

Interdisziplinäres Symposium Antibiotikaresistenz
Vom Wissen zum Handeln

19. / 20. September 2012 - Erlangen

Aktuelle Entwicklungen neuer antibiotischer Substanzen

Michael Kresken

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.,
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

Rheinische Fachhochschule, Köln

Neue Antibiotika vor der Markteinführung

Wirkstoff	Status in der EU	Anwendungsgebiete	Antibiotika-Klasse
Telavancin; i.v.	Zulassung in 09/2011 erteilt, aber seit dem 15.5.2012 ausgesetzt	Nosokomiale Pneumonie bei Verdacht oder Nachweis von MRSA	(Lipo)Glykopeptide
Fidaxomicin; oral	Zugelassen seit 12/2011	<i>C. difficile</i> -assoziierte Diarrhoe (CDAD)	Makrozyklische Antibiotika (Makrolide)
Ceftarolin; i.v.	Zugelassen seit 08/2012	Kompl. Haut/Weichgewebeanfektionen & ambulant erworbene Pneumonie	Cephalosporine

Fidaxomicin

- Indikation: Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI) bzw. der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhoe (CDAD)
- Fermentationsprodukt von *Dactylosporangium aurantiacum* subspecies *hamdenesis*
- Wirkungsmechanismus: Hemmung der RNA-Synthese durch RNA-Polymerasen
- Dosierung: 2x tgl. 200 mg (als Filmtabletten) für 10 Tage
- Geringe Konzentrationen im systemischen Blutkreislauf nach oraler Applikation
- Status: Dificlir® befindet sich z. Zt. in der frühen Nutzen-Bewertung nach dem AMNOG; Einführung voraussichtlich im Jan. 2013

Fidaxomicin

- 2 multizentrische Phase III Doppelblind-Studien^{1,2}
- 1.164 Pat. randomisiert, 1.147 erhielten Studienmedikation, Non-Inferiority³
- Dosierung: 2x 200 mg/Tag; Vergleichsmedikation: Vancomycin 4x 125 mg/Tag
- Therapiedauer: 7-21 Tage
- Hauptzielkriterium: Klinische Wirksamkeit bei Therapieende

	Klinischer Erfolg bei Therapieende*			Klinischer Erfolg bei der Nachuntersuchung [#]		
	FDZ	VAN	Differenz, (95% KI)	FDZ	VAN	Differenz, (95% KI)
	% (n)	% (n)		% (n)	% (n)	
Studie 1	88% (289)	86% (307)	-2,9%; 8,0%	70% (289)	57% (307)	4,4%; 20,9%
Studie 2	88% (253)	87% (256)	-4,8%; 6,8%	72% (253)	(57%) (256)	5,8%; 23,3%

*mITT-Population; [#]25 Tage nach Therapieende

¹Louie et al. (2011) N Engl J Med 364:422-31

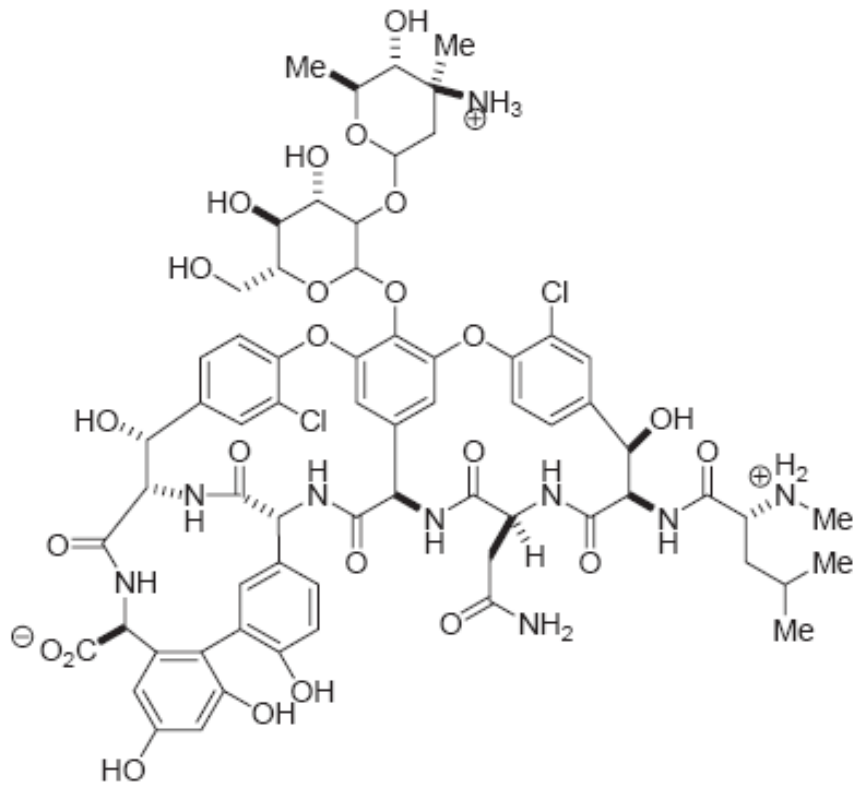
²Cornely et al. (2012) Lancet Infect Dis 12:281-9

³SPC von DIFICID™

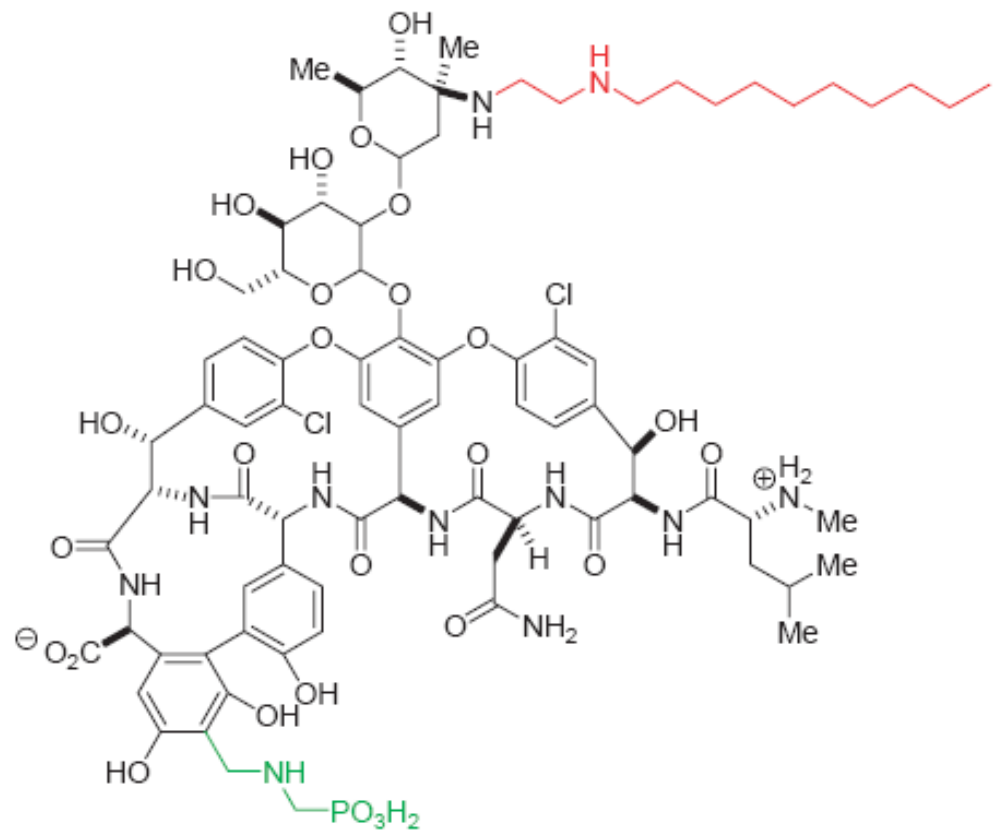
Fidaxomicin

- Vergleichbare Verträglichkeit wie Vancomycin
- Mögliche Gründe für die geringere Relapserate bei Patienten unter Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin
 - FDX bakterizid, VAN bakteriostatisch
 - FDX verursacht lang andauernden PAE
 - Stärkere Beeinträchtigung der kommensalen Darmflora durch VAN^{1,2}
 - Geringere Sporenbildung in *C. difficile* unter FDX
- Bei einem Patienten, der im Rahmen der Phase III-Studien mit FDX behandelt wurde, wurde bei Therapieende ein FDX-resistenter Stamm (MHK 16 mg/l) isoliert³
- Stärkere Selektion von VRE und ESBL-bildenden *K. pneumoniae* unter VAN, aber Gefahr der Selektion von FDX-resistenten EK unter FDX^{4,5}

¹Tannock et al. (2010) Microbiology 156: 3354-9; ²Louie et al. (2009) Antimicrob Agents Chemother 53: 261-3; ³Goldstein et al. (2011) Clin Infect Dis 55 (Suppl 2):S143-48; ⁴Jump et al. (2011) 51. ICAAC, 17.-20. Sept. 2011, Chicago: Abstract B-1190; ⁵Nerandzic & Donsky (2011) 51. ICAAC, 17.-20. Sept. 2011, Chicago: Abstract K-1476



Vancomycin



Telavancin

Telavancin - In-vitro-Aktivität

Spezies / Phänotyp (n)	MHK ₉₀ (mg/l)			
	TLV	VAN	LIN	DAP
<i>Staphylococcus aureus</i>				
MSSA (2.515)	0,25-0,5	1	2	0,5
MRSA (1.669)	0,25-0,5	1-2	2	0,5-1
VISA (73)	1	8	2	1-4
DNSSA (7)	0,5	2	2	4
Koagulase-negative Staphylokokken				
Methicillin-S (100)	0,5	2	1	1
Methicillin-R (272)	0,5	2	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Penicillin-S (371)	0,03	0,5	1	0,25
Penicillin-R (74)	0,015-0,03	0,5	1	0,12-0,25

TLV, Telavancin; VAN, Vancomycin; LIN, Linezolid; DAP, Daptomycin

Saravolatz et al. (2009) Clin Infect Dis 49:1908-14;
Dunbar et al. (2008) Ther Clin Risk Manag 4: 235-44

Erlangen, 19.9.2012; Nr. 8

Telavancin - In-vitro-Aktivität

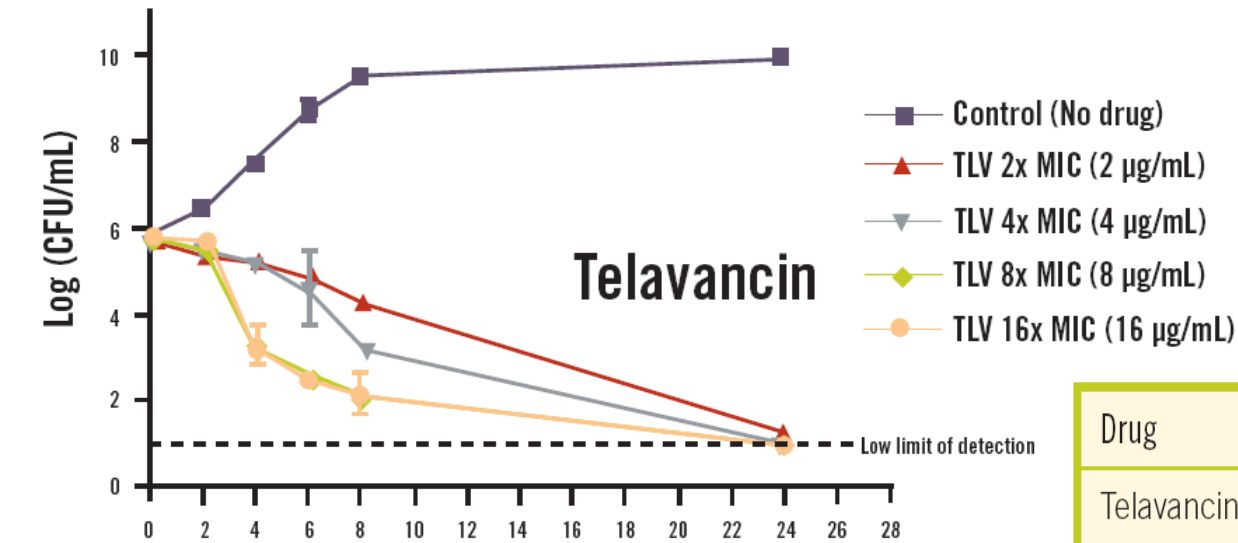
Spezies / Phänotyp (n)	MHK ₉₀ (mg/l)			
	TLV	VAN	LIN	DAP
<i>Streptococcus pyogenes</i> (68)	0,06	0,5	1	0,06
<i>Streptococcus agalactiae</i> (45)	0,06	0,5	1	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i>				
Vancomycin-sensibel (928)	0,5-1	2	2	1-2
Vancomycin-I/R (60)	8-16	>512	1-2	1-2
<i>Enterococcus faecium</i>				
Vancomycin-sensibel (427)	0,25	1	2	4
Vancomycin-I/R (352)	2-8	512->512	2	2-4
<i>Clostridium difficile</i> (14)	0,25	1	8	2
<i>Clostridium perfringens</i> (12)	0,125	0,5	2	1
<i>Clostridium ramnosum</i> (16)	1	4	8	32
<i>Peptococcus anaerobius</i> (10)	0,25	0,5	8	0,5

TLV, Telavancin; VAN, Vancomycin; LIN, Linezolid; DAP, Daptomycin

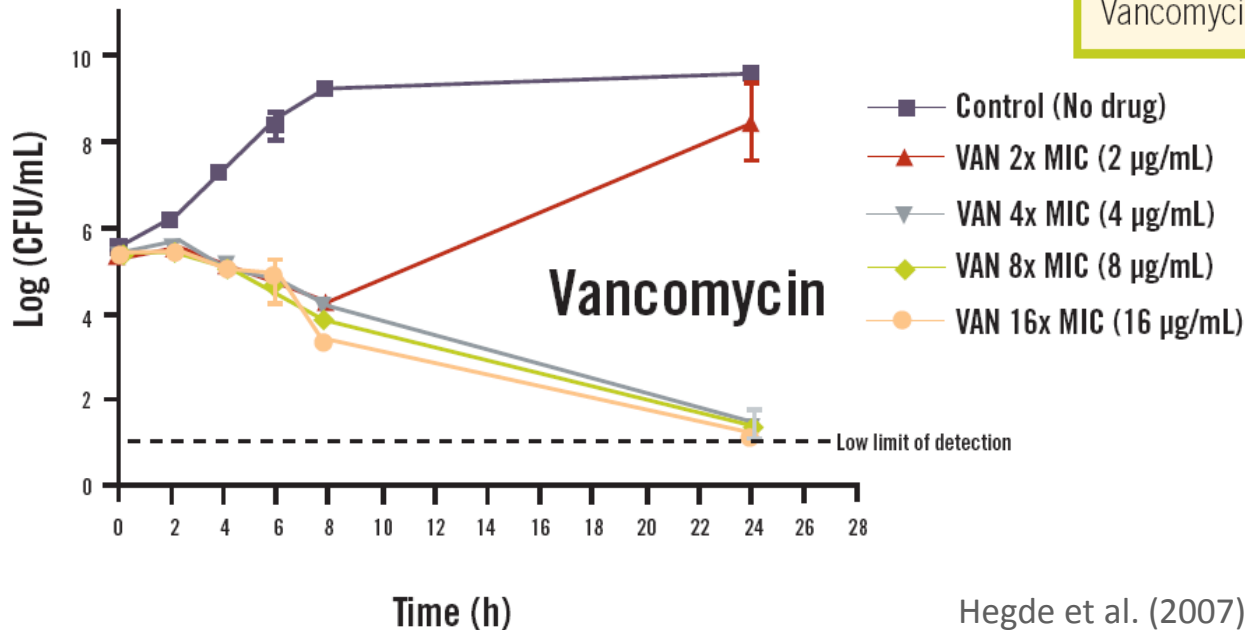
Saravolatz et al. (2009) Clin Infect Dis 49:1908-14;
Dunbar et al. (2008) Ther Clin Risk Manag 4: 235-44

Erlangen, 19.9.2012; Nr. 9

Absterbekinetik von *S. aureus* ATCC 29213



Drug	MIC (µg/mL)
Telavancin	1
Vancomycin	1



Telavancin – kompl. Haut- & Weichgewebeeinfektionen

- 2 multizentrische Phase III Doppelblind-Studien (0017 & 0018)
- Non-Inferiority, 1.867 Patienten
- Dosierung: 1x 10 mg/kg/Tag
- Vergleichsmedikation: Vancomycin 2x 1 g/Tag
- Therapiedauer: 7-14 Tage

Population	Telavancin Erfolg# % (n)	Vancomycin Erfolg# % (n)	Differenz, (95% KI)
Gepoolte Daten beider Studien			
klinisch auswertbare Population	88,3 (745)	87,1 (744)	-2,1; 4,6
alle behandelten Patienten	76,5 (928)	74,2 (939)	-1,6; 6,2

#Klinische Heilungsraten zum Zeitpunkt „Test-of-Cure“ (7-14 Tage nach der letzten Dosis)

Telavancin – kompl. Haut- & Weichgewebeeinfektionen

Sicherheit & Verträglichkeit - Gepoolte Daten der Studien 0017 & 0018

Stryjewski et al. (2008) Clin Infect Dis. 46:1683-93

Variable	No. (%) of patients	
	Telavancin treatment arm (n = 929)	Vancomycin treatment arm (n = 938)
Serum creatinine concentration	Talavancin	Vancomycin
≥ 1.5 mg/dL and at least 50% greater than baseline	52/822 (6)	19/856 (2)
1.5–1.9 mg/dL	28/822 (3)	15/856 (2)
2.0–2.9 mg/dL	17/822 (2)	2/856 (<1)
≥ 3 mg/dL	7/822 (<1)	2/856 (<1)
Vomiting	127 (14)	69 (7)
Urine abnormality (foamy urine)	122 (13)	27 (3)
Insomnia	90 (10)	86 (9)
Constipation	96 (10)	61 (7)
Diarrhea	67 (7)	76 (8)
Dizziness	55 (6)	53 (6)
Rash	35 (4)	43 (5)
Infusion site pain	41 (4)	40 (4)
Fatigue	41 (4)	31 (3)
Chills	41 (4)	21 (2)
Generalized pruritus	28 (3)	60 (6)
Infusion site erythema	24 (3)	24 (3)
Decreased appetite	25 (3)	19 (2)
Anxiety	26 (3)	22 (2)
Renal dysfunction	27 (3)	10 (1)
Abdominal pain	17 (2)	26 (3)



Telavancin – nosokomiale Pneumonie

- 2 multizentrische Phase III Doppelblind-Studien (ATTAIN I & II), Non-Inferiority
- 1.532 Pat. randomisiert, 1.503 erhielten Studienmedikation
- Ca. 30% der Patienten mit VAP
- Dosierung: 1x 10 mg/kg/Tag
- Vergleichsmedikation: Vancomycin 2x 1 g/Tag (Wechsel auf ein Staphylokokken-wirksames Penicillin bei Nachweis von MSSA möglich)
- Erlaubte Komedikationen: Metronidazol und Aztreonam oder Piperacillin/Tazobactam
- Therapiedauer: 7-21 Tage

Population	Telavancin Erfolg# % (n)	Vancomycin Erfolg# % (n)	Differenz, (95% KI)
Gepoolte Daten beider Studien			
klinisch auswertbare Population	82,4 (312)	80,7 (342)	-4,3; 7,7
alle behandelten Patienten	58,9 (749)	59,5 (754)	-5,6; 4,3

#Klinische Heilungsraten zum Zeitpunkt „Test-of-Cure“ (7-14 Tage nach der letzten Dosis)

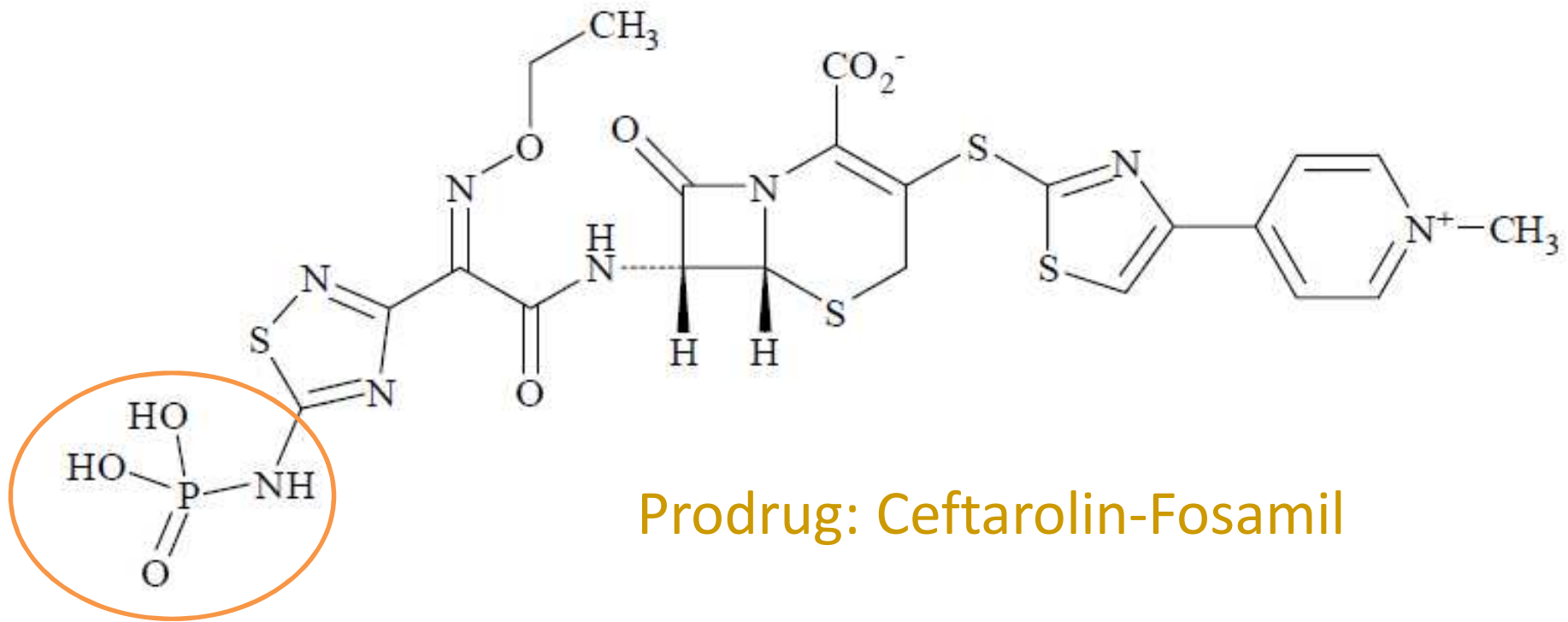
Telavancin – nosokomiale Pneumonie

Gepoolte Daten der Studien ATTAIN I & II

Erreger	Telavancin Erfolg# % (n)	Vancomycin Erfolg# % (n)	Differenz, (95% KI)
Alle <i>S. aureus</i>	78,1 (219)	75,2 (214)	-5,0; 11,0
Alle MRSA	74,8 (139)	74,7 (154)	-9,5; 10,4
→ Monomikrobiell MRSA	84,2 (146)	74,3 (152)	0,7; 19,1
→ Vanco MHK ≤0,5 mg/l	89,2 (37)	78,6 (28)	-9,0; 28,8
→ Vanco MHK ≥1 mg/l	87,1 (85)	74,3 (105)	0,5; 23,0
MRSA	81,8 (88)	74,1 (116)	-3,5; 19,3
MSSA	87,9 (58)	75,0 (36)	-4,2; 28,8
<i>S. pneumoniae</i>	90,0 (20)	85,7 (21)	-19,1; 29,7
Gr+/Gr- Mischinfektionen	66,2 (68)	79,4 (63)	-26,9; 3,2
Gr+/Gr- Mischinf. adäquat*	63,2 (19)	66,7 (21)	-28,9; 25,7

#Klinische Heilungsraten zum Zeitpunkt „Test-of-Cure“ (7-14 Tage nach der letzten Dosis), mikrobiologisch auswertbare Population; *adäquate Therapie gegen Gram-neg. Erreger

Ceftarolin (TAK-599, PPI-0903)



Ceftarolin – In-vitro-Aktivität

Spezies / Phänotyp (n)	MHK ₉₀ (mg/l)			
	CPT	CPM	CRO	CAZ
<i>Staphylococcus aureus</i>				
MSSA (73)	0,25	4	4	-
MRSA (102)	2	>16	>32	-
hVISA & VISA (100)	2	>16	>32	-
Koagulase-negative Staphylokokken				
Oxacillin-S (50)	0,25	2	4	-
Oxacillin-R (80)	0,5	8	32	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Penicillin-S (33)	≤0,016	0,25	0,06	-
Penicillin-I (53)	0,06	1	0,5	-
Penicillin-R (50)	0,25	2	2	-

CPT, Ceftarolin; CPM, Cefepim; CRO, Ceftriaxon; CAZ, Ceftazidim

Sader et al. (2005) Antimicrob Agents Chemother 49: 3501-12

Ceftarolin – In-vitro-Aktivität

Spezies / Phänotyp (n)	MHK ₉₀ (mg/l)			
	CPT	CPM	CRO	CAZ
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	2	0,25	0,5	2
<i>Enterobacter cloacae</i> (23)	32	2	16	>16
ESBL+ (15)	>32	>16	>32	>16
<i>Escherichia coli</i> (20)	0,12	≤0,12	≤0,25	≤1
ESBL+ (15)	>32	>16	>32	>16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (21)	0,5	≤0,12	≤0,25	≤1
ESBL+ (15)	>32	>16	>32	>16
<i>Proteus mirabilis</i> (10)	0,12	≤0,12	≤0,25	≤1
ESBL+ (15)	>32	>16	>32	16
<i>Providencia</i> spp./ <i>P. vulgaris</i> (22)	>32	1	4	≤1
<i>Serratia marcescens</i> (20)	2	0,25	1	≤1

CPT, Ceftarolin; CPM, Cefepim; CRO, Ceftriaxon; CAZ, Ceftazidim

Sader et al. (2005) Antimicrob Agents Chemother 49: 3501-12

Ceftarolin – In-vitro-Aktivität

Spezies / Phänotyp (n)	MHK ₉₀ (mg/l)			
	CPT	CPM	CRO	CAZ
<i>Haemophilus influenzae</i> (23)	≤0,016	0,12	≤0,008	-
BL+ (15)	≤0,016	0,12	0,016	-
BLNAR (30)	0,03	0,5	0,06	-
<i>Moraxella catarrhalis</i> (25)	0,12	1	0,5	-
<i>Neisseria meningitidis</i> (10)	≤0,016	≤0,12	≤0,25	-
<i>Acinetobacter baumannii</i> (20)	>32	>16	>32	>16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	>32	8	>32	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (10)	>32	>16	>32	>16

CPT, Ceftarolin; CPM, Cefepim; CRO, Ceftriaxon; CAZ, Ceftazidim

Ceftarolin – kompl. Haut- & Weichgewebeinfektionen

- 2 multizentrische Phase III Doppelblind-Studien (CANVAS 1 & 2)
- Non-Inferiority, 1.396 Patienten randomisiert, 1.378 erhielten Studienmedikation
- Dosierung: 2x 600 mg/Tag (2x 400 mg/Tag, wenn CrCl 30-50 mL/min)
- Vergleichsmedikation: Vancomycin plus Aztreonam (jeweils 2x 1 g/Tag)
- Therapiedauer: 5-14 Tage

Population	Ceftarolin Erfolg# % (n)	Vancomycin + Aztreonam Erfolg# % (n)	Differenz, (95% KI)
Gepoolte Daten beider Studien			
klinisch auswertbare Population	91,6 (610)	92,7 (592)	-4,2; 2,0
alle behandelten Patienten (MITT)	85,9 (693)	85,5 (685)	-3,4; 4,0

#Klinische Heilungsraten zum Zeitpunkt „Test-of-Cure“ (8-15 Tage nach der letzten Dosis)

Ceftarolin – kompl. Haut- & Weichgewebeinfektionen

Mikrobiologisch auswertbare Population

Gepoolte Daten der Studien CANVAS 1 & 2

Spezies / Phänotyp	Ceftarolin Erfolg# % (n)	Vancomycin + Aztreonam Erfolg# % (n)
<i>Staphylococcus aureus</i>	93,1 (378)	94,4 (356)
MSSA	93,0 (228)	94,5 (238)
MRSA	93,4 (152)	94,3 (122)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	100 (56)	96,6 (58)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	95,5 (22)	100 (18)
<i>Enterococcus faecalis</i>	80,0 (25)	91,7 (24)

#Klinische Heilungsraten zum Zeitpunkt „Test-of-Cure“ (8-15 Tage nach der letzten Dosis)

Ceftarolin – kompl. Haut- & Weichgewebeinfektionen

Mikrobiologisch auswertbare Population

Gepoolte Daten der Studien CANVAS 1 & 2

Population	Ceftarolin Erfolg# % (n)	Vancomycin + Aztreonam Erfolg# % (n)	Differenz, (95% KI)
Gesamt	92,7 (468)	94,4 (446)	-4,9; 1,6
Nur Gram+ Erreger	93,8 (371)	94,3 (350)	-4,1; 3,1
Nur Gram- Erreger	85,3 (34)	100 (24)	-31,6; -1,2
Gram+ & Gram- Erreger	90,5 (63)	93,1 (72)	-13,4; 7,2
Alle Mischinfektionen	91,9 (136)	96,4 (139)	-10,5; 1,5

#Klinische Heilungsraten zum Zeitpunkt „Test-of-Cure“ (8-15 Tage nach der letzten Dosis)

Ceftarolin zur kalkulierten Initialtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP)

- 2 multizentrische Phase III Doppelblind-Studien (FOCUS 1 & 2)
- Non-Inferiority, 1.240 Patienten randomisiert, 1.228 erhielten Studienmedikation
- Dosierung: 2x 600 mg/Tag (2x 400 mg/Tag, wenn CrCl 30-50 mL/min)
- Vergleichsmedikation: Ceftriaxon (1x 1 g/Tag) plus 2x 500 mg Clarithromycin am 1. Tag (nur FOCUS 1)
- Therapiedauer: 5 - 7 Tage

Ceftarolin vs. Ceftriaxon zur kalkulierten Initialtherapie der CAP

Table 3. Clinical Cure Rates by Study Population at the Test-of-Cure Visit

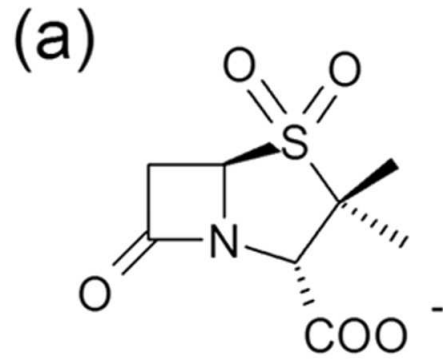
Variable	CE	MITTE	ME	mMITTE
FOCUS 1				
Ceftaroline	194/224 (86.6)	244/291 (83.8)	62/69 (89.9)	66/75 (88.0)
Ceftriaxone	183/234 (78.2)	233/300 (77.7)	54/71 (76.1)	60/80 (75.0)
Difference, % (95% CI)	8.4 (1.4–15.4)	6.2 (–0.2 to 12.6)	13.8 (1.3–26.4)	13.0 (0.7–25.2)
FOCUS 2				
Ceftaroline	193/235 (82.1)	235/289 (81.3)	69/85 (81.2)	72/90 (80.0)
Ceftriaxone	166/215 (77.2)	206/273 (75.5)	57/76 (75.0)	66/88 (75.0)
Difference, % (95% CI)	4.9 (–2.5 to 12.5)	5.9 (–1.0 to 12.7)	6.2 (–6.7 to 19.2)	5.0 (–7.4 to 17.4)
Integrated FOCUS				
Ceftaroline	387/459 (84.3)	479/580 (82.6)	131/154 (85.1)	138/165 (83.6)
Ceftriaxone	349/449 (77.7)	439/573 (76.6)	111/147 (75.5)	126/168 (75.0)
Weighted treatment difference, % (95% CI)	6.7 (1.6–11.8)	6.0 (1.4–10.7)	9.7 (0.7–18.8)	8.7 (–0.0 to 17.4)

NOTE. Data are proportion (%) of patients, unless otherwise indicated. CE, clinically evaluable population; CI, confidence interval; FOCUS, Ceftaroline Community Acquired Pneumonia Trial versus Ceftriaxone in Hospitalized Patients; ME, microbiologically evaluable population; MITTE, modified intent-to-treat efficacy population; mMITTE, microbiological modified intent-to-treat efficacy population.

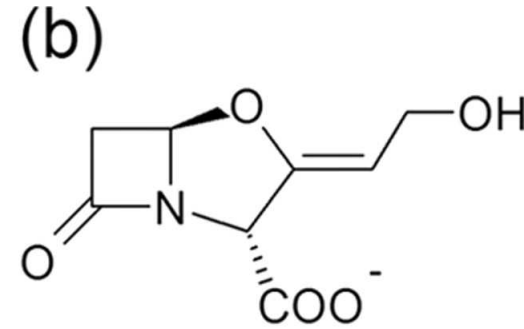
Neue Wirkstoffe mit verbesserter In-vitro-Aktivität gegen Gram-negative Bakterien (Auswahl)

- NXL-104 (Avibactam)
- CXA-101 (Ceftolozan)

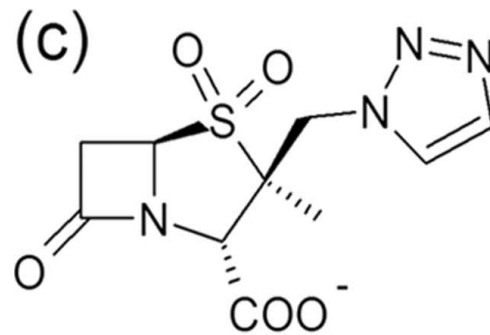
NXL-104 (Avibactam)



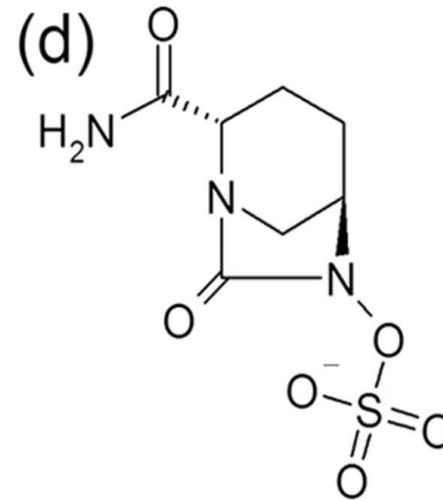
Sulbactam



Clavulansäure



Tazobactam



NXL-104

Hemmung von β -Laktamasen durch NXL-104 im Vergleich zu anderen β -Laktamase-Inhibitoren

Reduktion der Aktivität um 50% nach 5-minütiger Inkubation

Enzyme class and name	IC ₅₀ (μ M) ^a			
	CLA	TZB	SUL	NXL104
Class A				
TEM-1	0.058	0.032	1.56	0.008
CTX-M-15	0.012	0.006	0.23	0.005
KPC-2	>100	50	57	0.170
SHV-4	0.004	0.055	0.26	0.003
Class C				
P99	>100	1.3	21.1	0.1
AmpC ^b	>100	4.6	27	0.128

^a Standard deviation of <20% for all IC₅₀s except CTX-M-15, for which the standard deviation was 0.082 μ M.

^b From *P. aeruginosa*.

In-vitro-Aktivität von Ceftazidim/NXL-104

Enterobacteriaceae

Resistenztyp (n)	% der Stämme gehemmt in Gegenwart von Ceftazidim/NXL-104 bei			
	1 / 4 mg/l	2 / 4 mg/l	4 / 4 mg/l	8 / 4 mg/l
ESBL (60)	100	100	100	100
<i>K. oxytoca</i> K1 _{hyper} (5)	100	100	100	100
AmpC _{derep.} (30)	93,3	100	100	100
Plasmid AmpC (10)	100	100	100	100
ESBL/AmpC + Impermeabilität (10)	90	90	100	100
KPC (12)	83,3	83,3	91,7	100
OXA-48 (8)	100	100	100	100
MBL (5)	0	0	0	0

NXL-104 (Avibactam)

- CAZ/NXL-104 zeigte 2-4fach höhere Aktivität gegen *P. aeruginosa* als CAZ alleine¹
- OXA Carbapenemase-bildende Stämme von *A. baumannii* zeigten keine ausreichende Empfindlichkeit gegen CAZ/NXL-104²
- CAZ/NXL-104 besitzt nur geringe Aktivität gegen β -Laktamase-bildende Anaerobier³
- Phase II Studien mit CAZ/NXL-104 plus Metronidazol vs. Meropenem in der Therapie von kompl. IAI und CAZ/NXL-104 kompl. vs. Imipenem/Cilastatin in der Therapie von kompl. HWI beendet^{4,5}
- Phase II Studie mit Ceftarolin-Fosamil in Kombination mit NXL-104 vs. Doripenem in der Therapie von kompl. HWI⁶
- Phase III Studien mit CAZ/NXL-104 plus Metronidazol vs. Meropenem in der Therapie von kompl. IAI und CAZ/NXL-104 kompl. vs. Doripenem in der Therapie von kompl. HWI⁶

¹Walkty et al. (2011) Antimicrob Agents Chemother 55: 2992-4

²Mushtaq et al. (2010) J Antimicrob Chemother 65: 2376-81

³Citron et al. (2011) Antimicrob Agents Chemother 55: 3616-20

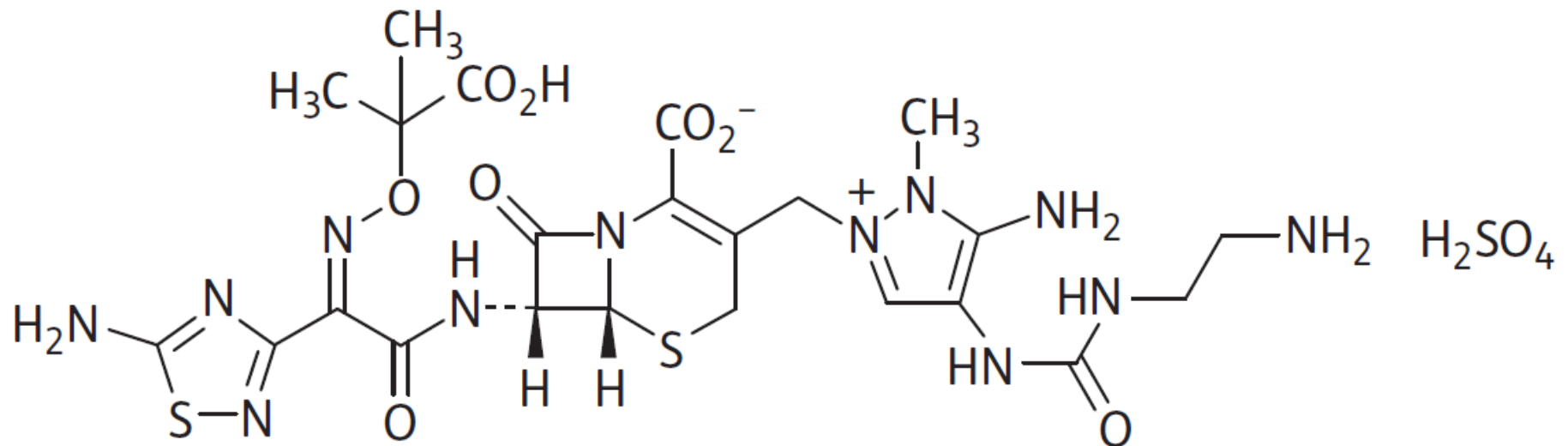
⁴Lucasti et al. (2011) 21st ECCMID/27th ICC, 7.-10. May 2011, Milan,: P1532

⁵Vasquez et al. (2011) 21st ECCMID/27th ICC, 7.-10. May 2011, Milan,: P1533

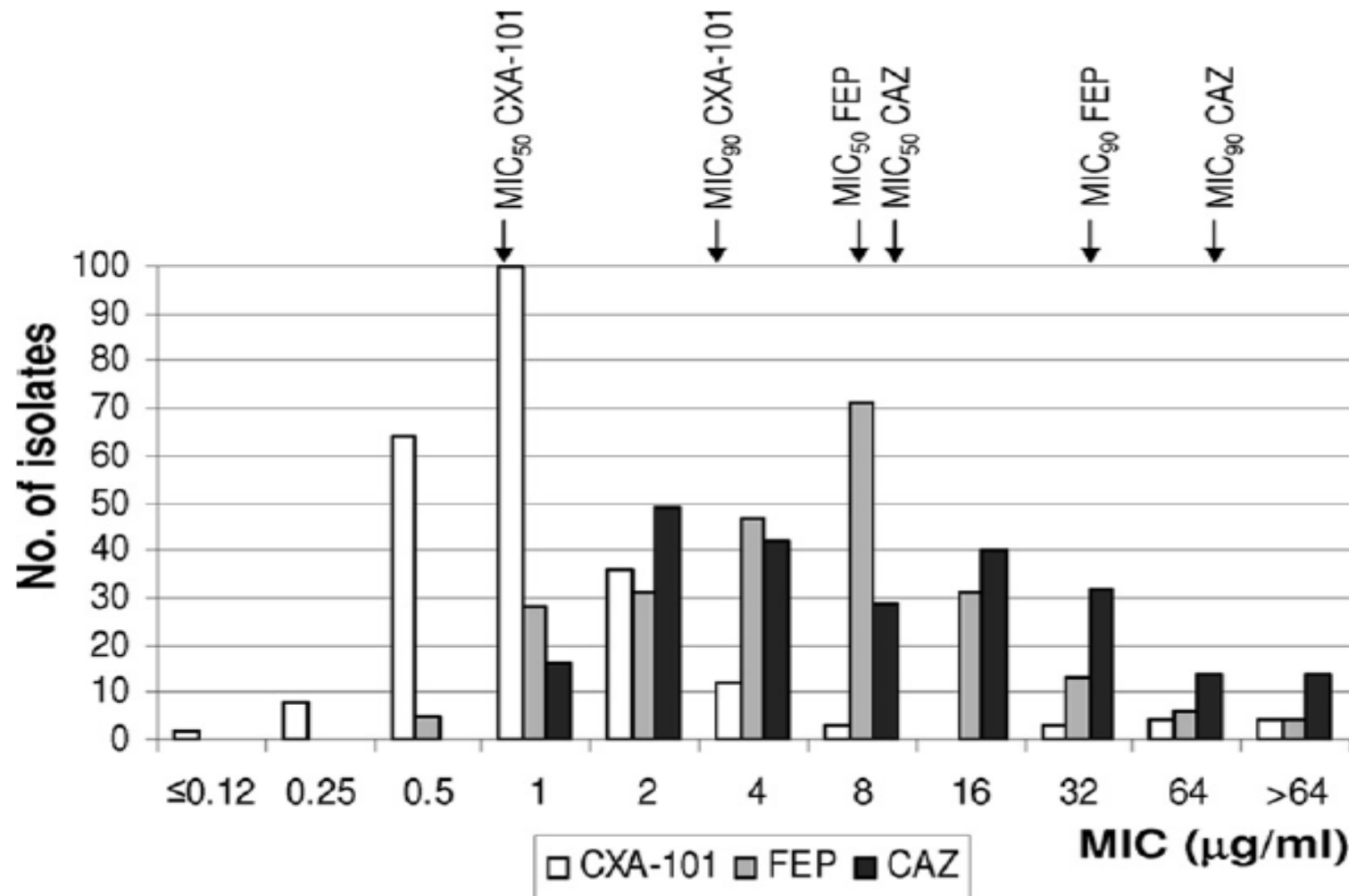
⁶www.clinicaltrials.gov

Ceftolozan (CXA-101, FR264205)

Pseudomonas-Cephalosporin



In-vitro-Aktivität von Ceftolozan (CXA-101), Ceftazidim (CAZ) und Cefepim (FEP) gegen 236 *P. aeruginosa*-Stämme aus spanischen Krankenhäusern



In-vitro-Aktivität von Ceftolozan in Kombination mit konstant 4 mg/l Tazobactam gegen *Enterobacteriaceae*

Erreger (n)	Ceftolozan		Ceftolozan / Tazobactam	
	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
<i>E. coli</i> , CAZ-R (224)	>32	>32	1	16
<i>K. pneumoniae</i> , CAZ-R (186)	>32	>32	4	>16
<i>K. pneumoniae</i> , KPC+ (53)	>32	>32	>16	>16
<i>Proteus</i> , Indol+, CAZ-R (82)	>32	>32	2	>16
<i>Enterobacter</i> spp., CAZ-R (90)	>32	>32	16	>16
<i>Citrobacter</i> spp., CAZ-R (108)	32	>32	16	>16
<i>P. mirabilis</i> , ESBL-Phänotyp (68)	8	>32	1	8

CAZ, Ceftazidim

Ceftolozan bzw. Ceftolozan/Tazobactam (2:1)

- Die gute In-vitro-Aktivität von Ceftolozan gegen *P. aeruginosa* wurde im Tiermodell bestätigt.¹
- Phase II Studien:
 - Ceftolozan - Komplizierte Harnwegsinfektionen (n=129): 3x tgl. 1g vs. 3x tgl. 1g Ceftazidim; beendet und als Abstract veröffentlicht²
 - Ceftolozan/Tazobactam - Komplizierte intra-abdominellen Infektionen: (n=120): 3x tgl. 1g/500mg + 3x tgl. 500mg Metronidazol vs. 3x tgl. 1g Ceftazidim; beendet
- Phase III Studien: Ceftolozan/Tazobactam - Komplizierte Harnwegsinfektionen, Komplizierte intra-abdominelle Infektionen, HAP/VAP

¹Bulik et al. (2011) Antimicrob Agents Chemother 56:544-9

²Umeh et al. (2011) 50st ICAAC, 12.-15. Sept. 2011, Boston,: L1-361a

„Take Home Messages“

- Fidaxomicin stellt eine vielversprechende neue Option zur Therapie von *Clostridium-difficile*-Infektionen dar.
- Telavancin stellt eine wirksame Alternative zur Behandlung von MRSA-Pneumonien dar. Vermarktung?
- Ceftarolin ist ein MRSA-wirksames Cephalosporin zur Behandlung von Haut/Weichgewebeinfektionen mit Vorteilen in einem epidemiologischen Umfeld hoher MRSA-Prävalenz.
- Ceftazidim/Avibactam und Ceftolozan/Tazobactam sind mögliche zukünftige Optionen zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente Gram-negative Erreger.