

KPC

Matthias G. Vossen

Universitätsklinik für Innere Medizin I

Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin

Offenlegung

Von folgenden Pharmafirmen erhielt ich Forschungsunterstützungen, Einladungen zu Kongressen, Honorare für Beratungs- oder Vortragstätigkeiten bzw. Unterstützungen für von mir organisierte Fortbildungsveranstaltungen: Astellas, Astro Pharma, Baxter-Gambro, Chiesi, Ducest medical, Fresenius medical company, Gilead, InfectoPharm, MSD, RiVolution, Sandoz, Smart surgical devices, Vivostat

Unabhängig davon ist dieser Vortrag Resultat meiner Bemühungen um größtmögliche Objektivität

Betalaktamasen

- Über 2000 verschiedene Beta-Lactamasen bekannt
- Klassifikation nach Aminosäuresequenz: “Ambler Klassifikation” oder Funktion: “Bush Klassifikation”
- Ambler Klassifikation:
 - 4 Klassen
 - Serin Enzyme:
 - A (TEM, SHV, CTX-M, OXA-11)
 - C (CMY, LAT, FOX)
 - D (OXA, PSE)
 - Metallo Enzyme: B (NDM, VIM, IMP...)

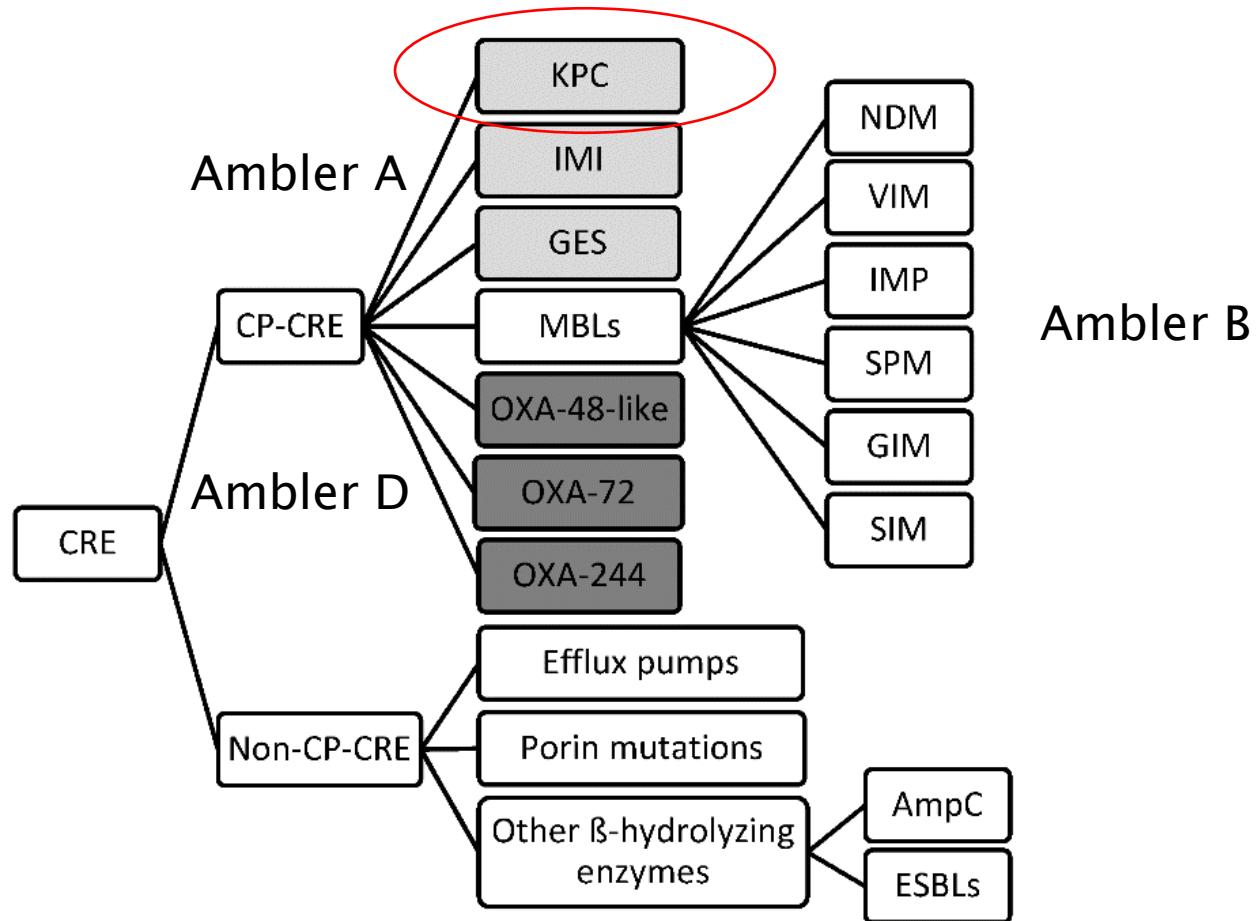
Holmes, Lancet 2016

Ambler Klassifikation der Carbapenemasen

- Ambler **Klasse A** (Serin Carbapenemasen): **KPC, GESlike**
 - V.a. Enterobakterien aber auch Pseudomonas aeruginosa
 - Hydrolysieren so gut wie alle Betalaktame
- Ambler **Klasse B** (Metallobetalaktamasen): **VIM, IMP, NDM**
 - Enterobakterien, P. aeruginosa, Acinetobacter
 - Hydrolysieren Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme
 - Keine Aktivität gegenüber Monobactamen
- Ambler **Klasse D** (Serin Carbapenemasen / Oxa Carbapenemasen):
 - OXA-23, OXA-24/40, OXA-51, OXA-58: Acinetobacter
 - **OXA-48**, OXA-181, OXA-162: Enterobakterien
 - Hydrolysieren Penicilline, Schmalspektrumcephalosporine und Carbapeneme (OXA-48 ist die effizienteste Klasse D Carbapenemase)
 - Oxyiminobetalaktame und Aztreonam werden nur schlecht hydrolysiert

Slide: Rainer Hartl, analyse.eu

Carbapenem Resistenzen im Überblick



KPC

- Erstbeschreibung 1996 (USA) – KPC-2
 - Kodiert durch *bla*_{KPC} positioniert auf einem Tn3 Transposon
 - Dadurch leichter horizontaler Gentransfer zu anderen Gram negativen

Enterobacteriaceae

Citrobacter freundii

Escherichia coli

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Enterobacter gergoviae

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella oxytoca

Proteus mirabilis

Salmonella enterica

Serratia marcescens

Nonfermenter

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas putida

Acinetobacter spp

Leavitt, AAC, 2007; Haidar, AAC, 2017

KPC

- Erstbeschreibung 11 Jahre nach Markteinführung von Imipenem
- 2005 erster Fall außerhalb der USAs
- Inzwischen 55 KPC Varianten bekannt
 - Unterschiede vorallem in Hydrolysierung von 3. und 4. Gen Ceph
- KPC-2 bis 4 häufig, KPC-2 bis 11 sind “natürliche” Varianten
- *bla*_{KPC-3} Mutation mit Ceftazidim/Avibactam Resistenz beschrieben
 - D179Y, T243M, D179Y/T243M, EL165-166 führen zu CAZ/AVI Resistenz und Carbapenem Sensitivität (ESBL like)
 - Resistenzinduktion unter CAZ/AVI Therapie binnen 10-19 Tagen beschrieben

Leavitt, AAC, 2007; Haidar, AAC, 2017; Yoon, Front Microbiol, 2020

KPC Isoenzyme

- KPC-2
 - Hydrolysiert Penicilline, Cephalosproine und Carbapeneme sehr effektiv
 - Hydrolysiert oxyimino-cephalosporine schlecht
 - Insbesondere ceftazidime <<< cefotaxime (aufgrund des größeren C7 Restes)
- Hydrolysisierung von Ceftazidim bei KPC-2 schwach, bei KPC-4 bereits 50x höher durch erhöhte Hydrolysegeschwindigkeit
 - Ceftazidim MHK erhöht sich ums 42-fache von KPC-2 auf KPC-10

Leavitt, AAC, 2007; Haidar, AAC, 2017; Yoon, Front Microbiol, 2020

KPC

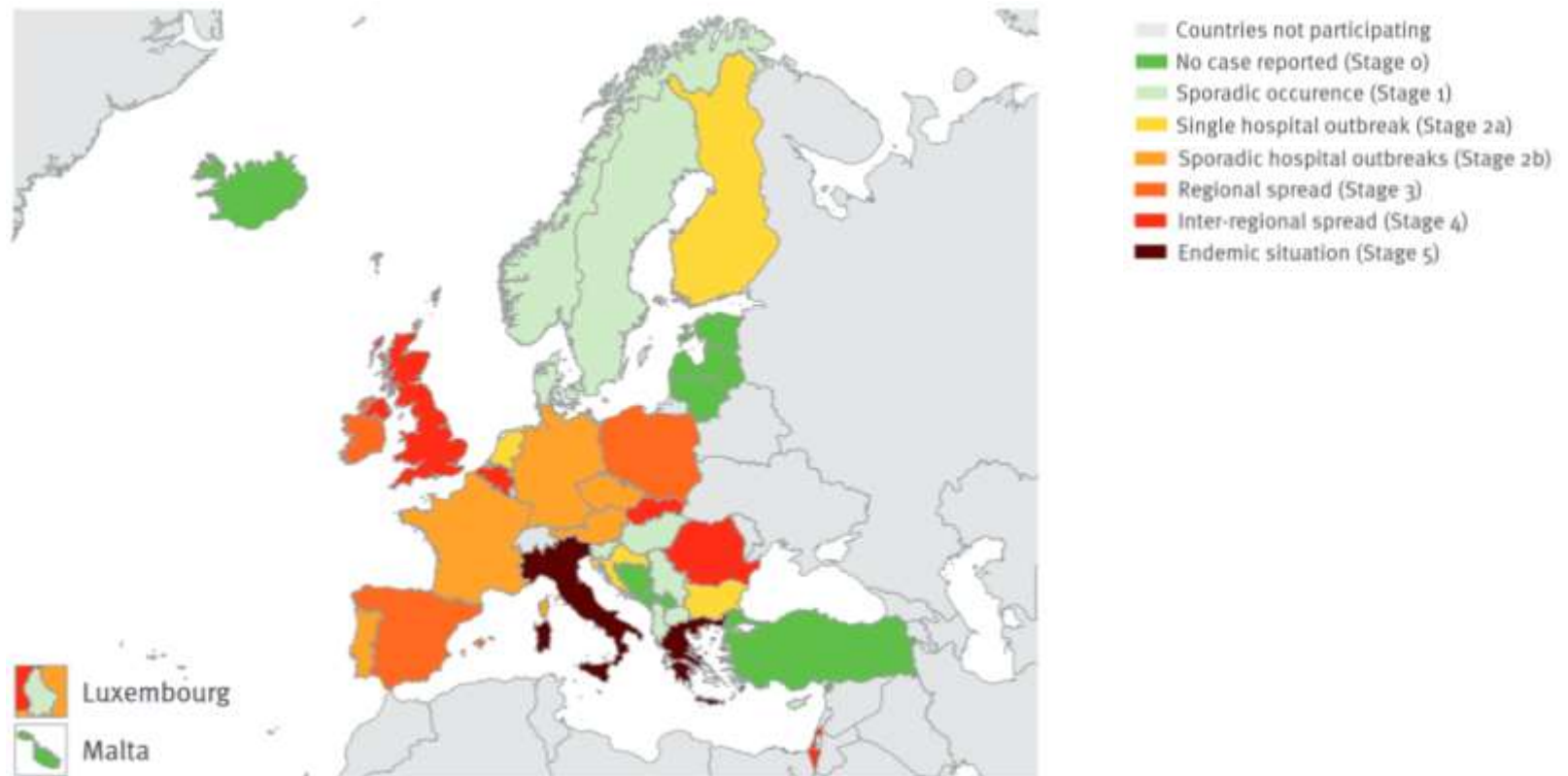


Resistance mechanism



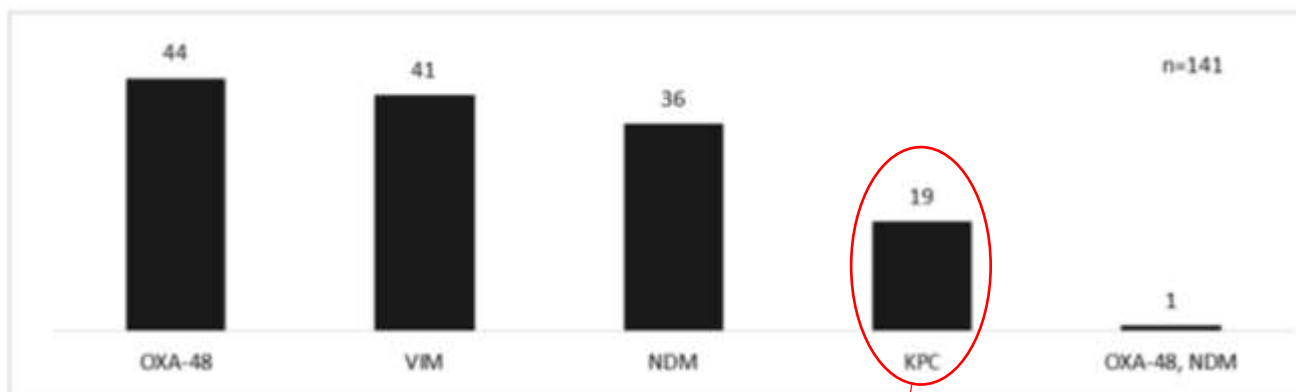
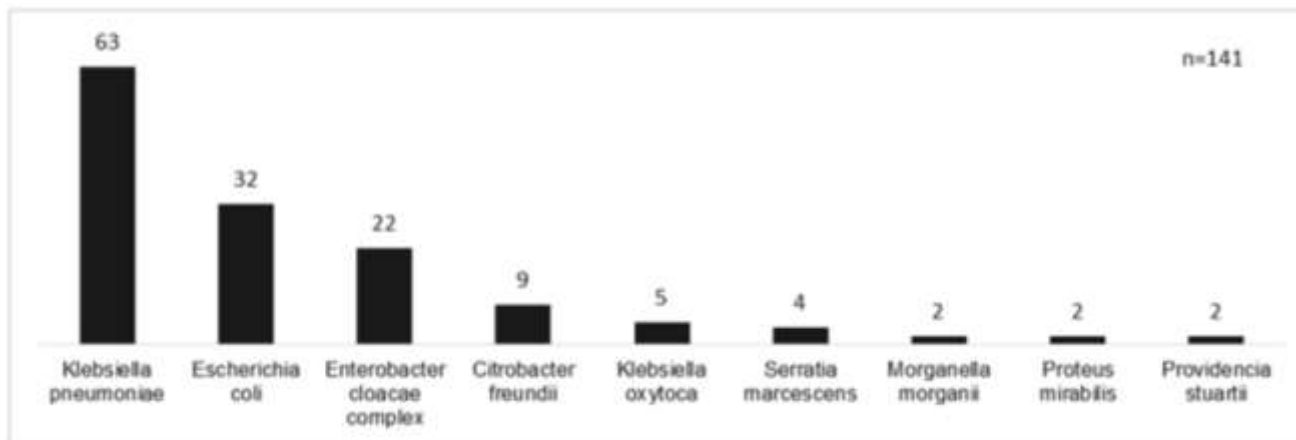
Sophia Davis, EUSCAPE map 2019 - <https://microbiologycommunity.nature.com/posts/50475-tracing-the-spread-of-carbapenem-resistant-klebsiella-pneumoniae-the-fastest-growing-antibiotic-resistant-threat-in-europe>

KPC 2014/15 – self assessment of experts



Albiger, Eurosurveillance, 2015

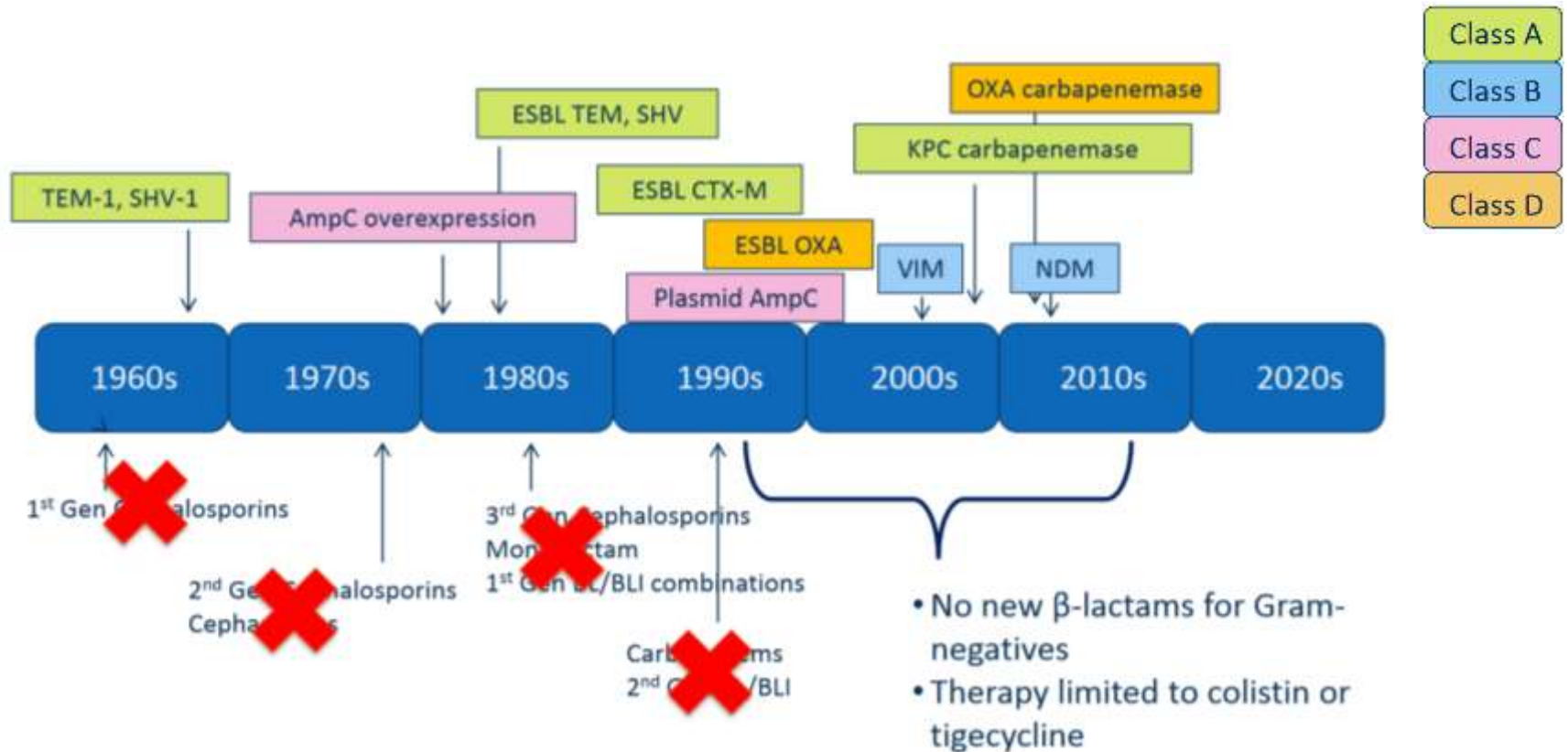
Speziesverteilung der Carbapenemasen (2019)



Davon 1 Isolat Ceftazidim/Avibactam resistent

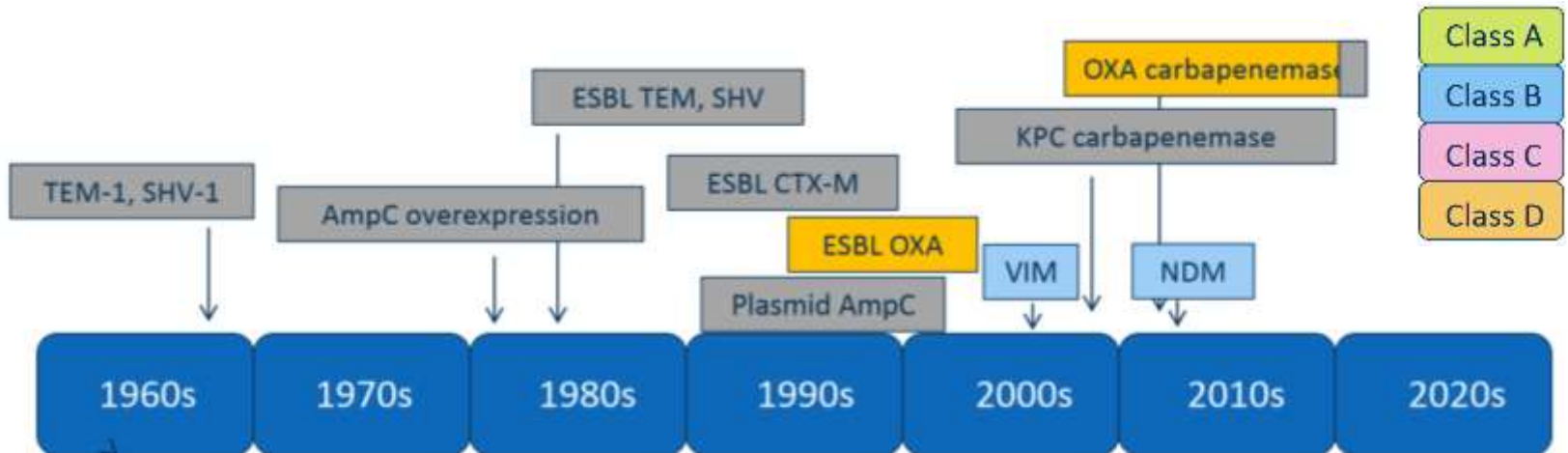
AURES 2019

Entwicklung der Beta-Lactamasen

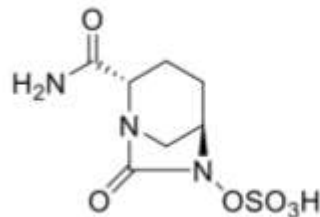


<https://www.entasistx.com/application/files/1315/1855/4626/ETX2514-for-SuperbugdrugsUSA2016.pdf>

Beta-Lactamase Inhibitor Spektrum



Inhibited by Avibactam



- Ceftazidime-avibactam (AvyCaz)
- Imipenem-relebactam (Ph III)
- Zidebactam, RG6080 (Ph I)
- Aztreonam-avibactam (Ph I)
 - MBL⁺ *Enterobacteriaceae* (Class B)
 - (ATM is not degraded by MBLs; AVI inhibits serine BLs)

<https://www.entasistx.com/application/files/1315/1855/4626/ETX2514-for-SuperbugdrugsUSA2016.pdf>

Ceftazidim / Avibactam

- Reservemedikament für MRGN
 - Avibactam inhibiert AmpC, ESBL, Ambler A und D (OXA-48)
 - verbesserte Wirkung gegenüber ESBL, KPC, OXA-48, MDR
 - Keine AmpC Induktion durch Avibactam beschrieben
- Keine Gram positive Aktivität (gering geg. Streptokokken)
- Resistenzinduktion unter laufender Therapie
 - Daher eher nicht für Pseudomonaden

Ceftazidim / Avibactam / Fosfomycin gegen MDR *Pseudomonas aeruginosa*

- Fosfomycin
 - Penicillin Bindendes Protein 3 Downregulation
 - Inhibiert Bildung von MurA (Efflux Pumpe)
 - Aber: Induktion von PDC-1 (Pseudomonas derived Cephalosporinase)
- Avibactam inhibiert Ambler A und C Beta-Lactamasen -> PDC-1

Strain	MEM	TZP	CIP	COL	CAZ	CAZ-AVI*	FOS	CAZ-AVI-FOS ^{ab}	CAZ-AVI-COL ^{ab}
PA01	0.5	1	1	0.5	2	1	64	1	0.5
CL232	64	>128	16	2	>32	32	32	4	32
715	32	>128	32	2	>32	32	8	8	32
716	64	16	64	2	>32	>32	128	64	4-8
776	64	128	64	2	>32	>32	128	4	2
795	32	>128	128	2	>32	>32	128	4	128
835	16	16	2	2	>32	32	64	4	8
839	16	128	>128	2	>32	>32	64	4	2-4
834	16	16	>128	2	>32	16	>128	4	8-16
851	32	128	64	0.25	>32	16	>128	8	<0.06

Papp-Wallace, J Infect Dis, 2019

Meropenem / Vaborbactam

- Vaborbactam inhibiert Klasse-A-Serin-Carbapenemasen
 - Schützt Meropenem vor KPC
 - Dadurch Wirksamkeit gegen AmpC, ESBL und KPC
 - Vorteil des erweiterten Gram positive und anaeroben Spektrums von Meropenem gegenüber Ceftazidim, Ceftolozyn oder Aztreonam

Aztreonam / Avibactam oder Vaborbactam?

Isolate	Genotypic profile	MIC (mg/liter) ^b					
		ATM		CAZ	CAZ-AVI	MER	MER-VBR
EC-1	NDM, CMY-2/FOX, CTX-M-1, TEM	≥256		≥256	≥256	64	128
EC-2	NDM, TEM	16		≥256	≥256	64	64
EC-3	NDM-1, CMY-6, CTX-M-15, TEM-1	≥256		≥256	≥256	64	128
EC-4	NDM-5, OXA-1	0.25		≥256	≥256	≥256	≥256
KP-1	NDM-1, CMY-6, CTX-M-15, OXA-1, SHV-11, TEM-1B	128		≥256	≥256	≥256	≥256
KP-2	NDM-1, CTX-M-15, OXA-232, SHV, TEM	≥256		≥256	≥256	≥256	≥256
KP-3	NDM, SHV	128		≥256	≥256	≥256	≥256
KP-4	NDM, CTX-M-1 group, SHV, TEM	≥256		≥256	≥256	≥256	≥256

Aztreonam / Avibactam oder Vaborbactam?

Isolate	Genotypic profile	MIC (mg/liter) ^b						
		ATM	ATM+AVI	ATM+VBR	CAZ	CAZ-AVI	MER	MER-VBR
EC-1	NDM, CMY-2/FOX, CTX-M-1, TEM	≥256	16	64	≥256	≥256	64	128
EC-2	NDM, TEM	16	0.25	1	≥256	≥256	64	64
EC-3	NDM-1, CMY-6, CTX-M-15, TEM-1	≥256	4	32	≥256	≥256	64	128
EC-4	NDM-5, OXA-1	0.25	0.25	0.25	≥256	≥256	≥256	≥256
KP-1	NDM-1, CMY-6, CTX-M-15, OXA-1, SHV-11, TEM-1B	128	0.125	2	≥256	≥256	≥256	≥256
KP-2	NDM-1, CTX-M-15, OXA-232, SHV, TEM	≥256	0.5	128	≥256	≥256	≥256	≥256
KP-3	NDM, SHV	128	≤0.03	0.125	≥256	≥256	≥256	≥256
KP-4	NDM, CTX-M-1 group, SHV, TEM	≥256	0.125	2	≥256	≥256	≥256	≥256

Imipenem/Cilastatin/Relebactam

- Aktivitätsspektrum von Relebactam gleicht Vaborbactam
- Imipenem vs Meropenem
 - IMI etwas aktiver im Gram positiven Bereich
 - MER etwas aktiver gegen Enterobacteriaceae und Non Fermenter
 - Trotzdem IMI bei einigen *Pseudomonas* Stämmen aktiver
- Penem Anteil bei IMI/REL geringer als bei MER/VBR
- Daher: je nach Antibiogramm

Cefiderocol

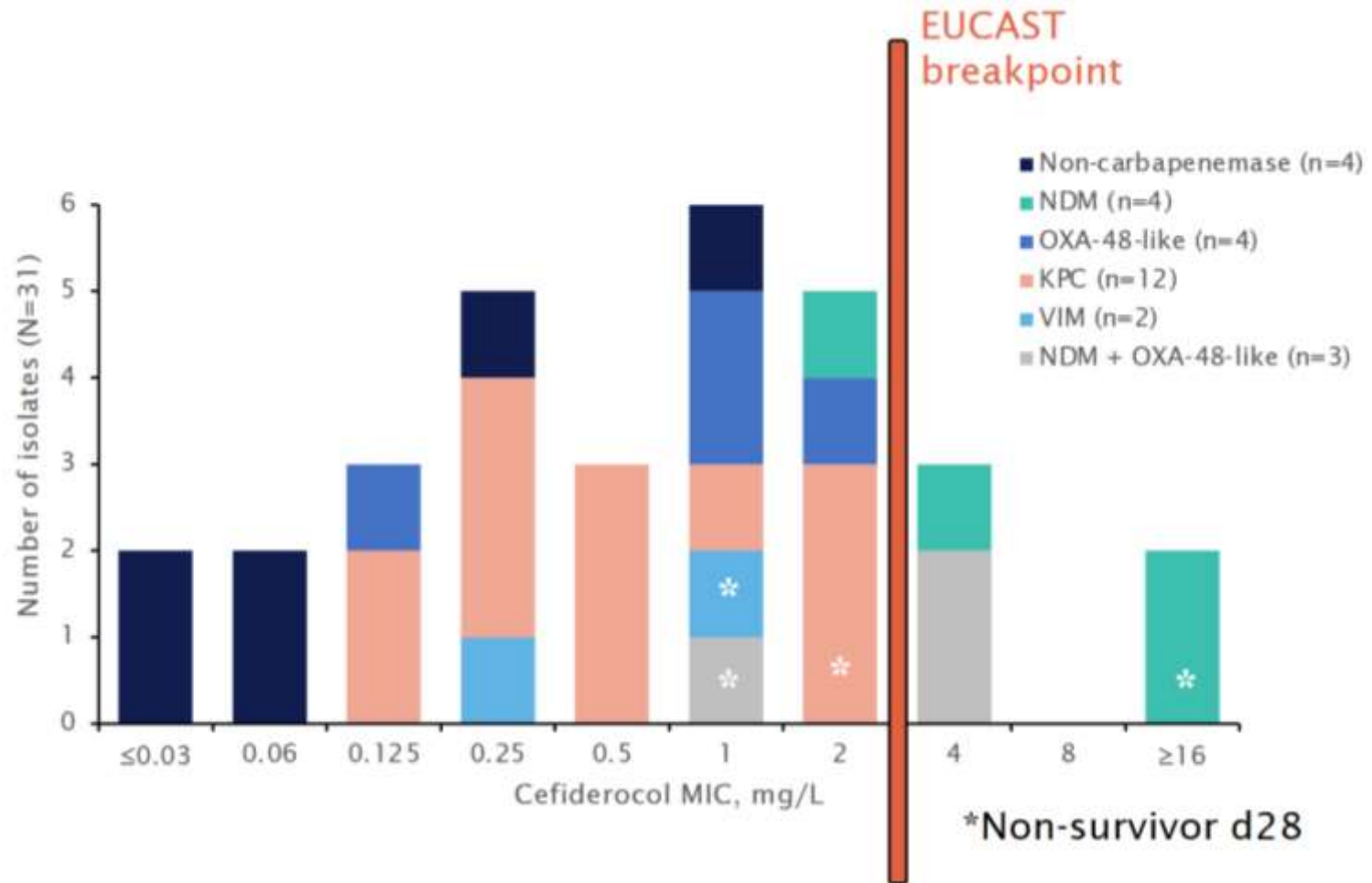
- Neue Substanzklasse: Siderophor Cephalosporin
- Bindet Eisen -> Aufnahme über Siderophor Transporter
- Höhere Betalactamasen und Carbapenemasen Stabilität als Ceftazidim oder Meropenem
 - AmpC, ESBL, KPC, OXA-48, NDM, IMP, VIM, L1
- Wirksamkeit gegen *Stenotrophomonas maltophilia*

Cefiderocol

Ambler class	β -lactamase (n)	Cefiderocol MIC range, mg/L	Clinical cure at TOC, % (n/N)	Sustained cure at FUP, % (n/N)	Survival at Day 28, % (n/N)
A	KPC (12)	0.12-2	67 (8/12)	58 (7/12)	75 (9/12)
B	NDM (4)	2-16	75 (3/4)	75 (3/4)	75 (3/4)
B	VIM (2)	0.25-1	100 (2/2)	100 (2/2)	100 (2/2)
D	OXA-48/232-like (4)	0.12-2	75 (3/4)	75 (3/4)	100 (4/4)
Mixed	NDM + OXA-48/232-like (3)	1-4	67 (2/3)	33 (1/3)	0 (0/3)

F. Löttsch, GiDi 01/2021 nach CREDIBLE-CR

Cefiderocol



F. Löttsch, GiDi 01/2021 nach CREDIBLE-CR

Auf einen Blick

	MBL (NDM, VIM, ...)	KPC	OXA-48-like
Ceftazidim/ Avibactam	Orange	Green	Green
Meropenem/ Vaborbactam	Orange	Green	Orange
Ceftolozan/ Tazobactam	Orange	Orange	Orange
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Orange	Green	Orange
Cefiderocol	Green	Green	Green

F. Lötsch, GiDi 01/2021 nach CREDIBLE-CR

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

matthias.vossen@meduniwien.ac.at