



UZ
LEUVEN



Waarde van het testen van gevoeligheid voor oude en nieuwe antibiotica bij multiresistente *Acinetobacter baumannii*

Martijn Eerdekens
Microbiologie 01/09/2026

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

UZ
Leuven

Herestraat 49
B - 3000 Leuven

www.uzleuven.be
tel. +32 16 33 22 11

UNIVERSITY HOSPITALS LEUVEN

Inleiding: Acinetobacter baumannii (ACBM)

Kenmerken

- ACBM-complex
- Non-fermenter
- Gram-negatief
- Strikt-aeroob
- Coccobacil

Transmissie

- **Direct contact**
- **(Aerosoltransmissie)**

Kliniek

Veroorzaakte infecties:

- Hospital-acquired pneumonia (HAP)
- Ventilator-associated pneumonia (VAP)
- Wondinfecties (postoperatief/trauma)
- Kathetergerelateerde urineweginfecties
- Bacteriëmieën

! ESKAPE-pathogeen WHO

Behoort tot de 'critical priority group' in de WHO 2024-classificatie.

Groot pangenoem

Resistentieverwerving

→ **Meropenem resistente ACBM = CRAB**

→ **Meropenem resistentie vaak MDR**

Genotypische typering (MLST)



Dominante internationale klonale lijn (ICL-2)

Sterk geassocieerd met carbapenem resistentie

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. Resistentiemechanisme bij CRAB

Bèta-lactamaseproductie als een van de belangrijkste resistentiemechanismen van ACBM.

Klasse A

Enzymen:

ESBL's, TEM, SHV en KPC

Inhibitoren:

Blijven in principe gevoelig voor klassieke bèta-lactamaseinhibitoren.

Klasse B (MBL)

Enzymen:

IMP, VIM, SPM en NDM

Inhibitoren:

Slecht te remmen door klassieke en nieuwe bèta-lactamase inhibitoren.

Klasse C

Enzymen:

Cefalosporinasen (ADC zoals plasmidale AmpC varianten CMY en FOX)

Inhibitoren:

Minder goed geremd door klassieke inhibitoren.

Klasse D

Enzymen:

Oxacillinasen (OXA)

Types:

OXA-23, OXA-24/40, OXA-58-like

Veel minder frequent: OXA-48, OXA-143, OXA-235.

Inhibitoren:

Slecht te remmen door klassieke bèta-lactamase inhibitoren.

1. Resistentiemechanisme bij CRAB

Andere carbapenem-resistentie mechanismen

Doelwitmutaties

PBP-modificaties

- **Doelwitverandering:** Specifieke mutaties in PBP1a/1b en PBP3.
- **Bèta-lactam resistentie**
 - Carbapenem, sulbactam en cefiderocol resistentie

Membraanpermeabiliteit

CarO & Omp33-36 porines

Specifiek voor ACBM

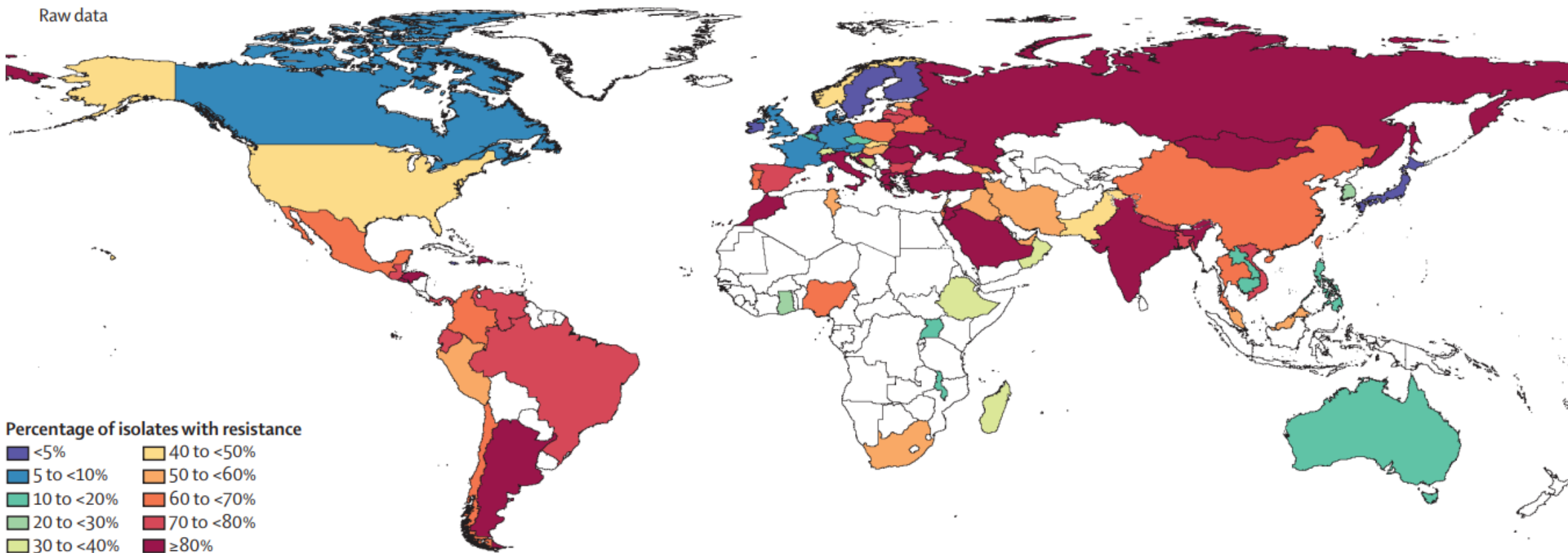
- **Rol in carbapenemresistentie**

2. Globale epidemiologie van CRAB

Murray CJL et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in **2019**: a systematic analysis → nieuwe update in 2024

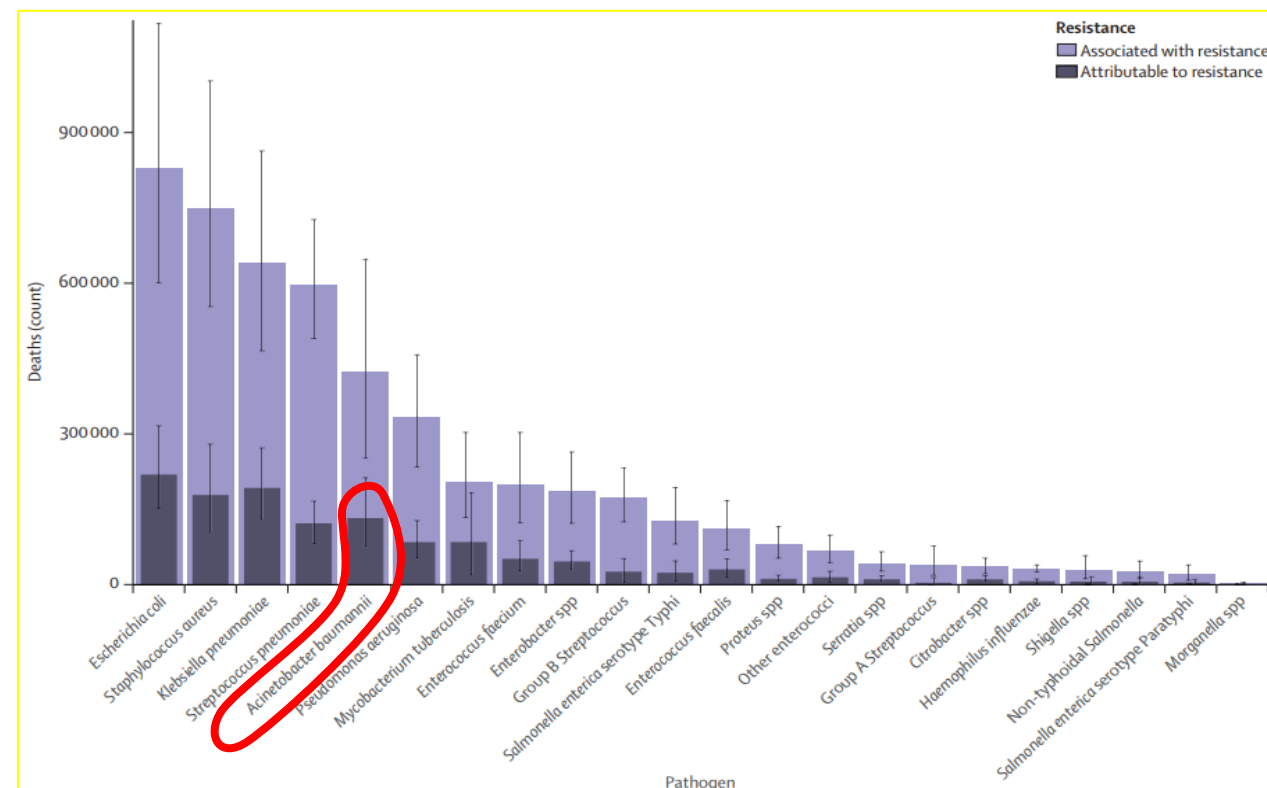
D Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

Raw data



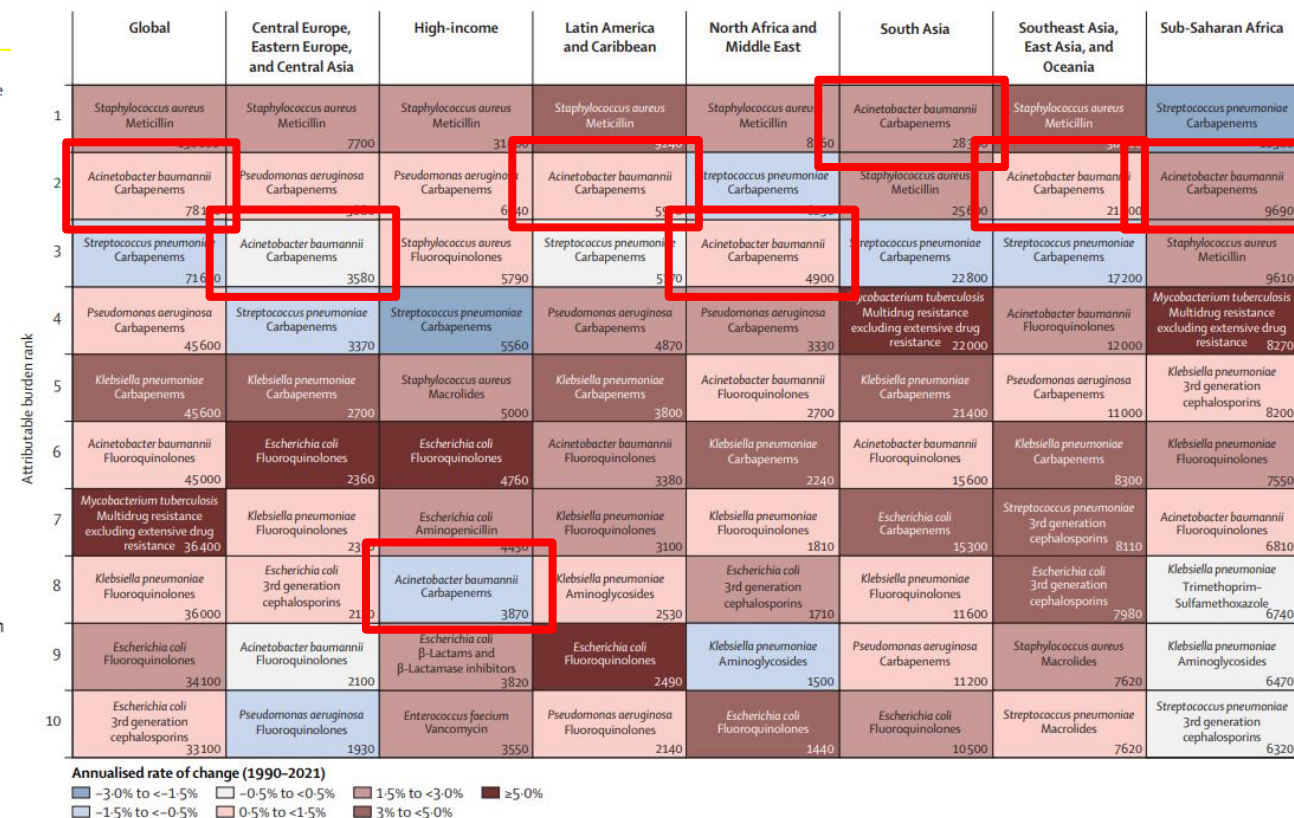
2. Globale epidemiologie van CRAB

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019 VS nieuwe update in 2024



Data in 2019

Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629–655

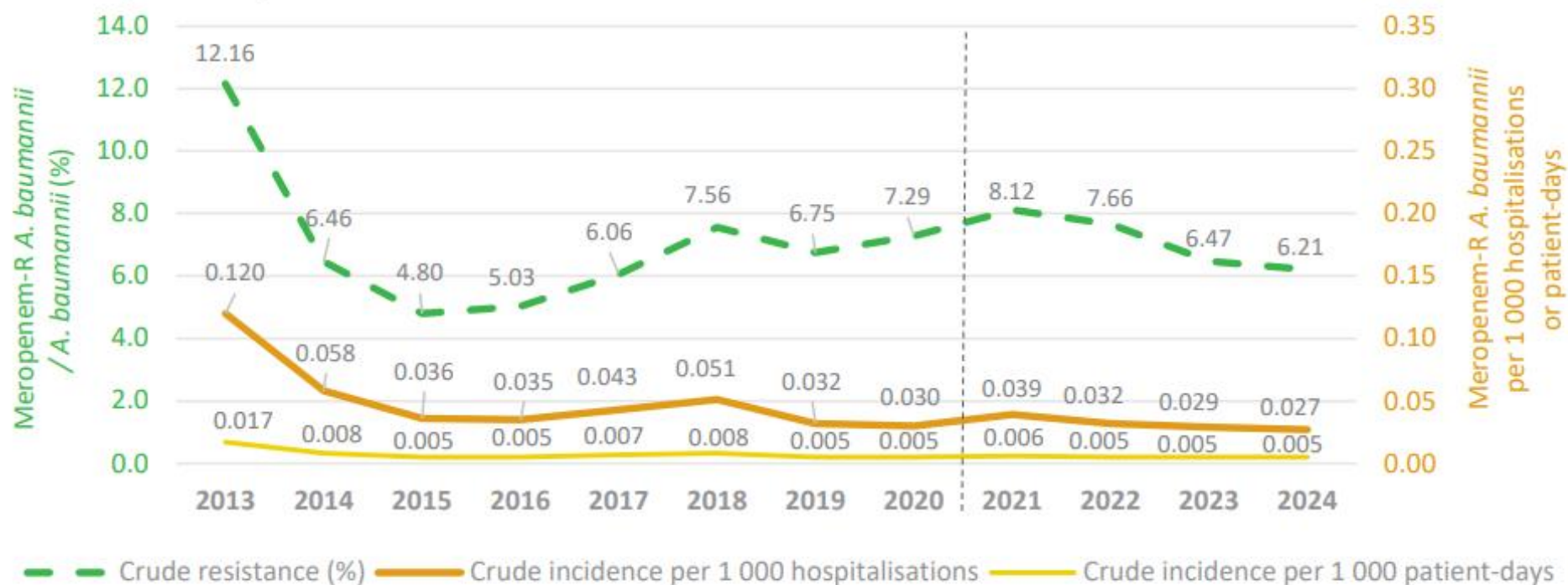


Data 1990 tem 2021

Naghavi M, Ong KL, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024.

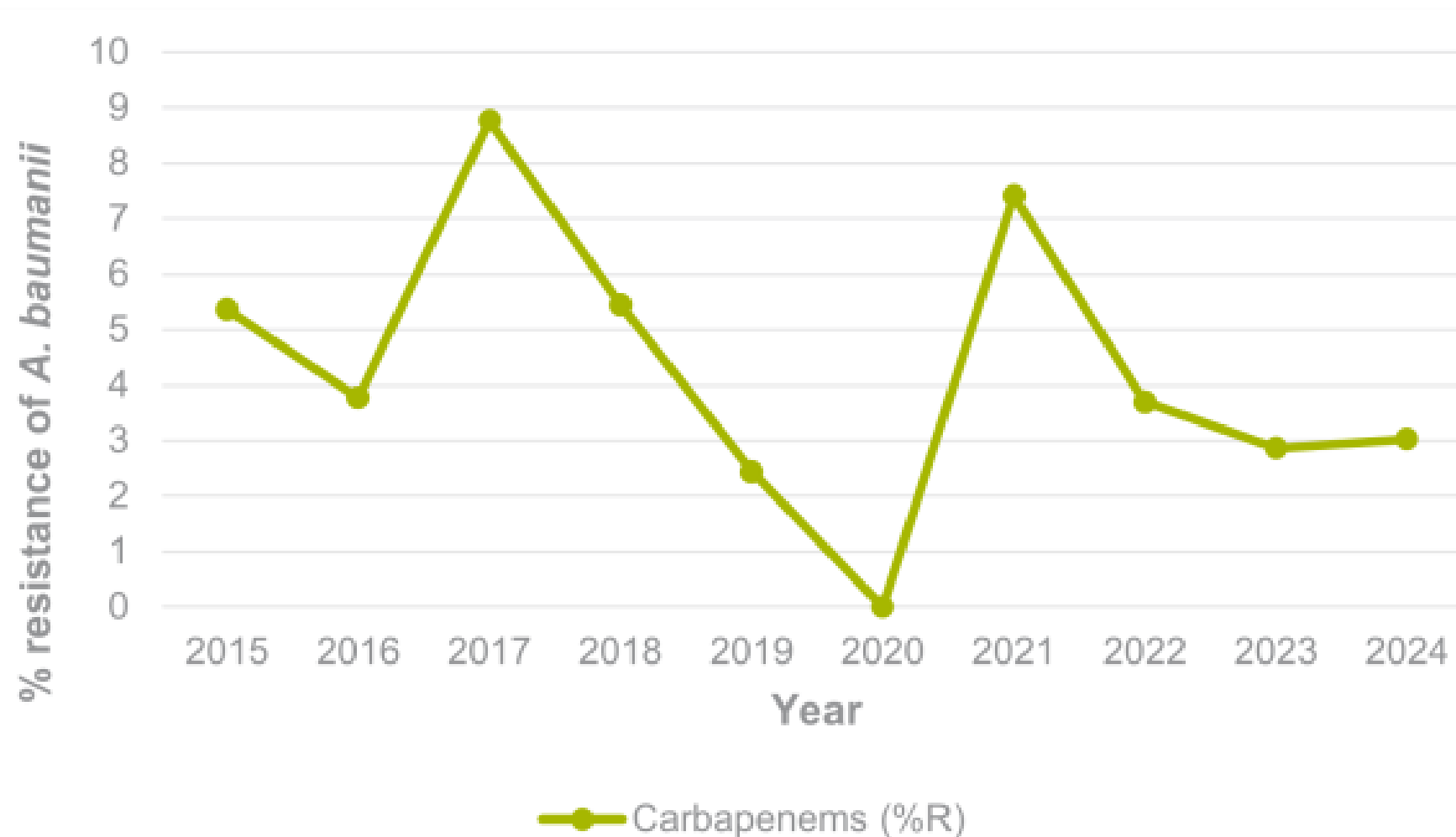
Invasieve en niet-invasieve stalen (Sciensano, NRC voor antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen)

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

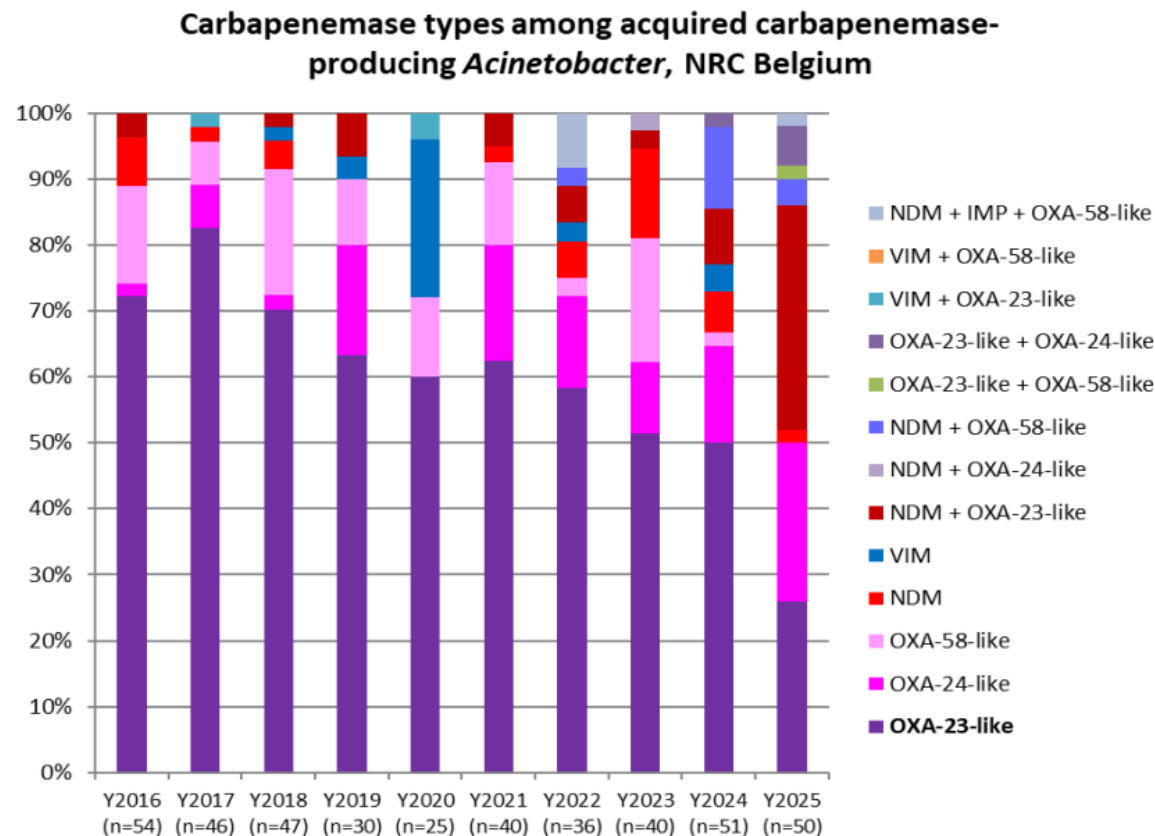


Note: the dashed vertical line indicates a methodological change, i.e. prior to 2021 I/R (resistant, incl. also susceptible, increased exposure (intermediate result)) is displayed.

% CRAB in bloedbaaninfecties (Sciensano, NRC voor antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen)

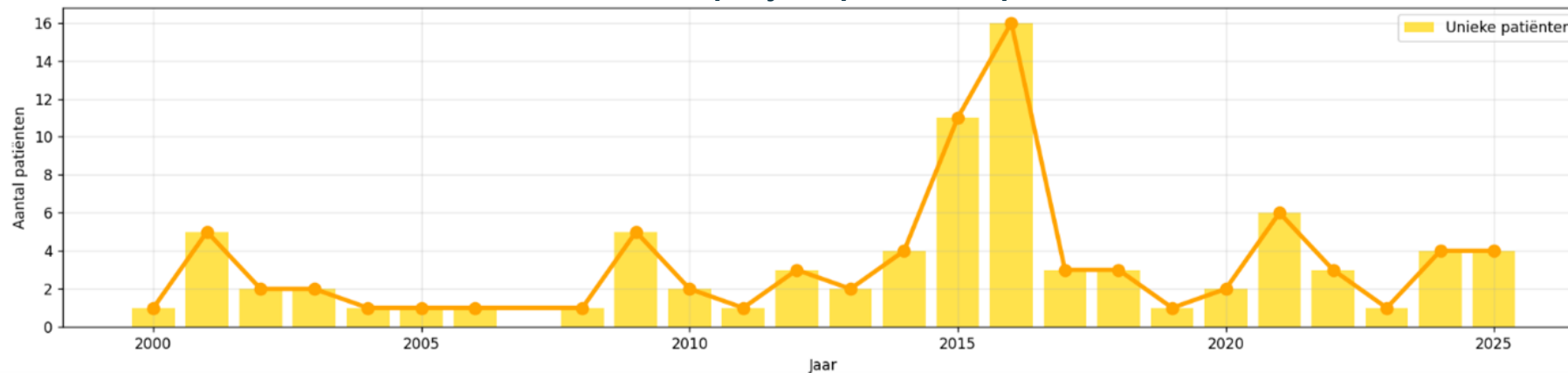


NRC voor antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen UCL Mont-Godinne

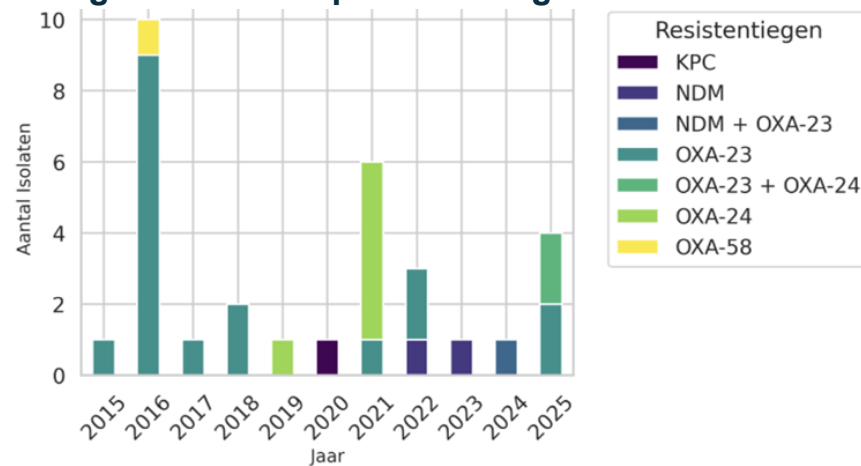


2. Epidemiologie van CRAB binnen UZ Leuven

Aantal CRAB-isolaten per jaar, per unieke patiënt



Overzicht van gekende carbapenemases gedetecteerd in CRAB (n = 31)



3. Huidige evidence-based behandelingsrichtlijnen

België

Geen nationale richtlijnen

BAPCOC spreekt enkel over preventie en AMR-guidelines

Verenigde Staten

IDSA 2024

Update sinds **31 juli 2026**.

Europa

ESCMID 2022

IDSA (2024/2026)

Pragmatische "Guidance" & PK/PD

- **Sneller reageren:** "Guidance" i.p.v. formele "Guideline" om direct in te spelen op snel evoluerende resistentie
- **Preklinische literatuur:** Het expertenpanel gebruikt preklinische en translationele data in plaats van enkel te steunen op klinische trials.
- **In-vitro & PK/PD**

ESCMID (2022)

Het strikte "GRADE"-Systeem

- **PICO-model**
- **Focus op RCT's:** Systematische zoekopdrachten in grote databases (PubMed, Cochrane) gericht op Randomized Controlled Trials.
- **Strikte GRADE-beoordeling:** Beoordeelt de kwaliteit van het bewijs streng (Hoog tot Zeer Laag)
- **Behoudend advies:** Bij gebrek aan grote RCT's (zoals bij CRAB) leidt dit onvermijdelijk tot "voorwaardelijke aanbevelingen" met lage bewijskracht.

Voorkeursbehandeling

Alternatief

Verneveling

Sulbactam

- Bèta-lactam antibioticum
- Ook een β -lactamase-inhibitor
 - Niet actief tegen MBL's

Durlobactam

- Krachtige β -lactamase-inhibitor
- Vooral actief tegen **OXA-type carbapenemase** en klasse A/C β -lactamase

In Vitro Synergie

Combinatie met meropenem

- **Ander type PBP-binding**
- **Minder enzymatische afbraak vanwege competitie**

Indicatie & Dosering

Indicatie bijsluiter: HAP/ VAP veroorzaakt door **CRAB**.

Dosering: 1 g sulbactam en 1 g durlobactam elke 6 uur via een 3 uur durend intraveneus infuus.

Klinische Effectiviteit: ATTACK RCT

Behandeling CRAB VAP/HAP

- **Mortaliteit (dag 28):** Non-inferieur aan colistine. De mortaliteit lag op **19.0%** (12/63) versus **32.3%** (20/62) in de colistine-groep.
- **Klinische Genezing:** Significant hoger percentage genezing bij sulbactam-durlobactam (**62%**) vergeleken met colistine (**40%**).

Kaye KS, Shorr AF, Wunderink RG, Du B, Poirier G, Rana K, et al. Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):1072–1084.

Ampicilline

- β -lactam $\rightarrow$ bindt aan **PBP's** $\rightarrow$ remt de celwandsynthese.
- Bij CRAB **hydrolyse door β -lactamasen**

Sulbactam

- β -lactamase-inhibitor met **intrinsieke antibacteriële activiteit** bij *A. baumannii*.
- Bindt rechtstreeks aan bepaalde **PBP's** $\rightarrow$ remming celwandsynthese.

Activiteit vaak onvoldoende bij CRAB door:

- β -lactamasen die sulbactam kunnen hydrolyseren
- Veranderingen in PBP's

Indicatie & Dosering

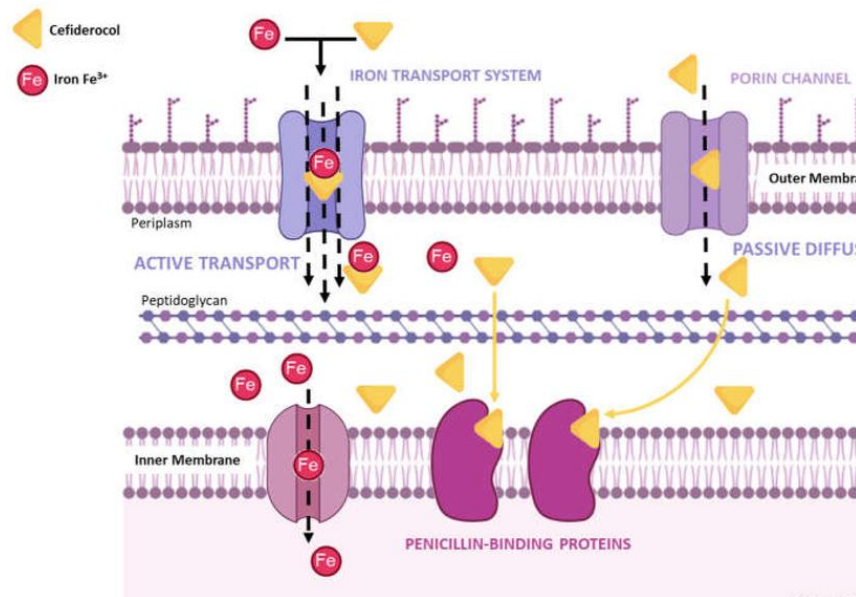
Indicatie bijsluiter: Luchtweginfecties, UWI & pyelonefritis Intra-abdominale infecties, Gynaecologische infecties, SSTI, Bot- & gewrichtsinfecties, Perioperatieve profylaxe en bacteriëmie geassocieerd met bovenstaande infecties

Dosering: Hoge dosis: 9g (6 g Ampicilline / 3 g Sulbactam) **elke 8 uur** via een 4 uur durend intraveneus infuus.

Klinische Effectiviteit:

- Tot heden geen grote RCT's

Siderofoor-cefalosporine



Indicatie & Dosering

Indicatie bijsluiter: aerobe gramnegatieve organismen bij volwassenen met beperkte behandelingsopties

Dosering: 2 g cefiderocol elke 8 uur via een 3 uur durend intraveneus infuus.

Stabiliteit

- Stabieler tegen metallo- β -lactamase

Klinische Effectiviteit: CREDIBLE-CR RCT

- **Mortaliteit:** verhoogde mortaliteit bij cefiderocol vs best mogelijke therapie (34% vs 18% op dag 28).
- **Beperking studie:** geen baseline correctie en beperkt van omvang

Werkingsmechanisme

- Is een polymyxine
- Bindt aan het **lipopolysaccharide** van het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën.
- Verdringt **Ca²⁺** en **Mg²⁺** die het LPS stabiliseren → **celwand lekkage**

Indicatie & Dosering

Indicatie bijsluiter: Behandeling van infecties veroorzaakt door aan colistine gevoelige kiemen

Dosering: Oplaaddosis van 9 MIU gevolgd door onderhoudsdosis van (6 MIU om de 12 uur)

Werkingsmechanisme

- Remmen bacteriële eiwitsynthese
- Bacteriostatisch

Minocycline

- Dosering: Oplaaddosis van 200mg gevolgd door een onderhoudsdosis van 100mg 2x per dag.
- Officiële CLSI breekpunten

Tigecycline

- Indicatie bijsluiter: Gecompliceerde STI en IAI
- Dosering: Oplaaddosis van 200mg gevolgd door een onderhoudsdosis van 100mg 2x per dag.

Eravacycline

- Indicatie bijsluiter: Gecompliceerde IAI
- Dosering: Oplaaddosis van 1mg/kg gevolgd door een onderhoudsdosis van 1mg/kg 2x per dag.

Richtlijnen

- **Geen eerstelijns therapie**
- **Combinatietherapie**
- **Voorkeur voor minocycline**

Werkingsmechanisme

- Remmen bacteriële eiwitsynthese
- Bactericide

(Vaak resistent bij CRAB)

Dosering

Amikacine: Oplaaddosis van 15 mg/kg gevolgd door een onderhoudsdosis van 15 mg/kg 1x per dag.

Tobramycine: Oplaaddosis van 7mg/kg gevolgd door een onderhoudsdosis van 7 mg/kg 1x per dag.

NRC voor Antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen 2025

<i>Acinetobacter</i> spp (n=207) Antibiotic \ n isolates	OXA-58-					
	OXA-23	OXA-72	like	VIM	NDM	Multiple*
	116	22	10	7	9	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

4. Therapeutische opties in functie van het onderliggend resistentiemechanisme

Gebaseerd op data van het NRC voor Antibiotica-resistente gram-negatieve bacillen 2025 (Vermeld indien $\geq 50\%$ gevoelig was)

Resistentiemechanisme (n = aantal geteste isolaten)	Hoge in-vitro activiteit (% gevoelig)	Alternatieven
OXA-23 (n = 116)	Sulbactam-durlobactam (83%), Cefiderocol (78%), Colistine (84%)	Minocycline (61%), Eravacycline (58%)
OXA-72 (n = 22) (OXA-24/40-like)	Sulbactam-durlobactam (100%), Minocycline (100%), Colistine (100%), Cefiderocol (88%)	Eravacycline (64%)
OXA-58-like (n = 10)	Sulbactam-durlobactam (100%), Ampicilline-sulbactam (100%), Minocycline (100%), Eravacycline (100%), Colistine (80%)	Amikacine (70%), Cefiderocol (60%), Meropenem (50%), Ciprofloxacin (50%), Tigecycline (50%)
VIM (n = 7)	Minocycline (100%), Cefiderocol (100%), Tigecycline (100%), Ciprofloxacin (86%)	Colistine (71%), Co-trimoxazole (50%)
NDM (n = 9)	Minocycline (100%), Eravacycline (100%), Colistine (89%), Amikacine (78%)	Tigecycline (67%)
Co-productie (n = 38)	Minocycline (100%), Colistine (100%)	Eravacycline (63%), Tigecycline (50%)

4. Te testen antibiotica naast de standaard Vitek antibiotica

Vitek 2 antibiotica	Extra te testen antibiotica	Beschikbaar	Terugbetaling	EUCAST breekpunt 24-06-2026	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)

4. Te testen antibiotica naast de standaard Vitek antibiotica

For *Acinetobacter* spp., **MDR setting** is defined as resistance to carbapenems (imipenem, meropenem). EUCAST proposes a limited panel to test for *Acinetobacter* spp. The antimicrobial panel proposed by the NAC has been enlarged by using CA-SFM recommendations.

STANDARD PANEL (all specimen types)

	Suggested reporting in	
	Standard setting	MDR setting
Primary testing (1)		
Imipenem	✓	✓
Meropenem (2)	✓	✓
Ciprofloxacin or levofloxacin (3)	✓	✓
Amikacin (4)	✓	✓
Trimethoprim-sulfamethoxazole	✓	✓
Supplemental testing		
Cefiderocol (5)	-	✓
Gentamicin (4)	-	✓
Tobramycin (4)	-	✓
Colistin (4,9)	-	✓
Minocycline (6,7)	-	✓
Tigecycline (6,8)	-	✓
Eravacycline (6,8)	-	(✓)

1. Testing of *Acinetobacter* spp. to penicillins is unreliable and is not recommended. EUCAST defines no clinical breakpoints for 3rd and 4th generation cephalosporines.
2. The addition of vaborbactam does not allow recovery of carbapenem activity, given the carbapenemases produced by these species.
3. Resistance to fluoroquinolones is cross-linked between the different molecules, but its level of expression can vary for each molecule. The fluoroquinolone drug tested should match with the molecule used in the clinical setting
4. Report of susceptibility results should be presented either as S category in brackets (S) or with a note discouraging use in monotherapy for infections other than urinary tract infection.
5. If cefiderocol is tested by MIC determination using broth microdilution, it must be performed in iron-depleted Mueller-Hinton broth according to specific technical instructions. Not recommended by EUCAST; should be used with caution and consider combination therapy with other drugs.
6. Not recommended by EUCAST; should be used with caution and consider combination therapy with other drugs (CA-SFM recommendations).
7. Minocycline has been considered for treatment at high dosage and in association with other active drugs.
8. For susceptibility testing, perform MIC determination and interpret the result using PK/PD breakpoints (0.5 mg/L).
9. Colistin results should be verified by broth microdilution method if considered for treatment.



1. Import & Opname

- Oekraïense militair met ernstige *blast injuries* opgenomen op ITE brandwondencentrum



2. Diagnose & Behandeling

- Respiratoir infectie
- Bronchusaspiraats, wondculturen en screeningsstalen tonen **CRAB**



3. Typering

Typering:

- Sneltest Coris toont OXA40/58-like
- Opgestuurd naar NRC voor exacte typering

Acinetobacter baumannii / calcoaceticus complex +				
A S : colistine				
R : piperacilline-tazobactam, ceftazidime, cefepime, meropenem, levofloxacin, tobramycine, co-trimoxazol				
A R : ceftolozane-tazobactam, aztreonam, ciprofloxacin, gentamicine				
Opgelet, multiresistente gram negatieve kiem! Zie isolatiekaart.				
MIC bepaling:				
amikacine		> 32.000		mg/L
ampicilline-sulbactam	A	16.000		mg/L
aztreonam		> 32.000		mg/L
ceftazidime		> 16.000		mg/L
ceftazidime-avibactam		> 16.000		mg/L
ceftolozane-tazobactam		> 32.000		mg/L
ciprofloxacin		> 2.000		mg/L
colistine		1.000		mg/L
gentamicine		> 8.000		mg/L
meropenem		> 16.000		mg/L
minocycline	A	2.000		mg/L
piperacilline-tazobactam		> 16.000		mg/L
tigecycline	A	2.000		mg/L
tobramycine		> 8.000		mg/L
Confirmatie carbapenemase productie		positief		
Opgelet, multiresistente gram negatieve kiem! Zie isolatiekaart.				
Type		OXA-24/40/OXA-58		



Epidemiologische dreiging

Onvermijdelijk: Gezien de import is stijging van CRAB-prevalentie geen kwestie van of, maar wanneer.

Evolutie van resistentie: Recente stijging van co-resistenties (o.a. NDM) waardoor zelfs nieuwe therapieën niet werken



Therapie



Beleid



To-do's

Bedankt voor jullie aandacht!