

# DIE NEUE PEG-LEITLINIE PARENTERALE ANTIBIOTIKA



Dr. Béatrice Grabein

Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

11.10.2018



# S2K-LEITLINIE „KALKULIERTE PARENTERALE INITIALTHERAPIE BAKTERIELLER ERKRANKUNGEN BEI ERWACHSENEN – UPDATE 2018“ (DIE „PEG-EMPFEHLUNG“)

AWMF-Registernummer 082-006

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018.pdf)



# LEITLINIENENTWICKLUNG

- Im Jahr 2014 Update der „PEG-Empfehlung“ von 2010 als S2k-Leitlinie von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. als Herausgeber beschlossen
- Koordinatoren der Leitlinie: K.-F. Bodmann, B. Grabein, M. Kresken
- Identifizierung aller FGs und Berufsverbände in Deutschland und Österreich, die sich mit der Behandlung von bakteriellen Infektionen beschäftigen, 17 FGs und Berufsverbände in Deutschland und Österreich zur Teilnahme eingeladen, alle 17 folgten der Einladung
- Inhaltliche Gliederung in 17 Kapitel, Vorschlag der KapitelkoordinatorInnen = ArbeitsgruppenleiterInnen durch die Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit dem PEG-Vorstand
- Entsendung von Vertretern der beteiligten FGs und Berufsverbände



# LEITLINIENENTWICKLUNG

- Gewinnung von jeweils bis zu 7 fachlich qualifizierten KoautorInnen durch die Arbeitsgruppenleiter in Abstimmung mit den Leitlinienkoordinatoren
- Konstituierende Sitzung von Leitlinienkoordinatoren, Arbeitsgruppenleitern und AWMF-Vertreter im Februar 2014
- Erstellung der Kapiteltexte durch die Arbeitsgruppen unter Berücksichtigung aller aktuell gültigen S2- und S3-Leitlinien (Literatur bis April 2016, in wichtigen Fällen bis März 2017 eingeschlossen)
- Abstimmung der Leitlinie in zwei Konsensuskonferenzen unter Moderation durch die AWMF (November 2014 und Mai 2016)
- Zusammenführung der Kapitel zu einem Manuskript, redaktionelle Bearbeitung
- Konsentierung durch die Arbeitsgruppen
- Konsentierung durch die beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Veröffentlichung bei der AWMF im Dezember 2017



## DIE „PEG-EMPFEHLUNG“ (CA 340 SEITEN...)

- stellt die zur Verfügung stehenden Antibiotika kurz dar, einschließlich Daten zu Sicherheit und Toxizität
- gibt Hinweise zum Erregerspektrum und zur aktuellen Resistenzsituation (PEG-Resistenzstudie)
- gibt einen Überblick über die wesentlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter und – neu – über Therapeutisches Drug Monitoring
- gibt Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie beim Erwachsenen für alle wichtigen Infektionslokalisationen

# AKTUALISIERUNG 2018

- Neue Substanzen aufgenommen
  - Ceftarolin
  - Ceftobiprol
  - Ceftolozan/Tazobactam
  - Ceftazidim/Avibactam
  - Tedizolid
  - Dalbavancin/Oritavancin/Telavancin
- Einteilung der Cephalosporine erneuert
- Neue Kapitel eingefügt, dafür Augeninfektionen und PAP gestrichen
- Neue Studien berücksichtigt
- Therapieempfehlungen aktualisiert



# EINTEILUNG DER CEPHALOSPORINE 2018

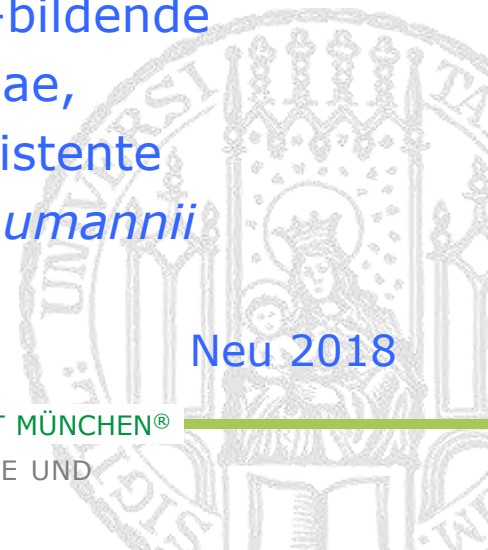
Cephalosporin-Gruppe	Substanzen
Gruppe 1	Cefazolin
Gruppe 2	Cefuroxim
Gruppe 3a	Cefotaxim, Ceftriaxon
Gruppe 3b	Ceftazidim ± Avibactam
Gruppe 3c	Ceftolozan/Tazobactam
Gruppe 4	Cefepim
Gruppe 5	Ceftarolin, Ceftobiprol



# INFEKTIONSENTITÄTEN IN DER PEG-EMPFEHLUNG

- Respiratorische Infektionen
- Infektionen im Hals-Nasen-Ohren und Mund-Kiefer-Gesichtsbereich
- Intraabdominelle Infektionen
- Infektionen der Niere und des Urogenitaltrakts
- Haut- und Weichgewebeinfektionen
- Knochen- und Gelenkinfektionen
- Sepsis
- Bakterielle Endokarditis
- Bakterielle Meningitis
- Bakterielle gastrointestinale Infektionen
- Antibiotikatherapie beim alten Menschen
- Infektionen durch multiresistente Gramnegative Stäbchen – ESBL-Bildner, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*

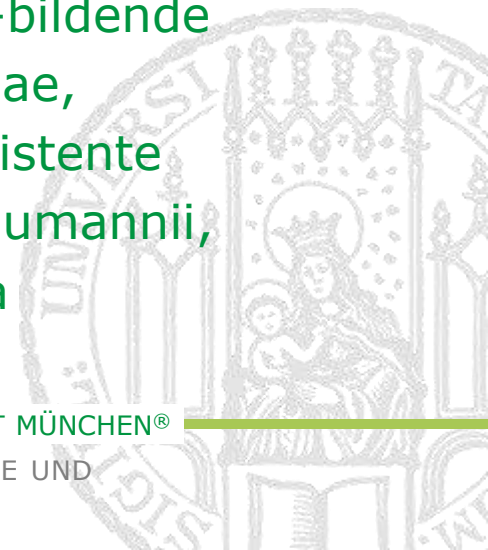
Neu 2018





# INFEKTIONSENTITÄTEN IN DER PEG-EMPFEHLUNG

- Respiratorische Infektionen
- Infektionen im Hals-Nasen-Ohren und Mund-Kiefer-Gesichtsbereich
- Intraabdominelle Infektionen
- Infektionen der Niere und des Urogenitaltrakts
- Haut- und Weichgewebeinfektionen
- Knochen- und Gelenkinfektionen
- Sepsis
- Bakterielle Endokarditis
- Bakterielle Meningitis
- Bakterielle gastrointestinale Infektionen
- Antibiotikatherapie beim alten Menschen
- Infektionen durch multiresistente Gramnegative Stäbchen – ESBL-Bildner, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*, MR *P. aeruginosa*



# S2K-LEITLINIE „KALKULIERTE PARENTERALE INITIALTHERAPIE BAKTERIELLER ERKRANKUNGEN BEI ERWACHSENEN – UPDATE 2018“

## KAPITEL 4 RESPIRATORISCHE INFEKTIONEN

AWMF-Registernummer 082-006

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018.pdf)



# S3-LL NOSOKOMIALE PNEUMONIE - THERAPIEOPTIONEN OHNE RISIKO FÜR MULTIRESISTENTE ERREGER

## Antibiotikum

Ampicillin/Sulbactam

Amoxicillin/Clavulansäure

Ceftriaxon

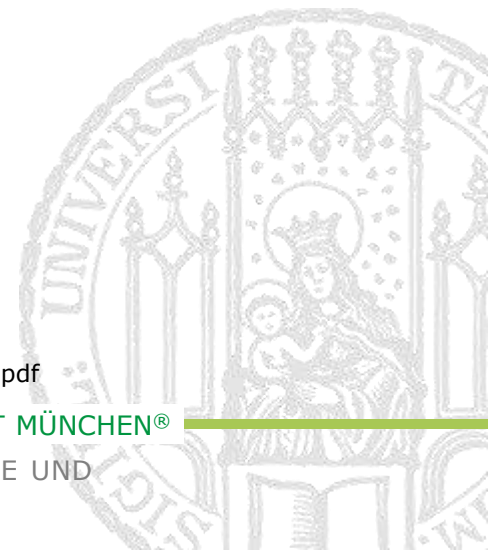
Cefotaxim

Moxifloxacin

Levofloxacin

- Auswahlkriterium: lokale Erreger- und Resistenzepidemiologie
- Therapiedauer in der Regel 7-8 Tage
- Länger bei Legionellen oder *S.aureus*

[http://www.awmf.org/upload/tx-szleitlinien/020-013I\\_S3\\_Nosokomiale\\_Pneumonie\\_Erwachsener\\_2017\\_11.pdf](http://www.awmf.org/upload/tx-szleitlinien/020-013I_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017_11.pdf)



# S3-LL NOSOKOMIALE PNEUMONIE **2012** THERAPIEOPTIONEN MIT RISIKO FÜR MULTIRESISTENTE GRAMNEGATIVE ERREGER ODER BEI SEPTISCHEM SCHOCK

## Antibiotika

Piperacillin/Tazobactam oder

Doripenem/Imipenem/Meropenem oder

Ceftazidim/Cefepim

in Kombination mit

Aminoglykosid

Ciprofloxacin/Levofloxacin

Risikofaktoren für

Multiresistente Gramnegative Erreger:

- Antimikrobielle Therapie
- Hospitalisierung >4 Tage
- Invasive Beatmung >4-6 Tage
- Aufenthalt Intensivstation
- Strukturelle Lungenerkrankung
- Malnutrition
- Bekannte Kolonisation durch MRE
- Aufnahme aus Langzeitpflegebereichen, chronische Dialyse, offene Hautwunden



# S3-LL NOSOKOMIALE PNEUMONIE 2017 - THERAPIEOPTIONEN BEI RISIKO FÜR MULTIRESISTENTE ERREGER

## Antibiotika

Piperacillin/Tazobactam oder

Cefepim oder

Ceftazidim\* oder

Imipenem/Cilastatin oder

Meropenem

±

Ciprofloxacin/Levofloxacin oder

Aminoglykosid

ggf. + MRSA-wirksame

\*Substanz

nur in Kombination mit einer gegen Grampositive Erreger wirksamen Substanz

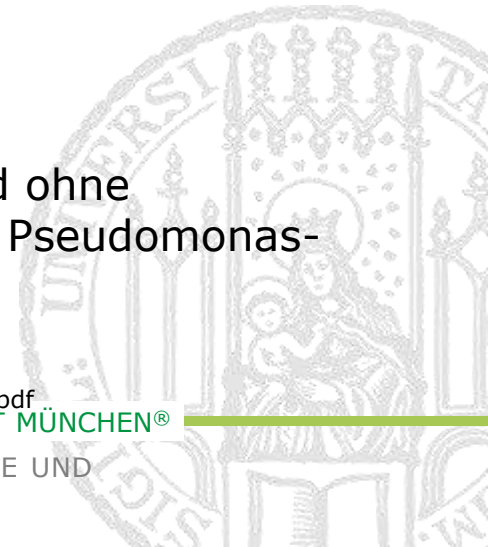
- Bei Patienten ohne sepsis-assoziierte Organdysfunktion und ohne invasive Beatmung soll eine initiale Monotherapie mit einer Pseudomonas-wirksamen Substanz bevorzugt werden
- Reevaluation und Deeskalation nach 48 bis 72 Stunden

Risikofaktoren für Multiresistente Erreger:

- Antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen
- Hospitalisierung  $\geq 5$  Tage
- Kolonisation durch MRE
- Medizinische Versorgung in Süd- oder Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien
- Septischer Schock, sepsis-assoziierte Organdysfunktion

Zusätzliche Risikofaktoren für *P. aeruginosa*

- Strukturelle Lungenerkrankung
- Bekannte Kolonisation durch *P. aeruginosa*



# DIE AKTUELLE „PEG-EMPFEHLUNG“

Risikofaktor	Punkte
Alter >65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankung	2
Antiinfektive Vorbehandlung	2
Beginn der Pneumonie ab dem 5. Krankenhaustag	3
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung	3
Extrapulmonales Organversagen (Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, DIC)	4

**Therapiegruppe 1 ( $\leq 2$  Punkte):**  
Ampicillin/Sulbactam oder Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Levofloxacin oder Moxifloxacin oder Ertapenem

**Therapiegruppe 2 (3-5 Punkte):**  
Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim oder Imipenem oder Meropenem

**Therapiegruppe 3 ( $\geq 6$  Punkte):**  
Piperacillin/Tazobactam oder Ceftazidim oder Cefepim oder Imipenem oder Meropenem jeweils + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin oder Aminoglykosid

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018.pdf)



# HAP/VAP – WARUM ZWEI UNTERSCHIEDLICHE EMPFEHLUNGEN?

- Übertherapie (Kombinationstherapie) aufgrund S3-Leitlinie befürchtet, da Risikofaktoren nicht gewichtet werden
- „Punkteschema“ der alten Leitlinie (seit 2003) nie prospektiv validiert, nur in einer retrospektiven Analyse evaluiert, daher kein Eingang in die S3-Leitlinie
- Empfehlung für Fosfomycin als Kombinationspartner nur mikrobiologisch und pharmakokinetisch/-dynamisch unterstützt, aber nicht durch prospektive klinische Studien



S2K-LEITLINIE „KALKULIERTE PARENTERALE INITIALTHERAPIE BAKTERIELLER ERKRANKUNGEN BEI ERWACHSENEN – UPDATE 2018“

# KAPITEL 11

## SEPSIS

AWMF-Registernummer 082-006

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018.pdf)





# EPIDEMIOLOGIE DER SEPSIS IN DEUTSCHLAND

**Fallzahlen, Sterbefälle, Häufigkeits- und Sterblichkeitsraten von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock in Deutschland, 2007-2013<sup>\*1</sup>**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Sepsis inklusiver schwere Sepsis und septischer Schock</b>							
Fälle	200 535	201 985	214 615	230 952	240 470	256 918	279 530
Todesfälle	54 169	54 829	56 992	61 068	61 243	63 419	67 849
adjustierte Rate/100 000 Einwohner	256	255	267	283	296	311	335
Krankenhaussterblichkeit (%)	27,0	27,1	26,6	26,4	25,5	24,7	24,3
<b>schwere Sepsis inkl. septischer Schock (R65.1!, R57.2<sup>*2</sup>)</b>							
Fälle	53 722	62 374	71 642	87 973	96 558	105 130	115 421
Todesfälle	26 606	30 712	34 269	42 084	44 513	46 666	50 349
adjustierte Rate/100 000 Einwohner	69	79	89	107	119	127	138
Krankenhaussterblichkeit (%)	49,5	49,2	47,8	47,8	46,1	44,4	43,6
<b>septischer Schock (R57.2)</b>							
Fälle	-	-	-	22 326	27 151	30 688	33 815
Todesfälle	-	-	-	13 616	16 143	18 024	19 891
adjustierte Rate/100 000 Einwohner	-	-	-	27	33	37	40
Krankenhaussterblichkeit (%)	-	-	-	61,0	59,5	58,7	58,8

<sup>\*1</sup> standardisiert auf die Bevölkerungsstruktur 2010. DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes

<sup>\*2</sup> Bis 2009 schließt der Code für schwere Sepsis (R65.1!) auch die Fälle von septischem Schock mit ein. Mit der Einführung des Codes für septischen Schock (R57.2) im Jahr 2010 wurden beide getrennt ausgewiesen.

Fleischmann C et al.: DÄB 2016;113:159-166

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND  
KRANKENHAUSHYGIENE



# ANTIBIOTIKA-THERAPIE-EMPFEHLUNG DER SEPSIS – SSC-GUIDELINES 2016 – SEHR KONKRET...

- **We recommend that administration of IV antimicrobials be initiated as soon as possible after recognition and within 1 h for both sepsis and septic shock.**
- **We recommend empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials to cover all likely pathogens.**

strong recommendation, moderate quality of evidence

strong recommendation, moderate quality of evidence



# ANTIBIOTIKA-THERAPIE DER SEPSIS – „PEG-EMPFEHLUNG“ 2018

- nennt die in Frage kommenden Erreger in Abhängigkeit vom Sepsisfokus
- gibt weiterhin detaillierte Empfehlungen zur kalkulierten Therapie der Sepsis mit unterschiedlichen Foci und getrennt nach ambulant erworben oder nosokomial erworben
- Nennt Therapiealternativen zur Anpassung an die eigene Erregerepidemiologie und die Resistenzsituation
- Foci: unbekannt, Atemwege, Harntrakt, Darm und gynäkologische Organe, Gallenwege, Haut-Weichgewebe, Katheter-assoziiert

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018.pdf)



# ANTIBIOTIKA-THERAPIE DER SEPSIS - PRIMÄRER INFEKTIONSHERD UNBEKANNT

Erregerspektrum	ambulant
<i>S.aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>E.coli</i> Koagulase-negative Staphylokokken Enterokokken <i>Klebsiella spp.</i> <i>(Pseudomonas spp.)</i>	<b>Cefuroxim <i>oder</i> Cefotaxim <i>oder</i> Ceftriaxon            ± Ciprofloxacin <i>oder</i> Levofloxacin</b>  <b>Ampicillin/Sulbactam            + Ciprofloxacin <i>oder</i> Levofloxacin</b>  <b>Piperacillin/Tazobactam            ± Ciprofloxacin <i>oder</i> Levofloxacin</b>
Bei septischem Schock sollte bei Risikopatienten (Beatmung, vorhergehende Antibiotika-Therapie, großer chirurgischer Eingriff, langer Aufenthalt auf Intensivstation) und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) oder einem Glykopeptid kombiniert werden und gegebenenfalls bei der Möglichkeit einer invasiven Pilzinfektion der Einsatz eines Echinocandins erwogen werden.	

Kombinationstherapie bei Patienten mit septischem Schock oder zur Spektrumserweiterung empfohlen

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018.pdf)

# ANTIBIOTIKA-THERAPIE DER SEPSIS - PRIMÄRER INFEKTIONSHERD UNBEKANNT

Erregerspektrum	Nosokomial
<i>S.aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>E.coli</i> Koagulase-negative Staphylokokken Enterokokken <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	<b>Piperacillin/Tazobactam</b> <b>oder</b> <b>Cefepim</b> <b>oder</b> <b>Imipenem oder Meropenem</b> ± <b>Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin</b>
Bei septischem Schock sollte bei Risikopatienten (Beatmung, vorhergehende Antibiotika-Therapie, großer chirurgischer Eingriff, langer Aufenthalt auf Intensivstation) und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) oder einem Glykopeptid kombiniert werden und gegebenenfalls bei der Möglichkeit einer invasiven Pilzinfektion der Einsatz eines Echinocandins erwogen werden.	

Kombinationstherapie bei Patienten mit septischem Schock oder zur Spektrumserweiterung empfohlen

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018.pdf)

S2K-LEITLINIE „KALKULIERTE PARENTERALE INITIALTHERAPIE  
BAKTERIELLER ERKRANKUNGEN BEI ERWACHSENEN – UPDATE 2018“

# KAPITEL 16

## INFEKTIONEN DURCH MULTIRESISTENTE GRAMNEGATIVE ERREGER – ESBL- BILDENDE ENTEROBACTERIACEAE, CARBAPENEMASE-BILDENDE ENTEROBACTERIACEAE, CARBAPENEM- RESISTENTE *ACINETOBACTER* *BAUMANNII*-KOMPLEX

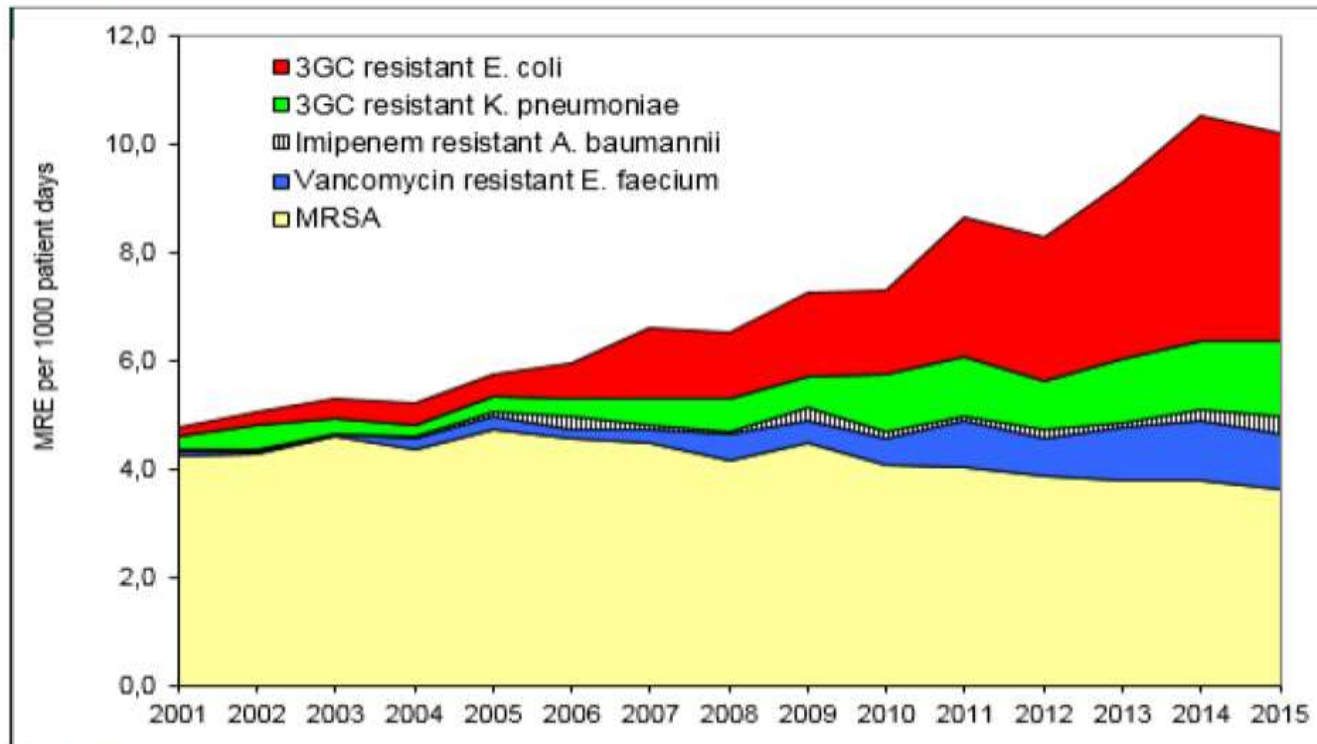
AWMF-Registernummer 082-006

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/S82-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2018.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018.pdf)



# SITUATION MULTIRESISTENTER ERREGER AUF DEUTSCHEN INTENSIVSTATIONEN

## Häufigkeiten resistenter Erreger auf deutschen Intensivstationen (2001-2015)



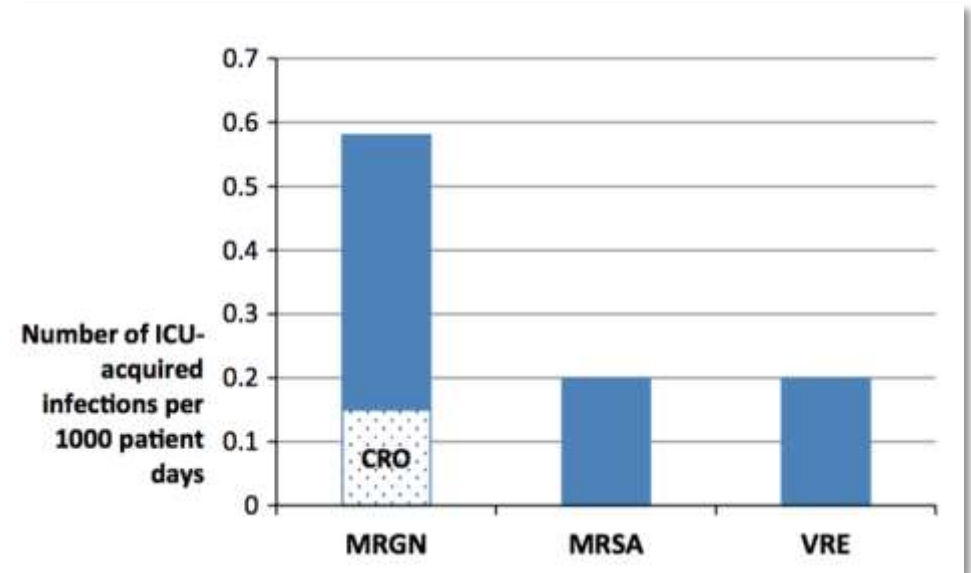
**SARI:** Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenz auf ITS

Gastmeier P, Meyer E et al. 2016: SARI: Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenz auf ITS

# MRGN INZWISCHEN HÄUFIGER UND PROBLEMATISCHER ALS MRSA UND VRE ZUSAMMEN

## MRGN versus MRSA

- Keine Dekolonisierung
- Verbreitung außerhalb der Krankenhäuser
- Multiple Resistenzmechanismen



→ 0.015 Nosokomiale Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern (CRO) / 10.000 ICU-Tage

Maechler, Infection, 2015

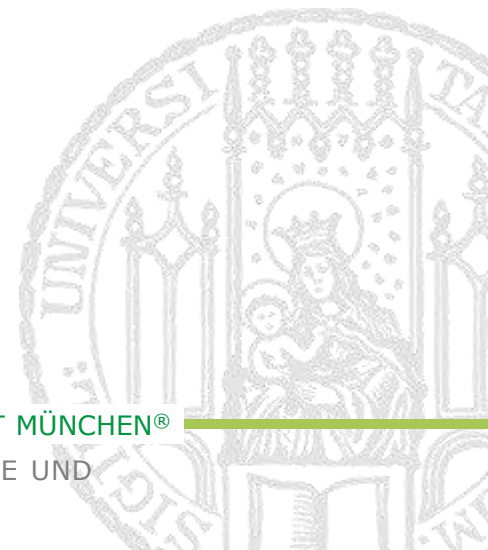


# THERAPIEOPTIONEN BEI ESBL-BILDNERN („3MRGN“)

- Carbapeneme
- Tigecyclin – nicht bei Harnwegsinfektionen oder Sepsis, bei Pneumonie wenn, dann nur in höherer Dosierung (keine Zulassung!)
- Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam – begrenzte Erfahrungen
- Ggf. Colistin als Option
- Fosfomycin (nur als Kombinationspartner?)  
(bisher kaum klinische Studien...)

Paterson et al.: Clin Inf Dis 2004;39:31-37, Ho J et al.: Curr Opin Inf Dis 2010;23:546-553

Solomkin et al CID 2015; Wagenlehner et al Lancet 2015;385:1949-56



# PIPERACILLIN/TAZOBACTAM BEI ESBL-BILDNERN

- In vitro-Wirksamkeit häufig gegeben
- Inokulum-Effekt analog zu Cefepim beschrieben
- Beobachtungsstudien zeigen unterschiedliche Ergebnisse
- Kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen sind deutlich unterrepräsentiert
- Häufig keine Angaben zur Dosierung, nie Angaben zur Applikation (Bolus, prolongiert, kontinuierlich)
- Ergebnisse der MERINO-Studie wurden dringend erwartet



# PIPERACILLIN/TAZOBACTAM BEI ESBL-BILDNERN

Study	βL-βLI	Carbapenem	Organism(s)	ESBL Criteria and βL-βLI MIC Distribution, µg/mL	Sources of Bacteremia	ICU Admission at Infection Onset	Clinical Outcomes (βL-βLI vs carbapenems)	Select Limitations*
Kang et al [49]	n = 36	n = 78	<i>Escherichia coli</i> (68%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (32%)	Not provided	Sources: not provided	Not provided	Mortality at 30 d: 22% vs 27% (ns)	Baseline comparisons not provided
Rodriguez-Baño et al [47]	Empiric cohort: n = 72 Definitive cohort: n = 54	Empiric cohort: n = 31 Definitive cohort: n = 120	<i>E. coli</i> (100%)	Molecular detection MICs: ≤1 (29%), 2 (23%), 4 (11%), 8 (17%), 16 (20%)	Source: urinary or biliary (70%)	13%	Mortality at 30 d in empiric cohort: 10% vs 19% (ns) Mortality at 30 d in definitive cohort: 9% vs 17% (ns)	Generalizability to patients infected with ESBL bloodstream infections from high-inoculum sources, elevated piperacillin MICs, and severe infections not clear
Harris et al [50]	n = 24 (100% 4.5 g per dose PTZ)	n = 23	<i>E. coli</i> (86%) <i>K. pneumoniae</i> (14%)	Cefotaxime nonsusceptible MICs: ≤4 (71%) and 8 (29%)	Sources: urinary (47%), biliary (9%)	15%	Mortality at 30 d: 8% vs 17% (ns)	More immunocompromised patients in carbapenem group, generalizability to patients infected with ESBL bloodstream infections from high-inoculum sources, elevated piperacillin MICs, and severe infections not clear
Ofer-Friedman et al [8]	n = 10 (dosing regimens not described)	n = 69	<i>E. coli</i> (53%), <i>K. pneumoniae</i> (28%), <i>P. mirabilis</i> (19%)	Disk diffusion MICs: median 8	Sources: pneumonia (34%), skin and soft tissue (28%), biliary (17%), intra-abdominal (9%)	>50%	Mortality at 30 d: 60% vs 34% (P = .10) Mortality at 90 d: 80% vs 48% (P = .03)	Endpoint of 90-d mortality may not be representative of mortality due to poor antibiotic treatment choices; dosing not described
Tamma et al [51]	n = 103 (40% received 4.5 g per dose PTZ)	n = 110	<i>K. pneumoniae</i> (68%), <i>E. coli</i> (31%), <i>P. mirabilis</i> (1%)	Disk diffusion MICs: 2 (1%), 4 (39%), 8 (46%), 16 (14%)	Sources: catheter (46%), urinary (21%), intra-abdominal (17%) biliary (9%), pneumonia (9%)	34%	Mortality at 14 d: 17% vs 8% (P < .05) Mortality at 30 d: 26% vs 11% (P < .01)	Only ~40% received 4.5 g every 6 h; no patients received extended-infusion therapy
Ng et al [53]	Empiric cohort: n = 97 (~100% 4.5 g)	Empiric cohort: n = 57	<i>E. coli</i> (67%), <i>K. pneumoniae</i> (33%)	Resistance to third-generation cephalosporins MICs: not provided	Sources: catheter (4%), urinary (59%), biliary (9%), pneumonia (9%), intra-abdominal (5%)	9%	Mortality at 30 d: 31% vs 30% (ns)	PTZ MIC distribution not provided; unclear what proportion of infections were due to ESBL producers
Gutiérrez-Gutiérrez et al [52]	Empiric cohort: n = 170 (65% received 4.5 g per dose PTZ) Definitive cohort: n = 92 (83% received 4.5 g per dose PTZ)	Empiric cohort: n = 195 Definitive cohort: n = 509	<i>E. coli</i> (73%), <i>K. pneumoniae</i> (19%)	Elevated cephalosporin MICs with molecular confirmation of ~30% of cohort MICs: not provided	Sources: urinary (45%), biliary (12%)	11%	Mortality at 30 d in empiric cohort: 18% vs 20% (ns) Mortality at 30 d in definitive cohort: 10% vs 14% (ns)	Generalizability to patients infected with ESBL bloodstream infections from high-inoculum sources, elevated piperacillin MICs, and severe infections not clear

Tamma P, Rodriguez-Baño J: CID 2017;64:972-80

# MERINO-STUDIE

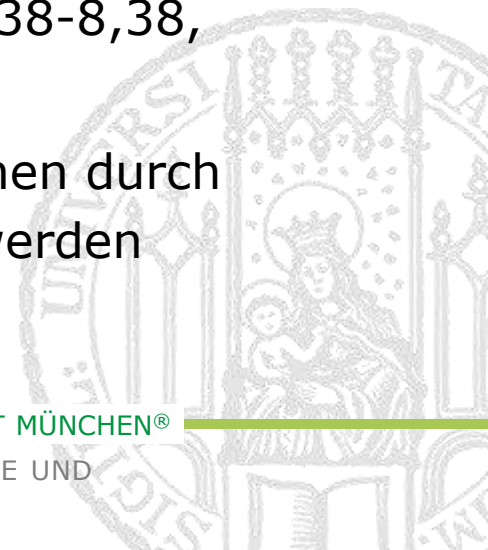
- Randomisierte kontrollierte Studie: Pip/Tazo 4x4,5g versus Meropenem 3x1g bei BSI durch *E. coli* oder *Klebsiella spp.* mit Gruppe 3-Cephalosporin-Resistenz
- Primärer Endpunkt: 30-Tages-Letalität
- 26 Zentren in 9 Ländern haben 1646 Patienten gescreent und 391 Patienten randomisiert, 378 (191 Mero, 187 P/T) gingen in die primäre Analyse ein
- *E.coli* mit Abstand häufigster Erreger (86,9% vs. 86,2%)
- 67% im Mero-Arm und 54,8% im Pip/Tazo-Arm hatten Harnwege als Fokus der Sepsis
- Bei Interims-Analyse nach 340 Patienten signifikante Differenz im primären Endpunkt detektiert – Studienabbruch August 2017

Harris P, ECCMID 2018, Session OS109



# ERGEBNISSE DER MERINO-STUDIE

- 30-Tages-Letalität in der Pip/Tazo-Gruppe 23/187 (12,3%) versus 3,7% in der Meropenem-Gruppe
  - Risiko-Rate 3,4 (95% CI 1,4-7,6) ( $p=0,002$ )
  - Risikodifferenz 8,6% (95% CI: 3,4-14,5%)
  - Ergebnis auch in allen Subgruppenanalysen: Meropenem favorisiert
  - Auch in multivariater Analyse war Randomisierung in den Pip/Tazo-Arm nach Adjustierung für den Charlson-Score und die Quelle UTI mit erhöhter Letalität assoziiert aOR 3,41; 95%-CI 1,38-8,38,  $p=0,008$
- Piperacillin/Tazobactam sollte bei Blutstrominfektionen durch ESBI-Bildner als gezielte Therapie NICHT eingesetzt werden



# THERAPIE VON INFEKTIONEN DURCH ESBL-BILDNER

Diagnose	Therapieempfehlung	Dosierung/Tag	Therapiedauer	EVG	EG
Pneumonie	<u>Meropenem</u>	3x1-2g	7-14 Tage	<u>Ia</u>	A
	oder <u>Imipenem/Cilastatin</u>	3-4x1g		<u>Ia</u>	A
	<u>ggf. plus Fosfomycin</u>	3x4-8g		IV	A
	<u>Temocillin*</u>	2-3x2g		II	B
Sepsis	<u>Meropenem</u>	3x1-2g	7-10 Tage	<u>Ia</u>	A
	oder <u>Imipenem</u>	3-4x1g		<u>Ia</u>	A
	<u>ggf. plus Fosfomycin</u>	3x4-8g		IV	A
	oder <u>Temocillin*</u>	2-3x2g		II	B

\*in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht zugelassen

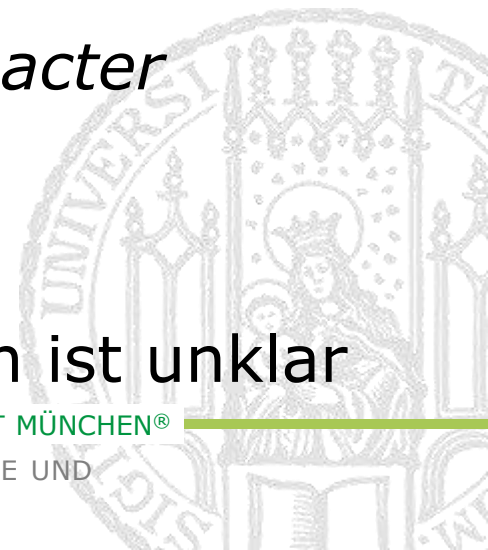
# THERAPIE VON INFEKTIONEN DURCH ESBL-BILDNER

Intraabdominelle Infektion	Meropenem	3x2g	7-10 Tage	Ia	A
	oder Imipenem	3-4x1g		Ia	A
	oder Ertapenem	1x2g		Ia	B
	oder Tigecyclin	Anfangsdosis: 200mg Danach 100mg alle 12h		Ia	A
	oder Ceftolozan/Tazobactam	3x1,5-3g		Ia	B
oder Temocillin*	2-3x2g	II	B		
Komplizierte Harnwegsinfektion	Ertapenem	1x2g	Bis 3-5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors	I	A
	oder Piperacillin/Tazobactam	4x4,5g		II	B
	oder Ceftolozan/Tazobactam	3x1,5g		Ia	B
	oder Temocillin*	2-3x2g		II	B

\*in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht zugelassen

## THERAPIE VON „4MRGN“ – ALLGEMEINES

- Prospektiv randomisierte Therapiestudien fehlen derzeit (Ausnahme: *A. baumannii*-Komplex)
- Therapieempfehlungen beruhen auf Fallserien, Beobachtungsstudien, nicht randomisierten Vergleichsstudien und Expertenmeinung
- Daten konzentrieren sich auf *K. pneumoniae* mit KPC, OXA-48 oder VIM und auf *Acinetobacter baumannii*-Komplex
- Übertragbarkeit der Daten auf andere Enterobacteriaceae mit Carbapenemasen ist unklar





# THERAPIEOPTIONEN BEI CARBAPENEMASE-BILDENDEN ENTEROBACTERIALES

- Colistin
- Tigecyclin
- Ceftazidim/Avibactam
- Carbapeneme als Kombinationspartner (?)
- Fosfomycin als Kombinationspartner (?)
- Aminoglykoside als Kombinationspartner (?)



# CARBAPENEMASE-BILDNER: KOMBINATIONSTHERAPIE BESSER ALS MONOTHERAPIE?

**TABLE 2** Outcome of patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* bloodstream infections according to treatment regimen

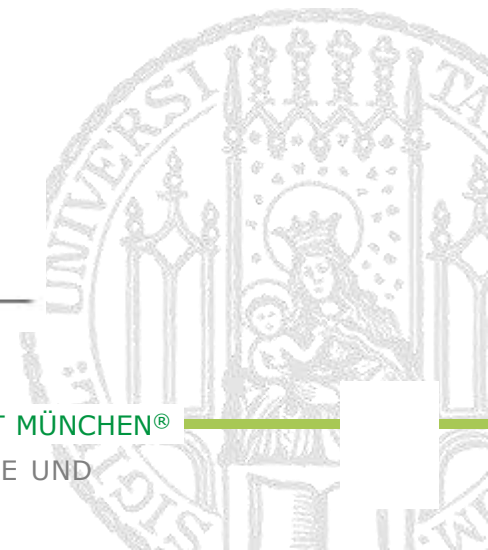
Antimicrobial regimen	No. of patients			Mortality, %
	Total	Survived	Died	
<b>Combination therapy</b>	<b>103</b>	<b>75</b>	<b>28</b>	<b>27.2</b>
Carbapenem-containing regimen	31	25	6	19.3
Carbapenem + tigecycline + aminoglycoside or colistin		11	0	
Carbapenem + tigecycline		2	2	
Carbapenem + aminoglycoside		8	1	
Carbapenem + colistin		4	3	
Carbapenem-sparing regimen	72	50	22	30.6
Tigecycline + aminoglycoside + colistin		8	3	
Tigecycline + aminoglycoside		11	9	
Tigecycline + colistin		16	5	
Aminoglycoside + colistin		12	5	
Other		3	0	
<b>Monotherapy</b>	<b>72</b>	<b>40</b>	<b>32</b>	<b>44.4</b>
Tigecycline		16	11	
Colistin		10	12	
Aminoglycoside		7	2	
Carbapenem		5	7	
Other		2	0	
<b>No active agent</b>	<b>12<sup>a</sup></b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>33.3</b>

<sup>a</sup> Eight patients were infected with panresistant *Klebsiella pneumoniae*.

Daikos GL et al.: AAC 2014;58:2322-2328

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

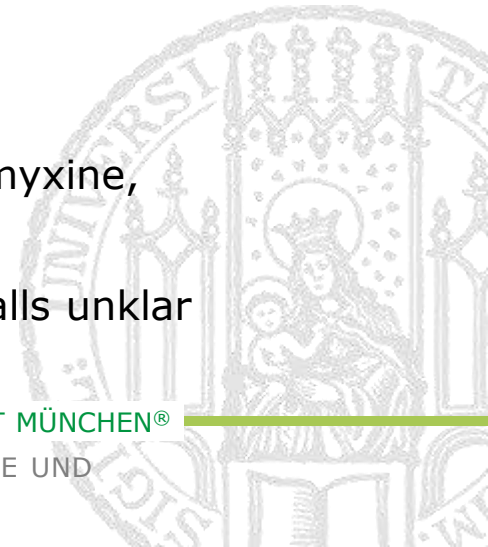
KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND  
KRANKENHAUSHYGIENE



# KOMBINATIONSTHERAPIE BEI CARBAPENEM-RESISTENTEN GRAMNEGATIVEN ERREGERN

- In vitro-Daten zeigen Synergismus zwischen Carbapenemen und Polymyxinen (Colistin, Polymyxin B)
- Aktuelle retrospektive Beobachtungsstudien bei Patienten mit Infektionen durch KPC-produzierenden *K.pneumoniae* zeigen geringere Letalität bei Kombinationstherapie
- Review von 20 Beobachtungsstudien zeigt geringere Letalität in der Kombinationstherapiegruppe und Letalität wie bei unbehandelten Patienten in der Monotherapie-Gruppe
- Derzeit rekrutieren einige prospektiv-randomisierte Studien: Colistin Monotherapie versus Colistin-Carbapenem-Kombinationen
- MHK-Werte für Carbapeneme wichtig für Entscheidung
- Ideale Kombinationspartner für Carbapeneme – Tigecyclin, Polymyxine, Fosfomycin, Aminoglykoside – nicht klar
- Kombinationspartner für „Carbapenem-sparende Regime“ ebenfalls unklar

Nabarro LEB, Veeraraghavan B.: Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2015;34:2307-11



# THERAPIEEMPFEHLUNG BEI CARBAPENEMASEBILDENDEN ENTEROBACTERIALES

Pneumonie	Meropenem* plus Colistin	3x2g  Ladungsdosis: 9 – 12 Mio IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio IE alle 12h i.v.	7-14 Tage	III	A
	Colistin  plus Tigecyclin  ggf. plus Fosfomycin	Ladungsdosis: 9 – 12 Mio IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio IE alle 12h i.v.  Anfangsdosis: 200mg Danach 100mg alle 12h i.v.  3x8g	7-14 Tage	III	B
Sepsis	Meropenem* plus Colistin	3x2g  Ladungsdosis: 9 – 12 Mio IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio IE alle 12h i.v.	7-10 Tage	III	A
	Colistin  plus Fosfomycin ggf. plus Aminoglykosid	Ladungsdosis: 9 – 12 Mio IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio IE alle 12h i.v.  3x8g  hochdosiert als Einmalgabe	7-10 Tage	III	B

\*bei MHK  $\leq 8\text{mg/l!}$

# INCREMENT-STUDIE

- Retrospektive Kohortenstudie von 2004-2013 an 26 Kliniken in 10 Ländern
- Einschluss von 437 Patienten mit Blutstrominfektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (überwiegend *K. pneumoniae* mit KPC (86%))
- Definition von „appropriate“ Therapie als Therapie mit mindestens einer wirksamen Substanz innerhalb von maximal 5 Tagen nach BK-Entnahme, weitere Stratifizierung nach Monotherapie versus Kombinationstherapie
- Letalität bei „appropriate“ Therapie geringer als bei „inappropriate“ Therapie (38,5% vs 60,6%)
- Letalität Mono vs Kombi: Letalitätsbenefit nur in „high-mortality“-Stratum



# CEFTAZIDIM-AVIBACTAM IN DER KLINISCHEN PRAXIS: FALLSERIEN – 210 PATIENTEN

## Klinische Heilung

n		Erfolg, %
37	Shields et al., Clin Infect Dis 63: 1615-1616, 2016	59
60	King et al., Antimicrob Ag Chemother, 5/ 2017	65
38	Temkin et al., Antimicrob Ag Chemother, 1/ 2017	68
13	Shields et al., Antimicrob Ag Chemother, 5/ 2017	85

# PROSPEKTIVE MULTIZENTRISCHE BEOBACHTUNGSSTUDIE PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Vergleich Ceftazidim-Avibactam vs. Colistin bei Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae (CRACKLE Studie)

Patienten	n
Alle (Ø 61 J.)	137
- Bakteriämie	63 (46%)
- Pneumonie	30 (22%)
- Harnwegsinfekte	19 (14%)
- Wundinfektion	14 (10%)
- andere Infektionen	11 (8%)

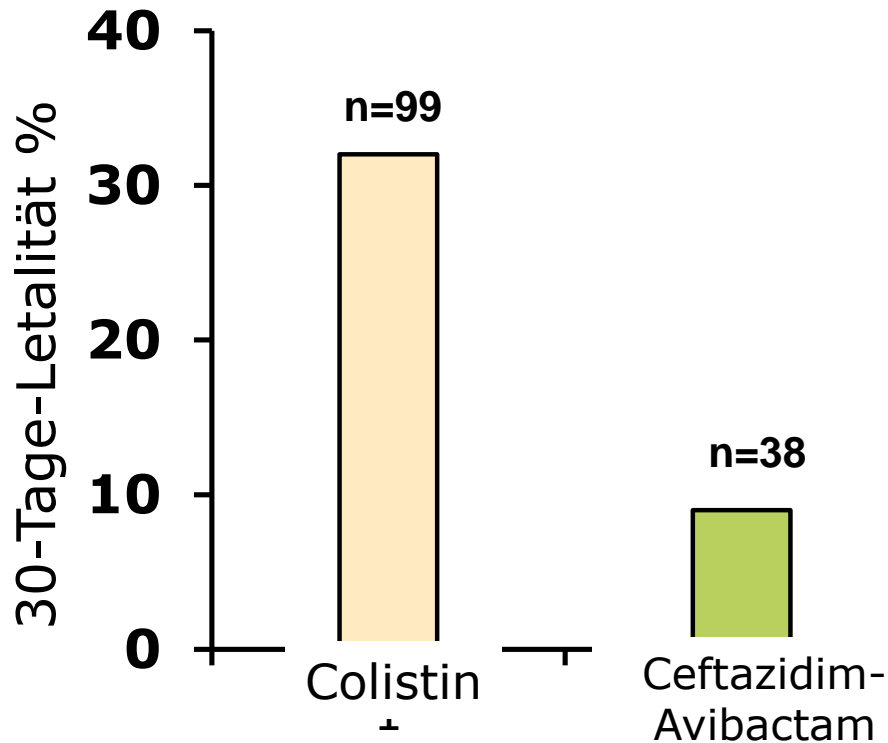
34% kritisch krank \*  
78% ITS- oder Notaufnahmepatienten\*  
31% immunsupprimiert und/oder Tumoranamnese  
23% COPD

\*zum Zeitpunkt der Kulturentnahme



# PROSPEKTIVE MULTIZENTRISCHE BEOBACHTUNGSSTUDIE ERGEBNISSE

Vergleich Ceftazidim-Avibactam versus Colistin bei Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae (CRACKLE Studie)



30-Tage-Letalität:  
32% Colistin vs.  
9% Ceftazidim-Avibactam

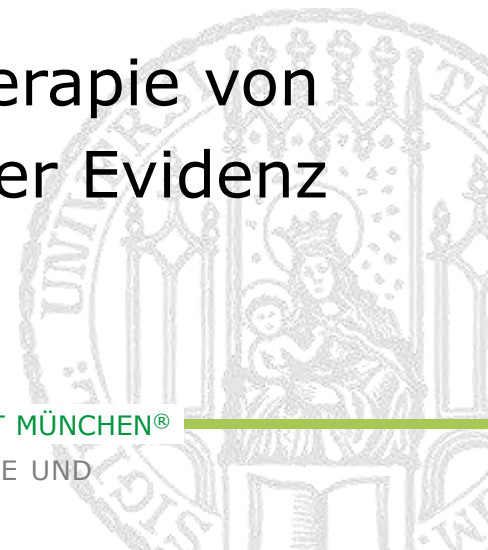
Van Duin et al., Clin Infect Dis, Epub September 2017





# FAZIT PEG-LEITLINIE PARENTERALE ANTIBIOTIKATHERAPIE

- Aufwändige, aber notwendige Entwicklung von der Expertenempfehlung zur S2k-Leitlinie
- Aufnahme und Einordnung der neuen Antibiotika
- Im deutschsprachigen Raum einzigartige Zusammenstellung von Therapiestandards für alle wesentlichen Infektionserregern
- Aufnahme von Empfehlungen für die Therapie von Infektionen durch „MRGN“ trotz limitierter Evidenz



VIELEN DANK FÜR IHRE  
AUFMERKSAMKEIT!

11.10.2018

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®  
KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND  
KRANKENHAUSHYGIENE

