

Cefepim-Enmetazobactam & Aztreonam-Avibactam

Axel Hamprecht
Institut für med. Mikrobiologie u. Virologie

Cefepim-Enmetazobactam

Cefepim-Enmetazobactam (Exblifep)

Kombination von Cefepim (stabil gegenüber AmpC) und Enmetazobactam (hemmt die meisten ESBLs)

Seit 15.6. in D auf dem Markt

Zulassung für

- komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis
- nosokomiale Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie
- Bakteriämie bei o.g. Infektionen

Dosierung

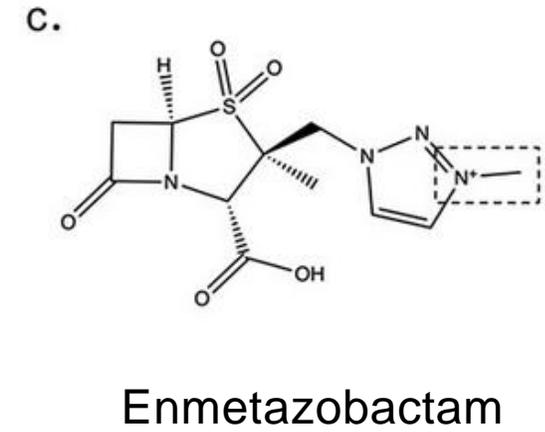
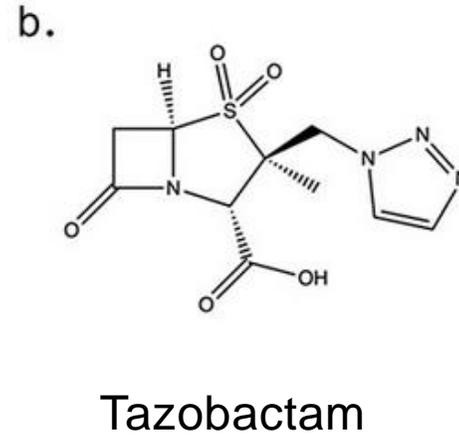
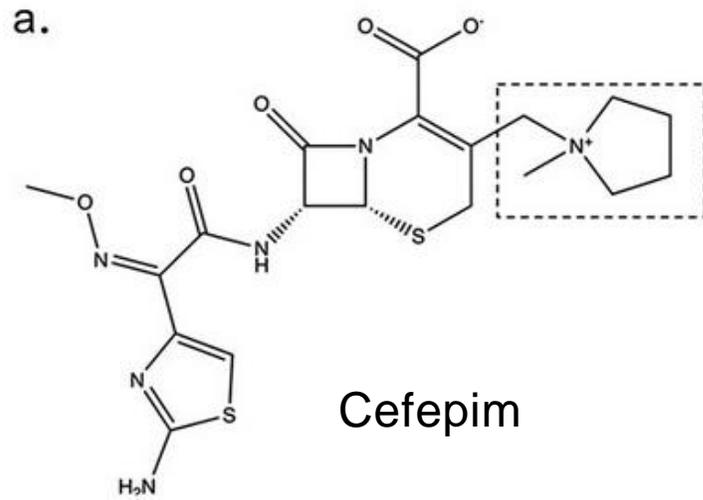
3 x 2,5 g (2 g Cefepim + 0,5 g Enmetazobactam)/Tag

Infusionsdauer unterscheidet sich:

- 2h für kompliz. HWI
- 4 h für nosokomiale Pneumonie

	Standard dosage	High dosage
Cefepime	1 g x 3 iv or 2 g x 2 iv	2 g x 3 iv
<u>Cefepime-enmetazobactam (UTI)</u>	(2 g cefepime + 0.5 g enmetazobactam) x 3 iv over 2 hours	
<u>Cefepime-enmetazobactam (hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia)</u>	(2 g cefepime + 0.5 g enmetazobactam) x 3 iv over 4 hours	

Keine Daten für Kinder/Jugendliche unter 18 Jahren



Darlow et al., Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 Nov 7

Enmetazobactam hemmt ESBLs

Bessere Penetration in periplasmatischen Raum vgl. zu Tazobactam

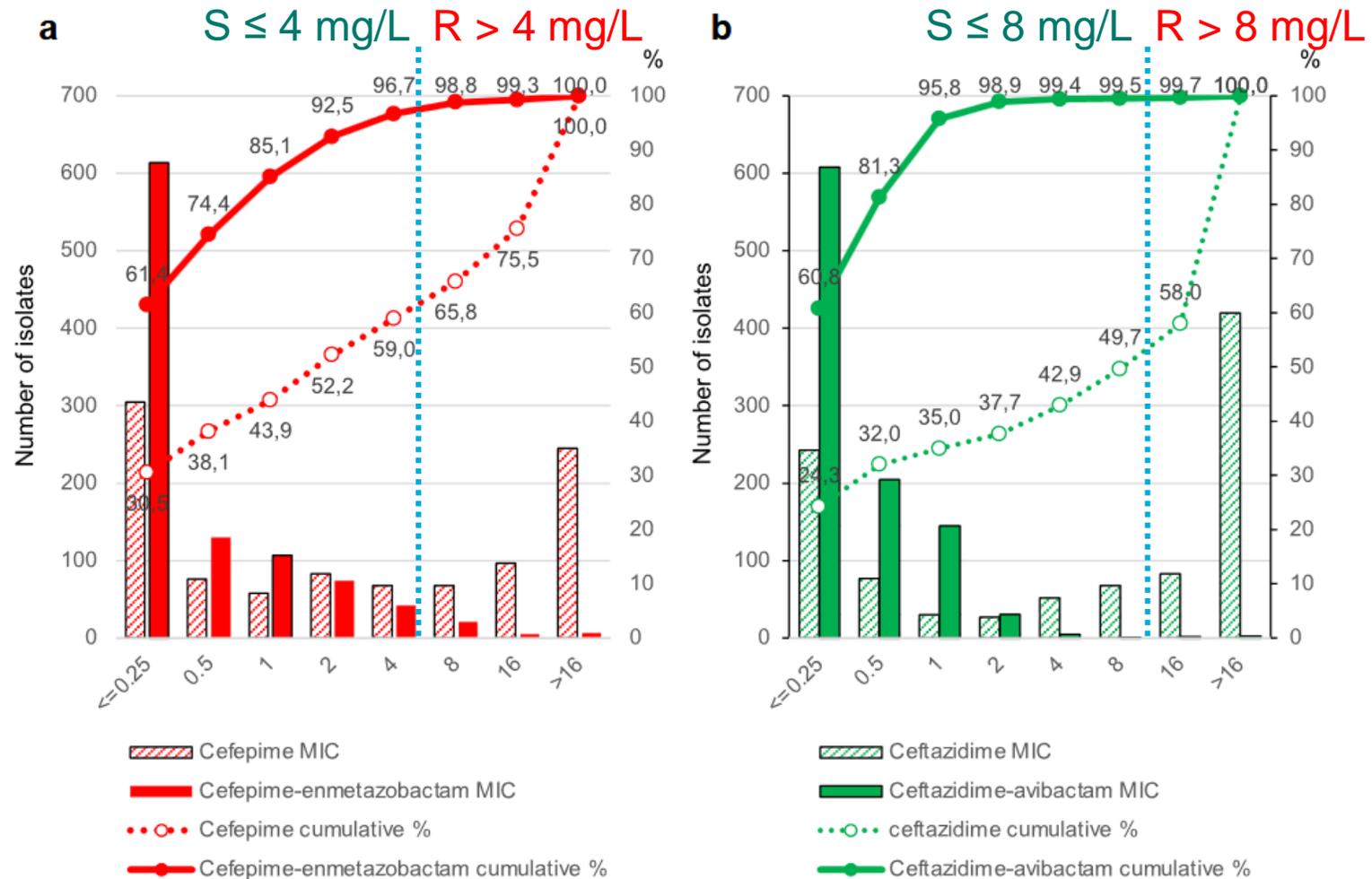
Wirkspektrum

- Gleiches Spektrum wie Cefepim, zusätzlich gegen meisten ESBL-Bildner
- OXA-48 u. KPC-Bildner können z.T. *in vitro* sensibel sein
- Keine Wirkung gegen Metallo-Betalaktamasen (NDM, VIM etc.)

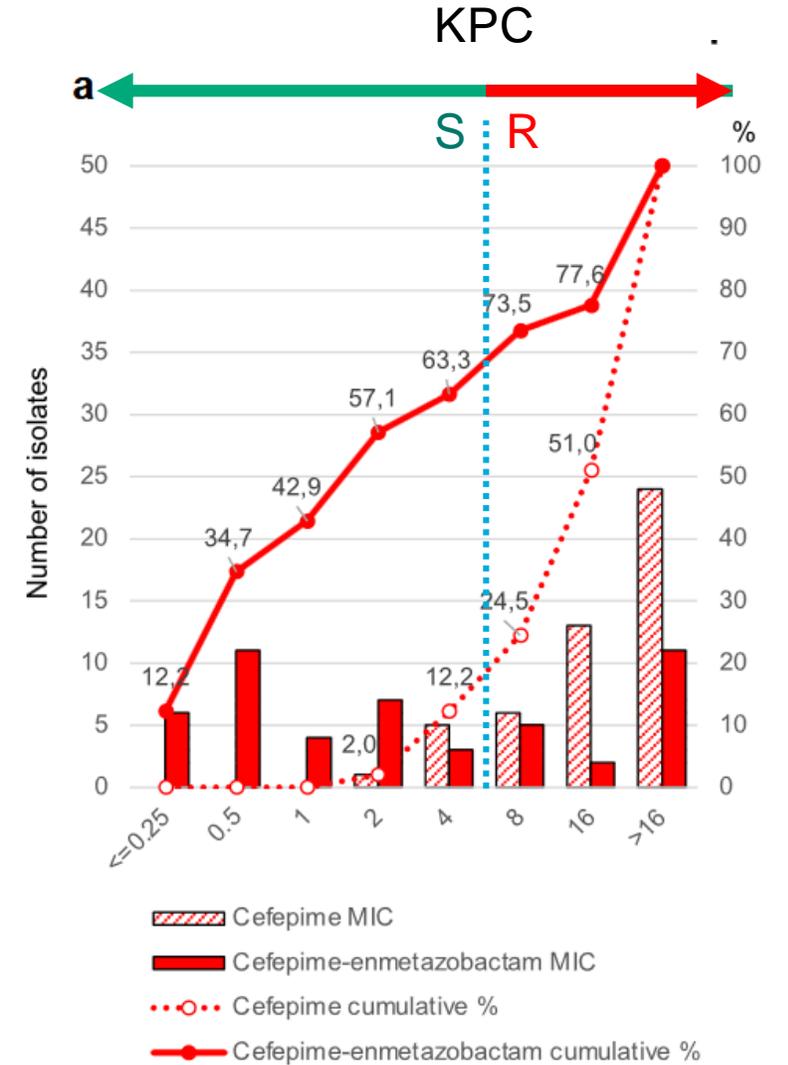
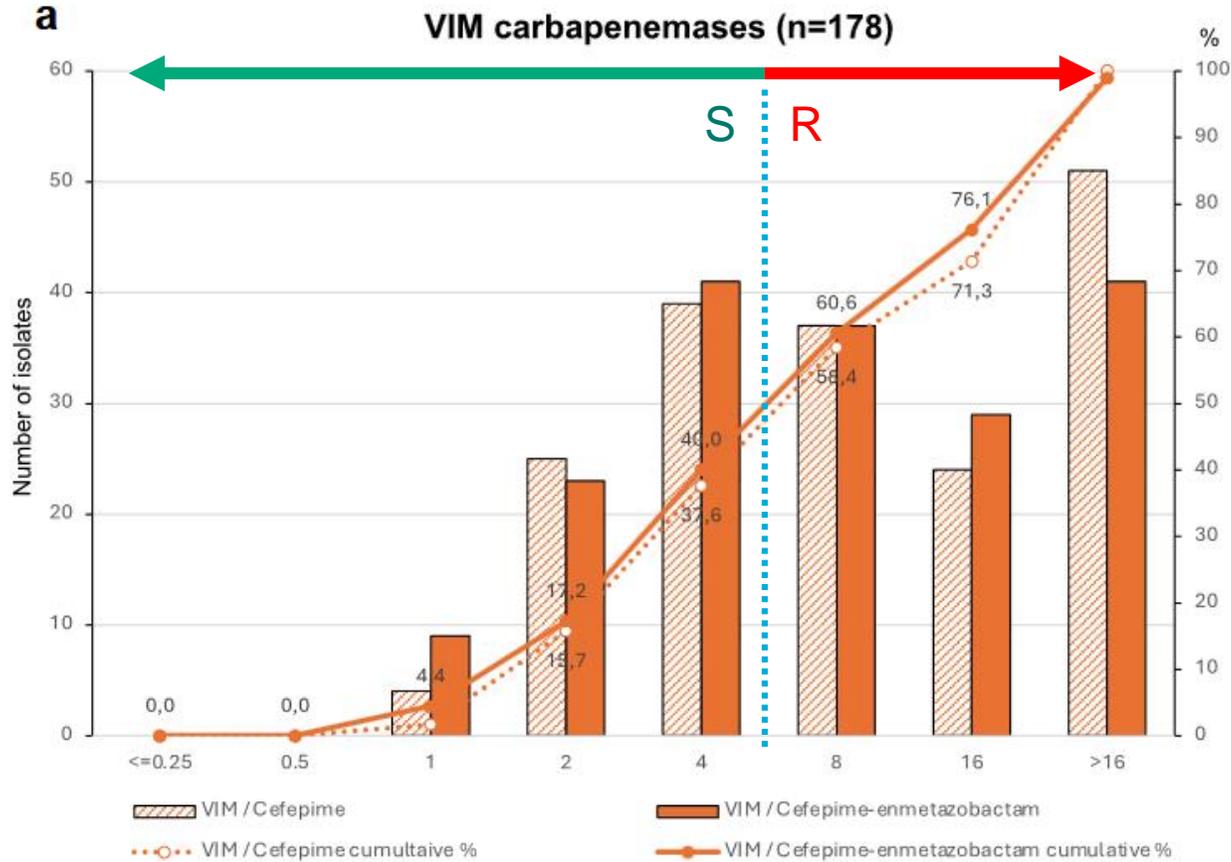
- *P. aeruginosa*: gleiche Wirkung wie Cefepim, kein wesentlicher Vorteil d. Kombination
- *Acinetobacter*, *S. maltophilia*: keine relevante Wirkung

- Einsatz primär als Carbapenem-sparendes Antibiotikum bei ESBL-Bildnern

OXA-48-like carbapenemases (n=1000)



Cefepim-Enmetazobactam bei VIM/KPC



Klin. Daten

- Phase 3 Studie, randomisiert, doppelblind (ALLIUM)
- 90 Zentren
- Komplizierte UTI und akute Pyelonephritis mit gram-neg. Uropathogenen
- Cefepime-Enmetazobactam 3 x 2,5 g vs. Pip-Tazo 3 x 4,5 g über 2 h

Original Investigation

October 4, 2022

Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis A Randomized Clinical Trial

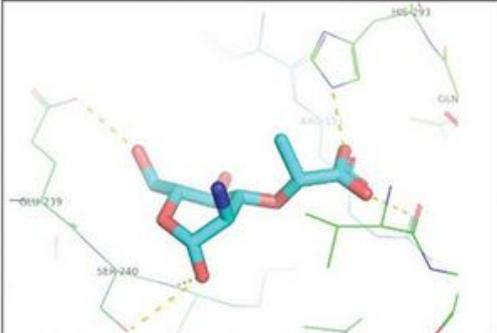
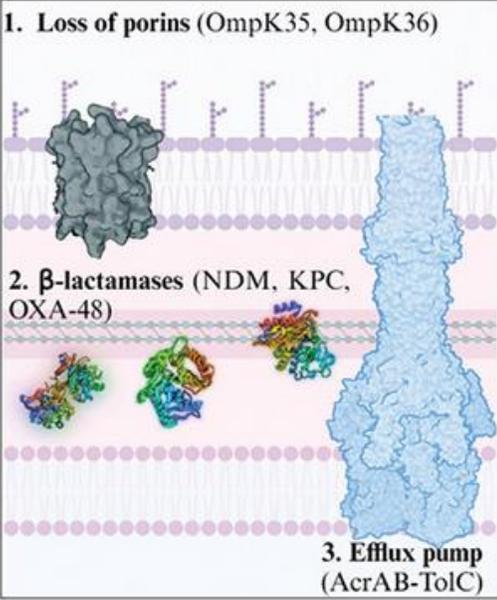
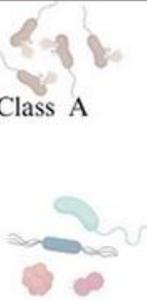
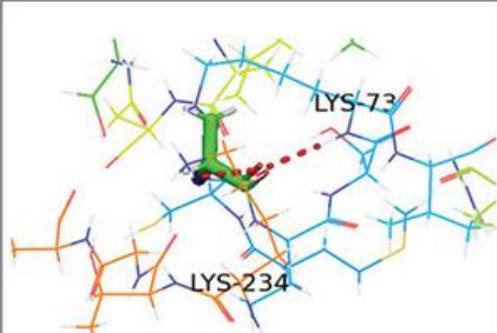
Keith S. Kaye, MD¹; Adam Belley, PhD²; Philip Barth, PhD²; [et al](#)

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA. 2022;328(13):1304-1314. doi:10.1001/jama.2022.17034

Klin. Daten

- 1034 Patienten
- clinical cure and microbiological eradication at the test-of-cure visit was 79.1% with cefepime/enmetazobactam vs. 58.9% with piperacillin/tazobactam
- Clinical cure 92,5% für Cefepim-Enmetazo vs. 88.9% für Pip-Tazo (n.s.) an Tag 14
- Bei Pat. mit ESBL-Bildner clinical & microbiological cure 56/76 (73,7%) mit Cefepim-Enmetazo vs. 34/66 (51.5%) mit Pip-Tazo

	Mode of Action	Mechanism of resistance	Spectrum of activity
Cefepime	 <p>Cefepime inhibits PBP2 (also PBP-1 and -3) by interacting with active site Ser, Glu, Arg and Gln.</p>	 <p>1. Loss of porins (OmpK35, OmpK36)</p> <p>2. β-lactamases (NDM, KPC, OXA-48)</p> <p>3. Efflux pump (AcrAB-TolC)</p>	<p>Active against: Streptococci MSSA Enterobacterales (including Class A and C ESBL producers) <i>Pseudomonas</i> species</p>  <p>Notable gaps: Enterococci Anaerobes <i>Acinetobacter</i> species <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Carbapenemase-producing Enterobacterales</p>
Enmetazobactam	 <p>Enmetazobactam facilitates formation of a lysinoalanine cross link between Ser70 and Lys73, rendering CTX-M-15 ineffective</p>		<p>Significant toxicities</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-lactam hypersensitivity • <i>C. difficile</i>-associated diarrhoea • Heterogenous dose-dependent neurotoxicity

Empfindlichkeitstestung

Testung mit fixer Inhibitor-Konzentration (8 mg/L)

Breakpoints für

- Enterobakterien ($S \leq 4$ mg/L, $R > 4$ mg/L)
- *Empfehlung*: nicht testen/nicht angeben bei Carbapenemase-Bildner (ggf. für OXA-48, wenn klin. Daten vorliegen)
- Pseudomonas -> Note: Verweis auf Cefepim
The addition of a beta-lactamase inhibitor does not add clinical benefit. The beta-lactamases produced by the organisms either do not modify the parent cephalosporin or are insufficiently inhibited by the inhibitor.

Aztreonam-Avibactam

Aztreonam-Avibactam (Emblaveo)

Kombination von Aztreonam und BLI Avibactam

Seit September 2024 in D auf dem Markt

Zulassung für

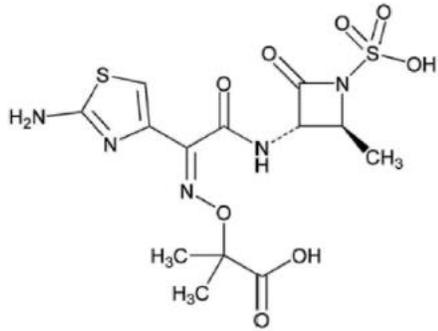
- komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis
- nosokomiale Pneumonie (HAP) einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
- komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)
- Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen

Dosierung

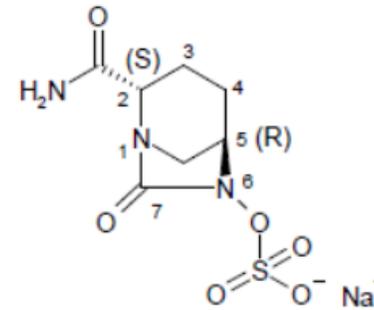
Loading Dose 2 g Aztreonam + 0.67 g Avibactam, dann 4 x (1.5 g Aztreonam + 0.5 g Avibactam) iv über 3 h

Monobactams	Standard dosage	High dosage
Aztreonam	1 g x 3 iv	2 g x 4 iv
<u>Aztreonam-avibactam</u>	(2 g aztreonam + 0.67 g avibactam) x 1 followed by (1.5 g aztreonam + 0.5 g avibactam) x 4 iv over 3 hours	

Keine Daten für Kinder/Jugendliche unter 18 Jahren



Aztreonam



Avibactam

EMA Assessment report Emblaveo, 2024

Aztreonam stabil gegenüber Metallo-Betalaktamasen

Avibactam hemmt Serin-Betalaktamasen (ESBL, AmpC, OXA-48, KPC)

Wirkspektrum

- Enterobakterien mit ESBL, AmpC und Carbapenemasen
 - Sehr gute Wirkung gegen Metallo-Betalaktamase (NDM, VIM, IMP etc.)
 - *S. maltophilia in vitro*
 - *P. aeruginosa* variable Wirksamkeit

 - *Acinetobacter baumannii*: keine relevante Wirkung
- Einsatz primär für Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien, insbesondere MBL

Aztreonam-Avibactam bei Carbapenem-resistenten Enterobakterien (CRE), SENTRY

S ≤ 4 mg/L R > 4 mg/L

Table 1. Aztreonam/avibactam MIC distributions

Organism group (n)	No. of isolates and cumulative % inhibited at aztreonam/avibactam MIC (mg/L) of:											MIC ₅₀	MIC ₉₀
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16		
CRE (1098)	74	118	243	394	189	44	23	8	1	1	3	0.25	0.5
	6.7	17.5	39.6	75.5	92.7	96.7	98.8	99.5	99.6	99.7	100.0		
KPC producers (473)	14	50	111	200	78	16	3	0	0	1		0.25	0.5
	3.0	13.5	37.0	79.3	95.8	99.2	99.8	99.8	99.8	100.0			
MBL producers (347)	59	59	86	88	32	12	7	4				0.12	0.5
	17.0	34.0	58.8	84.1	93.4	96.8	98.8	100.0					
OXA-48-like producers (205)	2	12	43	85	52	7	1	2	1			0.25	0.5
	1.0	6.8	27.8	69.3	94.6	98.0	98.5	99.5	100.0				
≥2 carbapenemases (57)	3	5	13	23	10	1	0	2				0.25	0.5
	5.3	14.0	36.8	77.2	94.7	96.5	96.5	100.0					
No carbapenemase (126)	1	1	15	42	38	10	12	4	0	0	3	0.5	2
	0.8	1.6	13.5	46.8	77.0	84.9	94.4	97.6	97.6	97.6	100.0		
CZA-R (349)	53	59	86	91	33	12	7	4	0	1	3	0.12	0.5
	15.2	32.1	56.7	82.8	92.3	95.7	97.7	98.9	98.9	99.1	100.0		
Colistin-R (292)	17	12	61	124	63	11	2	1	0	1		0.25	0.5
	5.8	9.9	30.8	73.3	94.9	98.6	99.3	99.7	99.7	100.0			
Tigecycline-NS (515) ^a	27	34	116	202	101	27	5	1	0	0	2	0.25	0.5
	5.2	11.8	34.4	73.6	93.2	98.4	99.4	99.6	99.6	99.6	100.0		

CZA, ceftazidime/avibactam; R, resistant; NS, non-susceptible.

^aIsolates with tigecycline MIC values >0.5 mg/L, which is the susceptible breakpoint published by EUCAST for *E. coli* and *C. koseri*.

Empfindlichkeitstestung

Testung mit fixer Inhibitor-Konzentration (4 mg/L)

Breakpoints für

- Enterobakterien ($S \leq 4 \text{ mg/L}$, $R > 4 \text{ mg/L}$)

Insufficient Evidence

- *Pseudomonas* spp., *S. maltophilia*

Nicht testen (-): *Acinetobacter* spp.

Übersicht Wirkspektrum neue BL/BLIs

	Enterobakterien				P. aerug.		A. bauman.
	ESBL/AmpC	OXA-48	KPC	MBL	CR*	MBL	OXA/MBL
Ceftolozan- Tazobactam	■	■	■	■	■	■	■
Cefepim- Enmetazob.	■	▨	■	■	■	■	■
Ceftazidim- Avibactam	■	■	■	■	■	■	■
Aztreonam- Avibactam	■	■	■	■	■	■	■
Imipenem- Relebactam	■	■	■	■	■	■	■
Cefiderocol	■	■	■	**	■	**	**

■ Gute Wirksamkeit
▨ Klin. Daten fehlen

■ Variable Wirksamkeit
■ Keine Wirksamkeit

* Carbapenem-Res. ohne Carbapenemase

** erhöhte MHKs für NDM

Zusammenfassung

- Cefepim-Enmetazobactam → Carbapenem-sparende Option für Infektionen d. ESBLs
 - Wirksamkeit sehr gut gegen ESBL u./o. AmpC-produzierende Enterobakterien
 - *in vitro* gut gegen OXA-48-produzierende Enterobakterien (klin. Daten fehlen), Aktivität gegen andere Carbapenemasen gering; nicht testen/nicht angeben
 - Indikationen: cUTI, HAP/VAP inkl. Bakteriämie
- Aztreonam-Avibactam → Infektionen d. Carbapenemase-bildende Enterobakterien, v.a. NDM und andere MBL
 - Indikationen: cUTI, HAP/VAP, cIAI, Infektionen d. Gram-negative Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen