

14. Symposium

Infektionsmedizin in Tübingen

**Neue Entwicklungen
in der Infektionsmedizin**

04. und 05. März 2016



Neue Antiinfektiva

04.03.2016

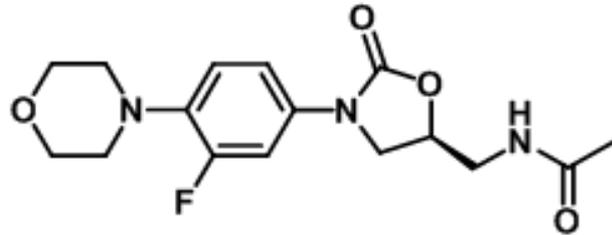
Alexander Mischnik
Infektiologie
Universitätsklinikum Freiburg



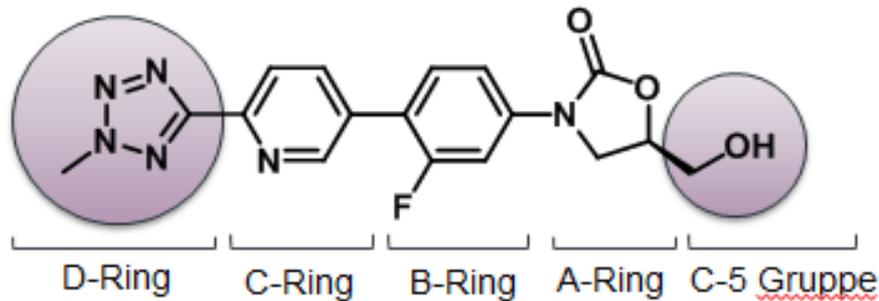
Wirkstoff	Handelsname	i.v./p.o.	Markteinführung
Tedizolid MSD	Sivextro	1x 200mg i.v. + p.o.	ABSSSI (cSSTI) 2015
Ceftobiprol Basilea	Zevtera	3x 500mg i.v.	CAP+HAP (ohne VAP) 2014
Ceftarolin Astra Zeneca	Zinforo	2x 600mg i.v.	ABSSSI, CAP 2012
Ceftolozan/Tazobactam MSD	Zerbaxa	3x 1g/0,5g i.v.	cIAI, Pyelonephritis, cUTI 2015
Dalbavancin Oritavancin	Xydalba	i.v.	ABSSSI (incl. MRSA, VRE) 2016? EU-Zulassung 2015
Ceftazidim/Avibactam	Avycaz	i.v.	cIAI, cUTI 2016? Nosokomiale Pneumonie 2018? EU-Zulassung beantragt
Ceftarolin/Avibactam		i.v.	Diabet. Fuß, ABSSSI 2017?
Imipenem/Relebactam		i.v.	HAP/VAP 2016?
Aztreonam/Avibactam		i.v.	MBL 2018?

Ein neues Oxazolidinon: Tedizolid

Linezolid



Tedizolid



D-Ring bietet zusätzliche Interaktionen mit der Bindungsstelle im Ribosom, was zu einer erhöhten Aktivität führt.¹

Hydroxylmethylgruppe vermittelt eine Aktivität gegen Linezolid-resistente *S. aureus* Stämme, die das *cfr*-Gen tragen.²

cfr: chloramphenicol-florfenicol resistance

FDA-Guidance 2013: akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektion (ABSSSI)

= bakterielle Infektion der Haut mit Läsion $\geq 75\text{cm}^2$

- Zellulitis/Erysipel
 - Wundinfektion
 - Schwere Hautabszess

 - Endpunkt: frühes klinisches Ansprechen nach 48-72h; Verkleinerung Läsionsfläche
-

Tedizolid vs. Linezolid

- ESTABLISH I/II: Tedizolid 6 Tage iv/po vs. Linezolid 10 Tage iv/po
 - Endpunkt: Läsionsfläche, Fieber
 - NW-Profil günstiger: hämato-, neurotoxisch, gastrointestinal
- keine Bakterizidie bei Dosissteigerung
- sehr gute orale Bioverfügbarkeit (>90%)
- Vorteil bei Linezolid-Resistenz (cfr), cave: optrA vermittelt Kreuzresistenz
- Tedizolid vs. Linezolid bei HAP + VAP (Phase III)

Linezolid-Resistenz bei Enterokokken

	Resistent	%	Empfindlich	%	Gesamt
2014	74	9,4	714	90,6	788
2013	78	8,7	823	91,3	901
2012	39	4,0	933	96,0	972
2011	45	5,7	740	94,3	785
2010	10	3,0	327	97,0	337
2009	3	0,8	352	99,2	355
2008	2	0,6	321	99,4	323

Tab. 7: Resistenz von *E. faecium* gegen Linezolid bei NRZ-Einsendungen aus Deutschland, 2008–2014

Table 1a

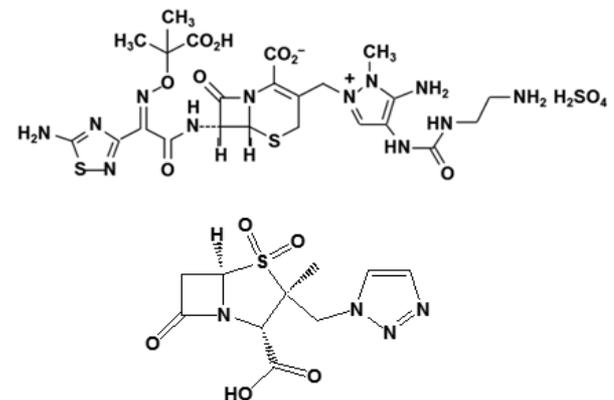
Resistance frequencies to linezolid of clinical *Enterococcus faecium* in the German Antimicrobial Resistance Surveillance System (<https://ars.rki.de>).

Year	Resistant n (%)	Intermediate n (%)	Susceptible n (%)	Total (N)
2012	65 (0.9)	8 (0.1)	6888 (99.0)	6961
2011	27 (0.6)	22 (0.5)	4517 (98.9)	4566
2010	32 (0.9)	29 (0.8)	3475 (98.3)	3536
2009	27 (1.0)	25 (1.0)	2566 (98.0)	2618
2008	14 (1.0)	12 (0.8)	1401 (98.2)	1427

Categorisation was according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria, as follows: susceptible, ≤ 2 mg/L; intermediate, 4 mg/L; and resistant, ≥ 8 mg/L.

Ceftolozan/Tazobactam

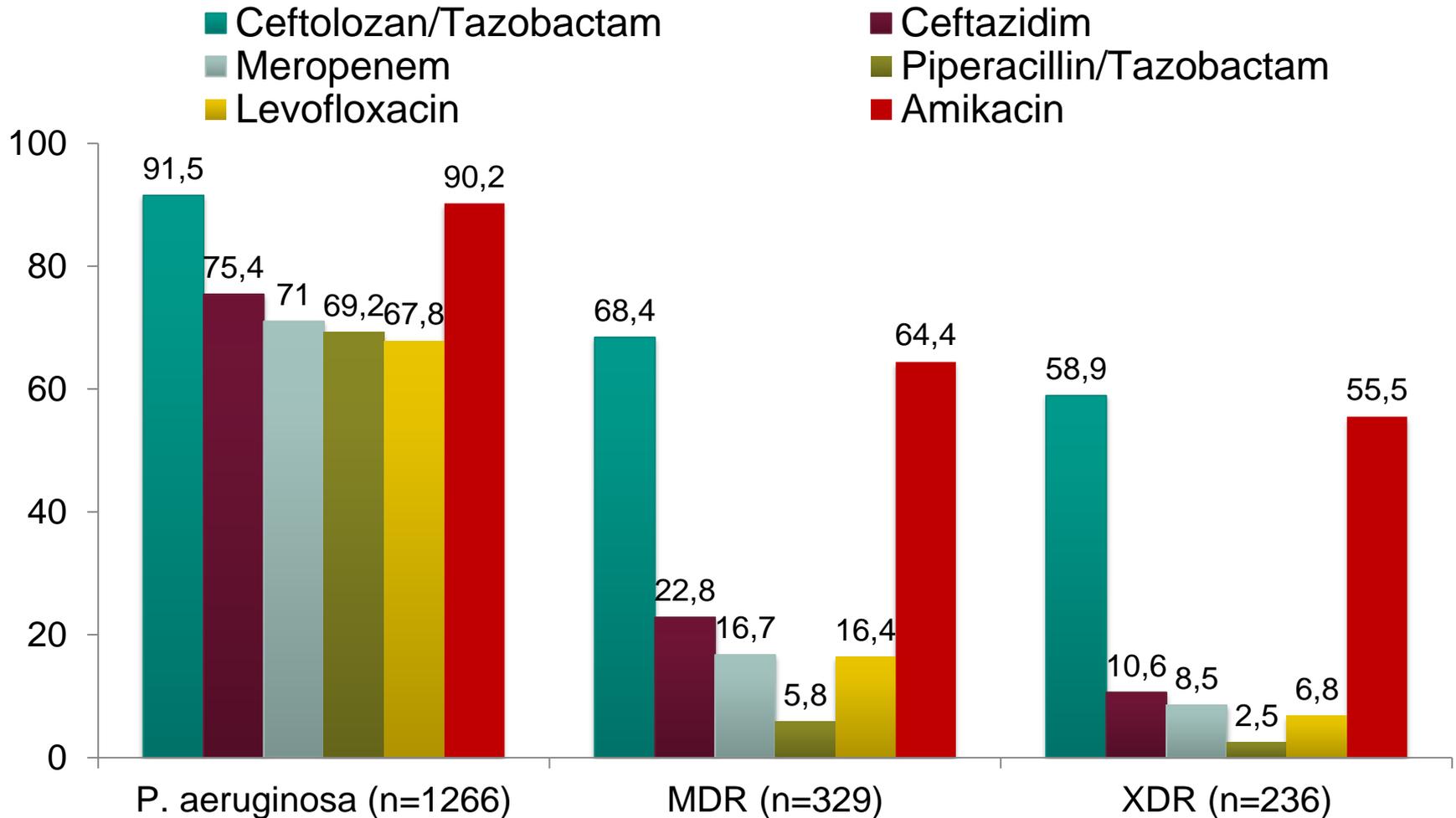
- eingeschränkte Wirksamkeit bei Grampositiven und Anaerobiern
- z.T. überlegene *P. aeruginosa*-Wirksamkeit gegenüber anderen Substanzen
- wirksam bei ESBL- und mäßig bei AmpC-Bildnern
- keine Aktivität bei MRSA; KPC, MBL, OXA-48 ...



Tazobactam erweitert das in vitro Spektrum von Cefotolozan gegen die meisten extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-positive Enterobacteriaceae

	β -Lactamase-Enzyme					
	AmpC	CTX-M	SHV	TEM	KPC	MBL
Sulbactam	-/+ ^a	+	+	+	-	-
Clavulansäure	-	+	+	+	-	-
Tazobactam	-	+	+	+	-	-
Avibactam	+	+	+	+	+	-

Ceftolozan/Tazobactam bei *P. aeruginosa*, Daten aus Europa 2013

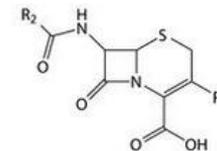


Ceftolozan/Tazobactam

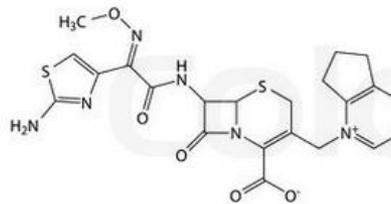
- C/T + Metronidazol vs Meropenem (ASPECT cIAI)
 - ca. 70% polymikrobielle Infektionen
 - MDR (ESBL + Pseudomonas) gering vertreten
 - NW-Profil in beiden Armen gleich
- C/T vs Levofloxacin 1x750mg (ASPECT cUTI)
 - Endpunkt: „composite of microbiological eradication and clinical cure 5–9 days after treatment in the microbiological modified intention-to-treat (MITT) population, with a non-inferiority margin of 10%“
 - 80% E. coli, 3% Pseudomonas
- C/T vs. Meropenem (ASPECT NP)
 - aktuell Recruitment

5. Generation Cephalosporine

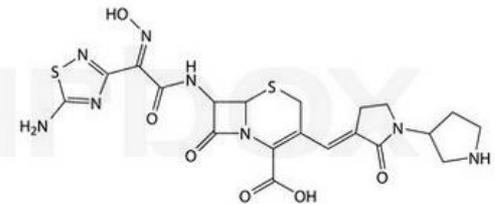
- MRSA bilden PBP2a, an das Antibiotika nicht binden können
- „Cephalosporine der 5. Generation“ binden an PBP2a und sind deshalb – im Prinzip – gegen MRSA wirksam



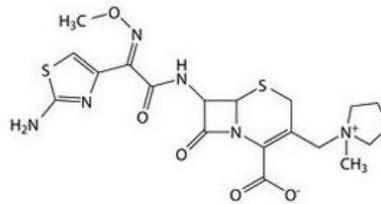
General fomula



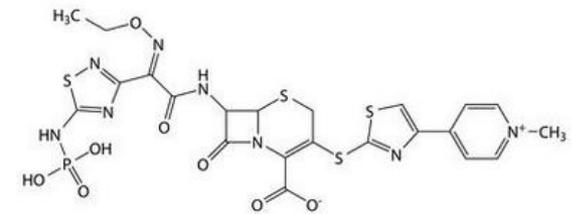
Cefpirome



Ceftobiprole



Cefepime



Ceftaroline

Ceftarolin

- wirksam gegen MRSA
- nicht wirksam gegen ESBL-/Carbapenemase-Bildner
- nicht wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*

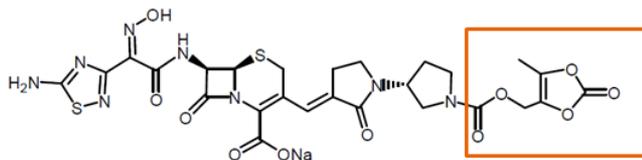
- CAP Ceftarolin vs. Ceftriaxon (FOCUS1/2; CAPTURE)
=> MRSA unterrepräsentiert
- cSSTI Ceftarolin vs. Vanco/Aztreonam (CANVAS)
=> MRSA repräsentiert

- Stellenwert bei MRSA-Pneumonie bislang nicht ausreichend untersucht!

Ceftobiprol

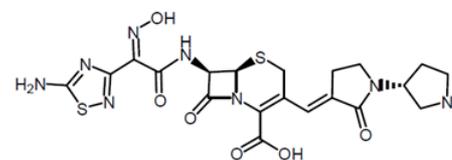
- wirksam gegen MRSA
- nicht wirksam gegen ESBL-/Carbapenemase-Bildner
- wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*
- Zulassung: CAP und HAP (ohne VAP)

Ceftobiprole medocaril (prodrug = BAL5788)

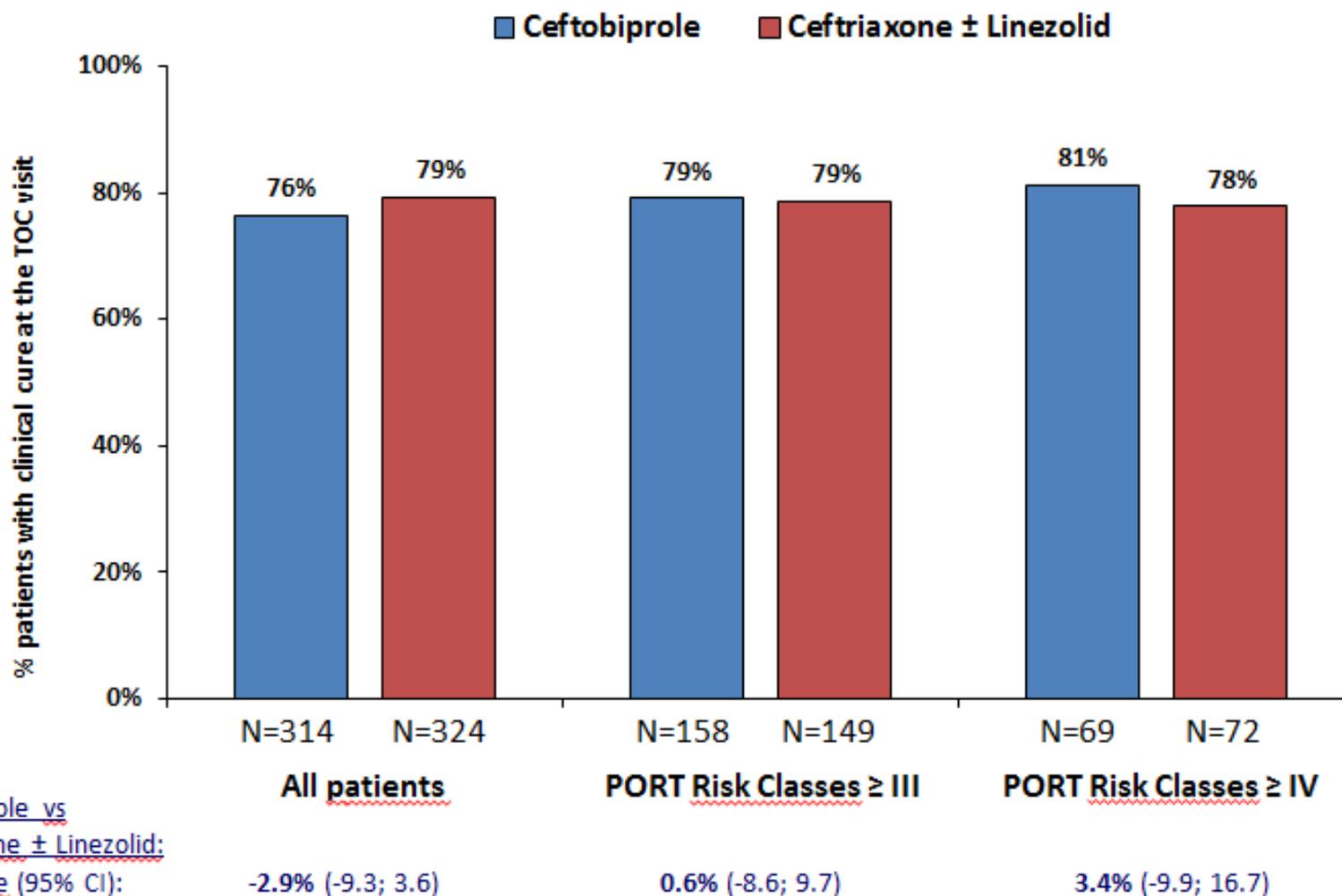


Esterases

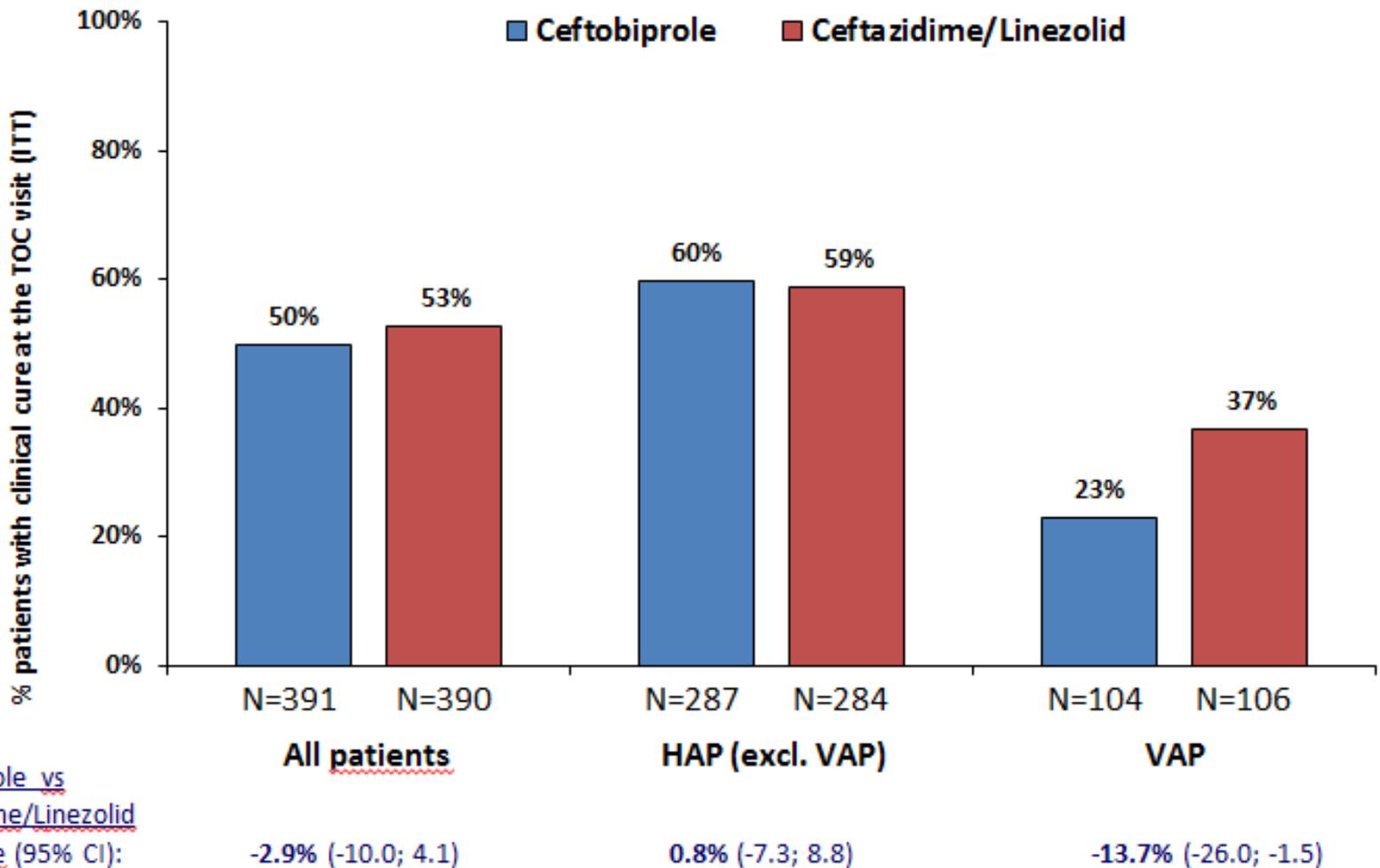
Ceftobiprole active principle (BAL9141)



Ceftobiprol-CAP (ITT)



Ceftobiprol-HAP (ITT)



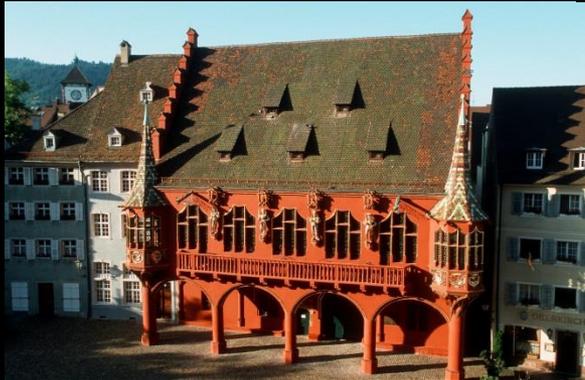
30 Tage Mortalität HAP

	Ceftobiprole	Ceftazidime/Linezolid		
Intent-to-treat	n/N (%)	n/N (%)	Diff. (%) ^a	95% CI [#]
All-cause mortality				
All subjects	76/391 (19.4)	72/390 (18.5)	(1.0)	(-4.5; 6.5)
HAP (excl. VAP)	48/287 (16.7)	51/284 (18.0)	(-1.2)	(-7.4; 5.0)
VAP	28/104 (26.9)	21/106 (19.8)	(7.1)	(-4.3; 18.5)
Pneumonia-specific mortality				
All subjects	26/391 (6.6)	24/390 (6.2)	(0.5)	(-2.9; 3.9)
HAP (excl. VAP)	17/287 (5.9)	16/284 (5.6)	(0.3)	(-3.5; 4.1)
VAP	9/104 (8.7)	8/106 (7.5)	(1.1)	(-6.3; 8.5)

n = number of subjects with the respective outcome.

^a Difference ceftobiprole minus linezolid/ceftazidime.

[#] Two-sided 95% CI is based on the Normal approximation to the difference of the two proportions.



Dr. med. Dipl.-Kfm. Alexander Mischnik
Abteilung Infektiologie
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Freiburg
alexander.mischnik@uniklinik-freiburg.de