

ANTIBIOTIKA-THERAPIE

Ein Überblick - neue Präparate - Fallgruben

R. Krause

Bedeutung der Infektiologie

WHO Top 10 causes of death

Low-income countries	Deaths in millions	% of deaths
→ Lower respiratory infections	2.94	11.2
Coronary heart disease	2.47	9.4
→ Diarrhoeal diseases	1.81	6.9
→ HIV/AIDS	1.51	5.7
Stroke and other cerebrovascular diseases	1.48	5.6
Chronic obstructive pulmonary disease	0.94	3.6
→ Tuberculosis	0.91	3.5
→ Neonatal infections	0.90	3.4
→ Malaria	0.86	3.3
Prematurity and low birth weight	0.84	3.2

Bedeutung der Infektiologie

WHO Top 10 causes of death

World		Deaths in millions	% of deaths
Coronary heart disease		7.20	12.2
Stroke and other cerebrovascular diseases		5.71	9.7
Lower respiratory infections	←	4.18	7.1
Chronic obstructive pulmonary disease		3.02	5.1
Diarrhoeal diseases	←	2.16	3.7
HIV/AIDS	←	2.04	3.5
Tuberculosis	←	1.46	2.5
Trachea, bronchus, lung cancers		1.32	2.3
Road traffic accidents		1.27	2.2
Prematurity and low birth weight		1.18	2.0

Therapieprinzipien

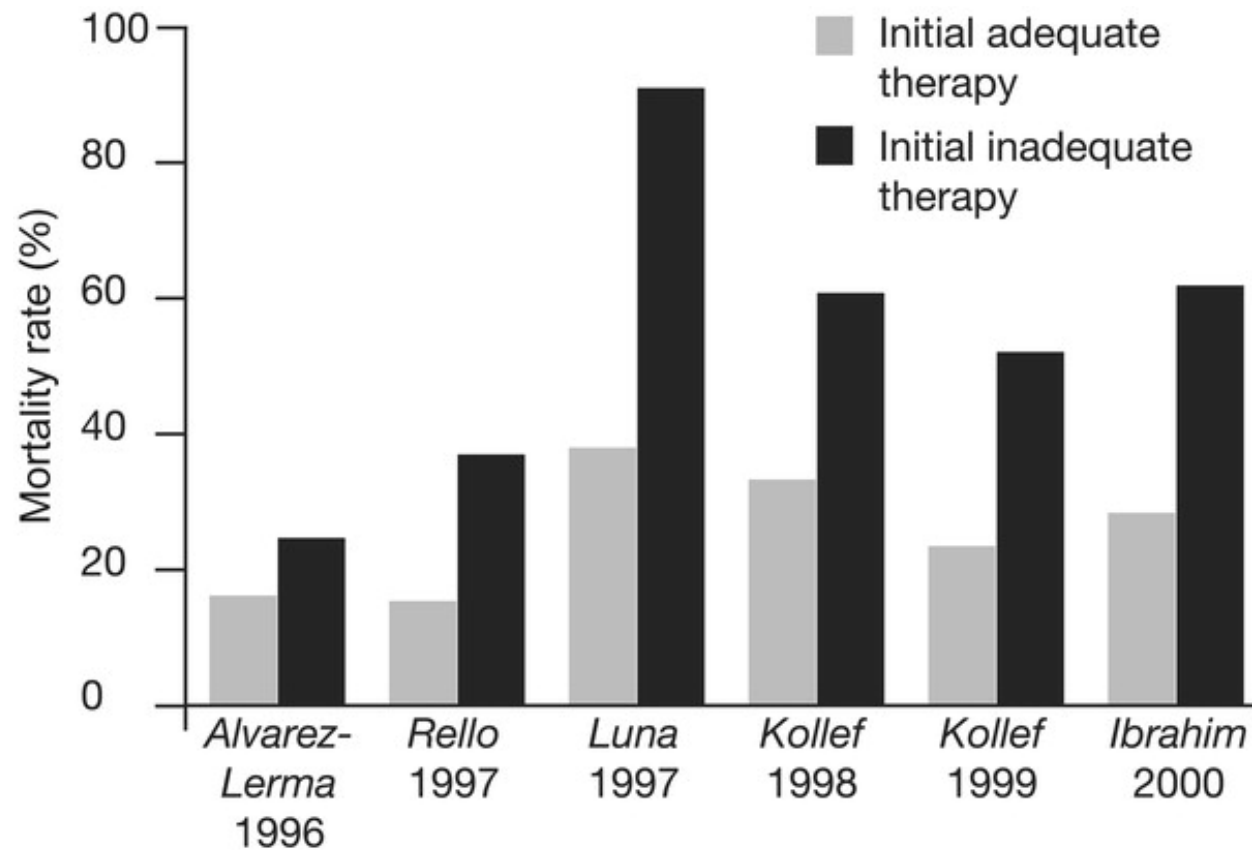
- Empirische AB Therapie
- Kalkulierte AB Therapie
- Gezielte AB Therapie

Auswahl von Antibiotika für die kalkulierte Initial-Therapie

- Welche Infektionskrankheit liegt vor?
- Welche Erreger sind am wahrscheinlichsten?
- Welche Antibiotika od. -kombinationen haben diese Erreger im Spektrum?
- Welches Antibiotikum hat das günstigste Wirkungs - Nebenwirkungsprofil?

- --> Antibiotikum

Letalität durch inadäquate Therapie



Spektrum

- Wichtigste Eigenschaft eines Antibiotikums
- Aussage über
 - Keime, gegen die ein Antibiotikum wirksam ist
 - Keime, gegen die ein Antibiotikum NICHT wirksam ist

Achtung: Fallgrube

- „Breitspektrum Antibiotikum“
 - Was ist „breit“ ?
 - Versager
 - Keim trotzdem nicht im Spektrum
 - Z.B. Optinem bei Legionellen Pneumonien
 - Antibiotikum erreicht Wirkort nicht
 - Z.B. Aminoglycoside bei Pneumonie
 - Z.B. Vancomycin po bei MRSA Sepsis
 - Z.B. Vancomycin iv bei Clostr. diff. assoz. Diarrhoe
 - Z.B. PAVK

Eigenschaften des Antibiotikums

- Spektrum
- Konzentration am Infektionsort (PK/PD)
- Nebenwirkungen

- --> Indikation für Infektionskrankheit

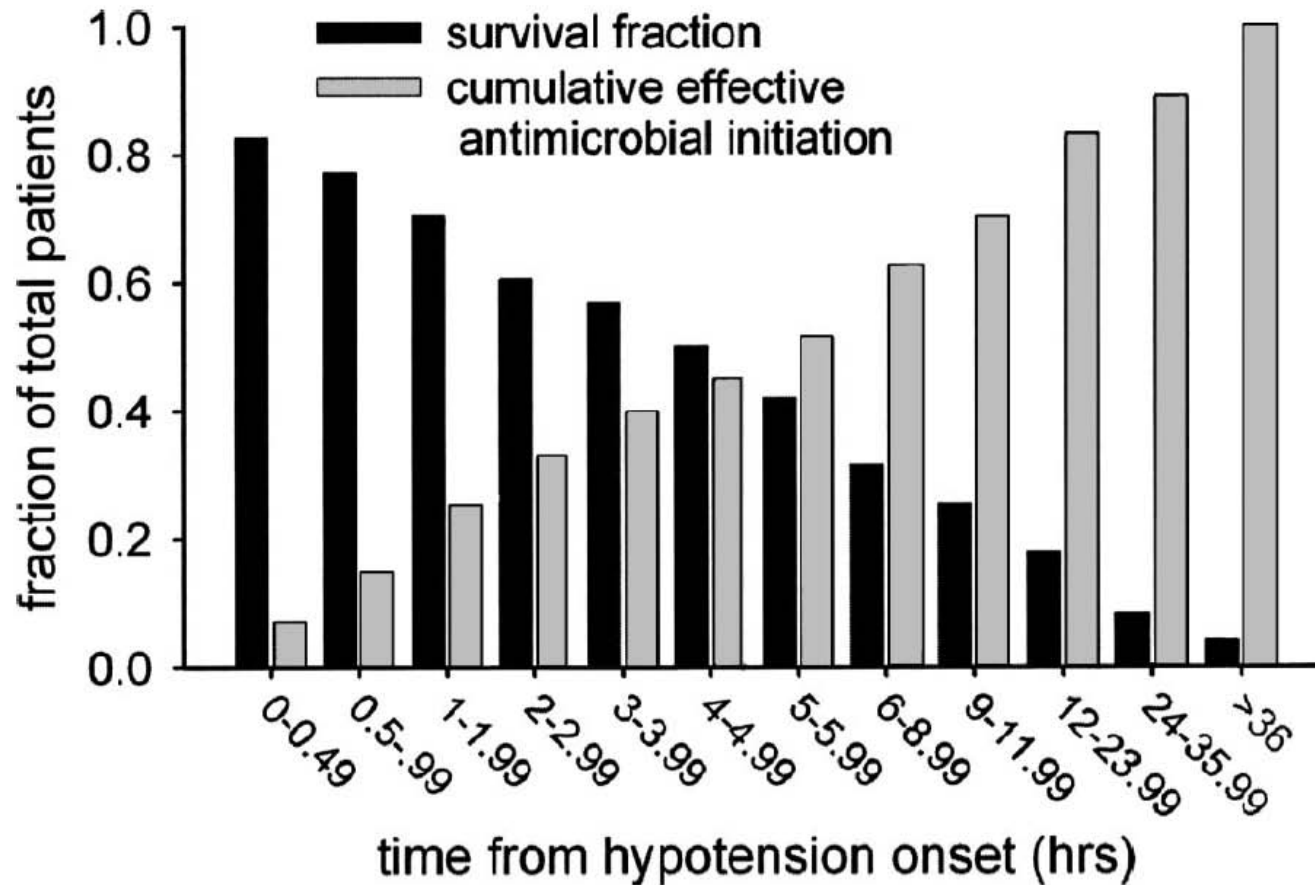
Sepsis mit Bakteriämie

- Ätiologie
 - Häufig
 - E. coli, Staph aureus, koag. neg. Staphylokokken
 - Seltener
 - Pseudomonas sp, Enterokokken, Streptokokken, Candida spp....
- Bakteriämie
 - Blutkulturen
 - Molekularbiolog. Methoden
 - Direkt aus Blut
 - Indirekt aus positiver Blutkultur

Sepsis mit Bakteriämie

- Kalkulierte Therapie
 - Abhängig vom Fokus (Lunge, Harntrakt etc) und den wahrscheinlichsten Erregern
 - Bei unklarem Fokus Erfassung der häufigsten Erreger
 - E. coli, Staph aureus....
 - Abhängig von lokaler Epidemiologie und Resistenzverhalten

Therapie-Verzögerung bei Sepsis



Staph aureus Bakteriämie

- Inzidenz zwischen 14 und 41 pro 100.000 pro Jahr
- Letalität ca. 30%
- Hohe Akut-Letalität bei
 - Sepsis
 - primärer ICU-Aufnahme
 - älteren Patienten
 - Komorbiditäten

Quelle der Staph aureus Bakteriämie

- Haut-Weichteilinfektionen
- Intravasculäre Fremdkörper
- unbekannt

Periphere Zeichen einer Endocarditis

- Splinter Blutung
- Osler Knoten (schmerzhaft)
- Janeway lesion (nicht schmerzhaft)
- Roth spot (Augen)

Blutkulturen

- Blutkulturen
 - Wann
 - Bei V.a. Bakteriämie (Tachycardie, Leukozytose, Fieber)
 - Wieviele
 - 3 Paare aerob/anaerob a 10ml/Flasche
 - Wo
 - Periphere Vene
 - Bei ZVK und V.a. ZVK assoz. Bakteriämie zentral und peripher
 - Zeitabstand
 - Kein Abstand
 - Wie
 - Desinfektion, periphere Vene neu stechen, direkte Befüllung der Blutkulturflasche mit 10ml Blut, „rasch“ ins Labor

Blutkultur-aerob

positiv

TTP peripher aerob: 21.01h

Blutkultur-anaerob

kein Wachstum

Keim1

Staphylokokkus aureus

	Keim1
Amoxy/Clav	+
Ampicillin	+
Cefazolin	+
Cefepim	+
Cefotaxim	+
Ceftriaxon	+
Cefuroxim	+
Clindamycin	+
Erythromycin	+
Fosfomycin	+
Fusidinsäure	+
Gentamicin	+
Imipenem	+
Linezolid	+
Moxifloxacin	+
Nitrofurantoin	+
Oxacillin	+
Penicillin	+
Pip/Tazobactam	+
Rifampicin	+
Synercid	+
Teicoplanin	+
Trimethoprim	+
Vancomycin	+



Blutkultur-aerob

positiv

Blutkultur-anaerob

positiv


Keim1

Staphylokokkus aureus

	Keim1
Amoxy/Clav	+
Ampicillin	-
Cefazolin	+
Cefepim	+
Cefotaxim	+
Ceftriaxon	+
Cefuroxim	+
Clindamycin	+
Erythromycin	+
Fosfomycin	+
Fusidinsäure	+
Gentamicin	+
Imipenem	+
Linezolid	+
Moxifloxacin	+
Nitrofurantoin	+
Oxacillin	+
Penicillin	-
Pip/Tazobactam	+
Rifampicin	+
Synercid	+
Teicoplanin	+
Trimethoprim	+
Vancomycin	+



Antibiotische Therapie von Staph. aureus

- Betalaktame
 - Penicilline
 - Penicillin (70-80% Resistenz)
 - Flucloxacillin  Für Staph. aureus Bakteriämie
 - BL/BLI Kombinationen
 - Cephalosporine
 - Cephalosporin 1, 2
- Moxifloxacin
- Clindamycin
- Fusidinsäure
- Rifampicin
- Tigecyclin
- Fosfomycin
- Daptomycin
- Vancomycin
- Linezolid

Flucloxacillin

- Betalaktamase stabiles Penicillinderivat
- Standardsubstanz für kalkulierte und gezielte Staph aureus Therapie
- Intravenös und oral verfügbar
- Floxapen®

Richtlinien für *Staphylococcus aureus* Bakteriämie

1. Entfernung aller intravaskulären Fremdkörper innerhalb von 4 Tagen
2. Umgehend TTE und/oder TEE (ev. mehrfach)
3. Kontrollblutkulturen 2 bis 4 Tage nach Therapiebeginn
4. Suche nach septischen Absiedelungen
5. Initial parenterales Betalactam
6. Ausreichende Therapiedauer
 1. unkompliziert: mindestens 14 Tage
 2. kompliziert: mindestens 28 Tage
 3. bei septischen Absiedelungen ev. viele Monate (abhängig von Bildgebung)
7. Nachsorge (beim Hausarzt oder ambulant)

Benefit durch Staph. aureus Bakteriämie Management Richtlinien

Table 5 Diagnostic and therapeutic variables and selected outcomes other than in-hospital mortality for SAB patients with and without ID specialist consultation.

Factor/characteristic	ID specialist consultation <i>n</i> = 350	No ID specialist consultation <i>n</i> = 171	<i>p</i> -Value
Diagnostic procedures/therapy			
Echocardiography	231 (66%)	50 (29%)	<0.01
Bone scan	57 (16%)	3 (2%)	<0.01
Parenteral antibiotics ≥14 days	247 (71%)	54 (32%)	<0.01
Outcomes			
Discharged home	158 (45%)	69 (40%)	ns
Discharged to other medical facility [#]	119 (34%)	54 (32%)	ns
Discharged to nursing home	7 (2%)	1 (1%)	ns
Death within 90 days (<i>n</i> = 431) [*]	83/300 (28%)	56/131 (43%)	▶ <0.01
Recurrence within 90 days (<i>n</i> = 296) [§]	15/221 (7%)	4/75 (5%)	ns

[#] Including acute-care hospitals and rehabilitation centers.

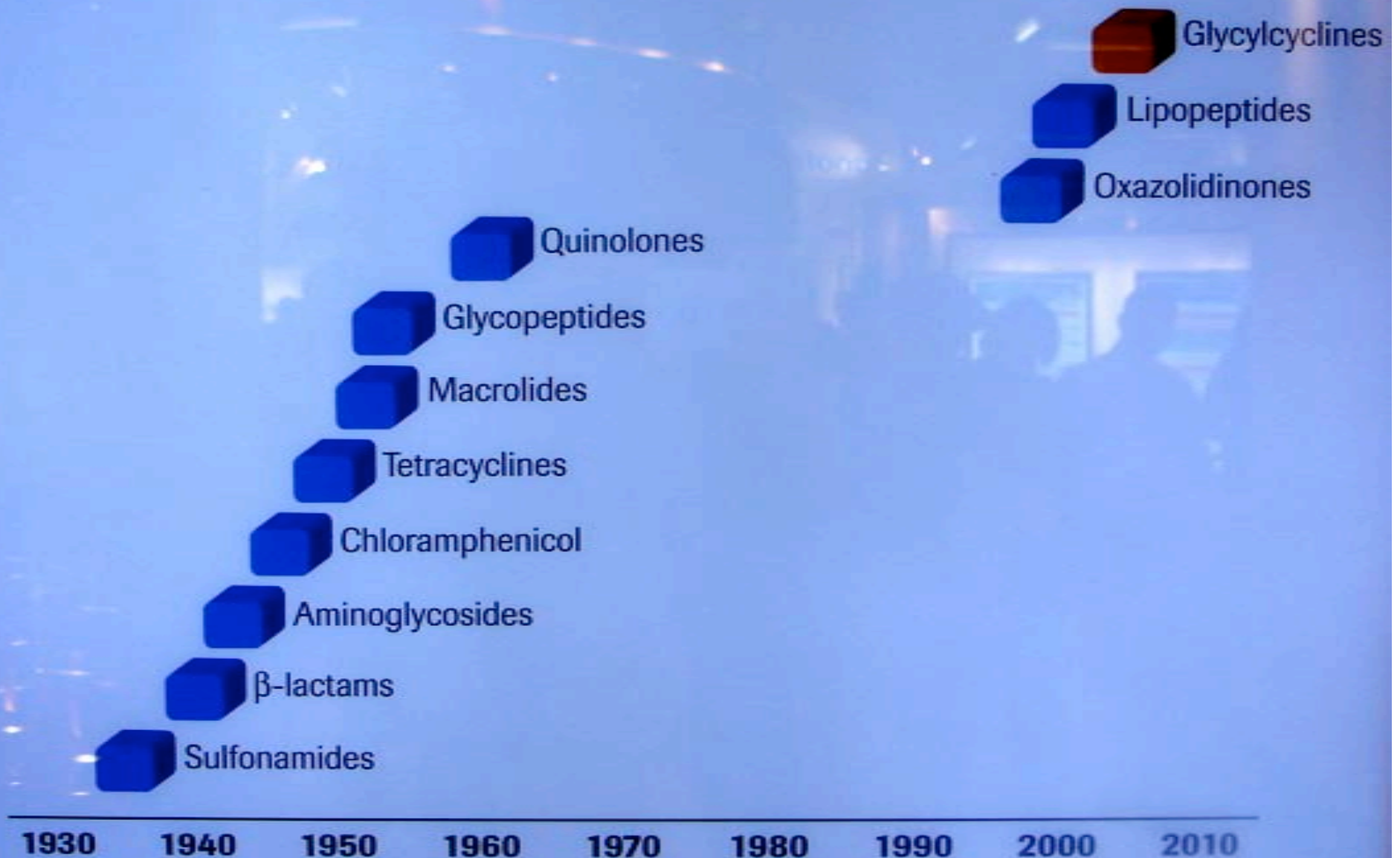
^{*} Ninety patients were lost to follow-up.

[§] Excluding patients who were lost to follow-up and did not survive 90 days or more.

Neue Präparate

- Problem
 - Resistente Bakterien (v.a. Gram Negative)
 - Wenig neue Antiinfektiva in Sicht

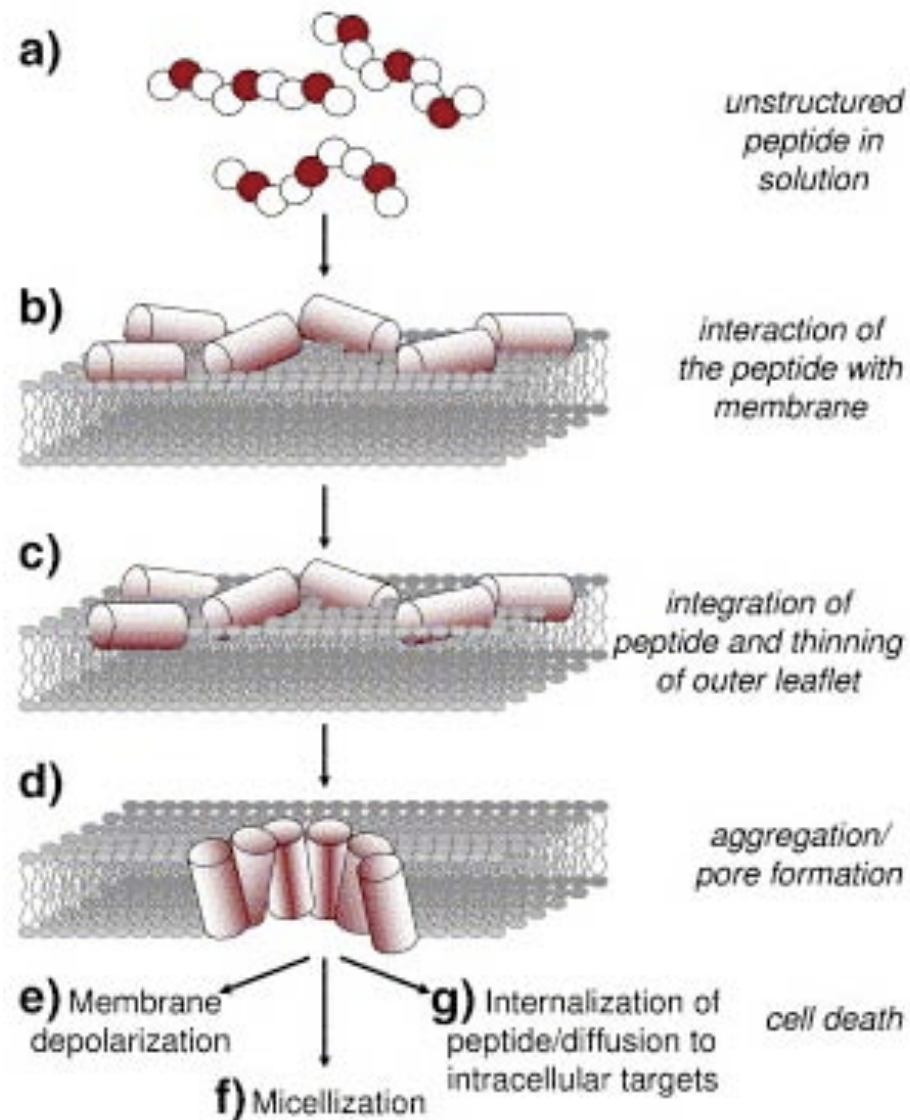
Introduction of New Antimicrobials Over Time⁴⁻¹¹



AB Therapie

- „Neue“ Antibiotika u. Antimykotika
 - Linezolid (Zyvoxid) 2000 (neu?)
 - Voriconazol (Vfend) 2002
 - Posaconazol (Noxafil) 2005 ✓
 - Daptomycin (Cubicin) 2006 ✓
 - Tigecyclin (Tygacil) 2006 ✓
 - Anidulafungin (Ecalta) 2007 ✓
 - Micafungin (Mycamine) 2008 ✓
 - Doripenem (Doribax) 2008 ✓

Daptomycin



- Kalium Efflux → Zelltod

Strauss SK.
Biochim Biophys
Acta 2006;3

Daptomycin

- MRSA Infektionen / Gram positive Infektionen
 - Haut Weichteile
 - Bakteriämie
 - Tricuspidalklappen Endocarditis durch Staph. aureus

Therapieversagen bei Staph aureus Bakteriämie

- Daptomycin 16%
- Vancomycin 17%
- Staphylokokken Penicillin 3%

- Unterschiedl. Rate an begleitenden operativ.
Sanierungen?

[http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/
EPAR/cubicin/emea-combined-h637de.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cubicin/emea-combined-h637de.pdf)

Achtung: Fallgrube

- Daptomycin (Cubicin) und Endocarditis
 - „rechtsseitige infektiöse Endokarditis (Infektion der Herzinnenhaut bzw. der Klappen auf der rechten Seite des Herzens), ausgelöst durch das Bakterium *Staphylococcus aureus* (S. aureus). Die Entscheidung über die Behandlung dieser Art von Infektion mit Cubicin sollte auf der Wahrscheinlichkeit beruhen, dass das Arzneimittel gegen die Infektion wirkt, und von Fachleuten getroffen werden“ (Emea)
 - Nicht bei Linksherzendocarditis!

Tigecycline

- Glycylcycline
- Bacteriostatic, but does exhibit bactericidal activity
 - *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*
- Long half-life with wide tissue distribution

Tigecycline

- *in vitro* broad spectrum activity (MIC < 2 µg/ml) with the exception of *Pseudomonas*
- *in vitro* activity against VREF, MRSA, PRSP and *Acinetobacter*
- No antagonism with other antibiotics
- Intravenous formulation only

Tigecycline Safety Profile

- No effect on hepatic enzymes
- No change in renal function
- No hematologic toxicity
- No drug rash
- No photosensitivity
- No CNS toxicity
- Nausea and vomiting
 - Mild
 - Few discontinuations

Tigecycline

- Indications
 - Complicated Intraabdominal Infections
 - Complicated skin and soft tissue infections
 - Treatment of infections due to MRSA, MRSE, ESBL and resistant Enterococci including VRE
- Dosis
 - 100mg once, then 50mg bid iv

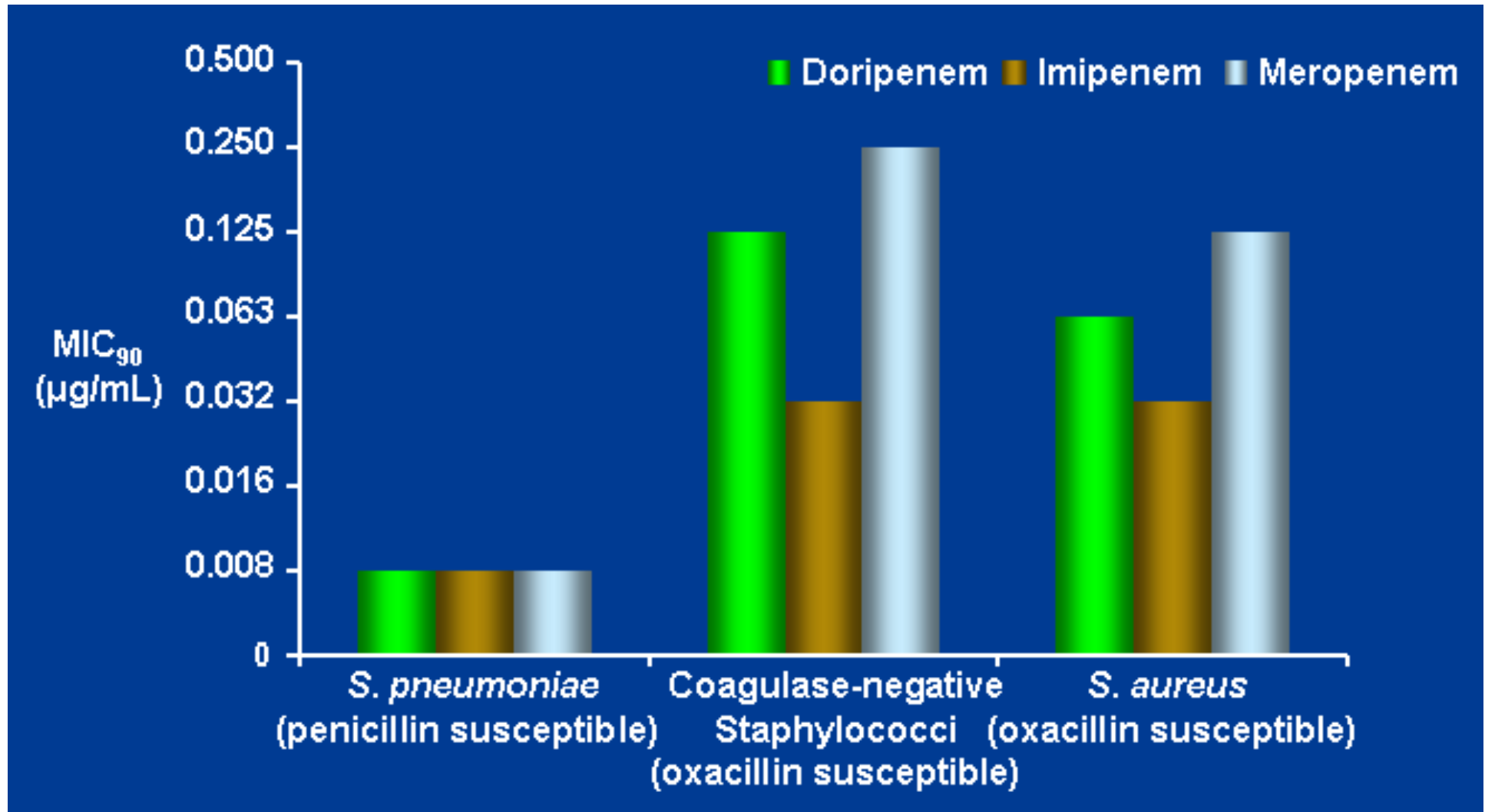
Achtung: Fallgrube

- Tigecyclin
 - Gram positiv, Gram negativ, Anaerobier, „Atypische“
 - Keine Wirksamkeit auf *Pseudomonas aeruginosa*

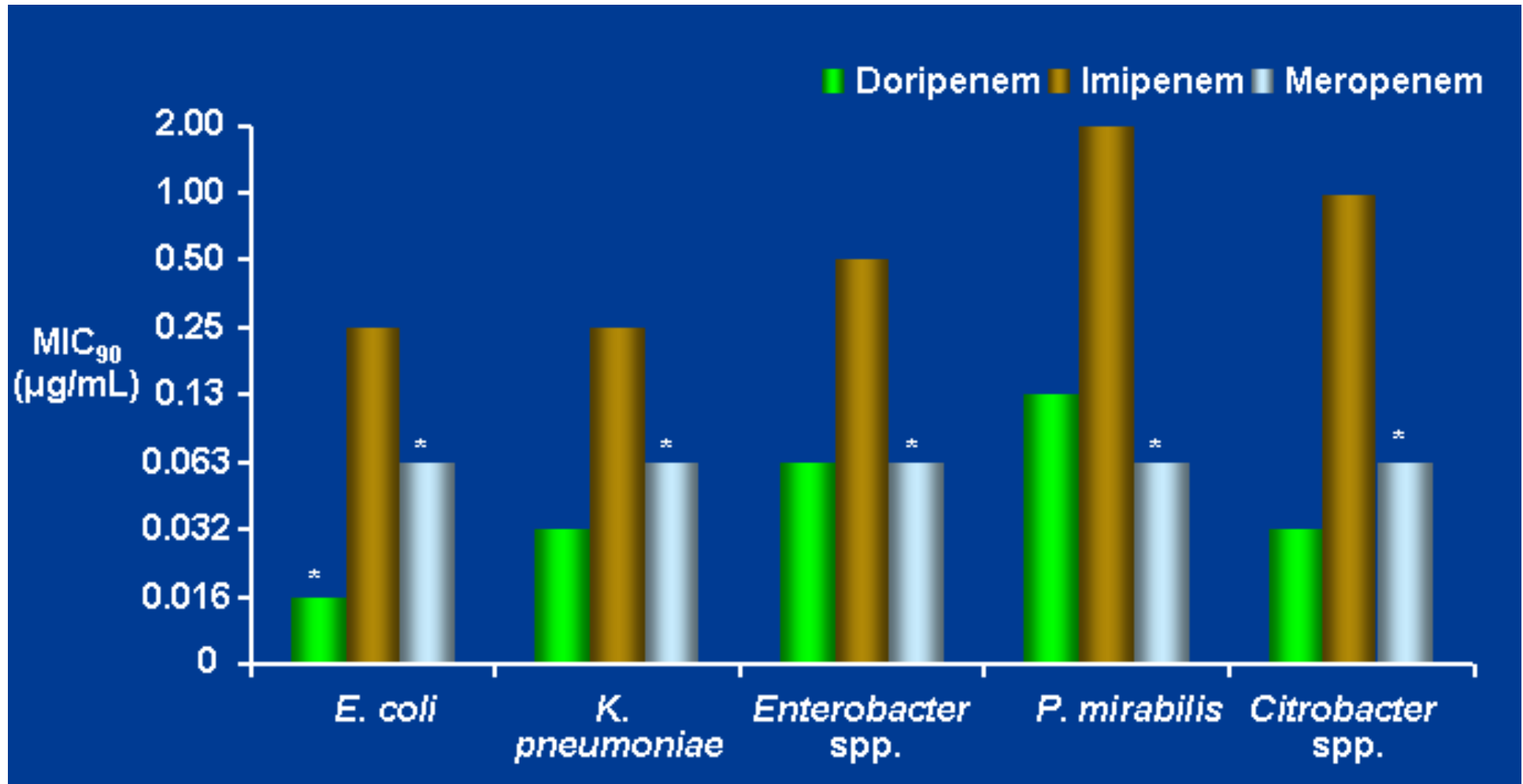
Carbapeneme

- Ertapenem (Invanz)
- Imipenem (Zienam)
- Meropenem (Optinem)
- Doripenem (Doribax)

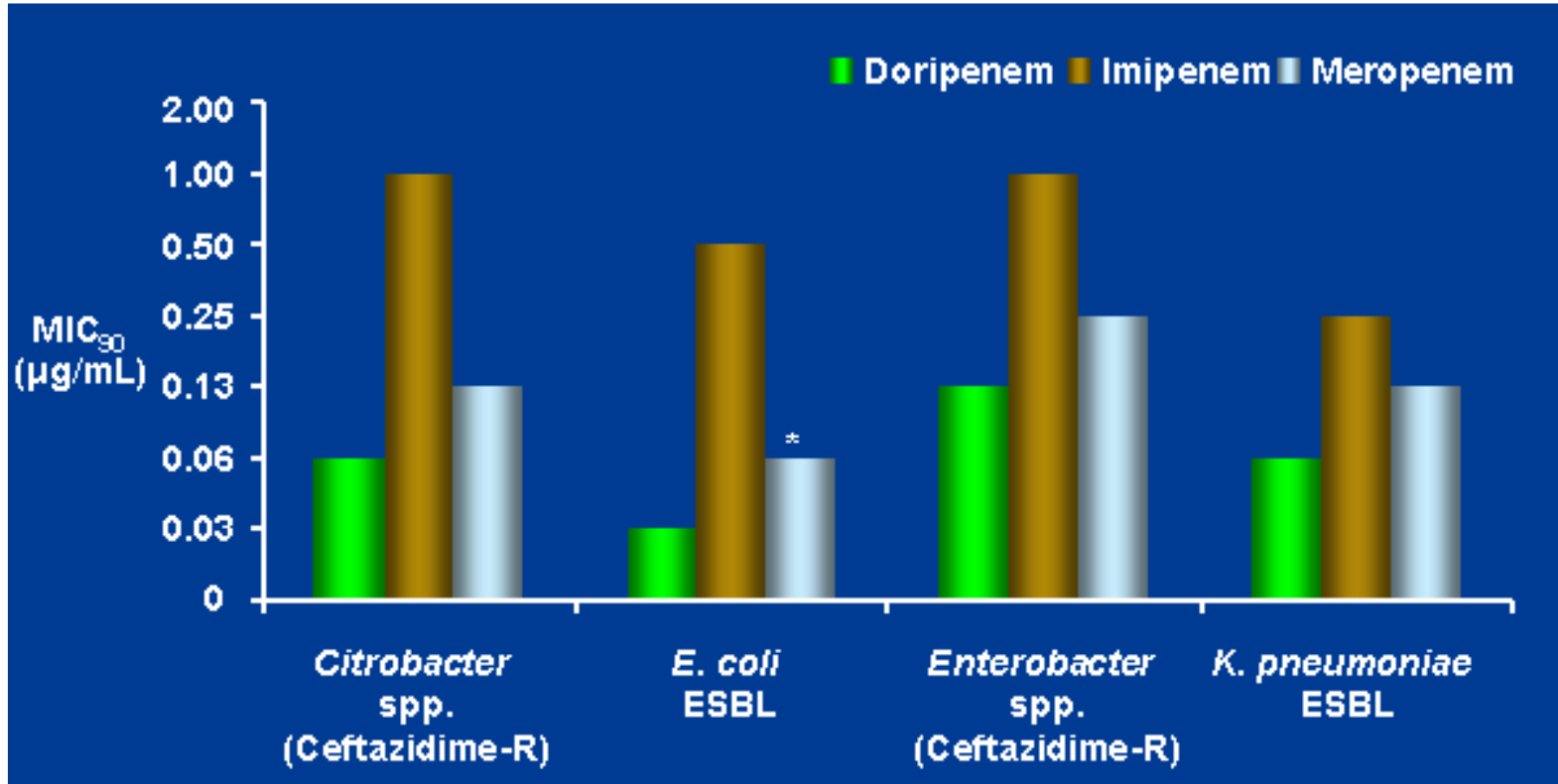
Gram positive



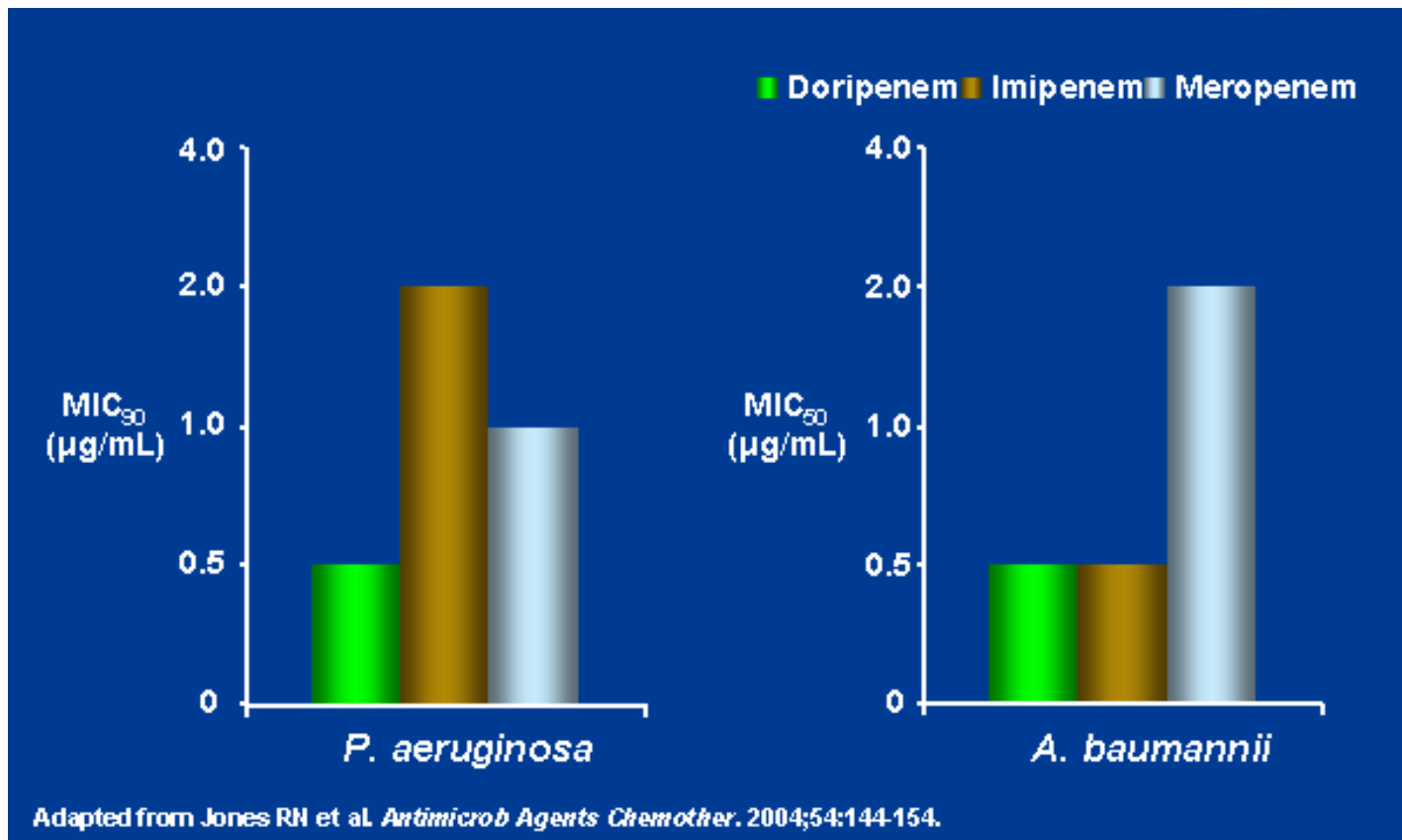
Gram negative



Gram negative Problemkeime



Nonfermenter



Doripenem Zusammenfassung

Tab. 4: In Österreich zugelassene Carbapenem-Indikationen

Indikation	Doripenem	Ertapenem	Imipenem	Meropenem
Intraabdominelle Infektionen	●	●	●	●
Harnwegsinf./Pyelonephritis	●			●
Haut- und Weichteilinf.		●	●	●
Knocheninf.			●	
Neutropenisches FUO ¹				●
Meningitis				●
Prophylaxe postop. Bauchinf.		●		
Pneumonie	HAP ² /VAP ³	CAP ⁴	●	●
Gynäkologische Inf.		●	●	●
Sepsis				●
Zystische Fibrose				●
Endokarditis			●	

1) FUO = Fieber ungeklärter Ursache; 2) HAP = Nosokomiale Pneumonie;

Quelle: Austria Codex 3) VAP = Beatmungsassoziierte Pneumonie; 4) CAP = ambulant erworbene Pneumonie.

Neue Antimykotika

- Posaconazol (Noxafil)
- Anidulafungin (Ecalta)
- Micafungin (Mycamine)

Posaconazol

- First line
 - Oropharyngeale Candidose
 - schwere Erkrankung haben
 - immunsupprimierte Pat.
- Second line
 - Aspergillus
 - Fusarium
 - Chromoblastomykose und Mycetom
 - Coccidioidomykose
- Prophylaxe
 - Chemo bei MDS oder AML
 - Immunsuppression bei GVHD und St.p. HSCT

Posaconazol

- Oropharyngeale Candidiasis
 - 1x200mg po
- Invasive Mykosen
 - 2x400mg po
- Prophylaxe
 - 3x200mg po

Anidulafungin

- invasive Candidiasis bei erwachsenen, nicht neutropenischen Patienten
- 1x200mg, dann 100mg pro Tag iv

Micafungin

- Erwachsenen, Jugendlichen ≥ 16 Jahren und älteren Patienten zur:
 - invasiven Candidose
 - ösophagealen Candidose
 - Prophylaxe bei ASCT oder Neutropenie
- Kindern (einschließlich Neugeborenen) und Jugendlichen < 16 Jahre zur:
 - invasiven Candidose
 - Prophylaxe bei ASCT oder Neutropenie

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mycamine/emea-combined-h734de.pdf>

Micafungin

- Die Entscheidung, Mycamine anzuwenden, sollte in Betracht ziehen, dass ein mögliches Risiko zur Lebertumorbildung besteht.
- Mycamine ist daher nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht adäquat sind.

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mycamine/emea-combined-h734de.pdf>

Invasive Candidiasis

- Caspofungin (Cancidas)
- Anidulafungin (Ecalta)
- Fluconazol (Diflucan)

- Micafungin (Mycamine)
 - wenn obige nicht „nicht adäquat“ (siehe emea)
- Amphotericin B
 - Reserve

Invasive Aspergillose

- Voriconazol (Vfend)
- Lip. Amphotericin B (Ambisome)
- Caspofungin (Cancidas)
- Posaconazol (Noxafil)