

CAT
Critically Appraised Topic**Titel: Waarde van het testen van gevoeligheid voor oude en nieuwe antibiotica bij multiresistente *Acinetobacter baumannii***

Author: Martijn Eerdeken

Supervisor: Prof. apr. klin. biol. Stefanie Desmet

Search/methodology verified by: Prof. apr. klin. biol. Stefanie Desmet

Date: 01/09/2026

SAMENVATTING

Acinetobacter baumannii (ACBM), en in het bijzonder de carbapenemresistente (CRAB), vormt een bedreiging voor de West-Europese gezondheidszorg. Als lid van de ESKAPE-pathogenen en aanwezig op de WHO-prioriteitenlijst van 2024 is de CRAB een beruchte verwekker van ernstige nosocomiale infecties. Het klinische beeld omvat voornamelijk ziekenhuisverworven pneumoniën (HAP), ventilator-geassocieerde pneumoniën (VAP), hoofdzakelijk bij kritiek zieke patiënten op de afdeling intensieve zorgen.

De klinische dreiging van CRAB wordt in belangrijke mate bepaald door het vermogen van deze bacterie om snel en via diverse mechanismen resistentie te verwerven. Enzymatische inactivatie van β -lactamantibiotica door carbapenemases, met name klasse D oxacillinasen zoals OXA-23 en OXA-24/40, vormt een belangrijke component van carbapenemresistentie. Tegelijkertijd wordt in toenemende mate de verspreiding van klasse B metallo- β -lactamases beschreven.

De epidemiologie van CRAB vertoont aanzienlijke geografische variatie. In verschillende regio's, waaronder Zuid-Europa, Azië en Zuid-Amerika worden hoge resistentiepercentages gerapporteerd terwijl de Belgische epidemiologie zich voornamelijk kenmerkt door een relatief stabiele lage prevalentie. Ook binnen de eigen ziekenhuissetting lijkt de incidentie zich, na eerdere kleine uitbraken, rond een relatief stabiele baseline te blijven. Deze epidemiologische stabiliteit sluit een risico op introductie en verdere verspreiding echter niet uit. De import van multiresistente stammen onder meer via internationaal reisverkeer en zorggerelateerde contacten kan aanleiding geven tot nosocomiale transmissie en lokale uitbraken. Bovendien is de recente detectie van stammen die meerdere carbapenemasegenen combineren, zoals NDM-1 en OXA-23-like, epidemiologisch en klinisch relevant en benadrukt dat de toenemende dreiging van het resistentieprobleem.

De toenemende resistentie beperkt de beschikbare therapeutische opties aanzienlijk en zeker bij co-productie zoals NDM-1 en OXA-23-like. Recente internationale richtlijnen benadrukken daarom het belang van een gerichte resistentiemechanisme-gebaseerde aanpak. Hierbij wordt onder meer aandacht besteed aan nieuwe therapeutische opties zoals sulbactam-durlobactam terwijl cefiderocol, polymyxine en tetracycline derivaten zoals minocycline in geselecteerde situaties als alternatieve behandelingsopties kunnen worden overwogen. De keuze van de optimale behandeling dient daarbij te worden afgestemd op het resistentieprofiel van het isolaat, de klinische context, beschikbaarheid van de antibiotica en de beschikbare gevoeligheidsgegevens.

Deze CAT beoogt de belangrijkste resistentiemechanismen, de actuele epidemiologische trends en de beschikbare evidence-based therapeutische strategieën van CRAB infecties te bespreken. Op basis hiervan wordt een diagnostisch en therapeutisch kader geschetst dat kan bijdragen aan een rationele benadering van CRAB-infecties in de klinische praktijk en het laboratorium.

KLINISCH EN DIAGNOSTISCH SCENARIO

INLEIDING

Het *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*-complex (ABC-complex) omvat een groep nauw verwante *Acinetobacter*-soorten die wereldwijd voornamelijk in ziekenhuisomgevingen opportunistische infecties veroorzaken, vooral bij ernstig zieke patiënten op de intensieve eenheden. Binnen dit complex is *Acinetobacter baumannii* (ACBM) de klinisch meest relevante soort. Deze gramnegatieve, strikt aerobe en niet-fermenterende coccobacil onderscheidt zich door de combinatie van verschillende virulentiefactoren en een uitgesproken vermogen om snel antibioticaresistentie te verwerven (1). In deze CAT wordt daarom verder uitsluitend verwezen naar ACBM en meerbepaald de carbapenem resistente *A. baumannii* (CRAB).

Om resistentie bij ACBM correct te kaderen, hanteren we de internationale standaarddefinities voor multiresistentie: MDR (niet gevoelig voor ≥ 3 antibiotica klassen), XDR (gevoelig voor slechts 1-2 klassen) en PDR (resistent tegen alle beschikbare agentia). In het verdere verloop van deze CAT focussen we specifiek op de carbapenemresistente *A. baumannii* (CRAB), aangezien dit het klinisch meest relevante resistentieprofiel betreft. Daarnaast is CRAB vaak geassocieerd met multiresistentie (MDR) (7).

Hoewel de verspreiding via aerosolen en druppels al gedocumenteerd zijn, is de belangrijkste manier van overdracht via direct contact zoals bijvoorbeeld de handen van zorgverleners. ACBM-infecties kunnen zich op verschillende klinische manieren manifesteren. Naast hospital acquired pneumonia (HAP) en ventilator associated pneumonia (VAP) kan het ook bacteriëmieën, wondinfecties (vooral postoperatief of door trauma), urineweginfecties (kathetergerelateerd) en meningitis veroorzaken. Hoewel het vooral een ziekenhuispathogeen is, wordt het ook steeds vaker gerapporteerd als verwekker van community-acquired pneumonie (CAP) (2). ACBM wordt wereldwijd, met name in tropische en subtropische regio's (zoals Noord-Australië), steeds vaker gerapporteerd als verwekker van community-acquired pneumoniën (CAP), waarbij een mortaliteit van meer dan 60% is beschreven (3). In Europa en België is deze presentatie echter zeldzaam. Hier manifesteert ACBM zich primair als nosocomiale verwekker.

Sinds het stijgend gebruik van antibiotica rond de jaren 1950 heeft de populatie van het ABC-complex zich vernauwd tot 3 specifieke internationale klonen. De identificatie en classificatie van deze klonen gebeurt tegenwoordig met behulp van moleculaire typeringstechnieken waarbij onder meer whole genome sequencing (WGS) kan gebruikt worden. Er zijn Multi-Locus Sequence Typing (MLST) schema's ter beschikking om deze typering uit te voeren. Met MLST wordt de genetische verwantschap in kaart gebracht door de DNA-sequentie van zeven 'huishoudgenen' te analyseren. Dit zijn essentiële genen die coderen voor basale cellulaire functies. Elke unieke combinatie van mutaties in deze genen leidt tot een specifiek genotypisch profiel een zogenaamd Sequence Type (ST). MLST laat toe om isolaten toe te wijzen aan sequence types waarvan bepaalde ST's corresponderen met internationaal verspreide klonale lijnen zoals ICL-1, ICL-2 en ICL-3. Het zijn voornamelijk deze lijnen die nu wereldwijd ziekenhuisinfecties domineren waarbij ICL-2 het frequentst voorkomt en sterk geassocieerd is met carbapenemresistentie (4).

ACBM beschikt over een relatief klein kerngenoom dat codeert voor essentiële basisfuncties. Daarnaast heeft het een zeer groot open genoom, ook wel het pangenoem genoemd, met veel stam-specifieke genen. Dit komt waarschijnlijk door een evolutionair proces van genverwerving waarbij ACBM vreemd genetisch materiaal, zoals resistentie-eilanden, gemakkelijk kan opnemen via horizontale genoverdracht (4). Een deel van de virulentiefactoren zitten vooral op het kerngenoom. Deze factoren hebben te maken met beweeglijkheid, ijzermetabolisme, communicatie tussen de bacteriën (quorum-sensing) en regulatiesystemen. Aangezien dit op het kerngenoom zit, heeft dit waarschijnlijk in mindere mate een rol gespeeld in de recente verspreiding van ACBM in ziekenhuizen en heeft het vooral te maken met het verwerven van andere virulentiefactoren en antibioticum resistentie genen (5).

De Infectious Diseases Society of America (IDSA) classificeert de ACBM tot de ESKAPE-pathogenen. Dit is een groep van zes uiterst resistente en virulente bacteriën (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Enterobacter spp.*) die de belangrijkste oorzaak zijn van ziekenhuisinfecties wereldwijd (9). Daarnaast is CRAB opgenomen in de WHO 2024-prioriteitenlijst van antibioticaresistente bacteriën binnen de *critical priority group* (8). Dit betekent dat CRAB internationaal wordt beschouwd als een pathogeen met hoge prioriteit voor onderzoek, ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële middelen, surveillance en infectiepreventie.

CAT-VRAGEN

- 1) Wat zijn de resistentiemechanismen die carbapenemresistentie in ACBM veroorzaken?
- 2) Wat is de huidige epidemiologie van CRAB globaal, in België en in UZ Leuven?
- 3) Wat zijn de huidige evidence-based behandelingsrichtlijnen voor CRAB-infecties alsook mogelijke combinatie therapieën en dosering?
- 4) Welke therapeutische antibiotica opties zijn beschikbaar voor CRAB-infecties, afhankelijk van het onderliggende resistentiemechanisme?

1) Wat zijn de resistentiemechanismen die carbapenemresistentie in ACBM veroorzaken?

Bij bèta-lactam antibiotica zoals de penicillines, cefalosporines, carbapenems en ook de nieuwere middelen zoals cefiderocol, is bèta-lactamaseproductie een van de belangrijkste resistentiemechanisme van ACBM. Een manier om hiernaar te kijken is door middel van de Ambler-classificatie (15,16). De Ambler-classificatie kan in vier klassen (A–D) opgedeeld worden:

- Klasse A enzymen (ESBL's, TEM, SHV en KPC) hydrolyseren vooral penicillines en cefalosporines en soms carbapenems. Ze blijven in principe wel nog gevoelig voor klassieke bèta-lactamaseinhibitoren (15,16).
- Klasse B metallo bèta-lactamasen (IMP, VIM, SPM en NDM) zijn zinkafhankelijke enzymen die penicillines, 1e–4e generatie cefalosporines en carbapenems hydrolyseren. Deze worden niet geremd door de klassieke bèta-lactamase remmers zoals clavulaanzuur, tazobactam, avibactam en sulbactam (15,17). Volgens Stamatis et al. bedraagt de wereldwijde prevalentie van MBL 5,3%, waarbij NDM de meest voorkomende vorm van MBL is met een prevalentie van 1,7% (18).
- Klasse C cefalosporinases (Acinetobacter-derived cephalosporinases (ADC) zoals plasmidale AmpC varianten CMY en FOX) geven vooral resistentie tegen penicillines en 3e generatie cefalosporines en worden minder goed geremd door klassieke inhibitoren (15,19).
- Klasse D oxacillinasen (OXA-enzymen) hebben samen met de MBL's een belangrijke rol in de carbapenemresistentie bij ACBM. Bij ACBM domineren vooral de OXA23, OXA24/40 en OXA58 types. Minder frequent voorkomend zijn de OXA48, OXA143 en OXA235 types. Deze oxacillinasen worden vaak gecodeerd op plasmiden of transposons en zijn slecht te remmen door de klassieke bèta-lactamase inhibitoren (2, 15). OXA-23 is een oxacillinase dat veel voorkomt in Europa en Azië en een hoge activiteit heeft tegen carbapenems. Daar bijkomend is een verhoogde expressie van OXA-23 vaak sterk verhoogd door een insertie sequentie genaamd ISAb1. Naast de OXA-23 komt OXA-24/40 vooral voor in Europa en heeft een matige tot sterke activiteit tegen carbapenems. OXA-58 heeft dan weer een variabele activiteit tegen carbapenems en is niet gelinkt aan een bepaalde regio maar vooral gelinkt aan uitbraken. Naast OXA-58 zijn er ook nog de OXA-51-achtige die aanwezig zijn in alle ACBM-stammen, maar deze hebben een verlaagde activiteit tegen carbapenems (2).

Naast de enzymatische afbraak vertoont ACBM specifieke adaptaties in de membraanpermeabiliteit. Het structurele eiwit OmpA is een gekende buitenmembraanporie die in veel Gram-negatieve bacteriën voorkomt en een algemene rol speelt in de membraanpermeabiliteit voor onder andere meropenem, imipenem en aztreonam. In tegenstelling tot OmpA zijn CarO en Omp33-36 porines die specifiek zijn voor ACBM. Het is dan ook specifiek het verlies of de mutatie van deze ACBM-specifieke porines dat fungeert als een mechanisme voor carbapenemresistentie. Zo leiden mutaties in het CarO-porine of een geïnduceerde downregulatie van Omp33-36 tot een sterk verminderde opname van carbapenems, in het bijzonder voor imipenem (20).

Naast porineverlies spelen effluxpompen ook een rol. Hoewel deze in veel bacteriën voorkomen, beschikt ACBM over specifieke RND-systemen zoals de AdeABC-pomp die bijdragen aan de uitstroom van cefepime, cefpirome en cefotaxime. Deze pomp wordt gereguleerd door het twee-componenten systeem adeS en adeR. Hoewel hier nog meer onderzoek naar nodig is, is bekend dat een mutatie in AdeS onder andere resistentie tegen tigecycline veroorzaakt (21). Sulbactam daarentegen is geen substraat van AdeABC, maar het is geweten dat een deletie van AdeS leidt tot een “seesaw effect” of wat ook wel collateral sensitivity wordt genoemd: de bacterie wordt resistent tegen tigecycline, maar juist gevoeliger aan sulbactam. Dit effect wordt vermoedelijk veroorzaakt door een breder regulon dat door AdeRS wordt beïnvloed waardoor indirecte factoren die de gevoeligheid voor sulbactam verhogen worden gewijzigd. Het precieze mechanisme dat verantwoordelijk is voor de verhoogde gevoeligheid voor sulbactam is op het moment van schrijven nog niet goed gekend (22). AdeABC heeft de grootste impact op bèta-lactam antibiotica. AdeFGH en AdeIJK zijn ook effluxpompen, maar hun bijdrage aan resistentie tegen bèta-lactams is beperkt (20,22).

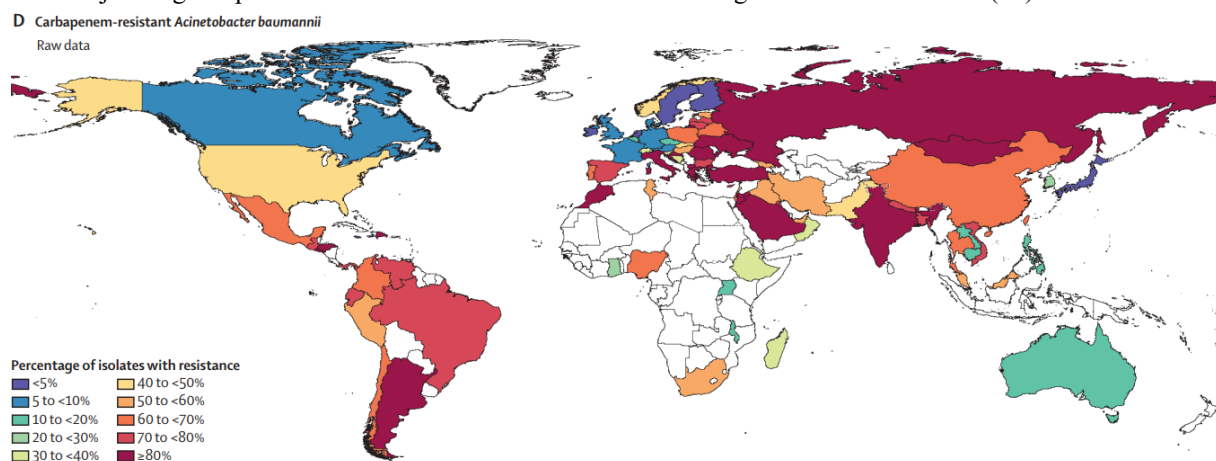
Als laatste spelen specifieke doelwitmutaties ook een rol tegen bèta-lactam resistentie. Een mutatie in het penicilline-bindende proteïnen (zoals PBP1a/1b en PBP3) draagt bij aan de resistentie van meropenem, sulbactam en cefiderocol (24).

2) Wat is de huidige epidemiologie van CRAB globaal, in België en in UZ Leuven?

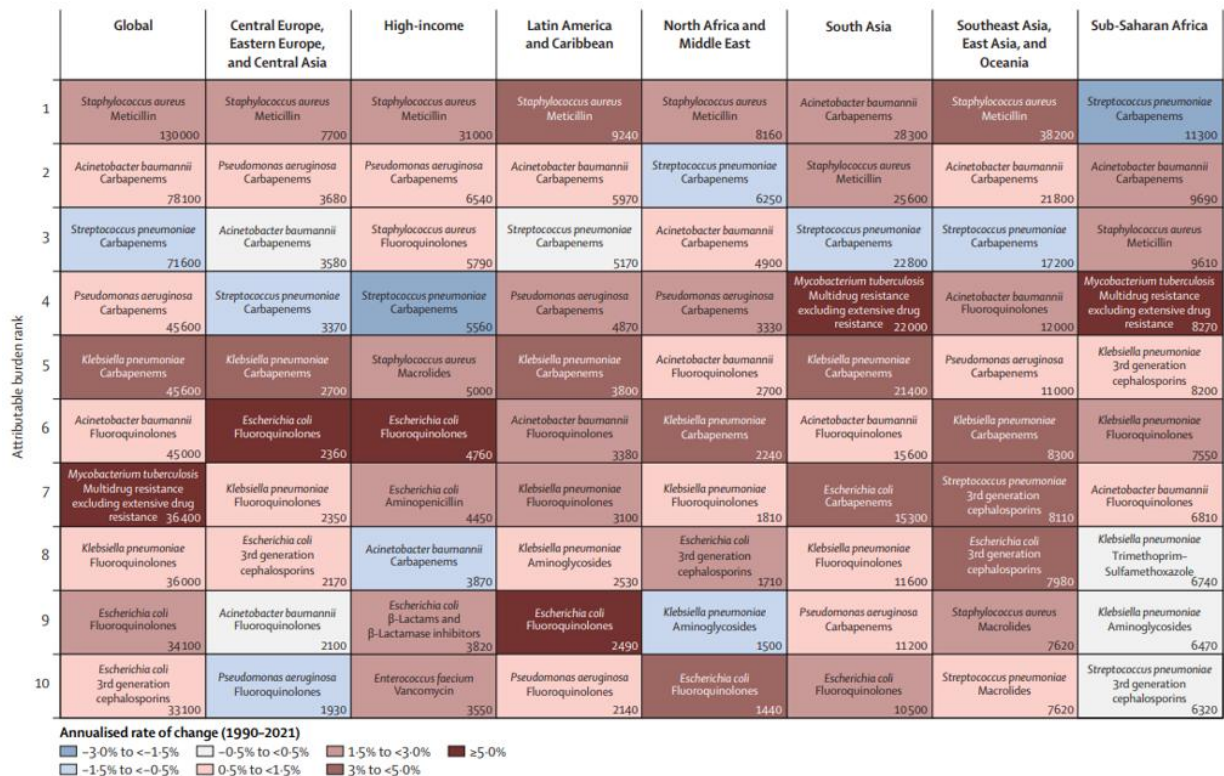
Volgens de systematische review en meta-analyse van Deshwal PR et al. is het risico op een CRAB-infectie groter bij patiënten die al eens eerder carbapenems of amikacine kregen, mechanisch beademd werden, een tracheostoma hebben of opgenomen zijn op de intensieve zorgen (10). Ook binnen UZLeuven is het grootste aandeel van CRAB-infecties te kaderen binnen intensieve zorgen en zorgt het af en toe eens voor uitbraken (zie bijlage 1).

2.1 Globale epidemiologie

Volgens verschillende meta-analyses, zoals Lim et al. (11) en Beig et al. (12), is bij HAP/VAP-infecties veroorzaakt door ACBM, ongeveer 80% van de isolaten multidrug-resistent (MDR). In Zuidoost-Azië ligt de prevalentie van CRAB boven de 90%, terwijl deze in Noord-Amerika en West-Europa minder dan 25% bedraagt. In 2023 meldde de EU een bloedbaaninfectie incidentie van *Acinetobacter sp.* van 2,98 per 100.000 inwoners, waarbij de resistentie tegen carbapenems varieerde van minder dan 1% in Noord-Europa tot meer dan 50% in landen zoals Roemenië, Griekenland en Italië (25). De wereldkaart (figuur 1) illustreert de kritieke epidemiologie van CRAB in het jaar 2019 (26). Terwijl West- en Noord-Europa momenteel een relatief lage prevalentie vertonen met resistentiepercentages onder de tien procent, toont de figuur aan dat de resistentie in Zuid-Amerika, het Midden-Oosten, Azië en grote delen van Oost-Europa inmiddels oploopt tot tachtig procent of meer. Figuur 2 toont eveneens aan dat CRAB wereldwijd een groot probleem vormt en tot de bacteriën met de hoogste mortaliteit behoort (27).



Figuur 1: globale epidemiologie van carbapenemresistente *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in 2019 (Murray CJL et al., 2022 (26))



Figuur 2: Top 10 meest voorkomende antibioticaresistente bacteriën per wereldregio, 1990-2021 (Naghavi M, Ong KL, et al, 2024 (27))

Deze epidemiologie vormt een bedreiging voor onze gezondheidszorg. Door toenemende internationale reisbewegingen, medisch toerisme en repatriëringen vanuit hoog-endemische gebieden is de continue import van deze multiresistente stammen zeer reëel. Zonder anticiperende maatregelen zal deze import onvermijdelijk leiden tot een epidemiologische verschuiving waarbij de momenteel lage resistentiecijfers in onze regio drastisch kunnen stijgen door nosocomiale transmissie. De potentiële klinische impact van een dergelijke epidemiologische verschuiving wordt treffend geïllustreerd door recente multicentrische data uit Polen, een regio met reeds een substantiële resistentie druk. Bij volwassen patiënten met een CRAB-bloedbaaninfectie werd daar een algemene mortaliteit van 69,4% geobserveerd waarbij ruim de helft van deze sterfgevallen (51,8%) direct aan de infectie kon worden toegeschreven. Vooral nosocomiale infecties en de ontwikkeling van acute nierschade (gemeld bij 29% van de patiënten) bleken bepalend voor een slechte prognose. Deze hoge sterftecijfers in combinatie met sterk gelimiteerde behandelopties door carbapenemresistentie onderstrepen de klinische consequenties indien de verspreiding van dit pathogeen in onze ziekenhuizen niet kan voorkomen worden (28).

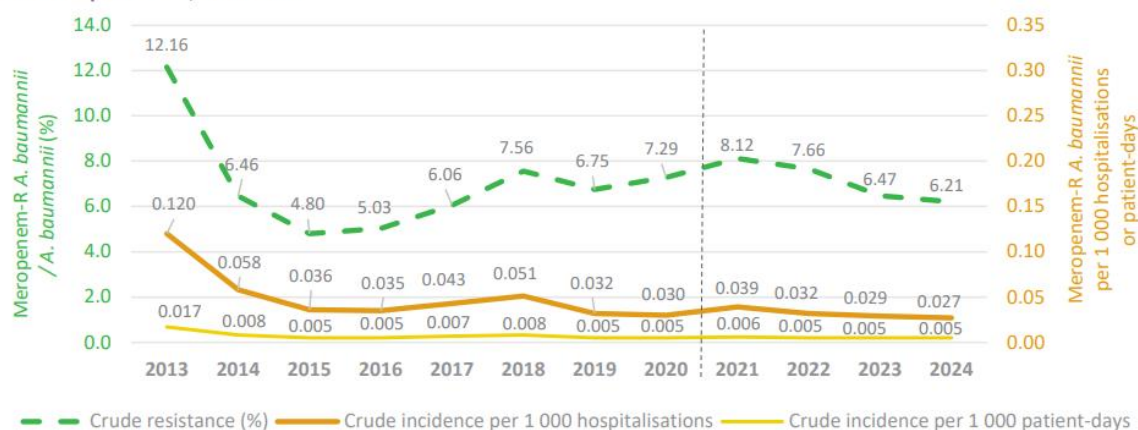
2.2 Belgische epidemiologie van CRAB infecties

In België zijn gegevens over de incidentie en prevalentie van carbapenemresistente *Acinetobacter* species en *A. baumannii* beschikbaar via drie complementaire surveillancenetwerken. De nationale surveillance van ziekenhuisinfecties, gecoördineerd door Sciensano, verzamelt gegevens van alle Belgische acute ziekenhuizen en geeft een breed beeld van klinische isolaten en resistentiepatronen. EARS-BE focust daarentegen op antimicrobiële resistentie bij invasieve isolaten uit bloedculturen en cerebrospinaal vocht. Daarnaast volgt het Nationaal Referentiecentrum voor antibioticaresistente Gram-negatieve bacillen vooral de resistentiemechanismen, klonale verwantschap en algemene gevoeligheid van ingestuurde antibioticaresistente ACBM-isolaten op.

Incidentie en prevalentie

In 2024 rapporteerden de Belgische ziekenhuizen in totaal 854 invasieve en niet-invasieve ACBM-isolaten. Hiervan bleken er 53 fenotypisch resistent te zijn tegen meropenem wat resulteert in een nationale resistentieproportie van 6,21%. Figuur 3 presenteert de evolutie van de resistentieproportie en incidentie van CRAB-isolaten. Tussen 2015 en 2024 werd geen significante trend waargenomen in de resistentieproportie (-0,07% per jaar; $p=0,505$) terwijl de incidentie significant daalde (IRR=0,926, 95%BI: 0,897-0,955; $p<0,001$). Hierbij moet worden opgemerkt dat meropenem-resistente ACBM slechts in een minderheid van de acute ziekenhuizen worden gedetecteerd. Recenter (2021-2024) is deze daling echter gestabiliseerd en bleef de resistentieproportie ongewijzigd stabiel (29).

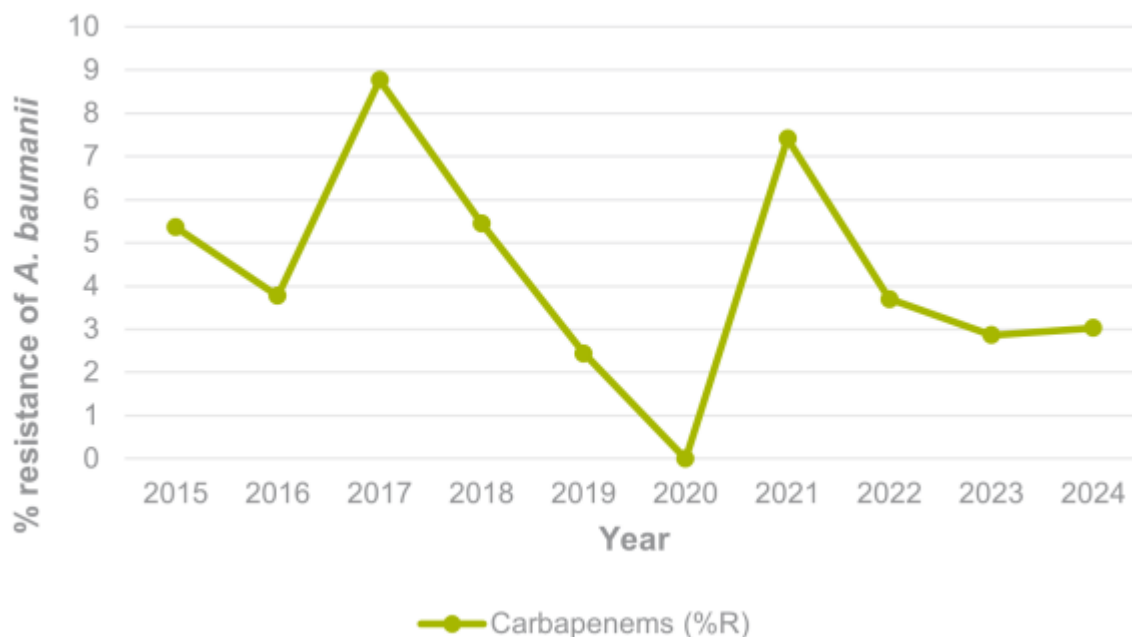
Figure 19. Evolution of the crude resistance proportion, incidence (per 1 000 hospitalisations) and incidence density (per 1 000 patient-days) of *Acinetobacter baumannii* resistant to meropenem (clinical samples only), Belgian acute care hospital sites, 2013-2024



Note: the dashed vertical line indicates a methodological change, i.e. prior to 2021 I/R (resistant, incl. also susceptible, increased exposure (intermediate result)) is displayed.

Figuur 3: Evolutie van meropenemresistentie bij *Acinetobacter baumannii* in Belgische acute ziekenhuizen, 2013–2024 (Latour K et al., 2026)

Volgens European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS) (13) en het antimicrobiële resistentie rapport van Sciensano (14) bedraagt het percentage carbapenem resistente ACBM/*Acinetobacter* species in België ongeveer 7%. Volgens het Sciensano-rapport van 2025 (zie figuur 4) over Belgische bloedbaaninfecties werden in 2024 33 ACBM-isolaten geïdentificeerd uit ziekenhuisgeassocieerde bloedbaaninfecties waarvan 3,0% carbapenemresistent was (30).



Figuur 4: Evolutie van CRAB in bloedstroominfecties in België, 2015–2024 (Latour K et al., 2026 (30))

EARS-BE

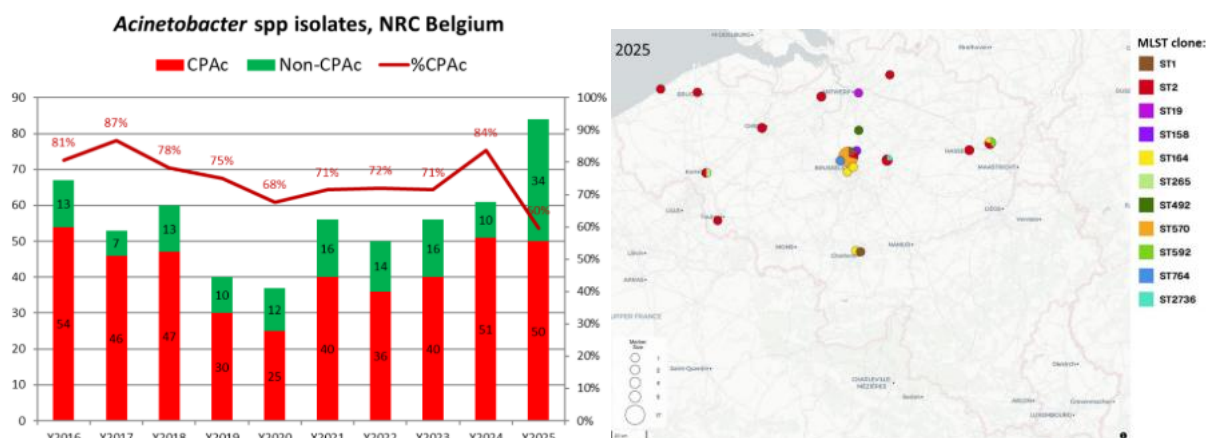
Het European Antimicrobial Resistance Surveillance Belgium (EARS-BE) kijkt dan enkel naar de invasieve isolaten. Voor pathogenen zoals *Acinetobacter sp.* verzamelde EARS-BE in 2024 uitsluitend antimicrobiële gevoeligheidsdata van invasieve isolaten specifiek afkomstig uit bloedculturen en cerebrospinale vocht (CSF). Binnen dit netwerk participeerden 26 ziekenhuislaboratoria in de levering van data over *Acinetobacter sp.* (13).

In 2024 leverden 19 ziekenhuislaboratoria data over invasieve ACBM-infecties wat resulteerde in een dataset van 57 bloed/CSF isolaten. Van deze ernstige invasieve isolaten waren er 3 fenotypisch resistent tegen carbapenems (5,3%). Deze resistentie in invasieve stalen ligt zeer dicht bij het landelijke gemiddelde voor alle klinische isolaten (6,21% via NSIH). Van de 57 ACBM isolaten was 7,6% ook resistent tegen aminoglycosiden en 12,3% resistent tegen fluorochinolonen (13).

NRC voor antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen

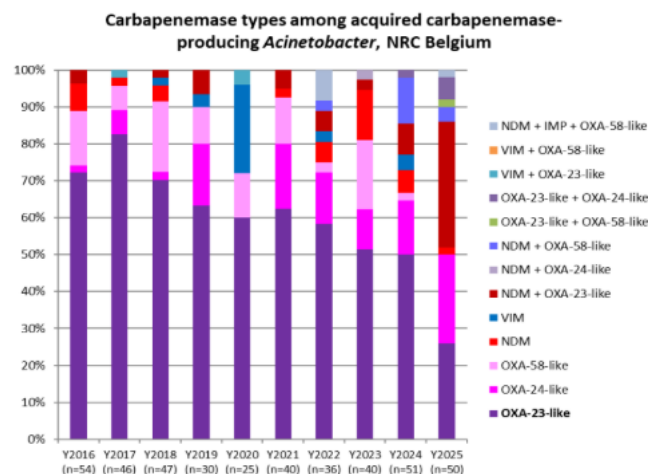
Terwijl de voorgaande systemen zich richten op incidentie/prevalentie en resistentie proporties volgt het NRC eerder de microbiologische/moleculaire epidemiologie zoals resistentiemechanismen en klonale verspreiding. In 2025 analyseerde het NRC in totaal 84 ACBM-isolaten waarvan 60% werd bevestigd als carbapenemase-producerend (figuur 5). De evoluties in de tijd moeten echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden aangezien het gaat over een beperkt aantal isolaten verzameld op vrijwillige basis met mogelijkheid tot selectie bias bij uitbraken (31).

Genomische typering via MLST was beschikbaar voor 47 CRAB isolaten uit 2025 (één isolaat was niet typeerbaar). Sequence Type 2 bleef de absolute meerderheid vormen en was verantwoordelijk voor 39% van deze isolaten. Een opvallende ontwikkeling in 2025 was de opkomst van ST570. Deze cluster trof dertien patiënten in Brussel waaronder drie reisgerelateerde casussen uit Roemenië. Dit kan wijzen op een initiële import-infecties die geleid hebben tot daaropvolgende klonale transmissie binnen de zorginstelling (31).



Figuur 5: Links: jaarlijkse aantallen carbapenemase-producerende (CPAc) en niet-CPAc isolaten en percentage CPaC, 2016-2025. Rechts: geografische spreiding en clonale diversiteit van de isolaten in 2025 (NRC voor Antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen, 2025 (31))

De carbapenemresistentie werd tot en met 2024 hoofdzakelijk veroorzaakt door carbapenemasen behorend tot de klasse D oxacillinasen (figuur 6). In 2025 is dit sterk vermindert vanwege meer isolaten met een coproductie van carbapenemasen. Voor het eerst vormden isolaten die zowel NDM-1 als OXA-23-like produceerden de grootste groep. Deze combinatie werd vastgesteld in zeventien isolaten (34%) en overtrof daarmee de groep isolaten die uitsluitend OXA-23-like produceerden die in voorgaande jaren dominant was. Daarnaast werden nog zeven isolaten geïdentificeerd met andere combinaties van carbapenemasen waaronder OXA-23 in combinatie met OXA-24-like of IMP alsook een triple combinatie: NDM, IMP en OXA-58 like (31).



Figuur 6: Evolutie van verworven carbapenemasetypes bij *Acinetobacter* spp. in België, 2016-2025 (NRC voor Antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen, 2025 (31))

Het NRC evalueerde ook de in vitro activiteit van verschillende antimicrobiële middelen tegen deze resistente isolaten (figuur 7). Sulbactam-durlobactam vertoonde een hoge activiteit (86%) tegen CARB-isolaten die uitsluitend klasse D-carbapenemasen, zoals OXA-23-like of OXA-72, produceerden. Tegen isolaten met een klasse B-carbapenemase, zoals NDM, werd daarentegen geen activiteit waargenomen. Een vergelijkbaar patroon werd vastgesteld voor cefiderocol met een activiteit van 78-88% tegen isolaten die uitsluitend OXA-23-like of OXA-72 produceerden, terwijl de gevoeligheid daalde tot 33% bij NDM-producerende isolaten of isolaten met co-productie van carbapenemasen. Colistine behield de hoogste algemene in

vitro activiteit met een gevoeligheid van rond de 71-100% over alle CRAB-isolaten ongeacht het aanwezige carbapenemasetype (31).

Acinetobacter spp (n=207) Antibiotic \ n isolates	OXA-58-					
	OXA-23 116	OXA-72 22	like 10	VIM 7	NDM 9	Multiple* 38
Meropenem	0%	5%	50%	0%	0%	0%
Ampicillin-sulbactam	0%	33%	100%	0%	0%	0%
Sulbactam-durlobactam	83%	100%	100%	0%	0%	0%
Cefiderocol PKPD	78%	88%	60%	100%	33%	34%
Ciprofloxacin	1%	14%	50%	86%	22%	8%
Cotrimoxazole	17%	33%	0%	50%	0%	10%
Gentamicin	10%	26%	44%	0%	17%	7%
Amikacin	8%	27%	70%	0%	78%	13%
Minocycline	61%	100%	100%	100%	100%	100%
Tigecycline PKPD	23%	45%	50%	100%	67%	50%
Eravacycline PKPD	58%	64%	100%	NA	100%	63%
Colistin	84%	100%	80%	71%	89%	100%

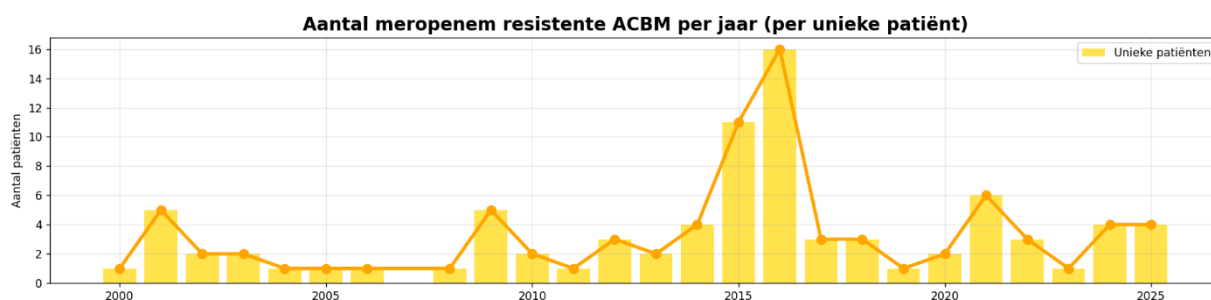
* Includes NDM+OXA-23 (n=20), NDM+OXA-58-like (n=9), NDM+OXA-72 (n=1),

VIM+OXA-23 (n=1), OXA-23+OXA-72 (n=3), OXA-23+OXA-58 (n=1), NDM+IMP+OXA-23 (n=3)

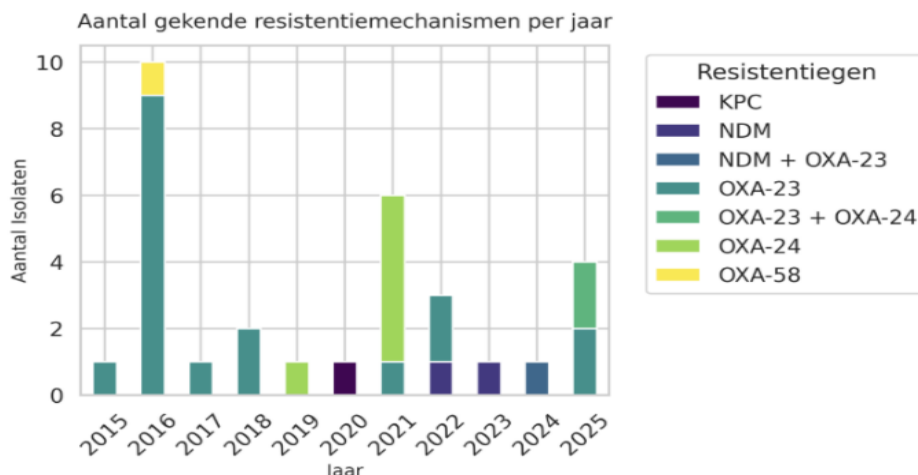
Figuur 7: Percentage gevoelige CRAB- isolaten voor geselecteerde antibiotica in functie van het resistentiemechanisme, 2025 (NRC voor Antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen, 2025 (31))

2.3 UZ Leuven

Een retrospectieve analyse van CRAB-isolaten (zowel uit klinische als screeningsstalen) binnen UZ Leuven over een periode van 2000-2025 toont aan dat het aantal unieke patiënten met isolatie van een CRAB tussen 2000 en 2014 relatief laag en stabiel met gemiddeld 2 patiënten per jaar (figuur 8). Een significante epidemiologische verschuiving vond plaats in de periode 2015-2016. In 2015 en 2016 werden respectievelijk 11 en 16 patiënten geïdentificeerd met een CRAB. Deze stijging werd gedreven door de verspreiding van stammen die het *bla*_{OXA-23} gen droegen (figuur 9) op intensieve zorgen. Het overgrote deel van deze isolaten werd tijdens deze piek teruggevonden in luchtwegstalen. Na een daling van CRAB-isolaten tussen 2017 en 2020 (waarin de incidentie terugviel naar de historische baseline van gemiddeld 2 patiënten per jaar) toont de data een opvallende secundaire piek in 2021. De resistentiemechanisme data bevestigt dat deze verhoging opnieuw samenvalt met een cluster, maar nu van OXA-24-producerende CRAB-stammen, voornamelijk geïsoleerd uit respiratoire stalen op intensieve zorgen. In de meest recente jaren (2022-2025) schommelt het aantal ACBM-casussen rond de 3 à 4 per jaar. Opvallend in de resistentietypering van deze recente periode is de toenemende diversiteit in resistentiemechanismen, met naast OXA-23 en OXA-24 ook de sporadische detectie van NDM-producerende stammen, maar dit ging voornamelijk over import gevallen. Op basis van de gegevens uit de periode 2016 tot en met 2025 werden in totaal 43 patiënten met een CRAB geïdentificeerd (zowel klinische als surveillancestalen). Bij 9 van deze patiënten werd tevens een CRAB-bacteriëmie vastgesteld wat overeenkomt met een proportie van ongeveer 20% bloedbaaninfecties veroorzaakt door CRAB.



Figuur 8: Aantal meropenem resistente *Acinetobacter baumannii* per jaar, per unieke patiënt (2000-2025)



Figuur 9: Aantal gekende resistentiemechanismen per jaar in UZ Leuven (2015-2025)

2.4 Conclusie

De epidemiologie van CRAB in België en UZ Leuven kenmerkt zich momenteel door een stabiele en relatief lage prevalentie in contrast met de hoge resistentiepercentages in Zuid- en Oost-Europa of Azië.

- **Trends in prevalentie:** In België schommelt de nationale carbapenemresistentieproportie bij ACBM rond 6-7%, zonder significante stijgende trends in de laatste jaren. In UZ Leuven zien we een vergelijkbaar patroon: na historische uitbraken en pieken (o.a. 2015-2016 en 2021) is de incidentie teruggekeerd naar een stabiele baseline van 3 tot 4 casussen per jaar. Er is dus geen sprake van een algemene stijgende lijn, maar eerder van een zeldzame detecties die uitbraakgevoelig zijn.
- **Resistentiemechanismen:** De resistentie werd tot voor kort hoofdzakelijk gedreven door klasse D-carbapenemases (OXA-23-like). Recent (2025) is echter een zorgwekkende shift zichtbaar: een toename in co-productie van carbapenemases, waarbij vooral de combinatie van NDM-1 (MBL) en OXA-23-like domineert. Dit is klinisch relevant, aangezien deze MBL-producerende isolaten vaak ongevoelig zijn voor nieuwe therapieën zoals sulbactam-durlobactam.
- **Import versus uitbraken:** Het CRAB-probleem in onze regio is tweeledig. Enerzijds is er de continue import van multiresistente stammen via internationale reisbewegingen of repatriëringen uit hoog-endemische gebieden. Anderzijds vormt nosocomiale transmissie in risicovolle afdelingen, zoals de intensieve zorgen, een belangrijke drijvende factor in het ontstaan en de verspreiding van lokale uitbraken. Hoewel de aantallen laag blijven, tonen de historische pieken aan dat snelle transmissie in een ziekenhuissetting een reëel risico blijft wat strikte infectiepreventie en continue surveillance essentieel maakt.

3) Wat zijn de huidige evidence-based behandelingsrichtlijnen voor CRAB-infecties alsook optimale combinatietherapie en dosering?

Voor de literatuurstudie werd gezocht in PubMed aan de hand van een combinatie van MeSH-termen en vrije tekstwoorden (zie hieronder). De zoekopdracht werd beperkt tot eerder recente publicaties (2021-heden). Hieruit werden verschillende nationale richtlijnen gehaald waaronder richtlijnen uit China (32), Spanje (33), Italië (34) en Brazilië (35). Voor deze literatuurstudie werd echter gefocust op de belangrijkste internationale richtlijnen van de IDSA en ESCMID.

De komst van nieuwe bèta-lactamase remmers en nieuwe moleculen heeft geleid tot verschuivingen in de behandelingsrichtlijnen. Door verschillen in de snelheid waarmee nieuwe antibiotica worden goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zijn discrepanties ontstaan tussen de Amerikaanse en Europese richtlijnen voor de behandeling van CRAB-infecties.

3.1 IDSA guidelines 2024/2026 (9, 36)

De Infectious Diseases Society of America (IDSA) publiceerde in augustus 2024 de richtlijnen voor de behandeling van antimicrobieel-resistente gram-negatieve infecties waaronder infecties veroorzaakt door CRAB. Op 31 juli 2026 verscheen een nieuwe update van deze richtlijnen.

Algemene behandelstrategie

- **Onderscheid kolonisatie versus infectie:** Omdat CRAB frequent wordt geïsoleerd uit respiratoire stalen of chronische wonden moet er altijd eerst een strikte klinische evaluatie plaatsvinden om onnodig antibioticagebruik en verdere resistentievorming te voorkomen.
- **Verplichte combinatietherapie:** Vanwege het gebrek aan robuuste data die de effectiviteit van monotherapie ondersteunen, adviseert de IDSA om matig-ernstige tot ernstige CRAB-infecties initieel altijd te behandelen met combinatietherapie van ten minste twee actieve middelen. Dit moet worden verdergezet totdat een duidelijke klinische verbetering is.
- **Sulbactam preparaat:** Volgens de IDSA moet de basis van elke effectieve behandeling van een CRAB-infectie bestaan uit een antibioticum dat sulbactam bevat. Sulbactam onderscheidt zich doordat het, naast zijn rol als β -lactamaseremmer, een specifieke bactericide werking tegen ACBM heeft vanwege zijn binding aan de PBP's.

Voorkeursbehandeling: sulbactam-durlobactam

Sulbactam-durlobactam in combinatie met imipenem of meropenem is de absolute voorkeursbehandeling voor invasieve CRAB-infecties.

- **Dosering:** Bij een normale nierfunctie 1 gram sulbactam / 1 gram durlobactam elke 6 uur, toegediend via een verlengd infuus gedurende 3 uur.
- **Geadviseerd combinatie:** Sulbactam-durlobactam dient te worden gecombineerd met meropenem (2 gram elke 8 uur als 3-uurs infuus) of imipenem-cilastatine (1 gram elke 6 uur).
- **Werking:** Sulbactam is een β -lactamaseremmer met specifieke bactericide werking tegen CRAB door te binden aan PBP1a/1b en PBP3. Durlobactam beschermt sulbactam tegen afbraak door klasse A, C (zoals ADC's) en D (OXA) β -lactamasen.
- **Synergie met carbapenems:** De toevoeging van imipenem of meropenem wordt aangeraden vanwege complementaire PBP-binding wat in vitro leidt tot een verhoogde bactericide activiteit.
- **Beperkingen:** Durlobactam is niet actief tegen klasse B metallo- β -lactamasen. Het is ook niet goedgekeurd door de EMA maar het is wel importeerbaar. Daarnaast heeft het ook een zeer hoge kostprijs (zie tabel 1)

Tabel 1: Prijs voor 1 vial sulbactam-durlobactam (persoonlijke communicatie met ziekenhuisapotheek UZ Leuven op 20 oktober 2025)

Firma	Product omschrijving	Richtprijs per stuk	Levertermijn
Orphamed	Xacduro 0.5-0.5.1 G Kit Fiala	€1695,95	4 weken
Added Pharma	Xacduro 1g/1g - Durlobactam + sulbactam - 2 x 0,5g vial pow + 1 x 1g vial pow for sol for inj	€1200,00	4 weken
Orly	Xacduro- sulbactam and durlobactam	€966,64	3 weken
Pharma International	Xacduro Kit ^o (USA) NDC: 68547-111-10	€957,24	4 weken
Eco Pharma Supply	Xacduro 1kit - Lajolla Pharmaceutical Company - Inj- Vial	€897,00	3 weken

- **2026 update ten opzichte van 2024:**
 - **Stopzetten van het carbapenem:** Waar de combinatie met een carbapenem standaard is, voegt de IDSA in 2026 toe dat bij langdurige behandelingen (zoals osteomyelitis) het carbapenem gestopt mag worden zodra er een aanhoudende klinische verbetering is bereikt.
 - **Aanpak bij resistentie:** De IDSA specificeert nu heel duidelijk dat indien er sulbactam-durlobactam resistentie is of een MBL wordt aangetoond, therapieën op basis van sulbactam zinloos zijn en men moet overschakelen op niet-sulbactam gebaseerde combinaties (zoals cefiderocol + polymyxine B of minocycline).

Tijdelijke Overbruggingstherapie: Ampicilline-sulbactam

Indien sulbactam-durlobactam niet geleverd kan worden of niet beschikbaar is, kan hooggedoseerd ampicilline-sulbactam als overbruggingstherapie worden ingezet.

- **Dosering:** Dit moet in hoge doseringen gegeven worden: een totale dagdosis van 9 gram van de sulbactam-component (wat neerkomt op 27 gram totaal ampicilline-sulbactam product per dag) toegediend via verlengd infuus. Dit is nodig om de PBP's te satureren.
- **Combinatie:** Omdat ampicilline-sulbactam de bescherming van durlobactam mist, moet dit altijd gecombineerd worden met minstens één ander actief middel (zoals cefiderocol, minocycline of polymyxine B).
- **2026 update ten opzichte van 2024:**
 - **Gezien als overbruggingstherapie:** In 2024 werd dit nog gezien als de "eerste alternatieve voorkeursbehandeling". In 2026 wordt benadrukt dat dit enkel een *tijdelijke brug-therapie* is in afwachting van de start van sulbactam-durlobactam, en geen volwaardig plan B meer is voor de volledige behandelduur.

Alternatieve behandelingen

Wanneer sulbactam-durlobactam niet gebruikt kan worden, adviseert de IDSA combinatietherapieën opgebouwd uit de volgende middelen:

A. Cefiderocol

- Cefiderocol gebruikt het ijzertransportmechanisme van de bacterie en behoudt in vitro vaak activiteit (>90%) tegen CRAB, hoewel dit daalt tot ~60% bij NDM-producerende stammen.
- Het moet altijd in combinatie met ten minste één ander middel gegeven worden (zoals hooggedoseerd ampicilline-sulbactam, minocycline of polymyxine B).
- **2026 update ten opzichte van 2024**
 - In 2024 werd cefiderocol afgeraden en gezien als "strikt laatste redmiddel" wegens snelle resistentie en onbetrouwbare MIC-testen. In 2026 krijgt het wel een volwaardige plaats in de combinatietherapie voornamelijk dankzij iets gunstigere observationele data, al blijven klinische studies wisselende resultaten tonen.

B. Tetracyclines

- **Minocycline:** Heeft een goede in vitro activiteit tegen CRAB, maar de serumconcentraties zijn laag door een snelle weefseldistributie. Het moet als combinatietherapie gegeven worden.
- **2026 update ten opzichte van 2024**
 - In 2026 neemt de IDSA duidelijk stelling in binnen de tetracyclines: **minocycline geniet de absolute voorkeur**. Dit komt omdat er voor minocycline wél officiële CLSI-breekpunten bestaan en de PK/PD doelen (via diervormen) beter gedefinieerd zijn.
 - **Andere tetracyclines afgeraden:** Tigecycline wordt minder sterk aanbevolen wegens het ontbreken van breekpunten. Ook wordt omadacycline nu expliciet afgeraden voor de behandeling van CRAB wegens beperkte klinische data.

C. Polymyxines (Voorkeur: Polymyxine B)

- **Polymyxine B:** Wordt beschouwd als een alternatief in combinatie met een ander actief middel. Het heeft een extreem smal therapeutisch venster en nefrotoxiciteit is een groot nadeel. Polymyxine B heeft de voorkeur op colistine wegens een betrouwbaarder farmacokinetisch profiel in het bloed en minder risico op nefrotoxiciteit.
- **2026 update ten opzichte van 2024**
 - **Colistine afgeraden:** In 2024 werd colistine nog als behandelingsoptie genoemd. In de update van 2026 benadrukt de IDSA echter dat colistine als monotherapie geen therapeutische meerwaarde biedt ten opzichte van polymyxine B. Bovendien is colistine geassocieerd met een hoger risico op nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit. Daarom gaat de voorkeur uit naar polymyxine B boven colistine. Ook de meta-analyse van *Falagas et al* toonde aan dat colistine combinatietherapie (colistine met meropenem en colistine met een sulbactam) niet leidt tot een meetbaar overlevingsvoordeel in vergelijking met colistine monotherapie (37).

4. Aerosol Antibiotica bij CRAB-pneumonie

- In 2024 lag de nadruk enkel op het afraden van vernevelde polymyxines. In 2026 wijdt de IDSA hier een specifiek verbreed hoofdstuk aan: **Het routinematig gebruik van om het even welk verneveld antibioticum wordt afgeraden voor CRAB-pneumonie**. Meerdere RCT's toonden geen overlevingsvoordeel aan, mede door suboptimale penetratie in het longweefsel. Het mag enkel selectief overwogen worden bij patiënten met bewezen sulbactam-durlobactam resistentie of bij falen van systemische therapie. Daarbij moet nauwgezet gemonitord worden op bronchospasmen en laryngeale schade.

3.2 ESCMID Guidelines 2022 (38)

Voorkeursbehandeling: ampicilline-sulbactam

Voor patiënten met een CRAB-infectie (specifiek HAP/VAP) die in vitro gevoelig is voor sulbactam stelt de ESCMID ampicilline-sulbactam voor als voorkeursbehandeling.

Dosering en toediening:

- De exacte optimale dosering is niet eenduidig vastgesteld. In de beoordeelde studies varieerde de dosering aanzienlijk, variërend van 3 tot 16 gram per 8 uur (voor ampicilline-sulbactam in een 2:1 formulering).

Voordelen:

- De beschikbare gegevens wijzen op een voordeel van ampicilline-sulbactam ten opzichte van polymyxinen voor de behandeling van CRAB, maar de bewijskracht is laag.
- Minder nefrotoxiciteit dan colistine
- De beschikbare gegevens suggereren dat een op sulbactam gebaseerde therapie effectiever is dan tigecycline.

Nadelen:

- Het advies steunt op een voorwaardelijke aanbeveling, waarbij de zekerheid van het beschikbare bewijs laag is.

Alternatieve behandelingen

Voor patiënten met een CRAB-infectie die resistent is tegen ampicilline-sulbactam kan een polymyxine of hooggedoseerd tigecycline worden gebruikt. Wegens gebrek aan overtuigend bewijs kan de ESCMID geen expliciete voorkeur tussen deze twee uitspreken.

Polymyxines

Dosering en toediening:

- Oplaaddosis van 9 MIU gevolgd door onderhoudsdosis van (6 MIU om de 12 uur)
- Het gebruik van therapeutisch drug monitoring (TDM) wordt aanbevolen.

Nadelen:

- De beperkte longpenetratie na intraveneuze toediening kan de klinische effectiviteit bij de behandeling van pneumonie beperken.
- Er is een hoger risico op nefrotoxiciteit in vergelijking met ampicilline-sulbactam en tigecycline.

Tigecycline

Dosering en toediening:

- Tigecycline 100mg 2x per dag met een oplaaddosis van 200mg.

Voordelen:

- Tigecycline geeft minder nefrotoxiciteit dan colistine.

Nadelen:

- De FDA waarschuwt voor een verhoogd risico op mortaliteit bij het gebruik van intraveneus tigecycline, onder andere bij patiënten met HAP, VAP en bacteriëmie. Deze waarschuwing is gebaseerd op algemene gegevens en is niet specifiek gericht op CRAB-infecties (39).

Cefiderocol

Bij patiënten met CRAB-infecties werd in de CREDIBLE-CR-studie een hogere 28-dagen mortaliteit gezien bij cefiderocolmonotherapie (49%) in vergelijking met cefiderocol-gebaseerde combinatietherapie (18%). Deze resultaten moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden, aangezien de CRAB-subgroepanalyse beperkt was in omvang, exploratief van aard was en niet gecorrigeerd werd voor mogelijke verschillen in baseline-risico of ziekte-ernst (40).

Eravacycline

Hoewel dit antibioticum lagere in-vitro MIC-waarden vertoont dan tigecycline zijn er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar die de werkzaamheid bij CRAB-infecties ondersteunen.

Combinatiemogelijkheden

Voor patiënten met ernstige en hoog-risico CRAB-infecties, suggereert de richtlijn een combinatietherapie van ten minste twee actieve antibiotica (polymyxines, aminoglycosiden, tigecycline of sulbactam-combinaties). Er is wegens zeer laag bewijs geen aanbeveling voor specifieke combinaties. Er werden enkele specifieke combinaties besproken:

1. **Colistine + ampicilline-sulbactam:** Eén kleine RCT toonde een voordeel in verminderd klinisch falen aan, vergeleken met colistine monotherapie, maar er was geen verschil aantoonbaar in de 28-dagen mortaliteit (41).
2. **Colistine + fosfomycine:** Resulteerde in een RCT in minder microbiologisch falen vergeleken met monotherapie, maar er was geen verschil in de 30-dagen mortaliteit (42).
3. **Colistine + een carbapenem:** Er wordt geen voordeel gezien voor CRAB-infecties. Grote RCT's toonden geen significant verschil in klinisch falen of mortaliteit ten opzichte van colistine monotherapie (38).
4. **Colistine + rifampicine:** Deze combinatie wordt sterk afgeraden. Grote RCT's toonden geen overlevingsvoordeel aan ten opzichte van colistine monotherapie (38).

3.3 Samenvattende tabel behandelingsrichtlijnen (9, 36, 38)

Tabel 2: Samenvattende tabel behandelingsrichtlijnen IDSA en ESCMID

Behandeling	IDSA 2024	IDSA 2026	ESCMID 2022
Voorkeur	Sulbactam-durlobactam met imipenem of meropenem	Sulbactam-durlobactam met imipenem of meropenem	Ampicilline-sulbactam
Alternatief	Hoge dosis ampicilline-sulbactam in combinatietherapie met: • minocycline • tigecycline • polymyxine Cefiderocol als laatste lijn in combinatie	Totdat sulbactam-durlobactam beschikbaar is: hoge dosis ampicilline-sulbactam in combinatietherapie met: • minocycline • polymyxine B • cefiderocol	• polymyxines • aminoglycosiden • tigecycline (hoge dosis) • sulbactam-combinaties • combinatietherapiën indien ernstige en of hoog risico infectie Cefiderocol als laatste lijn
Verneveling	Wordt afgeraden	Wordt afgeraden	<i>Niet vermeld</i>

4) Welke therapeutische antibiotica opties zijn beschikbaar voor CRAB-infecties, afhankelijk van het onderliggende resistentiemechanisme?

Figuur 10 geeft een overzicht van mogelijke therapeutische antibiotica in functie van het gerapporteerde resistentiemechanisme volgens het NRC (31). De weergegeven percentages presenteren de proportie gevoelige isolaten binnen de onderzochte populatie.

Acinetobacter spp (n=207) Antibiotic \ n isolates	OXA-58-					
	OXA-23 116	OXA-72 22	like 10	VIM 7	NDM 9	Multiple* 38
Meropenem	0%	5%	50%	0%	0%	0%
Ampicillin-sulbactam	0%	33%	100%	0%	0%	0%
Sulbactam-durlobactam	83%	100%	100%	0%	0%	0%
Cefiderocol PKPD	78%	88%	60%	100%	33%	34%
Ciprofloxacin	1%	14%	50%	86%	22%	8%
Cotrimoxazole	17%	33%	0%	50%	0%	10%
Gentamicin	10%	26%	44%	0%	17%	7%
Amikacin	8%	27%	70%	0%	78%	13%
Minocycline	61%	100%	100%	100%	100%	100%
Tigecycline PKPD	23%	45%	50%	100%	67%	50%
Eravacycline PKPD	58%	64%	100%	NA	100%	63%
Colistin	84%	100%	80%	71%	89%	100%

* Includes NDM+OXA-23 (n=20), NDM+OXA-58-like (n=9), NDM+OXA-72 (n=1),

VIM+OXA-23 (n=1), OXA-23+OXA-72 (n=3), OXA-23+OXA-58 (n=1), NDM+IMP+OXA-23

Figuur 10: Percentage gevoelige CRAB- isolaten voor geselecteerde antibiotica in functie van het resistentiemechanisme, 2025 (NRC voor Antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen, 2025 (31))

Tabel 3 geeft weer welke antibiotica standaard worden getest en welke aanvullend kunnen worden getest bij een CRAB-isolaat in UZ Leuven. In de praktijk wordt meestal gekozen voor het stapsgewijs gaan uittesten van de meest relevante antibiotica in de specifieke klinische context. Dit hangt onder meer af van de ernst van de ziekte van de patiënt, het type carbapenemase, de focus van de infectie en de beschikbaarheid van de antibiotica (31).

Tabel 3: Overzicht van extra te testen antibiotica ten opzichte van het standaard Vitek 2-panel, inclusief testmethodologie, EUCAST/CLSI-breekpunten, terugbetalingsstatus en geschatte kostprijs per dag in UZ Leuven.

Vitek 2 antibiotica	Extra te testen antibiotica	Beschikbaar	Terugbetaling	EUCAST breekpunt 24-06-2025	CLSI breekpunt M100 06-06-2025	Methode UZ Leuven	Prijs per dag
piperacilline-tazobactam	Amikacine	✓	✓	S: ≤ 8 mg/L R: > 8 mg/L	S: ≤ 16 mg/L R: ≥ 32 mg/L	Vitek/ Sensititre	~€ 20
ceftazidime	Ampicilline-sulbactam	✓	✓	PK/PD: 8 mg/L	S: ≤ 8/4 mg/L R: ≥ 16/8 mg/L	E-test	~€ 80
cefepime	Cefiderocol	✓	✗	✗	≥ 15 mm	Disk diffusie	~€ 1.200 (volledig ten laste van patiënt)
	Ciprofloxacin	✓	✓	S: ≤ 0.001 mg/L R: > 1 mg/L	S: ≤ 1 mg/L R: ≥ 2 mg/L	Sensititre	~€ 30
meropenem	Colistine	✓	✓	S: ≤ 2 mg/L R: > 2 mg/L	I: ≤ 2 mg/L R: ≥ 4 mg/L	Sensititre	~€ 40
tobramycine	Minocycline	✓	✓	PK/PD: 2 mg/L	S: ≤ 1 mg/L R: ≥ 2 mg/L	Vitek/ E-test	~€ 1
levofloxacin	Eravacycline	✓	✓	✗	✗	E-test	~€ 260
co-trimoxazol	Tigecycline	✓	✓	PK/PD: 0.5 mg/L (EUCAST tem 2023)	✗	E-test	~€ 60
	Sulbactam-durlobactam	Import ?	✗	✗	S: ≤ 4/4 mg/L R: ≥ 8/4 mg/L	E-test	~€ 3.600 (volledig ten laste van patiënt)

Toekomstige ontwikkelingen in antibiotica (WHO) (43)**β-lactam/β-lactamaseremmer combinaties**

Nieuwe combinatie therapieën richten zich voornamelijk op de oxacilinasen en metallo-bèta-lactamasen:

- Cefepime + zidebactam (Fase 3): Zidebactam is een diazabicyclooctaan (DBO) β-lactamaseremmer met intrinsieke PBP2-bindende activiteit. Hoewel de in vitro activiteit tegen MBL-producerende stammen beperkt kan zijn, vertoont de combinatie in vivo sterke synergetische werkzaamheid tegen CRAB door de zidebactam-geïnduceerde reductie van de cefepime-MIC.
- Funobactam + imipenem + cilastatine (Fase 3): Funobactam, eveneens een DBO-β-lactamaseremmer, biedt bescherming tegen hydrolyse door OXA-23, OXA-27 en OXA-51. De gerapporteerde gevoeligheidsgraad in vroege studies bij CRAB ligt op ongeveer 57,5%. Er lijkt wel geen activiteit te zijn tegen MBL's.
- Meropenem + ANT3310 (Fase 1): ANT3310 is een nieuwere DBO-β-lactamaseremmer die in combinatie met meropenem effectiviteit vertoont in muismodellen geïnfecteerd met een CRAB.
- Xeruboractam + β-lactam (Fase 1): Een bicyclische boronaat-β-lactamaseremmer die behoort tot een nieuwe chemische klasse. Het heeft een zeer breed remmingsspectrum en toont in vivo werkzaamheid in combinatie met meropenem tegen CRAB.

Celmembraan als doelwit

- Zosurabalpin / RG6006 (Fase 1): Dit macrocyclisch peptide vertegenwoordigt een nieuwe chemische klasse met een nieuw werkingsmechanisme: het verstoort het celmembraan door de inhibitie van het lipopolysaccharide-transport. Het molecuul toont specifieke en krachtige in vitro en in vivo activiteit tegen *Acinetobacter spp.* waarbij de werkzaamheid intact blijft ongeacht de aanwezigheid van bestaande colistine- of meropenem-resistentie.
- OMN6 (Fase 2): Een synthetisch cyclisch peptide dat bactericide werkt door de membraanintegriteit te verstoren. Het toont sterke in vitro en in vivo activiteit tegen multiresistente *A. baumannii* inclusief colistine-resistente fenotypes onafhankelijk van het onderliggende resistentiegenotype.
- Polymyxine-derivaten (Fase 1): Middelen zoals Upleganen (SPR-206), QPX9003 en MRX-8 worden klinisch geëvalueerd met als primair doel een veiliger nefrotoxisch profiel te realiseren ten opzichte van polymyxine B of colistine met behoud van activiteit tegen CRAB.

Eiwitsynthese als doelwit

- BWC0977 (Fase 1): Een nieuwe bacteriële topo-isomerase remmer met een dubbele werking op DNA-gyrase en topo-isomerase IV. Dit middel toont brede activiteit tegen CRAB met een zeer lage spontane resistentiefrequentie en het vertoont geen bekende kruisresistentie met de bestaande antibioticaklassen.
- Zifanocycline (Fase 1): Een derdegeneratie aminomethylcycline met beduidende in vitro en in vivo werkzaamheid tegen ACBM-isolaten inclusief MBL-isolaten.
- Apramycine (Fase 1): Een veterinaire aminoglycoside dat door zijn afwijkende structuur een verlaagde affiniteit heeft voor de meeste aminoglycoside-modificerende enzymen waardoor het werkzaamheid behoudt tegen CRAB.

- COMMENTS**ZOEKTREMEN**

1) *MeSH Database (PubMed)*: ("Acinetobacter baumannii"[Mesh] OR "Acinetobacter"[tiab] OR "gram-negative"[tiab]) AND ("Drug Resistance, Multiple, Bacterial"[Mesh] OR "carbapenem-resistant"[tiab] OR "multidrug-resistant"[tiab] OR "CRAB"[tiab] OR "MDR"[tiab]) AND ("guideline"[ti] OR "guidelines"[ti] OR "consensus"[ti] OR "recommendations"[ti]) AND (2021:2027[pdat])

To do's

- 1) SOP introduceren voor uitwerking CRAB
- 2) Analyse van genomische data van CRAB isolaten UZ Leuven
- 3) Actieve monitoring en preventie van verspreiding verderzetten.

Referenties

1. Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, Aziz SN. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Mol Biol Rep.* 30 augustus 2021;48(10):6987-98. doi:10.1007/s11033-021-06690-6
2. Stoian IA, Balas Maftai B, Florea CE, Rotaru A, Costin CA, Pasare MA, e.a. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Resistance Mechanisms, Emerging Therapies, and Prevention—A Narrative Review. *Antibiotics.* 19 december 2025;15(1):2. doi:10.3390/antibiotics15010002
3. Filho SPF, Pereira MS, Rodrigues JLN, Guimarães RB, Cunha AR da, Corrente JE, e.a. Seasonality and weather dependance of *Acinetobacter baumannii* complex bloodstream infections in different climates in Brazil. *Plus One.* 19 augustus 2021; 19;16(8):e0255593. doi:10.1371/journal.pone.0255593
4. Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease.* 27 januari 2014;71(3):292-301. doi:10.1111/2049-632X.12125
5. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nature Reviews Microbiol.* februari 2018;16(2):91-102. doi:10.1038/nrmicro.2017.148
6. Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, Aziz SN. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Molecular Biology Reports.* 30 augustus 2021;48(10):6987-98. doi:10.1007/s11033-021-06690-6
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, e.a. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 7 mei 2011;18: 268–281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.
8. WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance, to Guide Research, Development, and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024
9. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases.* 2024. doi: 10.1093/cid/ciae403
10. Deshwal PR, Fathima R, Aggarwal M, Reddy NS, Tiwari P. A systematic review and meta-analysis for risk factor profiles in patients with resistant *Acinetobacter baumannii* infection relative to control patients. *International Journal of Risk & Safety in Medicine.* november 2023;34(4):337-55. doi:10.3233/JRS-220037
11. Mohd Sazlly Lim S, Zainal Abidin A, Liew S, e.a. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* 30 september 2019; 79, 593-600. doi: 10.1016/j.jinf.2019.09.012
12. Beig M, Parvizi E, Navidifar T, e.a. Geographical mapping and temporal trends of *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistance: A comprehensive meta-analysis. *Plos One.* 16 december 2024;19(12). doi: 10.1371/journal.pone.0311124
13. Vilain A., Pearcy M., Latour K. European antimicrobial resistance surveillance for Belgium (EARSBE) 2023– description of main findings (Ed. Catry B.) Brussels, Belgium: Sciensano; 2025. Report Number: D/2025.14.440/14
14. Latour K, Denis O, Huang TD, Matheeußen V, Yin N. Surveillance of antimicrobial resistant bacteria in Belgian hospitals: National report, data up to and including 2023 (Ed. Catry B.). Brussels, Belgium: Sciensano; 2025. 70p. Report Number: D/2025/14.440/13, ISSN: 2593-7073.
15. Wu E, Xiao ZG, Huang H, e.a. Drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: From molecular mechanisms to potential therapeutics (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 24 februari 2023;25(5):209. doi: 10.3892/etm.2023.11908
16. Černiauskienė K, Dambrauskienė A, Vitkauskienė A. Associations between β -Lactamase Types of *Acinetobacter baumannii* and Antimicrobial Resistance. *Medicina.* 28 juli 2023;59(8):1386. doi:10.3390/medicina59081386
17. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* 21 september 2020;64(10):e00397-20. doi:10.1128/AAC.00397-20
18. Karakonstantis S, Tziolos RN, Paneta M, Kritsotakis EI. Global and regional prevalence of metallo- β -lactamases in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-

- analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 maart 2026;81(3):dkag037. doi:10.1093/jac/dkag037
19. Tebano G, Zaghi I, Cricca M, Cristini F. Antibiotic Treatment of Infections Caused by AmpC-Producing Enterobacterales. *Pharmacy*. 21 september 2024;12(5):142. doi:10.3390/pharmacy12050142
 20. Sarshar M, Behzadi P, Scribano D, Palamara AT, Ambrosi C. *Acinetobacter baumannii*: An Ancient Commensal with Weapons of a Pathogen. *Pathogens*. 24 maart 2021;10(4):387. doi:10.3390/pathogens10040387
 21. Sun C, Yu Y, Hua X. Resistance mechanisms of tigecycline in *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 9 mei 2023;13:1141490. doi:10.3389/fcimb.2023.1141490
 22. Yang Y, Liu X, Zhou D, et al. Alteration of adeS Contributes to Tigecycline Resistance and Collateral Sensitivity to Sulbactam in *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Spectrum*. 2023 Jun 15;11(3):e0459422. doi: 10.1128/spectrum.04594-22
 23. Wimalasekara RL, White D, Kumar A. Targeting *Acinetobacter baumannii* resistance-nodulation-division efflux pump transcriptional regulators to combat antimicrobial resistance. *Npj Antimicrobial Resistance*. 25 januari 2025;3(1):4. doi:10.1038/s44259-024-00074-z
 24. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens*. 19 maart 2021;10(3):373. doi:10.3390/pathogens10030373
 25. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2023 data: executive summary. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024.
 26. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
 27. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226. doi:10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
 28. Kuncka A, Leśnik P, Janc J, Dzierżanowska-Fangrat K, Biała M, Kołat-Brodecka P, Ślabisz N. Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bloodstream Infections in Poland: A Multi-Center Study of Mortality, Risk Factors and Drug Resistance. *J Clin Med*. 8 januari 2026;15(2):527. doi:10.3390/jcm15020527.
 29. Sciensano. Surveillance of antimicrobial resistant bacteria in Belgian hospitals: national report including data up to 2024 (Document from Sciensano Repository). Beschikbaar via: <https://repository.sciensano.be/server/api/core/bitstreams/54ebe45c-7bf2-4ac9-9fd6-c468982f4563/content>
 30. Sciensano. Surveillance of bloodstream infections in Belgian hospitals - Annual report 2025, data up to and including 2024 (Document from Sciensano Repository). Beschikbaar via: <https://repository.sciensano.be/server/api/core/bitstreams/1901c4d4-9036-4817-a961-719c3af2a436/content>
 31. National Reference Center for Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli. Surveillance report 2025. Namur: CHU UCL Namur; 2025.
 32. Zeng M, Xia J, Zong Z, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(4):653-671. doi:10.1016/j.jmii.2023.01.017.
 33. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aguilera-Alonso D, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2022. doi:10.1016/j.eimce.2022.06.014
 34. Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR, et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022;60(4):106611. doi:10.1016/j.ijantimicag.2022.106611
 35. Zavascki AP, Chebabo A, Cunha CA, et al. Guideline for antimicrobial treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections: practice recommendations of the Brazilian Society of Infectious

- Diseases. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2025;29(4):104589. doi:10.1016/j.bjid.2025.104589
36. Tamma PD, Bonomo RA, Heil EL, et al. Infectious Diseases Society of America 2026 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 8 augustus 2026. doi:10.1093/cid/ciag481
 37. Falagas ME, Kontogiannis DS, Sargianou M, et al. Colistin monotherapy versus colistin combination therapy in the treatment of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2026 Jan;167:211-231. doi:10.1016/j.jhin.2025.10.019
 38. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(4):521-547. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.025
 39. Managed Healthcare Executive. FDA warns of increased death risk with tigecycline use. Managed Healthcare Executive. 1 oktober 2013. <https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/fda-warns-increased-death-risk-tigecycline-use>
 40. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. 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. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:226–40.
 41. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzaris K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus colistin combined with ampicillinsulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment: an open-label prospective study. *Indian J Crit Care Med* 2018;22:67e77.
 42. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5598e601.
 43. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.