



Aktuelles aus der Klinischen Infektiologie
Dr. von Haunersches Kinderspital
München, 5.4.2017

Therapiestrategien bei multiresistenten Erregern

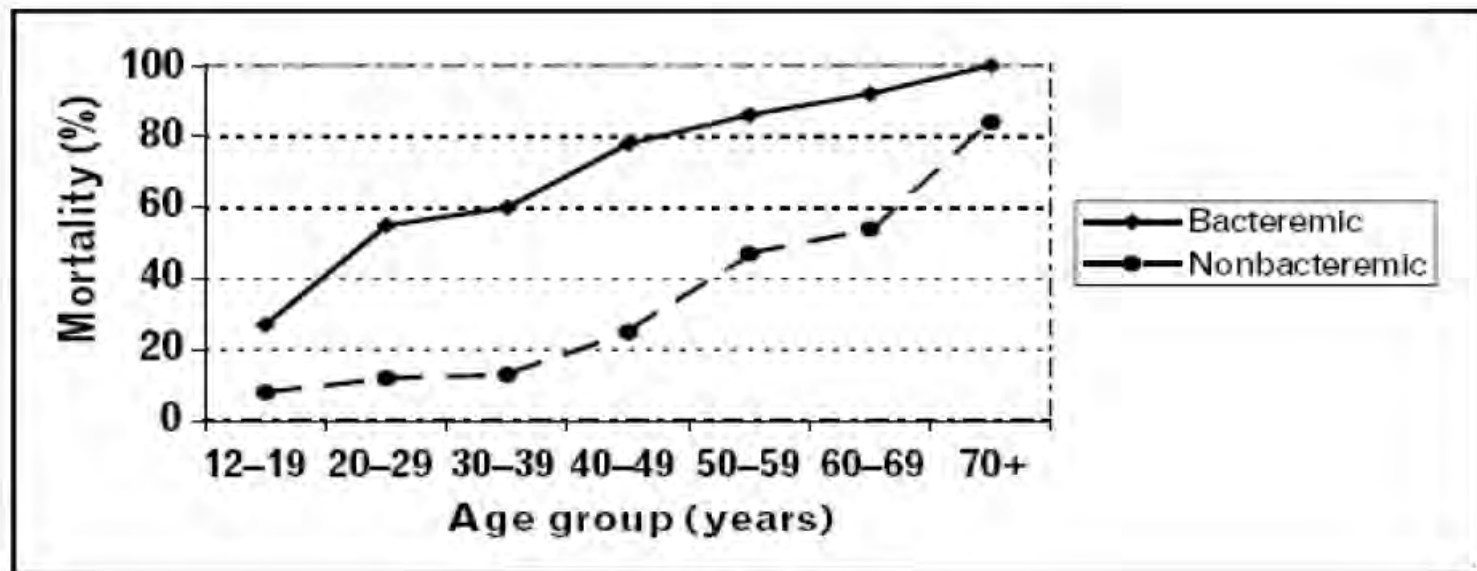
Prof. Dr. Wolfgang A. Krüger

Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum Konstanz



Makabre Daten aus der prä-antibiotischen Ära: Überlebensraten bei Pneumokokken-Pneumonie („old man’s friend“)

Clinical significance in of bacteremia in pneumococcal pneumonia



RC Tilghman, M Finland. Arch Intern Med 1937;59:602-19



Multiresistente Erreger:

ESCAPE

- E** **Enterobacteriaceae (ESBL- und Carbapenemase-Bildner)**
- S** **Staphylococcus aureus, Methicillin-resistent (MRSA)**
- C** **Clostridium difficile**
- A** **Acinetobacter baumannii, MDR**
- P** **Pseudomonas aeruginosa**
- E** **Enterokokken, Vancomycin-resistent (VRE)**



CDC-Einteilung multiresistenter Gram-negativer Erreger der ESCAPE-Gruppe nach Gefahrengrad: concerning – serious – urgent

www.cdc.gov/drugresistance/threat-report

Threat Level Serious

- ESBL-produzierende Enterobacteriaceae
- Acinetobacter, MDR
- Pseudomonas aeruginosa, MDR

Threat Level Urgent

- Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (CRE)

„Nightmare“-Erreger, deren Häufigkeit in Kliniken und Pflegeeinrichtungen weltweit ansteigt, mit verlängerten Klinikaufenthalten, Kostenexpansion und v.a. mit erhöhter Morbidität und Letalität einhergeht



Nachweis von ESBL

Foto aus mikrobiolog. Labor, Boston 1998

Klebsiella pneumoniae
auf Test - Agar



Hemmhof
Ceftazidim

Erweiterung des
Hemmhofs
von Cefotaxim
durch
Betalaktamasen -
Inhibitor

Hemmhof
Ampicillin-
Sulbactam



Tübingen, 2002

Material : 1 intraoperativer Abstrich
Entnahme am 27.04.2002
Untersuchung auf allgemeine Bakterien (aerob, a

+: Escherichia coli 1)

In der Kultur keine Anzucht von Anaerobiern.

Untersuchung abgeschlossen

ANTIBIOGRAMM		1
Gentamicin	(02)	+
Tobramycin	(03)	+
Ampicillin	(06)	0
Ampicillin/Sulbactam	(123)	0
Piperacillin	(24)	0
Piperacillin/Tazobactam	(124)	+
Cefuroxim	(13)	0
Cefotaxim	(25)	0
Cotrimoxazol	(16)	+
Levofloxacin	(121)	0
Ciprofloxacin	(22)	0
Meropenem	(40)	+

Erläuterung: + = sensibel, (+) = intermediär,

**ESBL:
Extended-
spectrum
betalactamase
Breitspektrum-
Betalaktamase**

**Häufig assoziiert
mit
Fluorchinolon-
Resistenz**



ESBL heute

... ESBL-bildende Enterobacteriaceae können mittlerweile als ubiquitäre Erreger betrachtet werden....

Eine Untersuchung von 47 Schweinemastbetrieben in Deutschland ergab eine ESBL-Prävalenz von 55% in Schweinedung.

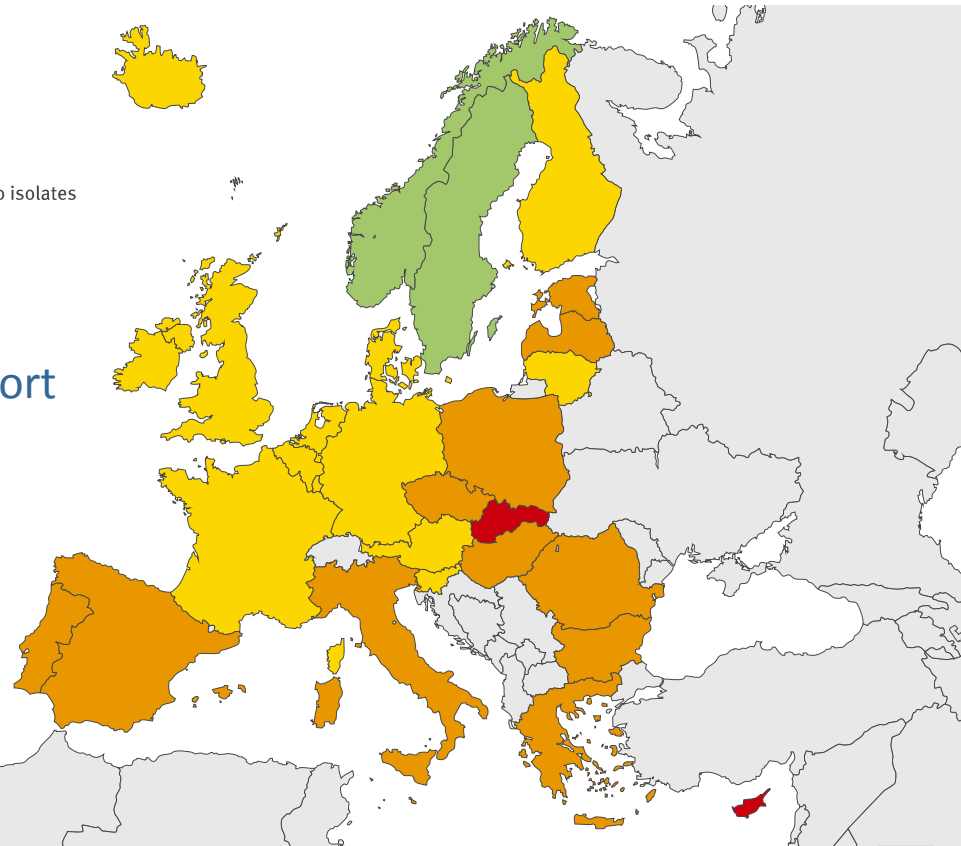
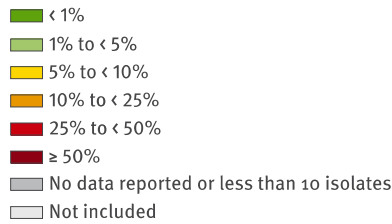
**Garcia, S et al. Prevalence and resistance profile of beta-lactamases in Escherichia coli isolates from pig holdings in northwestern Germany.
24th ECCMID, Barcelona, 10.-13.5.2014, Poster 1152**

**In Hendln fühlen sich ESBL übrigens auch wohl –
machen Sie doch mal einen Abstrich aus Ihrem Kühlschrank**



Drittgenerations-Cephalosporinresistenz bei E. coli (ESBL)

Figure 2.6.1. *Escherichia coli*: percentage (%) of invasive (blood and cerebrospinal fluid) isolates resistant to third-generation cephalosporins, EU/EEA, 2011



Non-visible countries
Liechtenstein
Luxembourg
Malta

Source: EARS-Net. Only data from countries reporting more than 10 isolates are shown.

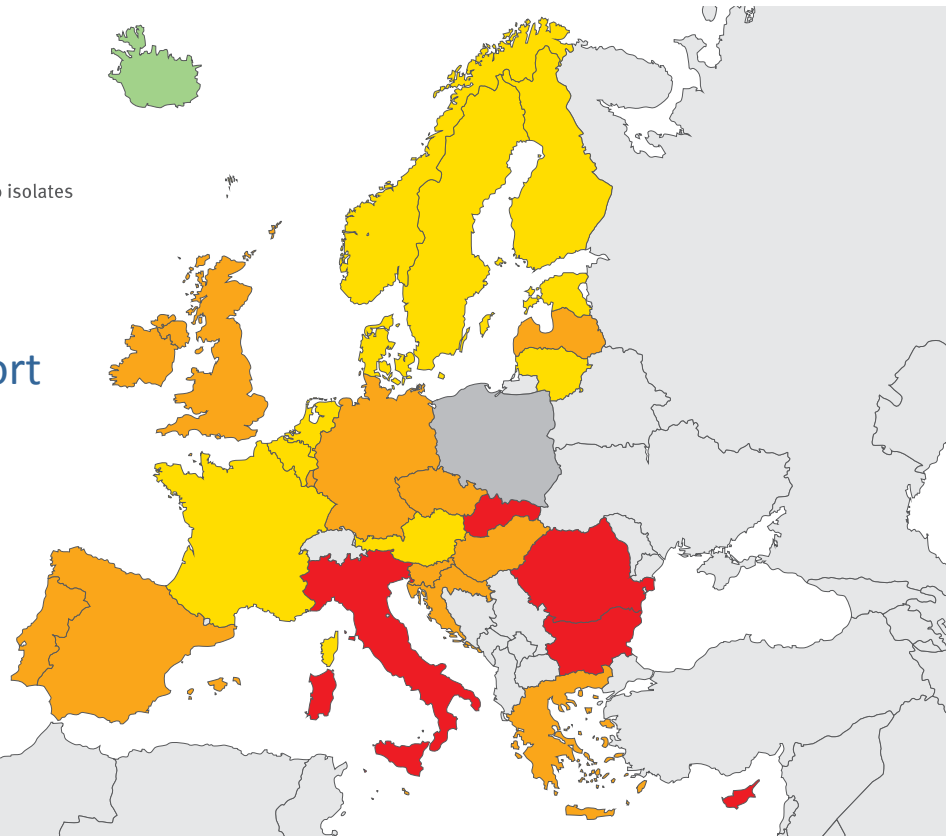
Annual epidemiological report
2013; www.ecdc.europa.eu



Drittgenerations-Cephalosporinresistenz bei E. coli (ESBL)

Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2014

- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

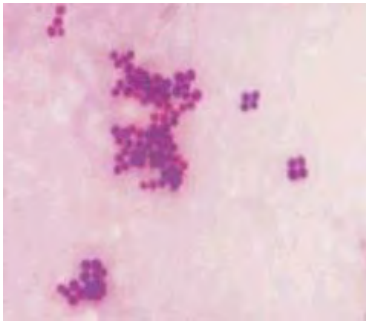


Annual epidemiological report
2014; www.ecdc.europa.eu

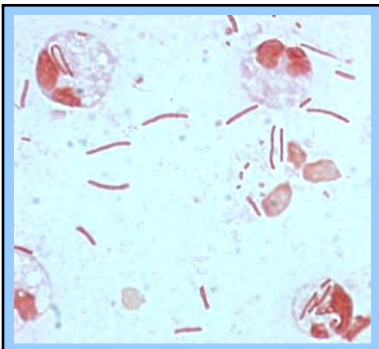


Wirkliche Zunahme oder Detektionsproblem?

Die Definition der Multiresistenz bei *S. aureus* und Enterokokken beruht auf Resistenz gegen die Leitsubstanzen und die Resistenzgene sind molekularbiologisch nachweisbar.



Es gibt eine Vielzahl von Betalaktamasen, sie sind auf Plasmiden lokalisiert und können auf andere Bakterienspezies übertragen werden (z.B. von Klebsiellen auf *E. coli*). Der Nachweis erfolgt phänotypisch.



Davon abzugrenzen und lange bekannt: chromosomale AmpC-Betalaktamasen gegen Cephalosporine der 3. Generation bei *Enterobacter* spp. u.a. *Enterobacteriaceae*

+++ : *Enterobacter cloacae* 1)
In der Kultur keine Anzucht von Anaerobien

Untersuchung abgeschlossen

ANTIBIOGRAMM		
Gentamicin	(02)	+
Tobramycin	(03)	+
Ampicillin	(06)	0
Ampicillin/Sulbactam	(123)	+
Piperacillin	(24)	+
Piperacillin/Tazobactam	(124)	+
Cefuroxim	(13)	+
Cefotaxim	(25)	+
Cotrimoxazol	(16)	+
Levofloxacin	(121)	+
Ciprofloxacin	(22)	+
Meropenem	(40)	+

Erläuterung: + = sensibel, (+) = intermediär

Endbefund vom 18.09.2001

++ : *Enterobacter cloacae* 1)
++ : Koagulasenegative Staphylokokken

In der Kultur keine Anzucht von Anaerobien

Untersuchung abgeschlossen

ANTIBIOGRAMM		
Gentamicin	(02)	+
Tobramycin	(03)	+
Ampicillin	(06)	0
Ampicillin/Sulbactam	(123)	0
Piperacillin	(24)	0
Piperacillin/Tazobactam	(124)	0
Cefuroxim	(13)	0
Cefotaxim	(25)	0
Cotrimoxazol	(16)	+
Levofloxacin	(121)	+
Ciprofloxacin	(22)	+
Meropenem	(40)	+

Erläuterung: + = sensibel, (+) = intermediär

Endbefund vom 20.09.2001



Die neue Gefahr: Carbapenem-resistente Enterobakterien (CARB-R)

- Vorkommen: v.a. USA, Israel, Griechenland, Türkei
- Resistenzmechanismen bei CARB-R:
 - Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemasen (KPCs, Class A)
 - Metallo-Betalactamasen (Class B)
 - Oxacillinasen (Class D)
 - Veränderung der äußeren Bakterien-Zellmembran

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014



2014 Annual
epidemiological report
www.ecdc.europa.eu

Non-visible countries
Liechtenstein
Luxembourg
Malta



Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

- 2008 erster Nachweis NDM-1 (New Dehli Metallo-Betalaktamase 1) bei *K. pneumoniae* bei schwedischem Patienten nach Indienreise
- NDM-1 ist Plasmid-kodiert, Übertragung nachgewiesen u.a. bei *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, sowie *A. baumannii*
- Alle Stämme multiresistent; sensibel gegen Tigecyclin und Colistin
- Epidemiologischer Zusammenhang mit Indienreise zu schönheitschirurgischen Eingriffen

KK Kumarasamy et al,
Lancet Infect Dis 2010;10:597-602

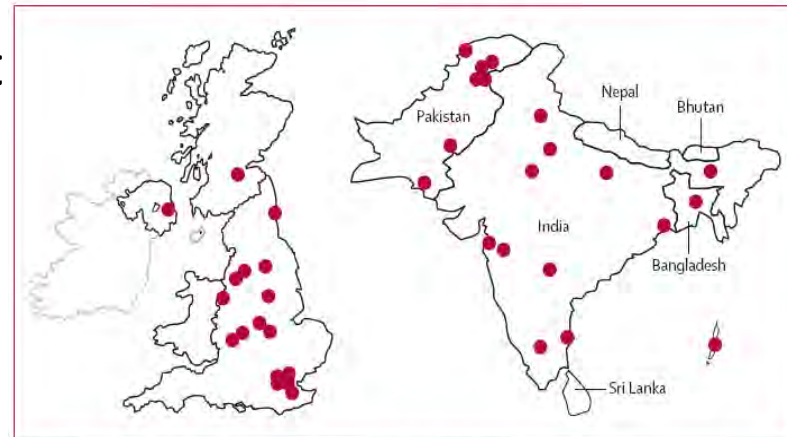
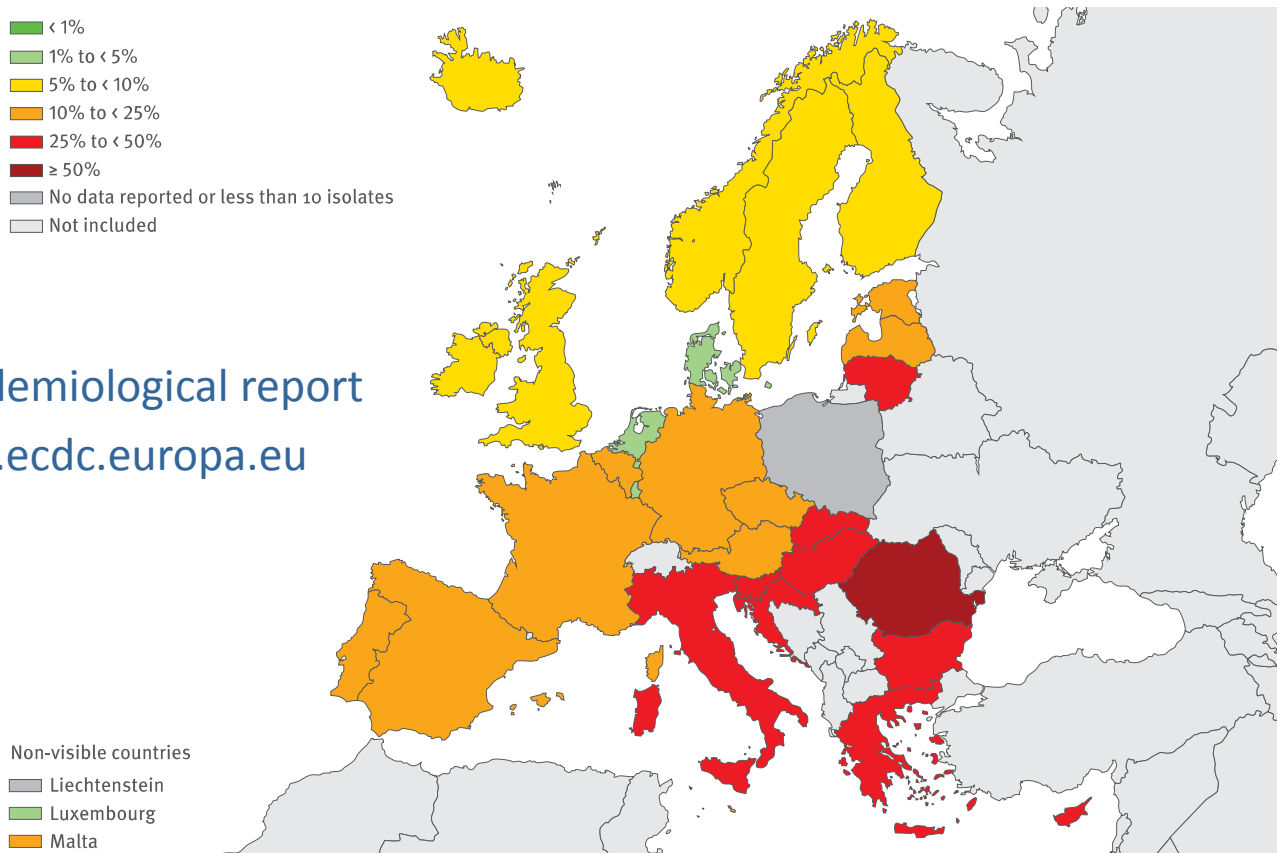


Figure 5: Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, Indian, Pakistan, and the UK

„Nichts besonderes“: Carbapenem-Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 3.15. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014



Annual epidemiological report
2014; www.ecdc.europa.eu

Welche Resistenzen sind wirklich relevant? Wie ist Multiresistenz definiert?

Der Resistenznachweis bei Gram-negativen Stäbchen erfolgt in der klinischen Routine phänotypisch, d.h. anhand des Antibiogramms und ohne molekularbiologische Nachweise.

Die klinische Relevanz der Resistenzen muss berücksichtigt werden.

Es muss berücksichtigt werden, ob sich die Bakterienspezies auf andere Patienten ausbreitet.



KRINKO-Definition der Multiresistenz bei Gram-negativen, orientiert an klinischer Relevanz der Standard-Antibiotika

Robert-Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin 12.9.2011

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin/ Tazobactam	R	R	Nur eine der vier Antibiotika- gruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

Tab. 1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften
(R = resistent oder intermediär sensibel, S = sensibel)

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)



Wichtig:

**Weiterbehandelnde Institutionen über Multiresistenz
informieren, damit ggf. Isolationsmaßnahmen
vorbereitet werden können**



Pflege-Überleitbogen bei Keimträgerschaft mit multiresistentem Erreger

• MRE-Netzwerk
Baden-Württemberg

Datum:

Name des Patienten:

Geburtsdatum:

Aufnehmende Einrichtung:

Der Patient ist Träger des folgenden multiresistenten Erregers:

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)

Vancomycin-resistenter Enterococcus (VRE)

Extended Spektrum Betalaktamase (ESBL)-Bildner

Sonstiger multiresistenter Erreger _____

Der Erreger wurde in folgendem Untersuchungsmaterial nachgewiesen:

Nase	D	Haut	D	Wunde	D
Rachen	II	Perianal	II		
Resp. Sekret	D	Rektal	D		D
					D

Sanierungsstatus:

Sanierungsmaßnahmen begonnen	ja	nein
Sanierungsmaßnahmen abgeschlossen	ja	nein

Anmerkung: nach Sanierungsmaßnahmen sind Kontrollabstriche nötig.

Bemerkungen zur Keimträgerschaft: _____

Vielen Dank für ihre Bemühungen.

Sollten Sie noch Fragen haben, so rufen Sie uns bitte an.

Stempel / Datum / Unterschrift

Und jetzt?

**... welche Substanzen bleiben uns zur Behandlung von
3MRGN oder gar 4MRGN-Infektionen?**



Neuzulassungen von Antibiotika seit 2012

- Ceftarolin (Zinforo[®]) – MRSA
- Fidaxomicin (Dificlir[®]) – *C. difficile*
- Bedaquilin (Sirturo[®]) – MDR Tuberkulose
- Delamanid (Delyba[®]) - MDR Tuberkulose
- Telavancin (Vibativ[®]) – MRSA
- Ceftobiprol (Zevtera[®]) – MRSA und *P.aeruginosa*
- Tedizolid (Sivextro[®]) - MRSA
- Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa[®]) – ESBL-Bildner und
P.aeruginosa
- Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta[®]) – ESBL-Bildner,
Carbapenemase-
Bildner, *P. aeruginosa*



Clostridium difficile: potentiell lebensbedrohliche Infektion

Eine unterschätzte Nebenwirkung der Antibiotika

- Risikofaktor Cephalosporine, Penicilline, Fluorchinolone u.a.
- Therapie:
leichte Fälle: 3 x 500 mg Metronidazol p.o. 10-14 d
schwere Fälle: Vancomycin 4 x 125 mg p.o.
- Neue Therapieoption: Fidaxomicin
2 x 200 mg p.o., minimale systemische Resorption
Hochselektiv gegen Clostridien, Hemmung RNA-Polymerase
Weniger Rezidive als unter Vancomycin

Cohen et al, SHEA-IDSA-Guidelines, ICHE 2010;31:431-55 ; OA Cornely et al, Lanc Infect Dis 2012;12:281-9

**Sporen gegen Desinfektionsmittel unempfindlich, deshalb:
zuerst Hände waschen, dann desinfizieren**



Tedizolid: neues Oxazolidinon

- Wirksam gegen Gram-pos. Kokken einschließlich MRSA, MRSE, VRE
- 200 mg Tedizolid i.v. und (ESTABLISH-2) / oder (ESTABLISH-1) oral 6 Tage versus 2x600mg Linezolid i.v. und /oder oral 10 Tage
- Noninferiorität belegt im primären und sekundären Endpunkt bei allen Diagnosen und bei allen Erregern
- Sicherheit und Verträglichkeit in den Studien ähnlich, Myelosuppression bei Tedizolid seltener erwartet
- Stellenwert der Linezolid-resistenten, aber Tedizolid-empfindlichen Erreger ?



Ceftarolin: Cephalosporin mit Affinität für PBP2a

- Wirksam gegen Gram-positive Kokken einschließlich MRSA, MRSE, PRP, (VRE *faecalis* (nicht: *E. faecium*))
- Wirksam gegen Gram-negative (ähnlich wie Cefotaxim):
E. coli, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.,
- Nicht wirksam gegen ESBL, AmpC-Resistente oder Nonfermenter wie *Pseudomonas* spp. oder *Acinetobacter* spp.
(Erweiterung des Wirkspektrums mit Betalaktamasen-Inhibitor Avibactam im Zulassungsverfahren)
- Dosierung 2 x 600 mg
Vergleichsstudie mit Vancomycin + Aztreonam bei SSTI (CANVAS 1 / 2)
Vergleichsstudie mit Ceftriaxon bei CAP (FOCUS 1 / 2)
- (aus Gründen PK / PD: Dosierung 3x / Tag bei schwerer Infektion sinnvoll)



In KRINKO-Definition bei *Enterobacteriaceae* mit 3MRGN oder 4MRGN nicht berücksichtigte Therapie-Optionen

- Tigecyclin
häufig wirksam bei „ESBL“
Lücke für *Proteus* spp. (und *Pseudomonas*)
- Aminoglycoside (evtl. vernebelt)
CAVE: Ototoxizität, Nephrotoxizität
- Polymyxin
CAVE: Nephrotoxizität, Lücke u.a. bei *Serratia marcescens*
- Ceftolozan-Tazobactam: wirksam bei ESBL
- Ceftazidim-Avibactam: wirksam bei ESBL

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Enterobacteriaceae</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin/ Tazobactam	R	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/ oder Cef tazidim	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R



Bedeutet „ESBL“ automatisch Resistenz gegen Pip-Tazo?

Vergleich von Betalaktam-BLI Kombination mit Carbapenem bei Bakteriämie durch ESBL-produzierende E. coli

- Post hoc Analyse von 6 prospektiven Kohorten-Studien
- Patienten mit Bakteriämien durch ESBL-produzierende E. coli mit In-vitro-Empfindlichkeit für Ampicillin-Clavulansäure oder Piperacillin-Tazobactam
- 2 Kohorten:
Empirische Therapie (72 Pat. mit BL/BLI vs. 31 Pat. mit Carbapenem)
Definitive Therapie (174 vs. 54 Patienten)
- Letalität: 9,7% vs. 19,4% bzw. 9,3% vs. 16,7% (n.s.)
Kein signifikanter Unterschied bzgl. Krankenhaus-Verweildauer

J Rodríguez-Bano et al, Clin Infect Dis 2012;54:167-74



In KRINKO-Definition bei *Acinetobacter spp.* mit 3MRGN oder 4MRGN nicht berücksichtigte Optionen

- (Ampicillin-Sulbactam)
- Tigecyclin
- Polymyxin
CAVE: Nephrotoxizität

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Acinetobacter spp.</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin/ Tazobactam	R	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R



In KRINKO-Definition bei *Pseudomonas aeruginosa* mit 3MRGN oder 4MRGN nicht berücksichtigte Optionen

- Aminoglycoside
v.a. Tobramycin, Amikacin
CAVE: Oto-, Nephrotoxizität
- (Aztreonam)
- (Fosfomycin)
- Polymyxin
CAVE: Nephrotoxizität
- Ceftolozan-Tazobactam

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin/ Tazobactam	Nur eine der vier Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim		R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin		R



Neue Therapieoptionen gegen Gram-negative Erreger

- **Ceftobiprol**
- **Ceftolozan-Tazobactam**
- **Ceftazidim-Avibactam**



Neue Therapieoption mit Wirksamkeit gegen MRSA und Gram-negative Erreger: Ceftobiprol

- Cephalosporin Gruppe 5 mit Aktivität gegen MRSA und Gram-negative Erreger einschließlich *P. aeruginosa* (Wirksamkeit ähnlich Cefepim, zusätzlich MRSA und *E. faecalis*)
- Phase 3 Zulassungsstudie an 157 Zentren von 2005-07 für HAP bei 781 Patienten, inklusive 210 VAP-Patienten
- Ceftobiprol 3 x 500 mg versus Ceftazidim 3 x 2g plus Linezolid 2 x 600 mg
- Primärer Endpunkt:
Klinische Heilung zur TOC-Visite (7-14 Tage nach EOT)

Awad SS et al, Clin Infect Dis 2014;59:51-61



Neue Therapieoption mit Wirksamkeit gegen MRSA und Gram-negative Erreger: Ceftobiprol

- Infusion von Ceftobiprol und Ceftazidim über 120 min, Therapiedauer 7-14 Tage
- 41% Pat mit APACHE II >15, 12% mit APACHE II >20
- 72% Patienten mit SIRS, ca. 10% Pat mit Bakteriämie
- Ca 45% Patienten >65 Jahre
- Bei Patienten mit Pseudomonas-Risiko zusätzliche Gabe von Fluorchinolon oder Aminoglykosid erlaubt
- Klinische (und ggf. mikrobiologische) Untersuchungen an Tag 1, 4, 8, 14, EOT, TOC, 28-35 Tage nach EOT
- Bei 69% der Patienten mikrobiologischer Erregernachweis

[Awad SS et al, Clin Infect Dis 2014;59:51-61](#)



Neue Therapieoption mit Wirksamkeit gegen MRSA und Gram-negative Erreger: Ceftobiprol

Table 2. Primary Endpoint: Clinical Cure at Test of Cure (Intent-to-Treat and Clinically Evaluable Analysis Sets)

Analysis Set Group	Ceftobiprole		Ceftazidime/Linezolid		Difference (%) ^b	(95% CI) ^c
	No.	No. ^a (%)	No.	No. ^a (%)		
Intent-to-treat						
All patients	391	195 (49.9)	390	206 (52.8)	-2.9	(-10.0 to 4.1)
HAP (excluding VAP)	287	171 (59.6)	284	167 (58.8)	0.8	(-7.3 to 8.8)
VAP	104	24 (23.1)	106	39 (36.8)	-13.7	(-26.0 to -1.5)
HAP, mechanically ventilated	69	21 (30.4)	70	19 (27.1)	3.3	(-11.8 to 18.3)
Clinically evaluable						
All patients	251	174 (69.3)	244	174 (71.3)	-2.0	(-10.0 to 6.1)
HAP (excluding VAP)	198	154 (77.8)	185	141 (76.2)	1.6	(-6.9 to 10.0)
VAP	53	20 (37.7)	59	33 (55.9)	-18.2	(-36.4 to -.0)
HAP (excluding VAP), mechanically ventilated	38	21 (55.3)	37	15 (40.5)	14.7	(-7.6 to 37.1)

Abbreviations: CI, confidence interval; HAP, hospital-acquired pneumonia; VAP, ventilator-associated pneumonia.

^a No. of patients with clinical cure at test of cure.

^b Difference ceftobiprole minus ceftazidime/linezolid.

^c Two-sided 95% CI is based on the normal approximation to the difference of the 2 proportions.



Neue Therapieoption mit Wirksamkeit gegen MRSA und Gram-negative Erreger: Ceftobiprol

- Non-Inferiorität bei HAP erreicht, aber leider nicht bei VAP
- Multivariate Analyse ergab keinen Hinweis auf spezifische Patienten-Faktoren als Ursache
- Interessante Substanz, da wirksam gegen 2 Problem-Erreger: MRSA und *P. aeruginosa*
- Keine Wirksamkeit gegen ESBL
- Dosierungsproblem bei VAP ?



Wirksamkeit von Ceftolozan-Tazobactam hängt vom Resistenzmechanismus ab:

- Wirkspektrum: Enterobacteriaceae (auch ESBL / 3MRGN)
(multiresistente) Pseudomonas
 - nicht wirksam gegen Carbapenemasen-Bildner
 - nicht wirksam gegen Amp-C-resistente Enterobacterien
- Wirkspektrum: Pseudomonas (auch 3MRGN / 4MRGN)
 - wirksam, wenn Resistenz auf Porin-Verlust, chromosomaler AmpC und Überexpression von Efflux-Pumpen beruht
 - nicht wirksam gegen Carbapenemase-bildenden Pseudomonaden
- Geringe Aktivität gegenüber grampositiven Erregern
Geringe Aktivität gegenüber Anaerobiern
keine Wirksamkeit gegen *Acinetobacter baumannii*



Neue Therapieoption mit Wirksamkeit gegen Gram-negative Erreger: Ceftolozan-Tazobactam

- Zugelassen für komplizierte Harnwegsinfektionen / Pyelonephritis (Überlegenheit von 3 x 1500 mg Ceftolozan-Tazobactam gegenüber 1 x 750 mg Levofloxacin)
[FM Wagenlehner et al, Lancet 2015;385:1949-56](#)
- Zugelassen für intra-abdominelle Infektionen in Kombination mit Metronidazol (Gleichwertigkeit von 3 x 1500 mg Ceftolozan-Tazobactam zu 3 x 1g Meropenem)
[J Solomkin et al, Clin Infect Dis 2015;60:1462-71](#)
- Zur nosokomialen Pneumonie noch nicht zugelassen, Zulassungsstudie wird derzeit mit doppelter Dosis durchgeführt: 3 x 3 g Ceftolozan-Tazobactam

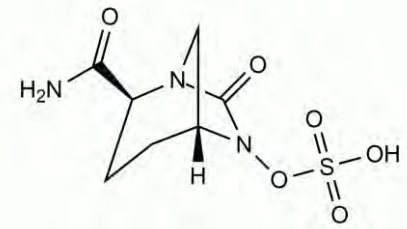


Zusammenfassung Ceftolozan-Tazobactam

- Ceftolozan: Wirkspektrum ähnlich Ceftazidim, zusätzlich bei *Pseudomonas* wirksam bei Resistenz aufgrund Porinverlust, AmpC oder Überexpression von Effluxpumpen
- Hohe Aktivität gegen multiresistente *P. aeruginosa*
- Wirksamkeit gegenüber ESBL-bildenden Enterobacteriaceae, hier wichtige Alternative zu Carbapenemen
- Zugelassen bei komplizierten Harnwegs-Infektionen und intra-abdominellen Infektionen (3 x 1,5 g in Kombination mit Metronidazol)
- Zulassungsstudie zur Pneumonie mit 3 x 3 g noch nicht abgeschlossen



Neue Therapieoption mit Wirksamkeit gegen Gram-negative Erreger: Ceftazidim-Avibactam



- Bekanntes Cephalosporin mit Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* kombiniert mit neuem (nicht Betalaktam-) BLI Avibactam
- Erfasstes Erregerspektrum: vorwiegend gramnegative Erreger, einschließlich ESBL-Bildner, KPC-Bildner (!) und MR *P. aeruginosa*
- Aktivität gegenüber grampositiven Erregern gering
keine Aktivität gegenüber Anaerobiern
- Keine Wirksamkeit gegen Metallo-Betalaktamasenbildner
- (begrenzte) Zulassung 2015 in USA auf Basis von Daten zu Ceftazidim und Daten der Phase-2-Studien
- Zulassung durch die EMA am 22. Juli 2016 auf der Basis von drei Phase 3-Studien



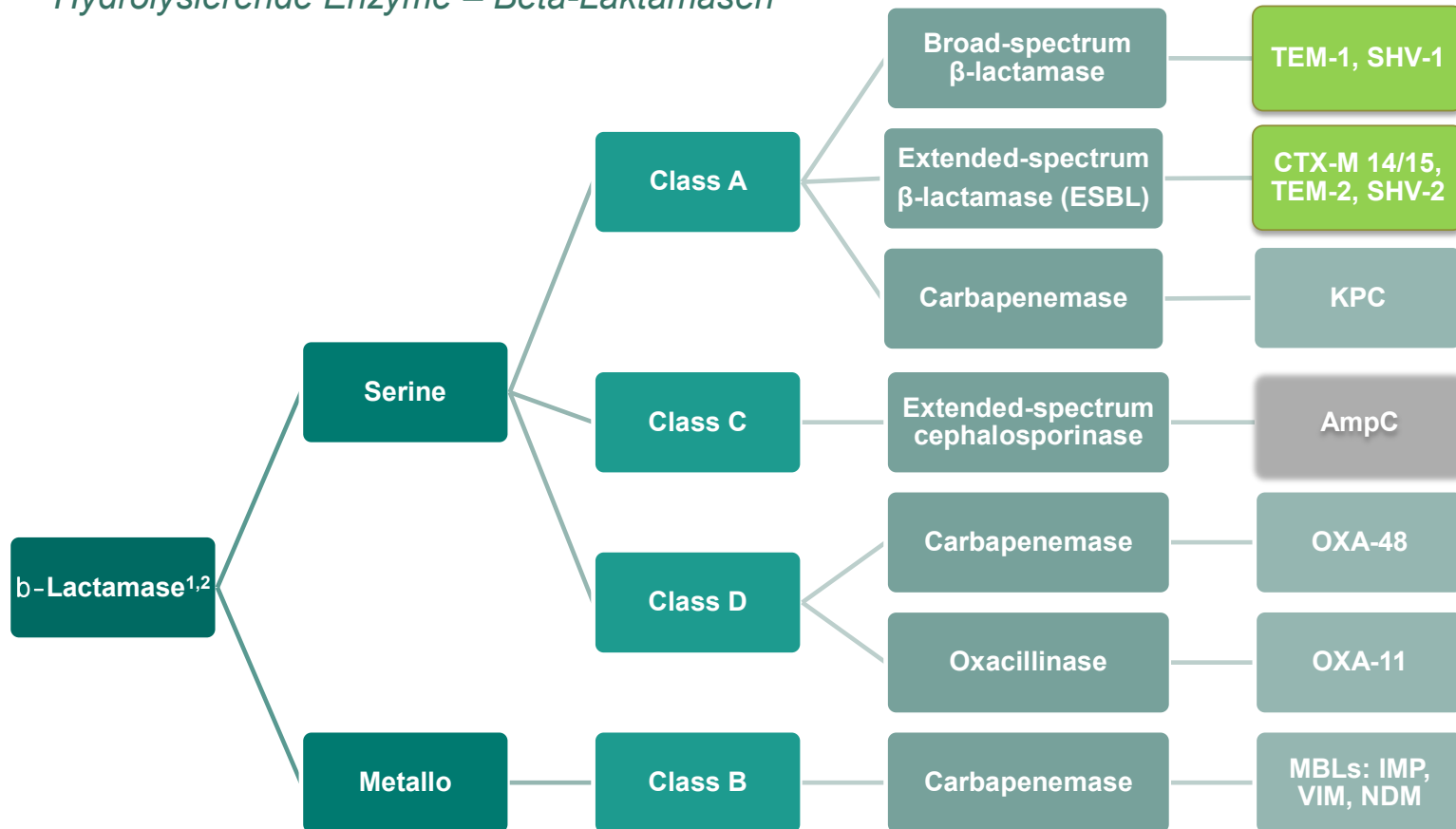
Zulassungsstudien: Ceftazidim-Avibactam

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Nicht-Unterlegenheit von 3 x 2,5 g Ceftazidim-Avibactam + 3 x 500 mg Metronidazol gegenüber 3 x 1 g Meropenem
Trend zu schlechterer Wirksamkeit bei initial eingeschränkter Nierenfunktion (Dosierungsproblem?)
[JE Mazuski et al, Clin Infect Dis 2016;62:1380-9](#)
- Komplizierte Harnwegs-Infektionen: Nicht-Unterlegenheit von 3 x 2,5 g Ceftazidim-Avibactam gegenüber 3 x 0,5 g Doripenem
[FM Wagenlehner et al, Clin Infect Dis 2016; 63:754-62](#)



Einteilung von Beta-Laktamasen

Hydrolysierende Enzyme – Beta-Laktamasen

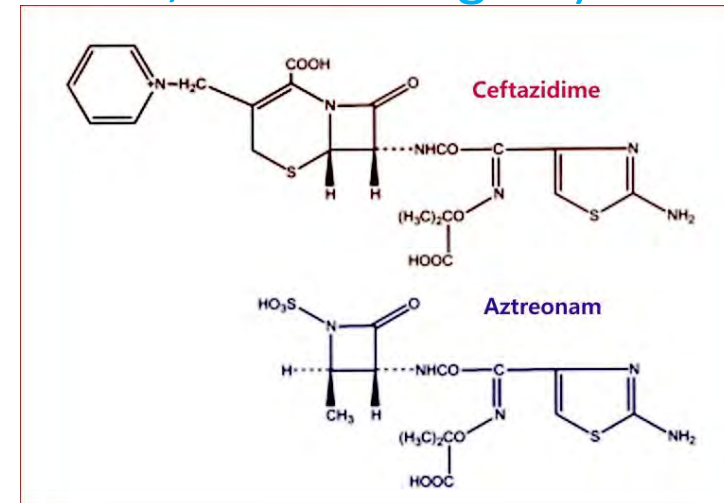


MBL = Metallo-Beta-Laktamase

Bush. Curr Opin Microbiol. 2013;13:558.; Pourmaras et al. J Antimicrob Chemother. 2010;65:1604; Bradford et al. Clin Microbiol Rev. 2001

Was erwartet uns möglicherweise an zukünftigen Therapieoptionen? (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

- Weitere Betalaktam-BLI-Kombinationen in klinischer Prüfung:
 - Aztreonam-Avibactam
(Aztreonam stabil gegen Metallo-Betalaktamasen Klasse B, Avibactam hemmt Betalaktamasen Klasse A, C und einige D)
 - Ceftarolin-Avibactam
 - Imipenem-Relebactam
 - Meropenem-Vaborbactam
- Neue Fluorchinolone (MRSA-wirksam)
 - Delafloxacin
 - Finafloxacin
- Antikörper gegen Clostridium-difficile Toxin
 - Bezlotoxumab



8. Konstanzer Symposium



KOSi



**Konstanzer
Symposium
Interdisziplinäre
Intensivmedizin/Intensivpflege**

23. und 24. Juni 2017

**Konzipiert
von
Konstanzer**

Gesundheitsverbund
Landkreis Konstanz
gemeinnützige GmbH



EINLADUNG

Die Anerkennung als zertifizierte
Fortbildungsveranstaltung ist beantragt

Für die Teilnahme erhalten
Sie Fortbildungspunkte für die



Freitag, 23. Juni 2017

13:00 Begrüßung *W.A. Krüger, Konstanz
H.-J. Kabitz, Konstanz*

13:15 - 15:00 Update Polytrauma

Vorsitz: *P. Rosenberger, Tübingen;
M. Runkel, Konstanz;*

13:15 - 13:40 **S3 – Leitlinie Polytrauma –
Was ist neu?** *F. Thielemann, Schweningen*

13:50 - 14:15 **Moderne radiologische
Diagnostik** *M. Juchems, Konstanz*

14:25 - 14:50 **Schädel-Hirn-Trauma
im Kindesalter** *P. Gessler, Konstanz*

15:00 - 15:30 Pause

15:30 - 17:15 (Oft) blinder Fleck in der Intensivmedizin

Vorsitz: *G. Geldner, Ludwigsburg;
M. Schuchmann, Konstanz*

15:30 - 15:55 **Hauterkrankungen** *M. Mockenhaupt, Freiburg*

16:05 - 16:30 **Beeinträchtigung der
mukosalen Integrität** *J. Glatzle, Konstanz*

16:40 - 17:05 **Störungen des
Natrium-Haushalts** *Möhnle, München*

17:15 - 17:45 Pause

17:45 - 19:30 Wo ver(sch)wenden wir unsere Ressourcen?

Vorsitz: *K. Unertl, Tübingen; W. Krüger, Konstanz*

17:45 - 18:10 **Rationaler Einsatz von Antimykotika
bei Peritonitis** *M. Weigand, Heidelberg*

18:20 - 18:45 **Das Potenzial der neuen Betalaktame**
B. Grabein, München

18:55 - 19:20 **Viel mehr als Medikamente:
die Qualifikation des
Personals entscheidet!** *R. Dübb, Reutlingen*

Samstag, 24. Juni 2017

9:00 - 10:45 Einreisestopp für Infektionserreger

Vorsitz: *M. Dettenkofer, Radolfzell;
W. Krüger, Konstanz*

9:00 - 9:25 **Nosokomiale Infektionsrate 0% -
Wunschraum oder realistisches Ziel?**
M. Sánchez García, Madrid, Spanien

9:35 - 10:00 **Unschuldig in Isolationshaft –
sinnvolles Konzept für MRE-
besiedelte Patienten?** *A. Heining, Heidelberg*

10:10 - 10:35 **Clinical Epidemiology – the key for
understanding of what is important**
L. Herwaldt, Iowa City, USA

10:45 - 11:15 Pause

11:15 - 13:00 Der pneumologische Patient auf der Intensivstation

Vorsitz: *H. Bürkle, Freiburg;
H.-J. Kabitz, Konstanz;*

11:15 - 11:40 **Interstitielle
Lungenerkrankungen** *M. Kreuter, Heidelberg*

11:50 - 12:15 **COPD** *A. Rembert Koczulla, Marburg*

12:25 - 12:50 **Pulmonale Hypertonie** *M. Held, Würzburg*

13:00 - 13:45 Pause

13:45 - 15:30 Leben auf der Intensivstation

Vorsitz: *A. Heining, Heidelberg;
A. Brinkmann, Heidenheim*

13:45 - 14:10 **Schicksalsgemeinschaft
Intensivstation** *R. von Haken, Heidelberg*

14:20 - 14:45 **Jetzt wird's mir zu bunt: Lichtkonzepte
auf der Intensivstation** *J. Fest, Stuttgart*

14:55 - 15:20 **Jetzt wird's mir zu laut:
Stressreduktion durch
Lärmvermeidung** *A. Kaltwasser, Reutlingen*

15:30 **Schlusswort** *W.A. Krüger; H.-J. Kabitz*



Zusammenfassung

- Definition der Multiresistenz bei MRSA und VRE anhand der Leitsubstanz, molekular identifizierbar
- Neu verfügbare Substanzen: (Tigecyclin, Daptomycin), Ceftarolin und Ceftobiprol mit MRSA-Aktivität, Tedizolid
- KRINKO-Definition 3MRGN / 4MRGN für Gram-negative Bakterien richtet sich nach Leitsubstanzen
- Potentielle Therapieoptionen bei 4MRGN: Tigecyclin, Aminoglycoside, Polymyxin
- Neue Option für ESBL und multiresistente *P. aeruginosa*: Ceftolozan-Tazobactam
- Weitere Betalaktam-BLI-Kombinationen im Zulassungsverfahren

