

# MDR, XDR, PDR – Infektionen durch multiresistente Erreger adäquat therapieren

Virtuelles Bad Honnef Symposium - 12.04.2021

**- Dr. med. T. Rahmel -**

Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum  
Knappschaftskrankenhaus Bochum



## Beratertätigkeit / Referentenhonorare

- Astellas Pharma GmbH
- Bayer AG
- Biotest AG
- BRAHMS GmbH
- MSD SHARP & DOHME GmbH
- Pfizer AG

## Reisekostenunterstützung / Forschungsunterstützung

- Astute Medical GmbH
- Biomerieux Ag
- Biotest AG
- Fresenius Medical Care
- MSD SHARP & DOHME GmbH

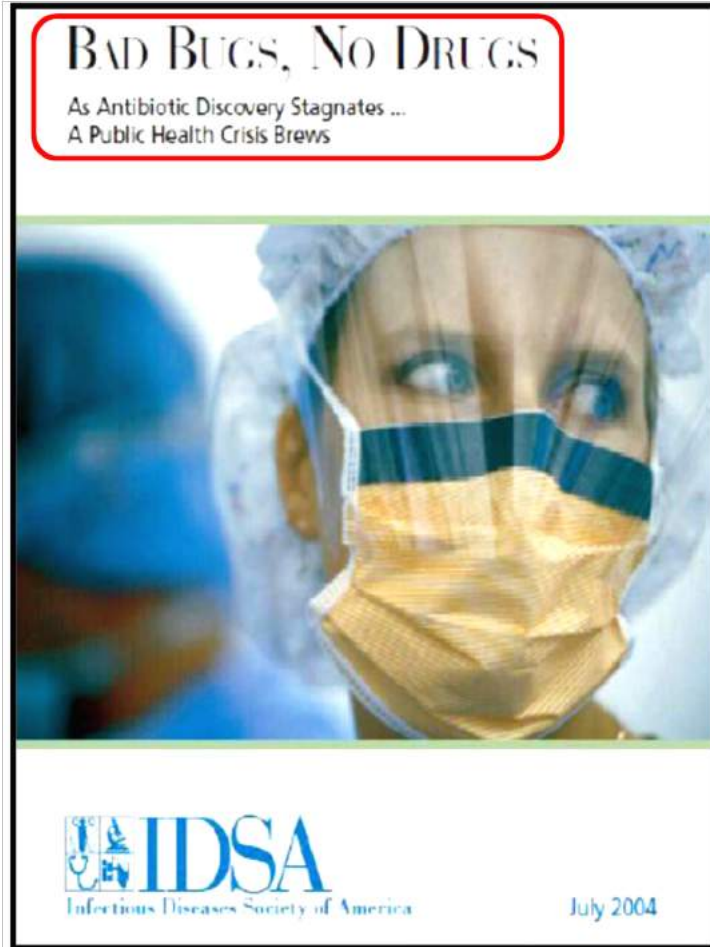
# Agenda

- Über „**WEN**“ sprechen wir
- **Die Problemfelder aus klinischer Sicht:**
  - Entwicklungen im Bereich von MRGN
  - Effektivität einer Antibiotika-Therapie bei Multiresistenz
- „**WIE**“ können wir noch bzw. sollen wir behandeln?
  - Bisherige Optionen
  - Nutzen neuer Antibiotika
- Rationaler Einsatz der „**neuen**“ Antibiotika

# Agenda

- Über „**WEN**“ sprechen wir
- Die Problemfelder aus klinischer Sicht:
  - Entwicklungen im Bereich von MRGN
  - Effektivität einer Antibiotika-Therapie bei Multiresistenz
- „**WIE**“ können wir noch bzw. sollen wir behandeln?
  - Bisherige Optionen
  - Nutzen neuer Antibiotika
- Rationaler Einsatz der „**neuen**“ Antibiotika

# Das „dreckige Sextett“ der Multiresistenz (MRE)



## Bad bugs, no drugs: No **ESKAPE!**

- **E** Enterococcus faecium (VRE)
- **S** Staphylococcus aureus (MRSA)
- **K** Klebsiella pneumoniae
- **A** Acinetobacter baumannii
- **P** Pseudomonas aeruginosa
- **E** E.coli (+ andere Enterobakterien)

# Warum ist die Resistenzlage bei gram(-) Erregern so kompliziert?

## grampositive Bakterien

2 Spezies

*VRE*

*MRSA*

## gramnegative Bakterien

>10 Spezies

*E. coli*

*A. pittii*

*E. aerogenes*

*K. pneumoniae*

*P. mirabilis*

*S. marcescens*

*P. aeruginosa*

*K. oxytoca*

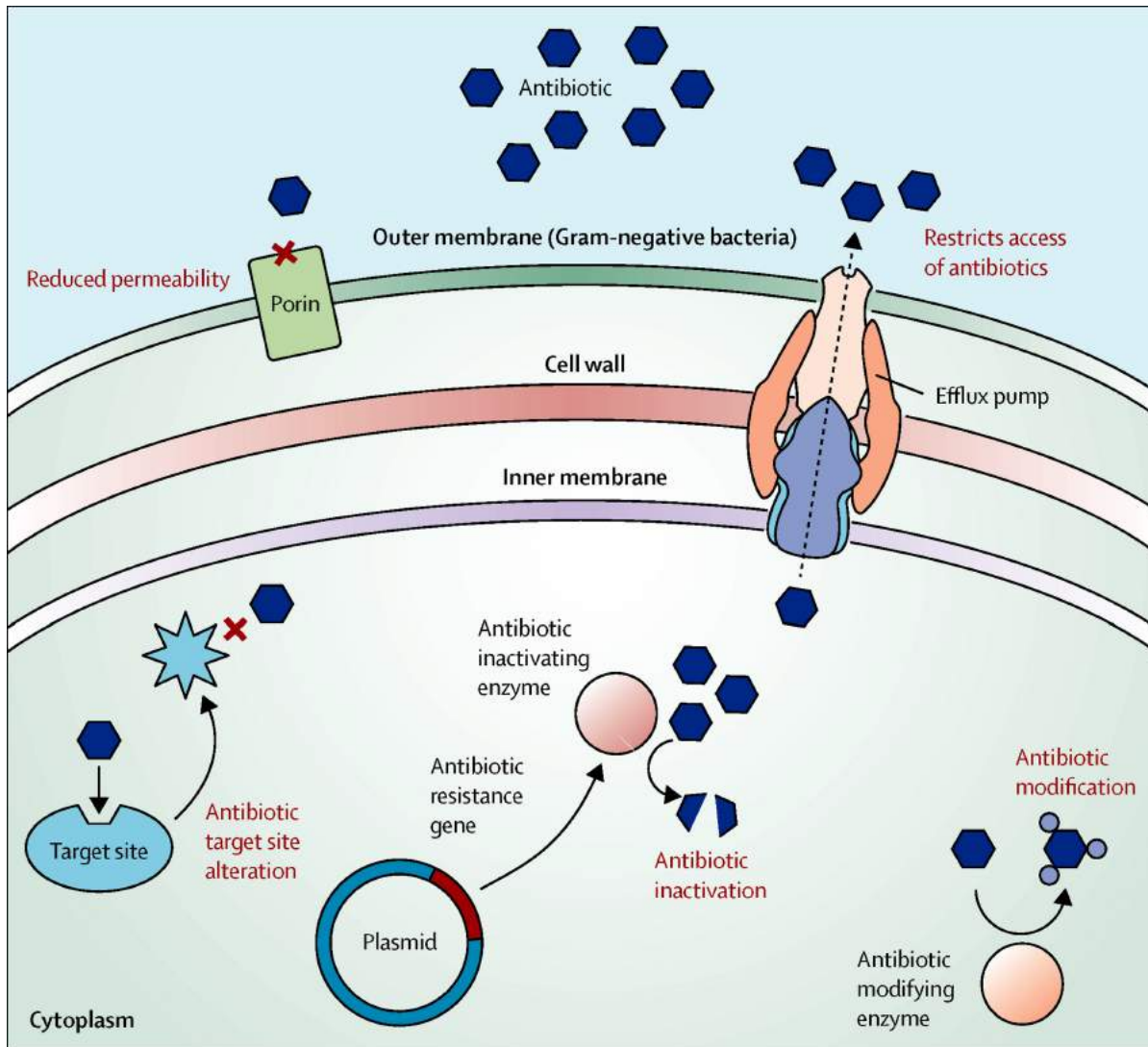
*E. cloacae*

*A. baumannii*

*C. freundii*



# Resistenzmechanismen



## ESBL

- CTX-M, TEM, SHV

## AMP C

- FOX, DHA, CMY, MOX, LAT

## MBL

- NDM-1, VIM, IMP

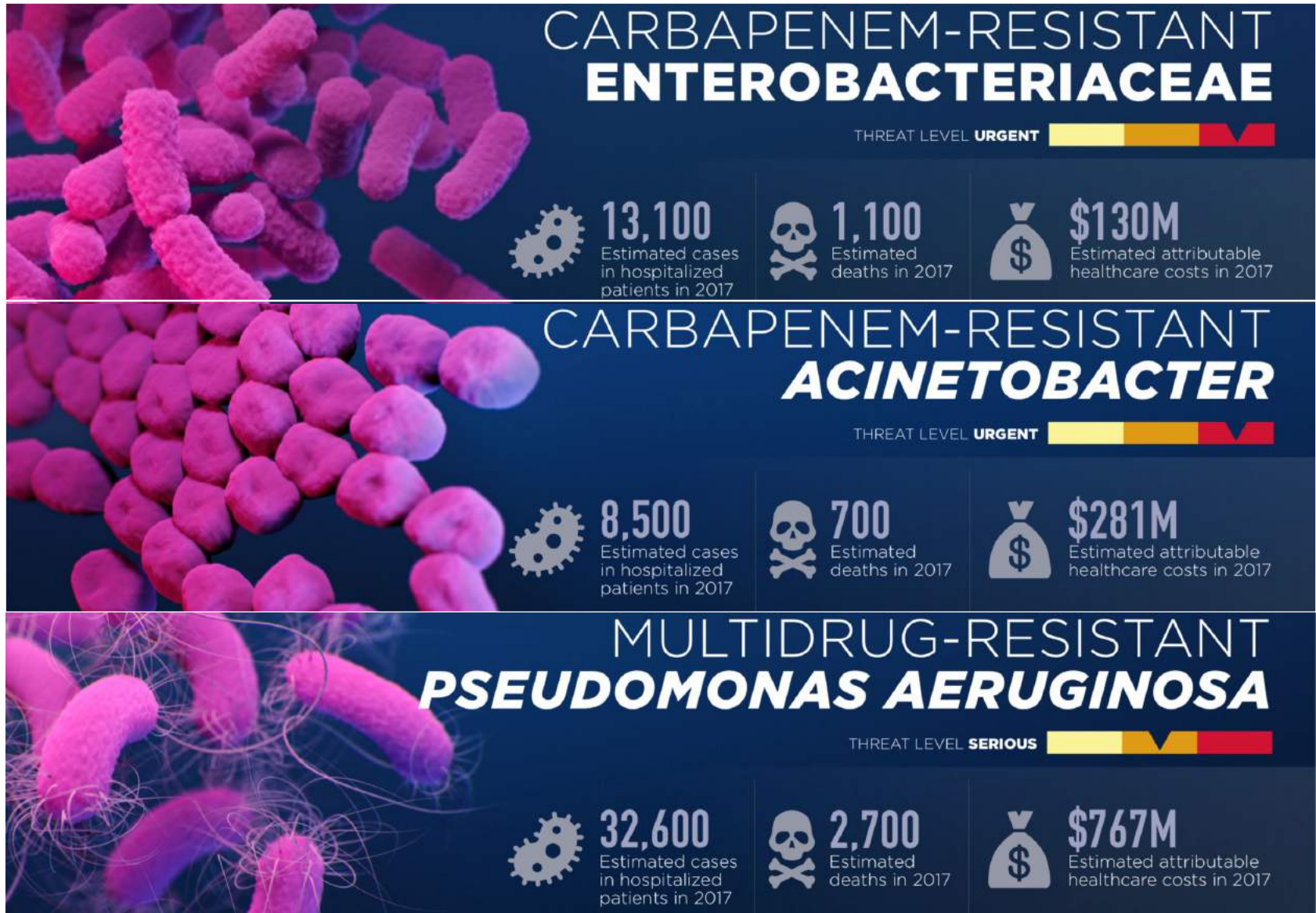
## KPC

## OXA 48

## Porin Expression



# CRE – ein führendes Problem



# Anteil von Carbapenemasen bei CREs

Epidemiologisches Bulletin

29 | 2020

16. Juli 2020

	Anzahl der getesteten Isolate	Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate
<i>Enterobacterales</i>	4.161	1.960 (47,1 %)
<i>E. coli</i>	832	538 (64,7 %)
<i>K. pneumoniae</i>	1.590	800 (50,3 %)
<i>E. cloacae</i>	629	244 (38,8 %)
<i>K. aerogenes</i>	422	13 (3,1 %)
andere <i>Enterobacterales</i>	688	365 (53,1 %)
<i>P. aeruginosa</i>	1.884	354 (18,8 %)
<i>A. baumannii</i>	479	460 (96,0 %)

- Enterobacterales => Cephalosporinasen + Porin-Verlust  
 => Carbapenemasen  
***P. aeruginosa*** => **Porin-Verlust**  
 => **Efflux-Pumpen**  
 => **Carbapenemasen**  
 Acinetobacter spp. => Cephalosporinasen + Porin-Verlust  
 => Carbapenemasen

# Agenda

- Über „**WEN**“ sprechen wir
- **Die Problemfelder aus klinischer Sicht:**
  - Entwicklungen im Bereich von MRGN
  - Effektivität einer Antibiotika-Therapie bei Multiresistenz
- „**WIE**“ können wir noch bzw. sollen wir behandeln?
  - Bisherige Optionen
  - Nutzen neuer Antibiotika
- Rationaler Einsatz der „**neuen**“ Antibiotika

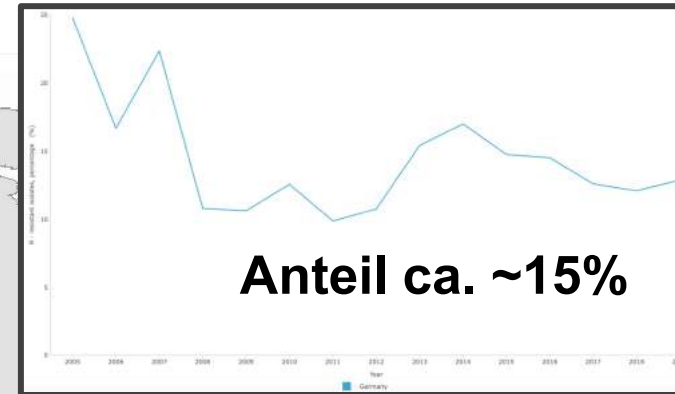
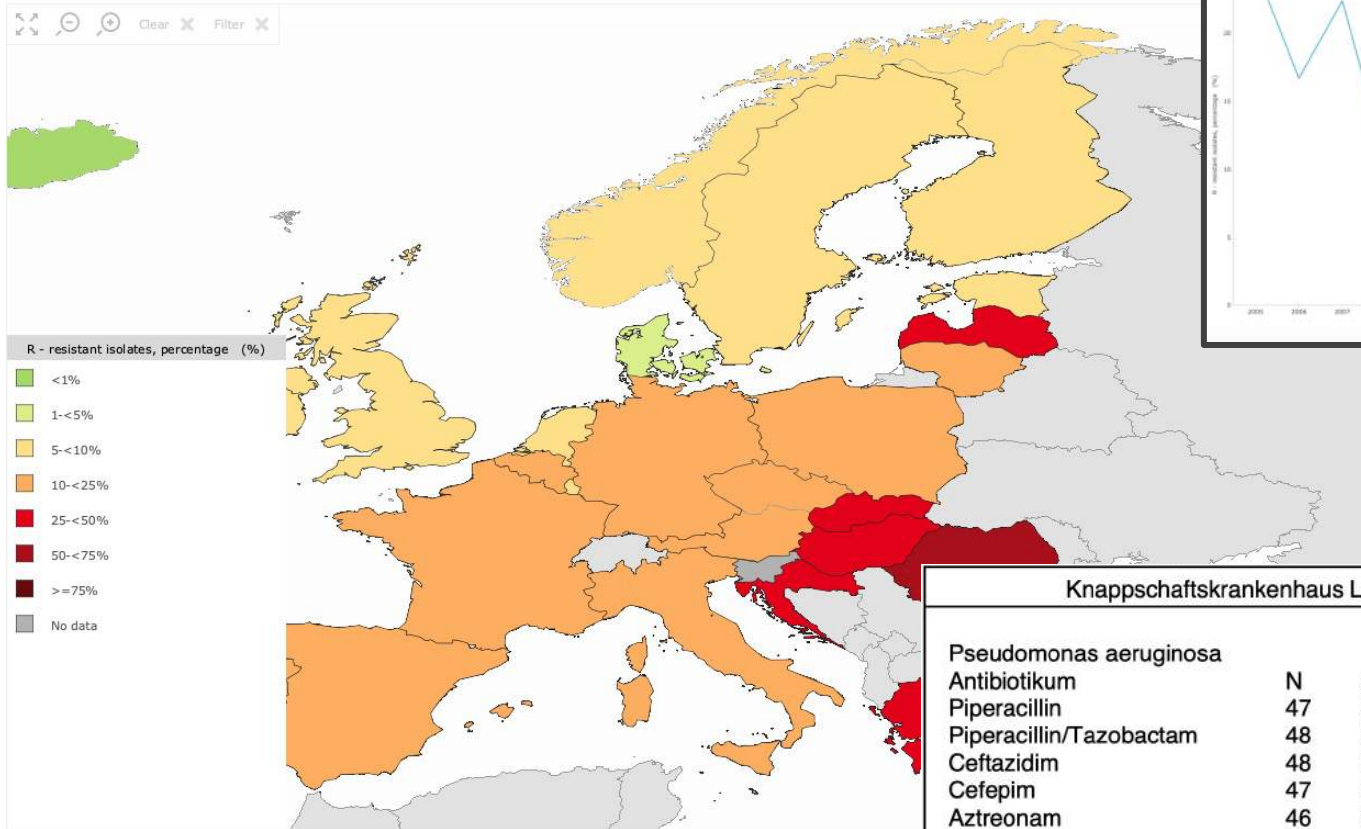
# Entwicklung bei CRPA



## Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Antimicrobial resistance ▾ | Pseudomonas aeruginosa ▾ | Carbapenems ▾ | R - resistant isolates, percentage ▾ | 2019 ▾

Clear × Filter ×



Knappschaftskrankenhaus Langendreer OPITS 2020-01-01 bis 2020-12-31

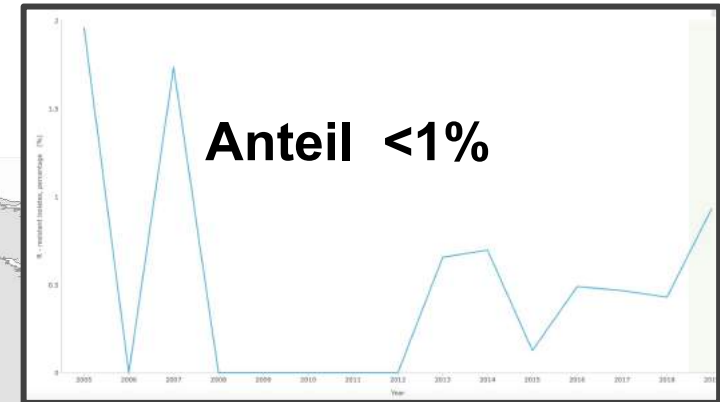
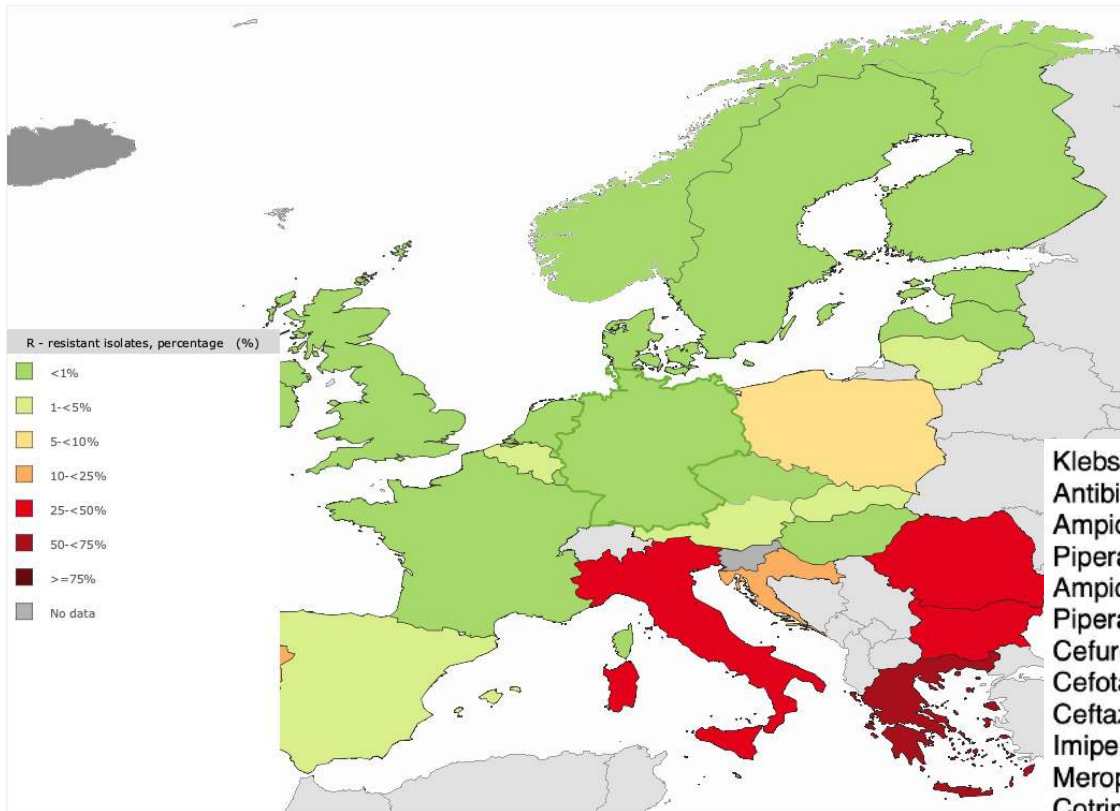
Pseudomonas aeruginosa	N	SI	%SI	R	%R
Antibiotikum					
Piperacillin	47	31	66	16	34
Piperacillin/Tazobactam	48	35	73	13	27
Ceftazidim	48	38	79	10	21
Cefepim	47	41	87	6	13
Aztreonam	46	34	74	12	26
Imipenem	47	32	68	15	32
Meropenem	48	40	83	8	17
Ciprofloxacin	48	39	81	9	19

# Entwicklung bei K. pneumoniae



## Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Antimicrobial resistance ▾ Klebsiella pneumoniae ▾ Carbapenems ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2019 ▾



### Klebsiella pneumoniae

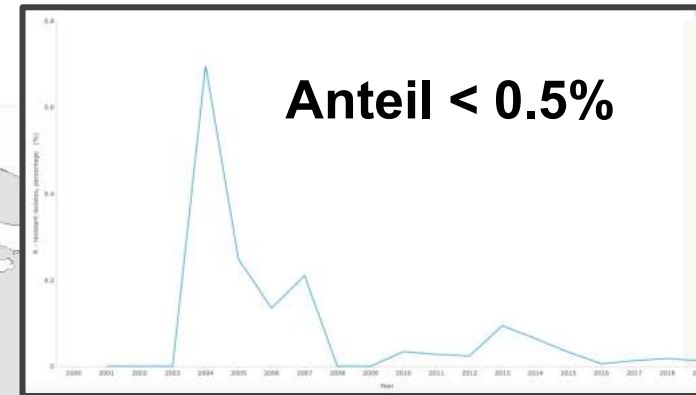
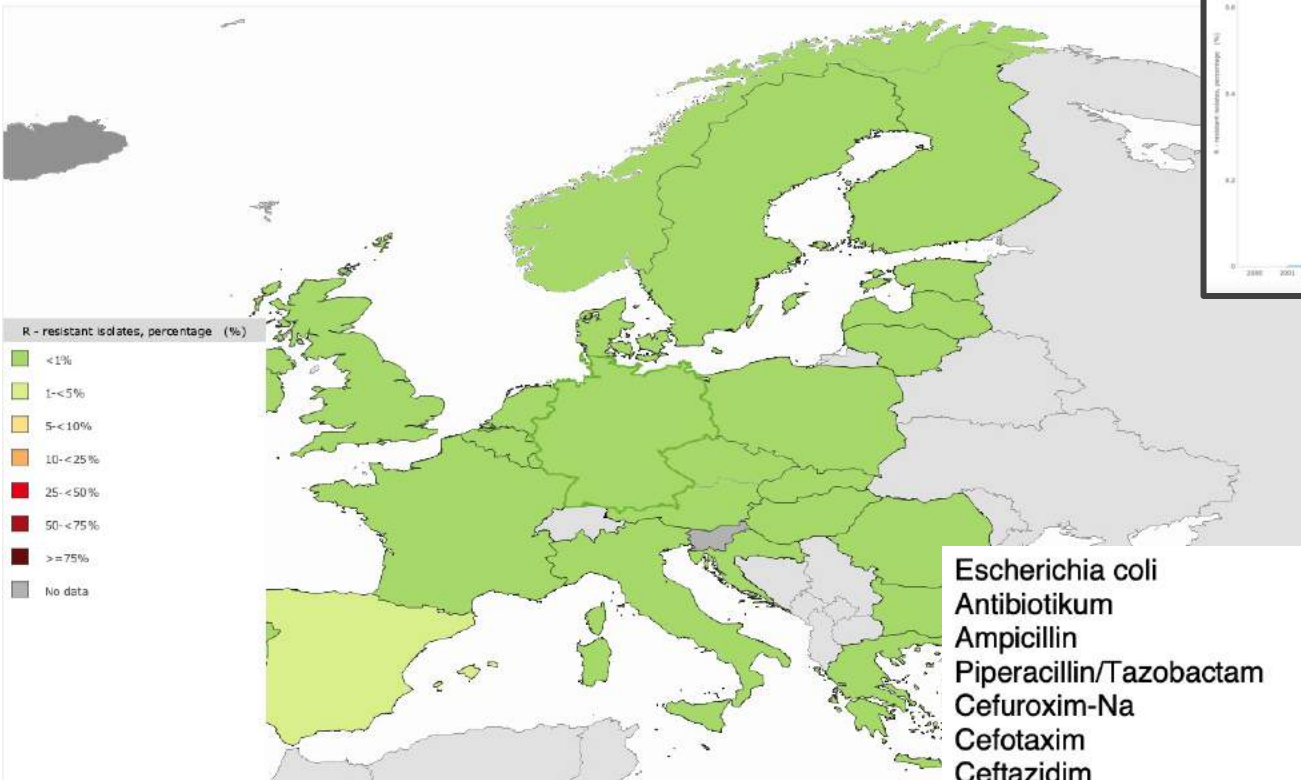
Antibiotikum	N	SI	%SI	R	%R
Ampicillin	55	0	0	55	100
Piperacillin	51	0	0	51	100
Ampicillin/Sulbactam	51	34	67	17	33
Piperacillin/Tazobactam	55	38	69	17	31
Cefuroxim-Na	55	38	69	17	31
Cefotaxim	55	46	84	9	16
Ceftazidim	55	46	84	9	16
Imipenem	51	51	100	0	0
Meropenem	55	55	100	0	0
Cotrimoxazol	55	50	91	5	9
Ciprofloxacin	54	45	83	9	17

# Entwicklung bei E. coli



## Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Antimicrobial resistance ▾ Escherichia coli ▾ Carbapenems ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2019 ▾



### Escherichia coli

Antibiotikum	N	SI	%SI	R	%R
Ampicillin	104	42	40	62	60
Piperacillin/Tazobactam	104	92	88	12	12
Cefuroxim-Na	104	91	88	13	13
Cefotaxim	104	96	92	8	8
Ceftazidim	104	96	92	8	8
Meropenem	104	104	100	0	0
Cotrimoxazol	104	89	86	15	14
Ciprofloxacin	104	86	83	18	17

# Agenda

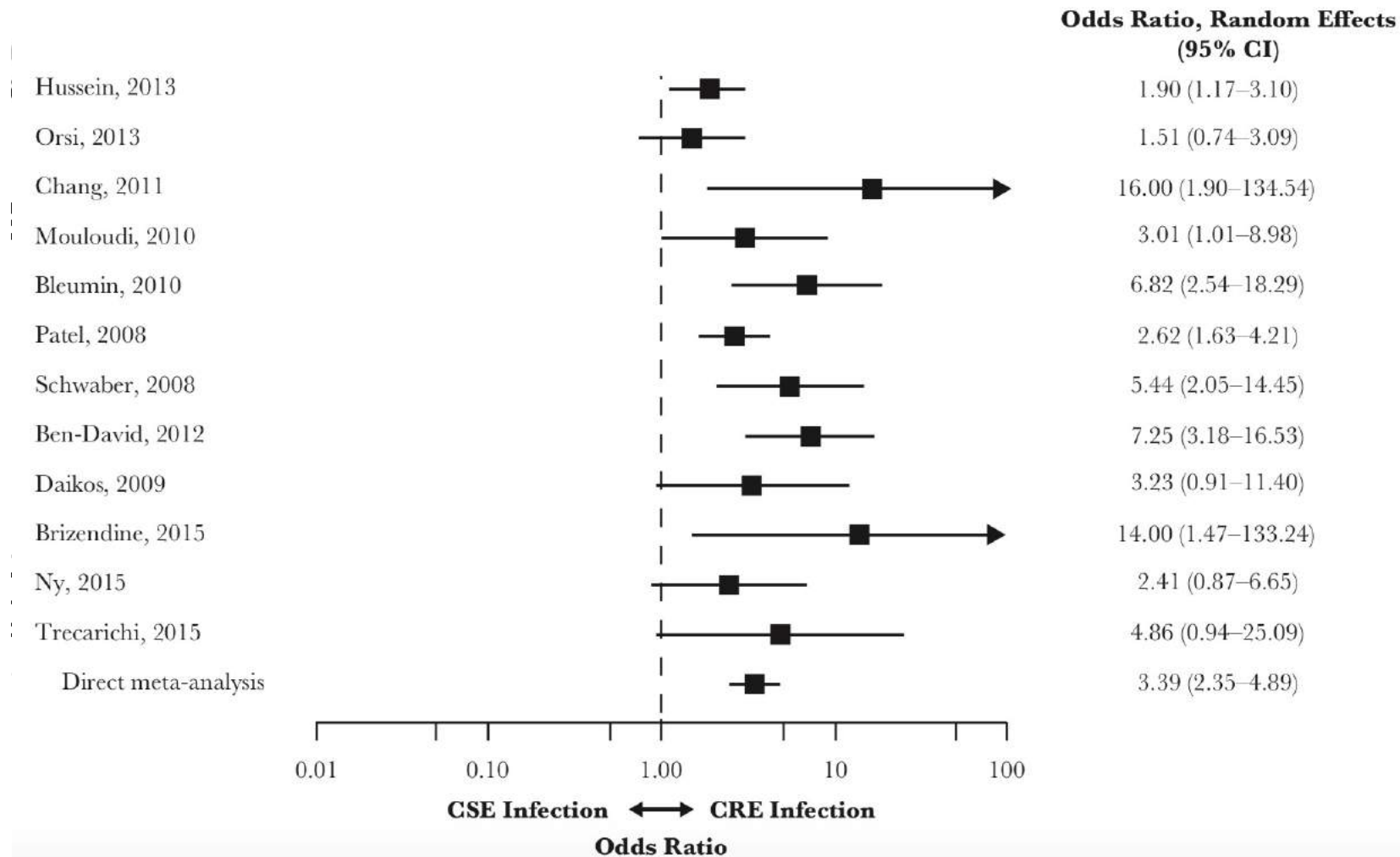
- Über „**WEN**“ sprechen wir
- **Die Problemfelder aus klinischer Sicht:**
  - Entwicklungen im Bereich von MRGN
  - Effektivität einer Antibiotika-Therapie bei Multiresistenz
- „**WIE**“ können wir noch bzw. sollen wir behandeln?
  - Bisherige Optionen
  - Nutzen neuer Antibiotika
- Rationaler Einsatz der „**neuen**“ Antibiotika

# Risikofaktoren für eine ineffektive antibiotische Therapie

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Multidrug resistant	13.05	7.00-24.31	<0.001
HIV	3.64	1.02-12.95	0.046
Transferred from another hospital	2.86	2.00-4.08	<0.001
Nursing home resident	2.28	1.35-3.84	0.002
Prior antibiotics	2.06	1.47-2.87	<0.001
Polymicrobial	1.90	1.30-2.77	0.001
Congestive heart failure	1.61	1.11-2.35	0.013



# Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: The study, the patient, the bug or the drug?



# Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

	Median number of infections		Median number of attributable deaths		Factor increase in attributable deaths between 2007 and 2015
	2007	2015	2007	2015	
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Escherichia coli</i> *†	70 276 (63 113–77 778)	285 758 (246 318–328 828)	2139 (1901–2420)	8750 (7505–10 262)	4.12 (3.29–5.13)
Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	112 782 (103 186–122 006)	143 947 (127 592–161 158)	5340 (4952–5723)	6810 (6096–7559)	1.28 (1.11–1.47)
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 972 (15 685–20 170)	59 529 (51 237–68 238)	1216 (1000–1469)	4008 (3235–4898)	3.29 (2.41–4.46)
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> * †	16 474 (15 097–17 825)	64 980 (58 360–72 048)	891 (830–950)	3508 (3197–3824)	3.95 (3.51–4.43)
Carbapenem-resistant <i>K pneumoniae</i>	2535 (2125–2952)	15 910 (13 352–18 377)	341 (288–404)	2094 (1779–2460)	6.16 (4.78–8.04)
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i>	8277 (6699–9950)	15 917 (12 900–19 092)	538 (452–652)	1065 (874–1283)	1.95 (1.47–2.58)
Multidrug-resistant <i>P aeruginosa</i> ‡	5603 (4796–6430)	8749 (7470–10 044)	357 (281–439)	556 (447–681)	1.55 (1.11–2.17)
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> §	2183 (2033–2355)	2817 (2552–3104)	134 (126–143)	171 (159–184)	1.28 (1.15–1.42)
Penicillin-resistant and macrolide-resistant <i>S pneumoniae</i> ¶	1916 (1782–2075)	2386 (2173–2648)	118 (110–126)	145 (135–158)	1.25 (1.12–1.40)
Carbapenem-resistant <i>E coli</i>	543 (442–647)	2616 (2283–2960)	29.2 (22.2–37.6)	141 (118–163)	4.76 (3.51–6.90)
Overall	239 238 (215 544–262 951)	602 609 (524 237–686 497)	11 144 (9999–12 407)	27 249 (23 544–31 471)	2.46 (1.01–3.00)

Number of attributable deaths

# Agenda

- Über „**WEN**“ sprechen wir
- **Die Problemfelder aus klinischer Sicht:**
  - Entwicklungen im Bereich von MRGN
  - Effektivität einer Antibiotika-Therapie bei Multiresistenz
- „**WIE**“ können wir noch bzw. sollen wir behandeln?
  - Bisherige Optionen
  - Nutzen neuer Antibiotika
- Rationaler Einsatz der „**neuen**“ Antibiotika

## **E. coli / K. pneumoniae / P. aeruginosa**

- Penicilline/ BLI Kombinationen
- 2. und 3. bzw. 4. Generations-Cephalosporine
- Fluorchinolone

## **ESBL, CS-GNB**

- Carbapeneme (Hochdosis/prolongiert)

## **CR-GNB**

- Colistin
- Tigecyclin, Amioglykoside, Fosfomycin
- Double-Carbapenem Therapie
- ???

# Colistin vs. Meropenem bei VAP

Bad Bugs  
Need Drugs



Ten new ANTIBIOTICS by 2020

\* + 0,5g Levofloxacin q12h  
COL Loading Dose 4,5 Mio IE

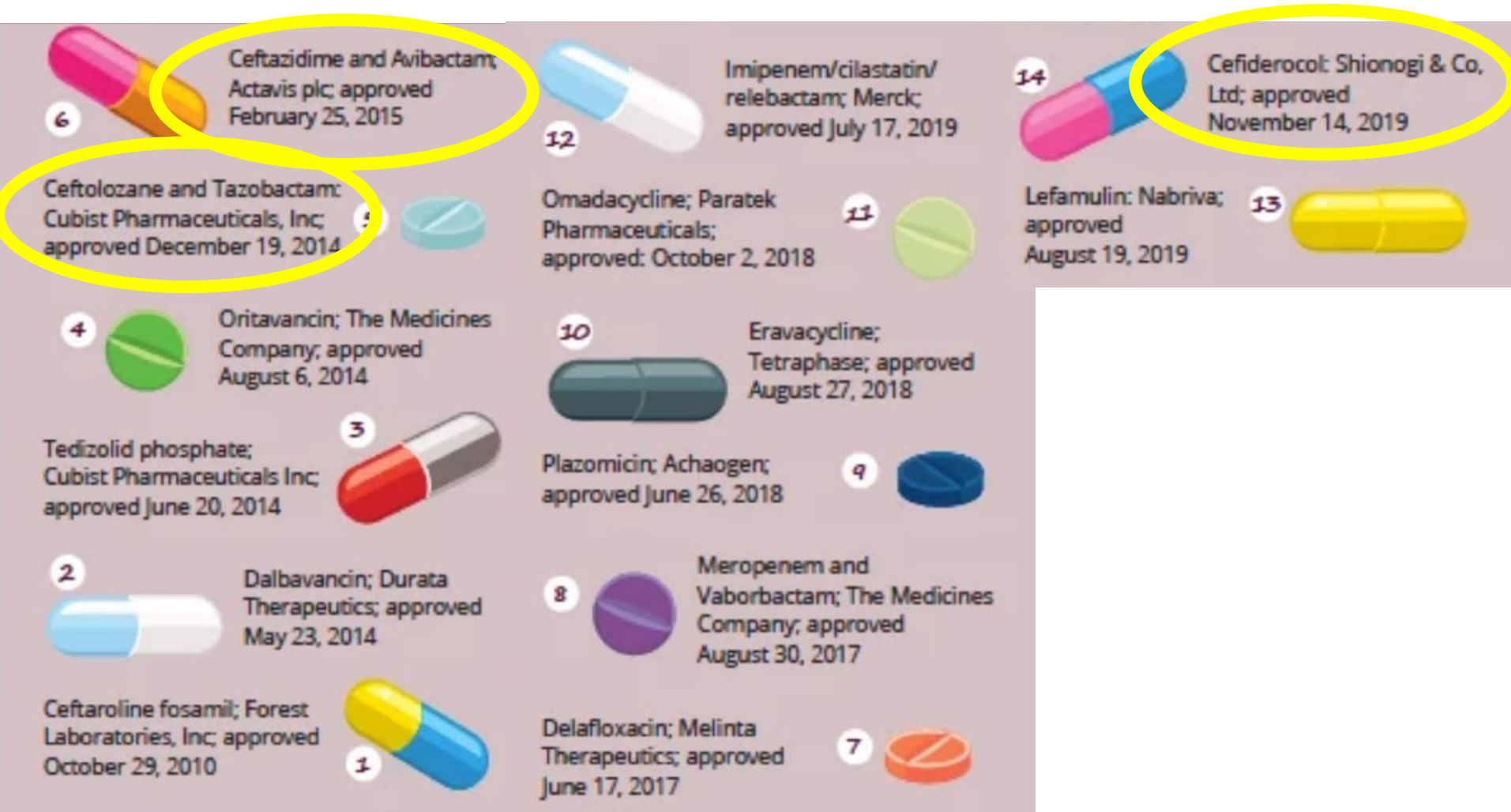
Nierenve  
%

en

# Agenda

- Über „**WEN**“ sprechen wir
- **Die Problemfelder aus klinischer Sicht:**
  - Entwicklungen im Bereich von MRGN
  - Effektivität einer Antibiotika-Therapie bei Multiresistenz
- „**WIE**“ können wir noch bzw. sollen wir behandeln?
  - Bisherige Optionen
  - Nutzen neuer Antibiotika
- Rationaler Einsatz der „**neuen**“ Antibiotika

# Auswahl aus der Pipeline von neuen Antibiotika...



# Wirksamkeit neuer Antibiotika

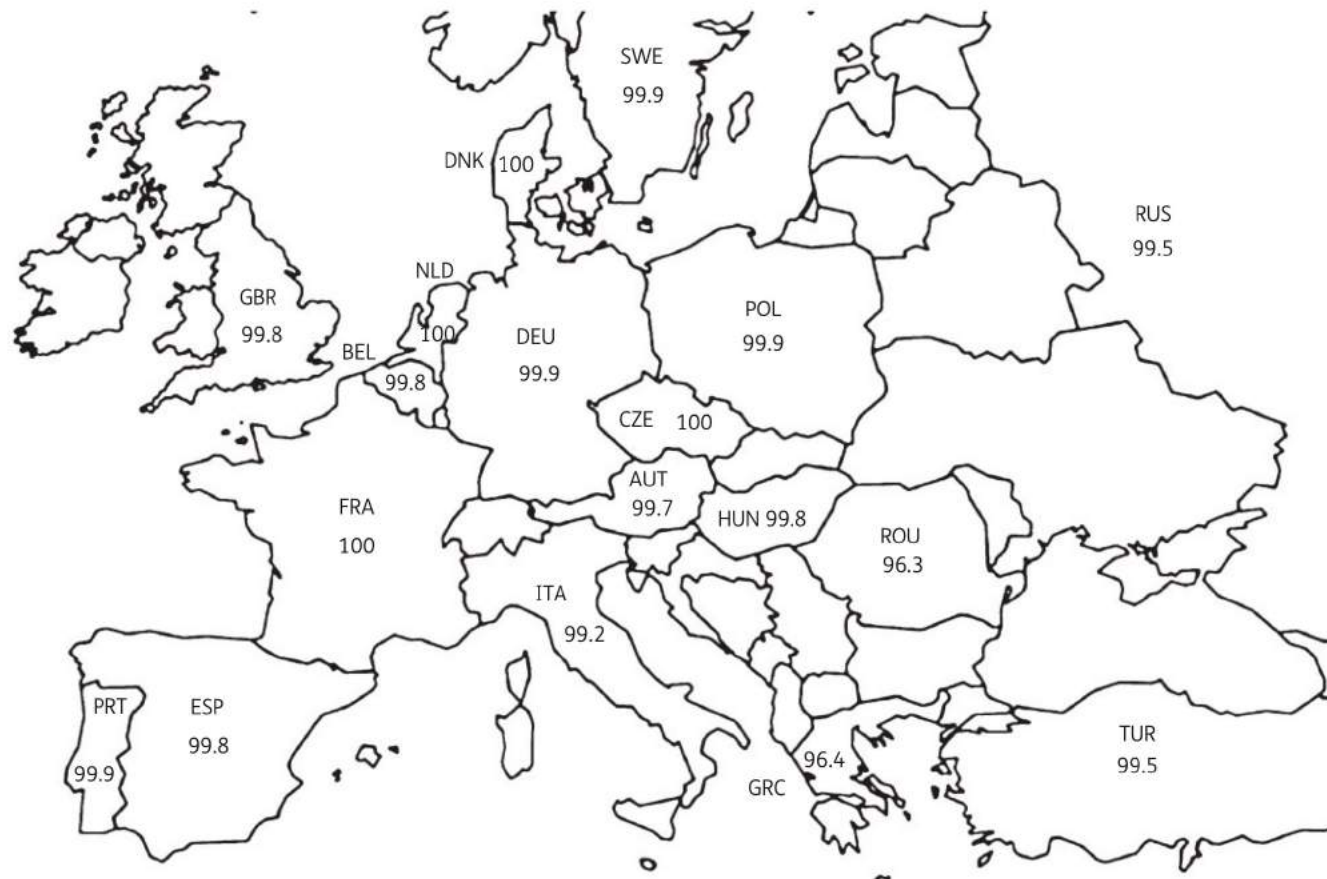
**Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens**

Agent	Activity						Indications (Including Expected)
	Enterobacteriaceae			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)				
Ceftazidime-avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP
Ceftolozane-tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/VABP



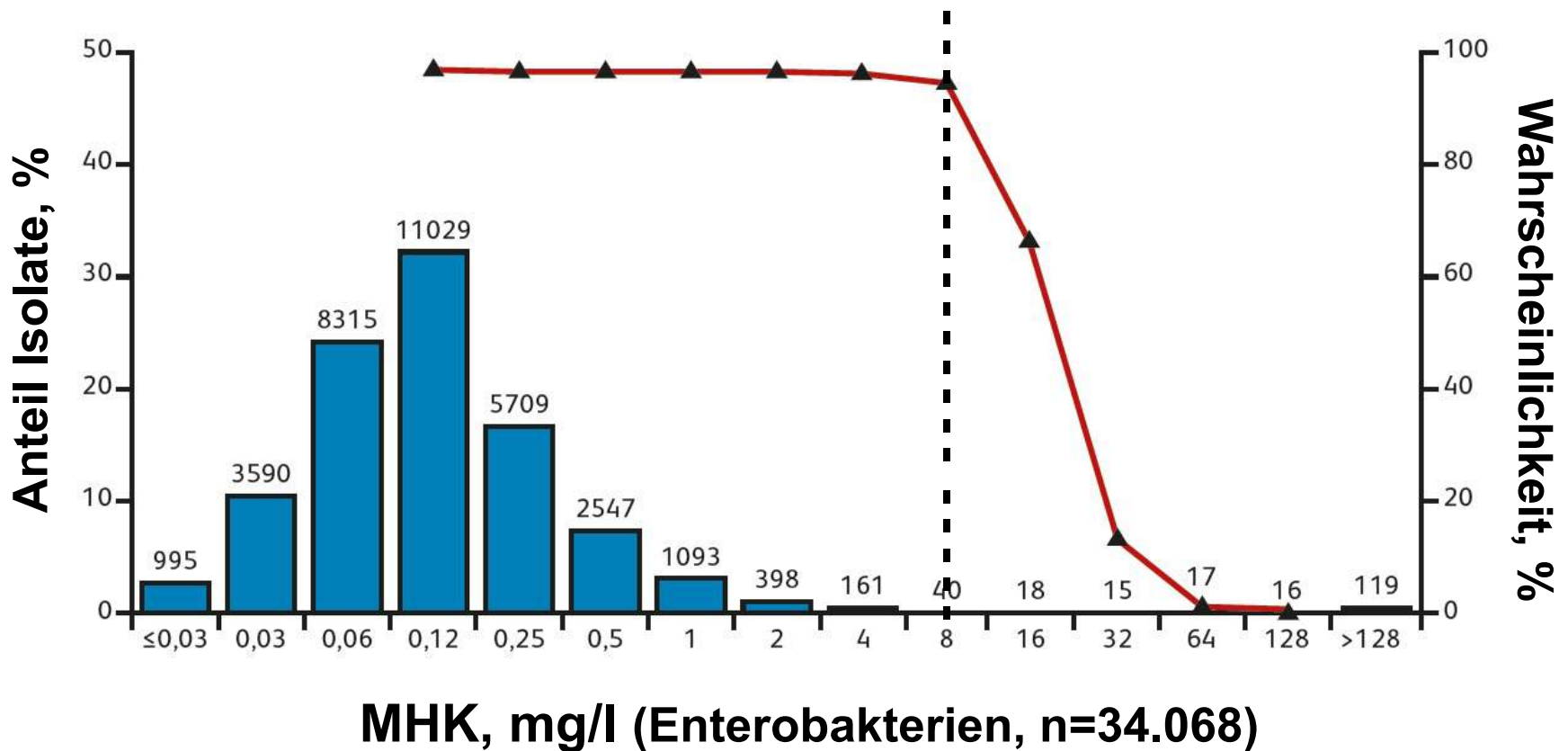
# In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of Enterobacteriaceae

**Objectives:** The activity of ceftazidime/avibactam was assessed against 24 750 isolates of Enterobacteriaceae collected from 96 medical centres in 18 European countries as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) global surveillance programme from 2012 to 2015. Activity was analysed against subsets of isolates based on resistant phenotypes and  $\beta$ -lactamase content.



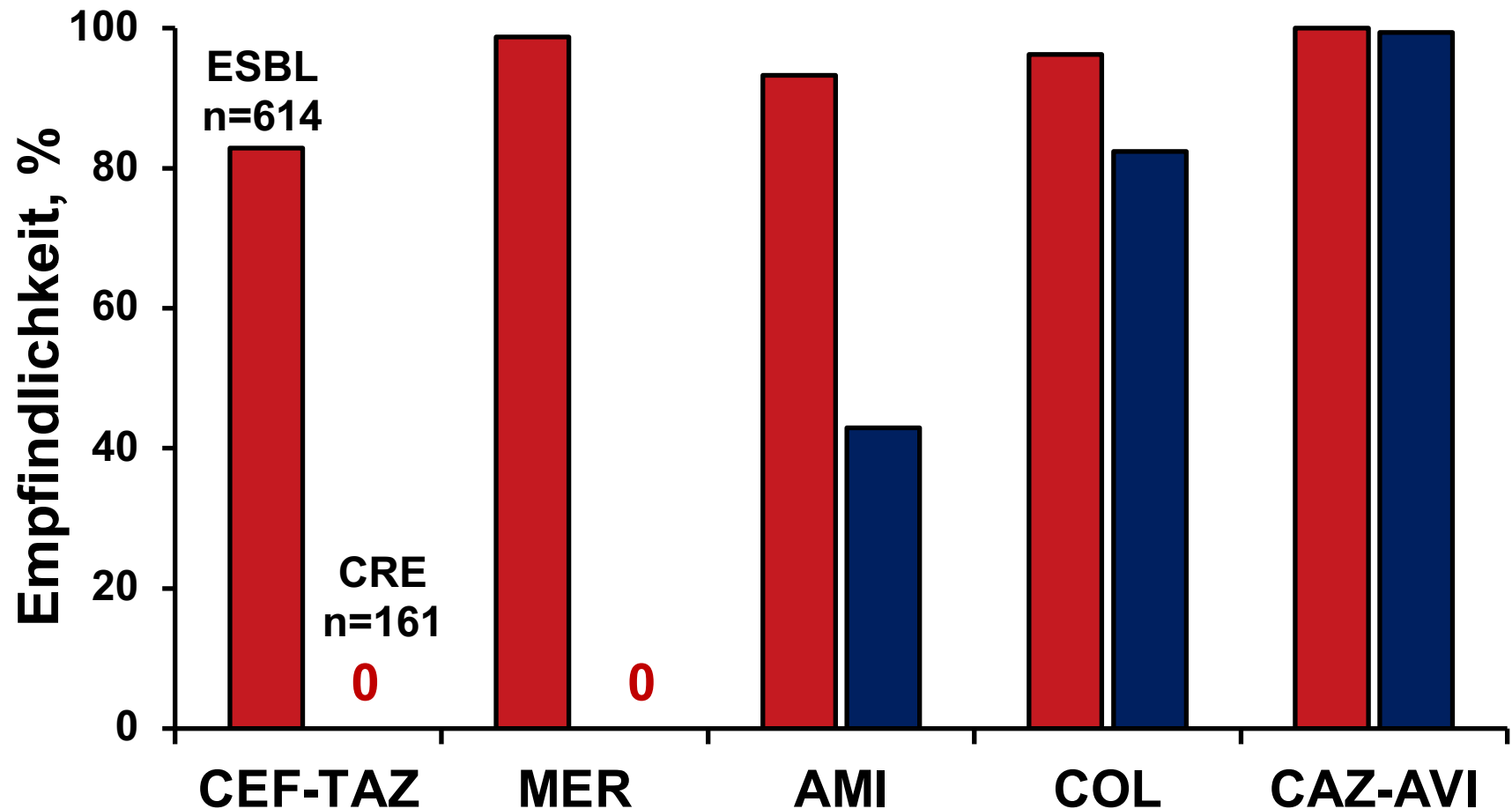
# Ceftazidim-Avibactam 2,5g i.v. q8h

## PK-PD-Zielerreichung im populationsbasierten PK Modell



# Neue BL/BLI-Kombinationen vs. K. pneumoniae

INFORM Surveillance USA 2016-2018



# Phase-3-Studien zu CAZ/AVI bei cIAI, cUTI und HAP/VAP

Akronym	Indikation	Fallzahl	Intervention	Primäre Endpunkte
RECLAIM	cIAI	n=2058	CAZ-AVI (+Metronidazol) vs. ...	Nicht-...
RECAPTURE	cUTI			... und mikrobiologische Heilung
			BAT vs. ...	höhere Heilungsrate in Bezug auf die kombinierte klinische und mikrobiologische Heilung
REPROVE	HAP/VAP	n=870		28-Tages Sterblichkeit nicht unterlegen

In Deutschland z.Zt. nicht sinnvoll zur „breiten“ kalkulierten/gezielten Behandlung von ESBL-Erregern ggf. bei gleichzeitig hohem CRE-Risiko (≥20%) eine sinnvolle Option

# Zulassung von CAZ-AVI

Erwachsene **und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten**



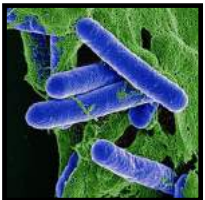
Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)



Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI)



Nosokomiale Pneumonien (HAP, VAP)



Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen

## Nur Erwachsene:

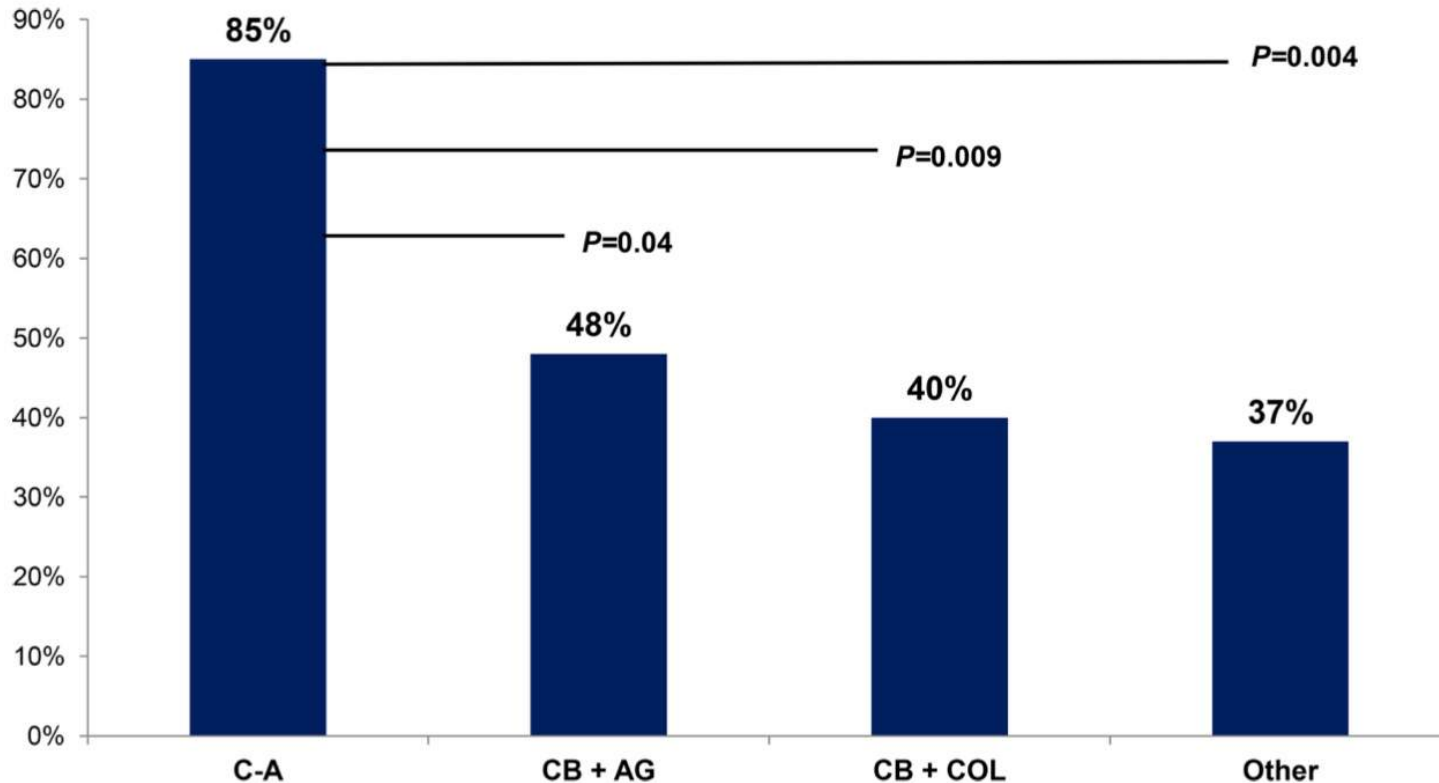
- Bakteriämie im Zusammenhang mit einer der o.g. Infektionen

# Agenda

- Über „**WEN**“ sprechen wir
- **Die Problemfelder aus klinischer Sicht:**
  - Entwicklungen im Bereich von MRGN
  - Effektivität einer Antibiotika-Therapie bei Multiresistenz
- „**WIE**“ können wir noch bzw. sollen wir behandeln?
  - Bisherige Optionen
  - Nutzen neuer Antibiotika
- **Rationaler Einsatz der „neuen“ Antibiotika**

# CAZ-AVI bei CRKP

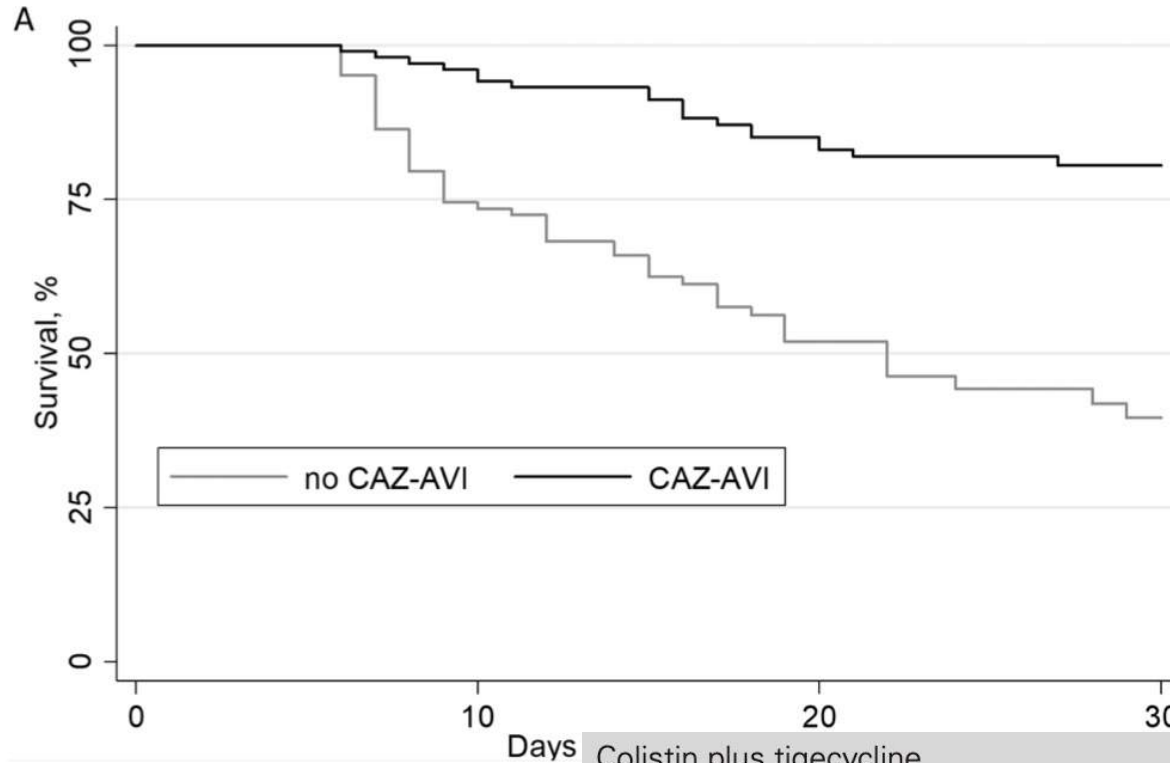
Rates of 30-day clinical success across treatment regimens.



**TABLE 1** Patient characteristics and clinical outcomes across treatment groups

Characteristic <sup>a</sup>	Treatment group <sup>b</sup>				P value
	C-A (n = 13)	CB+AG (n = 25)	CB+COL (n = 30)	Other <sup>c</sup> (n = 41)	
Patient outcome					
Clinical success (n [%])	11 (85)	12 (48)	12 (40)	15 (37)	0.02 <sup>g</sup>
30-Day survival (n [%])	12 (92)	17 (68)	21 (70)	28 (68)	0.37
90-Day survival (n [%])	12 (92)	14 (56)	19 (63)	20 (49)	0.04 <sup>h</sup>

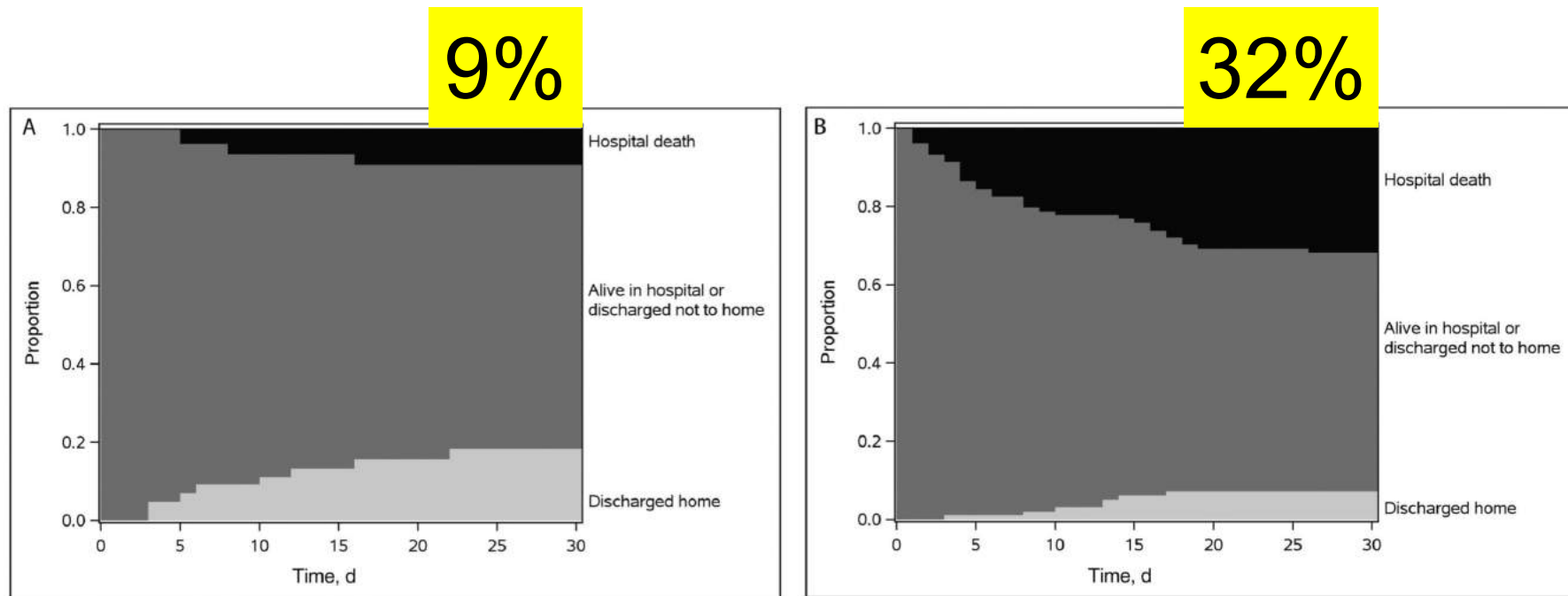
# CAZ-AVI bei CRKP



Colistin plus tigecycline	31 (22.5)
Colistin plus tigecycline plus meropenem	28 (20.3)
Double carbapenem	18 (13.1)
Fosfomycin plus tigecycline	16 (11.6)
Colistin	12 (8.7)
Colistin plus meropenem	8 (5.7)
Gentamicin plus tigecycline	8 (5.7)
Other	13 (9.4)

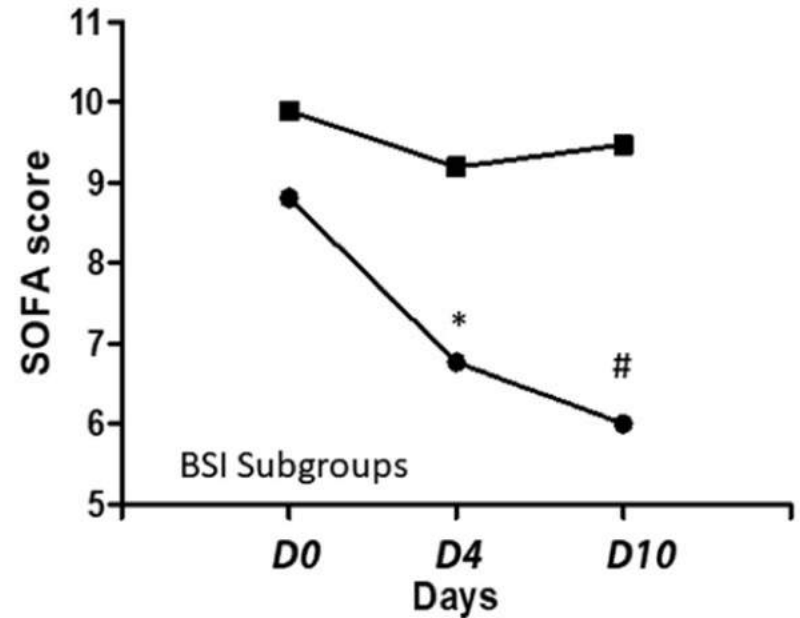
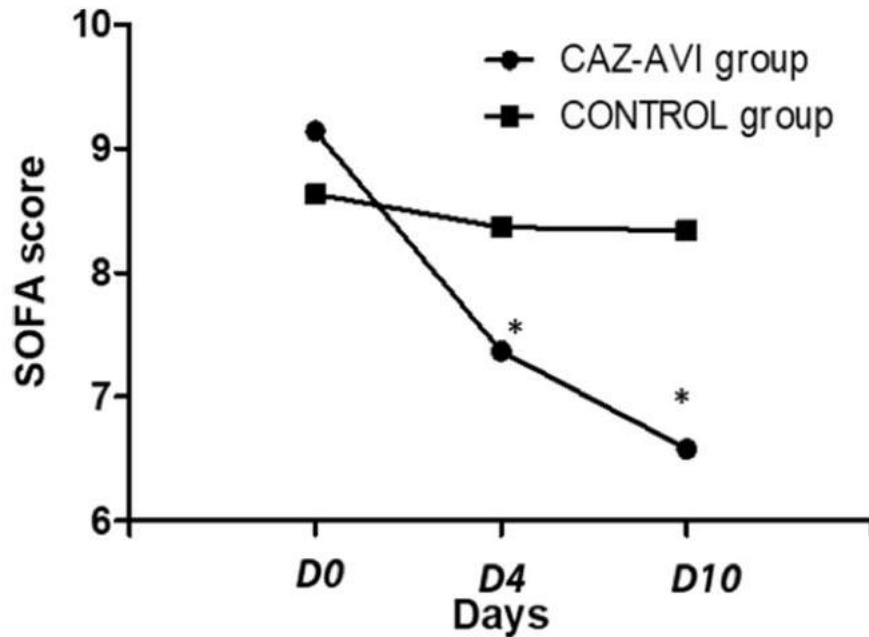


# Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae



**Figure 1.** Inverse probability of treatment weighting (IPTW)-adjusted efficacy: disposition over time (n = 137; IPTW-adjusted probability estimates of hospital mortality and discharge status). A, Ceftazidime-avibactam group (n = 38). B, Colistin group (n = 99).

## Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients

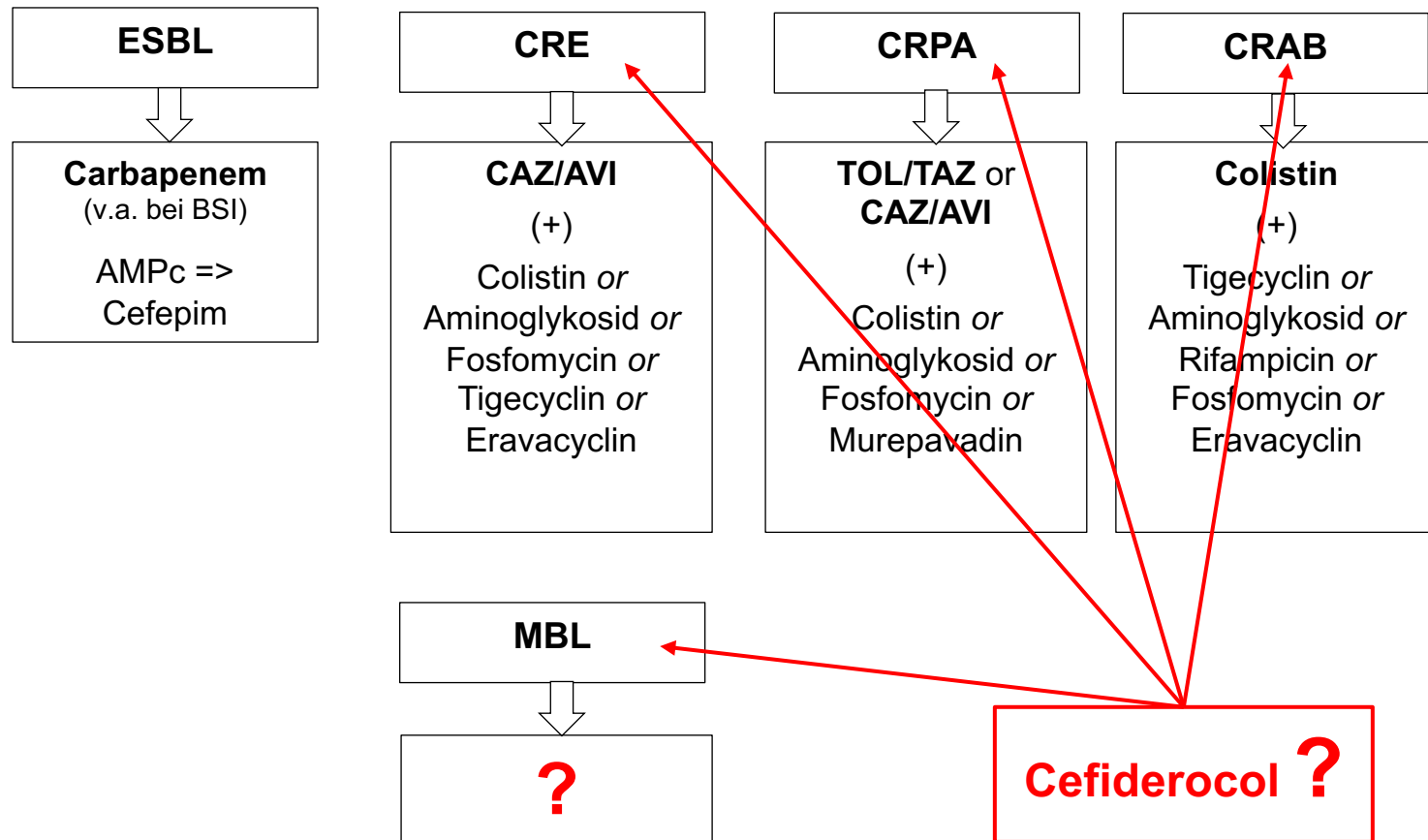


**TABLE 4** Multivariate analysis to determine predictors of 28-day survival and clinical cure in the CAZ-AVI and control groups of patients<sup>a</sup>

Variable	Values for predictors of 28-day survival			Values for predictors of clinical cure		
	Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
SOFA score on admission	0.906	0.677–1.213	0.507	0.976	0.788–1.209	0.827
Charlson comorbidity index	0.830	0.655–1.053	0.124	0.880	0.704–1.101	0.263
SOFA score at infection onset	0.805	0.684–0.948	0.010	0.887	0.772–1.019	0.091
CAZ-AVI containing regime	5.575	1.469–21.162	0.012	5.123	1.680–15.619	0.004

<sup>a</sup>CAZ-AVI, ceftazidime-avibactam; control, best available therapy; BSI, bloodstream infection; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CI, confidence interval.

# Therapieregime



# Ceftazidim-Avibactam + Aztreonam

## In-label gegen Metallo- $\beta$ -Laktamase Bildner

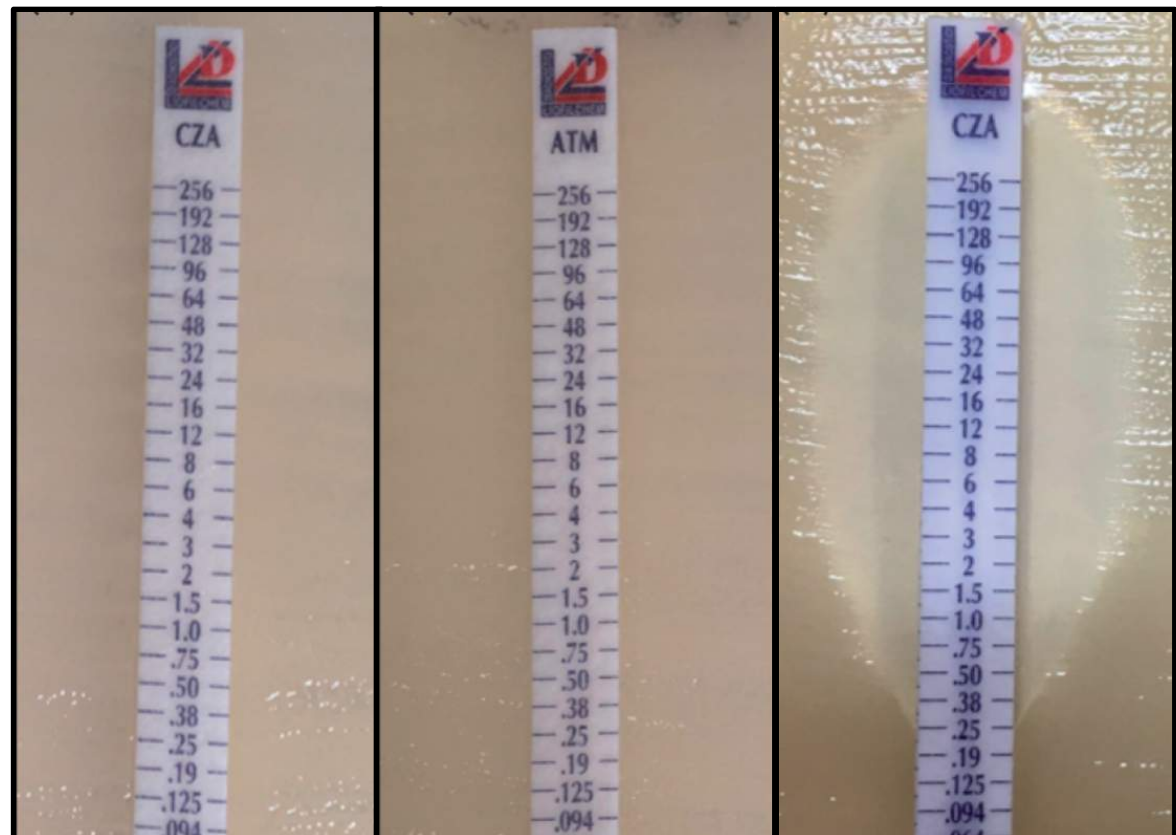
### *K. pneumoniae*

- Colistin-R : *mcr-1*
- Carbapenem-R: NDM-1

CAZ-AVI

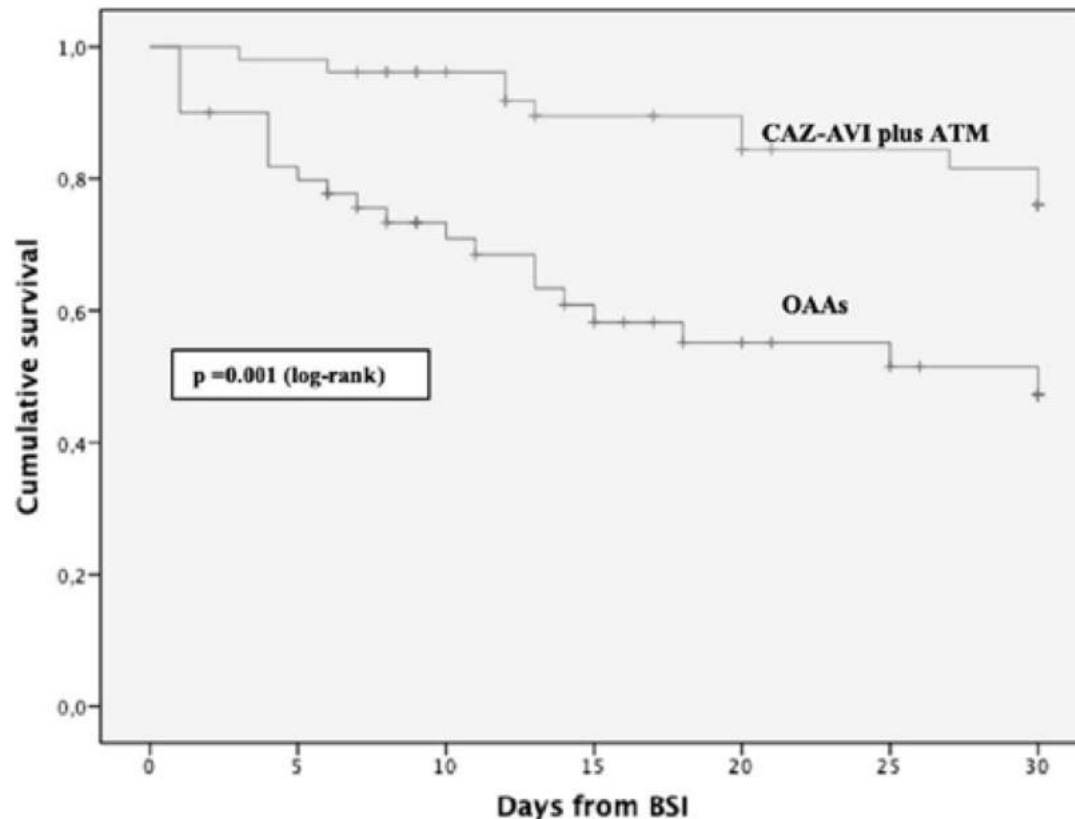
ATM

CAZ-AVI + ATM



Streifen übereinander

# Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales



Number at risk

CAZ-AVI plus ATM	52	51	50	47	45	45	42
OAs	50	40	36	31	30	29	28

# Cefiderocol vs. Beste verfügbare Therapie

CREDIBLE-CR – Randomisierte, Phase III Studie

	Cefiderocol	BAT*
Population	101	49
Ø Alter	63	63
APACHE II $\geq$ 16	46%	45%
SOFA $\geq$ 7	33%	35%
Ø CCI	5,5	5,4
Ø CrCL	86	89
HAP/VAP	45%	45%
BSI/Sepsis	30%	35%
cUTI	25%	20%

\*Best Available Therapy

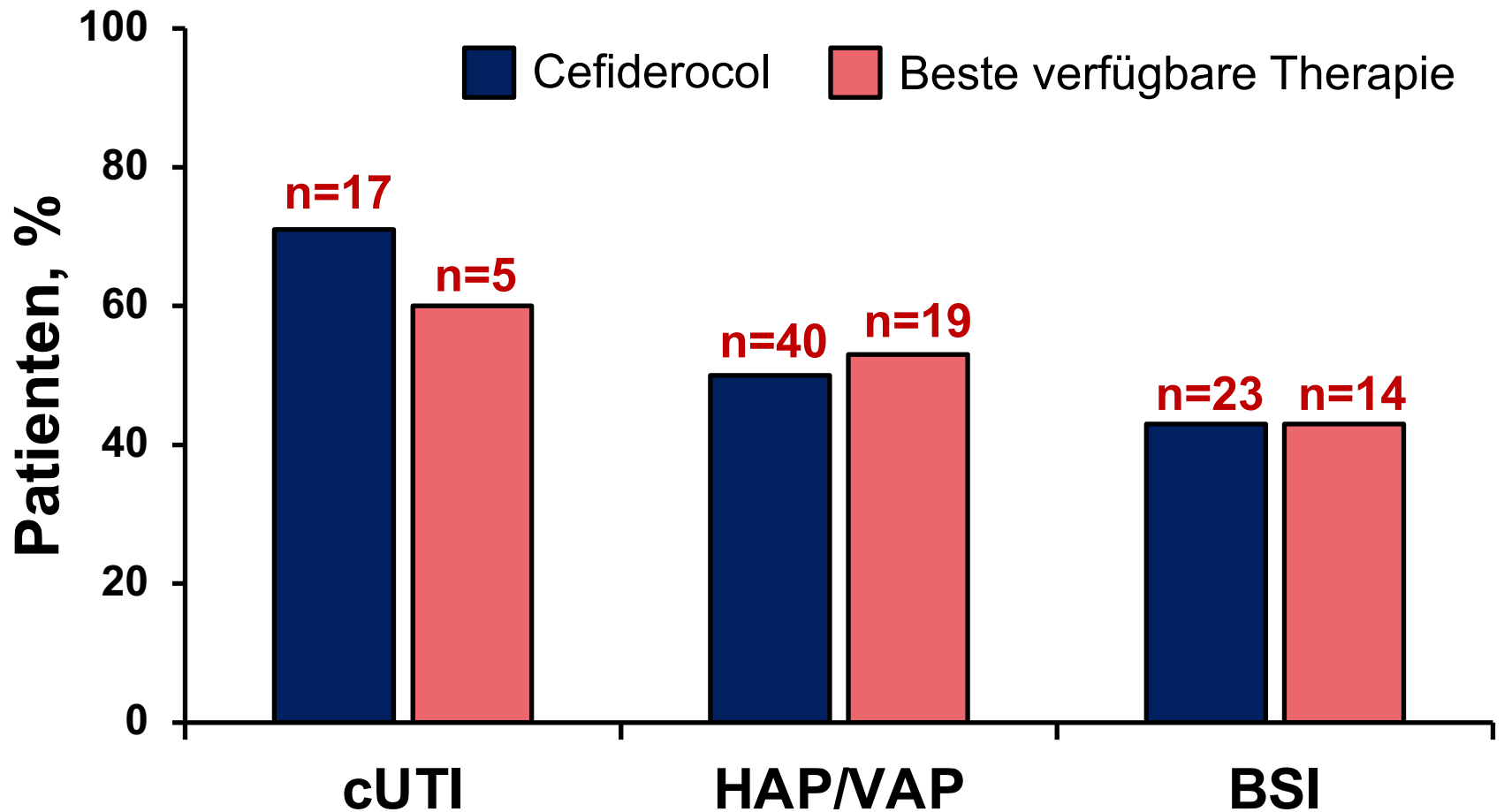
# CREDIBLE-CR –

## Nachgewiesene CR-Pathogene

CR mITT Population	Cefiderocol, n/% / n=80	BAT, n/% n=38
A. baumannii	37/ 46%	17/ 45%
K. pneumoniae	27/ 34%	12/ 32%
P. aeruginosa	12/ 15%	10/ 26%
Andere	11/ 15%	1/ 3%

# CREDIBLE-CR

## Klinische Heilung – CR mITT Population, TOC



CR mITT, n=80/38



# CREDIBLE-CR - Studie

	Nosocomial pneumonia		Bloodstream infections or sepsis		Complicated urinary tract infections		Overall	
	Cefiderocol (n=45)	Best available therapy (n=22)	Cefiderocol (n=30)	Best available therapy (n=17)	Cefiderocol (n=26)	Best available therapy (n=10)	Cefiderocol (n=101)	Best available therapy (n=49)
Day 14	11 (24%; 12.9–39.5)	3 (14%; 2.9–34.9)	5 (17%; 5.6–34.7)	1 (6%; 0.1–28.7)	3 (12%; 2.4–30.2)	2 (20%; 2.5–55.6)	19 (19%; 11.7–27.8)	6 (12%; 4.6–24.8)
Day 28	14 (31%; 18.2–46.6)	4 (18%; 5.2–40.3)	7 (23%; 9.9–42.3)	3 (18%; 3.8–43.4)	4 (15%; 4.4–34.9)	2 (20%; 2.5–55.6)	25 (25%; 16.7–34.3)	9 (18%; 8.8–32.0)
End of study	19 (42%; 27.7–57.8)	4 (18%; 5.2–40.3)	11 (37%; 19.9–56.1)	3 (18%; 3.8–43.4)	4 (15%; 4.4–34.9)	2 (20%; 2.5–55.6)	34 (34%; 24.6–43.8)	9 (18%; 8.8–32.0)

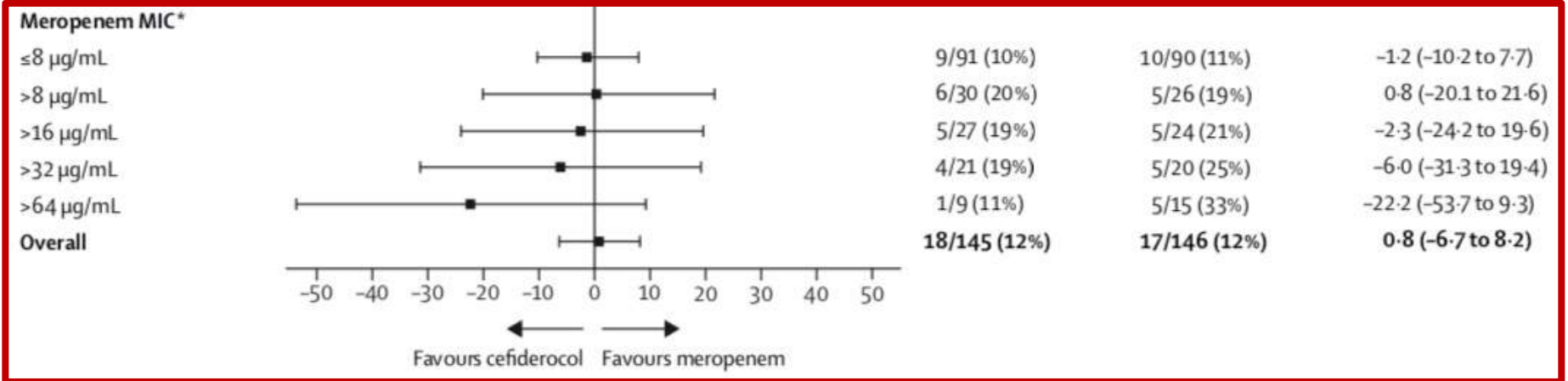
Data are n (%; 95% CI) by clinical diagnosis and overall. Percentages were calculated using n as the denominator, where n was the number of patients in the safety population who had the specified clinical diagnosis and known vital status at each timepoint.

**Table 5: All-cause mortality in the safety population**

	Cefiderocol (n=101)	Best available therapy (n=49)
<i>Acinetobacter</i> spp*	21/42 (50%)	3/17 (18%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19/39 (49%)	3/17 (18%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8/34 (24%)	4/16 (25%)
Without <i>Acinetobacter</i> spp	6/28 (21%)	4/15 (27%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/17 (35%)	2/12 (17%)
Without <i>Acinetobacter</i> spp	2/11 (18%)	2/11 (18%)
<i>Escherichia coli</i>	1/6 (17%)	0/3
Without <i>Acinetobacter</i> spp	0/3	0/1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4/5 (80%)	NA
Without <i>Acinetobacter</i> spp	2/3 (67%)	NA

# APEKS-NP - Studie

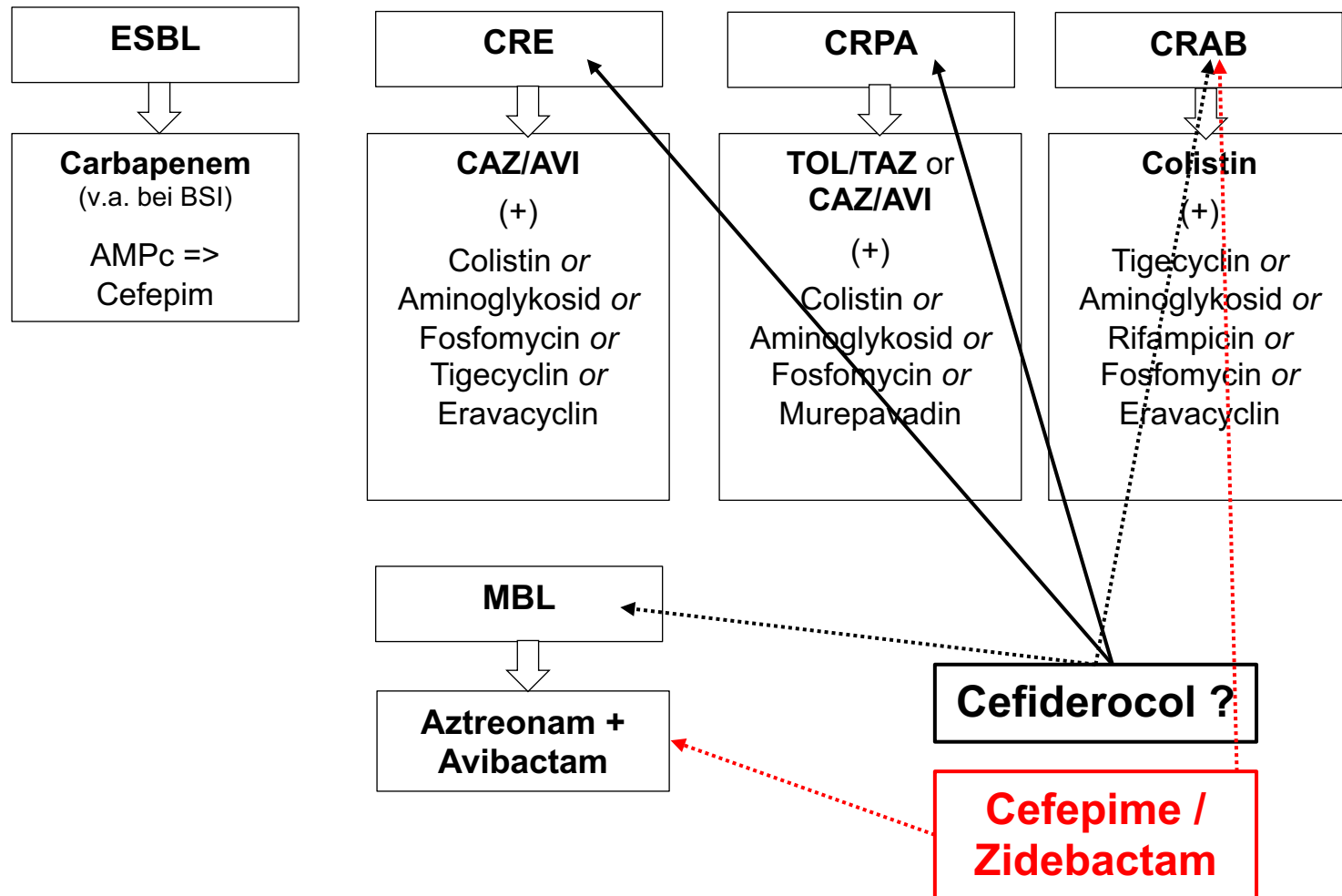
Clinical cure			
All patients	94/145 (65%)	98/147 (67%)	-1.8 (-12.7 to 9.0)



Carbapenemase producers	Group 1 (n/N, %)	Group 2 (n/N, %)	Difference (95% CI)
Enterobacterales	9/69 (13%)	3/67 (4%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2/24 (8%)	2/24 (8%)	
<i>A. baumannii</i>	16/23 (70%)	15/24 (63%)	

**Interpretation** Cefiderocol was non-inferior to high-dose, extended-infusion meropenem in terms of all-cause mortality on day 14 in patients with Gram-negative nosocomial pneumonia, with similar tolerability. The results suggest that cefiderocol is a potential option for the treatment of patients with nosocomial pneumonia, including those caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria.

# Therapieregime MRGN 2021



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

