



Neue Antibiotika & Antimykotika in der Neonatologie



Ch. Gille

Abteilung Neonatologie und
Institut für Med. Mikrobiologie
Universitätsklinikum Tübingen

Die Neugeborenensepsis in Deutschland

Die Neugeborenensepsis global

Politische Aktivitäten zur bessere Versorgung von Neugeborenen mit Sepsis

Studien zu neuen Therapieregimen der Neugeborenensepsis

Zusammenfassung

Neugeborenensepsis in Deutschland

Reifgeborene

- Keine systematische Erfassung
- Schätzung: $7000/650.000 = 1,1\%$
- Daten aus ESPED-Erhebung 2008 zur Gruppe-B-Streptokokken-Sepsis: $0,34/1000 = 0,03\%$

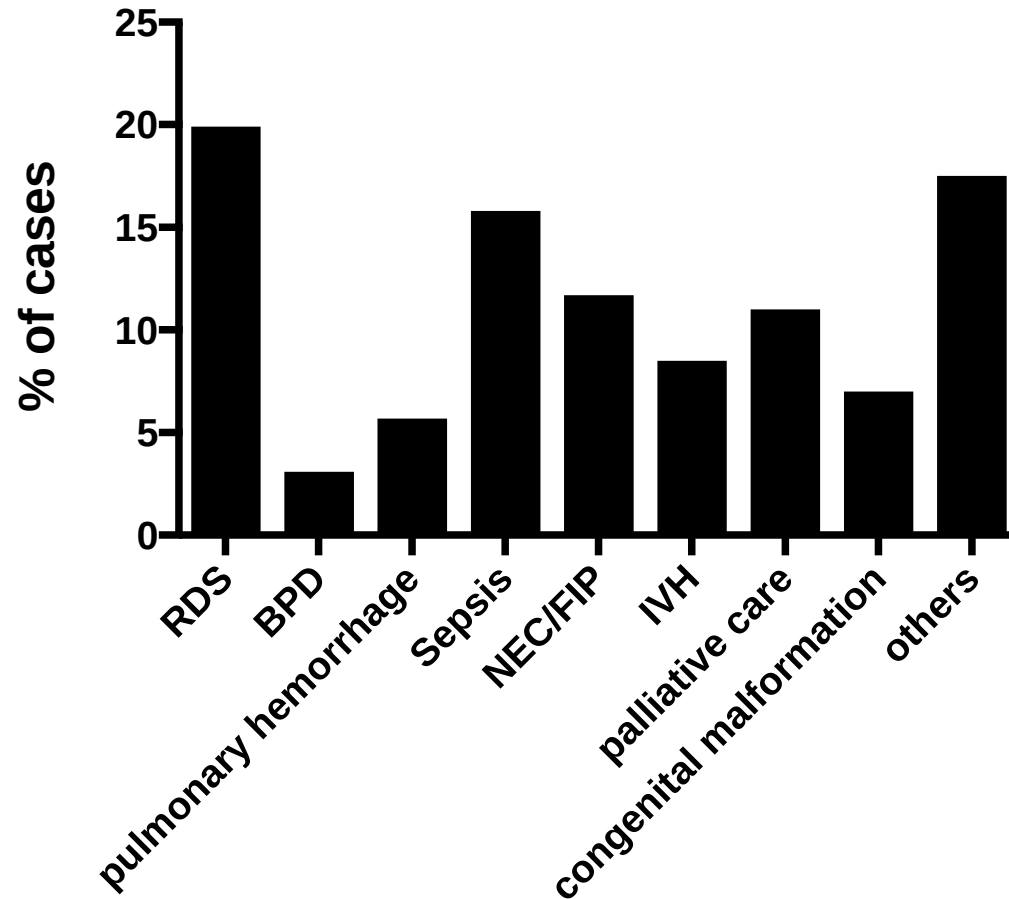
Frühgeborene

- Populationsbasierte Kohortenstudie im German Neonatal Network (GNN)
- Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ (bis 2016)
 $< 1000\text{g}$ (ab 2017)
- Gestationsalter 22+0 bis 29+6 Schwangerschaftswochen
- Erhebung klinischer Daten



Neugeborenensepsis in Deutschland

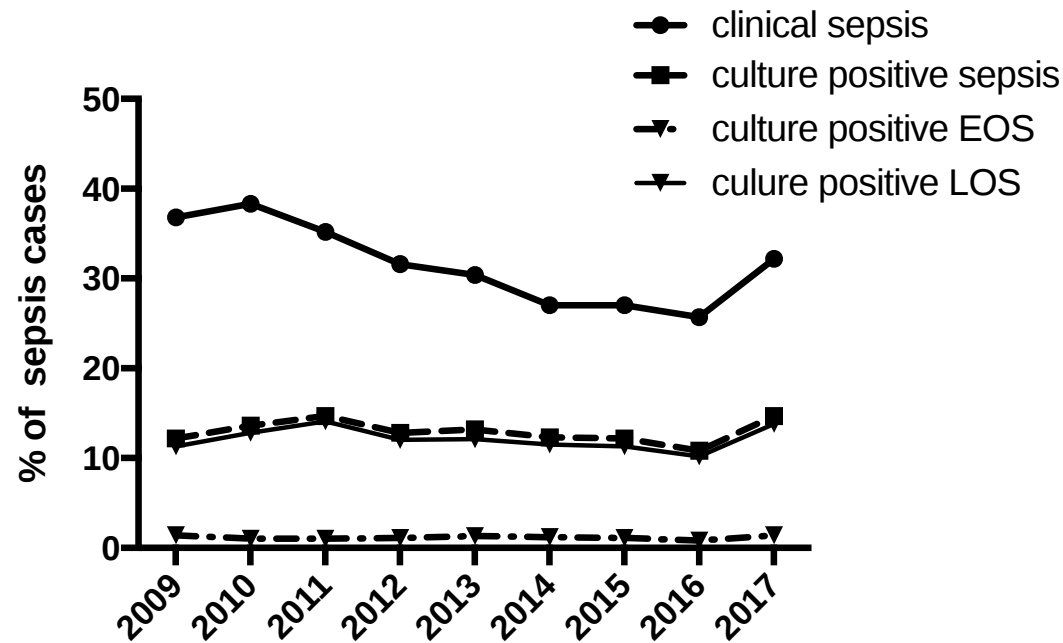
Todesursachen von Frühgeborenen aus dem GNN



Neugeborenensepsis in Deutschland

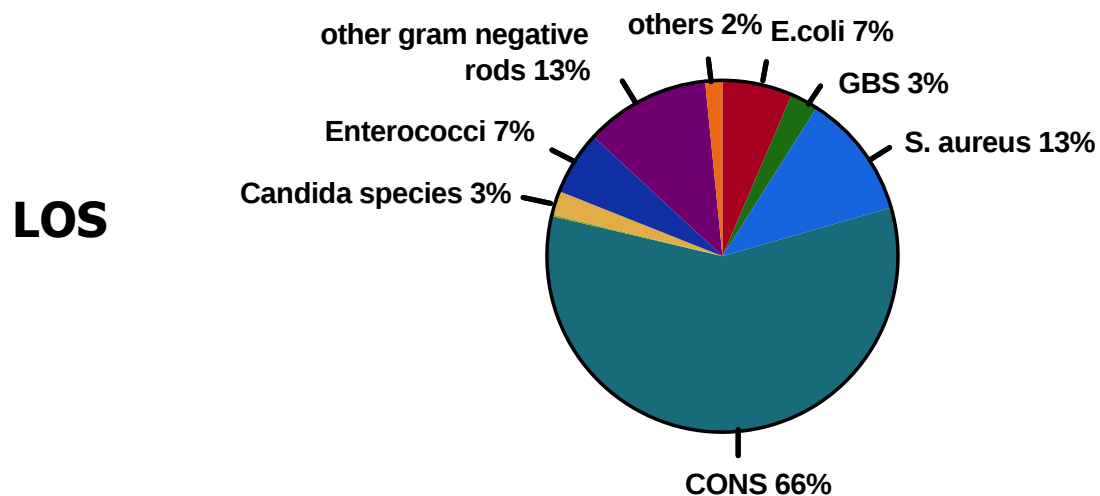
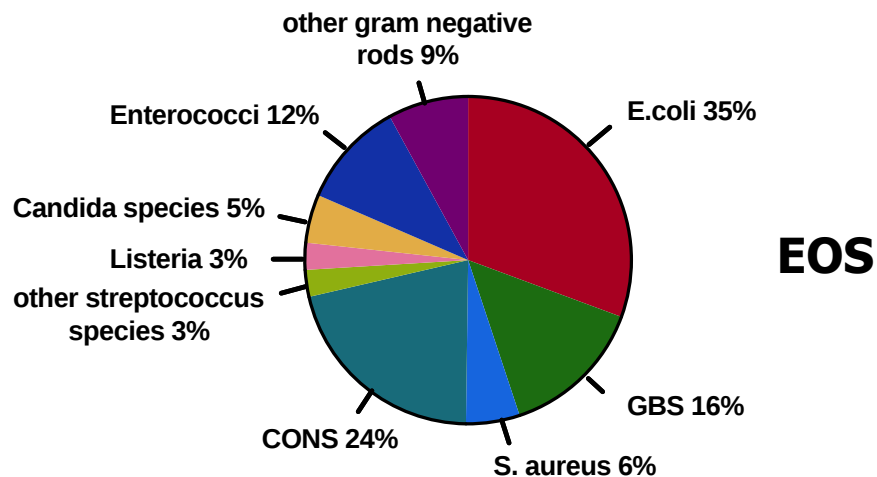
Inzidenzen

- 14926 eingeschlossene Kinder zwischen 01/2009 -12/2017
- Klinische Sepsis 30,3%
- Kultugesicherte Sepsis 12,8%
- Kultugesicherte early onset Sepsis 1,1%
- Kultugesicherte late onset Sepsis 11,9%



Neugeborenensepsis in Deutschland

Erregerspektrum



Neugeborenensepsis in Deutschland

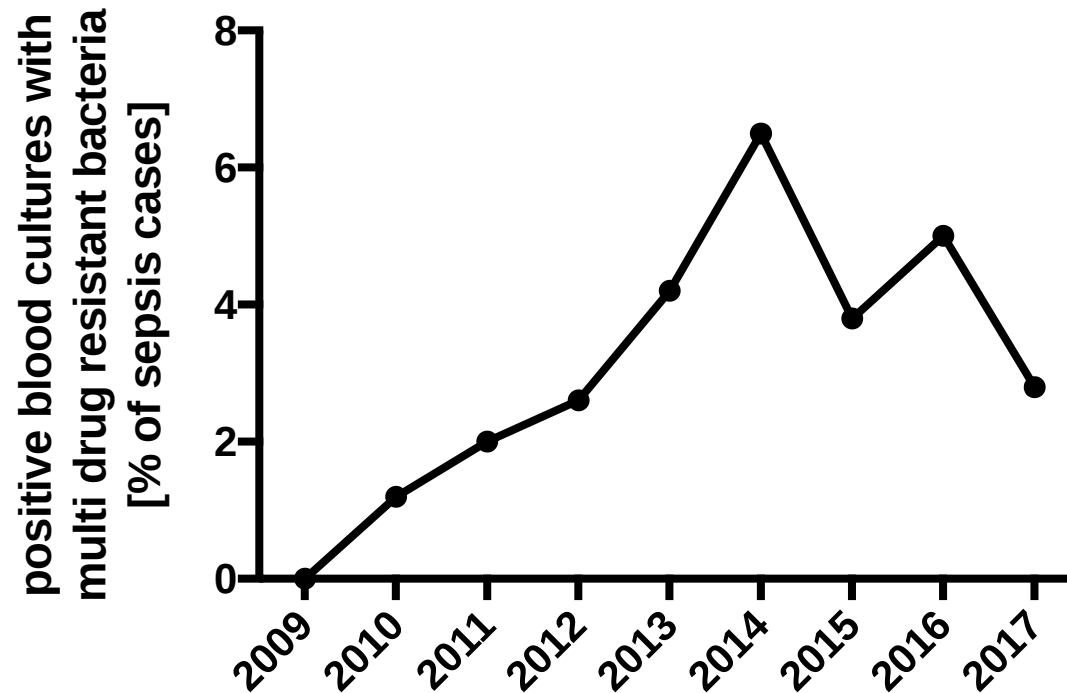
Erregerspektrum

	EOS (N=168) N(%)	LOS (N=1730) N(%)
Gram-positive bacteria	107 (63.7)	1549 (89.5)
Coagulase-negative staphylococci	40 (23.9)	1150 (66.5)
Staphylococcus aureus total S. aureus MRSA	10 (6.0)	229 (13.2) 14 (0.8)
Group B streptococci	27 (16.1)	50 (2.9)
other streptococci	5 (3.0)	4 (0.2)
Enterococci total Enterococci VRE	20 (11.9) 1 (0.6)	116 (6.7) 18 (1.0)
other gram-positive bacteria	5 (3.0)	0 (0)
Gram-negative bacteria	73 (43.5)	354 (20.5)
E.coli total E.coli ESBL	58 (34.6) 10 (6.0)	128 (7.4) 26 (1.5)
Klebsiella species total Klebsiella ESBL	6 (3.6) 3 (1.8)	94 (5.4) 14 (0.8)
Enterobacter species	7 (4.2)	100 (5.8)
Pseudomonas species	1 (0.6)	15 (0.9)
Serratia species	1 (0.6)	13 (0.8)
Other gram-negative bacteria	0 (0)	4 (0.3)
Funghi	9 (5.4)	43 (2.5)
Candida species	9 (5.4)	43 (2.5)
Others	0 (0)	32 (1.8)

Neugeborenensepsis in Deutschland

Reifgeborene

- Early onset Sepsis: MDR 8,4%
- Late onset Sepsis: 8,4%



Neugeborenensepsis in Deutschland

Inzidenz (NI mit MRE/1.000 Patienten)

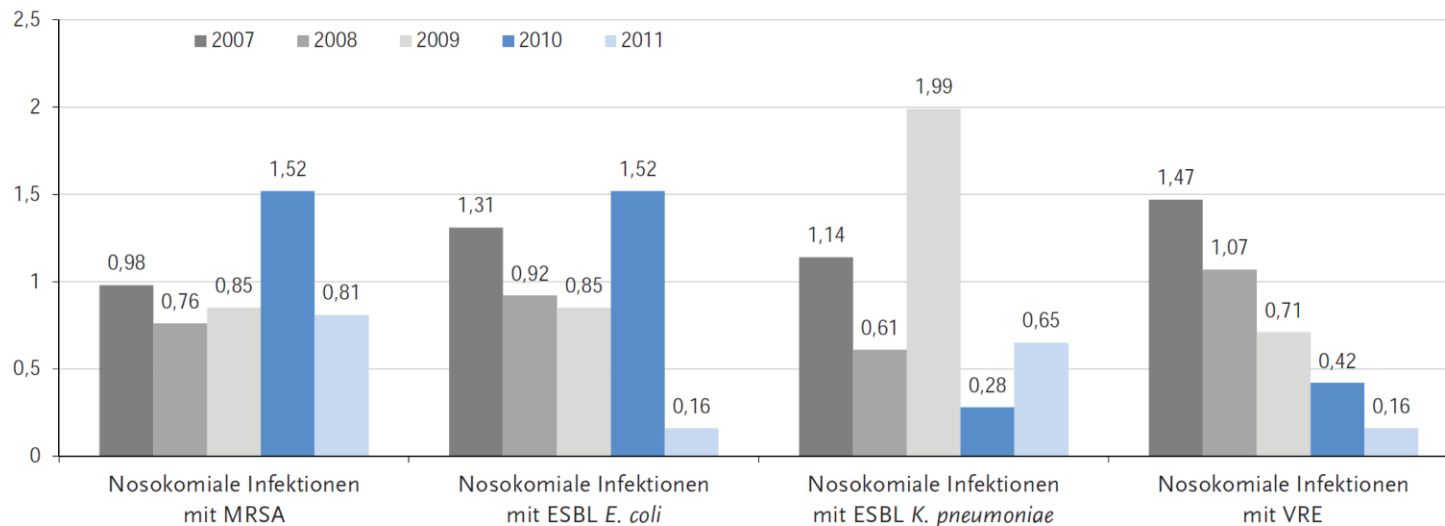


Abb. 1: Inzidenz nosokomialer Infektionen (NI) mit multiresistenten Erregern (MRE) pro Kalenderjahr (nosokomiale Infektion mit multiresistentem Erreger/1.000 Patienten); NEO-KISS 2007 bis 2011



Niedrige Infektionsinzidenzen mit MDR

Gliederung

Die Neugeborenensepsis in Deutschland

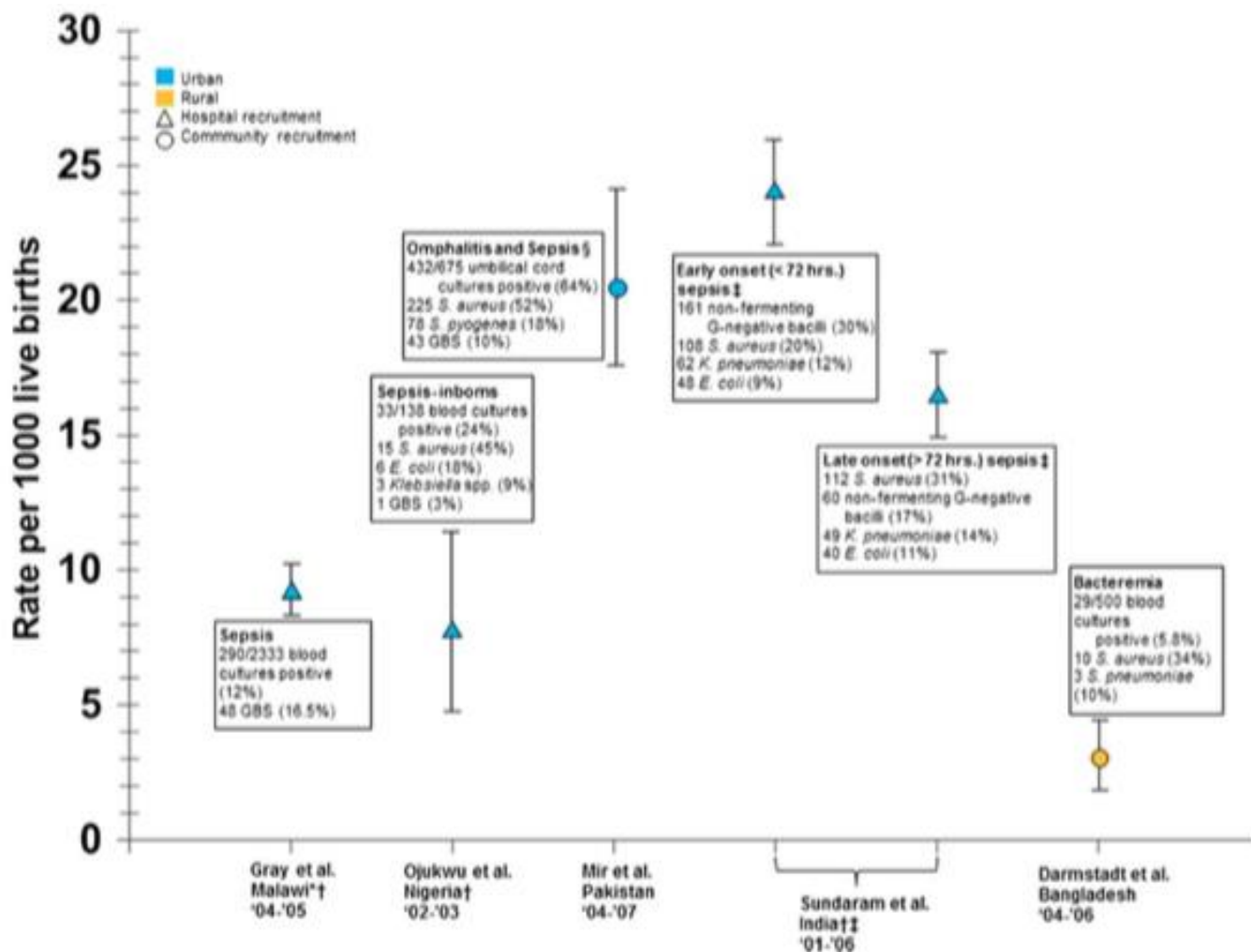
Die Neugeborenensepsis global

Politische Aktivitäten zur bessere Versorgung von Neugeborenen mit Sepsis

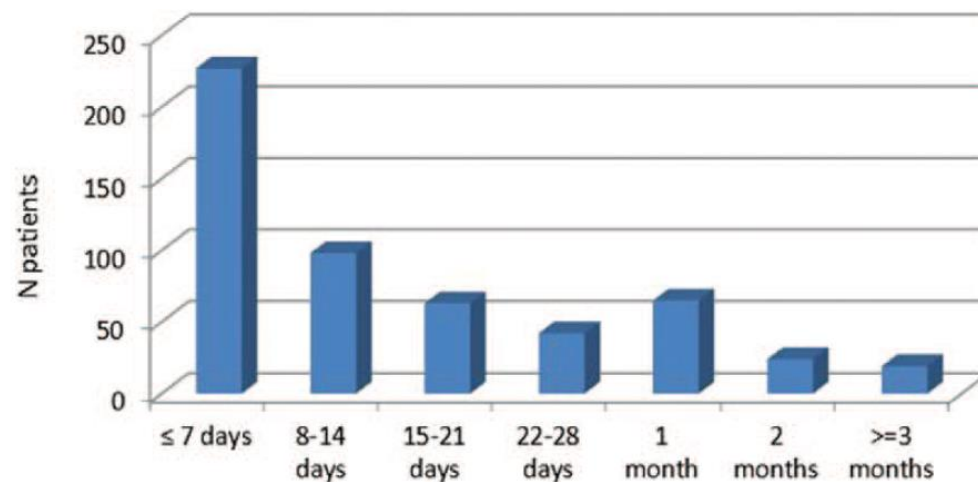
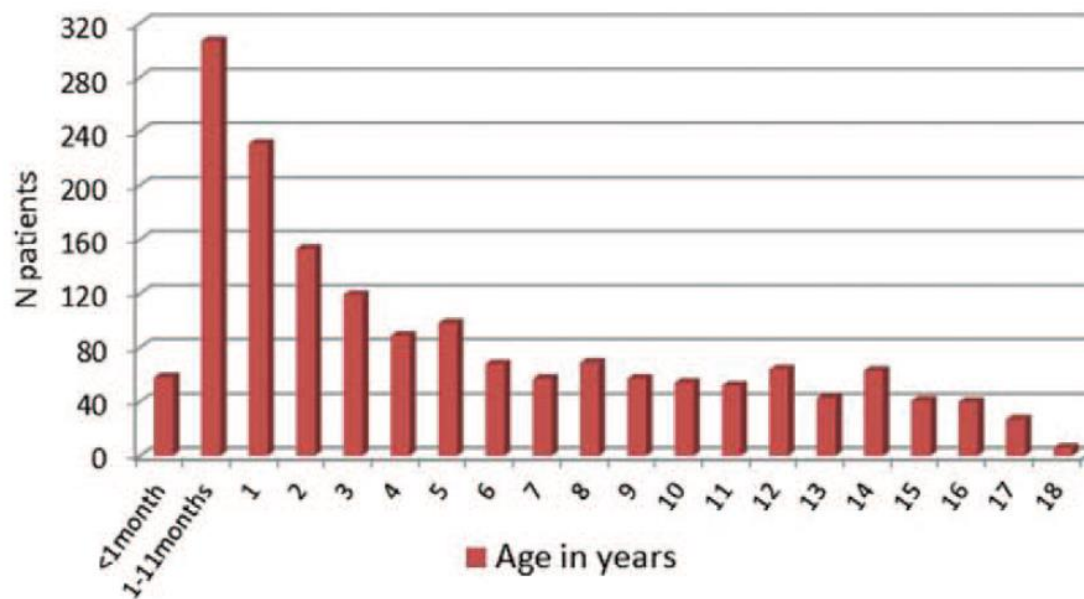
Studien zu neuen Therapieregimen der Neugeborenensepsis

Zusammenfassung

Neugeborenensepsis global



Neugeborenensepsis global



Neugeborenensepsis global

- 333 Neugeborene mit Sepsis, Taiwan 2004 - 2009
- 376 Kultur-positive Sepsis-Erkrankungen

Characteristic	MDR GNB (<i>n</i> = 70)	Non-MDR GNB (<i>n</i> = 306)	<i>P</i>
Inadequate initial empirical antibiotic therapy ^a , <i>n</i> (%)	51 (72.9)	24 (7.8)	<.001
Time to adequate antibiotic therapy >48 h, <i>n</i> (%)	24 (34.3)	18 (5.9)	<.001
Outcome, <i>n</i> (%)			
Infectious complications ^b	15 (21.4)	32 (10.5)	.011
Recurrent bacteremia within one month ^c	6 (8.6)	32 (10.4)	.650
Early case-fatality rate (7 d)	12 (17.1)	22 (7.2)	.009
Overall case-fatality rate (30 d)	20 (28.6)	32 (10.5)	<.001
Duration of mechanical ventilation, median (IQR), d	44.0 (10.0–65.8)	34.0 (5.0–70.5)	.423
Duration of hospitalization, median (IQR), d	78.5 (42.0–122.8)	75.0 (41.0–114.0)	.769

Gliederung

Die Neugeborenensepsis in Deutschland

Die Neugeborenensepsis global

Politische Aktivitäten zur bessere Versorgung von Neugeborenen mit Sepsis

Studien zu neuen Therapieregimen der Neugeborenensepsis

Zusammenfassung

Neue Antibiotika als globales Ziel

G20 health ministers agree to tackle antibiotics resistance

2 MIN READ



- Entwicklung neuer Antibiotika erklärtes Ziel der G20 Staaten

Neue Antibiotika als globales Ziel



Website Survey

About GARDP ▾

R&D Strategy ▾

Programmes ▾

News & Resources ▾



Sexually-transmitted infections

Sexually-transmitted infections (STIs) are a global public health concern and AMR is making them harder to treat. In particular, drug-resistant gonorrhoea is rapidly outpacing the development of new medicines. GARDP's STI programme includes efforts to develop a new treatment for drug-resistant gonorrhoea, investigate new combinations of antibiotics to treat STIs, and ensure sustainable access strategies. [Read more](#) ➞

Neonatal sepsis

Globally, newborn deaths account for 44 percent of all deaths in children under-five. Newborns are at particular risk from drug-resistant infections, such as sepsis. GARDP's neonatal sepsis programme aims to develop new antibiotic treatments and provide an evidence base for the use of existing and new antibiotics to tackle drug-resistant neonatal sepsis. [Read more](#) ➞

Paediatric antibiotics

Infectious diseases such as pneumonia and sepsis are a leading cause of death and disability in children under-five. The situation is aggravated by growing drug-resistance. GARDP's paediatric antibiotic programme aims to expedite the development of new, improved and adapted antibiotics to treat serious bacterial infections in children of-all-ages. [Read more](#) ➞

Antimicrobial memory recovery, evaluation and exploratory research

To tackle AMR, we need a range of antimicrobial treatments. Achieving this requires both revisiting previously abandoned programmes and exploratory research. GARDP has developed programmes in antimicrobial memory recovery and evaluation, and discovery and exploratory research as well as **REVIVE** an online space to educate and connect the antimicrobial R&D community. [Read more](#) ➞

Neue Antibiotika: nationale Aktivitäten



Bundesministerium
für Gesundheit

Kontakt  Gebärdensprache 

Ministerium

Themen

Presse

Antibiotika-Resistenzen

Sie sind hier: [Themen](#) > [Prävention](#) > [Antibiotika-Resistenzen](#) > [Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika](#)

Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika

Antibiotikaresistenzen stellen zunehmend eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit dar. Trotz der weltweiten Zunahme von resistenten Erregern sind in den letzten Jahrzehnten kaum neue Antibiotika auf den Markt gekommen. Die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika ist daher ein wichtiges Ziel der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“.

- Zielgenauer Antibiotikaeinsatz durch Leitlinien und Diagnostika
- Zielgerechte Entwicklung neuer Antibiotika fördern
- Besonderheiten von Antibiotika im Festbetragssystem abbilden
- Patentschutz für dringend benötigte Antibiotika
- Besondere Zulassungsinstrumente

Gliederung

Die Neugeborenensepsis in Deutschland

Die Neugeborenensepsis global

Politische Aktivitäten zur bessere Versorgung von Neugeborenen mit Sepsis

Studien zu neuen Therapieregimen der Neugeborenensepsis

Zusammenfassung

Neue Antibiotika für die Neonatologie?

Tab. 1 Neue für die klinische Anwendung verfügbare Substanzen gegen MRSA- und VRE-Infektionen

Substanz	Substanzklasse	Indikation	MRSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> mit MDR	VRE	Hersteller/Vertreiber
Telavancin	Lipoglykopeptid	SSSI HAP/VAP	✓	✓	Nur VanB	Theravance
Dalbavancin	Lipoglykopeptid	SSSI	✓	✓	Nur VanB	Durata
Oritavancin	Lipoglykopeptid	SSSI	✓	✓	✓	The Medicines Company
Tedizolid	Oxazolidinon	SSSI	✓	✓	✓	MSD
Ceftarolin	β-Laktam	SSSI CAP	✓	✓	Nur vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecalis</i>	Forrest/AsstraZeneca
Ceftobiprol	β-Laktam	CAP HAP	✓	✓	Nur vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecalis</i>	Basilea/Quintiles

CAP „Community-acquired pneumonia“ (ambulant erworbene Pneumonie); *HAP* „hospital-acquired pneumonia“ (nosokomiale Pneumonie); *MDR* „multiple drug resistance“; *MRSA* methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*; *SSSI* „skin and skin structure infection“ (Haut- und Weichteilinfektionen); *VanB* Vancomycinresistenztyp B; *VAP* „ventilator-acquired pneumonia“ (beatmungsassoziierte Pneumonie); *VRE* vancomycinresistente Enterokokken.

Neue Antibiotika für die Neonatologie?

Tab. 3 Neue β -Laktam/ β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen					
β -Laktam/ β -Laktamase-Inhibitor	Aktivität				Zulassung/ Entwicklung
	MRSA	ESBL	Serin-Carba- penemase (Typ KPC und Oxa-48)	Metallo- β - Laktamase (Carbapene- mase, z. B. NDM, VIM)	
Ceftolozan/Tazobactam	–	+	–	–	Zugelassen ^b
Ceftazidim/Avibactam	–	+	+	–	Zugelassen ^b
Ceftarolin/Avibactam	+	+	+	–	Phase II/III
Aztreonam/Avibactam	–	+	+	+ ^a	Phase II/III
Imipenem/Relebactam	–	+	+	–	Phase II/III
Meropenem/RPX7009	–	+	+	–	Phase II/III

^aAztreonam wird von Metallo- β -Laktamasen nicht gespalten, hat jedoch nur eine mäßige bzw. unzureichende Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Acinetobacter baumannii*.^bZugelassen von der US Food and Drug Administration, der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA), im Fall von Ceftolozan/Tazobactam gibt es ein positives Votum seitens der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA).
ESBL Extended-spectrum- β -Laktamasen; *KPC* *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase; *MRSA* methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; *NDM* „New Delhi metallo- β -lactamase“; *VIM* „Verona integron-encoded metallo- β -lactamase“.

Polymyxine in der MDR-Sepsis

- Anwendung: Carbapenem-resistente Erreger, insbesondere *Acinetobacter baumannii* und Enterobacteriaceae
- Colistin und Polymyxin B scheinen ähnlich effektiv
- Polymyxin B schnelleres steady state
- Polymyxin B geringere Nephrotoxizität
- Insgesamt sehr wenig Daten zur Pharmacokinetik und Sicherheit in Neugeborenen

Neue Antimykotika in der Neo?

The European Paediatric Mycology Network (EPMyn)

- Gegründet 2014
- Ziel: Datenerfassung zur Epidemiologie und Therapie von Pilzinfektionen bei Neugeborenen
- Aktuelle Studien: "EURO-CANDY study". Europäische Erfassung von invasiven Pilzinfektionen bei Neugeborenen

Gliederung

Die Neugeborenensepsis in Deutschland

Die Neugeborenensepsis global

Politische Aktivitäten zur bessere Versorgung von Neugeborenen mit Sepsis

Studien zu neuen Therapieregimen der Neugeborenensepsis

Zusammenfassung

Zusammenfassung

- Neonatale bakterielle Infektionen werden in Deutschland nur zu einem geringen Teil durch multiresistente Erreger verursacht
- Weltweit sind multiresistente Erreger als Ursache für neonatale bakterielle Infektionen ein großes Problem
- Bisher stehen keine suffizienten Therapieregime für die Behandlung der MDR-Sepsis bei Neugeborenen zur Verfügung
- Die politischen Bemühungen zur besseren Therapie der MDR-Sepsis bei Neugeborenen bringen bisher langsam Resultate

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



DFG



Chancen fördern
EUROPÄISCHER SOZIALFONDS
IN BADEN-WÜRTTEMBERG

DZIF



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

DGPI