

# Multiresistente gramnegative Erreger



Frieder Pfäfflin

Med. Klinik m.S. Infektiologie & Pneumologie  
Charité Universitätsmedizin Berlin

**KEINE INTERESSENKONFLIKTE**

# Inhalt

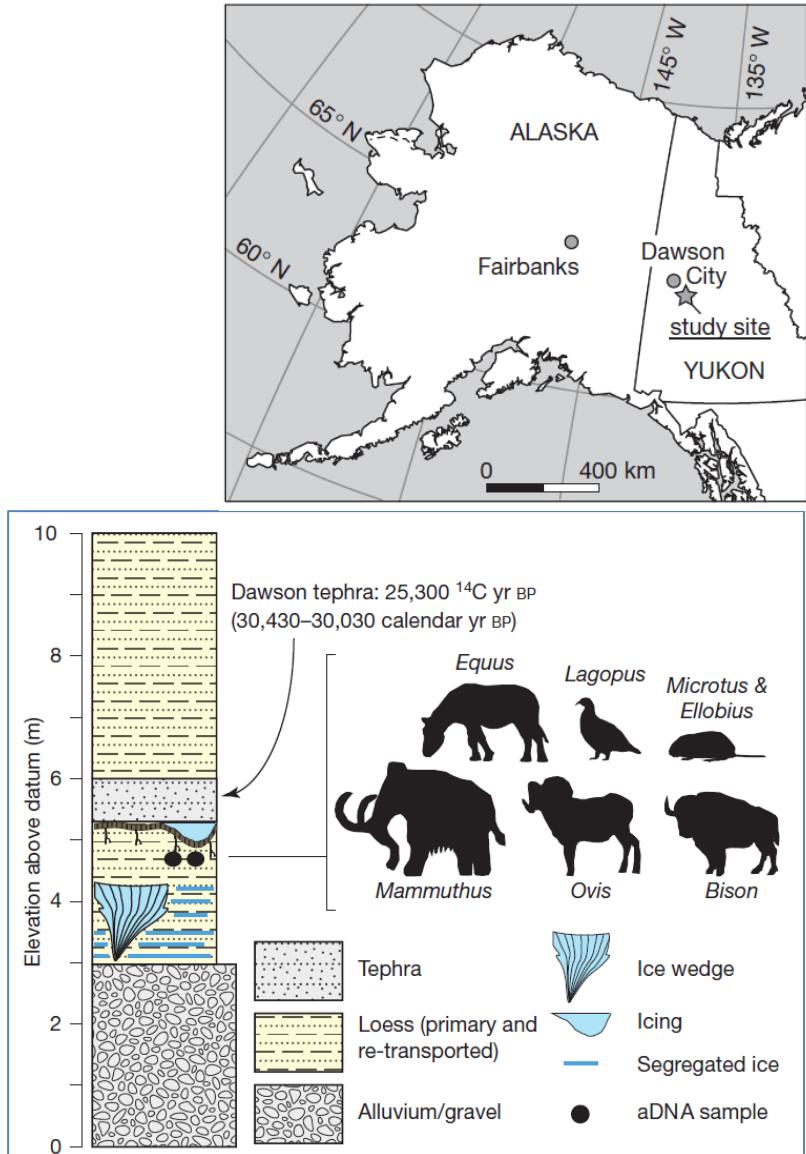
- Einleitung
- Multiresistente Gram-negative Erreger
  - ESBL-produzierende Enterobacterales
  - Carbapenem-resistente Enterobacterales
  - Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

# Pan-Resistant New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* — Washoe County, Nevada, 2016

- Ca. 70 jährige Patientin nach langem Indien-Besuch
- Aufnahme mit Sepsis (Fokus infiziertes Serom an der Hüfte)
- Tod durch septischen Schock
- Innerhalb von 2 Jahren vor Aufnahme multiple Hospitalisierungen in Indien bei Femurfraktur und folgender Osteomyelitis
- Nachweis von *K. pneumoniae* aus Wundabstrich, Carbapenem-Resistenz
  - Nachweis von NDM
- Testung von 26 Antibiotika:
  - Fosfomycin 16 mg/l
  - Tigecycline intermediär

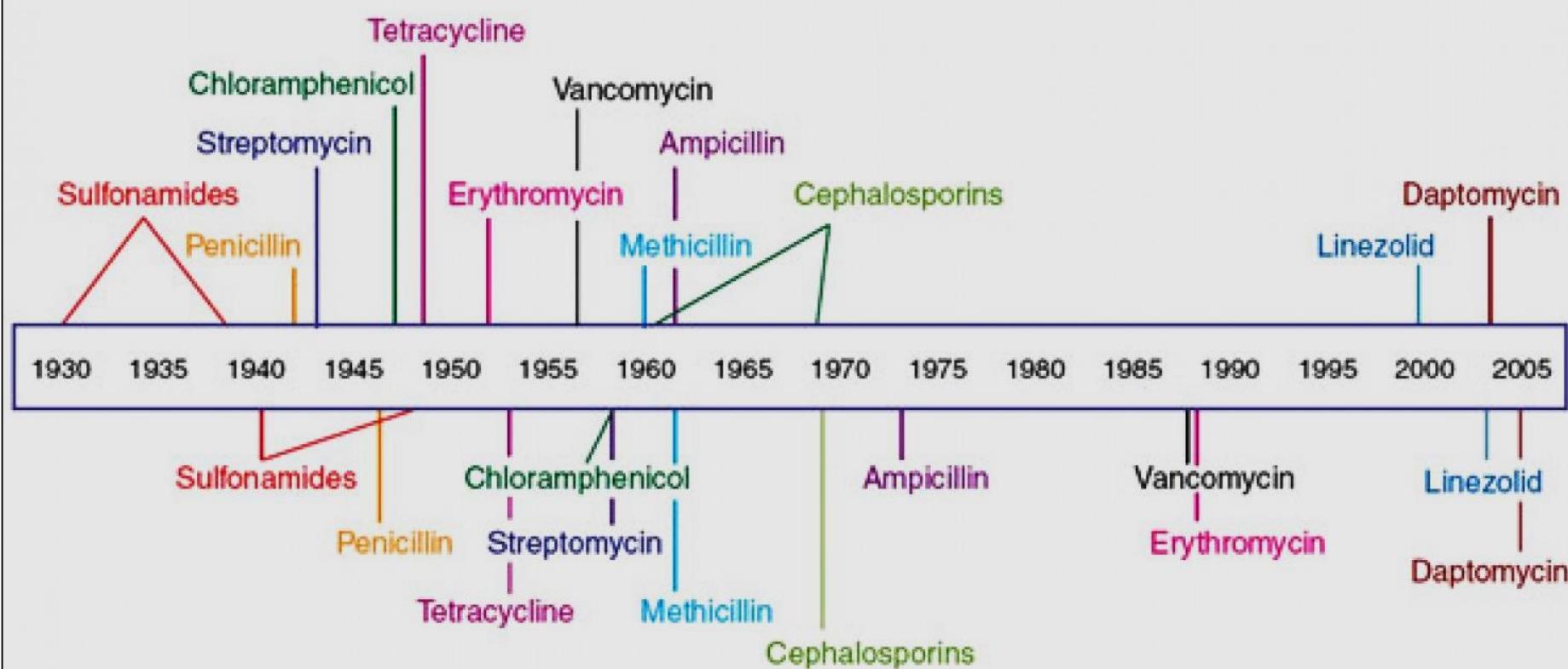
# Antibiotic resistance is ancient

- Untersuchung von DNA aus 30.000 Jahre altem Permafrost
- Nachweis von Resistenzgenen gegen
  - Betalaktame
  - Tetrazykline
  - Glykopeptide



D'Costa VM et al., *Nature* 2011

## Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

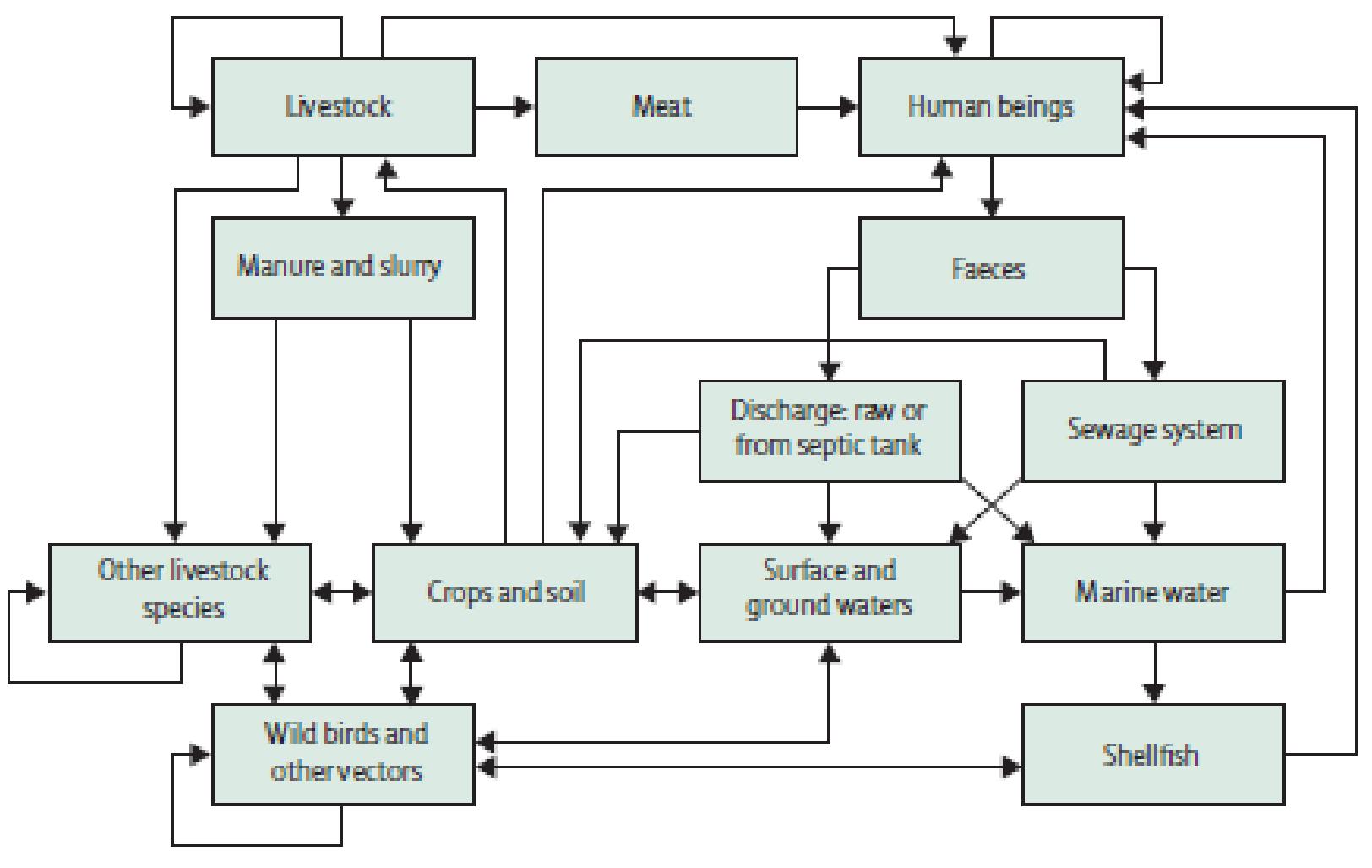


Figure 2: Environmental reservoirs of resistance genes

The associations between potential sources of antibiotic-resistant bacteria.

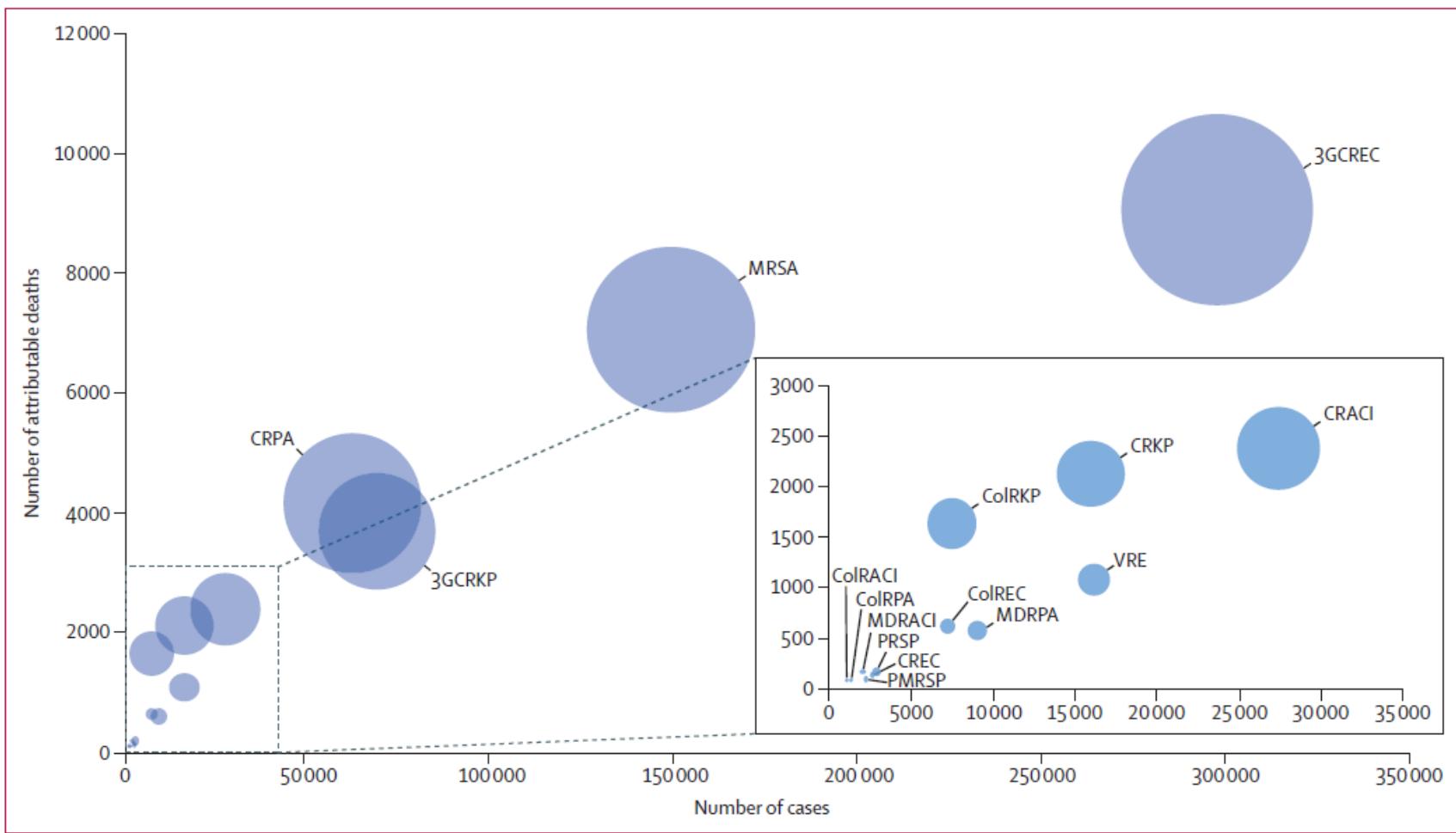


Figure 1: Infections with antibiotic-resistant bacteria, EU and European Economic Area, 2015

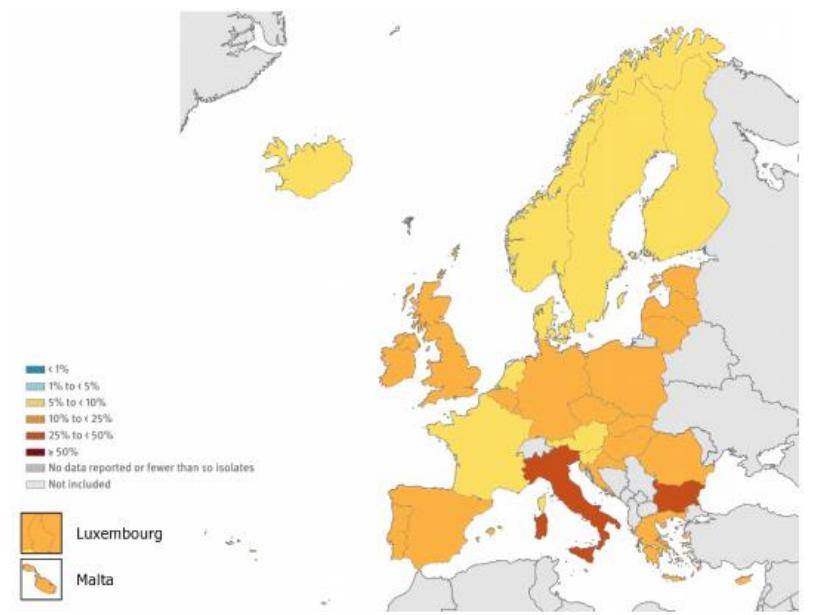
# **GRAM-NEGATIVE BAKTERIEN**

# ESBL

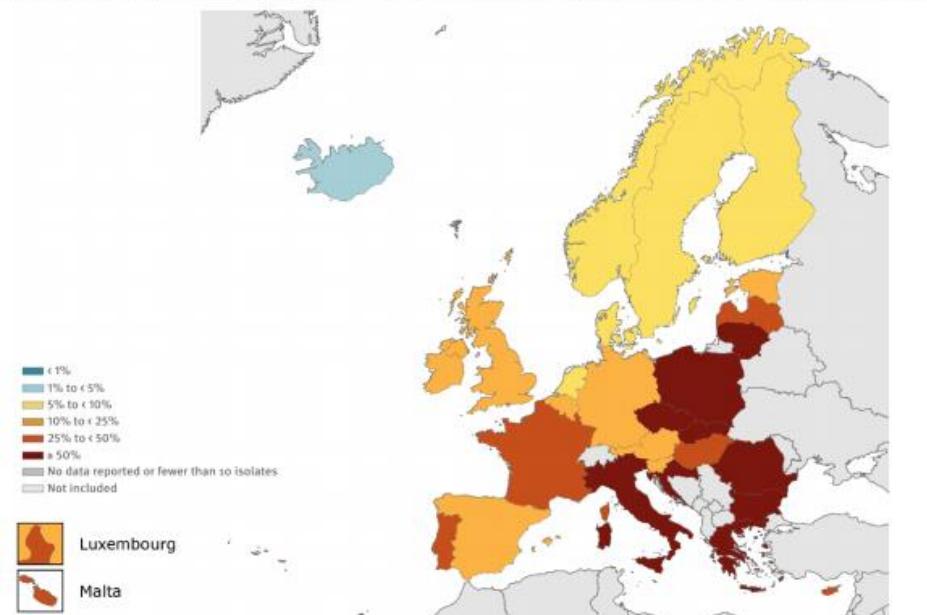
- Enzyme, die über eine Öffnung des Betalaktamrings Antibiotika inaktivieren
- Gene meist auf Plasmiden lokalisiert
- Vorkommen nur bei Gram-negativen Bakterien, in erster Linie *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli* und *P. mirabilis*
- Resistenz gegen Penicilline, Cephalosporine und Aztreonam

# ESBL

**Figure 2.** *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime or/and ceftriaxone or/and ceftazidime), by country, EU/EEA, 2019



**Figure 4.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime or/and ceftriaxone or/and ceftazidime), by country, EU/EEA, 2019



Charité 2020 (6220 klinische Isolate)

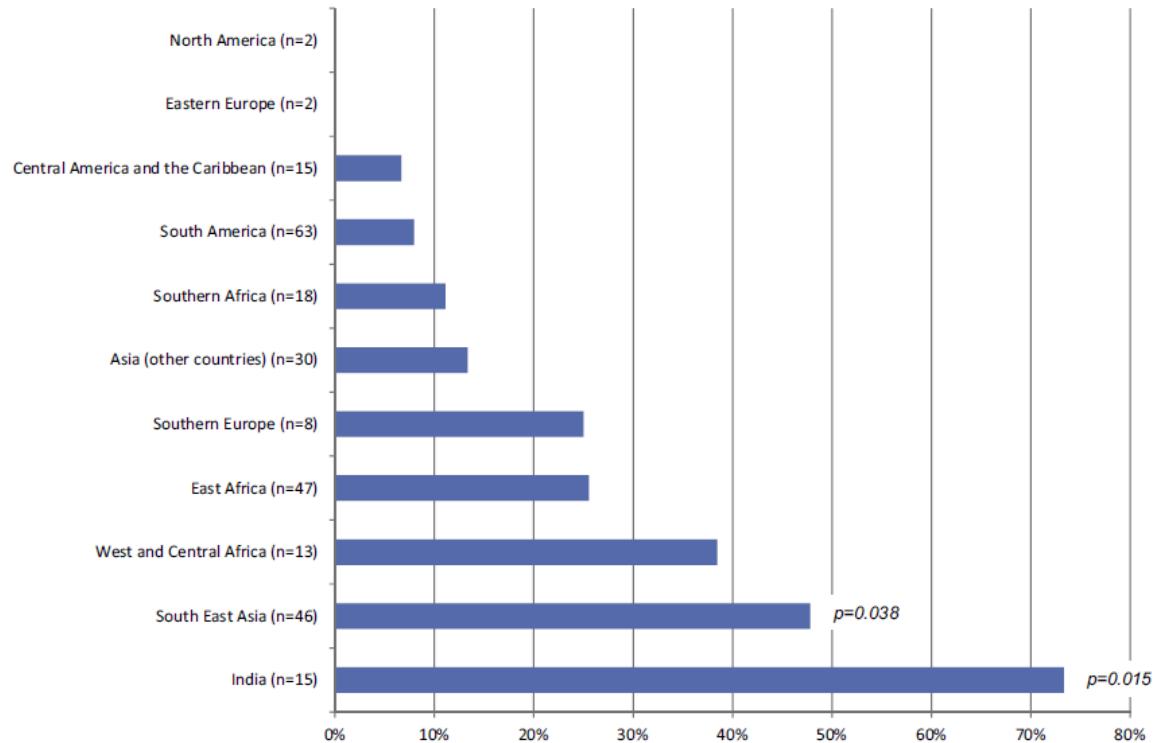
- Alle klinischen Isolate 14%
- Blutkultur 14%

Charité 2020 (2441 klinische Isolate)

- Alle klinischen Isolate 16%
- Blutkultur 12%

# ESBL-Kolonisation bei dt. Reisenden

- Untersuchung von 205 Probanden vor Reiseantritt: ESBL-Nachweis bei 6,8%
- Untersuchung der primär negativen 191 Probanden nach der Reise: bei 30,4% Nachweis von ESBL *E. coli*



The rate of intestinal colonization with ESBL-PE strains was statistically significant for travelers visiting India ( $p=0.015$ ) and South East Asia ( $p=0.038$ ). Note that 50 participants (26.2%) visited more than one country and 5 travelers (2.6%) visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this diagram exceeds the actual number of 191 study participants.

# ESBL Phänotyp

Material: Blutkultur aerob+anaerob  
Untersuchungsauftrag:  
Erreger und Resistenz:  
Mikroskopischer Befund:  
Gramfärbung Blutkulturfl. aerob gramnegative Stäbchen  
Gramfärbung Blutkulturfl anaerob gramnegative Stäbchen  
Ergebnis:  
Keim 1 Blutkulturfl. aerob und anaerob Escherichia coli ESBL  
Vorschlag mögliche ICD-10-Codierung:  
Bakteriämie durch E. coli: A49.8 B96.2!  
Sepsis durch E. coli...  
- ohne Organkomplikationen: A41.51 R65.0!  
- mit Organkomplikationen: A41.51 R65.1!  
(Kodierung der Komplikationen nicht vergessen!)  
ggf. zusätzlich zu kodieren:  
- bei Neutropenie: D70.-  
- Infektion durch Katheter: T82.7  
- Infektion infolge eines Eingriffs: T81.4  
- Infektion (z.B. Bakteriämie) nach Infusion/Inj./Transf.: T80.2  
- Septischer Schock: R57.2  
Bebrütungszeit aerob 6.74 Std.  
Bebrütungszeit anaerob 6.74 Std.  
ANTIBIOGRAMM:  
ESBL-TEST +  
Ertapenem S <=0.5  
Cefotaxim R >=64.0  
Cefpodoxim R >=8.0  
Cefuroxim Axetil R >=64.0  
Levofloxacin S  
Ampicillin R >=32.0  
Piperacillin R >=128  
Ampicillin/Sulbactam R >=32.0  
Piperacillin/Tazobactam R <=4.0  
Imipenem S <=0.25  
Meropenem S <=0.25  
Cefuroxim R >=64.0  
Ceftriaxon R  
Ceftazidim R 16.0  
Gentamicin S <=1.0  
Cotrimoxazol S <=20.0  
Ciprofloxacin S <=0.25  
Moxifloxacin R 0.5  
Tigecyclin S <=0.5

# MERINO-Trial

- Design: multizentrische RCT
- Einschlusskriterien:
  - Nachweis von *E. coli* oder *Klebsiella spp.* aus Blutkultur mit Resistenz gegen Ceftriaxon
  - Sensibilität gegenüber Piperacillin-Tazobactam und Meropenem
- Patienten:
  - 391 Patienten
  - Meropenem 1 g q8h vs. Piperacillin-Tazobactam 4,5 g q6h
- Primärer Endpunkt: Mortalität an d30

	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) <sup>a</sup>	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (-∞ to 14.5)	.90
Pitt score				
≥4	5/18 (27.8)	0/9	27.8 (-∞ to 51.3)	.99
<4	18/169 (10.7)	7/182 (3.9)	6.8 (-∞ to 12.8)	
Infecting species				
<i>E coli</i>	17/161 (10.6)	7/166 (4.2)	6.3 (-∞ to 12.6)	.99
<i>K pneumoniae</i>	6/26 (23.1)	0/25	23.1 (-∞ to 42.3)	
Infection				
HAI	18/107 (16.8)	4/107 (3.7)	13.1 (-∞ to 21.8)	.26
Non-HAI	5/80 (6.3)	3/84 (3.6)	2.7 (-∞ to 10.7)	

# Andere Infektionen durch ESBL

- Unkomplizierte Zystitis: Nitrofurantoin, Cotrimoxazol, Fosfomycin (*E. coli*), Aminoglykosid (ED)
- Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektion: Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Carbapenem (Aminoglykosid, Temocillin)
  - Oralisation im Verlauf wenn möglich

# **EXKURS $\beta$ -LAKTAMASEN**

# β-Lactamases

Characteristic active site

Serine

Metallo ( $Zn^{2+}$ )

Molecular Class

A

C

D

B

Functional group

2

1

2d

3

Major functional subgroups

2a

2b

2be

2br

2c

2f

1

1e

2d

2de

2df

3a

3b

Known substrates

P

P

P,Cp  
E,M

P

P

P,Cp,  
Cb,E,M

Cp

Cp,E

P

P,E

M

P,Cb

P,Cp,  
E,Cb

Cb

Inhibitor profile

AV

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

-

-

-

-

EDTA

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

+

+

Representative enzymes or enzyme family

PC1

**TEM-1**  
**SHV-1**

**CTX-M**  
**ESBLs**

IRT  
(TEM,SHV)

CARB-1  
**KPC**  
**SME**

AmpC  
**CMY**

GC1

QXA-1

QXA-11

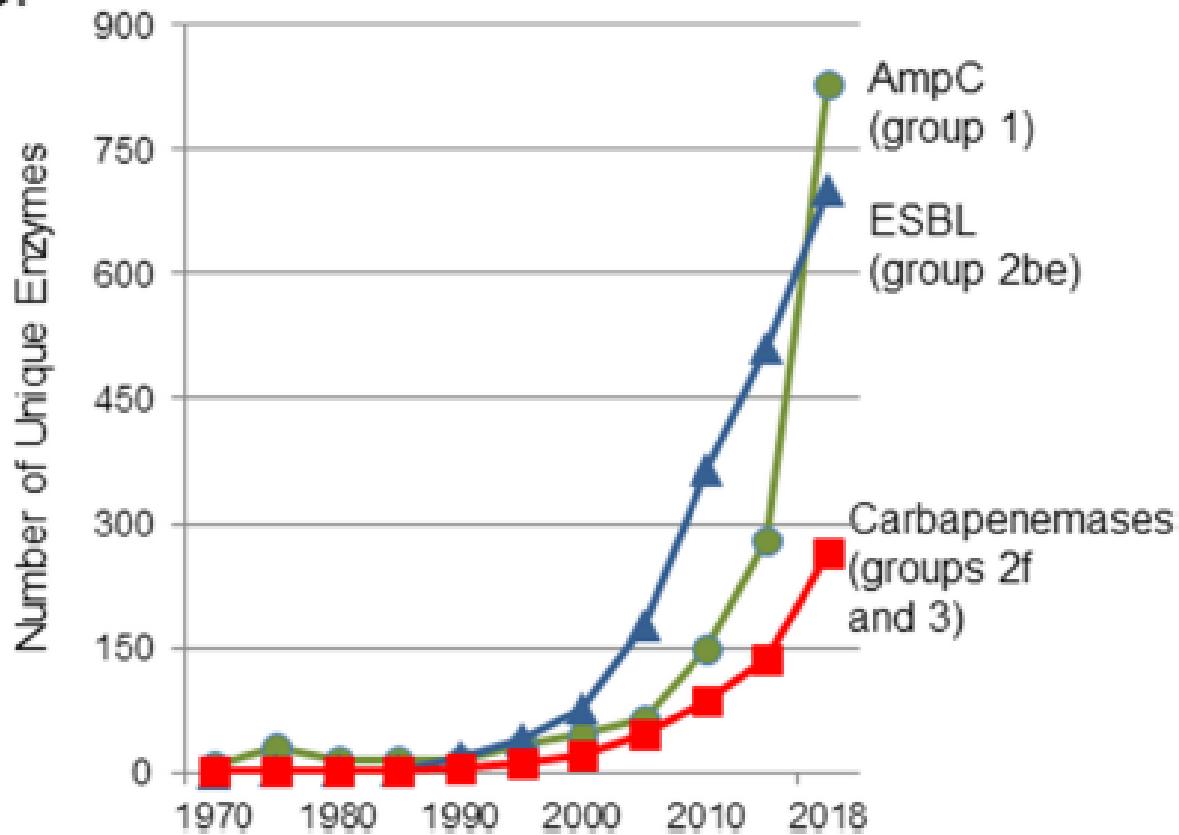
QXA-23  
**QXA-48**

**IMP,VIM**  
**NDM**

CphA

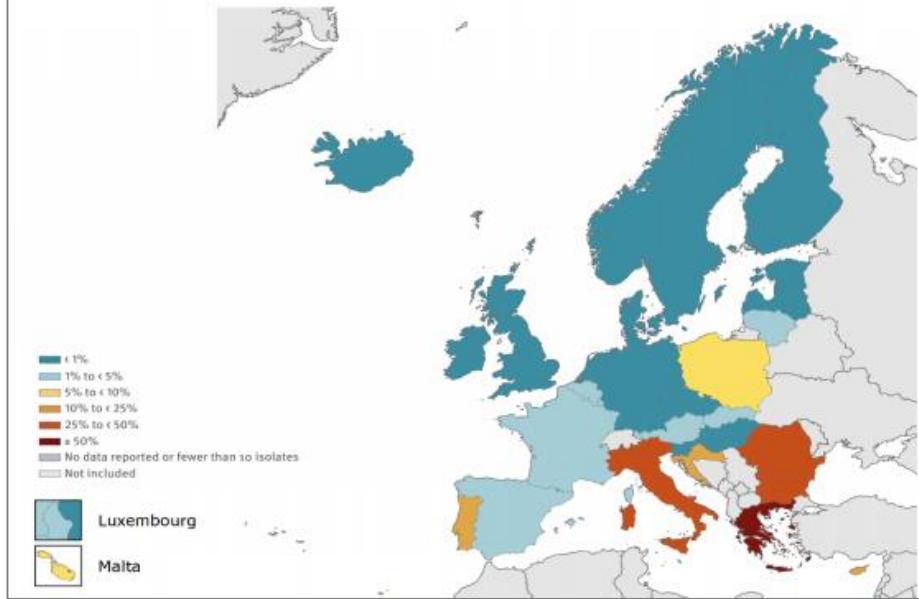
# Zunahme von $\beta$ -Laktamasen

B.

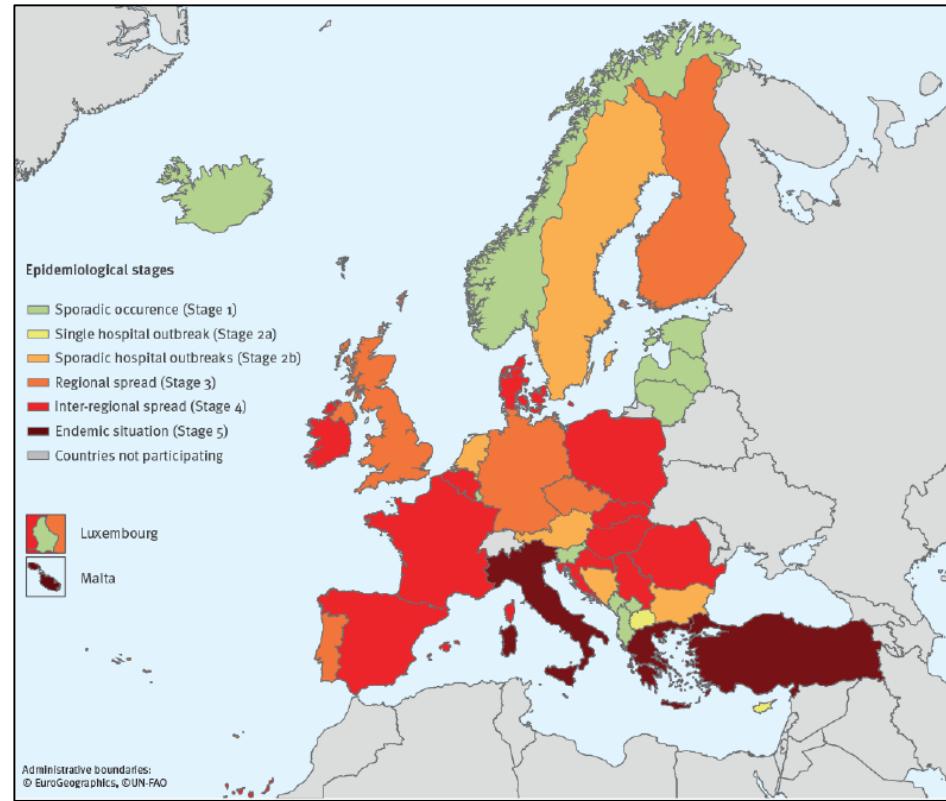


# Carbapenem-resistente *K. pneumoniae*

**Figure 5.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019



Charité 2020 1,4% (33 Isolate)



ECDC 2019

- Ausbruch in Mecklenburg-Vorpommern
- 17 Fälle, 6 Infektionen (Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektion), 11 Kolonisationen
- 3 Fälle auf Intensivstation in Uni-Klinikum, folgende Fälle im gleichen Krankenhaus mit epidemiol. Verbindung, 1 Fall in anderem KH mit epidemiol. Verbindung zu Fall in Uni-Klinikum
- Übertragung durch Kontakt Patient – Patient, in 1 Fall möglicherweise durch Endoskopie

Piperacillin-Tazobactam

Fosfomycin

Colistin

Cefotaxim  
Ceftazidim  
Ceftazidim-Avibactam  
Ceftolozan-Tazobactam  
Cefepim

Gentamicin  
Tobramycin  
Amikacin

Ertapenem  
Meropenem  
Imipenem  
Doripenem

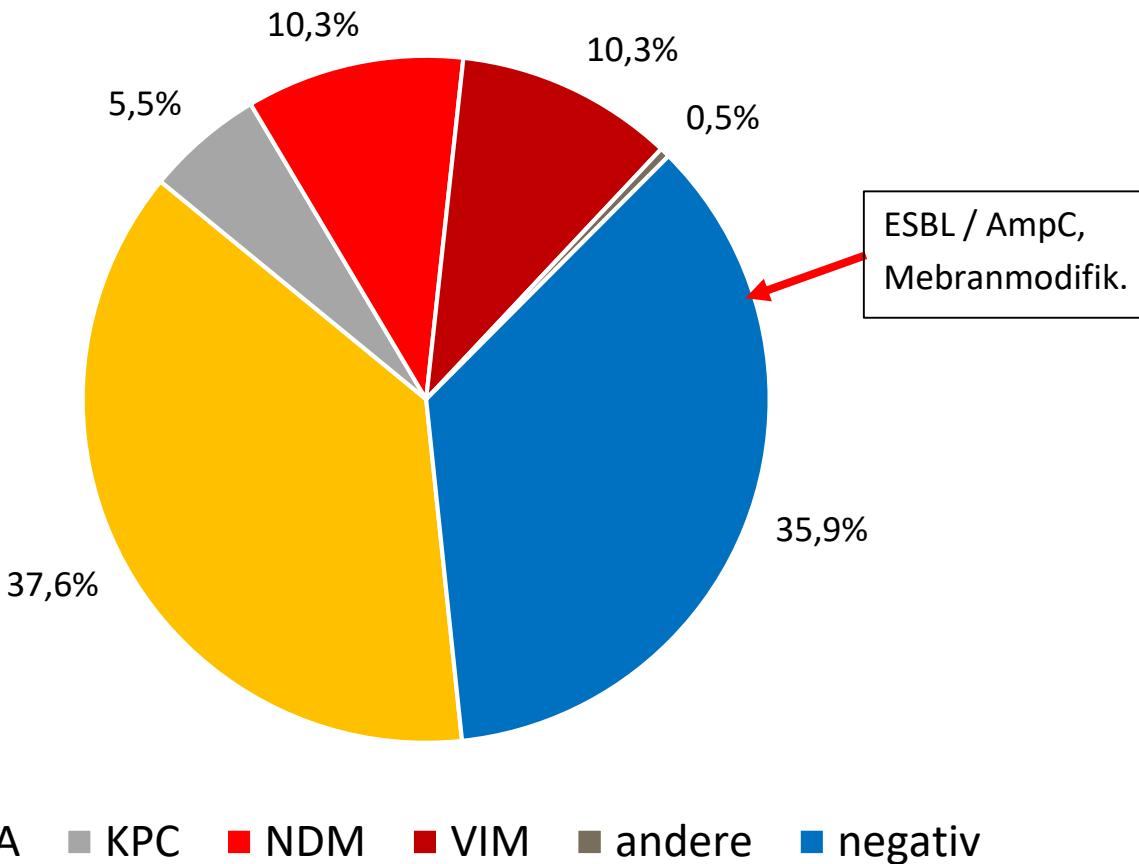
Aztreonam  
Ciprofloxacin  
Cotrimoxazol

Chloramphenicol  
Tigecycline  
Cefiderocol

OXA 48  
NDM-1  
Colistin-Resistenz  
ST307

# NRZ Bochum 01/2017 – 08/2018, Labor Berlin

*Enterobacteriales und Acinetobacter spp. (n=633)*



# Fall

## Vorgeschichte

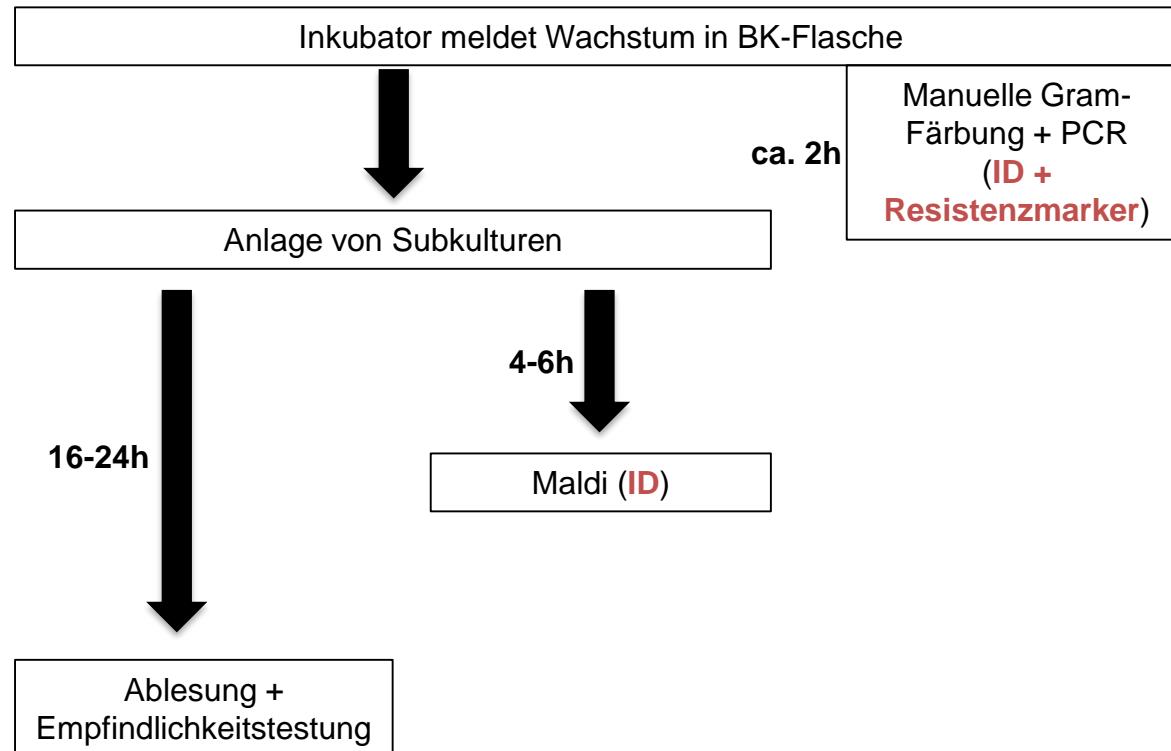
- 56 jähriger Pat.
- Vor 6 Monaten massive rektale Blutung bei intestinalem Lymphom, Kolektomie, sekundäre Peritonitis (Pip-Taz, Meropenem), ZVK-BSI durch *S. epidermidis* (Vancomycin), Nephrostoma rechts bei Ureterinfiltration
- 5 Zyklen Chemotherapie, zuletzt 7d vor KH-Aufnahme
- Rezidivierende UTIs (Ciprofloxacin, Amoxi-Clav)
- Keine Allergien

## Aktuelle Aufnahme

- Fieber
- Purulenter Urin im Nephrostoma
- T 38.3 °C, RR 76/44, HF 98, AF 14
- Leuko 1.2 (Neutro 0.9), Laktat 2.8, Krea 1.3; Urin Nitrit +, Leukos +++
- Rektalabstrich positiv für 4 MRGN *K. pneumoniae* (KPC)

**DIAGNOSTIK?**

# Workflow - Blutkulturdiagnostik Labor Berlin



Gram Positive Panel	Gram Negative Panel	Fungal Pathogen Panel
<i>Bacillus cereus</i> group	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Bacillus subtilis</i> group	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Candida auris</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>Cronobacter sakazakii</i>	<i>Candida famata</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Enterobacter cloacae complex</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterobacter (non-cloacae complex)</i>	<i>Candida guilliermondii</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida kefyr</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>Listeria</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Candida lusitaniae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Micrococcus</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Staphylococcus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Fusarium</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Proteus</i>	<i>Rhodotorula</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae (GBS)</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Streptococcus anginosus group</i>	<i>Salmonella</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Serratia</i>	
<i>Streptococcus pyogenes (GAS)</i>	<i>Serratia marcescens</i>	
<b>Resistance Genes</b>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<i>mecA</i>	<b>Resistance Genes</b>	
<i>mecC</i>	CTX-M	
<i>vanA</i>	IMP	
<i>vanB</i>	KPC	
<b>Pan Targets</b>	NDM	
Pan Gram-Negative	OXA	
Pan <i>Candida</i>	VIM	
	<b>Pan Targets</b>	
	Pan Gram-Positive	
	Pan <i>Candida</i>	

## Urin- und Blutkultur

### ***Klebsiella pneumoniae***

<b>Antibiogramm</b>	<b>S/I/R</b>	<b>MIC (<math>\mu</math>g/ml)</b>
Ampicillin	R	>16
Amoxicillin-Clav.	R	>16/8
Piperacillin-Tazo	R	>64/4
Cefuroxim	R	>16
Ceftazidim	R	>16
Ceftazidim-Avi	S	$\leq$ 1
Cefepim	R	>8
Ertapenem	R	>1
Meropenem	R	>16
Amikacin	R	>32
Gentamicin	R	>4
Tobramycin	R	>4
Ciprofloxacin	R	>2
Cotrimoxazol	R	>80
Colistin	S	$\leq$ 1
Tigecyclin	S	$\leq$ 1
Fosfomycin	S	

## Urin- und Blutkultur

### *Klebsiella pneumoniae*

Antibiogramm	S/I/R	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Ampicillin	R	>16
Amoxicillin-Clav.	R	>16/8
Piperacillin-Tazo	R	>64/4
Cefuroxim	R	>16
Ceftazidim	R	>16
Ceftazidim-Avi	S	$\leq 1$
Cefepim	R	>8
Ertapenem	R	>1
Meropenem	R	>16
Amikacin	R	>32
Gentamicin	R	>4
Tobramycin	R	>4
Ciprofloxacin	R	>2
Cotrimoxazol	R	>80
Colistin	S	$\leq 1$
Tigecyclin	S	$\leq 1$
Fosfomycin	S	

# Therapie?

1. Colistin
2. Colistin und Meropenem
3. Colistin und Tigecyclin
4. Colistin, Tigecyclin und Meropenem
5. Ceftazidim-Avibactam
6. Ceftazidim-Avibactam und Colistin
7. Kombination mit Fosfomycin
8. Meropenem und Ertapenem

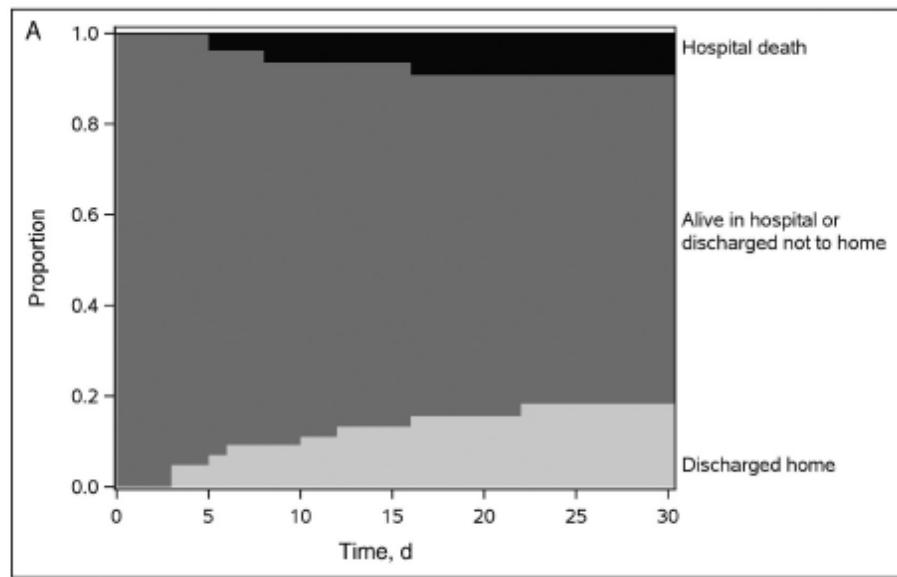
## *Klebsiella pneumoniae*

Antibiogramm	S/I/R	MIC (µg/ml)
Ampicillin	R	>16
Amoxicillin-Clav.	R	>16/8
Piperacillin-Tazo	R	>64/4
Cefuroxim	R	>16
Ceftazidim	R	>16
Ceftazidim-Avi	S	≤1
Cefepim	R	>8
Ertapenem	R	>1
Meropenem	R	>16
Amikacin	R	>32
Gentamicin	R	>4
Tobramycin	R	>4
Ciprofloxacin	R	>2
Cotrimoxazol	R	>80
Colistin	S	≤1
Tigecyclin	S	≤1
Fosfomycin	S	

# Ceftazidim-Avibactam vs. Colistin

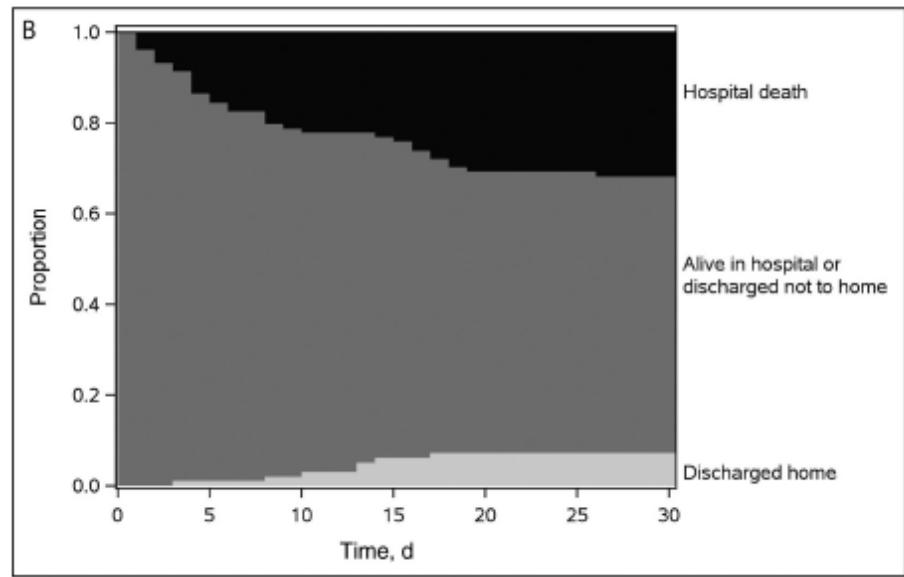
Ceftazidim-Avibactam

Mortalität 9%



Colistin

Mortalität 32%



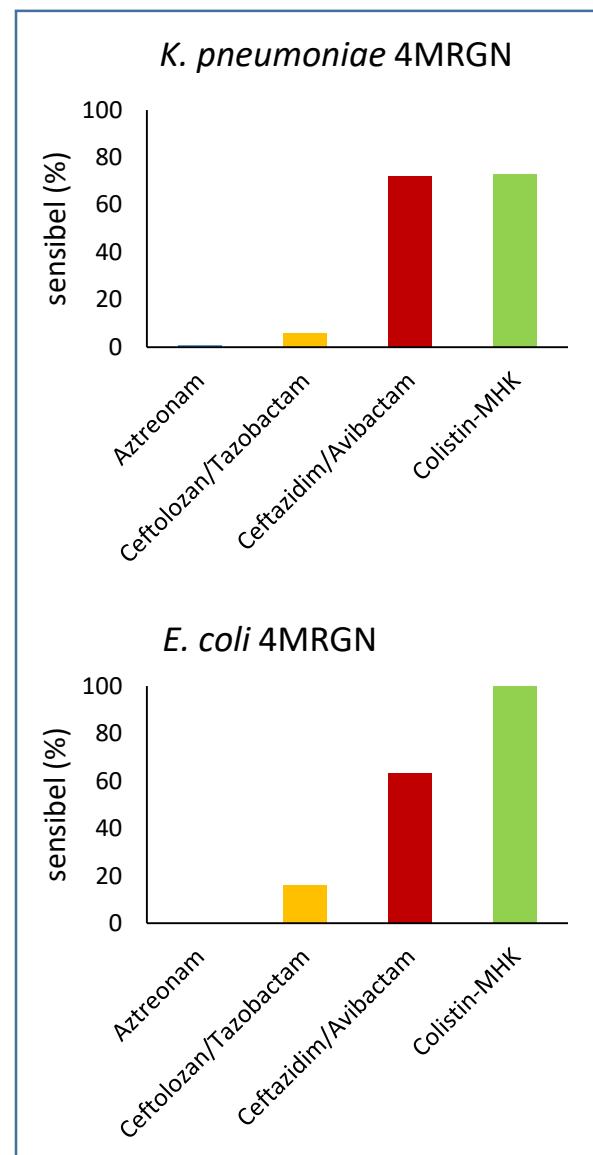
**Figure 1.** Inverse probability of treatment weighting (IPTW)–adjusted efficacy: disposition over time ( $n = 137$ ; IPTW-adjusted probability estimates of hospital mortality and discharge status). *A*, Ceftazidime-avibactam group ( $n = 38$ ). *B*, Colistin group ( $n = 99$ ).

# Resistenz Ceftazidim-Avibactam

Labor Berlin 01/17-11/18

- Retrospektive Studie
- Behandlung von 37 Pat. mit Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae
- Mikrobiologisches Versagen bei 10 (27%) Patienten (5 Pat. Rezidiv innerhalb von 30 d, 4 Pat. Rezidiv innerhalb von 90 d, 1 Kolonisation Urin)
- Bei 3 Pat. (30%) Nachweis von Ceftazidim-Avibactam-Resistenz im Median nach 15 d Therapie

Shields RK et al., *Clin Infect Dis* 2016



# Colistin Mono- oder Kombinationstherapie?

- Design: multizentrische retrospektive Kohortenstudie, 26 Zentren in 12 Ländern
- Einschlusskriterien:
  - Blutstrominfektion mit Carbapenemase produzierenden Enterobacteriaceae (CPE)
- Patienten:
  - 437 Patienten mit Blutstrominfektion durch CPE
  - 343 Patienten mit adäquater Antibiotikatherapie
    - 208 Patienten Monotherapie, 135 Patienten Kombinationstherapie
- Primärer Endpunkt: Mortalität an d30

## Häufigste Monotherapien

- Colistin
- Meropenem
- Tigecyclin

## Häufigste Kombinationstherapien

- Colistin + Tigecyclin
- Aminoglykosid + Tigecyclin
- Colistin + Carbapenem

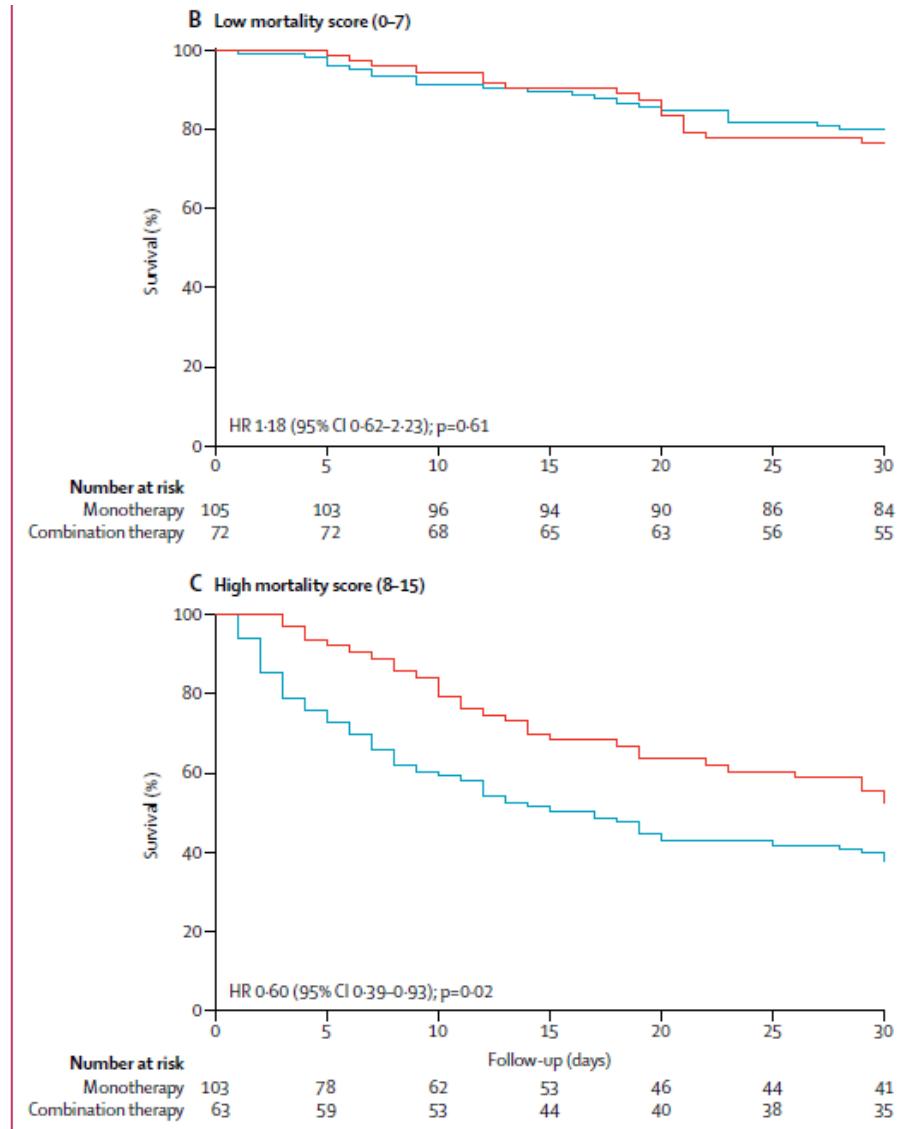
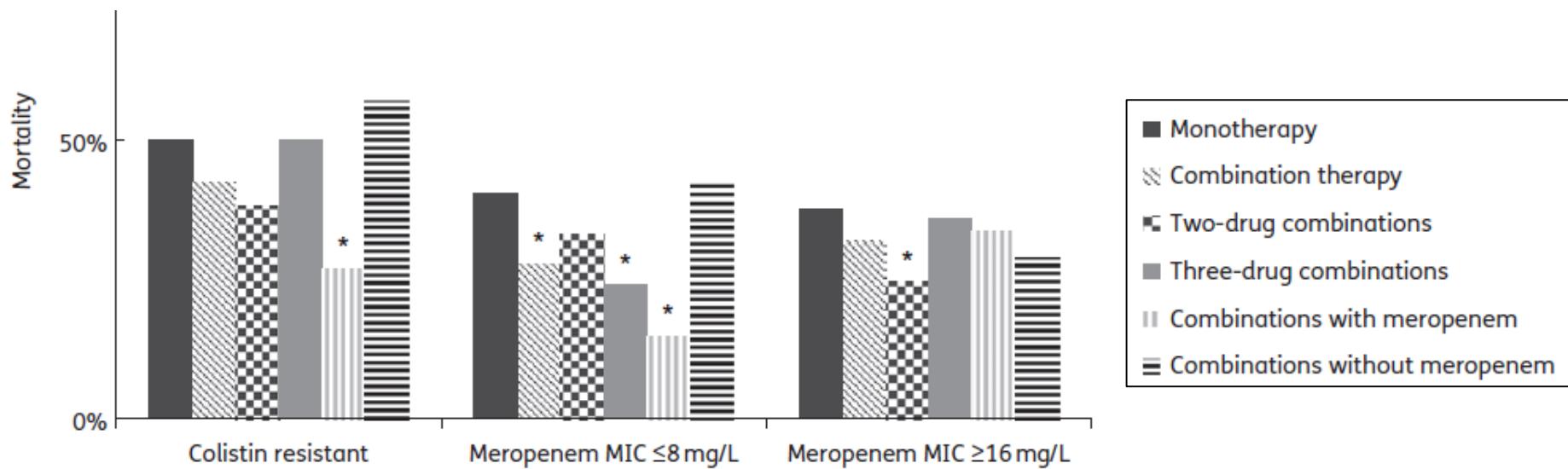


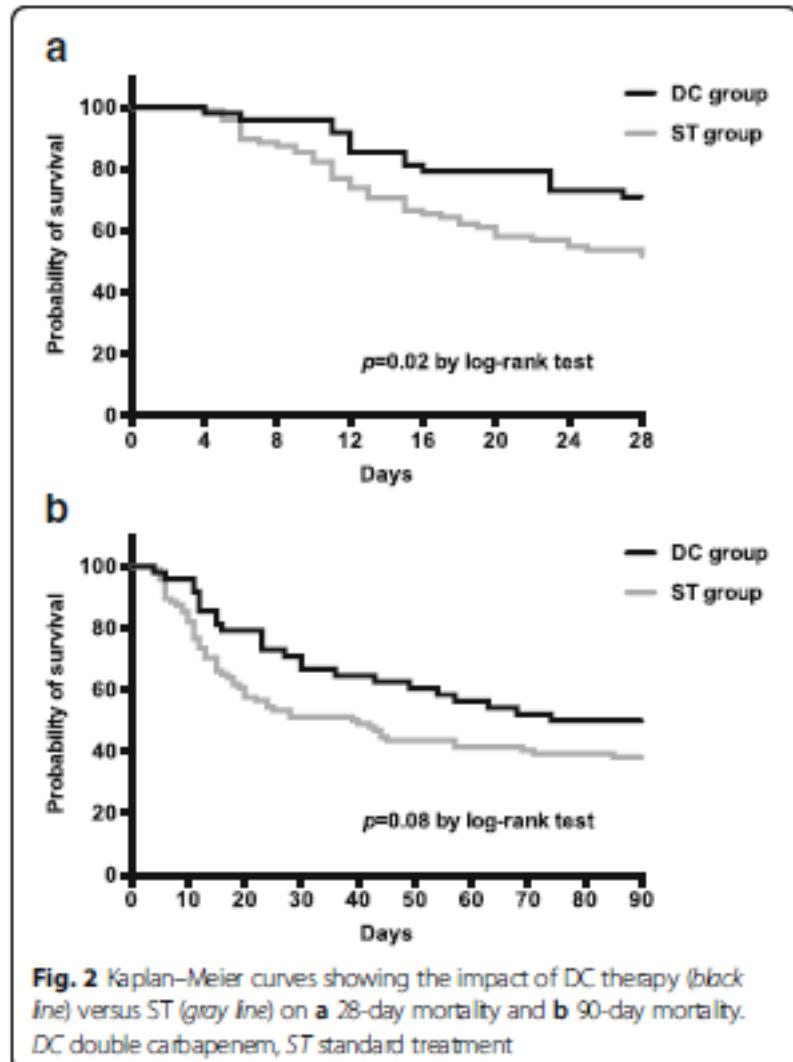
Figure 2: Monotherapy versus combination therapy  
HR=hazard ratio.

# Kombination mit Carbapenem?

Carbapenems <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Doripenem	1	2
Ertapenem	0.5	1
Imipenem <sup>2</sup>	2	8
Meropenem	2	8



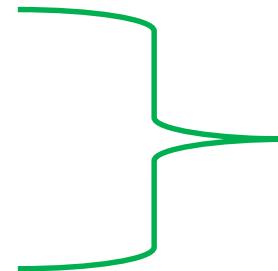
# Doppel-Carbapenem-Strategie



- Matched case-control study
- Patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections
- Double carbapenem (Ertapenem 2 g plus Meropenem 2 g q8h) vs. standard treatment
- Improved 28-day mortality with double carbapenem treatment

# Therapie?

- ~~1. Colistin~~
- ~~2. Colistin und Meropenem~~
3. Colistin und Tigecyclin ?
- ~~4. Colistin, Tigecyclin und Meropenem~~
5. Ceftazidim-Avibactam
6. Ceftazidim-Avibactam und Colistin
7. Kombination mit Fosfomycin
8. Meropenem und Ertapenem ?



# Dosierung und Applikationsart

Guilhaumou et al. *Critical Care* (2019) 23:104  
<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2378-9>

Critical Care

REVIEW

Open Access



Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)

# Dosierung und Applikationsart

- Nur optionale Empfehlungen („we suggest....“) wegen geringer Anzahl hochwertiger Studien
- „We suggest administering beta-lactam antibiotics by prolonged or continuous infusions for infections due to bacteria with high MIC in order to increase the probability of achieving the PK-PD targets“
- „We suggest administering an intravenous loading dose before starting the continuous or prolonged infusion at the onset of treatment in order to achieve a concentration within the PK-PD targets as quickly as possible“

# Andere Infektionen durch CRE

- Unkomplizierte Zystitis: Nitrofurantoin, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Fosfomycin (*E. coli*), Aminoglykosid (ED)
- Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektion: Meropenem (bei Resistenz gegen Ertapenem aber Sensibilität gegen Meropenem), Ceftazidim-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Cefiderocol, Aminoglykosid
- Intra-abdominelle Infektion: Tigecyclin (Hochdosis)
- Metallo- $\beta$ -Laktamase (NDM, VIM, IMP): Ceftazidim-Avibactam + Aztreonam, Cefiderocol; ggf. Tigecyclin bei i.a. Infektion

# *P. aeruginosa*

Mechanismus	Resistenz
Permeabilität (OprD)	Carbapeneme
Efflux-Pumpen	Aminoglykoside, Fluorchinolone, $\beta$ -Laktame, Chloramphenicol
AmpC	$\beta$ -Laktame (außer Carbapeneme)
$\beta$ -Laktamasen (z.B. ESBL, Carbapenemasen)	$\beta$ -Laktame
Aminoglykosid-modifizierende Enzyme	Aminoglykoside (ggf. Amikacin noch wirksam)

**Table 4.** Recommended antibiotic treatment options for difficult-to-treat (DTR) *Pseudomonas aeruginosa*, assuming *in vitro* susceptibility to agents in table

Source of Infection	Preferred Treatment	Alternative Treatment (when first-line options not available/tolerated)
Cystitis	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, or a single-dose of an aminoglycoside	Colistin
Pyelonephritis or cUTI <sup>1</sup>	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol	Once-daily aminoglycosides
Infections outside of the urinary tract	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, or imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol  Aminoglycoside monotherapy: limited to uncomplicated bloodstream infections with complete source control <sup>2</sup>

<sup>1</sup>cUTI: Complicated urinary tract infections are defined as UTIs occurring in association with a structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or any UTI in a male patient.

<sup>2</sup>Uncomplicated bloodstream infections include a bloodstream infection due to a urinary source or a catheter-related bloodstream infection with removal of the infected vascular catheter.

# Ceftolozan-Tazobactam

- Stabil gegen AmpC
- Stabil gegen ESBL
- Schwaches Substrat für Effluxpumpen
- Nicht betroffen bei Porin (OprD)-Verlust
- Retrospektive Studie bei 21 Pat. mit Resistenz ≥ 1 Substanz in ≥ 3 Antibiotikaklassen
- 18 Pat. mit Atemwegsinfektionen
- Behandlung im Median 14 d (Atemwegsinfektion 28% Dosis nach PK, 50% Dosis nach Zulassung)
- Mortalität nach 30 d 2/21 (10%)
- Klinisches Versagen bei 6/21 (29%)
- Resistenz bei 3/21 (14%)

**Nicht verfügbar**

Haidar G et al., *Clin Infect Dis* 2017

# Neue Optionen

Ambler-Klasse	Wichtige Enzyme	Ceftazidim/ Avibactam	Ceftolozan/ Tazobactam	Imipenem/Cilastatin + Relebactam	Meropenem + Vaborbactam	Aztreonam/ Avibactam	Cefiderocol
A	ESBL (TEM, SHV, CTX-M)						
	KPC						
B	MBL (NDM, VIM, IMP)						
C	AmpC (MOX, CMY, FOX)						
D	OXA (OXA-48, OXA-23)						

Agents (references)	Company	Activity against indicated enzymes or multidrug-resistant strains						
		ESBL	KPC	M $\beta$ L	AmpC	OXA	MDR-PA	MDR-Ab
Ceftazidime-avibactam [16–18]	Pfizer	+	+		+	+		
Aztreonam-avibactam [16–18]	Pfizer	+	+	+	+	+		
Ceftaroline-avibactam [20]	Pfizer	+	+		+	+		
Meropenem-vaborbactam [23, 29]	Melinta	+	+		+			
Imipenem/cilastatin-relebactam [21, 23]	Merck	+	+		+		+	
Meropenem-nacubactam [10, 26]	Roche	+	+		+	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	
Cefepime-zidebactam [10, 24, 25]	Wockhardt	+	+	+	+	+	±	+
Cefepime-VNRX-5133 [10, 35]	VenatoRx	+	+	+	+	+	+	
Cefepime-AAI101 [10, 24, 32]	Allegra	+	+		+	+		
Cefiderocol [10, 15, 36–38]	Shionogi	+	+	+	+	+	+	+

# Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyoizumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

*Lancet Infect Dis* 2020

Published Online

October 12, 2020

[https://doi.org/10.1016/  
S1473-3099\(20\)30796-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9)

Figure 22

## CREDIBLE-CR Primary Endpoints at TOC by Infection Site (CR Micro-ITT Population)

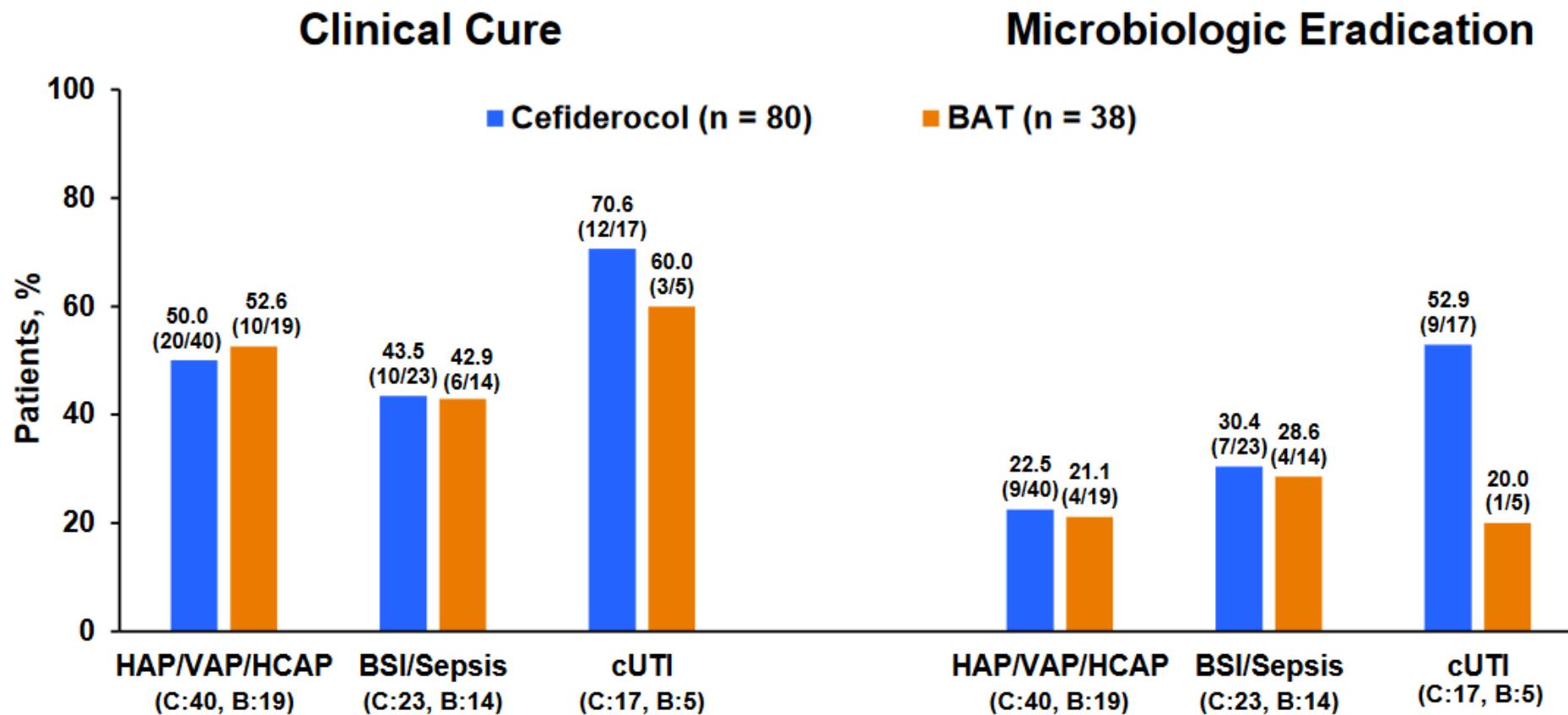
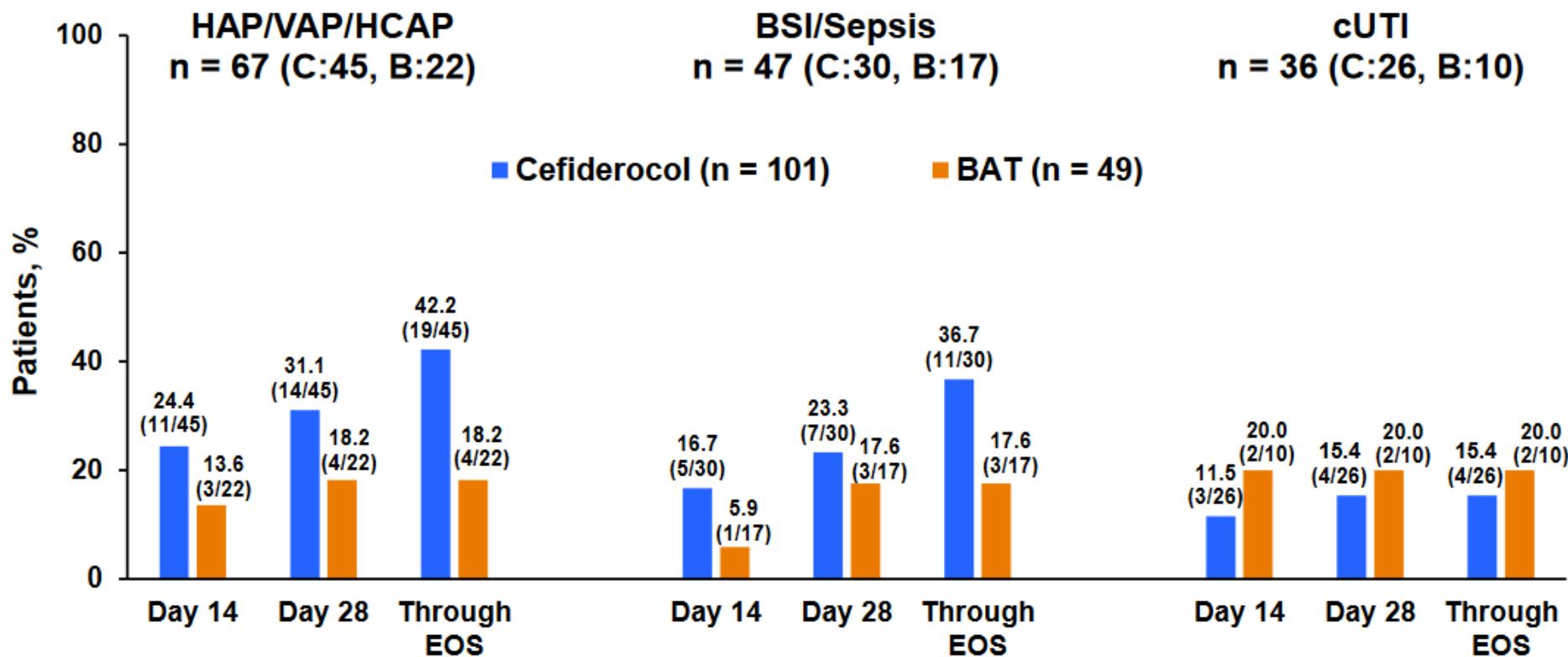


Figure 23

## CREDIBLE-CR All-Cause Mortality by Infection Site (Safety Population)



	Cefiderocol		BAT	
	n/N (%)	95 % CI	n/N (%)	95 % CI
14-day mortality	19/101 (18.8)	11.7, 27.8	6/49 (12.2)	4.6, 24.8
28-day mortality	25/101 (24.8)	16.7, 34.3	9/49 (18.4)	8.8, 32.0
End of study <sup>a</sup>	34/101 (33.7)	24.6, 43.8	9/49 (18.4)	8.8, 32.0

# Antibiotikakarte

Substanzen	MHK Range (mg/L)	
	von	bis
Cefepim	1	32
Ceftazidim	1	32
Ceftazidim/Avibactam	1	32
Ceftolozan/Tazobactam	1	32
Meropenem	0.5	64
Imipenem	0.5	32
Imi/Relebactam	1	32
Ertapenem	0.5	2
Aztreonam	1	64
Aztreonam/Avibactam	1	64
Temocillin	4	64
Fosfomycin	16	128
Ciprofloxacin	0.25	2
Tigecyclin	0.25	2
Minocyclin	0.25	4
Colistin	0.125	8
Amikazin	4	32

- Läuft automatisch bei 4 MRGN
- Zusätzliche Testung von Cefiderocol und Meropenem/Vaborbactam über E-Test möglich

# Tagestherapiekosten

- Aztreonam + Ceftazidim/Avibactam 695 €

## Bestellung über Import:

- Cefiderocol 1.071 €
- Meropenem/Vaborbactam 1.239 €
- Imipenem/Cilastatin/Relebactam 1.600 €

# Prävention - Effekt von ABS auf MRGN

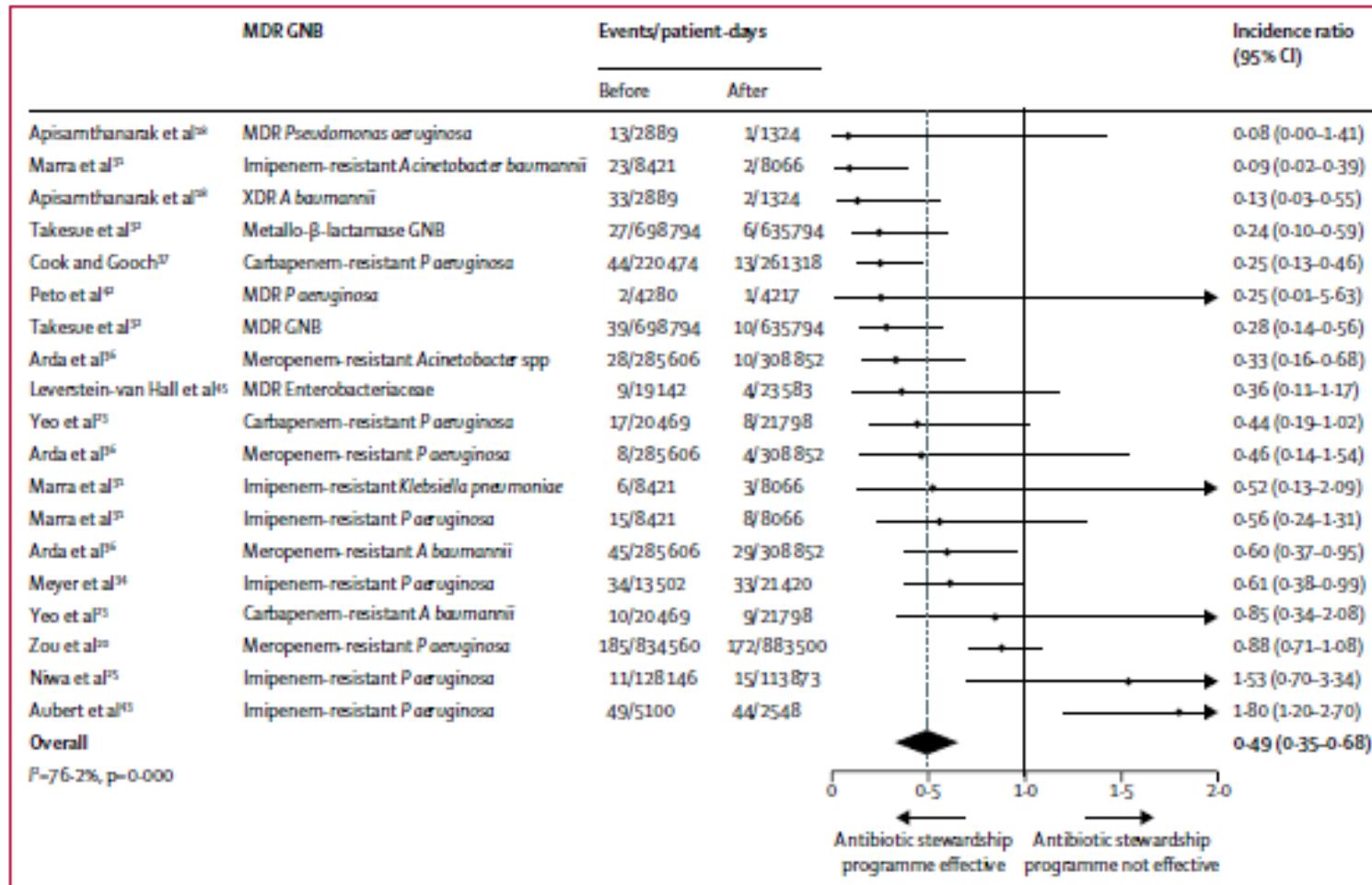
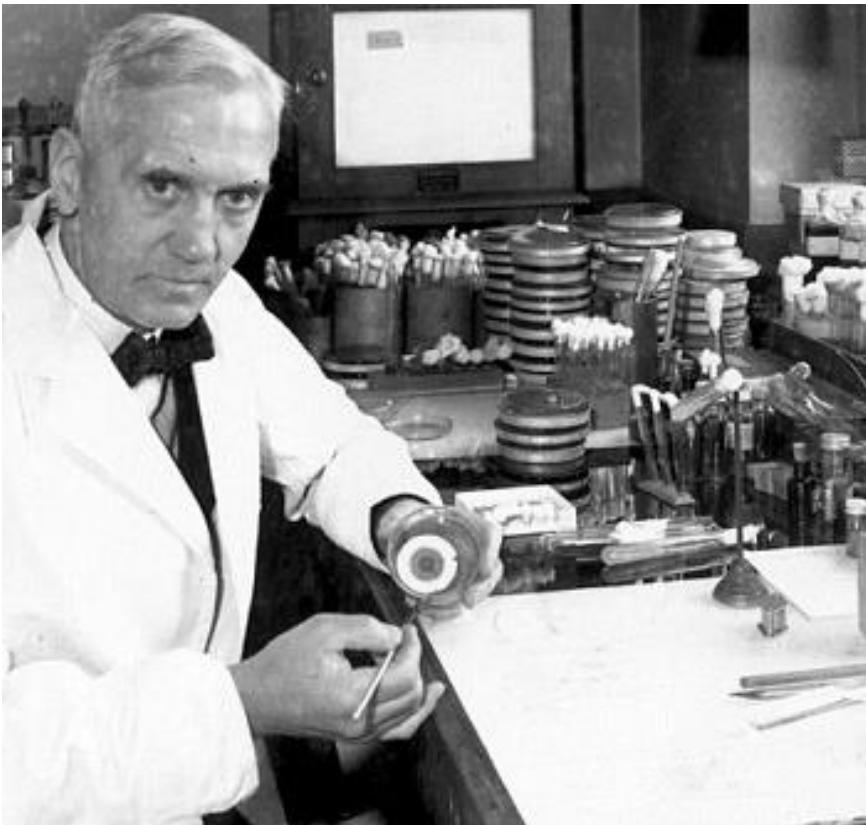


Figure 2: Forest plot of the incidence ratios for studies of the effect of antibiotic stewardship on the incidence of MDR GNB  
 GNB=Gram-negative bacteria. MDR=multidrug-resistant. XDR=extensively drug-resistant.

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



*"The microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out...In such cases the thoughtless person playing with penicillin is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with the penicillin-resistant organism. I hope this evil can be averted."*

*Sir Alexander Fleming, New York Times, June 26, 1945*