polymyxine: Polymyxin B und E
- 1947 erstmals aus dem Umweltkeim *Paenibacillus polymyxa ssp. colistinus* isoliert
- Wirkt an der äußeren Membran gramnegativer Erreger
- LPS wird destabilisiert ➡ Permeabilitätsstörung ➡ Zelltod
- Wirkung bei EB (cave intrinsische Resistenzen) und zahlreichen Nonfermentern inkl. PAE und *Acinetobacter baumannii* Gruppe
- Testung problematisch, da nur Bouillon-Mikrodilution laut EUCAST zugelassen

CMR 2017 30 557–596

Colistin

- Penicilline
- Cephalosporine I-II
- Cephalosporine III
- Cephalosporine IV
- Carbapeneme
- Monobactame



Cave: intrinsische und erworbene Resistenzen
Nephrotoxizität
Dosierung
Empfindlichkeitstestung anspruchsvoll (Bouillon-Mikrodilution)

Neue IDSA Guideline 2020

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

Question 6: What is the role of polymyxins for the treatment of infections caused by CRE?

Recommendation: Polymyxin B and colistin should be avoided for the treatment of infections caused by CRE. Colistin can be considered as a last resort for uncomplicated CRE cystitis.

Rationale: Observational and randomized-controlled trial data indicate increased mortality and excess nephrotoxicity associated with polymyxin-based regimens relative to comparator agents [59-61, 63]. Concerns about the clinical effectiveness of polymyxins and accuracy of *in vitro* polymyxin susceptibility testing led the Clinical and Laboratory Standards Institute to eliminate a susceptible category for colistin and polymyxin B [18]. The panel recommends that these agents be avoided for the treatment of CRE infections, with the exception of colistin as a last resort agent against CRE cystitis. Polymyxin B should not be used as treatment for CRE cystitis, due to its predominantly nonrenal clearance [58].

Accepted Manuscript

Clinical Infectious Diseases, ciaa1478, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1478

Zusammenfassung

- **„Neue“ Beta-Laktamase-Inhibitoren: Eröffnen Therapiealternative bei bisher mit Beta-Laktamen nicht therapierbaren gramnegativen Bakterien**
  - Klinische Wirksamkeit in einigen Studien bestätigt
  - Resistenzentwicklung bereits beschrieben. Daher „kluger“ Einsatz und weiterhin Entwicklung neuer Substanzen wünschenswert!
  - Mehrere Substanzen aktuell verfügbar (sehr ähnliches Spektrum an inhibierten Enzymen)

- **Neues Beta-Laktam-Antibiotikum in Kürze verfügbar: Therapieoption auch für bisher kaum noch zu therapierende Erreger**

- **Zeitnahe mikrobiologische Diagnostik dennoch notwendig**
  - Empfindlichkeitstestung immer notwendig bei multiresistenten gramnegativen Erregern
  - Kenntnis der zugrunde liegenden Resistenzmechanismen häufig notwendig

Ordens klinikum Linz
Barmherzige Schwestern Elisabethinen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!