

update!

Besondere Aspekte der *S. aureus* – Bakteriämie

Dr. med. Stefan Hagel, M.Sc.

Zentrum für Infektionsmedizin & Krankenhaushygiene
IFB Sepsis & Sepsisfolgen (CSCC)

S. aureus Bakteriämie – eine eigene Entität

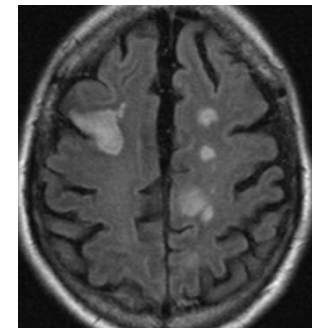
1. SAB ist häufig

- Inzidenz 22-32/100.000/Jahr
- UKJ ca. 250 Fälle/Jahr (ca. 5% MRSA)



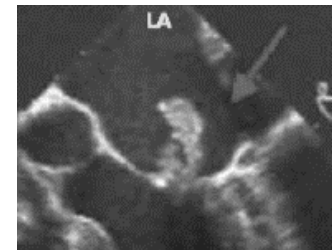
2. SAB hat eine hohe Letalität trotz Antibiotika

- bis 1960 bis 80%
- ab 1960 15 - 40%
- 1. BK → Tod: ca. 8 Tage



3. SAB ist komplikationsträchtig

- Akutes Nierenversagen 20%
- Rezidiv 10%
- Sekundäre Foci 30 – 40%

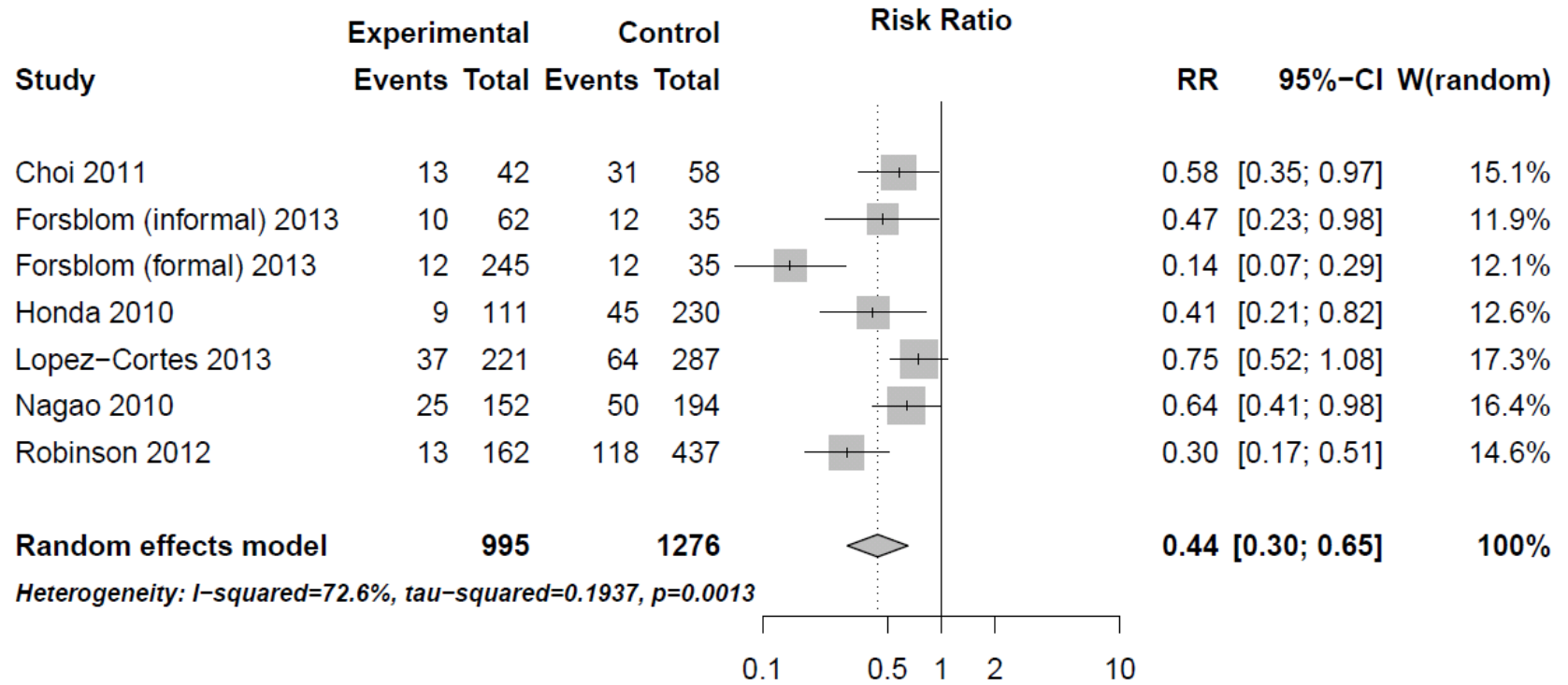


Wichtige Aspekte beim Management

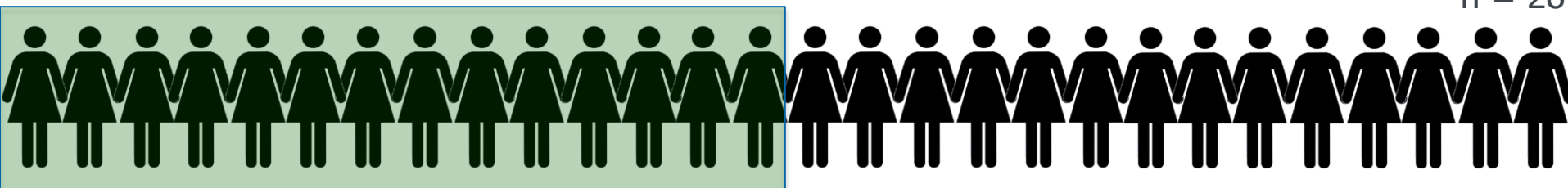
1. Fokussuche
2. Fokussanierung
3. Richtiges Antibiotikum
4. Richtige Dosierung
5. Verlaufs-Blutkulturen
6. Adäquate Therapiedauer



Richtiges Management reduziert Sterblichkeit ($\approx 50\%$)



n = 28



Wichtige Aspekte beim Management

- **Fokussuche ?**
- Fokussanierung
- **Richtiges Antibiotikum ?**
- Richtige Dosierung
- Verlaufs-Blutkulturen
- Adäquate Therapiedauer
- **Kombinationstherapie ?**

Hohes Risiko für sekundäre Komplikationen



5-10%



5%



5%



7%*



27 - 37%



29 - 39%

Obeid et al., PACE, 2012
Chamis et al., Circulation, 2001

Murdoch et al., CID, 2001*
Lalani et al., Scand J Infect Dis, 2008
Sendi et al., Journal of Infect, 2011

Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis

Bai et al., Clin Microbiol Infect 2017; 23

Design:

30 Studien, 16.538 pts mit SAB, davon 1572

Ergebnis („Positive Likelihood Ratio“):

Embolien	12.7 (9.2 - 17.7)
SM/ICD	9.7 (3.7 - 21.2)
Endokarditis Anamnese	8.2 (3.1 - 22.0)
Künstliche Herzklappe	5.7 (3.2 - 9.5)
I.v. Drogen	5.2 (3.8 - 6.9)

! Nicht alle Patienten haben ein TEE bekommen

PLR: wie viel Mal wahrscheinlicher ein positives Testergebnis bei Patienten mit dem Merkmal eintritt als bei Patienten ohne das Merkmal

VIRSTA Score

Prädiktiver Faktor	Gewichtung
cerebrale/periphere Embolien	5
Meningitis	5
permanente intrakardiale Fremdkörper/ anamnestisch IE	4
i.v. Drogenabusus	4
vorbestehender Klappendefekt der Nativklappe	3
persistierende Bakteriämie	3
vertebrale Osteomyelitis	2
nicht nosokomiale Ätiologie	2
schwere Sepsis/septischer Schock	1
CRP > 190 mg/l	1

Endokarditis: Score ≤ 2 : 1.1% (NPV 98.8%) / Score ≥ 3 : 17.4%

PREDICT Score: TEE empfohlen wenn.....

Tag 1* **Ambulant erworben + ICD/SM/Kunstklappe**
oder

Gesundheitswesen assoz. + ICD/SM

→ Sensitivität 21%, Spezifität 96%

→ Re-TEE bei prolong. Bakteriämie

Tag 5* **Ambulant erworben** oder
ICD/SM/Kunstklappe oder
Prolongierte Bakteriämie ($\geq 72h$)

→ Sensitivität 98.8%, NPV 98.5%

PREDICT Score: **Validierung** (38 IE bei 205 Pt)

Tag 1* **Ambulant erworben + ICD/SM/Kunstklappe**
oder

Gesundheitswesen assoz. + ICD/SM

→ Sensitivität 21%, Spezifität 96%

→ **Sensitivität 26%, Spezifität 93%**

Tag 5* **Ambulant erworben** oder
ICD/SM/Kunstklappe oder
Prolongierte Bakteriämie ($\geq 72\text{h}$)

→ Sensitivität 98.8% → **86.8%**

PREDICT Score: **Validierung** (38 IE bei 205 Pt)

Tag 1* **Ambulant erworben + ICD/SM/Kunstklappe**
oder

Gesundheitswesen assoz. + ICD/SM

→ Sensitivität 21%, Spezifität 96%

→ **Sensitivität 26%, Spezifität 93%**

Hinzunahme „i.v. Drogenabusus“ an Tag 1

Sensitivität 42% / Spezifität 97%

Wichtige Aspekte beim Management

- **Fokussuche ?**
- Fokussanierung
- **Richtiges Antibiotikum ?**
- Richtige Dosierung
- Verlaufs-Blutkulturen
- Adäquate Therapiedauer
- **Kombinationstherapie ?**



Was würden Sie verordnen....

1. 72J, D. mellitus, kein Fremdmaterial,
S. aureus - Bakteriämie i.R. Flexüleninfektion
2. 68J, *S. aureus* - Bakteriämie i.R.
Spondylodiszitis und Endokarditis



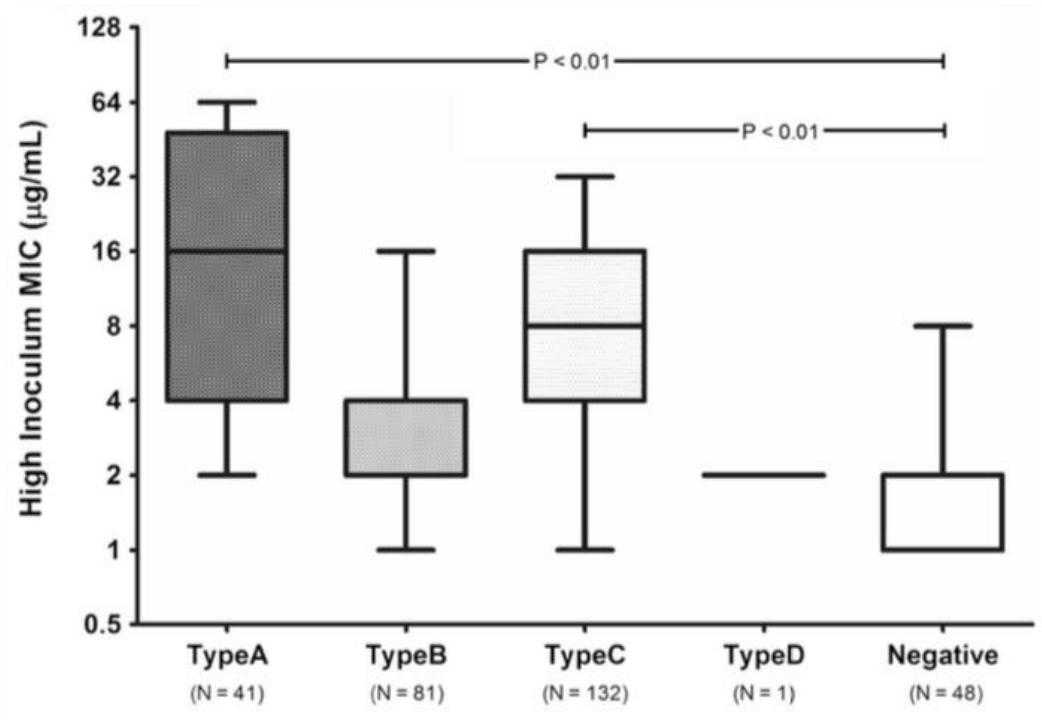
Cefazolin vs. Flucloxacillin

	Flucloxacillin	Cefazolin
Hepatotoxizität (ALT or AST > 5 × ULN)	39%	15%
Nephrotoxizität (Krea ≥ 50% od. GFR-Abfall ≥ 50%)	7.6%	0.8%
Nebenwirkung (u.a. Venenreizung)	11.2%	1.5%
Inoculum Effekt	-	+

Kein Unterschied: Thrombo-/Neutropenie, C. difficile

Inoculum Effekt

- Anstieg der MHK, wenn die Anzahl der inokulierten Erreger erhöht wird (100Tsd → 10 Mio, MHK 4fach Anstieg (1 → 16mg/L))



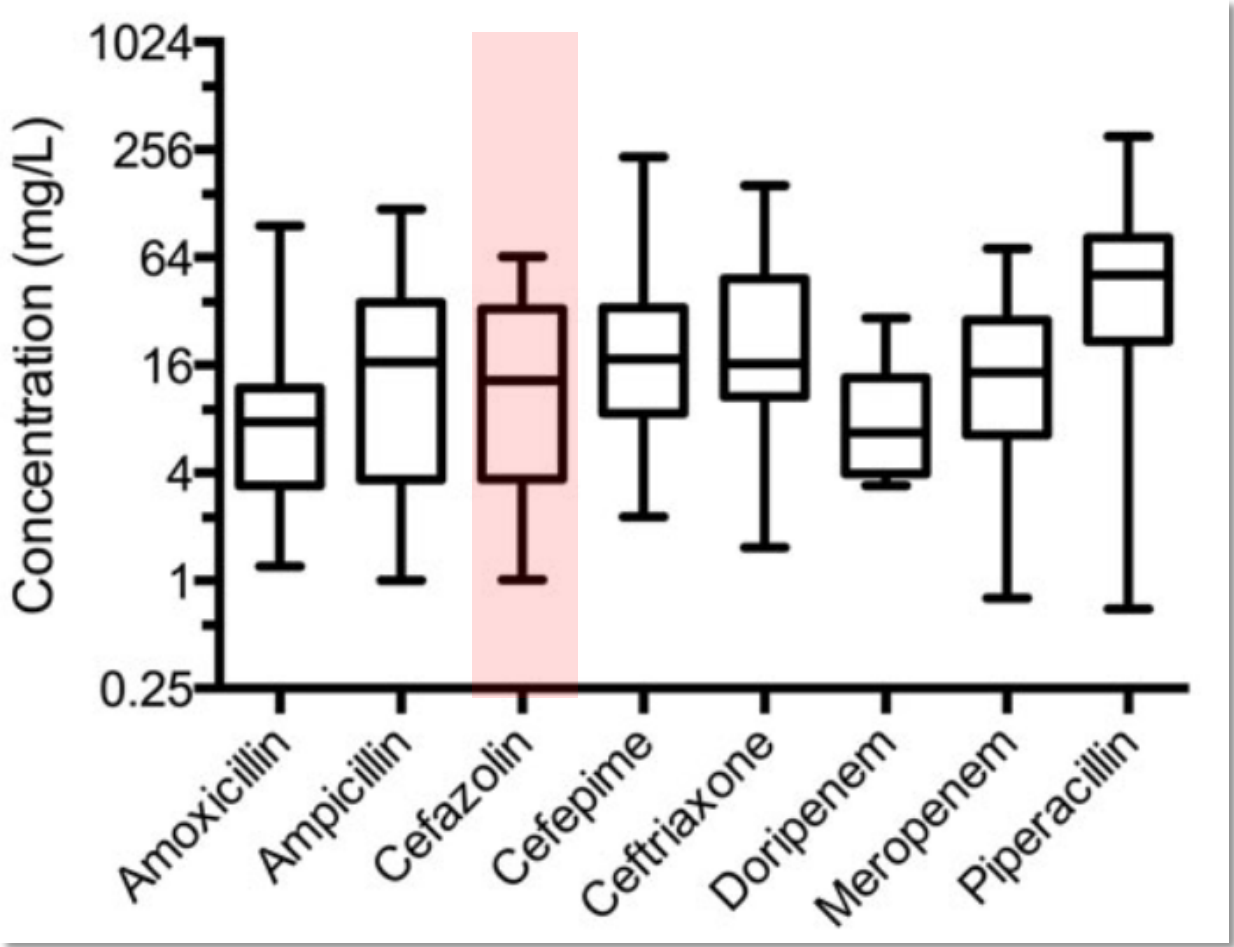
- 303 MSSA i.R SAB
- 254 (84%) *blaZ* +
- 61 (20%) CIE+

Inoculum Effekt

- Kein Zusammenhang mit Infektionsfokus
- CIE Typ A *blaZ*:
 - Clindamycin-Resistenz OR 3.55 (95 % CI, 1.62–7.80)
 - Erythromycin-Resistenz OR 5.00 (95 % CI, 2.50–9.99)

→ Spezifität 92.9% / NPV 82.3% für CIE+
- CIE Typ Z *blaZ*:
 - Ciprofloxacin-Resistenz OR 3.77 (95 % CI, 1.17–12.13)
 - Gentamicin-Resistenz OR 2.29 (95 % CI, 1.10–4.77)

Cefazolin Konzentration



Antibiotikakonzentration (50% des Dosisintervall)

Roberts, 2014 The DALI Study, CID

Inoculum Effekt

- retrospektive Studie, n=242, 37% Knochen/Gelenkinfektion
- 24 von 110 untersuchten Stämmen wiesen Inoculum-Effekt auf
- Therapieversagen unter Cefazolin:
CIE-P 38.5% (5/13) vs. CIE-N 11.1% (5/45), p=0.036
- 30-Tage Sterblichkeit unter Cefazolin:
CIE-P 15.4% (2/13) vs. CIE-N 0% (0/45), p=0.047

Studienübersicht

- ab 2011
- 10 retrospektive Studien mit Angaben zur Sterblichkeit
- Oxacillin: 9.417 Pt.
- Cefazolin: 2.470 Pt.
- **Sterblichkeit 30 od. 90 Tage:**
 - Oxacillin 12% vs. Cefazolin 10%

Limitation:

→ confounding by indication (Einsatz von Oxacillin bevorzugt bei schwerer erkrankten Patienten oder reduzierter Einsatz von Cefazolin bei Infektionen mit hohem Inokulum)

Cefazolin vs. Cloxacillin ?

Design:

- Retrospektive Studie, 2003 – 2010, 119 VA Hospitals
- 3.167 Patienten (37% Cefazolin)
- Cefazolin: sign. häufiger CHD/ESRD, DM, höherer APACHE

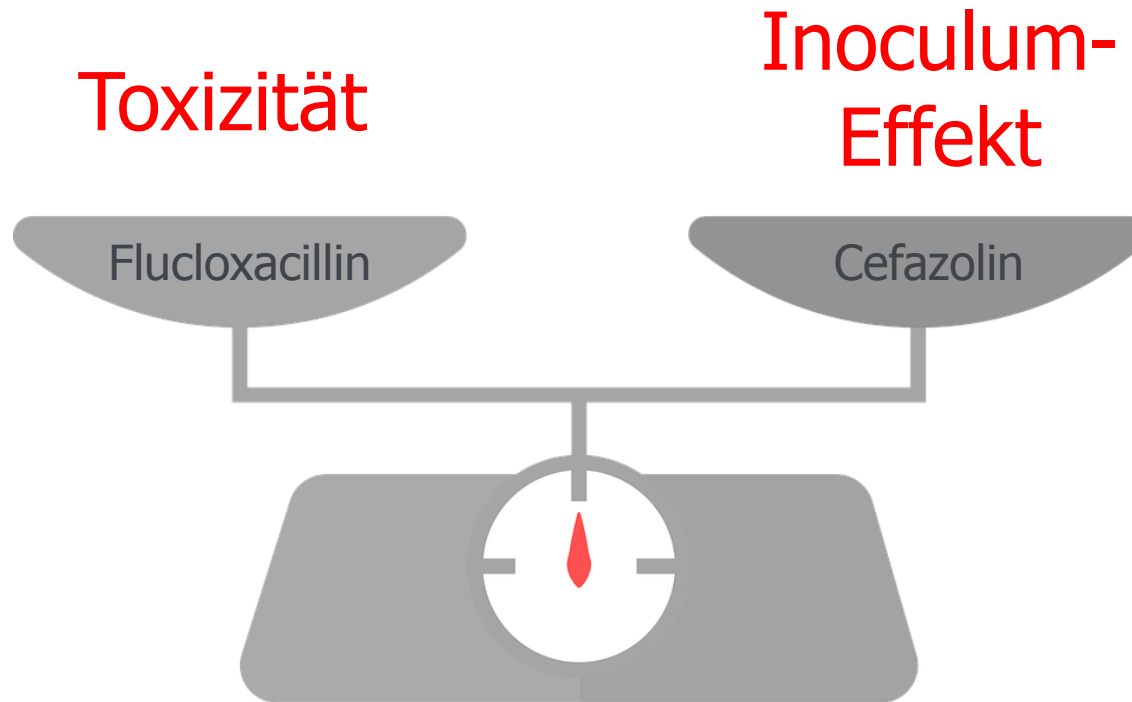
Ergebnisse (Cefazolin vs. Flucloxacillin):

90 Tage Sterblichkeit: 20% vs. 25% (p=0.001, minus 23%)

30 Tage Sterblichkeit: 10% vs. 15% (p=0.001, minus 37%)

- Kein schlechteres Outcome für CHD/ESRD und Cefazolin
- 90 Tage Rekurrenz: 2 vs. 1% (p=0.5)

Cefazolin vs. Cloxacillin ?



Wichtige Aspekte beim Management

- **Fokussuche ?**
- Fokussanierung
- **Richtiges Antibiotikum ?**
- Richtige Dosierung
- Verlaufs-Blutkulturen
- Adäquate Therapiedauer
- **Kombinationstherapie ?**

Was würden Sie verordnen....

1. 72J, w, D. mellitus, Hüft-TEP, Schrittmacher
S. aureus - Bakteriämie i.R. Flexüleninfektion

Rifampicin? Fosfomycin? Gentamicin? Andere?

2. 68J, m, *S. aureus* - Bakteriämie i.R.
Spondylodiszitis und MK-Endokarditis

Rifampicin? Fosfomycin? Gentamicin? Andere?



Warum Kombinationstherapie?

- 1) Steigerung der Bakterizidie um eine weitere Disseminierung der Erreger zu verhindern
- 2) Eradikation von bereits erfolgten, klinisch inapparenten Absiedlungen (Biofilmbildung, small colony variants (SCV)) durch biofilmaktive Substanzen

Ziel:

- Reduktion der Sterblichkeit
- Reduktion der Spätkomplikationen/-Rezidive

Contra: Nebenwirkung, Resistenzentwicklung, Kosten, Interaktionen

Studienübersicht (ab 1980, >15 Pt)

Antibiotika	Studien	Patienten	Ergebnis
Vanco + β -Lakt	3 (1 RCT)	267	Bakteriämiedauer↓, Outcome* =
+ Gentamicin	4 (1 RCT)	508	Therapieansprechen schneller, Outcome =
+ Levofloxacin	1 RCT	381	Outcome =
+ Rifampicin	7 ^x (4 RCT ^{**})	1565	Outcome =

* Fallzahl jeweils gering / ** 3 RCT mit jeweils 30 Pt / ^xohne Rieg et al.

ARREST - Trial

- RCT, UK, 29 Krankenhäuser, 2012 - 2016
- 14d Rifampicin (600-900mg) plus Standard vs. Monotherapie
- 758 Patienten (6% MRSA, 40% deep infection)

Ergebnisse:

Woche 12 (Tod, Therapieversagen od. Rezidiv)

→ Rifampicin 17% vs. Mono 18%

Rezidiv:

→ Rifampicin 2% (n=8) vs. Mono 6% (n=23) (p=0.01), NNT = 26

Nebenwirkung:

→ Rifampicin 17% vs. Monotherapie 10% (p=0.004)

Thwaites, Lancet ID 2017 Dec

INSTINCT - Kohorte

Design:

- PostHoc Analyse, Köln, Freiburg, 2006-2011
- 964 SAB-Patienten
- 512 (53%) mit Kombi-TX (Rifa (59%), Fosfo, FQU, Genta)

Ergebnisse:

Overall: Kein Unterschied 30 (18%) & 90 (31%) Tage Sterblichkeit

Subgruppe Pat. mit TEP, SM/ICD oder Herzklappen (n=344):

- in 16% (53/344) d. Fälle infiziertes Fremdmaterial
- 30d: HR 0.62 (0.35-1.1), 90d: HR 0.61 (0.4-0.9)
- Rezidivrate 11 vs. 5 % (p = 0,03)

Zusammenfassung

Fokussuche?

- "Je intensiver die Suche, desto höher die Trefferrate"
- TEE: Embolien, SM/ICD/Kunstklappen, ambulant erworben,
i.v. Drogen, Endokarditis Anamnese

Flucloxacillin vs. Cefazolin?

- Wechsel im Therapieverlauf?
- Clindamycin/Erythromycin - Resistenz?

Kombinationstherapie?

- nach Studienlage kein Benefit
- Subgruppen mit Benefit?

Rezidivierende *S. aureus* - Bakteriämie



TEE unauffällig

septische Streuherde – intensive Suche!

- 115 Patienten mit *S. aureus* od. Streptokokken Bakteriämie
- Ambulanten, verzögerter Therapiebeginn, >48h, Fieber >72h nach Tx-Beginn
- Ergebnis:
 - sept. Streuherde 84/115 (73%)
 - Endokarditis 22 Pt., pulm. Abszess 16 Pt., Spondylodiszitis 11 Pt.
 - Kein Unterschied SAB vs. Streptokokken

Nur in 41% der Fälle klinische Symptome



+ TEE