



Medizinische Universität Graz

Ausblick Antibiotika

Robert Krause

Sektion Infektiologie und Tropenmedizin

Universitätsklinik f Innere Medizin

Medizinische Universität Graz

Agenda: Ausblick Antibiotika

- Blick auf die Gegenwart
 - aktuelle und neue Problemstellungen
 - Patienten u Bakterien (Pilze)
 - aktuelle Therapieoptionen
 - Limitationen
 - Resistenzen
 - Toxizitäten
 - Kosten...
- Ausblick
 - was ist neu, was kommt

ECDC

European Center for Diseases Control and Prevention

Other sites:

[ECDC](#)

[European Antibiotic Awareness Day](#)

[ESCAIDE - Scientific conference](#)

[Eurosurveillance journal](#)



European Centre for Disease Prevention and Control

An agency of the European Union



All topics: A to Z

[News & events](#)

[Publications & data](#)

[Tools](#)

[About us](#)



#KeepAntibioticsWorking

It's World Antibiotic Awareness Week, and the week of the 11th EAAD! Mark the occasion by telling us what you do to #KeepAntibioticsWorking - share a message, picture or video on social media between 12-18 November.

[Find out more](#)



Countdown to the European Antibiotic Awareness Day

Ebola outbreak in the DRC

Listeriosis outbreak linked to salmon

ESCAIDE 2018

[Manage cookies](#)

ECDC

European Center for Diseases Control and Prevention

Other sites:

[ECDC](#)

[European Antibiotic Awareness Day](#)

[ESCAIDE - Scientific conference](#)

[Eurosurveillance journal](#)



European Centre for Disease Prevention and Control

An agency of the European Union

Influenza ranked highest in burden of disease measured in DALYs

Influenza tops list of burden of disease and disability-adjusted life years (DALYs) with 30% of total burden, according to Eurosurveillance article.

[Read more](#)

[Influenza tops list of burden of disease](#)

[Toolkit](#)

[All updates](#)

[Publications](#)

[News](#)

[Events](#)

[Data](#)



News

33000 people die every year due to infections with antibiotic-resistant bacteria

news story - 6 Nov 2018

[Manage cookies](#)

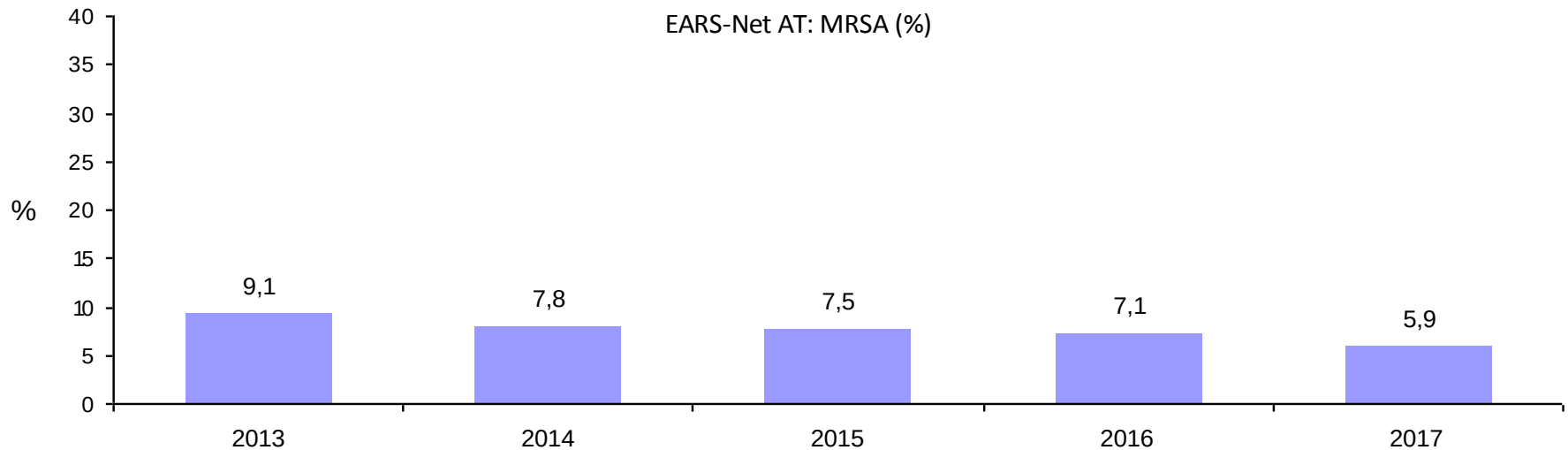
Antimikrobielle Resistenz

- Globale Bedrohung
- WHO Global action plan against antimicrobial resistance 2015
 - „...the world is heading towards a **post-antibiotic era** in which common infections could once again kill...”
- WHO 2018
 - “...Without effective antimicrobials for prevention and treatment of infections, medical procedures such as **organ transplantation, cancer chemotherapy, diabetes management and major surgery** (for example, caesarean sections or hip replacements) become **very high risk**.”

Antibiotikaresistenz „alte Geschichte“

- 1880 – Erstbeschreibung von Staph aureus
- 1928 – Penicillin
- 1942 – Berichte über penicillinresistente Staph aureus-Stämme
- 1950 – ca. 50% der Staph. aureus - Stämme sind nicht mehr sensibel auf Penicillin
- 1960 – Methicillin
- 1963 – MRSA erstmals beschrieben

MRSA in Ö sinkend



Keim1

Klebsiella pneumoniae pneumoniae

Colistin MHK: 12mg/l

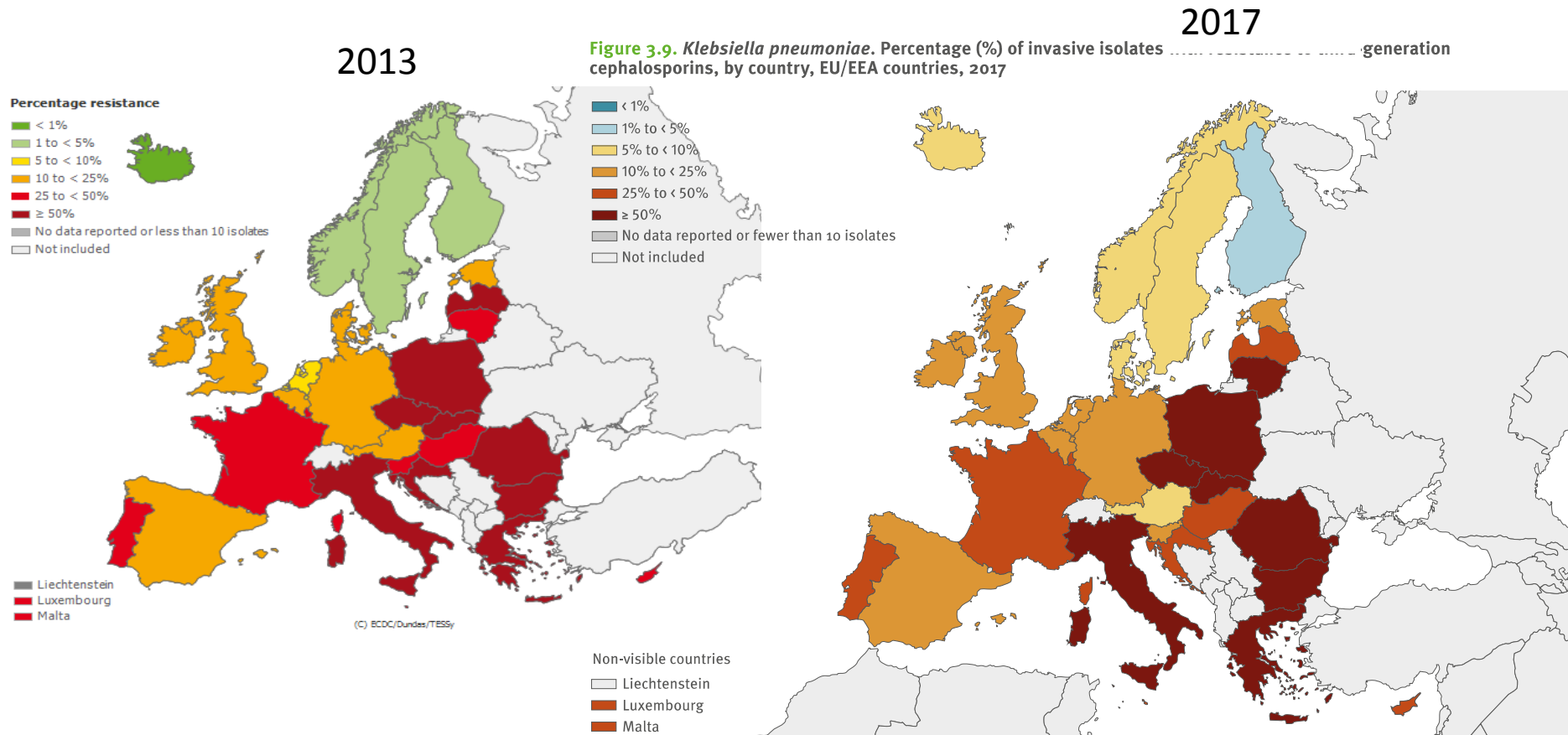
Rifampicin MHK: >32mg/l

Tigecyclin MHK: 2mg/l

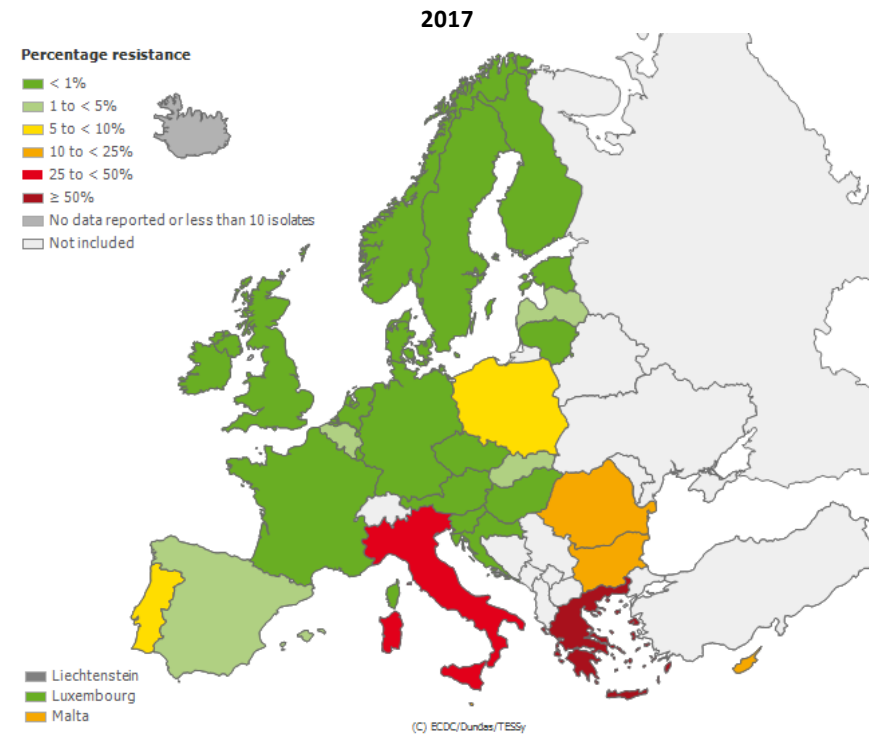
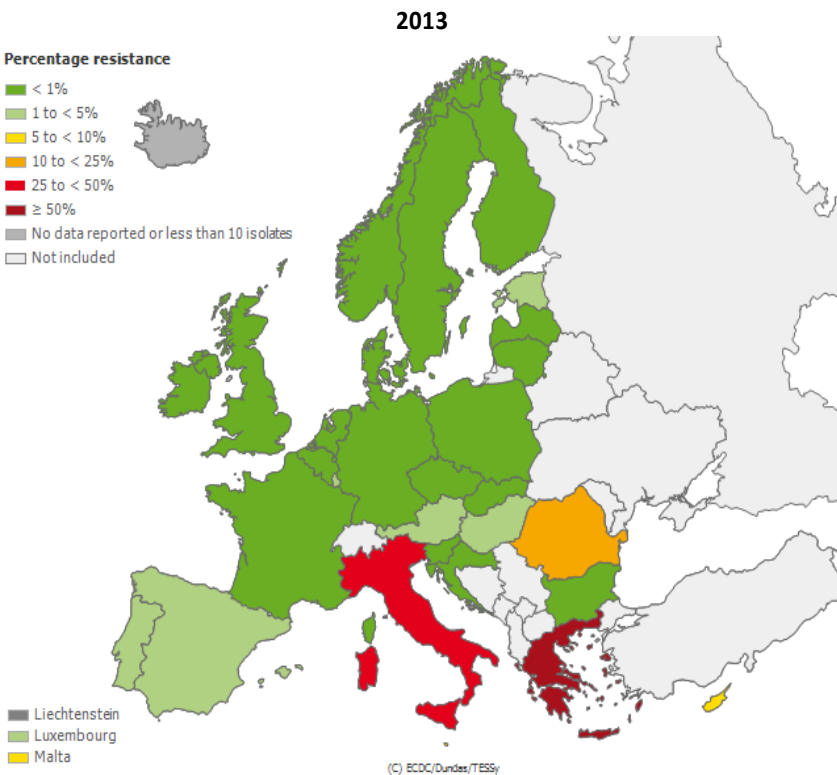
	Keim1
Amikacin	-
Amoxy/Clav	-
Ampicillin	-
Aztreonam	-
Cefepim	-
Cefotaxim	-
Ceftazidim	-
Cefuroxim	-
Ciprofloxacin	-
Colistin	-
Ertapenem	-
Fosfomycin	-
Gentamicin	-
Imipenem	-
Levofloxacin	-
Meropenem	-
Pip/Tazobactam	-
Tigecyclin	(+)

**Neues Problem
2000er**

3. Gen Ceph.-resistente Klebsiellen 2017



Carbapenem resistente Klebsiellen 2017



MRE Deutschland

Anteil MRE an getesteten Erregern (MRE-Raten) in verschiedenen Populationen im Jahr 2014

	Intensivstationen	periphere Stationen	ambulanter Bereich
MRSA	18,3 %	17,3 %	10,8 %
VRE (Enterococcus faecium)	9,4 %	10 %	nicht verfügbar
3MRGN:			
Escherichia coli	11,5 %	8,6 %	5,4 %
Klebsiella pneumoniae	12,8 %	9,8 %	7,1 %
Pseudomonas aeruginosa	13,4 %	6,6 %	3,2 %
4MRGN:			
E. coli	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
Kl. pneumoniae	1,8 %	0,6 %	0,1 %
P. aeruginosa	7,7 %	3,2 %	1,5 %

1 VRE bei rund 250 ICU Patienten

1 MRSA bei rund 70 Patienten

1 3/4MRGN bei rund 60 ICU Patienten

Antimikrobielle Resistenz

Krankheitslast: DALYs, Fälle und Tote

- EU weit 671 689 Infektionen mit AB resistenten Bakterien
 - MRSA, VRE, resistente E. coli, Klebs. pneumonia, Ps. aeruginosa
- 63,5% nosokomial (“health care associated”)
- 33 110 Tote
- 874 541 DALYs (disability/disease –adjusted life years)
- The burden for the EU and EEA (Europ. Economic Area)
 - was highest in
 - infants (aged <1 year) and
 - people aged 65 years or older
 - had increased since 2007
 - and was highest in Italy and Greece.

Antimikrobielle Resistenz

Krankheitslast: Tote

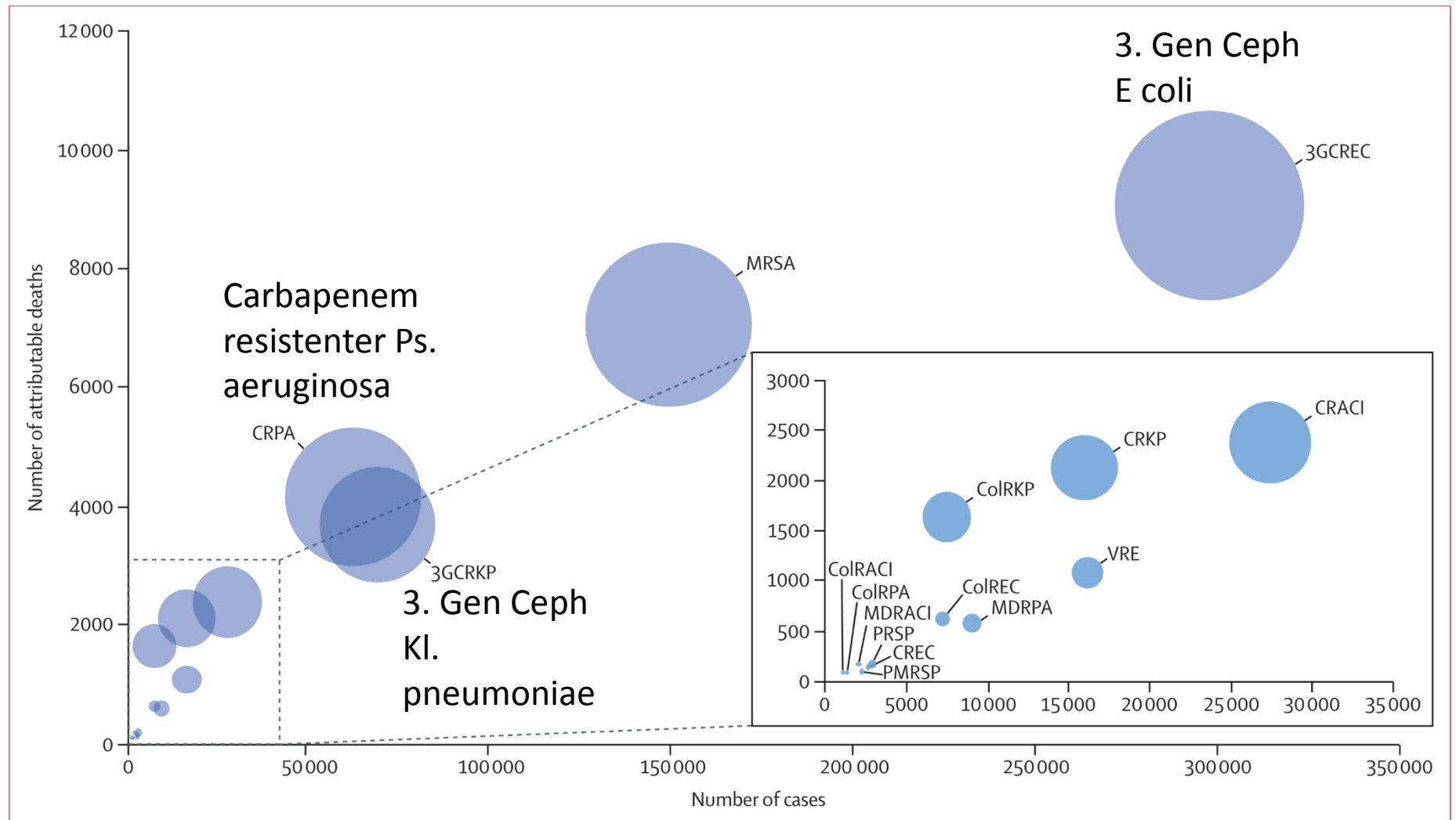
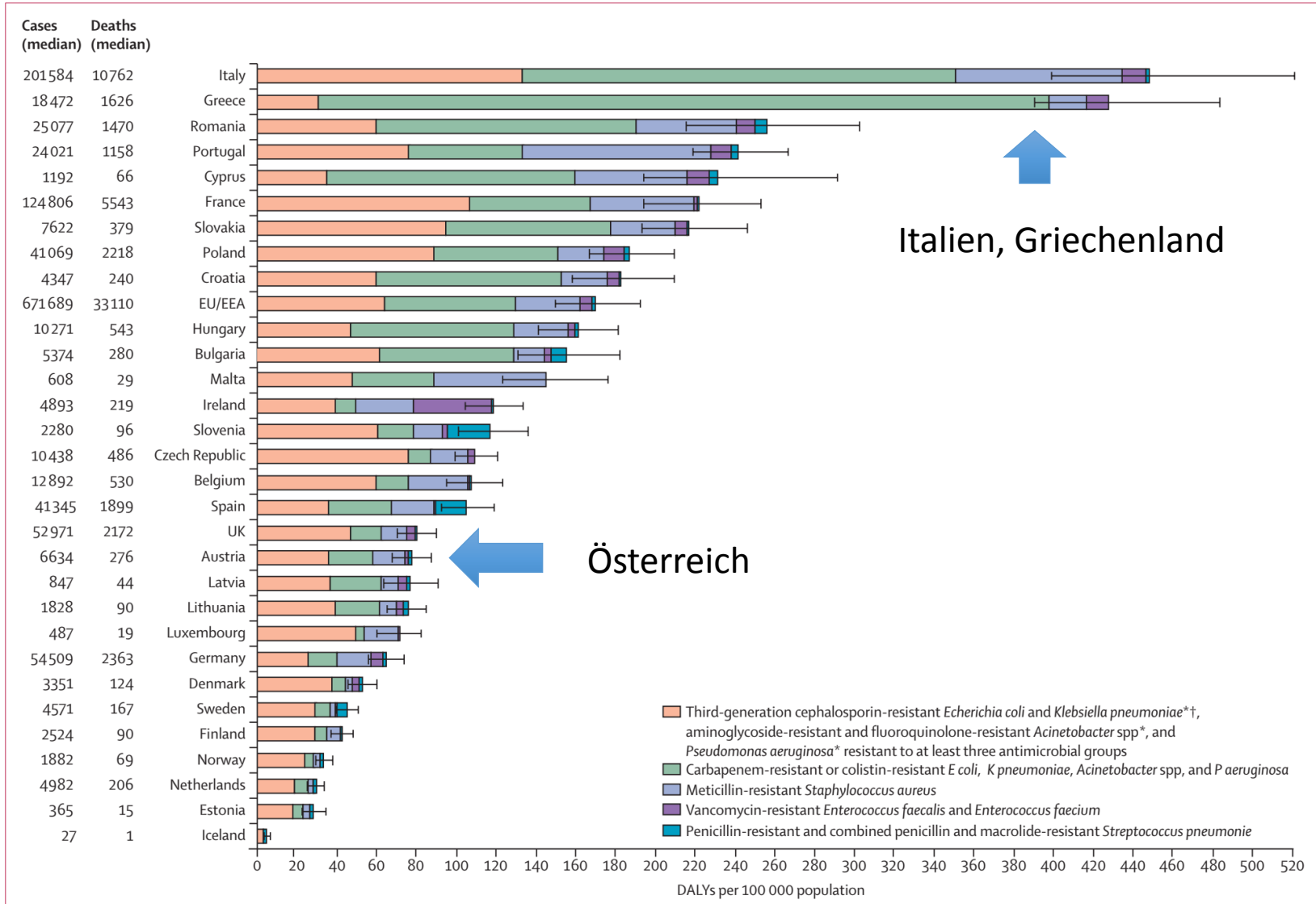


Figure 1: Infections with antibiotic-resistant bacteria, EU and European Economic Area, 2015

Antimikrobielle Resistenz

Krankheitslast: Fälle und Tote



Antimikrobielle Resistenz

Krankheitslast: DALYs

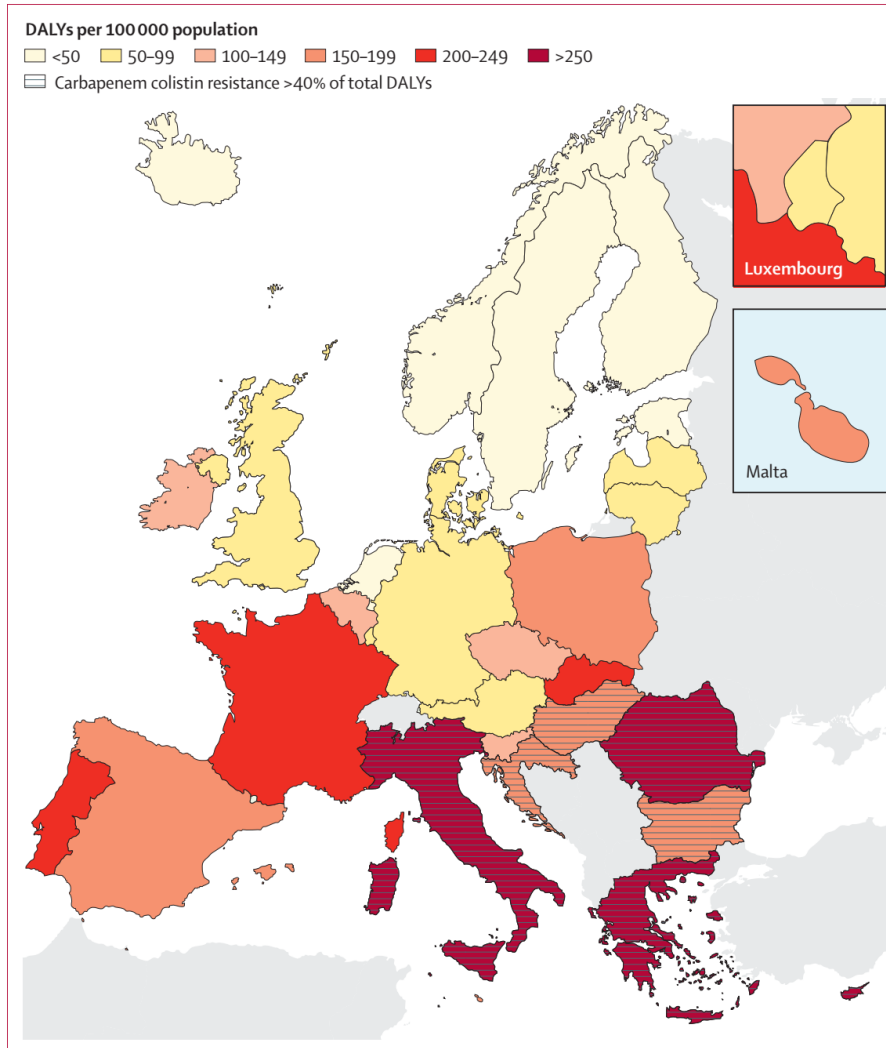


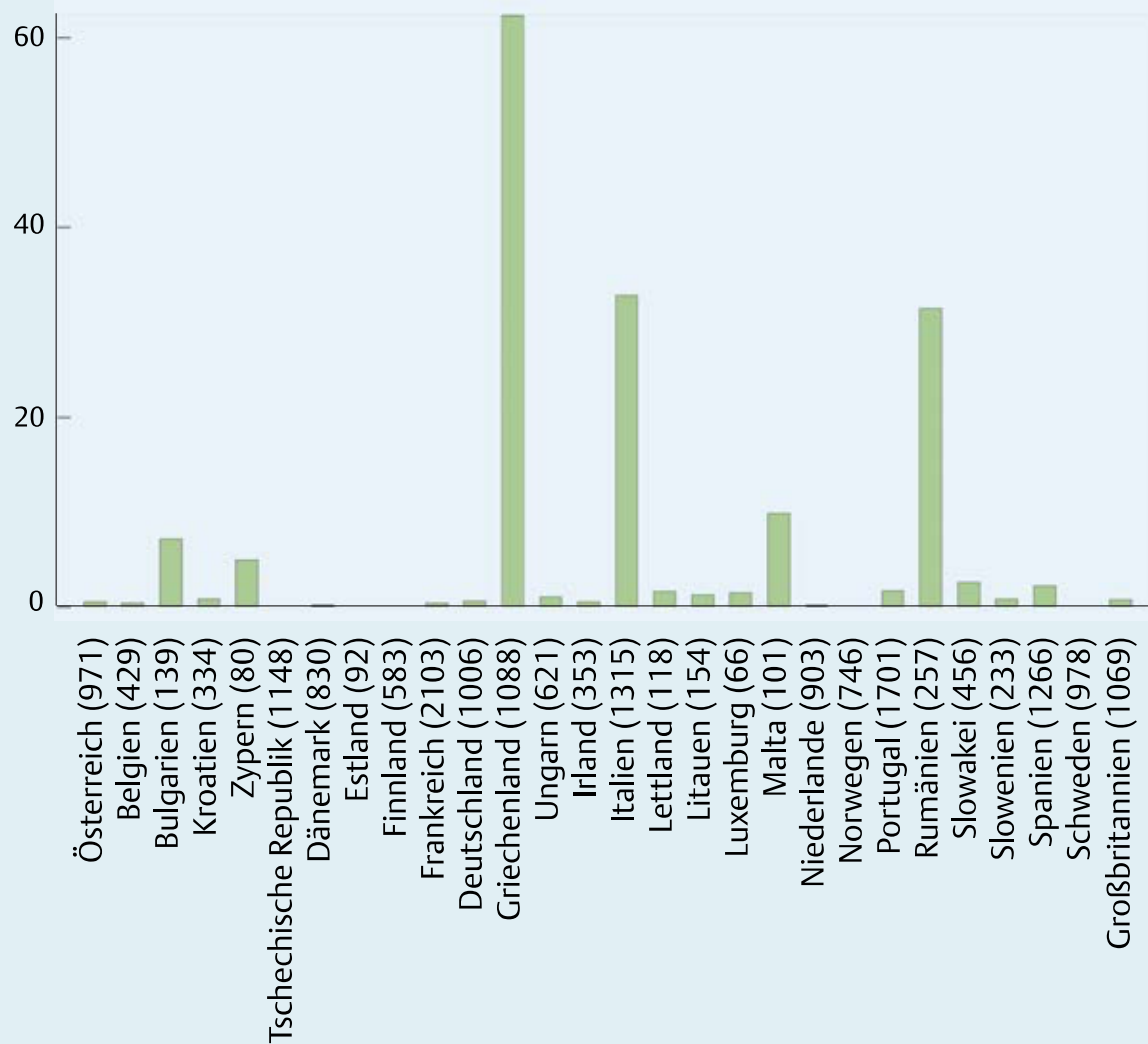
Figure 4: Model estimates of the burden of infections with selected antibiotic-resistant bacteria of public health importance in DALYs per 100 000 population, EU and European Economic Area, 2015

Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALYs=disability-adjusted life-years.

MRGN Klebs pneumoniae (Carbap R)

Anteil Carbapenem-resistenter klinischer K. pneumoniae-Isolate

% resistente Isolate



Griechenland

Italien

Rumänien

Bulgarien

Malta

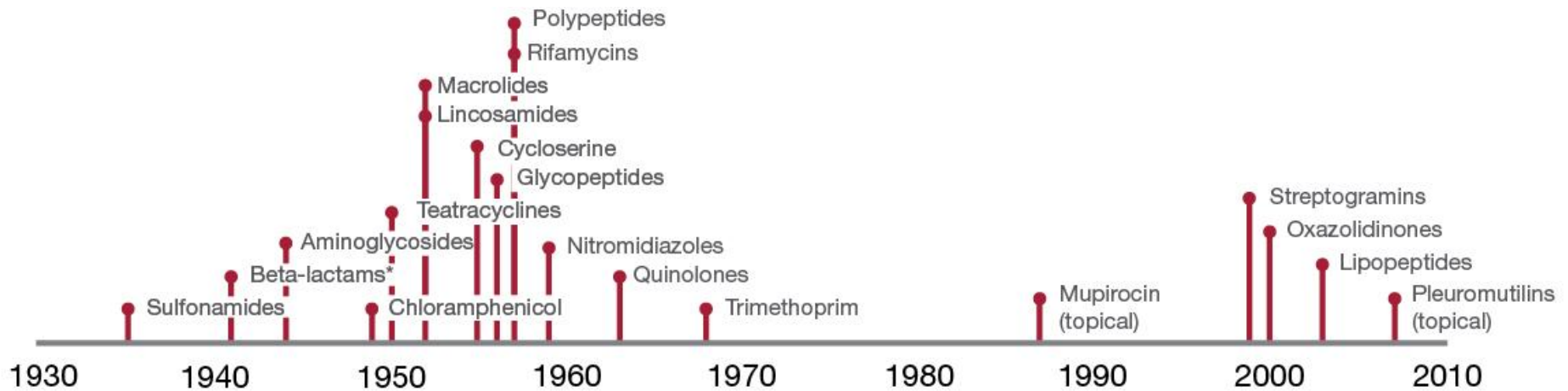
Zypern

VAE

Ägypten

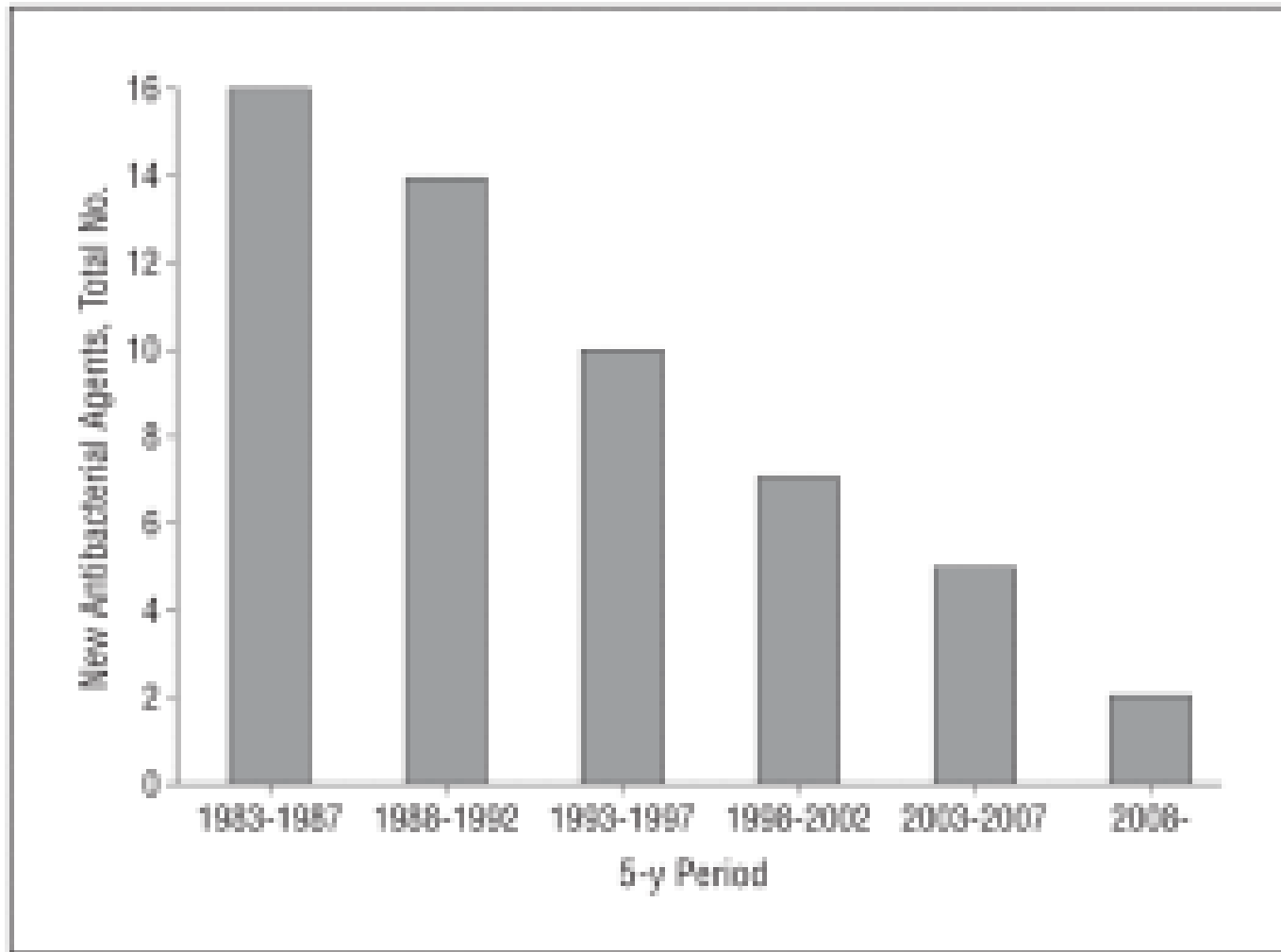
...

ABs



* Beta-lactams include three groups sometimes identified as separate classes: penicillins, cephalosporins, and carbapenems.

USA Neue AB Zulassungen



Neue BL/BLI Kombinationen

- Ampicillin/Sulbactam
- Amoxicillin/Clavulansäure
- Piperacillin/Tazobactam

- **Ceftolozan/Tazobactam**
- **Ceftazidim/Avibactam**

Aktivität verschiedener β -Lactamase-Inhibitoren

	β -Lactamase-Enzyme					
	AmpC	CTX-M	SHV	TEM	KPC	MBL
Sulbactam ³	-/+ ^a	+	+	+	-	-
Clavulansäure ^{4,5}	-	+	+	+	-	-
Tazobactam ^{3,6}	-	+	+	+	-	-
Avibactam ⁷	+	+	+	+	+	-

Ceftazidim/Avibactam

1. Livermore et al. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1972-4. 2. Titelman et al. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2011;70:137-41. Drawz and Bonomo. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:160-201. 4. Jacoby and Munoz-Price. *N Engl J Med.* 2005;352:380-91. 5. Shahid et al. *Crit Rev Microbiol.* 2009;35:81-108. 6. Data on file, Cubist Pharmaceuticals. 7. Tanel et al. *Drugs.* 2013;73:159-77.

Real world (Österreich (AURES 2016) Pseudomonas (Blut, (Liquor))

AB	% Resistenz (Jahr 2016)
Ceftazidim	11,3%
PipTaz	13,8%
Carbapenem	12,9%
AG	6,1%
Chinolone	7,2%

99 Isolate mit V.a. Carbapenemaseproduktion ad Referenzlabor in Linz

→ 40,4% Carbapenamase-Gen nachweisbar

→ Metallo Betalaktamasen

Aures 2016.

https://www.ages.at/download/0/0/dbc0e4bd9fbe48b96ce6ffe2f81a3bc83a964252/fileadmin/AGES2015/Themen/Arzneimittel_Medizinprodukte_Dateien/AURES/ares_2016.pdf

Real world (Österreich (AURES 2016)

Pseudomonas (nicht-invasiv, Ohr, Trachealsekret)

NG+KH		2012			2016			Vgl invasive Erreger
AB-Gruppe	Material	N	%I	%R	N	%I	%R	
Pip/Taz.	Ohrabstriche	1.261	0,9	6,7	1.339	0,0	4,6	13,8% 
	Trachealsekret	760	0,0	23,9	852	0,2	22,2	
Ceftaz.	Ohrabstriche	796	0,5	1,0	1.308	0,0	4,2	11,3% 
	Trachealsekret	748	0,0	19,1	841	0,2	19,5	
Ceph4	Ohrabstriche	1.267	0,2	3,0	1.235	0,0	3,1	
	Trachealsekret	753	0,0	14,5	809	0,2	15,4	
Aminogl.	Ohrabstriche	1.286	0,0	7,3	1.345	0,1	3,7	6,1%
	Trachealsekret	752	0,1	14,5	808	0,7	10,4	
Peneme	Ohrabstriche	796	2,1	2,0	1.301	2,2	4,3	12,9% 
	Trachealsekret	758	4,5	18,9	838	6,8	17,2	
Cipro.	Ohrabstriche				1.349	1,9	6,2	7,2%
	Trachealsekret				853	4,5	14,9	

Von

https://www.ages.at/download/0/0/dbc0e4bd9fbe48b96ce6ffe2f81a3bc83a964252/fileadmin/AGES2015/Themen/Arzneimittel_Medizinprodukte_Dateien/AURES/aires_2016.pdf

Ceftolozan/Tazobactam vs Meropenem bei NAP inkl VAP

- Ceftolozan/Tazobactam 3x3g iv
 - 2g Ceftolozan/1g Tazobactam
 - 50% Plasma ELF Konzentration^{Lit1}
- versus
- Meropenem 3x1g iv
- Beide plus empirisch Linezolid 2x600mg

1. Xiao. he Journal of Clinical Pharmacology 2016, 56(1) 56–66
2. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02070757>

Ceftolozan/Tazobactam vs Meropenem bei NAP inkl VAP

- Endpunkt erreicht
 - → non-inferiority to meropenem in day 28 all-cause mortality and in clinical cure rate

<https://investors.merck.com/news/press-release-details/2018/Mercks-ZERBAXA-ceftolozane-and-tazobactam-Met-Primary-Endpoints-of-Non-Inferiority-Compared-to-Meropenem-in-Pivotal-Phase-3-Study-of-Adult-Patients-with-Hospital-Acquired-Bacterial-Pneumonia-or-Ventilator-Associated-Bacterial-Pneumonia/default.aspx>

Neue BL/BLI

- Ceftolozan/Tazobactam
 - Wertvolle Therapiemöglichkeit
 - cIAI, cUTI
 - NAP inkl VAP (3x3g iv) (Studie abgeschlossen, Zulassung noch fehlend)
 - In vitro besser als Ceftazidim/Avibactam bei Non-Fermentern
- Ceftazidim/Avibactam
 - Wertvolle Therapiemöglichkeit bei Enterobakterien
 - Weniger wirksam bei Penem-resistenten Nonfermentern vgl mit Ceftolozan Tazobactam

Aktivität verschiedener β -Lactamase-Inhibitoren

	β -Lactamase-Enzyme					
	AmpC	CTX-M	SHV	TEM	KPC	MBL
Sulbactam ³	-/+ ^a	+	+	+	-	-
Clavulansäure ^{4,5}	-	+	+	+	-	-
Tazobactam ^{3,6}	-	+	+	+	-	-
Avibactam ⁷	+	+	+	+	+	-

=Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam Resistenz
 =und auch Carbapenem Resistenz

1. Livermore et al. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1972-4. 2. Titelman et al. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2011;70:137-41. Drawz and Bonomo. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:160-201. 4. Jacoby and Munoz-Price. *N Engl J Med.* 2005;352:380-91. 5. Shahid et al. *Crit Rev Microbiol.* 2009;35:81-108. 6. Data on file, Cubist Pharmaceuticals. 7. Tanel et al. *Drugs.* 2013;73:159-77.

Aktivität verschiedener β -Lactamase-Inhibitoren (u. Aztreonam)

	β -Lactamase-Enzyme					
	AmpC	CTX-M	SHV	TEM	KPC	MBL
Sulbactam ³	-/+ ^a	+	+	+	-	-
Clavulansäure ^{4,5}	-	+	+	+	-	-
Tazobactam ^{3,6}	-	+	+	+	-	-
Avibactam ⁷	+	+	+	+	+	-
Aztreonam						+

Aztreonam + Avibactam?

1. Livermore et al. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1972-4. 2. Titelman et al. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2011;70:137-41. Drawz and Bonomo. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:160-201. 4. Jacoby and Munoz-Price. *N Engl J Med.* 2005;352:380-91. 5. Shahid et al. *Crit Rev Microbiol.* 2009;35:81-108. 6. Data on file, Cubist Pharmaceuticals. 7. Tarrand et al. *Drugs.* 2013;73:159-77.

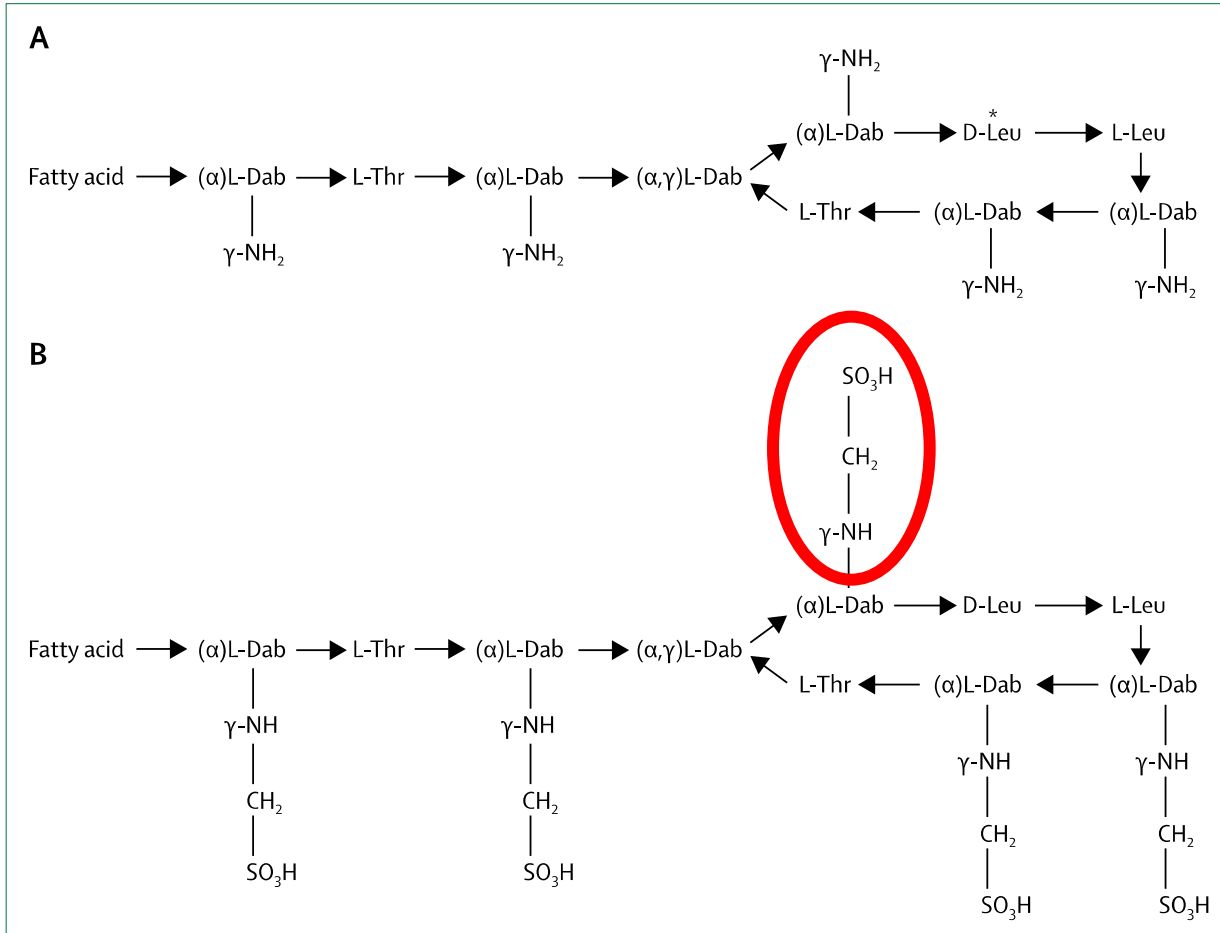
BL BLI

β-Laktam/β-Laktamase-Inhibitor	Aktivität			
	MRSA	ESBL	Serin-Carba-penemasen (Typ KPC und Oxa-48)	Metallo-β-Laktamase (Carbapenemasen, z. B. NDM, VIM)
Ceftolozan/Tazobactam	—	+	—	—
Ceftazidim/Avibactam	—	+	+	—
Ceftarolin/Avibactam	+	+	+	—
Aztreonam/Avibactam	—	+	+	+ ^a
Imipenem/Relebactam	—	+	+	—
Meropenem/RPX7009	—	+	+	—

Therapie bei Carbapenem Resistenz

Drug	Potential	Limitations
Polymyxin B and E (colistin) (i.v.)	Active vs. >90% of producers. Case reports of successful use in a range of infections due to carbapenemase producers.	Significant nephro- and neuro-toxicity and poor lung penetration. Use high dose, with possible addition of nebulised colistin in pneumonia.
Tigecycline (i.v.)	Active in vitro vs. most carbapenem-resistant <i>E. coli</i> . Licensed for skin and soft tissue and complicated intra-abdominal infections. Case reports of success in various infections with carbapenemase producers.	Low blood concentrations; off-label use should be cautious; unsuitable in urinary infections as only 22% excreted in urine. Excess deaths in some trials, esp. ventilator pneumonia (not a licensed indication). Many <i>Klebsiella</i> only intermediately susceptible (MIC, 2 mg/L); some resistant.
Fosfomycin (oral and i.v.)	Active against most <i>E. coli</i> with carbapenemases, including NDM-1. Effective in urinary infections.	Borderline susceptibility common in <i>Klebsiella</i> spp. Risk of mutational resistance. Not marketed in the UK, but pharmacists can import.

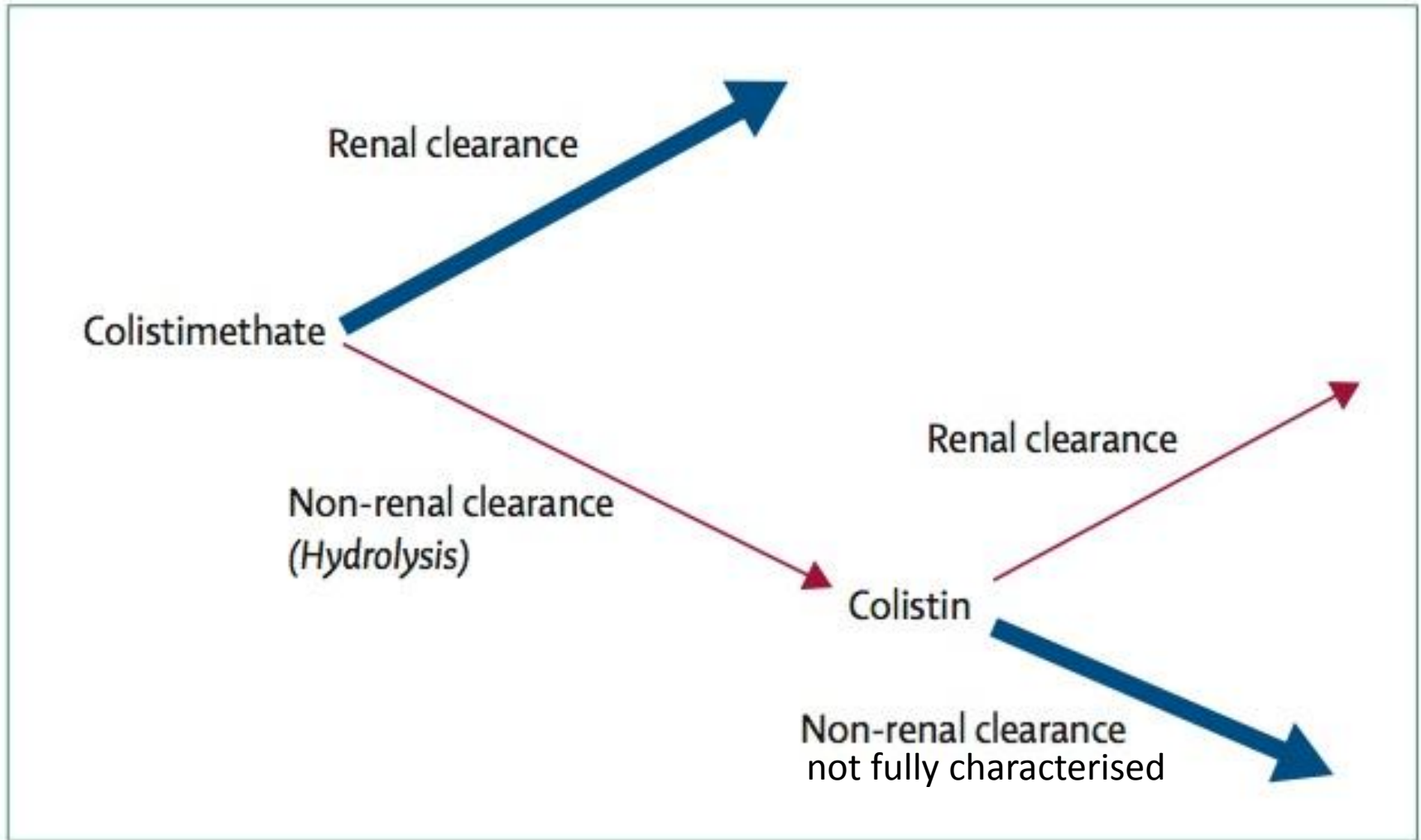
Colistin



Colistin

Colistin(methansulfonat)

Colistin und Colistin-Methan-Sulfonate



Colistin Dosis 2017

- Loading dose of CBA (mg)
 - colistin $C_{ss,avg}$ target $\times 2.0 \times$ body wt (kg)
 - z.B. $2 \times 2 \times 75 = 300$ CBA = 10 Mio units day 1
- Maintenance dose of CBA (mg)
 - colistin $C_{ss,avg}$ target $\times 10^{(0.0048 \times \text{CrCl} + 1.825)}$
 - z.B. $2 \times 10^{(0.0048 \times 90 + 1.825)} = 2 \times 10^{2.257} = 2 \times 180 = 360$ CBA = 12 Mio units from day 2
 - Daily dose divided in 2 doses

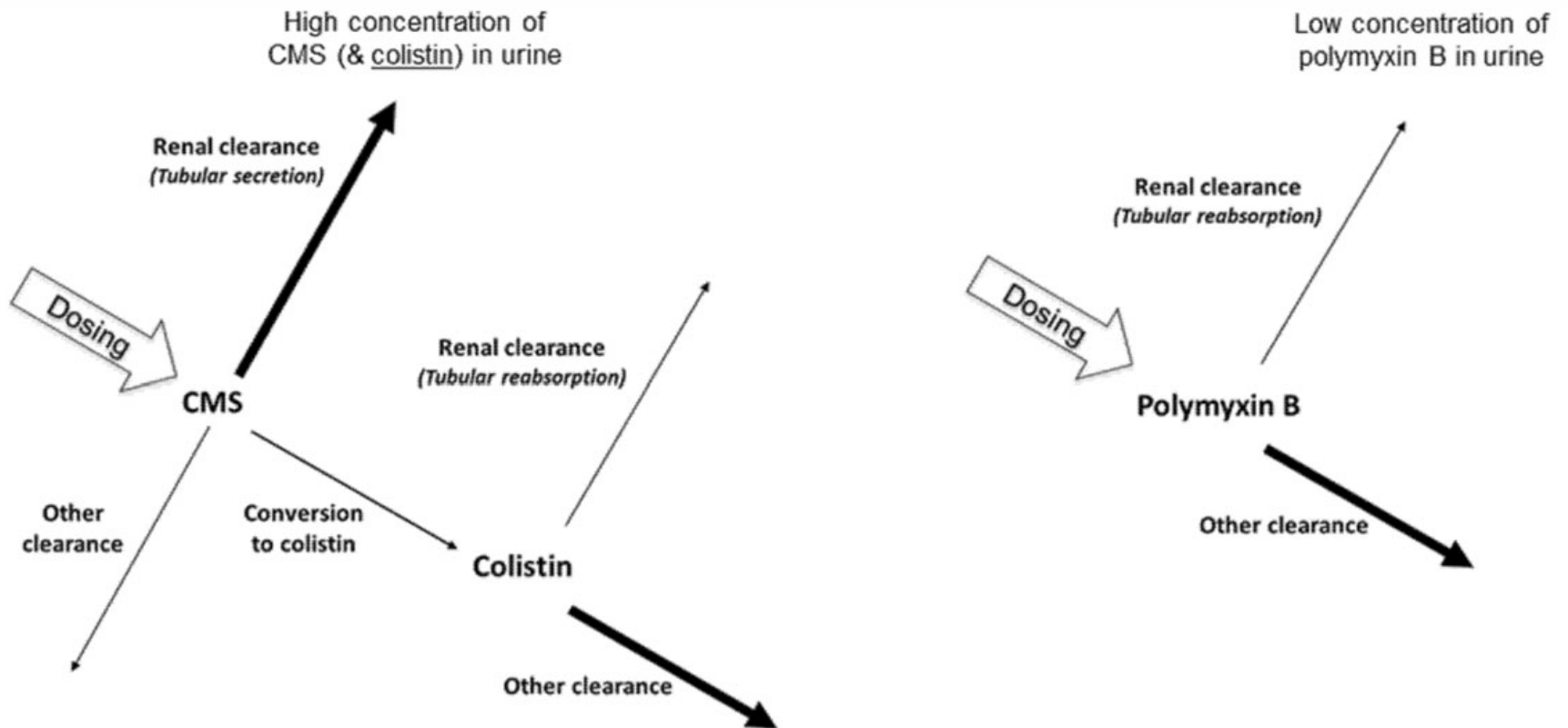
Colistin Dosis 2017 UKIM Graz

Dosierung von Intravenösem Colistin

Eingabewerte		Idealgewicht	
Körpergröße (cm)	180	Mann	75,2 kg
Creatinin-Clearance (mL/min)	44	Frau	70,7 kg
Idealgewicht einsetzen je Geschlecht des Patienten (siehe grünes Feld rechts)	75 kg (Maximum: 75)		
Keine Dialyse			
Colistin-Loading-Dose	10 Mio IE (Maximum: 10)	entspricht	300 mg
Colistin-Erhaltungsdosis (erste Erhaltungsdosis ca. 12 h nach Loading-Dose)	7 Mio IE/Tag aufgeteilt auf 2 Einzeldosen alle 12 Stunden	entspricht	217,39 mg
Diskontinuierliche Dialyse			
Colistin-Loading-Dose (Mio IE)	10 Mio IE (Maximum: 10)	entspricht	300 mg
Colistin-Erhaltungsdosis (Mio IE/Tag), an Nicht-Dialysetagen	4 Mio IE/Tag aufgeteilt auf 2 Einzeldosen alle 12 Stunden	entspricht	130 mg
Colistin-Erhaltungsdosis (Mio IE/Tag), an Dialysetagen	6 Mio IE/Tag, Morgendosis 2 Mio IE, Abenddosis (post-HD) 4 Mio IE	entspricht	175,5 mg
Kontinuierliche Dialyse			
Colistin-Loading-Dose (Mio IE)	10 Mio IE (Maximum: 10)	entspricht	300 mg
Colistin-Erhaltungsdosis (erste Erhaltungsdosis ca. 12 h nach Loading-Dose)	15 Mio IE/Tag aufgeteilt auf 2 Einzeldosen alle 12 Stunden	entspricht	440 mg

Formel aus: Nation et al, Clin Infect Dis 2017;64(5):565-71
 Bei Colistin-MHK > 2 µg/mL: keine Monotherapie mit Colistin
 Erstellung: Valentin Tröster, Krause

Colistin versus Polymyxin B



Polymyxin B

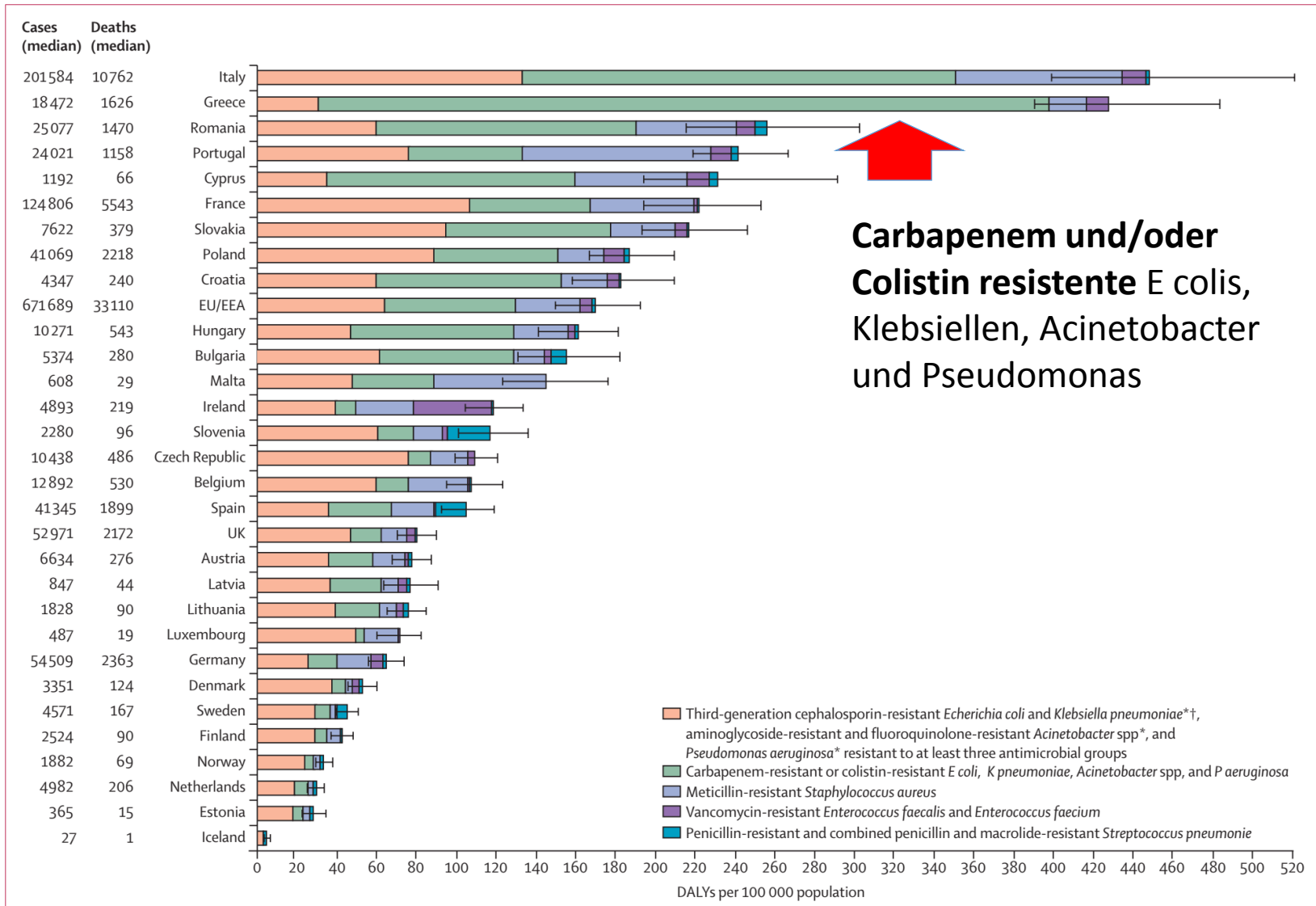
- Spektrum wie Colistin
- Dosis-Spiegelbeziehung
- 50 mg of polymyxin B → 500,000 IU
- Dosis
 - 2.5 mg/kg per day loading dose
 - 12h später 1,5mg/kg KG, weiter alle 12h

Polymyxin B versus Colistin

- Polymyxin B bevorzugt, wenn verfügbar (Sanford guide 2016)
- Weniger Nephrotoxizität 42% versus 60% (CID 2013;57:1300)
- Einfachere Dosierung
- Rasche Erreichung wirksamer Spiegel
- Geringere inter-Patienten Variabilität der Serumspiegel
- Keine Reduktion bei Niereninsuffizienz (CID 2014 2014;59:88)
- Bei Harnwegsinfektionen jedoch Colistin

Antimikrobielle Resistenz

Krankheitslast: Fälle und Tote



2017 Colistin Resistenz

- Humane Isolate 2017 Ö
 - 7% aller Carbapenem resistenten Enterobakterien (200 Isolate)
 - 1 MCR Resistenzmechanismus
 - 2016 erstmals in Ö ^{Lit 2}
- Tier-Isolate 2017 Ö
 - keine Colistin Resistenz
 - davor ab 2015 in Mastschwein, seither in Huhn, Schwein, Pute
- vgl. in Deutschland 2016
 - E. coli in Putenfleisch 9% Colistin Resistenz
 - in Hühnerfleisch 6,0 %
 - in Schweinefleisch 1%
 - meist mcr 1

Aures 2017

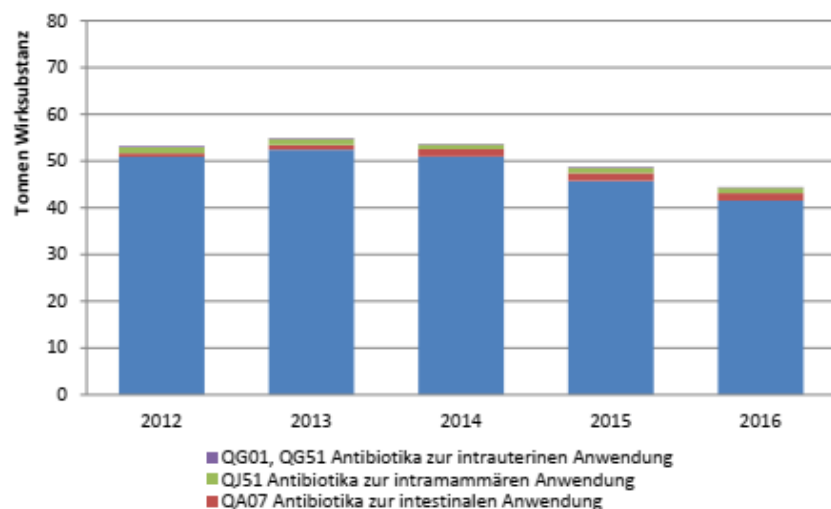
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zum-antibiotikum-colistin-und-zur-uebertragbaren-colistin-resistenz-von-bakterien.pdf>

Hartl. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61(4). pii: e02623-16
<https://www.ages.at/themen/ages-schwerpunkte/antibiotika-resistenzen/antibiotikaresistente-keime/tab/3/>

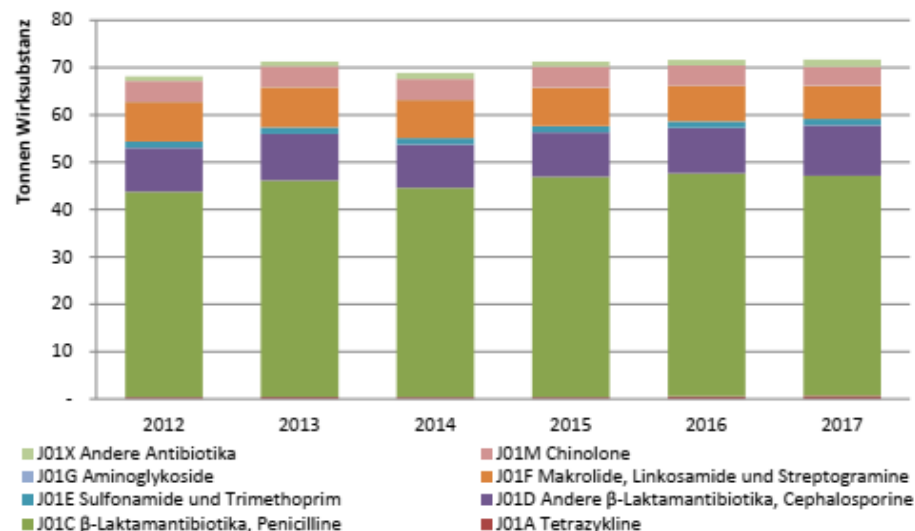
Vergleich Verbrauch Humanmedizin/Veterinärbereich

- ☛ Gesamtverbrauch Veterinärbereich 2016: 44,41 Tonnen Wirksubstanz (-8,96% zum Vorjahr)
- ☛ Gesamtverbrauch Humanmedizin 2016: 71,60 Tonnen Wirksubstanz (+0,13% zum Vorjahr)

Veterinärbereich (ATCVet Level 2)



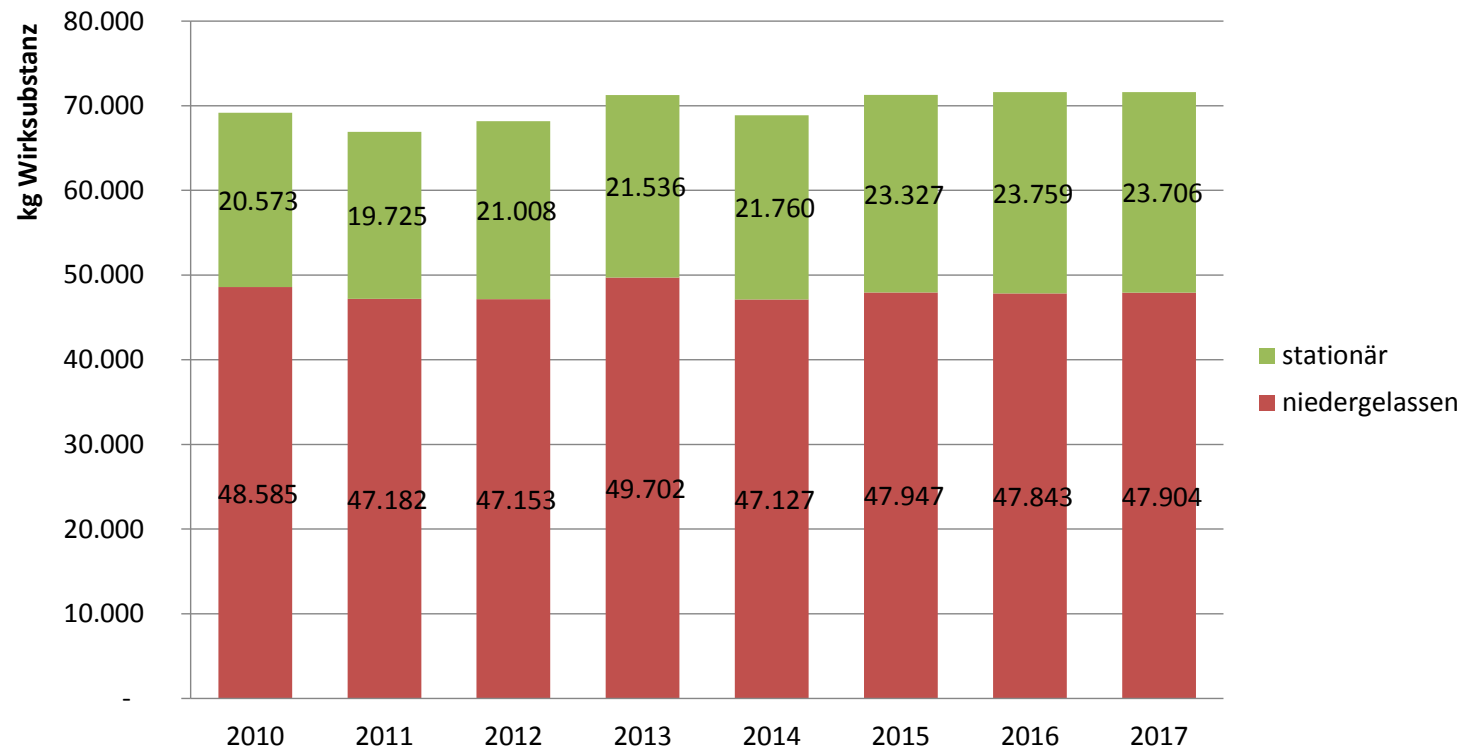
Humanmedizin (ATC3 Code)



Antibiotikaverbrauchsdaten

Sneak Peek: Gesamtverbrauch 2010-2017

👉 Gesamtverbrauch 2017: 71.610 kg Wirksubstanz



2017 Colistin Resistenz

- in Ö

- 1,6 **Tonnen** Colistin in der Veterinärmedizin
- 8,5**kg** in der Humanmedizin

- in D

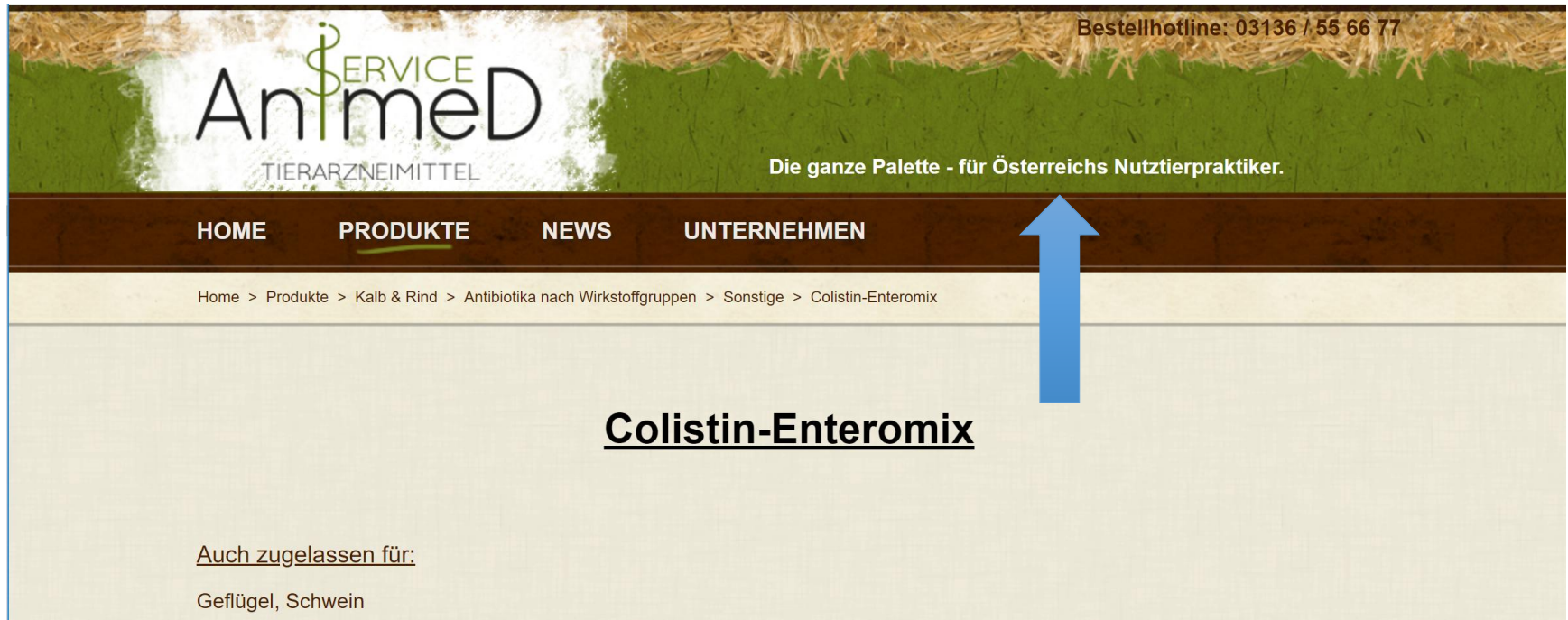
- 60 Tonnen Colistin

ABs in Veterinärmedizin 2017

Wirkstoffgruppe	2013 (t)	2014 (t)	2015 (t)	2016 (t)	2017 (t)	Differenz 2017 zu 2016 (t)
Tetrazykline	30,73	29,71	26,48	24,46	24,92	0,46
Penicilline mit erweitertem Spektrum	6,49	6,29	6,12	5,86	6,04	0,18
Sulfonamide	5,60	6,08	4,28	3,53	3,37	-0,16
Makrolide	4,63	4,57	3,90	2,99	3,05	0,06
Beta-Laktamase-sensitive Penicilline	1,60	1,28	1,53	1,70	1,65	-0,05
Polymyxine	0,90	1,53	1,55	1,54	1,61	0,07
Aminoglykoside	1,27	1,20	1,31	1,18	1,22	0,04
Trimethoprim und Derivative	0,75	0,85	0,77	0,71	0,67	-0,04
Beta-Laktamase-resistente Penicilline	0,52	0,46	0,54	0,50	0,47	-0,03
Fluorchinolone	0,57	0,46	0,51	0,49	0,47	-0,02
Amphenikole	0,31	0,30	0,36	0,37	0,41	0,04
Pleuromutiline	0,41	0,42	0,42	0,28	0,26	-0,02
3.- + 4.-Generations-Cephalosporine	0,33	0,17	0,20	0,21	0,22	0,01
andere Antibiotika	0,46	0,17	0,43	0,32	0,16	-0,16
Lincosamide	0,38	0,13	0,35	0,24	0,06	-0,18
1.- + 2.-Generations-Cephalosporine	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0

Colistin Tiermedizin in Ö

Durchfall bei Kalb, Rind, Geflügel, Schwein



Wartezeit

Kalb: 2 Tage

Schwein: 2 Tage

Geflügel: 2 Tage

Eier: 0 Tage

Colistin Tierzucht/Tiermedizin



≈1 USD pro KG (Futterzusatz)

Behandlung von Hühner
und Schweine Durchfall u.a

In Ö 0,9 Tonnen pro Jahr 2013
in Ö 1,6 Tonnen pro Jahr 2017

http://yataichina.en.alibaba.com/products/showimg/426358776-212095678/Colistin_sulphate_98_pure.html

Colistin Tiermedizin

- 2015 mcr-1 Colistin Resistenz
 - mittlerweile neue mcr-Resistenzgene detektiert
- 2016 in China als Futterzusatz (Wachstumsverstärker) verboten
- als Veterinär-Therapeutikum noch in Verwendung
 - China, Italien, Spanien, Portugal...
- EMA empfiehlt 65% Colistin-Reduktion

wie geht's weiter?

- neue ABs
 - Ceftolozan Tazobactam
 - Ceftazidim/Avibactam
- alte, wieder aktuelle ABs
 - Colistin
 - Polymyxin B
- **kommen bald**
 - **Imipenem/Relebactam**
 - **Meropenem/Vaborbactam**

Neue Betalaktamase Inhibitoren

Table 3 Activities of β -lactamase inhibitors against various β -lactamase enzymes

	β -lactamase inhibitor					
	Relebactam	Vaborbactam	Avibactam	Clavulanic acid	Sulbactam	Tazobactam
Class A						
TEM	+	+	+	+	+	+
SHV	+	+	+	+	+	+
CTX-M	+	+	+	+	+	+
 KPC	+	+	+	–	–	–
Class B						
 MBL	–	–	–	–	–	–
Class C						
AmpC	+	+	+	–	$\pm^a$	–
Class D						
OXA	$\pm$	$–^b$	$\pm$	–	–	–
Reference	[5]	[5]	[5, 24]	[25, 26]	[27]	[27]

– no inhibitory activity, + inhibitory activity, *MBL* metallo- β -lactamase

^aEnterobacteriaceae resist inhibition by sulbactam, although *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., and *Proteus* spp. normally do not harbor chromosomal *bla*_{AmpC} genes

^bLimited data available

- Relebactam oder Vaborbactam
 - wirksam bei Serin Carbapenemasen (zB KPC), nicht jedoch bei Metallo-betalaktamsen
 - mäßig wirksam bei Oxa 48 und 11

Imipenem/Relebactam

- cUTI, cIAI, MRGN, HAP/VAP laufend
- cUTI
 - Imipenem/Relebactam 4x500/250mg oder 4x500/125mg versus Imipenem 4x500mg
 - Mikrobiologische Heilung
 - 95, 99, 99%
- cIAI
 - Imipenem/Relebactam 4x500/250mg oder 4x500/125mg versus Imipenem 4x500mg
 - Klinisches Ansprechen=Verschwinden der Zeichen und Symptome
 - 96, 99, 95%

Imipenem/Relebactam

- Imipenem resistente GN (Restore IMI 1)
 - Imipenem/Relebactam versus Imipenem plus Colistin
 - Imi/Relebactam besser 70 versus 40%
- HAP und VAP
 - Imipenem/Relebactam versus PipTaz

Meropenem/Vaborbactam

- cUTI, MRGN, HAP/VAP
- cUTI (Tango 1)
 - Meropenem/Vaborbactam 3x2/2g versus 3x4,5g iv
 - Mikrobiologische Heilung 98 u 94%
- Bakteriämie, cUTI, cIAI, HAP, VAP durch Penem resistente Enterobakterien (Tango 2)
 - Meropenem/Vaborbactam 3x2/2g versus Kombi (oder Mono) aus Carbapenem, Aminoglycosid, Polymyxin B, Colistin, Tigecycline oder Ceftazidime-Avibactam
 - Klinisches Ansprechen
 - 64.3 u 40.0%
- HAP, VAP (Tango 3)
 - Meropenem/Vaborbactam vs PipTaz

BL BLI Kombinationen

		Zusatznutzen ¹					Inhibition				
		gram-positive MRE		gram-negative MRE			β-Laktamase-Gruppe nach Ambler				
		MRSA	VRE	Acinetobacter baumannii	Pseudomonas aeruginosa	Enterobacteriaceae	A	B	C	D	
							ESBL	Carbapenemase	Metallo-β-Laktamase	AmpC-Cephalosporinase	OXA-Carbapenemase
β-Laktam/ BLI-Kombinationen	Entwicklungsphase	r	r	r	ja	ja	ja	-	-	-	-
Ceftolozan/Tazobactam	Zulassung (FDA, EMA)	r	r	r	ja	ja	ja	ja	-	ja	ja
Ceftazidim/Avibactam	Zulassung (FDA, EMA)	r	r	r	- ²	ja	ja	ja	ja ²	ja	ja
Aztreonam/Avibactam	Phase II	r	r	-	-	ja	ja	ja	-	-	-
Imipenem/Relebactam	Phase III	r	r	-	-	ja	ja	ja	-	-	-
Meropenem/Vaborbactam	Zulassung (FDA)	r	r	-	-	ja	ja	ja	-	-	-
							Stabilität				
Cefiderocol	Phase II	r	r	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Aminoglykoside											
Plazomicin	Phase III	ja	?	ja	ja	ja					
Tetrazykline											
Eravacyclin	Phase III	s	s	-	-	ja					

Zusammenfassung

- AM Resistenz
 - globale Gefahr
 - internationale Maßnahmen notwendig
 - EU
 - WHO
- Niedergelassener Bereich
 - 2/3 der AB Verordnungen
- Tiermedizin
 - Verwendung von Reserve ABs
- neue ABs
 - Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam
 - Imipenem/Relebactam, Meropenem/Vaborbactam