



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



SEKTION SEPSIS &
SYSTEMISCHE INFLAMMATION

www.sep-sys.de

Klinische Erfahrungen mit neuen Reserveantibiotika bei Gram-negativen Erregern (MSD Sharp & Dome GmbH)

Markus A. Weigand – UKHD Klinik f. Anästhesiologie



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



Interessenskonflikte

- MSD
- Pfizer
- Shionogi
- Gilead
- Sobi
- Biotest
- Bbraun



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Satellitensymposium MSD

Mai 2022

- **Einführung neue Antibiotika:** Charakteristika, Wirkprofile & ...
- **Klinische Anwendung neuer Substanzen:**
 - a. Ceftolozan – Tazobactam
 - b. Imipenem – Relebactam
- **Zusammenfassung**



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Einführung

Definition Reserveantibiotika

Kriterium	Definition	Indikator
Wirksamkeit gegen relevante multiresistente Erreger	1.* Das neue AB ist wirksam gegen mind. 1 Erreger, entsprechend der Einstufung auf der für D adaptierten Erregerliste ¹⁴	<p>1.1 das nAB¹⁵ hat eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) für die Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste¹⁴) bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen¹⁶</p> <p>1.2 das nAB hat keine Zulassung entspr. 1.1, jedoch eine Zulassung für die Behandlung mindestens einer spezifischen, potentiell schwerwiegenden Infektion und Wirksamkeit gegen MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste¹⁴) wurde gezeigt:</p> <p>1.2.1* aussagekräftige Daten belegen die in-vitro Wirksamkeit gegen einen relevanten multiresistenten Erreger</p> <p>und</p> <p>1.2.2 Ergebnisse mindestens einer klinischen Studie zeigen eine klinische Wirksamkeit gegenüber diesem relevanten multiresistenten Erreger (≥ 10 Patienten)</p>
Behandlung i. B. schwerwiegender bakterieller Infektionen ohne oder mit limitierten klinisch gleichwertigen Behandlungsoptionen	2. Das neue AB ist die einzige oder eine von wenigen Behandlungsoptionen für die gezielte Therapie von Infektionen mit relevanten Erregern (s. Erregerliste ¹⁴) oder die Prophylaxe entsprechender schwerwiegender Erkrankungen (innerhalb der zugelassenen Indikationen) (Sicherung der Therapierbarkeit)	<p>2.1* Leitlinienüberprüfung: für die zugelassene(n) Indikation(e)n in Verbindung mit relevanten MRE (entsprechend Erregerliste¹⁴) stehen keine oder nur limitierte klinisch gleichwertige Therapieoptionen bzw. Möglichkeiten der Prophylaxe zur Verfügung (auf das gesamte oder auf ein spezifisches Patientenkollektiv, wie z.B. Kinder, bezogen) (2.1 ist mit einer Zulassung entsprechend 1.1 bereits bestätigt)</p>

Tabelle 6: Indikatorliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum

1. Wirksamkeit gg. 1 MDR

- Zulassung
- Keine Zulassung: in-vitro Daten + 1 klinische Studie zu diesem Erreger

2. Behandlung +/- gleichwertige Behandlungsoption

- keine oder limitierte Therapieoption

Charakteristika neuer Antibiotika

- breites “Wirkpektrum”
- hohe Wirksamkeit v.a. bei resistenten Erregern
- Stabilität ggü. **spezifischen Resistenzmechanismen**
 - z.B. spezifische β -Laktamasen
 - Stabilität ggü. Porinverlust, Effluxpumpen, ...
- **Indikation:** (meist) **gezielte Therapie**
- **(semi-)kalkulierter** Einsatz einiger Substanzen möglich

Stabilität ggü. Resistenzmechanismen GN-Erreger

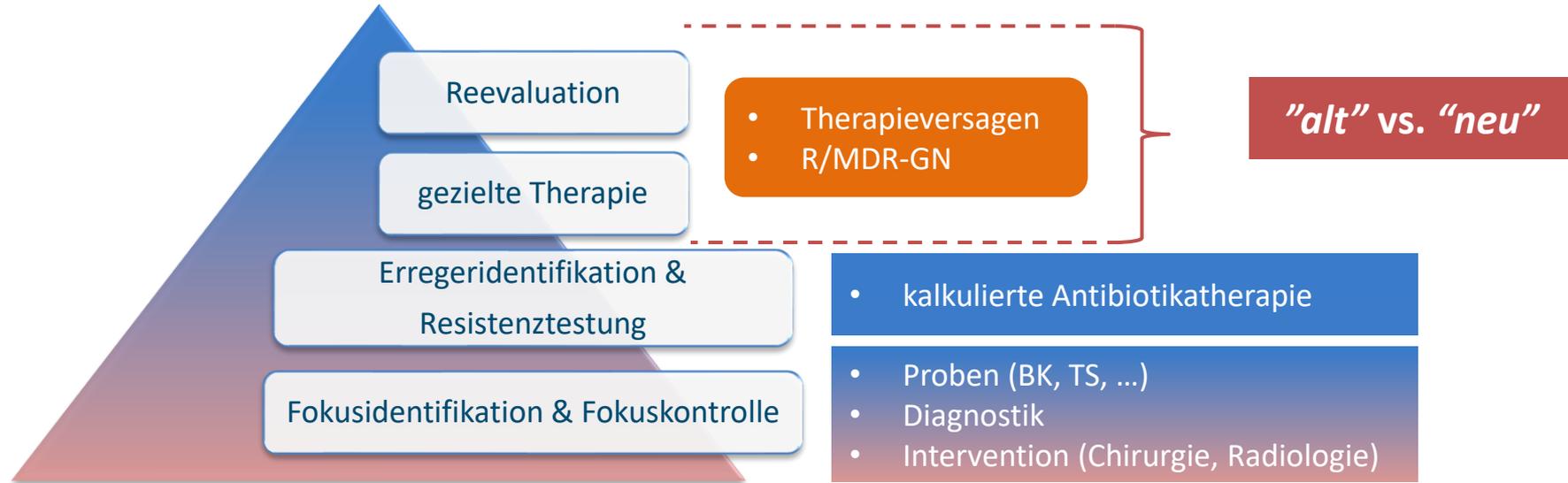
	Ceftolozane/ Tazobactam	Ceftazidime/ Avibactam	Meropenem/ Vaborbactam	Imipenem/ Relebactam	Eravacycline	Cefiderocol
<i>P. aeruginosa</i> Resistance Mechanism						
Porin Reduction (eg, loss of OprD)	✓	✓	(√)	✓		✓
AmpC β-lactamase (ie, AmpC derepression)	✓	✓	✓	✓		✓
Efflux Pumps (eg, MexAB, MexXY)	✓	✗		✓		✓
ESBLs / β-lactamases						
CTX-M, TEM, SHV	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Carbapenemases						
KPCs / CPE	✗	✓	✓	✓	✓	✓
OXA-48 Producing Enterobacteriaceae	Ceftaz-S	✓		?	+/-	✓
Carbapenem-Resistant Acinetobacter						
Metallo-β-lactamases	✗	✗		✗	+/-	(√)
References in notes section	PsA ¹⁻³ , ESBL ²⁻⁴	PsA ⁵⁻⁶ , ESBL ⁷ KPC/OXA-48 ⁸	GNR ⁹	GNR ^{10,11}	ESBL ¹² , KPC ¹² , OXA-48 ¹² , MBL ¹²	PsA ¹³ , ESBL, KPC ¹⁴ OXA-48 ¹⁵ , CRAB ¹⁴ , MBL ¹⁵⁻¹⁶

Hohe Wirksamkeit bei bestimmten Resistenzmechanismen

“Lücken” sind aber therapierelevant

Neue Substanzen: *Sind sie immer besser?*

“Antibiotics do not compensate for a rational thought.” (Jeffrey Lipman)



Neue Substanzen: *Sind sie immer besser?*

- Erreger identifiziert & Resistenztestung liegt vor ?
- Fokuskontrolle effektiv ?
- Infektionsurrogate & klinische Entwicklung des Patienten positiv ?

“Alte” Substanz (z.B. Tazobactam) ausreichend & effektiv

EUCAST breakpoints *P. aeruginosa*:

- Piperacillin/Tazobactam ≤ 16 mg/L
- Ceftazidim ≤ 8 mg/L
- Meropenem ≤ 8 mg/L
- Ciprofloxacin ≤ 0,5 mg/L



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Neue Substanzen & klinische Anwendung

Ceftolozan - Tazobactam



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

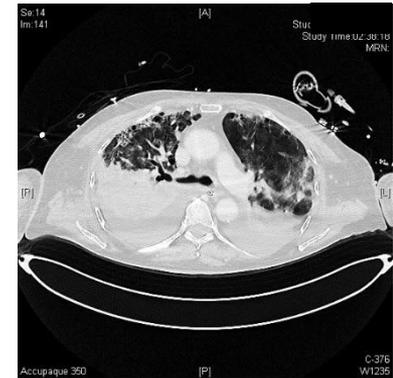
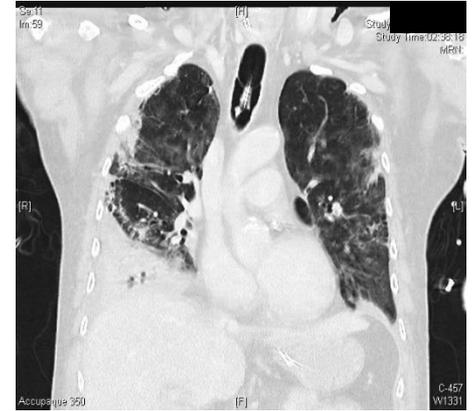
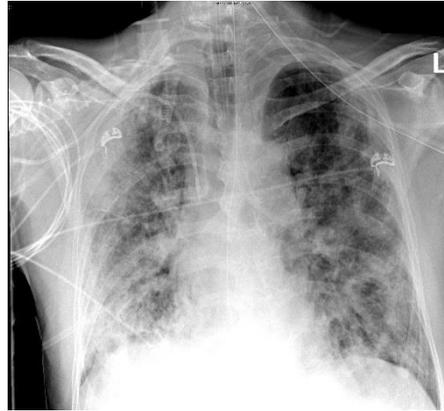
Fallbeispiel 1

Herr B., 56 Jahre

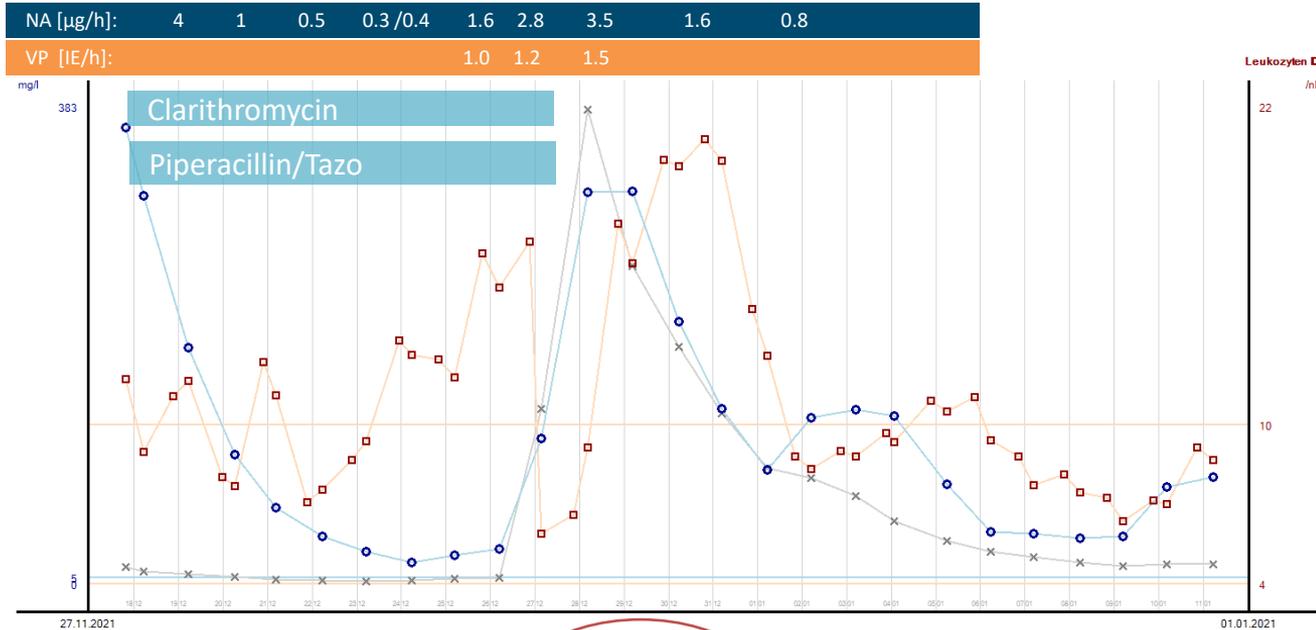
- **Übernahme** aus externem Haus
- seit 2 Wochen SARS-CoV 2 positiv
- **Verlauf:** extern mit 7L O₂ → 1. Woche: CPAP/**NIV** (FiO₂ 1,0)
- nach 2 Wochen Therapie: **ARDS**, Oxygenierungsindex 80 mmHg
- Infektio: kein Zielerreger
- Kalkuliert: Piperacillin/Tazobactam + Clarithromycin

Fall 1: Herr B.

- COVID-Pneumonie mit ARDS
- Rechtsherzbelastung
- relevante Pleuraergüsse



Fallbeispiel: Infektiologischer Verlauf

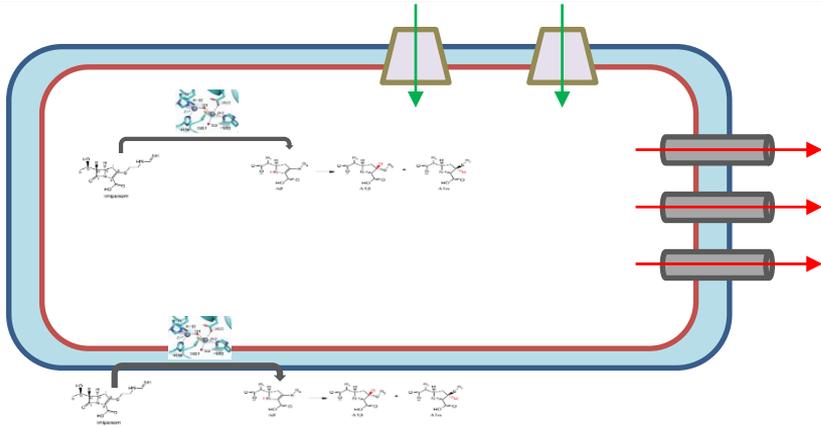


CRP: 380 mg/L
 Leukos: 12/nL
 PCT: 1,6 ng/mL

315 mg/L
 20/nL
 46 ng/mL

Nachweis (BAL) von
 CR- *P. aeruginosa*

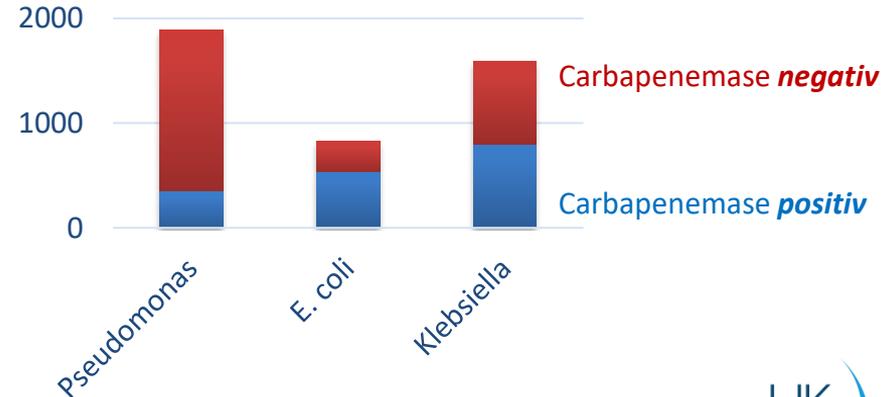
CP-resistenter *P. aeruginosa* in BAL (4 MRGN)



- 1) **Porin-Verlust:** Penetration nimmt ab
- 2) **Efflux-Pumpen:** Carbapenem wird aktiv aus der Zelle transportiert
- 3) **Carbapenemasen** (zytosolisch & Membran): Hydrolyse
→ Wirkungsverlust
- 4) **Exopolysaccharide**
- 5) **Dereprimiertes AmpC**

Carbapenemasen bei PSA in ca. 20%
Ursache der Carbapenem-Resistenz

NRZ-Einsendungen 2019
(klin. Carbapenem-resistente Isolate)



	Ceftolozane/ Tazobactam	Ceftazidime/ Avibactam
P. aeruginosa Resistance Mechanism		
Porin Reduction (eg, loss of OprD)	✓	✓
AmpC β-lactamase (ie, AmpC derepression)	✓	✓
Efflux Pumps (eg, MexAB, MexXY)	✓	
ESBLs / β-lactamases		
CTX-M, TEM, SHV	✓	✓
Carbapenemases		
KPCs / CPE		✓
OXA-48 Producing Enterobacteriaceae	Ceftaz-S	✓
Carbapenem-Resistant Acinetobacter		
Metallo-β-lactamases		
References in notes section	PsA ^{1,3} , ESBL ^{2,4}	PsA ^{5,6} , ESBL ⁷ KPC/OXA-48 ⁸

- PSA zeigt **multiple** Resistenzmechanismen (neben β-Laktamasen!)
- C/T hier mit mgl Vorteil ?!

		Antibiogramm		
		K1	K2	K3
Gewünschte Untersuchung: Pathogene Keime aerob und anaerob Pilze				
Kultureller Befund: K1 mäßig				
K2 mäßig				
K3 spärlich				

		K1	K2	K3
Ampicillin				R >=32
Amoxicillin/Clavulan				R
Piperacillin/Tazobac	I 16	R >=128		
Ceftazidim	I 2	R 16		
Ceftolozan/Tazobacta	S 1	S 1		
Cefepim	R 8	R 8		
Imipenem	R >=16	R >=16	R >=16	
Meropenem	R >=16	R >=16		
Ciprofloxacin	S 0.5	R 1		
Tobramycin	S <=1	S <=1		
Amikacin	S 2	S 4		
Tigecyclin	R >=8	R >=8	S <=0.12	
Clarithromycin			R	
Vancomycin			S <=0.5	
Teicoplanin			S <=0.5	
Linezolid			S 2	
Colistin	S <=0.5	S <=0.5		
Aztreonam	R 32	R >=64		

- **Infektion:** 3x 1g CFT/0,5g TZB
- **Pneumonie:** 3x 2g CFT/1g TZB



Ceftolozan/Tazobactam

Wichtige Zulassungsstudien

ASPECT-NP

ASPECT-cUTI

ASPECT-cIAI

doppelblind
n=726

doppelblind
n=1083

doppelblind
n=879

CTZ vs. Mer

CTZ vs. Levofl

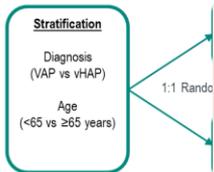
CTZ (+Metronidazol) vs. Mer

Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial



Marin H Kollef, Martin Nováček, Ulo Kivistik, Álvaro Réa-Neto, Nobuaki Shime, Ignacio Martín-Loeches, Jean-François Timsit, Richard G Wunderink, Christopher J Bruno, Jennifer A Huntington, Gina Lin, Brian Yu, Joan R Butterson, Elizabeth G Rhee

ASPECT-NP Study Design



- Linezolid 600 mg IV 1 h infusion, q12h
- Staphylococcus aureus
- Adjunctive empiric therapy with amikacin resistant *Pseudomonas aeruginosa* u

ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LRT, lower respiratory tract; TOC, test of cure (7–14 days after

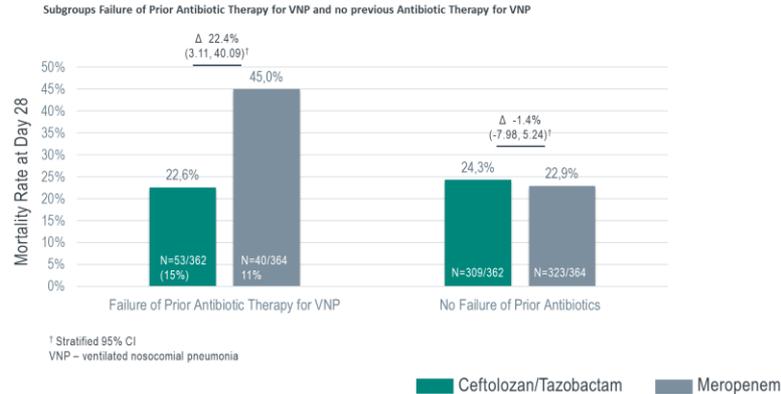
Non-inferiority Endpoints (ITT)

	Ceftolozane–tazobactam group	Meropenem group	% difference (95% CI)*
28-day all-cause mortality (ITT population)†			
Overall	87/362 (24.0%)	92/364 (25.3%)	1.1 (–5.1 to 7.4)‡
Ventilator-associated pneumonia	63/263 (24.0%)	52/256 (20.3%)	–3.6 (–10.7 to 3.5)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	24/99 (24.2%)	40/108 (37.0%)	12.8 (0.2 to 24.8)§
28-day all-cause mortality (microbiological ITT population)†	53/264 (20.1%)	63/247 (25.5%)	4.4 (–2.8 to 11.8)‡
Clinical cure at test of cure (ITT population)†			
Overall	197/362 (54.4%)	194/364 (53.3%)	1.1 (–6.2 to 8.3)‡
Ventilator-associated pneumonia	147/263 (55.9%)	146/256 (57.0%)	–1.1 (–9.6 to 7.4)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	50/99 (50.5%)	48/108 (44.4%)	6.1 (–7.4 to 19.3)§
Clinical cure at test of cure (clinically evaluable population)¶			
Overall	139/218 (63.8%)	143/221 (64.7%)	–1.3 (–10.2 to 7.7)‡
Ventilator-associated pneumonia	105/159 (66.0%)	111/172 (64.5%)	1.5 (–8.7 to 11.6)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	34/59 (57.6%)	32/49 (65.3%)	–7.7 (–25.0 to 10.6)§
Microbiological eradication at test of cure (microbiological ITT population)†	193/264 (73.1%)	168/247 (68.0%)	4.5 (–3.4 to 12.5)‡

- double-blinded RCT, n=726, 2015-2018
- nosokomiale Pneumonie (HAP, vHAP, VAP)

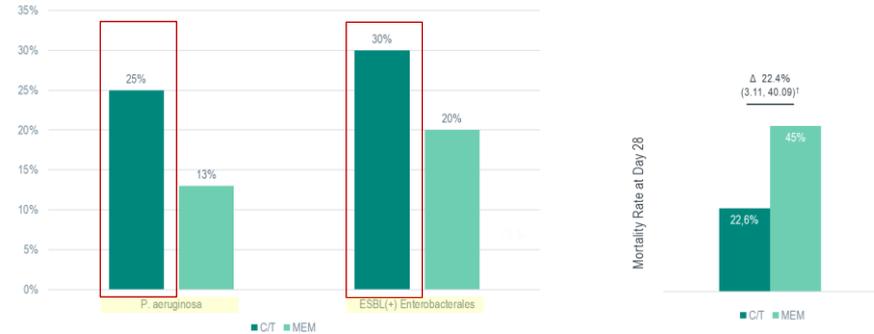
Ceftolozan/Tazobactam

ASPECT-NP: Sterblichkeit an Tag 28: Patienten mit Versagen einer Erstlinientherapie



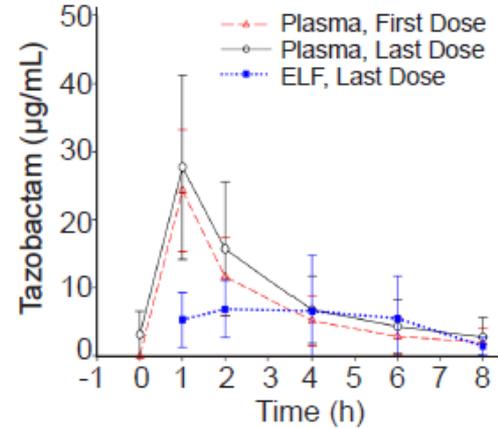
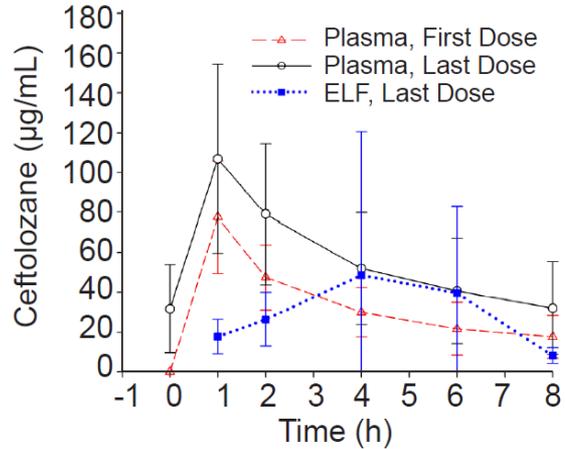
Kollef et al. (2019). Lancet Infect Dis 2019 Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. September 25, 2019 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30403-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30403-7)

ASPECT-NP: Baseline-Erregerverteilung pro Studienarm bei Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie



Kollef et al. (2020) Critical Care 2020, 24(Suppl 1):P423

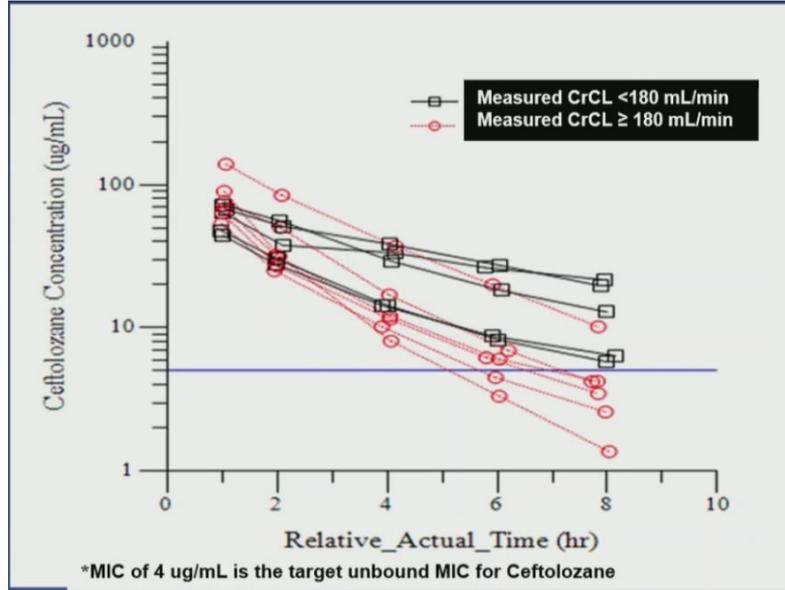
CFT bei Pneumonie - *Pharmakokinetik*



Ceftolozan-Tazobactam ELF Penetration in the Critically Ill:

Mean ceftolozan ELF concentrations remained $>4 \mu\text{g/ml}$ and $>8 \mu\text{g/ml}$ for 100% of the dosing interval, and mean tazobactam ELF concentrations were $>1 \mu\text{g/ml}$ for 100% of the dosing interval

CFT - Augmented Renal Clearance (ARC)



Ceftolozane	
ARC Patients (n=11)	
AUC ₀₋₈ (µg*hr/mL)¶	188 (40.9)
Clearance (L/h) ¶	8.99 (52.0)
T _{1/2} (h) ¶	2.65 (47.8)
%fT ≥ MIC (range)	89% (63-100%)

- Individual plasma conc-time profiles & PK parameters for Ceftolozan following Administration of 3 g CFT to ARC patients with eCrCl ≥180 ml/min (by Cockcroft-Gault), presented by measured CrCl values (≥180 v. <180)
- High %fT > MIC of **89%** for ARC patients, **despite high renal clearance**

Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial



Marin H Kollef, Martin Nováček, Úlo Kivistik, Álvaro Réa-Neto, Nobuaki Shime, Ignacio Martín-Loeches, Jean-François Timsit, Richard G Wunderink, Christopher J Bruno, Jennifer A Huntington, Gina Lin, Brian Yu, Joan R Buttrert, Elizabeth G Rhee

	Ceftolozane–tazobactam group	Meropenem group	% difference (95% CI)*
28-day all-cause mortality (ITT population)†			
Overall	87/362 (24.0%)	92/364 (25.3%)	1.1 (-5.1 to 7.4)‡
Ventilator-associated pneumonia	63/263 (24.0%)	52/256 (20.3%)	-3.6 (-10.7 to 3.5)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	24/99 (24.2%)	40/108 (37.0%)	12.8 (0.2 to 24.8)§
28-day all-cause mortality (microbiological ITT population)†	53/264 (20.1%)	63/247 (25.5%)	4.4 (-2.8 to 11.8)‡
Clinical cure at test of cure (ITT population)†			
Overall	197/362 (54.4%)	194/364 (53.3%)	1.1 (-6.2 to 8.3)‡
Ventilator-associated pneumonia	147/263 (55.9%)	146/256 (57.0%)	-1.1 (-9.6 to 7.4)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	50/99 (50.5%)	48/108 (44.4%)	6.1 (-7.4 to 19.3)§
Clinical cure at test of cure (clinically evaluable population)¶			
Overall	139/218 (63.8%)	143/221 (64.7%)	-1.3 (-10.2 to 7.7)‡
Ventilator-associated pneumonia	105/159 (66.0%)	111/172 (64.5%)	1.5 (-8.7 to 11.6)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	34/59 (57.6%)	32/49 (65.3%)	-7.7 (-25.0 to 10.6)§
Microbiological eradication at test of cure (microbiological ITT population)†	193/264 (73.1%)	168/247 (68.0%)	4.5 (-3.4 to 12.5)‡

CFT bei beatmeter “hospital acquired” Pneumonie überlegen?



Ceftolozane/tazobactam versus meropenem in patients with ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia: subset analysis of the ASPECT-NP randomized, controlled phase 3 trial

Ceftolozan bei vHABP

16 RF → *Forest Ensemble Method* → *Classification Ranking (CRAN)*

Multi-Kolinearitäten

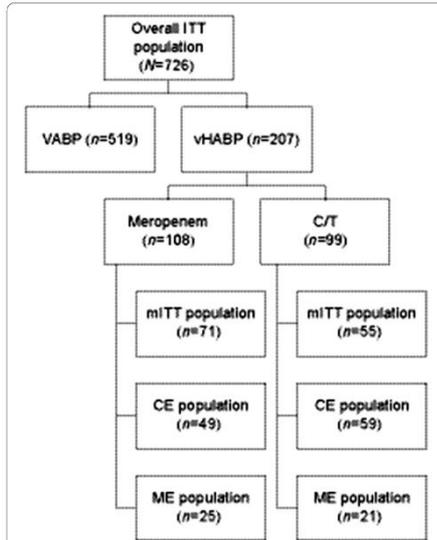
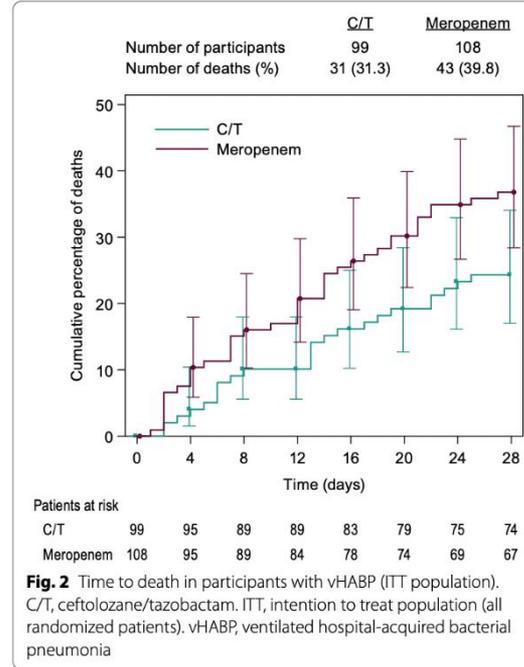


Fig. 1 Patient and analysis population flow chart. CE, clinically evaluable. C/T, ceftolozane/tazobactam. ITT, intent-to-treat. ME, microbiologically evaluable. mITT, microbiologic intent-to-treat. N, number of participants in specific analysis population. VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia. vHABP, ventilated hospital-acquired pneumonia





UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Fallbeispiel 2

Frau B., 35 Jahre

- **CF**-Patientin mit assoziierter **Leberzirrhose** Child A
- **LTPTL** (Split-Leber) mit sekundärem BD-Verschluss
- Weaningversagen mit PDT, **a.e. bei Pneumonie**
- Totale **Colektomie** bei Ogilvy-Syndrom

Postoperativer infektiologischer Verlauf

Nachweis verschiedener PSA-Stämme im Trachealsekret (intraoperativ)

Endbefund

Untersuchungsmaterial: Trachealsekret

Gewünschte Untersuchung:

Pathogene Keime
Pilze

Mikroskopie:

Primärpräparat Gram mäßig Leukozyten

Kultureller Befund:

K1 spärlich

K2 spärlich

K3 spärlich

Vergrünende Streptokokken
Pseudomonas aeruginosa
Derzeit steht kein verlässliches Testverfahren für die Colistin-Testung zur Verfügung; sensible Ergebnisse erfolgen unter Vorbehalt.
Nachweis von 3-MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen). Bitte Hygienemaßnahmen beachten.
Pseudomonas aeruginosa
Derzeit steht kein verlässliches Testverfahren für die Colistin-Testung zur Verfügung; sensible Ergebnisse erfolgen unter Vorbehalt.
unterschiedlicher Biotyp
Nachweis von 3-MRGN

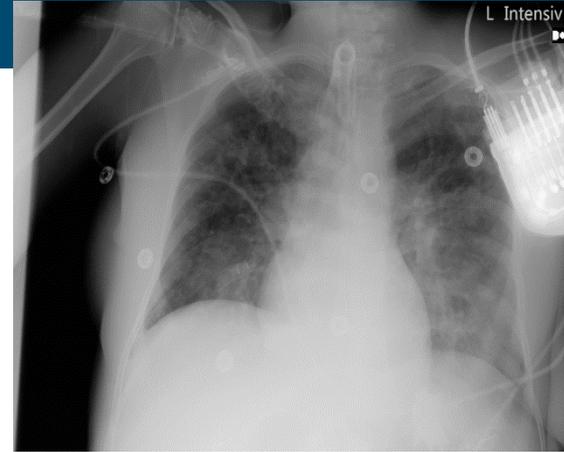
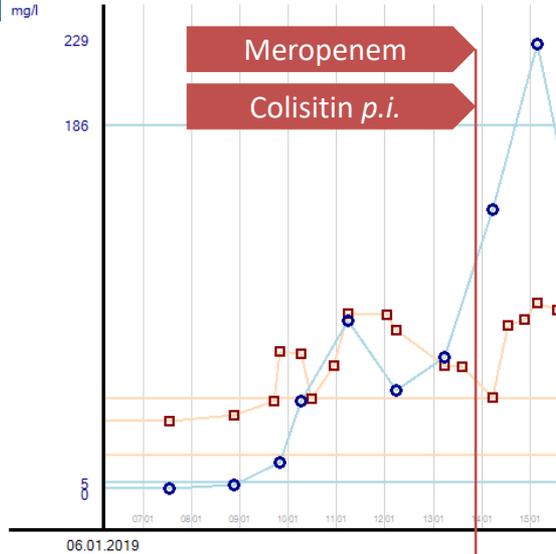
Antibiogramm	K2	K3				
Piperacillin	R	R				
Piperacillin/Tazobac	R	R				
Ceftazidim	R	R				
Cefepim	R	S				
Imipenem	R	S				
Meropenem	S	S				
Ciprofloxacin	R	R				
Gentamicin	R	R				
Tobramycin	S	S				
Amikacin	R	I				
Tigecyclin	R	R				
Colistin	S	S				
Aztreonam		I				

3-MRGN Phänotyp

- **Pneumonie:**
- Meropenem i.v.
- Colistin p.i.
- regelm. Bronchialtoilette

- **Prophylaxe post LTPL:**
- Cotrimoxazol
- Valgancyclovir
- Caspofungin

● C-reaktives Protein (CRP)



- Weaning-Versagen
- höhere FiO₂
- Fieber bis 39°C



- Blutkulturen
- BAL
- AB eskalieren???

Ist eine semi-kalkulierte Therapie mit einer neuen Substanz gerechtfertigt?

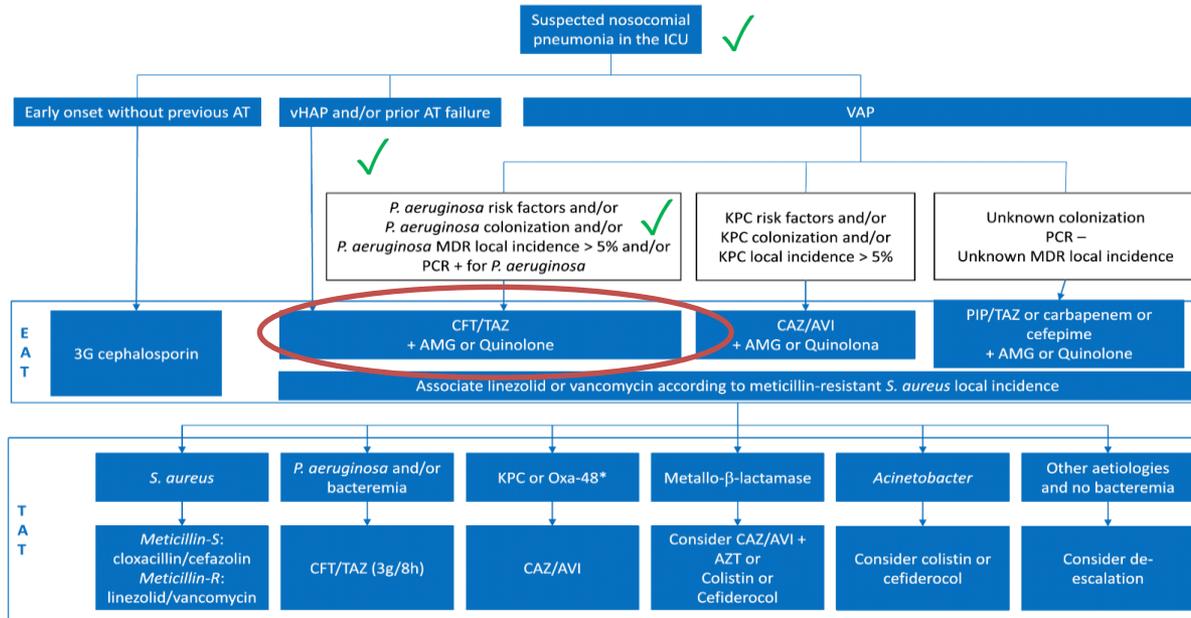
PRO

- Bekannte CF
- Nachweis multipler PSA-Stämme mit unterschiedlichen Resistenzen
- Klinische Aggravation unter eskalierter Therapie
- Protrahierte Infektion oder Sepsis als RF für TX

CON

- Übertherapie mit neuer Substanz ?
- Triggerung von Resistenzentwicklung ?
- Alternativen: Fluorchinolon?
- Potentielle andere Foci ?

Semi-kalkulierter Einsatz: *Ein Erklärungsversuch*



- **Pro:** frühere, adäquate Therapie (Risikokollektive, hohe Inzidenz von MDR)
 - **Contra:** Risiko der Übertherapie (liberaler Einsatz, fehlende Expertise)
- **Screening auf z.B. spezifische b-Laktamasen als Sicherheit bei frühem Einsatz?**

Auswertung der BAL

Endbefund

Untersuchungsmaterial: Trachealsekret

Bemerkung: re

Gewünschte Untersuchung:

Pathogene Keime
Pilze

Mikroskopie:

Primärpräparat Gram spärlich Leukozyten

Kultureller Befund:

K1 spärlich

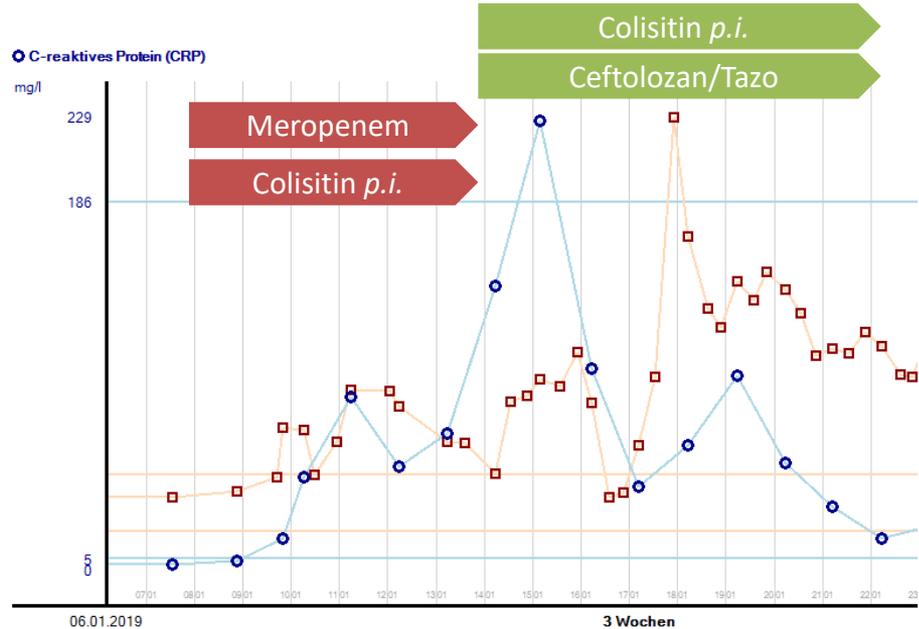
Pseudomonas aeruginosa
Derzeit steht kein verlässliches Testverfahren für die Colistin-Testung zur Verfügung; sensible Ergebnisse erfolgen unter Vorbehalt.
Nachweis von 3-MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen). Bitte Hygienemaßnahmen beachten.

Pseudomonas aeruginosa
unterschiedlicher Biotyp
Derzeit steht kein verlässliches Testverfahren für die Colistin-Testung zur Verfügung; sensible Ergebnisse erfolgen unter Vorbehalt.

K2 spärlich

Kein Nachweis von Pilzen.

Antibiogramm	K1	K2			
Piperacillin	R	S			
Piperacillin/Tazobac	R	S			
Ceftazidim	R	S			
Cefepim	R	S			
Imipenem	S	R			
Meropenem	S	I			
Ciprofloxacin	R	R			
Gentamicin	R	R			
Tobramycin	S	S			
Amikacin	I	R			
Tigecyclin	R	R			
Colistin	S	S			
Aztreonam	S	S			
Ceftolozan/Tazobac	S	S			
Ceftazidim/Avibactam	S	S			



Fazit *Ceftolozan - Tazobactam*

- Stabilität v.a. bei **ESBL (CTX-M, TEM. SHV)**
- **OXA-48:** variabel
- **Wichtig:** stabil bei Expression von Efflux-Pumpen
- Bei *P. aeruginosa* mglw. vorteilhaft (z.B. ggü. Cefta-Avibactam)
- PK von Ceftolozan vorteilhaft bei Pneumonie
- wahrscheinlich auch bei **ARC** kein starker Abfall der Serumkonzentration

Und wie ist es nun im “wahren Leben” ?

Anwendung von Ceftolozan bei Atemwegsinfektionen

Infect Dis Ther (2021) 10:1227–1252
https://doi.org/10.1007/s40121-021-00491-x

REVIEW

Systematic Literature Review of Real-world Evidence of Ceftolozane/Tazobactam for the Treatment of Respiratory Infections

Laura Puzniak · Ryan Dillon · Thomas Palmer · Hannah Collings · Ashley Enstone

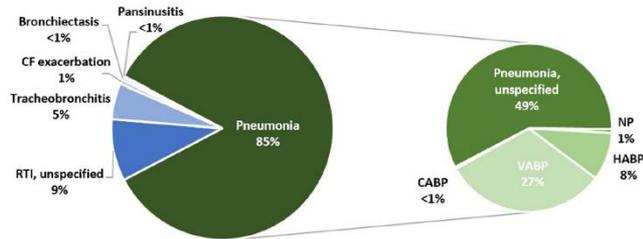


Fig. 2 Types of RTIs treated with C/T in clinical practice. *CABP* community-acquired bacterial pneumonia, *CF* cystic fibrosis, *HABP* hospital-acquired bacterial pneumonia, *NP* nosocomial pneumonia, *RTI* respiratory tract infection, *VABP* ventilator-associated bacterial pneumonia

- Systematische Literaturrecherche (OVID)
- Anwendung C/T bei GN-Atemwegsinfektionen
- 33 Studien, n=658 Patienten
- 85% Pneumonien
- 92,8% *P. aeruginosa* (88,1% MDR-PSA)

- hoher klinischer Behandlungserfolg (51 – 78%)
- 30-Tage-Sterblichkeit 20,5 – 29%
- Vergleichbare Ergebnisse mit ASPECT-NP

Interne Auswertung UKHD (Klinik f. Anästhesiologie)

- Zeitraum 2019 – 2021
- n=12 Patienten mit 13 Anwendungen C/T
- SOFA 14 (3-22), APACHE 28 (4-43)
- 62% septischer Schock (n=8/13)
- RRT in 38% (n=5/13)
- Behandlungsdauer ITS: 31 (5-88) Tage
- Sterblichkeit (ITS): 69% (n=9/13)

Fokus:	
Lunge	46% (6/13)
cIAI	23% (3/13)
cUTI	8% (1/13)
SSTI	8% (1/13)
zerebral	8% (1/13)
kein	8% (1/13)

- 92% (12/13) *P. aeruginosa* (85% CP-resistent)
- 54% 4-MRGN / 31% 3-MRGN
- **Therapiedauer C/T: 7d (1-31d)**
- **1 C/T – Resistenz (Colisitin + Aminoglykoside = S)**

Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review of its efficacy and safety for off-label indications

Alberto Enrico Maraolo^{a,*}, Maria Mazzitelli^{b,c}, Enrico Maria Treçarichi^b,
Antonio Riccardo Buonomo^a, Carlo Torti^b, Ivan Gentile^a

^a Department of Clinical Medicine and Surgery, Section of Infectious Diseases, University of Naples "Federico II", via Sergio Pansini, 5, I-80131 Naples, Italy

^b Infectious and Tropical Diseases Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, "Magna Graecia" University, Catanzaro, Italy

^c Chelsea and Westminster Hospital Foundation Trust, London, UK

"Off-Label Use" C/T

- Systematischer Review
- n= 30 Studien: 8 Kohortenstudien, 22 Case reports
- n= 128 Patienten
- MDR/XDR-Erreger

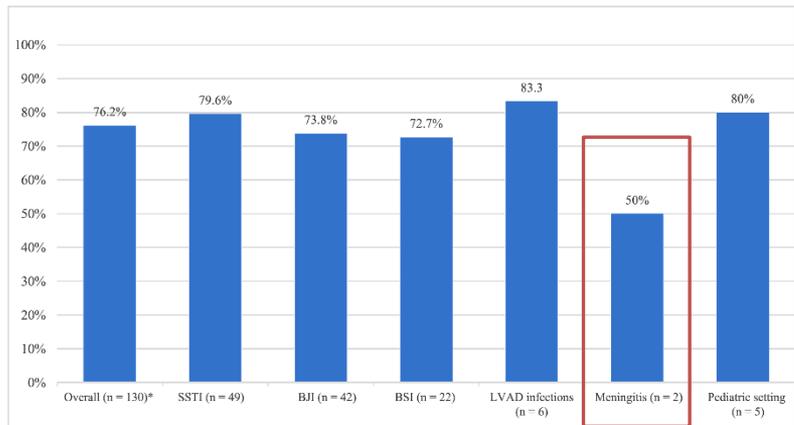
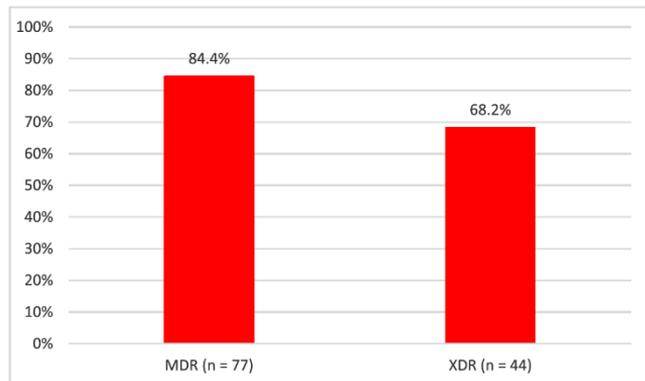


Fig. 2. Percentages of clinical success with ceftolozane/tazobactam (C/T) according to the site of difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections (off-label indications of C/T). SSTI, skin and soft-tissue infection; BJI, bone and joint infection; BSI, bloodstream infection; LVAD, left ventricular assist device. * This column includes all infective episodes, whereas the subsequent columns include only episodes in adult patients; infections in paediatric patients are computed separately. Moreover, this column takes into account four infective episodes labelled as 'other' from ref. [33], but these cases were not attributable to any other columns related to infection sites.



MDR: multidrug-resistant; XDR: extensively drug-resistant.

Case report: Off-label use of Ceftolozan/Tazobactam for successful treatment of healthcare associated meningitis caused by extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a polytraumatised patient

Simon Dubler^{1,2}, Thorsten Brenner², Stefan Zimmermann³, Anka Röhr⁴, Daniel C. Richter¹, Alexandra Heinger⁵, Markus A. Weigand¹

¹Department of Anaesthesiology, Heidelberg University Hospital, Im Neuenheimer Feld 110, D-69120 Heidelberg, Germany.

²Department of Anaesthesiology, Essen University Hospital, Hufelandstrasse 55, D-45112 Essen, Germany

³Department of Infectious Diseases, Medical Microbiology and Hygiene, Division Bacteriology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany.

⁴Department of Clinical Pharmacy, Heidenheim Hospital, Schloßhaustraße 100, D-89522 Heidenheim, Germany.

⁵Unit of Hospital Hygiene, Mannheim University Hospital, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, D-68167 Mannheim, Germany

- 16 Jahre, schweres Polytrauma
- **Abdomen** (Beckenfrakturen, Blasenruptur, Milzlazeration)
- **Schädel-Hirn-Trauma** (Dissektion ACI, Mediainfarkt, Kraniektomie)
- Verlauf über **4 Wochen** mit **wiederholten Laparotomien**
- **EVD** bei Hydrocephalus



- klinischer Behandlungserfolg
- mikrobiologischer Behandlungserfolg
- keine UAW im Therpieverlauf



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

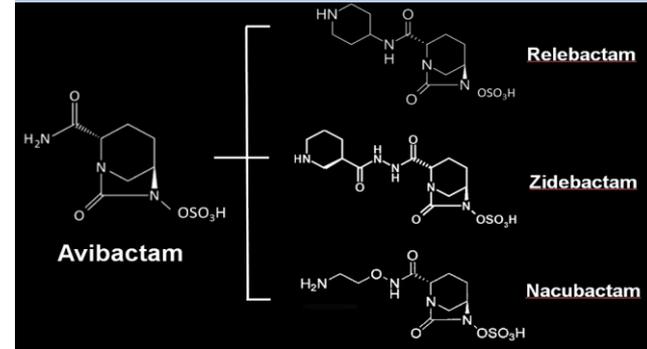
Neue Substanzen & klinische Anwendung

Imipenem - Relebactam

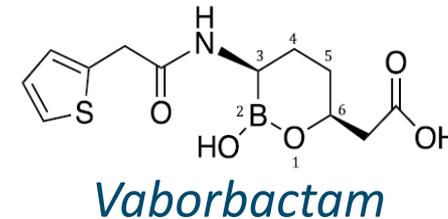
Neue β -Laktamase-Inhibitoren

	Ceftolozane/ Tazobactam	Ceftazidime/ Avibactam	Meropenem/ Vaborbactam	Imipenem/ Relebactam	Eravacycline	Cefiderocol
<i>P. aeruginosa</i> Resistance Mechanism						
Porin Reduction (eg, loss of OprD)	√	√	(√)	√		√
AmpC β -lactamase (ie, AmpC derepression)	√	√	√	√		√
Efflux Pumps (eg, MexAB, MexXY)	√			√		√
ESBLs / β-lactamases						
CTX-M, TEM, SHV	√	√	√	√	√	√
Carbapenemases						
KPCs / CPE		√	√	√	√	√
OXA-48 Producing Enterobacteriaceae	Ceftaz-S	√		?	+/-	√
Carbapenem-Resistant Acinetobacter					√	(√)
Metallo-β-lactamases					+/-	+/-
References in notes section	PsA1 ³ , ESBL ^{2,4}	PsA ^{5,6} , ESBL ⁷ KPC/OXA-48 ⁸	GNR ⁹	GNR ^{10,11}	ESBL ^{1,2} , KPC ^{1,2} , OXA-48 ^{1,2} , MBL ^{1,2}	PsA ^{1,3} , ESBL, KPC ⁴ OXA-48 ^{1,2} , CRAB ¹⁴ , MBL ¹⁵⁻¹⁸

Diaazabicyclooctan - BLMI



non- β L- β LMI (zykl. Bor-Verbindung)



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 İftihar Köksal,⁴ Olexiy Lyulko,⁵ Helen W. Boucher,⁶ Keith S. Kaye,⁷ Thomas M. File Jr,⁸ Michelle L. Brown,⁹ Ireen Khan,³ Jiejun Du,³ Hee-Koung Joeng,³ Robert W. Tipping,³ Angela Aggrey,³ Katherine Young,³ Nicholas A. Kartsonis,³ Joan R. Butterton,³ and Amanda Paschke³

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

- RCT, db, Phase 3 Studie
- Imipenem-Relebactam bei Imipenem-resistenten Infektionen (Colistin + Imi-Rel suszeptibel)
- 2:1 Randomisierung Imi-Rel (n=21) : Imi-Colistin (n=10)
- PO: *overall response, 28-T-Sterblichkeit, clinical & micorbiological response*

- **31/47** randomisierte Patienten erfüllten die mITT-Kriterien
- **mITT baseline:** APACHE-II > 15: 29%, CrCL < 60mL/min: 23%, ≥ 65 Jahre: 36%
- **Erreger:** *P. aeruginosa* (77%), *Klebsiella* spp. (16%), andere *Enterobacterales* (6%)
- **BLM:** AmpC (84%), ESBLs (39%), KPC (16%), OXA-48 (3%)

Table 2. Primary and Secondary Prospective Efficacy Endpoints (in the Modified Microbiologic Intent-to-Treat Population) and Secondary Prospective Safety Endpoints (in the Safety Population)

Endpoint	IMI/REL (n = 21)		Colistin + IMI (n = 10)		Unadjusted Difference	Adjusted Difference ^a	
	n	% (95% CI) ^b	n	% (95% CI) ^a	%	%	90% CI
Primary endpoint							
Favorable overall response ^c	15	71.4 (49.8, 86.4)	7	70.0 (39.2, 89.7)	1.4	-7.3	(-27.5, 21.4)
Hospital-acquired bacterial pneumonia/ ventilator-associated bacterial pneumonia	7/8	87.5 (50.8, 99.9)	2/3	66.7		20.8	
Complicated intraabdominal infection	0/2 ^d	0.0	0/2 ^e	0.0		0.0	
Complicated urinary tract infection	8/11	72.7 (42.9, 90.8)	5/5	100.0 (51.1, 100.0)		-27.3 (-52.8, 12.8)	
Secondary endpoints							
Favorable clinical response (day 28)	15 ^f	71.4 (49.8, 86.4)	4 ^g	40.0 (16.7, 68.8)	31.4	26.3	(1.3, 51.5)
28-day all-cause mortality	2	9.5 (1.4, 30.1)	3	30.0 (10.3, 60.8)	-20.5	-17.3	(-46.4, 6.7)
Treatment-emergent nephrotoxicity ^h	3/29	10.3 (2.8, 27.2)	9/16	56.3 (33.2, 76.9)		-45.9 (-69.1, -18.4)	

A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/ Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study)

Ivan Titov,¹ Richard G. Wunderink,² Antoine Roquilly,³ Daniel Rodriguez Gonzalez,⁴ Aileen David-Wang,⁵ Helen W. Boucher,⁶ Keith S. Kaye,⁷ Maria C. Losada,⁸ Jiejun Du,⁹ Robert Tipping,⁹ Matthew L. Rizk,⁸ Munjal Patel,⁸ Michelle L. Brown,⁹ Katherine Young,⁸ Nicholas A. Kartsonis,⁸ Joan R. Butterson,⁸ Amanda Paschke,⁸ and Luke F. Chen⁸

RESTORE-IMI 2

- APACHE 2 ≥ 15 47,5%
- Intensivstation 66,1%
- VHAP/VAP 48,6%

- RCT, db, Phase 3 Studie
- Randomisierung 1:1 Imi-Rele (n=264) : Pip/Tazo (n=267)
- HAP, VAP
- Imi-Rele 500mg/250mg q6h
- **Pip/Tazo 4g/0,5g q6h**
- PO: 28-T-Sterblichkeit

Characteristic	IMI/REL (n = 264)	PIP/TAZ (n = 267)	Total (N = 531)
No. of baseline LRT pathogens			
Monomicrobial	160 (60.6)	160 (59.9)	320 (60.3)
Polymicrobial	55 (20.8)	58 (21.7)	113 (21.3)
None	49 (18.6)	49 (18.4)	98 (18.5)
Baseline LRT pathogen ($\geq 10\%$ in either treatment arm) ^c	(n = 215)	(n = 218)	(N = 433)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	58 (27.0)	53 (24.3)	111 (25.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34 (15.8)	48 (22.0)	82 (18.9)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	32 (14.9)	36 (16.5)	68 (15.7)
<i>Escherichia coli</i>	30 (14.0)	37 (17.0)	67 (15.5)
MSSA	23 (10.7)	22 (10.1)	45 (10.4)

Table 2. Primary, Key Secondary, and Other Prespecified Secondary Efficacy Endpoints

Endpoint	IMI/REL, no./No. (%) ^a	PIP/TAZ, no./No. (%) ^a	Adjusted Difference ^b , % (95% CI)
Primary endpoint			
Day 28 all-cause mortality (MITT)	42/264 (15.9)	57/267 (21.3)	-5.3 (-11.9 to 1.2) ^c
Key secondary endpoint			
Favorable clinical response at EFU (MITT)	161/264 (61.0) ^d	149/267 (55.8) ^d	5.0 (-3.2 to 13.2) ^e
Other secondary endpoints			
Day 28 all-cause mortality (mMITT)	36/215 (16.7)	44/218 (20.2)	-3.5 (-10.9 to 3.6)
Favorable microbiologic response at EFU (mMITT)	146/215 (67.9) ^d	135/218 (61.9) ^d	6.2 (-2.7 to 15.0)
Favorable clinical response at EFU (CE)	101/136 (74.3)	100/126 (79.4)	-3.7 (-13.6 to 6.4)

- Imipenem-Relebactam effektiv bei (V)HAP/VAP durch GN-Erreger
- insb. bei Hochrisikopatienten/kritischen Patienten
- gute Verträglichkeit

Zulassung durch EMA 07/2019 in folgender Indikation:

- cUTI
- cIAI

Zulassung durch EMA 02/2020 in folgender Indikation:

- HAP/VAP
- Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram- negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen

Empfehlung der Erweiterung:

- Bakteriämie in Zusammenhang (bewiesen oder Verdacht) mit VAP/HAP

Imipenem – Relebactam

Early Multicenter Experience With Imipenem-Cilastatin-Relebactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections

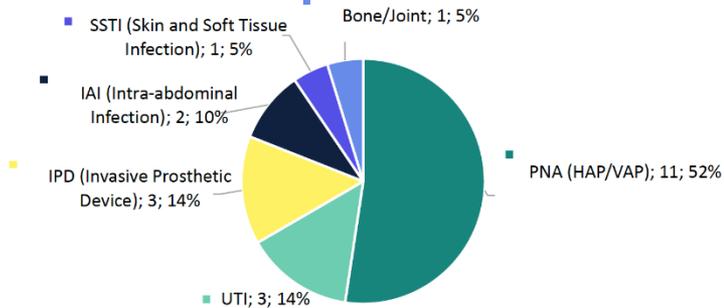
Nicholas Rebold,^{1,2} Taylor Morrisette,^{1,2,3} Abdalhamid M. Lagnf,¹ Sara Alosaimy,^{1,2} Dana Holger,⁴ Katie Barber,^{4,5} Julie Ann Justo,^{5,7} Kayla Antosz,⁷ Travis J. Carlson,⁸ Jeremy J. Frens,⁹ Mark Biagi,^{10,11} Wesley D. Kufel,^{12,13} William J. Moore,¹⁴ Nicholas Mercurio,^{15,16} Brian R. Raux,² and Michael J. Rybak,^{1,7,18}

- **Studiendesign:** multizentrische, retrospektive, beobachtende Fallserie von hospitalisierten Patienten, die mit Imipenem-Cilastatin-Relebactam (IMI/REL) für ≥ 48 Stunden behandelt wurden
- **21 Patienten** in 8 medizinischen Zentren in 6 Bundesstaaten in den USA zwischen Januar 2020 und August 2021
- **PO:** 30-Tage-Mortalität

- **SOs:**
- Klinische Heilung
- Auflösung der Anzeichen/Symptome einer Infektion innerhalb von 7 Tagen nach Beginn des Antibiotikums
- Mikrobiologisches Rezidiv
- Wachstum ähnlicher mikrobieller Spezies zur Indexinfektion mit begleitenden Anzeichen/Symptomen einer Infektion innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Antibiotikabehandlung
- Entwicklung einer IMI/REL-Nichtempfindlichkeit während der Behandlung oder bis zu 14 Tage nach Therapieabschluss
- CLSI Breakpoints: MIC $\geq 4/4$ mg/L für Pseudomonas und $\geq 2/4$ mg/L für Enterobacterales

Infektions-Foci & Erreger

Infektionsquellen



29% der Patienten hatten eine Bakteriämie

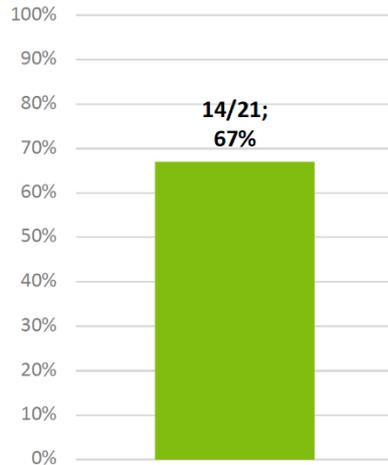
- 29% d. Patienten zeigten eine Bakteriämie



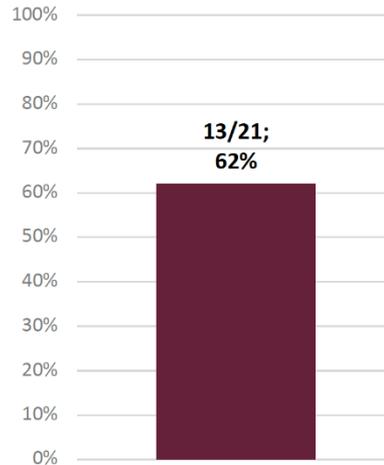
- alle *P. aeruginosa* waren Carbapenem – R
- 3/8 Enterobacterales = CRE

Primäre und sekundäre Endpunkte

30-Day Survival



Clinical Cure



30-Tage mikrobiologische Rekurrenz:

5/21 (24%) d. Patienten

- 2 IMI/REL resistent bei MIC-Testung

2 Nebenwirkungen (ohne Abbruch)

- Gastrointestinal
- Enzephalopathisch

Sekundäre Endpunkte & Dosierungen

Resistance Characteristics

IMI/REL MICs performed (11/21, 52%) with an MIC range of 0.125/4 to $\geq 32/4$

Only 2 index cultures found IMI/REL resistant

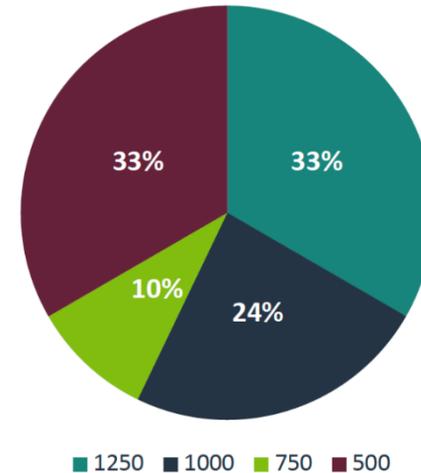
Treatment Characteristics

Median duration of IMI/REL therapy was 8 days (IQR: 4.5-14)

Monotherapy (71%) vs Combination (29%)

28.6% of patients had IMI/REL within 3 days of index culture; 33.3% within 4-7 days

I-R Dose (mg)



Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁶

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA, ²Division of Pharmacy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA, ³Medical Service, InaB Steiner Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and ⁴Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA, ⁵Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA, ⁶Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA, and ⁷Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Klare Empfehlung zum Einsatz bei distinkten Resistenzen

Recommended AB treatment options for Carbapenem resistant Enterobacterales

Infections outside of the urinary tract	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol	CR + CP ?
Resistant to ertapenem, resistant to meropenem, AND carbapenemase testing results are either not available or negative		Tigecycline, eravacycline (generally limited to intra-abdominal infections)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemases identified (or carbapenemase positive but identify of carbapenemase unknown ^a)	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol	KPC
		Tigecycline, eravacycline (generally limited to intra-abdominal infections)	
Metallo- β -lactamase (ie, NDM, VIM, IMP) carbapenemase identified	Ceftazidime-avibactam + aztreonam, cefiderocol	Tigecycline, eravacycline (generally limited to intra-abdominal infections)	MBL
OXA-48-like carbapenemase identified	Ceftazidime-avibactam	Cefiderocol	OXA-48
		Tigecycline, eravacycline (generally limited to intra-abdominal infections)	

ID-WEEK 2019: Panel Discussion – Antibiotics & Economy

“You’d never tell a cancer patient, ‘Why don’t you try a 1950s drug first and if doesn’t work, we’ll move on to one from the 1980s,’” said Kevin Outterson, the executive director of [CARB-X](#), a government-funded nonprofit that provides grants to companies working on antimicrobial resistance. “We do this with antibiotics and it’s really having an adverse effect on patients and the marketplace.”

Ziel muss es sein, dem *richtigen Patienten* in der *korrekten Indikation* die *bestmögliche Therapie* zukommen zu lassen.

„Ältere“ Antibiotika sind oft noch ausreichend. Man muss aber den Punkt finden, an dem neue Substanzen indiziert sind.

Zusammenfassung

- Neue Substanzen sollten primär zur **gezielten Therapie** eingesetzt werden
- Hohe Effektivität, da stabil ggü **spezifischen Resistenzmechanismen**
- Klinische Anwendungsdaten:
 - *Einsatz bei schwer kranken Patienten die Regel*
 - *NW-Profil (z.B. Niere) vorteilhaft ggü. Komparatoren (insb. Colisitin)*
 - *Einsatz unter bestimmten Bedingungen früh möglich*
 - *Therapie bei klarer Indikation der neuen Substanz hocheffektiv*
- Empfehlungen nationaler/internationaler Leitlinien (IDSA) zum rationalen Einsatz
- **Aber:** Therapiekosten relevant, unkritische Nutzung/Übertherapie, Resistenzentwicklung



HEIDELBERG
UNIVERSITY
HOSPITAL



SEKTION SEPSIS &
SYSTEMISCHE INFLAMMATION

www.sep-sys.de

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Markus A. Weigand

Ärztlicher Direktor der Klinik f. Anästhesiologie

Universitätsklinikum Heidelberg

markus.weigand@med.uni-heidelberg.de

www.klinikum.uni-heidelberg.de/kliniken-institute/kliniken/klinik-fuer-anaesthesiologie

www.sep-sys.de

Excluded



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Neue Substanzen & klinische Anwendung

Ausblick

In Vitro Activity of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) against Worldwide Collected Gram-Negative Bacilli Not Susceptible to Carbapenems

James A. Karlowsky,^{a,b} Meredith A. Hackel,^a Samuel K. Bouchillon,^a Daniel F. Sahn^a

^aIHMA, Schaumburg, Illinois, USA

^bDepartment of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Max Rady College of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

- Senkung der MIC durch Zidebactam
- Vorteil von Cefepim-Zidebactam ggü. Komparatoren
- Studien bei komplizierten Infektionen

Cefepim - Zidebactam

- *in vitro* Suszeptibilität von Cefepim/Zidebactam ggü CRE & MDR
- 1385 Isolate (CRE, MDR PSA, *S. maltophilia*, *Burkholderia* spp.)
- MIC-Bestimmung

TABLE 1 *In vitro* activity of cefepime-zidebactam and comparator agents against 1,018 clinical isolates of non-carbapenem-susceptible *Enterobacteriales*

Antibacterial agent	MICs (µg/ml)			MIC interpretation ^{a,c}			
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S (%)	SDD (%)	I (%)	R (%)
Cefepime-zidebactam 1:1 ^b	≤0.03 to >64	0.5	4	98.5	NA	NA	1.5
Cefepime	≤0.06 to >64	64	>64	2.9	5.8	NA	91.3
Zidebactam	≤0.03 to >64	2	>64	NA	NA	NA	NA
Ceftazidime-avibactam	≤0.06 to >64	1	>64	77.5	NA	NA	22.5
Ceftolozane-tazobactam	≤0.06 to >64	>64	>64	2.6	NA	1.9	95.6
Colistin ^d	≤0.25 to >8	≤0.25	>8	NA	NA	78.1	21.9
Imipenem-relebactam	≤0.06 to >64	0.5	16	64.1	NA	8.7	27.1
Meropenem ^e	≤0.06 to >64	16	>64	4.4	NA	5.2	90.4

TABLE 3 *In vitro* activity of cefepime-zidebactam and comparator agents against 262 clinical isolates of MDR *P. aeruginosa*

Antibacterial agent	MICs (µg/ml)			MIC interpretation (%) ^{a,c}			
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S PK/PD	S	I	R
Cefepime-zidebactam 1:1 ^b	0.5 to >64	8	16	99.6	59.9	36.6	3.4
Cefepime	4 to >64	32	>64	NA	4.6	11.5	84.0
Zidebactam	0.5 to >64	16	32	NA	NA	NA	NA
Ceftazidime-avibactam	0.5 to >64	32	>64	NA	26.3	NA	73.7
Ceftolozane-tazobactam	0.5 to >64	>64	>64	NA	21.8	5.7	72.5
Colistin ^d	≤0.25 to >8	1	1	NA	NA	99.6	0.4
Imipenem-relebactam	0.25 to >64	16	>64	NA	17.2	22.1	60.7
Meropenem ^e	0.12 to >64	64	>64	NA	1.9	1.2	97.0

Activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against 'problem' antibiotic-resistant Gram-negative bacteria sent to a national reference laboratory

<https://academic.oup.com/>

Shazad Mushtaq¹, Paolo Garello¹, Anna Vickers¹, Neil Woodford¹ and David M. Livermore^{1,2*}

Results: Universal susceptibility to cefepime/zidebactam Enterobacteriales with AmpC, extended-spectrum beta-lactamase activity and 'unassigned' mechanisms. Unlike cefepime, cefepime/zidebactam 8 + 8 mg/L also inhibited most MBL producers, including a minority of MBL producers, such as *Klebsiella pneumoniae* ST258, but exceeded 8 mg/L MICs for those with ESBLs. MICs were

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Not yet recruiting	Study of Cefepime-zidebactam (FEP-ZID) in Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) or Acute Pyelonephritis (AP)	<ul style="list-style-type: none"> Complicated Urinary Tract Infection Acute Pyelonephritis 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Cefepime-zidebactam (FEP-ZID) Drug: Meropenem 	<ul style="list-style-type: none"> Chula Vista, California, United States Chula Vista, Missouri, United States St. Louis, Missouri, United States Brest, Belarus Brest, (and 42 more...)
2	<input type="checkbox"/>	Completed	MED Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous WCK 5222 (FEP-ZID) in Healthy Volunteers	<ul style="list-style-type: none"> Serious Gram-negative Infections 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Intravenous infusions of WCK 5222 Drug: Placebo Drug: WCK 5222 	<ul style="list-style-type: none"> Quintiles Overland Park, Kansas, United States University of Miami, Division of Clinical Pharmacology, Miami, Florida, United States Pulmonary Associates, Phoenix, Arizona, United States
3	<input type="checkbox"/>	Completed	To Investigate The Pharmacokinetics Of Intravenous WCK 5222 (FEP-ZID) In Patients With Renal Impairment	<ul style="list-style-type: none"> Renal Impairment 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: FEP-ZID 	
4	<input type="checkbox"/>	Completed	Plasma and Intrapulmonary Concentrations Study of WCK 5222	<ul style="list-style-type: none"> PHA1A 		

Expression von Effluxmechanismen bei PSA
BL: 94,5% (n= 97/103 PSA Isolaten)

Cefepim-Zidebactam (FEP-ZID) bei cUTI & AP (NCT04979806)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04979806

Recruitment Status ⓘ : Not yet recruiting

First Posted ⓘ : July 28, 2021

Last Update Posted ⓘ : November 10, 2021

See [Contacts and Locations](#)

Criteria

Inclusion Criteria:

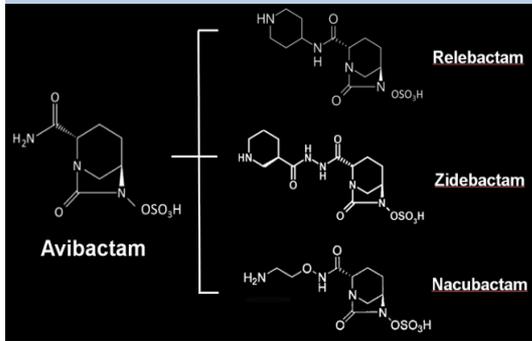
1. Male or female \geq 18 years of age
2. Provide a signed written informed consent prior to any study-specific procedures
3. Meet the clinical criteria for either cUTI or AP
4. Requires hospitalization to manage the cUTI or AP
5. Agrees to use effective methods of contraception

Exclusion Criteria:

1. Known or suspected disease that may confound the assessment of efficacy.
2. Receipt of more than 48 hours of prior antibiotic therapy except for those failing prior antibiotic therapy
3. Rapidly progressive illness such that the subject is unlikely to survive the study period.
4. Pregnant or breastfeeding women
5. History of a seizure disorder requiring current treatment
6. Creatinine clearance $<$ 30 mL/min or on renal dialysis
7. Neutropenia or elevated liver enzymes
8. Hypersensitivity to beta-lactam antibiotics
9. Unlikely to comply with the protocol or the Investigator considers that study participation may not be optimal for the subject

- Phase 3 – RCT
- n=504 Patienten (\geq 18 Jahre)
- cUTI & akute Pyelonephritis
- 3g FED-ZID i.v. q8h vs. 1g Meropenem i.v. q8h
- PO: TOC Therapieerfolg, *Treatment-Emergent AEs*

Diaazabicyclooctan - BLMI



Journal Pre-proof

Nacubactam:

- inhibiert Klasse A (KPC), Klasse C & einige Klasse D β -Lactamasen
- Inhibitor von PBP 2 \rightarrow **antimikrobielle** Eigenschaften
- *in vitro*: NAC + β -Lactam effektiv gg. CRE/CPE
- *in vivo* ?

Pharmacodynamic evaluation of meropenem, cefepime, and aztreonam combined with a novel β -lactamase inhibitor, nacubactam, against carbapenem-resistant and/or carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* using a murine thigh infection model

Mao Hagihara , Hideo Kato , Toshie Sugano , Hayato Okade , Nobuo Sato , Yuichi Shibata , Daisuke Sakanashi , Nobuhiro Asai , Yusuke Koizumi , Hiroyuki Suematsu , Yuka Yamagishi , Hiroshige Mikamo

PLI: S0924-8579(21)00066-2
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106330>
Reference: ANTAGE 106330

To appear in: *International Journal of Antimicrobial Agents*

Received date: 22 December 2020
Accepted date: 20 March 2021

- Antimikrobielle Potenz von NAC *in vitro* & *in vivo* im **murinen Infektionsmodell**
- Kombinationen NAC mit Meropenem, Cefepim, Aztreonam
- CRE/CPE-Isolate mit BLM-Gen

Pharmacodynamic evaluation of meropenem, cefepime, and aztreonam combined with a novel β -lactamase inhibitor, nacubactam, against carbapenem-resistant and/or carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* using a murine thigh infection model

Mao Hagihara, Hideo Kato, Toshie Sugano, Hayato Okade, Nobuo Sato, Yuichi Shibata, Daisuke Sakanashi, Nobuhiro Asai, Yusuke Koizumi, Hiroyuki Suematsu, Yuka Yamagishi, Hiroshige Mikamo

PII: S0924-8579(21)00066-2
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106330>
Reference: ANTAGE 106330

To appear in: *International Journal of Antimicrobial Agents*

Received date: 22 December 2020
Accepted date: 20 March 2021

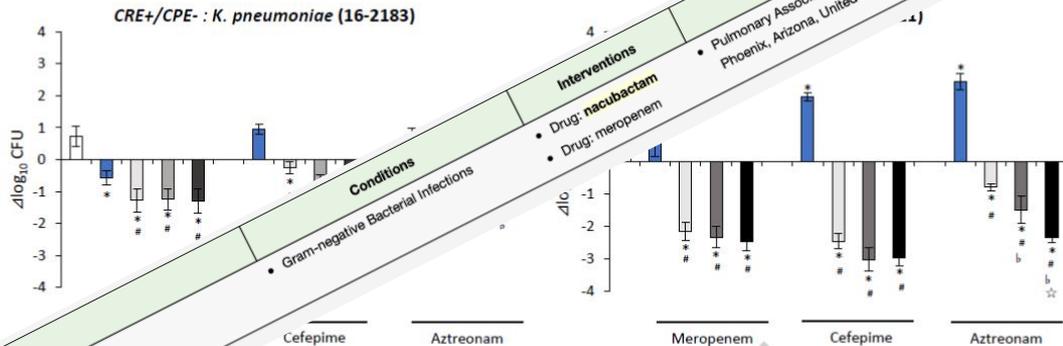


Fig. 3. In vivo efficacy of β -lactam monotherapies and combination therapies with

nacubactam against CRE+/CPE- isolates. □: control, ■: antimicrobial (meropenem:

MEM 140 mg/kg q8h, cefepime: FEP 260 mg/kg q8h, or aztreonam: ATM 700 mg/kg

q8h) monotherapy, ■: + nacubactam 80 mg/kg q8h, ■: + nacubactam 160 mg/kg q8h,

■: + nacubactam 320 mg/kg q8h. * : vs. control $p < 0.05$, # : vs. meropenem, cefepime

or aztreonam monotherapy $p < 0.05$, ^b : vs. + nacubactam 80 mg/kg q8h $p < 0.05$, ^{*} :

vs. + nacubactam 160 mg/kg q8h $p < 0.05$.

- NAC erhöht die antibakterielle Potenz *in vivo* & *in vitro* gegen CRE+/CPE – Isolate signifikant

Studie notwendig