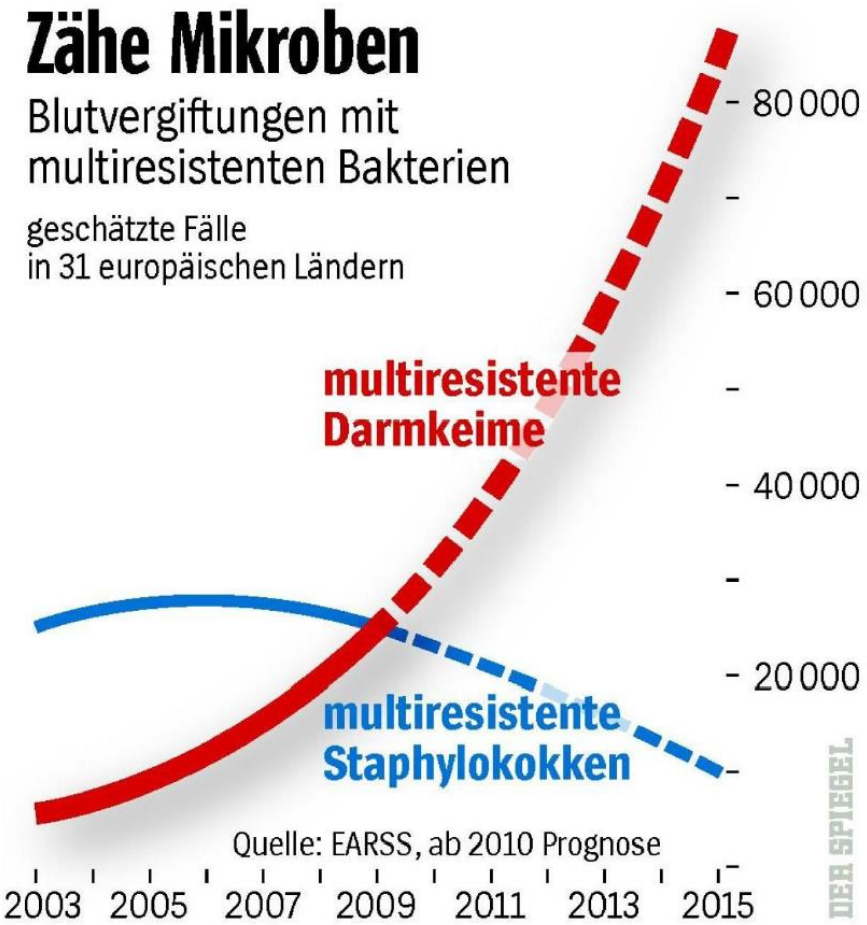
Verbessert adäquate empirische Antibiotikatherapie das Outcome bei Infektionen durch MDR Bakterien?

Christina Forstner

-Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena

-Univ. Klinik f. Innere Medizin I, Klin. Abt. f. Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

Resistenzentwicklung



DER SPIEGEL vom 07.11.2011, Seite 152

J Antimicrob Chemother 2012; **67**: 12–16
doi:10.1093/jac/dkr425 Advance Access publication 6 October 2011

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Ethical dilemmas in antibiotic treatment

Leonard Leibovici[1,2]*, Mical Paul[2,3] and Ovadia Ezra[4]

[1]Department of Medicine E, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Petah-Tiqva, Israel; [2]Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel; [3]Unit of Infectious Diseases, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Petah-Tiqva, Israel; [4]Philosophy Department, The Lester and Sally Entin Faculty of Humanities, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

*Corresponding author. Department of Medicine E, Beilinson Hospital, Petah-Tiqva 49100, Israel. Tel: +972-3-9376501; Fax: +972-3-9376512; E-mail: leibovic@post.tau.ac.il

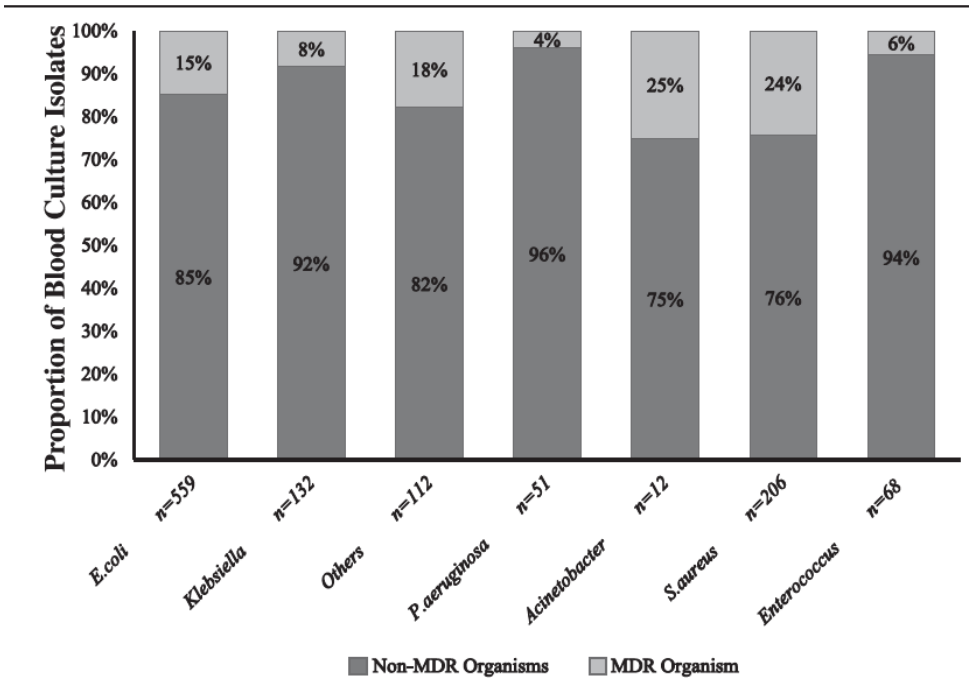
Empirische Antibiotikatherapie gegen MDR Bakterien

1. **Wer ist überhaupt gefährdet?**
2. **Empirische 3-fach Therapie bei V.a. MDR-Pneumonie**
3. **Inadäquate Therapie erhöht Mortaliät bei MDR-Erreger**
4. **Carbapenem versus BL/BLI**
5. **Neue Therapieoptionen für MDR Gram-**
6. **Kombinationstherapie bei 4-MRGN**

Risikofaktoren für ambulant-erworbene MDR-Bakteriämie

Lim CJ et al. BMC Infect Dis 2014; 14:126.

- **1. Beobachtungsstudie Univ-KH Melbourne Australien**
  - 2002-2011 1721 positive Blutkulturen



-Anteil von MDR E. coli

9% (2002) → 26% (2011)

-Anteil von MRSA bei S. aureus

konstant 20-30%

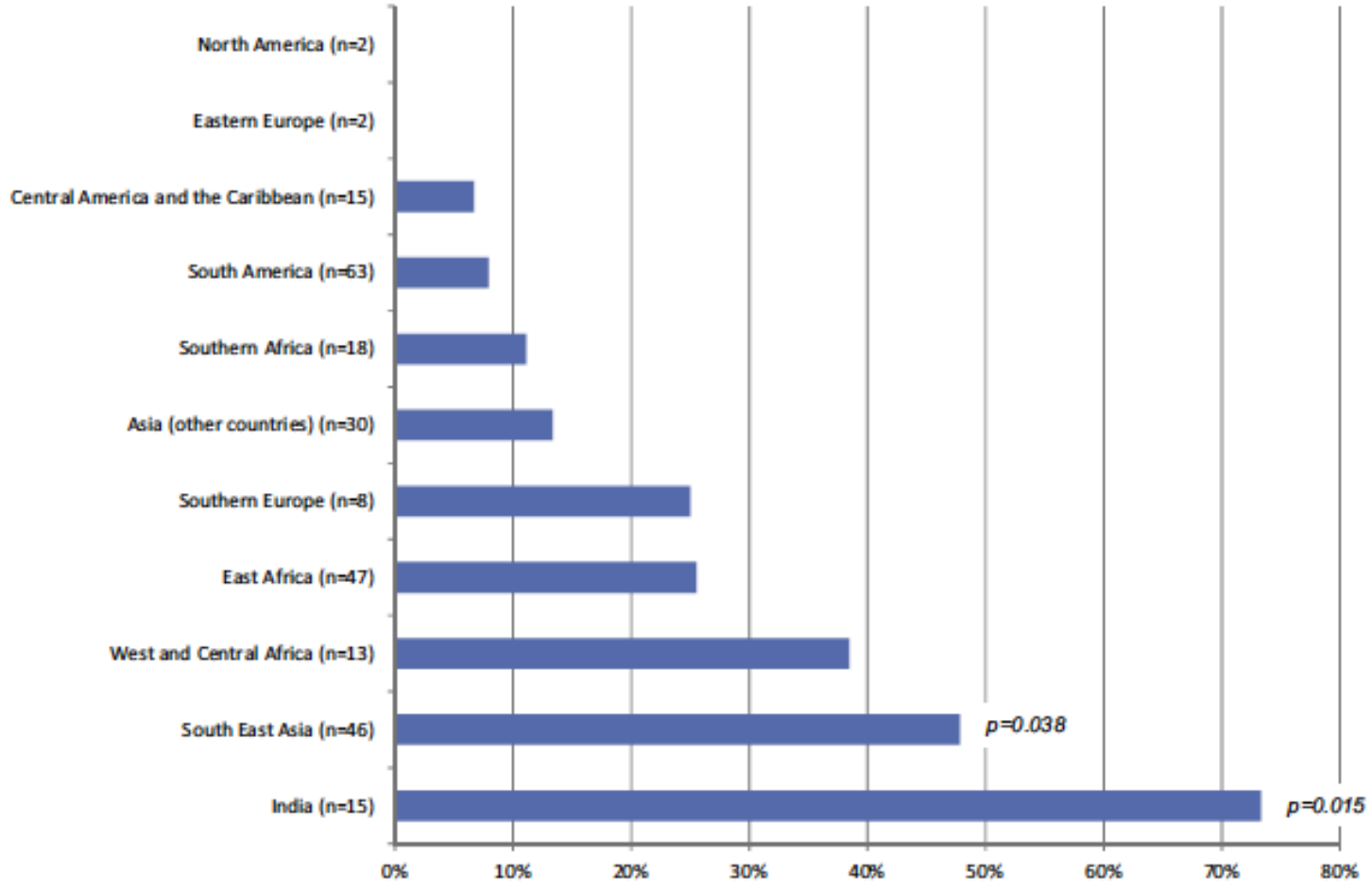
Risikofaktoren für ambulant-erworbene MDR-Bakteriämie

Lim CJ et al. BMC Infect Dis 2014; 14:126.

- **2. Fallkontrollstudie**
  - 360 Patienten (1:1)
    - Unabhängige Risikofaktoren für MDR Erreger:
      - Pflegeheimbewohner (AOR 4,9; 95%CI 2,1-11,6)
      - ambulante Wundversorgung (AOR 5,5; 95% CI 1,6-18,7)
      - Immunsuppression (AOR 3,5; 95%CI 1,6-7,7)
      - rezente Operation (AOR 3,5; 95%CI 1,1-11,6)
      - Antibiotika in letzten 3 mon (AOR 5,5; 95%CI 2,8-10,6)

Kolonisation mit MRGN bei Reiserückkehrern

Lübbert et al, Int J Med Microbiol 2015; 305



The rate of intestinal colonization with ESBL-PE strains was statistically significant for travelers visiting India (p=0.015) and South East Asia (p=0.038). Note that 50 participants (26.2%) visited more than one country and 5 travelers (2.6%) visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this diagram exceeds the actual number of 191 study participants.

Empirische Antibiotikatherapie gegen MDR Bakterien

1. Wer ist überhaupt gefährdet?
2. Empirische 3-fach Therapie bei V.a. MDR-Pneumonie
3. Inadäquate Therapie erhöht Mortaliät bei MDR-Erreger
4. Carbapenem versus BL/BLI
5. Neue Therapieoptionen für MDR Gram-
6. Kombinationstherapie bei 4-MRGN

Empirische 3-fach Therapie bei V.a. MRE-HAP

Kett DH et al, Lancet Infect Dis 2011; 11:181-189

Design

multizentrisch, prospektiv

Patienten

303 ITS Pat. -Risiko für MDR-Pneumonie

davon nicht-LL-konform: n=174

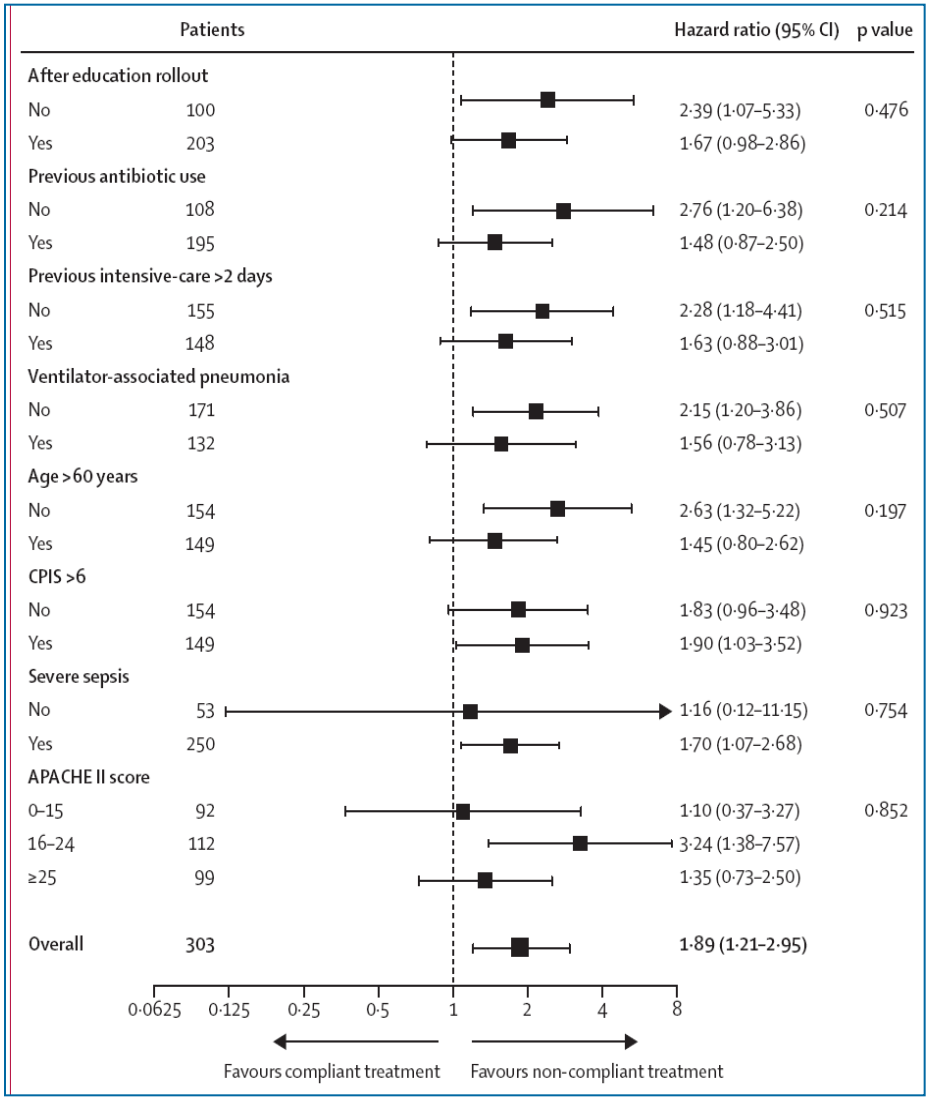
keine gramnegative Kombi (n=154)

keine MRSA-wirksame Therapie (n=24)

Ergebnisse

28-Tage Überleben: **65% (LL-konform)**

vs. **79% (nicht LL-konform)** p=0,004



Empirische Antibiotikatherapie gegen MDR Bakterien

1. Wer ist überhaupt gefährdet?
2. Empirische 3-fach Therapie bei V.a. MDR-Pneumonie
3. Inadäquate Therapie erhöht Mortaliät bei MDR-Erreger
4. Carbapenem versus BL/BLI
5. Neue Therapieoptionen für MDR gram-
6. Kombinationstherapie bei 4-MRGN

Gram-negative Bakteriämie

Zilberberg MD et al, Crit Care 2014; 18: 596

- Retrospektive Kohortenstudie Erwachsene ICU Pat. (n=1064)
- gram-negativer Bakteriämie und schwerer Sepsis/septischer Schock

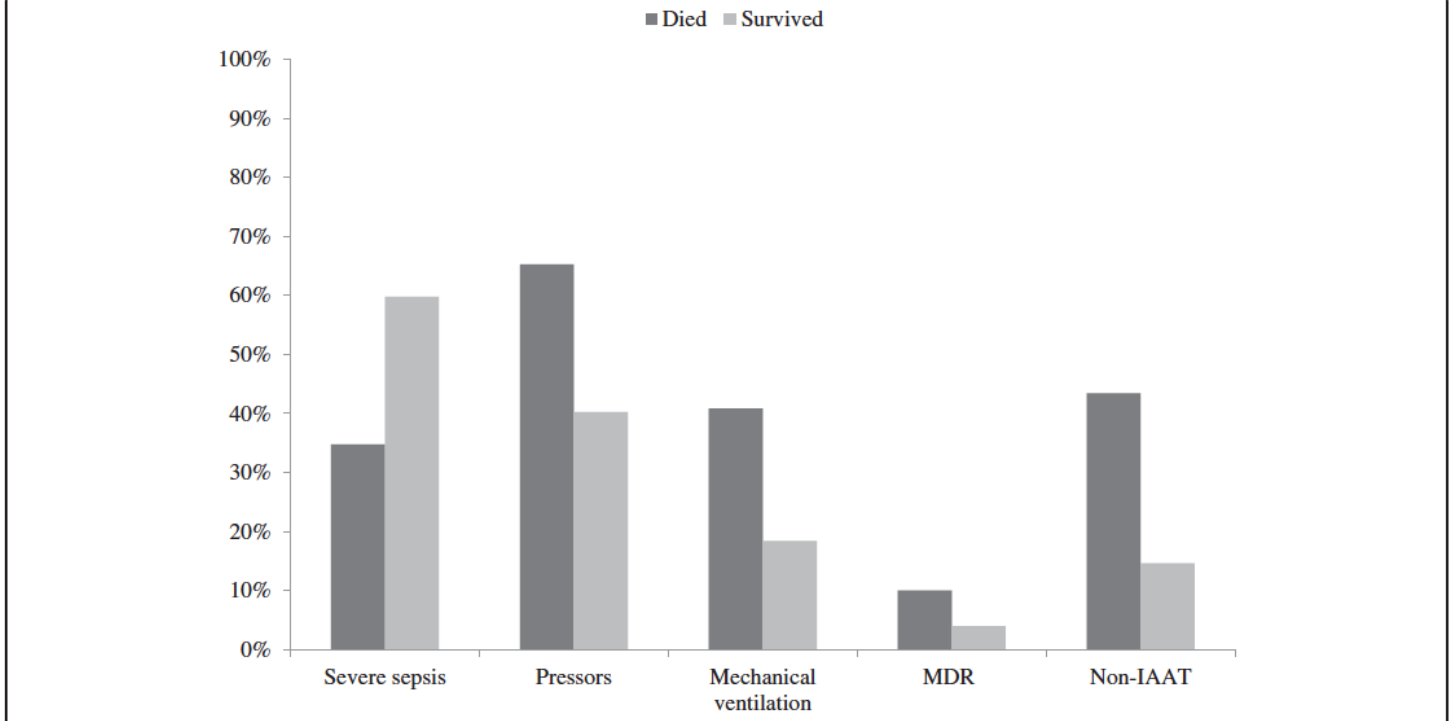


Figure 1 Sepsis severity, resistance and initial treatment. IAAT, initially appropriate antibiotic therapy; MDR, multidrug resistant. *P* <0.001 for each comparison.

Nosokomiale MRSA-Bakteriämie - Israel

Paul M et al, J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2658-65.

- Retrospektive Kohortenstudie: 510 Epidsoden von MRSA-Bakteriämie
- **30-Tages-Mortalität:**
  - Empirische Therapie inadäquat **49,1%** (168/342)

Table 3. Cohort study: adjusted analysis, 30 day mortality in MRSA bacteraemia[a]

	OR (95% CI), $n=510$	*P* value
Inappropriate empirical therapy	2.15 (1.34–3.46)	0.001
Female sex	1.74 (1.13–2.68)	<0.001
Functional capacity bedridden	2.23 (1.43–3.47)	<0.001
Valvular heart disease	2.18 (1.19–4.0)	0.012
Previous antibiotics (last 30 days)	1.78 (1.15–3.71)	0.009
Corticosteroid treatment (last 30 days)	2.07 (1.16–3.71)	0.014
Septic shock at onset	3.14 (1.63–6.04)	0.001
MRSA isolated from non-blood source	0.42 (0.27–0.67)	<0.001
Thrombocyte count[b]	0.998 (0.996–0.999)[c]	0.005
Urea[b]	1.006 (1.003–1.01)[c]	0.001
Albumin[b]	0.449 (0.311–0.648)[c]	<0.001

Nosokomiale MRSA-Bakteriämie - Wien

Forstner C et al, Clin Microb Infect 2013; 19: E291-97

Retrospektive Kohortenstudie 2000-2011: 124 Pat. mit MRSA Bakteriämie

Prädiktoren für 28-Tages Mortalität

mittels multivariater CoxRegression-Analyse

Variable	aHR	95% KI	P-Wert
Alter (in Jahren)	1,03	1,01-1,06	0,006
Pneumonie (ja versus nein)	3,86	1,83-8,12	<0,001
Keine MRSA-wirksame Therapie (ja versus nein)	8,75	3,5-21,9	<0,001

aHR = adjustierte Hazard Ratio

95% KI = 95% Konfidenzintervall für Hazard Ratio

Empirische Antibiotikatherapie gegen MDR Bakterien

1. Wer ist überhaupt gefährdet?
2. Empirische 3-fach Therapie bei V.a. MDR-Pneumonie
3. Inadäquate Therapie erhöht Mortaliät bei MDR-Erreger
4. Carbapenem versus BL/BLI
5. Neue Therapieoptionen für MDR Gram-
6. Kombinationstherapie bei 4-MRGN

ESBL-Bakteriämie: Carbapenem vs. BL/BLI

Vardakas KZ et al, J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2793-803.

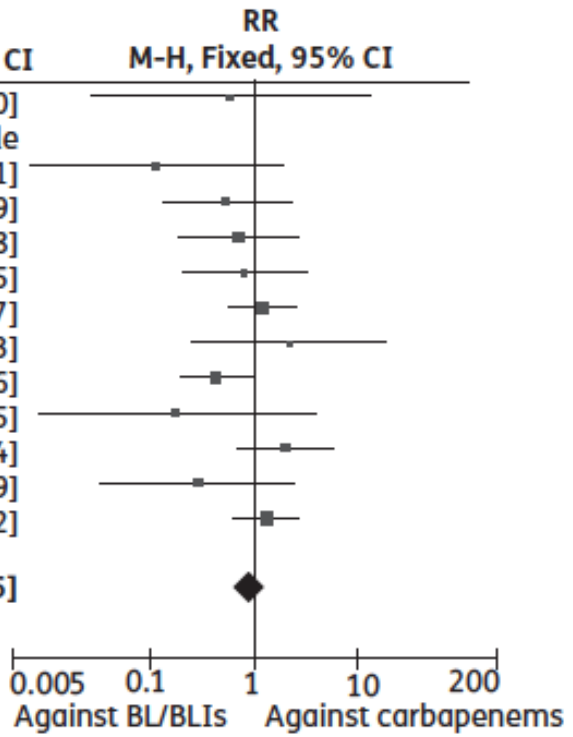
- Metaanalyse: 21 Studien
  - Forest Plot Gesamtmortalität:

Empirische Therapie - Carbapenem vs. BL/BLI

Study or subgroup	Carbapenems Events	Total	BL/BLIs Events	Total	Weight	RR M-H, Fixed, 95% CI
Apisarnthanarak *et al.* (2008)[19]	0	5	1	10	1.9%	0.61 [0.03, 12.80]
Bin *et al.* (2006)[21]	0	3	0	7		Not estimable
Chaubey *et al.* (2010)[22]	0	10	6	16	9.0%	0.12 [0.01, 1.91]
De Rosa *et al.* (2011)[23]	8	57	2	8	6.2%	0.56 [0.14, 2.19]
Ferrandez *et al.* (2011)[26]	2	6	6	13	6.7%	0.72 [0.20, 2.58]
Gudiol *et al.* (2010)[27]	2	5	3	6	4.8%	0.80 [0.21, 3.05]
Kang *et al.* (2012)[29]	21	78	8	36	19.3%	1.21 [0.59, 2.47]
Lee *et al.* (2010)[30]	4	24	1	13	2.3%	2.17 [0.27, 17.43]
Metan *et al.* (2009)[32]	7	22	5	7	13.4%	0.45 [0.21, 0.96]
Qureshi *et al.* (2011)[34]	0	8	1	4	3.4%	0.19 [0.01, 3.75]
Rodriguez-Bano *et al.* (2012)[14]	6	31	7	72	7.4%	1.99 [0.73, 5.44]
Tumbarello *et al.* (2007)[35]	1	28	4	33	6.5%	0.29 [0.03, 2.49]
Velaphi *et al.* (2009)[20]	13	40	12	48	19.2%	1.30 [0.67, 2.52]
Total (95% CI)		**317**		**273**	**100.0%**	**0.91 [0.66, 1.25]**
Total events	64		56			

Heterogeneity: $\chi^2 = 12.95$; df = 11 ($P = 0.30$); $I^2 = 15\%$

Test for overall effect: $Z = 0.58$ ($P = 0.56$)



Clinical Infectious Diseases Advance Access published January 29, 2015

MAJOR ARTICLE

Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β-Lactamase Bacteremia

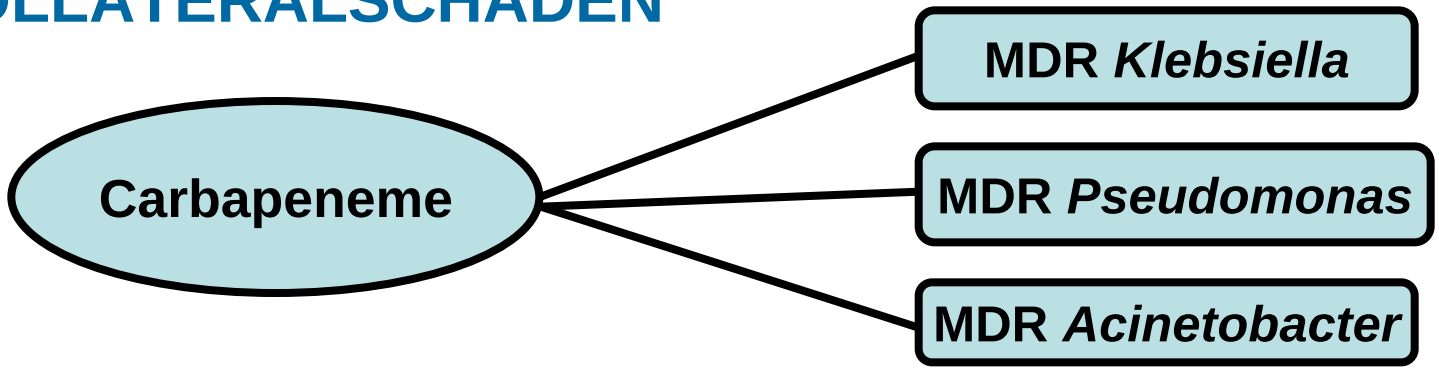
Pranita D. Tamma,[1] Jennifer H. Han,[2] Clare Rock,[3] Anthony D. Harris,[3] Ebbing Lautenbach,[2] Alice J. Hsu,[4] Edina Avdic,[4] and Sara E. Cosgrove[5]; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

[1]Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; [2]Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia; [3]Department of Epidemiology and Public Health, University of Maryland School of Medicine, [4]Department of Pharmacy, Johns Hopkins Hospital, and [5]Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

- Retrospektiv, emp. Pip/Taz (103) : Carbapenem (110), 14 Tages Mortalität
- Pat. empirisch Pip/Taz →**1,9 fach** erhöhtes Risiko zu versterben
- Pip/Tazo nur in 39% 4x4,5 g (TD 18g)

Warum kein Carbapenem zur ESBL-Therapie?

A. KOLLATERALSCHADEN



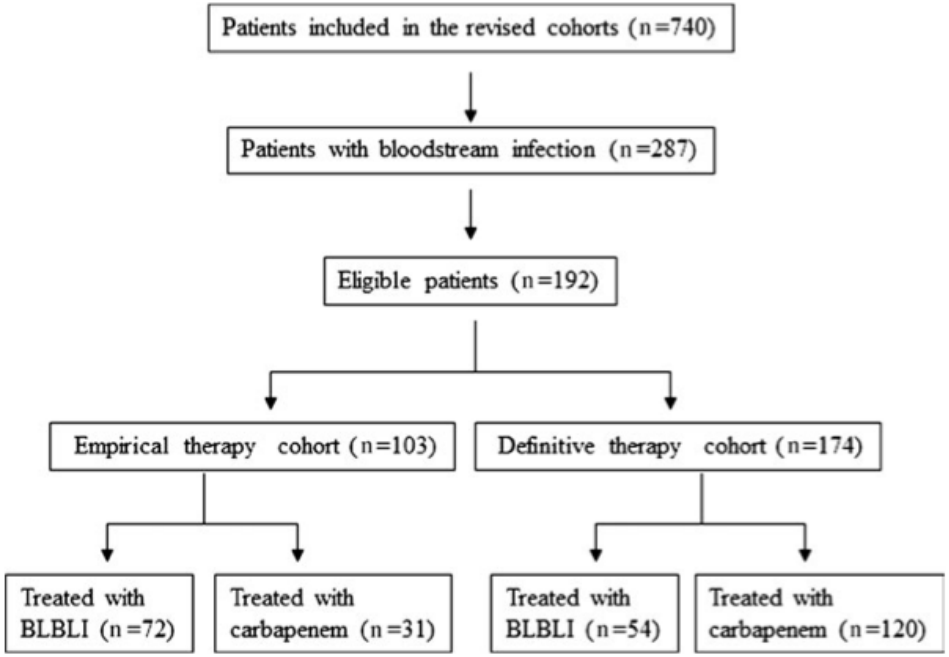
B. SELEKTION

Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter sp. (schwach wirksam), MRSA, Enterococcus sp., Proteus sp. (schwach wirksam), Clostridium difficile, Candida sp.

ESBL – Bakteriämie: BL/BLI wenn „S“

Rodriguez-Bano J et al, Clin Infect Dis 2012; 54:167-174.

(Post Hoc Analysis of Prospective Cohorts)



Ergebnis: Mortalität 30d ETC: 9,7% vs. 19,4% DTC: 9,3% vs. 16,7%

Amoxi/Clav od. Pip/Tazo - Therapie (bei *in vitro* Sensibilität) bei E. coli - ESBL Infektion mit positiver Blutkultur sicher

Einfluss der MHK für Pip/Taz bei ESBL-Bakteriämie

Retamar P et al, Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 3402-3404.

Design

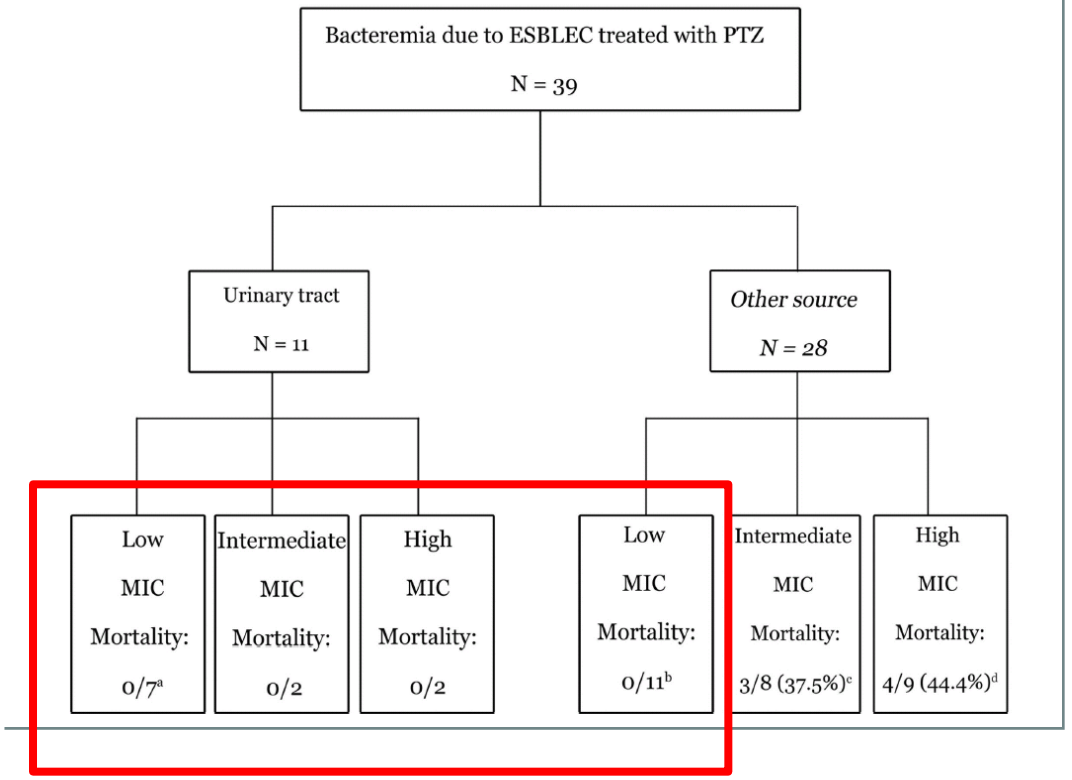
Retrospektive monozentrische Studie

Ergebnis

wirksam bei Urosepsis

wirksam bei MHK<4mg/l

(v.a. intraabdominelle Infektionen)

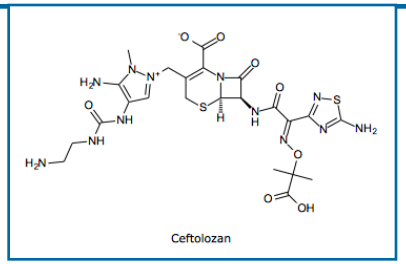


Empirische Antibiotikatherapie gegen MDR Bakterien

1. Wer ist überhaupt gefährdet?
2. Empirische 3-fach Therapie bei V.a. MDR-Pneumonie
3. Inadäquate Therapie erhöht Mortaliät bei MDR-Erreger
4. Carbapenem versus BL/BLI
5. Neue Therapieoptionen für MDR Gram-
6. Kombinationstherapie bei 4-MRGN

Ceftolozan / Tazobactam (Zerbaxa)

Hong MC et al, Infect Drug Res 2013;6: 215-22. Farrell DL et al, AAC 2013; 57: 6305-6310



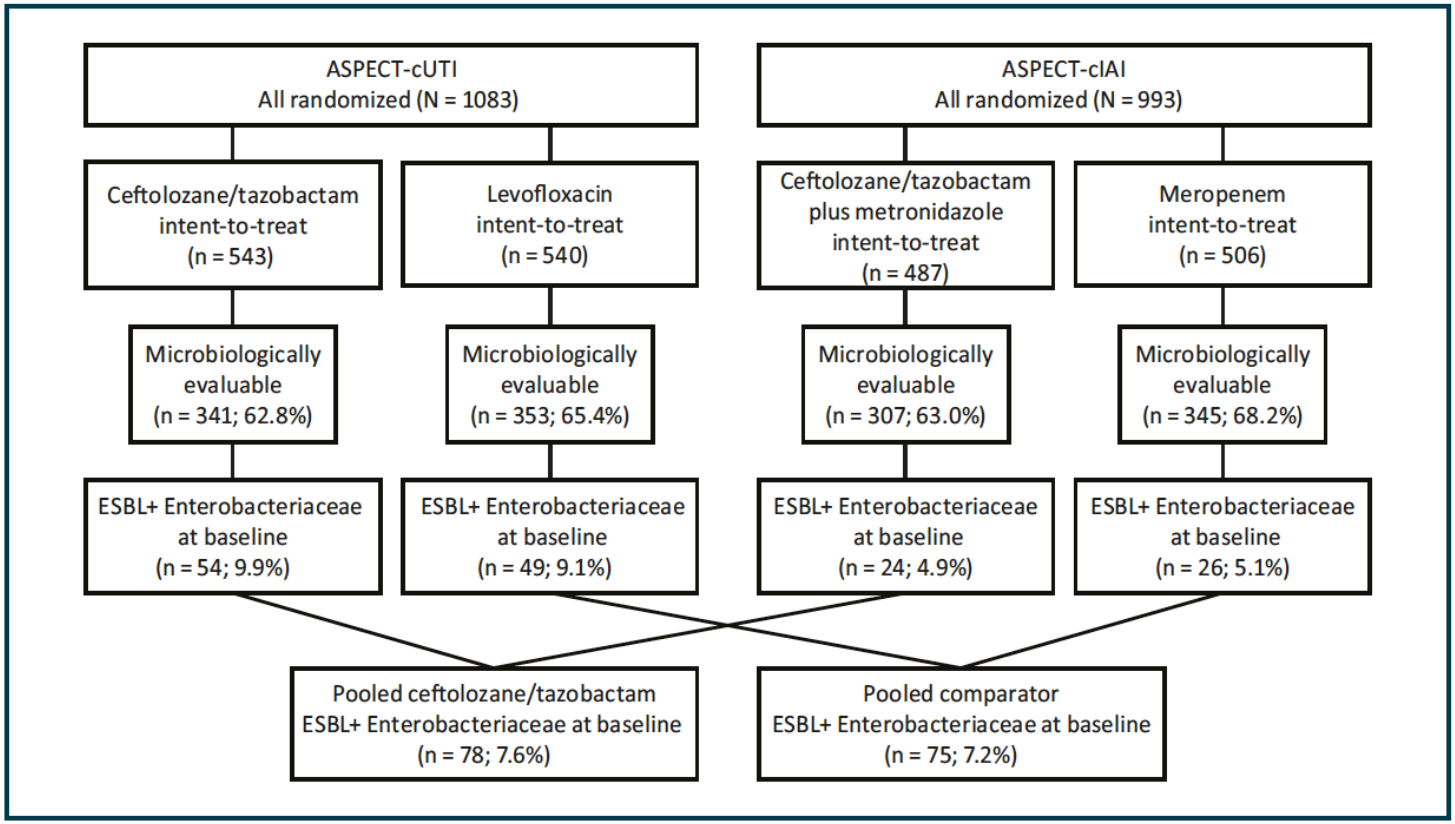
- Ceftolozan: neues Cephalosporin mit Pseudomonas-Wirksamkeit
  - Stabil gegen häufige Resistenzmechanismen von Pseudomonas wie Porinverlust, chromosomale AmpC, Mutation von Efflux-Pumpen
- Tazobactam: schützt Ceftolozan vor Hydrolyse durch ESBL-Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae – MDR (n=601)	MHK_{50}	MHK_{90}	%Empfindlich
Ceftazidim	32	>32	22
Ceftolozan/Tazobactam	4	>32	-
Piperacillin/Tazobactam	64	>64	34,6
Meropenem	<=0,06	>8	77

Ceftolozan/Tazobactam zur Therapie bei Infektionen durch ESBL-Enterobacteriaceae

Popejoy MW et al. Poster 260, IDWeek 2014, Philadelphia,9.10.14

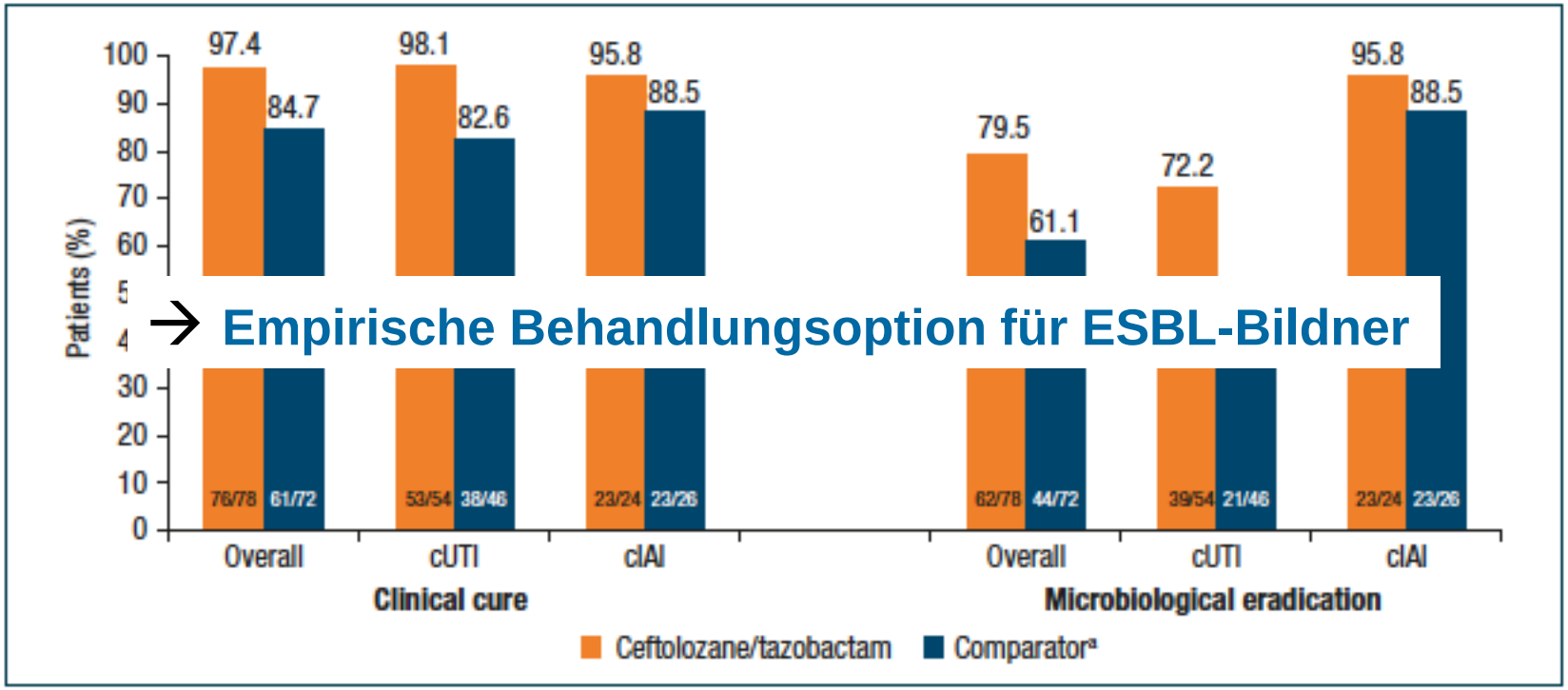
- **Gepoolte Analyse der Phase III Studien cUTI und cIAI**



Ceftolozan/Tazobactam zur Therapie bei Infektionen durch ESBL-Enterobacteriaceae

Popejoy MW et al. Poster 260, IDWeek 2014, Philadelphia,9.10.14

- Klinisches und mikrobiolog. Outcome bei ESBL-Enterobacteriaceae am Test-of-cure Visit (Tag 5-9 nach Ende Therapie cUTI, 24-32d nach Start der Therapie bei cIAI)

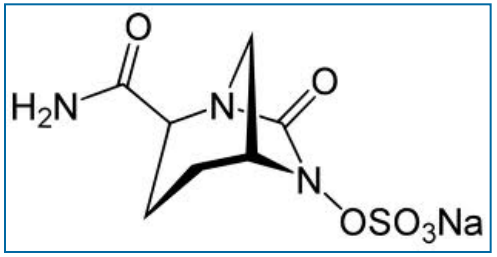


→ **Empirische Behandlungsoption für ESBL-Bildner**

[a]Comparators include levofloxacin for cUTI and meropenem for cIAI.

Avibactam (NXL-104)

Livermore et al., AAC 2011 JAC 2010



- Carbapenemase-Inhibitor ohne BL-Struktur
- Kombination mit Ceftazidim, Ceftarolin und Aztreonam in klinischer Prüfung
- Avibactam hemmt ESBL und bestimmte Carbapenemasen (KPC, OXA)
- Wirksamkeit bei Metallo-BL (VIM, IMP) unklar

Empirische Antibiotikatherapie gegen MDR Bakterien

1. Wer ist überhaupt gefährdet?
2. Empirische 3-fach Therapie bei V.a. MDR-Pneumonie
3. Inadäquate Therapie erhöht Mortaliät bei MDR-Erreger
4. Carbapenem versus BL/BLI
5. Neue Therapieoptionen für MDR Gram-
6. Kombinationstherapie bei 4-MRGN

Kombinationstherapie bei KPC-Bakteriämie

Tumbarello M et al, Clin Infect Dis 2012; 55: 943-50.

Design

Italien. Retrospektive, multizentr. Kohortenstudie

Patienten

125 Pat. mit KPC-BSI u. Überleben >48h

Risikofaktoren für 30d Mortalität

Ergebnis

Mortalität 54% (Mono) vs. 34% (Kombi)

Niedrigste Mortalität bei Meropenem-Colistin-Tigecyclin

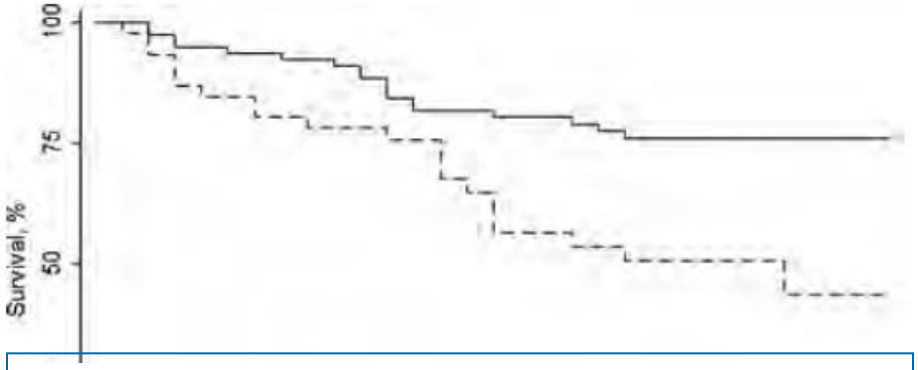


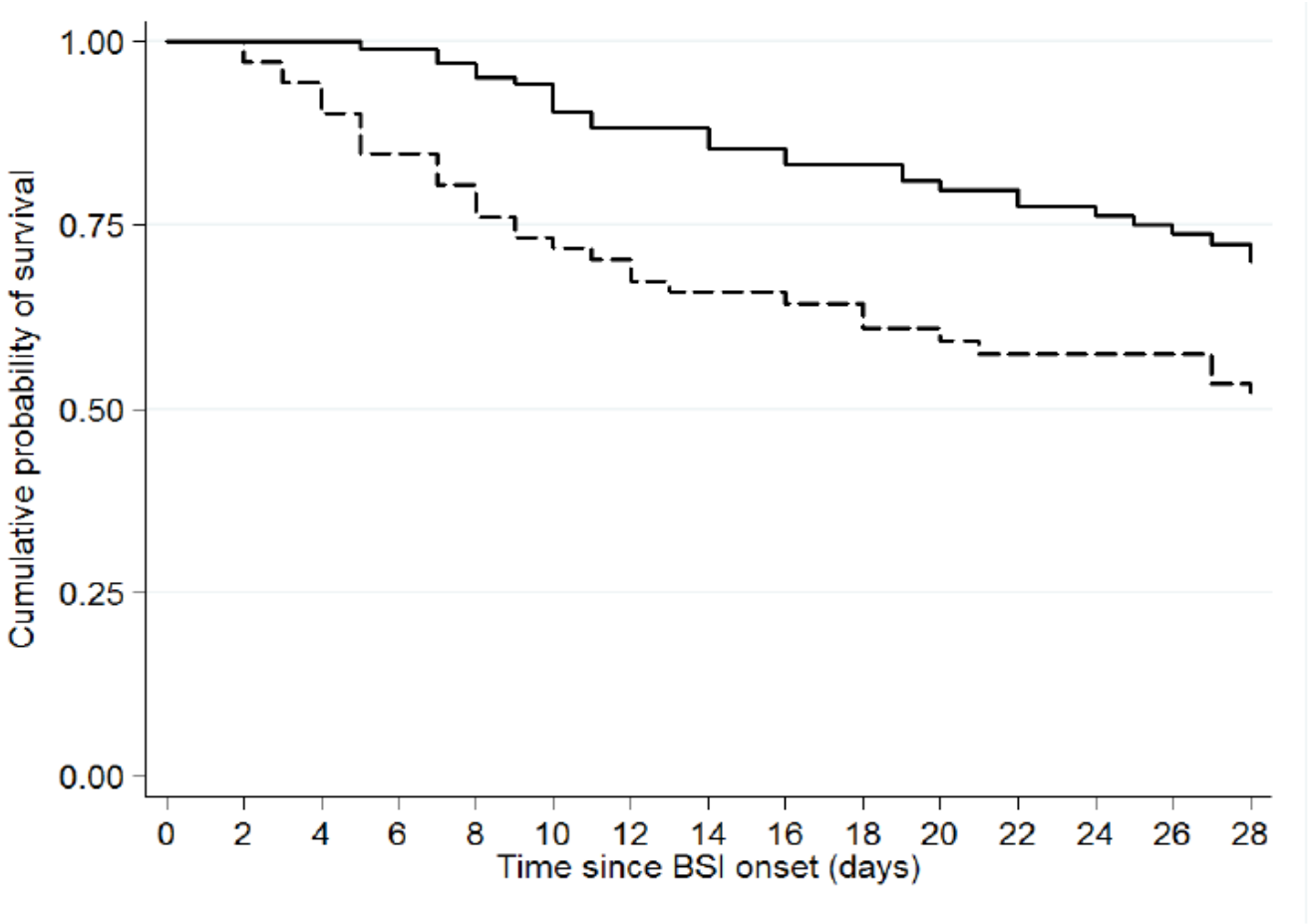
Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Mortality in Patients With Bloodstream Infection Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*

Variable	*P* Value	OR (95% CI)
Presentation with septic shock	.008	7.17 (1.65–31.03)
Inadequate initial antimicrobial treatment	.003	4.17 (1.61–10.76)
High APACHE III score	<.001	1.04 (1.02–1.07)
Postantibiogram therapy with tigecycline + colistin + meropenem	.01	0.11 (.02–.69)

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Kombinationstherapie bei KPC

Daikos GL et al, Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 2322-8.



Kombinationstherapie bei KPC

Daikos GL et al, Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 2322-8.

Design

Griech. Retrospektive Beobachtungs-studie in Athen

Patienten

Von 338 Pat. mit Kp BSI

-**205 Pat.** mit KPC-BSI (60,6%)

Ergebnis

Mortalität: 44% (Mono) vs. 27% (Kombi) (p=0,018)

Niedrigste Mortalitätsrate bei Carbapenem-Kombination (19,3%)

Antimicrobial regimen	Total
Compination therapy	**103**
Carbapenem-containing regimen	**31**
Carbapenem + Tigecycline + Aminoglycoside or Colistin	
Carbapenem + Tigecycline	
Carbapenem + Aminoglycoside	
Carbapenem + Colistin	
Carbapenem-sparing regimen	**72**
Tigecycline + Aminoglycoside + Colistin	
Tigecycline + Aminoglycoside	
Tigecycline + Colistin	
Aminoglycoside + Colistin	
Other	
Monotherapy	**72**
Tigecycline	
Colistin	
Aminoglycoside	
Carbapenem	
Other	
No active agent	**12**[a]

[a] Eight patients were infected with panresistant *Klebsiella pneumoniae*

Zusammenfassung – Teil 1

1.Frühe adäquate empirische Therapie und **Fokussanierung** sind entscheidend für das **Überleben von Patienten** mit schweren Infektionen

2. **Resistenzentwicklung bei Gram-negativen ist bedrohlich** und wird in den nächsten Jahren weiter zunehmen.

3.Bei **schwere**n **Infektionen mit ESBL-Enterobacteriaceae** ist die **Monotherapie mit einem Carbapenem** gut wirksam.

Allerdings fördert der Carbapenem-Einsatz weitere Resistenzentwicklung und Selektion von multiresistenten Erregern.

Zusammenfassung – Teil 2

4. **Piperacillin/Tazobactam** ist eine wirksame **Carbapenem-sparende Alternative** insbesondere bei **ESBL-E. coli-Bakteriämie**

- + *Fokus Harnwege*
- + *anderer Fokus* und *MHK <8 mg/l*
- Es ist auf eine *hohe Dosierung zu achten* (4x4,5 g i.v.), und auf *prolongierte* bzw. *kontinuierliche Infusion*

5. **Ceftolozan/Tazobactam und Avibactam plus Ceftazidim/Ceftarolin** sind zukünftige interessante Therapieoptionen für multi-resistente Gram-negative.

Zusammenfassung – Teil 3

6. Bei schweren Infektionen durch 4-MRGN, insbesondere KPC**, scheint eine Kombinationstherapie** (Colistin-Carbapenem-Tigecyclin) **vorteilhaft** zu sein.

7. Daten von **randomisierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie mit einer adäquaten Anzahl von Patienten stehen allerdings noch aus.**